琉球大学
大学院医学研究科・医学部・附属病院
研究概要

平成 30 年

Annual Report on Research Activity

by

Graduate School of Medicine, Faculty of Medicine,

and University Hospital,

University of the Ryukyus

2018

本書は，旧「琉球大学医学部研究概要」の名称を変更したものである。

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

A：ピアレビューを有する国際誌に掲載された原著論文や症例報告、国際誌に掲載されたreview article（査読の有無を問わない）や、版を重ね定評のある英文教科書の章（査読の有無を問わない）、など。

B： 査読のある和文誌に掲載された原著論文や症例報告，和文の学会誌や評価の確立した商業誌から依頼を受けて執筆した総説、和文教科書の章、など。論文が英語でも、査読のある和文誌に掲載された場合（琉球メディカルジャーナルなど）やピアレビューのある国際誌に掲載されても当該国際誌がインパクトファクターゼロの場合はBランクとする。

C： 査読のない雑誌（商業誌など）に掲載された原著論文や症例報告など。

目 次

大学院医学研究科，医学部，附属病院

システム生理学講座 …… 1
放射線診断治療学講座 …… 3
脳神経外科学講座 …… 21
眼科学講座 …… 34
育成医学講座 …… 41
耳鼻咽喉･頭頸部外科学講座 …… 51
精神病態医学講座 …… 66
先進ゲノム検査医学講座 …… 72
再生医学講座 …… 75
分子解剖学講座 …… 80
ゲノム医科学講座 …… 85
人体解剖学講座 …… 86
分子･細胞生理学講座 …… 93
薬理学講座 …… 96
胸部心臓血管外科学講座 …… 100
麻酔科学講座 …… 105
整形外科学講座 …… 113
腎泌尿器外科学講座 …… 134
顎顔面口腔機能再建学講座 …… 138
救急医学講座 …… 144
臨床薬理学講座 …… 148
医化学講座 …… 155
生化学講座 …… 157
腫瘍病理学講座 …… 161
細胞病理学講座 …… 168
衛生学･公衆衛生学講座 …… 171
法医学講座 …… 177
内分泌代謝･血液･膠原病内科学講座 …… 179
循環器･腎臓･神経内科学講座 …… 200
消化器･腫瘍外科学講座 …… 211
女性･生殖医学講座 …… 222
微生物学･腫瘍学講座 …… 252
細菌学講座 …… 258
寄生虫･免疫病因病態学講座 …… 264
皮膚科学講座 …… 268
免疫学講座 …… 281
感染症･呼吸器･消化器内科学講座 …… 285
ウイルス学講座 …… 307
臨床研究教育管理学講座 …… 309
形成外科学講座 …… 311
検査・輸血部 …… 314
医療情報部 …… 318
地域医療部 …… 319
周産母子センター …… 323
病理部 …… 340
光学医療診療部 …… 346
リハビリテーション部 …… 353
がんセンター …… 354
薬剤部 …… 358
血液浄化療法部 …… 363
臨床研究教育管理センター …… 368
診療情報管理センター …… 370

保健学科

疫学･健康教育学分野 …… 373
基礎看護学分野 …… 376
成人･がん看護学分野 …… 379
在宅･慢性期看護学分野 …… 382
老年看護学分野 …… 383
母性看護･助産学分野 …… 385
小児看護学分野 …… 389
国際地域保健学分野 …… 391
地域看護学分野 …… 396
精神看護学分野 …… 399
臨床心理・学校保健学分野 …… 401
生体代謝学分野 …… 402
分子遺伝学分野 …… 405
形態病理学分野 …… 406
病原体検査学分野 …… 409
生理機能検査学分野 …… 412
血液免疫検査学分野 …… 413
国際環境保健学分野 …… 417

附属実験実習機器センター …… 418

附属動物実験施設 …… 419

先端医学研究センター …… 421

受入研究費による研究課題

1. 日本学術振興会科学研究費補助金 …… 423
2. 厚生労働省からの受託研究 …… 435
3. 日本医療研究開発機構(AMED) …… 437
4. その他の公的機関からの研究費 …… 441
5. その他の民間機関からの研究費 …… 447

研究成果による産業財産権

出 願 ····· 452
取 得 ····· 453
ベンチャー企業の立ち上げ ····· 454

システム生理学講座

A. 研究課題の概要

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

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

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

TE は細胞内 Ca2+の過負荷や細胞内 Ca2+動態を擾乱する薬物の投与によりその発現が促進される。このことから心房性不整脈の背景には細胞内 Ca2+動態の擾乱が関与することが強く示唆された。

光学的測定法によるモルモット一次聴覚野の周波数バンド構造へのサリチル酸の影響（細川　浩、窪田道典、杉本俊二、堀川順生）

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

聴覚中心領域は，一次聴覚領（AI）と DC 野からなりそ，の広さを 0.5kHz-Band と 16kHz-Band の間隔を各領域の広さとしてサ，リチル酸付加後の領域の変化を調べた。付加前は左，聴覚領が右聴覚領より広いが付，加後時，間とともにその差が減少した。左聴覚領では，AI の広さが少し減少し，DC 野の広さが少し広くなる傾向が観察された。逆に、右聴覚領では A，I の広さが少し増加した。これらの変化が統計的に優位かどうかはこれから実験重ねて検討したい。また，付加後，FM 同調特性や繰り返し音特性が左右等しくなることとの関連性もこれから研究していきたい。

複合有用微生物抽出物（EM-X）に関する基礎医学研究（梁運飛）

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

B. 研究業績

国際学会発表

PI18001: Liang Y-F, Ke B. Visualization and precise intervention of preclinical tumor. Collection of 2018 World Natural Medicine Forum. Qinhuangdao, China. 2018.11; p57-62.

国内学会発表

PD18001: 酒井哲郎　cMOS イメージセンサーと吸光型膜電位感受性色素を用いた摘出心房標本における異常自動能発言の時空空間パターンの可視化　第 95 回日本生理学会大会　2018 年 3 月　香川県　高松市

PD18002: 酒井哲郎　ラット摘出心房標本に誘発した頻拍性不整脈(tachycardia-like excitation: TE)の光学的膜イメージングによる興奮伝播パターンの可視化：これまでの総括　第 69 回西日本生理学会　2018 年 10 月　福岡県　北九州市

PD18003: Hosokawa Y, Kubota M, Sugimoto S, Horikawa J: Salicylate-induced changes of the tonotopy map in the primary auditory cortex of guinea pigs observed by optical recording.auditory cortex of guinea pigs observed by optical recording. J Physiol Sci 68 (Suppl. 1): S128, 2018

PD18004: 柯彬, 梁運飛：mRNA 発現解析検査による癌の未病（亜健康）状態の可視化への試み（第一報）. 第 25 回日本未病システム学会学術総会抄録集. 61. 2018.10.（日本・東京）

その他の刊行物

MD18001: 細川　浩、杉本俊二、堀川純正：サリチル酸過剰投与によるモルモット一次聴皮質の繰返し音応答変化　日本音響学会聴覚研究会資料　Vol.48, No.2, H-2018-37, 41-44, 2018

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. 間質性肺炎患者の予後予測因子としてのフェーズコントラスト MRI による肺血行動態評価(土屋奈々絵, 山城恒雄, 村山貞之)

フェーズコントラスト法とは非造影で血流を画像化できる MRI 撮影のひとつである(以下 PC-MRI)。血流の位相のずれを信号強度の変化として描出でき，血流速度や血流量といった血行動態を示す具体的な量や数値を測定できる。PC-MRI による肺血行動態評価は肺高血圧症の診断に有用である。間質性肺炎は肺の間質が線維化することで肺容量が徐々に低下し，ガス交換が障害され，呼吸機能低下をきたす慢性肺疾患である。間質性肺炎は 2 次的に肺高血圧症を合併することがあり，著しく予後を悪化させる。我々は PC-MRI を使って間質性肺炎では肺高血圧の有無にかかわらず，肺血流量が減少していることを証明したが，その病態や予後に及ぼす影響に関しては明らかとなっていない。そこで，PC-MRI 検査後に患者を追跡調査し，PC-MRI での肺血流解析が予後予測に役に立つか調べたところ，肺血流量低下が独立した死亡の予測因子であることが示された。海外英文雑誌に投稿中である。

2. 肺高血圧症に対する phase-contrast MRI による治療効果判定法確立の多施設共同前向き探索的試験(土屋奈々絵, 伊藤純二, 椿本真穂, 山城恒雄, 村山貞之)

本研究では肺高血圧症患者に対する治療効果の指標に，PC-MRI が有用であるかを検討する。すなわちエンドセリン-1 などによる薬物療法など難病である肺高血圧症に対して現在行われている治療の前後に PC-MRI を行い，得られる指標が肺高血圧症患者の治療効果の指標として有効であるかを多施設共同研究として検討する。現在症例を蓄積中である。

3. 320 列 CT スキャナーを用いた胸部 CT の研究(山城恒雄, 椿本真穂, 徐妍妍, 村山貞之)

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

ACTIve Study では，参加の施設が共同し，AIDR3D を使用しての胸部 CT の画質改善･低線量化に関して精力的に研究を行っている。平成 30 年度の研究成果として，自由呼吸下の胸部 4DCT「呼吸ダイナミック CT」を最先端の 4DCT 用のワークステーション(PhyZiodynamics, ザイオソフト社)で解析し，通常は心臓イメージングで用いられるストレイン測定を呼吸ダイナミック CT に応用し，COPD 患者における呼吸運動の不均一性を示すことに成功した。本研究は平成 30 年末に国際的な医学雑誌より出版された(Xu Y, Yamashiro T, et al. Strain measurement on four-dimensional dynamic-ventilation CT: quantitative analysis of abnormal respiratory deformation of the lung in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14(1): 65-72)。

また，呼吸器外科の術前精査の一環として，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の多施設共同研究も，山城を研究代表者として症例の収集が進んでいる。

4. 超高精細 CT スキャナーを用いた頚胸部 CT の研究(山城恒雄, 冨田隼人, 森田有香, 伊藤純二, 徐妍妍, 椿本真穂, 村山貞之)

平成 29 年 8 月 1 日より，3 台目の CT スキャナーとして琉球大学医学部附属病院で稼働を開始した超高精細 CT(Aquilion Precision, キャノンメディカルシステムズ

社)は，世界で8番目に当院に導入され，従来機の半分のサイズの検出器を備え，2倍以上の空間分解能を誇る最先端のCTスキャナーである。当院での稼働開始後，速やかに胸部領域と頚部領域で臨床研究に着手し，①超高精細モードでの，ワークステーションを用いた気管支抽出能の向上,②中内耳CTにおける耳小骨など微細な構造物の視認性の向上,③頚部CTアンギオにおけるワークステーションを用いた末梢動脈の描出能の向上，等に関して研究を進めている。耳小骨等の描出能の向上に関しては，平成31年2月にヨーロッパ放射線会議(European Congress of Radiology)で研究成果を発表した(Yamashiro T, et al. Ultra-high-resolution CT for temporal bone imaging: a comparison to cone-beam CT)。これらの研究成果は今後も各種学会での発表，および海外学術雑誌での論文発表を行う予定である。

5 胎盤ポリープのマルチモダリティ画像(伊良波裕子，村山貞之)

産後遅発性に生じる子宮出血あるいは流産後出血の主要原因である胎盤ポリープやその他の関連疾患について，エコー/CT/MRI/血管造影といった画像の特徴から治療戦略まで系統的にレビューした。この結果は第102回北米放射線学会にて発表した。

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

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

7. 産科出血に対する子宮動脈塞栓術の妊孕性に与える影響についての後ろ向きコホート研究(渡口真史，伊良波裕子，村山貞之)

背景，目的：産婦人科の性器出血に対して，子宮動脈塞栓術(UAE)は妊孕能温存を考慮する上で，必要な治療法であるが，一定の割合で，子宮内膜炎や卵巣機能廃絶を合併することが知られており，将来の妊娠，出産に際して，流産の増加や癒着胎盤などの妊娠合併症の増加が報告されている。さらに，将来挙児を希望する患者，とりわけ不妊治療を行う者にとっては，これらの合併症が今後の不妊治療の成果に大きく影響する。

一般的に，UAE後の合併症に関しては，子宮筋腫に対するUAEを背景にした報告が多く，挙児希望例や，不妊治療中の患者におけるデータは特に不十分である。当院においては不妊治療患者の流産後の違残胎盤等に対して，比較的多くUAEが行われている現状がある。さらにはUAEの手技内容に関する検討はこれまでに報告されておらず，不妊治療中のデータや手技内容に関する新しい知見が得られれば，これらは患者にとって非常に有益である。
このような背景から，UAE後の合併症について，臨床的背景と手技内容に踏み込んで検討し，さらに，その後の妊孕能に与える影響についても，不妊治療中の患者にも焦点をあてて後方視的に解析を行った。

この研究は全数調査であり，UAEの画像が確認でき，且つ電子カルテ等に臨床情報が記載されている患者全員を抽出する後ろ向きコホート研究である。産後出血に関しては，本島南部の患者は今回調査対象とした2つの病院に集約されること，過去に当院のみで同様の疾患を対象として評価を行った経験から約60例が対象となる見込みである。

現在までに，おおよそのデータ収集と解析が終了したので以下に結果を示す。

当院および県立南部医療センターにて2008年から2017年に施行された産婦人科出血にて緊急動脈塞栓術が施行された症例を元に，年齢や大量出血の有無等の臨床背景，子宮動脈の塞栓深度や子宮卵巣吻合の血流の低下の血管造影所見を調査した。Primary outcomeとして，術後急性期の子宮内膜炎や卵巣機能低下を，Secondary outcomeとして，挙児希望患者の妊娠や流産，妊娠時や

出産時の合併症について調査した。有意水準は 5%とした。

結果：対象は子宮動脈塞栓術が施行された 62 例, 59 人の患者である。挙児希望は 23 人で, 不妊治療中の患者が 10 人含まれている。平均年齢は 34.1 歳(17 歳から 49 歳), UAE 施行前の大量出血は 27 例であった。子宮内膜症の発生は 10 例, 卵巣機能低下は 2 例であった。臨床的成功は 59/62 例(95.1%)。術後合併症で子宮内膜炎が 10 例(16.1%), 卵巣機能廃絶が 2 例(3.2%)に生じた。子宮動脈の塞栓深度と合併症の発生に相関はなく(r=-0.16), 大量出血の有無と子宮内膜炎の発生に有意差があった(P=0.014)。挙児希望があったのは 23 人でその内 10 人が不妊治療を受けていた。UAE 後, 挙児希望の 23 人中 16 人が妊娠し(69.6%)出産に至ったのは 10 人(43.5%), 内 4 人は出産時に癒着胎盤や帝王切開時の高度癒着を伴った。流産を経験したのは 9 人(37.5%)。不妊治療患者 10 人中, 4 人が出産に至った(40%)が, 内 3 人は出産時に癒着胎盤等を合併した。5 人(50%)が流産を経験した。

結論：大量出血の症例で子宮内膜炎の発症が多く, 塞栓深度との相関はなかったが。子宮動脈塞栓後の出産では 40%に癒着胎盤や帝王切開時の高度癒着を伴った。また, 不妊治療中の患者においては 40%が出産に至ったが, 出産時合併症が 75%と多かったが, 症例数が少なく, 塞栓深度についても今後の症例数の蓄積が望まれる。

本研究は現在, 執筆が完了し, 論文投稿中である。

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

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

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

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

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

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

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

慢性腎臓病における腎線維化は腎機能の予後と相関しており, 腎線維化の診断と定量化は重要である。腎線維化の定量的評価は腎生検しかないが, 病勢のモニターには適していない。臨床的にも, 腎生検に代わる腎線維化の低侵襲的定量評価は喫緊の重要課題である。核磁気共

鳴画像(MRI: magnetic resonance imaging)のT1ρ値，拡散強調像による apparent diffusion coefficient (ADC)値は線維化のバイオマーカーとして有用な可能性がある。また，テクスチャー解析による特徴量も画像による有望な定量的評価法である。MRI による定量的評価と腎摘出標本の病理組織による腎線維化のグレードや比率とを対比させれば，信頼性の高い定量的評価法が明らかになるのではないかと考えられる。本研究の目的は MRI による低侵襲的な腎線維化の定量的評価法を確立することである。

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

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

11. FDG-PET/CT より得られる SUV 値と CT テクスチャー解析の各種特徴量を用いた肺腺癌，扁平上皮癌の鑑別の検討(友利由佳理，冨田隼人，椿本真穂，山城恒雄，石神康生，村山貞之)

先行研究にて，画像所見からは鑑別が難しい直径 3cm 以下の充実性肺腺癌と肺扁平上皮癌で，FDG-PET/CT における SUVmax と CT ヒストグラム解析の尖度が，扁平上皮癌で有意に高いことと，この両者に正の相関があることが判明している。この結果から，CT 画像の解析(CT radiomics analysis)が肺癌組織型の鑑別に有用であること，CT 画像の解析から得られる結節内部の特徴量(CT radiomics features)が SUVmax に影響を与えている可能性が示唆された。そこで，CT 値の統計学的解析のみならず，パターン認識に敏感なテクスチャー解析を行い，肺癌組織型の鑑別に有用かどうか調べた。また，組織型別に CT radiomics features と SUVmax の相関関係を比べ，肺結節内部の特徴と SUVmax の関連について考察した。

対象は，肺充実性腫瘍に対し 2015 年 7 月から 2016 年 12 月までの期間に，琉球大学医学部附属病院で FDG-PET/CT を撮影した症例のうち，直径 3cm 以下で組織学的に肺扁平上皮癌あるいは肺腺癌であることが証明された 40 例(腺癌 n=22，扁平上皮癌 n=18)を後方視的に解析した。

画像解析のうち，CT radiomics features はオープンソフトウェアである LIFEx(https://lifexsoft.org/)を用いて各特徴量を算出した。SUVmax は診断用商用ソフトウェアである Syngo via VB10(Siemens Healthcare, Germany)を用いて算出した。

症例を腺癌群，扁平上皮癌群に分け，各変数について群間比較を行った。各変数の診断能については受信者動作特性(ROC)解析を用いて評価した。また，両者の相関については Spearman の順位相関分析にて求めた。

結果は，2 群間の比較で CT radiomics features17 項目中 10 項目に有意差を認めた。ROC 解析で求めた各特徴量の ROC 曲線下面積(AUC)は，平均 CT 値で 0.77 と最も高い診断能を示した。CT radiomics features と SUVmax の相関の検討では，腺癌で Shape_Volume, Shape_Compacity，扁平上皮癌で Histogram_Entropy_log2, GLCM_Contrast, GLCM_Dissimilarityt が SUVmax と強い相関(0.7<|ρ|<1)を示した。

これらの結果から，CT radiomics features は充実性肺腺癌と扁平上皮癌の鑑別に有用であることが示された。CT 検査の普及率は非常に高いため，臨床利用が期待される。また，腺癌と扁平上皮癌では SUVmax と相関する CT radiomics features は異なっており，SUVmax の値は肺結節の内部性状にも影響されると考えられた。

12. Contrast-Enhanced (CE) Boost 画像による頭蓋内小動脈の描出能の検討(與儀彰，比嘉大地，中俣彰裕，伊藤純二，奥間政寿，與儀聡子，村山貞之)

CE Boost は，造影 CT から単純 CT を差分して造影成分画像を作成し，再び造影 CT に加算することで造影成分を強調する手法である。本研究の目的は，頭部 CTA 画像，CE Boost 処理を施した頭部 CTA 画像(CEB 画像)の両者で脳動脈の描出能を評価し，CE Boost による脳動脈描出脳

の改善の有無について検討することである。2017 年 10 月～2018 年 8 月に当院の超高精細 CT(Aquilion Precision, Canon Medical Systems, Japan)にて頭部 CTA が施行された 9 例を対象とした。頭部 CTA 撮影後に CE Boost 処理を施し, CEB 画像を作成した。2 名の神経放射線科医が, 無作為に症例を抽出し, 両側の眼動脈, 前脈絡動脈, 外側レンズ核線条体動脈, 内側レンズ核線条体動脈, 視床穿通動脈の末梢の描出を合議にて視覚評価(5-point-scale)した。得られた元画像群, CEB 画像群の結果を, Wilcoxon signed-rank test にて比較したところ, 末梢の描出においては, 両側眼動脈にて CEB 群で有意に高評価を示した(右：$p<0.03$, 左：$p<0.02$)。本研究は第 48 回神経放射線学会にて発表した。今後は英文誌に投稿する予定である。

13. 超高精細 CT 装置での頭部 CT アンギオグラフィにおける細動脈の描出能の検討(與儀彰, 比嘉大地, 中俣彰裕, 與儀聡子, 伊藤純二, 村山貞之)

本研究は, 超高精細 CT(Aquilion Precision, キャノンメディカルシステムズ社)における穿通枝の描出脳の検討するものである。対象患者は, 平成 29 年 10 月から, 脳動脈瘤の精査, 基底核領域と離れた部位の脳腫瘍(円蓋部髄膜腫など)の術前精査など, 穿通枝に影響を及ぼさない疾患にて, 超高精細 CT と従来の高精細 CT(Acquilion ONE, キャノンメディカルシステムズ社)の両方で施行された患者とし, 同一患者で施行された 2 種類の頭部 CTA 画像(超高精細 CT, 高精細 CT)とする。両者とも同様の逐次近似処理によるノイズ低減を行い, MIP 処理にて 3 方向の画像を作成する。この 2 群の画像を用いて前脈絡動脈, 眼動脈, 後交通動脈, 内側および外側レンズ核線条体動脈, 視床穿通動脈の描出力を評価する。2 名以上の放射線科医が独立して盲検的に視覚評価(5-point scale)を行ったところ, 各穿通枝の描出に改善を認めた(p *values* < 0.03)。結果は, 第 78 回日本医学放射線学会総会(2019 年 4 月), 第 56 回北米神経放射線学会で発表した。今後, 英文誌に投稿予定である。

14. 3T MRI による健常超高齢者の脳機能解析(與儀彰, 比嘉大地, 中俣彰裕, 與儀聡子, 村山貞之, 波平幸裕, 渡嘉敷崇)

当科は第 3 内科による「沖縄と米国オレゴン州における超高齢者の生活習慣および栄養に関する比較研究(縦断・横断研究)」に分担研究者として参加しており, 本研究はその一環として行われている。認知症に関わる要因は多岐に渡り, 発症予防のため生活習慣および栄養に関して多面的な評価が必要となる。2007 年と 2011 年の先行研究の参加者に継続調査が施行された。今回は 3T MR 装置を用い, 3D-T1WI(SPGR), 拡散テンソル画像(DTI), 3D-pCASL, 安静時脳機能 MRI の撮影を行っており, 約 130 名の健常高齢者に対して MR 検査を施行している。その他の主要評価項目として認知機能検査(MMSE, CDR-J, MoCA-J, GDS 等)のほか, 理学所見, 血液検査, フローサイコメトリーも施行されている。これらのデータをもとに, 解剖学的・機能的脳結合や微小脳循環と, 認知機能をはじめとする各種パラメーターとの関係を探索的に検討する。研究成果は日本医学放射線学会, 日本神経放射線学会, 北米神経放射線学会などで発表していく予定である。

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

することで PD と APS 患者の生活の質の維持に貢献できると考えられ，医療資源の適切な利用にもつながると期待できる。

【放射線腫瘍学部門】

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

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

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

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

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

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

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

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

5.再発骨転移による転移性脊髄圧迫症候群(MSCC)に対する動注化学塞栓療法(TACE)の検討(平安名常一，牧野航，

渡口真史，有賀拓郎，石川和樹，前本均，草田武朗，伊藤純二，伊良波裕子，村山貞之）

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

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

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

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

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

8. 子宮頸癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の臨床適用に向けた研究(有賀拓郎，石川和樹，山城恒雄)

IMRT は，全骨盤照射によるリスク臓器(OAR)線量軽減を，Target volume(TV)内の線量を損なうことなく達成することが期待できる高精度放射線治療法である。子宮頸癌根治照射における IMRT の臨床適用に向けた準備を引き続き進めている。平成 28 年は子宮の移動等に際して設定するべきマージン量を算出し，論文化した。現在は根治治療にともなう導入の準備と並行して JCOG1408 に参加し，子宮頚癌術後照射の IMRT の導入に際する実地試験を行っているとともに，リスク臓器の閾値線量同定のために研究を開始しており，科研費を取得した。本年度はリスク臓器のうち，骨の被曝線量と骨折に関して相関を解析し，現在論文投稿中である。

9. 早期肺癌に対する体幹部定位照射における肺炎のリスク因子の同定(有賀拓郎)

当科では 2012 年より早期肺癌に対して定位照射を行っている。平成 30 年度は特に肺炎の発生リスクに関するリスク因子の解析を行い，一部の肺線量指標が grade2 以上の肺炎発生の予測因子になりえることを発見した。

現在学会発表，論文作成を予定している。

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

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

本研究では，Presicionにおける反復計算回数の妥当性を検討した。

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

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

本研究では，反復計算回数を増加することにより，PTVの線量集中性が向上しOARの線量を低減されることが示された。

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

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

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

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

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

現在第32回放射線腫瘍学会での発表予定･論文投稿作業中である。

B. 研究業績

著書

BI18001:

BD18001: 與儀彰: ヘルニア･シフト. 画像診断から絞り込む！やさしくスッキリ教えます, 山田惠(編), 116-121, 羊土社, 東京, 2018. (B)

原著

OI18001: Ishigami K, Nishie A, Asayama Y, Ushijima Y, Takayama Y, Okamoto D, Fujita N, Yoshizumi T, Harimoto N, Ohtsuka T, Nakata K, Honda H. The prevalence of transpancreatic common hepatic artery and coexisting variant anatomy. Clin Anat 31: 598-604, 2018. doi: 10.1002/ca.22957. (A)

OI18002: Tsubakimoto M, Yamashiro T, Tsuchiya N, Okada M, Maehara H, Kitsukawa K, Murayama S. MRI findings and demographics of elastofibroma dorsi: assessment of diffusion-weighted imaging and contrast enhancement patterns. Acta Radiol 59: 709-715, 2018. doi: 10.1177/0284185117732099. (A)

OI18003: Tsubakimoto M, Yamashiro T, Tamashiro Y, Murayama S. Quantitative CT density histogram values and standardized uptake values of FDG-PET/CT with respiratory gating can distinguish solid adenocarcinomas from squamous cell carcinomas of the lung. Eur J Radiol 100: 108-115, 2018. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.01.021. (A)

OI18004: Kusada T, Toita T, Ariga T, Maemoto H, Hashimoto S, Shiina H, Kakinohana Y, Heianna J, Nagai Y, Kudaka W, Aoki Y, Murayama S. Computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervical cancer: correlations between dose-volume parameters and clinical outcomes. J Radiat Res 59: 67-76, 2018. doi: 10.1093/jrr/rrx065. (A)

OI18005: Tomita H, Yamashiro T, Matsuoka S, Matsushita S, Nakajima Y. Correlation between heart size and emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease: CT-based analysis using inspiratory and expiratory scans. Chron Respir Dis 15: 272-278, 2018. doi: 10.1177/1479972317741896. (A)

OI18006: Hashimoto M, Nagatani Y, Oshio Y, Nitta N, Yamashiro T, Tsukagoshi S, Ushio N, Mayumi M, Kimoto T, Igarashi T, Yoshigoe M, Iwai K, Tanaka K, Sato S, Sonoda A, Otani H, Murata K, Hanaoka J. Preoperative assessment of pleural adhesion by Four-Dimensional Ultra-Low-Dose Computed (A)

Tomography (4D-ULDCT) with Adaptive Iterative Dose Reduction using Three-Dimensional processing (AIDR-3D). Eur J Radiol 98: 179-186, 2018. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.11.011.

OI18007: Matsuoka S, Kotoku A, Yamashiro T, Matsushita S, Fujikawa A, Yagihashi K, Nakajima Y. Quantitative CT evaluation of small pulmonary vessels in patients with acute pulmonary embolism. Acad Radiol 25: 653-658, 2018. doi: 10.1016/j.acra.2017.11.013. (A)

OI18008 Nagatani Y, Moriya H, Noma S, Sato S, Tsukagoshi S, Yamashiro T, Koyama M, Tomiyama N, Ono Y, Murayama S, Murata K. Association of focal radiation dose adjusted on cross sections with subsolid nodule visibility and quantification on computed tomography images using AIDR 3D: Comparison among scanning at 84, 42, and 7 mAs. Acad Radiol 25: 1156-1166, 2018. doi: 10.1016/j.acra.2018.01.024. (A)

OI18009: Onoe R, Yamashiro T, Handa H, Azagami S, Matsuoka S, Inoue T, Miyazawa T, Mineshita M. 3D-measurement of tracheobronchial angles on inspiratory and expiratory chest CT in COPD: Respiratory changes and correlation with airflow limitation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 13: 2399-2407, 2018. doi: 10.2147/COPD.S165824. (A)

OI18010: Diaz AA, Maselli DJ, Rahaghi F, Come CE, Yen A, Maclean ES, Okajima Y, Martinez CH, Yamashiro T, Lynch DA, Wang W, Kinney GL, Washko GR, San José Estépar R. Pulmonary vascular pruning in smokers with bronchiectasis. ERJ Open Res 4: 00044, 2018. doi: 10.1183/23120541.00044-2018. (A)

OI1811: Nagatani Y, Hashimoto M, Nitta N, Oshio Y,_Yamashiro T, Noma S, Sato S, Tsukagoshi S, Moriya H, Kimoto T, Igarashi T, Ushio N, Sonoda A, Otani H, Hanaoka J, Murata K. Continuous quantitative measurement of the main bronchial dimensions and lung density in the lateral position by four-dimensional dynamic-ventilation CT in smokers and COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 13: 3845-3856, 2018. doi: 10.2147/COPD.S178836. (A)

OI1812: Ikushima H1, Wakatsuki M, Ariga T, Kaneyasu Y, Tokumaru S, Isohashi F, Ii N, Uno T, Ohno T, Arisawa K, Toita T. Radiotherapy for vaginal cancer: a multi-institutional survey study of the Japanese Radiation Oncology Study Group. Int J Clin Oncol. 23: 314-320, 2018. doi: 10.1007/s10147- (A)

017-1205-z.

OI1813: Harada K, Igaki H, Abe E, Ariga T, Hayashi N, Kanemoto A, Komiyama T, Matsumoto Y, Nakano T, Onimaru R, Saito H, Sumi M, Tago M, Tanaka K, Maebayashi K, Aoyama H; Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) Working Subgroup for Neurological Tumors. Present clinical practices of stereotactic irradiation for metastatic brain tumors in Japan: results of questionnaire survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) working subgroup for neurological tumors. Int J Clin Oncol 23: 1015-1022, 2018. doi: 10.1007/s10147-018-1313-4. (A)

症例報告

CI18001:

CD18001: 森田有香, 神谷武志, 宮嵜治, 村山貞之: 画像診断 今月の症例 BCG 骨髄炎(の疑い). 小児科臨床 71: 1185-1189, 2018. (C)

総説

RI18001: Iraha, Y, Okada M, Toguchi M, Azama K, Mekaru K, Kinjo T, Kudaka W, Aoki Y, Aoyama H, Matsuzaki A, Murayama S. Multimodality imaging in secondary postpartum or postabortion hemorrhage: retained products of conception and related conditions. Japanese Journal of Radiology 36: 12-22, 2018. doi: 10.1007/s11604-017-0687-y. (A)

RI18002: Tsuchiya N, van Beek EJR, Ohno Y, Hatabu H, Kauczor HU, Swift A, Vogel-Claussen J, Biederer J, Wild J, Wielpütz MO, Schiebler ML. Magnetic resonance angiography for the primary diagnosis of pulmonary embolism: A review from the international workshop for pulmonary functional imaging. World J Radiol 10: 52-64, 2018. doi: 10.4329/wjr.v10.i6.52. (A)

RD18001: 石神康生, 西江昭弘, 浅山良樹, 本田浩: 所見から進める膵腫瘍の鑑別 嚢胞性膵腫瘤: 主膵管との交通を示すもの. 臨床画像 34: 674-685, 2018. (B)

RD18002: 山城恒雄: Aquilion Precision だけが写すもの(中内耳・胸部). INNERVISION 33: 20-21, 2018. (B)

RD18003: 山城恒雄: 超高精細 CT 序論: 臨床使用での経験を踏まえて. 映像情報 Medical 50: 108-111, 2018. (B)

RD18004: 山城恒雄: 胸部 4D-CT「呼吸ダイナミック CT」. 呼吸臨床 2: e00056, 2018. (B)

RD18005: 土屋奈々絵, 伊藤純二, 村山貞之: 肺高血圧症の MRI. 別冊 Bio Clinica: 慢性炎症と疾患 7: 113-117, 2018. (B)

RD18006: 土屋奈々絵, 伊藤純二, 村山貞之: 肺高血圧症の MRI. Precision Medicine 2: 229-233, 2018. (B)

RD18007: 村山貞之: ちょっと悩む画像検査のプロトコール 序説. 画像診断 38: 1345, 2018. (B)

RD18008: 安座間喜明, 伊良波裕子, 村山貞之: [女性の下腹部痛:画像診断と IVR] 妊産婦の腹部救急(産科疾患を除く)(解説/特集). 臨床画像 34: 440-448, 2018. (B)

RD18009: 渡口真史, 高良博明, 村山貞之: [救急放射線診断へのアプローチ] 腹部/急性腹症 診断の進め方 消化管出血. 臨床画像 34: 192-193, 2018. (B)

RD18010: 土屋奈々絵, 村山貞之: [実地医家のための画像診断実践ガイド] 胸部 腫瘍 良性結節. Medical Practice 35 臨増: 107-111, 2018. (B)

RD18011: 與儀彰:可逆性脳血管攣縮症候群(reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS)-画像所見を中心に-. 沖縄県医師会報 54: 352-354, 2018. (B)

RD18012: 森谷浩史, 山城恒雄, 永谷幸裕, 村松駿, 銘苅ひより, 牛尾哲敏, 長田剛, 塚越伸介: 呼吸動態 CT に表示される構造物には呼吸位相が反映されている. 臨床放射線 63: 21-33, 2018. (B)

国際学会発表

PI18001: Yonamine E, Iraha Y, Matayoshi T, Murayama S. Thoracoabdminal Actinomycosis: What Should the Radiologist know? 104rd Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago. USA. 2018.

PI18002: Yogi A, Yogi S, Murayama S, Iraha Y. MR findings of meninginoma: Radiologists can help inform neurosurgeons of more than lcation, signal changes, and contrast-enhancement. 104rd Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago, USA. 2018.

PI18003: Iraha Y, Morita Y, Matayoshi T, Yonamine E, Tamashiro Y, Murayama S. Primary lymphoma of the female genital tract. 104rd Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago, USA. 2018.

PI18004: Yamashiro T, Xu Y, Moriya H, Tsubakimoto M, Murayama S. Hyperinflated lungs compress the heart during expiration in COPD on dynamic-ventilation CT. 114th International Conference of the American Thoracic Society. San Diego, USA. 2018.

PI18005: Yamashiro T. 4-dimensional chest CT under free breathing: The advantages of dynamic-ventilation CT for novel thoracic imaging. 17th Asian-Oceanian Congress of Radiology. Mumbai, India. 2018.

PI18006: Yamashiro T. New diagnosis using ultra-high resolution CT scanner 'Aquilion Precision': Advantages in temporal bone and chest imaging. 48th Sao Paulo Radiological Meeting (Jornada Paulista de Radiologia). Sao Paulo, Brazil. 2018.

PI18007: Yamashiro T. Lung cancer screening in Japan. 74th Korean Congress of Radiology. Seoul, Korea. 2018.

PI18008: Yamashiro T. Imaging in COPD. 74th Korean Congress of Radiology. Seoul, Korea. 2018.

国内学会発表

PD18001: Heianna J, Makino W, Ariga T, Toguchi M, Kusada T, Ito J, Shina H, Iraha Y, Azama K, Murayama S. Therapeutic results of intra-arterial chemoradiotherapy for symptomatic bulky lymph node metastasis: initial experience. 第77回日本医学放射線総会. 横浜. 2018.

PD18002: 石神康生: 嚢胞性膵腫瘍の画像診断. 第54回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 福岡. 2018.

PD18003: 與儀彰: 結節性硬化症のあまり知られていない画像所見. 第54回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 福岡. 2018.

PD18004: 石神康生, 西江昭弘, 浅山良樹, 牛島泰宏, 柿原大輔, 藤田展宏, 森田孝一郎, 石松慶祐, 髙尾誠一朗, 本田浩, 持留直希, 大塚隆生, 吉住朋晴.
膵mucinous non-neoplastic cystの画像所見. 第186回日本医学放射線学会九州地方会. 長崎. 2018.

PD18005: 山形航，安座間喜明，伊良波裕子，伊藤純二，渡口真史，平安名常一，村山貞之：腎血管筋脂肪腫に対する動脈塞栓術-当院での経験を踏まえて-．第186回日本医学放射線学会九州地方会．長崎．2018.

PD18006: 豊平大輔，草田武朗，牧野航，金城優志，椎名秀樹，有賀拓郎，垣花泰政，平安名常一，戸板孝文，村山貞之：FDG-PET/CTが病変残存の推定に有効であった子宮頸癌局所遺残の 1 例．第 186 回日本医学放射線学会九州地方会．長崎．2018.

PD18007: 與那嶺恵里，伊良波裕子，村山貞之，又吉隆：骨盤内放射菌症の3症例．第187回日本医学放射線学会九州地方会．熊本．2018.

PD18008: 伊藤純二，與儀彰，村山貞之，崎間洋邦：延髄胚腫の一例．第187回日本医学放射線学会九州地方会．熊本．2018.

PD18009: 草田武朗，有賀拓郎，石川和樹，牧野航，金城優志，垣花泰政，平安名常一，村山貞之：当院における癌性髄膜炎に対する全脳照射の治療成績．第187回日本医学放射線学会九州地方会．熊本．2018.

PD18010: 牧野航，平安名常一，有賀拓郎，草田武朗，石川和樹，垣花泰政，村山貞之：口腔癌における術前動注化学放射線療法と術後全身化学放射線療法の治療成績の比較．日本放射線腫瘍学会第31回学術大会．京都．2018.

PD18011: 金城優志，垣花泰政，牧野航，草田武朗，有賀拓郎，平安名常一，村山貞之：校正曲線の簡略化．日本放射線腫瘍学会第31回学術大会．京都．2018.

PD18012: 有賀拓郎：Borderline resectable pancreatic cancerに対する術前化学療法の初期経験．日本放射線腫瘍学会第31回学術大会．京都．2018.

PD18013: Kinjyo M. Kakinohana Y, Makino W, Shiina H, Kusada T, Ariga T, Heianna J, Murayama S. Ananalysis of a systematic error of point dose measurements in IMRT verification. 第115回日本医学物理学会学術大会．横浜．2018.

PD18014: 森田有香，伊良波裕子，村山貞之：卵巣血管平滑筋腫の1例．第32回日本腹部放射線学会．鎌倉．2018.

PD18015: 森田有香，伊良波裕子，新田迅，吉田朝秀，村山貞之：胎児期に増大した縦隔リンパ管腫に対してEXITを施行した一例．第54回日本小児放射線学会学術集会．東京．2018.

PD18016: Azama k, Iraha Y, Ito J, Toguchi M, Heianna J, Ganaha F, Murayama S. Transcatheter embolization for varicocele: A report of two cases. 第47回日本IVR学会総会. 東京. 2018.

PD18017: 伊藤純二. 耳介動静脈奇形に対して血管内治療を行った3症例. 第15回日本血管腫血管奇形学会学術集会. 大阪. 2018.

PD18018: 伊藤純二, 大田有可, 渡口真史, 伊良波裕子, 平安名常一, 木下亮, 我那覇文清, 村山貞之: 非観血的に治療しえた腹腔動脈狭窄を伴う膵十二指腸動脈瘤の一例. 第15回九州IVR研究会. 福岡. 2018.

PD18019: 渡口真史, 伊良波裕子, 村山貞之: 当院における症候性子宮筋腫に対するUAEの初期経験. 第15回九州IVR研究会. 福岡. 2018.

PD18020: 村山貞之: 色々な肺水腫: 病態生理と画像の特徴. Meet the Expert. 京都. 2018.

PD18021: 村山貞之: 呼吸器機能画像 -琉球大学及び多施設での研究成果-. 第15回岡山アドバンスドイメージングセミナー. 岡山. 2018.

PD18022: 山城恒雄, 森谷浩史, 椿本真穂, 村山貞之. 呼吸ダイナミックCTによる呼吸運動の連続的解析: COPDにおける肺葉間の運動不均一性の観察. 第10回呼吸機能イメージング研究会学術集会. 大阪. 2018.

PD18023: 徐妍妍, 山城恒雄, 森谷浩史, 椿本真穂, 村山貞之: 呼吸ダイナミックCTを用いた慢性閉塞性肺疾患における心臓断面積の呼吸時変化の検討. 第10回呼吸機能イメージング研究会学術集会. 大阪. 2018.

PD18024: 山城恒雄: 320列CTスキャナーによる胸部4DCT:「呼吸ダイナミックCT」が教えてくれること. 第34回多摩画像医学カンファレンス. 東京. 2018.

PD18025: 山城恒雄: 超高精細CTの胸部・頭頚部の臨床. 第37回東京MRI研究会. 東京. 2018.

PD18026: 山城恒雄: 執刀医の視点で考える肺癌術前の画像診断. 第156回新沖縄放射線カンファレンス. 沖縄. 2018.

PD18027: 山城恒雄: 各領域研究の進歩1「胸部」. Advanced Medical Imaging研究会 2018.東京. 2018.

PD18028: 山城恒雄: 胸部CTのフロンティア「超高精細CTと呼吸ダイナミックCT」. 第10回池添メモリアル胸部画像診断セミナー. 東京. 2018.

PD18029: 村山貞之: すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part1: 血流評価 PC-MRIによる肺動脈血流測定. 第4回呼吸機能イメージング研究会サマーセミナー. 神戸. 2018.

PD18030: 山城恒雄: 明日から使える(?)呼吸機能イメージング: 4D-CT. 第4回呼吸機能イメージング研究会サマーセミナー. 神戸. 2018.

PD18031: 山城恒雄: 聴器CT: コーンビームCTでわかること, 超高精細CTでわかること.第2回沖縄県耳鼻咽喉科画像研究会. 沖縄. 2018.

PD18032: 山城恒雄: 超高精細CTの臨床使用: 1年4か月の経験から(頭頚部・胸部). 第2回超高精細CT研究会. 東京. 2018.

PD18033: 山城恒雄: 胸部 CT での肺気腫定量解析の基礎. 中頭病院院内講演会. 沖縄. 2018.

PD18034: 山城恒雄: 超高精細CTの初期使用経験: 胸部や中内耳を中心に. 第7回沖縄キヤノンCTユーザー会. 沖縄. 2018.

PD18035: 山城恒雄: Aquilion Precisionだけが写すもの(中内耳・胸部). CT・MR Advanced Imaging Seminar 2018. 東京. 2018.

PD18036: 伊良波裕子, 森田有香, 渡口真史, 仲地佐和子, 玉城剛一, 加留部謙之輔, 若山明彦, 村山貞之: 女性生殖器原発の悪性リンパ腫. JSAWI2018. 淡路. 2018.

PD18037: 渡口真史, 伊良波裕子, 與那嶺恵里, 村山貞之: 両側子宮動脈塞栓術後に再出血した遺残胎盤に対し, 卵巣動脈塞栓を追加した一例. JSAWI2018. 淡路. 2018.

PD18038: 石神康生: LIRADS2017(EOB)とその周辺: EOBvsECCM 1. Capsule(non-enhancing vs. enhancing capsule). 第24回肝血流動態・機能イメージ研究会. 福岡. 2018.

PD18039: 伊良波裕子: 婦人科救急疾患のCT/MRI診断. 第8回救急放射線セミナープレミアム(ERSP). 東京. 2018.

PD18040: 伊良波裕子: 各領域研究の進歩 2: 女性骨盤. SAMI 2018 (Advanced Medical Imaging 研究会). 東京. 2018.

PD18041: 有賀拓郎: “下部消化管癌に対する放射線治療” 沖縄県の下部消化管癌に関する放射線治療の現状. 平成 30 年度沖縄県委託事業「先端医療実用化推進事業(沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材事業)」ワークショップ. 沖縄. 2018.

PD18042: 有賀拓郎: 子宮頸がんに対するハイブリッド非併用時代の工夫. 日本放射線腫瘍学会小線源治療部会第 20 回学術大会 シンポジウム. 茨城. 2018.

PD18043: 草田武朗, 有賀拓郎, 石川和樹, 牧野航, 金城優志, 垣花泰政, 平安名常一, 村山貞之: 当院における癌性髄膜炎に対する全脳照射の治療成績. 第 125 回沖縄県医師会医学会総会. 沖縄. 2018.

PD18044: Ito J. A case of ganglioneuroma of the mandible. 第 29 回日本骨軟部研究会. 長崎. 2018.

PD18045: Heianna J, Makino W, Ariga T, Toguchi M, Kusada T, Ito J, Shina H, Iraha Y, Azama K, Murayama S. Therapeutic results of intra-arterial chemoradiotherapy for symptomatic bulky lymph node metastasis: initial experience. 第 56 回日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2018.

PD18046: 與儀彰: 認知症の MRI. 第 37 回日本画像医学会. 筑波. 2018.

PD18047: 與儀彰: 延髄胚腫の一例. 第 14 回北海道 NR 懇話会. 函館. 2018.

PD18048: 與儀彰: 頭部画像診断症例クイズ. 第 41 回日本脳神経 CI 学会. 新潟. 2018.

PD18049: 與儀彰: 認知症の MRI 診断. 第 153 回新沖縄放射線カンファレンス. 沖縄. 2018.

PD18050: 與儀彰: 両側内頸動脈閉塞を来したリンパ球性下垂体炎の 1 例. 第 151 回新沖縄放射線カンファレンス. 沖縄. 2018.

PD18051: 與那嶺恵里, 與儀彰: 結節性筋膜炎の 1 例. 第 64 回九州 MRI 研究会. 福岡. 2018.

PD18052: 伊藤純二, 與儀彰: メトロニダゾール脳症の 1 例. 第 38 回神経放射線ワークショップ. 大阪. 2018.

その他の刊行物

MD18001: 小林泰之, 陣崎雅弘, 片平和博, 五島聡, 高橋哲, 立神史稔, 山城恒雄, 三好利治, 宮下宗治, 山口隆義:「Multislice CT 2018 BOOK」CT その現状と未来. 映像情報 Medical 50: 17-37. 2018.

脳神経外科学講座

A. 研究課題の概要

脳神経外科では，「脳科学を基盤とする脳神経外科学の発展」を目標に，

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

平成 30 年度に獲得した文科省科学研究費を含む外部資金は以下の通りです。

A) 平成 30 年度 文部科学省特別経費プロジェクト「安静時脳活動に着目した脳・精神疾患への革新的治療法の開発-病院再整備における脳・精神センターの形成を目指す-」
30 年度事業実施経費総額 18, 358 千円（ 総額 120,982 千円 ）研究代表 石内勝吾

平成 30 年度 文部科学省特別経費プロジェクト「ガス分子群を用いた革新的治療法の開発をめざした橋渡し研究-ガスバイオロジー研究・治療拠点の形成-」
30 年度事業実施経費総額 3,724 千円（ 総額 86,584 千円 ）研究分担 石内勝吾

B) 平成 30 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(A)「放射線治療患者における海馬機能強化法の樹立」
30 年度事業実施経費総額 13,650 千円（ 総額 42,380 千円 ）研究代表 石内勝吾

C) 平成 30 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「放射線照射による認知機能低下における高気圧酸素併用療法の神経保護作用機序の解明」
30 年度事業実施経費総額 1,690 千円（ 総額 4,550 千円 ）研究代表 片桐千秋

D) 平成 30 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「ロボットスーツ HAL を用いた転倒予防トレーニングの開発と有効性に関する研究」
30 年度事業実施経費総額 322 千円（ 総額 1,690 千円 ）研究代表 西村正彦

E) 平成 30 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「脳機能ネットワークの観点から行う Pusher 現象の病態解析と新規治療法の開発」
30 年度事業実施経費総額 910 千円（ 総額 3,900 千円 ）研究代表 西村正彦

F) 平成 30 年度琉球大学先端医学研究支援事業 「サイボーグ型ロボット HAL を用いた先進的歩行トレーニング法の開発」
30 年度事業実施経費総額 1,001 千円（ 総額 1,001 千円 ）研究代表 西村正彦

G) 平成 30 年度琉球大学若手研究者支援研究費 「ヒト海馬における神経新生能の非侵襲的測定」
30 年度事業実施経費総額 220 千円（ 総額 220 千円 ）研究代表 西村正彦

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

AMPA 型グルタミン酸受容体は中枢神経に広く分布するイオンチャネル共益型受容体である。4 つのサブユニット(GluA1, GluA2, GluA3, GluA4)があり，それらがホモ，ヘテロの 4 量体を形成する。このうち GluA2 は Ca^{2+}非透過性の性質を持ち，サブユニット内に GluA2 をもつ AMPA 受容体は Ca^{2+}非透過性となる。神経膠芽腫において細胞内への Ca^{2+}の流入は下流のシグナルを活性化させ， 増殖性，浸潤性，遊走性を亢進させる。ゆえに Ca^{2+}の透過性，非透過性を担う GluA2 の転写調節機構の解明は重要である。転写調節機構のひとつに DNA のプロモーター領域のメチル化がある。これは CpG アイランドというシトシン(C)とグアニン(G)が連続した CG 配列の C 残基がメチル化修飾を受けることにより，転写因子複合体の結合が阻害され転写効率の減少が起こる。神経膠芽腫における GluA2 プロモーター領域のメチル化を解析するため， バイサルファイト処理による塩基置換を利用したシーケンス法を用いた。DNA 配列中の C 残基をバイサルファイト処理によりウラシルに変換させるがメチル化された C 残基は変換されない性質を利用する。GluA2 の発現パター

ンが異なる種々のグリオブラストーマ細胞株から DNA を抽出しバイサルファイト処理を行いExon1の上流1Kbpの配列を解析した。GluA2 の発現量がほとんどない細胞株において転写開始点から 70bp に強いメチル化が観察された。この領域のメチル化度合いは GluA2 の発現量が中程度の細胞株においては 40%に低下, GluA2 が高発現した細胞株ではメチル化はほとんど観察されなかった。この結果から GluA2 の発現調節機構において転写開始点のメチル化が極めて重要な働きをしていること, 上流 70bp の範囲内に存在する転写因子結合領域 Sp1 および NRSE 配列を用いた転写が行われていることが明らかとなった。

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

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

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

再発 15 例(WHO G4:10 例, G3:5 例), 初発 17 例(WHO G4:15 例, G3:2 例)。再発例の全生存期間(OS)は 12.9 ヶ月, 無増悪期間(PFS)は 3.5 ヶ月, レーザー照射部位の無増悪期間(local PFS)は 3.7 ヶ月であった。単変量解析によるサブ解析では年令, 性別, 全身状態, 認知機能, WHO グレード, IDH 変異, MIB-1 labeling index, MGMT プロモーターのメチル化, 再発回数, 腫瘍部位, 左右, 手術摘出度は有意な因子ではなかったが, 術後からベバシズマブ療法を併用した症例では有意な OS の延長を認めた。PDT 後の再発機序の一つとして低酸素状態の惹起による VEGF の分泌亢進が基礎実験レベルで報告されている。初発例の OS は中央値に達せず, PFS は 14.6 ヶ月, local PFS は 20.5 ヶ月であった。観察期間がまだ十分ではないため, 今後の結果が待たれる。有害事象として頻度の高い肝酵素上昇を約 80%で認めたが, 全例回復。レーザー照射部位の脳浮腫や光線過敏症による網膜, 皮膚反応は観察されなかった。

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

-聴神経腫瘍の摘出術における Diffusion tensor tractography による脳神経の走行の把握-

聴神経腫瘍の摘出術において脳神経の走行を把握し, その損傷を回避することは極めて重要である。

我々は顔面神経と聴神経についてその diffusion tensor tractography の描出を試み, 手術所見と照らし合わせ, その確度の検証を行った。3.0 Tesla MRI で取得したデータを用いてコンピュータ(iPLAN BRAINLAB)で顔面神経と聴神経の DTT を作成した。脳神経の走行経路は腫瘍との位置関係によって 8 つに分類され, 術中所見と比較してその整合性が評価された。聴神経腫瘍 10 例を対象とした。脳神経の走行経路は概ね正確であった。ナビゲーションに重ね合わせて描出できた症例もあった。聴神経腫瘍の摘出術において, DTT は有用と考えられた。継続して有用性を検討している。

-高次脳機能障害と白質統合性との関連性に関する研究-

はじめに：脳白質神経の構造を画像化する手法として考案された拡散テンソル画像(Diffusion Tensor Image：以下 DTI)と神経心理学的検査の結果との関連性を検討

した。認知機能と白質の構造的な関連をとらえることが可能である。

対象：2016年4月1日から2019年3月31日までで脳神経外科を受診した症例の中で，DTI解析を実施し，加えて同時期に神経心理学的検査を実施可能であった高次脳機能障害患者は，278名(脳腫瘍217例，脳血管障害22名，機能性疾患15名，頭部外傷14名，その他10名)であった。なおこれは治療経過を追って複数回検査を実施した症例32名も含まれていた。

脳腫瘍の156名（神経膠腫89，髄膜腫48，神経鞘腫9，転移性7，下垂体腺腫2，リンパ腫1）の初回評価のみを対象とし，意識障害，失語症や視覚障害により，各認知検査が実施困難であった症例は解析から除外した。

方法：オックスフォード大学の解析グループが開発したFSL(http://www.fmri.ox.ac.uk/fsl/)に実装されているTBSS(tract-based spatial statistics; TBSS, Smithら2006)を使用し，全例のDTIデータを用いて，白質統合性を定量的に評価した。TBSSによるコマンドラインでの自動解析法では，JHU-ICBMアトラス(Neuroimage2008 Oishi)と独自で作成したFrontal-aslant tract（以下FAT)のアトラスROIを利用して左右12神経線維束(帯状回，海馬傍回，錐体路，前視床放線，上縦束，弓状束，下縦束，前頭後頭束，鉤状束，大鉗子，小鉗子，FAT)の白質統合性指標を算出した。白質統合性の代表的な指標として，Fractional Anisotropy(以下FA)値を用いた。高次脳機能と神経線維束との関連性について，脳腫瘍症例の左右各12神経線維束のFA値を測定し，高次脳機能との関連を検討した。全般性認知機能指標として改変MimiMentalSteteExamination(以下3MS，Tengら1987)，遂行機能指標としてストループテスト(以下ST，Stroop1935)，処理速度の指標としてDigit symbol test(DS)，語想起の低下の有無(健常年齢群との比較で低下の有無を判定)を使用した。各神経線維束のFA値と心理学的な指標との統計学的解析は，各神経線維束FAを目的変数とし，説明変数は認知指標(3MS，ST，DS)，年齢として重回帰分析を実施し，神経線維毎のβ値，p値を求めた。統計学的検定はボンフェロニー補正を用いて危険率5％(ボンフェロニー補正α<0.05, 0.05/20=0.0025)とした。

全般性認知機能と神経線維束との関連性について，1名は失語症を伴ったため除外し，155名を対象とした。3MSの得点分布は平均89.7±13.3，最小値26，最大値99.5であった。年齢の影響を除外した重回帰分析で3MSと各神経線維束はで有意な関連を示したのは，右前視床放線(β=0.25, p=0.00216)，右帯状束(β=0.24, p=0.00167)，左下縦束(β=0.30, p=0.000194)，右下縦束(β=0.39, p=0.000000865)，左前頭後頭束(β=0.36, p=0.0000038)，右前頭後頭束(β=0.42, p=0.000000169)，左上縦束(β=0.36, p=0.00000149)，左鉤状束(β=0.30, p=0.0000594)，右鉤状束(β=0.32, p=0.0000126)，左FAT(β=0.45, p=0.0000000188)，大鉗子(β=0.30, p=0.000164)，小鉗子(β=0.31, p=0.0000648)であった。

遂行機能については，ST検査が実施困難であった症例25名を除外した131名を対象とし，STの平均得点分布は60.9±26.9，最小値25，最大値152であった。年齢の影響を除外した重回帰分析でSTと各神経線維束はで有意な関連を示したのは，右帯状束(β=-0.22, p=0.00837)，左下縦束(β=-0.28, p=0.000641)，左前頭後頭束(β=-0.24, p=0.0025)，左上縦束(β=-0.34, p=0.000069)，左FAT(β=-0.41, p=0.0000472)，大鉗子(β=-0.29, p=0.00119)であった。すべて負の関連であり，FAが高い程，STの遂行時間が短いことを示す。

処理速度については，DS検査が実施困難であった症例16名を除外した140名を対象とし，DSの平均得点分布は42.7±16.8，最小値6，最大値81であった。年齢の影響を除外した重回帰分析でDSと各神経線維束はで有意な関連を示したのは，右下縦束(β=0.25, p=0.000367)，左前頭後頭束(β=0.22, p=0.000932)，左上縦束(β=0.28, p=0.0000877)，右鉤状束(β=0.23, p=0.00153)，左FAT(β=0.33, p=0.0000531)，右FAT(β=0.23, p=0.00211)，大鉗子(β=0.27, p=0.000195)，小鉗子(β=0.30, p=0.00000684)であった。

考察：脳腫瘍症例を対象とし白質線維束統合性と神経心理学的指標との関連で，3MSの全般的認知指標は広範囲な領域の白質統合性と関連を有していた。遂行機能を指標したStroopテストとは右帯状束と左側頭後頭領域との関連を有しており，処理速度の指標となるDSテストとは左右前頭側頭領域の統合性と関連を有していた。

総じて脳腫瘍症例全体を対象とした網羅的な解析であり，限局的な領域との関連を示すことは困難であった。しかし症例毎の神経白質線維の構造的な変化を経時的に定量化することで，治療の計画立案や治療経過のモニタリングが可能になると思われる。

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

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

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

-サイボーグ型ロボット HAL 単関節モデルを用いたニューロリハビリテーションによる上肢運動機能の改善と拡散テンソル画像による錐体路の解析-

脳内出血のうち被殻出血と視床出血の発生頻度はそれぞれ 31%と 29%と，かなりの割合を占める。それぞれの病巣は内包後脚に隣接するため上肢の運動機能を障害するがほとんどである。上肢機能は下肢に比べ，機能改善が得られにくく実用的な上肢機能を再獲得するための治療は難渋する。近年はロボット工学を応用したリハビリテーション機器の導入が増えている。当科では，筋肉から発生される生体電位信号を皮膚上に貼付した電極から読み取り，四肢の運動を補助するサイボーグ型ロボット HAL を利用したニューロリハビリテーションを実施している[1)]。山海ら[2, 3)]により考案されたサイボーグ型ロボット HAL は装着者の意思に従い，生体電位信号を基にした随意運動制御機構と HAL にプログラムされた運動情報を基にした自律制御機構，さらに HAL 自体の自重を演算し患者へ HAL の重量を感じさせないためのインピーダンス制御が組み込まれたハイブリッド制御機構を持つサイボーグ型のロボットスーツである。

当科では，上腕二頭筋と上腕三頭筋の生体電位信号を基に肘関節運動を補助する外骨格型サイバニクスロボット(HAL 単関節タイプ(HAL-SJ) CYBERDYNE 社)を利用した上肢機能訓練を脳腫瘍や脳血管障害に起因する上肢運動麻痺の患者に実施している。今回，HAL-SJ による上肢機能トレーニングが脳出血患者の上肢機能と錐体路に与える影響について解析した。

被殻出血患者 9 例(平均年齢 50 歳±11 歳)と視床出血患者 7 例(平均年齢 60 歳±16 歳)を対象とし，参加者全員が書面にて本研究の参加に同意した。患者は麻痺側上肢に HAL-SJ を装着し肘関節屈伸運動と到達運動を 1 日 30 分間行った。トレーニングの期間は平均 14 日であった。上肢機能の評価には Fugl-Meyer assessment(FMA)を用いた。

HAL-SJ 訓練後，被殻出血患者の FMA は平均 8.2 点増加し，視床出血患者は 25 点増加した($p<0.05$)。被殻出血患者と視床出血患者の年齢，血腫量，HAL 開始時期，訓練期間，HAL 開始前の上肢機能スコア，FMA 変化量について比較した。血腫量は被殻出血群が視床出血群に比べ有意に多く($p<0.01$)，FMA 変化量は被殻出血群が視床出血群比べ，有意に低かった($p<0.05$)。FMA はスコアが 9 点以上増加した場合，臨床的に有効な改善があったとみなす。HAL トレーニング後に上肢機能が良好に改善した患

者の割合は，被殻出血群で33%，視床出血群では86%であり，2群間に有意な差があった(Fisher の正確検定 p=0.04，オッズ比0.05)。さらに，被殻出血後と視床出血後のHALトレーニング後のFMA変化量に関係する要因を探るべく，年齢，血腫量，HAL開始時期，訓練期間とFMA変化量についてロジスティック回帰モデルによる解析を行った。FMA変化量と血腫量との関係は血腫量が多いとFMA変化量が低下する傾向にあった。HAL開始時期，訓練期間，年齢とFMA変化量には最適なモデルはなかった。

錐体路への影響については拡散テンソル画像を用いたDTI解析を行った。解析にはDSI studioを使用し，JHU white-matter tractography atlas[4]の中心前回と内包の関心領域を利用し錐体路をfiber trackingした。個人差によるばらつきを最小限にするため錐体路のFractional anisotropy(FA)比(病側半球平均FA値/健側半球平均FA値[5])を求めた。脳血管障害後の運動機能の予後と錐体路のFAとの関係については，錐体路が通過する大脳脚や内包後脚，放線冠などの関心領域ごとにいくつかの報告がある[5, 6]。今回は，HALトレーニング後の上肢機能と錐体路との関連について，錐体路全体，内包後脚，大脳脚，放線冠のFA比とHAL後のFMA変化量との関連についてロジスティック回帰モデルを用いて分析した。

ロジスティック回帰モデルの結果，錐体路，内包後脚，大脳脚，放線冠のFA比はFMA変化量と正の関連が強いことが分かった。FA比が高いとそれに伴い上肢機能の改善が良好となることが示唆された。錐体路，内包後脚，大脳脚，放線冠のFA比とFMA変化量の回帰モデルの当てはまりをベイズ情報量規準(BIC)で見たとき，それぞれのBICは13.4，16.8，17，19.1であった。BICが最も小さいのは錐体路のFA比であった。FMA変化量の説明変数として錐体路のFA比が最適なモデルであることが示唆された。被殻出血患者と視床出血患者のFMA変化量と錐体路のFA比との偏相関分析(スピアマン順位相関)の結果，有意な相関(rs=0.83，p<0.001)を認めた。臨床的に有意な改善を示した患者の78%がトレーニング開始時に手指の自動運動が可能であった。錐体路FA比0.85以上あり，手指の自動運動が可能な患者は単関節HALでのトレーニングで良好な改善を得られやすい傾向にあった。

さらに単関節HALでの上肢機能トレーニングが錐体路に及ぼす影響について解析を行った。脳血管障害後，大脳脚において最も錐体路の変性が発生しやすいことが報告されている[5, 7]。そこで，大脳脚の錐体路ダイアグラムを基に上肢機能野に関心領域を設定し，単関節HALでの上肢機能トレーニング前後でDTIを撮像できた9例(被殻出血患者5例，視床出血患者4例)のFA，Mean diffusivity (MD)，Axial diffusivity (AD)，Radial diffusivity (RD)を算出した。上肢機能の改善が不良であった症例のFAは低下し，RDが上昇する傾向にあった。対して，上肢機能の改善が良好であった症例は，FAが増加し，RDが低下した。

生体電位信号を利用した単関節HALでの上肢機能トレーニングは，上肢の運動機能改善に有効なリハビリテーション治療手段の一つになり得ると思われる。拡散テンソル画像を用いた解析を行うことで，単関節HALでのトレーニングは中枢神経の可塑性を高めることで，上肢の機能改善を促進していることが示唆された。

1) Nishimura M et al., Factors Leading to Improved Gait Function in Patients with Subacute or Chronic Central Nervous System Impairments Who Receive Functional Training with the Robot Suit Hybrid Assistive Limb. Neurol Med Chir. 2018; 58: 39-48.

2) Kawamoto H et al., Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. Advanced Robotics. 2005; 19: 717-734.

3) Lee S, et al., Virtual impedance adjustment in unconstrained motion for an exoskeletal robot assisting the lower limb. Advanced Robotics. 2005; 19: 773-795.

4) Wakana S et al. Fiber Tract-based Atlas of Human White Matter Anatomy. Radiology. 2004; 230: 77-87.

5) Koyama T et al., Diffusion tensor imaging for intracerebral hemorrhage outcome prediction: comparison using data from the corona radiata/internal capsule and the cerebral peduncle. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013; 22: 72-79.

6) Groisser BN et al., Corticospinal tract diffusion abnormalities early after stroke predict

motor outcome. Neurorehabil Neural Repair. 2014; 28: 751-760.
7) Yu C et al., A longitudinal diffusion tensor imaging study on Wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathway stroke. Neuroimage. 2009; 47: 451-458.

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

脳疾患患者は様々な，認知機能の低下を示す。我々は海馬における記憶の生成の根幹を成すパターン分離能(pattern separation ability；似て非なる経験を識別する能力)に着目して研究を推進している。ヒトを対照とする臨床研究では非侵襲的な評価が重要である。プロトン磁気共鳴分光法(magnetic resonance spectroscopy；MRS)で得られた海馬の代謝産物 Lip13a, N-acetyl-L-aspartate(NAA), N-acetyl-L-aspartyl-glutamate(NAAG), Glutamate(Glu), Creatine(Cr), Choline(Cho), Myo-inositol(MyoI)を LCModel 解析を行い，fMRI を用いた Lure task(pattern separation ability を評価する task)との関係を調べた。22～31 歳の若年健常者 24 人(男性 15 名，女性 9 名，平均年齢 24.8± 2.6 歳)を対象とした解析において，右海馬の新生能を反映する Lure task と各代謝産物濃度との関連では MyoI/Cr 0.89±0.24(r=0.45, p<0.05)で有意な正の相関を認め，Lip13a/Cr 0.34±0.41(r=-0.51, p<0.01), Lip13a/NAA 0.24±0.29(r=-0.51, p<0.01, n=22)および Lip13a/NAA+NAAG 0.26±0.28(r=-0.63, p<0.001)で有意な負の相関を認めた。左海馬の各代謝産物濃度と Lure task では有意な相関は認めなかったことより，パターン分離においては右側海馬の代謝とパターン分離能との関連が示唆された。

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

ヒト疾患脳において解析を推進中であり，今後は MyoI, Lip13a と神経新生との代謝機構の背景についても培養系における解析やメタボローム解析を併用した検討を予定したい。

1) Louis N. Manganas et al., Magnetic Resonance Spetroscopy Identifies Neural Progenitor Cells in the Live Human brain. Science. 2007; 318: 980-985.
2)Paul Ramm et al., ANuclear Magnetic Resonance Biomarker for Neural Progenitor Cells: Is It All Neurogenesis? Stem cells. 2009; 27: 420-423.

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

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

悪性脳腫瘍 83 例(2014 年 8 月から 2019 年 9 月)に対して術中 MRI，ニューロナビゲーションを用いた画像誘導手術を施行した。脳機能モニタリングを併用した。まず安全な範囲で腫瘍を摘出した後，術中 MRI によりナビゲーションのアップデートに利用可能なボリュームデータを撮像。残存腫瘍を把握するとともに Restore-registration 法によってナビゲーション情報をアップデートして残存病変の摘出を追加し，手術を終了とした。年令中央値 46 才，男女比は 53：30。病理組織診断は神経上皮性腫瘍 80 例(high grade 62 例，low grade 18 例)，転移性 3 例。腫瘍局在は前頭 39 例，側頭葉 28 例，島回 5 例，頭頂葉 3 例，側脳室 3 例，視床 2 例，その他 2 例。左右は右 44 例，左 38 例，正中 1 例であった。手術摘出

度は肉眼的全摘出 49 例，亜全摘出 8 例，部分摘出 26 例。術前検討で肉眼的全摘出が可能と判断された症例において，予定通りの摘出が達成された。全摘出困難な症例でも術中に摘出深達度を確認することにより安全な範囲で最大限の摘出を行うことが可能であった。術中 MRI，ニューロナビゲーションを併用した画像誘導手術はより確実でより安全な手術が可能であり，非常に有用と考えられた。

-海綿状血管奇形の臨床と治療-

海綿状血管奇形(cavernous malformation)は，古くから海綿状血管腫(cavernous hemangioma, cavernous angioma)と知られているが，病理学には腫瘍ではなく血管奇形に分類されるため，近年は海綿状血管奇形と呼ばれることが増えている。MRI などによる発生頻度は 0.4%程度であり，偶発的に発見される無症候性が多いが，出血症例では部位によって，けいれん発作・運動感覚障害・複視・めまいなどの多彩な症状を呈する。年間出血率は，2～13%と報告されており，家族歴のある疾患の方が出血率が高い。静脈性血管奇形(血管腫)が合併することがあり，その場合も出血率が増加する。無症候性の場合は経過観察となるが，出血による症状を呈する場合は摘出術が適応される。脳幹部疾患の場合は，年間出血率がその他の部位より高くなっているが，手術による合併症も高く，脳外科領域にて一般に最高難易度と評されている。そのため，脳幹部位の治療方針には慎重な熟慮が要される。

当科において，1992 年から 2016 年の間に海綿状血管奇形を診療した症例を，後ろ向き研究にてデータを収集した。85 症例のデータを得ることができ，年齢・性別・部位・個数・家族性・症状・年間出血率などの疫学的統計を行った。また，手術症例は 20 症例であり，部位の分類や modified Rankin Scale (mRS)による術前後の重症度分類を行い検討した。

以前は，脳幹部を主に脳内に埋もれた比較的小さい病変は，正確なアプローチが困難であり，高い合併症の危険性があったが，近年は，ニューロナビゲータを中心に，神経生理モニター，超音波検査，蛍光診断，術中 MRI，術前 3 次元シミュレーションなどの技術の進歩によって，より安全な手術が確立されてきている。当科においても，以上に挙げた高度な先進技術を総合的に用いることで，この疾患において，術中死亡率 0%であり，また，術後の合併症が低くなってきている。

以上に関して，当院における海綿状血管奇形の臨床と手術経験のデータを整理し，今後の治療方針の参考になるよう検討を重ねている。

-脳神経外科手術の手術戦略検討と訓練のためのバーチャル・リアリティ・システムの開発-

脳神経外科において解剖構造を 3 次元的に把握することは重要である。病変へのアプローチには牽引器による脳の変形が時に必要である。その上，病変により周囲の解剖構造が変形している。そのため，臨床症例データに基づくモデル，立体視，物理変形性，リアルタイム，手術器具のバーチャル・リアリティ(VR)な操作が，脳神経外科シミュレーションにとって有効である。臨床症例データに基づくリアルタイム物理変形性脳神経外科 VR シミュレーション・システムを我々は最先端技術にて開発している。

臨床例に対する 3 テスラ MRI と 320 列 CT の DICOM データを用いて，モデリングソフトにて立体メッシュモデルの FBX データを作成した。VR として，頭と手のモーショントラッキングは Oculus Rift と Touch を使用した。リアルタイム物理変形性 VR シミュレーション・システムは，ノートパソコンを用いて Unity にて構築した。本システムを脳神経外科医や医学生の手術戦略や臨床訓練に用いた。このような，頭と手のモーショントラッキングを用いた VR シミュレーション・システムは，2016 年に世界初として開発に成功し，2017 年，2018 年も改良を重ねた。

2018 年においての本システムでは，VR 手術室内を歩いて座り，患者の体位や手術器具の配置などを確認でき，術野は術者視点のマクロから顕微鏡視点のマイクロまでシームレスに拡大縮小が可能で瞳孔間距離が調整可能であり，手術器具にて開頭でき，腫瘍摘出度パーセントが自動で表示され，また，易出血部位は出血し，術野に貯留した血腫の吸引や血管クリップにて止血できる。物体に接触時，硬さに応じての振動による触覚が得られる。本システムは手術を適確にシミュレートしており，当施設にて経験した，3D プリント，haptic device の

Freeform, leap motion のシステムなどと比較し，安価(ノートパソコンと VR デバイスにて約 15 万円)でありながら，手術器具の操作性，解剖構造の変形，モデル作成効率などにて長所があった。使用者から本システムに対して好評を得た。
本システムによる臨床症例データに基づく脳神経外科手術のための物理変形性 VR シミュレーションは，手術戦略や臨床訓練として実用的であると考えられた。

-手術支援のための立体画像コンピューター･シミュレーションの開発-

コンピューターの発達とともに 3 次元画像解析システムの能力が向上してきており，近年，臨床において実用的となり，必要不可欠となってきつつある。術前検討や術中において，脳実質，脳神経，脳腫瘍などの病変，脳動静脈，頭蓋骨などの解剖を立体的に把握することは重要であり，CT や MRI などによる画像精査は，脳機能温存を図りながら手術を行うには不可欠な検査である。しかしながら，通常の CT や MRI の画像は 2 次元画像であり，そのままのデータからでは立体的な解剖を把握することが困難であることがある。これを克服すべく，立体画像を検討し，より安全な手術を行うため本研究を施行した。

本研究では，術前と術中支援のための立体画像コンピューター･シミュレーションの工夫と開発を行い，その臨床経験を積み重ねることで，手術向上への寄与を目的とする。当院では，2011 年頃から本格的に術前の 3D シミュレーションを行い，年間 50-100 例の 3D 画像にて治療方針を検討している。最新鋭で高機能である 3 テスラの MRI と 320 列の CT を用いて DICOM データを取得し，分解能 0.5mm の精度の 3D 画像を得ている。

具体例としては脳腫瘍例において合成された術野の 3 次元画像と実際の術野と比較して正確であることを確かめた。橋背側部海綿状血管腫に対する摘出術の一例では脳幹部の詳細な立体的な解剖を術前に検討することができ，手術戦略に寄与した。また術前戦略としての脳神経外科手術シミュレーションのための最新 3D 画像合成についての検討し皮質下腫瘍，脳動脈瘤，下垂体腫瘍，脳動静脈奇形，脳幹部海綿状血管腫，小脳橋角部腫瘍に対して立体画像を作成し，臨床的に有効であった。得られた 3D 画像は，ナビゲーションにて用い，手術顕微鏡とデータリンクすることで，顕微鏡術野に 3D 画像を投影することで，目的の病変の部位，保護すべき脳機能の解剖部位を正確に把握することに寄与した。

-高次脳機能障害に対する神経心理学的研究-

高次脳機能障害は器質的病変の多様性や重篤性は症例ごとに様々である。高次脳機能障害のアセスメントおよび治療有効性を評価するために，神経心理学的検査を行い解析した。
神経心理学的検査は全般性認知機能評価に MMSE(Mini-mental state examination)，記憶機能評価に HDS-R(長谷川式簡易知能評価スケール)を使用した。より具体的な認知機能領域の評価として以下の検査を実施した。情報処理速度評価に WAIS-R の Digit symbol test(DST)，注意・作業記憶の評価に WAIS-R の Digit span test，実行機能のセットシフティングの評価に Trail Making Test(TMT)，実行機能の抑制の評価に Stroop test(ST)，そして視空間構成機能評価に WAIS-R の Block test を使用した。
2018 年に神経心理学的検査を実施した患者は 101 名(男性 52 名，女性 49 例，平均年齢 53.39 歳±16.25 歳)であった。患者の内訳は，神経膠腫 32 例(男 19 例，女 13 例，平均年齢 52.31 歳±16.3 歳)，髄膜腫 15 例(男 3 例，女 12 例，平均年齢歳 65.3±10.73 歳)，神経鞘腫 10 例(男 5 例，女 5 例，平均年齢 60.2 歳±11.73 歳)，血管芽腫 3 例(男 1 例，女 2 例，平均年 39 歳±1 歳)，水頭症 3 例(男 1 例，女 2 例，平均年齢 65.3 歳±15.27 歳)，転移性脳腫瘍 5 例(男 2 例，女 3 例，平均年齢 62.6 歳±6.27 歳)，てんかん 3 例(男 1 例，女 2 例，平均年齢 31.3 歳±9.29)，頭部外傷 8 例(男 7 例，女 1 例，平均年齢 35.88 歳±16.34 歳)，脳内出血 4 例(男 3 例，女 1 例，平均年齢 50.75 歳±14.15 歳)，その他 18 例(多発性硬化症，透明中核欠損など)であった。このうち，高次脳機能障害を認めたのは，神経膠腫 23 例(男 14 例，女 9 例，平均年齢 55.13 歳±14.67 歳)，髄膜腫 6 例(男 2 例，女 4 例，平均年齢 67.83 歳±11.36 歳)，神経鞘腫 6 例(男 4 例，女 2 例，平均年齢 54.83 歳±11.07 歳)，頭部外傷 8 例(男 7 例，女 1 例，平均年齢 35.87 歳± 16.33 歳)，転移性脳腫瘍 4 例(男 2 例，女 2 例，平均年齢 61.75 歳±6.9 歳)，その他 25 例(男 13 例，女 12 例，平均年齢

48.32 歳±16.04 歳)であった。

神経膠腫症例で左半球に腫瘍を認めたのは 9 例，右半球に腫瘍を認めたのは 17 例，両側半球に腫瘍が存在した症例は 3 例であった。また，腫瘍の部位で見ると，前頭葉 17 例，頭頂葉 4 例，側頭葉 6 例，後頭葉 2 例，脳室 2 例，小脳 1 例，視床 1 例であった。

髄膜腫症例の内，左半球に腫瘍を認めたのは 6 例，右半球に腫瘍を認めたのは 1 例，両側半球に腫瘍が存在した症例は 1 例であった。また，腫瘍の部位で見ると，前頭葉 4 例，頭頂葉 3 例，側頭葉 3 例，小脳 3 例であった。

神経鞘腫例では小脳 9 例，脳幹 1 例，眼窩内 1 例であった。血管芽腫では，小脳が 3 例であった。各疾患ごとに認知機能障害の有無の割合が異なるかを確認するためにχ２検定を行ったところ，有意な差は認められなかった。各疾患を説明変数，各検査の評価点を目的変数として重回帰分析を行ったところ，DST において神経鞘腫(β=0.35)，　頭部外傷(β=-0.37)に 0.5%水準で有意な差が認められた(R2=0.09)。病変の部位ごとに認知機能障害の有無の割合が異なるかを確認するためにχ２検定を行ったところ，小脳において有意な差が認められた(p=0.03)。病変の部位を説明変数，各検査の評価点を目的変数として重回帰分析を行ったところ，有意な差は認められなかった。

術前と術後に検査のフォローを行っているのは 21 例(男性 13 例，女性 8 例，平均年齢 55.67 歳±16.13 歳)であった。患者の内訳は神経膠腫 14 例，転移性腫瘍 2 例，そのほか 5 例(神経鞘腫，水頭症など)であった。高次脳機能障害を認めたのは術前は 17 例，術後は 14 例であった。術前の認知機能障害が術後に認められなくなったのは神経膠腫の 3 例であった。認知機能検査のうち，全般性の認知機能検査について術前と術後で Wilcoxon の符号付順位検定を用いて比較すると，HDS-R(p<0.02)，MMSE(p<0.04)で有意な差が認められた。また，詳細な検査について術前と術後で Wilcoxon の符号付順位検定を用いて比較した結果，Disit Symbol test(p<0.02)，Trail Making test -B (p<0.04)で有意な差が認められた。

今回の結果では，各疾患ごとの認知機能障害の傾向には差がなかった。各疾患と詳細な検査については認知的な処理速度と神経鞘腫，頭部外傷で関連があった。病変部位と認知機能障害では，小脳病変では認知機能障害が認められる割合が他の部位よりも多い傾向にあった。術前と術後で神経心理検査をフォローしている患者のうち，神経膠腫の 3 例では認知機能が正常の範囲内まで改善が認められた。全般的認知機能検査の HDS-R と MMSE，詳細な検査では認知的情報処理速度を反映する DST，実行機能系のセットシフティングを反映する TMT-B で変化が認められた。

-疾患脳に対する高密度脳波計によるパターン分離課題 ERP 解析-

疾患脳における認知機能の評価及び治療有効性を評価するために，当科では海馬機能評価を機能的 MRI 用いて，BOLD 解析を行っている。さらに BOLD 活動の背景にあるシナプス後電位，ローカルフィールドポテンシャル(LFP)を解析できる 256ch 高密度脳波計(製品名)を用いてパターン分離課題中の脳波計測を行い，解析を行った。2018 年 1 月から 2018 年 12 月までに高密度脳波計を用いて脳波計測した患者は 40 例(男　15 例，女 25 例，平均年齢 47.3 歳±16.1 歳)であった。患者の内訳は，神経膠腫 13

例(男 5 例，女性 10 例，平均年 45.15 歳±14.5 歳)，髄膜腫 6 例(男 1 例，女 5 例，平均年齢 59.17 歳±9.5 歳)，神経鞘腫 7 例(男 2 例，女 5 例，平均年齢 58.86 歳±15.74 歳)，血管芽腫 2 例(男 0 例，女 2 例，平均年 39 歳±1.4 歳)，てんかん 2 例(男 1 例，女 1 例，平均年齢 43 歳±5.66)，頭部外傷 3 例(男 3 例，女 0 例，平均年齢 36.33 歳±24.58 歳)，その他 7 例(海綿状血管腫，透明中核欠損など)であった。

神経膠腫症例で左半球に腫瘍を認めたのは 6 例，右半球に腫瘍を認めたのは 6 例，両側は 1 例であった。また，腫瘍の部位で見ると，前頭葉 6 例，頭頂葉 2 例，側頭葉 3 例であった。神経鞘腫症例は小脳に腫瘍を認めた例が 7 例，そのうち左小脳 3 例，右小脳 3 例であった。髄膜腫症例の内，左半球に腫瘍を認めたのは 1 例，右半球に腫瘍を認めたのは 2 例，両側半球に認めたのは 1 例，小脳に認めたのは 2 例であった。また，腫瘍の部位で見ると，前頭葉 1 例，頭頂葉 2 例，小脳 2 例であった。

疾患別の海馬機能課題の正答率は，神経膠腫患者群で new92.07%，lure40.54%，same90.08%であった。神経鞘腫

患者群ではnew94.43%, lure33.86%, same85.86%, 髄膜腫患者群ではnew81.8%, lure40.83%, same73.17%であった頭部外傷ではnew93%, lure16.67%, same83.33%であった。その他の疾患の患者群の課題正答率は new88.27%, lure40.45%, same73.37%であった。各疾患を説明変数, New, Lure, Same それぞれの正答率を目的変数として重回帰分析を行ったところ, 有意な差は認められなかった。病変の部位別の海馬機能課題の正答率は, 前頭葉でnew91.73%, lure37.64%, same87.1%, 側頭葉でNew90.4%, Lure20.2%, Same93.8%, 頭頂葉でNew91.8%, Lure46.6%, Same87.6%, 小脳でNew86.1%, Lure42.43%, Same76%であった。

Lure taskでの事象関連電位(Event related potential: ERP)を見てみると, 前頭葉に病変のある症例では, 前頭部位電極において明瞭なピークを認めない。右の前顔部電極では500ms, 1000ms, 1500ms付近で陰性成分が惹起している。左の前顔部電極では500ms付近でのみ陰性成分が惹起している。頭頂葉に病変のある例では前頭部電極では 1000ms 付近, 1400ms 付近, 後頭部電極では1300ms付近, 左右の前顔部電極では1300ms付近で陰性成分が惹起しているが, 頭頂部電極では明瞭なピークを認めない。側頭葉に病変のある例では, 前頭部電極では1000ms, 1400ms付近で陰性成分が惹起し, 頭頂部電極と後頭部電極では1300ms付近と2000ms付近でごく弱い陰性成分を認める。左右の前顔部電極では1300msに陰性成分を惹起している。小脳に病変にある例では, 前頭部電極では1000ms, 1400ms付近で陰性成分が惹起し, 頭頂部電極と後頭部電極では1200ms付近と2000ms付近でごく弱い陰性成分を認める。左の前顔部電極では1300msで陰性のピークを認めるが, 右の前顔部電極では陰性のピークが400msから2000msまで頻発している。これらの結果から病変部位付近の電極で振は振幅が小さくなる可能性が示された。小脳病変に関しては, 右の前顔部電極で陰性のピークが頻発したことから, 振幅を小さくするだけではなく交流障害が起こる可能性を示した。

また, 手術後に高密度脳波計を用いて脳波計測した神経膠腫2例, 神経鞘腫1例, 頭部外傷2例のそれぞれのの課題正答率はnew92%, lure36.4%, same77.4% であった。術後の課題正答率はnew96%, lure43.8%, same90.4%と改善が見られた。

Lure taskでの事象関連電位(Event related potential: ERP)を見てみると, 前頭部電極, 頭頂部電極, 後頭部電極ではあまり大きな変化は認められないが, 前顔部電極で変化が認められた。術前の右前顔部電極において, 1000ms 付近と 1800ms 付近で陰性成分が二峰性に惹起されているのに対し, 術後では 1300ms に陰性成分のピークが集約している。また, 左の前顔部電極では振幅が大きくなっている。これらの結果から, 病変により障害されていた海馬体へのコネクティングが術後正常化し, Lureの成績上昇が認められたと推察される。

B. 研究業績

原著

OI18001: Nishimura M, Kobayashi S, Kinjo Y, Hokama Y, Sugawara K, Tsuchida Y, Tominaga D, Ishiuchi S. Factors Leading to Improved Gait Function in Patients with Subacute or Chronic Central Nervous System Impairments Who Receive Functional Training with the Robot Suit Hybrid Assistive Limb. Neurologia medico-chirurgica 58(1): 39-48, 2018. doi: 10.2176/nmc.oa.2017-0082. (A)

症例報告

CI18001: Shinya T, Nagamine H, Sugawara K, Ishiuchi S. The usefulness of indocyanine green during surgery for hypervascular posterior fossa (A)

tumors. Surgical Neurology International 9, 2018. doi: 10.4103/sni.sni_19_18.

総説

RD18001: 石内勝吾: 孤発性線維腫. Clinical Neuroscience Vol.36 (2018 年) 05 月号: 572-574, 2018. (B)

国際学会発表

PI18001: Tomohisa Miyagi, Kuninaka Tomomi, Yuki Kinjo, Shigetaka Kobayashi, Hideki Nagamine, Yohei Hokama, Ryuichi Usugi, Yukio Tsuchida, Chiaki Katagiri, Masahiko Nishimura, Kenichi Sugarawa, Hiroshi Takagi, Shogo Ishiuchi. Virtual Reality and Augmented Reality Technology in Neurosurgery. 10th World Society for Simulation Surgery Biennial Meeting in Chicago. Oral presentation. Chicago. 2018.9.30.

国内学会発表

PD18001: 石内勝吾. グルタミン酸受容体の機能と脳腫瘍. AMPA について考える会. 招待講演. 沖縄県. 2018.2.8.

PD18002: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体の構造と機能 -脳腫瘍関連てんかんとの関連-. 第 2 回フィコンパを考える会. 一般講演. 沖縄県. 2018.7.8.

PD18003: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体の構造と機能 -脳腫瘍関連てんかんとの関連-. 第 19 回日本分子脳神経外科学会ランチョンセミナー. 領域講習招待講演. 大阪府. 2018.8.24.

PD18004: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体の構造と機能 -脳腫瘍関連てんかんとの関連-. 群馬県てんかん Expert Meeting. 一般講演. 群馬県. 2018.9.22.

PD18005: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗薬の膠芽腫治療への新たな役割. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術総会. シンポジウム. 宮城県. 2018.10.12.

PD18006: 石内勝吾. グルタミン酸受容体の構造と機能-脳腫瘍関連てんかんとの関連-. 第 36 回神奈川脳腫瘍フォーラム. 一般講演. 神奈川県. 2018.11.30.

PD18007: 菅原健一, 國仲倫史, 新屋貴裕, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾. 原発性悪性脳腫瘍に対する光線力学的療法の症例. 沖縄 PDT 研究会. 一般講演. 沖縄県. 2018.4.6.

PD18008: 菅原健一, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾. グリオーマに対する光線力学療法～導入から1年が経過して～. 第1回九州脳腫瘍研究会. 一般講演. 宮崎県. 2018.6.17.

PD18009: 菅原健一, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾. 当院におけるグリオーマに対する光線力学療法. 一般社団法人日本脳神経外科学会第77回学術総会. ポスター. 宮城県. 2018.10.11.

PD18010: 宮城智央, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 川畑真紀, 宇杉竜一, 西村正彦, 土田幸男, 片桐千秋, 高木博, 菅原健一, 石内勝吾. 様々な手術支援システムの特性を考慮した総合的判断力による脳神経外科手術の臨床経験. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術総会. 一般講演. 宮城県. 2018.10.12.

PD18011: 宮城智央, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 川畑真紀, 宇杉竜一, 西村正彦, 土田幸男, 片桐千秋, 高木博, 菅原健一, 石内勝吾. 臨床症例データに基づくリアルタイム物理変形性脳神経外科バーチャルリアリティ・シミュレーションの経験. 第28回日本シミュレーション外科学会. 一般講演. 東京都. 2018.11.10.

PD18012: 外間洋平, 百次仁, 國仲倫史, 小林繁貴, 金城雄生, 長嶺英樹, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾. 破裂前大脳動脈水平部解離性動脈瘤に対し親血管塞栓術を実施した 1 例. 第 44 回沖縄県 IVR 研究会. 一般講演. 沖縄県. 2018.6.15.

PD18013: 外間洋平, 國仲倫史, 小林繁貴, 金城雄生, 長嶺英樹, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾. 聴神経鞘腫における菲薄化した顔面神経や聴神経の Diffusion tensor tractography による可視化. 一般社団法人日本脳神経外科学会第77回学術総会. ポスター. 宮城県. 2018.10.10.

PD18014: 長嶺英樹, 石内勝吾. 琉球大学におけるフィコンパの使用経験. 第124回沖縄県医師会医学会脳神経外科分科会. 一般講演. 沖縄県. 2018.3.24.

PD18015: 片桐千秋, 石内勝吾. 放射線治療における高気圧酸素療法併用の有効性. 弘前大学大学院保健研究科生体応答科学研究センター第 53 回セミナー. 一般講演. 青森県. 2018.10.31.

PD18016: 國仲倫史, 菅原健一, 小林繁貴, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾. 脳実質内に発生した subependymoma の1例. 第129回日本脳神経外科学会九州支部会. 宮崎県. 2018.6.16.

PD18017: 國仲倫史, 小林繁貴, 金城雄生, 外間洋平, 長嶺英樹, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾. MR spectroscopy を用いた髄膜腫悪性度の推定. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 77 回学術総会. ポスター. 宮城県. 2018.10.12.

眼科学講座

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，目取真興道，山内遵秀，江夏亮）

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

２．光干渉断層計を用いた閉塞隅角緑内障眼の脈絡膜病変の探索

（古泉英貴，酒井寛，與那原理子，新垣淑邦，力石洋平）

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

３．網膜剝離手術後の網膜黄斑部の機能と構造の関連解析

（山内遵秀，江夏亮，目取真興道，古泉英貴）

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

４．人工知能による静的視野計による緑内障病型の鑑別診断法の開発

（酒井寛，新垣淑邦，力石洋平，與那原理子）

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

５．あたらしい緑内障手術手技の評価

（酒井寛，與那原理子，新垣淑邦，力石洋平）

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

B. 研究業績

著書

BD18001: 新垣淑邦: 手術と周術期管理／レーザー虹彩切開術のコツと注意点. 大鹿哲郎, 大橋裕一 (総編), 相原一 (編). 眼科診療ビジュアルラーニング 3. 緑内障. 338-342, 中山書店, 2018. B

原著

OI18001: Hasegawa T, Kawano T, Maruko I, Koizumi H, Iida T. Clinical findings of eyes with macular edema associated with branch retinal vein occulusion refractory to ranibizumab. Retina 2018;38:1347-1353. A

OI18002: Takahashi Y, Koizumi H, Hasegawa T, Izumi T, Maruko I, Sonoda S, Sakamoto T, Iida T. Comparison of subfoveal choroidal structures in typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Jpn J Ophthalmol 2018;62:576-583. A

OI18003: Terao N, Koizumi H, Kojima K, Yamagishi T, Yamamoto Y, Yoshii K, Kitazawa K, Hiraga A, Toda M, Kinoshita S, Sotozono C, Hamuro J. Distinct Aqueous Humour Cytokine Profiles of Patients with Pachychoroid Neovasculopathy and Neovascular Age-related Macular Degeneration. Sci Rep 2018;8:10520. A

OI18004: Ogasawara M, Koizumi H, Yamamoto A, Itagaki K, Saito M, Maruko I, Okada AA, Iida T, Sekiryu T. Prognostic factors after aflibercept therapy for typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Jpn J Ophthalmol. 2018;62:584-591. A

OI18005: Yokoyama T, Maruko I, Koizumi H, Ishikawa Y, Iida T. Unmeasurable small size of foveal avascular zone without visual impairment in optical coherence tomography angiography. Eye (Lond) 2018;32:1062-1066. A

OI18006: Terao N, Koizumi H, Kojima K, Yamagishi T, Nagata K, Kitazawa K, Yamamoto Y, Yoshii K, Hiraga A, Toda M, Kinoshita S, Sotozono C, Hamuro J. Association of upregulated angiogenic cytokines with choroidal abnormalities in chronic central serous chorioretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59:5924-5931. A

OI18007: Ogawa Y, Maruko I, Koizumi H, Iida T. Quantification of choroidal vasculature by high-quality structure en face swept-source optical coherence tomography images in eyes with central serous chorioretinopathy. Retina 2018; Dec 13. Doi: 10. 1097/IAE. 0000000000002417. A

OI18008: Shoji N, Arakaki Y, Nakamoto K, Yamamoto T, Kuwayama Y. Efficacy of predetermined therapeutic measures against bleb-related infection in the collaborative bleb-related infection incidence and treatment study. Acta Ophthalmol. 2018; 96:e229-e236. A

OD18001: 丸子一朗，古泉英貴，河野泰三，長谷川泰司，荒川久弥，飯田知弘：光干渉断層血管撮影による滲出型加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管検出．日本眼科学会雑誌．122 巻 10 号：744-752，2018. B

OD18002: 上原千晶，新垣淑邦，力石洋平，與那原理子，酒井寛：リパスジル点眼追加治療 12 ヶ月の成績．あたらしい眼科　35 巻 7 号：967-970，2018. B

総説

RD18001: 古泉英貴，玉城環，湧川空子：Pachychoroid という疾患スペクトラム．RETINA Medicine　7 巻 2 号：118-123，2018. B

RD18002: 古泉英貴：ポリープ状脈絡膜血管症の診断と治療．臨床眼科．72 巻 11 号：234-　237，2018. B

RD18003: 酒井寛：7 年前の常識は現在の非常識！-眼科診療の最新標準　緑内障-治療　原発閉塞隅角緑内障の治療．臨床眼科　72 巻 11 号：163-168，2018. B

RD18004: 酒井寛：特集　原発閉塞隅角症/緑内障-その対処法-　プラトー虹彩:診断と対処法．眼科　60 巻 3 号：225-228，2018. B

RD18005: 酒井寛，力石洋平：水晶体起因性緑内障．あたらしい眼科　35 巻 8 号：1051-1055，2018. B

RD18006: 今永直也，古泉英貴：所見からみた診断の進め方　網膜硝子体　1)網膜剥離．眼科　60 巻 10 号：1251-1255，2018. B

RD18007: 玉城環，古泉英貴：　ガイドラインに準拠　硝子体内注射の臨床手技　適応疾患と使用法および注意すべき患者背景．眼科グラフィック　7 巻 3 号：282-288，2018. B

国際学会発表

PI18001: Koizumi H: lmaging modalities in PCV. The 25th Anniversary of The Retina Center at Pali Momi.Invited Speaker, Honolulu, Hawaii, 2018. A

PI18002: Koizumi H: Polypoidal choroidal vasculopathy: New observations and therapeutic implications.Ophthalmology Innovation Forum,Invited Speaker, Taiwan, 2018. A

PI18003: Koizumi H: Updated Findings on PDT for CSR and Other Treatments. 12th Asia-Pacific Vitreo-retina Society (APVRS) Congress, Seoul, Korea, 2018. A

PI18004: Hideki Koizumi: Tomohiro Iida: Evaluation of Classic Choroidal Neovascularization in Polypoidal Choroidal Vasculopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography.41st Annual MACULA SOCIETY MEETING, The Beverly Hilton Beverly Hills, California, 2018. A

PI18005: Nobuhiro Terao, Hideki Koizumi, Kentaro Kojima, Tetsuya Yamagishi, Kazuhito Yoneda, and Chie Sotozono: Short Axial Length is a Risk Factor of Idiopathic Central Serous Chorioretinopathy. AAO 2018, Chicago, USA, 2018. A

国内学会発表

PD18001: 古泉英貴: 特別講演 「加齢黄斑変性の病態と治療～これまで, そしてこれから」第88回九州眼科学会, 長崎, 2018. B

PD18002: 古泉英貴: サブスペシャリティーサンデー1 メディカル網膜治療の新しい考え方-黄斑部毛細血管拡張症- 第122回日本眼科学会総会, 大阪, 2018. B

PD18003: 古泉英貴: ランチョンセミナー2 AMD治療変遷と現状の課題 第35回日本眼循環学会, 長野, 2018. B

PD18004: 古泉英貴: シンポジウム2抗VEGF薬の脈絡膜への影響 第72回日本臨床眼科学会, 東京, 2018. B

PD18005: 古泉英貴: ランチョンセミナー「SS OCT Triton～私はこう使う～」 第72回日本臨床眼科学会, 東京, 2018. B

PD18006: 古泉英貴: イブニングセミナー pachychoroid 関連疾患の進行予防に向けて 第72回日本臨床眼科学会, 東京, 2018. B

PD18007: 小笠原雅，山本亜希子，丸子一朗，板垣加奈子，長谷川泰司，荒川久弥，中山真紀子，古泉英貴，岡田アナベルあやめ，飯田知弘，石龍鉄樹：一般講演　滲出型加齢黄斑変性治療に対する1ヶ月毎Treat and Extend 法の予後予測因子．第122回日本眼科学会総会，大阪，2018. B

PD18008: 新垣淑邦，與那原理子，力石洋平，酒井寛，古泉英貴：一般講演　前眼部光干渉断層計を用いた線維柱帯切開術（眼内法）後の脈絡膜剥離の検討．第122回日本眼科学会総会，大阪，2018. B

PD18009: 草田夏樹，寺尾信宏，山本雄士，山岸哲哉，小嶋健太郎，古泉英貴，外園千恵：一般講演　中心性漿液性脈絡網膜症に対するベルテポルフィン半量光線力学的療法反応不良例の検討．第122回日本眼科学会総会，大阪，2018. B

PD18010: 寺尾信宏，山岸哲哉，山本雄士，平賀朝子，戸田宗豊，小嶋健太郎，羽室淳爾，古泉英貴，外園千恵：一般講演　中心性漿液性脈絡網膜症の病期における臨床的特徴と前房水サイトカインの差異．第122回日本眼科学会総会，大阪，2018. B

PD18011: 古藤雅子，酒井寛，新垣淑邦，與那原理子，力石洋平，湧川空子，目取眞興道，古泉英貴：一般講演　線維紐帯切除術後のニードリングを契機に上脈絡膜出血を発症した一例．第88回九州眼科学会，長崎，2018. B

PD18012: 湧川空子，今永直也，谷地森隆二，古泉英貴：一般講演　発症早期のシクロスポリン内服加療により寛解を得た原田病の2例．第88回九州眼科学会，長崎，2018. B

PD18013: 今永直也，上原千晶，江夏亮，山内遵秀，目取眞興道，古泉英貴：一般講演　血管新生緑内障を合併したサイトメガロウイルス慢性網膜懐紙に硝子体手術が有効であった一例．第88回九州眼科学会，長崎，2018. B

PD18014: 寺尾信宏，古泉英貴，山岸哲哉，草田夏樹，小嶋健太郎，米田一仁，外園千恵：一般講演　中心性漿液性脈絡網膜症における眼軸長，屈折度数についての検討．第35回日本眼循環学会，長野，2018. B

PD18015: 與那原理子，酒井寛，新垣淑邦，力石洋平，古藤雅子，湧川空子，古泉英貴：一般講演　Twelve-month results of istent® for glaucoma トラベキュラーマイクロバイパスステントシステム(istent®)術後12ヶ月の成績．第29回日本緑内障学会，新潟，2018. B

PD18016: 力石洋平, 酒井寛, 新垣淑邦, 與那原理子, 古藤雅子, 湧川空子, 古泉英貴: 一般講演　超音波生体顕微鏡による原発閉塞隅角の毛様小帯脆弱の評価. 第29回日本緑内障学会, 新潟, 2018. B

PD18017: 力石洋平: シンポジウム　Evaluation of weakness of Zinn's zonules in eyes with primary angle closure diseases using UBM. 第29回日本緑内障学会, 新潟, 2018. B

PD18018: 新垣淑邦, 酒井寛, 與那原理子, 力石洋平, 古藤雅子, 湧川空子, 古泉英貴: 一般講演　線維柱帯切除術（眼内法）の術後1年の手術成績.　第29回日本緑内障学会, 新潟, 2018. B

PD18019: 力石洋平: インストラクションコース　原発閉塞隅角病の治療戦略. 第72回日本臨床眼科学会, 東京, 2018. B

PD18020: 今永直也, 山内遵秀, 江夏亮, 目取眞興道, 古泉英貴: 一般講演　Gaucher 病患者に発症した牽引性網膜剥離の一例. 第 72 回日本臨床眼科学会, 東京, 2018. B

PD18021: 山内遵秀, 大橋和宏, 宮平大輝, 今永直也, 江夏亮, 目取眞興道, 古泉英貴: 一般講演　硝子体出血後に生じた視神経乳頭上の網膜細動脈瘤. 第72回日本臨床眼科学会, 東京, 2018. B

PD18022: 石龍鉄樹, 飯田知弘, 角田和繁, 古泉英貴: 丸子一朗: イントラクションコース初級向: 眼底自発蛍光を使いこなす. 第 72 回日本臨床眼科学会, 東京, 2018. B

PD18023: 江夏亮, 今永直也, 山内遵秀, 目取眞興道, 古泉英貴: 一般講演　低眼圧黄斑症を伴う外傷性毛様体解離に対する手術成績の検討. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 京都, 2018. B

PD18024: 北村優佳, 江夏亮, 今永直也, 山内遵秀, 目取眞興道, 古泉英貴: 一般講演　層状黄斑円孔に対する硝子体手術後に脈絡膜新生血管を生じた 1 例. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 京都, 2018. B

PD18025: 湧川空子, 玉城　環, 上原千晶, 古泉英貴: 一般講演　著明な脈絡膜前方隆起を呈した中心性漿液性脈絡網膜症の1例. 第57回日本網膜硝子体学会総会, 京都, 2018. B

その他の刊行物

MD18001: 古泉英貴: 地域医療を守り国際的な人材を育成する. 九州医事新報社. 第650号: 19, 2018. B

MD18002: 古泉英貴: 急増する「加齢黄斑変性」. 沖縄タイムス. 2018. B

MD18003: 古泉英貴: 時の人. あたらしい眼科 35巻1号: 93, 2018. B

MD18004: 古泉英貴: The Opinion 教室運営にあたって 地域医療の発展と国際的視野を持つ眼科医育成アジア太平洋地域の眼科医療の中核を目指して. 銀海 No. 245: 14, 2018. B

育成医学講座

A. 研究課題の概要

小児腎臓病分野

1. 腎炎・ネフローゼ症候群に対する臨床治療研究（中西浩一）

小児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（厚生労働科研研究JSKDC01-09，小児IgA腎症治療研究会，小児難治性腎疾患治療研究会)。

2. 遺伝性，先天性腎疾患に関する研究（中西浩一）

1)アルポート症候群に関する研究

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

2)ネフローゼ症候群の原因遺伝子に関する研究

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

3)多発性嚢胞腎に関する研究

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

3. 慢性腎疾患の発症・進展機序・管理に関する研究（中西浩一）

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

小児免疫膠原病分野

小児期発症のリウマチ性疾患について，下記のテーマで多施設共同研究を行っている.

1）小児期リウマチ性疾患の，本邦における疫学調査についての多施設共同研究.

2）全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群の診断基準についての研究.

3）若年性皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の病態と特異的筋炎関連抗体との関係についての研究.

中條―西村症候群類似の希少な自己炎症性疾患の臨床的・分子生物学的病態解析.

小児アレルギー分野

1．腸内細菌叢に着目した食物アレルギー寛解機序の解明（浜田和弥）

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

小児神経内分泌代謝分野

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

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

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

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

基礎研究を行う。

３．小児難治性神経疾患の診断と治療（仲村貞郎，知念安紹）

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メンバーの先生方参加し検討し新しい疾患の確立と治療の手がかりを目指す。

周産母子センター　NICU 分野

１．新生児重症呼吸循環不全症例の予後の改善をめざした集学的治療戦略の検討

（吉田朝秀、呉屋英樹、新垣真弓）

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

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

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

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

２．未熟児の子宮外発育遅延（EUGR）を回避するための治療戦略の検討

（吉田朝秀、呉屋英樹、新垣真弓）

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

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

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

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

（呉屋英樹）

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

小児血液腫瘍分野

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

（百名伸之、比嘉真理子）

小児同種造血細胞移植は、造血器腫瘍、先天性免疫不全症などの難治性疾患に対する根治療法である。しかし、様々な合併症により 10%前後で移植関連死亡がみられ、移植特有の凝固障害症候群はその１つである。血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)は、移植前処置や免疫抑制剤などにより活性化された血小板から産生され、凝固異常を誘導している。本研究では、移植前後でPDMP を経時的に測定して凝固障害との関連を解析している。さらにヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用いて抗凝固薬剤であるダナパロイドの PDMP 産生抑制効果の検討を予定し

ている。本研究は、PDMP 測定による移植後凝固障害症候群の早期発見、さらに薬剤による PDMP 制御、凝固障害症候群の治療法を確立することで造血細胞移植の予後の改善を目指すことを目的としている。現在研究継続中であり、以下の結果が得られている。

対象は 2017 年 5 月から 2018 年 6 月に同種造血細胞移植を行った小児 8 例。正常コントール（n=4）の PDMP 補正値の平均は 0.3 であり、これを基準値とした。観察期間中、凝固障害症候群を発症した例はなかった。PDMP 補正値は全例で移植時から上昇し、4 週までは基準値の 5〜20 倍と高値であった。合併症のない例では 12 週までに基準値近くまで低下した。重症感染症を発症した 2 例で 27.8、20.5 と著明に上昇したが、D ダイマー、FDP、PAI-1 等の凝固パラメーターとの相関はみられなかった。また、急性 GVHD 発症との関連もみられなかった。以上より、PDMP 測定は通常の凝固パラメータとは異なる変動を示し、凝固異常の早期指標となることが予測される。

2. 慢性 GVHD 発症の機序（浜田聡）

造血細胞移植後合併症である慢性 GVHD は再発・生存率と生活の質に関わる重要な晩期合併症であり、多臓器におよぶ多彩な自己免疫疾患に類似した臨床像を呈する。移植後の免疫再構築における T 細胞の回復遅延は感染症及び原疾患の再発に関与することがしられている。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 細胞の不均等に関与する因子として移植後リンパ球減少期において胸腺分化の障害(移植前処置や GVHD によるもの)による naïve T 細胞より分化する制御性 T 細胞の減少と自己応答性の成熟 T 細胞が homeostatic proliferation による増加することが考えられる。またウイルス感染や加齢によって生じるリンパ球減少は、自己免疫の素因をもった個体において自己免疫発症の危険性を内在するとともに、制御性 T 細胞による制御機構の存在が報告されている。これらの T 細胞サブセットは増殖機構に相違があり、制御性 T 細胞は IL-2 により、また自己応答性 T 細胞は IL-7 による。そこで I1-2 阻害剤である免疫抑制剤の介入が病態発症に寄与している可能性がある。本研究は胸腺機能低下の影響がすくない小児例を対象に移植後リンパ球減少期における自己応答性 T 細胞と制御性 T 細胞の動態を前方視的に解析し、慢性 GVHD 発症への関与を明らかにする。

B. 研究業績

著書

BI18001: 中西浩一:IgA 腎症. 小児科診療 2018 増刊号小児の治療方針, 藤実彰一(編), 758-760, 診断と治療社, 東京, 2018. (B)

BI18002: 中西浩一:IgA 腎症・紫斑病性腎炎. 小児科臨床特集私の処方 2018, 渡辺宏二（編）, 71(5):871-877, 日本小児医事出版社, 東京, 2018. (B)

BD18003: 中西浩一:IgA 腎症診療の実際. IgA 腎症の臨床, 湯村和子(編), 316-319, 東京医学社, 東京, 2018. (B)

BD18004: 中西浩一:IgA 腎症. 小児疾患の診断基準 第 5 版, 五十嵐隆(編）, 652-653,東京医学社, 東京, 2018. (B)

原著

OI18001: Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Miyako K, Nozu Y, Morisada N, Nagase H, Ninchoji T, Kaito H, Iijima K. Clinical and (A)

Genetic Characteristics in Patients with Gitelman Syndrome. Kidney Int Rep. 2018. Sep 28;4(1):119-125. doi:10. 1016/j. ekir. 2018.09.015. eCollection 2019. Jan.

OD18002: Minamikawa S, Nozu K, Nozu Y, Yamamura T, Taniguchi-Ikeda M, Nakanishi K, Fujimura J, Horinouchi T, Shima Y, Nakanishi K, Hattori M, Kanda K, Tanaka R, Morisada N, Nagano C, Sakakibara N, Nagase H, Morioka I, Kaito H, Iijima K. Development of ultra-deep targeted RNA sequencing for analyzing X-chromosome inactivation in female Dent disease. J Hum Genet. 2018 May;63(5):589-595. doi:10.1038/s10038-018-0415-1. Epub 2018 Feb 19. (A)

OD18003: Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Omori T, Nakanishi K, Fujimura J, Ashida A, Kitamura M, Kawano M, Shimabukuro W, Kitabayashi C, Imafuku A, Tamagaki K, Kamei K, Okamoto K, Fujinaga S, Oka M, Igarashi T, Miyazono A, Sawanobori E, Fujimaru R, Nakanishi K, Shima Y, Matsuo M, Ye MJ, Nozu Y, Morisada N, Kaito H, Iijima K. Detection of Splicing Abnormalities and Genotype-Phenotype Correlation in X-linked Alport Syndrome. J Am Soc Nephrol. 2018 Aug;29(8):2244-2254. doi:10.1681/ASN.2018030228. Epub 2018 Jun 29. (A)

OD18004: Hama T, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Sako M, Saito-Oba M, Nozu K, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC). Study protocol: high-dose mizoribine with prednisolone therapy in short-term relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome to prevent frequent relapse (JSKDC05 trial). Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC). BMC Nephrol. 2018 Sep 10;19(1):223. doi:10.1186/s12882-018-1033-z. (A)

OD18005: Horinouchi T, Sako M, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Oba MS, Nozu K, Iijima K. Study protocol: mycophenolate mofetil as maintenance therapy after rituximab treatment for childhood-onset, complicated, frequently-relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial (JSKDC07). BMC Nephrol. 2018 Nov 1;19(1):302. doi:10.1186/s12882-018-1099-7. (A)

OD18006: Shima Y, Nakanishi K, Kaku Y, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Honda M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for severe childhood IgA (A)

nephropathy: an RCT Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Pediatr Nephrol. 2018 Nov;33(11):2103-2112. doi:10.1007/s00467-018-4011-6. Epub 2018 Jul 9.

OD18007: Ishimori S, Kaito H, Shima Y, Kamioka I, Hamahira K, Nozu K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K. Clinicopathological characteristics and renal outcomes of childhood-onset lupus nephritis with acute kidney injury: A multicenter study. Mod Rheumatol. 2018 Dec 18:1-7. doi:10.1080/14397595.2018.1532861. [Epub ahead of print] (A)

OD18008: Jia X, Horinouchi T, Hitomi Y, Shono A, Khor SS, Omae Y, Kojima K, Kawai Y, Nagasaki M, Kaku Y, Okamoto T, Ohwada Y, Ohta K, Okuda Y, Fujimaru R, Hatae K, Kumagai N, Sawanobori E, Nakazato H, Ohtsuka Y, Nakanishi K, Shima Y, Tanaka R, Ashida A, Kamei K, Ishikura K, Nozu K, Tokunaga K, Iijima K; Research Consortium on Genetics of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome in Japan. Strong Association of the HLA-DR/DQ Locus with Childhood Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in the Japanese Population. J Am Soc Nephrol. 2018 Aug;29(8):2189-2199. doi:10.1681/ASN.2017080859. Epub 2018 Jul 16. (A)

OD18009: Tanigawa S, Islam M, Sharmin S, Naganuma H, Yoshimura Y, Haque F, Era T, Nakazato H, Nakanishi K, Sakuma T, Yamamoto T, Kurihara H, Taguchi A, Nishinakamura R. Organoids from Nephrotic Disease-Derived iPSCs Identify Impaired NEPHRIN Localization and Slit Diaphragm Formation in Kidney Podocytes. Stem Cell Reports. 2018 Sep 11;11(3):727-740. doi:10. 1016/j. stemcr. 2018.08.003. Epub 2018 Aug 30. PubMed PMID: 30174315;PubMed Central PMCID:PMC6135868. (A)

OD180010: Hamada S, Miyamoto J, Oshiro T, Yagi T, Kiyuna S, Uehara T, Matsuda T, Higa T, Hyakuna N, Nakanishi K. Possible involvement of IL-6-producing tissue-resident macrophages in early-onset pericardial effusion pathogenesis after hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Blood Cancer. 2018 Jun;65(6): e26982. doi:10.1002/pbc.26982. Epub 2018 Jan 31. (A)

OD180011: Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Satou H, Honda M, Nakanishi K, Shishido S. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. Clin Exp (A)

Nephrol. 2018 Jun;22(3):719-726. 2017 Nov 28. doi:10.1007/s10157-017-1508-4. [Epub ahead of print]

OI180012: Hamada S, Miyamoto J, Oshiro T, Yagi T, Kiyuna S, Uehara T, Matsuda T, Higa T,Hyakuna N, Nakanishi K. Possible involvement of IL-6-producing tissue-resident macrophages in early-onset pericardial effusion pathogenesis after hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Blood Cancer. 2018 Jun;65:e26982. doi:10.1002/pbc.26982. (A)

OI180013: Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. (A)

OD18001: 真喜屋智子，吉田朝秀，大庭千明，上原朋子，仲宗根一彦，伊佐真之，木里頼子，泉絢子，小濱守安：地域の現状に合わせたパリビズマブ投与．日児誌 122：1692-1699，2018. (B)

症例報告

CI18001: A novel nonsense *SMC1A* mutation in a patient with intractable epilepsy and cardiac malformation. Chinen Y, Nakamura S, Kaneshi T, Nakayashiro M, Yanagi K, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. Hum Genome Var. 2019 May 13;6:23. (A)

CD18001: 安木大地，呉屋英樹，飯田展弘，吉田朝秀：Mid-aortic syndrome により難治性高血圧を合併した超低出生体重児の一例．周産期新生児誌 54：1083-1087，2018. (B)

総説

RI18001: Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, Nozu K, Renieri A, Rheault M, Wang F, Gross O. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. Kidney Int. 2018 May;93(5):1045-1051. doi:10.1016/j.kint. 2017.12.018. Epub 2018 Mar 16.

RD18001: 中西浩一:Alport 症候群のドナー選択．日本臨床腎移植学会雑誌．6（1）：30-36，2018 (B)

RD18002: 中西浩一:多発性嚢胞腎・心不全：トルバプタン. 小児内科. 5 (10) :1645-1648, 2018.10.1 (B)

RD18003: 中西浩一:【原因疾患に応じた治療戦略】Alport 症候群のドナー選択. 腎と透析. 85(4):563-567, 2018.10.25 (B)

RD18004: 中西浩一:教育委員会企画小児腎臓病初歩コース 1「あなたは急性糸球体腎炎と急性腎炎症候群の違いを説明できますか？」. 日本小児腎臓病学会雑誌. 31 (2) : 21 (109) -25 (113) , 2018.11.15 (B)

RD18005: 中西浩一:アルポート (Alport) 症候群、小児科診療、81 (12) : 1757-1762, 2018.12.1 (B)

RD18006: 中西浩一:小児ネフローゼ症候群：ステロイドの使い方、腎と透析、85 (6) : 807-811, 2018.12.25 (B)

国際学会発表

PI18001: Kinjo N, Hamada K, Nakanishi K. A case of Behcet’s disease in a child : A young girl with multiple ulceration and stenosis of the hypopharynx and laryngopharyngeal involvements. 25th Ruropean Paediatric Rheumatology Congress, 5-8 Sep. 2018

国内学会発表

PD18001: Kinjo N, Mishima H, Kinoshita A, Kinoshita A, Yoshiura K, Mizushima T, Hamazaki J, Murata S, Hemmi H, Kaisho T, Kanazawa N. A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling but distinct from Nakajo-Nishimura syndrome. 日本免疫学会 2018.12 福岡

PD18002: 吉田朝秀, 呉屋英樹, 金城忠嗣, 飯田展弘, 中西浩一. 周産期管理をおこなった悪性腫瘍, がん合併妊娠の 3 例. 第 91 回沖縄小児科学会 2018, 3 南風原町

PD18003: 吉田朝秀. 呉屋英樹, 飯田展弘, 新垣真弓, 阿部聖, 金城紀子, 中西浩一, 平山千佳. ECMO 補助中の先天性横隔膜ヘルニアにおけるサイトカイン吸着 CHDF の使用経験. 第 92 回沖縄小児科学会 2018, 9 南風原町

PD18004: 下里伶香, 川木詠美, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一, 兼次拓也. 甲状腺腫大を認めた先天性甲状腺機能低下症の二例. 第 93 回沖縄小児科学会 2018, 12 南風原町

PD18005: 浜田和弥，金城紀子，大木弓月，黒川慎吾，浜田有為子，名嘉山賀子，仲村貞郎，兼次拓也，比嘉猛，中矢代真美，知念安紹，中西浩一： 劇症型血栓性微小血管障害(TMA)で発症した全身性エリテマトーデス(SLE)の 1 例 第 91 回沖縄小児科学会 2018,9 南風原町

PD18006: 浜田和弥,知念安紹，名嘉山賀子，仲村貞郎，兼次拓也，呉屋英樹，吉田朝秀，金城紀子，中西浩一： 多様な基礎疾患を背景に持つ即時型食物アレルギー児 4 例の検討 第 55 回日本小児アレルギー学会学術集会、2018.10 岡山

PD18007: 浜田和弥,金城紀子,比嘉猛,中矢代真美,中西浩一: 劇症型 TMA で発症した全身性エステリマトーデスの 1 例. 第 40 回日本小児腎不全学会, 2018.11. 宮崎

PD18008: 仲村貞郎, 當山真紀, 浜田有為子, 知念安紹, 中西浩一. 脳室拡大を呈した太田原症候群の乳児例. 第 84 回日本小児神経学会九州地方会. 2018.1 那覇市

PD18009: 仲村貞郎, 當山真紀, 浜田有為子, 知念安紹, 西野一三, 中西浩一. 進行性の小脳萎縮を伴い診断に難渋した CFTD の一例. 第 60 回日本小児神経学会. 2018.5 幕張

PD18010: 當山真紀, 仲村貞郎, 浜田有為子, 知念安紹, 竹下絵里, 後藤雄一, 中西浩一. ケトン食療法が有効であった大田原症候群合併の PDHC 欠損症の一例. 第 60 回日本小児神経学会. 2018.5 幕張

PD18011: 仲村貞郎, 當山真紀, 新垣真弓, 浜田有為子, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 飯田展弘, 呉屋英樹 玉城邦人, 兼次拓也, 吉田朝秀, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一. 当科におけるペランパネル、ビバガトリン、ラコサミドの使用経験.第 52 回日本てんかん学会.2018.11 横浜

PD18012: 仲村貞郎, 知念安紹, 波平幸裕, 渡嘉敷崇, 當山真弓, 熊田聡子, 柳久美子, 要匡, 成富研二,中西浩一. *KMT2B* 遺伝子変異を認めた全身進行性ジストニアの臨床経過 第 63 回日本人類遺伝学会.2018.11 横浜

PD18013: 榊原菜々,森貞直哉,青砥,悠哉,石河慎也,長野智那,南川将吾,山村智彦,清水也,長谷幸治,和田卓三,島友子,中西浩一,野津寛大,飯島一誠: OFD1 に変異を有するシリオバチーの生存男児３例. 第 40 回日本小児腎不全学会, 2018.11. 宮崎

PD18014: 島友子,中西浩一,浜武継,貝藤裕史,野津寛大,田中亮二郎,鈴木啓之,飯島一誠,吉川徳茂: 小児 IgA 腎症における蛋白尿再燃因子の検討. 第 40 回日本小児腎不全学会, 2018.11. 宮崎

PD18015: 濱田陸,石倉健司,大森教雄,三上直朗,寺野千香子,原田涼子,松井善一,佐藤裕之、後藤美和,濱崎祐子,幡谷浩史,緒方健太郎,中西浩一,長谷川行洋,宍戸清一郎,本田雅敬. 当院で経験した WT1 関連腎症 34 例の遺伝子異常と臨床像. 第 53 回日本小児腎臓病学会, 2018.6.29. 福島

PD18016: 権田裕亮,櫻谷浩志,西野智彦,富井裕治,掛川大輔,村上仁彦,野津寛大,中西浩一,飯島一誠,藤永周一郎：無症候性蛋白尿を契機に診断されたステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子症例の検討. 第 53 回日本小児腎臓病学会. 2018.6.29. 福島

PD18017: 和田卓三,島友子,田中侑,佐藤匡,浜武継,向山弘展,鈴木啓之,森貞直哉,野津寛大,飯島一誠,中西浩一： 男性腎不全の家族歴からネフロン癆関連シリオパチーの診断に至った 3 歳男児例. 第 53 回日本小児腎臓病学会. 2018.6.29. 福島

PD18018: 島友子,中西浩一,浜武継,田中侑,佐藤匡,向山弘展,戸川寛子,貝藤裕史,野津大,田中亮二郎,鈴木啓之,飯島一誠,吉川徳茂：小児 silent lupus nephritis に関する臨床病理学的検討. 第 53 回日本小児腎臓病学会. 2018.6.29. 福島

PD18019: 中西浩一:琉球大学小児科のご紹介. 沖縄県医師会琉球大学医学部新任教授記念講演会. 2018.1.31. 南風原町

PD18020: 中西浩一:小児腎移植と遺伝子検査 Alport 症候群のドナー選択. 第 51 回日本臨床腎移植学会シンポジウム 8. 2018.2.16. 兵庫

PD18021: 中西浩一:小児腎疾患と成長. 第 28 回大分県小児内分泌・代謝研究会. 2018.2.23. 大分

PD18022: 中西浩一:あなたは急性糸球体腎炎と急性腎炎症候群の違いを説明できますか？. 第 53 回日本小児腎臓病学会学術集会 教育委員会企画小児腎臓病初歩コース 1. 2018.6,30. 福島

PD18023: 中西浩一:Alport 症候群. 沖縄小児腎臓病フォーラム 2018. 2018.7.14. 沖縄

PD18024: 中西浩一:先天代謝異常の腎病変. 第 15 回九州先天代謝異常研究会. 2018.7.28. 福岡

PD18025: 中西浩一:小児腎臓病の最先端. 公益財団法人沖縄県医科学研究財団市民公開講座「最先端医療はここまできている」. 2018.8. 沖縄

PD18026:　中西浩一:Alport 症候群～Fusion of Bench and Bed～. 第 7 回大分腎疾患を勉強する会. 2018.11.1. 大分

PD18027:　黒川慎吾,端慶覧宏彰,喜友名しのぶ,大城登喜子,屋宜孟,宮本二郎,浜田聡,百名伸之,中西浩一:X 連鎖型高 IgM 症候群に対して異なる造血幹細胞移植を行なった 3 兄弟例. 第 121 回日本小児科学会学術集会. 2018.4.20. 福岡

PD18028:　安木大地,浜田和弥,名嘉山賀子,仲村貞郎,兼次拓也,知念安紹,又吉慶,藤原直樹,金城紀子,中西浩一：咽頭喉頭狭窄からベーチェット病の診断に至った一例. 第121回日本小児科学会学術集会. 2018.4.20. 福岡

PD18029:　島友子,中西浩一,浜武継,田中侑,貝藤裕史,野津寛大,田中亮二郎,飯島一誠,吉川徳茂,鈴木啓之:小児IgA腎症における蛋白尿再燃因子の検討. 第121回日本小児科学会学術集会. 2018.4.20. 福岡

PD18030:　Chinen Y, Nakamura S, Nakayama N, Goya H, Yoshida T, Yanagi K, Kaname T, Nakanishi K. Clinical efficacy of medium chain triglyceride and tranexamic acid in arthrogryposis, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) syndrome. 第60回日本先天代謝異常学会 2018.11.　岐阜

PD18031:　知念安紹　仲村貞郎　兼次拓也　中矢代真美　柳久美子　要匡　成富研二　中西浩一　一時的な低血糖のみられたCornelia de Lange syndrome2 (CDLS2)の１例　第63回人類遺伝学会　2018.11. 横浜

PD18032:　知念安紹、仲村貞郎、兼次拓也、屋良朝雄、小濱守安、田崎隆二、高山良野、山川聖樹、中西浩一 沖縄県新生児マススクリーニングのタンデムマス法開始3年間（2014-2017年）について　第45回日本マススクリーニング学会学術集会 2018.8.　埼玉

耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

A. 研究課題の概要

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

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

【方法】2013 年 1 月から 2017 年 6 月までに琉球大学耳鼻咽喉科で治療を行った 225 人(喉頭癌 72 例, 中咽頭癌 67 例, 下咽頭癌 86 例)を対象とした。臨床病期はステージ 1/2/3/4 がそれぞれ 37/51/32/105 例であった。患者末梢血から DNA を抽出し ERCC1/XRCC1 遺伝子多型を調べ, 生存成績,導入化学療法効果との相関を検討した。【結果】ERCC1 遺伝子は C/C,C/A＋A/A はそれぞれ 162 例(72%), 63 例(28%), XRCC1 遺伝子は A/A、A/G＋G/G が 102 例(45.3%)、123 例(54.7%)であった。ERCC1 遺伝子野生群(C/C)、多型群(C/A＋A/A)のそれぞれの 5 年祖生存率が 85.1%、49.2%、p=0.01 と統計学的有意差をもって多型群が不良であった。しかし XRCC1 では生存成績に差は認めなかった。導入化学療法の効果との相関で ERCC1 は C/C 群で奏効 81.3%(26/32 例)、C/A,A/A 群で 60%(6/10 例)であった。XRCC1 では Arg/Arg 群で奏効 72.7% (16/22 例)、Arg/Gln、Gin/Gln 群で 80%(16/20 例)であった。

【結論】CRT を行うにあたり ERCC1 遺伝子多型の検討は予後予測に有用であることが示唆された。また ERCC1 において C/C 群は C/A,A/A 群にくらべ導入化学療法に効果を示す症例が多かったが、統計学的有意差は認められなかった。

現在論文投稿中である。基盤研究（C）の研究助成を受け実施中である。

2. ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌における樹状細胞を用いた新規ワクチン治療の開発(上原貴行、近藤俊輔、鈴木幹男)

我々は、近年注目されているヒトパピローマウイルス(HPV)関連頭頸部癌に対する新たな治療戦略として樹状細胞 (Dendritic cell; 以下DC)免疫ワクチン治療の開発を目的とした研究を行っている。抗原特異的なDCワクチンを作製するために、細胞性免疫応答(主として細胞障害性Tリンパ球;CTLによる)を規定する重要な因子であるﾋﾄ適合抗原(以下HLA)として日本人に最多のHLA A*2402陽性者を対象に、適合する血液ドナーを探索し、現在まで目的とする適合者として健常ボランティア2例(全7例中)を抽出した。In vitro下のDCワクチンの作製方法として、Miltenyi社の磁気ビーズを用いたPositive selection法により、CD14陽性細胞およびCD8陽性細胞(CTL分画)の分離を行い、CD14陽性細胞においては、IL-4/GM-CSFやその他各種サイトカイン(TNFα,IL-1β,IL-6,PGE2)を用いて維持培養しDCへの分化・成熟化を誘導した。また、Jangらが報告したHPVE6,E7蛋白のうちHLA A24拘束性を有するペプチド(計6種)を合成し、これを各々DCに曝露することで抗原特異的DCワクチンを作製し、さらにCD８陽性細胞を混合培養することで抗原特異的なCTLを作製し、HLA A*2402陽性頭頸部癌細胞株(HSC4細胞)と混合培養し、細胞障害性試験(Cytotoxity assay;Promega社)での解析を行い、マウス等を用いたin vivo試験や臨床応用を将来的な展望として研究を継続している。なお本研究の助成には、科学研究費補助金を2014～2016年度(若手B)、2017年～(基盤C)受けている。

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

喉頭乳頭腫(以下、乳頭腫)は、ヒトパピローマウィルス6型または11型(以下、HPV6、HPV11)が喉頭に感染することで形成される腫瘍で、多発性かつ

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

基盤研究（C）の研究助成を受け実施中である。

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

声帯に器質的異常のない音声障害(痙攣性発声障害、心因性失声症、本態性音声振戦症)では脳活動の異常がその病態として推定されているが、対症療法のみ存在し病態に応じた治療法は確立されていない。また咽頭期が原因の嚥下障害では、咽頭の感覚や運動を改善するような治療が必要であるが、各種リハビリは行われているものの統一した手技や効果のエビデンスに乏しく、嚥下機能を早期に向上させるような治療法は確立されていない。経頭蓋直流刺激(transcranial direct current stimulation; 以下 tDCS と略す)は経皮的に脳組織へ弱い直流電流を流す事で脳神経の活動を修飾するもので、脳卒中回復期リハビリ、鬱病などの治療として臨床で用いられつつある。本研究の目的は、声帯に器質的異常のない音声障害、咽頭期が原因の嚥下障害の脳活動を計測し、その結果に基づいて tDCS をリハビリテーションに併用し、より効果を上げる治療法を確立することである。現在、tDCS を器質的異常のない音声障害に対して文章朗読と併用して行い、一時的に症状の改善がみられる症例も認めた。より改善がみられる脳の刺激領域、リハビリのタスクに関して研究を継続している。なお、本研究の助成として、2018 年度～2021 年度(若手 B)の科学研究費助成金を受けている。

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

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

まずは HPV16 及び HPV6/11 型の VLP を作製した。次に Virus overlay protein binding assay を用いて VLP と結合するタンパク質の検討を行った。しかし CBB 染色で確認するとゲルのバンドが非常に多いため、結合部位のみを切り出して質量分析にかけることは困難であると判断した。そのため他に質量分析にかける方法があるか検討中である。

若手研究（B）の研究助成を受け実施中である。

6. 沖縄県における難聴遺伝子に関する研究(我那覇章，鈴木幹男)

研究目的

本研究は、沖縄県の難聴者において次世代シークエンサーを用いた遺伝子解析を行い、原因遺伝子の特定およびその頻度を明らかにするとともに，効率的な沖縄版難聴遺伝子診断システムを確立することが目的である。

研究背景

研究代表者はこれまでに、98 難聴遺伝子を対象とした難聴遺伝子診断パネルを作成し、沖縄県の症候群性難聴の 41 家系、非症候群性難聴の 40 家系に対して次世代シークエンサーを用いたターゲットリシーケンス解析を行った。その結果、症候群性難聴の 34 家系(83%)，非症候群性難聴の 15 家系(38%)において難聴の原因と考えられ

る変異を同定し(図1，2)、作成した難聴遺伝子診断パネルの有用性を確認した。原因遺伝子変異を同定した症例のうち、症候群性難聴の8家系(9%)、非症候群性難聴の9家系(60%)に新規変異の関与を認め(表1，2)、これらの症例は、現在の保険医療で行われている既知の遺伝子変異を確認する検査では診断できない。また、症候群性難聴で最も頻度の高い前庭水管拡大症(EVA)およびペンドレッド症候群(PS)においては、27家系中24家系(89%)において原因遺伝子(*SLC26A4*)のp.H723RまたはIVS15+5G>Aの2変異が原因であり、沖縄のEVAおよびPS症例はこの2変異を調べることにより、約90%の症例で診断可能である結果であった。原因不明であった症候群性難聴例に対しては、既知の原因遺伝子に加えプロモーター領域を含めた解析を行ったが、原因となる遺伝子変異を確認できなかった。以上より、沖縄県においては遺伝学的背景が本土と異なることを考慮し、これまでに作成した難聴遺伝子診断パネル(98遺伝子)による解析に加え、全エクソーム解析を含めた段階的かつ効率的な難聴の原因遺伝子診断の構築が必要である。

研究期間に実施すること

ターゲットリシーケンシング解析および全エクソーム解析を用いた難聴患者の難聴遺伝子解析を行い、

1. 沖縄県の難聴患者における原因遺伝子の解明。
2. 沖縄県における難聴の原因遺伝子を考慮した，効率的遺伝子診断の構築を目指す。

学術的特色・独創性および結果予測と意義

本研究は、沖縄県の難聴患者における遺伝学的特異性を明らかにし、結果に基づいた難聴の遺伝子診断の構築を目的とするものであり、沖縄県以外では研究ができない。また、本研究により新たな難聴遺伝子や既知の難聴遺伝子における新規変異を明らかにすることは、今後の遺伝子診断率の向上と効率化をもたらし、医療経済の負担軽減につながる可能性がある。

基盤研究（C）の研究助成を受け，実施中である。

7. 頭頸部癌における癌幹細胞研究(近藤俊輔)

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

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

平成31年度から若手研究の助成を受けている。

8. 頭頸部癌細胞におけるリゾフォスファチジン酸受容体 LPA5 発現解析に関する研究(又吉宣)

リゾフォスファチジン酸(LPA)は生体内において細胞の増殖能や遊走能の亢進，抗アポトーシス作用等様々な生理活性を有する脂質メディエーターである。その受容体のサブタイプは，以前より知られているLPA1-3 に加え，遺伝的系譜を異にするLPA4-6 に関する研究が進んでいる。我々は，ヒト喉頭癌細胞株SQ20B，ヒト咽頭癌細胞株Detroit562，ヒト子宮脛癌細胞株 HeLa等を用いLPA受容体サブタイプの発現様式やLPA刺激に対する増殖応答，遊走，抗アポトーシス作用に関する変化を調べた。SQ20B では増殖，遊走能においてLPA刺激に対する応答がみられ，アデノウイルスベクターを用い LPA4 を過剰発現させた細胞株ではその作用が減弱した。LPA1 と LPA4 の下流のシグナリングが拮抗することが示唆され，その下流のシグナリングについて解析し，国際誌に発表した。現在はLPA5の発現解析を中心に様々な癌腫での検討を行っている。この研究は科学研究費(若手研究，基盤C)から助成を受け，継続実施している。

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

末梢性顔面神経麻痺(Facial Palsy：FP)は自然治癒傾向

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

左急性FP15例と健常人15例を対象とした解析では，健側(右)の大脳感覚運動野に強い賦活が認められたが，その一方で，麻痺側(左)の一次運動野および健側(右)の小脳では賦活が減少していた。このことから，末梢性顔面神経麻痺の急性期には，健側の大脳運動皮質においては興奮性制御が生じ，麻痺側の大脳運動皮質および健側の小脳に対しては抑制性制御が生じている可能性が示唆された。現在、右急性 FP 例での解析を進めている。今後は左 FP 例と右 FP 例とで、神経賦活領域に差がないかを確認する予定である。さらに慢性期 FP 例での検討も行っていく予定である。

若手研究Ｂの研究助成をうけ実施している。

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

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

2006 年-2014 年までに診断治療した，喉頭癌，中咽頭癌の HPV 感染，インテグレーション，感染ウイルス量，p16 発現，HPV 以外のリスクファクターについて解析した。喉頭癌では HPV 関連癌は 3%程度にしか認めなかった。ただ HPV 関連喉頭癌の予後は良い傾向があり，喉頭摘出が必要になる進行喉頭癌では HPV 癌であれば喉頭温存治療ができる可能性を示した。中咽頭癌では HPV 関連中咽頭癌の 5 年生存率は 93.9%で，非 HPV 中咽頭癌では 62.2%であった。また HPV 関連中咽頭癌の死亡例は喫煙，飲酒者であった。このことから HPV 関連中咽頭癌は予後が良いが，さらに喫煙，飲酒により予後が細分化されることを見いだした。これらの結果はいずれも国際誌，国内誌に報告した。

さらに，中咽頭癌を HPV 陽性，陰性にて化学放射線治療後の頸部郭清を省略できるかを UMIN に登録し実施中である。

B. 研究業績

原著

OI18001: Higa T, Takahashi H, Higa-Nakamine S, Suzuki M, Yamamoto H. Up-regulation of DUSP5 and DUSP6 by gonadotropin-releasing hormone in (A)

cultured hypothalamic neurons, GT1-7 cells. Biomed Res 39: 149-158, 2018. doi: 10.2220/biomedres.39.149.

OI18002: Hasegawa Y, Goto M, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H. Predictive biomarkers for combined chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in oro- and hypopharyngeal cancers. Mol Clin Oncol 8: 378-386, 2018 Feb. doi: 10.3892/mco.2017.1521. Epub 2017 Nov 29. (A)

OI18003: Kimura T, Ozawa T, Hanai N, Hirakawa H, Suzuki H, Hosoi H, Hasegawa Y. Renal protective effect of a hydration supplemented with magnesium in patients receiving cisplatin for head and neck cancer. J Otolaryngol Head Neck Surg 47: 10, 2018 Feb. doi: 10.1186/s40463-018-0261-3. (A)

OI18004: Hanai N, Terada H, Hirakawa H, Suzuki H, Nishikawa D, Beppu S, Hasegawa Y. Prospective randomized investigation implementing immunonutritional therapy using a nutritional supplement with a high blend ratio of ω-3 fatty acids during the perioperative period for head and neck carcinomas. Jpn J Clin Oncol 48: 356-361, 2018 Apr. doi: 10.1093/jjco/hyy008. (A)

OI18005: Ikegami T, Uehara T, Deng Z, Kondo S, Maeda H, Kiyuna A, Agena S, Hirakawa H, Yamashita Y, Ganaha A, Suzuki M. Detection of human papillomavirus in branchial cleft cysts. Oncol Lett 16: 1571-1578, 2018 Aug. doi: 10.3892/ol.2018.8827. Epub 2018 May 30. (A)

OI18006: Hanai N, Sawabe M, Kimura T, Suzuki H, Ozawa T, Hirakawa H, Fukuda Y, Hasegawa Y. The high-sensitivity modified Glasgow prognostic score is superior to the modified Glasgow prognostic score as a prognostic predictor for head and neck cancer. Oncotarget 9: 37008-37016, 2018 Dec. doi: 10.18632/oncotarget.26438. eCollection 2018 Dec 11. (A)

OI18007: Yamashita Y, Ikegami T, Hirakawa H, Uehara T, Deng Z, Agena S, Uezato J, Kondo S, Kiyuna A, Maeda H, Suzuki M, Ganaha A. Staging and prognosis of oropharyngeal carcinoma according to the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual in human (A)

papillomavirus infection. Eur Arch Otorhinolaryngol 276: 827-836, 2019 Mar. doi: 10.1007/s00405-018-05263-x. Epub 2018 Dec 29.

OD18001: 近藤俊輔，我那覇章，比嘉輝之，鈴木幹男：当科における乳幼児顔面神経麻痺症例の検討．Facial Nerve Research 37：77-79，2018. (B)

OD18002: 我那覇章，比嘉輝之，近藤俊輔，鈴木幹男：Saito-Box を用いた顔面神経麻痺の評価．Facial Nerve Research 37：55-57，2018. (B)

OD18003: 安慶名信也，金城秀俊，真栄田裕行，鈴木幹男：当科における甲状腺進行癌の検討．日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 35：47-52，2018. (B)

OD18004: 饒波正史，喜友名朝則，喜瀬乗基，杉田早知子，近藤俊輔，又吉宣，真栄田裕行，我那覇章，古波蔵健太郎，鈴木幹男：IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の長期効果．耳鼻咽喉科免疫アレルギー 36：1-6，2018. (B)

OD18005: 平川仁，篠崎剛，海老原充，新橋渉，上條朋之，岡本牧人，別府武，大堀純一郎，松浦一登，鈴木基之，西野宏，佐藤雄一郎，石木寛人：頭頸部癌患者の終末期における諸症状と機能に関する研究　多施設共同研究．頭頸部癌 44：75-81．2018. (B)

OD18006: 喜友名朝則，鈴木幹男：内転型痙攣性発声障害における脳機能異常の検討．耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 32：48-52，2018. (B)

OD18007: 真栄田裕行，杉田早知子，新垣香太，鈴木幹男：頸部リンパ節腫大を初発症状とした骨髄肉腫の 1 例．耳鼻と臨床 64：151-157，2018. (B)

OD18008: 真栄田裕行，比嘉朋代，嘉陽祐紀，鈴木幹男：外耳道に腫瘤を形成したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の一例と当科における関連疾患の検討．耳鼻咽喉科免疫アレルギー 36：245-250，2018. (B)

OD18009: 金城秀俊，又吉宣，安慶名信也，真栄田裕行，鈴木幹男：副甲状腺腺腫からの出血により咽頭腫脹をきたした一例．日本内分泌･甲状腺外科学会雑誌 35：214-218，2018. (B)

OD18010: 真栄田裕行，又吉宣，安慶名信也，上里迅，金城秀俊，鈴木幹男：固有鼻腔原発の平滑筋肉腫治療の一症例．頭頸部癌 44：280-284，2018. (B)

OD18011: 真栄田裕行，伊芸真樹，比嘉麻乃，鈴木幹男：頸部症状が緩和された舌骨症候群の手術例．耳鼻咽頭科･頭頸部外科 90：1063-1067，2018. (B)

症例報告

CI18001: Maeda H, Yamashiro T, Yamashita Y, Hirakawa H, Agena S, Uehara T, Matayoshi S, Suzuki M. Lymphoepithelial carcinoma in parotid gland (A)

related to EBV infection: A case report. Auris Nasus Larynx 45: 170-174, 2018 Feb. doi: 10.1016/j.anl.2016.12.010. Epub 2017 Jan 27.

CD18001: 高橋秀徳，平川仁，古堅誠，中山良朗，里見雄次， 鈴木毅， 石井岳夫， 難波有智，井口菜摘，神山あい子，武村克哉，中島信久，増田昌人，新崎章：ニボルマブによる重篤な器質化肺炎を発症した頭頸部癌の一症例．腫瘍内科 22: 355-361, 2018. (B)

総説(解説)

RD18001: 我那覇章：【側頭骨疾患の困難症例-診断と治療のコツと工夫】 中耳病変　コレステリン肉芽腫症．JOHNS 34: 35-40, 2018. (B)

RD18002: 真栄田裕行：【見逃してはならない耳鼻咽喉科疾患-こんな症例には要注意!】口腔・咽喉頭・頭頸部領域　突発性反回神経麻痺だと思ったら解離性大動脈瘤だった!．耳鼻咽喉科･頭頸部外科 90: 1046-1049, 2018. (B)

RD18003: 喜友名朝則，真栄田裕行，鈴木幹男：喉頭基礎研究から臨床への展開　喉頭腫瘍と HPV 感染．喉頭 30: 45-51, 2018. (B)

RD18004: 真栄田裕行，鈴木幹男：【頸部腫瘤を熟知する】頸部腫瘤の診断手順　頸部腫瘤を診る　病歴聴取の要点と視・触診のコツ、代表的疾患の特徴．JOHNS 34: 1649-1652, 2018. (B)

国際学会発表

PI18001: 當山昌那：SURGIAL OUTCOME OF ENDOSCOPIC DACRYOCYSTORHINOSTOMY. ERS London 2018, London. 4/22～26, 2018.

PI18002: 鈴木幹男：HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF CELL CYCLE PROTEINS IN INVERTED PAPILLOMA. ERS London 2018, London. 4/22～26, 2018.

PI18003: 我那覇章，要匡，柳久美子，鈴木幹男，東野哲也：Cochlear implantation in a patient with Takenouchi-Kousaki syndrome. EAONO 2018, Copenhagen, Danmark. 6/20～23, 2018.

PI18004: 池上太郎，長谷川成海，前田和俊，喜友名朝則，鈴木幹男：Expression profiles and the localization of early and late genes in HPV-6-infected laryngeal papillomas. 32nd International Papilloma Conference, Austrlia. 10/2～6, 2018.

PI18005: 鈴木幹男：Surgical and medical treatment of locally advanced thyroid cancer. 3rd Congress of Asia‐Pacific Society of Thyroid Surgery, Taiwan. 12/7～9, 2018.

PI18006: 真栄田裕行，金城秀俊，安慶名信也，鈴木幹男：Difficult preoperative diagnosis in a rare case of adenocarcinoma arising from a bronchogenic cyst in the neck. 3rd Congress of Asia‐Pacific Society of Thyroid Surgery, Taiwan. 12/7～9, 2018.

PI18007: 安慶名信也，金城秀俊，真栄田裕行，鈴木幹男：Clinical study of parathyroid tumor diagnosed as primary hyperparathyroidism. 3rd Congress of Asia‐Pacific Society of Thyroid Surgery, Taiwan. 12/7～9, 2018.

PI18008: 金城秀俊，安慶名信也，真栄田裕行，鈴木幹男：Combined resection of trachea and larynx in thyroid cancer. 3rd Congress of Asia‐Pacific Society of Thyroid Surgery, Taiwan. 12/7～9, 2018.

国内学会発表

PD18001: 平川仁，山下懐，上原貴行，安慶名信也，又吉宣，平塚宗久，上里迅，金城秀俊，真栄田裕行，鈴木幹男：当科におけるニボルマブの初期使用経験．第28回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会，栃木．1/25～26，2018.

PD18002: 照喜名玲奈，真栄田裕行，平塚宗久，平川仁，鈴木幹男：経口的切除により症状が劇的に改善した茎状突起過長症の2 例．第28回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会，栃木．1/25～26，2018.

PD18003: 平塚宗久，山下懐，上原貴行，平川仁，鈴木幹男：眼窩内炎症性偽腫瘍の2例．第28回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会，栃木．1/25～26，2018.

PD18004: 伊芸真樹，真栄田裕行，比嘉麻乃，鈴木幹男：舌骨症候群の手術経験．第28回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会，栃木．1/25～26，2018.

PD18005: 又吉宣，喜瀬乗基，平塚宗久，喜友名朝則，鈴木幹男：健常人における水分嚥下時の脳活動～func-tional MRI を用いて～．第41回日本嚥下医学会総会ならびに学術講演会，宮城．2/9～10，2018.

PD18006: 真栄田裕行，比嘉朋代，嘉陽祐紀，金城秀俊，上里迅，安慶名信也，又吉宣，鈴木幹男：外耳道に腫瘤を形成したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の一例と当科における関連疾患の検討．第36回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，山口．2/22～24，2018.

PD18007: 嘉陽祐紀，真栄田裕行，金城秀俊，上里迅，安慶名信也，又吉宣，鈴木幹男：悪性リンパ腫が疑われたアトピー性皮膚炎由来皮膚病性リンパ節症の一例．第36回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，山口．2/22～24，2018.

PD18008: 平川仁: 当科における頭頸部癌でのニボルマブ使用経験～副作用対策を中心に. 沖縄オプジーボ胃がん適応拡大記念セミナー, 沖縄. 2/23, 2018.

PD18009: 真栄田裕行, 嘉陽祐紀, 金城秀俊,上里迅, 安慶名信也, 又吉宣, 鈴木幹男: 当科における T3、T4 進行喉頭癌の治療成績の検討. 第 30 回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 高知. 3/1～2, 2018.

PD18010: 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 喉頭腫瘍と HPV 感染. 第 30 回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 高知. 3/1～2, 2018.

PD18011: 嘉陽祐紀, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 保存的治療により治癒せしめた喉頭鈍的外傷の一例. 第 30 回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 高知. 3/1～2, 2018.

PD18012: 山下懐, 平川仁, 上原貴行, 比嘉朋代, 平塚宗久, 照喜名玲奈, 鈴木幹男: 潰瘍性大腸炎の腸外病変として高度鼻粘膜腫脹をきたした 1 例. 第 132 回沖縄県地方部会総会･学術講演会, 沖縄. 4/7, 2018.

PD18013: 金城秀俊, 真栄田裕行, 島袋拓也, 嘉陽裕紀, 上里迅, 安慶名信也, 又吉宣, 鈴木幹男: 頸動脈小体腫瘍 5 例の臨床的検討. 第 132 回沖縄県地方部会総会･学術講演会, 沖縄. 4/7, 2018.

PD18014: 比嘉輝之: 鼓室型グロームス腫瘍 5 例の治療経験. 第 132 回沖縄県地方部会総会･学術講演会, 沖縄. 4/7, 2018.

PD18015: 喜友名朝則, 又吉宣, 鈴木幹男: 喉頭乳頭腫の治療戦略. 第 132 回沖縄県地方部会総会･学術講演会, 沖縄. 4/7, 2018.

PD18016: 又吉宣, 平塚宗久, 喜友名朝則, 鈴木幹男: fMRI を用いた健常人における水分嚥下時の脳機能解析. 第 132 回沖縄県地方部会総会･学術講演会, 沖縄. 4/7, 2018.

PD18017: 門口佳乃子, 池上太郎, 平川仁, 鈴木幹男: DNA 修復酵素の遺伝子多型と頭頸部がんの予後予測. 琉球医学会誌, 沖縄. 4/16～17, 2018.

PD18018: 塚本絵里, 吉田崇正, 松本希, 中川尚志, 鈴木幹男: Provox 装用者の発話明瞭度に対する UD トークを用いた客観的評価の試み. 琉球医学会誌, 沖縄. 4/16～17, 2018.

PD18019: 前田和俊，池上太郎，鈴木幹男：ヒトパピローマウイルス 6 型感染･喉頭乳頭腫における E4 遺伝子発現細胞の同定．琉球医学会誌，沖縄．4/16～17，2018.

PD18020: 赤嶺もな，池上太郎，鈴木幹男：ヒトパピローマウイルス(HPV)のウイルス粒子様タンパク質の作製 HPV 受容体の同定を目指して．琉球医学会誌，沖縄．4/16～17，2018.

PD18021: 屋島福太郎，池上太郎，鈴木幹男：頭頸部腫瘍におけるγグルタミルトランスフェラーゼ 1 とジペプチジルペプチターゼ-4 の発現．琉球医学会誌，沖縄．4/16～17，2018.

PD18022: 鈴木幹男：乳頭腫ウイルスをめぐる諸問題 ヒト乳頭腫ウイルス感染の診断に関する問題．第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，神奈川．5/30～6/2，2018.

PD18023: 我那覇章，與那覇綾乃，鈴木幹男，東野哲也：OTOG 遺伝子変異による難聴．第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，神奈川．5/30～6/2，2018.

PD18024: 喜友名朝則，平塚宗久，又吉宣，鈴木幹男：心因性失声症における脳活動異常～健常者のささやき声発声における脳活動との比較も含めて～．第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，神奈川．5/30～6/2，2018.

PD18025: 山下懐，平川仁，上原貴行，比嘉朋代，平塚宗久，照喜名玲奈，鈴木幹男：当科で治療した鼻副鼻腔悪性腫瘍の検討．第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，神奈川．5/30～6/2，2018.

PD18026: 比嘉輝之：当科における耳炎性顔面神経麻痺症例の検討．第 41 回日本顔面神経学会，山形．6/6～8，2018.

PD18027: 真栄田裕行，嘉陽祐紀，金城秀俊，上里迅，安慶名信也，平川仁，鈴木幹男：当科における副咽頭間隙腫瘍例の臨床的検討 悪性例を含めて- 悪性例を含めて-．第 42 回日本頭頸部癌学会，東京．6/14～15，2018.

PD18028: 平川仁，山下懐，上原貴行，安慶名信也，又吉宣，平塚宗久，上里迅，金城秀俊，真栄田裕行，鈴木幹男：当科におけるニボルマブの使用経験．第 42 回日本頭頸部癌学会，東京．6/14～15，2018.

PD18029: 上里迅，金城秀俊，安慶名信也，又吉宣，平川仁，真栄田裕行，鈴木幹男：当科で経験した唾液腺癌手術症例の臨床的検討．第 42 回日本頭頸部癌学会，東京．6/14～15，2018.

PD18030: 金城秀俊，山下懐，上里迅，安慶名信也，上原貴行，　平川仁，真栄田裕行，鈴木幹男：HPV 関連中咽頭癌（p16 陽性）死亡例の検討．第 42 回日本頭頸部癌学会，東京．6/14～15，2018.

PD18031: 嘉陽祐紀，金城秀俊，上里迅，安慶名信也，真栄田裕行，鈴木幹男：下咽頭紡錘細胞癌の頸部リンパ節転移巣に対するニボルマブの効果．第 64 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会，沖縄．6/20，2018.

PD18032: 上里迅，嘉陽祐紀，金城秀俊，安慶名信也，真栄田裕行，鈴木幹男：顎下腺腺様嚢胞癌患者の心肺停止蘇生後におけるニボルマブの使用経験．第 64 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会，沖縄．6/20，2018.

PD18033: 真栄田裕行，金城秀俊，安慶名信也，鈴木幹男：甲状腺両葉および縦隔内迷入型腺腫様甲状腺腫の胸腔鏡補助下摘出例．第 30 回日本内分泌外科学会総会，北海道．6/28～29，2018.

PD18034: 安慶名信也，金城秀俊，真栄田裕行，鈴木幹男：原発性副甲状腺機能亢進症と診断された副甲状腺腫瘍の検討．第 30 回日本内分泌外科学会総会，北海道．6/28～29，2018.

PD18035: 金城秀俊，安慶名信也，真栄田裕行，鈴木幹男：当科における頸動脈小体腫瘍（傍神経節腫瘍）例．第 30 回日本内分泌外科学会総会，北海道．6/28～29，2018.

PD18036: 照喜名玲奈，平塚宗久，山下懐，鈴木幹男：眼窩より発生したランゲルハンス組織球症の 1 例．第 80 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会，神奈川．6/29～30，2018

PD18037: 島袋拓也，真栄田裕行，金城秀俊，安慶名信也，又吉宣，鈴木幹男：顎骨中心性の所見を呈した前立腺癌下顎骨転移の 1 例．第 80 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会，神奈川．6/29～30，2018.

PD18038: 平川仁：頭頸部がんにおける予後予測因子の研究．第 33 回九州連合地方部会学術講演会，大分．7/14～15，2018.

PD18039: 上里迅，嘉陽祐紀，照喜名玲奈，當山昌那，金城秀俊，安慶名信也，上原貴行，山下懐，喜友名朝則，平川仁，真栄田裕行，鈴木幹男：当科におけるニボルマブ使用経験．第33回九州連合地方部会学術講演会，大分．7/14～15，2018.

PD18040: 當山昌那，上原貴行，山下懐，長谷川昌宏，鈴木幹男：当院における Endoscopic Modified Lothrop Procedure（EMLP）施行症例の検討施行症例の検討．第33回九州連合地方部会学術講演会，大分．7/14～15，2018.

PD18041: 親川仁貴，饒波正史，須藤敏：当科における鼻出血症例の検討．第33回九州連合地方部会学術講演会，大分．7/14～15，2018.

PD18042: 金城賢弥，真栄田裕行，金城秀俊，安慶名信也，鈴木幹男：腺腫様甲状腺腫による上気道閉塞を繰り返した1例．第134回沖縄県地方部会総会･学術講演会，沖縄．7/28，2018.

PD18043: 與那原由里加，嘉陽祐紀，杉田早知子，真栄田裕行，鈴木幹男：舌に発生した粘表皮癌の一例．第134回沖縄県地方部会総会･学術講演会，沖縄．7/28，2018.

PD18044: 仲吉博紀，喜友名朝則，鈴木幹男：局所麻酔下に処置を行い改善を認めた声帯癒着症の一例．第134回沖縄県地方部会総会･学術講演会，沖縄．7/28，2018.

PD18045: 塚本英里：UDトーク®(音声認識アプリ)を用いたProvox®装用者に対する発話明瞭度の客観的評価の試み
．第134回沖縄県地方部会総会･学術講演会，沖縄．7/28，2018.

PD18046: 仲宗根和究，當山昌那，上原貴行，山下懐，鈴木幹男：妊娠を契機に増悪した化膿性肉芽腫症の二例．第134回沖縄県地方部会総会･学術講演会，沖縄．7/28，2018.

PD18047: 島袋拓也，比嘉輝之，赤澤幸則，鈴木幹男，我那覇章：超高精細CTにより特異な所見が得られた外傷性外リンパ瘻の一例．第134回沖縄県地方部会総会･学術講演会，沖縄．7/28，2018.

PD18048: 比嘉輝之，近藤俊輔，赤澤幸則，我那覇章，鈴木幹男：当科における耳炎性顔面神経麻痺の13例．第134回沖縄県地方部会総会･学術講演会，沖縄．7/28，2018.

PD18049: 池上太郎，上原貴行，平川仁，真栄田裕行，鈴木幹男：側頸嚢胞におけるハイリスク型・ヒトパピローマウイルス-16 の感染．第 36 回ニューロサイエンス研究会（旧頭頸部自律神経研究会），大阪．8/25，2018.

PD18050: 照喜名玲奈，鈴木幹男：降下性壊死性縦隔炎に進展した咽後膿瘍の 1 例．第 6 回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会，石川．9/7～8，2018.

PD18051: 嘉陽祐紀，真栄田裕之，與那原由里加，杉田早知子，鈴木幹男：咽頭違和感の原因と考えられた内頸動脈の Dolichoectasia の一例．第 31 回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会，愛知．9/13～14，2018.

PD18052: 與那原由里加，嘉陽祐紀，杉田早知子，真栄田裕行，鈴木幹男：舌根部に発生した粘表皮癌の一例．第 31 回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会，愛知．9/13～14，2018.

PD18053: 真栄田裕行，金城秀俊，上里迅，安慶名信也，當山昌那，比嘉朋代，上原貴行，山下懐，鈴木幹男：当科における進行上顎洞癌に対する超選択的動注科学療法併用放射線治療の成績．第 57 回 日本鼻科学会総会・学術講演会，北海道．9/27～29，2018.

PD18054: 山下懐，上原貴行，比嘉朋代，當山昌那，鈴木幹男：当科で治療した鼻副鼻腔肉腫の検討．第 57 回 日本鼻科学会総会・学術講演会，北海道．9/27～29，2018.

PD18055: 上原貴行，山下懐，當山昌那，鈴木幹男：当科における後鼻神経切断術の治療成績．第 57 回 日本鼻科学会総会・学術講演会，北海道．9/27～29，2018.

PD18056: 當山昌那，上原貴行，山下懐，長谷川昌弘，鈴木幹男：当院における Endoscopic Modified Lothrop Procedure（EMLP）を施行した症例の検討　施行症例の検討，第 57 回 日本鼻科学会総会・学術講演会，北海道．9/27～29，2018.

PD18057: 我那覇章，比嘉輝之，近藤俊輔，鈴木幹男，東野哲也：ブーメラン軟骨を用いた scutum plasty を行った弛緩部型真珠腫の術後成績．第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会，大阪．10/3～6，2018.

PD18058: 赤澤幸則，比嘉輝之，近藤俊輔，我那覇章，鈴木幹男：当科におけるアブミ骨手術症例の聴力成績について．第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会，大阪．10/3～6，2018.

PD18059: 比嘉輝之，我那覇章，赤澤幸則，近藤俊輔，鈴木幹男：真珠腫摘出と人工内耳植え込みを同時に行った 2 例．第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会，大阪．10/3～6，2018.

PD18060: 喜友名朝則：脳活動からみた音声障害．第 63 回日本音声言語医学会総会・学術講演会，福岡．10/11～12，2018.

PD18061: 池上太郎，長谷川成海，喜友名朝則，鈴木幹男：HPV -6 感染・喉頭乳頭腫における初期遺伝子および後期遺伝子の発現プロファイルと その局在．第 3 回日本 HPV 研究会学術集会，神奈川．10/17，2018.

PD18062: 真栄田裕行，金城秀俊，安慶名信也，鈴木幹男，長嶺義哲：嚢胞形成性の甲状腺乳頭癌との鑑別が困難であった気管支嚢胞腺癌の手術例．第 51 回日本甲状腺外科学会学術集会，神奈川．10/25～26，2018.

PD18063: 安慶名信也，金城秀俊，真栄田裕行，鈴木幹男：当科における甲状腺扁平上皮癌症例の検討．第 51 回日本甲状腺外科学会学術集会，神奈川．10/25～26，2018.

PD18064: 金城秀俊，安慶名信也，真栄田裕行，鈴木幹男：当科の甲状腺癌手術例においての気管合併切除例（喉頭摘出含む）の検討．第 51 回日本甲状腺外科学会学術集会，神奈川．10/25～26，2018.

PD18065: 池上太郎：科学の最先端をのぞく生命の設計図 DNA を取り出してみよう！．第 20 回付中夢講座，静岡．11/3，2018.

PD18066: 喜瀬乗基，井口貴史，松原尚子，梅崎俊郎：頸部伸展不能例に対し、内視鏡下の Ejnell 手術が奏功した一例．第 70 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会，東京．11/8～9，2018.

PD18067: 喜友名朝則，安慶名信也，山下懐，又吉宣，真栄田裕行，鈴木幹男：気管欠損に伴う先天性上気道閉塞症候群（CHAOS）に対し EXIT を施行し救命しえた症例．第 70 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会，東京．11/8～9，2018.

PD18068: 上里迅，金城秀俊，安慶名信也，又吉宣，喜友名朝則，真栄田裕行，鈴木幹男：肺動脈腫瘍塞栓を合併していた甲状腺未分化癌の一症例．第 70 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会，東京．11/8～9，2018.

PD18069: 金城賢弥，真栄田裕行，金城秀俊，上里迅，安慶名信也，鈴木幹男：腺腫様甲状腺腫による上気道閉塞を繰り返した 1 例．第 70 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会，東京．11/8～9，2018.

PD18070: 近藤俊輔，島袋拓也，比嘉輝之，赤澤幸則，真栄田裕行，鈴木幹男：耳科領域における超高細密 CT の有用性．第 20 回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会，栃木．11/10，2018.

PD18071: 安慶名信也，嘉陽祐紀，照喜名玲奈，當山昌那，金城秀俊，上里迅，上原貴行，山下懐，平川仁，真栄田裕行，鈴木幹男：頸部郭清中に心停止を起こした原発不明癌の治療経験．第 12 回九州頭頸部癌フォーラム，福岡．11/10，2018.

PD18072: 真栄田裕行：TNM 分類改訂とその意義．第 32 回耳鼻咽喉科学会専門医講習会，福岡．11/17～18，2018.

PD18073: 島袋拓也，鈴木幹男：両側難聴で発症した髄膜癌腫症の 1 例．第 77 回 日本めまい平衡医学会 総会・学術講演会，山口．11/28～30，2018.

A. 研究課題の概要

１．臨床精神神経薬理学に関する研究

原則的にうつ病は病前まで回復し寛解すると言われている。しかし、標準的薬物療法に治療反応性が乏しいうつ症状を呈する患者は少なからず存在し、そのうち何割かは治療抵抗性である。我々は治療抵抗性うつ病に新たな治療戦略開発すべく、気分安定薬であるlamotrigine(LTG)を強化療法として用い、これらの薬物の有用性を示唆する結果を得た（Kagawa et al, Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics, 2010)。以降、我々は治療抵抗性うつ病性障害に対するlamotrigine 強化療法についての研究を継続している。

1) 治療 2 週目の LTG 血漿濃度高値が LTG による皮疹発現と関連する

LTG による皮疹は約 10%に出現し、LTG 治療中断の最も多い原因である。LTG の初期高投与量、早い投与量増量、LTG の代謝を阻害するバルプロ酸併用などがその危険因子であることから、LTG 高濃度が皮疹発現と関連する可能性がある。そこで、皮疹発現と治療開始 2 週目の LTG 血漿濃度との関連を前向きに検討した。その結果、皮疹群では非皮疹群と比較し LTG 血漿濃度が高値であり、ROC 解析では皮疹発現の LTG 血漿濃度域閾値は 1.12 μg/mL であった。よって、投与初期の LTG 血漿濃度高値が LTG による皮疹発現と関連することが示唆された。この研究は第 28 回日本臨床精神神経薬理学会にて報告し、最優秀プレゼンテーション賞を受賞した。

2) 難治性うつ病性障害における LTG 強化療法において LTG 投与量予測に有用と考えられる nomogram の妥当性を検証する

LTG 強化療法の治療反背応性は LTG 血漿濃度に依存し、その有効血漿濃度は 3.25 μg/mL であることを我々は明らかにした(Kagawa et al, Ther Drug Monit 2014)。また、2 週目の LTG 血漿濃度から有効血漿濃度に達する LTG 投与量を予測する nomogram を報告した(Nakamura et al, Ther Drug Monit, 2016)。我々は、その nomogram の妥当性を前向きに検証した。17 例中 15 例で LTG 有効血漿濃度以上に達した。2 例では 3.17、3.21 μg/mL であった。従って、nomogram は投与量予測ツールとして有用であることが明らかとなった。この研究は第 28 回日本臨床精神神経薬理学会にて報告した。

3) LTG 強化療法の治療反応性と UGT1A4 142 T>G 遺伝子多型との関連

LTG の代謝には UGT1A4 が関与し、その酵素活性を規定する遺伝子多型 UGT1A4 142 T>G が存在する(Suzuki et al, Ther Drug Monit, 2019)。また、UGT1A4 は血液脳関門にも存在する。そこで、LTG 強化療法の治療反応性と UGT1A4 142 T>G 遺伝子多型との関連を検討した。しかし、遺伝子多型は治療反応率、治療反応者数とも有意な関連がなかった。この結果から、UGT1A4 遺伝子多型が LTG 強化療法の治療反応性に影響を与えないことが判明した。この研究は第 28 回日本臨床精神神経薬理学会にて報告した。

２．臨床心理学・精神病理学・社会精神医学分野における研究

精神疾患に対する治療法の一つに精神療法（心理療法）がある。近年，精神療法の治療効果研究も数多く実施され，「どのような疾患に」，「どのような精神療法が」，「どの程度効果的であるのか」については，実証的なデータによって説明することが可能となってきた。一方で，こうした臨床試験の結果のみに基づく治療法の選択では，たんにマニュアル化された治療を機械的に適用することとなり，真に効果を発揮することはできない。そこで，「どのような人に」，「どのような精神療法を誂えることが」，「どの程度効果的であるのか」についても検証する必要がある。こうした問題意識に基づき，当講座では，複数の個人差変数（病前気質や情報処理スタイル）に焦点を当て，症状の程度や疾患，治療技法との関連および因果関係について検討を進めている。

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

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

1) TEMPS-A / MPT 気質評価の臨床応用可能性に関する研究

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

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

さらに現在は，上記若手Bの科研費補助を受け，TEMPS-A/MPT バッテリーの短縮版を含めた複数の自記式質問紙を用いた調査研究を準備中である。一般健康成人(500名)およびうつ状態患者（100名）を対象に，病前気質，うつ症状に対する感受性，コーピング，否定的認知の内容，うつ症状を包括的に評価し，テーラーメイドを志向した治療･対応方針のガイドライン策定を計画している。2018年中に web 上でアンケート調査を実施するための調査ページを作成し，予備調査を行った。2019年度には，データ収集を開始する。

2) 曖昧さへの態度が抑うつ・不安症状に及ぼす影響

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

平成30年度は,曖昧さへの態度を測定する自記式質問紙であるATASと，抑うつ・不安症状との関連を検討した研究を実施した。その結果，①曖昧さを享受することが，抑うつ・不安症状の軽減と関連し，②曖昧さを不安の思うことが，抑うつ・不安症状の増大と関連することが示された。精神療法への示唆として，日常の（あるいは非日常）における曖昧さに対する不安を軽減し，それを楽しむ（享受する）態度を涵養することが重要であることが挙げられる。

また現在，同質問紙や種々の精神病理を測定する質問紙を精神科外来患者に施行したデータについて解析中である。一部の成果は国際誌に報告している（Enoki et al., 2017 Current Psychology 誌)。

3) 抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討

抑うつ性混合状態は，うつ状態に躁的な成分が一過性に混在したものとされる。その病態は極めて不安定で純粋な躁またはうつ状態よりも衝動性を孕むことが多く，シンプルな抗うつ薬使用のみの治療は，不適切であり，場

合によっては自傷・自殺リスクを高める結果となる。可及的に早急な治療･保護･管理を要するにもかかわらず，患者自身はその内面の変化をうまく言語化できないことが多く，診断上の見逃しや誤診にもつながりやすい。
そこで我々は，抑うつ性混合状態の定量的評価法を開発し，それらを用いて本病態の実質的な頻度や重症度分布を明らかにする研究を実施している。本評価法の開発に引き続き，混合状態の神経免疫や神経生理などの生物学的基盤からみた特異性を併せて検討する。最終的に，抑うつ性混合状態の合理的な評価基準と治療戦略を策定することを目的とする。
平成30度は，うつ状態で来院・受診した患者154名を対象に，抑うつ性混合状態の定量的評価法(Assessment for Depressive Mixed State-12: DMX-12）を施行し，DMX-12の因子構造や症状分布，既存の混合状態の病態や診断基準との関連を検討した。その結果，DMX-12は3因子構造（内発的な不安定さ，脆弱な応答性，破壊的感情/行動）であることが示された。とくに，脆弱な応答性は高得点者が多く，うつ状態患者に比較的非特異的に認められる症状であることが窺えた。また，破壊的感情/行動は低得点者の方が多く，うつ状態患者の症状特性としては特殊性が高いことが窺えた。
本研究の対象となったうつ状態患者は，既存の診断基準（Benazzi, 2007; APA, 2013）によれば，5～17%が混合状態に当てはまることが示された。こうした患者は，DMX-12の得点（I-T相関により抽出された6項目: DMX-6得点）によって，75%程度の感受性で識別が可能であることも示され，一定のスクリーニング能も有することが示された。
今後は，臨床背景の詳細なプロフィール（自閉症スペクトラム特性など），病前気質，精神症状，神経栄養因子（BDNF）および炎症性サイトカイン（IL-1β，IL-6，TNF-α），近赤外スペクトロスコピー（NIRS）のデータとの関連についても検証を予定している。本成果については日本精神神経学会にて発表を行った。現在国際誌に投稿予定であり、2019年度中の掲載を予定している。

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

メンタルヘルス対策（一次予防）およびうつ病の早期発見・早期治療（二次予防）において，うつ病の正しい理解，対策は重要な点である。当講座では，うつ病の偏見・誤解の改善に特化した啓発講演（標的化講演）や一般的な精神医学的内容の講演（標準化講演）を複数の対象（一般市民，医学生，一般内科医・かかりつけ医，ゲートキーパー）に対して実施している。そして，講演の前後に，うつ病の病態や治療に関する認識を問うアンケート調査を実施し，アンケート結果の変化から，講演の効果を検証し，より効果的・効率的なゲートキーパー養成のプログラムを検討している。
一部の成果は，すでに国際誌に発表され，学位論文を取得している（Fukuhara et al., 2012 Ryukyu Medical Journal誌; Yakushi et al., 2017 BMC Health Services Research誌)。他の成果についても，すでに投稿および投稿準備中である（Kuba et al., in preparation; Nakamoto et al., in preparation; Tanaka et al., in preparation)。これまでの成果を活かし，今後は，より洗練された内容のゲートキーパー養成プログラムを開発し，その普及・評価を進めていく予定である。

5) 前駆期統合失調症病理の研究

統合失調症は顕在発症前の早期介入の重要性が示唆されている。前駆期として、at risk mental state（ARMS）や初期統合失調症（中安、1990）が存在する。若年層を対象とした前駆状態を含めた統合失調症スペクトラムを有する病態に関して、その精神病理学や症候学的分布の詳細にはまだ不明な点が多く、診断、治療反応、経過や予後を含めた包括的な研究もまだ少ないのが現状である（Tiffin & Welsh、 2013)。
当科を初診した20歳未満の患者のうち、診療録より統合失調症・精神病・ARMS・PLEsの関連語を含む症例を抽出し、該当した45例の臨床背景、初診時所見および治療経過について調査・解析を行った。その結果、初期症状/微弱陽性症状や抑うつ症状に着目した問診を行い、病識・病感や援助希求を有する症例に対応すること。早期には精神療法や環境調整で改善する例もあり、信頼関係を形成しながらの積極的な介入が望まれる改善後も治療終結とせず、モニタリングを継続することが望ましいこと。ARMS/初期統合失調症の例においては、顕在発症への移行に留意しながら、6か月を目安に可能な

限り機能の改善を図るべきことなどが示唆された。本内容については学会発表および国際誌に投稿を予定している。

B. 研究業績

原著

OI18001: Enoki H, Koda M, Saito S, Nishimura S, Kondo T: Attitudes towards Ambiguity in Japanese Healthy Volunteers. Curr Psychol 37(4): 913-923, 2018. (A)
DOI: 10.1007/s12144-017-9569-9.

OI18002: Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Sakumoto N, Kondo T: Serum creatine kinase elevation by atypical antipsychotics and genetic polymorphisms of the 5-HT2A receptor and the cytochrome P450 2D6: a preliminary finding. Clin Neuropsychopharmacol Ther 9: 3-6, 2018. (A)
DOI: https://doi.org/10.5234/cnpt.9.3

総説

RD18001: 甲田宗良:［災害支援における多様なアプローチの検証］大規模災害時における被災県外からの心理支援　平成 28 年熊本・大分地震の経験を通して. ストレスマネジメント研究 14(1): 24-30, 2018. (B)

RD18002: 近藤毅: “抑うつ性混合状態“をどう見極めるか. 九州神経精神医学 64(1): 30-32, 2018. (B)

RD18003: 石橋孝勇, 甲田宗良, 近藤毅: 当科の児童思春期診療における摂食障害入院患者 6 年間のまとめ. 子どもの心とからだ 27(3): 380, 2018 (B)

RD18004: 馬場元, 近藤毅, 加藤正樹: うつ病の治療終結　再燃・再発予防に向けた寛解後の治療のあり方. Depression Journal 6(3): 68-79, 2018. (C)

国内学会発表

PD18001: 利根川義昭, 榎木宏之, 小渡敬: 統合失調症における認知機能障害が社会的機能におよぼす影響についての一考察～社会的認知としての mentalizing を媒介として～. 第 39 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/3, 2018.

PD18002: 田仲和子, 吉永成子, 小角みちよ, 島袋盛洋, 加我いつか, 小林永治, 山城千絵, 嵩原駿平, 近藤毅: リエゾンチーム立ち上げから半年間の活動報告～ニーズの広がりと今後の課題検討～. 第 39 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/3, 2018.

PD18003: 吉本愛, 大山達也, 甲田宗良, 近藤毅: 境界性パーソナリティ障害の気質・性格 ー双極 II 型障害との比較および両親の離婚の影響ー. 第 39 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/3, 2018.

PD18004: 玉城美波, 伊藤義徳, 甲田宗良: ポジティブ感情の Dampening 傾向に対するマインドフルネストレーニングの効果 ー抑うつ症状の改善メカニズムー. 第 39 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/3, 2018.

PD18005: 清水麻也子, 甲田宗良, 島袋盛洋, 近藤毅: 沖縄県内の女性摂食障害患者が有する気質・性格特性について ーTCI を用いた調査ー. 第 39 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/3, 2018.

PD18006: 石橋孝勇, 甲田宗良, 近藤毅: 当院における摂食障害患者 6 年間のまとめ. 第 39 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/3, 2018.

PD18007: 新里輔鷹, 栗原雄大, 石橋孝勇, 榎木宏之, 甲田宗良, 中村明文, 近藤毅: 抑うつ性混合状態のカテゴリカル診断と自記式評価票(DMX-12)との関連. 精神神経学雑誌 2018 特別号: S547, 2018.

PD18008: 新里輔鷹, 栗原雄大, 石橋孝勇, 甲田宗良, 榎木宏之, 中村明文, 近藤毅: 抑うつ性混合状態の定量評価に向けた自記式評価票(DMX-12)の開発. 精神神経学雑誌 2018 特別号: S547, 2018.

PD18009: 永井五洋, 鈴木毅, 香川祥子, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅: 治療 2 週目の lamotrigine 血漿濃度高値が lamotrigine による皮疹発現と関連する. 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会 第 48 回日本神経精神薬理学会. 東京. 11/14-16, 2018.

PD18010: 中村明文, 永井五洋, 香川祥子, 鈴木毅, 根本健二, 三原一雄, 近藤毅: 難治性うつ病性障害に対する lamotrigine 強化療法において, lamotrigine 投与予測に有用と考えられる nomogram の妥当性を検証する. 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会 第 48 回日本神経精神薬理学会. 東京. 11/14-16, 2018.

PD18011: 香川祥子, 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 根本健二, 三原一雄, 近藤毅: 難治性うつ病性障害におけるラモトリギン強化療法の治療反応性と UGT1A4 142T>G 遺伝子多型との関連. 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集 28 回・48 回: Page207, 2018.

PD18012: 中村明文, 永井五洋, 香川祥子, 鈴木毅, 根本健二, 三原一雄, 近藤毅: 難治性うつ病性障害にする lamotrigine 強化療法において、lamotrigine 投与量予測に有用と考えられる nomogram の妥当性を検証する. 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集 28 回・48 回: Page207, 2018.

PD18013: 永井五洋, 鈴木毅, 香川祥子, 中村明文, 三原一雄, 近藤 毅: 治療 2 週目の lamotrigine 血漿濃度高値が lamotrigine による皮疹発現と関連する. 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集 28 回・48 回: Page207, 2018.

PD18014: 沢岻夏海, 甲田宗良, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 双極性障害における希死念慮・自殺企図と気質・性格の関係とは?. 琉球医学会誌 37(1-4): 136, 2018.

PD18015: 松本菜月, 甲田宗良, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 自閉スペクトラム症の気質・性格特性の検討　併存疾患のリスクと高める要因に焦点を当てて. 琉球医学会誌琉球医学会誌 37(1-4): 136, 2018.

PD18016: 酒井雅史, 甲田宗良, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 両親の離婚および自閉スペクトラム症が摂食障害の気質・性格傾向に及ぼす影響. 琉球医学会誌琉球医学会誌 37(1-4): 136, 2018.

PD18017: 新里輔鷹: 抑うつ性混合状態の診断における非特異的症状への注目. 第 38 回日本精神科診断学会. 埼玉. 10/18～19, 2018

先進ゲノム検査医学講座

A. 研究課題の概要

１．生活習慣病の感受性遺伝子探索(前田士郎，今村美菜子)

バイオバンクジャパンの試料を用いて，理化学研究所において２型糖尿病，糖尿病腎症，糖尿病網膜症のゲノムウィド関連解析を行っている。２型糖尿病患者約 1.5 万人，対照約 2.5 万人について 700 万カ所以上の１塩基多型(SNP)を解析し，２型糖尿病に関しては既報の 25 領域を含む 42 候補領域を同定しさらに検証を進めた結果７カ所の新規２型糖尿病感受性領域を同定した。糖尿病網膜症，糖尿病腎症についても複数の候補領域について検証作業を進めており。腎症に関する１領域（Taira M et al. PLoS One, 2018)、糖尿病網膜症に関する２領域を同定した。さらに海外共同研究によりスタチン服用者における冠動脈疾患（Wei WQ et al Circulation, 2018）、糖尿病腎症（van Zuydam NRet al. Diabetes, 2018）の感受性ゲノム領域同定を行った

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

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・脳梗塞などの致死的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。

B. 研究業績

原著

OI18001: Tanaka Y, Kume S, Maeda S, Osawa N, Takeda N, Chin-Kanasaki M, Isshiki K, Ugi S, Oshima I, Uzu T, Maegawa H, Araki SI. Overexpression of acetyl CoA carboxylase β exacerbates podocyte injury in the kidney of streptozotocin-induced diabetic mice. Biochem Biophys Res Commun. 495:1115-1121, 2018 (A)

OI18002: Wei WQ, Li X, Feng Q, Kubo M, Kullo IJ, Peissig PL, Karlson EW, Jarvik GP, Lee MTM, Shang N, Larson EA, Edwards T, Shaffer C, Mosley JD, Maeda S, Horikoshi M, Ritchie M, Williams MS, Larson EB, Crosslin DR, Bland ST, Pacheco JA, Rasmussen-Torvik LJ, Cronkite D, Hripcsak G, Cox NJ, Wilke RA, Stein CM, Rotter JI, Momozawa Y, Roden DM, Krauss RM, Denny JC. LPA Variants are Associated with Residual Cardiovascular Risk in Patients Receiving Statins. Circulation. Circulation.138: 1839-1849, 2018 (A)

OI18003: van Zuydam NR, Ahlqvist E, Sandholm N, Deshmukh H, Rayner NW, Abdalla M, Ladenvall C, Ziemek D, Fauman E, Robertson NR, McKeigue PM, Valo E, Forsblom C, Harjutsalo V; FINNDIANE Study centres, Perna A, Rurali E, Marcovecchio ML, Igo RP Jr, Salem RM, Perico N, Lajer M, Käräjämäki A, Imamura M, Kubo M, Takahashi A, Sim X, Liu J, van Dam RM, Jiang G, Tam CHT, Luk AOY, Lee HM, Lim CKP, Szeto CC, So WY, Chan JCN; Hong Kong Diabetes Registry TRS Project Group, Ang SF, Dorajoo R, Wang L, Hua Clara TS, McKnight AJ, Duffy S; Warren 3/UK GoKinD Study Group, Pezzolesi MG, Consortium G, Marre M, Gyorgy B, Hadjadj S, Hiraki LT; DCCT/EDIC group, Ahluwalia TS, Almgren P, Schulz CA, Orho-Melander M, Linneberg A, Christensen C, Witte DR, Grarup N, Brandslund I, Melander O, Paterson AD, Tregouet D, Maxwell AP, Lim SC, Ma RCW, Tai ES, Maeda S, Lyssenko V, Tuomi T, Krolewski AS, Rich SS, Hirschhorn JN, Florez JC, Dunger D, Pedersen O, Hansen T, Rossing P, Remuzzi G; SUMMIT Consortium, Brosnan MJ, Palmer CNA, Groop PH, Colhoun HM, Groop LC, McCarthy MI. A Genome-Wide Association Study of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes. Diabetes 67:1414-1427, 2018 (A)

OI18004: Taira M, Imamura M, Takahashi A, Kamatani Y, Yamauchi T, Araki SI, Tanaka N, van Zuydam NR, Ahlqvist E, Toyoda M, Umezono T, Kawai K, Imanishi M, Watada H, Suzuki D, Maegawa H, Babazono T, Kaku K, Kawamori R; SUMMIT Consortium, Groop LC, McCarthy MI, Kadowaki T, (A)

Maeda S. A variant within the FTO confers susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. PLoS One 13: e0208654, 2018

総説

RD18001: 前田　士郎　ヒトゲノム情報の糖尿病診療への応用　糖尿病におけるゲノム医療の基礎と現状　日本栄養士会雑誌, 2018 (B)

RD18002: 前田　士郎　ゲノムコホート研究の現状と糖尿病の精密医療　Medical Science Digest 44(6): 302-305, 2018 (B)

RD18003: 前田　士郎　代謝性疾患　医学のあゆみ　266(5): 435-440, 2018 (B)

RD18004: 前田　士郎　糖尿病関連の遺伝子とオーダーメイド医療の可能性　日本医事新報　4907: 54, 2018 (B)

RD18005: 前田　士郎　ゲノム医療と生活習慣病　腎臓内科・泌尿器科　7(2): 165-172, 2018 (B)

RD18006: 前田　士郎　【DKD の基礎】疾患感受性遺伝子　腎と透析　84(2): 179-184, 2018 (B)

国内学会発表

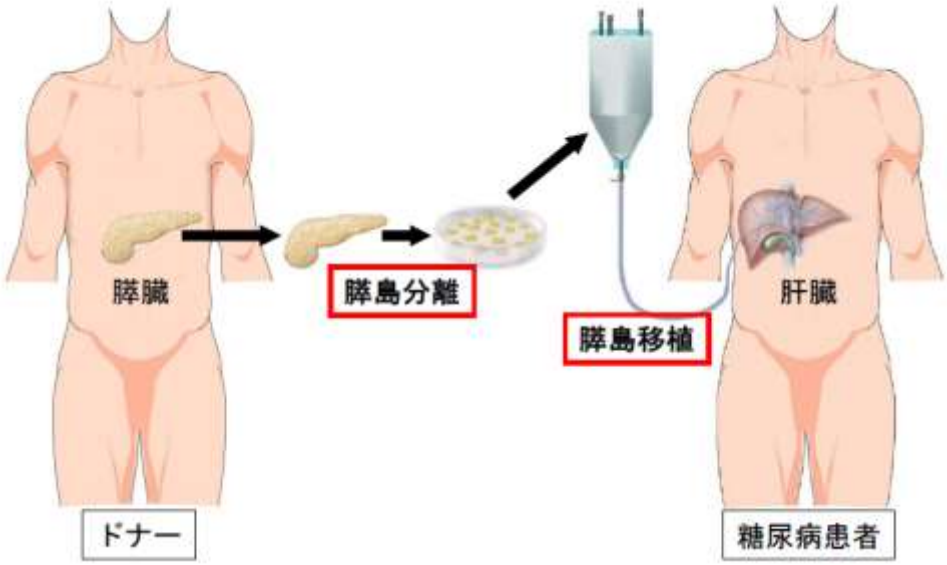
PD18001: 今村　美菜子、前田　士郎　２型糖尿病ゲノム研究の現状～疾患感受性遺伝子 Update 2018～　シンポジウム１「２型糖尿病の新しい発症機序」第５２回糖尿病額の進歩　2018 年 3 月 2 日、福岡

再生医学講座

A. 研究課題の概要

1. 細胞療法の臨床実施

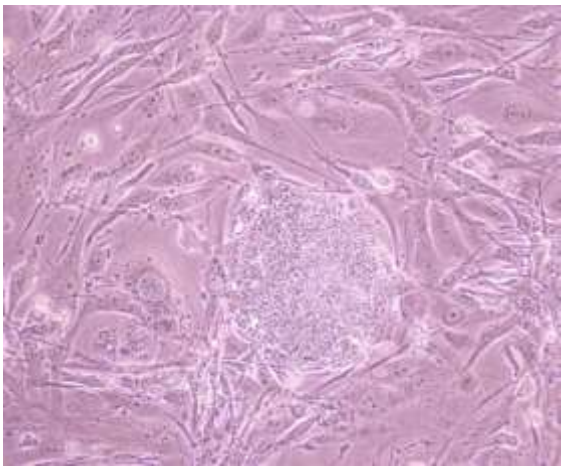
琉球大学のスタッフが，外部の大学･医療機関で行われている臨床膵島移植プロジェクトに参加し，現地スタッフとともに膵島分離･移植を行っております。また，琉球大学内で膵島移植のトレーニング施設を開設し(平成 27 年 6 月設置)，複数の大学，医療機関から医師を受け入れています。

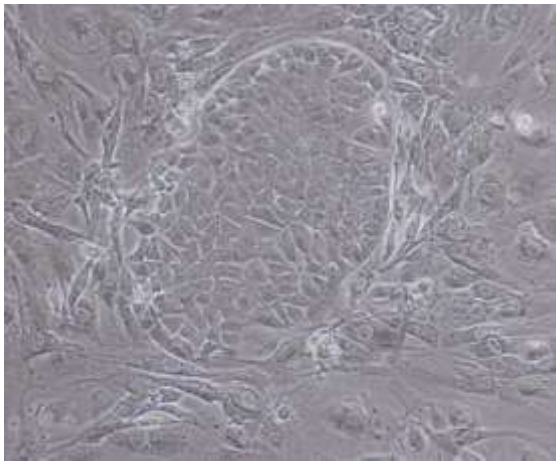


膵島移植

2. 幹細胞･再生医療研究

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





iPS 細胞(左)と iTS-P 細胞(右)

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

ES/iPS 細胞から目的の細胞へ分化誘導しその細胞を臨床使用する場合，分化せずに残った未分化細胞があるとその細胞が奇形腫形成などをおこす可能性があるため,ES/iPS 細胞の臨床応用化において大きな障壁となっています。我々の教室では分化した細胞の中から未分化細胞を取り除く方法を確立するための研究を進めています。

B. 研究業績

原著

OI18001: Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, **Noguchi H.** Adhesion characteristics of porcine pancreatic islets and exocrine tissue to coating materials. Islets. 2018 May 4;10(3):e1460294. doi: 10.1080/19382014.2018.1460294. PubMed PMID: 29757700; PubMed Central PMCID: PMC5989899. (A)

OI18002: Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, **Noguchi H**, Omasa T. Atorvastatin Inhibits the HIF1α-PPAR Axis, Which Is Essential for Maintaining the Function of Human Induced Pluripotent Stem Cells. Mol Ther. 2018 Jul 5;26(7):1715-1734. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.06.005. Epub 2018 Jun 19. PubMed PMID: 29929789; PubMed Central PMCID: PMC6036234. (A)

OI18003: Hamada E, Ebi N, Miyagi-Shiohira C, Tamaki Y, Nakashima Y, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Kinjo T, **Noguchi H.** Comparison Between Modified Extracellular-Type Trehalose-Containing Kyoto Solution and University of Wisconsin Solution in 18-Hour Pancreas Preservation for Islet Transplantation. Pancreas. 2018 Aug;47(7):e46-e47. doi: 10.1097/MPA.0000000000001104. PubMed PMID: 29985851. (A)

OI18004: Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, **Noguchi H.** A Liquid Chromatography with (A)

Tandem Mass Spectrometry-Based Proteomic Analysis of Cells Cultured in DMEM 10% FBS and Chemically Defined Medium Using Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. Int J Mol Sci. 2018 Jul 13;19(7). pii: E2042. doi: 10.3390/ijms19072042. PubMed PMID: 30011845; PubMed Central PMCID: PMC6073410.

OI18005: **Noguchi H**, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Ebi N, Hamada E, Tamaki Y, Kuwae K, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M. Modified cell-permeable JNK inhibitors efficiently prevents islet apoptosis and improves the outcome of islet transplantation. Sci Rep. 2018 Jul 23;8(1):11082. doi: 10.1038/s41598-018-29481-9. PubMed PMID: 30038242; PubMed Central PMCID: PMC6056537. (A)

OI18006: Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, **Noguchi H**. Characterization of induced tissue-specific stem cells from pancreas by a synthetic self-replicative RNA. Sci Rep. 2018 Aug 17;8(1):12341. doi: 10.1038/s41598-018-30784-0. PubMed PMID: 30120295; PubMed Central PMCID: PMC6098023. (A)

OI18007: Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, **Noguchi H**, Omasa T. The Healing Effect of Human Milk Fat Globule-EGF Factor 8 Protein (MFG-E8) in A Rat Model of Parkinson's Disease. Brain Sci. 2018 Aug 31;8(9). pii: E167. doi:10.3390/brainsci8090167. PubMed PMID: 30200351; PubMed Central PMCID: PMC6162645. (A)

OI18008: Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Toyoda Z, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, **Noguchi H**. A Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry-Based Proteomic Analysis of the Proteins Secreted by Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. Cell Transplant. 2018 Oct;27(10):1469-1494. doi: 10.1177/0963689718795096. Epub 2018 Sep 18. PubMed PMID: 30226075; PubMed Central PMCID: PMC6180722. (A)

OI18009: Nahar S, Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, **Noguchi H**, Fujita J. A Comparison of the Preservation of Mouse Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Using the University of Wisconsin Solution and Hank's Balanced Salt Solution. Stem Cells Int. 2018 Sep 6;2018:1625464. doi: 10.1155/2018/1625464. eCollection 2018. PubMed PMID: 30258463; PubMed Central PMCID: PMC6146634. (A)

OI18010: Ebi N, Miyagi-Shiohira C, Hamada E, Tamaki Y, Masamoto M, Makishi E, Nakashima Y, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Kinjo T, **Noguchi H.** Evaluation of islet purification methods to make continuous density gradient and to load tissue. Cell Med. 10, 2155179017733090. doi.org/10.1177/2155179017733090 (A)

OI18011: Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Kinjo T, **Noguchi H.** The development of cancer through the transient overexpression of reprogramming factors. Cell Med. 10, 2155179017733172. doi.org/10.1177/2155179017733172 (A)

OI18012: Tsugata T, Nikoh N, Kin T, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Saitoh I, Noguchi Y, Ueki H, Watanabe M, Kobayashi N, Shapiro AMJ, **Noguchi H.** Role of EGR1 on pancreatic endoderm differentiation Cell Med. 10, 2155179017733177. doi.org/10.1177/2155179017733177 (A)

OI18013: Miyamoto Y, Ikeuchi M, **Noguchi H**, Hayashi S. Long-term Cryopreservation of Human and other Mammalian Cells at -80° C for 8 Years. Cell Med. 10, 2155179017733148. doi.org/10.1177/2155179017733148 (A)

OI18014: Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Ebi N, Hamada E, Tamaki Y, Kuwae K, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Kinjo T, **Noguchi H.** A Comparison of Pancreatic Islet Purification using Iodixanol with University of Wisconsin and with Na-Lactobionate and Histidine Solutions. Cell Med. 10, 2155179018775071. doi.org/10.1177/2155179018775071 (A)

OI18015: Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Ebi N, Hamada E, Tamaki Y, Kuwae K, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Kinjo T, **Noguchi H.** Comparison of tissue loading before and after the creation of a continuous density gradient in porcine islet purification. Cell Med. 10, 2155179018781343. doi.org/10.1177/2155179018781343 (A)

OI18016: Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Kobayashi N, Kitamura S, Saitoh I, Watanabe M, **Noguchi H.** Induction of Expandable Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells from Aged Mesenchymal Stem Cells by a Synthetic Self-Replicating RNA. Int J Mol Sci. 2018 Nov 6;19(11). pii: E3489. doi: 10.3390/ijms19113489. PubMed PMID: 30404192. (A)

OI18017: Nahar S, Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, **Noguchi H**, Fujita J. A Comparison of Proteins Expressed between Human and Mouse Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells by a Proteome Analysis through Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry. Int J Mol Sci. 2018 Nov 6;19(11). pii: E3497. doi: 10.3390/ijms19113497. PubMed PMID: 30404232. (A)

OI18018: Nahar S, Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Toyoda Z, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, **Noguchi H**, Fujita J. Cytokines in adipose-derived mesenchymal stem cells promote the healing of liver disease. World J Stem Cells. 2018 Nov 26;10(11):146-159. doi: 10.4252/wjsc.v10.i11.146. Review. PubMed PMID: 30631390; PubMed Central PMCID: PMC6325075. (A)

総説

RI18001: **Noguchi H**, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y. Induced Tissue-Specific Stem Cells and Epigenetic Memory in Induced Pluripotent Stem Cells. Int J Mol Sci. 2018 Mar 21;19(4). pii: E930. doi: 10.3390/ijms19040930. Review. PubMed PMID: 29561778; PubMed Central PMCID: PMC5979574 (A)

国内学会発表

PD18001: 野口洋文, 濱田絵莉, 衣斐菜々, 玉城義仁, 桑江一穂, 中島義基, 潮平知佳. 膵島分離におけるボトル純化法の技術改変. 第45回日本膵･膵島移植研究会. ワークショップ. 2018/3/3

PD18002: 野口洋文. 細胞加工施設(CPC)を利用した再生医療について. 第15回泌尿器科再建再生研究会. 招待講演. 2018/6/16

PD18003: 野口洋文. 膵島移植･再生療法の現状と展望. 人工知能学会合同研究会2018. 招待講演. 2018/11/23

分子解剖学講座

A. 研究課題の概要

1. 視床下部における GABA 神経伝達の発達変化 （高山千利，岡部明仁，清水千草，小林しおり，小林雅人）

GABA は成熟動物においては，抑制性神経伝達物質として神経活動を抑制する働きがある。一方，発達期には逆に興奮性に作用し，神経系の発生・発達に関与すると考えられている。脳の様々な領域での GABA 神経伝達の発達変化を解析することにより，GABA という機能分子を通して神経系の発生機構を解明したいと考えている。前年に引き続き，マウス視床下部における GABA 神経伝達の発達変化について解析した。食欲調節に関与する 4 つの神経核領域に注目して，GABA 伝達に関与する 3 分子{グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)，小胞型 GABA 輸送体(VGAT)，K^+-Cl^- 共輸送体(KCC2)}の胎児期における発達変化を解析した。その結果，視床下部外側野，室傍核，腹内側核，弓状核の順に，GABA 伝達機構の形成が進行することが明らかになった。

以上の結果は，Neuroscience Research 誌に掲載され，小林雅人が博士号を取得した。

2. グリシン神経伝達の発達変化（高山千利，岡部明仁，清水千草，小林しおり，砂川昌信，小坂祥範）

グリシンは GABA とともに主要な抑制性神経伝達物質の１つである。特に脊髄，脳幹においては，最も重要な抑制性神経伝達物質である。しかしながら，その回路形成過程(発生・発達)は全く明らかにされていない。そこで，我々は，グリシン神経終末に特異的に局在するグリシン輸送体 2(GlyT2)の免疫組織化学的染色を行い，マウス脊髄でのグリシン神経回路の胎生期・生後の発生・発達過程を解析した。合わせて，連続切片を用いて，GAD，VGAT の免疫染色を行い，GABA 神経回路， 抑制性神経回路発生との時間的・空間的関係を解析した。その結果，以下の事が明らかになった。(1)GABA 終末が最初に形成され，グリシン終末の形成は 5～7 日遅れる。(2)抑制性神経回路は発生過程を通じて増加する。(3)脊髄前角では，生後 2 週目に GABA 終末が減少しグリシン終末にスイッチする。(4)脊髄後角では，GABA 終末にグリシン終末が加わる。(5)二重染色の結果から，ほとんどのグリシン終末は，GABA 終末から発生し，前角ではグリシンのみの終末に，後角では，共放出される終末となる。

以上結果は，第 11 回ヨーロッパ神経科学学会(ドイツ)にて発表した。

3. 神経回路形成後に見られる抑制性入力の可塑的変化に関る研究（高山千利，清水千草，小林しおり）

脳機能の基盤である神経回路網は，興奮性および抑制性の神経入力が複雑に組み合わさって形成される。この神経回路は，遺伝的に決定される要素が多いが，外的要因に応じた神経入力の変動により，シナプスなどに機能的・構造的変化(可塑的変化)が生じることが知られており，世界的に注目されている。特に，幼若期，神経回路形成以前にはその傾向が強く，いわゆる臨界期以前の神経回路の可塑的変化は多く研究されてきた。しかしながら，(1)神経回路完成後の変化，(2)抑制性入力の変化に関しては，これまでほとんど知られていない。本研究では，加齢に伴い GABA 作動性小脳プルキンエ細胞からの GABA 入力が徐々に消失する遺伝子改変マウス(L7-VGAT マウス)を用いて，神経回路形成後の入力変動に伴う小脳核神経細胞に形成されるシナプスの抑制性シナプスの形態変化を，GABA/グリシン作動性神経終末のマーカーであるグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)とグリシン作動性神経終末のマーカーであるグリシン輸送体 2(GlyT2)，GABA とグリシン両方の抑制性神経終末のマーカーである小胞型 GABA 輸送体(VGAT)の免疫組織染色により調べた。その結果，GABA， グリシンを伝達物質とする抑制性入力に変化が起こることを見出した。

以上の結果は，第 123 回日本解剖学会総会・全国学術集会にて発表した。

4. 神経系の再生とGABA伝達との関係（高山千利，岡部明仁，清水千草，小林しおり，砂川昌信，小坂祥範，屋富祖司）

これまでの我々の研究室では舌下神経損傷を用いた研究から，神経損傷後GABAは興奮性に作用することを明らかにし，GABAの興奮性作用が神経軸索の再伸長に寄与するとの仮説を立てた。そこで，この仮説を実証するために次に以下の実験を行っている。

1)顔面神経損傷モデルマウスを作成し，機能回復とGABA神経伝達関連分子の発現変化，その他運動ニューロンに発現する分子の発現変化を解析した。

その結果，以下の事が明らかになった。①顔面神経損傷の後，機能回復に2ヶ月を要した。②機能回復とコリンアセチルトランスフェラーゼ（ChAT）発現ニューロンの数に相関がみられた。③再生期間に一致して，KCC2の発現が減少し，CGRPの発現が増加していた。④ガラニンは神経損傷後，一過性に増加するが，再生とは無関係に正常に戻った。⑤GABA伝達に関係する分子のうち，プレシナプスに発現する分子には大きな発現･局在の変化は認められなかった。

以上の結果から，次のことが考察された。(1)ChATの発現が運動機能のマーカーとなる。(2)KCC2の減少，CGRP発現量が神経再生のマーカーとなる。(3)舌下神経系の場合と同じく，神経損傷と共に，GABAの作用が興奮性に変化し，時計が幼若期に逆戻りする。

以上の結果は，Journal of Chemical Neuroanatomyに掲載された。

2)坐骨神経軸索モデルマウスを作成し，脊髄におけるGABA神経伝達の変化を解析した。坐骨神経の本幹を50%程度の太さになるまで縫合糸で結紮し，その後の運動機能の変化，GABA伝達関連分子及び運動ニューロンに発現する分子の発現変化を解析した。その結果，以下の事が明らかになった。①運動機能は術後3日目に一気に低下し，その後28日目に向かって緩やかに回復した。②前角運動ニューロンにおいて，ChAT発現の急激な低下，KCC2の有意な発現低下が認められ，28日目に向けて緩やかに回復した。③後角において，CGRPの発現上昇，KCC2の有意な低下が認められた。

その結果，以下のことが明らかになった。(1)結紮により，運動機能が著しく低下し，運動ニューロンにおいてGABAの作用が興奮性にシフトする。(2)知覚ニューロンを受ける脊髄後角においてGABAの作用が興奮性にシフトする。

3)脛骨神経(坐骨神経の一枝)損傷モデルマウスを作成した。その結果，下肢疼痛閾値が，3ヶ月にわたって有意に低下していた。1)と同様に後角におけるGABA伝達に関連する分子の発現変化を明らかにした。現在，その詳細なメカニズムについて解析中である。

4)GABAの神経軸索再伸長への関与を明らかにする目的で，GABAシグナルに関与する3種類のノックアウトマウスのヘテロ(発現量がおよそ半分)を用いて，顔面神経損傷後の再生実験を行った。その結果，GABAを抑制性に導くKCC2のヘテロマウス(KCC2の発現量が半分)では，再生が加速され，逆にGABA放出を行うVGATのヘテロマウスでは再生が遅延していた。

5. 高機能米(wx/ae 米)がもたらす生活習慣病予防効果（高山千利，岡部明仁，清水千草，小林しおり）

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

難消化性デンプンや機能性成分であるオリザノールを多く含むwx/ae 米を用いた研究を行った。その結果，wx/ae 米を配合した場合，高脂肪食を摂取しているにも関わらず，体重が減少した。また，糞への中性脂肪など脂質の排出量が増加することにより，血中中性脂肪の減少が認められた。さらに，高脂肪食を摂取し肥満状態になったマウスの飼料をwx/ae米を配合したものに変更したところ，体重が減少し，脂肪肝及び腸内環境が改善された。これらの結果を第95回日本生理学会にて発表した。

さらに，沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業において，瑞穂酒造株式会社及び沖縄科学技術大学院大学との共同研究により，難消化性デンプンを含む米を用いた麹発酵飲料の開発に着手した。沖縄伝統の泡盛で

使用される黒麹菌を用いることにより，糖度が高い麹発酵飲料を作ることに成功した。

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

胎児は母体を離れ外界に出たとき，オギャーと泣き，呼吸を始める。脳の延髄では，呼吸が正しく行われるよう，呼吸リズムを形成している。呼吸リズムは，胎児期から成熟期にかけて大きく変化していることが知られているが，なぜかはわかっていない。また，呼吸リズムが正しく刻まれるためには，GABA が抑制性に働くことが重要である。GABA の抑制性応答には低い細胞内 Cl^-濃度($[Cl^-]_i$)が必要であり，それを担う分子として K^+-Cl^-共輸送体(KCC2)が知られている。KCC2 遺伝子欠損マウスは，胎児期からの呼吸リズム失調による呼吸不全で生直後に死亡することも報告されている。そこで，我々は，発達期の延髄毛様体領域における自発性リズム発火の調節機構を明らかにする目的で，呼吸リズムと KCC2 蛋白質の発現変化，$[Cl^-]_i$ の変化，GABA に対する応答性の変化がいつ，どこで，どのようにかかわっているのかを組織学的及び電気生理学的に検討している。具体的には，舌下神経核を含む延髄毛様体領域の急性スライス標本を作製し，人工脳脊髄液の K^+を 8mM にして灌流すると，舌下神経核から細胞外電極により呼吸様リズム性の発火(respiration-related rhythmically activity:RRA)が記録できる。そこで，舌下神経核で観察される RRA は発達に伴って，そのリズム調節機構が変化するのではないかと考え，以下の点に注目して研究を行っている。周産期発達過程における RRA に関わる①GABA 作動性の神経活動の役割，②KCC2 の発現パターンとそれが担う$[Cl^-]_i$についての経時的変化と相関を，電気生理学的手法及び組織学的手法を用いて検討している。現在までに，周産期の発達過程において，出生を境にして GABA は RRA の頻度減少から増加へ，KCC2 の阻害剤(DIOA)による$[Cl^-]_i$の増加は RRA の頻度増加から減少へ転じることを明らかにした。現在，単一細胞レベルにおいて，発達期における$[Cl^-]_i$の変化と RRA との関係について詳細なメカニズムを検討中である。

以上の結果は，第 11 回ヨーロッパ神経科学学会（ドイツ）にて発表した。

7. エポン切片走査電顕法を応用した，マウス神経損傷モデルにおける神経組織修復過程の形態計測学的方法の開発（大倉信彦）

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

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

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

9. 受精しない異形精子の機能に関する研究 （大倉信彦）

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

巻き貝類の多くの種では，雄の精巣において形態の異

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

雌性生殖道における二型精子の識別が特に容易な，淡水性巻き貝カワニナを用いて，交尾後の二型精子の動態を把握し，正型精子が雌の貯蔵部位で約半年間貯蔵されることを明らかにした(大倉信彦，淡水貝類研究会第 23 回研究集会，岐阜大学，2018)。そこで，正型精子の長期生存に関与する正型精子貯蔵部位の微小環境の解析を試みている。

B. 研究業績

原著

OI18001: Kim J, Kobayashi S, Shimizu-Okabe C, Okabe A, Moon C, Shin T, Takayama C. Changes in the expression and localization of signaling molecules in mouse facial motor neurons during regeneration of facial nerves. Journal of Chemical Neuroanatomy 88: 13-21, 2018. (A)

OI18002: Kobayashi M, Shimizu-Okabe C, Kim J, Kobayashi S, Matsushita M, Masuzaki H, Takayama C. Embryonic development of GABAergic terminals in the mouse hypothalamic nuclei involved in feeding behavior. Neuroscience Research 134: 39-48, 2018. (A)

OI18003: Yamaguchi T, Higa N, Okura N, Matsumoto A, Hermawan I, Yamashiro T, Suzuki T, Toma C. Characterizing interactions of Leptospira interrogans with proximal renal tubule epithelial cells. BMC Microbiol. 18: 64, 2018. (A)

国際学会発表

PI18001: Chigusa Shimizu, Masanobu Sunagawa, Shiori Kobayashi, Jeongtae Kim, Chitoshi Takayama: Distinct development of the glycinergic terminals in the ventral and dorsal horns of the mouse cervical spinal cord. 11th FENS ヨーロッパ神経科学学会. ドイツ(ベルリン). 2018 年 7 月 7 日～11 日.

PI18002: Akihito Okabe, Chigusa Shimizu, Jongtae Kim, Shiori Kobayashi, Chitoshi Takayama: Modulation of respiration-related activities. 11th FENS ヨーロッパ神経科学学会. ドイツ(ベルリン). 2018 年 7 月 7 日～11 日.

国内学会発表

PD18001: 屋富祖司，徳村友理，城間宣彰，又吉準也，安室真紀：脳画像から推測する motor FIM. 第 19 回沖縄県理学療法学術大会. 沖縄(西原町民交流センタ

ー）．2018 年 1 月 28 日.

PD18002:　仲尾次未来，屋富祖司，宮城潤也，仲村実康，安室真紀：脳卒中片麻痺患者に対する低周波刺激が歩行に与える影響．第 19 回沖縄県理学療法学術大会．沖縄(西原町民交流センター)．2018 年 1 月 28 日.

PD18003:　Chigusa Shimizu, Shiori Kobayashi, Hidetoshi Saze, Chisayo Kozuka, Yu Miyazaki, Shogo Arakaki, Yuta Ogura, Hiroaki Masuzaki, Jeongtae Kim, Akihito Okabe, Chitoshi Takayama: Promotion of lipid excretion and improvement of intestinal environment by wx/ae rice which is rich in resistant starch. 第 95 回日本生理学会大会．香川(サンポートホール高松)．2018 年 3 月 28 日～30 日.

PD18004:　小林しおり，金正泰，清水千草，柳川右千夫，高山千利：Re-arrangement of synaptic connections associated with altered inhibitory input of Purkinje cell-specific vesicular GABA transporter. 第 123 回日本解剖学会総会･全国学術集会．東京(日本医科大学武蔵境校舎･日本獣医生命科学大学)．2018 年 3 月 28 日～30 日.

PD18005:　Shiori Kobayashi, Jeongtae Kim, Chigusa Shimizu-Okabe, Chitoshi Takayama: Re-arrangement of synaptic connections associated with altered inhibitory input of Purkinje cell-specific vesicular GABA transporter knockout mice. 第 41 回日本神経科学大会．兵庫(神戸コンベンションセンター)．2018 年 7 月 26 日～29 日

PD18006:　屋富祖司，三笘雅史，安室真紀：脳画像から推測する短下肢装具の選定．九州理学療法士･作業療法士合同学会．沖縄(沖縄コンベンションセンター)．2018 年 10 月 13 日～14 日.

PD18007:　仲尾次未来，屋富祖司，宮城潤也，仲村実康，安室真紀：脳卒中片麻痺患者に対する低周波刺激が歩行効率に与える影響．九州理学療法士･作業療法士合同学会．沖縄(沖縄コンベンションセンター)．2018 年 10 月 13 日～14 日.

PD18008:　大倉信彦：マイクロ CT スキャナーを使ったカワニナの成長解析．淡水貝類研究会第 24 回研究集会．岐阜(岐阜大学)．2018 年 10 月 20 日.

ゲノム医科学講座

A. 研究課題の概要

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

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

一方，ヒト絨毛癌由来の細胞株である BeWo は Forskolin 処理により細胞融合が促進される事から長きにわたり合胞体性栄養膜細胞形成モデルとして用いられている。この細胞融合に伴って HERV-HML6c14 の転写が亢進する事が分かったことで，HERV-HML6c14 転写物は BeWo での細胞融合に関与しているとの仮説を立てた。これを検証するために，2 つあるエクソン領域を標的にした shRNA コンストラクト 3 つを作成して，BeWo での安定発現株を樹立中である。また，全長型の HERV-HML6c14 を強制発現させる安定発現株作製も並行しておこなっている。作製したこれら株を用いることで，細胞融合への関与を検討する予定である。

A. 研究課題の概要

気管支動脈と左反回神経との関係(石田肇，木村亮介)

食道癌における食道切除術の際，大動脈弓下のリンパ節郭清を安全に実施するため，気管支動脈と左反回神経の空間的位置関係を調査した。使用した献体は 72 例である。195 本の気管支動脈の内，左反回神経の背側を横切ったのは 15 本(7.7%)であった。その内，14 本は食道の左側沿いを前に走り，13 本はさらに左主気管支外側に達し，気管支の腹側に至る。これをタイプⅢと命名した。タイプⅢは全体で 51 本あったが，25.5% は左反回神経の背側を横切っていた。献体の約 20% が大動脈弓下で気管支動脈が左反回神経の背側を横切っていて，ほぼタイプⅢである。タイプⅢの気管支動脈を持つ食道癌患者のリンパ節郭清には十分な注意が必要である。

最先端技術を用いた古人骨全ゲノム解析から東南アジアと日本列島における人類集団の起源の詳細を解明（石田肇）

コペンハーゲン大学が中心となって進めている古代ゲノム研究の国際研究チームに，日本の考古学者，人類学者，遺伝人類学者およびゲノム研究者などから構成される研究グループが参画し，日本列島の縄文時代遺跡や東南アジアから出土した人骨26個体のゲノム解析を実施し，今日の東南アジアで生活する人々の起源と過去の拡散過程を解明した。今回，ゲノム解読がなされた縄文人骨は，愛知県田原市の伊川津貝塚遺跡から出土した約2千500年前の縄文晩期の女性人骨で，縄文人の全ゲノム配列を解読した例としては世界で初めての公表である。この縄文人骨1個体の全ゲノム配列をもとに，現代の東アジア人，東南アジア人，8～2千年前の東南アジア人など80を超える人類集団や世界各地の人類集団のゲノムの比較解析を実施した結果，現在のラオスに約8千年前にいた狩猟採集民の古人骨と日本列島にいた約2千500年前の一人の女性のゲノムがよく似ていることが分かった。

このように，本研究は，縄文時代から現代まで日本列島人は大陸南部地域の人々と遺伝的に深いつながりがあることが，独立した複数の国際研究機関のクロスチェック分析によって科学的に実証された初めての研究として位置付けられる。これらの知見は，日本列島に居住していた各時代の人々の起源の解明に将来活用されるだけでなく，広く東アジア･東南アジアにおける人類集団の起源と拡散に関する研究に大きな寄与をもたらすことが期待される。

コンピュータ断層撮影画像を用いた上顔面部の表面および内部形態の解析（木村亮介，石田肇）

コンピュータ断層撮影画像を用いて，眼球の位置と大きさといった軟部組織形態にも着目しながら，顔面上部の表面と内部の形態形質間の関連および個々の形態形質の集団間差を調べた。結果，顔表面における鼻根の突出は，骨格における鼻根の突出，眼球の位置，皮膚の厚さといった硬組織と軟組織の両方における変化の組み合わせに影響されることが明らかになった。眼球の位置は，眼窩腔の深さが大きい個体ほど，また，眼窩内部の高さに対する眼窩口の高さ（内部眼窩示数）が小さい個体ほど，より後方になることがわかった。本土日本人と比較して，琉球列島人は表面と骨格の両方のレベルで，より突出した鼻根を持ち，内部眼窩示数が小さかった。しかし，眼球の位置と皮膚の厚さにおいては，有意な集団間差は検出されなかった。これらの結果から，顔表面における鼻根の突出の集団間差は，軟組織の形態ではなく，骨格における鼻根の突出によって形成されることが示唆された。

X 線規格写真（セファログラム）を用いた顎顔面および歯の形態解析（木村亮介，石田肇）

昭和大学歯学部との共同研究として，X 線規格写真（セファログラム）を用いた顎顔面および歯の形態解析を行い，遺伝子との関連を調べた。研究成果は以下の通りである： 1) 歯の長さと関連のある顎の形態成分を明らかにした。2) *GHR* 遺伝子の多型が歯の長さと関連があるこ

とを見出した。3) FGFR1 遺伝子の多型が顔面の平坦性（orbitale-nasion depth）に関連していることを示した。4) IRF6 遺伝子の多型が鼻唇部の形態と関連していることを明らかにした。

オセアニア人類集団の形成史および形質に関する遺伝学研究（木村亮介）

東京大学を中心とした研究グループで，オセアニア人類集団の形成史および形質に関する遺伝学研究を進めている。当該年度の研究成果は以下の通りである：1) ミトコンドリア DNA 配列を用いて，メラネシアのソロモン諸島に居住する 3 つの集団について解析し，周辺地域の集団との近縁性を明らかにした。2) CREBRF 遺伝子のミスセンス変異がオセアニア集団において血清脂質レベルに関連していることを示した。

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

原索動物のホヤは幼生時代には尾があり浮遊運動生活をおくっているが，変態時に環境中の何らかの基質へ付着し定着生活へと移行する。この時の基質の特性と付着変態との関係を調べている。様々な基質を対して幼生の付着選択性と基質の疎水性と親水性の関係を調べた結果ホヤ幼生は親水性より疎水性の基質を選んで付着変態する傾向があることが明らかとなった。

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

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

一方，無脊椎動物においては HE 染色標本のこれらの観察法による報告は少ない。そこで，刺胞動物，扁形動物，軟体動物，棘皮動物，頭索動物，尾索動物といった無脊椎動物において，まずパラフィン包埋切片 HE 染色標本の蛍光顕微鏡観察をおこなった。その結果，褪色した標本においても組織構造が明瞭に観察された。また，ナメクジウオでは，筋組織の大部分で横紋の観察が可能であった。さらに，イソギンチャク類，スナギンチャク類（刺胞動物）の外胚葉と内胚葉の間にある中膠組織，ヒラムシ（扁形動物），巻貝（軟体動物）の表皮直下の微細な筋肉，トリノアシ（棘皮動物）のキャッチ結合組織，群体ホヤ（尾索動物）被嚢内の細胞の突起といった，通常の透過光では観察しづらい構造も，蛍光観察ではより明瞭に観察できた。

琉球諸島集団の全ゲノム配列解析による集団形成史の解明（小金渕佳江，木村亮介）

琉球諸島は奄美諸島と沖縄諸島，先島諸島から成る南北約 1,200km にわたる日本列島南端の島嶼地域である。琉球諸島と本土日本は，全ゲノム SNP（Single Nucleotide polymorphism）解析より異なる遺伝的背景を示し，すなわち集団形成の歴史が異なることが明らかになっている。さらに琉球諸島内でも，島によって異なる集団形成史を持つことが示唆されている。また琉球諸島でよく認められる疾患として ATL（成人 T 細胞白血病），宮古島で報告例の多い古典的カポジ肉腫などがあり，このような地域特異的な疾患の発病にはその地域特有の遺伝要因と環境要因の双方が関与していると考えられる。そのため，琉球諸島民の詳細な遺伝的背景を明らかにすることは，その成り立ちを明らかにするとともに，疾患を理解するための基礎情報の構築に貢献できる。そこで本研究では，琉球諸島集団の全ゲノム解析を用いた集団形成史の解明を目的とし，沖縄諸島出身の 25 検体と，宮古諸島出身の 25 検体の全ゲノム配列解析を行った。これらの検体は祖父母 4 名とも出生地がそれらの地域であることをインタビューで確認している。主成分分析の結果，沖縄諸島と宮古諸島は本土日本と離れてクラスターし，先行研究の結果を支持した。また，宮古諸島の中でも，池間島・伊良部島・宮古島北部地域の集団と宮古島南部地域の集団は異なる遺伝的背景をもつことが示され，琉球列島における複雑な集団史の存在が示唆された。

パレオアジアデータベースの構築・編集（澤藤りかい，石田肇）

新学術領域研究パレオアジアプロジェクト（http://paleoasia.jp/），において，アジアの～約 2 万年前の人骨が出土した遺跡をパレオアジアデータベースに登録している。文献から遺跡情報を拾い集め，骨の種

類，MIS，年代測定結果などをデータベースに登録する。また，既に登録されたデータが正しいか確認作業も行っている。

江戸時代人歯石からの食物 DNA 解析(澤藤りかい)

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

礼文島の浜中 2 遺跡の土壌 DNA 解析(澤藤りかい，石田肇)

過去の環境を復元する方法として花粉分析など様々な手法がある。近年新たに出てきた手法として，土壌 DNA 分析がある。これは，湖の堆積物･永久凍土･遺跡の土壌などから DNA を抽出し，その DNA に含まれる植物･動物 DNA を同定することによって，その当時の植物･動物相を復元する手法である。本研究では，この手法を礼文島の浜中 2 遺跡に適用した。浜中 2 遺跡はオホーツク文化を中心として，縄文時代～アイヌ期まで連綿と続く遺跡である。この遺跡の各層から土壌を採取し，DNA を抽出し，植物･動物･魚のユニバーサルプライマーを用いて DNA metabarcoding 解析を行った。その結果，植物と魚の分類群が多数同定された。遺跡の植物･動物を調べることにより，当時の生態系や，ヒトが食物や衣服などで利用していた品物を推定することが期待される。今後は浜中 2 遺跡の花粉･骨･植物遺存体の分析結果と比較し，また遺跡以外の周囲の植物相と比較することで，ヒトの植物･動物利用について探っていく予定である。

B. 研究業績

原著

OI18001: Hayasaka K, Ishida H, Kimura R, Nishimaki T. Spatial relationships of the bronchial arteries to the left recurrent laryngeal nerve in the sub-aortic arch area. Surgery Today, 48: 346-351, 2018. DOI 10.1007/s00595-017-1593-8 (A)

OI18002: McColl H, Racimo F, Vinner L, Demeter G, Gakuhari T, Moreno-Mayar JV, van Driem G, Wilken UG, Seguin-Orlando A, Castro CF, Wasef S, Shoocongdej R, Souksavatdy V, Sayavongkhamdy T, Saidin MM, Allentoft ME, Sato T, Malaspinas AS, Aghakhanian FA, Korneliussen T, Prohaska A, Margaryan A, Damgaard PD, Kaewsutthi S, Lertrit P, Nguyen TMH, Hung H, Tran TM, Truong HN, Nguyen GH, Shahidan S, Wiradnyana K, Matsumae H, Shigehara N, Yoneda M, Ishida H, Masuyama T, Yamada Y, Tajima A, Shibata H, Toyoda A, Hanihara T, Nakagome S, Deviese T, Bacon AM, Duringer P, Ponche JL, Shackelford L, Patole-Edoumba E, Nguyen AT, Bellina-Pryce B, Galipaud JC, Kinaston R, Buckley H, Pottier C, Rasmussen S, Higham T, Foley RA, Lahr MM, Orlando L, Sikora M, Phipps ME, Oota H, Higham C, Lambert DM, Willerslev E. The prehistoric peopling of Southeast Asia. Science, 361: 88-92. 2018. DOI: 10.1126/science. aat3628 (A)

OI18003: Hikita Y, Yamaguchi T, Tomita D, Adel M, Nakawaki T, Katayama K, Maki (A)

K, Kimura R. Relationship between tooth length and three-dimensional mandibular morphology. Angle Orthodontist, 88: 403-409. 2018. DOI: 10.2319/103017-734.1

OI18004: Hikita Y, Yamaguchi T, Tomita D, Adel M, Nakawaki T, Katayama K, Maki K, Kimura R. Growth hormone receptor gene is related to root length and tooth length in human teeth. Angle Orthodontist, 88: 575-581. 2018. DOI: 10.2319/092917-659.1 (A)

OI18005: Issiki M, Naka I, Kimura R, Furusawa T, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ishida T, Ohtsuka R, Ohashi J. Mitochondrial DNA variations in Austronesian-speaking populations living in the New Georgia Islands, the Western Province of the Solomon Islands. Journal of Human Genetics, 63: 101-104. 2018. DOI: 10.1038/s10038-017-0372-0 (A)

OI18006: Ito T, Kimura R, Ryukoden A, Tsuchiya N, Murayama S, Ishda H. Computed tomography examinations of the surface and internal morphologies of the upper face in Ryukyu Islanders and mainland Japanese population. Anthropological Science, 126: 123-133. 2018. DOI: 10.1537/ase.180922. (A)

OI18007: Ohashi J, Naka I, Furusawa T, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R. Association study of CREBRF missense variant (rs373863828: G > A; p. Arg457Gln) with levels of serum lipid profile in the Pacific populations. Annals of Human Biology, 45: 215-219. 2018. DOI: 10.1080/03014460.2018.1461928 (A)

OI18008: Tomita D, Yamaguchi T, Nakawaki T, Hikita Y, Adel M, Kim YI, Haga S, Takahashi M, Kawaguchi A, Isa M, Park SB, Ishida H, Maki K, Kimura R. Interferon regulatory factor 6 variants affect nasolabial morphology in East Asian populations. Archives of Oral Biology, 85: 142-147. 2018. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.10.005 (A)

OI18009: Koganebuchi K, Gakuhari T, Takeshima H, Sato K, Fujii K, Kumabe T, Kasagi S, Sato T, Tajima A, Shibata H, Ogawa M, Oota H. A new targeted capture method using bacterial artificial chromosome (BAC) libraries as baits for sequencing relatively large genes. PLOS ONE. 13(7): e0200170, 2018. (A)

OI18010: Adel M, Yamaguchi T, Tomita D, Kim YI, Takahashi M, Nakawaki T, Hikita Y, Haga S, Nadim M, Kawaguchi A, Isa M, El-Kenany W, El-Kadi AA, Park (A)

SB, Ishida H, Maki K, Kimura R. Association between the FGFR1 rs13317 single nucleotide polymorphism and orbitale-nasion depth based on cephalometric images. Journal of Human Genetics, 63: 901-909. 2018. DOI: 10.1038/s10038-018-0471-6

OI18011: Isshiki M, Naka I, Nishida N, Furusawa T, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R, Ohashi J. Association of an intronic SNP of the EFEMP1 gene with height in Tongans. Meta Gene 17: 172-176. 2018. DOI: 10.1016/j.mgene.2018.06.004 (A)

総説

RD18001: 澤藤りかい. 歯石の生物考古学―DNA とプロテオミクスを中心に―. 『季刊考古学』2018 年第 143 号 80-83 ページ

国際学会発表

PI18001: Ishida H. Bioarchaeology of the Prehistoric Okhotsk culture, northern Japan. The 5th Workshop of Biological Anthropologists, Institute of Archaeology, University of Oxford, 22-23 March 2018.

PI18002: Ishida H. Research summaries of the Hamanaka 2 excavations, Rebun, Hokkaido. Final Workshop Baikai-Hokkaido Archaeological Project "Holocene Hunter-Gatherers of Northeast Asia, Hotel Seehof Berlin, Berlin, June 1, 2018.

PI18003: Kimura R, Watanabe C, Miyazato E, Yamaguchi K, Sato T, Ito T, Kawaguchi A, Yamamoto K, Ishida H. Differentiation in the facial morphology between Ryukyuans and mainland Japanese. SMBE 2018, Yokohama, Japan, July 8-12 2018.

PI18004: Kimura R, Isa M, Sugimoto C, Ishida H. An epistatic effect of Asian-specific nonsynonymous variants of ABCC11 and EDAR on the amount of facial bacteria. 8th International Symposium on Biomolecular Archaeology (ISBA) 2018, Jena, Germany. September 18-21 2018.

PI18005: Koganebuchi K, Gakuhari T, Takeshima H, Kasagi S, Sato T, Tajima A, Shibata H, Ogawa M, Oota H. A new targeted enrichment method, "BAC-double capture," for ancient DNA analysis.8th International Symposium on Biomolecular Archaeology, P-008, Jena, Germany, September 2018.

PI18006: Sawafuji R, Kimura R, Oota H, Ishida H. Human Genetic Diversity and Peopling

History in East and Southeast Asia. 21st Indo-Pacific Prehistory Association 2018, Huong Giang Hotel, Hue, Vietnam, S38-09, p194, September 23-28, 2018,

PI18007: Sawafuji R, Kimura R, Oota H, Ishida H. Human Genetic Diversity and Peopling History in East and Southeast Asia. PaleoAsia 2018 (The International Workshop, Cultural History of PaleoAsia). The Research Institute for Humanity and Nature (RIHN), Kyoto, Japan, December 16-18, 2018.

国内学会発表

PD18001: 石田　肇. オホーツク人の骨を知る･学ぶ.「人類学と考古学を知る・学ぶ」・6 北海道埋蔵文化財センター, 江別, 2018 年 1 月 20 日.

PD18002: 泉水 奏. 水中の標本における表面構造の顕微鏡観察(偏光および落射斜光照明-観察). 沖縄生物学会 第 55 回大会, 沖縄県立芸術大学首里当蔵キャンパス, 那覇, 2018 年 5 月 19 日.

PD18003: 石田　肇. 日本列島人の起源. 第 66 回日本輸血･細胞治療学会総会特別講演. 宇都宮東武ホテルグランデ, 宇都宮, 2018 年 5 月 24 日.

PD18004: 木村亮介. ゲノムに刻まれた地域特異的な遺伝適応の痕跡とその検出法. 進化学夏の学校「系統地理研究の基礎と新展開 ： 地域の集団はいつ, どこから来て, どう適応したのか」, 日本進化学会第 20 回大会, 東京大学駒場キャンパス, 東京, 2018 年 8 月 25 日.

PD18005: Sensui N, Hirose E. Cytoplasmic UV-R Absorption in an Integumentary Matrix (tunic) of Photosymbiotic Ascidian Colonies *Zoological Studies* **57**: 33 (2018) doi:10.6620/ZS.2018.57-33 *Zoological Studies* **57**: 33 (2018)

PD18006: 石田　肇. 日本列島の人類史解明. アイヌ文化フェスティバル基調講演. アイーナいわて県民情報交流センター, 盛岡, 2018 年 10 月 6 日.

PD18007: Kubo D, Hirasawa Y, Yoneda M, Morita W, Sato T, Tsutaya T, Sawafuji R, Kimura R, Kobayashi H, Ishida H, Kato H. A human skeleton from a burial of the early Okhotsk culture (Towada phase) found in the Hamanaka 2 site of Rebun Island, Hokkaido in 2017. Anthropol Sci 126: 174, 2018.

PD18008: Gotoh S, Kimura R, Kataoka K, Murayama S, Arasaki A, Ishida H. Analysis of nonmetric cranial variations in modern living humans using three dimensional medical images. Anthropol Sci 126: 175, 2018.

PD18009: Kimura R. Asian-specific genetic adaptations in human skin traits. Anthropol Sci 126: 181, 2018.

PD18010: Ishida H. Physical anthropology on the Ainu people and the ethical issues of the Anthropological Society of Nippon. Anthropol Sci 126: 184, 2018.

PD18011: Isshiki M, Naka I, Kimura R, Furusawa T, Natsuhara K, Yamauchi T, Nagasawa M, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Otsuka R, Ohashi J. Detecting adaptive introgression from Near Oceania in Polynesian genomes. Anthropol Sci 126: 186, 2018.

PD18012: Koganebuchi K, Sato K, Fujii K, Kumabe T, Mano S, Ogawa M, Oota H. An analysis of history about an East Asian specific risk mutation, *RNF213 R4810K*, for Moyamoya disease. Anthropol Sci 126: 187, 2018.

PD18013: 小金渕佳江, 佐藤公俊, 藤井清孝, 隈部俊宏, 間野修平, 小川元之, 太田博樹. 東アジア特異的もやもや病リスク変異 RNF213 R4810K の拡散史の推定, Y5. 国立遺伝学研究所, 静岡, 2018 年 10 月 19-22 日.

PD18014: 木村亮介. 東アジアにおけるヒトの遺伝適応の痕跡を求めて. シンポジウム「アジア人の遺伝的背景と生理的多型性～生理人類学からの情報発信～」, 日本生理人類学会第 78 回大会, 東京大学弥生キャンパス, 東京, 2018 年 10 月 28 日.

分子･細胞生理学講座

A. 研究課題の概要

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

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

2. 組換えハブトビン蛋白変異体を利用した抗血小板剤の検討

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

組換えハブトビン蛋白変異体を基盤に新規の抗血栓剤への応用を目的として，4 種類の組換え断片化ハブトビン変異体: habu-mut1(アミノ酸配列 1-51),habu-mut2(アミノ酸配列 32-106),habu-mut-3(アミノ酸配列 92-166), habu-mut4(アミノ酸配列 152-236)を作製した。4 種の内 habu-mut2(アミノ酸配列 32-106), habu-mut-3(アミノ酸配列 92-166)の組換え断片化ハブトビン変異体のみ，血小板コラーゲン凝集抑制効果を示した。断片化ハブトビン変異体を血小板に暴露することで，血小板活性化状態を示す膜上タンパクである P-セレクチンの出現抑制や GPIIb/IIIa(インテグリン)の活性化抑制が明らかとなった。血小板糖タンパクの GPIb に対する断片化ハブトビン変異体の影響を検討している。さらに，断片化ハブトビン変異体の血管内皮細胞への影響も併せて検討したい。今後，これら結果を総括し，ハブ毒由来のハブトビン蛋白構造を基盤とする抗血小板剤の開発を目指す。

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

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

B. 研究業績

原著

OI18001: Gotru SK, Chen W, Kraft P, Becker IC, Wolf K, Stritt S, Zierler S, Hermanns HM, Rao D, Perraud AL, Schmitz C, Zahedi RP, Noy PJ, Tomlinson MG, Dandekar T, Matsushita M, Chubanov V, Gudermann T, Stoll G, Nieswandt B, Braun A: TRPM7 Kinase Controls Calcium Responses in Arterial Thrombosis and Stroke in Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 38:344-352. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310391. 2018 (A)

OI18002: Pavani Beesetty1, Krystyna B. Wieczerzak, Jennifer N. Gibson, Taku Kaitsuka, Charles Tuan Luu, Masayuki Matsushita & J. Ashot Kozak: Inactivation of TRPM7 kinase in mice results in enlarged spleens, reduced T-cell proliferation and diminished store-operated calcium entry. Scientific Reports 2018:8(1):3023. doi: 10.1038/s41598-018-21004-w. (A)

OI18003: Hatayama N, Hirai S, Naito M, Terayama H, Araki J, Yokota H, Matsushita M, Li XK, Itoh M: Preservation of rat limbs by hyperbaric carbon monoxide and oxygen. Scientific Reports. 2018 Apr 26;8(1):6627. doi: 10.1038/s41598-018-25070-y. (A)

OI18004: Zhelay T, Wieczerzak KB, Beesetty P, Alter GM, Matsushita M, Kozak JA: Depletion of plasma membrane-associated phosphoinositides mimics inhibition of TRPM7 channels by cytosolic Mg2+, spermine, and pH. J Biol Chem. 2018 Nov 23;293(47):18151-18167. doi: 10.1074/jbc.RA118.004066. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30305398 (A)

OI18005: Kaitsuka T, Kiyonari H, Shiraishi A, Tomizawa K, Matsushita M: Deletion of Long Isoform of Eukaryotic Elongation Factor 1Bδ Leads to Audiogenic Seizures and Aversive Stimulus-Induced Long-Lasting Activity Suppression in Mice. Front Mol Neurosci. 2018 Oct 2;11:358. doi: 10.3389/fnmol. 2018.00358. eCollection 2 (A)

国際学会発表

PI18001: Gakuya Takamatsu, Kumiko Yanagi, Junseok Lee, Ayano Harata, Tomoko Hayakawa, Chikako Hara-Miyauchi, Yoko Manome, Tsuyoshi Kondo, Hirotaka James Okano, Tadashi Kaname, Masayuki Matsushita: Whole-exome analysis on early-onset severe schizophrenia monozygotic twin from first-cousin marriage in the Ryukyu Islands, Japan. the 8th International Conference on Schizophrenia, 2018年8月31日, チェンナイ(インド).

PI18002: Gakuya Takamatsu, Tadashi Kaname, Kumiko Yanagi, Chikako Hara-Miyauchi, Yoko Manome, Tomoko Hayakawa, Tsuyoshi Kondo, Hirotaka James Okano, Masayuki Matsushita: Development of cellular disease models of bipolar disorder and schizophrenia: Pedigree-based induced pluripotent stem cell studies in the Ryukyu Islands. WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry (WFSBP 2018 KOBE), 2018 年 9 月 7 日, 神戸市.

国内学会発表

PD18001: 高松岳矢, 片桐千秋, 圓谷智之, 近藤毅, 松下正之: テスカルシンは神経細胞におけるクラス 1 ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の標的遺伝子である. 第 70 回九州精神神経学会, 2018 年 1 月 25 日, 宮崎市.

PD18002: 高松岳矢, 要匡, 早川朋子, 近藤毅, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之: 沖縄県の精神疾患多発家系を用いた疾患モデル細胞樹立の試み. 第 39 回沖縄精神神経学会. 2018 年 2 月 3 日, 那覇市.

PD18003: 高松岳矢, 要匡, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之: 沖縄県の精神疾患多発家系を用いた病態研究：疾患 iPS 細胞とゲノム解析を融合したアプローチ. 第 95 回日本生理学会. 2018 年 3 月 30 日, 高松市.

PD18004: 高松岳矢, 李俊錫, 原田綾乃, 要匡, 柳久美子, 原(宮内)央子, 馬目陽子, 早川朋子, 近藤毅, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之: 沖縄県の精神疾患多発家系を用いた双極性障害・統合失調症細胞モデルの開発：疾患 iPS 細胞とゲノム解析を融合したアプローチ. 第 40 回日本生物学的精神医学会 第 61 回日本神経化学会大会 合同年会, 2018 年 9 月 8 日, 神戸市.

PD18005: 高松岳矢: 双極性障害多発家系の強い遺伝要因の探索. 第 45 回日本脳科学会, 2018 年 11 月 10 日, 千葉市.

PD18006: 伊禮千咲, 浜田聡, 比嘉(中村)真理子, 百名伸之, 砂川昌範, 中西浩一, 松下正之, 小杉忠誠: 小児造血細胞移植後の血中血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)と GPIbα の測定意義. 第 28 回日本病態生理学会大会, 2018 年 8 月 4 日-5 日, 横浜市.

PD18007: 片桐千秋, 貝塚拓, 清水千草, 井上華, 小西真人, 富沢一仁, 高山千利, コザック アショット, 松下正之: Effect of TRPM7 kinase activity on hepatic lipid metabolism. 第 91 回日本生化学会大会, 2018 年 9 月 25 日, 京都市.

薬理学講座

A. 研究課題の概要

肺高血圧症のメカニズムを解明：骨髄の一酸化窒素合成酵素が関与(坂梨まゆ子，筒井正人)

肺高血圧症は，心臓から肺に血液を送る肺動脈が狭くなり血圧が上昇して右心不全と早期死亡をきたす疾患です。肺高血圧症は病因により 5 群に分類されます。第 1 群の肺動脈性肺高血圧症は国が難病に指定するまれな疾患ですが，5 群すべてを含めると世界に約 1 億人の患者がいると推定され肺高血圧症は患者数が多い疾患です。肺高血圧症の予後は癌全体の予後と同等かそれよりも悪く，有効な治療法の開発が待たれています。しかし，発症機序がよく分かっていないので治療法の開発が進んでいません。

一酸化窒素(NO)はヒトの体内において産生されるガス状生理活性物質です。NO 合成酵素(NOSs)系は 3 つのアイソフォームで構成されています(nNOS，iNOS，eNOS)。過去に肺高血圧症と骨髄異常に関連があることが報告されていますが，肺高血圧症における骨髄 NOSs 系の役割は不明です。そこで私達は，この点を私達の NOSs 系完全欠損マウス(triple n/i/eNOSs 欠損マウス)を用いて検討しました。

最初に臨床研究を行いました。特発性肺線維症患者において，肺動脈収縮期圧と気管支肺胞洗浄液中 NOx 濃度(肺の NO 産生の指標)には逆相関が認められました。この知見は第 3 群肺高血圧症において肺の NO 産生が低下していることを示す初めての知見です。この臨床の結果を踏まえて，私達は次にマウスを用いた基礎研究を行いました。野生型，nNOS 欠損，iNOS 欠損，eNOS 欠損，及び triple NOSs 欠損マウスに 3 週間の低酸素暴露を行うとすべてのマウスにおいて肺高血圧が誘発されましたが，その程度は野生型マウスに比して triple NOSs 欠損マウスで際立って顕著でした。緑色蛍光蛋白質(GFP)発現マウスの骨髄を移植した triple NOSs 欠損マウスでは，低酸素暴露後の肺動脈病変に GFP 陽性細胞が認められ，肺動脈リモデリングにおける骨髄の関与が示唆されました。重要なことに，triple NOSs 欠損マウス骨髄の移植は野生型マウスの肺高血圧を悪化させ，逆に野生型マウス骨髄の移植は triple NOSs 欠損マウスの肺高血圧を改善させました。

以上本研究では，骨髄 NOSs 系が肺高血圧において保護的役割を果たしていることを明らかにしました。この結果から，骨髄 NOSs 系が肺高血圧における重要な治療標的であることが示唆されました。今後，この知見を踏まえて，肺高血圧症に対する全く新しい治療法の開発が期待されます。本研究は琉球大学，産業医大，長崎大学，東北大学との共同研究です。研究成果は *Am J Respir Crit Care Med* 2018 に掲載されました。

B. 研究業績

著書

BD18001: 筒井正人: NO 合成酵素と心不全：基礎と臨床. 心不全(第２版)上 ―最新の基礎・臨床研究の進歩― 監修 筒井裕之. 日本臨床社. 76: 209-215, 2018. (B)

原著

OI18001: Ogoshi T, Tsutsui M, Kido T, Sakanashi M, Naito K, Oda K, Ishimoto H, Yamada S, Wang KY, Toyohira Y, Izumi H, Masuzaki H, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H: Protective role of myelocytic nitric oxide synthases against hypoxic pulmonary hypertension in mice. Am J Respir Crit Care Med 198(2): 232-244, 2018 (A)

総説

RD18001: 喜名美香，坂梨まゆ子，久保田陽秋，新崎 章，筒井正人: 代謝症候群，血管不全，心臓突然死における外因性 NO 産生系の病因的役割. 血管 41(3): 9-18, 2018. (B)

RD18002: 喜名美香，坂梨まゆ子，新崎　章，筒井正人：硝酸塩／亜硝酸塩の不足は代謝症候群，血管不全，心臓突然死を引き起こす．日本薬理学雑誌 151：148-154，2018. (B)

国際学会発表

PI18001: Tsutsui M, Kubota H, Sakanashi M, Noguchi K, Matsuzaki T, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Sugahara K, Kakinohana M. Deleterious Effect of All Nitric Oxide Synthases in Cerebral Infarction in Male Mice: Involvements of Sex Difference and Testosterone. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan. 7/5 2018.

PI18002: Tsutsui M, Ogoshi T, Kido T, Yamada S, Wang KY, Toyohira Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H. Protective Role of Myelocytic Nitric Oxide Synthases in Hypoxic Pulmonary Hypertension in Mice. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan. 7/4 2018.

PI18003: Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Arasaki A. Long-Term Dietary Nitrite and Nitrate Deficiency Causes Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Death in Mice. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan. 7/3. 2018.

PI18004: Tsutsui M, Shimokawa H, Ohya Y. Long-Term Dietary Nitrite and Nitrate Deficiency Causes Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Death in Mice. The 82h Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan. 3/24. 2018.

PI18005: Tsutsui M, Shimokawa H, Ohya Y. Long-Term Dietary Nitrite and Nitrate Deficiency Causes Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Death in Mice. The 82h Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan. 3/24. 2018.

国内学会発表

PD18001: 筒井正人，喜名美香，坂梨まゆ子，新崎 章．硝酸塩／亜硝酸塩の不足は代謝症候群，血管不全，心臓突然死を引き起こす． 第124回日本循環器学会九州地方会．かごしま県民交流センター．鹿児島．2018年6月30日

PD18002: 筒井正人，久保田陽秋，野口克彦，坂梨まゆ子，松崎俊博，仲宗根淳子，下川宏明，須加原一博，垣花学．脳梗塞におけるNO合成酵素の有害な作用：性差およびテストステロンの関与． 第71回日本酸化ストレス学会／第18回日本NO学会合同学術集会．京都ホテルオークラ．京都．2018年5月17日

PD18003: 筒井正人，生越貴明，城戸貴志，坂梨まゆ子，小田桂士，王 克弘，豊平由美子，和泉弘人，山田壮亮，下川宏明，柳原延章，矢寺和博，迎　寛．低酸素性肺高血圧における骨髄NO合成酵素系の保護的役割． 第71回日本酸化ストレス学会／第18回日本NO学会合同学術集会．京都ホテルオークラ．京都．2018年5月17日

PD18004: 筒井正人，喜名美香，坂梨まゆ子，松崎俊博，仲宗根淳子，佐藤公雄，下川宏明，新崎 章．硝酸塩／亜硝酸塩の不足は代謝症候群，血管不全，心臓突然死を惹起する．第71回日本酸化ストレス学会／第18回日本NO学会合同学術集会．京都ホテルオークラ．京都．2018年5月17日

PD18005: 筒井正人． 食事性NOxの心血管保護作用と骨髄NOSsの肺血管保護作用． 第71回日本酸化ストレス学会／第18回日本NO学会合同学術集会 シンポジウム．京都ホテルオークラ．京都．2018年5月17日

PD18006: 筒井正人．循環器・代謝・呼吸器疾患におけるNO合成酵素の意義．高知大学大学院セミナー講演． 高知大学． 高知． 2018年5月14日

PD18007: 筒井正人，喜名美香，坂梨まゆ子，新崎 章．硝酸塩／亜硝酸塩の不足は代謝症候群，血管不全，心臓突然死を惹起する．第115回日本内科学会総会・講演会．みやこめっせ他．京都．2018年4月14日

PD18008: 筒井正人．一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスを用いた医学研究と創薬．バイオテク協議会セミナー． システム環境研究所． 東京． 2018年2月20日

PD18009: 筒井正人，生越貴明，城戸貴志，坂梨まゆ子， 小田桂士，王　克鏞，豊平由美子，和泉弘人，山田壮亮，下川宏明，柳原延章，矢寺和博，迎　寛． 低酸素性肺高血圧における骨髄NO合成酵素系の保護的役割． 第47回日本心脈管作動物質学会．長崎大学． 長崎． 2018年2月9日

PD18010: 筒井正人，久保田陽秋，野口克彦，坂梨まゆ子，松崎俊博，仲宗根淳子，下川宏明，須加原一博，垣花学． 脳梗塞における NO 合成酵素の有害な作用：性差およびテストステロンの関与．第 47 回日本心脈管作動物質学会．長崎大学． 長崎． 2018 年 2 月 9 日

PD18011: 筒井正人，喜名美香，坂梨まゆ子，松崎俊博，仲宗根淳子，佐藤公雄，下川宏明，新崎 章． 硝酸塩／亜硝酸塩の不足は代謝症候群，血管不全，心臓突然死を惹起する． 第 47 回日本心脈管作動物質学会．長崎大学． 長崎． 2018 年 2 月 9 日

PD18012: 筒井正人，戸塚裕一，坂梨まゆ子，松崎俊博，仲宗根淳子，国吉幸男． 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase 欠損マウスは高血圧を呈する． 第 47 回日本心脈管作動物質学会．長崎大学． 長崎． 2018 年 2 月 9 日

その他の刊行物

MD18001: 筒井正人，吉栖正典． 特集 心脈管作動物質研究の新潮流 序文．日本薬理学雑誌．151: 139，2018.

胸部心臓血管外科学講座

A.研究課題の概要

1.　大動脈遮断時の脊髄虚血予防法に関する研究(國吉幸男，喜瀬勇也，安藤美月)

低体温、常温下で大動脈瘤切除時に大動脈遮断する際、遮断部位より脊髄栄養動脈が分岐していると脊髄虚血を招来する。鼓膜温 20 度低体温時では大動脈遮断を行っても脊髄虚血は発生しない。これは、脊髄虚血時でも低体温による脊髄保護作用によるものである。臨床的には 100 分程度でも脊髄虚血による諸症状（神経症状）は現出しない。一方、常温下で Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR)により脊髄栄養動脈分岐部位を大動脈内腔より被覆しても脊髄虚血が起こることは比較的少ない。近年の研究ではこの脊髄栄養動脈が周囲の多くの側副血行動脈と結合しているためであることが明らかとなっている。

したがって、術前にその結合具合を術前造影 CT 等で確認出来れば、脊髄栄養動脈を閉塞した際の脊髄虚血の発生が予測できると考えられる。ないし、その予防策が出来ると考えられる。

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

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

肝部下大静脈閉塞は本邦では沖縄に多発する。1979 年 11 月から 2011 年 11 月まで 70 例の BCS 患者に対して、直視下に閉塞部位を修復する術式を適応してきた。本術式の最大のメリットは、肝静脈を閉塞している閉塞物（通常は線維化した組織、線維化した静脈内皮）を切除するものであり、他手技と比較してその根治性は高い。しかしながら、本術式の適応は肝実質内の肝静脈が開存していることが絶対的必要条件である。その開存性を術前に示すことは容易ではなく、現在日常的に使用される CT，MRI，超音波検査を用いても困難である。そこで以下の手法を用いて肝実質内の肝静
脈の発達の程度を検索可能かを研究している。

(1) 血管内超音波カテーテル
(2) MRI

3.　ノルアドレナリンに対する体血管と脊髄血管の反応性の比較　-血管抵抗値による検討-(喜瀬勇也，安藤美月，山城　聡，國吉幸男)

【目的】胸腹部大動脈手術の際には、脊髄虚血に伴う術後対麻痺が最も懸念される合併症である。大動脈遮断時の脊髄血流量(SCBF)低下に対して、collateral network を介した供血が重要で、循環作動薬を用いた平均体血圧(mBP)上昇が効果的である。当科の基礎研究結果から遮断前の SCBF を確保するためには、遮断後約 1.3 倍の mBP 上昇が必要で、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)が最も効果的であった。一方これまで NOA 投与は血管平滑筋αレセプターへの作用から脊髄細小血管の収縮により、SCBF 低下をまねくと考えられていた。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】ビーグル犬（N=7）を用い、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 0.5μg/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)の変化率を算出した。

【結果】

1)SAs非遮断下ではSaRはSVRの0.74倍の上昇率を示した(y＝0.2+0.74x,r＝0.799, p＜0.001)。

2)SAs遮断下ではSVRの上昇率に比してSaR上昇は緩やかな正の相関を認めた（y＝0.39+0.07x, r＝0.21, p＜0.05)。

【結論】以上より脊髄分節動脈非遮断、遮断下いずれにおいてもNOA投与によるSaR上昇率はSVRと比し低値であるため、脊髄血流分布を来しやすい環境にあることが示された。

B. 研究業績

著書

BI18001: Yamashiro S, Arakaki R, Kise Y, Kuniyoshi Y. Prevention of pulmonary edema after minimally invasive cardiac surgery with mini-thoracotomy using neutrophil elastase inhibitor. Ann Thorac Cardiovasc Surg 24:32-39、2018. (A)

国際学会発表

PI18001: Yuya Kise, Mizuki Ando, Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi : Strategy of spinal cord protection during TAAA operation : Segmental arterial pressure monitoring and spinal cord protection Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Graduate School of Medicine. 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and thoracic Surgery, World Trade Center Moscow, 2018. 5

PI18002: Hitoshi Inafuku et al. Long-term outcome after our original operative procedures for 70 consecutive patients with Budd-Chiari syndrome. ESVS 32nd Annual Meeting 2018. Valencia, Spain. 2018. 9

PI18003: Hitoshi Inafuku et al. Multidisciplinary approach for right heart failure after left ventricular assist device implantation in a restrictive cardiomyopathy patient with a small left ventricle. 26th Annual Meeting of the International Society for Mechanical Circulatory Support (ISMCS2018). Tokyo, Japan. 2018.10.11.2

PI18004: Takaaki Nagano, Parallel deployment of Zenith Dissection Stent after unintentional false lumen stent graft implantation. ANZ SOCIETY FOR VASCULAR SURGERY, 2018. 9. 028 NZ

PI18005: Takaaki Nagano, AFX® with VELA™ is first line device for complex AAA with narrow aorta. Asia Pacific Aortic Summit.TAIWAN,2018.12.16

国内学会発表

PD18001: 喜瀬勇也，上門あきの，比嘉章太郎，安藤美月，新垣涼子，前田達也，稲福　斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城　聡，國吉幸男:広範囲胸腹部大動脈瘤に対する脊髄保護戦略-文節動脈再建と適正灌流について-.第 48 回日本心臓血管外科学会総会，三重．2018．2.

PD18006: 安藤美月，比嘉章太郎，喜瀬勇也，永野貴昭，國吉幸男:胸部下行及び胸腹部大動脈瘤に対する TEVAR 施行時の MEP 測定の意義について．第 59 回日本脈管学会総会，広島，2018.10.

PD18007: 安藤美月，上門あきの，比嘉章太郎，前田達也，喜瀬勇也，古堅智則，稲福　斉，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城　聡，國吉幸男:開心術後遠隔期胸骨に接する上行大動脈瘤に対し上行部分弓部置換術を施行した一例．第 126 回沖縄県医師会医学会総会，沖縄，2018．12.

PD18008: 稲福　斉他．大動脈弁形成術後の術中評価方法．第 51 回日本胸部外科学会九州地方会総会，鹿児島．2018．8.

PD18009: 稲福　斉他．右室流出路再建を伴う成人先天性心疾患症例の臨床的特徴．東京．2018．10.

PD18010: Takaaki Nagano, Zenith Apha Thoracic is the best all-rounder device for complex Thoracic Aortic Aneurysms.第 46 回日本血管外科学会総会．山形．2018．5.

PD18012: 上門あきの，仲榮眞盛保，比嘉章太郎，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，永野貴昭，山城聡，國吉幸男:AVR+CABG+F-P bypass 同時手術を施工した透析 CLI 患者の一例．第 46 回日本血管外科学会学術総会，山形，2018．5.

PD18013: 上門あきの，仲榮眞盛保，比嘉章太郎，安藤美月，新垣涼子，前田達也,喜瀬勇也，永野貴昭，山城聡，國吉幸男:In situ saphenous vein bypass にて救肢した重症虚血肢の一例．第 125 回沖縄県医師会医学会総会，沖縄，2018．6.

PD18014: 上門あきの, 仲榮眞盛保, 比嘉章太郎, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也,喜瀬勇也, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男:切除不能子宮頸癌患者に発生したVTEに対し, DOAC内服にて血栓の消失を得たものの, 内服中断とベバシズマブ投与により肺血栓塞栓症を再発した一例. 第 38 回日本静脈学会学術総会, 神奈川, 2018. 6

PD18015: 上門あきの, 仲榮眞盛保, 山城聡, 國吉幸男:In situ vein bypass に合併したAVF遮断後にDVTを発症したCLIの一例. 第112回日本血管外科学会九州地方会, 熊本, 2018. 8

PD18016: 國吉幸男他: Budd-Chiari症候群とその外科治療. 第59回日本脈管学会総会, 2018. 10. 教育講演-4

PD18017: 前田達也, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 稲福斉, 永野貴昭, 山城　聡, 國吉幸男: 当院における補助人工心臓治療の現状～心臓移植まで到達した2例の報告～. 第11回沖縄心不全研究会, 沖縄, 2018. 6.

PD18018: 前田達也、比嘉章太郎、上門あきの、安藤美月、新垣涼子、喜瀬勇也, 古堅智則、仲栄真盛保、稲福斉、永野貴昭、山城　聡、國吉幸男: 補助人工心臓治療後、心臓移植まで到達した2例の報告. 第125回沖縄県医師会, 沖縄, 2018. 6.

PD18019: 前田達也, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 稲福斉, 永野貴昭, 山城　聡, 國吉幸男: 感染性心内膜炎による狭小弁輪を伴う大動脈弁閉鎖不全症に対して自己心膜を用いた弁再建術を施行した1例. 第126回沖縄県医師会, 沖縄, 2018. 12.

PD18020: 比嘉章太郎 他: CTガイド下ドレナージを施行したTEVAR後大動脈食道瘻の一例. 第26回日本大動脈外科研究会, 沖縄. 2018. 4

PD18021: 比嘉章太郎 他: Y-graft置換術・EVAR術後のTEVAR症例の検討. 第46回日本血管外科学会学術総会, 山形. 2018. 5

PD18022: 比嘉章太郎 他: 気管腕頭動脈瘻の2例. 第125回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2018. 6

PD18023: 比嘉章太郎 他: 血管内治療で救命しえた気管腕頭動脈瘻の2例. 第51回日本胸部外科学会九州地方会総会, 鹿児島, 2018. 8

PD18024: 比嘉章太郎 他: 急性期・亜急性期 Stanford B 型大動脈解離に施行した TEVAR 症例の検討. 第 71 回日本胸部外科学会定期学術集会, 東京, 2018. 10

PD18025: 古堅智則, 照屋孝夫: 左第 5 肋骨に発生した家族性多発性骨軟骨腫の 1 切除例. 第 59 回日本肺癌学会学術集会, 東京. 2018. 11

PD18026: 仲栄真盛保, 上門あきの, 安藤美月, 新垣良子, 前田達也, 稲福　斉, 山城聡, 國吉幸男: 肺動脈血栓症を発症した膝窩静脈脈瘤の 1 例. 第 38 回日本静脈学会総会, 神奈川. 2018. 6

麻酔科学講座

A. 研究課題の概要

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

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

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

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

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

［ラット及びマウス軟膜下投与］ラットあるいはマウスの脊椎椎弓切除（頚椎・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，渕上竜也，大城匡勝，神里興太)

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

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

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

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

術中の脊髄機能モニタリングとして，運動機能を反映しているといわれるMEP は比較的容易に実施することができ、その感度・特異度ともに従来のモニタリングと比較し優れていると報告されている。しかしながら，周術期の筋弛緩薬がそのモニタリングに影響を及ぼすため適切な投与方法を確立しなければならない。そこで臨床・基礎研究を計画しMEP モニタリングに及ぼす筋弛緩薬の影響を検討している。MEP は脊椎・脊髄手術時の脊髄機能モニタリングとしてその感受性・精度が高いためfalse-negative が少ないと考えられており，そのため大動脈手術の際の脊髄機能モニタリングにも応用されている。しかしながら,上記の脊髄虚血モデルを用いた研究ではMEP 波形が正常であるにもかかわらずその下半身麻痺を来すこと(false-negative)がある。この原因を基礎では脊髄病理組織学的に，臨床では多施設共同研究にも参加しており，観察研究にて検討・報告している。

3. 脊髄虚血後の痙性対麻痺に及ぼすα２アドレナリン受容体アゴニストの鎮痙作用(渕上竜也，垣花学，照屋孝二，大城匡勝)

強直(rigidity)と痙縮(spasticity)が特徴的な痙性対麻痺は，虚血性や外傷性の中枢神経障害の際しばしばみられる。胸部大動脈手術術後対麻痺の発症率は3-30%といわれるが，従来行われてきた開胸術を伴う直達手術を必要としない大動脈ステント内挿術の普及によって，これまでは経過観察されてきたハイリスクな患者への血管内治療が急増している。ステント内挿術においても対麻痺

は重要な術後合併症である。痙性対麻痺では,下肢の屈曲が困難なため車椅子や乗用車など移動手段の利用に難渋し，痙攣による痛みは日常生活に支障をきたすので鎮痙は重要である。痙性対麻痺にチザニジン(Tiz)が有効であるとの臨床報告があるが，Tiz はα２-アドレナリン受容体(AR)だけではなくイミダゾリン受容体(IR)に対しても親和性をもち，作用機序が十分に解明されているとは言い難い。
我々は独自に開発した定量的に痙性測定を行う装置(Spasticity Meter)を用いて，脊髄虚血後に痙性対麻痺を来たしたラットに及ぼすTiz の鎮痙作用を確認した。免疫組織学的には，脊髄前角のα 運動ニューロンとその周囲の神経膠細胞にα２-AR の分布を確認し，Tiz の作用機序への神経膠細胞の関与も示唆された。Tiz の作用機序をさらに解明することによって，痙性対麻痺発症機序の解明と新たな治療法の確立に寄与することを目的に検討を進めている。

4. マウス遅発性脊髄障害への硫化水素吸入の治療効果(垣花学，渕上竜也，照屋孝二)
脊髄虚血性障害の研究は，脊髄虚血のみならず脊髄外傷にも応用できる。さらに脊髄虚血後遅発性対麻痺モデルは，神経変性疾患と共通する神経障害機序を有するため，この分野の研究は広く臨床に貢献できる可能性がある。我々は，独自に開発したマウス脊髄虚血後遅発性対麻痺モデルを用い，虚血後24 時間から行う硫化水素(H2S)吸入が，この遅発性対麻痺の発生を著しく減少させることを発見した。我々は，このマウスモデルを用いH2S 吸入による脊髄神経保護効果の機序について，病理組織学的，分子生物学的アプローチならびに遺伝子改変マウスを用いることにより解明することを目的とし，さらに臨床応用を目指している。

5.ラット虚血性脊髄障害への一酸化窒素吸入の治療効果(垣花学，神里興太，渡邊洋平)
脊髄虚血性障害の研究は，脊髄虚血のみならず脊髄外傷にも応用できる。脊髄虚血後対麻痺モデルは，神経変性疾患と共通する神経障害機序を有するため，この分野の研究は広く臨床に貢献できる可能性がある。我々は，ラット虚血性脊髄障害モデルを用いNO吸入（あるいはNO担体投与）による脊髄神経保護効果の可能性について，病理組織学的，分子生物学的，電気生理学的アプローチを用いることにより解明することを目的として研究を推進しており，さらには臨床応用を目指している。

6.敗血症に対する抗炎症性ガス分子を用いた治療の可能性(安倍真教，照屋孝二，垣花学，神里興太，渕上竜也，久保田陽秋)
抗炎症作用を期待し、全身性炎症モデル動物に対する低濃度の硫化水素吸入の効果を検討している。動物モデルとしては細胞外毒素腹腔内投与モデルを用い検討している。敗血症によりもたらされる高サイトカイン血症とそれに引き続き発症する全身性炎症症候群のコントロールのために硫化水素吸入を検討しており、至適投与のタイミングや至適吸入濃度等について生存率や肺・肝臓をはじめとした組織の細胞障害度などを指標として評価する計画である。

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

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

9. 肺病変修復過程促進に関する研究（和泉俊輔，野口信弘，新垣かおる）
重症呼吸不全の病変修復には，肺胞表面の再上皮化が不

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

10. 人工呼吸による肺傷害発生の成因と治療法に関する研究(照屋孝二，渕上竜也，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。

11. 海外における活動

平成7年に平良豊が留学して以来，垣花学，垣花脩，笹良剛史，徳嶺譲芳，中村清哉，渕上竜也，大城匡勝，神里興太がカリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)に留学し，それぞれ研究成果をあげてきた。平成15年9月から平成17年6月まで中村清哉が,その後渕上竜也が留学し，異常運動の機序と治療に関して研究を発展させた。渕上の後平成20年11月から平成21年3月末まで大城匡勝が留学した。平成24年12月末から平成27年3月まで神里興太が留学し，帰国後も脊髄損傷後の異常運動抑制と機能回復に関してUCSDと共同研究を当大学で継続している。また田所貴弘が平成２７年12月末より留学し、脊髄障害とその療に関する共同研究を米国で推進している。

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

B. 研究業績

著書

BI18001: 大久保潤一，垣花学，：循環管理．日めくり麻酔科エビデンスアップデート 273-80，克誠堂出版株式会社，東京都，2018. (B)

BI18002: 波平沙織，垣花学：慢性腎不全．麻酔科医のためのリスクを有する患者の周術期管理 131，株式会社中山出版，東京都，2018. (B)

BD18003: 兼村大介，垣花学：脊椎損傷患者．麻酔科医のためのリスクを有する患者の周術期管理 136，株式会社中山出版，東京都，2018. (B)

原著

OI18001: Kamizato K, Marsala S, Navarro M, Kakinohana M, Platoshyn O, Yoshizumi T, Lukacova N, Wancewicz E, Powers B, Mazur C, Marsala M. Time-dependent, bidirectional, anti- and pro-spinal hyper-reflexia and muscle spasticity effect after chronic spinal glycine transporter 2 (GlyT2) oligonucleotide-induced downregulation. Exp Neurol 2018 ; 305 : 66-75 (A)

OI18002: Yoshitani K, Masui K, Kawaguchi M, Kawamata M, Kakinohana M, Kato S, Hasuwa K, Yamakage M, Yoshikawa Y, Nishiwaki K, Aoyama T, Inagaki Y, Yamasaki K, Matsumoto M, Ishida K, Yamashita A, Seo K, Kakumoto S, Hayashi H, Tanaka Y, Tanaka S, Ishida T, Uchino H, Kakinuma T, Yamada Y, Mori Y, Izumi S, Nishimura K, Nakai M, Ohnishi Y. Clinical Utility of Intraoperative Motor-Evoked Potential Monitoring to Prevent Postoperative Spinal Cord Injury in Thoracic and Thoracoabdominal Aneurysm Repair: An Audit of the Japanese Association of Spinal Cord Protection in Aortic Surgery Database. Anesth Analg 2018 ; 126 : 763 - 768 (A)

OI18003: Izumi S, Higa-Nakamine S, Nishi H, Torihara H, Uehara A, Sugahara K, Kakinohana M, Yamamoto H. Phosphorylation of epidermal growth factor receptor at serine 1047 in cultured lung alveolar epithelial cells by bradykinin B2 receptor stimulation. Pulm Pharmacol Ther 2018 ; 48 : 53 -61 (A)

OI18004: Strnadel J, Carromeu C, Bardy C, Navarro M, Platoshyn O, Glud AN, Marsala S, Kafka J, Miyanohara A, Kato T Jr, Tadokoro T, Hefferan MP, Kamizato K, Yoshizumi T, Juhas S, Juhasova J, Ho CS, Kheradmand T, Chen P, Bohaciakova D, Hruska-Plochan M, Todd AJ, Driscoll SP, Glenn TD, Pfaff SL, Klima J, Ciacci J, Curtis E, Gage FH, Bui J, Yamada K, Muotri AR, Marsala M. Survival of syngeneic and allogeneic iPSC-derived neural precursors after spinal grafting in minipigs. Sci Transl Med. 2018 ; 10 : eaam6651 (A)

OD18001: 神里興太，渕上竜也，照屋孝二，垣花学：経尿道的尿路結石破砕術後敗血症に対するエンドトキシン吸着療法の役割．当院における遡及的検討．エンドトキシン血症救命治療研究会誌 22：122，2018. (B)

OD18002: 林美鈴，神里興太，照屋孝二，渕上竜也，垣花学：当院においてエンドトキシン吸着療法を施行した内科系敗血症患者の転帰．過去 5 年間の検討．蘇生 37 : 8-11，2018 (B)

OD18003: 西啓亨，和泉俊輔，垣花学，経カテーテル大動脈弁留置術後、一時的に完全房室ブロックとなった症例．麻酔 67 ： 162-164，2018. (B)

OD18004: 渕上達也: 人工呼吸ウィーニング自動化の有用性．臨床麻 42 ： 1117-1123 2018. (B)

症例報告

CI18001:

CD18001:

総説

RD18001: 垣花学，脊髄神経保護の基礎から最先端まで．麻酔 67 ： 91-95，2018. (B)

RD18002: 神里 興太，垣花 学【周術期の呼吸管理】 心臓・大血管手術の周術期呼吸管理 麻酔 67:470-476 2018. (B)

RD18003: 垣花学，心臓・大血管手術の麻酔 麻酔科学レビュー 2018: 208-215 ，2018. (B)

RD18004: 神里興太，友利舞子，中村夏美，桃原慎，富田寛生，伊波奏子，金城健大，野原紀子，波平沙織，新垣かおる，兼村大介，渡邊洋平，平良隆行，林美鈴，赤嶺斉，宜野座至，久保田陽秋，和泉俊輔，大久保潤一，仲嶺洋輔，安部真教，野口信弘，照屋孝二，大城匡勝，渕上竜也，中村清哉，垣花学: 周術期急性腎障害〜防具ことはできるのか〜．臨床麻酔 42 ： 1377-1381，2018 (C)

国際学会発表

PI18001:

国内学会発表

PD18001: 垣花学： 今知ってほしい脊髄保護戦略．第 15 回麻酔科学セミナー．2018 年 6 月 29 日-7 月 1 日．沖縄

PD18002: 垣花学: 生体内ガス分子硫化水素ガスの臓器保護効果．第 39 回日本循環制御医学会総会．2018 年 6 月 1 日-2 日．宮崎

PD18003: 川満桐，神里興太，垣花学: ラット疼痛モデルにおける軟膜下モルヒネ投与の鎮痛効果．軟膜によるバリヤか? 琉球医学会．2018 年 12 月　日．沖縄

PD18004: 平良隆行，久保田陽秋，和泉俊輔，宜野座到，野口信弘，垣花学: 虚血性心疾患を合併した肺癌患者に対して drug-coated balloon による冠動脈拡張術後、肺葉切除術を行った症例．日本心臓血管麻酔学会第２３回学術大会．2018 年 9 月 14 日-16 日．東京

PD18005: 垣花学: 周術期管理におけるβ遮断薬の有用性．日本心臓血管麻酔学会第 23

回学術大会. 2018 年 9 月 14 日-16 日. 東京

PD18006: 安部真教, 大久保潤一, 中村清哉, 垣花学: 心理的アプローチによって非歯原性歯痛患者の破局的思考尺度が著明に改善した 1 例. 日本ペインクリニック学会. 第 52 回大会. 2108 年 7 月 19 日-21 日. 東京

PD18007: 友利舞子, 照屋孝二, 兼村大介, 垣花学: 麻酔導入後見つかった喉頭蓋嚢胞に対し耳鼻科医診察後気道管理を行った一例. 日本臨床麻酔学会第 38 回大会.2018 年 11 月日-3 日. 北九州

PD18008: 金城健大, 西啓亨, 垣花学: VV-ECMO 併用全身麻酔下に行なった気管ステント留置術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第 38 回大会. 2018 年 11 月 1 日-3 日. 北九州

PD18009: 垣花学: 周術期の循環管理. 現在から未来へ. 日本臨床麻酔学会第 38 回大会 2018 年 11 月 1 日-3 日. 北九州

PD18010: 和泉俊輔, 西啓亨, 兼村大輔, 野口信弘, 垣花学: BIS 値 0 が継続した TAVI の**周術期経過. 第 22 回日本神経麻酔集中治療学会. 2018 年 6 月 22 日-23 日.群馬**

PD18011: 平良隆行, 渕上竜也, 林美鈴, 神里太, 照屋 孝二, 垣花 学:INTELLiVENT-ASV のクローズド・ループが有効だった周術期人工呼吸器関連肺炎の 1 例. 第 45 回日本集中治療医学会学術集会. 2018 年 2 月 21 日-23 日.千葉

PD18012: 西啓亨, 神里興太, 照屋孝二, 渕上竜也, 垣花学: 経皮的気管切開術後に血餅による気道閉塞を起こした 2 症例の検討. 第 45 回日本集中治療医学会学術集会, 2018 年 2 月 21 日-23 日. 千葉

PD18013: 大久保潤一, 安部真教, 中村清哉, 垣花学: 掌蹠膿疱症を伴わない SHPAO 症候群の一例. 第 36 回九州ペインクリニック学会. 2018 年 2 月 1 日. 福岡

PD18014: 渕上達也:「クローズド・ループ機構を活用した人工呼吸管理の現状と課題」. 日本臨床麻酔学会第 38 回大会. 2018 年 11 月 1 日-3 日. 北九州

PD18015: 和泉俊輔: 胸部ステントグラフト内挿術の周術期脊髄保護. 日本臨床麻酔学会第 38 回大会. 2018 年 11 月 1 日-3 日. 北九州

PD18016: 富田寛生, 野口信弘, 垣花学: 経皮的冠動脈インターベンション後早期に抗血症板薬 2 剤併用療法下で重症下肢虚血の下肢血行再建術を行った患者の麻酔経

験. 九州麻酔学会第 56 回大会. 2018 年 9 月 8 日. 沖縄

PD18017: 桃原慎, 林美鈴, 和泉俊輔, 照屋孝二, 垣花学: 重症大動脈弁狭窄症、虚血性心疾患に褐色細胞腫を合併した患者の麻酔経験. 九州麻酔学会第 56 回大会. 2018 年 9 月 8 日. 沖縄

PD18018: 神里興太, 宜野座到, 平良隆行, 渕上竜也, 照屋孝二, 垣花学: 予期せぬ急性腎傷害をきたした両側頚部廓清術後の 1 例. 第 48 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2018 年 3 月 3 日. 沖縄

PD18019: 西啓亨, 和泉俊輔, 野口信弘, 垣花学: 低心機能患者の大動脈弁狭窄症患者に対して、Percutaneous cardiopulmonary support(PCPS)回路を確立し、経カテーテル大動脈弁置換術を施行した麻酔経験. 第 48 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2018 年 3 月 3 日. 沖縄

PD18020: 大久保潤一, 安部真教, 中村清哉, 垣花学: 皮膚症状を伴わない SAPHO 症候群の 1 例. 第 48 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2018 年 3 月 3 日. 沖縄

PD18021: 中村清哉, 安部真教, 大久保潤一, 垣花学: 琉球大学医学部附属病院ペインクリニック外来の特色. 第 48 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2018 年 3 月 3 日. 沖縄

PD18022: 桃原慎, 林美鈴, 和泉俊輔, 照屋孝二, 垣花学: 褐色細胞腫に重症大動脈弁狭窄症、虚血性心疾患を合併した患者の麻酔経験. 第 49 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2018 年 9 月 1 日. 沖縄

PD18023: 友利舞子, 照屋孝二, 兼村大介, 垣花学: 挿管時発見された喉頭蓋嚢胞に対して気管支ファイバースコープを用いて挿管を行った一例. 第 49 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2018 年 9 月 1 日. 沖縄

PD18024: 富田寛生, 野口信弘, 垣花学: 冠動脈ステント留置後早期に下肢血行再建術を行った患者の麻酔経験. 第 49 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2018 年 9 月 1 日. 沖縄

PD18025: 金城健大, 垣花学: VV-ECMO を用いた気管ステント留置術の麻酔経験. 第 49 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2018 年 9 月 1 日. 沖縄

PD18026: 宜野座到, 野口信弘, 神里興太, 垣花学: 当院での da Vinci™手術 50 症例の麻酔経験. 第 49 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2018 年 9 月 1 日. 沖縄

その他の刊行物

MD18001: 新垣裕太： 麻酔科専攻医記. 公益社団法人日本麻酔科学会九州年報. 2018

MD18002: 安部真教: Pain catastrophizing,actitvity engament and pain willwngness as predictors of benefits of muitidisciplinaly cognitive behaviorally-based chronic pain treatment. ペインクリニック 39 : 1357, 2018

整形外科学講座

A. 研究課題の概要

1. アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頚髄症の治療(西田康太郎，島袋孝尚，金城英雄，山川慶)

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

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

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

2. 胸椎後縦靭帯骨化症の治療(西田康太郎，島袋孝尚，金城英雄，山川慶)

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

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

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

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

骨肉腫に代表される悪性骨腫瘍の生存率は，化学療法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，パスツール処理(切除した罹患骨を熱処理することにより腫瘍細胞を死滅させてから患部に戻す)などの方法が試みられてきた。これらの処理では，感染が多く，またオートクレーブ処理やパスツール処理では骨伝導能(処理骨が新生骨に置換されるための骨形成の足場)は温存されるものの，加熱により骨形成因子の失活が生じ骨誘導能(処理骨へ骨形成細胞を誘導する)の消失が起こるため骨癒合には不利である。そこ

で熱処理とは逆に，罹患骨を液体窒素で冷却処理することで再建に用いる液体窒素処理が考案された。液体窒素の沸点は約-196℃と極低温であり，オートクレーブ処理やパスツール処理と比べて処理中の温度管理が容易で，器材も断熱容器さえあればよい。液体窒素処理骨では，骨形成因子も温存され，骨癒合の点でも有利である。また，従来の処理骨に比べ感染にも強く，良好な成績が期待される。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

陳旧性肩腱板断裂後関節症（cuff tear arthropathy：以下、CTA）は様々な手術手技の報告がされているが、未だに治療に難渋する疾患である。CTA ではレントゲンで上腕骨頭が肥大化し、回転中心が保たれている症例を経験する。先行研究で X 線学的検討から陳旧性肩腱板断裂後関節症の上腕骨頭が肥大することを報告してきた。

CTA における上腕骨頭の肥大はこれまで報告がなく、その病態は不明である。上腕骨頭が肥大化する病態が解明できれば、CTA に対する治療成績の向上につながると思われる。CTA、変形性肩関節症、及び上腕骨頸部骨折に対する手術の際に摘出した上腕骨頭から組織標本を作製し、それぞれを比較することにより、CTA の病態を組織病理学的観点からの解明を試みる。

9. 大学野球選手の投球障害に対する追跡調査（当真孝，當銘保則，大城裕理）

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

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

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従来の方法では再建が極めて困難な症例に対して，マイクロサージャリーを用いた血管柄付き腓骨移植や遊離広背筋皮弁などの組織移植術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。

11. 先天性橈尺骨癒合症の分類とその骨形態における病態の検討(金城政樹，大久保宏貴，仲宗根素子，大中敬子)

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

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

屈筋腱損傷に対する治療法は縫合法と早期運動療法の開発により，手の外科専門施設における術後成績は改善している。しかし，専門的なリハビリの管理や長期入院が必要である。これは早期に自動運動を行うことで縫合部の癒着が防げる反面，断裂例も増加するためである。もし，早期自動運動療法に耐えうる強度の縫合法を開発できれば，専門施設以外でも良好な術後成績が期待できる。私たちは新しく考案した腱縫合法の組織学的，力学的評価を行い，臨床応用を目指している。

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

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

14. 小児上肢骨折の疫学調査（大久保宏貴，金城政樹，仲宗根素子，大中敬子）

小児上肢骨折、特に手関節、肘関節骨折は小児骨折の中で最も頻度の高い骨折の一つである。骨折は小児を取

り巻く環境や流行するスポーツなどに影響を受け、疫学調査は骨折予防の観点から重要である。また近年、海外の肘関節骨折において骨折型によって肘関節アライメントが異なるとの報告もあり、日本でも同様の傾向があるかもしれない。沖縄県内の 12 病院で小児上肢骨折と診断された症例を対象に、頻度の高い骨折型、アライメント、受傷機転などを調査する。

15. 骨粗鬆症と大腿骨近位部骨折(浅見晴美，神谷武志，東千夏)

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

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

血友病性関節症は膝・足・肘関節に多く見られ，中でも膝関節の障害は日常生活に高度な支障を来しやすい。本疾患は，整形外科に加え内科を含めた複数の診療科体制で治療を行う必要があり，現状では一般病院での治療が困難である。そのためか障害があるにもかかわらず，整形外科的な治療を受けていない患者が比較的多く見られる。当院では内科医の協力のもと，進行した関節症に対して手術治療を行っている。血友病患者の ADL 改善，高い QOL の獲得を目的とし，30～40 代の患者に対して人工膝関節置換術を行い，積極的なリハビリテーションを行っている。これまで変形性膝関節症に対する人工関節置換術の有用性は確立されているが，血友病性関節症に対する人工関節置換術の評価はあまり行われておらず，問題点，疑問点も多い。そこで当科では，術前後の X 線学的評価，日常生活における下肢機能評価および患者満足度評価を行い，人工関節置換術およびリハビリテーションの有用性，問題点などにつき検討している。

17. 関節リウマチに関する抗ミッドカイン療法(東千夏)

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

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

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

を股関節および膝関節の手術に使用している。術後は定期的にＸ線学的評価および骨塩定量による評価を行い，ゆるみの早期発見や術式，使用機種の有用性について検討する。さらに，人工関節登録センターを設立し，沖縄県内で施行された人工関節置換術のすべての症例について，予後調査を施行する。

19. 人工膝関節置換術後の疼痛コントロールについての検討(仲宗根哲，東千夏)

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

20. 3 次元動作解析装置を用いた前十字靭帯損傷膝の動作解析(神谷武志，浅見晴美)

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

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

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

22. CT osteoabsorptiometry 法を用いた関節病の病態解析(神谷武志，仲宗根哲，石原昌人)

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

23. Guided growth(誘導成長)におけるプレート設置が回旋成長に与える影響の検討 (神谷武志， 山中理菜，東千夏， 仲宗根哲)

Guided growth(誘導成長)は膝や足関節の前額面や矢状面での変形矯正の際に利用される手法であり，プレートは骨端線に垂直に設置されるのが一般的である。その一方，Guided growth における戦略的なプレート設置は多面的な変形に対する矯正に利用できる可能性がある。私たちはウサギ骨端線部分閉鎖モデルを用いて，骨端線におけるプレートの設置が回旋成長へ与える影響を検討す

ることを目的とし，本研究を考案した。日本白色家兎大腿骨遠位部において，骨端線を部分的にスクリューと金属プレートで固定し，設置方向(骨軸に対して並行および斜方向)による術後の大腿骨の形態学的変化を組織学的(H.E.染色,骨形態計測)およびX線学的(軟X線撮影,micro CT)に検討する。

B. 研究業績

著書

BI18001: Tome Y, Uehara F, Kanaya F, Hoffman RM. Comparison of "Dimensionality" of Cancer Cell Culture in Gelfoam(®) Histoculture and Matrigel. Methods Mol Biol. 2018; 1760: 205-214. doi: 10.1007/978-1-4939-7745-1_19. (A)

原著

OI18001: Kiyuna T, Tome Y, Murakami T, Miyake K, Igarashi K, Kawaguchi K, Oshiro H, Higuchi T, Miyake M, Sugisawa N, Zhang Z, Razmjooei S, Wangsiricharoen S, Chmielowski B, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Eckardt MA, Singh AS, Chawla S, Kanaya F, Eilber FC, Singh SR, Zhao M, Hoffman RM. A combination of irinotecan/cisplatinum and irinotecan/temozolomide or tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R arrest doxorubicin- and temozolomide-resistant myxofibrosarcoma in a PDOX mouse model. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Nov 2;505(3):733-739. Epub 2018 Oct 3. (A)

OI18002: Yoneda S, Okubo H, Linderman SW, Kusano N, Silva MJ, Thomopoulos S, Kanaya F, Gelberman RH. The effect of modified locking methods and suture materials on Zone II flexor tendon repair-An ex vivo study. PLoS One. 2018 Oct 5;13(10): e0205121. (A)

OI18003: Tome Y, Kiyuna T, Uehara F, Bouvet M, Tsuchiya H, Kanaya F, Hoffman RM. Imaging the interaction of α(v) integrin-GFP in osteosarcoma cells with
RFP-expressing host stromal cells and tumor-scaffold collagen in the primary and metastatic tumor microenvironment. J Cell Biochem. 2019 Jan;120(1):283-289. doi: 10.1002/jcb.27353. Epub 2018 Aug 26. (A)

OI18004: Kiyuna T, Tome Y, Murakami T, Kawaguchi K, Igarashi K, Miyake K, Miyake M, Li Y, Nelson SD, Dry SM, Singh AS, Russell TA, Elliott I, Singh SR, Kanaya F, Eilber FC, Hoffman RM. Trabectedin arrests a doxorubicin-resistant PDGFRA-activated liposarcoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model. BMC Cancer. 2018 Aug 20;18(1):840. (A)

OI18005: Kiyuna T, Murakami T, Tome Y, Igarashi K, Kawaguchi K, Miyake K, Miyake M, Li Y, Nelson SD, Dry SM, Singh AS, Russell TA, Singh SR, Kanaya F, Eilber FC, Hoffman RM. Doxorubicin-resistant pleomorphic liposarcoma with PDGFRA gene amplification is targeted and regressed by pazopanib in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. Tissue Cell. 2018 Aug; 53: 30-36. Epub 2018 May 22. (A)

OI18006: Kiyuna T, Tome Y, Murakami T, Zhao M, Miyake K, Igarashi K, Kawaguchi K,Miyake M, Oshiro H, Higuchi T, Li Y, Dry SM, Nelson SD, Russell TA, Eckardt MA, Singh AS, Kanaya F, Eilber FC, Hoffman RM. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R arrests a doxorubicin-resistant PDGFRA-amplified patient-derived orthotopic xenograft mouse model of pleomorphic liposarcoma. J Cell Biochem. 2018 Sep;119(9):7827-7833. Epub 2018 Jun 22. (A)

OI18007: Teramoto T, Kamiya T, Sakurai T, Kanaya F. Betti number ratios as quantitative indices for bone morphometry in three dimensions. Comput Methods Programs Biomed. 2018 Aug; 162: 93-98. Epub 2018 May 5. (A)

OI18008: Nakasone M, Nakasone S, Kinjo M, Murase T, Kanaya F. Three-dimensional analysis of deformities of the radius and ulna in congenital proximal radioulnar synostosis. J Hand Surg Eur Vol. 2018 Sep;43(7):739-743. Epub 2018 Feb 5. (A)

OI18009: Kiyuna T, Tome Y, Uehara F, Murakami T, Zhang Y, Zhao M, Kanaya F, Hoffman RM. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R Inhibits Osteosarcoma Angiogenesis in the In Vivo Gelfoam® Assay Visualized by Color-coded Imaging. Anticancer Res. 2018 Jan;38(1):159-164. (A)

OI18010: Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake K, Miyaki M, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Higuchi T, Singh AS, Chmielowski B, Nelson SD, Russell TA, Eckardt MA, Dry SM, Li Y, Singh SR, Chawla SP, Eilber FC, Tsuchiya H, Hoffman RM. Metabolic targeting with recombinant methioninase combined with palbociclib regresses a doxorubicin-resistant dedifferentiated liposarcoma. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Dec 2;506(4):912-917. Epub 2018 Nov 2. (A)

OI18011: Miyake K, Kiyuna T, Miyake M, Zhao M, Wangsiricharoen S, Kawaguchi K, Zhang Z, Higuchi T, Razmjooei S, Li Y, Nelson SD, Russell T, Singh A, Murakami T, Hiroshima Y, Momiyama M, Matsuyama R, Chishima T, Singh SR, (A)

Chawla SP, Eilber FC, Endo I, Hoffman RM. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R overcomes partial carboplatinum-resistance of a cancer of unknown primary (CUP). Tissue Cell. 2018 Oct; 54: 144-149. Epub 2018 Sep 14.

OI18012: Higuchi T, Kawaguchi K, Miyake K, Han Q, Tan Y, Oshiro H, Sugisawa N, Zhang Z, Razmjooei S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Chawla SP, Singh AS, Eilber FC, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Oral Recombinant Methioninase Combined with Caffeine and Doxorubicin Induced Regression of a Doxorubicin-resistant Synovial Sarcoma in a PDOX Mouse Model. Anticancer Res. 2018 Oct; 38(10): 5639-5644. (A)

OI18013: Kawaguchi K, Miyake K, Zhao M, Kiyuna T, Igarashi K, Miyake M, Higuchi T, Oshiro H, Bouvet M, Unno M, Hoffman RM. Tumor targeting Salmonella typhimurium A1-R in combination with gemcitabine (GEM) regresses partially GEM-resistant pancreatic cancer patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse models. Cell Cycle. 2018; 17(16): 2019-2026. Epub 2018 Sep 19. (A)

OI18014: Kawaguchi K, Igarashi K, Miyake K, Kiyuna T, Miyake M, Singh AS, Chmielowski B, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Unno M, Singh SR, Eilber FC, Hoffman RM. Patterns of sensitivity to a panel of drugs are highly individualised for undifferentiated/unclassified soft tissue sarcoma (USTS) in patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude-mouse models. J Drug Target. 2018 Aug 23: 1-6. (A)

OI18015: Miyake K, Kawaguchi K, Miyake M, Zhao M, Kiyuna T, Igarashi K, Zhang Z, Murakami T, Li Y, Nelson SD, Bouvet M, Elliott I, Russell TA, Singh AS, Hiroshima Y, Momiyama M, Matsuyama R, Chishima T, Singh SR, Endo I, Eilber FC, Hoffman RM. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R suppressed an imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor with c-kit exon 11 and 17 mutations. Heliyon. 2018 Jun 6;4(6): e00643. (A)

OI18016: Kawaguchi K, Miyake K, Han Q, Li S, Tan Y, Igarashi K, Kiyuna T, Miyake M, Higuchi T, Oshiro H, Zhang Z, Razmjooei S, Wangsiricharoen S, Bouvet M, Singh SR, Unno M, Hoffman RM. Oral recombinant methioninase (o-rMETase) is superior to injectable rMETase and overcomes acquired gemcitabine resistance in pancreatic cancer. Cancer Lett. 2018 Sep 28; 432: 251-259. Epub 2018 Jun 18. (A)

OI18017: Kawaguchi K, Igarashi K, Miyake K, Lwin TM, Miyake M, Kiyuna T, Hwang HK, Murakami T, Delong JC, Singh SR, Clary B, Bouvet M, Unno M, Hoffman RM. MEK inhibitor trametinib in combination with gemcitabine regresses a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) pancreatic cancer nude mouse model. Tissue Cell. 2018 Jun; 52: 124-128. Epub 2018 May 5. (A)

OI18018: Igarashi K, Kawaguchi K, Li S, Han Q, Tan Y, Gainor E, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Higuchi T, Oshiro H, Singh AS, Eckardt MA, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Recombinant methioninase combined with doxorubicin (DOX) regresses a DOX-resistant synovial sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model. Oncotarget. 2018 Apr 10; 9(27): 19263-19272. doi: 10.18632/oncotarget.24996. eCollection 2018 Apr 10. (A)

OI18019: Miyake K, Kiyuna T, Miyake M, Kawaguchi K, Yoon SN, Zhang Z, Igarashi K, Razmjooei S, Wangsiricharoen S, Murakami T, Li Y, Nelson SD, Russell TA, Singh AS, Hiroshima Y, Momiyama M, Matsuyama R, Chishima T, Singh SR, Endo I, Eilber FC, Hoffman RM. Patient-derived orthotopic xenograft models for cancer of unknown primary precisely distinguish chemotherapy, and tumor-targeting S. typhimurium A1-R is superior to first-line chemotherapy. Signal Transduct Target Ther. 2018 Apr 27; 3: 12. doi: 10.1038/s41392-018-0016-7. eCollection 2018. (A)

OI18020: Kawaguchi K, Miyake K, Han Q, Li S, Tan Y, Igarashi K, Lwin TM, Higuchi T, Kiyuna T, Miyake M, Oshiro H, Bouvet M, Unno M, Hoffman RM. Targeting altered cancer methionine metabolism with recombinant methioninase (rMETase) overcomes partial gemcitabine-resistance and regresses a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model of pancreatic cancer. Cell Cycle. 2018; 17(7): 868-873. Epub 2018 May 21. (A)

OI18021: Kawaguchi K, Han Q, Li S, Tan Y, Igarashi K, Miyake K, Kiyuna T, Miyake M, Chemielwski B, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Singh AS, Eckardt MA, Unno M, Eilber FC, Hoffman RM. Intra-tumor L-methionine level highly correlates with tumor size in both pancreatic cancer and melanoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude-mouse models. Oncotarget. 2018 Jan 17; 9(13): 11119-11125. eCollection 2018 Feb 16. (A)

OI18022: Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Singh AS, Eckardt MA, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Singh SR, Eilber FC, Hoffman RM. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R is a highly effective general therapeutic for undifferentiated soft tissue sarcoma patient-derived orthotopic xenograft nude-mouse models. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Mar 18; 497(4): 1055-1061. Epub 2018 Feb 23. (A)

OI18023: Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Li Y, Nelson SD, Dry SM, Singh AS, Elliott IA, Russell TA, Eckardt MA, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Temozolomide combined with irinotecan regresses a cisplatinum-resistant relapsed osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) precision-oncology mouse model. Oncotarget. 2017 Dec 4; 9(8): 7774-7781. eCollection 2018 Jan 30. (A)

OI18024: Kawaguchi K, Igarashi K, Li S, Han Q, Tan Y, Miyake K, Kiyuna T, Miyake M, Murakami T, Chmielowski B, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Unno M, Eilber FC, Hoffman RM. Recombinant methioninase (rMETase) is an effective therapeutic for BRAF-V600E-negative as well as -positive melanoma in patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse models. Oncotarget. 2017 Dec 12;9(1):915-923. doi: 10.18632/oncotarget.23185. eCollection 2018 Jan 2 (A)

OI18025: Kawaguchi K, Igarashi K, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Murakami T, Chmielowski B, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Singh AS, Unno M, Eilber FC, Hoffman RM. Individualized doxorubicin sensitivity testing of undifferentiated soft tissue sarcoma (USTS) in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model demonstrates large differences between patients. Cell Cycle. 2018; 17(5): 627-633. Epub 2018 Mar 29. (A)

OI18026: Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Li S, Han Q, Tan Y, Zhao M, Li Y, Nelson SD, Dry SM, Singh AS, Elliott IA, Russell TA, Eckardt MA, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R combined with recombinant methioninase and cisplatinum eradicates an osteosarcoma cisplatinum-resistant lung metastasis in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model: decoy, trap and kill chemotherapy moves toward the clinic. Cell Cycle. 2018; 17(6): 801-809. Epub 2018 Apr 10. (A)

OI18027: Hwang HK, Kang CM, Lee SH, Murakami T, Kiyuna T, Kim SH, Hoffman RM, Bouvet M. Fluorescence-guided Surgery with Splenic Preservation Prevents Tumor Recurrence in an Orthotopic Nude-mouse Model of Human Pancreatic Cancer. Anticancer Res. 2018 Feb;38(2):665-670. (A)

OI18028: Miyake K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake M, Igarashi K, Zhang Z, Murakami T, Li Y, Nelson SD, Elliott I, Russell T, Singh A, Hiroshima Y, Momiyama M, Matsuyama R, Chishima T, Endo I, Eilber FC, Hoffman RM. Regorafenib regresses an imatinib-resistant recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST) with a mutation in exons 11 and 17 of c-kit in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model. Cell Cycle. 2018; 17(6): 722-727. (A)

OI18029: Igarashi K, Kawaguchi K, Li S, Han Q, Tan Y, Murakami T, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Singh AS, Eckardt MA, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Singh SR, Eilber FC, Hoffman RM. Recombinant methioninase in combination with doxorubicin (DOX) overcomes first-line DOX resistance in a patient-derived orthotopic xenograft nude-mouse model of undifferentiated spindle-cell sarcoma. Cancer Lett. 2018 Mar 28; 417: 168-173. Epub 2018 Jan 3. (A)

OI18030: Kawaguchi K, Han Q, Li S, Tan Y, Igarashi K, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Chmielowski B, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Singh AS, Eckardt MA, Unno M, Eilber FC, Hoffman RM. Targeting methionine with oral recombinant methioninase (o-rMETase) arrests a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model of BRAF-V600E mutant melanoma: implications for chronic clinical cancer therapy and prevention. Cell Cycle. 2018; 17(3): 356-361. Epub 2018 Mar 19. (A)

OI18031: Igarashi K, Li S, Han Q, Tan Y, Kawaguchi K, Murakami T, Kiyuna T, Miyake K, Li Y, Nelson SD, Dry SM, Singh AS, Elliott IA, Russell TA, Eckardt MA, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Growth of doxorubicin-resistant undifferentiated spindle-cell sarcoma PDOX is arrested by metabolic targeting with recombinant methioninase. J Cell Biochem. 2018 Apr; 119(4): 3537-3544. Epub 2018 Jan 2. (A)

OD18001: 呉屋 五十八, 山口 浩, 森山 朝裕, 金谷 文則: 前方欠損のある一次修復不能な腱板断裂に対する大胸筋移行術の治療成績,整形外科と災害外科,67(2),180,2018.10 (B)

OD18002: 新崎 里奈, 大久保 宏貴, 金谷 文則: 沖縄県における小児肘関節周囲骨折の疫学調査,琉球医学会誌 37,(1-4)137,2018.12 (B)

OD18003: 翁長 正道, 大湾 一郎, 山内 貴敬, 金谷 文則: CT-based navigation system を使用した仰臥位前方アプローチ THA におけるカップ設置精度, Hip Joint 44(1);391-5, 2018.08 (B)

OD18004: 翁長 正道, 大湾 一郎, 仲宗根 哲, 金谷 文則: 当院における大腿骨ステム周囲骨折に対する治療成績. 骨折 40(3): 847-50, 2018.06 (B)

OD18005: 宮城 若子, 仲宗根 素子, 金城 政樹, 大久保 宏貴, 普天間 朝上, 金谷 文則: 先天性近位橈尺骨癒合症に対する独自の小児 ADL 評価法の検討.日本手外科学会雑誌 35(3); 493-6, 2018.12 (B)

OD18006: 金谷: 上肢のスポーツ外傷・障害　肘・手関節を中心に. 神奈川医学会雑誌 45(1); 123-4, 2018.01 (B)

OD18007: 高江洲 美香, 仲宗根 哲, 大城 裕理, 平良 啓之, 金谷 文則:ハイブリッド手術室における骨盤輪・寛骨臼骨折に対する低侵襲スクリュー固定法の検討. 骨折 40(4); 964-7, 2018.09 (B)

OD18008: 高江洲 美香, 仲宗根 哲, 石原 昌人, 平良 啓之, 金谷 文則:ハイブリッド手術室における骨盤骨折に対する創外固定器のピン刺入方法の検討. Hip Joint 44(1); 526-9, 2018.08 (B)

OD18009: 今井 さくら, 大久保 宏貴, 普天間 朝上, 金谷 文則: 沖縄県における小児上肢骨折(肩関節から手関節)の疫学調査. 沖縄医学会雑誌 57(1); 93, 2018.06 (B)

OD18010: 山中 理菜, 神谷 武志, 金谷 文則: 沖縄県における乳児股関節二次検診に関するアンケート調査. 日本小児整形外科学会雑誌 27(1); 110-4, 2018.09 (B)

OD18011: 神谷 武志, 山中 理菜, 金谷 文則: 沖縄県の乳児股関節検診体制の再構築　乳児股関節脱臼の診断遅延ゼロを目指して. 沖縄医学会雑誌 56(4); 6-9,2018.05 (B)

OD18012: 石原 昌人, 仲宗根 哲, 平良 啓之, 金谷 文則: Tritanium cup を用いた人工股関節全置換術の短期成績. 日本人工関節学会誌 48; 191-2, 2018.12 (B)

OD18013: 石原 昌人, 仲宗根 哲, 平良 啓之, 金谷 文則: 成人脳性麻痺患者の末期股関節症に対する dual mobility cup を用いた人工股関節全置換術の検討. Hip Joint 44(2); 844-6, 2018.08 (B)

OD18014: 大久保 宏貴, 當銘 保則, 川越 得弘, 金城 政樹, 普天間 朝上, 金谷 文則:四肢末梢神経性腫瘍の術前診断における FDG-PET の有用性. 末梢神経 29(1); 78-83, 2018.06 (B)

OD18015: 仲宗根 哲, 石原 昌人, 平良 啓之, 金谷 文則, 高江洲 美香, 宮田 佳英: 【コンピュータ支援手術の現状と課題】 三次元テンプレーティングシステムにリンクした術中支援デバイスを用いた人工股関節全置換術. 整形・災害外科 61(10); 1225-33, 2018.09 (B)

OD18016: 当真 孝, 山口 浩, 森山 朝裕, 金谷 文則 : Surface-holding 法を用いた広範囲腱板断裂の治療成績. 肩関節 42(2); 526-8, 2018.09 (B)

OD18017: 当真 孝, 山口 浩, 森山 朝裕, 大湾 一郎, 金谷 文則: 腱板断裂関節症に対する小径骨頭を用いた人工骨頭置換術の治療成績. 整形外科と災害外科 67(1); 11-15, 2018.03 (B)

OD18019: 当真 孝, 山口 浩, 森山 朝裕, 大湾 一郎, 金谷 文則: 広範囲腱板断裂を伴う反復性肩関節脱臼の治療経験. 整形外科と災害外科 67(3); 546-51, 2018.09 (B)

OD18020: 比嘉 勝一郎, 金城 英雄, 島袋 孝尚, 金谷 文則: 脊椎手術における高位誤認. Journal of Spine Research 9(3); 658, 2018.03 (B)

OD18021: 比嘉 勝一郎, 金城 英雄, 島袋 孝尚, 金谷 文則: 頸椎後方多椎間固定における頸椎アライメントと呼吸器合併症の検討. Journal of Spine Research 9(12); 1739-44, 2018.12 (B)

OD18022: 平良 啓之, 仲宗根 哲, 石原 昌人, 金谷 文則: 当院における特発性大腿骨頭壊死症の手術成績. Hip Joint 44(1); 455-8, 2018.08 (B)

OD18023: 林 春菜, 仲宗根 哲, 石原 昌人, 神谷 武志, 東 千夏, 松田 英敏, 親川 知, 山中 理菜, 平良 啓之, 武市 憲英, 金谷 文則: 3 次元 CT 画像を用いた骨盤創外固定器ピンの新しい刺入法の検討. 琉球医学会誌 37(1-4); 138, 2018.12 (B)

症例報告

CD18001: 平良 啓之, 仲宗根 哲, 石原 昌人, 山中 理菜, 親川 知, 松田 英敏, 東 千夏, 神谷 武志, 大城 裕理, 金谷 文則:片側性大腿骨頭壊死症の発症 9 年後に反対側に生じた特発性大腿骨頭壊死症の 1 例. 整形外科と災害外科 67(2); 318-21, 2018.03 (B)

CD18002: 蛯子 隼, 大久保 宏貴, 仲宗根 素子, 川越 得弘, 金城 政樹, 普天間 朝上, 赤嶺 良幸, 金谷 文則: Ollier 病による上腕骨変形に対して、三次元変形解析を行い変形矯正と単支柱型創外固定器を用いた仮骨延長を行った 1 例. 整形外科と災害外科 67(4);799-803, 2018.09 (B)

CD18003: 喜屋武 諒子, 東 千夏, 平良 啓之, 山中 理菜, 親川 知, 松田 英敏, 石原 昌人, 仲宗根 哲, 神谷 武志, 金谷 文則： 両側人工膝関節置換術術後 6 週で脳出血を発症した関節リウマチの 1 例. 整形外科と災害外科 67 (1) ; 43-45, 2018.03 (B)

CD18004: 当真 孝, 山口 浩, 森山 朝裕, 大湾 一郎, 金谷 文則： 外傷後に急速な上腕骨頭変形・肩甲関節窩骨欠損を伴った 1 例. 整形外科と災害外科 67(2) ; 364-66, 2018.03 (B)

CD18005: 押領司 将人, 大久保 宏貴, 川越 得弘, 金城 政樹, 普天間 朝上, 金谷 文則： 前腕熱圧挫傷による尺骨・皮膚欠損に対して遊離血管柄付き腓骨皮弁移植術を行った 1 例. 整形外科と災害外科 67(1); 134-37, 2018.03 (B)

CD18006: 喜屋武 諒子, 當銘 保則, 前原 博樹,金谷 文則: 化学療法が著効した Giant cell-rich osteosarcoma の 1 例. 整形外科と災害外科 67(4); 667-70, 2018.9 (B)

CD18007: 神谷 武志, 浅見 晴美, 名嘉 太郎, 大久保 宏貴, 金谷 文則: 多系統萎縮症による握りこぶし状変形に対してボツリヌス療法が有効であった一例. Journal of Clinical Rehabilitation 27(13); 1337-40, 2018.12 (B)

CD18008: 石原 昌人, 仲宗根 哲, 平良 啓之, 山中 理菜, 親川 知, 松田 英敏, 東 千夏, 神谷 武志, 金谷 文則: 長期透析患者のアミロイド骨嚢腫を伴った大腿骨頸部骨折の 1 例. 整形外科と災害外科 67(4); 742-5, 2018.9 (B)

CD18009: 中島 慶太, 金城 英雄, 比嘉 勝一郎, 島袋 孝尚, 金谷 文則: S1 神経根から発生した骨盤内巨大神経鞘腫の 1 例. 整形外科と災害外科 67(3); 641-4, 2018.9 (B)

CD18010: 比嘉 勝一郎, 金城 英雄, 前原 博樹, 島袋 孝尚, 中島 慶太, 當銘 保則, 金谷 文則： 脊椎に発生したLangerhans cell histiocytosisの3例. 整形外科と災害外科 67(3); 636-40, 2018.09 (B)

CD18011: 比嘉 勝一郎, 大城 裕理, 金谷 文則, 新垣 宜貞：脊髄麻痺を呈した4歳児の軸椎歯突起骨端線損傷の1例. 骨折 40(1); 113-6, 2018.02 (B)

CD18012: 武市 憲英, 神谷 武志, 山中 理菜, 金谷 文則: 高度の脚長不等に対して、コンバージョンを併用した骨延長後に矯正骨切りが必要であった1例. 日本小児整形外科学会雑誌 27(1); 148-9, 2018.09 (B)

CD18013: 武市 憲英, 親川 知, 東 千夏, 金谷 文則: トシリズマブ皮下注の投与間隔短縮が奏功した1例. 九州リウマチ 38(2); 107-11, 2018.09 (B)

国際学会発表

PI18001: Fuminori Kanaya. 3-D analysis of the forearm deformity of the congenital proximal radioulnar synostosis. 31st Annual Congress of the Hong Kong Society for Surgery of the Hand, Hong Kong. (A)

PI18002: Satoshi Nakasone. Accuracy of Mechanical Cup Alignment Device Based on Functional Pelvic Plane in DAA-THA with Supine Position. CAOS International 2018, Beijin, China. (A)

PI18003: Satoshi Nakasone. Utility of Mechanical Cup Alignment Device Based on Functional Pelvic Plane in Supine Total Hip Arthroplasty. International Society for Technology in Arthroplasty, London, UK. (A)

PI18004: Masato Ishihara. Surgical Tips of Total Hip Arthroplasty for. International Society for Technology in Arthroplasty, London, UK. (A)

PI18005: Tasuku Kiyuna. Highly effective eribulin regressed and temozolomide suppressed cisplatin- and doxorubicin-resistant recurred and lung metastatic osteosarcoma in patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model. Connective Tissue Oncology Society (CTOS), Rome, Italy (A)

国内学会発表

PD18001: 武市憲英. 高度の脚長不等に対して、コンバージョンを併用した骨延長後に矯正骨切りが必要であった1例. 九州小児整形外科集談会, 福岡 (B)

PD18002: 小浜博太. 豆状三角骨関節障害の治療経験. 九州手外科研究会, 福岡 (B)

PD18003: 大久保宏貴．尺骨の高度な骨萎縮と偽関節を伴った陳旧性モンテジア骨折の１例．九州手外科研究会，福岡 (B)

PD18004: 大中敬子．豆状三角骨関節障害の治療経験．九州手外科研究会，福岡 (B)

PD18005: 大中敬子．小児上腕骨内側上顆骨折に対する手術治療．九州手外科研究会，福岡 (B)

PD18006: 勝木亮．複数回手術と LIPUS によって治療した尺骨感染症偽関節の１例．九州手外科研究会，福岡 (B)

PD18007: 知念修子．肩関節脱臼骨折に正中・橈骨・尺骨神経麻痺を合併した１例．九州手外科研究会，福岡 (B)

PD18008: 川越得弘．受傷後２ヵ月経過した手舟状骨骨折に対して鏡視下手術を施行した１例．九州手外科研究会，福岡 (B)

PD18009: 大久保宏貴．沖縄県における小児肘関節周囲骨折の疫学調査．日本肘関節学会学術集会，東京 (B)

PD18010: 大中敬子．小児上腕骨内側上顆骨折に対する手術治療．日本肘関節学会学術集会，東京 (B)

PD18011: 金城忠克．後外側回旋不安定性を呈した尺骨鉤状突起偽関節に対し関節鏡支援手術を行った１例．日本肘関節学会学術集会，東京 (B)

PD18012: 金谷文則．Proximal ulnar fratures inluding Monteggia fractures. AOTrauma Course -Masters，神戸 (B)

PD18013: 金谷文則．Forearm fractures inluding Galeazzi fractures. AOTrauma Course -Masters，神戸 (B)

PD18014: 金谷文則．Elbow fractues & Dislocations. AOTrauma Course -Masters，神戸 (B)

PD18015: 金谷文則．Forearm injuries. AOTrauma Course -Masters，神戸 (B)

PD18016: 金谷文則．DRUJ injuries & instability. AOTrauma Course -Masters，神戸 (B)

PD18017: 金谷文則. Distal radius and DRUJ injuries. AOTrauma Course -Masters, 神戸 (B)

PD18018: 普天間朝上. 表面置換型人工肘関節全置換術の適応と限界. 日本人工関節学会, 東京 (B)

PD18019: 石原昌人. Tritanium cup を用いた人工股関節全置換術の短期成績. 日本人工関節学会, 東京 (B)

PD18020: 翁長正道. 仰臥位前方アプローチＴＨＡにおいて大腿骨距状操作に影響を与える患者因子について. 日本人工関節学会, 東京 (B)

PD18021: 平良啓之. Dual mobility cup を使用した人工股関節全置換術の短期成績. 日本人工関節学会, 東京 (B)

PD18022: 當銘保則. 脂肪腫、異型脂肪腫様腫瘍、脱分化型脂肪肉腫における FDG-PET の有用性. 日本サルコーマ治療研究学会学術集会, 東京 (B)

PD18023: 当真孝. 保存的加療を行った上腕骨近位端骨折の治療成績. 西日本整形・災外外科学術集会, 長崎 (B)

PD18024: 普天間朝上. 表面置換型人工肘関節全置換術の適応と限界. 九州リウマチ学会, 沖縄 (B)

PD18025: 武市憲英. トシリズマブ皮下注の投与間隔短縮が奏功した１例. 九州リウマチ学会, 沖縄 (B)

PD18026: 仲宗根　哲. 骨盤創外固定術における上前腸骨棘からのハーフピン刺入シミューレーション. 日本 CAOS 研究会, 大阪 (B)

PD18027: 比嘉勝一郎. 脊椎手術における高位誤認. 日本脊椎脊髄病学会学術集会, 神戸 (B)

PD18028: 金城政樹. 手指に発生した腱鞘巨細胞腫の治療成績. 日本手外科学会・学術集会, 東京 (B)

PD18029: 大久保宏貴. 沖縄県における小児肘関節周囲骨折・前腕骨骨折・手関節部骨折の疫学調査. 日本手外科学会・学術集会, 東京 (B)

PD18030: 宮城若子. 先天性近位橈尺骨癒合症に対する ADL 評価法の検討. 日本手外科学会・学術集会, 東京 (B)

PD18031: 仲宗根素子．先天性近位橈尺骨癒合症の分離授動術における橈骨矯正骨切り部位での術後短期成績の比較．日本手外科学会・学術集会，東京 (B)

PD18032: 金谷文則．手外科診療　-最近の知見とピットフォール-．日本整形外科学会学術総会，神戸 (B)

PD18033: 比嘉勝一郎．脊椎手術における高位誤認．日本整形外科学会学術総会，神戸 (B)

PD18034: 仲宗根哲．仰臥位前方アプローチ人工股関節全置換術における大腿骨挙上システムの有用性．日本整形外科学会学術総会，神戸 (B)

PD18035: 喜友名翼．High efficacy of temozolomide, pazopanib,and trabected in patient-derived orthotopic xenograft mouse model of pleomorphic liposarcoma with PDGFRA gene mutation．日本整形外科学会学術総会，神戸 (B)

PD18036: 喜友名翼．Bevacizumab combined with 1st-line chemotherapy effevtively suppressed doxorubicin ifosfamide-resistant reccured and lung metastatic osteosarcoma in patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model．日本整形外科学会学術総会，神戸 (B)

PD18037: 當銘保則．肘関節浸潤を伴う悪性軟部腫瘍に対して広範切除術後に pedicle joint freezing で再建した 2 例．西日本整形・災外外科学会学術集会，福岡 (B)

PD18038: 当真孝．三角筋断裂を伴う広範囲肩腱板断裂の 2 例．西日本整形・災外外科学会学術集会，福岡 (B)

PD18039: 呉屋五十八．Cadenat 変法を用いた陳旧性肩鎖関節脱臼の治療経験．西日本整形・災外外科学会学術集会，福岡 (B)

PD18040: 與那嶺隆則．急速な皮質骨の菲薄化を呈した示指中節骨腫瘍の 1 例．西日本整形・災外外科学会学術集会，福岡 (B)

PD18041: 大久保宏貴．小児上腕骨顆上骨折(阿部分類 III・IV 型)治療の現状と課題．西日本整形・災外外科学会学術集会，福岡 (B)

PD18042: 島袋孝尚．脊髄脂肪腫術後に発症した遅発性脊髄係留症候群の 1 例．西日本整形・災外外科学会学術集会，福岡 (B)

PD18043: 比嘉勝一郎．脊椎術後に発生した髄液漏の３例．西日本整形・災外外科学会学術集会，福岡 (B)

PD18044: 比嘉浩太郎．人工関節置換術後に結核性感染を認めた１例．日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会，福岡 (B)

PD18045: 松田英敏．高度内反変形の両側変形性膝関節症に対して double osteotomy による矯正骨切り術を行った１症例．日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会，福岡 (B)

PD18046: 浅見晴美．Ｃ６髄節以下の脊髄損傷に挿管による声帯麻痺を合併した嚥下障害の１例．日本リハビリテーション医学会学術集会，福岡 (B)

PD18047: 大久保宏貴．沖縄県における小児上肢骨折（肩関節から手関節）の疫学調査．日本骨折治療学会，岡山 (B)

PD18048: 高江洲美香．脆弱性骨盤骨折に対する治療経験　経皮的スクリュー固定方 vs. 保存療法．日本骨折治療学会，岡山 (B)

PD18049: 知念修子．大腿骨頚基部骨折の治療成績．日本骨折治療学会，岡山 (B)

PD18050: 白瀬統星．大腿骨プレート術後偽関節に対し Chipping を用いて骨癒合を得た２例．日本骨折治療学会，岡山 (B)

PD18051: 今井さくら．沖縄県における小児上肢骨折（肩関節から手関節）の疫学調査．日本骨折治療学会，岡山 (B)

PD18052: 仲宗根哲．骨盤創外固定器　high route 法における上前腸骨棘からの新しい刺入法の検討．日本骨折治療学会，岡山 (B)

PD18053: 比嘉勝一郎．認知症のため診断が遅れた一側上肢に３ヵ所の骨折を生じた高齢女性の１例．日本骨折治療学会，岡山 (B)

PD18054: 當銘保則．下肢悪性骨・軟部腫瘍切除後の自家液体窒素処理骨とパスツール処理骨移植の比較検討．日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会，静岡 (B)

PD18055: 當銘保則．当科の軟部腫瘍における FDG-PET 検査の有用性についての検討．日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会，静岡 (B)

PD18056: 喜友名翼．濾胞状細胞肉腫の患者由来同所移植(PDOX)モデルでの新規治療の有効性．日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会，静岡 (B)

PD18057: 山中理菜．同側の大腿骨・下腿骨に対し同時化骨延長術を行った3例．日本創外固定・骨延長学会，青森 (B)

PD18058: 普天間朝上．表面置換型人工肘関節全置換術の適応と限界．九州リウマチ学会，佐賀 (B)

PD18059: 大久保宏貴．四肢末梢神経性腫瘍の術前診断におけるFDG-PETの有用性．日本末梢神経学会，下関 (B)

PD18060: 東千夏．リウマチ前足部変形に対して足趾形成術を施行した10例12足の検討．日本足の外科学会学術集会，木更津 (B)

PD18061: 喜友名翼．未分化多形肉腫のヒト由来同所移植マウスモデルにおけるRFP蛍光間質細胞を用いた遠隔転移の解析．日本整形外科学会基礎学術集会，奈良 (B)

PD18062: 喜友名翼．ヒト由来同所移植マウス(PDOX)モデルを使用したfollicular dendritic cell sarcomaの治療効果．日本整形外科学会基礎学術集会，奈良 (B)

PD18063: 当真孝．上腕骨近位端骨折3,4-part骨折に対する骨接合術の術後調査．日本肩関節学会，大阪 (B)

PD18064: 石原昌人．大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節全置換術の注意点．日本股関節学会学術集会，名古屋 (B)

PD18065: 今井さくら．頚椎特発性硬膜外血腫の2例 -初診時脳梗塞と誤診された1例と術後の脳梗塞を生じた1例．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18066: 當銘保則．転移性骨腫瘍におけるFDG-PET検査の有用性．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18067: 大槻健太．髄内釘を用いた上腕骨近位端骨折の治療成績．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18068: 当真孝．保存療法を行った上腕骨近位端骨折の治療成績．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18069: 島袋全志．大腿骨転子部骨折に対する髄内釘 ASULOCK の使用経験．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18070: 外間敦．当院における不安定型大腿骨転子部骨折の術後早期の転位　ショートネイル vs ロングネイル．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18071: 呉屋五十八．前方欠損のある一次修復不能な腱板断裂に対する大胸筋移行術の治療成績．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18072: 親富祖徹．ロッキングプレートを用いた上腕骨近位端骨折の治療成績．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18073: 勝木亮．長橈側手根伸節筋腱切離骨折後偽関節の 1 例．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18074: 石原昌人．人工股関節置換術後の腸腰筋インピンジメントをきたした 1 例．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18075: 大中敬子．陳旧性舟状月状骨解離に対して人工靭帯と ECRB 半裁腱による靭帯再建を行った 2 例．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18076: 大中敬子．陳旧性舟状月状骨解離に対して人工靭帯と ECRB 半裁腱による靭帯再建を行った 2 例．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18077: 勝木亮．陳旧性長橈側手根伸筋腱（ECRL)の裂離骨折の 1 例．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18078: 大中敬子．市民マラソンランナーに生じた crossover toe の 1 例．西日本整形・災外外科学術集会，長崎 (B)

PD18079: 大中敬子．足指切断の 3 例．日本マイクロサージャリー学会学術集会，大阪 (B)

PD18080: 山中理菜．ホプキンス症候群罹患後の脚長差に対して脚延長術を施行した 1 例．日本小児整形外科学会学術集会，名古屋 (B)

PD18081: 神谷武志．沖縄県の乳児股関節健診体制．日本小児整形外科学会学術集会，名古屋 (B)

腎泌尿器外科学講座

A. 研究課題の概要

腎泌尿器外科学講座は，臨床に即した研究に重点をおいており，毎日の臨床活動から生ずる疑問に発した新しい治療法の開発や実験的研究を目指している。癌(前立腺癌，腎癌，膀胱癌，精巣癌など)，下部尿路機能障害(神経因性膀胱，過活動膀胱，前立腺肥大症，間質性膀胱炎など)，尿路感染症，小児泌尿器科，男性更年期障害，ED など幅広く扱っている。尿路結石，腎不全の病態と治療(透析と移植)，膀胱機能と排尿障害などの基礎的臨床的研究に関しては長い期間に培った実績がある。また，手術治療や腎臓移植の際の，ドナー腎摘出術についても，県内唯一，琉球大学では泌尿器腹腔鏡認定医が 6 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れの生物学的役割に関する研究(仲西昌太郎,須田哲司，宮城亮太，呉屋真人，斎藤誠一)

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

2. 下部尿路機能障害メカニズムの解明(宮里実，芦刈明日香，斎藤誠一，木村隆)

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

3. 腎移植の臨床的研究(安次嶺聡，泉惠一朗，木村隆，斎藤誠一)

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

4. 泌尿器科鏡視下手術の技術向上の研究(木村隆,仲西昌太郎,芦刈明日香,宮里実,呉屋真人,斎藤誠一)

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

らに難易度の高い小径腎腫瘍に対する鏡視下腎部分切除も開始している。また，泌尿器科腹腔鏡下手術技術認定医が 6 名おり沖縄県内外でも有数であり，後進の指導および技術の向上の研究を行っている。

5. 転移性腎癌の臨床的研究(呉屋真人，仲西昌太郎，木村隆，斎藤誠一)

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

6. 尿路結石に対する集学的外科治療の臨床的検討(呉屋真人，斎藤誠一)

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

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

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

8. 新しい前立腺癌マーカーRM2 抗原の前立腺癌組織･血清における発現と RM2 抗原発現の意義(仲西昌太郎，須田哲司，呉屋真人，斎藤誠一)

前立腺特異抗原(PSA:prostate-specificantigen)は,現在前立腺癌の早期発見･早期診断に汎用されているが，特異性･感度に問題があり悪性度を反映しない。このように PSA は早期診断のマーカーとしての限界を露呈しており，今後，感度や特異度がより高く，悪性度を反映するような新しいバイオマーカーが切に求められている。われわれが作成したモノクローナル抗体 RM2 の前立腺癌

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

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

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

B. 研究業績

著書

BI18001: 木村隆: Urologic Surgery Next No3, エンドウロロジー メジカルビュー社 V 下部尿路の手術 膀胱瘻造設術. 86-94, 2018 (B)

原著

OI18001: Asuka Ashikari, Minoru Miyazato, Ryu Kimura, Takuma Oshiro, Seiichi Saito, The effect of tramadol on sneeze-induced urethral continence (A)

reflex through μ-opioid receptors in the spinal cord in rats. 37:1605-1611, 2018

OD18001: Ryu Kimura, Minoru Miyazato, Takuma Oshiro, Asuka Ashikari, Seichi Saito: Age-associated urethral dysfunction in urethane-anesthetized rats. Neurourol Urodyn. 2018 Apr 37(4):1313-1319 (A)

症例報告

CI18001: Shoutarou nakanishi, Acute renal failure in a neonate due to bilateral primary obstructive megaureters, Journal of Pediatric Surgery Case Reports

国内学会発表

PD18001: 芦刈明日香, 当院における骨盤臓器脱手術前後の排尿症状の変化 ーTVM と LSC の比較ー, 第 25 回日本排尿機能学会, 沖縄, 2018/9/28(口演)

PD18002: Asuka Ashikari, Role of spinal μ-opioid receptors by tramadol on sneeze-induced urethral continence reflex in rats, 第 70 回西日本泌尿器科学会, 長崎, 2018/11/2 (ヤングウロロジストリサーチコンテスト優秀賞)

PD18003: 呉屋正人, 当院におけるロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術の初期経験の検討 第 32 回日本泌尿器内視鏡学会総会発表, 宮城, 2018/11/28

PD18004: 木村隆: 沖縄県における腎移植の現況
2018/03/11 第 36 回沖縄県人工透析研究会 沖縄

PD18005: 木村隆: 生体腎移植後に腹腔鏡下リンパ開窓術を施行した 3 例
2018/05/11 第 58 回沖縄県臓器移植臨床研究会 沖縄

PD18006: 木村隆: 当院における腎移植後悪性疾患の検討
2018/10/03-5 第 54 回移植学会総会 東京

PD18007: 木村隆: 当院における腹腔鏡補助下 PD カテーテル留置の検討
2018/11/27-29 第 32 回泌尿器内視鏡学会総会 仙台

PD18008: 仲西昌太郎: RCC-GP1 腎癌血清マーカーの可能性について 第 106 回日本泌尿器科学会総会

PD18009: 仲西昌太郎：ADT を行った転移性前立腺癌の予後予測因子の検討 第 70 回西日本泌尿器科学会総会

PD18010: 泉惠一朗： 夜間頻尿を有する前立腺肥大症患者へのタダラフィルの効果 第106回日本泌尿器科学会総会 進行性腎癌に対してニボルマブ 療法が著効した1例 4/19-22 京都

PD18011: 泉惠一朗： 第131回日本泌尿器科学会沖縄地方会 生体腎移植後にリンパ嚢腫をきたし腹腔鏡下開窓術を施行した3例 1/19 沖縄

PD18012: 泉惠一朗: 第34回腎移植･血管外科研究会　男性閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした持続陽圧呼吸療法の夜間頻尿改善効果に関する前向き観察研究 5/25-26 鹿児島

PD18013: 與那嶺智子: 非触知精巣に対する腹腔鏡手術でミュラー管遺残症が疑われた一例 15回九州小児泌尿器研究会 2/17 福岡

PD18014: 與那嶺智子: 胞感染を繰り返す常染色体優性多発性嚢胞腎に対して腹腔鏡下腎摘出術を施行した一例 第32回日本泌尿器内視鏡学会総会 11/27-29 仙台

その他の刊行物

MD18001: 芦刈明日香　宮里実: 特集　この1冊で安心！泌尿器科当直医マニュアル＜入院編＞　尿道カテーテルによる膀胱刺激症状　. 臨床泌尿器科, 382-385, 医学書院, 東京, 2018. (B)

顎顔面口腔機能再建学講座

A. 研究課題の概要

口唇口蓋裂に関する研究（新崎、西原、後藤（尊）、片岡、島袋）

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

1)哺乳障害改善に対する臨床研究

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

2)顎裂部骨移植術による臨床的研究

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

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

3)口蓋裂術後の言語と顎発育治療に関する研究

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

4) 口唇口蓋裂に関連する遺伝子と予防に関する研究

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

2. 口腔癌に関する研究（新崎，仲宗根，仁村，又吉，丸山）

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

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

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

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

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

3.顎変形症に関する研究（新崎，片岡、仁村、仲宗根）

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

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

4. 顎骨再建おける骨再生治療に関する研究（新崎、西原、又吉）

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

B. 研究業績

著書

BD18001: 西原一秀 (B)
今日の治療指針：歯科･口腔外科疾患「構音障害」
福井次矢,高木　誠,小室一成編集, 医学書院,東京,1577,2018年（分担執筆）.

原著

OI18001: Takahiro Goto, Kazuhide Nishihara, Keiichi Kataoka, Shinpei Goto, Tessho Maruyama, Hajime Sunakawa, Nagato Natsume, Akira Arasaki. Outcomes of an International Volunteer Surgical Project for Patients with Cleft Lip and/or Cleft Palate: A Mission in Developing Laos. Congenit Anom Jul;58(4):112-116, 2018. (A)

OI18002: Tessho Maruyama, Kazuhide Nishihara, Masato Umikawa, Akira Arasaki, Toshiyuki Nakasone, Fumikazu Nimura, Akira Matayoshi, Kimiko Takei, Saori Nakachi, Ken-Ichi Kariya, and Naoki Yoshimi. MicroRNA-196a-5p is a potential prognostic marker of delayed lymph node metastasis in early-stage tongue squamous cell carcinoma Oncology Letters. 15(5): 2349-2363, 2018. (A)

OI18003: Kina S, Nakasone T, Kinjo T, Nimura F, Sunagawa N, Arasaki A.Outcomes after up-front surgery and metronomic neoadjuvant chemotherapy with S-1 or UFT for early tongue squamous cell carcinoma, Clin Oral Investig, doi: 10.1007/s00784-018-2689-2, 2018. (A)

OI18004: Kina S, Kinjo T, Liang F, Nakasone T, Yamamoto H, Arasaki A. Targeting EphA4 abrogates intrinsic resistance to chemotherapy in well-differentiated cervical cancer cell line, Eur J Pharmacol, 5; 840: 70-78, 2018. (A)

症例報告

CI18001: Maruyama N, Nishihara K, Nakasone T, Saio M, Maruyama T, Tedokon I, Ohira T, Nimura F, Matayoshi A, Karube K, Yoshimi N, Arasaki A. Triple primary malignancies of surface osteosarcoma of jaw, myelodysplastic syndrome, and colorectal cancer as a second primary cancer detected by PET2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. Oncology Letters. 15: 9901-9907, 2018. (A)

CI18002: Nimura F, Nakasone T, Matsumoto H, Maruyama T, Matayoshi A, Maruyama N, Yoshimi N, Arasaki A, Nishihara K. Dedifferentiated liposarcoma of the oral floor: A case study and literature review of 50 cases of head and neck neoplasm. Oncology Letters. 15: 7681-7688, 2018. (A)

CI18003: Maruyama N, Nakasone T, Arakaki O, Matsumoto H, Maruyama T, Matayoshi A, Goto T, Saito S, Yoshimi N, Arasaki A, Nishihara K. Triple primary cancer of the head and neck, skin and prostate: A case report and literature review. Oncology Letters. 16: 5249-5256, 2018. (A)

CI18004: Tessho Maruyama, Masanao Saio, Akira Arasaki, Toshiyuki Nakasone, Takao Teruya, Syusaku Haranaga, Fumikazu Nimura, Toshihiro Kawano, Akira Matayoshi, Naoki Yoshimi, Yukio Kuniyoshi, Jiro Fujita, Kazuhide Nishihara. Sarcoidosis of mediastinal lymph nodes mimicking distant metastasis of oral squamous cell carcinoma: a case report and review of literature. International Journal of Clinical and Experimental Medicine 11 (3): 2698-2708 2018. (A)

CD18001: 後藤新平，仁村文和，後藤尊広，丸山哲昇，西原一秀，新崎章．舌に発生した軟骨を伴う類皮嚢胞の１例．日口外誌.，64(5)：270-273，2018 (B)

国際学会発表

PI18001: Keiichi Kataoka, Ryosuke Kimura, Mutsumi Isa, Akira Kawaguchi, Shimpei Gotoh, Akira Arasaki, Hajime Ishida.
An association between EDAR 1540C allele and the teeth roots.

国内学会発表

PD18001: 新崎啓介, 後藤尊広, 後藤新平, 片岡恵一, 牧志祥子, 新崎　章. 当科における歯科治療を全身麻酔下で行った患者の実態調査. 第 35 回日本障害者歯科学会, 東京. 2018 年 11 月.

PD18002: 平野惣大, 西原一秀, 萩原泉, 別府加奈子,新崎章. 歯科医療従事者に対するHIV/AIDS 患者歯科診療についてのアンケート調査の検討. 第 72 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会, 愛知. 2018 年 5 月.

PD18003: 後藤新平、木村亮介、片岡恵一、村山貞之、新崎章、石田肇　3 次元医用画像を応用した現代人における頭蓋形態小変異のデジタル解析.第 72 回日本人類学会大会,静岡.2018 年 10 月.

PD18004: 後藤新平、仲宗根敏幸、又吉亮、仁村文和、比嘉盛敏、湧田望、新崎章　舌の小唾液腺に発生した粘表皮癌の 1 例. 第 63 回日本口腔外科学会総会・学術大会,千葉.2018 年 11 月.

PD18005: 比嘉小百合,片岡恵一,又吉　亮,後藤尊広,牧志祥子,仁村文和,仲宗根敏幸,西原一秀,新崎　章 当科における埋伏歯に関する臨床的観察
第 86 回（公社）日本口腔外科学会九州支部学術集会　福岡　2018 年 6 月.

PD18006: 西原一秀
口腔ケアにおける感染対策
日本口腔ケア学会総会・学術大会　教育講演Ⅰ　福岡県　2018 年４月.

PD18007: 仲宗根敏幸, 又吉　亮, 仁村文和, 新崎　章.Worst pattern of invasion と頸部リンパ節転移との関連性における病理組織学的検討. 第 36 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会,新潟,2018 年 1 月.

PD18008: 西原一秀,後藤尊広,片岡恵一,島袋亜香里,後藤新平,平野惣大,牧志祥子,新崎章
唇顎（口蓋）裂患者における顎裂部骨移植術の三次元的検討
第 42 回日本口蓋裂学会総会・学術集会 大阪　2018 年 5 月.

PD18009: 片岡恵一,上原ゆうか,川端惇也,後藤新平,河野俊広,仁村文和,新崎章.下顎骨後方移動術後の顎顔面形態の変化に伴う咽頭気道形態および舌骨位置の評価.
第 28 回日本顎変形症学会総会、学術大会,大阪,2018 年 6 月.

PD18010:　仲宗根敏幸，又吉　亮，仁村文和，新崎　章
下顎歯肉に発生した悪性末梢神経鞘腫瘍の 1 例
第 42 回　日本頭頸部癌学会　2018 年 6 月.

PD18011:　西原一秀,平野惣大,健山正男,前田サオリ,宮城京子,藤田次郎,新崎　章
沖縄県歯科医療従事者の HIV/AIDS 患者歯科診療に対するアンケート調査の検討
第 32 日本エイズ学会学術集会・総会　大阪　2018 年 12 月.

PD18012:　別府加奈子,西原一秀,仁村文和,新崎章
口腔癌再建術施行患者の術後機能についての臨床的統計
第 72 回口腔科学会総会・学術大会　名古屋　2018 年 4 月.

PD18013:　仲宗根 敏幸，　新崎　章
口腔外傷から診る長期臨床データの重要性―歯・歯槽骨・顎顔面の検討―
第 18 回　日本外傷歯学会　福岡　2018 年 7 月.

PD18014:　仲宗根敏幸，又吉　亮，後藤新平，新崎　章
両側下顎骨に発生した Ganglioneuroma の 1 例
第 63 回日本口腔外科学会　千葉　2018 年 11 月.

救急医学講座

A. 研究課題の概要

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

の進歩のための研究を行っている。

６．医学教育の研究(大内　元、玉城佑一郎、関口浩至、久木田一朗)

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

B. 研究業績

著書

BD18001: 久木田一朗、西山毅. 人工呼吸管理. 救急診療指針 改訂第５版. 177-182, へるす出版 東京, 2018. (B)

BD18002: 関口浩至　年末スペシャル企画　人工呼吸ケアおさらいチェックテスト　呼吸器ケア 16(12)8-58 メディカ出版　東京, 2018 (B)

BD18003: 中島重良, 他　神経蘇生研修指導者ガイドブック　90-91　へるす出版　東京, 2018. (B)

原著

OI18001: Hiroshi Sekiguchi, Yuichiro Tamaki , Yutaka Kondo , Hideo Nakamura , Kazuhiko Hanashiro , Koji Yonemoto , Toshio Moritani , Ichiro Kukita. Surface electromyographic evaluation of the neuromuscular activation of the inspiratory muscles during progressively increased inspiratory flow under inspiratory resistive loading. Physiology International (Acta Physiologica Hungarica). 105:86-99, 2018. doi:101556/2060.105.2018.1.3 (A)

OI18002: Tatsuma Fukuda, Naoko Ohashi-Fukuda, Yutaka Kondo , Kei Hayashida, Ichiro Kukita. Association of Prehospital Advanced Life Support by Physician With Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest With Blunt Trauma Following Traffic Collisions. Jama Surgery. April 25. 2018. doi:10.1001/jamasug.2018.0674 (A)

OI18003: Yatabe T, Inoue S, Sakamoto S, Sumi Y, Nishida O, Hayashida K, Hara Y, Fukuda T, Matsushima A, Matsuda A, Yasuda H, Yamashita K, Egi M.The anticoagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis. BMJ Open. 2018 Sep 10;8(9):e021408. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021408. (A)

OI18004: Kamo T, Aoki Y, Fukuda T, Kurahashi K, Yasuda H, Sanui M, Nango E, Abe T, Lefor AK, Hashimoto S. Optimal duration of prone positioning in (A)

patients with acute respiratory distress syndrome: a protocol for a systematic review and meta-regression analysis. BMJ Open. 2018 Sep 10;8(9):e021408. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021408.

OI18005: Hayashida K, Kondo Y, Hifumi T, Shimazaki J, Oda Y, Shiraishi S, Fukuda T, Sasaki J, Shimizu K. A novel early risk assessment tool for detecting clinical outcomes in patients with heat-related illness (J-ERATO score): Development and validation in independent cohorts in Japan. PLoS One. 2018 May 9;13(5):e0197032. doi: 10.1371/journal.pone.0197032. eCollection 2018. (A)

OI18006: Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, Inoue S, Kakihana Y, Kotani J, Kushimoto S, Masuda Y, Matsuda N, Matsushima A, Nakada TA, Nakagawa S, Nunomiya S, Sadahiro T, Shime N, Yatabe T, Hara Y, Hayashida K, Kondo Y, Sumi Y, Yasuda H, Aoyama K, Azuhata T, Doi K, Doi M, Fujimura N, Fuke R, Fukuda T, et.al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). Acute Med Surg. 2018 Feb 5;5(1):3-89. doi: 10.1002/ams2.322. eCollection 2018 Jan. (A)

OI18007: Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, Inoue S, Kakihana Y, Kotani J, Kushimoto S, Masuda Y, Matsuda N, Matsushima A, Nakada TA, Nakagawa S, Nunomiya S, Sadahiro T, Shime N, Yatabe T, Hara Y, Hayashida K, Kondo Y, Sumi Y, Yasuda H, Aoyama K, Azuhata T, Doi K, Doi M, Fujimura N, Fuke R, Fukuda T, et.al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). J Intensive Care. 2018 Feb 2;6:7. doi: 10.1186/s40560-017-0270-8. eCollection 2018. (A)

OI18008: Fukuda T. Over time, differences in survival and favorable neurologic outcomes between conventional and compression-only cardiopulmonary resuscitation have been gradually reduced in pediatric out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2018 Jan;122:e11. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.11.037. No abstract available. (A)

症例報告

CI18001: Yutaka Kondo, Toshikazu Abe, Masataka Fukami and Ixhiro Kukita. Optimal treatment for blunt trauma patients with cardiopulmonary arrest: An account of a successful case and review of the literature. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1024907918779319 2018/10/9 (A)

国際学会発表

PI18001: Hiroshi Sekiguchi, Icihro Kukita. Verification on the possibility of evacuation of chronic respiratory disease patients in a Tsunami. 47th Annual Congress of The society of Critical Care Medicine. San Antonio, Texas, USA. 2018.2.

臨床薬理学講座

A. 研究課題の概要

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

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

２．２型糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究

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

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

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

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

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

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

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

７．循環器疾患の次世代型精密医療を実現する冠動脈疾患コホートゲノム研究

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

８．白血球活性化抑制による動脈硬化治療を目指した臨床薬理学研究(松下明子)

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

９．抗炎症薬の腫瘍循環器領域への応用を目指した探索的研究(松下明子)

慢性炎症は，動脈硬化発生，進展において重要と考え

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

一方動脈硬化性疾患では炎症と心血管イベントの関連は疫学的，病理学的に強く示唆されてきたが有効な抗炎症治療は確立していなかった。しかし最近発表された CANTOS 研究では炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)Ｉβのモノクロナル抗体カナキヌ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ムマブ高用量投与群で肺がんの死亡率が 77%，発生率が 67%減少している。すなわち IL-1β が強く関与する炎症の抑制は抗動脈硬化的，抗腫瘍的に働く可能性がある。

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

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

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

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

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

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

肥満が高血圧や種々の動脈硬化性疾患と関連することは多くの疫学研究で明らかであるが，その機序については解明されていない点が多い。遊離脂肪酸は内蔵脂肪から遊離され，骨格筋でのインスリンを介した糖の取り込みを抑制し，肝臓での糖新生を亢進させるなど糖尿病発症を助長するアディポサイトカインのひとつと考えられている。我々のグループはこれまで脂肪酸がヒト血管内皮機能を障害することを報告してきたが，その機序は明らかではなかった。最近脂肪酸がヒト白血球を活性化し，それが内皮機能低下に強く関連することを見いだし，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（NFkB）へシグナルを伝達していることが報告されている。TLR4 は血管内皮にも存在し，血管の炎症，動脈硬化への進展に深く関与していると考えられる。 TLR4の代表的リガンドはリポ多糖類(LPS)が知られているが，最近の研究では血中の遊離脂肪酸がTLR4のリガンドとして働き，脂質異常症における炎症，動脈硬化を進展することが示唆されているが詳細は分かっていない。

我々はまず新規なin vitroでの脂肪酸投与方法を開発した。従来多く用いられる方法は，牛血清アルブミン（BSA）に脂肪酸を結合させ可溶化させている。しかしこの方法で調整した脂肪酸サンプルには，LPSが多量に含まれる，BSA自体が多くの細胞のシグナリングに影響する，調整の際，アルカリで熱をかけるため，できあがったサンプルが界面活性剤になってしまう，などの重大な欠点がある。そこで我々はフォスファチジルコリンベジクルを用いた調整法を開発し，上記のBSAを用いる場合のすべての欠点をなくした脂肪酸サンプルの調整に成功した。この方法で飽和脂肪酸単独，不飽和脂肪酸単独，それらのブレンド，それぞれのサンプルを調整し，さらに不飽和脂肪酸については過酸化の度合いが低いものと高いものを調整した。これらの脂肪酸を培養血管内皮細胞へ急性投与したところ，脂肪酸がLPSのようなTLR4活性化を起こすには，過酸化が進んだ不飽和脂肪酸であることが重要なことがわかった（Life Sciences 2013)。

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

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。

１２．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。

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

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

これらの結果は，内皮細胞由来MPsが，内皮細胞を離れ自在に血中を循環し，末梢血管や局所的に血管内皮機能障害が生じている血管でもNOを供給しうるNOドナーとして機能している可能性を示唆する。
本結果をもとに，今後はNOドナーとしてのMPsの生理的意義，全身のNO動態への寄与の大きさを明らかにし，また，血中MPsの大部分は血球（血小板）由来MPsであることから，血球（血小板）由来MPsと血管内皮機能および内皮由来MPsの機能との関わりを調べる。さらにレニン・アンジオテンシン系抑制薬などの薬効の発揮への関与も検討する予定である。

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

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

B. 研究業績

著書

BI18001: 植田真一郎: 論文を正しく読むのはけっこう難しい～診療に活かせる解釈のキホンとピットフォール～. 東京，医学書院，2018. (B)

原著

OI18001: Yasu T, Mutoh A, Wada H, Kobayashi M, Kikuchi Y, Momomura S, Ueda S: Renin-Angiotensin System Inhibitors Can Prevent Intravenous Lipid Infusion-Induced Myocardial Microvascular Dysfunction and Leukocyte Activation. Circulation journal 82(2)494-501, 2018. (A)

OI18002: Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Iwamoto A, Kajikawa M, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, KIhara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A, Tomiyama H. for FMD-J study Group. Endothelial Dysfunction, Increased Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk Prediction in Patients (A)

with Coronary Artery Disease: FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study A. J Am Heart Assoc. 2018 Jul 12;7(14). pii: e008588. doi: 10.1161/JAHA.118.008588.

OI18003: Yamaguchi S, Abe M, Arasaki O, Shimabukuro M, Ueda S. The prognostic impact of a concentric left ventricular structure evaluated by transthoracic echocardiography in patients with acute decompensated heart failure: A retrospective study. Int J Cardiol. 2018 Jul 27. pii: S0167-5273(18)33131-0. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.097. PMID:30158067 (A)

OI18004: Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T, Kario K, Sugiyama S, Munakata M, Ito H, Ueda S, Vlachopoulos C, Higashi Y, Inoue T, Node K. for the behalf of the Physiological Diagnosis Criteria for Vascular Failure Committee Hypertension. 2018; 72: 1060-1071 (A)

Tomiyama H, Ishizu T, Kohro T, Matsumoto C, Higashi Y, Takase B,

Suzuki 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, Furukawa T, Ito H, Yamashina A. for FMD-J study Group. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. Int J Cardiol 2018; 253: 161-166. (A)

OI18005: Tanaka A, Kawaguchi A, Tomiyama H, Ishizu T, Matsumoto C, Higashi Y, Takase B, Suzuki T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Yamashina A, Node K. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acidand endothelial function in subjects with treated hypertension. Int J Cardiol 2018; 272: 308-313. (A)

OI18006: Ueda S, Shimabukuro M, Arasaki O, Node K, Nomiyama T, Morimoto T. Effect of Anagliptin and Sitagliptin on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Type 2 Diabetic Patients with Dyslipidemia and Cardiovascular Risk: Rationale and Study Design of the REASON Trial. Cardiovasc. Drugs Ther 2018; 32: 73-80. (A)

OI18008: The J-DAVID investigators. Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis. The J-DAVID Randomized Clinical Trial JAMA. 2018; 320: 2325-2334. doi:10.1001/jama.2018.17749 (A)

総説

RI18001: 松下(武藤)明子: がんと動脈硬化疾患における炎症の役割と抗炎症治療の展望. 医薬ジャーナル 12 月号. 2018 年 12 月 (B)

国際学会発表

PI18001: Ueda S, Anti-inflammatory therapy with colchicine for atherosclerotic cardiovascular disease. WCP 2018 Symposium 56: Pharmacology & Clinical Pharmacology about inflammation and the development of atherosclerosis. WCP2018 2nd July 2018 Kyoto

PI18002: Ueda S, Clinical Pharmacology for medical students and junior doctors We have only just begun, haven't we? Educating Scientists and Healthcare Professionals for 21st Century Pharmacology. IUPHAR-Education Section WCP2018 Satellite Meeting 30th June 2018 Kyoto

PI18003: Ueda S, et al Association of achieved glycemic control and cardiovascular outcome in type2 diabetic patients with CAD. Annual Scientific Session American Heart Association November 2018 Chicago USA

国内学会発表

PD18001: 植田真一郎: 「心血管疾患における EBM」VS「心血管疾患における臨床経験とまだ見ぬエビデンスによる医療」. シンポジウム　第 47 回日本心脈管作動物質学会　2018 年 2 月 10 日　長崎

PD18002: 植田真一郎: エビデンスに学ぶ Cardio-Oncology. シンポジウム　第 66 回日本心臓病学会学術集会　2018 年 9 月 8 日　大阪

PD18003: 植田真一郎: 高血圧臨床研究のエンドポイントを再考する. シンポジウム　第 41 回日本高血圧学会総会　2018 年 9 月 16 日　旭川

PD18004: 植田真一郎: 高血圧患者における多剤併用と潜在的不適切処方　併存疾患とヘルスケアシアステムの変化に焦点を当てて. ショートシンポジウム　第 41 回日本高血圧学会総会　2018 年 9 月 16 日　旭川

PD18005: 植田真一郎： アカデミアにおける Pragmatic Research～その課題と展望研究基盤について．シンポジウム　第 24 回日本薬剤疫学会学術総会　2018 年 10 月 14 日　仙台

PD18006: 植田真一郎： 臨床薬理学視点からみる最近の医薬品臨床試験の落とし穴．日本臨床薬理学会　第 25 回臨床薬理学講習会　2018 年 11 月 25 日　横浜

PD18007: 徳重明央： Proposal of Clinical Trial for Appropriate Deprescribing in Elderly Cad Patients with Polypharmacy:
Rationale and Design Based on Patients Registry. 第 82 回日本循環器学会学術集会　シンポジウム　2018 年 3 月 24 日　大阪

PD18008: 徳重明央，大石充，植田真一郎：糖尿病合併冠動脈疾患患者におけるスタチン不耐症の予後への影響．一般演題　第 124 回日本循環器学会九州地方会　2018 年 6 月 30 日　鹿児島

PD18009: Akiko Mutoh-Matsushita and Shinichiro Ueda: Eplerenon’s action on platlets. The 1st JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research, Jan. 2018.

PD180010: 比嘉真由美： DOACs 第Ⅲ相試験結果の日本人非弁膜症性心房細動患者への一般化可能性～コホート研究からの考察～．ポスター発表　第 66 回日本心臓病学会学術集会　2018 年 9 月 7 日　大阪

医化学講座

A. 研究課題の概要

1. Rap2-REK 新規シグナル経路の機能解析

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

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

Rap2-REK 系の新規性として，Ras/Rap1 が MAP3K の Raf を介して古典的 MAPK の ERK を制御するのに対し，Rap2 が MAP4K の REK を介してストレス応答 MAPK の JNK を制御するという 2 点が挙げられる [Machida 他]。さらに Rap2-REK 系には JNK を介さない機能もあり，TNIK の細胞形態･接着制御能 [Taira 他] や，TNIK, MINK のシナプス分子 TANC1 リン酸化能 [Nonaka 他] は JNK を介さない。また，REK は Smad をリン酸化して TGF/BMP 系を阻害するし [Kaneko 他, *PNAS* 108, 1127-32,2011.]，TNIK が Wnt 経路を活性化することも他のグループにより報告されている。Rap2 が Ras と同様 PLCe を活性化することも報告されているが，私共も当初から PLCe との結合を見出していた。なお，Ras と同様，Rap2 の C 末端も脂質修飾されるが，私共は Rap2 がパルミチン酸修飾依存性にリサイクリング小胞(RE)に局在すること，この局在が TNIK による細胞形態･接着制御に必須であることを見出した [Uechi 他, *BBRC* 378, 732-7, 2009.]。その後，RE への局在により Rap2 がシナプス伝達を抑制することが報告されている。私共はエキソサイトーシスに関わる exocyst 複合体の sec5 と REK の結合も確認しており，Rap2-REK 系の細胞機能は今後も解析を要する。

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

2. その他の研究

シグナル経路研究のため自らの研究室内に確立したプロテオーム･トランスクリプトーム解析法は，臨床講座等との共同研究で，緑内障［Shinzato 他，*Ophthalmic Res* 39，330-7，2007. Miyara 他，*Jpn J Ophthalmol* 52 84-90，2008.］，皮膚扁平上皮癌(cSCC)，子宮頸癌などにも応用してきた。cSCC は形質転換表皮ケラチノサイトが基底膜を超えて浸潤癌となり転移するが，この浸潤･転移機構の詳細は未だ不明である。そこで，マウスに移植しても浸潤･転移能の低い低転移株とこの低転移株から in vivo セレクションにより樹立された高転移株を 2 次元電気泳動（2D-DIGE）と MALDI-TOF/TOF によるプロテオーム解析で比較し，高転移株のみで単層上皮ケラチンペア（Krt8/18）の異所性共発現を見出し，実験的に基底膜浸潤能への関与を示した。さらに，本学附属病院症例を免疫組織染色で検討して Krt8/18 の異所性共発現と基底膜浸潤の間に有意の相関を認め［Yamashiro 他，*BBRC* 399，365-72，2010.］，浸潤癌症例では転移との間にも有意な相関を認めた。同様に，トランスクリプトーム解析による比較から浸潤癌症例の転移と相関する microRNA ペアも見出し，本学症例での cSCC 転移との間に有意な相関を認めている［投稿準備中］。この他にも，子宮頸癌患者由来異種移植マウス実験系の解析と同腫瘍由来頸癌細胞株の樹立，アンギオポエチン様蛋白質の機能解析［Umikawa 他，*BBRC* 467，235-41，2015］も進めている。

B. 研究業績

原著

OI18001: Tessho Maruyama, Kazuhide Nishihara, Masato Umikawa, Akira Arasaki, Toshiyuki Nakasone, Fumikazu Nimura, Akira Matayoshi, Kimiko Takei, Saori Nakachi, Ken-ichi Kariya, Naoki Yoshimi: MicroRNA-196a-5p is a potential prognostic marker of delayed lymph node metastasis in early-stage tongue squamous cell carcinoma. 15: 2349-2363, 2018. (A)

その他の刊行物

MD18001: Haruka Morikawa, Olga Elisseeva, Tadashi Yamamoto, Ken-ichi kariya: 線虫 C.エレガンス（*Caenorhabditis elegans*）の概日行動リズムの解析. 琉球医学会誌 37: 116, 2018. C

MD18002: 井上巴月，福光甘斎，黒田公美，苅谷研一:ストレス条件下での群居行動が検討可能なマウスモデルの確率. 琉球医学会誌 37: 116, 2018. C

生化学講座

A. 研究課題の概要

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

視床下部には，ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)を放出する神経細胞(GnRH ニューロン)が存在します。GnRH ニューロンから放出される GnRH は下垂体前葉のゴナドトロピン産生細胞に作用して，FSH と LH とよばれる二種類のゴナドトロピンの産生と放出を促進させます。GnRH の放出量や放出頻度(放出パターン)の変化に応じて，ゴナドトロピン産生細胞からは，FSH か LH のどちらかが放出されます。FSH と LH の血中の濃度変化が女性の性周期を形成しますので，GnRH の放出パターンの変化は，女性の性周期の決定に極めて重要です。このために，GnRH ニューロンには，様々な神経伝達物質やホルモンの受容体が存在し，GnRH の放出パターンが制御されています。GnRH ニューロンには,GnRH に対する自己受容体も存在します。この GnRH 受容体は G タンパク質共役型受容体に属しており，$G_{q/11}$ 蛋白質を活性化させます。GnRH 受容体の刺激により，$G_{q/11}$ 蛋白質が活性化されて，さらに MAP キナーゼ系が活性化されて GnRH の放出パターンが変化すると考えられています。私達は,GnRH 受容体刺激から MAP キナーゼ系の活性化に至る細胞内情報伝達機構を,siRNA を用いたノックダウン法や過剰発現系，さらに薬理学的手法を組み合わせて詳細に検討してきました(Arch. Biochem. Biophys., 2007; J. Cell. Physiol., 2012, 2018; J. Biol. Chem., 2015)。その結果，複雑なタンパク質リン酸化酵素カスケードが存在することを見いだしました。まず，C キナーゼとカルモデュリンキナーゼⅡが活性化され,それぞれ独立して Src と PYK2 からなるチロシンキナーゼ系を活性化させます。活性化されたチロシンキナーゼ系が MAP キナーゼを活性化すると考えられます。なお，C キナーゼの場合には，PKD1 とよばれるカルモデュリンキナーゼファミリーに属するタンパク質リン酸化酵素が介在するという興味深い知見も得られています(J. Biol. Chem., 2015)。現在，$G_{q/11}$ 蛋白質はアドレナリンのα1 受容体やアセチルコリンのムスカリン 1 受容体など様々な受容体刺激で活性化されることが知られており，私達の研究はこれらの受容体刺激後の細胞内情報伝達機構の解明にも貢献すると考えています。

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

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

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

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

私たちは，これまでにこの部位をリン酸化するタンパク質リン酸化酵素を二種類見出しています(J. Neurochem.，2009)。ゼブラフィッシュは透明なために赤血球形成や器官形成の観察が容易であり，モデル生物としてよく使われています。私たちはゲノム編集技術を用いて，私たちが見出したタンパク質リン酸化反応の重要性について個体レベルで検討しています。

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

Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT，上皮間葉移行)は，上皮細胞が間葉系細胞に変化する現象です。EMTは発生の過程において重要ですが，炎症時の肺の線維化や，癌細胞の浸潤との関連でも注目されています。私達は，本学の麻酔科学講座と救急医学講座との共同研究で，肺胞細胞の EMT の分子機構について，肺胞Ⅱ型細胞の培養細胞を用いて検討しています。これまでに，Toll 様受容体 5 の刺激による EMT 様変化と EGF 受容体のリン酸化による脱感作現象を見いだし，報告してきました(Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.， 2012; Arch. Biochem.Biophys.，2013; Eur. J. Pharmacol.， 2015 ; Pulm. Pharcoml. Ther.， 2018)。現在，これらの細胞機能の変化と感染症による肺機能障害との関係を詳細に検討しています。なお，腸管上皮細胞では，Toll 様受容体 5 の刺激により EMT は起こらずに遊走が促進されるという意外な結果を見いだしました(J. Cell. Biochem.，2016)。この反応の分子機構と病態生理学的意義についても検討を加えています。

B. 研究業績

原著

OI18001: Izumi S, Higa-Nakamine S, Nishi H, Torihara H, Uehara A, Sugahara K, Kakinohana M, Yamamoto H. Phosphorylation of epidermal growth factor receptor at serine 1047 in cultured lung alveolar epithelial cells by bradykinin B2 receptor stimulation. Pulm Pharmacol Ther 48: 53-61, 2018. doi: 10.1016/j.pupt.2017.09.002. (A)

OI18002: Higa T, Takahashi H, Higa-Nakamine S, Suzuki M, Yamamoto H. Up-regulation of DUSP5 and DUSP6 by gonadotropin-releasing hormone in cultured hypothalamic neurons, GT1-7 cells. Biomed Res 39: 149-158, 2018. doi: 10.2220/biomedres.39.149. (A)

OI18003: Kina S, Kinjo T, Liang F, Nakasine T, Yamamoto H, Arasaki A. Targeting EphA4 abrogates intrinsic resistance to chemotherapy in well-differentiated cervicalcancer cell line. Eur J Pharmacol 840: 70-78, 2018. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.09.031. (A)

OI18004: Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Noguchi K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. Pelvic venous congestion induces lower urinary tract dysfunction in rats. Biomed Res 39: 269-277, 2018. doi: 10.2220/biomedres.39.269. (A)

OI18005: Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Yamamoto H. Relationship between Voided Urine Volume and Urinary ATP in Healthy (A)

Volunteers. Open J Urol 8: 275-280, 2018. doi: 10.4236/oju.2018.810031.

国内学会発表

PD18001: 野口克彦, 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 上田智之, 山本秀幸: L-NAME 長期投与による機能的閉塞膀胱モデルラットの作製とその特徴. 第106回日本泌尿器科学会総会, 京都, 2018年4月.

PD18002: 安次富勝博, 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 野口克彦, 上田智之, 山本秀幸: 脳梗塞モデルラットは夜間頻尿かつ多尿モデルとして使用できる. 第106回日本泌尿器科学会総会, 京都, 2018年4月.

PD18003: 西島さおり, 菅谷公男, 嘉手川豪心, 野口克彦, 安次富勝博, 上田智之, 山本秀幸: ラット大脳排尿関連領域である前頭葉内側部の入力機構と橋吻側部への出力機構の解析. 第106回日本泌尿器科学会総会, 京都, 2018年4月.

PD18004: 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 野口克彦, 上田智之, 山本秀幸: 呼気中水素濃度に及ぼす経口摂取物の影響と泌尿器疾患の関係. 第106回日本泌尿器科学会総会, 京都, 2018年4月.

PD18005: 澳津志帆, 仲嶺三代美, 鳥原英嗣, 山本秀幸: Gq/11と共役するGPCR刺激によるPyk2の活性化反応. 平成30年度日本生化学会九州支部例会, 福岡, 2018年7月.

PD18006: 和泉俊輔, 仲嶺三代美, 上原綾子, 須加原一博, 垣花学, 山本秀幸: 肺胞上皮細胞でのブラジキニンによるEGFRのリン酸化反応. 平成30年度日本生化学会九州支部例会, 福岡, 2018年7月.

PD18007: 野口克彦, 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 上田智之, 山本秀幸: L-NAME慢性投与によるラット機能的閉塞膀胱モデルの作製と検証. 第25回日本排尿機能学会, 名古屋, 2018年9月.

PD18008: 西島さおり, 菅谷公男, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 野口克彦, 上田智之, 山本秀幸: ラット大脳排尿関連領域である前頭葉内側部の化学刺激に伴う脳幹におけるストレス顆粒形成因子の局在. 第25回日本排尿機能学会, 名古屋, 2018年9月.

PD18009: 嘉手川豪心, 菅谷公男, 西島さおり, 野口克彦, 安次富勝博, 上田智之, 山本秀幸: 膀胱の水吸収の機序とアクアポリン活性. 第25回日本排尿機能学会, 名古屋, 2018年9月.

PD18010: 西島さおり, 菅谷公男, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 野口克彦, 上田智之, 山本秀幸: トラニラスト誘発間質性膀胱炎様ラットに対する泡状ステロイドの膀胱内注入効果. 第25回日本排尿機能学会, 名古屋, 2018年9月.

PD18011: 澳津志帆, 仲嶺三代美, 鳥原英嗣, 東山繁樹, 山本秀幸: GnRH受容体刺激によるERKの活性化反応とProHB-EGFの切断反応へのPyk2の関与. 第71回日本薬理学会西南部会, 福岡, 2018年11月.

PD18012: 仲嶺三代美, 澳津志帆, 山本秀幸: 培養視床下部神経細胞におけるGnRH受容体刺激後のPyk2とFynの相互作用. 第71回日本薬理学会西南部会, 福岡, 2018年11月.

PD18013: 鳥原英嗣, 仲嶺三代美, 前田紀子, 上地珠代, 吉浜麻生, 中島由香里, 剣持直哉, 山本秀幸: ゼブラフィッシュ DBA モデルを用いたリボソームタンパク質 S19 のリン酸化および赤血球造血制御の解析. 71 回日本薬理学会西南部会, 福岡, 2018 年 11 月.

PD18014: 仲嶺三代美, 澳津志帆, 山本秀幸: GnRH 受容体刺激後の Pyk2 と Fyn の相互作用におけるダサチニブの増強作用. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2018 年 11 月.

PD18015: 澳津志帆, 仲嶺三代美, 鳥原英嗣, 東山繁樹, 山本秀幸: GnRH 受容体刺激による Pyk2 の活性化反応と proHB-EGF の切断反応. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2018 年 11 月.

腫瘍病理学講座

A. 研究課題の概要

１.子宮頸がん細胞診の実施と支援(主にラオス国にて)。[吉見直己･髙松玲佳･大学院生・病理部細胞検査士等]

ラオス国の日本文科省国費留学生 Vienvangsay Nabandith 医師は、現講座での最初の学位取得者であるが、2005 年に帰国後後，JICA が建設したラオス健康科学大学附属病院でもあるセタチィラート病院の病理部長として活躍している。彼を支援するために，2007 年から名古屋公衆医学研究所の支援のもと，ラオス国の首都ビェンチャン地区における健常ボランティア女性を対象に自己採取型器具を用いて子宮頸がん健診を行った(Asian Pacific J Cancer Prevention 13: 4665-4667, 2012. 日本臨床細胞学会雑誌 53: 55-59, 2014)。2012 年には，公益財団法人平和中島財団から「ラオス国における自己採取型細胞診器具による子宮頸がん検診」としてアジア地域重点学術研究助成金を獲得し，12 月ビェンチャン地区の 6 病院での約 1500 人の健常ボランティア女性に対する子宮頸がん健診を実施した(尚，本研究は，本学とラオス国それぞれから，疫学調査および臨床研究倫理委員会から承認を受けている)。結果の一部は 2013 年 5 月のパリでの国際細胞学会で報告した。尚，共同研究として中部地区医師会検診センターの臨床検査技師を受け入れ，沖縄県の子宮頸がん細胞診の技術指導を実施している。特に沖縄県では初めて，世界標準である液状化検体を利用した細胞診標本作製を実施させるために，鋭意努力している。2013 年には，上記の平和中島財団から，ラオス国からの招聘研究者助成金が採択され，若手病理医を 10 月から翌年 2 月にかけて，当講座に招聘するとともに，12 月にはラオス国の北部地区であるウドンサイ県で 300 名規模での健常ボランティア女性に対する子宮頸がん健診を実施し，細胞診と HPV 測定の方法論などを含めた技術指導を実施した。加えて，2015 年に公益財団法人琉球大学後援財団のラオス国教育支援事業の助成金に採択され，共同研究者である婦人科医の Vasana Pholsena 医師(上記 Nabandith 博士の夫人)を当講座に招聘し，彼女は 2015 年 10 月に第 74 回日本癌学会学術総会にてポスター発表を行った。

ただ，2012 年度から国費留学生(博士課程)として受け入れた Phouthasone Moudisone 医師が，2014 年 3 月から健康状態悪化のため休学を経て退学したことは，ラオス支援の上で非常に残念なことであったが，彼の学位研究として実施した上述のラオス国の医師らとともに行った成果は，2017 年に BMC Cancer 誌上に報告した(Takamatsu R et al., BMC Cancer, 17, 872-879, 2017)。また、2018 年においては、大学院生の仲地里織さんが琉球医学誌に投稿した(琉球医学誌, 38, 25-34, 2019.)。

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

平成 28 年度から沖縄県地域医療介護総合確保基金事業として連携病理診断センターを立ち上げ，沖縄県内でのがん診療の基盤としての病理診断の有り方を模索している。

当講座では，病理医が担う迅速病理診断は手術の適応範囲を決定する上で非常に重要な役割を果たしているが，沖縄県の本島周囲にある多く離島地域への病理医の派遣は容易ではないため，NTT データとの共同研究でセキュアな通信環境(virtual private network, VPN)での遠隔病理診断システムの開発と実施を行ってきた。この開発は本事業の基盤であり，また，バーチャルスライドへの応用や ICT 技術を利用した地域医療の連携･支援体制の確立を模索については，厚労科学研究補助金「地域医療に貢献する医師養成のためのバーチャルスライドを利用した学習ツールの開発」(2010 年-2011 年，澤井班･岩手医大)において，医学教育への応用の研究としても実施した(医学のあゆみ 235: 204-212, 2010. 2012 年 4 月に病理学会総会で発表)。また,本事業の学術的な基盤としては，2012 年 12 月に第 11 回日本テレパソロジー･VM 研究会を主宰開催もしている。実際，本島内では中頭病院において若手支援のための遠隔診断を実施しており，2013 年に開院した県立新宮古病院に，離島病院として

は初めて設置された病理室との連携のために，遠隔病理診断装置を設置して，2014 年 3 月から実施している。この状況を，2014 年 11 月に国立劇場おきなわ(浦添市)で主催した第 60 回日本病理学会秋期特別総会でのランチョンセミナー内で実況中継を行った。県立宮古病院に加えて，県立八重山病院にも遠隔病理診断装置を配置し，宮古病院とともに迅速病理診断業務の契約を結び，連携病理診断センターの基盤の一つとして実施している。こうした遠隔病理診断は，離島病院でのがん拠点支援病院等の指定のために必須であり，琉球大学医学部がん拠点病院として病理医が地域貢献している。

加えて、連携病理診断センターとして,ゲノム医療において基盤となる病理検体の重要性を確保し，地域完結を目指すことを目的としている。病理検体を用いた個別化医療の補助診断(コンパニオン診断)として、肺癌を中心とする遺伝子変異、特に EGFR 遺伝子変異や ALK 遺伝子変異の分子病理学的解析や免疫チェックポイントに対する補助診断を地域完結することであり、2018 年には、医学部附属病院内とともに、沖縄県内の 3 病院からの委託を受け、実施を開始した。これにより、これまで県外へ送付することによる結果の遅れを解消し，迅速に診断結果を臨床に返すことにより，治療開始の短縮化が可能となっている。こうした成果を臨床研究として応用を準備し始めている。

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

上記 2 の遠隔病理診断にはデジタル画像を利用しているが，近年，国際的に ICT 技術の発展により，既に放射線画像がフイルムからデジタル化されたように，病理標本のデジタル化が進められつつある。こうした技術を教育面では，病理学実習で顕微鏡と併用してデジタル画像を利用している。世界の潮流は，顕微鏡診断からモニター診断(デジタル画像)に取って代わられようとしている。このため，長崎大学福岡順也教授を班長に，2015 年 12 月より，急遽，厚労省の指定研究として「Whole Slide Imaging (WSI)による病理診断の多施設検証研究」が採択され，その実用化としてのエビデンス検証が行われることになり，当講座も班員として参画している。

この研究の延長として，2016 年から AMED の森研究班「病理医不足を解決する WSI を用いた多種職による Medical Arts の創成研究」が採択・開始され，2018 年度も分担として実施して、日本病理学会の「デジタルパロ素ジーガイドライン」の中でのクリニカル・クエスチョンの 2 つの分野で主体的な位置づけとして、貢献した。成果は平成 31 年 4 月 25 日付けで、日本病理学会ホームページにアップされている。

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

当講座では沖縄県とその周辺に自生する植物抽出物のがん抑制効果を検討してきた。これまでに Terminalia catappa(モモタマナ)と Peucedanum japonicum(ボタンボウフウ)がラット大腸発がんを有意に抑制することを明らかにした(Cancer Lett 205: 133-141, 2004. Eur J Camcer Prev 14: 101-106, 2005)。これらの植物にはラット大腸前がん病変の発生を抑制する成分が含まれており，抑制効果の生物学的メカニズムとして細胞増殖の抑制と beta-catenin 蓄積の抑制が考えられた。さらに Chenopodium var. centrorubrum(アキノワスレ草)や Ipomoea batatas(ベニイモ)などもヒト大腸がん細胞株の増殖を抑制し，apoptosis を誘導する作用を持つことを明らかにした(Asian Pac J Cancer Prev 6: 353-358, 2005)。また，米ぬか由来の ceramide･ganglioside (Cancer Sci 96: 876-881, 2005)と緑色野菜に含まれる indole-3-carbinol(Int J Oncol 27: 1391-1399, 2005)などによる発がん抑制効果と作用機序の解析を行ってきた。また，インド等で利用されているニーム葉［Azadirachta indica (Neem)］による抑制効果に関しても報告した(Asian Pac J Cancer Prev 7: 467-471, 2006)。さらに，琉球大学の中期計画でもあった「亜熱帯生物資源を活かした健康長寿と持続可能な健康バイオ資源開発に関する研究」のなかで，ベニバナボロギクによる大腸発がん抑制に関わる研究として特許申請を行い(出願番号 特願 2006-287692)，登録された(特許番号 第 4649617 号)。また，米国テキサス大学との共同研究では beta-グルクロニダーゼ阻害剤での大腸発がん抑制実験の報告を行った(Mol Med Reports 1: 741-746, 2008)。加えて，2012 年度からは，沖縄･宮古島で採取される薬

草(Bidens pilosa; BP)における基礎的研究を宮古島の武蔵野免疫研究所との産学共同研究として実施し，Asian Oncology Summit 2014(Kuala Lumpur, Malaysia)で発表してきた。また，2014年からは，国立沖縄高専の平良淳誠教授が沖縄産甘藷から抽出した物質を利用したマウス大腸発がんモデルでの抑制効果を検討し，2016年1月の第32回日本毒性病理学会(香川・高松)と4月の米国癌学会 2016(ニューオーリンズ)でポスター発表した。

今年度に関しては，このテーマに関して成果は出ていないものの，継続中である。

5. 化学物質の安全性と発がん性リスク評価のための短・中期バイオアッセイ系の開発[吉見直己・高松玲佳・大学院生等]

上記の4のテーマは，大腸がんにおける前がん病変の分子病理学的解析とその顕在化に関する研究を基盤としている(Cancer Res 60: 3323-3327, 2000, Cancer Res 61: 1874-1878, 2001, Cancer Sci 95: 792-797, 2004, J Exp Clin Cancer Res 25: 207-213, 2006, Oncology Report 27: 1365-1370, 2012, Cancer Sci 103: 144-149, 2012, J Toxical Pathol 26: 335-341, 2013)。その成果により，厚生労働科学研究費補助金指定研究として2011年度から吉見班(全国医学部病理学講座等の若手病理研究者を中心としている)が採用された。本研究は厚労省行政に関連し，詳細は省略するが，課題テーマのように社会環境における種々の化学物質に対する安全性，特に発がん性に関するリスク評価のための短・中期動物モデルを用いたバイオアッセイ系の開発を目的とするものである。2016年の最終研究年度までに，大腸と肺臓での中短期動物モデルでの発がん予測が可能であるマーカーを確認した。

吉見班としては一昨年度で終了したが，引き続き指定研究として5年間のフォローが義務づけられているため，経過報告を継続中である。

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

現在，2014年から上記研究所の客員研究員として協力体制にあるが，今年度での成果はないものの、現在、その一部に関して、学会発表と論文準備中である。

B. 研究業績

原著

OI18001: Maruyama T, Nishihara K, Umikawa M, Arasaki A, Nakasone T, Nimura F, Matayoshi A, Takei K, Nakachi S, Kariya KI, Yoshimi N. MicroRNA-196a-5p is a potential prognostic marker of delayed lymph node metastasis in early-stage tongue squamous cell carcinoma: Oncol Lett 15: 2349-2363., 2018, doi: 10.3892/ol.2017.7562.

OI18002: Taira N, Atsumi E, Nakachi S, Takamatsu R, Yohena T, Kawasaki H, Kawabata T, Yoshimi N. Comparison of GLUT-1, SGLT-1, and SGLT-2 expression in false-negative and true-positive lymph nodes during the 18F-FDG PET/CT mediastinal nodal staging of non-small cell lung cancer: Lung Cancer123: 30-35. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.06.004.

症例報告

CI18001: Nimura F, Nakasone T, Matsumoto H, Maruyama T, Matayoshi A, Maruyama N,Yoshimi N, Arasaki A, Nishihara K. Dedifferentiated liposarcoma of

the oral floor: A case study and literature review of 50 cases of head and neck neoplasm: Oncol Lett 15: 7681-7688, 2018. doi: 10.3892/ol.2018.8274.

CI18002: Maruyama N, Nishihara K, Nakasone T, Saio M, Maruyama T, Tedokon I, Ohira T, Nimura F, Matayoshi A, Karube KN, Yoshimi N, Arasaki A. Triple primary malignancies of surface osteosarcoma of jaw, myelodysplastic syndrome and colorectal cancer as a second primary cancer detected by PET2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography: A case report: Oncol Lett 15: 9901-9907, 2018. doi: 10.3892/ol.2018.8594.

CI18003: Taira N, Kawasaki H, Atsumi E, Ichi T, Kawabata T, Saio M, Yoshimi N. Mucoepidermoid Carcinoma of Arising from a Bronchogenic Cyst of the Diaphragm: Ann Thorac Cardiovasc Surg 24: 247-250, 2018. doi: 10.5761/atcs.cr.17-00131.

CI18004: Murayama T, Saio M, Arasaki A, Nakasone T, Treruya T, Haranaga S, Nimura F, Kawano T, Matayoshi A, Yoshimi N, Kuniyoshi Y, Fujita J, Nishihara K. Sarcoidosis of mediastinal lymph nodes mimicking distant metastasis of oral squamous cell carcinoma: a case report and review of literature: Int J Clin Exp Med 11: 2698-2708, 2018.

CI18005: Maruyama N, Nakasone T, Arakaki O, Matsumoto H, Maruyama T, Matayoshi A, Goto T, Saito S, Yoshimi N, Arasaki A, Nishihara K. Triple primary cancer of the head and neck, skin and prostate: A case report and literature review. Oncol Lett 16: 5249-5256, 2018. doi: 10.3892/ol.2018.9294.

CD18001: 熱海恵理子，岸本明久，渡口貴美子，伊地隆晴，河崎秀範，川畑勉，齊尾征直，吉見直己：細胞診にて粘液球が目立たなかった腺様嚢胞癌の１例. J.Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol 49: 33-36. 2018.

CD18002: 玉城智子，青山肇，照屋結，津波克幸，比嘉一廣，武島万林，新垣和也，松本裕文，松崎晶子，吉見直己：直近1年間に当院の腹水細胞診セルブロック法にて診断した悪性中皮腫の2例. J.Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol 49: 79-83. 2018.

総説

RI18001:

RD18001:

国際学会発表

PI18001: Nakachi S, Takamatsu R, Nabandith V, Pholsena V, Ohtake K, Akamine N, Yoshimi N: Cervical cytology and HPV status in a rural province, Lao PDR. IPVC2018, Sydney Australia.

国内学会発表

PD18001: 玉城剛一: 「胃腫瘍」, 第361回九州・沖縄スライドカンファレンス, 名護, 2018.

PD18002: 翁長亜矢子, 宮城良考, 大城裕, 松竹友之, 知花裕子, 義間恵, 比嘉盛治, 仲座良治, 仲田典広, 小山寛文, 仲地里織, 松本裕文: 濾胞状腫瘍と鑑別を要した乳頭癌の一例. 第38回沖縄県臨床細胞学会総会・学術集会, 西原, 2018.

PD18003: 長倉秀城, 上地英朗, 宮城恵巳, 武島由香, 金城宙美, 知念広, 松崎晶子: 男性乳腺穿刺吸引細胞診にて判定に苦慮した脂肪壊死の一例. 第 38 回沖縄県臨床細胞学会総会・学術集会, 西原, 2018.

PD18004: 阿部典恵, 本成登貴和, 座波久光, 松本裕文: RCB(Residual Cancer Burden)を用いた抗HER2療法を施行したHER2陽性乳癌の予後予測について. 第26回日本乳癌学会学術総会, 京都, 2018.

PD18005: 高松玲佳, 仲地里織, 吉田翔太, 横平政直, 今井田克己, 吉見直己: アンブロキソール塩酸塩のDHPN誘発F344ラットにおける大腸前がん病変への修飾効果. がん予防学術大会2018高松, 高松, 2018.

PD18006: 森岡孝満, 砂押正章, 尚奕, 鶴岡千鶴, 横溝真哉, 上西睦美, 小川真里, 山田裕, 吉見直己, 柿沼志津子: レスベラトロールによる放射線誘発消化管腫瘍に対する抑制効果, がん予防学 術大会2018高松, 高松, 2018.

PD18007: 向山秀樹, 仲宗根啓, 関根啓太, 吉見直己: GnRH antagonist, 新規AR製剤, タキサン系化学療法剤による逐次治療を施行した初診時 D2 前立腺癌の臨床的検討. 第106回日本泌尿器科学会総会, 京都, 2018.

PD18008: 向山秀樹, 仲宗根啓, 宮川聡史, 眞鍋良彦, 吉見直己: 免疫チェックポイント阻害薬を放射線化学療法に追加加療した腎盂尿管癌の言治療経験 Clinical experience of pembrolizumab treatment for urteral cancer after chemoradiotherapy,第56回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2018.

PD18009: 伊藤以知郎, 渡邊麗子, 古田則行, 菊池不佐男, 吉見直己: シンポジウム6 陰性細胞診の責任と検査士資格の展望 陰性報告の責任論と, 新時代の細胞検査士に求められる役割-本シンポジウムの狙い-

PD18010: 黒島義克, 赤嶺奈月, 大竹賢太郎, 松崎晶子, 玉城智子, 小菅則豪, 吉見直己: Whole slide image を使用した検診業務における遠隔細胞診のトライアル, 第 59 回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 札幌, 2018.

PD18011: 西平紀介, 仲宗根克, 伊原美枝子, 瑞慶覧陽子, 西平育子, 平田幸也, 松本裕文, 青山肇, 松崎晶子, 吉見直己: 細胞診で粘表皮癌とした多形腺腫由来癌(唾液腺導管癌)の 1 例, 第 59 回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 札幌, 2018.

PD18012: 立津千絵, 島袋貴子, 妹尾真実, 知花宗仙, 脇坂直樹, 比嘉勇也, 玉城智子, 小菅則豪, 新垣和也, 吉見直己: 肺胞洗浄液中に認められた ATL の 1 例, 第 59 回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 札幌, 2018.

PD18013: 小菅則豪, 松崎晶子, 玉城剛一, 石井朗子, 青山肇, 吉見直己: 肥厚性髄膜炎と鑑別を要した、転移性腎盂尿路上皮癌の一剖検例 An autopsy case of metastatic pelvic carcinoma associated with secondly hypertrophic pachymeningitis, 第107回日本病理学会総会, 札幌, 2018.

PD18014: 熱海恵理子, 饒平名知史, 河崎英範, 川畑勉, 松本裕文, 吉見直己: びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成 (DIPNECH) 、テューモレットを背景に非定型カルチノイドを認めた1例 Atypical carcinoid arising in the background of tumorlet and DIPNECH, 第107回日本病理学会総会, 札幌, 2018.

PD18015: 西脇理英, 吉見直己, 小澤修: HSP22 は PI3K/AKT 経路を阻害し肝癌細胞の遊走を抑制する, 第 77 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2018.

PD18016: 森岡孝満, 砂押正章, 鶴岡千鶴, 西村まゆみ, 尚奕, 横溝真哉, 山田裕, 吉見直己, 島田義也, 柿沼志津子: *APC*$^{Min/+}$マウスにおける放射線誘発消化管腫瘍に対するトランス型レスベラトロールのがん予防効果, 第 77 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2018.

PD18017: 藤村省太, 黒田揮志夫, 佐藤俊太朗, 加島志郎, 吉見直己, 伊藤智雄, 青山肇, 前田一郎, 守一郎, 福岡順也: WSI によるエキスパートダブルチェック(施設外コンサルテーション)の診断精度を比較する研究, 第 17 回日本デジタルパソロジー研究会総会, 呉, 2018.

PD18018: 青山肇, 大門勇太, 玉城智子, 松本裕文, 松崎晶子, 吉見直己: Whole Slide Image による胃生検標本における H.pylori 感染および炎症の評価,第 17 回日本デジタルパソロジー研究会総会, 呉, 2018.

PD18019: 小菅則豪，池間龍也，青山肇，吉見直己：デジタル病理技術によるTurnaround Time (TAT)短縮の検証研究,第17回日本デジタルパソロジー研究会総会， 呉，2018.

PD18020: 山城勝重，吉見直己，伊藤智雄，中島真奈美，東学，平紀代美，滝野寿，椎名真一，槙尾幸絵，畠栄，福岡順也，森一郎：インターネット上でのPanoptiqを利用した乳腺穿刺吸引細胞診のコンサルテーション実験，第17回日本デジタルパソロジー研究会総会，呉，2018.

PD18021: 森一郎，福岡順也，吉澤明彦，前田一郎，伊藤智雄，吉見直己：デジタルパソロジーガイドライン作成に向けて- Clinical Questions (CQ)の取り扱いについて -,第17回日本デジタルパソロジー研究会総会，呉，2018.

PD18022: 伊原美枝子，仲宗根克，瑞慶覧陽子，平田幸也，西平育子，西平紀介，松本裕文，小山寛文，　石井朗子，青山肇，吉見直己：動脈瘤様骨嚢腫を疑った脛骨近位に見られた腫瘍の一例，第57回日本臨床細胞学会秋期大会，横浜，2018.

その他の刊行物

MD18001:

細胞病理学講座

A. 研究課題の概要

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

研究者：加留部謙之輔

研究の背景

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

JAK-STAT 経路の DLBCL への関与はこれまでにいくつかの報告がなされている。JAK-STAT 経路の活性化の間接的な所見であるリン酸化 STAT3 が陽性の DLBCL 症例は予後不良との報告があり,その理由として JAK-STAT 経路の活性化は ABC 型と密にリンクしているためと考えられてきた(Ok 2014, Huang 2013, Ngo 2011)。実際 DLBCL の約 30%に認められ,最も頻度の高い遺伝子異常のひとつである ***MYD88* 変異**は**予後不良な ABC 型**に多く,IL-6 や IL-10 などのサイトカインの分泌を促進し,機能的に JAK-STAT 経路を活性化することが示されている(Ngo 2011)(Ok 2014)。一方,約 15%の症例は JAK-STAT 経路を抑制する働きのある ***SOCS1* の機能喪失型の遺伝子変異**を示すことで同経路の活性化を示すが,それらの大部分は**予後良好な GCB 型**であることがわかった(Mottok 2009, Schif 2013)。つまり JAK-STAT 経路が活性化していることは同じでも,活性化の原因となる遺伝子の種類により腫瘍の表現型や臨床所見が異なることがわかってきた。さらに近年,JAK-STAT 経路のエフェクター遺伝子である *JAK2*, *STAT3*, *STAT6* 自体にもそれぞれ約 10%の症例において遺伝子異常が同定され,*MYD88* と *SOCS1* 以外の遺伝子の関与も強く疑われるようになった(Morin 2011,Monti 2012)(図 1)。また,申請者らは ***MYD88* 変異**の臨床病理学的意義について詳細に解析し,*MYD88* 遺伝子の変異が存在するドメインによって予後へのインパクトに差があることを最近報告し,同じ遺伝子の異常でも,その変異のコンテクストにより異なる生物学的影響がもたらされることを示した(Rovira J, Karube K et al. *Clinical Cancer Research*,論文リスト(1))。このように DLBCL における JAK-STAT 経路は遺伝子の面でも,その脱制御機構の面でも多様であり,これらを詳細に検討しなければ正確な臨床病理学的特徴を反映し得ないと考えられる。

JAK-STAT 経路の活性化に対する各種阻害剤の開発は進んでおり,TG101348(Hu 2013),AZD1480(Headvat 2009),Ruxolitinib(Vannucchi 2014)などの JAK 阻害剤は主に骨髄増殖性疾患を対象に phase3 の治験が行われている。一方 STAT 阻害剤は JAK 阻害剤に比べ臨床段階への応用はまだ早期の段階である。これらの薬剤は JAK-STAT 経路の異なるステップに関与しているため標的となる遺伝子異常もそれぞれで異なる可能性があり,実際に治療

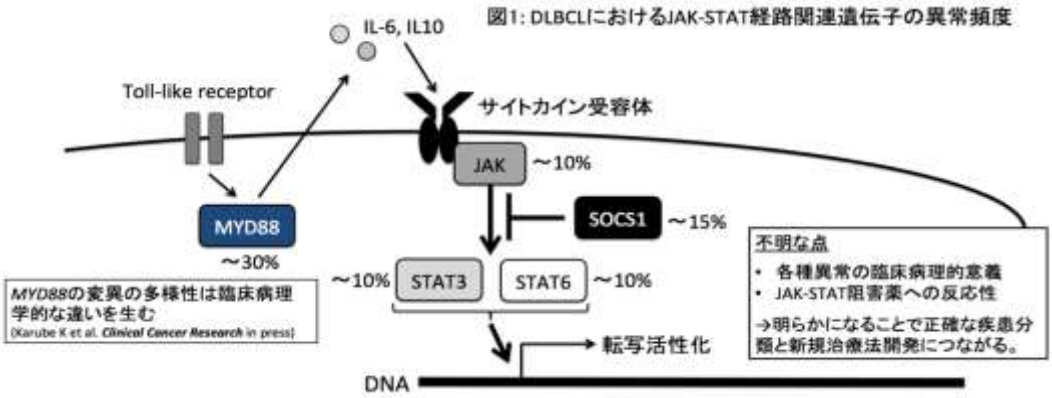


図1: DLBCLにおけるJAK-STAT経路関連遺伝子の異常頻度

法として確立された際は上記の多様な遺伝子異常との比較検討が必須になると思われる。

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

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

研究の進捗状況

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

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

本研究の一部は、論文として発表している。(OI18001)

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

研究者：加留部謙之輔

【序論】

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

【方法】

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

【結果】

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

【考察】

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

研究の進捗状況

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

B. 研究業績

原著

OI18001: **Karube K**, Enjuanes A, Dlouhy I, Jares P, Martin-Garcia D, Nadeu F, Ordóñez GR, Rovira J, Clot G, Royo C, Navarro A, Gonzalez-Farre B, Vaghefi A, Castellano G, Rubio-Perez C, Tamborero D, Briones J, Salar A, Sancho JM, Mercadal S, Gonzalez-Barca E, Escoda L, Miyoshi H, Ohshima K, Miyawaki K, Kato K, Akashi K, Mozos A, Colomo L, Alcoceba M, Valera A, Carrió A, Costa D, Lopez-Bigas N, Schmitz R, Staudt LM, Salaverria I, López-Guillermo A, Campo E. Integrating genomic alterations in diffuse large B-cell lymphoma identifies new relevant pathways and potential therapeutic targets. Leukemia. 2018 Mar;32(3):675-684. doi: 10.1038/leu.2017.251. A

衛生学･公衆衛生学講座

A.研究課題の概要

1. ヘリコバクタ･ピロリ感染率と慢性萎縮性胃炎有病率の国際比較研究

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

1-1 *H. pylori* 感染率および慢性萎縮性胃炎(*CAG*)有病率

(1) 小児(15歳未満)調査

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

(2) 成人(高齢者を含む)調査

ド国での追加調査における *H. pylori* 感染率は，男性(40歳未満，40歳以上)及び女性(40歳未満，40歳以上)において，それぞれ(47.0%，68.8%)，及び(42.3%，43.8%)であり，男性においてのみ年齢階級間で有意な差が見られた。一方，同調査における慢性委縮性胃炎有病率は，男性(40歳未満，40歳以上)及び女性(40歳未満，40歳以上)において，それぞれ(8.2%，20.0%)及び(13.4%，10.0%)であり，ともに有意な差は認められませんでした。一方，中国福建省の地域住民(平均年齢46.5歳)における調査において，長楽市では，33.0%であり，廈門市同安区では，23.9%($p<0.05$)でありました。また，CAG有病率は，長楽市では，7.1%，廈門市同安区では4.9%(N.S.)でありました。本研究の *H. pylori* 感染率は，著者らが1996～1997年に中国河北省で実施した調査(*H. pylori* 感染率；～70%)と大きく異なっており，これらの成因を食生活，食習慣を含めた生活習慣及び生活環境より精査しましたが，差異の成因は明らかにすることができませんでした。

1-2 *CagA* 抗体陽性率

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

1-3 慢性萎縮性胃炎に及ぼす生活習慣，生活環境，上部消化管疾患症状および既往歴，血清ガストリン値，などの寄与度ロジスティック回帰分析を実施した結果，調査対象国(人種･民族)，年齢，*H. pylori* 感染，及び血清ガストリン値の4因子が慢性萎縮性胃炎の罹患に関与していることが示唆されました。今後さらに詳細に4か国

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

2. 地域，及び職場における胃がん検診の効率化に関する研究

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

3. 血清ペプシノゲン法と間接X線による胃がん検診の比較検討

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

表　主な胃がん検査の特徴

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

4. 混合有機溶剤の神経毒性増強メカニズムの解明

混合有機溶剤である塗料や接着剤には，ほとんどの場合，多くの有害化学物質が入っていますが，これらの混合有機溶剤の毒性は，相加的，あるいは相乗的に増強されることがあります。しかし，これらの混合有機溶剤による労災認定においては，「塗料中毒」「シンナー中毒」として認定されることはなく，「トルエン中毒」，「キシレン中毒」等の単独有機溶剤名で認定される傾向があります。しかし，上述しましたように，実際の産業職場においては，混合有機溶剤で使用することがほとんどですので，これらの現状を考慮しますと，単独有機溶剤曝露と混合有機溶剤曝露の神経毒性増強メカニズムを解明することは，有機溶剤中毒の予防に寄与するばかりでなく，より生体影響の少ない有機溶剤の組み合わせによる塗料や接着剤の新製品の開発にもつながるものと思われます。 混合有機溶剤の神経増強作用の一例をあげますと，メチルエチルケトン(MEK)ヘキサカーボン化合物類(ノルマルヘキサン･メチル-n-ブチルケトン･2,5-ヘキサ

ンジオン)の神経毒性とハロアルカン(四塩化炭素とトリクロロメタン)溶剤類の肝臓・腎臓毒性を増強することが知られています。また，ヘキサカーボン類の神経毒性の増強作用は，3 種類のいずれのヘキサカーボン類についても動物実験で確かめられています。また，過去に個人的，あるいは職業的曝露があった場合，それまでに曝露されていた溶剤の組成が変更された後に，ヒトにおいて末梢神経障害が認められた，との報告があります。この増強作用が起こるメカニズムは明らかにされていませんが，混合有機溶剤の一つが，他の有機溶剤の関連酸化酵素を誘導することにより，有害有機溶剤による毒性が増強するのではないか，といわれています。単独で使用する場合には，比較的毒性が低い溶剤であっても，それらが混合して使用されるときには，毒性が増強されることがあることを産業現場や事業場に十分に周知し，衛生教育の充実を図ることも有機溶剤中毒の予防には重要です。

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

一般に，中小企業は，大企業に比べ労働衛生管理は，遅れていますが，とりわけメンタルヘルス分野の活動は，これらの中小企業においては，なおざりにされていることが多いと言われています。今年(2018 年) 1 年間の自殺者数は 20,840 人で，前年より 481 人(2.3%)少なく，9 年連続で減少しています。年代別では，10 歳代，70 歳代及び 80 歳以上では前年より増加しています。自殺の多くは多様かつ複合的な原因及び背景を有しており，様々な要因が連鎖する中で起きています。厚労省によると，成人の自殺はピークの 03 年と比べて 4 割近く減ったのは，景気の状況に加え，自治体や関係者団体による対策が功を奏したと分析されています。がしかし，自殺をもっと減らすには年代や地域の実態に応じたきめ細かい対応が必要であります。したがって，種々のメンタルヘルス対策を講じることにより，これらの自殺を未然に防止し，労働者を守るとともに，事業場の労働衛生の向上に寄与することは非常に重要なことであると思われます。大企業と比較し，労働衛生活動，とりわけメンタルヘルス対策が進んでいないと思われている中小企業におけるメンタルヘルス活動やメンタルヘルスに関する認識を調査し，中小企業におけるメンタルヘルス活動の実態を明らかにしたいと考えています。さらに，それらの資料を基に，中小企業に求められているメンタルヘルス活動を充実，実践し，それらの活動の介入効果(カウンセリング，個別ならびに集団に対するメンタルヘルス教育による介入，健診時のメンタルヘルス教育，事後措置，など)を明らかにするため，研究を推進しています。本研究は，自記式アンケート，及び聞き取りアンケート調査， 事例対照研究，並びに管理者，及び一般従業員に対するメンタルヘルス教育に介入し効果判定を行うことにより実施しています。

6. 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)

本講座は，育成医学講座および女性・生殖医学講座と協力して，平成22年度より環境省が実施している子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)を行なっております。本調査は，全国で10万組の子どもたちとそのご両親に参加していただく大規模な疫学調査であり，全国15ユニットセンター(本学は，南九州・沖縄ユニットセンターに属しています)において，環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的に実施されています。本調査では，平成23年1月から全国で順次リクルートが開始され，平成26年度末(平成27年3月31日) 時点で93,261人の妊婦の登録が完了しました。さらに、妊娠初期，中期，分娩時，お子さんの誕生後から13歳の誕生日を迎えるまで，定期的に健康状態を確認させていただく予定です。それらの結果の分析，解析を行った後，研究成果を公表する計画になっておりますので，調査開始から終了まで20年以上を要することになります。

琉球大学（沖縄）サブユニットセンターでは宮古島市を調査地域として担当しており，全国と同様、順調にリクルートが行われた結果，平成26年度末時点で792人の妊婦にご登録いただくことができました。妊婦やその子どもの血液、尿、母乳等の生体試料の採取を既に済ませ、質問票等による調査を含めたフォローアップが現在進行

中です。このような国家プロジェクトである大規模疫学調査(10万人)に本学および本講座が積極的に関わり，ヒトへの化学物質の暴露が身体発育，先天異常，性分化の異常，精神神経発達障害，免疫系の異常，代謝･内分泌系の異常などのこどもへの健康影響があるかを明らかにし，未来の子どもの健康の保持･増進と良質な環境の醸成に寄与できる調査研究にするために鋭意努力しているところです。

7. 環境化学物質による発がん機序の解明－中心体過剰複製の観点から－

中心体は微小管配列の核であり，有糸分裂の際には，複製された二つの中心体は紡錘体極として紡錘体の二極性の確立に関与し，染色体の均等な分配に重要な役割を果たしています。細胞分裂の際には，各々の娘細胞は中心体をただ一つ受け継ぐことになります。DNA同様，中心体は次の分裂期までに一度だけ複製されなければなりません。したがって，中心体の複製は厳密なメカニズムによって調節されています。そのメカニズムに異常があると中心体の過剰複製が起こり，染色体の不均等分配(染色体不安定性)をもたらす原因となります。一例として，p53癌抑制因子の欠損は中心体の過剰複製を誘起し，染色体を不安定化させる原因となります。また，G1後期に特異的に活性化されるDNA複製誘導因子のCDK2-cyclin Eは中心体の複製誘導にも関与しています。CDK2-cyclin Eの主要なターゲットであるNPM/B23 chaperoning proteinは，CDK2-cyclinEによるリン酸化を介しRho-associated kinase (ROCKII)と結合し，ROCKIIの超活性化を促します。このNPM/B23によるROCKIIの超活性化は中心体複製の開始に必要不可欠となります。さらに，PLK2によるNPMのリン酸化が間接的にROCKIIの活性化に関与し，その下流にあるPLK4の活性化を誘起，中心体の過剰複製に至るのが明らかとなっています。発がん性を有する環境化学物質の中には中心体過剰複製を誘起するものがあります。例えば，たばこに含まれるベンゾピレン (BP) の代謝物は，DNA付加体を形成し中心体過剰複製の要因となります。また，アフラトキシン代謝産物もDNA付加体を形成することから中心体過剰複製の要因となりえます。その他環境化学物質による発がん機序の解明に中心体過剰複製の観点からのアプローチが期待できます。

また，中心体の複製過程をターゲットにすれば新しい優れた癌の治療法を確立できるのではないかと考えられます。その理由の一つとしては，中心体の複製がDNAの複製同様，細胞周期の進行過程にある細胞のみに起こる事象だからです。DNA複製をターゲットにした癌治療は二次癌の誘発や治療薬への耐性獲得の原因となりえますが，中心体複製をターゲットにした治療にはそのような副次的な作用を来す可能性は低いと予想されます。なぜなら，中心体複製をターゲットにした治療が可能になると，染色体の不安定性を除去するだけではなく，分裂中の異常細胞を特異的に細胞死させることが可能となるからです。沖縄は国内で唯一の亜熱帯地域に属する県であり，広大な海域を有することから，生物の多様性が高く，生物資源が豊富に存在します。琉球大学では，亜熱帯地域に生息する動植物や微生物などの生物資源から生理活性物質を単離生成し，沖縄における生物資源ライブラリの整備を目指しています。学内における共同研究を推進し，中心体増幅を抑制する生理活性物質を探索することにより，創薬研究等への橋渡し研究，さらには沖縄の振興に寄与できることが期待されます。このように中心体複製機序に関する基礎的研究を通して，新しい癌治療法の開発に有用な情報を蓄積していきたいと思います。

8. 沖縄県における患者救急搬送の状況と救急車利用に関する意識調査

全国的に救急車出動件数は年々増加傾向にあります。本来救急車利用の対象者は緊急に治療を要する傷病者ですが，実状は軽症者の救急車利用が多く，医療機関では重症者の受け入れが困難となる場合もみられます。その対策として消防庁は救急車利用マニュアルを作成し救急車の適正利用を呼び掛けています。一方，沖縄県の人口千人当たりの救急車出動件数は九州では福岡県を抑え第1位，全国では第6位と他県に比較して多いと報告されています(平成27年)。「高齢の急病者」の増加が搬送増加の重要な要因の一つであるのは間違いないのですが，沖縄県の高齢化率は全国第47位と最も低いのを考慮すると，搬送増加につながるその他の要因がある可能性が考えられます。

一方，人口の高齢化，核家族化の進行に伴い，老人福祉･保健施設等の高齢者施設利用者が増加していますが，同種施設における救急車利用頻度，緊急時の対応や応急処置施行状況に関する全国的な調査はみられません。また，高齢者では若年者に比較して救急車利用率が高く，かつ入院の必要な「中等症以上」の重症者の割合が高いと報告されています。現在，高齢者施設関連の出動件数は全出動件数の数%(平成 24 年沖縄県)程度ですが，今後ますます増加すると予想されます。高齢者施設関連の救急出動では，搬送先選定の困難な事例の割合が全事例に比較して高いのが知られています。その背景には，基礎疾患を有する入所者や重症度の高い症例が多いため，診療情報のないかかりつけ医療機関以外での受診が困難である実態が推測されます。沖縄県における高齢者施設における救急車利用の実態を明らかにすることにより，施設職員の基礎的な医療知識や法制を含めた行政サービスに関する知識向上に役立てることができるかもしれません。これにより，救急車適正利用の促進や，救急医療崩壊の防止，災害発生時の有効な救急対応制度の構築へと繋がることが期待されます。

B. 研究業績

原著

OD18001: 花城和彦: I 型アレルギー―基礎的研究結果から― 日本農村医学会雑誌 66 巻 6 号 652-656, 2018. (B)

OD18002: 知念安紹, 喜瀬真雄, 花城和彦, 吉田朝秀, 中西浩一, 青木一雄: 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)の概要～沖縄県宮古島の状況～. 日本農村医学会雑誌, 66-6, 661-665, 2018. (B)

OD18003: 花城和彦: 沖縄県における患者救急搬送の実情と救急車利用に関する意識調査(単著)共済エグザミナー通信 第 43 号 Autumn: 23-49, 2018. (B)

OD18004: Sekiguchi H, Tamaki Y, Kondo Y, Nakamura H, Hanashiro K, Yonemoto K, Moritani T, Kukita I : Surface electromyographic evaluation of the neuromuscular activation of the inspiratory muscles during progressively increased inspiratory flow under inspiratory-resistive loading. Physiol Int. 105(1):86-99, 2018. (A)

OD18005: 川妻 由和, 藤田 次郎, 花城和彦, 青木 一雄: 沖縄県における診療科別･二次保健医療圏別の医師偏在について. 沖縄医学会雑誌 56(4)1-5, 2018. (B)

国内学会発表

PD18001: 花城和彦, 喜瀬真雄, 青木一雄: 沖縄県の高齢者施設を対象とした救急車利用状況の調査から―有料化についての考察―. 第 28 回九州農村医学会. 2018 年 8 月.

PD18002: 花城和彦: 沖縄県における救急車利用状況―高齢者施設を対象とした調査からみえてきたもの―. 第 28 回九州農村医学会. 2018 年 8 月.

PD18003: 喜瀬真雄, 花城和彦, 青木一雄: 収穫期における男性さとうきび農業従事者の

筋骨格症状の検討. 第28回九州農村医学会, 2018年8月.

PD18004: 喜瀬真雄, 知念安紹, 吉田朝秀, 正本仁, 花城和彦, 青木一雄: 妊娠初期の前高血圧が妊娠予後に与える影響～南九州・沖縄UCエコチル調査から～. 第88回日本衛生学会学術総会. 2018年3月.

PD18005: 喜瀬真雄, 知念安紹, 吉田朝秀, 正本仁, 花城和彦, 青木一雄: 妊娠初期における正常血圧妊婦と前高血圧妊婦の生活習慣病関連因子の比較検討～南九州・沖縄UCエコチル調査から～. 第77回日本公衆衛生学会総会. 2018年10月.

その他の刊行物

MD18001: 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)の概要～沖縄県宮古島の状況～. 日本農村医学会雑誌. 2018年3月.

MD18002: ちゅらちるだより vol.9.2018年2月発行(エコチル調査広報誌)

MD18003: ちゅらちるだより vol.10.2018年10月発行(エコチル調査広報誌)

A. 研究課題の概要

1. 海洋法医学的研究(深沢真希，二宮賢司，川上由香)

沖縄県は熱帯･亜熱帯の海に囲まれていることから,多くのマリンスポーツやマリ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，スクリュー損傷やサメによる損傷についての報告も行っている。一方，減圧症の動物実験モデルを作製して，加圧･減圧が生体あるいは死体現象に与える影響についての研究をすすめている。

2. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究(二宮賢司)

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

3. 血中メソミルの死後分解に関する実験的研究(川上由香)

メソミルはカーバメイト系農薬の一種であり，日本においては年間約 60 件の中毒死亡が報告されている。しかし，それらの症例において，剖検試料である血液からメソミルが検出されない，もしくは検出されても微量であるケースが報告されている。我々は、この事象が起こる原因に関して腸管内の細菌による死後の分解の可能性に着目し，in vitro で血液に添加したメソミルを分解する菌の検索を行っている。現在までに，メソミルを分解する細菌を二種類同定している。最終的には，実際の中毒死症例の血液試料中におけるメソミル分解細菌の存在を証明し，分解に関与する酵素を同定することを目標としている。

4. 法医病理学的研究(二宮賢司，深沢真希，川上由香)

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

B. 研究業績

症例報告

CI18001: Ninomiya K, Fukasawa M, Kawakami Y, Fuke C, Miyazaki T. Nontraumatic convexalsubarachnoid hemorrhage accompanied by sylvian hematoma: an autopsy case of ruptured distal middle cerebral artery aneurysm. Am J Forensic Med Pathol 39(1): 54-55, 2018. (A)

CI18002: Fukasawa M, Ninomiya K, Kawakami Y, Fuke C, Ihama Y, Miyazaki T. An (A)

autopsy case of injuries caused by automobile dragging for a distance of 3.4 km without thoracoabdominal organ injuries. Am J Forensic Med Pathol 39(4): 348-350, 2018.

CI18003: Fukasawa M, Ninomiya K, Kawakami Y, Fuke C, Miyazaki T. Pilsicainide poisoning: an autopsy case and review of literature. Am J Forensic Med Pathol 39(4): 357-359, 2018. (A)

国際学会発表

PI18001: Fukasawa M, Ninomiya K, Kawakami Y, Fuke C, Miyazaki T. An autopsy case of unexpected asphyxia due to medical glove intake by a pica patient. The 24th International Academy of Legal Medicine 72: 125, 2018.

PI18002: Kawakami Y, Ninomiya K, Fukasawa M, Fuke C, Miyazaki T. Autopsy case of an isolated mesenteric injury caused by a seat belt. The 24th International Academy of Legal Medicine 72: 132, 2018.

PI18003: Ninomiya K, Yuto U, Fukasawa M, Kawakami Y, Fuke C, Miyazaki T. Patterns of soft tissue injuries due to falls into water: a review of 14 cases. The 24th International Academy of Legal Medicine 72: 142, 2018.

国内学会発表

PD18001: 深沢真希, 川上由香, 福家千昭, 二宮賢司. 無症候性成人期動脈管開存症：心臓性突然死をきたした若年男性の剖検例. 第 68 回日本法医学会学術九州地方集会 抄録集 27, 2018.

PD18002: 川上由香, 深沢真希, 二宮賢司. 急性大動脈解離と脳出血を合併した一剖検例. 第 68 回日本法医学会学術九州地方集会 抄録集 28, 2018.

内分泌代謝･血液･膠原病内科学講座

A. 研究課題の概要

内分泌･代謝･糖尿病，血液疾患，膠原病･リウマチ性疾患の 3 分野を担当し，先進的な臨床介入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，壮年期の致死的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た（g-oryzanol protects pancreatic b-cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. ***Endocrinology*** 156:1242-1250, **2015**, A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived g-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 g-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 g-Oryzanol on Fuel Dyshomeostasis in Genetically Obese-Diabetic *ob/ob* Mice. ***Drug Delivery*** 24:558-568, **2017**, Brown Rice-Specific g-Oryzanol-Based Novel Approach toward Lifestyle-Related Brain Dysfunction and Impaired Glucose Metabolism. ***Glycative Stress Research*** 4:58-66, **2017**, Brown rice-specific g-oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. ***J Diabetes Investigation*** *in press*, **2018**

● 脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

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

● 分子栄養学研究と臨床介入試験の展開

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

000017485）。研究課題名：玄米含有 機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究・商品開発
農林水産省フードアクション ニッポン アワード(FAN)2015 研究開発・新技術部門優秀賞受賞。
また、γ-オリザノールによる膵内分泌機能の改善に関して、小胞体ストレスやドパミン受容体シグナルを介する新規の分子メカニズムを明らかにした（g-oryzanol protects pancreatic b-cells against endoplasmic reticulum stress in male mice *Endocrinology* 156:1242-1250, 2015, A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived g-oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet *Br J Pharmacol* 172:4519-4534, 2015）。さらに、γ-オリザノールによる脳内報酬系エピゲノムの調節作用（Impact of Brown Rice-Specific g-Oryzanol on Epigenetic Modulation of Dopamine D2 Receptor in Brain Striatum of High Fat Diet-Induced Obese Mice. *Diabetologia* 60:1502-1511, 2017）やナノ粒子包埋によるγ-オリザノールの顕著な効果増強(Marked Augmentation of PLGA Nanoparticle-Induced Metabolically-Beneficial Impact of g-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（２件）

■ **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 6281919 号（登録日：2018 年 2 月 22 日）

■ **組成物及び飲食物（ナノ粒子技術を活用したγオリザノール効能効果の著しい増強）**
（発明者代表: 益崎 裕章）
国際特許 13F088-PCT-EP（中華人民共和国 登録日:2018 年 5 月 11 日：ZL 201380067472.2、米国・欧州・韓国・シンガポール:審査中）

商標登録の取得（１件）

■ **Metabolic Oncology（がんの糖脂質代謝特性を活用する新規の がん予防・改善戦略）**
（発明者代表: 益崎 裕章）
商標登録番号：第 6015034 号（登録日：2018 年 1 月 26 日）

● **尿酸生成酵素,キサンチンオキシダーゼの分子医学的トランスレーショナル研究**
キサンチンオキシダーゼ(XO)の作用過剰が高尿酸血症のみならず血管内皮機能の悪化を惹起すること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

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

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

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

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

2. <u>血液内科グループ</u>

● **血液悪性腫瘍における臨床研究**

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

● **GVHD 予防･緩和を目指す新規の細胞治療･再生医療の開発研究**

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

● **沖縄県における HTLV-1 キャリアおよび低悪性度成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)に関する前方視的解析**

HTLV-1 感染から ATL 発症に至る自然経過を明らかにすることは ATL の発症メカニズムを考えるうえからも重要である。沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL の臨床病態，ATL 発症および高悪性度 ATL への急性転化の増悪因子を疫学調査にて明らかにする。また，自己免疫疾患や日和見感染症合併の臨床病態を明らかにする。さらに沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL に対する最適な予防法を検討し，生存の向上を目指す。研究参加施設で抗 HTLV-1 抗体陽性が判明した HTLV-1 キャリア，低悪性度 ATL 患者に対して，ウイルス量などを測定し，ATL の進展，生存，合併症，既往歴，家族歴などの臨床病態を調査している。

● **沖縄県における高悪性度成人 T 細胞白血病･リンパ腫(ATL)に関する後方視的解析**

沖縄県7病院(県立中部病院，中頭病院，ハートライフ病院，那覇市立病院，南部医療センター，沖縄赤十字病院，琉球大学医学部附属病院)において2002年～2011年の間に発症した高悪性度ATL659例について調査を行い，全国調査と比較し超高齢患者の割合が高いこと・糞線虫罹患率が高いこと・治療成績が不良であることなどの沖縄県特有の臨床病態を明らかにした（*Int J Hematol.* 104:468-475, **2016**)。さらに、集積した臨床データを用いてATLの生命予後と関連する因子を解析し、沖縄県のATL患者における既存の予後予測モデルでの層別化を検証して英文論文として報告した（*Cancer Sci.* 2018;109:2286-2293)。また同種造血幹細胞移植症例を抽出し，治療成績を検討するとともに，長期生存例については分子生物学的解析を行っている。

● **悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患に対する新たな疾患単位を探索するための全体像の把握および基礎的研究**

新たに診断された悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患を対象にした前向き，観察研究であり，多施設共同研究である。腫瘍細胞の表面抗原および体細胞変化の状態を分子生物学的，臨床病理学的に検討し，臨床的特徴および予後との関連を解析することで，現在既に明確にされている疾患単位の境界病変，亜型に対する臨床病理学的特徴を明確にすることを進めている。特に沖縄に多発する成人 T 細胞白血病・リンパ腫におけるリン酸化 STAT3 の発現の意義を検証し、英文論文として報告した(*Cancer Sci.* 2019 in press)。

●**成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)の糖代謝における sodium-glucose transporters(SGLTs)の役割と発現機能解析**　がん細胞で糖の取り込みがさかんになる特性を利用した PET 検査が、ATL の悪性度の層別化に有用であることを報告した（*Hematology* 22:536-543, **2017**)。このことから ATL においても悪性度が高いほど がん細胞特有の糖代謝が機能し、エネルギー獲得のため糖の取り込みがさかんになっていると推測された。ATL を含む血液悪性疾患の病態と糖代謝の関連性に着目し、糖代謝機構の

側面から新しい治療法の可能性を探っている。新規糖尿病治療薬として注目されている SGLT2 阻害薬による ATL を含む血液悪性腫瘍の治療の可能性を検討するため、ATL 細胞における SGLT2 の発現及び機能を解析している。さらに、SGLT2 阻害薬による抗腫瘍効果を細胞実験及びマウスを用いた実験で検証する。

● 成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)の発症と進行に関連する HLA を含む免疫遺伝学的背景因子と遺伝子異常の解明

ATLL 患者の発症・進展リスクに基づく新たな治療法・診断法の開発への基盤となる基礎的データを構築するために、HLA を含んだ免疫遺伝学的背景因子、ならびにそれらの遺伝子異常について検索する。沖縄県内の HTLV-I キャリア及び ATLL 患者の検体を継時的に集積し、解析を進めている。

● 同種造血幹細胞移植における HLA の意義

同種造血幹細胞移植の合併症である移植片対宿主病(GVHD)と HLA の関連性について、解析を行っている。HLA-DPB1 遺伝子は進化学的に構造が異なり、発現レベルが高い HLA アリルを患者が所有し、ドナーと不適合となる場合に GVHD のリスクが高くなることを見出した (*Blood* 131:808-817, 2018)。

● 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療法に関する第 II 相試験(JCOG0907)

初発成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした, 同種造血幹細胞異色療法を評価する前向き, 治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 高リスクびまん性大細胞型 B リンパ腫に対する導入化学療法と大量化学療法(LEED)の有用性に関するランダム化第 II 相試験(JCOG0908)

未治療高リスク群びまん性大細胞型 B リンパ腫を対象とした, bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法を評価する前向き, 治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロンα/ジドブジン併用療法と Watchful waiting 療法の第Ⅲ相ランダム化比較試験(JCOG1111)

低悪性度成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした、前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● Interim PET に基づく初発進行期ホジキンリンパ腫に対する ABVD 療法および ABVD/増量 BEACOPP 療法の非ランダム化検証的試験(JCOG1305)

初発進行期ホジキンリンパ腫を対象とした、interim PET に基づく治療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ療法早期介入に関するランダム化比較第 III 相試験(JCOG1411)

未治療の低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ早期介入の臨床的有用性を標準治療である watchful waiting とのランダム化比較にて検証する多施設共同研究を展開している。

3. 膠原病・リウマチ内科グループ

●血液疾患、内分泌代謝疾患、膠原病リウマチ性疾患における自己免疫機序の臨床的解明を進めている。

●関節リウマチにおける関節破壊や炎症を関節エコーによって評価し、治療モードの最適化に役立てる臨床研究を進めている。また、生物学的製剤の治療効果や有害事象について産業医科大学とともに臨床研究を進めている。

●自己免疫疾患に対する治療薬として汎用されているステロイド剤がもたらす下垂体機能不全や副腎機能不全、骨粗鬆症の病態把握、ステロイド剤がもたらす高血糖の持続ががん治療効果の減弱を引き起こす分子メカニズムの解明に取り組んでいる。

●種々の膠原病・リウマチ疾患で汎用されている生物学的製剤の作用機構や自己炎症症候群のメカニズム解明に取り組んでいる。また, 自己免疫疾患と内分泌代謝疾患, 自己免疫疾患と血液疾患との病態連関について分子医学的な解明を進めている。

4. リサーチグループ

内分泌・代謝・糖尿病, 血液疾患, 膠原病・リウマチ性疾患の各３分野間の研究を包括的に統合し推進するリサーチ部門では、分子生物学と動物行動学を駆使した基礎研究と先進的な臨床介入研究を実施している。

● 食による脳機能低下の改善と回復の脳内メカニズム解析―玄米機能成分γ-オリザノールによる依存症並びに認知機能改善の作用機序の解明

玄米に高濃度に含まれるγ-オリザノールの幅広い有効性を検討するため、各種依存症（アルコール、ニコチン、動物性脂肪）や認知機能障害に対する有効性を検討している。γ-オリザノール含有飼料摂餌によってアルコール嗜好性軽減効果や老齢マウスの認知機能回復効果を見出し、その脳内分子メカニズムの解明を推進している。

● 機能性食品油による腸内細菌叢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や栄養サプリメントに用いられる亜麻仁油を多く含む飼料を摂餌させたマウス腸内細菌叢への影響と宿主免疫応答及び腸内バリア機能改善効果に着目し、解析している。

● 食嗜好性の脳内制御機構の解明と機能解析

高脂肪食と高炭水化物食の食べ分けを制御する食嗜好性制御中枢に着目し、様々な栄養状態、系統差、性差、ストレス負荷時における適切な栄養素を選択摂取する食嗜好性の脳内制御機序を解析し、以下の英文学術論文を発表した。

(Activation of AMPK-Regulated CRH Neurons in the PVH is Sufficient and Necessary to Induce Dietary Preference for Carbohydrate over Fat. *Cell Reports* 22:706-721, 2018)

● 肥満外科手術後の減量効果維持に関わる責任因子解析

高度肥満者に実施される肥満外科手術後の減量効果維持に関わる責任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、介入試験を試みる。

B. 研究業績

著書

BD18001: 河本絵里子，益崎裕章:【ポリファーマシーの問題点と解決策】メタボリックシンドロームは予備軍か病気か．カレントテラピー 36(2): 158-162, 2018. (B)

BD18002: 砂川澄人，益崎裕章:【尿酸、XOR と内皮細胞障害】メタボリックシンドロームにおける内皮機能障害．高尿酸血症と痛風 26(1): 60-65, 2018. (B)

BD18003: 益崎裕章，小塚智沙代，田仲秀明，島袋充生:【機能性食品とアンチエイジング】《上手に取り入れたい注目の機能性食品》γ-オリザノールとメタボ対策．Modern Physician 38(4): 389-392, 2018. (B)

BD18004: 中山良朗，新里幸子，益崎裕章:【糖尿病性腎臓病】腎機能低下糖尿病患者における血糖降下薬の使い方．腎臓内科･泌尿器科 8(4): 310-319, 2018. (B)

BD18005: 竹本のぞみ，益崎裕章:【キーワードで病気のしくみから合併症まで理解 糖尿病の病態生理まるごと事典】糖尿病とは 血糖のキーワード．糖尿病ケア 15(12): 1066-1068, 2018. (B)

原著

OI18001: Okamoto S, Sato T, Tateyama M, Kageyama H, Maejima Y, Nakata M, Hirako S, Matsuo T, Kyaw S, Shiuchi T, Toda C, Sedbazar U, Saito K, Asgar NF, Zhang B, Yokota S, Kobayashi K, Foufelle F, Ferré P, Nakazato M, Masuzaki H, Shioda S, Yada T, Kahn BB, Minokoshi Y. Activation of AMPK-Regulated CRH Neurons in the PVH is Sufficient and Necessary to (A)

Induce Dietary Preference for Carbohydrate over Fat. Cell Rep 22(3): 706-721, 2018. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.102.

OI18002: Tamaki K, Morishima S, Nomura S, Nishi Y, Nakachi S, Kitamura S, Uchibori S, Tomori S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Taira N, Tomoyose T, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tamaki K, Hayashi M, Uchihara JN, Ohshiro K, Asakura Y, Kuba-Miyara M, Karube K, Fukushima T, Masuzaki H. Evaluation of two prognostic indices for adult T-cell leukemia/lymphoma in the subtropical endemic area, Okinawa, Japan. Cancer Sci 109(7): 2286-2293, 2018. DOI: 10.1111/cas.13641. (A)

OI18003: Oba K, Maeda M, Maimaituxun G, Yamaguchi S, Arasaki O, Fukuda D, Yagi S, Hirata Y, Nishio S, Iwase T, Takao S, Kusunose K, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Harada M, Masuzaki H, Sata M, Shimabukuro M. Effect of the Epicardial Adipose Tissue Volume on the Prevalence of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. Circ J 82(7): 1778-1787, 2018. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0021. (A)

OI18004: Maeda M, Oba K, Yamaguchi S, Arasaki O, Sata M, Masuzaki H, Shimabukuro M. Usefulness of Epicardial Adipose Tissue Volume to Predict Recurrent Atrial Fibrillation After Radiofrequency Catheter Ablation. Am J Cardiol 122(10): 1694-1700, 2018. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.08.005. (A)

OD18001: 益崎裕章: 糖尿病･肥満症における個別化・精確医療のアプローチ. 山口県医学会誌 52: 47-61, 2018. (B)

OD18002: 仲地佐和子, 森島聡子, 岡田真広, 東江ゆりか, 森近一穂, 西由希子, 益崎裕章: 高悪性度成人 T 細胞白血病/リンパ腫の予後予測における FDG-PET の有用性. 日本内科学会雑誌 107: 177, 2018. (B)

OD18003: 岡本士毅, 益崎裕章, 箕越靖彦: 視床下部室傍核に存在する CRH ニューロン内の AMPK 活性化が、炭水化物嗜好性の誘導において必要十分である. 日本臨床分子医学会学術総会プログラム･抄録集 55; 75, 2018. (B)

OD18004: 岡本士毅, 與那嶺正人、Millman Jasmine, 植田玲, 砂川澄人, 難波豊隆, 益崎裕章: 肥満後の減量に伴う食嗜好性変容の脳内メカニズム. 糖尿病 61(4): 220, 2018. (B)

OD18005: 屋比久賢光，仲村英昭，新城紀子，仲村武裕，上原盛幸，難波豊隆，中山良朗，砂川澄人，植田玲，池間朋己，益崎裕章：インスリン療法に対する強いストレスは糖尿病の治療効果を低下させる．糖尿病 61(4)：242-243，2018. (B)

OD18006: ミルマン・ジャスミン，岡本士毅，上間次己，與那嶺正人，難波豊隆，益崎裕章：Dietary flaxseed and extra virgin olive oils modulate gut microbiota, protecting against obesity and metabolic dysfunction in mice. 日本内分泌学会雑誌 94(1)：316，2018. (A)

OD18007: 仲地佐和子，森島聡子，岡本士毅，與那嶺正人，内堀幸恵，北村紗希子，友利昌平，花城多恵子，島袋奈津紀，玉城啓太，森近一穂，西由希子，益崎裕章：SGLT2 阻害剤による血液悪性腫瘍における抗腫瘍効果のメカニズム解析．日本内分泌学会雑誌 94(1)：323，2018. (B)

OD18008: 中山良朗，新里幸子，池松智子，上間次己，與那嶺正人，難波豊隆，砂川澄人，玉城啓太，森近一穂，西由希子，仲地佐和子，森島聡子，岡本士毅，池間朋己，比嘉盛丈，島袋充生，益崎裕章：高 TG 血症(150mg/dL 以上)は 2 型糖尿病女性において独立した糖尿病網膜症悪化のリスク因子である．日本内分泌学会雑誌 94(1)：359，2018. (B)

OD18009: 與那嶺正人，岡本士毅，ジャスミン・ミルマン，難波豊隆，益崎裕章：肥満後に減量させたマウスにおける食嗜好性変化の脳内メカニズム．日本内分泌学会雑誌 94(1)：379，2018. (B)

OD18010: 岡本士毅，與那嶺正人，ミルマン・ジャスミン，難波豊隆，益崎裕章：マウス系統差が及ぼす食餌嗜好性への影響と視床下部室傍核 AMPK の調節作用．日本内分泌学会雑誌 94(1)：394，2018. (B)

OD18011: 上間次己，難波豊隆，池間朋己，知念玲，砂川澄人，中山良朗，仲村英昭，上原盛幸，與那嶺正人，仲村武裕，國場司，照屋太輝，本間健一郎，安澤由香利，岡本士毅，池松智子，ミルマンフランシス・ジャスミン，益崎裕章：野菜摂取量が少ない 20 歳代、30 歳代健康成人における腸内フローラ解析と食事嗜好の関連性．日本内分泌学会雑誌 94(1)：440，2018. (B)

OD18012: 大城譲，新川勉，新城哲治，照屋尚，渡久山博也，宮城剛志，知念高志，小渡輝雄，渡嘉敷かおり，宮城信雄，益崎裕章：透析患者のインスリン 透析日に IDeg・非透析日には IDegAsp とする使い分けの効果．日本透析医学会雑誌 51：524，2018. (B)

OD18013: 益崎裕章: 健康･長寿を目指す体質と生活を考える 健康長寿社会に求められる食と行動の科学 沖縄の取り組みから. 日本体質医学会雑誌 80(3): 213, 2018. (B)

OD18014: 益崎裕章: 沖縄発未来を託す子供たちにわたしたちが今、できること. 日本臨床内科医会会誌 33(3): s102, 2018. (B)

OD18015: 益崎裕章: 糖尿病･肥満症診療における非アルコール性脂肪性肝疾患の重要性 内分泌代謝学･脳科学からの最近の治験. 京都消化器医会会報 34: 3-11, 2018. (B)

OD18016: 益崎裕章, 與那嶺正人, 岡本士毅, 田仲秀明, 島袋充生, 箕越靖彦: 中枢神経におけるインスリン抵抗性と糖代謝制御. 糖尿病 61: S-117, 2018. (B)

OD18017: 岡本士毅, 與那嶺正人, Millman Jasmine, 難波豊隆, 益崎裕章: マウス系統差が及ぼす食餌嗜好性への影響と視床下部室傍核 AMPK の調節作用. 糖尿病 61: S-201, 2018. (B)

OD18018: Millman Frances Jasmine, 岡本士毅, 上間次己, 與那嶺正人, 難波豊隆, 益崎裕章: Flaxseed and extra virgin olive oils impact gut microbiota, gut barrier and immune function, supporting metabolic health. 糖尿病 61: S-266, 2018. (A)

OD18019: 上間次己, 難波豊隆, 池間朋己, 知念玲, 砂川澄人, 中山良朗, 仲村英昭, 上原盛幸, 與那嶺正人, 仲村武裕, 國場司, 照屋太輝, 本間健一郎, 安澤由香利, 岡本士毅, 池松智子, ミルマン･ジャスミン, 益崎裕章: 野菜摂取量が少ない 20 歳代、30 歳代健康成人における腸内細菌叢解析と食事嗜好の関連性. 糖尿病 61: S-314, 2018. (B)

OD18020: 與那嶺正人, 岡本士毅, Millman Jasmine, 益崎裕章: 肥満後に減量させたマウスにおける食嗜好性変化の脳内分子メカニズム リバウンドの病態解明を目指して. 糖尿病 61: S-387, 2018. (B)

OD18021: 中山良朗, 竹本のぞみ, 山川房江, 外間登, 伊敷恵理子, 安澤由香利, 本間健一郎, 新城紀子, 屋比久賢光, 照屋太輝, 國場司, 仲村武裕, 與那嶺正人, 上原盛幸, 仲村英昭, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 知念玲, 池間朋己, 益崎裕章: 当院におけるチーム医療による SAP 患者への療養指導 ゼロからのチーム医療づくり. 糖尿病 61: S-411, 2018. (B)

OD18022: 大城譲，新川勉，山川研，神谷乗史，新城哲治，照屋尚，渡久山博也，渡辺蔵人，屋良朝博，城間勲，知念高志，宮城信雄，益崎裕章：エンパグリフロジンの GLP-1 受容体作動薬への併用効果．糖尿病 61：S-420，2018. (B)

OD18023: 益崎裕章，岡本士毅，與那嶺正人，小塚智沙代：脳科学から見た肥満症の分子病態と臨床応用．肥満研究 24：120，2018. (B)

OD18024: 砂川佳慧，砂川博司，益崎裕章，平井愛山：糖尿病性腎症重症化予防プログラムの遂行実践に向けた方法論の確立．肥満研究 24：173，2018. (B)

OD18025: 岡本士毅，與那嶺正人，ミルマン･ジャスミン，難波豊隆，箕越靖彦，益崎裕章：マウス系統差が及ぼす食餌嗜好性への影響と視床下部室傍核 AMPK の調節作用．肥満研究 24：185，2018. (B)

OD18026: 赤嶺ゆかり，與那嶺正人，上原盛幸，岡本士毅，小塚智沙代，益崎裕章：玄米機能成分γ-オリザノール高含有発酵飲料のヒト試験サブ解析 腸内細菌叢と発酵産物の検討．肥満研究 24：190，2018. (B)

OD18027: 澤祇亜希子，比嘉盛丈，眞境名豊文，座覇明子，盛島菜美，大城道子，當眞武，益崎裕章，島袋充生：SGLT-2 阻害薬による血糖低下効果を高めるための条件の解析．肥満研究 24：192，2018. (B)

OD18028: 上間次己，難波豊隆，岡本士毅，與那嶺正人，砂川澄人，中山良朗，土井基嗣，竹本のぞみ，玉城泰太郎，仲村武裕，照屋太輝，屋比久賢光，本間健一郎，照屋理子，ミルマン･ジャスミン，益崎裕章：若年健常成人における野菜類・肉類の嗜好性と腸内フローラとの関連性．肥満研究 24：211，2018. (B)

OD18029: 中島貴子，金城圭美，仲嵩緑，金城安裕奈，小橋川広樹，山城ゆかり，長嶺愛香，山川房江，難波豊隆，益崎裕章：琉球大学医学部附属病院の入院食(標準主食)としての玄米導入と波及効果･今後の検討課題．肥満研究 24：214，2018. (B)

OD18030: 久場美鈴，加島ひとみ，稲嶺進，高橋隆，益崎裕章：糖尿病患者における除脂肪量指数(FFMI)と身体機能及び背景因子との関連性について．肥満研究 24：228，2018. (B)

OD18031: 砂川澄人，白倉尚，外間登，與那嶺正人，難波豊隆，中山良朗，池間朋己，岡本士毅，島袋充生，益崎裕章：2 型糖尿病及び肥満患者における血漿キサンチンオキシダーゼ活性の解析．肥満研究 24：229，2018. (B)

OD18032: 中山良朗，照屋理子，本間健一郎，安澤由香利，屋比久賢光，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，竹本のぞみ，玉城泰太郎，土井基嗣，難波豊隆，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：2年で10kgの減量に成功した高度肥満症(105kg-BMI35kg/m2)の81歳男性．肥満研究 24：235，2018. (B)

OD18033: 與那嶺正人，岡本士毅，ミルマン・ジャスミン，箕越靖彦，益崎裕章：食餌性肥満後に減量させたマウスにおける絶唱後の食嗜好性変化に関わる脳内分子メカニズムの解明．肥満研究 24：237，2018. (B)

OD18034: 森近一穂，加留部謙之輔，渡辺理紗，川木護，北村紗希子，内堀幸恵，友利昌平，花城多恵子，島袋奈津紀，手登根伊織，玉城啓太，西由希子，仲地佐和子，森島聡子，内原潤之介，友寄毅昭，大城一郁，仲里厳，山入端敦，宮城敬，中里哲郎，林正樹，高原大志，佐藤啓，島田聡子，島田和之，都築豊徳，中村栄男，福島卓也，益崎裕章：Integrated analysis of STAT3 associated factors in diffuse large B-cell lymphoma. 臨床血液 59(9)：1494，2018. (A)

OD18035: 仲地佐和子，森島聡子，岡田真広，東江ゆりか，内堀幸恵，北村紗希子，友利昌平，花城多恵子，島袋奈津紀，玉城啓太，手登根伊織，森近一穂，西由希子，加留部謙之輔，福島卓也，益崎裕章：Clinical usefulness of FCG-PET/CT for predicting prognosis of aggressive ATL. 臨床血液 59(9)：1597，2018. (A)

OD18036: 友利昌平，西由希子，仲地佐和子，内堀幸恵，北村紗希子，花城多恵子，島袋奈津紀，玉城啓太，手登根伊織，森近一穂，加留部謙之輔，福島卓也，森島聡子，益崎裕章：Impact of non-intensive chemotherapy on elderly patients with aggressive ATL. 臨床血液 59(9)：1598，2018. (A)

OD18037: 岡本士毅，與那嶺正人，Millman Jasmine，難波豊隆，益崎裕章：マウス系統差が及ぼす食餌嗜好性への影響と視床下部室傍核AMPK-CRHによる調節作用．日本内分泌学会雑誌 94(3)：1131，2018. (B)

OD18038: 大城譲，新川勉，山川研，宮城剛志，新城哲治，照屋尚，渡久山博也，屋良朝博，宮城信雄，益崎裕章：エンパグリフロジンをGLP-1製剤へ追加した症例の検討．日本内分泌学会雑誌 94(3)：1132，2018. (B)

OD18039: 大城譲，新川勉，照屋尚，渡久山博也，宮城剛志，神谷乗史，渡辺蔵人，屋良朝博，知念高志，小渡輝男，宮城信雄，益崎裕章：糖尿病保存期腎不全でのスタチン残余リスク オメガ-3脂肪酸エチルの検討．日本腎臓学会誌 60(3)：392，2018. (B)

OD18040: 大城譲，新川勉，宮城剛志，新城哲治，照屋尚，渡久山博也，知念高志，渡辺蔵人，屋良朝博，城間勲，小渡輝男，宮城信雄，益崎裕章：糖尿病性腎症 エンパグリフロジンの GLP-1 製剤への併用効果．日本腎臓学会誌 60(6)：761，2018. (B)

OD18041: 横田雄太郎，玉城啓太，野村育美，森島聡子，益崎裕章：T-cell leukemia/lymphoma(ATL)の悪性度と末梢血リンパ球における Cell adhesion molecule 1(CADM1)発現との関連性．琉球医学会誌 37(1-4)：132，2018. (B)

OD18042: 田口泰透，岡本士毅，與那嶺正人，益崎裕章：肥満後に減量させたマウスの視床下部室傍核で変動する遺伝子の探索と機能的意義．琉球医学会誌 37(1-4)，133，2018. (B)

OD18043: 岡本士毅，與那嶺正人，箕越靖彦，益崎裕章：視床下部室傍核に存在する CRH ニューロン内の AMPK 活性化が、炭水化物嗜好性の誘導において必要十分である．日本内分泌学会雑誌 94(4)：1558，2018. (B)

OD18044: 砂川澄人，白倉尚，外間登，與那嶺正人，難波豊隆，中山良朗，池間朋己，岡本士毅，島袋充生，益崎裕章：2 型糖尿病及び肥満患者における血漿キサンチンオキシダーゼ活性の解析．日本内分泌学会雑誌 94(4)：1578，2018. (B)

OD18045: 比嘉盛丈，座覇明子，澤祇亜希子，眞境名豊文，當眞武，益崎裕章，島袋充生：ACTH 迅速刺激試験の後に重症筋無力症クリーゼを発症した一例．日本内分泌学会雑誌 94(4)：1596，2018. (B)

症例報告

CD18001: 上原盛幸，本間健一郎，安澤由香利，屋比久賢光，新城紀子，仲村英昭，難波豊隆，池間朋己，益崎裕章：アナグリプチンにて類天疱瘡を発症した 1 例．糖尿病 61(4)：282，2018. (B)

CD18002: 安澤由香利，中山良朗，本間健一郎，屋比久賢光，國場司，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，上原盛幸，竹本のぞみ，仲村英昭，難波豊隆，河本絵里子，砂川澄人，植田玲，池間朋己，島尻佳典，森崇寧，内田信一，益崎裕章：若年発症で濃厚な家族暦より家族性高アルドステロン症 2 型が疑われた一家系．日本内分泌学会雑誌 94(1)：335，2018. (B)

CD18003: 仲村武裕，難波豊隆，植田玲，池間朋己，笹良剛史，益崎裕章：ステロイドとオピオイドにより薬剤性副腎皮質機能低下症をきたした 1 例．日本内分泌学会雑誌 94(1)：351，2018. (B)

CD18004: 上原盛幸，本間健一郎，安澤由香利，屋比久賢光，新城紀子，國場司，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，竹本のぞみ，仲村英昭，中山良朗，河本絵里子，難波豊隆，砂川澄人，植田玲，池間朋己，益崎裕章：アナグリプチン投与後に水疱性類天疱瘡を発症した一例．日本内分泌学会雑誌 94(1)：393，2018. (B)

CD18005: 本間健一郎，中山良朗，安澤由香利，屋比久賢光，新城紀子，國場司，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，上原盛幸，竹本のぞみ，仲村英昭，難波豊隆，河本絵里子，砂川澄人，植田玲，池間朋己，益崎裕章：皮膚の色素沈着の原因として当初アジソン病が疑われたが、悪性貧血によるビタミン B12 欠乏症と診断された 67 歳女性．日本内分泌学会雑誌 94(1)：399，2018. (B)

CD18006: 比嘉盛丈，座覇明子，澤祇亜希子，眞境名豊文，當眞武，益崎裕章，島袋充生：ACTH 迅速刺激試験の後に重症筋無力症クリーゼを発症した一例．日本内分泌学会雑誌 94(1)：428，2018. (B)

CD18007: 難波豊隆，本間健一郎，安澤由香利，屋比久賢光，國場司，照屋太輝，仲村武裕，上原盛幸，與那嶺正人，中山良朗，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：ガストリノーマと原発性肺癌を重複し、鑑別にソマトスタチン受容体シンチグラフィーが有用であった 1 例．日本内分泌学会雑誌 94(1)：434，2018. (B)

CD18008: 島袋奈津紀，内堀幸恵，北村紗希子，友利昌平，花城多恵子，玉城啓太，手登根伊織，森近一穂，西由希子，仲地佐和子，森島聡子、益崎裕章：バイパス療法を用いた高力価インヒビター保有血友病 A 患者の急性硬膜化血腫に対する緊急開頭術．日本血栓止血学会誌 29(2)：193，2018. (B)

CD18009: 中山良朗，照屋理子，本間健一郎，安澤由香利，屋比久賢光，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，竹本のぞみ，玉城泰太郎，土井基嗣，難波豊隆，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：汎下垂体機能低下症を呈した TSH 産生腫瘍の一例．日本内分泌学会雑誌 94(2)：671，2018. (B)

CD18010: 照屋太輝，上原盛幸，中山良朗，安澤由香利，本間健一郎，屋比久賢光，仲村武裕，與那嶺正人，竹本のぞみ，難波豊隆，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：成人発症の Bartter 症候群が疑われた 1 例．日本内分泌学会雑誌 94(2)：689，2018. (B)

CD18011: 本間健一郎，中山良朗，照屋理子，安澤由香利，屋比久賢光，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，竹本のぞみ，難波豊隆，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：Aldosterone、Cortisol、Andorogen 過剰分泌を伴う骨髄脂肪腫．日本内分泌学会雑誌 94(2)：714，2018. (B)

CD18012: 上原盛幸，本間健一郎，安澤由香利，屋比久賢光，新城紀子，國場司，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，竹本のぞみ，仲村英昭，難波豊隆，中山良朗，河本絵里子，砂川澄人，植田玲，池間朋己，益崎裕章：アナグリプチン投与後に水疱性類天疱瘡を発症した一例．糖尿病 61：S-371，2018. (B)

CD18013: 比嘉盛丈，座覇明子，眞境名豊文，澤祇亜希子，盛島菜美，當眞武，益崎裕章，島袋充生：先天性副腎低形成症と重症成人成長ホルモン分泌不全症を併発した高度肥満例．肥満研究 24：194，2018. (B)

CD18014: 中山良朗，上原盛幸，照屋理子，本間健一郎，安澤由香利，屋比久賢光，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，竹本のぞみ，玉城泰太郎，土井基嗣，難波豊隆，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：繊維性骨異形成症による度重なる骨折が肥満の原因となったMcCune-Albright症候群の一例．肥満研究 24：216，2018. (B)

CD18015: 藤澤由佳，友利昌平，島袋奈津紀，宮城理子，北村紗希子，内堀幸恵，玉城啓太，仲地佐和子，森島聡子，益崎裕章：繰り返す紫斑を契機に診断された後天性血友病A．沖縄医学会雑誌 57(3)：51，2018. (B)

CD18016: 島袋奈津紀，内堀幸恵，北村紗希子，友利昌平，花城多恵子，手登根伊織，玉城啓太，森近一穂，西由希子，仲地佐和子，森島聡子，益崎裕章：Management of a hemophilia A patient with high titer inhibitor in brain surgery. 臨床血液 59(9)，1807，2018. (A)

CD18017: 玉城敦子，眞境名豊文，座覇明子，澤祇亜希子，當眞武，益崎裕章，島袋充生，盛島菜美，比嘉盛丈：副腎偶発腫の追跡中に発覚した重症成人成長ホルモン分泌不全症の1例．日本内分泌学会雑誌 94(3)：1124，2018. (B)

CD18018: 仲村武裕，難波豊隆，中山良朗，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：血中コルチゾールの低下を認めた先端巨大症の検討．日本内分泌学会雑誌 94(3)：1125，2018. (B)

CD18019: 竹本のぞみ，池間朋己，益崎裕章：尿崩症を伴うCHARGE症候群(CHD7遺伝子異常)の一例．日本内分泌学会雑誌 94(3)：1126，2018. (B)

CD18020: 屋比久賢光，中山良朗，照屋理子，本間健一郎，照屋太輝，仲村武裕，難波豊隆，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：低アルブミン血症、低亜鉛血症をきたした甲状腺クリーゼの一例．日本内分泌学会雑誌 94(3)：1130，2018. (B)

総説

RD18001: 岡本士毅，與那嶺正人，益崎裕章，箕越靖彦：炭水化物に対する嗜好性をめぐる脳科学の進歩と肥満症診療への応用 AMP キナーゼ反応性 CRH ニューロンは炭水化物と脂肪の食べ分けを決定する．肥満研究 24(2)：60-66，2018. (B)

RD18002: 小塚智沙代，益崎裕章：脂質に対する嗜好性と脳内報酬系エピゲノム．肥満研究 24(2)：67-71，2018. (B)

RD18003: 益崎裕章，與那嶺正人，Millman Jasmine F.，尾形絵美，山崎聡，島袋充生，岡本士毅：腸脳連関と生活習慣病．アンチ･エイジング医学 14(6)：821-831，2018. (B)

国内学会発表

PD18001: 仲村武裕，仲村英昭，難波豊隆，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：Ca 代謝異常の精査をきっかけに線維筋痛症の診断となりデュロキセチンが著効した 1 例．第 320 回九州地方会，1 月 20 日，福岡，2018.

PD18002: 森島聡子，東史啓，屋部登志雄，柏瀬貢一，椎名隆，加藤俊一，小寺良尚，笹月健彦，森島泰雄：非血縁者間骨髄移植における日本人の高頻度 HLA ハプロタイプ（HP-P2）の急性 GVHD 抑制効果．第 40 回日本造血細胞移植学会総会，2 月 2 日，北海道，2018.

PD18003: 玉城啓太，森島聡子，北村紗希子，内堀幸恵，友利昌平，花城多恵子，島袋奈津紀，手登根伊織，森近一穂，西由希子，仲地佐和子，加留部謙之輔，福島卓也、益崎裕章：ブレンツキシマブベドチン療法後の PTCy を用いた HLA 半合致移植が有用であったホジキンリンパ腫再発例．第 40 回日本造血細胞移植学会総会，2 月 3 日，北海道，2018.

PD18004: 北村紗希子，森島聡子，玉城啓太，内堀幸恵，友利昌平，花城多恵子，島袋奈津紀，手登根伊織，森近一穂，西由希子，仲地佐和子，山口さやか，加留部謙之輔，福島卓也，益崎裕章：同種造血幹細胞移植時に Penicillium 属真菌による肺炎を合併した難治性急性骨髄性白血病の 1 例．第 40 回日本造血細胞移植学会総会，2 月 3 日，北海道，2018.

PD18005: 友利昌平，森島聡子，北村紗希子，内堀幸恵，花城多恵子，島袋奈津紀，玉城啓太，手登根伊織，森近一穂，西由希子，仲地佐和子，友寄毅昭，加留部謙之輔，前本均，有賀拓郎，村山貞之，福島卓也，益崎裕章：同種造血細胞移植前に全脳全脊髄照射を施行した中枢神経浸潤を伴う急性白血病の 2 例．第 40 回日本造血細胞移植学会総会，2 月 3 日，北海道，2018.

PD18006: 與那嶺正人，岡本士毅，Jasmine Millman，益崎裕章：肥満後に減量させたマウスにおける食嗜好性変化の分子メカニズム．第 32 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会，2 月 24 日，愛知，2018.

PD18007: 北村紗希子，仲地佐和子，玉城啓太，内堀幸恵，友利昌平，花城多恵子，島袋奈津紀，手登根伊織，森近一穂，西由希子，比嘉勝一郎，金谷文則，加留部謙之輔，福島卓也，森島聡子，益崎裕章： 持続する背部痛に対し 2 度の骨生検で診断に至った骨原発濾胞性リンパ腫の 1 例．第 8 回日本血液学会九州地方会，3 月 17 日，福岡，2018.

PD18008: 森島聡子，柏瀬貢一，東史啓，屋部登志雄，小寺良尚，笹月健彦，森島泰雄：日本人非血縁者間造血幹細胞移植における HLA-DPB1 アリル functional distance の意義．第 55 回日本臨床分子医学会学術集会，4 月 13 日，京都，2018.

PD18009: 岡本士毅，益崎裕章，箕越靖彦： 視床下部室傍核に存在する CRH ニューロン内の AMPK 活性化が、炭水化物嗜好性の誘導において必要十分である．第 55 回日本臨床分子医学会学術集会，4 月 14 日，京都，2018.

PD18010: 仲地佐和子，森島聡子，岡田真広，東江ゆりか，森近一穂，西由希子，益崎裕章： 高悪性度成人 T 細胞白血病/リンパ腫の予後予測における FDG-PET の有用性．第 115 回日本内科学会総会･講演会，4 月 13 日，京都，2018.

PD18011: ミルマンジャスミン，岡本士毅，上間次己，與那嶺正人，難波豊隆，益崎裕章：Dietary flaxseed and extra virgin olive oils modulate gut microbiota, protecting against obesity and metabolic dysfunction in mice. 第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 26 日，宮崎，2018.

PD18012: 仲地佐和子，森島聡子，岡本士毅，與那嶺正人，内堀幸恵，北村紗希子，友利昌平，花城多恵子，島袋奈津紀，玉城啓太，森近一穂，西由希子，益崎裕章：SGLT2 阻害剤による血液悪性腫瘍における抗腫瘍効果のメカニズム解析．第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 26 日，宮崎，2018.

PD18013: 仲村武裕，難波豊隆，植田玲，池間朋己，笹良剛史，益崎裕章： ステロイドとオピオイドにより薬剤性副腎皮質機能低下症をきたした 1 例．第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 26 日，宮崎，2018.

PD18014: 中山良朗，新里幸子，池松智子，上間次己，與那嶺正人，難波豊隆，砂川澄人，玉城啓太，森近一穂，西由希子，仲地佐和子，森島聡子，岡本士毅，池間朋己，比嘉盛丈，島袋充生，益崎裕章：高 TG 血症（150mg/dL 以上）は 2 型糖尿病女性

において独立した糖尿病網膜症悪化のリスク因子である．第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 26 日，宮崎，2018.

PD18015: 與那嶺正人，岡本士毅，ジャスミンミルマン，難波豊隆，益崎裕章: 肥満後に減量させたマウスにおける食嗜好性変化の脳内分子メカニズム．第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 26 日，宮崎，2018.

PD18016: 安澤由香利，中山良朗，本間健一郎，屋比久賢光，國場司，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，上原盛幸，竹本のぞみ，仲村英昭，難波豊隆，河本絵里子，砂川澄人，植田玲，池間朋己，島尻佳典，森崇寧，内田信一，益崎裕章: 若年発症で濃厚な家族暦より家族性高アルドステロン症 2 型が疑われた一家系．第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 27 日，宮崎，2018.

PD18017: 上原盛幸，本間健一郎，安澤由香利，屋比久賢光，新城紀子，國場司，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，竹本のぞみ，仲村英昭，中山良朗，河本絵里子，難波豊隆，砂川澄人，植田玲，池間朋己，益崎裕章: アナグリプチン投与後に水疱性類天疱瘡を発症した一例．第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 27 日，宮崎，2018.

PD18018: 岡本士毅，與那嶺正人，ミルマンジャスミン，難波豊隆，益崎裕章: マウス系統差が及ぼす食餌嗜好性への影響と視床下部室傍核 AMPK の調節作用．第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 27 日，宮崎，2018.

PD18019: 本間健一郎，中山良朗，安澤由香利，屋比久賢光，新城紀子，國場司，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，上原盛幸，竹本のぞみ，仲村英昭，難波豊隆，河本絵里子，砂川澄人，植田玲，池間朋己，益崎裕章: 皮膚の色素沈着の原因として当初アジソン病が疑われたが、悪性貧血によるビタミン B12 欠乏症と診断された 67 歳女性．第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 27 日，宮崎，2018.

PD18020: 比嘉盛丈，座覇明子，澤祇亜希子，眞境名豊文，當眞武，益崎裕章，島袋充生: ACTH 迅速刺激試験の後に重症筋無力症クリーゼを発症した一例．第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 28 日，宮崎，2018.

PD18021: 難波豊隆，本間健一郎，安澤由香利，屋比久賢光，國場司，照屋太輝，仲村武裕，上原盛幸，與那嶺正人，仲村英昭，中山良朗，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章: ガストリノーマと原発性肺癌を重複し、鑑別にソマトスタチン受容体シンチグラフィーが有用であった 1 例．第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 28 日，宮崎，2018.

PD18022: 上間次己，難波豊隆，池間朋己，知念玲，砂川澄人，中山良朗，仲村英昭，上原盛幸，與那嶺正人，仲村武裕，國場司，照屋太輝，本間健一郎，安澤由香利，岡本士毅，池松智子，ミルマンフランシスジャスミン，益崎裕章: 野菜摂取量が少ない 20 歳台、30 歳台健康成人における腸内フローラ解析と食事嗜好の関連性. 第 91 回日本内分泌学会学術総会，4 月 28 日，宮崎，2018.

PD18023: 砂川澄人，白倉尚，外間登，與那嶺正人，難波豊隆，中山良朗，池間朋己，岡本士毅，島袋充生，益崎裕章: 2 型糖尿病及び肥満患者における血漿キサンチンオキシダーゼ活性の解析. 第 22 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会，4 月 29 日，宮崎，2018.

PD18024: 岡本士毅，益崎裕章，箕越靖彦: 視床下部室傍核に存在する CRH ニューロン内の AMPK 活性化が、炭水化物嗜好性の誘導において必要十分である. 第 22 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会，4 月 29 日，宮崎，2018.

PD18025: 屋比久賢光，本間健一郎，安澤由香利，上原盛幸，仲村英昭，難波豊隆，中山良朗，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章: 低アルブミン血症 低亜鉛血症を来した甲状腺クリーゼの 1 例. 第 321 回九州地方会，5 月 19 日，福岡，2018.

PD18026: 島袋奈津紀，仲地佐和子，内堀幸恵，北村紗希子，友利昌平，花城多恵子，玉城啓太，西由希子，森島聡子，益崎裕章: HLA 一致同胞間移植後の再発に対して非血縁者間移植を行った骨髄異形関連変化を伴う急性骨髄性白血病の 1 例.第 321 回九州地方会，5 月 19 日，福岡，2018.

PD18027: 益崎裕章，與那嶺正人，岡本士毅，田仲秀明，島袋充生，箕越靖彦: 中枢神経におけるインスリン抵抗性と糖代謝制御. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会，5 月 24 日，東京，2018.

PD18028: 岡本士毅，與那嶺正人，Jasmine Millman，難波豊隆，益崎裕章: マウス系統差が及ぼす食餌嗜好性への影響と視床下部室傍核 AMPK の調節作用. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会，5 月 24 日，東京，2018.

PD18029: Millman Frances Jasmine，岡本士毅，上間次己，與那嶺正人，難波豊隆，益崎裕章: Flaxseed and extra virgin olive oils impact gut microbiota, gut barrier and immune function, supporting metabolic health. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会，5 月 25 日，東京，2018.

PD18030: 上間次己，難波豊隆，池間朋己，知念玲，砂川澄人，中山良朗，仲村英昭，上原盛幸，與那嶺正人，仲村武裕，國場司，照屋太輝，本間健一郎，安澤由香利，岡本士毅，池松智子，ミルマンジャスミン，益崎裕章: 野菜摂取量が少ない 20 歳

台，30 歳台健康成人における腸内細菌叢解析と食事嗜好の関連性．第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会，5 月 25 日，東京，2018.

PD18031: 上原盛幸，本間健一郎，安澤由香利，屋比久賢光，新城紀子，國場司，照屋太輝，仲村武裕，與那嶺正人，竹本のぞみ，仲村英昭，難波豊隆，中山良朗，河本絵里子，砂川澄人，植田玲，池間朋己，益崎裕章：アナグリプチン投与後に水疱性類天疱瘡を発症した一例．第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会，5 月 26 日，東京，2018.

PD18032: 與那嶺正人，岡本士毅，Jasmine Millman，益崎裕章：肥満後に減量させたマウスにおける食嗜好性変化の脳内分子メカニズム～リバウンドの病態解明を目指して～．第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会，5 月 26 日，東京，2018.

PD18033: 中山良朗，竹本のぞみ，山川房江，外間登，伊敷恵理子，安澤由香利，本間健一郎，新城紀子，屋比久賢光，照屋太輝，國場司，仲村武裕，與那嶺正人，上原盛幸，仲村英昭，難波豊隆，河本絵里子，砂川澄人，知念玲，池間朋己，益崎裕章：当院におけるチーム医療による SAP 患者への療養指導（ゼロからのチーム医療づくり）．第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会，5 月 26 日，東京，2018.

PD18034: 大城譲，新川勉，山川研，神谷乗史，新城哲治，照屋尚，渡久山博也，渡辺蔵人，屋良朝博，城間勲，知念高志，宮城信雄，益崎裕章：エンパグリフロジンの GLP-1 受容体作動薬への併用効果．第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会，5 月 26 日，東京，2018.

PD18035: 島袋奈津紀，内堀幸恵，北村紗希子，友利昌平，花城多恵子，玉城啓太，手登根伊織，森近一穂，西由希子，仲地佐和子，森島聡子，益崎裕章：バイパス療法を用いた高力価インヒビター保有血友病 A 患者の急性硬膜化血腫に対する緊急開頭術．第 40 回日本血栓止血学会学術集会，6 月 28 日，北海道，2018.

PD18036: 森近一穂，内野周太，仲地佐和子，森島聡子，仲里巌，大城一郁，福島卓也，益崎裕章,加留部謙之輔：成人 T 細胞性白血病･リンパ腫の病態形成における JAK-STAT 経路の臨床的意義．第 40 回日本血栓止血学会学術集会，6 月 28 日，北海道，2018.

PD18037: 岡本士毅，與那嶺正人，Jasmine Millman，難波豊隆，益崎裕章：マウス系統差で見られる食餌嗜好性の違いと視床下部室傍核 AMP キナーゼの調節作用．第 26 回西日本肥満研究会，7 月 21 日，大分，2018.

PD18038: 上間次己，難波豊隆，岡本士毅，與那嶺正人，砂川澄人，中山良朗，土井基嗣，竹本のぞみ，玉城泰太郎，仲村武裕，照屋太輝，屋比久賢光，本間健一郎，ミル

マンフランシスジャスミン，益崎裕章：健常成人における野菜類･肉類摂取の嗜好性と腸内フローラ組成との関連性の検討．第 26 回西日本肥満研究会，7 月 21 日，大分，2018.

PD18039: 本間健一郎，中山良朗，照屋理子，屋比久賢光，照屋太輝，仲村武裕，難波豊隆，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：皮膚色素沈着の原因としてアジソン病が疑われたが、悪性貧血によるビタミン B12 欠乏症と診断した 67 歳女性．第 322 回九州地方会，8 月 18 日，大分，2018.

PD18040: 友利昌平，玉城啓太，宮城理子，内堀幸恵，北村紗希子，花城多恵子，島袋奈津紀，仲地佐和子，森島聡子，益崎裕章：薬剤中止で寛解に至った少量メソトレキセート療法に起因する治療関連骨髄異形成症候群．第 322 回九州地方会，8 月 18 日，大分，2018.

PD18041: 玉城敦子，眞境名豊文，座覇明子，澤祇亜希子，當眞武，益崎裕章，島袋充生，盛島菜美，比嘉盛丈：副腎偶発腫の追跡中に発覚した重症成人成長ホルモン分泌不全症の 1 例．第 18 回日本内分泌学会九州支部学術集会，8 月 25 日，福岡，2018.

PD18042: 仲村武裕，難波豊隆，中山良朗，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：血中コルチゾールの低下を認めた先端巨大症の検討．第 18 回日本内分泌学会九州支部学術集会，8 月 25 日，福岡，2018.

PD18043: 竹本のぞみ，池間朋己，益崎裕章：尿崩症を伴う CHARGE 症候群（CHD7 遺伝子異常）の一例．第 18 回日本内分泌学会九州支部学術集会，8 月 25 日，福岡，2018.

PD18044: 屋比久賢光，中山良朗，照屋理子，本間健一郎，照屋太輝，仲村武裕，難波豊隆，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：低アルブミン血症、低亜鉛血症をきたした甲状腺クリーゼの一例．第 18 回日本内分泌学会九州支部学術集会，8 月 25 日，福岡，2018.

PD18045: 岡本士毅，與那嶺正人，MillmanJasmine，難波豊隆，益崎裕章：マウス系統差が及ぼす食餌嗜好性への影響と視床下部室傍核 AMPK-CRH による調節作用．第 18 回日本内分泌学会九州支部学術集会，8 月 25 日，福岡，2018.

PD18046: 大城譲，新川勉，山川研，宮城剛志，新城哲治，照屋尚，徳山博也，屋良朝博，宮城信雄．益崎裕章：エンパグリフロジンを GLP-1 製剤へ追加した症例の検討．第 18 回日本内分泌学会九州支部学術集会，8 月 25 日，福岡，2018.

PD18047: 森近一穂，加留部謙之輔，嘉陽広菜，内野周太，仲地佐和子，森島聡子，仲里巌，大城一郁，福島卓也，益崎裕章：成人 T 細胞性白血病･リンパ腫の病態形成における JAK-STAT 経路の臨床的意義．第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会，9 月 1 日，東京，2018.

PD18048: 森島聡子：造血細胞移植に関わる新たなアロ免疫認識機構の解明．第 27 回日本組織適合性学会大会，9 月 21 日，長野，2018.

PD18049: 森近一穂，加留部謙之輔，渡辺理紗，川木護，北村紗希子，内堀幸恵，友利昌平，花城多恵子，島袋奈津紀，手登根伊織，玉城啓太，西由希子，仲地佐和子，森島聡子，内原潤之介，友寄毅昭，大城一郁，仲里巌，山入端敦，宮城敬，仲里哲郎，林正樹，高原大志，佐藤啓，島田聡子，島田和之，都築豊徳，中村栄男，福島卓也，益崎裕章：DLBC における STAT3 関連因子群の臨床病理学的統合解析．第 80 回日本血液学会学術集会，10 月 12 日，大阪，2018.

PD18050: 仲地佐和子，森島聡子，岡田真広，東江ゆりか，内堀幸恵，北村紗希子，友利昌平，花城多恵子，島袋奈津紀，玉城啓太，手登根伊織，森近一穂，西由希子，加留部謙之輔，福島卓也，益崎裕章：高悪性度成人 T 細胞白血病/リンパ腫の予後予測における FDG-PET/CT の有用性．第 80 回日本血液学会学術集会，10 月 14 日，大阪，2018.

PD18051: 友利昌平，西由希子，仲地佐和子，内堀幸恵，北村紗希子，花城多恵子，島袋奈津紀，玉城啓太，手登根伊織，森近一穂，加留部謙之輔，福島卓也，森島聡子，益崎裕章：移植非適応高齢者における高悪性度 ATL に対する非強力化学療法治療成績の検討．第 80 回日本血液学会学術集会，10 月 14 日，大阪，2018.

PD18052: 島袋奈津紀，内堀幸恵，北村紗希子，友利昌平，花城多恵子，手登根伊織，玉城啓太，森近一穂，西由希子，仲地佐和子，森島聡子，益崎裕章：高力価インヒビター保有血友病 A 患者の脳外科手術における止血管理．第 80 回日本血液学会学術集会，10 月 14 日，大阪，2018.

PD18053: 國場司，難波豊隆，照屋理子，本間健一郎，屋比久賢光，照屋太輝，仲村武裕，中山良朗，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：長期間のプレドニゾロン内服 SLE 患者に対するミグリトール投与後、腸管気腫症を発症した 1 例．第 56 回日本糖尿病学会九州地方会，10 月 12 日，福岡，2018.

PD18054: 新里幸子，中山良朗，比嘉盛丈，新垣孝一郎，島袋充生，古泉英貴，益崎裕章：高齢者糖尿病における糖尿病性網膜症の発症及び悪化要因に関する臨床疫学的後方視解析．第 56 回日本糖尿病学会九州地方会，10 月 12 日，福岡，2018.

PD18055: 中山良朗，安澤由香利，照屋理子，本間健一郎，屋比久賢光，照屋太輝，仲村武裕，難波豊隆，砂川澄人，池間朋己，益崎裕章：デュラグルチドで総胆管結石による閉塞性黄疸を来した一例．第 56 回日本糖尿病学会九州地方会，10 月 12 日，福岡，2018.

PD18056: 中島貴子，金城圭美，仲嵩緑，金城安裕奈，小橋川広樹，山城ゆかり，長嶺愛香，山川房江，難波豊隆，益崎裕章：琉球大学医学部附属病院の入院食（標準主食）としての玄米導入と波及効果･今後の検討課題．第 56 回日本糖尿病学会九州地方会，10 月 13 日，福岡，2018.

PD18057: 久場美鈴，山里由香里，前田睦子，前里琉子，黒田周一，高橋隆，益崎裕章：糖尿病足潰瘍･壊疽患者における創部治癒を目的とした免荷装具の経験からみえてきた課題．第 56 回日本糖尿病学会九州地方会，10 月 13 日，福岡，2018.

PD18058: 又吉桃子，大城瑠香，津覇彩乃，呉屋秀憲，比嘉泉，源河里美，益崎裕章：琉球大学医学部附属病院における生活習慣病予防教室の取り組みについて．第 56 回日本糖尿病学会九州地方会，10 月 13 日，福岡，2018.

PD18059: 照屋理子，土井基嗣，本間健一郎，照屋太輝，仲村武裕，玉城泰太郎，難波豊隆，中山良朗，池間朋己，益崎裕章：PR3-ANCA 陽性で血管炎と鑑別を要した亜急性甲状腺炎の 1 例．第 323 回九州地方会，11 月 18 日，鹿児島，2018.

循環器・腎臓・神経内科学講座

A. 研究課題の概要

1. 臨床研究および臨床試験

琉球大学医学部附属病院および関連施設の外来患者と入院患者のデータベース，また，沖縄県内の高血圧を中心とした生活習慣病患者データベース，健康診断及び人間ドックのデータベースの構築を行っている。これらのデータから，前向きおよび後ろ向きの臨床研究を計画･実施し，成果を挙げている。

【高血圧･腎臓部門】

①生活習慣病及び心血管患者における減塩の意義とその実態･減塩システムの構築：

高血圧の予防および治療の基本は生活習慣の修正である。そのなかでも減塩は特に重要である。日本人の食塩摂取量はまだ 10g/日を超えており，高血圧治療ガイドライン(JSH2019)の推奨する 6g/日未満の達成には新たな減塩システムの構築が必要である。食塩摂取量の評価のゴールデンスタンダードは管理栄養士による食塩摂取量の評定あるいは 24 時間蓄尿による定量であるが，簡便性に乏しく，これらを日常臨床の現場でルーチン化することは容易なことではない。我々は，スポット尿による推定食塩摂取量の意義を明らかにし，実臨床に即した減塩システムの構築に取り組んでいる。琉球大学医学部附属病院での調査に加え，関連施設での調査を終え，減塩意識と食塩摂取量に相関をみいだした。さらに，治療抵抗性高血圧患者における減塩意識と食塩摂取量に関して分析を開始した。

②高齢者高血圧の実態に関する臨床研究：

外来通院中の高齢高血圧者のデータを解析し，高齢者においても塩分の過剰摂取は血圧高値と降圧薬数増加と関連すること見いだし報告した。

③治療抵抗性高血圧の疫学研究：

治療抵抗性高血圧に関する知見をまとめ，学会報告および総説執筆を行った。

④高血圧者のカリウム摂取量と血圧コントロール状況：

カリウム摂取を増やすことは減塩とともに高血圧者の生活習慣修正項目の一つである。沖縄県は他府県に比べ野菜摂取量が少ない。外来通院中高血圧者の尿中カリウム排泄量を調べ，カリウム摂取量を評価した。高血圧者のカリウム摂取量は推奨摂取量に比べ低かった。塩分摂取とカリウム摂取には正の相関を認めた。

⑤末梢動脈疾患に関する研究:

人間ドック受診者を対象として，沖縄県における末梢動脈疾患の有病率を明らかにし，国内外の学会で報告した。さらに，足関節上腕血圧比(ABI)の年齢変化を明らかにし，若年女性では血管狭窄がなくても ABI が低値を示すことを国際誌に論文報告した。本研究は第 22 回欧州高血圧学会(2012 年)で Best posters award を受賞した。さらに，ABI の 5 年間の経年変化を調べ，若年者の ABI 境界低値群は血管狭窄によるものではない可能性が高いことを国内外の学会で発表し，国際誌に論文報告した。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。

⑥動脈スティフネスに関する研究：

血管病は，粥状動脈硬化による狭窄病変と動脈スティフネス進行による動脈壁硬化病変が相重なって脳・心血管病や腎臓病の発症に関与する（脳-心臓-腎臓-血管連関)。その病態を解明し，早期発見や治療法開発のための研究を行っている。

1） 足関節上腕血圧比(ABI)の新たな動脈スティフネスおよび臓器障害の指標としての可能性：

ABI は粥状動脈硬化による下肢動脈狭窄の指標だけでなく，動脈スティフネスや反射波の指標となり，高血圧や高血圧性臓器障害（脳-心臓-腎臓連関）の有用なマーカーであることを沖縄県の人間ドックデータベースを利用して明らかにしてきた。非高齢者（65 歳

未満）ではABIが動脈スティフネスのパラメーターと正相関すること，ABI 正常高値では蛋白尿の有病率が多いこと,ABI正常高値では脳血管障害(微小脳出血)の有病率が多いこと，などを国内外で学会発表し，国際誌に発表した。ABI と左室肥大の関連に関する研究も開始し，ABI 正常高値では左室肥大の有病率が多いことを明らかにし，国内外の学会で発表した（論文投稿中)。さらに，正常血圧者において，ABIが高いほど4 年後の高血圧新規発症が多く，若年者において ABIが高血圧新規発症の予測因子である可能性を明らかにし，国内・国際学会で発表し，国際誌に論文報告した。ABI の動脈スティフネスおよび臓器障害の新たな指標としての可能性をまとめた本研究の成果を，国際学会の招待講演で発表した(Pulse of Asia,2018年)。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。

疫学的研究で得られた治験をもとに，臨床研究を開始した。65歳未満の非高齢者では，ABIが高いほど腎生検組織における小動脈硬化病変が重症化することを明らかにし，国内・国際学会で発表した（論文投稿中)。

2) 肥満関連指標と動脈スティフネスの関連に関する疫学研究：

沖縄県における健康・長寿復活には肥満率の改善は喫緊の課題である。Body mass index (BMI)で評価すると，軽度肥満群のほうが生命予後が良いという「肥満パラドックス」の現象が指摘されており，単なる体重過剰だけでなく肥満の質が重要と考えられている。肥満の質を異なる３つの指標（BMI，腹囲，内臓脂肪面積）で評価し，血圧および動脈スティフネスに与える影響を調べる研究を開始し，国内外の学会で発表した。

3) 新たな動脈スティフネス指標の臨床評価研究:

新たな血管機能の指標である AVI(arterial velocity pulse index)と API(arterial pressure volume index)の中心血圧および四肢血圧との関連を調べる臨床研究を，心疾患患者と透析患者を対象として行っている。

4) 脈波解析の臨床評価：

外来および入院患者を対象として脈波解析を行い，中心血圧，大動脈PWV，Augmentation indexなど反射波指標を同時に測定し，その有用性の検討を開始した。

5) 食事(塩分摂取，カリウム摂取)と動脈スティフネスおよび臓器障害に関する疫学調査:

食事(塩分･カリウム摂取)は血圧上昇と強い関連がある。食事介入研究を長期間継続することは極めて困難であるため,lifelongな特殊な食習慣を有する地域の疫学研究を開始した。極端な減塩・高カリウム食スタイルを現代も維持している未開地域では，加齢に伴う血圧上昇がないことが以前の研究で報告されていた。そのような「塩なし文化地域」における血圧や動脈スティフネスなど中心血行動態の加齢変化を明らかにすることを目的として 2014 年に現地調査（インドネシア・パプア州）を行った。社会のグローバル化に伴い食習慣が変化し，その結果，体重や塩分摂取量が増えてきていることがわかった。しかし，現在でも収縮期血圧の加齢変化がないにもかかわらず，動脈スティフネスの指標であるbaPWVが加齢に伴い上昇していることがわかった。「動脈スティフネスが進行しても必ずしも高血圧を発症するのではない」という新しい知見を見出し，国内・国際学会で発表し，国際誌に論文報告した。本研究は2015年欧州心臓病学会(ESC)でベストポスター賞を受賞した。

2017 年に再度現地調査を行なった。2014 年に実施した食事調査や中心血行動態の評価以外に心臓超音波検査を実施した。左室収縮能，拡張能，左室肥大の加齢変化，動脈スティフネスや反射波指標，中心血圧との関連を解析し，左室-血管連関の病態解明を目的とした研究を開始した。本研究は京都大学東南アジア研究所，高知大学，小倉記念病院，インドネシア共和国チェンデラワシ大学との共同研究である。

6) 認知機能と動脈スティフネスおよび粥状動脈硬化との関連調査：

沖縄県北部地域（国頭村）在住者と米国ハワイ州オアフ島在住の沖縄県出身者および沖縄県系日系人（Uchinanchu）の認知機能と動脈硬化関連指標との関連を調べ，先天的要因（アポリポ蛋白 E 遺伝子など）

と後天的要因（食習慣、運動習慣，社会活動など）による影響を解析する共同研究を進めている。本研究は，名桜大学，琉球大学，ハワイ大学のコンソーシアム協定に基づく連携，国立病院機構沖縄病院との共同研究である。

⑦臓器障害の指標としての四肢血圧差：

血圧は粥状動脈硬化による動脈狭窄の指標となり，上腕血圧の左右差がバイオマーカーとして有用であることが示されている。しかし，四肢血圧差（上腕血圧左右差，下肢血圧左右差，ABI 左右差）に関しては，まだ明らかではないため人間ドックのデータベースを利用した解析を進めている。

⑧慢性炎症と心血管病、慢性腎臓病発症の関連:

豊見城中央病院の関節リウマチの患者のコホートを作成し，慢性腎臓病合併の実態に関する横断研究と慢性腎臓病発症，進展，心血管合併症発症，それぞれの発症率と関連する因子を検討し CKD 発症との関連に関して英文誌に報告した(Kochi M, Kohagura K et al, J of Cardio12018)。本研究は豊見城中央病院との共同研究である。

⑨腎内小細動脈病変と大動脈スティフネスとの関連と臨床的意義：

動脈スティフネスと腎内小細動脈病変との関連及び腎障害進展における両者合併の意義に関して検討を進め国内外の学会で発表し現在，論文を準備中である

⑩糸球体密度に関連する因子の検討：

腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密度に関連する因子について当科の腎生検例を用いて検討を進めている。

⑪IgA 腎症の早期診断バイオマーカーの有用性に関する研究：

糖鎖異常 IgA とそれに対する抗体が IgA 腎症早期診断のためのバイマーカーとして有用である可能性を順天堂大学が明らかにしてきた。さらに実臨床における有用性を検討する目的で AMED の予算を用いて検証事業が行われている。当科も研究協力者として沖縄県内の症例を登録し，追跡調査を行っている。

⑫糖尿病性腎症と腎硬化症の病理所見と予後との関連：

金沢大学を中心に全国の主要施設の腎生検例を登録し AMED 関連の研究として進行中である。当科も共同研究者として研究に参加し,英文誌 3 社に報告した。（Clin Exp Nephrol 2018,Clin Exp Nephrol 201,Nephrol Dial Transplant 2017)。現在，腎硬化症のデータベースを用いて腎硬化症における肥満合併と血液依存性腎障害の関連について検討し現在，論文投稿中である。

⑬南城市における CKD 重症化予防事業の検証：

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業が南部医師会の協力の下行っている。地域レベルの重症化予防事業の有効性や課題について本事業を通じて検討していく予定である。

⑭老健施設入所者における低 Na 血症と予後：

老健施設入所者で低 Na 血症を呈する患者の生命予後が不良であることを見出し，英文誌に報告した。(Naka T, Kohagura K et al. Clin Exp Nephrol 2018)

⑮IgA 腎症に対する扁摘パルス療法に対する ARB 早期併用の寛解に及ぼす影響

我々が以前に行った CAST IgA study の結果を英文誌に報告した(Kohagura K et al, Kidney Blood Press Res. 2018)

⑯タブレット端末を用いた CKD 患者の個別化治療支援システム構築に関する産学連携事業

ベンチャー起業と CKD 患者の個別化治療支援するタブレット端末を用いたシステム開発を

行った。本研究は沖縄県の平成 29 年度　沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業の委託研究として採択された。

⑰腹膜透析カテーテルの接合不良に関する検討

皮膚科外用薬による接合不良発症に関してテルモと共同で実験を行い，外用薬の種類と発症リスクの違いや予防策に関して検討を行った。論文化して報告した。

⑱腎内細動脈病変，糸球体腫大に関連する因子及び臨床的意義に関する研究：

高尿酸血症が腎細動脈硝子化病変に関連して高血圧性腎障害の susceptibility に関連する事を英文誌に報告した (Kohagura K et al, Am J Hypertens 2018)。さらに糸球体腫大に関連する因子の検討や動脈スティフネスとの interaction について検討し腎臓学会や高血圧学会で発表した。

⑲一般住民における高血圧と高尿酸血症の意義：

腎生検症例で高尿酸血症が血圧依存性の腎障害増悪に関連している事を報告した。これを踏まえ一般住民における血圧レベルと蛋白尿の関連に対する高尿酸血症合併の影響について現在，検討を進めている。

【循環器･心臓リハビリテーション部門】

虚血性心疾患，重症心不全，大動脈弁狭窄症，肺高血圧症における研究をすすめている。なかでも血管内皮機能や酸化ストレス，心血管リハビリをキーワードに研究を展開している。全国レベルで行われている大規模臨床試験にも積極的に参加し，レジストリー型臨床研究基盤を CRC の協力を得て構築中である。また，沖縄県を対象とした疫学研究や沖縄特有の疾患に関しての遺伝子解析にも取り組んでいる。当院では，植え込み型左室補助人工心臓(LVAD)や経カテーテル大動脈弁留置術(TAVI)，バルーン肺動脈形成術(BPA)，経カテーテル人工弁周囲逆流閉鎖術といった治療を行っており，今後もこれらに関連した研究をすすめていく予定である。

－臨床研究－

① 虚血性心疾患関連

1) 虚血性心疾患患者及び末梢動脈患者の運動習慣，食生活の研究

2) 模擬冠動脈病変(琉大モデル)による冠動脈治療デバイスに関しての実験的研究

3) 沖縄県の慢性冠動脈疾患患者におけるクロピドグレルからプラスグレルへの変更後の血小板凝集能に及ぼす検討（CHIMU study）

4) 沖縄県と北九州市の冠動脈疾患の EPA/AA 比と予後の比較に関する研究

5) 心血管イベントのバイオマーカとしてのアキレス腱肥厚の有用性に関する横断研究

6) 血管疾患および心臓疾患の診断評価のための自動画像処理システム

② 心不全、心臓リハビリテーション関連

1) 心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行に関連する因子の検討

2) 遺伝性心血管疾患の感受性遺伝子解析研究（全国多施設共同研究）

3) 心サルコイドーシスにおける多施設後向きレジストリー研究

4) 高齢心不全患者における身体的・社会的フレイルに関する疫学・予後調査（多施設前向きコホート研究）

③ 大動脈弁狭窄症，カテーテル治療関連

1) 重症大動脈弁狭窄症患者の予後に関する前向き研究(沖縄県：AS レジストリー)

2) 経カテーテル的大動脈弁置換術前後における非侵襲的脈波指標（AVI）と左室大動脈弁圧較差の変化との比較

3) ハイリスク症候性人工弁周囲逆流に対して経カテーテル逆流閉鎖術を施行した症例の予後調査のための前向きレジストリ研究（全国他施設研究：RESEALD Registry）

4) 超音波腎デナベーションシステムを用いた治療抵抗性高血圧を対象とした臨床試験

④ 不整脈関連

1) 非弁膜症性心房細動を有する後期高齢患者を対象とした前向き観察研究（全国多施設共同研究：ANAFIE REGISTRY）

⑤ 肺高血圧症

1) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) を対象としたセレキシパグの有効性及び安全性の検証試験

（第三相）

2)　CTEPH レジストリー：慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する多施設共同レジストリー研究

3)　BPA レジストリー:慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する baloon pulmonary angioplasty (BPA)の有効性と安全性に関するレジストリー

－疫学研究－

⑥　重症大動脈弁狭窄症患者の予後に関する前向き研究(沖縄県：AS レジストリー)

⑦　高齢心不全患者における身体的・社会的フレイルに関する疫学・予後調査（多施設前向きコホート研究）

⑧　沖縄の心房細動患者の予後に関する研究

⑨　沖縄県宮古地域における循環器疾患発症調査

⑩　レセプト及び DPC データを用いた心疾患における医療の質に関する研究

－ヒトゲノム・遺伝子解析－

家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever：FMF）における遺伝子解析ならびに遺伝子診断研究

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

家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多くみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが，近年，原因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患であるために遺伝子解析の報告が少ないが，当院での症例をはじめとして，他施設からの依頼も合わせて解析を行なっている。

【神経部門】

脳血管障害および神経変性疾患について積極的に診療を行っている。また，県内の神経内科，精神科および脳神経外科医と協力し，脳卒中地域連携や認知症の臨床研究･一般への啓蒙活動などへ取り組んでいる。

①頸動脈超音波検査および大動脈脈波速度:

脳卒中患者を対象に脳血管障害と頸動脈雑音，頚動脈狭窄，大動脈脈波速度との相関について研究を引き続き進めている。崎間は左椎骨動脈波形が左鎖骨下動脈狭窄度と関連することを見出し，その関連性を分類化し論文としてまとめ，報告した。また，比較的新しい超音波検査技法として micro convex probe を用いた経口腔頸部血管超音波検査法について報告した。

②脳卒中地域連携および発症登録事業:

近年，全国各地で脳卒中における地域連携の取り組みが進められている。沖縄県においても中部保健医療圏に続き，南部保健医療圏で地域連携の取り組みが開始され，現在では北部保険医療圏や離島にまで拡大している。伊佐および渡嘉敷が沖縄県医師会を中心としたおきなわ脳卒中地域連携委員会のメンバーとしてシステム作りに参画した。2011 年度以降は毎年度,「おきなわ脳卒中地域連携パス」の脳卒中急性期のデータについて分析し，県医学会総会で報告している。データ解析は開始時は伊佐が担当し、2014 年度からは崎間が引継ぎ継続している。2011 年度分、2014 年度分は県医学会誌へ投稿し掲載されている。おきなわ脳卒中地域連携委員会は沖縄県の脳卒中の現状を明らかにしその予防に役立てる事を目的に，2018 年度から連携パスのデータ解析に加えて県内 DPC 病院のデータを全施設より承諾を得て活用している。その結果から沖縄県では脳出血が全国に比べて多く，男性の 50 代から 60 代の働き盛り世代で特に目立っていることが明らかになった。脳出血の大きな原因である高血圧対策が今後重要である。この結果を一般市民への脳卒中予防啓発活動に役立てていく。

③認知症:

高齢化社会における社会的問題点のひとつに認知症老人の増加が挙げられる。認知症の早期発見，治療および対策が求められている。琉球大学医学部附属病院は沖縄県における基幹型の認知症疾患医療センターに指定されており，診断や治療に関して当科も協力態勢を取っている．認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病の治療薬として，ドネペジルに加え，ガランタミン，リバスチグミン，メマンチンが日常臨床で使用可能となった。治療を開始した症例について，治

療効果の予測および判定の一手法として治療前後における MRI による volumetry 法(VSRAD)や脳血流シンチグラム(ECD-SPECT)を施行し，評価を進めている。

④HTLV-1 関連脊髄症：

沖縄・九州地方に多い HTLV-1 関連脊髄症に対する治療法はその希少性から治療方針が確立されていなかったが，ステロイドおよび成人 T リンパ球性白血病の治療薬であるモガムリズマブによる治療効果および安全性を評価するための多施設共同研究に参加している。

⑤脳脊髄液漏出症：

脳脊髄液漏出症の診断を当科で行った症例が蓄積されつつあり，有効な診断方法の検討を行っている。

⑥ボツリヌス治療：

ボツリヌス治療が眼瞼痙攣･片側顔面痙攣･痙性斜頸に加え，上下肢痙縮に対する保険適用が拡大された。ボツリヌス治療の対象となる痙縮の原因疾患は脳卒中後遺症が多いが，神経変性疾患でも痙縮に対するボツリヌス治療が有効となる場合が有り，今後もボツリヌス治療を継続して行い臨床的評価を進めていく。

－疫学研究－

⑦宜野湾市高齢者研究

2007 年と 2011 年の先行研究の参加者を含めて，対象を 80 歳以上の地域（宜野湾市）在住高齢者として，継続的に調査を行い，認知機能維持にどのような因子が関与するか検討している。

身体計測（身長，体重，血圧，血管内皮機能），歩行テスト，既往歴と現病歴，ADL，IADL，生活習慣（趣味，身体的活動，喫煙，飲酒，睡眠 ），認知機能評価：Mini-Mental State Examination (MMSE)，MOCA 日本語版，老年期うつ病評価尺度（GDS），栄養摂取量調査（BDH−Q），血液検査（血算，血糖，HbA1c，ω-3 系脂肪酸，血管内皮前駆細胞数），頭部 MRI（機能的磁気共鳴法(fMRI)や拡散テンソル画像法(DTI)を含む）などを評価し，沖縄県の健康長寿の要因を探求している。これまでに認知機能と ω-3 脂肪酸との関連（Nishihira J et al. J Alzheimers Dis.2016）や血中 Cu や HbA1c と大脳履灰白質容積の減少との関連（Lisa S et al. J Alzheimers Dis.2018）を見出し発表した。現在も引き続き，認知機能と各血管機能指標との相関，さらに認知機能と各種バイオマーカーとの相関を検討している。

2. 実験的研究

生化学，病理学，細胞生物学，分子生物学など複数の手法を使い，多方面から，高血圧，心臓疾患，腎臓疾患の病態とその関連因子の研究を行っている。実験結果が臨床に結びつくような方向性で実験を行っている。

1) 中枢性循環調節に関する研究:

AngⅡ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 AngⅡ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いだし国内国際学会で発表した。また，骨髄由来細胞脳室内移植の効果に関連し，脳室内マクロファージが脳内への炎症の増幅波及に重要な役割を担っているという仮説で解析を進めている。

アミノペプチダーゼ A（APA）はペプチド鎖 N 末端の酸性アミノ酸を切断する酵素で Ang II の分解酵素として知られている。高血圧動物の脳内で APA が増加していることより脳内 APA の循環調節作用について検討を進めている。外因性の APA の脳室内投与が血圧を上昇させ，アンジオテンシン受容体拮抗薬の前投与でその作用の一部が抑制されることを見出し論文発表した。

高血圧自然発症ラットの血管運動中枢である吻側延髄腹外側野において，交感神経活動および血圧調節に対するα2/I1 イミダゾリン受容体の反応性が亢進していることを見出し論文発表した。

2)肺高血圧モデル動物における細胞治療:

琉球大学第一内科との共同研究である。モノクロタリン誘導肺障害ラットへの自家骨髄由来細胞の経気道移植は血管壁肥厚と炎症細胞浸潤を抑制することを見出した，その機序に骨髄由来細胞移植に伴うマクロファージの M2 転化が関与する可能性を確認した。論文発表を行った。

B. 研究業績

著書

BI18001:

BD18001: 崎間 敦,仲田 清剛,大屋 祐輔:随時尿法と塩分チェックシートを活用した減塩指導の短期効果に関する前向き研究. 血圧 25 巻 12 号：Page850-854,2018

原著

OI18001: Ishida A, Fujisawa M, Garcia del Saz E, Okumiya K, Kimura Y, Ida Bagus Manuaba I, Kareth MF, Rantetampang AL, Ohya Y, Matsubayashi K. Arterial stiffness, but not systolic blood pressure, increases with age in native Papuan populations. Hypertens. Res. 2018;41:539-546, doi:10.1038/s41440-018-0047-z

OI18002: Yamazato M, Ishida A, Yamazato Y, Nakamura T, and Ohya Y. Intracerebroventricular administration of bone marrow-derived cells attenuates angiotensin II-initiated neurogenic hypertension in rats. Hypertens. Res. 2018; 10.1038/s41440-018-0088-3

OD18001:

症例報告

CI18001:

CD18001: 友寄龍太,國場和仁,崎間洋邦,山城貴之,普久原朝規,宮城朋,波平幸裕,城間加奈子,石原聡,大屋祐輔:Calcified cerebral emboil と診断した脳梗塞の 2 例. Neurosonology31 巻 2 号:Page47-50

総説

RD18001: 長浜一史,大屋祐輔：【家庭血圧に基づく高血圧管理-近未来の最新高血圧診療へ】 コントロール不良　早朝高血圧への対処. カレントテラピー36 巻 1 号：Page65-70,2018

RD18002: 東上里 康司,塩田 和誉,大屋 祐輔：【ICT を活用した循環器遠隔医療の最前線】 ICT を活用した離島住民の健康管理. 循環器内科 83 巻 2 号：Page155-160,2018

RD18003: 山城 貴之,矢坂 正弘,大屋 祐輔,岡田 靖：【心房細動包囲網「新しいデバイス」】 Reveal LINQ と WATCHMAN. 脳梗塞と心房細動 5 巻 1 号：Page9-14,2018

RD18004: 座間味 亮, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔：【疾患・病態を理解する-尿沈渣レファレンスブック】腎疾患-疾患の解説 溶連菌感染後糸球体腎炎. 臨床検査 62 巻 4 号：Page470-471,2018

RD18005: 宮城 剛志,古波蔵 健太郎,大屋 祐輔：【疾患・病態を理解する-尿沈渣レファレンスブック】腎疾患-疾患の解説 溶連菌感染後糸球体腎炎. 臨床検査 62 巻 4 号：Page 472-473,2018

RD18006: 大屋 祐輔,崎間 敦：【高血圧治療ガイドライン改訂に向けた課題】 SPRINT 試験結果も踏まえた降圧目標値設定上の課題. 血圧 25 巻 6 号：Page433-438,2018

RD18007: 中村 卓人,山里 正演,大屋 祐輔：高血圧の最新診断・治療-ガイドラインから個別予見医療へ-】 高血圧の治療　治療抵抗性高血圧. 日本臨床 76 巻 8 号：Page1455-1460,2018

RD18008: 座間味 亮,大屋 祐輔：【臨床シナリオに基づく外来診療スキルアップ～こんな外来患者さん、先生ならどうしますか?】高血圧　近医より二次性高血圧の除外を求められた高血圧初発患者. Heart View22 巻 12 号：Page263-267,2018

RD18009: 崎間 敦,大屋 祐輔：【健康寿命を延ばす予防活動】食育とソーシャルキャピタルを活用した健康づくり事業. 地域リハビリテーション 13 巻 9 号：Page656-660,2018

RD18010: 當間裕一郎,大屋祐輔. 最近の臨床試験(7)糖尿病治療薬 3)CANVAS 試験.日本臨床増刊号 77 巻 増刊号 1 号 心不全（第 2 版） 最新の基礎・臨床研究の進歩. 141-147.2019

RI18001:

国際学会発表

PI18001: Hiroki Ijyu, Masashi Iwabuchi. : A comparison of the stent crossability: An in vitro performance test using diffuse calcified vessel models. EUROPCR 2018,パリ,2018

PI18002: Hidekazu Ikemiyagi, Masashi Iwabuchi. : Whici DES is the most appropriate for calcified lession ?Insights from experimental study. EUROPCR 2018,パリ,2018

PI18003: Akio Ishida : Association between High Normal Ankle-brachial Index and Incident Hypertension:The Okinawa Peripheral Arterial Disease Study (OPADS). HYPERTENSION BEIJING 2018,北京,2018

PI18004: Masanobu Yamazato : Deplation of Perivascular Macrophages in the Brain Attenuates Blood Pressure Elevation in Angiotensin ll-Sait Hypertensive Rats.
HYPERTENSION BEIJING 2018,北京,2018

PI18005: Yoshitsugu Sunagawa : Beneficial Effect of Adding Losartan to Fixed-dose of Losartan 50 Mg/Hydrochlorothiazide 12.5 Mg on Albuminuria and Uric Acid Metabolism in Hypertensive Patients. HYPERTENSION BEIJING 2018,北京,2018

PI18006: Akio Ishida : Ankle-brachial index (ABI)is a marker for both atherosclerosis and arteriosclerosis. Pulse of Asia2018,京都市,2018

PI18007: Akio Ishida. Ankle-brachial index (ABI) is a marker for both atherosclerosis and arteriosclerosis, Pulse of Asia 2018, 2018.5.19, Kyoto, Japan

PI18008: Ryo Zamami, Akio Ishida, Tsuyoshi Miyagi, Kentaro Kohagura, and Yusuke Ohya. A high normal ankle-brachial index is associated with renal small artery intimal thickness in chronic kidney disease, Pulse of Asia 2018, 2018.5.19, Kyoto, Japan.

PI18009: A. Isotani, M. Fujisawa, A. Ishida, E. Garcia Del Saz, M. Indrajaya, Y. Kimura, K. Okumiya, A.L. Rantetampang, M. Ferry Kareth, T. Wada, K. Ando, R. Sakamoto, K. Matsubayashi, Pure aging change of diastolic function of the heart, a report from New Guinea. EuroEcho-Imaging 2018.12.7, Milan, Italy.

PI18010: Tsutomu Kochinda, Masashi Iwabuchi. Comparison of Stent Apposition in the Experimental Vessel Model of the Calcified Lesion.TCT. San Diego. 2018

国内学会発表

PD18001: 永田春乃：急性HIV感染症による心拡大を認めたHIV関連心筋症の1例. 第320回　九州地方会,福岡市,2018.

PD18002: 岩淵成志：High Pressure Balloon,Increase the back up support force of 6Fr guiding catheter by extension catheter. WIC2018,ニセコ町,2018

PD18003: 山田義貴：脳塞栓症を発症した進行癌患者の頭部MRI拡散強調画像の検討. 第43回日本脳卒中学会学術集会,福岡市,2018

PD18004: 湧川林：レベチラセタム（イーケプラＲ）による薬剤性ＱＴ延長症候群と電解質異常によりＴｄＰが生じた 1 例. 第 322 回日本内科学会九州地方会,大分市,2018

PD18005: 大城菜々子：慢性腎臓病における加齢と腎小細動脈硬化症との関連. 第41回日本高血圧学会総会,旭川市,2018

PD18006: 山里正演：脳室内マクロファージの枯渇はアンジオテンシンⅡ持続投与食塩負荷ラットの血圧上昇を抑制する. 第41回日本高血圧学会総会,旭川市,2018

PD18007: 當銘 大吾郎,國場 和仁,宮城 朋,波平 幸裕,城間 加奈子,石原 聡,崎間 洋邦,大屋 祐輔：脳幹型可逆性白質脳症(PRES)を発症した透析患者の1例. 臨床神経学58巻1号：Page64,2018

PD18008: 山田 義貴,國場 和仁,赤嶺 博行,當銘 大吾郎,谷川 健祐,名嘉 太郎,宮城 朋,波平 幸裕,城間 加奈子,石原 聡,崎間 洋邦,大屋 祐輔：NSAIDs の関与が示唆された好酸球性髄膜炎の一例. 臨床神経学58巻5号：Page352,2018

PD18009: 金城 孝典,古波蔵 健太郎,中村 卓人,山里 正演,石田 明夫,大屋 祐輔：LDLアフェレーシス後の末梢静脈留置針穿刺部出血で止血困難に陥った一例. 日本透析医学会雑誌51巻Suppl.1：Page817,2018

PD18010: 谷川 健祐,波平 幸裕,當銘 大吾郎,赤嶺 博行,山田 義貴,宮城 朋,名嘉 太郎,城間 加奈子,國場 和仁,石原 聡,崎間 洋邦,大屋 祐輔,楠 進：重症咽頭-頸部-上腕型Guillain-Barre症候群の一例. 臨床神経学58巻8号：Page542,2018

PD18011: 池宮城 秀一,永田 春乃,呉屋 薫,潮平 朝洋,當間 裕一郎,岩淵 成志,大屋 祐輔：バルーン大動脈弁形成術施行後に二尖弁が判明し経カテーテル大動脈弁留置術を行った大動脈弁狭窄症の一例(英語). 日本心血管インターベンション治療学会抄録集 27回：Page MP097,2018

PD18012: 國場 和仁,崎間 洋邦,谷川 健祐,當銘 大吾郎,宮城 朋,山城 貴之,波平 幸裕,城間 加奈子,石原 聡,小山 寛文,與儀 彰,吉見 直己,大屋 祐輔：両側鎖骨下動脈の高度狭窄による椎骨脳底動脈系脳梗塞を発症した1剖検例. 臨床神経学58巻11号 Page713,2018

PD18013: 中村 卓人, 大屋 祐輔：Mineralocorticoid responsive hyponatrema of the elderly(MRHE)に対して甘草が有効であった1例. 日本老年医学会雑誌55巻4号：Page723-724,2018

PD18014: 谷川 健祐,國場 和仁,赤嶺 博行,當銘 大吾郎,山田 義貴,宮城 朋,名嘉 太郎,波平 幸裕,城間 加奈子,石原 聡,崎間 洋邦,大屋 祐輔：矢状断および冠状断併用による拡散強調画像(DWI)の併用が診断に有用であった急性期脳幹梗塞による眼球運動障害の1例. 日本老年医学会雑誌55巻4号：Page724-725,2018

PD18015: 大嶺 久美子,金城 孝典,砂川 祥頌,大城 菜々子,平良 浩菜,中村 卓人,座間味 亮,古波蔵 健太郎,大屋 祐輔：浸潤性乳管癌に併発した微小変化型ネフローゼ症候群の一例. 日本腎臓学会誌60巻6号：Page775,2018

PD18016: 平良 浩菜：内蔵脂肪型肥満と収縮期血圧および動脈スティクネスの関係.高血圧学会,旭川

PD18017: 平良 浩菜：骨粗鬆症合併血液透析患者に対するデノスマブ長期投与の有効性.透析学会

PD18018: 大嶺久美子：高齢者における腎代替療法選択の現状と腹膜透析予後.透析学会

PD18019: 大嶺久美子：腹膜透析・血液透析併用患者における抗HIV薬（ドルテグラビル、リルピビリン）の薬物動態解析.腹膜透析学会総会

PD18020: 池宮城秀一, 岩淵成志. Which drug-eluting stent is the most appropriate for calcified lesion? Insights from experimental study. 第82回日本循環器学会. 大阪. 2018

PD18021: 當間裕一郎. TAVI中のガイドワイヤーによる左室穿孔について. The 8th TREND Inter Conference. 福岡. 2019

PD18022: 池宮城秀一. A case of bicuspid aortic valve stenosis found after balloon aortic valvuloplasty and treated with Transcatheter aortic valve implantation. 第27回日本心血管インターベンション学会. 神戸. 2018

PD18023: 當間裕一郎, 岩淵成志. The analysis of pinhole rupture of non-compliant balloon; an in vitro study using calcified protrusion model. 第27回日本心血管インターベンション学会. 神戸. 2018

PD18024:　伊集広城，岩淵成志．びまん性石灰化病変モデルを用いたステント通過性の比較．第27回日本心血管インターベンション学会．神戸．2018

PD18025:　池宮城秀一．BPAを行うも肺高血圧の改善に乏しい中枢型CTEPHの一例．ARIA．福岡．2018

PD18026:

その他の刊行物

MD18001:　石田明夫：動脈の硬さと血圧の関係～血管を柔らかくすることは可能か？～　浦添市医師会報　77(3)，2018

消化器･腫瘍外科学講座（第一外科）

A.研究課題の概要

1.不可逆性肝疾患に対する肝移植の成績改善のための研究（上里安範，西巻正）

非代償性肝硬変や劇症肝不全などの不可逆性肝疾患に対し、肝移植は有効な治療であるが、1 年生存率は 85%程度であり、改善の余地がある。また、長期経過症例における免疫抑制療法についても確立されたものはなく、腎機能障害や発癌などが問題となっている。沖縄においても相当数の肝移植適応患者がいるが、現在まで他県に手術を依頼する状況が続いている。「沖縄で完結」を目標に琉球大学でも生体肝移植を導入するとともに、短期および長期成績改善のため、拒絶反応の制御・感染症予防・免疫寛容の導入などについての研究を進めていく。

2.膵癌の治療成績向上のための研究(上里安範,西巻正)

癌に対する治療成績が全体的に向上している現代においても、膵癌は根治切除後の 5 年生存率 20%程度と極めて予後不良な疾患である。成績改善のためには、早期発見と化学放射線療法を組み合わせた集学的治療が必要であるが、手術適応についても再考すべきであろう。膵癌の予後規定因子を過去の画像診断や切除症例の病理所見から解析し、最善の治療法と手術適応を明らかにする。

3.大腸癌肝転移に対する治療法についての研究（上里安範，西巻正）

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ールを確立する。

4. 肝胆膵領域の癌に対する低侵襲手術についての研究（上里安範，西巻正）

消化器外科領域において腹腔鏡やロボットを用いた低侵襲手術の発展はめざましいが、肝胆膵領域では消化管領域ほど確立されていないのが現状である。右葉切除や左葉切除などのいわゆる大肝切除も保険収載されたが、その効果や有用性についてはまだ明らかでない。進行癌に対する低侵襲手術はその後の補助療法導入のためにも有用である可能性があるがこれも十分なエビデンスがなく、肝胆膵領域癌の進行度に応じた低侵襲手術の適応を明らかにする。

5. 再発食道癌に対する DCS 療法の検討 （下地英明，西巻正，狩俣弘幸）

再発食道癌は，治癒困難で予後不良の癌の一つである。これまで，我々は進行食道癌の予後改善を目的に，集学的治療を行い，その有用性を報告してきた。一方，最近 JCOG9907 の結果より StageⅡ/Ⅲ食道癌に対する術前化学療法の有用性が明らかにされ，術前化学療法が食道癌の標準治療とされている。食道癌に対する化学療法としては，FP 療法や FAN 療法が代表的だが，いまだ効果の少ない症例も多く，最近三剤併用療法の効果が期待されている。これまで，我々は進行食道癌に対する，DCS(TS-1，DOC，CDDP)療法の有効性を報告してきた。現在，再発食道癌に対する DCS 療法の治療効果と安全性について検討中である。

6. 食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーに関する多施設共同観察研究(KSCC1307)（下地英明，西巻正，狩俣弘幸）

進行食道癌に対して down-staging 目的で術前化学療法，あるいは術前化学照射療法が施行されることが多いが，術前化学放射線療法は術後合併症発生のリスク因子となり，また術前放射線療法例では，さまざまな免疫パラメーターが低下するため，治療前の治療効果予測に基づく治療対象患者の選別が極めて重要であると考えられる。食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーを明らかにすべく，多施設共同観察研究として，九州消化器癌化学療法研究会(KSCC)の参加施設において，2000 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日に術前治療(化学放射線

療法，FP 療法，DCF 療法)後に食道切除術を施行した食道扁平上皮癌症例を対象に，術前治療前生検組織を用いて，抗 Rad51 抗体，抗 p53 抗体，抗 p21 抗体による免疫組織化学染色を行い，組織学的治療効果，臨床病理学的因子との関連を解析し，治療効果予測バイオマーカーとしての意義について検討する。現在試験終了し，本部で解析中である。

7. KSCC1501A 化学療法未治療の HER2 陰性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1 療法について検討する第Ⅱ相臨床試験(下地英明，西巻正，狩俣弘幸)

本邦においては 2014 年 9 月 5 日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり，日本胃癌学会のそのホームページで SOX 療法(オキサリプラチンの投与量 130mg/m^2)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^2 で，オキサリプラチンの投与量が 130mg/m^2 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^2 投与のオキサリプラチン+S-1(SOX)療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

8. KSCC1501B 化学療法未治療の HER2 陽性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法について検討する第Ⅱ相臨床試験(下地英明，西巻正，狩俣弘幸)

本邦においては 2014 年 9 月 5 日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり，日本胃癌学会のそのホームページで SOX 療法(オキサリプラチンの投与量 130mg/m^2)を治療の 1 レジメンと認めて掲載している。しかしながら，HER2 陽性胃癌に対する治療レジメンとして CapeOX+トラスツズマブ併用療法について海外からは報告されているが，SOX+トラスツズマブ併用療法に関しては本邦および海外からも報告がない。現在，化学療法未治療の HER2 陽性進行・再発胃癌を対象として，オキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

9. 機能温存直腸癌手術に関する研究(金城達也，西垣大志，西巻正)

下部直腸癌に対する手術は腫瘍が肛門に近い場合は腹会陰式直腸切断術の適応として肛門機能を廃絶する手術が行われてきた。しかし，昨今の直腸肛門機能および下部直腸癌の病態研究よりこれまでの癌の進展様式の実情が明らかになり，その結果，これまで腹会陰式直腸切断術の適応であった疾患が肛門機能を温存した手術でも十分治癒切除が可能である事が分かってきた。また，内肛門括約筋切除および結腸肛門吻合を中心とした手術技術の向上とあいまって根治性，安全性の確立がなされてきていた。下部直腸癌に対する肛門括約筋温存術は次第に広く普及しつつあり，専門施設ではもはや標準手術となりつつある。当初は内肛門括約筋を一部切除し，腫瘍切除する手技であったが，最近では内括約筋全切除，内肛門括約筋全切除+外肛門括約筋部分切除まで行われている。肛門機能温存手術ではどのように肛門機能を残せるのか，切除後残った括約筋の働きはどのように回復するのか，残存直腸肛門はどこまで排便機能を開腹・維持することが可能なのか，などについて，肛門内圧検査，肛門超音波検査および各種感覚検査を用いて検討する。尚，これまで当院には肛門超音波検査しかなかったが，新たに肛門内圧検査が施行可能となり，さらに質問票などをもちいて評価項目を増やし，詳細な肛門機能評価の検討を始めている。これまで 60 例余の症例に同手術を施行してきた結果，内括約筋全切除術での肛門機能温存は困難だが，部分切除術では大部分が良好に機能温存できることが分かってきた。また，部分的な外肛門括約筋合併切除も機能温存が可能であった。今後は QOL 評価を用いて研究を進める。

10. 直腸癌局所再発の診断と集学的治療と機能温存手術(金城達也，西垣大志，西巻正)

直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部(中心部)再発，側方再発，前方再発，後方再発に分類する事が出来る。中心部再発，前方再発，および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した場合は根治を目指した再切除術は困難であるが，後方再

発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治癒切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方切除術に仙骨合併切除を行うことで再発･高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また，前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが，泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応であった症例の合併切除を最小限にし，特に膀胱機能を温存する方法について検討している。また，根治不能直腸癌局所再発例を詳細に検討し放射線化学療法，重粒子線治療を含めた集学的治療の可能性を検討している。

11. 腹腔鏡補助下大腸切除術(金城達也，西垣大志，西巻正)

内視鏡下手術は胆嚢摘出術に始まり大腸･胃の手術まで適応範囲が拡大してきている。術創が小さい事の利点は美容的な意義から術後回復期間の短縮と晩期合併症の改善まで見込める可能性があると思われるが，その安全性および長期予後，医療経済面でのメリットが実際にあるかどうかまだ十分に検討されていない。腹膜飜転部までは漿膜下浸潤までの N1 までの症例を対象に,腹膜飜転部以下では固有筋層まで,cN０(臨床病期でリンパ節転移なし)の症例を対象に腹腔鏡の安全性，長期予後，医療経済における有用性を検討した。結果，開腹手術より時間を要するが，出血量が少ない手術であり，短期成績ではあるが腫瘍学的にも問題がない治療法と考えられた。現在，隣接臓器浸潤がん以外を全て適応症例とし下部直腸癌まで適応を拡げて検討をすすめている。

12. JFMC50-1701-C6 ロンサーフ（TFTD）使用症例の後ろ向き観察（コホート）研究 （金城達也，西垣大志，西巻正）

2014年7月1日より2016年9月30日の間に切除不能大腸癌に対してTFTD単独治療が開始された症例（一次登録）のうち，的確基準に合致する解析対象症例（二次登録）に対してTFTDの治療中止理由を後ろ向きコホート研究により調査する。TFTDのそれぞれの中止理由による全生存期間の違いを比較する。TFTDは切除不能・進行大腸癌における化学療法の三次治療として施行される。RECOURSE試験においてプラセボ群と比較した予後延長効果が示されているがその治療効果は画像診断としてRECIST基準に基づき治療判定がなされている。しかし実臨床における三次治療は腫瘍縮小効果ではなく，患者状態（QOL）の維持を目的として実施されることが多いため，治療中止や変更のタイミングを決定することが難しく様々な臨床的判断でなされる現状がある。本試験では実臨床下におけるTFTDの中止理由(RECIST PD, RECIST PD以降の画像における腫瘍増悪，Clinical PD，有害事象，その他)を後ろ向きコホート研究により調査し，どのような症例がTFTDにより長期生存が得ることができているのかを明らかにする。現在，この臨床試験に参加中である。

13. 後期高齢者低位直腸癌（高リスク pT1,低リスク pT2）に対する準標準的治療を評価する多施設共同前向き観察研究(金城達也，西垣大志，西巻正)

局所切除で一括切除かつ側方・垂直断端陰性であった後期高齢者の早期低位直腸癌（高リスク pT1 癌および低リスク pT2 癌）に対して、標準治療である追加外科手術を行わないことの有効性、妥当性を評価する。本試験で選択されうる治療は標準治療も含め、非高齢者においては安全性が確立されており、高齢者に対しても日常臨床で行なわれている治療である。QOL を保ちながら一定の生存期間も獲得することを目指していくという点において、今後の高齢者医療のあり方に一石を投じるものであり、根治性と QOL の両立や、高齢者の余生の生き方などの様々なニーズに対して、その治療成績を提示するということは意義が深い。また

標準治療の「オプション」として非後期高齢者にも新たな治療選択肢を確立するきっかけにもなりうる。現在，この臨床試験に参加中である。

14. 悪性腫瘍を対象としたリキッドバイオプシーの意義に関する探索的研究(金城達也，西垣大志，西巻正)

本研究では、がん患者血液中に存在する微量ながん細胞由来 cfDNA(circulating tumor DNA; ctDNA)の検出などにより得られる患者ゲノム情報を利用することで、がん再発の早期発見、遺伝子変異情報に応じた適切な治療薬選択、治療効果のモニタリングなどの臨床的実用性につながるかどうかを探索する。通常の組織生検では、腫瘍全体のごく一部分の組織からの情報しか得ることができないだけでなく、転移再発巣などから繰り返し組織を採取することは、現実的に困難な場合も少なくない。また、画像診断や既存の腫瘍マーカーを利用したがんの早期発見や再発診断では、根治治療を目指した早期（再発）発見は困難となることが少なくない。血中等に存在する ctDNA を利用するリキッドバイオプシー技術は、通常のバイオプシー（組織生検）に比べると、圧倒的に生体侵襲性が低いだけではなく、がん組織の一部ではなく全体のゲノム情報を取得することが可能である。さらに、画像診断、腫瘍マーカーなどによる通常の血液学的診断よりも、より早期にがんの質的、量的診断が可能となり、遺伝子変異情報などを指標とした効果的ながん治療が実現可能になるものと期待されている。現在，この臨床試験に参加中である。

15. 肥満大腸癌患者に対する腹腔鏡下手術の腫瘍学的安全性を評価する後ろ向き試験(金城達也，西垣大志，西巻正)

本研究では、肥満患者に対する腹腔鏡下手術の短期、及び長期成績について後ろ向きにデータ解析を行い、肥満患者に対する腹腔鏡下手術の腫瘍学的安全性について検討する。腹腔鏡下手術は低侵襲手術として肥満者に対しても日常診療では安全に施行されている手術手技である。海外では BMI30(kg/m2)以上の肥満患者、非肥満患者で比較した短期・長期成績では有意差を認めなった。本邦では行われた JCOG0404（進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験）では、サブグループ解析にて、肥満患者（BMI25（kg/㎡）以上）に対する腹腔鏡群が開腹群に比べて有意に予後不良であることが示された。しかし、高度肥満患者（BMI30（kg/㎡）以上）はほとんど存在しなかったこと、不十分な症例数により再発形式等の詳細な検討が行えなかった。そのため本研究で大腸癌患者に対する腹腔鏡下手術の短期・長期成績を評価することにより腫瘍学的安全性が示すことは十分に意義があることであると考えられる。現在，この臨床試験に参加中である。

16. 腹腔鏡下直腸癌手術後の縫合不全予防に対する近赤外光観察を用いた腸管血流評価の有効性に関するランダム化比較試験(金城達也，西垣大志，西巻正)

Indocyanine green（ICG）を用いた近赤外光観察による血流評価は直腸癌に対する括約筋温存手術における縫合不全予防として有効性を検証する 。以前行われた DS study study での縫合不全率が 15。9%(Grade A まで含む） 、NCD の縫合不全率が 10%（Clinical Clinical な縫合不全)、血流評価による追加切除率が 6%の切除率となっており、6%程度予防できると考えられる。現在，この臨床試験への参加準備中である。

17. 肛門管癌の病態解明と Staging に関する研究 （金城達也，西垣大志，西巻正）

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。

18. バイオチップを用いた大腸癌超早期診断法の確立（金城達也，西垣大志，西巻正）

本研究は銀ナノ錯体(nanoscale hexagonal colums)を搭載したバイオチップを使用した患者血清を用いた大腸癌の早期診断法の確立が目的である。①大腸癌においてバイオチップを用いて患者血清の大腸癌の早期迅速診断が可能である。②大腸癌においてバイオチップの結果と大腸癌の病期分類および臨床病理学的因子が相関する。これらを検証すべく，大腸癌において，原発巣切除前の末梢血血清にてバイオチップ検査法を確立する。本研究で使用するバイオチップでは少量サンプルで迅速かつ網羅的な血清スペクトラム解析を行うことが可能であり，大腸癌臨床病理学的因子，治療効果など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。

19. RAS 野生型進行大腸癌患者における FOLFOXIRI+セツキシマブと FOLFOXIRI＋ベバシズマブの最大腫瘍縮小率（DpR）を検討する無作為化第 II 相臨床試験（JACCRO CC-13）（金城達也，西垣大志，西巻正）

最近，GONO の行った FOLFOXIRI+（セツキシマブ，パニツムマブ）療法と FOLFOXIRI＋ベバシズマブ療法を比較したレトロスペクティブ解析研究において RAS/BRAF 野生型において 4 ヶ月時点での最大腫瘍縮小率（DpR）では 48.6%，37.8%と有意な差が得られ，８週時点における早期腫瘍縮小率（ETS）中央値でも 40.8%，26.4%と FOLFOXIRI+抗 EGFR 抗体療法が有意に優れていた. 生存期間の新しい Surrogate endpoint として ETS および DpR が適切である可能性を示唆する報告は，FIRE-3 試験以外に TRIBE 試験のサブグループ解析でも報告されており，さらに CRYSTAL 試験と OPUS 試験における，一次治療後の増悪生存期間（PPS）と DpR の影響について解析した報告では，DpR は PPS と相関し，OS と直接相関することが示されており，今後の前向き試験において検討していくことは科学的に興味が高い. これまでに FOLFOXIR I 療法をプラットフォームとして場合におけるセツキシマブとベバシズマブの比較検討はまだされて十分にされておらず，腫瘍縮小効果が高いセツキシマブを有力なオプションレジメンである FOLFOXIRI と併用した場合にベバシズマブよりも効果が優れるのかどうかを検証することは意義が高い.

20. FOLFOXIRI+BEV 治療 後の 切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療例に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討 臨床第Ⅱ相試験（KSCC1901）（金城達也，西垣大志，西巻正）

大腸癌治療ガイドラインでは一次療法に FOLFOXIRI+bevacizumab 療法が掲載されている。しかし、本治療法を行った後の二次療法については明確な答えはない。

現在、二次療法の分子標的薬の選択は抗 VEGF 抗体が中心となる。TML 試験では Bevacizumab beyond progression (BBP)が証明された。また、RAISE 試験では抗 VEGF 抗体である Ramucirumab の FOLFIR 療法 I への上乗せ効果が証明された。されには、VELOUR 試験で、aflibercept の FOLFIRI 療法への上乗せ効果が証明された。それぞれ別の試験であるため、直接の比較はできないが、これら三剤の中で一番 response rate が高かったのは aflibercept であった。FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の二次療法として用いる抗 VEGF 抗体は aflibercept が適しているのではないか、と考える。本研究を行うことで、FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の後の二次治療に何を行えばいいのか、一つの回答が得られるのではないかと考える。本試験を行う意義としては FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の二次療法の明確な位置づけの証明ができるものと考える。

21. 沖縄県内における大腸がん手術検体での核酸保存状況の解析（金城達也，西巻正）

近年がん対策が推進されている中、がんゲノム医療はがん医療の充実において大きな役割を担っている。さらに

次世代ゲノムシークエンス等、ゲノム医療の新規技術は進歩しており、病理組織検体によるゲノム解析は必須である。そして、信頼しうるデータの蓄積のためにも、病理組織検体から抽出される核酸の整合性は以前よりはるかに重要になっている。2016 年には、日本病理学会からゲノム研究用病理組織検体取扱い規定が策定され、ゲノム等オミックス研究に適した質の高い病理組織検体を全国のバイオバンク等で充分数収集できるようにすることが求められている。一方で沖縄県内の施設においては、病理組織検体の採取・固定の条件に統一性がないのが現状である。　本研究により、沖縄県での大腸癌手術検体における核酸保存状況が明らかになり、今後、ゲノム医療を行う上での、適切な病理組織検体取り扱い手順が提示されると考えられる。

22. RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI＋ラムシルマブ併用療法の第Ⅱ相試験（JACCRO CC-16）（金城達也，西垣大志，西巻正）

RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌に対して本研究では一次治療で抗 EGFR 抗体薬併用療法を行い、不応または不耐となった症例および一次治療で抗 EGFR 抗体薬併用療法を受けた症例で ETS を得られなかった症例に対する二次治療としての FOLFIRI＋ラムシルマブ療法の有効性と安全性を探索する。さらに FOLFOXIRI 療法後の二次治療について前向きに検証した研究が少ないことから、一次治療で FOLFOXIRI＋抗 EGFR 抗体薬治療を実施した症例も対象とする。本研究を行うことで、世界で初めて一次治療で抗 EGFR 抗体薬後の二次治療での VEGF 阻害薬の治療効果が前向きに探索でき、さらに一次治療で FOLFOXIRI 療法を行った症例において二次治療でベバシズマブ以外の VEGF 阻害薬が有効であるかを探索できるとともに、イリノテカン再導入の意義を確認することができる。

23. 「RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI＋ラムシルマブ併用療法の第Ⅱ相試験（JACCRO CC-16）」におけるバイオマーカー研究（JACCRO CC-16AR）（金城達也，西垣大志，西巻正）

本研究では、JACCRO CC-16 試験に登録された症例を対象として、RAISE 試験のバイオマ
ーカー研究で示された血中 VEGF-D タンパクをラムシルマブの効果予測因子として再評価し、
血液生検・ctDNA 解析など用いてラムシルマブの新たなバイオマーカーを探索する。

24. 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，西垣大志，西巻正）

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。

25. 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,西垣大志,西巻正）

TaTME は直腸癌に対して会陰から直腸間膜剥離（TME：Total Mesorectal Excision）をおこなう手術手技である. TaTME は従来の腹腔鏡アプローチと比較し, TME の剥離面における腫瘍陽性率（CRM：circumferential radial margin）が有意に優れていると報告されている. 完全 TME および CRM は直腸癌の局所再発に深く関与する因子であり，最近では腫瘍肛門側の TME 剥離は TaTME が優れていると報告されている. ほかにも従来法と比較し，周術期

合併症が有意に少ない，術後在院日数が少ない，開腹移行率が低い,術後排尿機能が良好などの報告がみられる．TaTME は特に男性狭骨盤症例や巨大腫瘍症例では有用性と報告されている．一方で従来法では認められなかった合併症で尿道損傷が報告されており，尿道近傍の剥離を要する括約筋間直腸切除（ISR）及び直腸切断（APR）症例では TaTME をおこなう際には十分な注意を要する．現在，欧州において従来の腹腔鏡アプローチ法と TaTME のランダム化比較試験が行われている（COLOR III 試験）．世界的にも術中および術後合併症が多く報告されており，近年では International TaTME Educational Collaborative Group で TaTME におけるトレーニングカリキュラムのコンセンサスミーティングが行われ，この術式を安全に広めるための教育システム整備が開始されている．本邦においては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．

26. 当科における原発不明乳がんへの取り組み （国仲弘一，藤澤重元，西巻正）

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。

27. 骨転移キャンサーボード （国仲弘一，藤澤重元，西巻正）

～病院，診療科を超えた固形がん骨転移への取り組み～

当科では消化器がん，乳がん，甲状腺がんを主に診療している。特に再発乳がんでは 65～80%に骨転移を合併すると言われ，実際乳がん担当医師は骨転移診療を多く経験している。その中で，bone modifying agents を使用していてもマネジメントに難渋する症例を多く経験する。そこで我々は，沖縄県内の複数の施設より複数の診療科の医師が参加し，固形がん骨転移のマネジメントを学ぶ目的で，2013 年 11 月に骨転移カンファレンスを開催した。そこでは，まず放射線科医師が骨転移の診断に関して，また筆者が bone modifying agents の変遷についての総論を提示した。次いで消化器外科･泌尿器科･整形外科･呼吸器内科医師より各科で扱っている固形がん骨転移に関するエビデンス及び実際の診療各論が示された。固形がん骨転移という一つのテーマを通して各科の診療内容に接するのは大変興味深いものであり，また施設･診療科を超えた医師同士の結びつきが生まれた。その後会の名称を骨転移キャンサーボードと改め，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，またキャンサ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。

28. 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 （国仲弘一，藤澤重元，西巻正）

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。

29. 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，西巻正）

小児外科分野において，最も多い疾患が鼠径ヘルニアである。その術式は長期間にわたり，完成された方法であり何十年も変わらずに行われてきた。近年腹腔鏡手術が様々な手術に用いられるようになり，小児鼠径ヘルニアに対して経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術が開発された。まだ全国的に標準治療までは至っていないが，従来の術式(従来法)と比べ，片側性の場合，対側の内鼠径輪も同時に確認することが可能であり，術後に対側が発症するのを予防することが可能などの有効性が考えられる。両側生の場合にも同じ手術を二回繰り返す従来の手術に比べると明らかに短時間で手術を行うことが可能です。また従来法では鼠径管を開放し，鼠径管内の精索から，精管や精巣動静脈，更にヘルニア嚢の剥離が必要であり，鼠径管の構造を破壊するが，LPEC法では，特殊な専用の針を用いることで，鼠径管の構造を壊すことなくヘルニア嚢の結紮が可能と考えられる。このことから鼠径管の構造を壊すことで生じる患側精巣の萎縮や挙上などの合併症に関して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。

30. 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，西巻正）

消化管間質腫瘍(GIST)は，成人発症例に関しては遺伝子レベルまで研究されてきており，遺伝子変位と化学療法の有効性との関係まで解ってきているが，小児発症例に関してはよく知られていない。成人例と性質が異なっていることは言われており，その病態解明には一例一例が重要であり，それぞれ遺伝子変位まで検索し，更に小児GIST術後再発症例に対する化学療法の有効性に関しても検討する。

31. 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，西巻正）

中心静脈カテーテル挿入法は，その安全性の向上のため，成人･小児を問わず，様々な工夫が各施設でなされている。近年超音波ガイド下にカテーテル挿入の試みが再度注目されてきている。成人の中心静脈カテーテル挿入術に超音波ガイド下に行う方法が施行され，その安全性に関して良好な報告がなされるようになっている。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。

32. 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，西巻正）

先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの，その治療は術前の呼吸･循環管理に終止する。即ち，より安全で効果的な全身管理ののち根治手術に導入し，さらに術後の合併症をおこさずに管理を続けることが肝要である。重症の先天性横隔膜ヘルニアに対するECMOの適応，効果は一定のコンセンサスを得ているが，最重症症例に対してはたとえECMOを導入しても

その予後は悪い。しかし，近年全国的にECMOが必要な症例の減少が言われてきており，様々な呼吸循環管理が改善してきた結果と考えられている。当科では小児科と共同でECMO導入した重症例に対し，positioningやopen lung techniqueを用いた治療戦略を展開し，良好な成績をおさめている。当科でも近年ECMO導入が必要な症例は減少しており，横隔膜ヘルニアに対するECMOを含めた治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っていく。

33. 小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 と主要なシグナル伝達経路の標的分子としての評価 （平成 29 年度基盤研究(C)，課題番号 17K11512）（久田正昭，西巻正）

小児がんのうち悪性軟部腫瘍は予後不良で，特に胞巣型横紋筋肉腫の 5 年生存率は約 50%である。Forkhead box M1 （FOXM1） は Forkhead box family に属し，細胞周期を制御する転写因子として知られていたが，現在新たな治療標的として最も注目されている分子の一つである。FOXM1 は大多数の悪性腫瘍で発現を認め，細胞増殖や細胞分化，DNA 修復，組織の恒常性，血管新生，アポトーシスへの関与を通して，腫瘍の悪性化や薬剤感受性，転移，予後などとの相関が報告されている。2016 年 9 月までに小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 の研究報告は少なく，特に多数の臨床検体を用いた研究は近年の我々の研究報告以外に無い。この研究では，小児悪性軟部腫瘍(横紋筋肉腫および Ewing 肉腫，滑膜肉腫，悪性ラブドイド腫瘍)における FOXM1 と主要なシグナル伝達回路について解析し，組織亜型や予後などの臨床病理学的事項との相関について検討し，小児悪性軟部腫瘍における分子標的療法の標的としての可能性を検討する。

B. 研究業績

原著

OI18001: Hayasaka K, Ishida H, Kimura R, Nishimaki T: Spatial relationships of the bronchial arteries to the left recurrent laryngeal nerve in the sub-aortic arch area. Surg Today 48: 346-351, 2018. doi: 10.1007/s00595-017-1593-8.

症例報告

CD18001: 藤澤重元，堤綾乃，野村寛徳，照屋 淳，國仲弘一，西巻正: ペースメーカー留置側に発症した異時両側性乳癌の 1 例. Ryukyu Med.J.,37: 105-110, 2018.

CD18002: 西垣大志，金城達也，伊禮靖苗，西巻正: S 状結腸直腸間膜由来 solitary fibrous tumor の 1 例. 日外系連会誌 43: 229-234, 2018.

国際学会発表

PI18001: Shimoji H, Nishimaki T, Karimata H, Nakamura Y: Outcome of induction chemotherapy consisting of docetaxel, cisplatin,and S-1 (DCS) followed by esophagectomy for cT4 esophageal cancer in comparison with chemoradiotherapy. Annals of Oncology, 29(suppl 9): mdy432.039 2018. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy432.039

国内学会発表

PD18001: 上里安範、白石祐之、尾下陽大、高橋遼、西巻正: ICG 蛍光法による術中ナビゲーションを用いて腹腔鏡補助下肝右葉切除術を施工した一例. 第 39 回九州肝臓外科研究会学術集会　プログラム・抄録集 14, 2018.

PD18002: 白石祐之、上里安範、尾下陽大、高橋　遼、西巻正. 腹腔鏡下肝切除手技の標準化に関する提言. 第 39 回九州肝臓外科研究会学術集会　プログラム・抄録集 19, 2018.

PD18003: 藤澤重元、國仲弘一、西巻正: 左乳癌術後 35 年目に局所晩期再発をきたした 1 例. 第 15 回日本乳癌学会九州地方会プログラム・抄録集　46, 2018.

PD18004: Karimata H, Nakamura Y, Shimoji H, Nishimaki T: The treatment for gastric cancer with peritoneal dissemination -especially compared with DCS regimen. Gastric Cancer 第 90 回日本胃癌学会総会記事　396, 2018.

PD18005: 田嶋公紀、金城達也、伊禮靖苗、上里安範、西巻正: 術前診断した PTP(Press Through Package) 誤飲による小腸閉塞に対し腹腔鏡手術を施工した 1 例. 日腹部救急医会誌 38: 408, 2018.

PD18006: 上原拓明、金城達也、伊禮靖苗、西巻正: 当科における下部直腸癌に対する Total Mesorectal Excision 単独手術の検討. 日外会定期学術集会抄録集 118 回: 1548, 2018.

PD18007: 金城達也、上原拓明、伊禮靖苗、西巻正: 側方リンパ節転移陽性症例からみた下部直腸癌における側方リンパ節郭清の検討.

PD18008: 狩俣弘幸、中村陽二、下地英明、西巻正: 切除不能進行胃癌に対する手術療法(conversion、palliative surgery)の検討. 日外会定期学術集会抄録集 118 回: 1896, 2018.

PD18009: 森岡弘光、中村陽二、狩俣弘幸、下地英明、西巻正: 食道癌術後の胃管気管瘻に対し筋皮弁による閉鎖を行った 1 例. 九州外科学会合同プログラム・抄録集: 70, 2018.

PD18009: 金城達也、伊禮靖苗、西巻正: 進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法の現状. 九州外科学会合同プログラム・抄録集: 77, 2018.

PD18010: 國仲弘一、藤澤重元、堤綾乃、西巻正: 当科で経験した原発不明乳がんについて. 日乳癌会学術総会プログラム・抄録集 26 回: 545, 2018.

PD18011: 藤澤重元、國仲弘一、西巻正: 両側同時性に発症した Solid papillary carcinoma の 1 例. 日乳癌会学術総会プログラム・抄録集 26 回: 622, 2018.

PD18012: Uesato Y, Shiraishi M, Oshita A, Takahashi R, Nishimaki T: Tow-staged hapatectomy (ALPPS)for large hepatocellular carcinoma: report of a case. 第 30 回日肝胆膵外会学術集会抄録集: 463, 2018

PD18013: 中村陽二、狩俣弘幸、下地英明、西巻正: 切除不能進行食道癌に対するドセタキセル・シスプラチン・S-1 併用療法の経験. 日消外会総会 73 回: 513, 2018.

PD18014: 狩俣弘幸、中村陽二、下地英明、西巻正: 当院における Stage III 胃癌に対する術前化学療法の検討. 日消外会総会 73 回: 722, 2018.

PD18015: 金城達也、伊禮靖苗、西巻正: 術前未治療の下部直腸癌に対する括約筋間直腸切除症例における臨床病理学的検討. 日消外会総会 73 回: 729, 2018.

PD18016: 国仲弘一、藤澤重元、西巻正: 集学的治療にて良好な効果が得られた原発不明乳がんの 2 症例. 日癌治抄録集 56 回: P68-5, 2018.

PD18017: 上里安範、白石祐之、堤真吾、金城章吾、西巻正: 肝切除を要した肝膿瘍の検討. 日臨外会誌 79 増: 803, 2018.

PD18018: 上里安範、白石祐之、金城章吾: TAPP にて修復した、同時性両側併存鼠経ヘルニア（Ⅰ型+Ⅲ型）の一例. 日内視鏡外会誌 23: DP147-8, 2018.

PD18019: 金城達也、西垣大志、伊禮靖苗: 局所進行下部直腸癌に対して術前化学放射線療法後に腹腔鏡下手術の短期成績. 日内視鏡外会誌 23: DP118-3, 2018.

その他の刊行物

MD18001: 藤澤重元、國仲弘一、西巻正: 術前化学療法中に心駆出率低下を伴う薬剤性間質性肺炎を発症した右乳癌の一例. 沖縄医学会雑誌 57: 48, 2018.

女性･生殖医学講座

A.研究課題の概要

I.　婦人科腫瘍学

1.　初期浸潤子宮頸癌に対する広汎性子宮頸部摘出術(radical trachelectomy)による妊孕能温存と治療予後に関する研究(久高亘，仲宗根忠栄，新垣精久，平良祐介，金城忠嗣，銘苅桂子，正本仁，青木陽一)

若年の子宮頸癌患者の増加および晩婚化という社会的背景が重なり，妊孕能温存治療を希望するケースが増えてきている。現在のところは妊孕能温存が希望される場合に臨床進行期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，平成21年からRATを施行している。RAT症例の問題点を明らかにするため，中間解析を行った。これまでの臨床試験に登録された14例を対象に，患者背景，術中・術後合併症，再発の有無，術後の月経，不妊症，妊娠について後方視的検討を行った。観察期間の中央値は14ヵ月(1-33ヵ月)。術中迅速検査でリンパ節陽性であった1例は広汎子宮全摘出術に変更した。臨床進行期は全例ⅠB1期。術後合併症として腟-子宮縫合部壊死を1例，頸管狭窄を4例に認めた。挙児希望2例のうち1例は不妊治療を施行された。1例に自然妊娠成立を認め，健児をえている。生命予後を含め，有害事象，妊孕能を含めて長期的な経過観察が必要である。平成25年8月，浸潤子宮頸癌の妊婦(妊娠17週)に，胎児を子宮内に残したまま患部を切除する本手術を行い満期まで妊娠を継続し，平成26年1月妊娠38週に帝王切開で無事健常児を得た。帝切後，母児ともに健康で経過は順調で，今後も新たに妊娠，出産できる可能性がある。妊娠中の本手術の報告は世界でこれまで10例のみで，国内では手術後無事に妊娠継続し満期での分娩例は大阪大学の1例に次いで2例目である。

2.　傍大動脈，総腸骨リンパ節腫大例に対する Taxol，CDDP による Neoadjuvant chemotherapy と主治療としての Taxol，CDDP を用いた Concurrent chemoradiotherapy(CCRT)(下地裕子，仲宗根忠栄，新垣精久，平良祐介，久高亘，仲本朋子，青木陽一，放射線医学講座との共同研究)

傍大動脈，総腸骨リンパ節腫大例の予後は，極めて不良である。本学臨床研究倫理委員会の承認を得て，Taxol，CDDP による Neoadjuvant chemotherapy と主治療としての Taxol，CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy(CCRT)の臨床試験を開始した。2007 年から 2011 年に 22 例の治療を行ってきた(観察期間中央値 22 ヵ月)。進行期はⅠB1 期 1 例，ⅠB2 期 6 例，ⅡB 期 7 例，ⅢB 期 8 例。NAC は Paclitaxel(175mg/㎡＋CDDP(50mg/㎡)，21 日毎(TP NAC)を 2 コース施行し，奏効例に CCRT(Paclitaxel 50mg/㎡/week＋CDDP 50mg/㎡/3 weeks，放射線外照射は拡大照射野で 45Gy 後，照射野を全骨盤とし計 50.4Gy まで施行，高線量率腟内照射は A 点線量 6Gy×3 回)を施行した。これまでの治療成績の概要は，(1)TP NAC の抗腫瘍効果は CR 1 例，PR 19 例，SD 1 例，PD 1 例で，奏効率 90.9%であった。(2)PD 例を除く 21 例に EF の TP-CCRT を行い，全例に予定放射線療法が完遂できた。以前の CDDP のみによる CCRT(n=23)(観察期間中央値 23 ヵ月)との比較で，2 年無病生存率は TP NAC+TP-CCRT/P-CCRT: 56.7% / 24.0%であった(p = 0.021)。また 2 年全生存率は，TP NAC+TP CCRT/P CCRT: 80.0% / 44.0%であった(p = 0.037)。子宮頸癌傍大動脈，総腸骨リンパ節腫大例に対する TP NAC-CCRT は有効と考えられ，今後もさらに症例を追加していく予定である。

3.　進行子宮頸部腺癌に対する Taxol，CDDP を用いた Concurrent chemoradiotherapy(CCRT)(新垣精久，仲本

朋子， 大山拓真， 久高亘， 青木陽一， 放射線医学講座との共同研究）

進行子宮頸部腺(頸部腺癌)の放射線治療(放治)単独，cisplatin(CDDP)を用いた CCRT におい不良であった。局所制御は放治単独で 13 例中 3 例(23.1%)，CCRT で 8 例中 1 例(12.5%)と不良であった。局所制御率を改善するため，paclitaxel(PTX)， CDDP を用いた CCRT を 2003 年から検討してきている。2010 年までに，PTX + CDDP による CCRT を 10 例に行ってきた。重篤な有害事象は認めていない。局所制御に関して， これまで 10 例中 8 例が， 局所再発なく経過し， CDDP のみを用いた CCRT に比べ良好な局所制御が得られている。

4. 子宮頸がんにおける治療標的融合遺伝子の同定(西平久美子， 兼島いとみ， 仲宗根忠栄， 新垣精久， 平良祐介， 大山拓真， 久高亘， 青木陽一)(新潟大学との共同研究)

子宮頸がん検診の普及により子宮頸がんの罹患率は世界的に減少傾向にあるが，本邦では検診率の低さと若年罹患者の増加のため漸増傾向にある。また進行あるいは再発高リスク症例の予後は依然として不良であり，予後の改善を目指した新規治療薬の開発は急務である。近年シークエンス技術の進歩により，さまざまながんで大規模なゲノム解析が行われており，多くの体細胞性遺伝子変異が同定されているが，その多くは新規治療薬の開発に結びついていないのが現状である。一方，がんゲノム異常のうち，融合遺伝子は癌化メカニズムとしてだけでなく，治療標的として注目されており，実際 EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する ALK 阻害剤は劇的な予後改善効果を示すことが第３相臨床試験で証明されている。しかし，子宮頸がんにおいて網羅的融合遺伝子プロファイルの作成や治療標的融合遺伝子の同定には至っていない。以上より，本研究は子宮頸がんを対象とした RNA シークエンスにより，網羅的に融合遺伝子を同定し，子宮頸がんにおける融合遺伝子の分子生物学的意義を明らかにし，新たな治療法の開発に貢献することを目的とする。

5. 子宮頸癌に対する術後補助療法としての Paclitaxel／Carboplatin／Bevacizumab 併用療法(TC+Bmab 療法)の第 II 相試験(久高亘， 大山拓真， 平良祐介， 新垣精久， 下地裕子，兼島いとみ，西平久美子，青木陽一)

子宮頸癌の術後化学療法は前方視的な放射線療法との比較研究は少ないが，有害事象の分野で放射線治療を含む治療に勝ると考えられている。同等の治療成績でも first-line 治療となりうると思われ，本邦において広く実施されている。子宮頸癌 IVB 期または再発例に対する化学療法にベバシズマブ併用の効果を検証した GOG0240 試験で、ベバシズマブ併用群が化学療法単独に比べ、全生存期間の有意な延長が示されている。現在，子宮頸癌に対する最も効果的な化学療法レジメンはベバシズマブ併用の化学療法であると考えられるが，子宮頸癌の術後補助としての有用性に関する検証は，まだほとんど報告はない。子宮頸癌術後の補助療法としてのベバシズマブ併用化学療法の有用性を前方視的に検証する第 II 相試験の重要性は極めて高いと考える。

6. 沖縄の子宮頸癌発生に特有の腟内マイクロバイオーム分布の解析(平良祐介， 浦添千晶， 西平久美子， 兼島いとみ， 久高亘， 下地裕子， 仲宗根忠栄， 新垣精久，仲本朋子，大山拓真，青木陽一)

沖縄県の子宮頸癌の発生基盤，罹患率，検診等の特徴・問題点は，1)罹患率は約 20 数年間減少なく，近年は全国と同様増加傾向にある。2)進行例の比率が高い。沖縄県では進行期 II～III 期にピークが見られる。3)子宮頸癌検診の偏りがあり，沖縄県の統計では 30～50 才代の検診率が低く，60，70 才代の検診率が高い。4)正常細胞診者の HPV 陽性癌で検出される HPV の型が異なる。HPV 31，33，35，58 型の頻度が高く，HPV18 型の頻度が低いため，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。腟内マイクロバイオームは，年齢，生殖状況，民族性，pH，および他の因子により影響を受け，生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている(Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され，多様性があり，流早産(Hyman RW, et al. 2014)，婦人科感染，がん．およびがん患者(Chase D, et al. 2015) の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養で

は検出できない微生物コミュニティー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ー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．腟内マイクロバイオーム解析により明らかにすることを目的として，正常細胞診例．LSIL．HSIL，子宮頸癌症例を対象として，横断的観察研究を計画した。主要評価項目は，腟内マイクロバイオーム，副次評価項目は，1) HPV タイピング _2)クラミジア抗原とした。正常細胞診例，LSIL，HSIL，子宮頸癌症例を対象にリクルートを行い，文書同意を取得後，その時点で腟分泌物を採取し腟内マイクロバイオーム解析，HPV タイピング検査の検体とする。現在症例登録を開始した。

7. 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法(以下 CCRT)前後の筋肉量の変化と予後との関連(新垣精久，下地裕子，仲宗根忠栄，平良祐介，大山拓真，青木陽一)

局所進行子宮頸癌について，いくつかのランダム化比較試験により CCRT が生存率を改善することが示され，現在はシスプラチンを含むレジメンでの CCRT は，局所進行子宮頸癌に対する標準治療と考えられている。CCRT の治療期間はおよそ 1.5～2 ヶ月であるが，その期間は治療関連の有害事象等により活動量が低下すると考えられる。局所進行子宮頸癌の予後を予測する因子として，これまで腫瘍径，リンパ節転移の有無，子宮傍組織浸潤が知られているが，近年，種々の癌腫において，癌の悪液質による骨格筋肉量の低下が，予後を予測する因子であることが報告されている。子宮頸癌においても，筋肉量低下が予後を予測する因子となりうるのかを検討する。当院で子宮頸癌に対して CCRT を行った患者を対象に，治療前後の骨格筋肉量が予後に与える影響について調べることを目的として，後方視的観察研究を計画した。琉球大学医学部附属病院で CCRT を施行し，治療前 1 カ月以内に当院で胸腹部 CT を撮影，さらに治療後 3 カ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。

8. 子宮体癌におけるリンパ管侵襲･静脈侵襲の臨床病理学的意義(若山明彦，平良祐介，新垣精久，仲本朋子，久高亘，青木陽一)

子宮体癌におけるリンパ管侵襲･静脈侵襲の有無と臨床病理学的関連を明らかにする。2006 年 1 月から 2011 年 12 月までに当科で手術を行った子宮体癌類内膜腺癌 127 例について，摘出物標本の D2-40 染色ならびに Victoria blue-HE 2 重染色により，それぞれリンパ管侵襲と静脈侵襲の有無を評価し他の臨床病理学的因子との関連を検討した。本研究は本学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。127 例中 50 例に脈管侵襲を認め，リンパ管侵襲(l)が 24 例，静脈侵襲(v)が 11 例，両者が 15 例であった。リンパ節転移は，l(+)39 例中 15 例(38.5%)に，v(-)l(-)77 例中 4 例(5.2%)に認めたが，v(+)11 例に転移を認めず，有意に l(+)例で高頻度であった(p<0.0001)。組織分化度，筋層浸潤の深さに関して，さらに卵巣転移は 7 例，遠隔転移は 5 例であったが有意な相関を認めなかった。再発は 17 例に認め，l(+)が 5 例(20.8%)，v(+)が 3 例(27.3%)，l(+)v(+)が 4 例(26.7%)，l(-)v(-)が 5 例(6.5%)で，l(+)，v(+)例で有意に高頻度であった(p=0.0069)が，l，v 別の有無との間に有意差を認めなかった。再発部位に関して，l(+)例は全例リンパ節再発，v(+)例は肺，腟，傍大動脈リンパ節，l(+)v(+)例は肺が 3 例，傍大動脈リンパ節が 1 例と特徴的な再発形式を示した。5 年生存率はそれぞれ，l(-)v(-)，l(+)，v(+)，l(+)v(+)でそれぞれ 94.7%，75.9%，90.0%，65.0%と l(+)で有意に予後不良であった。子宮体癌の脈管侵襲検索において，リンパ管侵襲と静脈侵襲をそれぞれ別個に評価することは，転移形式，予後に関して有用な情報が提供される。

9. 上皮性卵巣腫瘍の境界悪性，悪性の鑑別における MRI 拡散強調画像及び ADC map の有用性に関する検討(仲宗根忠栄，伊良波裕子，平良祐介，新垣精久，宮城真帆，仲本朋子，久高亘，青木陽一)

上皮性卵巣腫瘍の境界悪性と悪性の鑑別における，MRI 拡散強調画像(以下 DWI)及び ADC map の有用性を明らかにする。当科で手術を施行し，病理診断で上皮性卵

巣腫瘍の境界悪性(以下 BOT)または悪性(以下 MOT)と診断された症例で，MRI DWI 及び ADC map が撮影された 2011 年 2 月以降の BOT9 腫瘍，MOT14 腫瘍を後方視的に検討した。婦人科画像診断に精通した放射線科読影医により MRI 画像の情報のみで卵巣腫瘍の形態，DWI での拡散低下，及び充実部分の ADC 値を評価した。形態は嚢胞や充実部の有無で 4 群に，拡散低下 Signal intensity(以下 SI)は神経根の輝度と同程度の high，小腸と同程度の intermediate，小腸より低輝度の low の 3 群に分類した。ADC 値は Region of interest (以下 ROI)を少なくとも 1cm²で 3 か所計測し平均値を用いた。充実部が小さな腫瘍では計測箇所を最大 6 点まで増やした。さらに年齢，腫瘍径，CA125 値，組織型について検討した。統計学的検定は Welch 検定及び χ^2検定を用いた。BOT，MOT についてそれぞれ，年齢中央値は 37 歳，50 歳，腫瘍径中央値は 195mm，98mm，CA125 値中央値は 27U/ml，136U/ml，組織型は漿液性が 4 例，5 例，粘液性が 5 例，1 例，その他が 0 例，8 例，形態は purely cystic が 3 例，0 例，mainly cystic with papillary projections が 5 例，3 例，mixed cystic and solid が 1 例，7 例，mainly solid が 0 例，4 例であった。MRI DWI では，BOT，MOT のそれぞれにおいて，SI は low が 3 例(33%)，0 例，intermediate が 6 例(67%)，4 例(27%)，high が 0 例，11 例 (73%) (p = 0.001)と MOT で有意な拡散低下を，ADC 値は 1.630±0.522，1.097±0.239 (p = 0.023)と MOT で有意な ADC 値低値を示した。上皮性卵巣腫瘍の境界悪性及び悪性の鑑別において，DWI 及び ADC 値評価の有用性が示唆された。

10. 進行子宮頸癌に対する同時化学放射線療法時のシスプラチン投与法(Weekly と Tri-weekly CDDP) による治療成績，有害事象に関する研究(新垣精久，仲宗根忠栄，仲本朋子，久高亘，青木陽一)

1997 年以降，Tri-weekly CDDP(T 群)による concurrent chemoradiotherapy(CCRT)を開始した。2007 年以降は Weekly CDDP(W 群)を施行してきた。今回，子宮頸癌に対する CCRT で CDDP 投与の方法によって全生存率，無再発生存率および有害事象を比較し，有用性を検討した。当科で 2013 年までに子宮頸癌 I B1 期～IVA 期，扁平上皮癌で CCRT(全骨盤照射)を施行した 313 例(W 群 74 例，T 群 239 例)で年齢，治療前 Hb，腫瘍径，リンパ節腫大の有無，_治療前 SCC 値，進行期，早期有害事象，晩期有害事象について後方視的に検討した。観察期間中央値は W 群 36 か月(5-196 か月)，T 群 75 か月(2-88 か月)。年齢,治療前 Hb,腫瘍径,リンパ節腫大の有無，治療前 SCC 値,進行期，総シスプラチン投与量に有意差を認めなかった。全生存率，無再発生存率，再発率は W 群，T 群でそれぞれ 82%，86%(p=0.89),82%,81%(p=0.94),11%,15%(p=0.11) で有意差を認めなかった。早期有害事象に関して，T 群で grade 3-4 の白血球減少を 50%に認め，W 群と比べ有意に高率であった(p=0.02)。Grade 3-4 の晩期有害事象に関して，小腸･大腸 T 群 7 例，W 群で 3 例．膀胱は T 群で 4 例，骨は T 群で 3 例に認めた。子宮頸癌(扁平上皮癌)に対する _CCRT において，W 群と T 群は同等の全生存率，無再発生存率，再発率であり，W 群は有害事象が少ないことから有用な治療であることが示された。

11. 同時化学放射線療法後の子宮頸部遺残･再発例における化学療法の効果と安全性(小﨑三鶴，久高亘，仲宗根忠栄，平良祐介，仲本朋子，青木陽一)

2006 年 1 月から 2013 年 12 月の期間に，当科にて子宮頸癌 I B1-IVA 期に対する初回治療として同時化学放射線療法(Concurrent Chemoradiotherapy；以下，CCRT)を施行した 190 症例のうち，再発または遺残に対する全身化学療法を施行した 29 例について，年齢，観察期間中央値，進行期，組織型，再発までの期間，再発部位，急性期有害事象を後方視的に検討した。全生存期間中央値は 19.0 か月で，再発までの期間が 6 ヶ月以上の群，および化学療法奏功度が SD 以上の群において，生存期間は有意に延長していた。化学療法の Clinical benefit rate は 68.9%であった。治療期間中における急性期有害事象で最も多く認められたのは好中球減少であった。有害事象による治療中止は 1 例であった。子宮頸癌 CCRT 後の再発または遺残症例における全身化学療法は有用である可能性が示された。

12. 子宮頸部円錐切除術後の頸管狭窄発症のリスク因子について(金嶺ちひろ，下地裕子，新垣精久，平良祐介，大山拓真，久高 亘，青木陽一)

子宮頸部前癌病変に子宮頸部円錐切除術（以下，円錐切除術）が広く行われているが，術後の子宮頸管狭窄は再発を看過する危険性がある。本研究は円錐切除術後の子宮頸部病変の再発や頸管狭窄のリスク因子について検討することを目的とした。2010 年から 2016 年の期間に当科で円錐切除術を施行した 391 例の診療録を後方視的に調査した。症例の年齢中央値 43 歳，観察期間中央値 24 ヶ月，組織型は微小浸潤扁平上皮癌(squamous cell carcinoma: SCC) 42 例 (10.7%)，子宮頸部上皮内病変(cervical intraepitheral neoplasm: CIN)3・上皮内腺癌(adenocarcinoma in situ: AIS) 254 例 (65.0%)，再発は 24 例 (6.1%)，頸管狭窄は 37 例 (9.5%) であった。再発の検討では，多変量解析にて「年齢 45 歳以上」，「喫煙」，「断端陽性」が独立したリスク因子であった。頸管狭窄の検討では，多変量解析にて「年齢 59 歳以上」が独立したリスク因子であった。断端陽性の 59 歳以上の症例は，再発リスクやフォローアップが不十分となる可能性があり，引き続きの子宮摘出術も検討する必要があると考えられた。

13. 子宮体癌におけるリンパ節転移の術前予測に関する検討(木全奈津子，仲宗根忠栄，平良祐介，仲本朋子，久高亘，青木陽一)

子宮体癌の手術療法において，術前にリンパ節転移の有無を予測することは手術術式を検討するにあたり有用と考えられる。そのため当院で子宮体癌手術療法を施行した 255 症例を対象とし，術前のリンパ節転移予測のリスク因子に関して後方視的に検討を行った。各症例において，年齢，病理組織型(腫瘍分化度)，術前 CA125 値，CT 検査及び MRI を用いて，短径 10mm 以上のリンパ節腫大の有無，1/2 以上の筋層浸潤の有無，子宮外伸展の有無，最大腫瘍径の各項目について評価を行った。多変量解析において，病理組織型(腫瘍分化度)，血清 CA125 値，リンパ節腫大，子宮外伸展，最大腫瘍径がリンパ節転移の独立したリスク因子となり，術前にリンパ節転移の有無を予測することは，手術術式を検討するにあたり有用である可能性が示唆された。

14. 腹式広汎子宮全摘出術後の神経因性膀胱・下肢リンパ浮腫に関する検討(平良祐介，金嶺ちひろ，下地裕子，新垣精久，大山拓真，久高亘，青木陽一)

当科における腹式広汎子宮全摘出後の神経因性膀胱と下肢リンパ浮腫の実態を明らかにすることを目的とした。2009 年 1 月から 2017 年 7 月の期間に当科で腹式広汎子宮全摘出術を施行した子宮頸癌患者 98 例を対象とし、後方視的検討を行った。年齢中央値は 45.5 歳(範囲 25-73 歳)，Body mass index(BMI)の中央値は 22.4kg/m^2(範囲 16.7-33.0kg/m^2)，進行期(FIGO2008)は IB1 期 88 例，IB2 期 9 例，IIA1 期 1 例であった。組織型別には扁平上皮癌 49 例，腺扁平上皮癌 6 例，腺癌 40 例，その他 3 例であった。神経因性膀胱は，術後 1 年までに 82.2%，2 年までに 90.5%が回復していた。単変量解析では，BMI20.7kg/m^{2}未満のみ，多変量解析では，BMI20.7kg/m^{2}未満，非扁平上皮癌が独立したリスク因子であった。下肢リンパ浮腫は Grade2(Common Terminology Criteria for Adverse Events ver.4.0)以上が 3 例(3.1%)にのみ認められた。以上の結果より，当科における腹式広汎子宮全摘出術後の神経因性膀胱と下肢リンパ浮腫の発症は忍容可能と考えられたが，神経因性膀胱の回復については，さらなる改善のための検討が必要である。

15. 子宮頸癌の局所再発・遺残症例に対する動注化学塞栓療法の検討(大山拓真，屋宜久子，下地裕子，仲宗根忠栄，新垣精久，平良祐介，仲村理恵，仲本朋子，浦添千晶，久高亘，青木陽一)

動注化学塞栓療法(TACE: transcatheter arterial chemoembolization)は、病巣局所に対し高濃度の抗がん剤を投与することにより，治療効果を高め，かつ全身化学療法に比し有害事象を軽減することが期待できる治療戦略である。子宮頸癌の局所遺残・再発に対する TACE の有効性と安全性について検討した。2015 年から 2018 年の期間に TACE を施行した，同時化学放射線療法(CCRT: concurrent chemoradiotherapy)後の局所遺残や根治術後の局所再発の計 17 例を対象とした。年齢中央値 49 歳，CCRT 後の局所遺残 8 例(47.1%)，術後局所再発 9 例(52.9%)，組織型は扁平上皮癌 14 例(82.4%)，腺癌 3 例(17.6%)であった。TACE 奏効率は遺残例 12.5%，再発例 0%であったが，臨床的有効割合は，それぞれ 50.0%，77.8%であった。全生存期間中央値は全体では 12 ヶ月，遺残例 6.5 ヶ月，再発例 21 ヶ月であった。局所腫瘍か

らの出血を3例に認めたが，TACEにより出血の軽減が得られていた。臨床病理学的因子(年齢: 50歳以上または50歳未満，レジメン: 単剤または2剤併用，組織型，進行期: I・II期またはIII・IV期，TACE奏効度: PR・SDまたはPD)と予後の関係について，単変量解析ではTACE奏効度(PR・SD)のみ有意であったが，多変量解析では有意な予後因子は認められなかった。有害事象は下肢しびれ，シスプラチンアレルギー，嘔気(Grade1)が各1例であり，忍容性は高いと考えられた。子宮頸癌の局所再発・遺残症例に対するTACEの奏効率は十分ではないものの，全身化学療法が困難な症例でも施行可能な場合があり，止血や除痛などの緩和治療としての評価も検討する必要があると考えられた。

16. 各種臨床試験･治験への登録･参加(西平久美子，兼島いとみ，下地裕子，平良祐介，新垣精久，仲本朋子，大山拓真，久高亘，青木陽一)

1) GOG 試験(米国 _Gynecologic Oncology Group が行う国際共同臨床試験): 平成22年に施設申請を行い平成23年に登録施設に認定された。以下の臨床試験の症例登録を開始した。

(1) A PHASE II EVALUATION OF TEMSIROLIMUS (CCI-779) (NCI SUPPLIED AGENT: NSC# 683864, IND# 61010) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL FOLLOWED BY TEMSIROLIMUS (CCI-779) CONSOLIDATION AS FIRST-LINE THERAPY IN THE TREATMENT OF STAGE III-IV CLEAR CELL CARCINCOMA OF THE OVARY (GOG 0268)

(2) COMPARATIVE ANALYSIS OF CA-IX, p16, PROLIFERATIVE MARKERS AND HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) IN THE DIAGNOSIS OF SIGNIFICANT CERVICAL LESIONS IN PATIENTS WITH A CYTOLOGIC DIAGNOSIS OF ATYPICAL GLANDULAR CELLS (AGC) (GOG 0237)

(3) 低リスク妊娠性絨毛性腫瘍におけるアクチノマイシンD単回投与対メトトレキサート複数日投与のランダム化第III相試験 (GOG 0275)

2) JCOG 試験: 平成21年からJCOG試験の登録施設に認定され，JCOG試験への登録を行っている。

(1) JCOG1402: 子宮頸癌術後再発高リスクに対する強度変調放射線療法 _(IMRT)を用いた術後同 時化学放射線療法の多施設共同非ランダム化検証的試験

(2) JCOG1412: リンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化第III相試験

(3) JCOG1203: 上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化比較試験

(4) JCOG1311: 初発子宮頸癌IVB期および再発・増悪・残存子宮頸癌に対するTC併用療法vs.Dose-dense TC併用療法のランダム化第II/III相比較試験

3) JGOG 試験: 婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)が施行している臨床試験への登録･参加を行っている。

(1) ステージングが行われた上皮性卵巣癌I期における補助化学療法の必要性に関するランダム化第III相試験 (JGOG3020)

(2) 子宮頸部扁平上皮癌Ia2期における縮小手術の可能性を検討するための観察研究(JGOG 1071S)

(3) FIGOⅢ期以上の卵巣癌に対する初回化学療法を対象としたベバシツマブ併用化学療法の有用性を検討する前向き観察研究(JGOG3022)

(4) ベバシツマブ既治療のプラチナ製剤抵抗性再発の上皮性卵巣がん，卵管がん，原発性腹膜がんにおける化学療法単剤に対する化学療法＋ベバシツマブ併用のランダム化第II相比較試験(JGOG3023)

(5) 卵巣癌における相同組換え修復異常の頻度とその臨床的意義を明らかにする前向き観察研究(JGOG3025)

(6) 子宮肉腫に対するdose-dense TC療法とtriweekly TC療法による術後補助化学療法，再発後化学療法を比較するランダム化第II/III相比較試験(JGOG2047)

(7) 進行・再発子宮頸癌に対するPaclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab併用療法の有効性に関する第II相試験 (JGOG1079)

4) 治験:

(1) FIGO Stage ⅢB期の子宮頚癌患者を対象としたZ-100第Ⅲ相アジア共同試験

(2) 思春期女性へのHPVワクチン公費助成開始後における子宮頸癌のHPV16･18陽性割合の推移に関する長期疫学研究(MINT project)

(3) GOTIC-002 LUFT試験 局所進行子宮頸癌根治放射線療法施行例に対するUFTによる補助化学療法のランダ

ム化第Ⅲ相比較試験

(4) ⅣB 期･再発子宮頸癌に対する S-1 + CISPLATIN 併用療法と CISPLATIN 単剤療法の第 3 相比較試験(JGOG DT 104)

(5) 進行･再発婦人科癌患者を対象とした Perifosine の第 II 相試験

(6) ONO4538 卵巣がん治験: プラチナ抵抗性の再発卵巣がんに対するニボルマブ対化学療法の第 III 相試験

(7) Japan CHARLOTTE: 卵巣癌に対する横断研究: BRCA 遺伝学検査に関する研究 CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer: geneTic TEsting of BRCA

17. 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 11 年目を向かえた。現在, 沖縄県福祉保健部健康増進課による沖縄県のがん登録事業が行われているが, 婦人科悪性腫瘍に関しては, 調査方法, データ内容とも十分満足の行くものとはいえない。そこで婦人科腫瘍を取り扱う医療機関中心の正確な沖縄県婦人科悪性腫瘍登録を立ち上げた。琉球大学医学部産婦人科に登録事務局を設置し平成 28 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 40 巻に公表した。当科のホームページでも公開している。

II. 産科･周産期医学

1. 帝王切開子宮切開創マーキングの子宮筋層菲薄化防止効果について(金城忠嗣, 屋良奈七, 新田迅, 正本仁, 青木陽一)

帝王切開の際, 良好な創傷治癒を目的に子宮切開創部の上下筋層を正しく合わせて縫合することは, 子宮筋層の菲薄化を回避し次回妊娠の子宮破裂リスクを低下させるのに極めて重要である。当科では子宮筋層切開前に切開予定部をマーキングし, 筋層縫合時にこのマーキング部位を参考に切開面を正しく合わせる術式を導入している。帝王切開での子宮切開創マーキングが子宮筋層の菲薄化防止に有効か検討した。

2013 年 10 月～2018 年 9 月の期間に, 帝王切開既往がある単胎妊娠の予定帝王切開例を対象とした。対象を前回帝王切開時に子宮筋層をマーキングした A 群, マーキングしてない B 群に分け, 術前の子宮下節 (lower uterine segment: LUS)の計測値と LUS の grade を両群で比較検討した。LUS の厚さは, 帝王切開前に経腟超音波を用い, 全層(full LUS: fLUS)と筋層 (muscular LUS: mLUS)の両者を測定した。帝王切開時の LUS 肉眼所見は, grade Ⅰ; 異常を認めない, grade Ⅱ; 子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化, grade Ⅲ; 子宮内容を透見できる筋層菲薄化, gradeⅣ; 漿膜のみを残した筋層欠損, とした。成績として, A 群は 23 例, B 群は 61 例であり, 超音波の fLUS, mLUS 計測 値は 2 群間で差がなかった。LUS の gradeⅢとⅣは B 群 でのみ確認された。LUS gradeⅡ･Ⅲ･Ⅳを子宮筋層菲薄 化群とし, 両群で統計的な差があるか検討したところ, 両群で有意差はなかったが(p=0.15), A 群で mLUS が厚い傾向にあった。

結論として, 帝王切開時に予定切開 創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化予防に貢献できる可能性が示唆された。

2. 子宮頸部円錐切除後妊娠における腟内細菌叢と流早産発生に関するマイクロバイオーム解析(金城忠嗣, 新田迅, 金城唯, 正本仁, 青木陽一)

腟内マイクロバイオームは, 年齢, 生殖状況, 民族, 性, pH, および他の因子により影響を受け, 生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている(Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され, 多様性があり, 流早産(Hyman RW, et al. 2014), 婦人科感染・癌および癌患者 (Chase D, et al. 2015) の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティーの分類と機能のプロファイルが, 円切後の早産発生に何らかの影響を与えている可能性について探索したいと考えた。円錐切除後妊娠の流早産発生と腟内マイクロバイオームの関連を調べ, 正常腟内細菌叢の破綻が流早産発生への関与を明らかにすることを目的として, 前方視的コホート研究を計画した。主要評価項目は腟内マイクロバイオーム, 副次評価項目は 1)流早産治療の有無 2) 子宮頸管長 (14 週～22 週) 3)腟分泌物

顆粒球エラスターゼ値とした。現在症例登録に向け準備中である。

3. 向精神薬投与妊婦から出生した新生児の薬物離脱症候群についての研究(兼村朱里, 正本仁, 新田迅, 金城忠嗣, 青木陽一)

向精神薬投与妊婦の出生児においては，胎児期の経胎盤的な薬物暴露が中断することで発症する薬物離脱症候群のリスクが高いことが知られているが，我が国における新生児薬物離脱症候群の発症率，症状の内訳に関しては詳細な報告がごく少ない。向精神薬投与妊婦とその出生児に関して，母体患者背景と出生児の薬物離脱症状を調べ，その発症率，症状の頻度，治療の要点について検討した。

精神疾患を有し分娩まで向精神薬を投与されていた妊娠例中，妊娠 36 週未満早産，胎児先天異常，出生児に症状を発現する合併症を有した例を除いた母体 43 例,その出生児 45 例を対象とし，診療録から母体の患者背景，分娩週数，児出生体重，分娩様式，精神疾患名，投与薬剤を後方視的に調査した。出生児に関しては，磯部らの新生児薬物離脱症候群チェックリストを用いて離脱症状を観察しスコア化して記録した。母体および出生児因子を検討し,児の薬物離脱症候群の発生率,離脱症状の内訳,母体投与薬剤数と児離脱症状発現の関連を検討した。成績としては，平均分娩週数は 38.6±1.8 週， 出生体重 2946.3±535.6g，経腟分娩が 28 例(65.1%)，帝王切開が 15 例(34.9%)であった。双胎妊娠が 2 例認められた。母体精神疾患は統合失調症が 25 例(54%)で最も多く，うつ病 7 例(16%)，双極性障害 4 例(9%)，パニック障害 4 例(9%) の順であった。 児の離脱症状は新生児 45 例中 34 例(75.6%)に認められ,薬物治療の対象になりうるチェックリストスコア 8 点以上の例は 3 例(6.7%)であった。母体の向精神薬投与薬剤数と児離脱症状発現率の関連については，単剤投与母体では児離脱症状が 40.0%に認められたのに対し，複数剤投与母体では 85.7%であり後者で有意に高率となっていた(p=0.007)。児離脱症状では易刺激性が 14 例と最も多く，続いて傾眠 11 例，嘔吐 10 例であった。全体としてチェックリスト 16 項目中 12 項目の症状が認められ，症状は多岐に渡っていた。チェックリストスコア 8 点以上の 3 症例については，母体疾患は統合失調症，パニック障害，境界性人格障害かつアルコール依存症で,いずれも複数剤投与例であった。3 例中 2 例で呼吸障害を呈し 1 例は気管内挿管， 1 例は N-DPAP を要した。3 例全てに不安興奮状態を認め 2 例は振戦を呈し抗痙攣薬投与を要した。

結論として向精神薬投与妊婦の出生児の薬物離脱症状は多彩で，特に複数剤投与母体の場合は発症リスクが高く，挿管，人工呼吸や抗痙攣薬投与を要する例も認められるため NICU を有する周産期施設での分娩が望ましいと考えられた。

4. 前置癒着胎盤例における予防的大動脈 balloon 留置下帝王切開術の治療成績の検討(正本仁, 金城唯, 新田迅,金城忠嗣, 青木陽一)

前置胎盤を伴った癒着胎盤は産科疾患の中で最も出血リスクが高く，帝王切開時に内腸骨動脈や子宮動脈の結紮，塞栓，子宮内 balloon 留置等の併用が報告されているが，外腸骨動脈系の側副血行路が存在するためそれらでは止血困難な場合がある。本症の出血リスク低下に大動脈下部での血流遮断が有効と考えられるが，その種の報告はわずかしかない。当科で試みている前置癒着胎盤例に対する大動脈 balloon 留置下帝王切開術の治療成績ついて検討した。

2007 年から 2016 年に予防的大動脈 balloon 留置を併用し帝王切開を行った前置癒着胎盤の 8 例を対象とし，術後診断，術式，術中出血量を後方視的に調査した。術後診断については,子宮摘出例は摘出標本の病理所見で,子宮温存例は術中所見に基づいて行った。成績としては,術後診断に関しては穿通胎盤が 3 例，嵌入胎盤が 4 例,付着胎盤が 1 例であった。術式の内訳は胎盤剥離を行わない Cesarean hysterectomy が 6 例，胎盤剥離を行った帝王切開が 2 例で，後者 2 例はいずれも子宮温存がなし得た。balloon カテーテルの挿入法は 7 例が大腿動脈への Seldinger 法，1 例が大腿動脈 cut down 法であり，血流遮断時間は最短が 11 分間，最長 90 分間で，balloon の拡張回数は全て 1 回であった。術中出血量に関しては胎盤剥離を行わない Cesarean hysterectomy 6 例では 2835g～11800g であったが balloon による血流遮断中の出血量は 1353g～3959g であった。 胎盤剥離を行い子宮温存がなし得た帝王切開 2 例の術中出血量はそれぞれ

1556g，1580g であった。 術中 shock vital を呈した例はなく，術後特別な治療を要した合併症も全例で認めなかった。

結論として予防的大動脈 balloon 留置は，前置癒着胎盤例の出血リスクを軽減するための選択肢になり得るが，大量出血となる症例もあり，さらなる術式の工夫，合併症発生率の検討が今後の課題である。

5. 円錐切除後妊娠の流早産発生と子宮頸管顆粒球エラスターゼ値,組織学的絨毛羊膜炎との関連について(正本仁，屋宜久子，新田迅，金城忠嗣，青木陽一)

子宮円錐切除後妊娠は早産ハイリスクとされているが，早産機序に関して一定の見解がない。我々は円切での組織切除による頸管の感染防御の破綻が局所感染を介して流早産を起こすとの着想に至った。円錐切除後妊娠例の流早産と子宮頸管顆粒球エラスターゼ値，組織学的絨毛羊膜炎(組織的 CAM)の関連を調べ，炎症･感染の流早産への関与について検討した。

2004 年 1 月から 2016 年 3 月の期間に妊娠 18 週以降まで継続した単胎妊娠例のうち切迫流早産の診断で顆粒球エラスターゼ値が測定されていた 69 症例について後方視的に検討した。対象を円錐切除後妊娠で正期産となった群 20 例(円切正期産群)，円錐切除後妊娠で流早産となった群 15 例(円切流早産群)，円錐切除歴のない正期産群 34 例(円切なし正期産群)の 3 群に分けて比較した。その結果，妊娠 18 週～32 週の頸管顆粒球エラスターゼ値は，円切正期産群が 3.4±2.7μg/ml，円切流早産群 4.6±2.7μg/ml，円切なし正期産群 2.2±2.4μg/ml で 3 群間に有意差を認め，円切流早産群で最も高値であった(p=0.0001)。円切流早産群で卵膜病理検査が行われた 10 例中 7 例に，Blanc 分類Ⅱ度以上の組織的 CAM を認めた。

今回の検討から円錐切除後妊娠例の早産リスク評価に妊娠 18～32 週の頸管顆粒球エラスターゼ値の測定が有用であることが示唆された。また円錐切除での頸管組織の欠損により生じた感染防御の破綻が局所感染を介して流早産を引き起こす可能性が示唆された。

6. 先天異常児分娩例における産後うつ病自己評価の検討(大木悠司，正本仁，新田迅，金城忠嗣，青木陽一)

産後うつ病には抑うつ気分，不安，焦燥，不眠がみられ，児への愛着障害や乳児虐待，自殺につながる可能性が指摘されており，近年その有病率の高さが指摘されている。産後うつ病のスクリーニング検査としてエジンバラ産後うつ病自己評価票（Edinburgh Postnatal Depression Scale:EPDS）が広く用いられている。当科で先天異常児を生児娩出した婦人における，産後 1 カ月後の EPDS スコアを評価して，EPDS 高スコアのリスク因子を検討した。

2015 年 3 月から 2018 年 5 月までに当科で先天異常児を生児分娩した 48 婦人のうち産後 1 か月後の EPDS が 9 点以上であった症例は 3 例であった。3 例ともに児に重度の後遺症を残すと考えられる症例であった。そのうち 2 例は出生前に診断がなされておらず，出生前に診断がなされた 1 例においても，診断されてから分娩までが 5 日間と極めて短かった。先天異常児分娩例の EPDS 高スコアに関連するリスク因子としては児の予後不良，かつ出生前診断がなされていないこと，また出生前診断から分娩までの期間が短いことが考えられた。

7. 初産婦経腟分娩時の疼痛・不安に対する音楽療法のランダム化比較試験(大木悠司，正本仁，新田迅，金城忠嗣，青木陽一)

経腟分娩の経過において，妊婦，特に初産婦は分娩進行に伴い，陣痛による痛みや分娩に対する不安の増強を経験し，それは産婦と新生児の両者に悪影響を与える可能性がある。初産婦の約 60%が極めて厳しい痛みを経験し，その約半数は鎮痛薬における痛みの軽減に満足していないと報告されている。分娩時の疼痛・不安の予防と制御に関して，多くの女性は薬剤や侵襲的な方法を回避したいと思っているため，音楽療法による疼痛管理は受け入れやすく，様々な疾患において研究されてきた。音楽療法の心理的効果は，心拍数や呼吸数および代謝を低下させるリラクリゼーションにある。また，ストレスホルモンを減少させ，バイタルサインを安定化することで身体所見を改善できるとされる。これまで分娩時の不安や痛みにおける音楽の影響を分析したいくつかの研究があり，音楽は不安を軽減し，分娩中に産婦の忍耐力を向上させることが報告されている。しかし，音楽が分娩時の疼痛緩和や不安軽減に有効か否か，充分な科学的根拠が乏しい。本研究は経腟分娩予定の単胎頭位の初産婦を

対象とした，分娩時の疼痛・不安に対する音楽療法の効果を検証するランダム比較試験であり，分娩時の痛み・不安，血行動態，胎児・新生児パラメータ，さらに産後疼痛に対する音楽療法の効果を検討することを目的とした。現在まだ 12 症例程度のため引き続き研究を進めていく。

III. 生殖内分泌学

1. 子宮内膜症患者における腹水マイクロバイオーム分布の解析(大石杉子，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一)

近年，無菌だと考えられていた腹水や子宮内膜に細菌叢が形成されることが明らかになったが，腹水中の細菌叢や子宮内膜細菌叢が健康に及ぼす影響についてはデータに乏しい。その原因として，腹腔内や子宮内は無菌であるという共通認識があり，細菌叢の測定が困難であったことが挙げられる。16S rRNA 検査では，菌の 16S rRNA 領域を増幅させ，次世代シーケンサーを用いて大量に配列解析を行うことで少量のサンプルでより正確に細菌叢を解析することが可能となっている。細菌を培養することなく微生物コミュニティーの分類（どのような細菌がそこにいるのか）と機能（細菌が何をしているのか）のプロファイルを提供することが可能である(Franzosa EA, et al. 2015)。

そこで本研究では，腹腔鏡手術を施行した子宮内膜症症例の腹水と卵巣嚢腫内容液，子宮内膜，腟分泌物を同時に採取し，採取した検体から 16S rRAN 解析を用いて，腹水細菌叢，卵巣嚢腫内容液細菌叢，子宮内膜細菌叢，腟内細菌叢を同定し，その細菌叢が子宮内膜症症例と非子宮内膜症症例との間で差異がみられるかということを明らかにしたいと考えた。子宮内膜症患者では腟から上行性に細菌叢を形成する場合もあると考えられており，腟，子宮内膜，腹腔内，嚢胞内容液の細菌叢に共通パターンが認識されると予測されるため，この一連の細菌叢を同時に解析することで細菌の上行性進展を証明できる可能性がある。またコントロール症例を同時に解析することで，子宮内膜症に特有の細菌叢の情報を得られると考える。これまで無菌と考えられていた腹水細菌叢や子宮内膜細菌叢を明らかにし，この細菌叢の分類と機能のプロファイルを同定し，特有の細菌叢が子宮内膜症の発症リスクを増大させる可能性を探索することの意義は非常に大きく，今後の子宮内膜症症例の治療方法探索の一助となる可能性がある。

2. 不妊症患者における女性生殖器マイクロバイオーム分布の解析(宮城真帆，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，赤嶺こずえ，青木陽一)

形態的に異常のない子宮に良好胚を移植しても妊娠率は 100%ではない。また， 良好胚を複数回移植しても妊娠しない原因不明・難治性の不妊症例も存在する。子宮側の不妊原因は超音波や子宮鏡による子宮の形態的な評価を行うが，形態的には全く問題ない子宮に良好胚を移植しても妊娠しない症例の原因は何か。その原因の一つとして，慢性子宮内膜炎の関与が示唆されているが，子宮内腔の細菌培養はスワブによる培養検査では検体量不十分で正確な診断が難しく， どのような菌が原因菌であるのかは未だわかっていない。一方で， ヒトの胚発生，着床には，炎症性サイトカインの関与が多数報告されている。このような背景から，子宮内膜の細菌叢の乱れや障害は， 炎症性サイトカインの乱れを生じ， 胚の着床，妊娠，流産率，生児獲得率に影響を及ぼす可能性があるのではないかと考えた。子宮内膜細菌叢の存在やそれが生殖に及ぼす影響に関する研究は非常に乏しい。その原因として，子宮内膜は無菌であるという共通認識があったこと，内膜細菌叢の測定方法が困難であったことがあげられる。本研究では， IVF を施行した女性の移植前の内膜から，16S rRNA 検査を用いて内膜細菌叢を同定し，子宮内膜細菌叢の違いが，その後の妊娠予後に影響するのかを解析することを目的とする。16S rRNA 検査では，菌の 16S rRNA 領域を増幅させ， 次世代シーケンサーを用いて大量に配列解析を行うことで少量のサンプルでより正確に細菌叢を解析することが可能となっている。そもそも無菌と考えられていた子宮内膜細菌叢を明らかにし，子宮内膜細菌叢が生殖に及ぼす影響を解明することの意義は非常に大きいと考える。

3. 肥満は血清 AMH に影響するのか？(赤嶺こずえ，銘苅桂子， 宜保敬也， 長田千夏， 大石杉子， 宮城真帆， 青木陽一)

肥満女性では IVF 治療成績が低下することが知られて

いるが,原因として卵胞内のホルモン合成や代謝の変化,炎症，酸化ストレス反応の上昇，肥満女性特有の代謝の変化（インスリン，レプチンなど）が胞発育や黄体機能，初期の胚発育，絨毛機能，内膜受容能に影響するのではないかと推測されている。そこで，肥満による卵巣予備能への影響もあるのではないかと仮説をたて，卵巣予備能の指標として AMH を用い，肥満が AMH に与える影響を調べることを目的とした。挙児希望にて当院初診となり AMH 測定を行った患者 208 例（PCOS 患者は除外）を対象とし，診療録を後方視的検討した。評価項目として，BMI と AMH の関係,AMH に影響を与える因子の抽出を行った。統計学的方法は pearson の相関係数，重回帰分析を用いた。対象 208 例の AMH の平均値は 2.49ng/ml，AMH 測定時の年齢は 36.9 歳であった。BMI 25 以上の肥満は 20.8%で，全国平均に比較し肥満率は同等であった。喫煙者は 10.6%，20g 以上の飲酒を 11.5%に認め，全国平均よりやや高い傾向にあった。BMI と AMH の相関を調べたところ関連を認めなかった（r=0.02, p= 0.77)。次に，BMI ごとに，やせ，標準，肥満の 3 群に分けて，年齢調整後の AMH の平均値を比較したが有意差はなく，BMI と AMH に関連を認めなかった(p=0.39)。最後に,AMH に影響を与える因子を抽出するため，年齢，BMI，喫煙，飲酒，卵巣手術の既往の項目で多変量解析を行うと，年齢のみが AMH に影響をあたえる独立した因子となり,BMI は関連を認めなかった。肥満は血清 AMH 値に影響を与えないことが示唆された。

4. 甲状腺機能低下症を有する症例における体外受精・胚移植の治療成績と周産期予後（平敷千晶， 銘苅桂子，宜保敬也， 長田千夏， 宮城真帆， 赤嶺こずえ， 青木陽一)

妊婦における TSH 上限は 2.5μIU/mL とされているが，不妊治療症例の甲状腺機能の最適な治療目標は明らかでない。甲状腺機能低下症を適切に治療して IVF を施行した場合の治療成績を明らかにする。

【方法】2009 年 1 月から 2015 年 12 月までの期間，当科で初回の IVF-ET を施行した 343 症例を対象とし後方視的検討を行った。初診時に甲状腺機能をスクリーニングし，甲状腺機能低下症を有する場合は専門医による診察および甲状腺自己抗体が測定され必要に応じて LT4 治療が開始された。甲状腺機能が正常化(TSH<4.2μIU/mL)した時点で IVF-ET を施行した。また，甲状腺機能低下症例の不妊治療開始時 TSH 値を≧2.5μIU/mL と<2.5μIU/mL に分けた場合，甲状腺自己抗体の有無による治療成績を比較した。対象 343 症例のうち甲状腺機能正常は 310 症例，甲状腺機能低下症を認めたのは 33 症例であった。甲状腺機能低下症のうち 20 症例は IVF-ET 開始時点で TSH<2.5μIU/mL，13 症例は TSH≧2.5μIU/mL であった。甲状腺機能正常群，TSH<2.5 群，TSH≧2.5 群の 3 群に分類し患者背景を比較すると，年齢，BMI，経妊回数，不妊期間，不妊因子，AMH，FSH 基礎値は同等であった。初診時 TSH はそれぞれ 1.7±0.9，4.3±3.4，5.3±5.8 と有意に甲状腺機能正常群で低値(p<0.0001)，初診時 FT4 は 1.2±0.2，1.13±0.3，1.09±0.2 と有意に甲状腺機能正常群で高値であった(p=0.0101)。甲状腺機能低下症例では甲状腺機能正常化までの期間は TSH<2.5 群と TSH≧2.5 群で同等であったが(1.5±2.2 vs. 2±3.2)，甲状腺機能正常化に要した LT4 投与量は 43.8±29.8 vs. 0±18 と有意に TSH<2.5 群で多かった(p<0.01)。治療成績について，調節卵巣刺激法，受精方法，採卵前 E_2 値，採卵数，受精卵数，良好胚数，胚盤胞移植率，融解胚移植率，臨床的妊娠率，生児獲得率，流産率，周産期合併症，児の出生体重と合併症に関して有意差は認めなかった。

次に甲状腺機能低下症 33 症例において甲状腺自己抗体の有無により 2 群に分類し治療成績，周産期予後を比較した。甲状腺自己抗体陽性群(n=15)，陰性群(n=18)の治療成績，周産期予後は同等であった。甲状腺機能低下症を有する場合も，適切な治療により甲状腺機能が正常化した時点で IVF-ET を施行すれば，TSH の治療目標値や甲状腺自己抗体の有無に関わらず治療成績と周産期予後は良好であった。

5. 子宮頸がんに対する腹腔鏡下準広汎子宮全摘手術におけるガットクランパーの効果と安全性（銘苅桂子， 大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，久高 亘，青木陽一）

子宮頸癌に対する腹腔鏡手術は，開腹手術を比較し周術期の合併症は減少し，腫瘍学的予後（癌の治癒率）は変わらないと多くの論文で報告されてきた。当科では，子宮頸癌 IA1，IA2 期，腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 IB1 期に対しては，広汎子宮全摘術と単純子宮全摘術の中間的

な術式である，腹腔鏡下準広汎子宮全摘出術を適応としてきた。骨盤内臓神経のほとんどが温存されるため，術後の神経因性膀胱は起きていない。ところが，2018 年 11 月に米国のグループから報告された開腹手術と腹腔鏡下・ロボット支援下での低侵襲広汎子宮全摘出術の予後に関する大規模第三相比較試験（LACC トライアル）の結果は，①低侵襲アプローチの無病生存率，全生存率は開腹手術よりも劣っていた(観察期間の中央値 2.5 年(0-6.3 年)，②低侵襲アプローチは骨盤内再発がより多かった，というものであった。その原因として，子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布されている可能性が考えられた。現時点では，子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布させない手技は確立していない。以上より，腹腔鏡下準広汎子宮全摘術における子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布させない工夫が求められている。腹腔鏡手術用腸管結紮器ガットクランパー®（神戸バイオメディクス株式会社）は，腹腔鏡下直腸低位前方切除術の際に，直腸を挟鉗し，直腸の腫瘍の腹腔内散布・暴露を防ぐものである。子宮頸部には子宮頸がんが腫瘤を形成しており，ガットクランパーで膣を挟鉗することで，子宮頸部腫瘍の腹腔内散布・暴露を防ぐことができる可能性がある。直腸と膣は大きさや厚みが似ており，ガットクランパーを装着することは容易であると考えられ，大きな有害事象を引き起こす可能性が低いと考えられる。本研究では，膣切断の前にガットクランパー®を膣管に装着し，腫瘤の骨盤内撒布・暴露に対する予防効果とその安全性を評価する。

6. Artifical Shrinkage を用いた凍結融解単一胚盤胞移植成績について(宜保敬也， 銘苅桂子， 長田千夏， 宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一)

拡張期胚盤胞の凍結による変性防止を目的に，胞胚腔内の水分を除去し氷晶形成を防ぐ Artifical Shrinkage(人工的胞胚腔収縮処理：以下 AS)を行うことがある。当院で施行した AS について臨床成績の検討を行った。2014 年 12 月から 2017 年 12 月に凍結融解単一胚盤胞移植を行った 287 周期を対象とし，AS を用いて凍結融解単一胚盤胞移植を行った 107 周期(AS 群：2016 年 6 月～2017 年 12 月)，AS を用いていない 180 周期(NAS 群)について以下の検討を行った。AS 処理および凍結には Sucrose 溶液を使用し，cryotop 法による Vitrification を行った。[検討 1]全ての周期における臨床的妊娠率及び流産率，［検討 2]単一拡張良好胚盤胞移植周期(Gardner 分類４BB 以上）における臨床的妊娠率及び流産率，[検討 3]単一拡張良好胚盤胞移植周期における ET キャンセル周期，の 3 つの検討項目で臨床妊娠率および流産率を比較した。AS 群および NAS 群の患者年齢は 37.8±4.1 歳 vs 37.3±3.7 歳，移植時子宮内膜厚は 10.7±1.9mm vs 10.5±1.8mm，その他患者背景に有意差はみられなかった。検討項目別の AS 群および NAS 群の臨床妊娠率，流産率は以下の通りである。[検討 1]すべての周期：臨床妊娠率 43.9% vs 37.8%(p=0.17)，流産率 14.9% vs 17.6%(p=0.61)。[検討 2]単一拡張良好胚盤胞移植周期：臨床妊娠率 52.8% vs 47.4%(p=0.39)，流産率 13.2% vs 16.2%(p=0.16)。[検討 3]単一拡張良好胚盤胞移植周期における ET キャンセル率：2.8% vs 6.4%(p=0.02)であった。AS を施行することで ET キャンセル率を有意に低下させた。また，有意差は得られなかったものの，AS 非施行群よりも AS 施行群において臨床成績が良好である傾向を認めた。単一拡張良好胚盤胞凍結前の AS は有用であることが示唆された。

7. 早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の治療成績(赤嶺こずえ， 銘苅桂子， 大石杉子， 宮城真帆，久高亘，青木陽一)

子宮体癌 IA 期（類内膜腺癌 G1）の術前診断で腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術を受けた症例の，治療成績，安全性を検討することを目的とした。腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術は，2014 年 6 月に当院倫理委員会の承認を受け，2014 年 11 月に実施医療施設の認可を受け導入した。子宮体癌 IA 期（類内膜腺癌 G1）と診断され同手術を受けた症例のうち，導入初期（2014 年 6 月～2016 年 12 月：27 例）と現在（2017 年 1 月から 12 月：19 例）の診療録を後方視的に検討した。導入初期は婦人科腫瘍専門医のもと内視鏡技術認定医が固定で手術を行ったが，現在は内視鏡技術認定医のもとで技術認定を目指す複数の婦人科腫瘍専攻医が執刀している。腹腔鏡手術の治療的，技術的妥当性については，腫瘍・内視鏡両チーム合同で議論し適応を判断している。導入初期と現在で，年齢，BMI の平均値は 58 vs. 60 歳，25 vs. 27 kg/m2 と初期に比べ現在で

はBMIが高いより難度の高い症例にも施行していた。両群間で，術中出血量200 vs. 115 g，手術時間 264 vs. 251分，摘出リンパ節数9.1 vs. 7.2個と有意差なく，リンパ節転移や再発も認めなかった。合併症は，導入初期で，助手の視野外での鉗子操作が原因の小腸穿孔1例と，ヘパリン使用症例の術後出血1例を認めたが，現在では腟断端感染3例のみで，初期に比較すると重篤な合併症が少なかった。腹腔鏡下悪性腫瘍手術は，現時点で再発はなく，重篤な合併症も減少し，安全に施行できていると考える。治療成績を維持し安全性を確保しながら手術を行うために，婦人科腫瘍医，内視鏡技術認定医の連携が必要であり，チーム全体で内視鏡手術に対してのリスクを共有することが重要である。

8. 多価不飽和脂肪酸がヒト卵子の受精･胚発生能に及ぼす影響について(銘苅桂子， 宜保敬也， 長田千夏， 大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一)

わが国の社会では，晩婚化により初産年齢が高齢化の一途をたどっており，波及的な影響として望むときに子供に恵まれず，不妊治療を要するカップルが急増している。不妊治療における体外受精の実施件数も増加しており，その結果としてH22年では総出生児数に占める体外受精出生児数の割合が2.7%となるなど，こちらも増加の一途をたどっている。体外受精･胚移植(In vitro fertilization- Embryo transfer; IVF-ET)では顕微操作など技術の発展が著しいものの，最終的な妊娠成功には卵子や精子の質が重要であり，最近になって体外受精･胚移植における胚の質には食生活や生活習慣が影響を及ぼすとの報告がなされている(Braga et al. 2015 Reprod Biomed Online 31)。食生活をはじめとする生活習慣が妊娠や胚の質に及ぼす影響については社会的な関心が高まっているものの，どの様な因子がどの程度，妊娠成功や胚の質に実際に関わっているかは明らかではなく，科学的な根拠に基づく詳細な解析が求められていた。卵子と顆粒膜細胞の細胞膜には豊富な脂肪酸が存在し，卵子の核成熟から胚発育までのエネルギー源として利用される。必須脂肪酸であるα-リノレン酸は卵子の核成熟に関連しているという報告がある(Kim JY， et.al. 2001)。ヒトのIVF-ETにおいては，n-3系不飽和脂肪酸を多く摂取することと良好胚の獲得に相関があるとの報告や(Fatina H et al. 2011)，リノール酸は受精率と正の相関を，アラキドン酸は負の相関を認めた(Shaaker et al. 2013)との報告がある。しかしながら，国内外を通しても不妊と生殖に関する研究は少なく，今回の研究テーマである卵胞液や血液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質，胚発生能，妊娠成立との関連については明らかになっていない。本研究では，IVF-ET施行例の血中脂肪酸濃度と卵胞液内脂肪酸濃度を測定した。血中脂肪酸濃度と卵胞液内濃度は相関を示した。卵胞液中のn-3多価不飽和脂肪酸/n-6 多価不飽和脂肪酸比は受精率と正の相関を示し，EPAやDHAを含む魚類の摂食が受精に関連することが示唆された。しかしながら，それら脂肪酸がどのような形で存在しどのように代謝されているのかはまだ不明である。今後の研究課題としては， 受精に関わる脂肪酸の同定と代謝，受精以降の胚発生における脂肪酸の役割について明らかにする。まず，血液中と卵胞液中の脂肪酸と卵子の質，受精率の関連を検討し，受精に関わる脂肪酸を同定する。次に，同定した脂肪酸の血中，卵胞液中の代謝を明らかにする。さらに，同定した脂肪酸の IVF-ET 実施者への経口投与(臨床研究)により卵子の質や受精率の向上や胚の質の向上が得られるかどうかについて明らかにする。

9. 不良胚移植後妊娠の妊娠予後(赤嶺こずえ， 銘苅桂子， 大石杉子， 宮城真帆， 新田迅， 知念行子， 金城忠嗣,平敷千晶，正本仁，青木陽一)

体外受精の成績は向上してきたが，加齢や卵巣機能低下など，難治性不妊症と呼ばれる患者に対しての成績は，いまだ低い状態である。このような症例の多くは，排卵誘発剤に対しての反応が極端に悪いため，1 回の採卵で得られる受精卵の個数は少なく，1 個も得られない周期も少なくない。貴重な受精卵が形態学的不良胚のみであった場合，移植後の流産，周産期予後に関して不安を訴える患者も多く，移植すべきか苦慮することがある。良好胚に比べると，不良胚の移植周期あたりの臨床的妊娠率，生児獲得率が低いことは，これまで多くの文献で報告されているが，不良胚移植後の妊娠転帰に関してはまだ不明な点が多い。良好胚移植後妊娠と不良胚移植後妊娠を比較し，不良胚移植後妊娠の妊娠予後を明らかにす

る。方法は，2008 年 1 月から 2014 年 12 月の期間，当院で胚移植を施行した 802 周期のうち，良好胚のみを移植した周期(G 群； n=338)と不良胚のみを移植した周期(P 群； n=365)の妊娠転帰と周産期予後を比較した。良好胚は，初期胚は Veeck 分類 Grade2 以上，胚盤胞は Gardner 分類 3BB 以上とし，それ以外を不良胚とした。胎嚢が確認できた場合を 臨床的妊娠と定義した。移植周期あたりの G，P 群の臨床的妊娠率は 37.6 vs. 15.6 % (p<0.0001)，生児獲得率は 25.7 vs. 7.7% (p<0.0001)で， G 群が有意に高率であった。臨床的妊娠あたりの G，P 群の生児獲得率は 68.5 vs. 49.1 % (p=0.013)と G 群で有意に高く，流産率は 26 vs. 40.4% (p=0.053)で有意差はないものの，P 群で高率であった。生児獲得した症例のうち，単胎で妊娠転帰の詳細が得られた症例（G 群； n=80， P 群； n=25）で，出生体重，出生週数，分娩方法，SAG，LGA，preterm PROM，早産率，低出生体重率，巨大児，臍帯動脈血 pH＜7.20，奇形率の項目で周産期予後を比較すると，いずれの項目も 2 群間に有意差はなく，周産期予後は同等であった。結論として，不良胚移植は，臨床的妊娠後の生児獲得率が低く，流産が高率であったが，生児獲得例の周産期予後は良好胚と同等である。

10. 若年がん患者に対する精子凍結保存の現状について(宜保敬也， 銘苅桂子， 長田千夏， 宮城真帆， 大石杉子，浦添千晶，赤嶺こずえ，青木陽一)

当院での妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の現状を解析し，課題を明らかにする。対象は，1998 年 2 月～2018 年 10 月に精子凍結を希望し，当科のがんと生殖医療カウンセリング外来を受診した 93 例。精子凍結前に日本産科婦人科学会の見解に基づき文書による説明と同意を得た。また，精子凍結は精液所見に応じて 1～4 本，精液所見不良時は複数回の採精を依頼した。セラムチューブを用いて，簡易液体窒素蒸気法で凍結した。受診した 93 例のうち，精子凍結実施症例は 79 例であった。沖縄がんと生殖医療ネットワーク構築を開始した 2014 年 7 月以降，60 例が受診し 46 例に凍結を実施した。精液所見不良または採精困難にて凍結ができなかったものが 11 例，カウンセリングのみが 3 例であった。また，化学療法前の凍結が 77 例，化学療法後の凍結が 2 名であった。凍結時年齢は，平均 30.2±9.2 歳（15～52 歳）で，20 代(39.2%)が最も多かった。疾患の内訳は，精巣腫瘍 30 例(38.0%)，悪性リンパ腫 15 例(19.0%)，急性白血病 12 例(15.2%)，その他 17 例(21.5%)であった。乏精子症を 42 例(53.2%)に認め，うち精巣腫瘍患者が 22 例(27.8%)。射出精液中に精子を確認できず Onco-TESE を施行した 2 例のうち，1 例で凍結が可能であった。12 例 17 周期で凍結精子を用いて IVF-ICSI を施行。13 周期(76.5%)で受精卵獲得，12 周期で妊娠成立，9 周期(69.2%)で生児獲得または継続中である。受精卵を得られなかった 2 例 4 周期は，融解後に運動精子を認めないものであった。一方で，治療後自然妊娠をした，更新希望なし，または本人が亡くなられている，などの理由で破棄希望が 5 例，凍結保管後の未更新が 9 例(11.4%)であった。融解後の運動精子を認めた場合は，生児獲得率は高く，妊孕性温存目的の精子凍結は有用であると考えられる。しかしながら，がん治療前であっても精液所見が不良である頻度は高い。凍結-融解後に精子の運動性を認めず，受精卵が得られないというリスクを説明しておく必要がある。

11. ホモシステインがヒト卵子の受精･胚発生能に及ぼす影響について(赤嶺こずえ， 銘苅桂子， 宜保敬也， 長田千夏，大石杉子，平敷千晶，杉山仁，青木陽一)

ホモシステイン(Hcy)はメチオニンの代謝過程で生成されるアミノ酸であり，精子数や運動率の減少，卵の質の低下など，生殖に及ぼす有害作用が報告されている。Hcy 代謝に必要な補酵素(VB12， 葉酸)の摂取不足が Hcy 上昇の一因と言われているが，食生活と不妊との関連に関する情報はほとんどない。本研究の目的は，FFQ 摂食アンケートでビタミン摂取量(VB12，葉酸)を算出し，血清や卵胞液中の Hcy，VB12，葉酸濃度との相関を評価し，ホモシステインがヒト卵子の受精･胚発生能に及ぼす影響を明らかにすることである。当科にて IVF を施行した 10 例を対象とし，過去 1 年間の標準摂食量を food frequency questionnaire (FFQ)により聴取し，VB12，葉酸の摂取量と血清濃度との相関を評価した。また，血清と卵胞液中の葉酸，VB12，Hcy 濃度の相関を評価した。統計はピアソンの相関分析を用いて行った。10 例の平均年齢は 36.2±4，平均 BMI は 21.7±3.2 あった。摂取 VB12 平均値は 4.4±1.5μg/mL，葉酸平均値は 229±61μg/mL であった。血清濃度は，VB12 平均値 381±162 pg/mL，葉

酸平均値 13.2±7.3 ng/mL,Hcy 平均値 5.7±1.7 nmol/mL で，摂取量と血清量との相関は認めなかった。卵胞液中濃度は，VB12 平均値 295±108 pg/mL，葉酸平均値 17.7±9.9 ng/mL，Hcy 平均値 4.7±1.3 nmol/mL で，血清濃度とそれぞれ強い相関を認めた(VB12，r^2=0.66，葉酸，r^2=0.89，Hcy，r^2=0.73)。結論として，FFQ より算出された葉酸，VB12 摂取量と血清濃度には相関を認めなかったが，血清と卵胞液中の濃度には相関が認められた。今後は症例数を増やし，卵の質および妊娠率との関連を追跡し，食生活と不妊症との関連に関して解明していきたい。

12. 深部子宮内膜症を有する不妊症例に対する腹腔鏡手術(銘苅桂子，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一)

不妊治療目的に腹腔鏡下子宮内膜除去術を施行した症例において，深部子宮内膜症を有した症例の周術期合併症と妊娠率を調査した。2013 年 1 月から 2016 年 8 月の期間に，不妊治療目的に子宮内膜症除去術を施行した際に深部子宮内膜症を認め，術後観察期間が 6 か月以上の 13 例を対象とした。深部子宮内膜症切除は，直腸側腔を展開して尿管を剥離し，腸管を剥離してダグラス窩を解放し内膜症組織と思われる結合組織を切除した。r-ASRM 分類，Endometriosis Fertility Index(EFI)で分類し，子宮内膜症の重症度と妊娠との関連を調査した。子宮内膜症性嚢胞は両側性が 12 例，片側性が 1 例，全例に卵巣嚢腫核出術と付属器周囲癒着剥離術，深部内膜症切除術を施行した。r-ASRM 分類は全例 IV 期，score 値の中央値は 85.2 点（52～122 点）と高く，EFI 中央値は 3.3 点（1～6 点）と低かった。腸管や尿管損傷などの周術期合併症は認めなかった。７例（58.3%）に妊娠成立し６例が生児獲得した。妊娠例(n=7)と非妊娠例(n=6)を比較すると，平均年齢（33.9 vs. 32.9 歳），不妊期間（4.3 vs. 3.8 年），AMH 値（1.73 vs 2.56），r-ASRM score（85.3 vs. 85 点），EFI（3.3 vs 4 点）に有意差を認めなかった。IVF は妊娠例の 6 例（86%），非妊娠例の 2 例（33%）に施行され，平均採卵数は有意に妊娠例で多かった（5.7 vs 3 個，p = 0.04)。また術後不妊治療期間は非妊娠例で有意に長く（10.1 vs 21.3 ヶ月，p = 0.005），妊娠例では早期に IVF を施行し妊娠している一方で，非妊娠例は一般不妊治療で治療が長期化していた。不妊治療目的に深部内膜症手術を施行した症例において，妊娠例と非妊娠例の子宮内膜症重症度に大きな差はないが，IVF を早期に施行し多くの胚を得られた症例が妊娠例に多く認めた。挙児希望症例においては深部宮内膜を外科的に切除できたとしても積極的な IVF の導入が必要である。

13. 当院における日本人患者と外国人患者の IVF 治療成績について(長田千夏，銘苅桂子，宜保敬也，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一)

当院は近隣に国外の基地が存在することもあり外国人患者を受け入れている。日本人患者（Jp 群）と外国人患者（Fp 群）の IVF 治療成績を比較しその違いついて明らかにする。2012 年から 2016 年の期間に IVF を施行した Fp 群 40 例，採卵 41 周期，移植 69 周期，Jp 群 462 例，採卵 868 周期，移植 820 周期を対象とし IVF 治療成績を検討した。統計は χ^2 検定及び t 検定で行い，$P < 0.05$ を有意差ありとした。Fp 群 vs Jp 群における採卵周期の年齢，不妊期間，AMH 値，採卵数の平均はそれぞれ 34.3 歳 vs 39.1 歳（ p <0.01 ），3.6 年 vs 3.7 年（ p = 0.58 ），4.7. ng/ml vs 2.1ng/ml （ p <0.01 ），10.6 個 vs 6.3 個（ p <0.01 ）であり，不妊期間以外で有意差を認めた。同様に移植周期での年齢，不妊期間，AMH 値の平均はそれぞれ 33.8 歳 vs 38.6 歳（ p < 0.01 ），3.4 年 vs 3.6 年（p <0.01），6.4 ng/ml vs 2.7 ng/ml（p =0.02 ），平均 IVF 回数は 1.3 回 vs 4.0 回（ p < 0.01 ）で有意差を認めた。Fp 群と Jp 群の不妊原因は子宮内膜症 5.7% vs 8%（ p =0.63)男性因子 28.6% vs 42.1%（ p =0.12)受精障害 0% vs 12.2%（ p =0.03, ），卵管因子 45.7% vs 28.5%（ p =0.03)，原因不明不妊 28.6% vs 9.4%（ p < 0.01 ），卵巣機能低下 2.9% vs 38.8%（ p < 0.01 ），男性因子と原因不明不妊の両方 10.0% vs 0%（ p < 0.01)，男性因子と子宮内膜症以外で有意差を認めた。Fp 群 vs Jp 群の移植あたり妊娠率は 36.2%（ 25 / 69 周期）vs 24.8%（ 203 / 820 周期)，p = 0.03，症例あたり妊娠率は 54.3%（ 19 / 34 例 ）vs. 46.6%（ 170 / 365 例 ），p = 0.30，両群の臨床妊娠群の平均移植回数は 2.4 回 vs 4.5 回（ p < 0.01 ），移植あたりの妊娠率と両群の臨床妊娠群の平均移植回数で有意差を認めた。当院を受診する外国人女性は日本人女性よりも有意に若く，卵管因子や原因不明で IVF を施行する頻度が高い。逆に卵巣機能低下の頻度は

有意に低く，日本人女性に比較して少ない移植回数で妊娠に至る。以上より外国人女性の臨床成績は，早い時期に不妊治療を開始する利点を示していると考えられる。

14. 若年 AMH 低値症例の IVF 治療における生児獲得転帰（宮城真帆，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，浦添千晶，赤嶺こずえ，青木陽一）

Anti-Mullerian hormone（AMH）は卵巣予備能を表し，IVF 転機の予知に利用される。しかしながら若年の AMH 低値症例は，生児獲得の予知が困難であるとされる。当科における若年 AMH 低値症例の生児獲得率を明らかにすることを目的とした。

方法：2015 年 1 月～2017 年 12 月，当科で初回採卵時に AMH を測定した 25 歳～42 歳の不妊症患者 296 人，1077 周期を対象とし，25～38 歳を young group，39～42 歳を older group とし，AMH <1.0ng/mL と≧1.0ng/mL で IVF 転帰を比較した。 yung group の AMH <1.0ng/mL（young low group）と AMH ≧1.0ng/mL（young normal group）の平均採卵数は 2.8 個 vs.11.5 個(p=0.0001)，と young normal group で有意に採卵数が多いものの，症例あたり累積妊娠率はそれぞれ 50% vs. 65.9%，累積生児獲得率は 39.3% vs. 50%であり，有意差を認めなかった。Older group の AMH <1.0ng/mL（older low group）と AMH ≧1.0ng/mL（older normal group）の平均採卵数は 1.96 個 vs. 6.83 個（p=0.0001），症例あたり累積妊娠率は 14.6% vs. 19.8%（p=0.0038），累積生児獲得率は 6.3% vs. 20.8%（p=0.029）であり，いずれも normal group で有意に良好な成績であった。 young low group の妊娠例と非妊娠例の比較では，胚盤胞移植率が 63.6% vs. 11.8%（p=0.010）と有意に高く，生児獲得にいたるまでの採卵回数は有意に多かった。結論として若年の AMH 低値症例は，採卵回数は増えるものの，胚盤胞移植が可能な症例で生児獲得の可能性がある。

15. 当科における造血器悪性腫瘍症例に対する妊孕性温存療法の現状と課題（銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一）

当科で施行した造血器悪性腫瘍症例に対するがんと生殖に関するカウンセリングと妊孕性温存療法の現状を調査し，課題を抽出する。2013 年 5 月～2018 年 12 月の期間，妊孕性温存についてカウンセリングを施行した 53 例のうち，造血器悪性腫瘍女性 15 例について後方視的に調査した。排卵誘発方法は患者の卵巣機能に応じて選択し，卵子・胚凍結は Vitrification 法で行った。造血器悪性腫瘍 15 例の内訳は，悪性リンパ腫 10 例，急性骨髄性白血病 3 例，慢性骨髄性白血病 1 例，キャッスル病 1 例，5 例は既に化学療法が施行されていた。卵子凍結についてカウンセリングを行った 8 例中，採卵を施行したものは 3 例であり，年齢はそれぞれ 16，25，26 歳，2 例はすでに化学療法が開始され，AMH 値は 0.59，0.68，2.34ng/ml と低値であり，凍結 MII 卵子は 4，12，13 個であった。胚凍結についてカウンセリングを行った 6 例中 3 例が採卵を行い，年齢はそれぞれ 26，28，30 歳，AMH は 0.99，5.48，5.67ng/ml ，2 例は悪性腫瘍診断時妊娠初期であったため，流産手術を施行後に排卵誘発を行った。採卵数はそれぞれ 8，8，18 個，凍結胚数は初期胚 3 個，胚盤胞がそれぞれ 4，5 個であった。月経中に排卵誘発開始を 4 例，ランダムスタートを 3 例に施行し，カウンセリング開始から採卵までの期間の中央値はそれぞれ 37 vs 15 日であり，採卵数は 7.5 vs13 個，ランダムスタートにおいて採卵数の低下を認めずに有意に期間を短縮することができた。結論として，造血悪性腫瘍症例はすでに化学療法施行されている症例が多く，治療前の早急なカウンセリングが求められる。ランダムスタートにより採卵までの期間を短縮することで，治療開始前に時間的余裕のない症例でも採卵の適応を広げられる可能性がある。

16. 凍結融解胚移植黄体補充についての検討～天然型プロゲステロン経腟投与とクロルマジノン酢酸エステル経口投与の治療成績の比較～（大石杉子，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一）

2015 年 3 月～2015 年 12 月の期間に天然型プロゲステロン腟錠を使用し凍結融解胚移植を行った 191 周期(V 群)と 2014 年 1 月～2015 年 5 月の期間にクロルマジノン酢酸エステル錠を用いて凍結融解胚移植を施行した 263 周期(0 群)を対象とし，患者背景と臨床成績について後方視的に検討した。全症例の平均年齢は 38.4±0.2 歳，AMH 値(p = 0.99)，FSH 基礎値(p = 0.89)，胚移植数(p = 0.47)などに有意差はなかった。V 群と 0 群において臨床

妊娠率(22.0% vs 26.6% ; p = 0.27), 着床率(20.1% vs 20.7% ; p = 0.92), 流産率(33.3% vs 28.6% ; p = 0.67)に有意差はなかった。出生児の先天異常はV群で1例, O群で2例であり,両群で有意差はなかった(p = 1.00)。V群での移植時黄体ホルモン値は13.4±0.5 ng/ml であり, 臨床妊娠群と非妊娠群で有意差はなかった (p = 0.16)。凍結融解胚移植における黄体補充において, 天然型プロゲステロン経腟投与とクロルマジノン酢酸エステル経口投与では治療成績, 出生児の先天異常について有意差はみられず, 同等の効果があることが示唆された。また, 天然型プロゲステロン投与周期における胚移植日のP値は妊娠成績に関連しないと考えられた。

B. 研究業績

BD18001: 青木陽一 卵巣境界悪性腫瘍 医学書院 医学大事典 伊藤正男, 井村裕夫 (編) 第2版 2018. (A)

原著

OI18001: Kozaki M, Ooyama T, Kudaka W, Nakamoto T, Wakayama A, Aoki Y. Prevalence of pulmonary embolism in gynecological cancer: the experience of a single tertiary center in Okinawa, Japan. Eur J Gynaecol Oncol 39:44-48, 2018. (A)

OI18002: Tamura R, Yoshihara K, Saito T, Ishimura R, Martínez-Ledesma JE, Xin H, Ishiguro T, Mori Y, Yamawaki K, Suda K, Sato S, Itamochi H, Motoyama T, Aoki Y, Okuda S, Casingal CR, Nakaoka H, Inoue I, Verhaak RGW, Komatsu M, Enomoto T. Novel therapeutic strategy for cervical cancer harboring FGFR3-TACC3 fusions. Oncogenesis 2018 Jan 23; 7(1): 4. (A)

OI18003: Iraha Y, Okada M, Toguchi M, Azama K, Mekaru K, Kinjo T, Kudaka W, Aoki Y, Aoyama H, Matsuzaki A, Murayama S. Multimodality imaging in secondary postpartum or postabortion hemorrhage: retained products of conception and related conditions. Jpn J Radiol 36(1): 12-22, 2018. (A)

OI18004: Kusada T, Toita T, Ariga T, Maemoto H, Hashimoto S, Shiina H, Kakinohana Y, Heianna J, Nagai Y, Kudaka W, Wakayama A, Aoki Y, Murayama S. CT-based image-guided brachytherapy for cervical cancer: correlations of dose-volume parameters and clinical outcomes. J Radiat Res 59(1): 67-76, 2018. (A)

OI18005: Ishikawa M, Kasamatsu T, Tsuda H, Fukunaga M, Sakamoto A, Kaku T, Nakanishi T, Hasumi Y, Iwata T, Baba T, Nogawa T, Kudaka W, Kaneda H, Ono S, Saito F, Taniguchi Y, Okada S, Mizuno M, Onda T, Yaegashi N. (A)

Prognostic factors and optimal therapy for stages I-II neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: A multi-center retrospective study. Gynecol Oncol 148(1): 139-146, 2018.

OI18006: Akamine K, Mekaru K, Gibo K, Nagata C, Oishi S, Miyagi M, Heshiki C, Kinjo T, Masamoto H, Aoki Y. A comparative study of obstetric and neonatal outcomes of live births between poor- and good- quality embryo transfers. Reprod Med Biol 17: 188-194, 2018. (A)

OI18007: Wakayama A, Kudaka W, Matsumoto H, Aoyama H, Ooyama T, Taira Y, Arakaki Y, Shimoji Y, Nakasone T, Nishihira K, Kaneshima I, Tamaki T, Yoshimi N, Aoki Y. Lymphatic vessel involvement predictive for lymph node metastasis and important prognostic factor in endometrial cancer. Int J Clin Oncol 23(3): 532-538, 2018. (A)

OI18008: Aoki Y, Ochiai K, Lim S, Aoki D, Kamiura S, Lin H, Katsumata N, Cha SD, Kim JH, Kim BG, Hirashima Y, Fujiwara K, Kim YT, Kim SM, Chung HH, Chang TC, Kamura T, Takizawa K, Takeuchi M, Kang SB. A randomized phase III study of cisplatin with or without S-1 in patients with stage IVB, recurrent, or persistent cervical cancer: an Asian study. Br J Cancer 119(5): 530-537, 2018. (A)

OI18009: Kanamine C, Shimoji Y, Nakasone T, Arakaki Y, Taira Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kinjo T, Mekaru K, Kudaka W, Masamoto H, Aoki Y. Age: the most important risk factor for cervical stenosis and cervical intraepithelial neoplasia recurrence after cervical conization. J Gynecol Women’s Health 12(4): DOI: 10.19080/JGWH.2018.12.555845, 2018 (A)

OI18010: Arakaki Y, Nakasone T, Kinjyo Y, Shimoji Y, Taira Y, Nakamoto T, Wakayama A, Ooyama T, Kudaka W, Aoki Y. Surgical site infection in patients with endometrial cancer undergoing surgery. Eur J Gynaecol Oncol, in press. (A)

OI18011: Nakasone T, Iraha Y, Kinjyo Y, Taira Y, Nakamoto T, Kinjo T, Kudaka W, Mekaru K, Masamoto H, Aoki Y. Differentiation between stage I ovarian cancer and borderline epithelial ovarian tumor by apparent diffusion coefficient value. Radiol Diagn Imaging, in press (A)

OD18001: 大石杉子，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一 凍結融解胚移植における黄体補充についての検討　天然型プロ (B)

ゲステロン経腟投与とクロルマジノン酢酸エステル経口投与の治療成績の比較. 日本受精着床学会雑誌 35(1): 55-60, 2018.

OD18002: 仲田みゆき, 屋宜久子, 塚本知紗子, 知念行子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 妊娠中または産後1 か月以内に悪性腫瘍と診断された症例の臨床病理学的検討 沖産婦誌 40: 5-10, 2018. (B)

OD18003: 金嶺ちひろ, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一 子宮頸部円錐切除後の頸管狭窄発症のリスク因子について 沖産婦誌 40: 17-21, 2018. (B)

OD18004: 平良祐介, 金嶺ちひろ, 下地裕子, 新垣精久, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一 腹式広汎子宮全摘術後の神経因性膀胱・下肢リンパ浮腫に関する検討 沖産婦誌 40: 29-34, 2018. (B)

症例報告

CI18001: Kinjo Y, Masamoto H, Nitta H, Kinjo T, Tamaki T, Yoshimi N, Aoki Y. Fetal sirenomelia associated with an abdominal cyst originated from a saccular cloaca. Case Rep Obstet Gynecol 2018 Mar 7; 2018: 7513287. doi.org/10.1155/2018/7513287. (A)

CI18002: Yagi H, Kinjyo Y, Chinen Y, Nitta H, Kinjo T, Mekaru K, Masamoto H, Goya H, Yoshida T, Sanabe N, Aoki Y. A case of intrathoracic gastric duplication cyst detected on prenatal ultrasound examination. Case Rep Obstet Gynecol 2018 Sept, 5346920, doi.org/10.1155/2018/5346920. (A)

CI18003: Kozaki M, Iraha Y, Masamoto H, Nitta H, Chinen Y, Kinjo T, Mekaru K, Aoki Y. Fetal congenital peripheral bronchial atresia diagnosed by magnetic resonance imaging: two case reports. Am J Perinatol Rep 8(4): e201-e205, 2018. (A)

CI18004: Arakaki Y, Shimoji Y, Yamazaki S, Shimizu Y, Aoki Y. Microsurgical lymphaticovenular anastomosis for refractory chylous ascites following para-aortic lymph nodes dissection in a patient with tubal cancer. Gynecol Oncol Rep 2018 Oct 1; 26: 53-55. doi: 10.1016/j.gore.2018.09.004. (A)

CI18005: Nagai Y, Nakamoto T, Nakasone T, Taira Y, Aoki Y. High-risk gestational choriocarcinoma with an unusual presentation and the treatment course of refractory or quiescent/minimally invasive (A)

disease. Gynecol Oncol Rep 2018 Oct 3; 26: 56-59. doi: 10.1016/j.gore.2018.10.002.

CD18001: 古波蔵美幸, 金城忠嗣, 木全奈津子, 金嶺ちひろ, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 正本仁, 青木陽一 胎児発育不全を伴い死産となった巨大絨毛膜下血腫(Breus' mole)の1 例 沖産婦誌 40: 49-53, 2018. (B)

CD18002: 大山拓真, 金嶺ちひろ, 下地裕子, 平良祐介, 新垣精久, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一 稀少部位子宮内膜症悪性転化の1 例 沖産婦誌 2018; 40: 71-75. (B)

総説

RD18001: 青木陽一 婦人科がん -最新の研究動向- VIII. 侵入胞状奇胎の診断と治療 日本臨牀 2018; 76 suppl2: 757-761. (A)

国際学会発表

PI18001: Heshiki C, Mekaru K, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y. Treatment outcome of In Vitro Fertilization-Embryo transfer in patients who have treated abnormal thyroid function. 70th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. May 10-13, 2018. Sendai, Japan.

PI18002: Mekaru K, Miyagi M, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Polyunsaturated fatty acid concentration in the human follicular fluid may affect fertilization. 70th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. May 10-13, 2018. Sendai, Japan.

PI18003: Tokunaga H, Shimada M, Matsuo K, Aoki Y, Sakamoto M, Takeshima N, Fujiwara H, Matsumoto T, Mikami M, Yaegashi N, Sugiyama T. Comparison of adjuvant therapy for node-positive clinical stage IB-IIB cervical cancer: systemic chemotherapy versus pelvic irradiation. 70th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. May 10-13, 2018. Sendai, Japan.

PI18004: Kitagawa R, Ishikawa M, Shibata T, Miyamoto K, Kobayashi H, Onda T, Takekuma M, Takahashi F, Yokota H, Tanikawa M, Mizuno M, Oishi T, Aoki Y, Nishio S, Iwata T, Yaegashi N, The Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A Randomized Phase II/III Trial of Conventional Paclitaxel and Carboplatin (cTC) versus Dose-dense Paclitaxel and Carboplatin (ddTC), with or without Bevacizumab (Bmab), for Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Cancer (CC): Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1311). 2018 ASCO Annual Meeting

June 1-5, 2018. Chicago, USA.

PI18005: Nakasone T, Kozaki M, Kudka W, Yagi H, Shimoji Y, Taira Y, Arakaki Y, Nakamura R, Nakamoto T, Ooyama T, Urasoe C, Aoki Y. THERAPY‐FREE INTERVAL HAS PROGNOSTIC VALUE IN PATIENTS WITH RECURRENT CERVICAL CANCER TREATED WITH CHEMOTHERAPY FOLLOWING DEFINITIVE CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY. The 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, September 14-16, 2018, Kyoto, Japan.

PI18006: Arakaki Y, Yagi H, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Nakamura R, Nakamoto T, Ooyama T, Urasoe C, Kudka W, Aoki Y. SURGICAL SITE INFECTION IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER UNDERGOING OPEN SURGERY. The 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, September 14-16, 2018, Kyoto, Japan.

PI18007: Ooyama T, Nakasone T, Shimoji Y, Yagi H, Arakaki Y, Taira Y, Nakamura R, Nakamoto T, Urasoe C, Kudka W, Aoki Y. PREVALENCE OF PULMONARY EMBOLISM IN GYNECOLOGIC CANCER: 5 YEAR EXPERIENCE OF A SINGLE TERTIARY CENTER IN OKINAWA. The 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, September 14-16, 2018, Kyoto, Japan.

PI18008: Kudaka W, Inafuku H, Iraha Y, Nakamoto T, Taira Y, Nakamura R, Kamiya H, Tsubakimoto M, Totsuka Y, Kuniyoshi Y, Tamaki T, Aoyama H, Saio M, Yoshimi N, Aoki Y. LOW GRADE ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA WITH INTRAVENOUS AND INTRACARDIAC EXTENSION: A MULTIDISCIPLINARY APPROACH. The 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, September 14-16, 2018, Kyoto, Japan.

PI18009: Mekaru K, Oishi S, Miyagi M, Akamine K, Kinjo T, Kudaka W, Masamoto H, Aoki Y. Uterine cervical cancer in pregnanct: Outcome of treatment and fertility preservation. 2018 Oncofertility Conference, November 12-15, 2018. Chicago, IL, US.

国内学会発表

PD18001: 銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一 当科における造血器悪性腫瘍症例に対する妊孕性温存療法の現状と課題 第8 回日本がん・生殖医療学会 東京 平成30 年2 月10 日

PD18002: 銘苅桂子 基本から学ぶ 実践婦人科癌ラパロマスターコース 北谷 ザ・ビーチタワー沖縄 平成30 年2 月17 日、18 日

PD18003: 大山拓真 基本から学ぶ 実践婦人科癌ラパロマスターコース 北谷 ザ・ビーチタワー沖縄 平成30 年2 月17 日、18 日

PD18004: 銘苅桂子 ～女性の健康について考えよう～ 意外に知らないカラダのこと 平成29 年度みんなのヘルスアクション創出事業 LADIES SCHOOL 北中城村 イオンモール沖縄ライカム 平成30 年3 月4 日

PD18005: 銘苅桂子 これって更年期？ ～正しい知識でもっと健やかに～ 女性の健康週間に学ぶ「意外に知らないカラダのこと」那覇 沖縄県市町村自治会館 平成30 年3 月10 日

PD18006: 平敷千晶 女性の健康と女性ホルモン 女性の健康週間に学ぶ「意外に知らないカラダのこと」那覇 沖縄県市町村自治会館 平成30 年3 月10 日

PD18007: 平良祐介，古波蔵美幸，屋宜久子，下地裕子，新垣精久，若山明彦，大山拓真，浦添千晶，久高亘，青木陽一 進行・再発子宮頸癌に対する paclitaxel+carboplatin+bevacizumab 療法の治療成績 ～Moore criteria による判定～ 第46 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年3 月17 日

PD18008: 木全奈津子，比村美代子，大久保鋭子，島袋美奈子，諸見里秀彦，城間肇 子宮筋腫として経過観察中に増大をきたし子宮内膜間質平滑筋混合腫瘍と診断された1 例 第46 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年3 月17 日

PD18009: 新垣精久，古波蔵美幸，屋宜久子，下地裕子，平良祐介，若山明彦，大山拓真，浦添千晶，久高亘，田村健，山崎俊，清水雄介，青木陽一 下肢リンパ管静脈吻合術が著効した卵管癌術後の難治性乳糜腹水症の1 例 第46 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年3 月17 日

PD18010: 下地裕子，古波蔵美幸，屋宜久子，平良祐介，新垣精久，若山明彦，大山拓真，浦添千晶，久高亘，青木陽一 EMA/CO 療法による薬剤性間質性肺炎が疑われTC 療法へ変更し寛解を得た臨床的絨毛癌の1 例 第46 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年3 月17 日

PD18011: 金城忠嗣，仲田みゆき，金嶺ちひろ，新田迅，正本仁，青木陽一 胎児発育不全を伴い死産となったコルネリア・デ・ランゲ症候群の1 例 第46 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年3 月17 日

PD18012: 金城唯，伊元さやか，大石杉子，池宮城梢，當間敬，渡嘉敷みどり 妊娠中に発症した深部静脈血栓症症例の検討 第46 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成

30 年3 月17 日

PD18013: 兼村朱里，上里忠和，苅部誠子，大城美哉，稲嶺盛彦，吉秋研，翁長正道 分娩後に発症して恥骨離開部膿瘍の1 例 第46 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年3 月17 日

PD18014: 大石杉子，金城唯，伊元さやか，池宮城梢，當間敬，渡嘉敷みどり 当科における胎盤ポリープ症例の検討 第46 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年3 月17 日

PD18015: 牧野吉朗，金城淑乃，牧野郁子，牧野康男 腹式単純子宮全摘後にクラミジア性骨盤腹膜炎を呈した1 例 第46 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年3 月17 日

PD18016: 赤嶺こずえ，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，宮城真帆，平敷千晶，青木陽一 葉酸がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について 第75 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成30 年4 月15 日

PD18017: 宮城真帆，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一 当科におけるAMH 低値症例のIVF 治療成績の検討 第75 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成30 年4 月15 日

PD18018: 平敷千晶，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一 甲状腺機能低下症を有する症例における体外受精・胚移植の治療成績と周産期予後 第75 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成30 年4 月15 日

PD18019: 青木陽一 教育セミナー 子宮頸癌の予防 理想と現実 ～産婦人科医からのメッセージ ～ 第121 回日本小児科学会 福岡 平成30 年4 月21 日

PD18020: 新垣精久，金嶺ちひろ，下地裕子，平良祐介，若山明彦，大山拓真，久高亘，青木陽一 極小進行子宮頸部腺癌に対するシスプラチン・パクリタキセル併用の同時化学放射線療法の治療成績 第70 回日本産科婦人科学会 仙台 平成30 年5 月10 日～13 日

PD18021: 下地裕子，久高亘，金嶺ちひろ，新垣精久，平良祐介，若山明彦，大山拓真，青木陽一 子宮頸癌総腸骨節/傍大動脈節腫大例に対するInduction chemotherapy+CCRT の治療成績 第70回日本産科婦人科学会 仙台 平成30 年5 月10 日～13 日

PD18022: 古波蔵美幸，金城忠嗣，木全奈津子，金嶺ちひろ，屋良奈七，比村美代子，新

田迅，正本仁，青木陽一 分娩後に診断した巨大絨毛膜下血腫(Breus’ mole)の1 例 第70 回日本産科婦人科学会 仙台 平成30 年5 月10 日～13 日

PD18023: 金嶺ちひろ，下地裕子，新垣精久，平良祐介，若山明彦，大山拓真，久高亘，青木陽一 子宮頸部円錐切除後の頸管狭窄発症のリスク因子について 第70 回日本産科婦人科学会 仙台 平成30 年5 月10 日～13 日

PD18024: 金城忠嗣，屋良奈七，小﨑三鶴，仲田みゆき，屋宜久子，新田迅，正本仁，青木陽一 癒着胎盤を待機的に管理した一例 第70 回日本産科婦人科学会 仙台 平成30 年5 月10 日～13

PD18025: 平良祐介，金嶺ちひろ，下地裕子，新垣精久，若山明彦，大山拓真，久高亘，青木陽一 腹式広汎子宮全摘術後の神経因性膀胱・下肢リンパ浮腫に関する検討 第70 回日本産科婦人科学会 仙台 平成30 年5 月10 日～13 日

PD18026: 大山拓真，金嶺ちひろ，下地裕子，平良祐介，新垣精久，若山明彦，久高亘，青木陽一 稀少部位内膜症悪性転化の1 例 第70 回日本産科婦人科学会 仙台 平成30 年5 月10 日～13 日

PD18027: 仲田みゆき，屋宜久子，新田迅，金城忠嗣，正本仁，青木陽一 妊娠中または産後1 か月以内に悪性腫瘍と診断された例の臨床的検討 第70 回日本産科婦人科学会 仙台 平成30 年5 月10 日～13 日

PD18028: 銘苅桂子 ランチョンセミナー 女性医師支援の視点から考える内視鏡技術認定医への道のり 第75 回九州連合産科婦人科学会 宮崎 平成30 年5 月26 日～27 日

PD18029: 新田迅，仲田みゆき，屋宜久子，金城忠嗣，正本仁，青木陽一，當山真紀，飯田展弘，呉屋英樹，吉田朝秀，久田正昭，佐辺直也 EXIT で救命し得た胎児巨大リンパ管腫の1 例 第75 回九州連合産科婦人科学会 宮崎 平成30 年5 月26 日～27 日

PD18030: 大山拓真，古波蔵美幸，屋宜久子，下地裕子，新垣精久，平良祐介，浦添千晶，若山明彦，久高亘，青木陽一 ベバシズマブ治療中に消化管穿孔を来した再発子宮頸癌の1 例 第75 回九州連合産科婦人科学会 宮崎 平成30 年5 月26 日～27 日

PD18031: 宮城真帆，銘苅桂子，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一 当科における不妊症患者に対する深部子宮内膜症の手術療法 第75 回九州連合産科婦人科学会 宮崎 平成30 年5 月26 日～27 日

PD18032: 新垣精久，屋宜久子，下地裕子,平良祐介，若山明彦，大山拓真，浦添千晶，久高亘，田村健，山崎俊，清水雄介，青木陽一 下肢リンパ管静脈吻合術が著効した卵管癌術後の難治性乳糜腹水症の1 例 第75 回九州連合産科婦人科学会 宮崎 平成30 年5 月26 日～27 日

PD18033: 銘苅桂子 ミニレクチャー 沖縄県における若年がん患者に対する妊孕性温存療法の現状 ～医療連携推進のために～ 第125 回沖縄県医師会医学会総会集会 南風原 平成30 年6 月10 日

PD18034: 屋宜久子，古波蔵美幸,下地裕子，新垣精久，平良祐介，若山明彦，大山拓真，浦添千晶，久高亘，青木陽一，安座間喜明，伊良波裕子 CT ガイド下ドレナージが奏効した骨盤内膿瘍の3 例 第125 回沖縄県医師会医学会総会集会 南風原 平成30 年6 月10 日

PD18035: 平良祐介，屋宜久子，下地裕子，仲宗根忠栄，新垣精久，仲村理恵，仲本朋子，大山拓真，久高亘、青木陽一 進行・再発子宮頸癌に対する Paclitaxel+Carboplatin+Bevacizumab 療法の治療成績 第17 回日本婦人科がん分子標的研究会 高山 平成30 年6 月21 日，22 日

PD18036: 青木陽一 琉球大学の子宮頸癌治療戦略 第38 回婦人科Oncology 研究会 東京 平成30 年7 月7 日

PD18037: 金城忠嗣，金嶺ちひろ，新田迅，正本仁，青木陽一 両上肢の形成不全を示し典型的な症状であったが出生前の診断が困難であったコルネリア・デ・ランゲ症候群の一例 第54 回日本周産期・新生児学会 東京 平成30 年7 月8 日～10 日

PD18038: 青木陽一 症例から学ぶ ～産婦人科ってこんなにすばらしい～ 新潟産婦人科若手医師セミナー 新潟 平成30 年7 月22 日

PD18039: 宜保敬也，銘苅桂子，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一 Artifical Shrinkage を用いた凍結融解単一胚盤胞移植成績について 第36 回日本受精着床学会 幕張 平成30 年7 月26 日，27 日

PD18040: 長田千夏，銘苅桂子，宜保敬也，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一 当院における日本人患者と外国人患者のIVF 治療成績について 第36 回日本受精着床学会 幕張 平成30 年7 月26 日，27 日

PD18041: 銘苅桂子 ワークショップ「女性外科医のワークライフバランス」女性外科医

のワークライフバランスはチーム医療で獲得する 第58 回日本産科婦人科内視鏡学会 松江 平成30 年8 月2 日～4 日

PD18042: 赤嶺こずえ，銘苅桂子，屋宜久子，下地裕子，仲宗根忠栄，新垣精久，平良祐介，仲村理恵，大石杉子，宮城真帆，仲本朋子，大山拓真，浦添千晶，久高亘，青木陽一 当科における早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術導入から現在までの変遷 第58 回日本産科婦人科内視鏡学会 松江 平成30 年8 月2 日～4 日

PD18043: 大石杉子，銘苅桂子，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一 発作性心房細動に対し術前ヘパリン置換を行い，術後に大量出血を来した腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術の1 例 第58 回日本産科婦人科内視鏡学会 松江 平成30 年8 月2 日～4 日

PD18044: 宮城真帆，銘苅桂子，大石杉子，赤嶺こずえ，青木陽一 深部子宮内膜症切除術と妊娠予後の検討 第58 回日本産科婦人科内視鏡学会 松江 平成30 年8 月2 日～4 日

PD18045: 下地裕子，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，銘苅桂子，青木陽一 腹腔鏡下準広汎子宮摘出術において側臍靭帯断裂により強出血をきたした一例 第58 回日本産科婦人科内視鏡学会 松江 平成30 年8 月2 日～4 日

PD18046: 銘苅桂子 外科系女性医師のワークライフバランスとキャリアプラン 沖縄県レジデントデイ キャリア教育セッション 西原町 おきなわクリニカルシミュレーションセンター 平成30 年8 月19 日

PD18047: 宮城真帆，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，赤嶺こずえ，青木陽一 AMH 低値症例のIVF 治療成績の検討 第63 回日本生殖医学会 旭川 平成30 年9 月6 日，7 日

PD18048: 赤嶺こずえ，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，宮城真帆，青木陽一 肥満は血清AMH に影響するのか 第63 回日本生殖医学会 旭川 平成30 年9 月6 日，7 日

PD18049: 大石杉子,銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆,赤嶺こずえ，青木陽一 当科における腹式広汎子宮頸部摘出術(Radical abdominal trachelectomy)施行後の妊孕性についての検討 第63 回日本生殖医学会 旭川 平成30 年9 月6 日，7 日

PD18050: 銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，宮城真帆,赤嶺こずえ，青木陽一 当科における造血器悪性腫瘍症例に対する妊孕性温存療法の現状と課題 第63

回日本生殖医学会 旭川 平成30 年9 月6 日，7 日

PD18051: 久高亘 沖縄県における子宮頸がんの現状と課題 子宮頸癌検診推進のための市民公開講座 那覇 平成30 年9 月9 日

PD18052: 銘苅桂子 子宮頸がん克服にむけた女性医師からの提言 子宮頸癌検診推進のための市民公開講座 子宮頸癌検診推進のための市民公開講座 那覇 平成30 年9 月9 日

PD18053: 平良祐介，金城淑乃，久高亘，仲本朋子，青木陽一 子宮頸癌IVA 期症例の放射線治療による転帰と膀胱腟瘻・直腸腟瘻の検討 第60 回日本婦人科腫瘍学会 京都 平成30 年9 月14 日～16 日

PD18054: 銘苅桂子 チーム医療が支える女性外科医のワークライフバランス 第12 回沖縄県女性医師フォーラム 沖縄県医師会館　平成30 年9 月20 日

PD18055: 屋良奈七，大木悠司，金城唯，新田迅，金城忠嗣，正本仁，青木陽一 出生前に前置血管を診断し帝王切開を施行した１例 第47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18056: 池宮城梢，仲田みゆき，福田奈尾子，金城淑乃，當間敬，渡嘉敷みどり当院におけるTOLAC症例の検討第 47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18057: 福田奈尾子，仲田みゆき，金城淑乃，池宮城梢，當間敬，渡嘉敷みど 当院における第3，第4 度会陰裂傷症例の検討第 47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18058: 宮城美幸，稲嶺盛彦，大城美哉，吉秋研，上里忠和 当院の帝王切開の検討～Robson 分類による帝王切開率の妥当性の評価～ 第47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18059: 大木悠司，屋良奈七，金城唯，新田迅，金城忠嗣，正本仁，青木陽一．先天異常児分娩例におけるエジンバラ産後うつ病自己評価の検討 第47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18060: 大山拓真，屋宜久子，下地裕子，仲宗根忠栄，新垣精久，平良祐介，仲村理恵，仲本朋子，浦添千晶，久高亘，青木陽一 進行再発子宮頸癌に対する動注化学療法の検討 第47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18061: 仲宗根忠栄，山田久子，下地裕子，新垣精久，平良祐介，仲村理恵，仲本朋子，浦添千晶，大山拓真，久高亘，青木陽一 子宮頸癌に対して放射線治療後の局所遺残例に対する子宮摘出術の検討 第47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18032: 平良祐介，山田久子，下地裕子，仲宗根忠栄，新垣精久，仲村理恵，仲本朋子，大山拓真，久高亘，青木陽一 子宮頸部腺癌の脈管侵襲評価におけるリンパ管侵襲と静脈侵襲の区別は有用か 第47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18063: 仲田みゆき，池宮城梢，福田奈尾子，金城淑乃，當間敬，渡嘉敷みどり，金城泉 鼠径部腫瘤を契機に発見された稀少部位子宮内膜症の一例 第47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18064: 大石杉子，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一 発作性心房細動に対し術前ヘパリン置換を行い、術後に大量出血を来した腹腔鏡下卵巣腫瘍核出術後の1 例 第47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18065: 銘苅桂子，屋宜久子，下地裕子，仲宗根忠栄，新垣精久，平良祐介，仲村理恵，大石杉子，宮城真帆，仲本朋子，大山拓真，赤嶺こずえ，浦添千晶，久高亘，青木陽一 当科における早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術 -導入から現在までの変遷 第47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18066: 赤嶺こずえ，銘苅桂子，大石杉子，宮城真帆，青木陽一 小児がん患者に対する妊孕能温存療法として卵巣凍結を施行した1 例 第47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18067: 仲本朋子,山田久子，下地裕子，仲宗根忠栄，平良祐介，新垣精久，仲村理恵，大山拓真，浦添千晶，久高亘，青木陽一 子宮体癌 腟再発症例の検討 第47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18068: 金城唯，大木悠司，山田久子，屋良奈七，新田迅，平良祐介，金城忠嗣，久高亘，正本仁，青木陽一，石川和樹，牧野航，渡久地真史 帝王切開3 年後の腟動脈仮性動脈瘤 第47 回沖縄産婦人科学会. 南風原 平成30 年9 月30 日

PD18069: 二神真行，飯野香理，ルイズ横田奈朋，徳永英樹，戸澤晃子，横山良仁，鈴木史朗，永沢崇幸，藤村正樹，青木陽一，杉山徹 婦人科がん死亡症例大規模詳細調査ーいつまで化学療法を継続するか?(JGOG9002S 試験) 第 56 回日本癌治

療学会 横浜 平成30 年10 月18 日～20 日

PD18070: 平良祐介，屋宜久子，下地裕子，新垣精久，仲村理恵，仲本朋子，大山拓真，浦添千晶，久高 亘，青木陽一 進行・再発子宮頸癌に対するPacli-taxel+Carboplatin+Bevacizumab 療法の治療成績 第56 回日本癌治療学会 横浜 平成30 年10 月18 日～20

PD18071: 大山拓真，古波蔵美幸，屋宜久子，下地裕子，新垣精久，平良祐介，浦添千晶，若山明彦，久高亘，青木陽一 再発子宮頸癌の化学療法ベバシズマブ併用後にS 状結腸穿孔を来たした1 例 第56 回日本癌治療学会 横浜 平成30 年10 月18 日～20 日

PD18072: 仲宗根忠栄，仲本朋子，中上弘茂，久高亘，青木陽一 GnRH アゴニストは再発卵巣ステロイド産生腫瘍に有効である 第56 回日本癌治療学会 横浜 平成30 年10 月18 日～20 日

PD18073: 新垣精久，屋宜久子，仲宗根忠栄，下地裕子，良祐介，仲村理恵，仲本朋子，大山拓真，浦添千晶，久高亘，青木陽一 下肢リンパ管静脈吻合術が著効した卵管癌術後の難治性乳糜腹水症の1 例 第56 回日本癌治療学会 横浜 平成30 年10 月18 日～20 日

PD18074: 銘苅桂子，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一 Gartner嚢胞を合併したアンドロゲン不応症の一例 第33 回日本女性医学会 岐阜 平成30 年11 月3 日、4 日

PD18075: 小野陽子，池田裕美枝，柴田綾子，川島恵美，銘苅桂子，船津雅幸，赤澤純代，吉野一枝，関口由紀，村島温子，松峯寿美，対馬ルリ子 女性医療ネットワーク活動報告 診療科と職種を超えた女性医学医療の振興のための連携 第33 回日本女性医学会 岐阜 平成30 年11 月3 日、4

PD18076: 平良祐介，屋宜久子，下地裕子，仲宗根忠栄，新垣精久，仲村理恵，仲本朋子，大山拓真，久高亘、青木陽一 進行・再発子宮頸癌に対するPaclitaxel+Carboplatin+Bevacizumab 療法の治療成績 アバスチン婦人科癌適正使用カンファランス 那覇 平成30 年11 月9 日

PD18077: 銘苅桂子 女性医師としての働き方改革 長崎産科婦人科学会 長崎 平成30 年12 月16 日

その他の刊行物

MD18001: 正本仁 子どもと医療 母児ともに健康な出産を迎えるために NTT 沖縄版子育てタウンページ 22-23, 2018.

微生物学・腫瘍学講座

A. 研究課題の概要

当該講座ではウイルスや細菌といった感染病原体を原因とする「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」の発症･進展機構の解明に取り組んでいる。微生物関連疾患の特殊性を活用し，最終的には「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」に共通の発症機構を解明したいと考えている。「細胞」を用いて in vitro で示した結果を「動物」や「ヒト」でも確認･検証し，よりインパクトの強い研究を目指している。「研究を通じて，人類の幸福と福祉に貢献する」ために，悪性腫瘍の発症予防･治療薬や抗ウイルス薬の開発に取り組んでいる。それら候補薬の中には，低分子化合物に加えて，沖縄県産の天然資源も含まれており，産学官共同事業としての展開を目指し，特許取得も行っている。

1. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)研究

現在，HTLV-1 感染者は全国に 80 万人存在すると試算されており，60 年以上の潜伏期間を経て 5%の感染者が予後不良の成人 T 細胞白血病(ATL)を発症する。毎年 1,000 名を超える方が全国で亡くなられており，沖縄県でも毎年 80 名の死亡が確認されている。ATL の制圧を沖縄県の医療上の重点課題と捉え，発がんや多臓器浸潤などの特徴的病態の分子機構の解明を基にした治療法や発症予防法の確立を目指している。

a. 発がん機構

HTLV-1 は CD4 陽性 T 細胞に感染し，ウイルスタンパク質 Tax が形質転換を誘導後，ATL を発症させるが，その発がん機構の全貌はいまだ解明されていない。転写因子 NF-κB や AP-1 は ATL の発症や進展に重要な細胞内シグナル分子であり，核内で転写因子結合配列をそのプロモーター領域に含む遺伝子の発現を制御している。インポーチン(IMP)α/β は二量体を形成し，転写因子の核移行に関与する因子である。HTLV-1 感染 T 細胞株では IMPβ1 の発現が亢進しており，健常人末梢血単核球(PBMC)に HTLV-1 を感染させると，その発現が増強した。IMPβ1 遺伝子のノックダウンは細胞増殖を抑制し，c-*myc* や *cyclin D1/C2* の発現を阻害した。IMPβ1 阻害剤インポータゾルや IMPα/β1 阻害剤イベルメクチンは，NF-κB や AP-1 の核移行を阻害し，標的遺伝子である細胞周期関連タンパク質(cyclin D1/D2/E, CDK2/4/6, c-Myc)やアポトーシス阻害タンパク質(survivin, c-IAP1/2, XIAP, Bcl-xL)の発現を抑制した。その結果，細胞周期を G1 期で停止させ，カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに ATL モデルマウスでもイベルメクチンの抗 ATL 効果が認められた。IMP が ATL の新規治療標的分子であることが明らかとなり，ATL で合併の見られる糞線虫症の治療薬イベルメクチンが直接的な抗腫瘍効果を有するという興味深い結果が得られた(論文投稿中)。

細胞分裂期に発現が亢進し，細胞周期依存的に活性化される PBK/TOPK(PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase)が HTLV-1 感染 T 細胞株で恒常的に発現が亢進し，リン酸化していることを見出した。PBK/TOPK をリン酸化する CDK1/cyclin B1 も過剰に発現していた。HTLV-1 感染は健常人 PBMC に PBK/TOPK の発現を誘導し，PBK/TOPK 阻害剤 HI-TOPK-032 は感染 T 細胞株に 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。さらに，CDK6 や c-IAP2, XIAP, survivin, Mcl-1 の発現低下や Bak の発現上昇が確認された。マイクロアレイ解析の結果，HI-TOPK-032 によりインターフェロン(IFN)誘導遺伝子である IFIT1-3 の発現が誘導されることが判明し，Bak の発現上昇との関連も示唆された。PBK/TOPK の基質として知られる PTEN，その下流に位置する AKT や IKKα/β，IκBα の脱リン酸化や AP-1 ファミリータンパク質 JunB, JunD の発現低下も観察され，PBK/TOPK が PI3K-AKT, NF-κB, AP-1, IFN シグナルに作用していることが示唆された。さらに ATL モデルマウスにおいて，HI-TOPK-032 は抗 ATL 活性を示した。このように PBK/TOPK も ATL の新規治療標的となりうることが期待された(Ishikawa et al. Int J Oncol 53: 801-814, 2018)。

転写因子はタンパク質の翻訳後修飾であるユビキチン化に加え，SUMO 化･脱 SUMO 化により制御されている。

SUMO はタンパク質安定性，タンパク質間相互作用，細胞核-細胞質の輸送や転写制御に作用する。SUMO 化は可逆的反応であり，SENP と呼ばれる脱 SUMO 化酵素によりタンパク質から除去される。SENP ファミリーの一つ，SENP1 の HTLV-1 感染 T 細胞株での過剰発現を見出した。健常人 PBMC に HTLV-1 を感染させると SENP1 の発現が誘導された。SENP1 阻害剤の momordin Ic(Mc)は感染 T 細胞株の SENP1 の発現を抑制し，細胞生存率を時間･濃度依存性に阻害した。Mc はカスパーゼ依存性アポトーシスと G1 期での細胞周期停止を誘導した。さらに，Mc は NF-κB，AP-1，STAT5 の DNA 結合を阻害した。NF-κB や AP-1 シグナルの阻害は，IκBα のリン酸化や JunD 発現の抑制によるものであった。Mc は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(第 66 回日本ウイルス学会学術集会発表)。

MALT1 と BCL10 は MALT リンパ腫から単離された遺伝子であり，CARD11 と複合体(CBM 複合体)を形成し，T 細胞(TCR)や B 細胞受容体(BCR)からの NF-κB 活性化を誘導する。抗原受容体刺激により活性化された PKCθ や PKCβ は CARD11 をリン酸化する。CARD11 は MALT1 と BCL10，TAK1 及び IKK 複合体を引き寄せる。TAK1 は IKKβ を活性化し，その結果，IκBα のリン酸化と分解が促進し，細胞質で IκBα と結合していた NF-κB は核へと移行し，転写因子として機能する。ATL では TCR/BCR-NF-κB シグナルに関連する PKCβ や CARD11 に活性型変異が集積している。MALT1 は非感染 T 細胞株や HTLV-1 形質転換 T 細胞株と比べて，ATL 由来 T 細胞株で強く発現していた。MALT1 遺伝子のノックダウンは細胞増殖を抑制した。MALT1 阻害剤 MI-2 は細胞の増殖･生存を阻害した。MI-2 処理により，G1 期での細胞周期停止，カスパーゼ 3/8/9 の活性化，アポトーシスの誘導が観察された。また，pRb の脱リン酸化や細胞周期関連タンパク質(CDK4/6，cyclin D1/D2/E)やアポトーシス阻害タンパク質（Bcl-xL，Bcl-2，survivin，XIAP，c-IAP2）の発現抑制が観察された。シグナル伝達経路に関しては，MI-2 処理により，IKKα/β，IκBα，NF-κB の脱リン酸化や NF-κB の DNA 結合の阻害も認められた。

ムチンはコアタンパク質(MUC)が，糖鎖により修飾されて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 は上皮性癌で発現が増加している。MUC1 阻害剤 GO-203 を HTLV-1 感染 T 細胞株に作用させたところ，濃度依存性の細胞生存率の低下を観察した。今後，膜結合型 MCU の HTLV-1 感染 T 細胞株での発現を検討し，その発現制御機構や ATL の発症･進展における役割を明らかにし，治療標的の可能性についても検討する予定である。

その他，発がんに関与する分子として，HTLV-1 感染 T 細胞株における bZip 型転写因子 ATF-3 や LIM ドメイン及びホメオドメインを有する転写因子 ISL-1 の選択的発現を確認した。Tax が ATF-3 や ISL-1 の発現を誘導することを見出しており，その発現制御機構を解析している。また ATF-3 の遺伝子ノックダウンは感染 T 細胞株の増殖を抑制し，ISL-1 を非感染 T 細胞株に過剰発現させると増殖が促進した。以上の結果から，ATF-3 や ISL-1 も治療標的の候補と考えられた。

b. 臓器浸潤の分子機構

ATL の特徴として多臓器浸潤があり，予後にも影響している。また，ATL 細胞の遊走にはケモカインの重要性が知られている。ケモカイン CCL19 は ATL 細胞のリンパ組織浸潤への関与が報告されている CCR7 のリガンドであり，LFA-1 を活性化し，ローリング状態のリンパ球と高内皮細静脈の ICAM-1 との強固な結合を誘導する。CCL19 は HTLV-1 感染 T 細胞株で特異的に発現がみられ，リンパ節及び皮膚へ浸潤した ATL 細胞に CCL19 発現が認められた。Tax による CCL19 の発現誘導が観察され，CCL19 遺伝子プロモーターの Tax 応答領域を解析したところ，−363/−354 bp と−62/−52 bp にある二つの NF-κB 結合配列のうち，−62/−52 bp の NF-κB 結合配列が Tax 応答領域であった。

c. ATL のバイオマーカーの探索

CD150 は麻疹ウイルスレセプターであり，未熟胸腺細胞，成熟樹状細胞，活性化 T 細胞，B 細胞，単球などの免疫系細胞に発現している。HTLV-1 感染 T 細胞株の一部で RT-PCR 法や抗体を用いたフローサイトメトリー法にて CD150 の発現が確認できた。また，Tax により

CD150の誘導も認められた。現在，発現制御機構や発現意義に関して検討を行っている。

2. バーキットリンパ腫(BL)及びホジキンリンパ腫(HL)の発症機構

CCL20は種々の免疫担当細胞を動員し，感染防御や腫瘍免疫，発がんへの関与が知られているケモカインである。HLのリンパ節にCCL20の発現が見られたため，その発現制御機構について解析している。TNFレセプターファミリーに属するCD30のシグナルは細胞増殖から細胞死に至る多様な作用をもたらし，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-κB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-κBを活性化し，CCL20遺伝子のプロモーターを活性化した(論文準備中)。

また，HL細胞は転写因子ATF-3を過剰発現しており，ATF-3は細胞増殖にも関与しているが，HLにおけるATF-3の発現制御機構はいまだ不明である。CD30がATF-3の発現をATF/CRE配列を介して誘導することを見出し，解析を進めている。またBL細胞株やBLリンパ節におけるATF-3の過剰発現も見出し，その発現制御機構や機能について解析中である。

カベオラの主要構成タンパク質として同定されたカベオリン-1はscaffolding domainを介してさまざまなシグナル伝達分子と結合し，細胞増殖などの機能制御を行っている。HL細胞株やHLリンパ節ではカベオリン-1が高発現しているが，BLではそのような現象がみられないことを見出した。CD30はNF-κBの活性化を介してカベオリン-1遺伝子の転写を活性化することを確認しており，カベオリン-1の発現制御機構や機能について詳細な解析を行っている。

3. 白血病･悪性リンパ腫の発症予防法並びに新規治療薬の開発

ATLやBL，HLに加えて，難治性のカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染原発性体腔液性リンパ腫(PEL)も含めて白血病･悪性リンパ腫の発症予防法や治療薬の開発を行っている。

前述したPBK/TOPKは，HLやPEL細胞株でも発現やリン酸化が亢進しており，CDK1/cyclin B1の発現も増強していた。HI-TOPK-032はHTLV-1感染T細胞株で認められたように，HL細胞株やPEL細胞株のPI3K-AKT，NF-κB，AP-1，IFNシグナルに作用し，G1期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。PELモデルマウスでもHI-TOPK-032は抗腫瘍効果を認めた。

また，転写因子の核移行に重要なIMPβ1に関してもHTLV-1感染T細胞株と同様にPEL細胞株での発現増強を見出し，インポータゾルとイベルメクチンのin vitroおよびin vivoでの抗腫瘍効果を検証した。

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，治療標的としての可能性を検討してきたが，PI3K/mTOR二重阻害剤BEZ235が抗ATL効果や抗BL効果を示すことを明らかにし，PI3K阻害剤BKM120やmTOR阻害剤RAD001単剤に比べて，より抗ATL効果が強いことを確認した。BEZ235はcyclin D1/D2/EやCDK2/4の発現を阻害し，G1期での細胞周期を停止した。ATLのモデルマウスでも抗ATL効果を発揮し，ATL治療薬として有望である(Ishikawa et al. Oncol Lett 15: 5311-5317, 2018)。

また，チロシンキナーゼSYK/JAK二重阻害剤cerdulatinibの抗ATL効果や抗HL効果，抗PEL効果についても検証中である。HTLV-1感染T細胞株において，SYKやJAKの単独阻害剤は併用による殺細胞効果の相乗作用を認め，単独阻害剤と比べてcerdulatinibは，より強い細胞毒性を示した。Cerdulatinibは細胞周期をG2/M期で停止させ，カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。SYKやJAKの下流シグナルであるJAK-STAT，NF-κB，AP-1，ERK，AKT活性を抑制し，CDK1やcyclin B1，Bcl-xLやsurvivin，XIAP，c-FLIPの発現を阻害し，p21やp27の発現を増強した。さらにATLモデルマウスでも抗ATL効果を発揮した(Ishikawa et al. Int J Oncol 53: 1681-1690, 2018)。

PI3K/ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の二重阻害剤CUDC-907についても抗ATL効果や抗PEL効果を検証中である。HTLV-1感染T細胞株において，PI3K阻害剤とHDAC阻害剤の併用は相乗的な殺細胞効果を示し，CUDC-

907はPI3KやHDAC阻害剤の単剤使用よりも強い細胞傷害活性を示した。CUDC-907はHDAC阻害の結果，HSP90を不活化し，さらにPI3Kを阻害することでAKT，NF-κB，AP-1シグナルを強く抑制した。その結果，アポトーシス阻害タンパク質(Bcl-xL，Bcl-2，XIAP，survivin，c-IAP1/2)や細胞周期関連タンパク質(cyclin D1/D2，CDK4/6，c-Myc)の発現を抑制し，アポトーシス誘導タンパク質(Bax，Bak)の発現を増強した。最終的には細胞周期をG1期で停止させ，カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した(第77回日本癌学会学術総会発表，論文投稿中)。

キク科ヨモギ属の植物から分離されたアルテミシエンとその誘導体アルテスネイト(ART)は，マラリアの治療薬として使用されているが，抗腫瘍効果も報告されている。ARTは非感染T細胞株や健常人PBMCと比べて，強力に感染T細胞株の増殖/生存を阻害した。G1期あるいはG2/M期での細胞周期停止，カスパーゼ3/8/9の活性化，アポトーシスの誘導が観察され，ROSの発生とDNA損傷を検出するH2AXの活性化も見られた。ROSスカベンジャーや鉄キレート剤、ネクロトーシス，フェロトーシス阻害剤によりARTの殺細胞効果は部分的に抑制された。細胞周期関連タンパク質(CDK1/2/4/6，cyclin B1/D2/E，c-Myc)やアポトーシス阻害タンパク質(Bcl-xL，Bcl-2，Mcl-1，survivin，XIAP，c-IAP1/2)の発現抑制やpRbの脱リン酸化，アポトーシス誘導タンパク質(Bak)の発現誘導が観察された。IKKα/β，IκBαの脱リン酸化やJunB/JunDの発現抑制，NF-κBやAP-1のDNA結合の阻害も認められた。In vivoでもARTは重篤な副作用を認めず，抗腫瘍効果を発揮し，組織学的にアポトーシスの誘導や細胞増殖の阻害が見られた(第5回日本HTLV-1学会学術集会･第80回日本血液学会学術集会発表，論文投稿中)。ARTの抗PEL効果もin vitro及びin vivoで検証した(第77回日本癌学会学術総会発表)。

ATLの発症には長期の潜伏期間を要するため，発症予防も重要である。しかしながら，確立された発症予防法はない。予防には経口の天然物質が適切であるという考えのもと，抗ATL効果や抗PEL効果を検証し，細胞生存シグナルに及ぼす影響も解析している。ミリン科アガーディエラ属紅藻抽出物について，選択的な抗ATL効果や抗PEL効果を認めた。本抽出物は光合成色素タンパク質の一種である赤色のフィコエリスリン(タンパク質とフィコエリスロビリン色素の共有結合体)を含むが，水抽出物の方が熱水抽出物やサーモライシン加水分解物より抗ATL効果が強く，活性本体は抽出物中のフィコエリスロビリン色素ではなくフィコエリスリンである可能性が高い。抽出物はPBK/TOPKの発現を阻害し，その標的であるAKTの脱リン酸化，さらに下流のシグナルであるIKKα/βやNF-κBの脱リン酸化を誘導した。さらにJunBの発現抑制やSTAT3/5の脱リン酸化も認めた。その結果，アポトーシス阻害タンパク質(survivin，XIAP，c-IAP1/2)の発現を阻害し，アポトーシス誘導タンパク質(Bax，Bak)の発現を誘導することで，カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに，ROSの産生も誘導した。今後は，動物モデルでの抗腫瘍効果を検証する予定である。

4. *Helicobacter pylori*研究

*H. pylori*は胃炎，胃潰瘍，十二指腸潰瘍，胃がんの原因細菌である。前述した発がんに関連すると思われるATF-3やカベオリン-1の発現が*H. pylori*感染により胃上皮細胞に誘導されることを見出し，*H. pylori*の病原因子*cag* PAI，CagA，VacAとの関連や，発現制御機構並びに機能の解析を行っている。また，胃炎の発症機構の解析のため，胃上皮細胞とT細胞における*H. pylori*感染に対する細胞応答の相違を*H. pylori*の病原因子とシグナル伝達経路の解析から検討している。*H. pylori*によるケモカインIL-8の発現誘導に関しては，胃上皮細胞とT細胞とでは異なっており，現在，詳細なシグナル伝達経路の解析を行っている。

5. *Legionella pneumophila*研究

*L. pneumophila*はエアロゾルの吸入によって肺胞内に到達し，肺胞マクロファージに貪色されるが，その殺菌機構を逃れて，細胞質内で増殖する。*L. pneumophila*を肺上皮細胞株に感染させると，マクロファージの走化性因子であるMCP-1のmRNA発現や分泌が増強することを見出した。この増強作用は鞭毛の構成タンパク質の一つであるflagellin依存性であった。MCP-1遺伝子発現制御機構についてflagellinからのシグナル伝達経路の

解析を中心に研究を進めている。

6. 骨肉腫研究

骨肉腫は骨原発性悪性腫瘍の中では最も発生頻度が高く，10 代に多発する。その治療成績は化学療法の導入により近年目覚ましく向上しているが，肺転移が予後の改善を妨げている。これまでにオキナワモズクより抽出したカロテノイドであるフコキサンチン(FX)やその代謝産物フコキサンチノール(FXOH)の骨肉腫細胞に対する in vitro での細胞周期停止，アポトーシス誘導，細胞浸潤･遊走の抑制効果やマウスモデルにおける FX の肺転移抑制並びに腫瘍増殖抑制効果を証明したが，その機序として AKT の不活化による細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現抑制を見出した。AKT が骨肉腫の治療標的となることが判明したため，PI3K-mTOR 二重阻害剤 BEZ235 の新規治療薬としての可能性について検討している。

研究業績

原著

OI18001: Ishikawa C, Senba M, Mori N. Effects of NVP-BEZ235, a dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor, on HTLV-1-infected T-cell lines. Oncol Lett 15: 5311-5317, 2018. (A)

OI18002: Ishikawa C, Senba M, Mori N. Mitotic kinase PBK/TOPK as a therapeutic target for adult T-cell leukemia/lymphoma. Int J Oncol 53: 801-814, 2018. (A)

OI18003: Ishikawa C, Senba M, Mori N. Anti-adult T-cell leukemia/lymphoma activity of cerdulatinib, a dual SYK/JAK kinase inhibitor. Int J Oncol 53: 1681-1690, 2018. (A)

国内学会発表

PD18001: 森直樹，石川千恵: 成人 T 細胞白血病の治療候補薬アルテスネイト. 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会: 77, 2018.

PD18002: Mori N, Ishikawa C. CUDC-907, a new dual PI3K and HDAC inhibitor, as ATL therapeutics. The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM: 71, 2018.

PD18003: Ishikawa C, Mori N. Evaluation of artesunate for the treatment of primary effusion lymphoma. The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM: 124, 2018.

PD18004: Mori N, Ishikawa C. Evaluation of artesunate for the treatment of adult T-cell leukemia. 第 80 回日本血液学会学術集会プログラム・抄録集 臨床血液 59: 586, 2018.

PD18005: Ishikawa C, Mori N. SENP1, a new molecular target for ATL therapy. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology 2018 Kyoto-Program and Abstract Book-: 348, 2018.

細菌学講座

A. 研究課題の概要

1. ベトナムに於ける下痢症の研究(山城 哲，岩下華子)

ベトナムにおいて，農村コミュニティを基盤とした全年齢層に渡る前向きの下痢症疫学研究を行う。軽症-重症下痢症例を含み，下痢原性細菌，胃腸炎ウイルス，下痢原性原虫を標的とした広範な下痢原性微生物の検出を試みる。ベトナム農村部では，ヒトと家畜との生活環が重なり，人獣共通下痢症が発生する土壌があるため，ウシ，ブタ，家禽等の糞便からも下痢原性微生物の検出を試み，人獣間における伝播の実態を分子疫学的に解明する。ベトナムでは様々な起炎微生物により下痢が起こる。下痢によりどのように腸内細菌叢が攪乱されまた回復していくかを各種下痢原性微生物において解明する。気候･文化の異なる北部，中部，南部ベトナムに拠点を置き，ベトナム全土を網羅して下痢症の外部環境および内部環境を踏まえた全容の解明を試みる。

2. コレラ菌の病原因子領域の遺伝子解析(山城 哲)

コレラ菌の病原因子はもともと外来性遺伝子群であったものが多く，旺盛な受容能力でそれらを次々に取り込んで病原性を獲得してきた。いずれも繰り返し配列が多く，次世代シークエンサーのみではその遺伝子配列を決定する事は難しい。我々はRFLP(restriction fragment length polymorphism)，PCR profile，Sanger法シークエンスを組み合わせ，第7次コレラパンデミック初期の菌株に関して主要な病原因子領域であるCTX phage領域の構造を決定した。その結果，実に多様な構造を持つ事が解明された。既知の遺伝子群のみならず，未報告の遺伝子群(genomic island)も見つかった。第7次コレラパンデミックに流行したコレラ菌株は，その初期は多様なコレラ毒素遺伝子領域が存在していたが，生存に不利なものは淘汰され，次第にある一定の構造を持つ菌株に収斂されたであろうことが推定された。

3. 沖縄県の都市河川におけるビブリオの分離および解析に関する研究(山城 哲，比嘉直美，岩下華子)

1980年に沖縄本島南部の都市河川の汚泥および河川水から *Vibrio cholerae* O1生物型 El Tor血清型イナバが分離された。これらの河川分離コレラ菌をSyncase培地で37℃，20時間振とう培養し，培養上清中のコレラ毒素(CT)を抗CT感作ラテックスの逆受け身凝集反応(RPLA) 法およびウサギ結紮腸管法によるDe-testで検出を試みたが全て陰性で，ウサギ小腸粘膜への付着も見られなかったため，非病原性コレラ菌とされた。河川分離コレラ菌株12株中5株を選定してIllumina社次世代型シークエンサー(NGS)にて全ゲノム配列を決定し，様々な地域で分離された *V. cholerae* 臨床由来および環境由来株のゲノム情報と合わせて合計199情報とし，それを用いてコア遺伝子SNPsに基づく系統樹を作成して河川分離コレラ菌株の遺伝的背景を推定した。また，当講座で開発したAKI-SW法を用いて同株のCT産生性を検討し，RPLA法，western blotting法，RT-PCR法で解析した。NGSで解析した河川分離コレラ菌株5株中2株(AJ01，AJ3)は *ctxAB* 遺伝子を含むCTX-1領域を有し，El Torタイプ *tcpA* を有していた。同2株は系統樹解析の結果第7時コレラパンデミックwave1株と同じグループに分類された。

4. 様々なコレラ菌株が保有するVSPII領域および新奇なgenomic island(GI)領域の，ゲノム挿入配列との関連に関する解析(山城 哲)

これまで第7次パンデミックコレラ菌株は普遍的に病原因子VSP-IIを保有するとされていたが，本研究により，保有率が86%である事が解明された。第7次パンデミック初期のwave1，およびwave2株は典型的VSP-IIを保有していたが，wave3コレラ菌においては短躯型VSP-IIに置き換わった事が確認された。これより短躯型VSP-IIを持つ *V. cholerae* 株は，標準型VSP-IIを持つ株に比べて生存に有利である可能性が示唆された。新奇なGIはVSP-IIと共存する事が少ない事より，類似の機能を担う可能性が示唆された。本研究において6種類の新奇 *attL* 様配列を報告したが，第7次コレラパンデミック株においては，新奇の13-bp *attL* 様配列を持つ86%がVSP-II欠落株であったことを鑑みると，同配列は

V. cholerae にとって VSP-II の保持に不利に働く可能性が示唆された。

5. **1942 に帰還兵より分離された生物型クラシカルコレラ菌のゲノム解析に関して（山城哲、比嘉直美）**

終戦後帰還兵より分離されたコレラ菌のゲノム配列を決定し、著名な生物型クラシカルコレラ菌である 0395 株と比較解析をした。その結果、クラシカル生物型コレラ菌は、構造が比較的保存的である事が示唆された。

6. **病原性レプトスピラの発症と持続感染メカニズムの解明(トーマ クラウディア)**

病原性レプトスピラは野生動物(ネズミ,イノシシなど),家畜(ウシ，ウマ，ブタなど)，ペット(イヌ)などに病原性を示すほか，これらの動物は保菌動物となって腎臓に保菌し,尿中に菌が排出される。ヒトは,保菌動物の尿,または尿で汚染された水や土壌に接触することにより感染する。沖縄県での患者発生は他県に比べて多く，河川でのレジャー等により集団発生が起きており，本県の生命線である観光産業へ大きく影響するものとして懸念されている。

病原性レプトスピラには 200 以上の血清型が存在し，未だに診断が困難である。現在行われているレプトスピラ症の確定診断法は,血清診断法,病原体の分離,DNA の検出等であり，いずれの方法でも結果が得られるまでに時間が要すること，簡便ではないことが欠点である。沖縄県のレプトスピラ症に関する医療現場ニーズとして，迅速診断キットの開発が期待されている。

細菌学講座では，レプトスピラの持続感染に関与している細菌因子と宿主因子を同定し，予防に有用な抗原となりうるかを評価することを一つの目的としている。また，レプトスピラ尿中抗原を検出する迅速診断法の開発を目指している。さらに，琉球大学の時空間ゲノミクス研究チームの支援を受け沖縄県におけるレプトスピラの環境 DNA の調査を行っている。

7. **下痢原性原虫の簡便な検出法に関する研究(岩下華子,山城哲)**

本研究は，ベトナムの農村コミュニティーを基盤とした下痢症のコホート調査において回収した便サンプル(人と家畜)を用い，本調査地に存在する重要な下痢原性原虫を取りこぼしなく検出する方法を確立することを目的とした。特異性が高く，簡便かつ短時間で野外でも実施可能な原虫検査方法を構築し，機材が充分にないベトナム農村地帯のフィールドにおいても，検査を積極的に行えるようにする。具体的には，糞便からの的確な DNA 抽出後 LAMP 法による原虫(特に *Giardia* spp. と *Cryptosporidium* spp.）の検出法を確立する。この検出結果により，現地でのより詳細な原虫の暴露状況を把握し，予防策を講じることができるようにする。また，ベトナムだけでなく，我が国の原虫性下痢症の予防にも役立てる情報が得られると期待される。

8. **細菌性バイオフィルム形成およびその防止に関する研究(平良啓之，山城 哲)**

整形外科学講座と共同で，生体内デバイスに発生する細菌性バイオフィルの形成過程の詳細と，それを防止する研究を行っている。現在様々な基礎的知見が集積されつつある。

B. 研究業績

原著

OI18001: Nguyen TH, Pham TD, Higa N, Iwashita H, Takemura T, Ohnishi M, Morita K, Yamashiro T. Analysis of Vibrio seventh pandemic island II and novel genomic islands in relation to attachment sequences among a wide variety of *Vibrio cholerae* strains. Microbiol Immunol 62: 150-157, 2018. DOI:10.1111/1348-0421.12570 (A)

OI18002: Iwashita H, Higa Y, Futami K, Lutiali A P, Njenga M S, Nabeshima T, Minakawa N. Mosquito arbovirus survey in selected areas of Kenya: (A)

Detection of insect-specific virus. Trop med health 46: 19, 2018. doi.org/10.1186/s41182-018-0095-8

OI18003: Toma C, Koizumi N, Kakita T, Yamaguchi T, Hermawan I, Higa N, Yamashiro T. Leptospiral 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase as an early urinary biomarker of leptospirosis. Heliyon 4: e00616, 2018. DOI:10.1016/j.heliyon. (A)

OI18004: Nakasone N, Ogura Y, Higa N, Toma C, Koizumi Y, Takaesu G, Suzuki T, Yamashiro T. Effects of Psidium guajava leaf extract on secretion systems of Gram-negative enteropathogenic bacteria. Microbiol Immunol 62: 444-453, 2018. DOI:10.1111/1348-0421.12604 (A)

OI18005: Yamaguchi T, Higa N, Okura N, Matsumoto A, Hermawan I, Yamashiro T, Suzuki T, Toma C. Characterizing interactions of *Leptospira interrogans* with proximal renal tubule epithelial cells. BMC Microbiology 18: 64, 2018. doi.org/10.1186/s12866-018-1206-8 (A)

OI18006: Pham TD, Nguyen TH, Iwashita H, Takemura T, Morita K, Yamashiro T. Comparative analyses of CTX prophage region of *Vibrio cholerae* seventh pandemic wave 1 strains isolated in Asia. Microbiol Immunol 62: 635-650, 2018. DOI:10.1111/1348-0421.12648 (A)

国際学会発表

PI18001: Pham TD, Nguyen TH, Iwashita H, Takemura T, Morita K, Yamashiro T. Comparative analyses of CTX phage region of *Vibrio cholerae* seventh pandemic wave 1 strains isolated in Asia. The 52nd Annual Joint Panel Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections of US-Japan Cooperative Medical Science Program (USJCMSP) Panel. 2/20-23, 2018. The 60th Anniversary of His Majesty the King's Accession to the Throne International Convention Center. Songkhka (Thailand).

PI18002: Nguyen TH, Pham TD, Higa N, Iwashita H, Takemura T, Ohnishi M, Morita K, Yamashiro T. Analysis of Vibrio seventh pandemic island II and novel genomic islands in relation to attachment sequences among wide variety of *Vibrio cholerae* strains. The 52nd Annual Joint Panel Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections of Panel. 2/20-23, 2018. The 60th Anniversary of His Majesty the King's Accession to the Throne International Convention Center. Songkhka (Thailand).

PI18003: Yamashiro T. (Symposium14) Comparative analyses of CTX prophage region of *Vibrio cholerae* seventh pandemic wave 1 strains isolated in Asia. the 9th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases (ACPID2018). November.10-12, 2018. Fukuoka (Japan).

国内学会発表

PD18001: Pham TD, Nguyen TH, 岩下華子, 竹村太地郎, 山城 哲: Genomic analysis of CTX phage region of *Vibrio cholerae* in the 7th cholera pandemic wave 1 strains. 第 91 回日本細菌学会総会. 福岡国際会議場(福岡市). 3/27-29, 2018.

PD18002: 竹村太地郎, 丸山史人, 大田 篤, 村瀬一典, 森田昌知, 滝沢木綿, 大西 真, 山城 哲: Whole genome analysis of *Vibrio cholerae* isolated between 2007 and 2010 in Vietnam. 第91回日本細菌学会総会. 福岡国際会議場(福岡市). 3/27-29, 2018.

PD18003: トーマ クラウディア: WS14-4(3/29) 腎近位尿細管上皮細胞を足場とするレプトスピラの感染戦略. 第 91 回日本細菌学会総会. 福岡国際会議場(福岡市). 3/27-29, 2018.

PD18004: 水山 克, 佐藤行人, サトウ恵, 源 利文, トーマ クラウディア: 沖縄本島北部におけるレプトスピラ環境 DNA に関する研究. 第 55 回 レプトスピラ･シンポジウム. 福岡. 3/26, 2018.

PD18005: Yamashiro T, Higa N, Shirahige H, Nguyen TH: Toxigenicity of *Vibrio cholerae* O1 strains isolated in a river on Okinawa island, Japan. 日米コレラ部会(日米医学協力研究会コレラ･細菌性腸管感染症専門部会). 京都大学東南アジア研究所(稲盛記念ホール)(京都市). 8/8, 2018.

PD18006: Hermawan I, Matsuura C, Sato Y, Toma C: Isolation of environmental pathogenic Leptospira from soil collected in the northern part of Okinawa. 第71回日本細菌学会九州支部総会. 産業医科大学 ラマツィーニ 小ホール(北九州市). 9/7-8, 2018.

PD18007: 岩下華子, Dao AS, Vu TTH, Vu DT, Nguyen Dong Tu, Nguyen VT, Hoa TTN, Doan Hang, Pham HQA, 時沢亜佐子, 竹村太地郎, 山城 哲: ベトナム北部の農村地帯における下痢症の発生状況について. 第 71 回日本細菌学会九州支部総会. 産業医科大学 ラマツィーニ 小ホール(北九州市). 9/7-8, 2018.

PD18008: 山城 哲: シンポジスト, ノロウイルスワクチン開発の現状. 第71回日本細菌学会九州支部総会. 産業医科大学 ラマツィーニ 小ホール(北九州市). 9/7-8, 2018.

PD18009: 岩下華子, Nguyen BM, Dao AS, Vu TTH, Vu DT, Nguyen DT, Nguyen VT, Hoa TTN, 時沢亜佐子, 竹村太地郎, 山城 哲: ベトナム北部の下痢症の発生状況: 病院基盤と住民基盤の 2 つの研究結果より. 第 52 回ビブリオシンポジウムプログラム. ホテルリステル猪苗代(猪苗代町, 福島県). 10/26, 2018.

PD18010: Takemura T, Maruyama F, Ota A, Murase K, Nguyen DT, Morita M, Takizawa Y, Ohnishi M, Ymashiro T: Whole genome analysis of *Vibrio cholerae* isolated between 2007 and 2010 in Vietnam. 第59回日本熱帯医学会大会. 長崎大学医学部坂本キャンパス(長崎市). 11/9-11, 2018.

PD18011: 岩下華子, Dao AS, Vu TTH, Vu DT, Doan Hang, Pham HQA, 時沢亜佐子, 竹村太地郎, 山城 哲: ベトナム北部の農村地帯における下痢原性原虫 Cryptosporidium spp. の発生状況について. 第59回日本熱帯医学会大会. 長崎大学医学部坂本キャンパス(長崎市). 11/9-11, 2018.

PD18012: 比嘉直美, Nguyen TH, 竹村太地郎, 山城 哲: 1980年に沖縄本島南部都市河川で分離された *Vibrio cholerae* O1 El Tor の系統樹解析および病原性に関する研究. 第59回日本熱帯医学会大会. 長崎大学医学部坂本キャンパス(長崎市). 11/9-11, 2018.

PD18013: Hermawan I, 松浦千晶, 佐藤行人, 山城 哲, トーマ クラウディア: 沖縄県における土壌からの病原性レプトスピラの分離. 第 59 回日本熱帯医学会大会. 長崎大学医学部坂本キャンパス(長崎市). 11/9-11, 2018.

PD18014: 山城 哲, Pham TD, Nguyen TH, 岩下華子, 竹村太地郎: Camparative analysis of CTX prophage region of *Vibrio cholerae* seventh pandemic wave 1 strains isolated in Asia. 第59回日本熱帯医学会大会. 長崎大学医学部坂本キャンパス(長崎市). 11/9-11, 2018.

PD18015: Gamage GC, Hermawan I, Matsuura C, Sato Y, Yamashiro1 T, Toma T: Isolation and characterization of environmental leptospires collected from specimen soils, Okinawa. Univ. Ryukyus and OIST Joint Symposium 2018. Okinawa Clinical simulation Center. 11/22, 2018.

PD18016: Iwashita H, Dao AS, Nguyen TH, Vu DT, Tokizawa A, Takemura T, Yamashiro T: Risk factors associated with diarrheal episodes in an agricultural

community NamDinh province, Vietnam: a prospective cohort study. Univ. Ryukyus and OIST Joint Symposium 2018. Okinawa Clinical simulation Center. 11/22, 2018.

PD18017: Pham TD, Nguyen TH, Iwashita H, Takemura T, Morita K, Yamashiro T: Comparative analyses of CTX prophage region of *Vibrio cholerae* seventh pandemic wave 1 strains isolated in Asia. Univ. Ryukyus and OIST Joint Symposium 2018. Okinawa Clinical simulation Center. 11/22, 2018.

PD18018: Higa N, Nguyen TH, Takemura T, Yamashiro T: Toxigenicity of *Vibrio cholerae* O1 strains isolated from a river on Okinawa, Japan. Univ. Ryukyus and OIST Joint Symposium 2018. Okinawa Clinical simulation Center. 11/22, 2018.

その他の刊行物

MD18001: 山城 哲: エッセイ「見聞世界録・私がみた医療」ベトナムの小児下痢症. 月刊新医療. 2018.

MD18002: 山城 哲, 岩下華子: 総説「発展途上国の小児下痢症」. 小児科 59: 1303-1307, 2018.

寄生虫・免疫病因病態学講座

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，當眞，村上，蔵下，喜友名)

ワクチン効果の基盤である免疫記憶の構築には，記憶T細胞への分化と共に，記憶B細胞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事から，マラリア感染においても免疫記憶の確立が認められる。

マラリア感染は直接，血管から血液中に侵入するため通常の免疫応答に見られる所属リンパ節が存在しない。

私たちの過去3年間のIFNγ-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IFNγ＋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次元的(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ている。

2. ラクダ科VHH抗体作製技術を活用した熱安定性低コスト生産性を有する新興感染症診断･治療薬の研究開発(岸本，村上)

医薬品開発領域において「抗体医薬」の製品化が展開されているが，高分子蛋白であるため，その開発･製造コストは高く，長期保存性に欠けるなど解決すべき課題が山積している。私たちは，ラクダ科動物が有するH鎖のみで構成される抗体の研究を行い，ラクダ科アルパカ由来のH鎖抗体可変領域(VHH)遺伝子を基にVHH抗体提示ファージライブラリーの構築技術を確立した。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，急務となってきている。また，将来的に出現する新興感染症に対しても，迅速に診断･治療に利用できるVHH抗体の開発技術は有用性が高い。

私たちは，既に抗体ライブラリーの構築技術を確立し，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. 人体寄生虫および人畜共通寄生虫の症例研究(當眞)

県内で依頼のあった受託検査で，広東住血線虫症2例，アニサキス2例，日本海裂頭条虫症2例が注目された。アニサキス症，日本海裂頭条虫症は近年，生鮮食料品の流通発達に伴い，中間宿主である魚介類の消費が増えたため，県内では増加傾向にある。

また，一時途絶えていた広東住血線虫症の発生が2例認められたことは，今後注意を要すると思われた。

4. ラクダ科VHH抗体を利用した新規がん免疫療法(CAR-T細胞療法およびセラノスティクス)の開発(岸本，村上，興那嶺)

がんの三大療法は，手術療法，化学療法，放射線療法であるが，第4の新たながん治療法として免疫療法が注

目されている。第一に免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫応答の賦活であり，第二は，最も新しい免疫細胞であるキメラ抗原受容体 T 細胞療法(CAR-T 細胞療法)である。がん細胞は免疫細胞上の免疫チェックポイント分子に対するリガンドをしばしば高発現しており，これら分子間の結合により制御性シグナルを伝達することで免疫応答を不活化し回避する。免疫チェックポイント阻害剤として働く抗体は免疫チェックポイント関連分子に結合してこの経路を阻害し，がんに対する免疫を高めて治療効果を発揮する。CAR-T 細胞療法は，腫瘍抗原に対する抗体の可変領域(一本鎖抗体，scFV)と T 細胞受容体ζ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 の作製を進めていく予定である。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，抗がん物質を細胞内へと効果的に導入する分子の設計を試みている。

B. 研究業績

原著

OI18001: Iwagami M, Tangpukdee N, Wilairatana P, Krudsood S, Dao LD, Nakazawa S, Sinuon M, Socheat D, Yasuoka J, Jimba M, Watanabe H, Kobayashi J, Toma H, Vanisaveth V, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S: Pfcrt genotypes and related microsatellite DNA polymorphisms on *Plasmodium falciparum* differed among populations in the Greater Mekong Subregion. Parasitol Int 67: 816-823. 2018. (A)

OI18002: Tashiro Y, Murakami A, Hara Y, Shimizu T, Kubo M, Goitsuka R, Kishimoto H, Azuma T. High-affinity IgM+ memory B cells are defective in differentiation into IgM antibody-secreting cells by re-stimulation with a T cell-dependent antigen. Sci Rep 8: 14559, 2018. (A)

OI18003: Sunami H, Shimizu Y, Denda J, Yokota I, Yoshizawa T, Uechi Y, Nakasone H, Igarashi Y, Kishimoto H, Matsushita M: Modulation of surface (A)

stiffness and cell patterning on polymer films using micropatterns. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 106: 976-985. doi: 10.1002/jbm.b.33905, 2018.

国際学会発表

PI18001: Otsuka K, Yamada A, Saito M, Ushio A, Tsunematsu T, Arakaki R, Kudo Y, Kishimoto H, Ishimatsu N: Analysis of follicular helper T cells in a mouse model for Sjögren's syndrome. Autoimmunity Congress 2018, Lisbon, May 19, 2018.

国内学会発表

PD18001: 村上明一，末成由美，下地ななほ，與那嶺周平，岸本英博: 天然バクテリオファージを用いた殺菌剤開発の可能性．第 9 回バイオメディカルインターフェース･ワークショップ，石垣，2018 年 3 月 16 日.

PD18002: 末成由美，下地ななほ，與那嶺周平，岸本英博，村上明一: 天然ファージを利用した緑膿菌感染症治療薬及び殺菌剤の開発．第 9 回バイオメディカルインターフェース･ワークショップ，石垣，2018 年 3 月 16 日.

PD18003: 村上明一: 耐性菌問題で再来したファージセラピーのポテンシャル．第 6 回メディカル・イノベーション･ワークショップ， 埼玉， 2018 年 6 月 7 日.

PD18004: 村上明一， 吉田麻衣子， 塚原成俊， 松原俊之， 中山浩， 岸本英博：2 種の試験管内進化法を用いた抗インフルエンザ VHH 抗体の特異性および親和性の迅速改変．第 41 回日本分子生物学会年会， 横浜， 2018 年 11 月 29 日.

PD18005: 杉山在生人， 中澤光， 村上明一， 岸本英博， 梅津光央：ファージ提示法とドメインライブラリー発想を連結した高活性 T-cell recruiting 抗体の迅速創出．第 41 回日本分子生物学会年会， 横浜， 2018 年 11 月 29 日.

PD18006: Chiba T, Murakami A, Yoshida M, Tsukahara N, Matsubara T, Nakayama H, Kishimoto H：Rapid modification of specificity and affinity of anti-influenza VHH antibody using two in vitro evolution methods. 琉球大学・沖縄科学技術大学院大学合同シンポジウム 2018， 沖縄， 2018 年 11 月 22 日.

PD18007: Shimoji N, Murakami A, Suenari Y, Yonamine S, Tsukahara N, Matsubara T, Kishimoto H：Isolation and analysis of *P. aeruginosa* phage for phage therapy. 琉球大学・沖縄科学技術大学院大学合同シンポジウム 2018， 沖縄， 2018 年 11 月 22 日.

PD18008: Tsukahara N, Kitade N, Yonamine S, Hashiguchi S, Murakami A, Kishimoto H：Development of rapid identification system of vaccine candidate peptides by fusing two different phage display systems. 第47回日本免疫学会学術集会, 福岡, 2018年12月11日.

皮膚科学講座

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。

頭部血管肉腫の発症率は0.4人/10^6/年ほどであるが，沖縄はその約5倍の 2.2人/10^6/年の発症率がある事を、我々の疫学調査で見いだした。1987年から2018年までの32年間に、琉球大学及び関連病院皮膚科で頭部血管肉腫と診断した患者94例について、臨床症状･治療方法･予後についての検討を行った。94名の平均生存期間は403日で、3年生存率は18.3 %、5年生存率は9 %であった。3年以上生存する予後良好群とその他の群の２群に分けて患者腫瘍組織を用いたトランスクリプトーム解析を行い、分子生物学的な予後因子の探索を行っている。

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，宮古諸島における非AIDS関連カポジ肉腫の発症率は，カポジ肉腫の世界的な好発地域として知られる地中海諸島における発症率に匹敵する値であった。

我々は宮古諸島におけるHHV-8感染率調査を行い，宮古諸島では日本本土，沖縄諸島に比べ高いウイルス感染率が前年度までに確認された。しかし，沖縄県民におけるカポジ肉腫の高い発症率は，得られたHHV-8感染率のみでは説明がつかなかった。我々は当地に流布するHHV-8の全ウイルス配列を同定し，沖縄県および宮古諸島由来のHHV-8にはこれまで世界的に報告されていない独自のウイルス蛋白変異が複数あることを突き止めた。これらの変異が実際の病原性に影響しているのかの検証は，これからの課題である。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。

3. 抗酸菌感染症

抗酸菌感染症の原因菌は、結核菌群、*M. ulcerans*を含む非結核性抗酸菌、らい菌の３つに分類される。結核、非結核性抗酸菌症のいずれも好発臓器は肺であり、その他、リンパ節、関節や皮膚、さらに全身臓器に播種性の病変を生じる。一方、らい菌は、皮膚の真皮マクロファージと末梢神経を感染巣とする。

近年、後天性免疫不全症候群(AIDS)をはじめ、ステロイドや免疫抑制剤、抗がん剤等の使用による易感染性患者での非結核性抗酸菌症が増加しており、皮膚の非結核性抗酸菌感染症は肺に次いで多い。非結核性抗酸菌の多くは土壌や川などの自然環境中に生息しており、そこからヒトに感染する。

ヒトに病原性を持つ非結核性抗酸菌は約30種類が知られており、皮膚領域では、*Mycobacterium marinum*感染症の報告が最も多い。紅斑、結節、皮下膿瘍、潰瘍、瘻孔など多彩な皮疹を呈し緩徐に進行する。

*M. ulcerans*は、深く大きな皮膚潰瘍を形成し、重症例では関節拘縮などの後遺症を残す。コートジボワールやガーナなどの西アフリカや中央アフリカに多く、年間約5000例以上の新規患者が報告されている。日本では1980年から2015年までに57例の報告があり、全て、

M. ulcerans subsp. Shinshuense が同定されている。アフリカ諸国では 5-15 歳と若年発症が多いが、日本では 2-87 歳（平均 44 才）で 50 歳以上に多い。
我々は、コートジボワールやガーナにおける、米国、日本の 4 カ国の研究協力体制を通して、ブルーリ潰瘍と皮膚 NTDs のサーベイランスおよび診断・治療体制強化を目指し、活動を行っている。さらに、感染経路の解明を進め、ブルーリ潰瘍に対する予防策の確立に貢献したい。

日本におけるハンセン病の新規発症は，年間 10 例に満たない。そのうち，日本人は 0-2 例であり，そのほとんどが沖縄からの報告となっている。琉球大学医学部附属病院における新患集計記録は昭和 57 年から開始され，以降 29 年間に 151 名の新患発生があった。今後も散発的にみられる可能性がある。一方，世界では東南アジアを中心に年間 22 万人以上の新規発症があり，世界的に未だ問題の多い疾患である。ハンセン病は末梢神経障害を生じ，手足や鼻の変形や脱落，四肢の運動機能障害，麻痺性兎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く，今後,琉球大学に蓄積された臨床データをもとに研究していきたい。

4. 栄養障害性皮膚炎メカニズムについて

ビタミンは生物生存のために必須の栄養素である。ペラグラはビタミン B3 であるニコチン酸欠乏により皮膚炎，下痢，認知症の 3 主症状が生じ，重症例では死にいたる。ビタミン欠乏により，なぜこれらの症状を呈するのか，未だ明らかになっていない。ペラグラに似た栄養障害性皮膚症に，亜鉛欠乏による腸性肢端皮膚炎，アミノ酸欠乏による壊死性遊走性紅斑や，ビオチン欠乏症があり，近年，腸性肢端皮膚炎と壊死性遊走性紅斑でランゲルハンス細胞の減少，消失が明らかになった。

我々はペラグラ患者の皮膚病変部組織を用いて，病変部の皮膚でランゲルハンス細胞が消失していることを明らかにした。現在，ペラグラ，亜鉛欠乏症，ビオチン欠乏症のそれぞれのモデルマウスを作成し，マイクロアレイを用いて病変部皮膚におけるランゲル細胞の減少，消失に関与する樹状細胞，ケモカインの解析を行った。

ペラグラマウス皮膚と亜鉛欠乏マウスにおけるマイクロアレイ解析で、樹状細胞の表面マーカーCD209 の発現が継時的に減少した。ランゲルハンス細胞のリクルートに関与する因子とされる IL-34, BMP7, GM-CSF, TGF-b1 は、ペラグラマウス皮膚では発現が低下していた。ケモカインの解析では、ペラグラマウスでは、CCL8 が著明に減少し、CXCL13 が増加していた。亜鉛欠乏マウスでは、ペラグラで増加していた CCL8 は変化せず、CCL11 が増加していた。ペラグラマウスで増加していた CXCL13 は、亜鉛欠乏マウスでは低下していた。

ペラグラモデルマウスでは、樹状細胞マーカーやある種のケモカインが有意差をもって減少することがわかったが、亜鉛欠乏モデルマウスでは、明らかな傾向はマイクロアレイでは捉えることができなかった。ビオチンマウスについては、今後検討する予定である。

5. アタマジラミ医師主導治験

国内のアタマジラミ症は，ピレスロイド系殺虫剤のフェノトリンを 0.4%含有する OTC であるスミスリン製剤が唯一の治療薬である。海外ではピレスロイド系薬剤への抵抗性アタマジラミが報告され，本邦においても抵抗性アタマジラミの存在が確認されている。実際に沖縄県以外の抵抗性率は数パーセントであるのに対し，沖縄県では 96%であった。沖縄県においては，欧米由来のピレスロイド抵抗性アタマジラミが早期に侵入し，市販薬が無効であったため全てのアタマジラミが抵抗性を示すまでに蔓延したと考えられる。現時点で，抵抗性のすすんだ沖縄においてアタマジラミに有効な治療薬がない。さらに、全国各地より、治療抵抗性のアタマジラミ検体を送付してもらい、耐性遺伝子の有無を調べているが、100%の確率で抵抗遺伝子を持っており、沖縄のみならず、全国的にも耐性化が進んでいると予想される。

ピレスロイド抵抗性アタマジラミにも有効な製剤の導入を目指し，東京理科大学，国立感染症研究所との共同で米国では処方薬である Sklice lotion について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。また，新規薬剤について製薬会社と共同で臨床試験を行い，その有効性と安全性を確認した。現在，製薬会社が上市に向けて準備中である。

6. Olmsted 症候群の病態の解明について

Olmsted 症候群は TRPV3 遺伝子の変異により発症する稀な先天性掌蹠角化症である。掌蹠に有痛性の過角化とともに、口囲、鼻腔、臍、外陰部、肛門周囲にも過角化を伴う。乳児期に発症することが多く，根本的な治療法はなく難治性の疾患である。

当科で経験した Olmsted 症候群の症例では、これらの典型的な症状とともに、手指末節骨の骨融解像と著明な疼痛があり、他の掌蹠角化症ではみられない Olmsted 症候群に特異的な所見と考えられた。

Olmsted 症候群における皮膚の過角化の起こる機序，疼痛の起こる機序，骨融解の起こる機序を解明することを目的とし、リアルタイム PCR や次世代シーケンス，マイクロアレイを用いた患者検体皮膚組織の解析で，EGFR リガンドの発現やプロスタグランジン関連遺伝子の発現の変動がみられている。本疾患における皮膚の過角化や疼痛が起こる機序との関連が考えられ，現在は更に培養細胞を用いて解析を行っている。Olmsted 症候群およびその他の掌蹠角化症の病態の解明や，新しい治療法の発見につなげたい。

7. ヒト・類人猿・霊長類・齧歯類の比較による，ヒトの皮膚の進化と特殊性

哺乳動物の皮膚は，表皮・真皮・皮下脂肪織の３層構造を持ち，外界の温度・乾燥や物理刺激から内部環境を保護するとともに，細菌やアレルゲンの侵入を防ぐ働きが求められる。このため，外傷などで皮膚を欠損すると，創面をすばやく元通りに戻す必要がある。秒単位の止血から始まり，時に数ヶ月単位となる再上皮化に至るまでの過程を「創傷治癒」という。ヒトの皮膚の創傷治癒に要する時間は，年齢や受傷部位，合併症などに多少とも影響をうける。臨床上問題となるのは，寝たきりの高齢者に発生する褥瘡や糖尿病患者の四肢末端に生じた難治性潰瘍である。いずれも治療は容易ではなく患者の QOL を大幅に低下させる。

創傷治癒研究の多くは，モデル動物としてマウスを用いてなされてきた。しかし，マウス皮膚はヒトと構造が異なり，表皮は非常に菲薄であり脂肪組織も乏しい。さらに毛包の数はヒトよりも圧倒的に多く，汗腺はマウス皮膚には存在しない。経験的にマウス皮膚の創傷はヒト皮膚と比較しその創傷速度が著しく速いことが知られている。マウス皮膚は様々な点でヒト皮膚とその特徴を異にしていることから，創傷治癒や皮膚の機能の進化の研究には，よりヒトに近縁な霊長類の皮膚を用いた検討が望まれる。

これまでに皮膚科学教室では、ケニアの霊長類研究所においてアヌビスヒヒ・サイクスモンキー，・ベルベットモンキーの旧世界サルを含め，各種の哺乳動物を対象として，治癒速度を検証する実験を行ってきた。これら動物に比較し，ヒトの創傷治癒速度は霊長類や齧歯類と比較し 6 倍以上も遅いことがわかった。ヒトの入院患者の皮膚欠損は定期的な創傷洗浄や外用処置などを施された理想的な環境下で測定されてものであり，実際の創傷治癒速度の差は更に大きいものと考えられた。

ヒト以外の陸生哺乳類の創傷治癒速度はほぼ同等で，ヒトのみが極端に遅い可能性が示唆された。霊長類はヒトと遺伝学的には非常に近縁であるが，創傷治癒の側面から見るとその差異が大きいことは非常に興味深い。ヒトの皮膚の特殊性や進化の意味合いを探る意味で，ヒトを含めた各種の哺乳動物の皮膚で発現する遺伝子群のトランスクリプトームデータの比較解析を行っている。さらに今後、を用いた人皮膚創傷の治癒経過の観察実験および創傷作成前後の皮膚トランスクリプトーム解析を予定している。

8. 食物アレルギー疾患の診断とその基準の模索，原因物質の解明

食物アレルギーは原因食物を摂取した後に免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象と定義されている。その症状は皮膚，消化器，呼吸器を含めた全身に生じる。それらのうち，食物によるアレルギー症状が生じる最も頻度が高い臓器は皮膚粘膜である。そのため，アレルギー反応が生じると高頻度に皮膚科を受診することが多い。したがって，食物アレルギー診療において皮膚科が担う役割は非常に大きい。

食物アレルギーを起こす原因を同定することは患者の治療を行うための必須事項である。一般的な即時型アレルギー検査では血液にて血中抗原特異的 IgE 抗体を調べる IgE-Capsulated hydrophilic carrier polymer

Radioallergosorbent test: IgE CAP RAST 法が行われている。しかし，血中抗原特異的 IgE 抗体が陽性であっても食物アレルギーの症状が出現するとは限らないため，血液検査の結果のみによる安易な診断で食物制限を勧めることは控えるようガイドラインでも示唆されている。

血液検査以外の検査としてはプリックテストやスクラッチテスト，皮内反応テストといった皮膚を利用した検査や，実際にアレルギーの存在が疑われる食物あるいは薬剤を直接，経口的に負荷しアレルギーの有無を判定する経口内服負荷試験が挙げられる。現在の所，原因物質を特定し確定診断を得るために最も信頼性の高い検査は経口負荷試験である。特に食物アレルギーの特殊型である食物依存性運動誘発アナフィラキシー(food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA)のうち、小麦以外の FDEIA の診断とアスピリン不耐症の診断は負荷試験が必須である。

現在，2009 年度に発表された経口負荷試験のガイドラインは存在するが，それはあくまで小児を対象としたガイドラインであるため，成人を対象とした負荷試験のガイドラインは現在のところ存在しない。そのため，当科は生活習慣病といった小児では検討されていない合併症も考慮にいれ，独自の基準を設け 2009 年 1 月より延べ 96 人の負荷試験を行ってきた。私どもはそのように蓄積された臨床データに基づき成人における経口負荷試験のガイドラインに関して提言を行っていくことを計画している。

9. 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。

10. 組織検体のトランスクリプトーム解析による遺伝子発現情報に基づいた補助的病理診断

皮膚疾患の診断において皮膚生検組織の病理組織学的診断は重要な診断根拠である。特に皮膚腫瘍の診断においては，病理組織学的診断が最重要である。しかし，しばしば病理組織に特徴的な所見が得られず，確定的な診断が得られない症例を経験する。たとえば，種々の画像検索で原発巣が特定できない転移性皮膚悪性腫瘍において，病理組織像からも原発巣の癌腫が推定できない場合は，臨床的に適切な治療選択に難渋する。このように病理組織学的な診断が困難な状況においては，それに代替しうる診断方法が必要である。

組織抽出 RNA を用いた次世代シーケンサによる解析であるトランスクリプトーム解析により，組織の網羅的遺伝子発現情報が得られる。皮膚疾患の病理組織検体はそれぞれ特有の遺伝子発現パターンを示すと考えられ，トランスクリプトーム解析により，そのパターンの同定が可能となる。また，種々のデータベースに皮膚疾患トランスクリプトームデータが登録されている。現在，当科での病理組織診断で診断困難な症例について，組織検体のトランスクリプトーム解析を行い，既存のデータベースより得られる各種皮膚疾患のデータと比較することで補助的診断を行うアルゴリズムの構築を行っている。

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。

11. 掌蹠と体部皮膚の違い

皮膚は一見単純な構造物に見えるが、実際は解剖学的部位において形態学的にも生理学的にも同質・同等ではない。特に、掌蹠と体幹で比較すると、角質の厚さ、毛や汗腺、脂腺などの付属器の構造や機能に大きな違いがあるが、どのような遺伝子制御メカニズムによってその違いが生み出されるのかは未だ解明されていない。掌蹠および体幹の正常皮膚組織の RNA を用いたトランスクリプトーム解析を行い両者での遺伝子発現の差を比較した。掌蹠の皮膚の特徴である皮膚の厚さ、中でも角層の肥厚を説明しうる特異的な角化メカニズムとしては、セリンプロテアーゼである Kallikrein-related peptidase (KLKs)と、これを可逆的に阻害する Kazal 型セリンプロテアーゼインヒビター(SPINKs)、不可逆に阻害するセルピンスーパーファミリー(SERPINs)の各遺伝子群の発現バランスが大きく異なるっていた。また、自然免疫を担う抗菌ペプチドの mRNA 発現が掌蹠では体幹と異なり、皮膚マイクロバイオームの部位による違いを説明する事象であると思われた。

12. 化膿性汗腺炎患者を対象とした疫学研究、病変部皮膚における遺伝子発現解析

化膿性汗腺炎は、腋窩や鼠径部、臀部などに、結節や膿瘍、瘻孔を多発し瘢痕を形成する慢性炎症性の皮膚疾患である。思春期以降に発症し慢性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。

さらに、今後は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、病態の解明や治療対象となるサイトカインの特定を目指している。

B. 研究業績

著書

BD18001: 宮城拓也, 高橋健造: 丹毒・蜂窩織炎. エキスパートから学ぶ皮膚病診療パワーアップ, 秀道広, 青山裕美, 加藤則人(編), 109-102, 中山書店, 東京, 2018. (B)

BD18002: 高橋健造: 角化症, 後天性角化症. 皮膚科外来グリーンノート研修医, 専門医を目指す若手医師に, 宮地良樹(編), 186-191, 中外医学社, 東京, 2018. (B)

BD18003: 粟澤遼子, 高橋健造: Kaposi sarcoma, Pseudo-Kaposi sarcoma (カポジ肉腫, Pseudo-Kaposi 肉腫). 血管腫・血管奇形　臨床アトラス, 大原國章、神人正寿(編), 103-104, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18004: 高橋健造: 魚鱗癬. 皮膚科エクスパートナーシング　改訂第二版, 瀧川雅浩(編), 249-251, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18005: 高橋健造: 掌蹠角化症. 皮膚科エクスパートナーシング　改訂第二版, 瀧川雅浩(編), 252-254, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18006: 高橋健造: 毛孔性角化症. 皮膚科エクスパートナーシング　改訂第二版, 瀧川雅浩(編), 255-256, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18007: 高橋健造: ダリエ病. 皮膚科エクスパートナーシング　改訂第二版, 瀧川雅浩(編), 257-259, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18008: 高橋健造: べんち・鶏眼. 皮膚科エクスパートナーシング 改定第二版, 瀧川雅浩(編), 260-261, 南江堂, 東京, 2018. (B)

原著

OI18001: Morita A, Yamazaki F, Matsuyama T, Takahashi K, Arai S, et al: Adalimumab treatment in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: Results of an open‐label phase 3 study. J Dermatol 45: 1371-1380, 2018. (A)

OI18002: Okamoto Y, Yamaguchi S, Sonosaki T, Sno A, Takahashi K: Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by Veronaea botryosa in a Japanese patient with adult T-cell lymphoma. J Dermatol 45: e124-e125, 2018. (A)

OI18003: Yamashiro A, Awazawa R, Ohiar A, Hirata T, Zamami R, Miyagi T, Takahashi K: Successful treatment of iatrogenic Kaposi's sarcoma with low-dose docetaxel therapy. J Dermatol 45: e96-e97, 2018. (A)

OI18004: Shumoto G, Ueda K, Yamaguchi S, Kaneshima T, et al: Immunohistochemical Cross-Reactivity Between Paracoccidioides sp. from Dolphins and Histoplasma capsulatum. Mycopathologia 183: 793-803, 2018. (B)

OD18005: 砂川 文, 山口さやか, 宮城拓也, 岡本有香, 山城充士, 山本雄一, 高橋健造： ステロイドとメソトレキセート内服併用療法が著効した小児の剣創状強皮症.　西日本皮膚科 80: 336-339, 2018. (A)

症例報告

CD18001: 岡本有香, 兼島明子, 安村 涼, 苅谷嘉之, 山口さやか, 高橋健造: 【皮膚付属器腫瘍】頭部原発アポクリン腺癌の 1 例. 皮膚科の臨床 60: 1066-1067, 2018. (B)

CD18002: 山城充士，大嶺卓也，岩元凜々子，山口さやか，山本雄一，高橋健造：【水疱症・膿疱症】 腹腔鏡手術創に生じた壊疽性膿皮症の１例．皮膚科の臨床 60: 631-634, 2018. (B)

CD18003: 大嶺 卓也，粟澤 剛，山口 さやか，山本 雄一，高橋 健造：【サルコイドーシス-2018】〈臨床例〉 FDG-PET で探索した心外病変の病理組織学的所見により確定診断しえた心臓サルコイドーシスの３例．皮膚病診療 40: 799-802, 2018. (B)

総説

RD18001: 高橋 健造：メタボな沖縄での乾癬と，フェノトリンの効かないアタマジラミ，成人Ｔ細胞リンパ腫，血管肉腫などの沖縄・琉球諸島に多い皮膚病．大阪皮膚科医会会報 20: 2-46, 2018. (C)

RD18002: 大嶺 卓也，宮城 拓也，高橋 健造：化膿性汗腺炎 最近の話題．皮膚病診療 40: 456-463, 2018. (B)

RD18003: 山口 さやか，高橋 健造：【最近のトピックス 2018】 最近話題の皮膚疾患ピレスロイド抵抗性アタマジラミ．臨床皮膚科 72: 26-30, 2018. (B)

RD18004: 山口 さやか，高橋 健造：【よくある疾患の診かた-他科からの助言-】 皮膚科 アタマジラミ．小児科臨床 71: 1891-1896, 2018. (B)

国際学会発表

PI18001: Omine Takuya: A familial case of erythromelalgia caused by SCN9A mutation. 11th Asian Dermatological Congress, ドバイ (UAE), 3 月 19-21 日, 2018.

PI18002: Takuya Omine, Daisuke utsumi, Sayaka Yamaguchi, Kenzo Takahashi: The loss of Langerhans cells in the Pellagra lesion.

PI18003: International Investigative Dermatology 5 月 16 日，オーランド 2018

A. Ohira, S. Yamaguchi, D. Utsumi, K. Takahashi: High prevalence of cutaneous angiosarcoma in Okinawa located at the southernmost part of Japan. International Investigative Dermatology 5 月 16 日，オーランド，2018.

PI18004: T.Miyagi, K.Takahashi, Y. Takahashi, H.Fujii, Y.Tanaka: Strong sunshine in Okinawa, the southernmost of Japan, can contribute to the survival of HTLV-I infected cells through the induction of Tax and PD-L1

expression. 第 13 回日独皮膚科ポストコングレス, 6 月 17 日, Marburg, Germany, 2018.

PI18005: Takuya Miyagi, Yu-ichi Yamamoto, Kenzo Takahashi: Is the earlobe crease a feasible clinical marker for hepatic damage due to methotrexate in Japanese psoriasis patients?. 第13回日独皮膚科ポストコングレス, 6月17日, Marburg, Germany, 2018.

国内学会発表

PD18001: 砂川　文, 小松恒太郎, 粟澤　剛: 左示指デグロービング損傷の1例. 第82回　日本皮膚科学会沖縄地方会, 1月18日, 西原町, 2018.

PD18002: 米須 栞, 安村 涼, 兼島 明子, 林 健太郎, 新嘉喜 長, 高橋 健造: 左臀部に生じた顆粒細胞腫の1例. 第82回日本皮膚科学会沖縄地方会, 1月18日, 西原町, 2018.

PD18003: 花城 ふく子, 上原 絵里子, 石川 雅士: 炎症性腸疾患に合併した壊疽性膿皮症の1例. 第82回日本皮膚科学会沖縄地方会, 1月18日, 西原町, 2018.

PD18004: 岩元 凜々子, 屋宜 宣武, 三輪 志織, 西関 修, 仲里 巌: 2017年の当科における悪性皮膚腫瘍症例. 第82回日本皮膚科学会沖縄地方会, 1月18日, 西原町, 2018.

PD18005: 安里 豊: 粘液線維肉腫の1例. 第 82 回日本皮膚科学会沖縄地方会, 1 月 18 日, 西原町, 2018.

PD18006: 宮城拓也: 南国・沖縄の強い紫外線はTAXとPD-L1発現を増強し, HTLV-1感染細胞の長期生存に貢献する secretion from keratinocytes. 第9回日本研究皮膚科学会きさらぎ塾, 2月1日～4日, 読谷村, 2018.

PD18007: 内海大介: トランスクリプトーム解析による, HTLV1 キャリアに生じた皮膚リンパ腫の鑑別. 第25回分子皮膚科学フォーラム, 4月13-14日, 函館市, 2018.

PD18008: 小松恒太郎, 苅谷嘉之, 内海大介, 高橋健造: 機械学習により原発巣を予測した原発不明転移性皮膚悪性腫瘍の 1 例. 第 34 回日本皮膚病理組織学会学術大会, 4 月 21 日-22 日, 東京都, 2018.

PD18009: 大嶺卓也, 伊藤誠, 苅谷嘉之, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造: 診断の難しかった臀部の皮膚腫瘤. 第34回日本皮膚病理組織学会学術大会, 4月21日-22日, 東京都, 2018.

PD18010: 林健太郎，山城充士，大嶺卓也，新嘉喜長，山口さやか，高橋健造：腹腔鏡手術創に生じた壊疽性膿皮症の1例．第15回日本褥瘡学会九州・沖縄地方会学術大会，4月21日，熊本市，2018.

PD18011: 松尾雄司，新井弘一，眞鳥繁隆，苅谷嘉之，新嘉喜長，山本雄一，高橋健造：右頬に生じた皮膚粘液癌の1例．第117回日本皮膚科学会総会，5月31日-6月1日，広島市，2018.

PD18012: 堀口亜有未，山本喜啓，中西元，宮地良樹，藤井弘子：バルプロ酸ナトリウムで生じた多発性固定薬疹の1例．第117回日本皮膚科学会総会，5月31日-6月1日，広島市，2018.

PD18013: 山口さやか：ピレスロイド抵抗性アタマジラミ症の現状と対策について．第117回日本皮膚科学会総会，5月31日-6月1日，広島市，2018.

PD18014: 内海大介，苅谷嘉之，大平 葵，宮城拓也，山本雄一，高橋健造，片岡圭亮：トランスクリプーム解析によるHTLV -1キャリアに生じた皮膚未分化大細胞型リンパ腫の鑑別．第14回日本皮膚科学会南九州地区合同地方会，6月30日，鹿児島市，2018.

PD18015: 大嶺卓也，林健太郎，宮城拓也，山口さやか，山本雄一，高橋健造：琉球大学における化膿性汗腺炎患者の動向．第14回日本皮膚科学会南九州地区合同地方会，6月30日，鹿児島市，2018.

PD18016: 宮城拓也，山本雄一，高橋健造：琉球大学皮膚科のハイドロキシクン使用例まとめ．第14回日本皮膚科学会南九州地区合同地方会，6月30日，鹿児島市，2018.

PD18017: 山口さやか，高橋健造：沖縄に突然もたらされ麻疹ついて．第14回日本皮膚科学会南九州地区合同地方会，6月30日，鹿児島市，2018.

PD18018: 砂川 文，小松恒太郎，粟澤 剛：A群溶血性連鎖球菌による壊死筋膜炎の3例．第14回日本皮膚科学会南九州地区合同地方会，6月30日，鹿児島市，2018.

PD18019: 松尾雄司：右肩の表皮嚢腫から有棘細胞癌が発症した1例．第34回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会，7月6日，浜松市，2018.

PD18020: 佐久川 裕行，山口 さやか，山城 充士，白瀬 春奈，山本 雄一，高橋 健造：Exophiala spiniferaによる黒色菌糸症の1例．日本皮膚科学会第84回沖縄

地方会，7 月 12 日，西原町，2018.

PD18021: 伊藤　誠，松尾 雄司，新嘉喜　長，高橋 健造：骨髄炎を併発した両大腿骨転子部褥瘡に自作の洗浄機能付き持続陰圧閉鎖療法を使用した 1 例．日本皮膚科学会第 84 回沖縄地方会，7 月 12 日，西原町，2018.

PD18022: 堀口 亜有未，佐久川 裕行，宮城 拓也，山口 さやか，山本 雄一，高橋 健造，米須 麻美：マダニ刺症の一例．日本皮膚科学会第 84 回沖縄地方会，7 月 12 日，西原町，2018.

PD18023: 岩元 凜々子，屋宜 宣武，仲里　巌，友寄 毅昭：Sweet 病を契機に本態性血小板血症と診断された一例．日本皮膚科学会第 84 回沖縄地方会，7 月 12 日，西原町，2018.

PD18024: 小松　恒太郎，宮城　拓也，高橋　健造：皮膚病変と FDG-PET/CT 検査で診断しえた心サルコイドーシスの１例．日本皮膚科学会第 84 回沖縄地方会，7 月 12 日，西原町，2018.

PD18025: 小松恒太郎，砂川　文，粟澤　剛：ラピッドテスタ®ストレップ A が診断に有用であった劇症型溶血性レンサ球菌感染症の 1 例．日本皮膚科学会第 84 回沖縄地方会，7 月 12 日，西原町，2018.

PD18026: 山本 雄一，上原　遥，堀口 亜有未，兼島 明子，伊藤　誠，松尾 雄司，山城 充士，深井 恭子，岡本 有香，宮城 拓也，林　健太郎，安村　涼，内海 大介，新嘉喜　長，山口 さやか，高橋健造：2017 年度琉球大学医学部皮膚科外来紹介患者のまとめ．日本皮膚科学会第 84 回沖縄地方会，7 月 12 日，西原町，2018.

PD18027: 上原　遥，宮城 拓也，高橋 健造：日光蕁麻疹の１例．日本皮膚科学会第 84 回沖縄地方会，7 月 12 日，西原町，2018.
高橋健造：乾癬と掌蹠膿疱症，化膿性汗腺炎，何が違う？．近畿皮膚科集談会，7 月 22 日，京都市，2018.

PD18028: 内海大介，高橋健造：GTEx データベースを用いた皮膚特異的発現遺伝子の検討．第 33 回 角化症研究会，7 月 28 日，千代田区，2018.

PD18029: 高橋健造，内海大介：ヒトと類人猿・霊長類・齧歯類の皮膚の違い．第 90 回日本皮膚科学会山梨地方会，9 月 1 日，甲府市，2018.

PD18030: 宮城拓也，山本雄一，高橋健造：抗 IL-17 抗体療法を続けながら左橈骨遠位端骨折のプレート固定術および撤去術を受けた尋常性乾癬の 1 例．第 33 回日本乾癬学会学術大会，9 月 8 日，松山市，2018.

PD18031: 宮城拓也，山本雄一，高橋健造：筋関連酵素の上昇を伴った限局皮膚硬化型全身性強皮症の 1 例．日本皮膚科学会群馬地方会第 100 回記念地方会，9 月 23 日，前橋市，2018.

PD18032: 山口さやか，安村涼，山本雄一，高橋健造：JAK 阻害薬を内服中に発症した医原性カポジ肉腫．日本皮膚科学会群馬地方会第 100 回記念地方会，9 月 23 日，前橋市，2018.

PD18033: 高橋健造：ヒトの皮膚の進化と掌蹠の特異性：アフリカから，琉球，群馬へ．日本皮膚科学会群馬地方会第 100 回記念地方会，9 月 23 日，前橋市，2018.

PD18034: 山本雄一，堀口亜有未，佐久川裕行，宮城拓也，高橋健造：抗 MDA5 抗体陽性の無筋症性皮膚筋炎の 1 例．日本皮膚科学会第 336 回長崎地方会，9 月 24 日，長崎市，2018.

PD18035: 大久保優子，松尾雄司，内海大介，山口さやか，山本雄一，高橋健造：有痛性の掌蹠角化と手指末節骨の骨融解がみられた Olmsted 症候群の 1 例．第 82 回日本皮膚科学会東部支部学術大会．10 月 7 日，旭川市，2018.

PD18036: 高橋健造：ヒトの皮膚の進化と特殊さ．第 72 回日本人類学会，10 月 19 日，三島市，2018.

PD18037: 宮城拓也，山本雄一，高橋健造：アルドラーゼが高値だった RNA ポリメラーゼ 3 抗体陽性の全身性強皮症の男性例．第 70 回日本皮膚科学会西部支部学術大会，11 月 10 日，松江市，2018.

PD18038: 林健太郎，上間道仁，内海大介，兼島明子，松尾雄司，山口さやか，高橋健造：皮膚粘膜腫より診断に至った Carney complex の 1 例．第 70 回日本皮膚科学会西部支部学術大会，11 月 10 日，松江市，2018.

PD18039: 上原遥，宮城拓也，山本雄一，高橋健造：パルブアルブミンアレルギーの 1 例．第 70 回日本皮膚科学会西部支部学術大会，11 月 10 日，松江市，2018.

PD18040: 堀口亜有未，宮城拓也，兼島明子，松尾雄司，大嶺卓也，山本雄一，高橋健造：メトトレキサートが有効であった好酸球性筋膜炎の 1 例．第 48 回日本皮膚免疫アレルギー学会，11 月 18 日，橿原市，2018.

PD18041: 赤尾圭，宮城拓也，山本雄一，高橋健造：両下腿の脂肪織炎を初発症状とした抗 P-010ARS 抗体陽性の多発性筋炎の 1 例．第 48 回日本皮膚免疫アレルギー学会，11 月 17 日，橿原市，2018.

PD18042: 大嶺卓也，宮城拓也，山本雄一，高橋健造：1 神経根症に起因する限局性筋炎の 1 例．第 48 回日本皮膚免疫アレルギー学会，11 月 18 日，橿原市，2018.

PD18043: AOI Ohira, Sayaka Yamaguchi, Daisuke Utsumi, Kenzo Takahashi: T prognostic factors for cutaneous angiosarcoma. 琉球大学・沖縄科学技術大学院大学合同シンポジウム，11 月 22 日，西原町，2018.

PD18044: 伊藤 誠，砂川 文，松尾 雄司，宮城 拓也，新嘉喜 長，山本 雄一，高橋 健造：マイコプラズマ感染症を契機に発症したと考えた Stevens-Johnson syndrome の 1 例．日本皮膚科学会第 85 回沖縄地方会，12 月 8 日，那覇市．2018.

PD18045: 上原 遥，兼島 明子，宮城 拓也，高橋 健造：ニボルマブ投与中に発症した間質性肺炎の１例．日本皮膚科学会第 85 回沖縄地方会，12 月 8 日，那覇市．2018.

PD18046: 岩元 凜々子，屋宜 宣武，仲里 巌：2 歳男児の大腿部に生じた小児線維性過誤腫の一例．日本皮膚科学会第 85 回沖縄地方会，12 月 8 日，那覇市．2018.

PD18047: 小松 恒太郎，砂川 文，粟澤 剛：AMPC 内服後に播種状の紅斑丘疹を生じた伝染性単核球症の１例．日本皮膚科学会第 85 回沖縄地方会，12 月 8 日，那覇市．2018.

PD18048: 深井 恭子，宮城 拓也，高橋 健造，上原 絵里子：成人発症の肥満細胞症の 1 例．日本皮膚科学会第 85 回沖縄地方会，12 月 8 日，那覇市．2018.

PD18049: 砂川 文，小松 恒太郎，粟澤 剛：伝達麻酔による全頭皮ブロックを行い皮弁再建した骨露出を伴う頭頂部皮膚欠損の１例．日本皮膚科学会第 85 回沖縄地方会，12 月 8 日，那覇市．2018.

PD18050: 花城 ふく子，上原 絵里子，大城 美哉，永吉 盛司，川満 美和：難治性会陰部膿瘍の 1 例．日本皮膚科学会第 85 回沖縄地方会，12 月 8 日，那覇市．2018.

その他の刊行物

MD18001:　高橋健造: JDA レター, 教授紹介, 2018.

MD18002:　高橋健造： 新入生歓迎冊子『かりゆし-サー』,2018.

A. 研究課題の概要

1. HTLV-1 感染免疫に関する研究

(1) HTLV-1 の感染モデルとなる霊長類(カニクイザル)実験系の作製に取り組み，この系での感染系を確立し，さらに実験系の簡素化を進めた（霊長類研究所との共同研究)。

(2) HTLV-1 に対する単クロン抗体の管理維持(産生と精製および品質検査)を基本として国内外の共同研究を進めた。

(3) ヒトや異種動物細胞の移植を許容する免疫不全マウスにヒト免疫細胞を移植することによってヒト細胞がマウス体内で生存し機能するキメラマウス(ヒト化マウス)を作製し，in vivo での中和抗体による HTLV-1 感染防御実験を行った。

2. 企業との共同研究において，ATL 患者の免疫学的治療ワクチンを開発する目的で， ATL 細胞が特異的に発現する抗原で CTL が認識すると想定される HLA 拘束性ペプチドのスクリーニングをさらに進めた。また，新規の HTLV-1 中和抗体の作出と検証を進めた。

3. OX40 と OX40 ligand に関する研究

OX40 を標的とする免疫療法を開発する目的で，種々の抗 OX40 単クロン抗体クロンの機能をスクリーニングした。また，OX40 が可溶性の形で ATL 患者の血清中に多量に存在することを解明した。

4. HTLV-1 ワクチンに関する研究

HTLV-1 はヒトの T リンパ球に感染するレトロウイルスで，ATL の原因ウイルスである。ATL の根治療法は無く，大変予後不良の疾患である。現在，HTLV-1 感染症を予防や治療できる方法が求められている。そこで我々は，2017 年度から HTLV-1 ワクチンの開発に着手した。本年度は，超弱毒型で HTLV-1 エンベロープタンパクを高発現する組換えワクシニアウイルス(m8ΔHTLV-1env 株等)を新たに作製した。

(以上，田中勇悦，高橋良明，水口真理子，田中礼子，および国内外共同研究者)

5. ハブ毒を含む蛇毒抗毒素カクテル治療薬の開発

沖縄県では，ハブ類(ハブ，ヒメハブ，サキシマハブ，タイワンハブ)による咬傷患者が，毎年多数報告されている。現在，ハブ咬症には「乾燥はぶウマ抗毒素」が治療薬として使われているが，この抗毒素はウマ血清をもとに作られているため，人に対して強い副作用を引き起こすことがある。この問題を解決するため，我々は 2017 年度から産学官連携体制を構築し，効果的かつ安全性の高い，ヒト化抗体あるいは完全ヒト抗体からなるカクテル治療薬の開発を目指している。2018 年度は，１種類のハブ毒素と１種類のサキシマハブ毒素に対するマウスモノクローナル抗体を樹立した。うち，ハブ毒に対する抗体には，中和活性を示すものもあった(高橋良明)。

B. 研究業績

原著

OI18001: Miura M, Miyazato P, Satou Y, Tanaka Y, Bangham CRM. Epigenetic changes around the pX region and spontaneous HTLV-1 transcription are CTCF-independent. Version 2. Wellcome Open Res 3: 105, 2018. (A)

OI18002: Naito T, Yasunaga JI, Mitobe Y, Shirai K, Sejima H, Ushirogawa H, Tanaka Y, Nakamura T, Hanada K, Fujii M, Matsuoka M, Saito M. Distinct gene (A)

expression signatures induced by viral transactivators of different HTLV-1 subgroups that confer a different risk of HAM/TSP. Retrovirology 15: 72, 2018.

OI18003: Anderson MR, Pleet ML, Enose-Akahata Y, Erickson J, Monaco MC, Akpamagbo Y, Velluci A, Tanaka Y, Azodi S, Lepene B, Jones J, Kashanchi F, Jacobson S. Viral antigens detectable in CSF exosomes from patients with retrovirus associated neurologic disease: functional role of exosomes. Clin Transl Med 7: 24, 2018. (A)

OI18004: Enose-Akahata Y, Azodi S, Smith BR, Billioux BJ, Vellucci A, Ngouth N, Tanaka Y, Ohayon J, Cortese I, Nath A, Jacobson S. Immunophenotypic characterization of CSF B cells in virus-associated neuroinflammatory diseases. PLoS Pathog 14: e1007042, 2018. (A)

OI18005: Tang Y, George AM, Petrechko O, Nouvet FJ, Sweet SD, Tanaka Y, Imbiakha BS, Jiang G, Gao W, Anastos K, Hildreth JEK. Pseudotyping of HIV-1 with Human T-Lymphotropic Virus 1 (HTLV-1) Envelope Glycoprotein during HIV-1-HTLV-1 Coinfection Facilitates Direct HIV-1 Infection of Female Genital Epithelial Cells: Implications for Sexual Transmission of HIV-1. mSphere 3: e00038-18, 2018. (A)

OI18006: Kozakai T, Takahashi M, Higuchi M, Hara T, Saito K, Tanaka Y, Masuko M, Takizawa J, Sone H, Fujii M. MAGI-1 expression is decreased in several types of human T-cell leukemia cell lines, including adult T-cell leukemia. Int J Hematol 107: 337-344, 2018. (A)

OI18007: Tanabe A, Nakano K, Nakakido M, Nagatoishi S, Tanaka Y, Tsumoto K, Uchimaru K, Watanabe T. Production and characterization of a novel site-specific-modifiable anti-OX40-receptor single-chain variable fragment for targeted drug delivery. Biochem Biophys Res Commun 496: 614-620, 2018. (A)

OI18008: Tezuka K, Okuma K, Kuramitsu M, Matsuoka S, Tanaka R, Tanaka Y, Hamaguchi I. Control of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Infection by Eliminating Envelope Protein-Positive Cells with Recombinant Vesicular Stomatitis Viruses Encoding HTLV-1 Primary Receptor. J Virol 92: e01885-17, 2018. (A)

国内学会発表

PD18001: 田中礼子，高橋良明，水口真理子，田中勇悦：HTLV-1 母子感染制御ワクチン開発への挑戦．第 1 回がん･ウイルス研究会，2018.7.6-7，金沢市.

PD18002: 水口真理子，原敏文，高橋真奈美，幸田尚，田中勇悦，福島卓也，中村正孝：HTLV-1 感染細胞における hTERT 遺伝子の発現制御機構の解析．第 1 回がん･ウイルス研究会，2018.7.6-7，金沢市.

PD18003: 水口真理子，原敏文，高橋真奈美，寺田尚，田中勇悦，福島卓也，中村正孝：Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)感染細胞における Human telomerase reverse transcriptase (hTERT)遺伝子の発現制御機構．沖縄感染免疫シンポジウム 2018，2018.7.12，西原町.

PD18004: 水口真理子，中村正孝，高橋良明，田中礼子，田中勇悦：HTLV-1 Tax による DNA 複製異常誘導機構の解析．第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会，2018.8.31-9.2，東京.

PD18005: 山岸誠，新谷奈津美，石崎伊純，小林誠一郎，牧山純也，佐藤知雄，八木下直子，宇都宮與，中村龍文，田中勇悦，渡邊俊樹，山野嘉久，内丸薫：ATL 及び HAM 発症に至る遺伝子発現異常の推移と運命制御メカニズム．第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会，2018.8.31-9.2，東京.

PD18006: 崎浜秀悟，齋藤るみ子，宮良恵美，宮城敬，林正樹，内原潤之介，友寄毅昭，森近一穂，仲地佐和子，森島聡子，田中勇悦，益崎裕章，福島卓也，加留部謙之輔：沖縄県における aggressive ATL の HTLV-1 tax 型別遺伝子プロファイル．第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会，2018.8.31-9.2，東京.

PD18007: 高橋良明，清水衡，宮城拓也，水口真理子，田中礼子，田中勇悦：抗体を介したマクロファージによる HTLV-1 感染制御．第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会，2018.8.31-9.2，東京.

PD18008: 冨士川朋夏，長谷川温彦，Ganbaatar Undrakh，永野美子，増田貴夫，田中勇悦，村田めぐみ，明里宏文，神奈木真理．STLV-1 自然感染ニホンザルにおける STLV-1 特異的 T 細胞免疫の低応答性．第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会，2018.8.31-9.2，東京.

PD18009: 浦野恵美子，田中勇悦，保富康宏：HTLV-1 感染霊長類モデルの確立．第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会，2018.8.31-9.2，東京.

PD18010: 田中勇悦, 高橋良明, 水口真理子, 田中礼子, 福島卓也: ATL 白血病細胞の多くは FoxP3 抗原を発現しない. 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2018.8.31-9.2, 東京.

PD18011: 石崎伊純, 山岸誠, 志賀遥菜, 新谷奈津美, 宇都宮與, 中村龍文, 田中勇悦, 山野嘉久, 渡邉俊樹, 内丸薫: HTLV-1 関連疾患の発症メカニズムにおける JAK-STAT 経路の機能的意義の検討. 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2018.8.31-9.2, 東京.

PD18012: 田中礼子, 高橋良明, 水口真理子, 福島卓也, 立花健司, 黒田俊一, 田中勇悦: HTLV-1 感染制御ヒト単クロン抗体の作出の試み: 1 細胞単離ロボットの応用. 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2018.8.31-9.2, 東京.

PD18013: Emiko Ueno, Yuetsu Tanaka, Yasuhiro Yasutomi: Establishment of HTLV-1 infected non-human primate model; towards the mechanistic insights into infection and disease development. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会, 2018.10.28-30, 京都市.

PD18014: Mariko Mizuguchi, Toshifumi Hara, Manami Yoshita-Takahashi, takashi Kohda, Yuetsu Tanaka, Takuya Fukushima, Masataka Nakamura: Promoter CpG methylation inhibits KLF2-mediated repression of hTERT gene expression in human T-cells. UNIV.RYUKYUS & OIST JOINT SYMPOSIUM 2018, 2018.11.22, Nishihara-cho.

PD18015: Yoshiaki Takahashi, Takuya Miyagi, Mariko Mizuguchi, Reiko Tanaka, Yuetsu Tanaka: Macrophages inhibit the production of human T-cell leukemia virus type 1 through antibody-dependent cellular phagocytosis and cytotoxicity. UNIV.RYUKYUS & OIST JOINT SYMPOSIUM 2018, 2018.11.22, Nishihara-cho.

PD18016: Yuetsu Tanaka, Yoshiaki Takahashi, Reiko Tanaka: High levels of functional soluble OX40 in plasma from patients with acute adult T cell leukemia. 2018 日本免疫学会学術集会, 2018.12.10-12, 福岡市.

PD18017: 田中勇悦: HTLV-1 母子感染予防法の開発を目指した遺伝子組換え型ヒト免疫グロブリン医薬開発と霊長類モデルを用いた評価. HTLV-1 関連疾患研究領域研究班研究班合同発表会, 2019.2.9, 東京

感染症・呼吸器・消化器内科学講座(第一内科)

A. 研究課題の概要

感染症グループ

1)呼吸器感染症の病態・疫学・治療に関する研究

当科では全ての感染症において起炎菌の確定診断に注力しているが，特に呼吸器感染症の起因病原体診断のためにmultiplex PCRとマイクロチップ電気泳動装置を用いて各種細菌，ウイルス，非定型病原体などの検出をおこなっている。2012 年はヒト・メタニューモウイルスの大量集団感染事例を診断し，詳細が不明な同感染症の病態像を解析し報告した。また，2014年には血液内科病棟でのRSウイルスのアウトブレイクも証明した。

インフルエンザについては，沖縄県内の重症インフルエンザ症例を集積し解析し，インフルエンザ様症状で救急室を受診する患者の起因病原ウイルスを調査し，インフルエンザとの臨床像の違いを検証し報告した。また，那覇市医師会などと連携し，亜熱帯におけるインフルエンザの疫学調査を継続的に実施している。

沖縄特有の感染症である糞線虫の過剰感染症の肺病変症例については沖縄県内の症例を蓄積し臨床背景や，画像の特徴を明らかにした。また沖縄県における市中肺炎の疫学調査からHTLV-1感染が,危険因子となることを示した。

結核に関しては透析患者における結核の実態や肺結核と肺外結核の背景の比較検討，大学病院における潜在性結核感染症の診断，治療状況についても調査を行い報告した。

2)HIV感染症に関する基礎的および臨床的研究

当院はエイズ中核拠点病院としては西日本で最も多い350 人強の患者の診療実績がある。診療では感染症教室として日和見感染症の診断に特に注力しており，臨床検査部および外科や病理部との連携で高い確定診断率を達成し，国内初の症例も多数報告している。臨床研究では現在，HIV 領域で注目を集めるHIV Associated Neurocognitive disorders(HAND)に関しては国内の嚆矢であり，神経心理検査および画像検査，バイオマーカーの観点から数多く報告しており，その成果は国内でも高く評価されている。ニューモシスチス肺炎におけるKL-6，βDグルカンの血清マーカーの診断的意義も最初に報告した。基礎的研究ではプロテアーゼ阻害剤によるHCV増殖抑制効果をいち早く報告した。またMAC症の進展機序と免疫再構築症候群の病態生理を世界で初めて報告している。

3)院内感染対策

感染対策室と共同して，インフルエンザ対策や種々の院内感染対策について，その有効性を検証している。インフルエンザでは予防内服の評価，百日咳では難しいとされる抗体診断法を論文報告した。また，レジオネラの病院内環境汚染調査も定期的に論文報告している。血液内科病棟でのRSウイルスの集団感染についても，PCRや抗原検査を用いて対応した。

呼吸器グループ

呼吸器では感染症の他に，肺癌，びまん性肺疾患(間質性肺炎)，気管支喘息，COPD(慢性閉塞性肺疾患)等さまざまな疾患に関して診療，及び研究を行っている。

びまん性肺疾患(間質性肺炎)の分野では、これまでブレオマイシン(BLM)肺炎モデルマウスを使っての間質性肺炎，肺線維症の発症病態や治療法の研究や，本邦では沖縄，九州に多い“HTLV-1”に 関連する肺疾患，特に細気管支炎様陰影(DPB 様陰影)の病態・発症機序に関する研究をトランスジェニックマウスを用いた基礎研究や患者 BALF 検体を用いての臨床に即した研究等を行ってきた。今後ともさらに症例数を重ね臨床研究，基礎研究ともにますます発展させていく予定である。

家族性間質性肺炎に関しては東北大学，埼玉医大，徳

島大学，京都大学との共同研究(IPF/UIP の遺伝子解析のため)を行っている。また“(生体)肺移植”可能な症例を早めに見出し，患者さんの QOL を高める(これまでに当学症例では 4 症例施行済み)。 その他広く“びまん性肺疾患”に関しての診療，教育，研究を行っているところである。

肺癌は年々増加しており，大学病院には常に肺癌患者が入院している。当グループでは，主に進行肺癌患者を担当しており，診断及びステージの決定を行った上で第二外科(呼吸器外科)，放射線科，麻酔科，整形外科などの科と連携し，最善と考えられる治療を行っている。また，必要に応じて，地域の医療機関とも連携している。その他，県外の臨床試験グループに属し，各種臨床試験の症例集積に努めている。

研究面では，肺癌薬物療法の効果･安全性･耐性機序などを中心に検討を行っている。“隆起性皮膚線維肉腫肺転移に対するイマチニブ使用”や“上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性肺腺がん薬剤耐性機序としての小細胞がんへの転化”“放射線照射後に肉腫を発症した EGFR 陽性進行肺腺がんの症例”などの臨床経験を報告している。

気管支喘息においては呼気 NO 測定を用いた喘息や類似疾患の診断や鑑別に努め，質問紙法による鼻炎合併喘息の定期的調査の有用性の検討も行っている。

気管支内視鏡手技においては手術困難な巨大肺嚢胞や肺膿瘍に対する経気管支内視鏡的ドレナージ法を確立し，報告している。呼吸不全症例に対する High Flow Nasal Cannula 使用下の，気管支鏡の有用性も検証し報告している。

消化器グループ

消化管グループ:

診療においては，超音波内視鏡検査や拡大内視鏡検査を駆使して消化管腫瘍の早期診断に努めている。消化管の早期癌に対する内視鏡的治療を積極的に行い，切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療，集学的治療と緩和治療に務めている。また，カプセル内視鏡やバルーン内視鏡による小腸検査，炎症性腸疾患に対する生物学的製剤による治療やピロリ菌の三次除菌を推進している。

研究においては，糞線虫の疫学調査，ピロリ菌の薬剤耐性と炎症性腸疾患に合併して重篤化するサイトメガロウイルス感染の multiplex PCR 検査による早期診断法の確立に取り組んでいる。

肝胆膵グループ:

肝臓病領域では，診療面では，B 型及び C 型肝炎などにおける抗ウイルス療法や，近年増加が著しい脂肪性肝疾患の進行予防対策，また合併する肝硬変や肝癌の治療を中心に行っている。高次機能病院として，急性肝不全の内科的治療を集中的に行っているが，それでも救命が困難と思われる症例に関しては肝移植が速やかに施行できるよう外科的要素も加えながら診療を行っている。加えて慢性的な肝硬変症例でも肝移植適応症例では肝移植前後の内科的管理を行っている。

また，肝疾患診療拠点病院として，肝炎情報センターや沖縄県と連携して市民公開講座や講演会を開催し，一般の方々や，医療従事者への情報提供を行っている。さらに沖縄県内の肝炎診療ネットワークを構築し，県内の肝炎診療の底上げを目的として活動している。

胆膵領域では発展目覚ましい内視鏡的逆行性胆管膵管造影と超音波内視鏡検査を駆使して診断と治療を行っている。特に，超音波内視鏡下穿刺吸引術や胆管・膵管のステント治療，術後腸管に対しての小腸内視鏡を用いての検査治療を推進している。胆膵領域の切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療，集学的治療と緩和治療に務めている。

研究面においては，B 型肝炎ウイルス，C 型肝炎ウイルスだけでなく，沖縄県に特有の D 型肝炎ウイルスのおけるゲノム解析と臨床経過を検討する分子疫学研究を継続しながら，さらに近年注目されている非アルコール性脂肪肝炎，自己免疫性肝疾患などの疫学研究を行っている。

B. 研究業績

著書

BD18001: 藤田次郎: セフェム系抗菌薬. Pocket Drugs 2018, 渡邊裕司(編), 647-662, 医学書院,東京, 2018. (B)

BD18002: 金城武士: 糞線虫. 今日の治療指針 2018 年版, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 240,医学書院, 東京, 2018. (B)

BD18003: 藤田次郎: 感染症 最近の動向. 今日の治療指針 2018 年版, 福井次矢, 高木誠, 小室一成(編), 160-165, 医学書院, 東京, 2018. (B)

BD18004: 藤田次郎: 医療･介護関連肺炎. 今日の治療指針 2018 年版, 福井次矢, 高木誠, 小室一成(編), 274-276, 医学書院, 東京, 2018. (B)

BD18005: 外間 昭: 腸管出血性大腸菌感染症. 今日の治療指針 2018 年版, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 175-176, 医学書院, 東京, 2018. (B)

BD18006: 健山正男: ニューモシスチス症. 今日の治療指針 2018 年版, 福井次矢, 高木誠, 小室一成(編), 217-218, 医学書院, 東京, 2018. (B)

BD18007: 藤田次郎, 喜舎場朝和: 監修の序. 感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第 2 版), 椎木創一, 仲松正司(編), 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18008: 椎木創一, 仲松正司: 改訂版第 2 版の序. 感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第 2 版), 椎木創一, 仲松正司(編), 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18009: 藤田次郎: 行政へ届出が必要な感染症. 感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第 2 版), 椎木創一, 仲松正司(編), 42-46, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18010: 金城武士: 呼吸器感染症. 感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第 2 版), 椎木創一, 仲松正司(編), 48-53, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18011: 鍋谷大二郎: 急性副鼻腔炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第 2 版), 椎木創一, 仲松正司(編), 63-65, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18012: 鍋谷大二郎: 急性咽頭蓋炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第 2 版), 椎木創一, 仲松正司(編), 66-68, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18013: 金城武士: インフルエンザ. 感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第 2 版), 椎木創一, 仲松正司(編), 69-72, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18014: 宮城一也：胸水，膿胸．感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第2版)，椎木創一，仲松正司(編)，86-87，南江堂，東京，2018. (B)

BD18015: 金城　徹：感染性腸炎．感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第2版)，椎木創一，仲松正司，105-109，南江堂，東京，2018. (B)

BD18016: 外間　昭：虫垂炎，大腸憩室炎．感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第2版)，椎木創一，仲松正司(編)，110-112，南江堂，東京，2018. (B)

BD18017: 伊良波淳：腹膜炎．感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第2版)，椎木創一，仲松正司(編)，113-116，南江堂，東京，2018. (B)

BD18018: 前城達次：ウイルス性肝炎．感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第2版)，椎木創一，仲松正司(編)，120-125，南江堂，東京，2018. (B)

BD18019: 新垣伸吾：肝膿瘍．感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第2版)，椎木創一，仲松正司(編)，126-128，南江堂，東京，2018. (B)

BD18020: 仲松正司：心外膜炎．感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第2版)，椎木創一，仲松正司(編)，141-143，南江堂，東京，2018. (B)

BD18021: 西山直哉：好中球減少時の発熱．感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第2版)，椎木創一，仲松正司(編)，241-247，南江堂，東京，2018. (B)

BD18022: 健山正男：抗菌薬．感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第2版)，椎木創一，仲松正司(編)，276-304，南江堂，東京，2018. (B)

BD18023: 原永修作：抗ウイルス薬．感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第2版)，椎木創一，仲松正司(編)，316-325，南江堂，東京，2018. (B)

BD18024: 藤田次郎：画像診断．結核診療ガイド，日本結核病学会(編)，13-40，2018. (B)

BD18025: 藤田次郎：序文．診療所で診る市中肺炎，日本医事新報社，東京，2018. (B)

BD18026: 藤田次郎：肺炎の臨床診断(血液マーカーも含めて)．診療所で診る市中肺炎，1-5，日本医事新報社，東京，2018. (B)

BD18027: 藤田次郎：肺の解剖から理解する肺炎のパターン．診療所で診る市中肺炎，6-15，日本医事新報社，東京，2018. (B)

BD18028: 藤田次郎: すりガラス影と crazy-paving pattern. 診療所で診る市中肺炎, 16-20, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18029: 藤田次郎: 病変の部位から見た呼吸器感染症. 診療所で診る市中肺炎, 21-24, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18030: 藤田次郎: お気に入りの細胞から見た呼吸器感染症. 診療所で診る市中肺炎, 25-28, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18031: 藤田次郎: 肺の容積変化と air bronchogram の有無からみた肺炎の診断. 診療所で診る市中肺炎, 29-31, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18032: 藤田次郎: 細菌性肺炎と非定型肺炎. 診療所で診る市中肺炎, 32-63, 日本医事新報社,東京, 2018. (B)

BD18033: 藤田次郎: 高齢者の誤嚥性肺炎. 診療所で診る市中肺炎, 64-67, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18034: 藤田次郎: 肺炎と心不全の接点. 診療所で診る市中肺炎, 68-73, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18035: 藤田次郎: 急性間質性肺炎と急性呼吸窮迫症候群との接点. 診療所で診る市中肺炎, 74-79, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18036: 藤田次郎: 肺炎と特発性間質性肺炎との接点. 診療所で診る市中肺炎, 80-86, 日本医事新報, 東京, 2018. (B)

BD18037: 藤田次郎: 肺炎と慢性閉塞性肺疾患との接点. 診療所で診る市中肺炎, 87-91, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18038: 藤田次郎: 肺炎と呼吸器ウイルス感染症との接点. 診療所で診る市中肺炎, 92-98, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18039: 藤田次郎: 肺抗酸菌感染症の画像診断. 診療所で診る市中肺炎, 99-112, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18040: 藤田次郎: 肺膿瘍. 診療所で診る市中肺炎, 113-116, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18041: 藤田次郎: 肺真菌症の画像診断. 診療所で診る市中肺炎, 117-125, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

BD18042: 藤田次郎: 肺炎と肺腫瘍との接点. 診療所で診る市中肺炎, 126-128, 日本医事新報社,東京, 2018. (B)

BD18043: 藤田次郎: 肺炎と無気肺との鑑別. 診療所で診る市中肺炎, 129-134, 日本医事新報社,東京, 2018. (B)

BD18044: 藤田次郎: 高齢者肺炎の治療指針. 診療所で診る市中肺炎, 135-137, 日本医事新報社,東京, 2018. (B)

BD18045: 砂川智子, 伊波義一, 藤田次郎: 沖縄県でのインフルエンザ流行の特徴は?. インフルエンザ診療ガイド 2018-19, 菅谷憲夫(編), 215-217, 日本医事新報社, 東京, 2018. (B)

原著

OI18001: Uechi K, Tada T, Shimada K, Nakasone I, Sonozaki T, Kirikae T, Fujita J. Emergence of ArmA, a 16S rRNA methylase in highly aminoglycoside-resistant clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* in Okinawa, Japan. J Infect Chemother 24: 68-70, 2018. doi: 10. 1016/j. jiac. 2017. 09. 006 (A)

OI18002: Nahar S, Hokama A, Iraha A, Ohira T, Kinjo T, Hirata T, Kinjo T, Parrott GL, Fujita J. Distribution of cytomegalovirus genotypes among ulcerative colitis patients in Okinawa,Japan. Intest Res 16: 90-98, 2018. doi: 10. 5217/ir. 2018. 16. 1. 90 (A)

OI18003: Yamazato Y, Yamazato M, Ishida A, Fujita J, Ohya Y. Intratracheal administration of autologous bone marrow-derived cells ameliorates monocrotaline-induced pulmonary vessel remodeling and lung inflammation in rats. Lung 196: 147-155, 2018. doi: 10. 1007/s00408-017-0075-5 (A)

OI18004: Arakaki S, Maeshiro T, Hokama A, Fujita J. Erratum for factors associated with visceral fat accumulation in the general population in Okinawa, Japan (World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016; 7: 261-267). World J Gastrointest Pharmacol Ther 9: 14-15, 2018. doi: 10. 4292/wjgpt. v9. i1. 14 (A)

OI18005: Maruyama T, Saio M, Arasaki A, Nakasone T, Teruya T, Haranaga S, Nimura F, Kawano T, Matayoshi A, Yoshimi N, Kuniyoshi Y, Fujita J, Nishihara K. Sarcoidosis of mediastinal lymph nodes mimicking distant metastasis of oral squamous cell carcinoma: a case report and review of literature. Int J Clin Exp Med 11: 2698-2708, 2018. (A)

OI18006: Maruyama N, Nishihara K, Nakasone T, Saio M, Maruyama T, Tedokon I, Ohira T, Nimura F, Matayoshi A, Karube K, Yoshimi N, Arasaki A. Triple primary malignancies of surface osteosarcoma of jaw, myelodysplastic syndrome and colorectal cancer as a second primary cancer detected by PET2 [18F] fluoro 2 deoxy D glucose positron emission tomography: A case report. Oncol Lett 15: 9901-9907, 2018. doi. org/10. 3892/ol. 2018. 8594 (A)

OI18007: Fujita J. First multicenter study of nontuberculous mycobacteria and/or Aspergillus infections in lung transplant recipients in Japan. Respir Investig 56: 201-202, 2018. doi. org/10. 1016/j. resinv. 2018. 02. 001 (A)

OI18008: Kami-Onaga K, Tateyama M, Kinjo T, Parrott GL, Tominaga D, Takahashi-Nakazato A, Nakamura H, Tasato D, Miyagi K, Maeda S, Arae H, Uehara H, Miyagi K, Haranaga S, Fujita J. Comparison of two screening tests for HIV-associated neurocognitive disorder suspected Japanese patients with respect to cART usage. PLoS One 13: e0199106, 2018. doi: 10. 1371/journal. pone. 0199106 (A)

OI18009: Shibahara D, Tanaka K, Iwama E, Kubo N, Ota K, Azuma K, Harada T, Fujita J, Nakanishi Y, Okamoto I. Intrinsic and extrinsic regulation of PD-L2 expression in oncogene-driven non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 13: 926-937, 2018. doi: 10. 1016/j. jtho. 2018. 03. 012 (A)

OI18010: Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, Noguchi H. A Liquid chromatography with tandem mass spectrometry-based proteomic analysis of cells cultured in DMEM 10% FBS and chemically defined medium using human adipose-derived mesenchymal stem cells. Int J Mol Sci 19: 2042, 2018. doi: 10. 3390/ijms19072042 (A)

OI18011: Yoshida M, Furuya N, Hosokawa N, Kanamori H, Kaku M, Koide M, Higa F, Fujita J. *Legionella pneumophila* contamination of hospital (A)

dishwashers. Am J Infect Control 46: 943-945, 2018. doi: 10. 1016/j. ajic. 2018. 01. 024

OI18012: Tajiri H, Motoya S, Kinjo F, Maemoto A, Matsumoto T, Sato N, Yamada H, Nagano M, Susuta Y, Ozaki K, Kondo K, Hibi T. Infliximab for pediatric patients with Crohn's disease: A Phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan. PLoS One 13: e0201956, 2018. doi: 10. 1371/journal. pone. 0201956 (A)

OI18013: Karimata Y, Kinjo T, Parrott GL, Uehara A, Nabeya D, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Miyagawa K, Kishaba T, Otani K, Okamoto M, Nishimura H, Fujita J. Clinical features of human metapneumovirus pneumonia in non-immunocompromised patients: An investigation of three long-term care facility outbreaks. J Infect Dis 218: 868-875, 2018. doi: 10. 1093/infdis/jiy261 (A)

OI18014: Fujita J. Introduction in the new textbook title "Lung disease associated with rheumatoid arthritis". Respir Investig 56: 371-372, 2018. doi: 10. 1016/j. resinv. 2018. 07. 002 (A)

OI18015: Tada T, Uechi K, Nakasone I, Nakamatsu M, Satou K, Hirano T, Kirikae T, Fujita J. Emergence of IncX4 plasmids encoding mcr-1 in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* in Japan. Int J Infect Dis 75: 98-100, 2018. doi: 10. 1016/j. ijid. 2018. 08. 011 (A)

OI18016: Nahar S, Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H, Fujita J. A comparison of the preservation of mouse adipose tissue-derived mesenchymal stem cells using the University of Wisconsin solution and Hank's balanced salt solution. Stem Cells Int 2018: 1625464, 2018. doi: 10. 1155/2018/1625464 (A)

OI18017: Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Toyoda Z, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, Noguchi H. A liquid chromatography with tandem mass spectrometry-based proteomic analysis of the proteins secreted by human adipose-derived mesenchymal stem cells. Cell Transplant 27: 1469-1494, 2018. doi: 10. 1177/0963689718795096 (A)

OI18018: Nahar S, Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H, Fujita J. A comparison of proteins expressed between human and mouse adipose-derived mesenchymal stem cells by a (A)

proteome analysis through liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Int J Mol Sci 19: E3497, 2018. doi: 10. 3390/ijms19113497

OI18019: Uechi K, Tada T, Sawachi Y, Hishinuma T, Takaesu R, Nakama M, Nakasone I, Kirikae T, Fujita J. A carbapenem-resistant clinical isolate of *Aeromonas hydrophila* in Japan harbouring an acquired gene encoding GES-24 β-lactamase. J Med Microbiol 67: 1535-1537, 2018. doi: 10. 1099/jmm. 0. 000842 (A)

OI18020: Nahar S, Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Toyoda Z, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H, Fujita J. Cytokined in adipose-derived mesenchymal stem cells promote the healing of liver disease. World J Stem Cells 10: 146-159, 2018. doi: 10. 4252/wjsc. v10. i11. 146 (A)

OI18021: Shiohira H, Isagawa S, Yamada S, Sunagawa S, Nakamatsu M, Yonaha F, Hokama N, Fujita J, Nakamura K. Applicability of hemodialysis clearance parameter for vancomycin thera-peutic drug monitoring during continuous hemodiafiltration in an infant. Pharmazie 73: 737-739, 2018. doi: 10. 1691/ph. 2018. 8748 (A)

OI18022: Ohira T, Miyazato K, Arakaki S, Hokama A, Fujita J. A gallstone impaction at the ampulla of Vater. Pol Arch Intern Med 128: 779, 2018. doi: 10. 20452/pamw. 4370 (A)

OI18023: Hoshino K, Sugiyama M, Date T, Maruwaka S, Arakaki S, Shibata D, Maeshiro T, Hokama A, Sakugawa H, Kanto T, Fujita J, Mizokami M. Phylogenetic and phylodynamic analyses of hepatitis C virus subtype 1a in Okinawa, Japan. J Viral Hepat 25: 976-985, 2018. doi: 10. 1111/jvh. 12898 (A)

OD18001: Hibiya K, Tateyama M, Inamine M, Miyagi K, Haranaga S, Yara S, Higa F, Fujita J: Respiratory and enteral transepithelial infections of *Mycobacterium avium* complex in a patient with advanced hiv infection. Kekkaku 93: 117-125, 2018. (A)

OD18002: 上地幸平, 仲宗根勇, 野中実可子, 新垣桃子, 當銘高明, 藤田次郎, 前田士郎: ESBLs 迅速検出法 modified ESBL NDP test の有効性に関する検討. 日本臨床微生物学雑誌 28: 173-182, 2018. (B)

OD18003: 川妻由和，藤田次郎，花城和彦，青木一雄：沖縄県における診療科別･二次保健医療圏別の医師偏在について．沖縄医学会雑誌 56：1-5，2018. (B)

OD18004: 金城　徹，外間　昭，金城福則，仲松元二郎，島袋耕平，大平哲也，伊良波淳，豊見山良作，座覇　修，眞喜志知子，諸喜田林，林　成峰，岸本信三，折田　均，外間雪野，星野慎一，菊池　馨，城間健治，岸本一人，東新川実和，祝嶺千明，平田晴男，比嘉良夫，又吉亮二，川上祐子，仲嶺文雄，新村政昇：沖縄県における炎症性腸疾患の疫学調査：多施設共同研究～クローン病～．沖縄消化器内視鏡学 55 周年記念誌：9-14，2018. (B)

OD18005: 豊見山良作，外間　昭，金城福則，桑江　聡，豊見山麻未，名富久義，城間裕子，西澤万貴，馬渕仁志，金城　譲，宮里　賢，仲地紀哉，島尻博人，仲松元二郎，島袋耕平，大平哲也，伊良波淳，金城　徹，星野慎一，林　成岑，岸本信三，菊池　馨，外間雪野，城間健治，東新川実和，眞喜志知子，山城惟欣，座覇　修，新垣　哲，折田　均，諸喜田　林，岸本一人，金城　渚，赤嶺勝成，安次富 聰，伊禮史朗，岩下英彦，親川富憲，我喜屋出，岸本邦弘，島袋隆志，清水　健，祝嶺千明，金城幸博，川上祐子，仲嶺文雄，中村　博，新村政昇，比嘉良夫，平田晴夫，前田企能，又吉亮二：沖縄県における炎症性腸疾患の疫学調査：多施設共同研究～潰瘍性大腸炎～．沖縄消化器内視鏡学 55 周年記念誌：15-20，2018. (B)

OD18006: 鍋谷大二郎，平田哲生，原永修作，兼久　梢，喜友名朋，新垣若子，金城武士，宮城一也，古堅　誠，外間　昭，健山正男，藤田次郎：糞線虫過剰感染症候群における呼吸器合併症と画像所見．Clin Parasitol 29：18-20，2018. (B)

OD18007: 鍋谷大二郎，金城武士，仲松正司，藤田次郎：成人における RS ウイルスの集団感染．病原微生物検出情報 39：211-212，2018. (B)

OD18008: Nishiyama N, Koizumi Y, Asai N, Yamaguchi Y, Suematsu H, Kitagawa A, Shinohara K, Fujita J, Mikamo H: Pyomyoma infected with anaerobic bacteria after uterine artery embolization: a case study. 日本嫌気性菌感染症学会雑誌 48：89-95，2018. (B)

OD18009: 岸本一人，平田哲生，外間　昭，藤田次郎，金城福則：糞線虫症の内視鏡所見．Clin Parasitol 29：15-17，2018. (B)

OD18010: 田中照久，平田哲生，金城　徹，外間　昭，藤田次郎：沖縄県における糞線虫症の現状．Clin Parasitol 29：12-14，2018. (B)

症例報告

CD18001: 金城武士, 藤田次郎: *Mycobacterium abscessus* による肺 NTM 症. THE LUNG perspectives 26: 3, 2018. (B)

CD18002: 圓若修一, 新垣伸吾, 前城達次, 外間　昭, 藤田次郎: 腹腔内膿瘍の治療によって生じた metronidazole 誘発性脳症の 1 例. 内科 122: 164, 2018. (B)

CD18003: 日暮悠璃, 赤嶺盛和, 當銘玲央, 那覇　唯, 内原照仁, 藤田次郎: 慢性好酸球肺炎の 2 例. 沖縄医学会雑誌 56: 17-21, 2018. (B)

CD18004: 田村次朗: 大腸に発症したⅡ型腸管症関連 T 細胞リンパ腫の 1 例. 沖縄消化器内視鏡学 55 周年記念誌: 47, 2018. (B)

CD18005: 與那嶺志穂: サイトメガロウイルス食道潰瘍とアメーバ性大腸炎を認めた HIV 感染症の 1 例. 沖縄消化器内視鏡学 55 周年記念誌: 48, 2018. (B)

CD18006: 鍋谷大二郎, 金城武士, 藤田次郎: 白血病患者に発症した成人 RS ウイルス肺炎の 1 例. THE LING perspectives 26: 217, 2018. (B)

CD18007: 高橋秀徳, 平川　仁, 古堅　誠, 中山良朗, 里見雄次, 鈴木　毅, 石井岳夫, 難波有智, 井口菜摘, 神山あい子, 武村克哉, 中島信久, 増田昌人, 新崎章: ニボルマブによる重篤な器質化肺炎を発症した頭頸部がんの 1 症例　腫瘍内科 22: 355-361, 2018. (B)

総説

RD18001: 金城武士, 藤田次郎: 呼吸器系ウイルス感染症 Up-to-date(インフルエンザ以外). THE LUNG perspectives 26: 36-39, 2018. (B)

RD18002: 新垣伸吾: C 型肝炎の最新事情について. 沖縄県内科医会季刊ニュース 21: 6-10. 2018. (B)

RD18003: 金城武士, 藤田次郎: 上気道炎(インフルエンザ含む). 病気とくすり 2018 69: 1267-1269, 2018. (B)

RD18004: 宮城一也, 藤田次郎: 気管支炎. 病気とくすり 2018 69: 1270-1272, 2018. (B)

RD18005: 鍋谷大二郎, 藤田次郎: 扁桃炎. 病気とくすり 2018 69: 1273-1275, 2018. (B)

RD18006: 仲本　敦, 藤田次郎: 肺結核. 病気とくすり 2018 69: 1276-1280, 2018. (B)

RD18007: 原永修作，藤田次郎：百日咳．病気とくすり 2018 69：1281-1283，2018. (B)

RD18008: 上地幸平，切替照雄，藤田次郎，前田士郎：*Acinetobacter baumannii* における薬剤耐性とカルバペネマーゼ産生株の検出法．日本臨床微生物学雑誌 28：7-21，2018. (B)

RD18009: 藤田次郎：序文．医学と薬学 75：463-464，2018. (B)

RD18010: 藤田次郎：呼吸器疾患へのアプローチ．レジデントノート 20，978-984：2018. (B)

RD18011: 藤田次郎：画像パターンを読み取ろう!②photographic negative of pulmonary edema．レジデントノート 20：140-1147,2018. (B)

RD18012: 潮平英郎，藤田次郎，中村克徳：皮膚消毒薬-患者の皮膚消毒のためのベストチョイス-．感染対策 ICT ジャーナル 13：202-207，2018. (B)

RD18013: 外間　昭，大平哲也，伊良波淳，金城　徹，藤田次郎：ANCA 関連血管炎の消化管病変．日本臨牀 76：334-347，2018. (B)

RD18014: 藤田次郎：間質性肺炎の分類を理解しよう!突発性?または二次性?．レジデントノート 20：1564-1570，2018. (B)

RD18015: 藤田次郎：すりガラス影の本態を理解しよう!その多くは滲出の弱い実質病変．レジデントノート 20：1723-1728，2018. (B)

RD18016: 金城　徹，金城福則，大平哲也，伊良波淳，外間　昭：炎症性腸疾患の腸管外合併症．日本臨牀 76：270-275，2018. (B)

RD18017: 砂川智子，藤田次郎：抗インフルエンザ薬の特徴と使い方．薬事 60：41-48，2018 (B)

RD18018: 藤田次郎：インフルエンザ重症化の機序と対策．医薬ジャーナル 54：93-103，2018. (B)

RD18019: 藤田次郎：肺に空洞性病変を見たら症例の背景因子を考慮しよう!．レジデントノート 20：2098-2106，2018. (B)

RD18020: 藤田次郎：胸水の原因を探ろう!まずは胸水穿刺を!．レジデントノート 20：2252-2260，2018. (B)

RD18021: 藤田次郎: インフルエンザウイルス感染症と肺炎. 臨牀と研究 95: 34-40, 2018. (B)

RD18022: 藤田次郎: 結核･非結核性抗酸菌症の教育. 結核 93: 569-577, 2018. (B)

RD18023: 原永修作, 藤田次郎: 症例から考える抗インフルエンザ薬の治療. 日本医事新報 4934, 39-44, 2018. (B)

国際学会発表

PI18001: Nakamura H, M. R Wilson, K. Yao, S. Mumdy, I. M. Adcock, M. Takata, B. V. Pate: Modulation of mechanical ventilation-induced alveolar epithelial cell death signaling by underling lung. American Thoracic Society International Conference, 2018

PI18002: Parrott GL, Nabeya D, Higa Y, Yamazato Y, Kinjo T, Fujita J, Inflammatory cell and cytokine response during Pneumocystis pneumonia; A comparison of HIV and non-HIV patients American Thoracic Society International Conference, 2018

PI18003: Nabeya D, Kinjo T, Parrott GL, Nishiyama N, Nahar S, Miyagi K, Furugen M, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J: Clinical characteristics of patients with bronchial lavage positive for community-acquired respiratory virus. American Thoracic Society International Conference, 2018

PI18004: Kinjo T, Karimata Y, Parrott GL, Nabeya D, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J: Clinical features of human metapneumovirus pneumonia in non-immunocompromised patients. アメリカ微生物学会, 2018

PI18005: Kinjo T, Iraha A, Hokama A: Measurement of serum trough levels of infliximab in useful in patients with Crohn’s disease ineffective to infliximab treatment: A single center study. IBD and Liver: East Meets West, 2018

PI18006: Yamauchi M, Kinjo T, Parrott GL, Miyagi K, Haranaga S, Nakayama Y, Chibana K, Nakamoto A, Higa F, Owan I, Fujita J: Diagnostic value of IFN-γ and MMP-1 measurement for pulmonary tuberculosis. 第28回欧州呼吸器学会(ERS 2018), 2018

PI18007: Shibahara D, Tanaka T, Iwama E, Kubo N, Ota K, Azuma K, Harada T, Fujita J, Nakanishi Y, Okamoto I: Intrinsic and extrinsic regulation of PD-L2 expression by transcription factor STAT3 or c-FOS in oncogene-driven non-small cell lung cancer. ESMO 2018 Congress, 2018

PI18008: Nishiyama N, Uechi K, Toma T, Shimoji M, Ohshiro T, Nakamatsu M, Kinjo T, Tateyama M, Fujita J: Three cases of POM-1 metallo-β-lactamase producing *Pseudomonas otitidis* isolated from respiratory specimens. 第32回アジア太平洋呼吸器学会(APSR), 2018

国内学会発表

PD18001: 外間　昭: 感染性腸炎の内視鏡診断. 第31回日本消化器内視鏡学会九州セミナー, 2018.

PD18002: 西山直哉, 上地幸平, 當銘高明, 仲松正司, 健山正男, 藤田次郎: *Pseudomonas otitidis*による人工呼吸器関連肺炎の一例. 第29回日本臨床微生物学会総会･学術集会, 2018.

PD18003: 金城　徹, 東江大樹, 桑江　聡, 古賀絵莉香, 仲松元二郎, 瑞慶山隆太, 大平哲也, 伊良波淳, 外間　昭: 再発増大を繰り返す胃過形成性ポリープの 3 症例. 第14回日本消化管学会総会学術集会, 2018.

PD18004: 健山正男: 沖縄県におけるHIVの現況. 九州医師連合会HIV医療講演会, 2018.

PD18005: 仲松元二郎, 大平哲也, 伊良波淳, 金城　徹, 外間　昭: 小腸粘膜下腫瘍様隆起を呈した異所性胃粘膜の 1 例. 第 11 回日本カプセル内視鏡学会学術集会, 2018.

PD18006: 平井　潤, 上地幸平, 藤田次郎: 菌血症を伴った高病原性肺炎桿菌. 第29回日本臨床微生物学会総会･学術集会, 2018.

PD18007: Hirai J, Fujita J: Current trends of antimicrobial resistant bacteria in Japan. 第29回日本臨床微生物学会総会･学術集会, 2018.

PD18008: 我喜屋亮汰, 宮城一也, 平井　潤, 新里　彰, 喜友名朋, 兼久　梢, 橋岡寛恵, 上　若生, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 古堅　誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 大動脈傍リンパ節に発症した原発不明癌の 1 例. 第41回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会第58回日本肺癌学会九州支部学術集会, 2018.

PD18009: 喜友名朋, 新垣若子, 兼久　梢, 新里　彰, 橋岡寛恵, 上　若生, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 古堅　誠, 金城武士, 原永修作, 藤田次郎: EGFR uncommon mutation(exon21 L861Q)の癌性髄膜炎に EGFR-TKI 再投与を行い治療効果が得られた一例. 第 41 回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会第 58 回日本肺癌学会九州支部学術集会, 2018.

PD18010: 西山直哉, 浅井信博, 小泉祐介, 山岸由佳, 末松寛之, 藤田次郎, 三鴨廣繁: 子宮動脈塞栓に発生した化膿性子宮筋腫の一例. 第 48 回日本嫌気性菌感染症学会総会･学術集会, 2018.

PD18011: 三宅武司, 橋岡寛恵, 上　若生, 新里　彰, 宮城一也, 古堅　誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 緊急全脳照射の効果を実感した肺小細胞癌に伴う癌性髄膜炎症例. 第 80 回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会, 2018.

PD18012: 大湾真理子, 鍋谷大二郎, 兼久　梢, 喜友名朋, 新里　彰, 新垣若子, 金城武士, 古堅　誠, 宮城一也, 原永修作, 外間　昭, 健山正男, 藤田次郎: 潰瘍性大腸炎の治療中に生じたアザチオプリンによる器質化肺炎の 1 例. 第 80 回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会, 2018.

PD18013: 古堅　誠, 鍋谷大二郎, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 進行非小細胞肺がんの薬物療法. 第 75 回沖縄県外科会, 2018.

PD18014: 金城　徹, 瑞慶山隆太, 桑江　聡, 東江大樹, 古賀絵莉香, 藤田　茜, 仲松元二郎, 宮里公也, 田端そうへい, 大平哲也, 圓若修一, 伊良波淳, 新垣伸吾, 與儀竜治, 前城達次, 平田哲生, 外間　昭, 藤田次郎: 当院の潰瘍性大腸炎に対するタクロリウムスと抗 TNFα抗体製剤使用症例の検討. 第 104 回日本消化器病学会総会, 2018.

PD18015: 喜友名朋, 宮城一也, 兼久　梢, 橋岡寛恵, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 金城武士, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: *Streptococcus anginosus* group による呼吸器感染症 14 例の検討. 第 58 回日本呼吸器病学会学術講演会, 2018.

PD18016: 橋岡寛恵, 新垣若子, 喜友名朋, 兼久　梢, 西山真央, 上　若生, 新里　彰, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 古堅　誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 当院における肺癌に合併した静脈血栓塞栓症 9 症例の検討. 第 58 回日本呼吸器病学会学術講演会, 2018.

PD18017: 鍋谷大二郎, 金城武士, Parrott GL, 西山直哉, 宮城一也, 古堅　誠, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 藤田次郎: 沖縄県における市中感染性呼吸器ウイ

ルスの流行状況: 琉球大学における検討. 第 58 回日本呼吸器病学会学術講演会, 2018.

PD18018: 兼久　梢, 鍋谷大二郎, 喜友名朋, 橋岡寛恵, 新里　彰, 新垣若子, 金城武士, 宮城一也, 古堅　誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 難治性気胸に対して 50%ブドウ糖液による胸膜癒着術を施行した 3 例の検討. 第 58 回日本呼吸器病学会学術講演会, 2018.

PD18019: 古堅　誠, 兼久　梢, 喜友名朋, 西山真央, 宇治宮蕗, 橋岡寛恵, 上　若生, 新垣若子, 新里　彰, 鍋谷大二郎, 西山直哉, 山内桃子, 金城武士, 仲松正司, 宮城一也, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 藤田次郎: 維持透析中にアレクチニブで治療開始した高齢者進行 ALK 肺がんの 1 例. 第 58 回日本呼吸器病学会学術講演会, 2018.

PD18020: 山里代利子, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔, 藤田次郎: モノクロタリン誘導肺血管リモデリンクへの M2 マクロファージの関与及び自家骨髄由来細胞の肺内移植による効果の検討. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会, 2018.

PD18021: 山内桃子, 屋良さとみ, 原永修作, 金城武士, 宮城一也, 古堅　誠, 藤田次郎: 琉球大学医学部附属病院における薬剤耐性肺炎の画像と気管支肺胞洗浄細胞分画の検討. 第 41 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2018.

PD18022: 金城武士, 狩俣洋介, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 沖縄県内の 3 つの長期療養施設におけるヒトメタニューモウイルス感染症アウトブレイク報告と臨床像の解明. 第 92 回日本感染症学会学術集会, 2018.

PD18023: 兼久　梢, 健山正男, 鍋谷大二郎, 喜友名朋, 新里　彰, 新垣若子, 宮城一也, 原永修作, 藤田次郎: 免疫再構築に伴う病変増大が疑われた HIV 関連トキソプラズマ脳症の一例. 第 92 回日本感染症学会学術集会, 2018.

PD18024: 原永修作, 西山直哉, 鍋谷大二郎, 金城武士, 宮城一也, 健山正男, 藤田次郎: 男性同性愛者に発症し化膿性扁桃炎として診断･治療された扁桃梅毒の 1 例と case review. 第 92 回日本感染症学会学術集会, 2018.

PD18025: 上　若生, 喜友名朋, 兼久　梢, 橋岡寛恵, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 藤田次郎: 気管支鏡検査前の咽頭局所麻酔による急性リドカイン中毒が疑われた 1 例. 第 41 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2018.

PD18026: 新垣伸吾，古賀絵莉香，田端そうへい，圓若修一，前城達次，藤田次郎，外間昭：生体肝移植後繰り返す十二指腸潰瘍出血に対してコイル塞栓止血に対してコイル塞栓止血を要する1例．第36回日本肝移植研究会，2018.

PD18027: 石原美紀，健山正男，渡嘉敷良乃，鍋谷大二郎，金城武士，宮城一也，藤田次郎：HIV 新規診断症例においてインテグラーゼ領域に P145S を検出した一例．第92回日本感染症学会学術講演会，2018.

PD18028: 鍋谷大二郎，金城武士，西山直哉，宮城一也，古堅　誠，原永修作，健山正男，藤田次郎：気管支鏡検体を用いた呼吸器ウイルス検索:検出例の臨床的検討と検出に関わる因子の検討．第92回日本感染症学会学術講演会，2018.

PD18029: 瑞慶山隆太，東江大樹，桑江　聡，古賀絵莉香，藤田　茜，大石有衣子，仲松元二郎，田端そうへい，宮里公也，圓若修一，大平哲也，伊良波淳，新垣伸吾，與儀竜治，當間　智，金城　徹，前城達次，平田哲生，外間　昭，藤田次郎，青山　肇：化膿性肉芽腫と鑑別を要した脂肪腫の一例．第105回日本消化器内視鏡学会九州支部例会，2018.

PD18030: 新垣伸吾，前城達次，佐久川廣：沖縄県における肝硬変の成因別実態．第54回日本肝臓学会総会，2018.

PD18031: 西山直哉，下地真里有，上地幸平，鍋谷大二郎，仲松正司，金城武士，健山正男，藤田次郎：質量分析法を用いた菌血症診療の臨床的検討．第92回日本感染症学会学術講演会，2018.

PD18032: 圓若修一，新垣伸吾，瑞慶山隆太，古賀絵莉香，前城達次，外間　昭，東江大樹，仲松元二郎，大石有衣子，藤田次郎：HIV/HBV 共感染症に合併した肝細胞癌の1例．第111回日本消化器病学会九州支部例会，2018.

PD18033: 鍋谷大二郎，金城武士，西山直哉，新垣若子，原永修作，藤田次郎：呼吸器ウイルス感染と好酸球:気管支肺胞洗浄液における検討．第67回日本アレルギー学会学術大会，2018.

PD18034: 柴原大典，田中謙太郎，岩間映二，久保直樹，大田恵一，東　公一，原田大志，藤田次郎，中西洋一，岡本　勇：Intrinsic and extrinsic regulation of PD-L2 expression in oncogene-driven non-small cell lung cancer．第16回日本臨床腫瘍学会学術集会，2018.

PD18035: 圓若修一：当院における非B非C肝がんについて．第18回沖縄生活習慣病関連肝疾患研究会，2018.

PD18036: 金城　徹: クローン病. 沖縄消化器内視鏡会 55 周年記念講演会・総会, 2018.

PD18037: 宮城泰雅, 大山恵理子, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳, 金城　徹, 外間　昭: 当院で経験したアメーバ性大腸炎の臨床的検討. 第 26 回日本大腸検査学会九州支部, 2018.

PD18038: 星野訓一: 当院における急性肝不全症例の検討. 第 26 回沖縄肝不全研究会, 2018.

PD18039: 金城　徹: 沖縄エリアにおける今後の IBD 医療連携について. 沖縄エリア IBD 医療連携講演会, 2018.

PD18040: 屋良さとみ, 山里代利子, 熱海恵理子, 名嘉山裕子, 藤田次郎: HTLV-1 関連肺疾患. 第 81 回日本呼吸器学会･日本結核病学会･日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会九州支部秋季学術講演会, 2018

PD18041: 外間　昭:「免疫不全」時代の感染性腸炎. 第 17 回 Nagasaki Bowel Club, 2018

PD18042: 前城達次, 佐久川廣, 柴田大介, 新垣伸吾, 圓若修一, 星野訓一, 田端そうへい, 外間　昭: 遺伝子型 1a を含む C 型慢性肝疾患に対する SOF/LDV の治療成績. 第 22 回日本肝臓学会大会, 2018.

PD18043: 大平哲也, 仲松元二郎, 伊良波淳, 金城　徹, 外間　昭, 金城福則, 眞喜志知子, 豊見山良作, 座覇　修: 沖縄県におけるクローン病の疫学研究. 第 60 回日本消化器病学会大会, 2018.

PD18044: 大山恵理子, 伊良波淳, 久田由希子, 宮城泰雅, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 新垣伸吾, 金城　徹, 前城達次, 平田哲生, 外間　昭: 逐年の全大腸内視鏡検査で見逃されていた直腸 Colitic cancer の 1 例. 第 112 回日本消化器病学会九州支部例会, 2018.

PD18045: 金城　徹, 仲松元二郎, 大平哲也, 伊良波淳, 外間　昭, 藤田次郎: 原発性硬化性胆管炎合併潰瘍性大腸炎の 4 例の検討. 第 112 回日本消化器病学会九州支部例会, 2018.

PD18046: 久田由希子, 大山恵理子, 宮城泰雅, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 宮里公也, 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城　徹, 前城達次, 外間　昭, 藤田次郎: HIV 感

染症に合併したA型急性肝炎の2例. 第112回日本消化器病学会九州支部例会, 2018.

PD18047: 外間　昭: より良い消化器診療を目指す心と技～消化管編～. 第112回日本消化器病学会九州支部例会, 2018.

PD18048: 宮城泰雅, 大山恵理子, 久田由希子, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳, 金城　徹, 平田哲生, 仲村陽二, 狩俣弘幸, 下地英明, 青山　肇, 外間　昭, 藤田次郎: EBウイルス関連胃癌とGISTを合併した一例. 第106回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2018.

PD18049: 伊良波淳, 久田由希子, 瑞慶山隆太, 仲松元二郎, 大石有衣子, 大平哲也, 金城　徹, 外間　昭, 藤田次郎: 琉球大学附属病院における大腸憩室出血症例の検討. 第106回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2018.

PD18050: 圓若修一, 前城達次, 新垣伸吾, 星野訓一, 田端そうへい, 宮里公也, 島袋耕平, 大山恵理子, 宮城泰雅, 外間　昭, 藤田次郎: 当院における非B非C型肝硬変･肝がんの検討. 第112回日本消化器病学会九州支部例会, 2018.

PD18051: 大平哲也: 当院における小腸カプセル内視鏡の現状. 第2回沖縄県治療内視鏡フォーラム, 2018.

PD18052: 瀬戸口倫香, 宮城一也, 喜友名朋, 上　若生, 柴原大典, 仲村秀太, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 両側胸水で発見された両側結核性胸膜炎の一例. 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2018.

PD18053: 上　若生, 瀬戸口倫香, 喜友名朋, 橋岡寛恵, 宮城一也, 健山正男, 藤田次郎: 約1年間に及ぶ抗結核薬およびステロイドの薬剤調整を要した難治性髄膜炎･多発脳結核腫の一例. 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2018.

PD18054: 西山直也, 上地幸平, 仲松正司, 金城武士, 健山正男, 藤田次郎: 琉球大学医学部附属病院におけるペニシリン低感受性Group B streptococci分離例の検討. 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2018.

PD18055: 喜友名朋, 上　若生, 兼久　梢, 柴原大典, 仲村秀太, 宮城一也, 原永修作, 藤田次郎: 非典型型な画像所見を呈した鑑別が困難であったニューモシスチス肺炎の1例. 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2018.

PD18056: 仲松元二郎, 伊良波淳, 金城　徹, 外間　昭: 当院における潰瘍性大腸炎関連大腸癌の検討. 第9回日本炎症性腸疾患学会学術集会, 2018.

PD18057: 古堅　誠, 柴原大典, 橋岡寛恵, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 臨床経過や画像所見より転移性肺腫瘍との鑑別を要した他がん腫重複原発性肺がんの2例. 第59回肺癌学会学術集会, 2018.

PD18058: 新垣伸吾: 琉球大学におけるレンバチニブの使用経験. LENVIMA-HCC Users Meeting, 2018.

PD18059: 柴田大介: ハートライフ病院におけるレンバチニブの使用経験. LENVIMA-HCC Users Meeting, 2018.

PD18060: 柴原大典, 田中謙太郎, 岩間映二, 大田恵一, 東　公一, 原田大志, 藤田次郎, 中西陽一, 岡本　勇: ドライバー遺伝子変異陽性非小細胞癌における内因性および外因性のPD-L2発現制御メカニズム. 第59回日本肺癌学会学術集会, 2018.

PD18061: 金城　渚, 新垣美貴, 比嘉昌史, 小波津寛, 青山　肇, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 仲松元二郎, 島袋耕平, 伊良波淳, 大平哲也, 金城　徹, 外間　昭, 前田企能: 琉生病院における好酸球性食道炎の臨床的検討. 第126回沖縄県医師会医学会総会, 2018.

PD18062: 岩井俊賢, 松川しのぶ, 山田圭介, 勝田充重, 普久原朝史, 近藤章之, 高木亮, 小橋川嘉泉, 内間庸文, 仲吉朝邦, 金城福則, 星野訓一, 前城達次: HIV抗体陽性のA型急性肝不全の1例. 第126回沖縄県医師会医学会総会, 2018.

PD18063: 大山恵理子, 久田由希子, 宮城泰雅, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳, 金城　徹, 伊禮靖苗, 金城達也, 外間　昭, 西巻　正, 藤田次郎: 逐年の全大腸内視鏡検査で見逃されていた直腸Colitic cancerの1例. 第26回沖縄大腸疾患研究会, 2018.

PD18064: 笠島志穂, 山城朋子, 健山正男, 仲村秀太: 上気道閉塞のリスクを有するカポジ肉腫の治療経験症例. 第32回日本エイズ学会学術集会･総会, 2018.

その他の刊行物

MI18001: Hokama A: Correction for "Evaluation of a multiplex PCR assay for detection of cytomegalovirus in stool samples from patients with ulcerative colitis" (World J Gastroenterol 2015; 21: 12667-12675). World J Gastroenterol 24: 876, 2018. (C)

MD18001: 藤田次郎: 神武天皇のルーツを探る. 日本医事新報 4889: 114-115, 2018. (C)

MD18002: 藤田次郎: 新しい『日本呼吸器学会誌』のスタートに際して. 日本呼吸器学会誌 7: 1, 2018. (C)

MD18003: 外間　昭: 日本人潰瘍性大腸炎患者における回腸嚢肛門吻合術後の慢性回腸嚢炎に関連する術前の腸管外症状：後ろ向き研究(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 9: 28-29, 2018. (C)

MD18004: 外間　昭: 長期罹患クローン病患者において, 6-チオグアニン濃度が治療濃度になるよう用量調節したチオプリン製剤とアダリブマブの併用療法は, 治療濃度以下のチオプリン製剤主体の併用療法またはアダリブマブ単剤療法よりも, 寛解導入および寛解維持に有効である(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 9: 40, 2018. (C)

MD18005: 健山正男: 地方における新たな検査機関の開発ー医療者からの検査推奨による MSM の検査受検環境改善ー. 厚生労働科学研究補助金　エイズ大作政策研究事業　MSM に対する有効な HIV 検査提供とハイリスク層への介入方法の開発に関する研究ー平成 29 年度　総括・分担研究報告書ー: 57-60, 2018. (C)

MD18006: 金城福則, 外間　昭: 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会と第 104 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会を開催して. 沖縄消化器内視鏡学 55 周年記念誌. 280-285, 2018. (C)

MD18007: 外間　昭: 沖縄消化器内視鏡会への思い. 沖縄消化器内視鏡学 55 周年記念誌. 76, 2018. (C)

MD18008: 金城　徹: *H. pylori* 現感染胃粘膜の特徴的内視鏡所見は?. これだけは読んでおきたい!消化器内視鏡医のための重要論文 200 篇. 80, 2018. (C)

MD18009: 金城武士: American Society for Microbiology Annual Meeting 2018 参加報告. 医療の広場 58: 30-32, 2018. (C)

MD18010: 仲村秀太: Undetectable=Untransmittable. 沖縄県医師会報 54: 62-63, 2018. (C)

MD18011: 外間　昭: 中等症～重症の炎症性腸疾患患者における妊娠中の便中カルプロテクチン（監訳）. Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 9: 30-31, 2018. (C)

MD18012: 外間　昭: 免疫抑制薬療法中の炎症性腸疾患患者に対する4価インフルエンザワクチンの免疫原性（監訳）. Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 9: 34-35, 2018. (C)

MD18013: 外間　昭: 潰瘍性大腸炎におけるアダリブマブも用量漸増および漸減の発生率および成否の予測因子: ベルギーにおけるリアルワールドのコホート研究（監訳）. Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 9: 39, 2018. (C)

MD18014: 吉村和久, 西澤雅子, 椎野椎一郎, 矢倉裕輝, 豊嶋崇徳, 吉田　繁, 渡邊綱正, 古賀道子, 渡邊　大, 近藤真規子, 健山正男, 中島秀明, 加藤真吾, 森治代, 太田康男, 田邊嘉也, 南　留美, 松下修三, 伊藤俊広, 藤井輝久, 高田清式, 渡邊珠代, 猪狩英俊, 蜂谷敦子, 上野貴将: 国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究. 平成29年度エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』, 2018. (C)

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）

ウイルスが増殖するためには細胞内に侵入する必要がある。その最初のステップは、表面に吸着することである。この過程は、細胞表面の分子とウイルス表面の蛋白質との相互作用によるものであり，ウイルス感染の標的となる動物･臓器･細胞を決定するうえで重要である。2018 年度は Epstein-Barr ウイルスの T リンパ球への侵入メカニズムについて，cDNA ライブラリーを用いた発現クローニングによりスクリーニング実施したが，候補分子の同定にはいたらなかった。現在，別の方法を用いて同定を試みている。

Ⅱ． ウイルスの増殖･感染維持･病原性にかかわるウイルス遺伝子･宿主因子の研究（大野）

ウイルスは自立増殖ができないため､感染した細胞(宿主細胞)が持つエネルギー産生機構といった機能を乗っ取ることによって自己複製する。細胞表面への吸着，ウイルスゲノムの複製，ウイルス蛋白質の発現，ウイルス粒子の形成から細胞外の放出といった，全ての増殖過程でさまざまな宿主蛋白質(宿主因子)の機能を利用している。ある宿主因子 X をノックダウンした細胞では日本脳炎ウイルスの増殖性が増加していることが分かった。この分子をノックダウンすることにより、いくつかのウイルスの増殖が低下することが報告されている。日本脳炎ウイルスに対しては逆方向に作用することから、そのメカニズムについて検討を進めている。

Ⅲ．蚊媒介性感染症対策におけるシチズンサイエンスの可能性（斉藤）

科学者と市民が協働し科学の成果を生み出す「シチズンサイエンス」が，新しい研究の潮流として注目され，急速に変革する科学技術と市民参加が，多くの社会課題を解決する可能性がある。現在，AI を用いた蚊の画像分類システム構築，住民参加型媒介蚊モニタリングシステム構築を行っている。

Ⅳ．沖縄の蚊媒介性感染症及び対策の歴史的考察(斉藤)

亜熱帯である沖縄には，マラリア，フィラリア，日本脳炎，デングなど蚊媒介性感染症に苦しみ，それらと闘い撲滅あるいは制御してきた対策の歴史がある。現在地球上の問題である災害，戦争による土地利用の変化，グローバル化による人とものの移動，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。感染症に備えるため、対策の歴史を現在に生かすこと，伝統の知恵や習慣を集積することが求められている。

Ⅴ．人獣共通感染症の疫学的研究（斉藤）

沖縄の日本脳炎ウイルスの分子疫学的検討，沖縄に生息するコウモリの感染症伝搬に果たす役割の検討。

B. 研究業績

著書

BD18001: 南嶋 洋一, 吉田 眞一, 永淵 正法, 齋藤 光正, 大野 真治. ＜系統看護学講座 専門基礎分野＞ 疾病のなりたちと回復の促進[4] 微生物学(第 13 版). 医学書院, 2018 (B)

原著

OI18001: Sato Y, Watanabe S, Fukuda Y, Hashiguchi T, Yanagi Y, Ohno S. Cell-to-Cell Measles Virus Spread between Human Neurons Is Dependent on Hemagglutinin and Hyperfusogenic Fusion Protein. J Virology 92: pii:e02166-17, 2018 (A)

OI18002: Koga R, Kubota M, Hashiguchi T, Yanagi Y, Ohno S. Annexin A2 Mediates the Localization of Measles Virus Matrix Protein at the Plasma Membrane. J Virology 92: e00181-18, 2018 (A)

OI18003: Zhang W, Ohno S, Steer B, Klee S, Staab-Weijnitz CA, Wagner D, Lehmann M, Stoeger T, Königshoff M, Adler H. S100a4 Is Secreted by Alternatively Activated Alveolar Macrophages and Promotes Activation of Lung Fibroblasts in Pulmonary Fibrosis. Front. Immunology 9: Article 1216, 2018 (A)

総説

RI18001: 大野真治: 水痘帯状疱疹(水痘). 臨床と研究 95: 30-32, 2018 (C)

国際学会発表

PI18001: Mika SAITO. Migration pathways and the mechanisms of Japanese encephalitis Mika Saito virus into/from Okinawa, Japan. JOINT INTERNATIONAL TROPICAL MEDICINE MEETING. Bangkok, Thailand. 2018

Mika SAITO, Soyo TAKAHASHI. Citizen science on mosquito-borne disease control. Symposium:30thAnniversary of the University of Hawaii-University of the Ryukyus Partnership. Hawaii, USA. 2018

国内学会発表

PD18001: 大野真治: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染症. 第 50 回小児感染症学会総会・学術集会. 福岡市. 2018

PD18002: 斉藤美加、水山　克： 沖縄の日本脳炎ウイルスの移行経路. 第 53 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 栃木. 2018

臨床研究教育管理学講座

A. 研究課題の概要

1. 臨床研究教育モデルの生成　（大城）
　本研究で開発した臨床研究教育プログラムに対し、受講者が点数化した因子データと記述データへ探索的因子分析と形態素解析を適用することで、複数の因子を用いて可視化を試みる。
2. 臨床研究を対象とする各法令の特徴抽出とそれらの関連（大城）
　法情報の分野における言語処理手法を用いて、2017 年より改訂・施行された臨床研究関連の法令の可読性改善を試みる。
3. 理学療法課程における学生の自己効力感が臨床実習を通してやり抜く力に与える影響に関する研究
　理学療法士養成課程において、臨床実習の介入により自己効力感(GSES)がやり抜く力(Grit)に与える影響の変化を、その構成因子ごとに考察しまとめた。(大学院生)
4. 臨床試験有害事象の収集と市販後の報告におけるギャップ（大学院生）
5. 病院前 qSOFA に夜感染症の可能性がある患者の院内死亡の予測（大学院生）
6. 肺がん手術時の超音波による胸郭の可動性と予後に関する研究（大学院生）
7. 統合失調症を合併した大腿骨頸部骨折の予後（大学院生）
8. 離島における多剤併用、多併存疾患患者と予後（大学院生）
9. ICU における敗血症性心筋症のコホート研究（大学院生）
10. IVUS で評価する冠動脈プラークと EPA ：ランダム化比較試験（大学院生）
11. 肺がん予後とサルコペニア（大学院生）
12. 2:1 実習と 1:1 実習の教育効果の比較研究（大学院生）
13. コホート研究による抗凝固薬の第３相臨床試験の一般化可能性の検討（大学院生）
14. ２型糖尿病合併冠動脈疾患の予後に及ぼす性差の影響（大学院生）
15. 造影 CT 検査における早期相大動脈造影効果改善を目的とした年齢対応フラクショナルドーズの検討（大学院生）
16. ウツタインデータを用いたハンズオンリー心肺蘇生法の有効性の検討（大学院生）
17. CT での骨格筋断面積測定変動研究（大学院生）
18. 治療抵抗性統合失調症患者（TRS)に対するクロザピン（CLZ）の治療効果と入院期間への影響についての観察研究（大学院生）
19. 左室補助人工心臓ドライブライン感染の要因検討～当院における後ろ向きコホート研究～(大学院生)
20. 研究計画書の作成段階における研究目的の達成を阻害する要因の検討(大学院生)
21. 機能性構音障害における構音の誤り方と語彙の理解に関する横断研究(大学院生)
22. 臨床研究の人材育成(文部科学省課題解決型人材育成プロジェクト　※臨床薬理学講座と共催)
　臨床研究ワークショップ(1.5 日間の基礎編+5 日間の実践編)・2 年間にわたる臨床研究インテンシブフェローシップ・沖縄県基幹病院や離島におけるレクチャー，リサーチカンファランスを開催した。また沖縄県中部病院総合診療部後期専門研修プログラム専攻医を 4 名(/ヶ月)受け入れ臨床研究に集中して取り組む期間を設けた。

B. 研究業績

原著

OI18001: Ayako OHSHIRO, Shinichiro UEDA, “Factors extraction for Clinical Research educational model and their Relation”, IJCSNS International Journal of Computer Science and Network Security, VOL.19 No.3, pp87 - 91, March, 2019. (B)

OI18002: Ayako OHSHIRO, Shinichiro UEDA, “Comparative study of explanatory factor analysis for construction of Clinical Research education model”, IJCSNS International Journal of Computer Science and Network Security, VOL.18 No.3, pp27-30, March, 2018. (B)

OI18003: Ayako OHSHIRO, Takeo OKAZAKI, “Optimal Distance Matrix for Multiple Alignment of Amino acid sequences.”, IJCSNS International Journal of Computer Science and Network Security, VOL.18 No.10, pp24-28, October, 2018. (B)

国際学会発表

PI18001: Satoshi Fukuda, Ayako OHSHIRO, Shinichiro UEDA, “Effect of self-efficacy change on grit scale around a student’s clinical practice - Consideration of self-efficacy change around clinical practice-“, International Journal of Exercise Science/6th International Meeting of Asian Rehabilitation Science, O-1-9, Vol.2, No.1 March, 2019

国内学会発表

PD18001: 大城 絢子, 植田 真一郎：臨床研究を対象とする各法令の特徴抽出とそれらの関連、電子情報通信学会総合大会, pp.48, 2019.

PD18002: 大城絢子, 植田真一郎：テキストマイニングを用いた臨床研究教育プログラム受講者の意識変化の調査. 第 50 回日本医学教育学会大会, 2018.

PD18003: 大城絢子, 植田真一郎：臨床研究教育モデルに必要な因子の抽出とそれらの関連. 日本教育工学会 JSET18-5, pp271-275, 2018.

形成外科学講座

A. 研究課題の概要

1. 陥凹性病変に対する培養脂肪幹細胞移植（清水雄介、笠井昭吾、栗原沙織、北村卓也、鈴木悠史）

顔面陥凹性病変に対する自己組織由来の培養脂肪幹細胞移植の臨床研究を継続した。

2. 脂肪幹細胞シート作製、顔面神経麻痺モデルラットへの移植（清水雄介、栗原沙織）

被験者からいただいた脂肪幹細胞を用いて脂肪幹細胞シートを作製し、顔面神経麻痺モデルラットへの移植を実施した。

3. 国際医療拠点形成を目指した琉球大学での再生医療基盤形成（清水雄介）

第一内科、再生医学講座と共に、脂肪幹細胞を用いた肝硬変治療のための研究準備を行った。

4. ナノファイバー不織布を用いた幹細胞培養キットの開発（清水雄介）

株式会社オルソリバースと共に、ナノファイバー不織布を用いた幹細胞培養キットを開発し、2018 年 12 月に上市した。

5. 脂肪幹細胞ストック事業（清水雄介）

再生医療産業活性化推進事業の一環として、被験者から同意を得て脂肪を採取し、脂肪幹細胞を抽出、培養してストックする事業を開始した。国立成育医療研究センター、産業技術総合研究所、民間企業、民間クリニックとの共同事業である。

6. 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、野村紘史）

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

7. AMED 事業（清水雄介）

「琉球大学を起点としたヒト同種体性幹細胞原料の安定供給システムの構築」が AMED に採択され、学内での基盤構築に着手した。

8. コードレスライト付筋鈎の販路拡大（清水雄介）

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

B. 研究業績

原著

OI18001: Sunami H, Shimizu Y, Denda J, Yokota I, Yoshizawa T, Uechi Y, Nakasone H, Igarachi Y, Kishimoto H, Matsushita M. Modulation of surface stiffness and cell patterning on polymer films using micropatterns. Journal of Biomedical Materials Research: Part B - Applied Biomaterials 106(3): 976-985, 2018. A

OI18002: Arakaki Y, Shimoji Y, Yamazaki S, Shimizu Y, Aoki Y※. Microsurgical lymphaticovenular anastomosis for refractory chylous ascites following A

para-aortic lymph nodes dissection in a patient with tubal cancer. Gynecologic Oncology Reports 26: 53-55, 2018.

OI18003: Kiuchi T, Shimizu Y, Yamazaki S, Awazawa T, Kishi K. Utility of Topical Epinephrine for Determining the Resection Range of Eyelid Sebaceous Carcinoma with Dermatitis. Arch Plast Surg 45(3): 289-290, 2018. A

OI18004: Ishii N※, Ando J, Shimizu Y, Kishi K. A novel technique for large and ptotic breast reconstruction using a latissimus dorsi myocutaneous flap set at the posterior aspect, combined with a silicone implant, following tissue expander surgery. Arch Plast Surg 45(5): 484-489, 2018. A

OI18005: Ishii N※, Shimizu Y, Ando J, Harao M, Takemae M, Kishi K. Complete coverage of a tissue expander by a muskelofascial pocket including the sternalis muscle during breast reconstruction. Arch Plast Surg 45(1): 89-90, 2018. A

OD18001: 田中一郎、佐久間恒、矢澤真樹、清水雄介: 病的共同運動・顔面拘縮に対する治療 ―非手術治療と手術治療―. 日本頭蓋顎顔面外科学会誌 34(1): 32－36, 2018. B

国際学会発表

PI18001: Shimizu Y. Non-incisional blepharoptosis correction. The 14th Korea-Japan Congress of Plastic and Reconstructive Surgery, Pyeong Chang, Korea, 2018.

国内学会発表

PD18001: 清水雄介. 経結膜的挙筋腱膜前転術を用いた眼瞼下垂の治療. 第 106 回九州・沖縄形成外科学会, 福岡, 2018.

PD18002: 清水雄介. 培養脂肪幹細胞を用いた陥凹性病変の治療. 第 17 回日本再生医療学会, 横浜, 2018.

PD18003: 清水雄介. 当科における先天性眼瞼下垂手術. 第 61 回日本形成外科学会総会・学術集会, 福岡, 2018.

PD18004: 清水雄介. 眼瞼下垂に対する経結膜的挙筋腱膜前転術－演者の考える手術の要点－. 第 106 回日本美容外科学会, 東京, 2018.

PD18005:　清水雄介．生分解性不織布を用いた再生治療用脂肪幹細胞シートの開発」シンポジウム 1「細胞シート：未知への挑戦－まだ見ぬ世界へ－．第 27 回日本形成外科学会基礎学術集会，東京，2018.

検査・輸血部

A. 研究課題の概要

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

家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多くみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが，近年，原因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患であるために遺伝子解析の報告が少ないが，当院での症例をはじめとして，他施設からの依頼も合わせて解析を行なっている。本研究は，循環器･腎臓･神経内科学講座(大屋祐輔教授)およびゲノム医科学講座との共同研究である。

2. 地域におけるアルツハイマー病発症のリスク因子の検討（国際共同研究）（東上里康司）

米国オレゴン州と沖縄宜野湾市で、アルツハイマー病の有病率や発症を経年的に調査している。80 歳以上の高齢者に検診を行い、認知機能の評価及びその危険院因子について検討している。本研究はオレゴン州立大学、琉球大学衛生学・公衆衛生学講座ならびに循環器・腎臓・神経内科学講座との共同研究である。

3. 離島・僻地に対する遠隔医療支援の検討(東上里康司)

琉球大学循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)との共同研究で家庭血圧転送システムを利用した離島在住高齢の生活の質および健康への影響についての調査を実施している。また、生理機能検査の遠隔診断支援として、心電図、ホルター心電図、超音波検査等を検討している。

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

沖縄県における特発性心筋症患者およびその家系構成員を対象として，原因遺伝子の同定を行なっている。本研究は，循環器･腎臓･神経内科学講座(大屋祐輔教授)との共同研究である。

５．GVHD 予防･緩和を目指す新規の細胞治療･再生医療の開発研究（西由希子）

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

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

県内の職員健診，特定健診受診者を対象とした２万人規模のゲノムコホートを立ち上げ，ゲノム DNA，血清，健診情報を収集管理するとともに試料，臨床情報管理，ゲノム解析に必要な人材育成を行っていく。このような大規模ゲノムコホートおよびゲノム DNA を含む資源バンク（沖縄バイオインフォメーションバンク）の構築を行い，その資源を利用して，生活習慣病の発症に関わる遺伝因子の解明，生活習慣病に関するエピゲノム・腸内細菌叢解析などによる遺伝環境要因相互作用の解明を目指す。本研究は， 沖縄地域の島嶼性を生かした遺伝的・環境的要因の特性を切り口とした独創的アプローチと，これまで培ってきたゲノム解析技術等の実績のある研究手法により，沖縄県民に引き起こされる疾患を対象とした病態解析・遺伝的背景の解明を実施し，沖縄の健康長寿社会の復興を目指すと共に，日本全域を含めた東アジア地域の医療・保健の向上の先駆けとなる診断技術や再生医療を活用した新規治療法の開発を目指すものである

B. 研究業績

原著

OI18001: Silbert LC, Lahna D, Promjunyakul NO, Boespflug E, Ohya Y, Higashiuesato Y, Nishihira J, Katsumata Y, Tokashiki T, Dodge HH. Risk Factors Associated with Cortical Thickness and White Matter Hyperintensities in Dementia Free Okinawan Elderly. J Alzheimers Dis. 2018;63(1):365-372. (A)

OI18002: Taira M, Imamura M, Takahashi A, Kamatani Y, Yamauchi T, Araki SI, Tanaka N, van Zuydam NR, Ahlqvist E, Toyoda M, Umezono T, Kawai K, Imanishi M, Watada H, Suzuki D, Maegawa H, Babazono T, Kaku K, Kawamori R; SUMMIT Consortium, Groop LC, McCarthy MI, Kadowaki T, Maeda S. A variant within the FTO confers susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. PLoS One 13: e0208654, 2018 (A)

OD18001: 友利昌平，西由希子，仲地佐和子，内堀幸恵，北村紗希子，花城多恵子，島袋奈津紀，玉城啓太，手登根伊織，森近一穂，加留部謙之輔，福島卓也，森島聡子，益崎裕章: Impact of non-intensive chemotherapy on elderly patients with aggressive ATL. 臨床血液 59(9): 1598, 2018. (B)

総説

RD18001: 前田　士郎　ヒトゲノム情報の糖尿病診療への応用　糖尿病におけるゲノム医療の基礎と現状　日本栄養士会雑誌，2018 (B)

RD18002: 前田　士郎　ゲノムコホート研究の現状と糖尿病の精密医療　Medical Science Digest 44(6): 302-305, 2018 (B)

RD18003: 前田　士郎　代謝性疾患　医学のあゆみ　266(5): 435-440, 2018 (B)

RD18004: 前田　士郎　糖尿病関連の遺伝子とオーダーメイド医療の可能性　日本医事新報　4907: 54, 2018 (B)

RD18005: 前田　士郎　ゲノム医療と生活習慣病　腎臓内科・泌尿器科　7(2): 165-172, 2018 (B)

RD18006: 前田　士郎　【DKD の基礎】疾患感受性遺伝子　腎と透析　84(2): 179-184, 2018 (B)

国内学会発表

PD18001: 友利昌平，西由希子，仲地佐和子，内堀幸恵，北村紗希子，花城多恵子，島袋奈津紀，玉城啓太，手登根伊織，森近一穂，加留部謙之輔，福島卓也，森島聡子，益崎裕章: 移植非適応高齢者における高悪性度 ATL に対する非強力化学療法治療成績の検討. 第 80 回日本血液学会学術集会，10 月 14 日，大阪，2018.

PD18002: 今村　美菜子、前田　士郎　２型糖尿病ゲノム研究の現状～疾患感受性遺伝子 Update 2018～　シンポジウム１「２型糖尿病の新しい発症機序」第５２回糖尿病額の進歩　2018 年 3 月２日、福岡

PD18003: 上地 幸平、高橋 安実、下地 真理有、新垣 桃子、當銘 高明、前田 士郎：琉球大学医学部附属病院検査・輸血部：血液培養より分離された Acinetobacter baumannii complex の解析：第 5 回九州感染症検査フォーラム、2018 年 2 月、福岡

PD18004: 上地 幸平，當銘 高明，新垣 桃子，前田 士郎，藤田 次郎 Acinetobacter 属と Pseudomonas 属菌における modified Carbapenem Inactivation Method の検討：第 29 回日本臨床微生物学会総会 2018 年 2 月、岐阜

PD18005: 高橋 安実，上地 幸平，當銘 高明，下地 真理有，前田 士郎：琉球大学医学部附属病院 検査・輸血部：Acinetobacter 属菌における Carbapenemase 検出法の比較検討：第 67 回日本医学検査学会　2018 年 5 月、浜松

PD18006: 金城 和美，服部 琴ノ，又吉 和哉，中村 広，国場 和仁，前田 士郎　ロキソプロフェン Na が原因と考えられた好酸球性髄膜炎の一症例：第 67 回日本医学検査学会 2018 年 5 月、浜松

PD18007: 上地幸平，高橋安実，當銘高明，下地真理有，前田士郎：琉球大学医学部附属病院 検査・輸血部：琉球大学医学部附属病院にて分離された Acinetobacter baumannii complex の解析：第 54 回沖縄県医学検査学会 2018 年 5 月、沖縄

PD18008: 石垣 永夢歌，屋嘉比 静子，宮城 保浩，又吉 拓，長嶺 辰美 CD34 陽性細胞測定における内部精度管理の検討：第 54 回医学検査学会　2018 年 5 月 27 日、沖縄

PD18009: 饒平名 聖，喜友名 しのぶ，石原 美紀，島袋 末美，渡嘉敷 良乃，名護 珠美，百名 伸之，前田 士郎 急性転化となった若年性骨髄単球性白血病（JMML）の一症例：第 54 回医学検査学会 2018 年 5 月 27 日、沖縄

PD18010: 石原 美紀，健山 正男，渡嘉敷 良乃，鍋谷 大二郎，金城 武士，宮城 一也，藤田 次郎　HIV 新規診断症例においてインテグラーゼ領域に P145S を検出した一例：第 92 回日本感染症学会学術講演会 2018 年 5 月、岡山

PD18011: 伊良皆 千秋，宮城 郁乃，山内 恵，前田 士郎：琉球大学医学部附属病院 検査・輸血部：ES Analyzer を用いた（1→3）－β-D グルカン測定法の基礎的検討：日本臨床検査自動化学会 第 50 回大会　2018 年 10 月、神戸

PD18012: 石原 美紀，饒平名 聖，島袋 末美，渡嘉敷 良乃，名護 珠美，前田 士郎　全自動クリニカルフローサイトメーター AQUIOS CL の性能評価：日本臨床検査自動化学会 第 50 回大会　2018 年 10 月、神戸

PD18013: 高橋 安実，上地 幸平，當銘 高明，下地 真理有，与儀 翔平，前田 士郎：琉球大学医学部附属病院 検査・輸血部：腸内細菌科細菌におけるコリスチン薬剤感受性試験の検討：第 28 回南九州微生物研究会　2018 年 11 月、沖縄

PD18014: 与儀 翔平，上地 幸平，當銘 高明，下地 真理有，高橋 安実，前田 士郎：琉球大学医学部附属病院 検査・輸血部：血液培養陽性検体における MRSA 迅速鑑別法の検討：第 28 回南九州微生物研究会　2018 年 11 月、沖縄

PD18015: 饒平名 聖，石原 美紀，島袋 末美，渡嘉敷 良乃，名護 珠美，前田 士郎　測定に苦慮した偽性血小板減少症の一例：日本検査血液学会沖縄支部第 16 回学術集会　2018 年 11 月、沖縄

医療情報部

A. 研究課題の概要

地域医療部

A. 研究課題の概要

1. 臨床研修指導医養成に関する研究(武村克哉)

地域医療部は，地域医療を担う医療人の育成に寄与するため，琉球大学医学部附属病院の臨床研修指導医講習会およびハワイ-沖縄医学教育フェローシップに関わっている。ハワイ-沖縄医学教育フェローシップは，2012 年度からハワイ大学の協力の下，沖縄県内の臨床研修病院群(県立病院群，群星沖縄，RyuMIC 群)の指導医と共同で実施されているプログラムである。各年度 6～7 名の若手指導医が月 1 回通年で計 70 時間の研修を行い，臨床教育に必要な知識･技術を学んでいる。受講者の指導能力向上，施設内の教育活性化，臨床研修病院群の垣根を越えた指導医ネットワーク形成に寄与しているかの検討を行なっている。

2. カード方式倫理事例検討法に関する研究(金城隆展)

医療従事者が自ら考えて情報を収集し，事例を再構成する能力を訓練することができる新たな倫理事例検討法が求められている。地域医療部ではカードを使って模擬的に倫理委員会や病棟カンファレンス，担当者会議，ケアカンファレンスを再現した上で，参加者が自ら考えて情報を収集し，協働して再構成した事例を倫理的に検討し，「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，精錬を行っている。今後は模擬的なカンファレンスの再現に留まらず，実際に臨床において倫理的問題が生じた際に利用することが出来る検討方式にアップグレードしていく予定である。

3. 免疫チェックポイント阻害薬時代における、安全で質の高いがん薬物療法の提供体制の構築に関する研究(高橋秀徳)

近年，がん薬物療法の分野は急速に発展しており，多くの画期的な新薬の登場が相次いでいる。特に，その代表格が免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれる薬剤であり，この副作用は既存の抗がん剤とは大きく異なることから，安全で質の高い治療を提供するための体制について院内合同チームを立ち上げ、継続的に検討を行っている。

また，がん薬物療法の提供の場が入院から外来治療へとシフトしていることから，外来通院治療中の患者が安全で質の高い治療を受けるための外来化学療法室を含めた院内体制の整備に関する検討を行っている。

4. 緩和ケア･支持療法領域の研究（中島信久）

表記タイトルの内容に関連して行っている研究を以下に記す。

(1)終末期がん患者の身体症状に対する薬物療法の効果を推定するための全国多施設レジストリ研究

①がん患者の死前喘鳴に対する薬物療法の効果を推定するための全国レジストリ研究(文部科学研究 2018-2020:主任研究者) ②日本のがん患者の終末期の Quality Indicator:がん終末期の輸液治療の実態調査(日本医療研究開発機構 (AMED)2017-2019:Principal Investigator)③緩和ケア領域における薬物･治療介入に関する多施設前向きレジストリ研究(日本がん研究･治療機構(JORTC)2016-2018:研究協力者)④緩和ケア介入中のがん患者におけるナルデメジンの有用性･安全性に関する多施設レジストリ研究(日本がん研究･治療機構(JORTC)2017-2018:研究協力者)

(2)がん情報提供体制の確立に関する研究

①将来に亘って持続可能ながん情報提供と相談支援の体制の確立に関する研究(厚生労働科学研究 2017-2019:分担研究者)

(3)診療ガイドライン関連

①診療ガイドラインの今後の方向性についての研究(厚生労働科学研究 2018-2019:分担研究者)②日本緩和医療学会･診療ガイドラインの有用性に関する研究。研究成果を J Paliat Med, Cur Opin Support Palliat Care, Palliat Med, Eur J Palliat Med などに筆頭著者として掲載あり。

B. 研究業績

著書

BD18001: 高橋秀徳: がん免疫細胞療法とがんゲノム解析. 機械システム調査開発29-D-4 沖縄県国際医療拠点を中心としたメディカルロジスティクス構築に向けた戦略策定 報告書, 40-57, 一般財団法人機械システム振興協会, 東京, 2018. (C)

BD18002: 高橋秀徳: 臨床試験. 第1部納得して治療を受けたい 2.治療について知る. おきなわがんサポートハンドブック, 沖縄県・沖縄県がん診療連携協議会・琉球大学医学部附属病院がんセンター(編), 19, 沖縄県(沖縄県委託事業), 沖縄, 2018. (C)

BD18003: 高橋秀徳: その他の治療(科学的根拠を有する免疫療法/ゲノム医療). 第1部納得して治療を受けたい 2.治療について知る. おきなわがんサポートハンドブック, 沖縄県・沖縄県がん診療連携協議会・琉球大学医学部附属病院がんセンター(編), 19, 沖縄県(沖縄県委託事業), 沖縄, 2018. (C)

BD18004: 高橋秀徳: 補完代替療法. 第1部納得して治療を受けたい 2.治療について知る. おきなわがんサポートハンドブック, 沖縄県・沖縄県がん診療連携協議会・琉球大学医学部附属病院がんセンター(編著), 20, 沖縄県(沖縄県委託事業), 沖縄, 2018. (C)

BD18005: 高橋秀徳: 代表的ながんの知識と予防. ヘルスケアプランナー教本 中巻, 日本医学交流協会医療団(監修), 76-103, 一般社団法人ヘルスケアプランナー検定協会, 東京都, 2018. (C)

原著

OI18001: Nakajima N. How to distinguish starvation from refractory cachexia in terminal cancer patients and how to provide nutritional intervention? Support Care Cancer 26(Supple2): 169, 2018. (A)

OI18002: Nakajima N. The effects of artificial hydration and nutrition therapy for terminally ill cancer patients based on the Japanese clinical guideline. Support Care Cancer 26(Supple2): 171, 2018. (A)

OI18003: Takahashi H, Kawaguchi M, Kitamura K, Narumiya S, Kawamura M, Tengan I, Nishimoto S, Hanamure Y, Majima Y, Tsubura S, Teruya K, Shirahata S. An exploratory study on the anti-inflammatory effects of fucoidan in relation to quality of life in advanced cancer patients. Integrat Cancer Ther 17: 282-91, 2018. (A)

症例報告

CD18001: 高橋秀徳, 平川仁, 古堅誠, 中山良朗, 里見雄次, 鈴木毅, 石井岳夫, 難波有智, 神山あい子, 井口菜摘, 武村克哉, 中島信久, 平田哲生, 増田昌人, 新崎章: ニボルマブによる重篤な器質化肺炎を発症した頭頸部がんの１症例. 腫瘍内科 22(3): 355-61, 2018. (C)

総説

RD18001: 金城隆展: 倫理カンファの実践とナラティヴエシックス. Modern Physician 38 (1), 79-84, 2018. (B)

国際学会発表

PI18001: Nakajima N: Clinical study on the distinction between refractory cachexia and starvation in terminal cancer patients. 10h World Research Congress of the European Association for Palliative Care, Bern, Switzerland, 2018.5.

国内学会発表

PD18001: 中島信久: 終末期がん患者において不可逆性悪液質と飢餓をどのように見分け, どのように介入するか? 第33回日本静脈経腸栄養学会学術集, 横浜, 2018.2.22.

PD18002: 中島信久: がん終末期における栄養療法－悪液質患者に対する栄養療法の適応と実践. 第 33 回日本静脈経腸栄養学会学術集会, 横浜, 2018.2.22.

PD18003: 中島信久: 緩和ケアと口腔ケア だんだんと食べられなくなっていく中での口腔ケアの関わり. 第15回日本口腔ケア学会学術大会 コンセンサスカンファレンス, 福岡, 2018.4.28.

PD18004: 金城隆展: 立ち止まり物語る倫理のススメ～態度としてのナラティブを目指して～. 第20回日本医療マネジメント学会学術総会 シンポジウム2 倫理的な組織文化を育むために, 札幌, 2018.6.8.

PD18005: 中島信久: 緩和ケアにおいて多職種協働を進めていく上で歯科衛生士が抱える課題. 第23回日本緩和医療学会学術大会, 神戸, 2018.6.15.

PD18006: 中島信久: 日本緩和医療学会におけるガイドライン事業の現状と今後の方向性. 第23回日本緩和医療学会学術大会, 神戸, 2018.6.15.

PD18007: 高橋秀徳, 里見雄次, 鈴木毅, 神山あい子, 石井岳夫, 難波有智, 井口菜摘, 平田哲生, 武村克哉, 中島信久, 増田昌人, 新崎章: 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)時代の新たながん診療体制:外来化学療法室を軸とした「チームImmuno-Oncology」の活動報告. 第 23 回日本緩和医療学会学術大会, 神戸, 2018.6.15.

PD18008: 高橋秀徳, 里見雄次, 鈴木毅, 神山あい子, 石井岳夫, 難波有智, 井口菜摘, 平田哲生, 武村克哉, 中島信久, 増田昌人, 新崎章: 免疫チェックポイント阻害薬時代における外来化学療法室を起点とした新たな支持療法提供体制の試み. 第 16 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 神戸, 2018.7.20.

PD18009: 中島信久: 終末期がん患者において不可逆性悪液質と飢餓をどのように見分けどのように介入するか? 第 3 回日本がんサポーティブケア学会学術集会, 福岡, 2018.8.31.

PD18010: Nakajima N: The effectiveness of artificial hydration and nutrition therapy for terminally ill cancer patients based on the Japanese clinical guideline. 第 56 回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2018.10.18-20.

PD18011: Nakajima N: T How to distinguish starvation from refractory cachexia in terminal cancer patients and how to perform nutritional support? 第 56 回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2018.10.18-20.

PD18012: 金城隆展: 在宅医療における意思決定プロセスの在り方を考える. 日本生命倫理学会 第 30 回年次大会公募シンポジウムⅧ, 京都, 2018.12.9.

その他の刊行物

MI18001: Takahashi H, Satomi Y, Suzuki T, Kamiyama A, Ishii T, Nanba A, Iguchi N, Hirata T, Takemura K, Nakajima N, Masuda M, Arasaki A. New cancer supportive care system based on the outpatient chemotherapy unit in immune-checkpoint inhibitor era. Ann Oncol 29(suppl.7): 2018. DOI:10.1093/annonc/mdy375.

MD18001: 金城隆展: 患者と共に歩むための ACP を目指して～ACP を単なる手順にしないようにするために～. 那覇市医師会報 春季号 46(2), 2018.

MD18002: 金城隆展: よりよく豊かに生きるためのグリーフワーク～続いていくものに目を向けて～. グリーフワークおきなわ会報 (23), 2018.

MD18003: 金城隆展: 臨床における倫理の基礎. 南部地区医師会会報 358, 2018

周産母子センター

A. 研究課題の概要

Ⅰ．産科･周産期医学

1.帝王切開子宮切開創マーキングの子宮筋層菲薄化防止効果について（金城忠嗣， 屋良奈七， 新田 迅， 正本 仁， 青木陽一）

帝王切開の際，良好な創傷治癒を目的に子宮切開創部の上下筋層を正しく合わせて縫合することは，子宮筋層の菲薄化を回避し次回妊娠の子宮破裂リスクを低下させるのに極めて重要である。当科では子宮筋層切開前に切開予定部をマーキングし，筋層縫合時にこのマーキング部位を参考に切開面を正しく合わせる術式を導入している。帝王切開での子宮切開創マーキングが子宮筋層の菲薄化防止に有効か検討した。

2013 年 10 月～2018 年 9 月の期間に，帝王切開既往がある単胎妊娠の予定帝王切開例を対象とした。対象を前回帝王切開時に子宮筋層をマーキングした A 群，マーキングしてない B 群に分け，術前の子宮下節（lower uterine segment: LUS)の計測値と LUS の grade を両群で比較検討した。LUS の厚さは，帝王切開前に経腟超音波を用い，全層(full LUS: fLUS)と筋層 (muscular LUS: mLUS)の両者を測定した。帝王切開時の LUS 肉眼所見は，grade Ⅰ；異常を認めない，grade Ⅱ；子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化，grade Ⅲ；子宮内容を透見できる筋層菲薄化，gradeⅣ；漿膜のみを残した筋層欠損，とした。成績として，A 群は 23 例，B 群は 61 例であり，超音波の fLUS，mLUS 計測 値は 2 群間で差がなかった。LUS の gradeⅢとⅣは B 群 でのみ確認された。LUS gradeⅡ･Ⅲ･Ⅳを子宮筋層菲薄 化群とし，両群で統計的な差があるか検討したところ，両群で有意差はなかったが(p=0.15)，A 群で mLUS が厚い傾向にあった。

結論として，帝王切開時に予定切開 創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化予防に貢献できる可能性が示唆された。

2.子宮頸部円錐切除後妊娠における腟内細菌叢と流早産発生に関するマイクロバイオーム解析（金城忠嗣，新田 迅，金城 唯， 正本 仁，青木陽一）

腟内マイクロバイオームは，年齢，生殖状況，民族，性，pH，および他の因子により影響を受け，生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている(Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され，多様性があり，流早産(Hyman RW, et al. 2014)， 婦人科感染・癌および癌患者（Chase D, et al. 2015）の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティーの分類と機能のプロファイルが，円切後の早産発生に何らかの影響を与えている可能性について探索したいと考えた。円錐切除後妊娠の流早産発生と腟内マイクロバイオームの関連を調べ，正常腟内細菌叢の破綻が流早産発生への関与を明らかにすることを目的として，前方視的コホート研究を計画した。主要評価項目は腟内マイクロバイオーム，副次評価項目は 1)流早産治療の有無 2) 子宮頸管長（14 週～22 週）3)腟分泌物顆粒球エラスターゼ値とした。現在症例登録に向け準備中である。

3.向精神薬投与妊婦から出生した新生児の薬物離脱症候群についての研究（兼村朱里，正本 仁，新田 迅，金城忠嗣，青木陽一）

向精神薬投与妊婦の出生児においては，胎児期の経胎盤的な薬物暴露が中断することで発症する薬物離脱症候群のリスクが高いことが知られているが，我が国における新生児薬物離脱症候群の発症率，症状の内訳に関しては詳細な報告がごく少ない。向精神薬投与妊婦とその出生児に関して，母体患者背景と出生児の薬物離脱症状を調べ，その発症率，症状の頻度，治療の要点について検討した。

精神疾患を有し分娩まで向精神薬を投与されていた妊娠例中，妊娠 36 週未満早産，胎児先天異常，出生児に症状を発現する合併症を有した例を除いた母体 43 例，

その出生児45例を対象とし，診療録から母体の患者背景，分娩週数，児出生体重，分娩様式，精神疾患名，投与薬剤を後方視的に調査した。出生児に関しては，磯部らの新生児薬物離脱症候群チェックリストを用いて離脱症状を観察しスコア化して記録した。母体および出生児因子を検討し，児の薬物離脱症候群の発生率，離脱症状の内訳，母体投与薬剤数と児離脱症状発現の関連を検討した。成績としては，平均分娩週数は38.6±1.8週，出生体重2946.3±535.6g，経腟分娩が28例(65.1%)，帝王切開が15例(34.9%)であった。双胎妊娠が2例認められた。母体精神疾患は統合失調症が25例(54%)で最も多く，うつ病7例(16%)，双極性障害4例(9%)，パニック障害4例(9%) の順であった。 児の離脱症状は新生児45例中34例(75.6%)に認められ，薬物治療の対象になりうるチェックリストスコア8点以上の例は3例(6.7%)であった。母体の向精神薬投与薬剤数と児離脱症状発現率の関連については，単剤投与母体では児離脱症状が40.0%に認められたのに対し，複数剤投与母体では85.7%であり後者で有意に高率となっていた(p=0.007)。児離脱症状では易刺激性が14例と最も多く，続いて傾眠11例，嘔吐10例であった。全体としてチェックリスト16項目中12項目の症状が認められ，症状は多岐に渡っていた。チェックリストスコア8点以上の3症例については，母体疾患は統合失調症，パニック障害，境界性人格障害かつアルコール依存症で，いずれも複数剤投与例であった。3例中2例で呼吸障害を呈し1例は気管内挿管， 1例はN-DPAPを要した。3例全てに不安興奮状態を認め2例は振戦を呈し抗痙攣薬投与を要した。

結論として向精神薬投与妊婦の出生児の薬物離脱症状は多彩で，特に複数剤投与母体の場合は発症リスクが高く，挿管，人工呼吸や抗痙攣薬投与を要する例も認められるためNICUを有する周産期施設での分娩が望ましいと考えられた。

4. 前置癒着胎盤例における予防的大動脈 balloon 留置下帝王切開術の治療成績の検討（正本 仁，金城 唯，新田 迅，金城忠嗣，青木陽一）

前置胎盤を伴った癒着胎盤は産科疾患の中で最も出血リスクが高く，帝王切開時に内腸骨動脈や子宮動脈の結紮，塞栓，子宮内balloon留置等の併用が報告されているが，外腸骨動脈系の側副血行路が存在するためそれらでは止血困難な場合がある。本症の出血リスク低下に大動脈下部での血流遮断が有効と考えられるが，その種の報告はわずかしかない。当科で試みている前置癒着胎盤例に対する大動脈balloon留置下帝王切開術の治療成績ついて検討した。

2007 年から2016年に予防的大動脈balloon留置を併用し帝王切開を行った前置癒着胎盤の8例を対象とし，術後診断，術式，術中出血量を後方視的に調査した。術後診断については,子宮摘出例は摘出標本の病理所見で,子宮温存例は術中所見に基づいて行った。成績としては,術後診断に関しては穿通胎盤が3例，嵌入胎盤が4例，付着胎盤が1例であった。術式の内訳は胎盤剥離を行わないCesarean hysterectomyが6例，胎盤剥離を行った帝王切開が2例で，後者2例はいずれも子宮温存がなし得た。balloonカテーテルの挿入法は7例が大腿動脈へのSeldinger法，1例が大腿動脈cut down法であり，血流遮断時間は最短が11分間，最長90 分間で，balloonの拡張回数は全て1回であった。術中出血量に関しては胎盤剥離を行わない Cesarean hysterectomy 6 例では2835g～11800g であったが balloon による血流遮断中の出血量は1353g～3959g であった。 胎盤剥離を行い子宮温存がなし得た帝王切開 2 例の術中出血量はそれぞれ1556g，1580g であった。 術中 shock vital を呈した例はなく，術後特別な治療を要した合併症も全例で認めなかった。

結論として予防的大動脈balloon留置は，前置癒着胎盤例の出血リスクを軽減するための選択肢になり得るが,大量出血となる症例もあり，さらなる術式の工夫，合併症発生率の検討が今後の課題である。

5. 円錐切除後妊娠の流早産発生と子宮頸管顆粒球エラスターゼ値，組織学的絨毛羊膜炎との関連について（正本仁，屋宜久子， 新田 迅，金城忠嗣，青木陽一）

子宮円錐切除後妊娠は早産ハイリスクとされているが,早産機序に関して一定の見解がない。我々は円切での組織切除による頸管の感染防御の破綻が局所感染を介して流早産を起こすとの着想に至った。円錐切除後妊娠例の流早産と子宮頸管顆粒球エラスターゼ値,組織学的絨毛羊膜炎(組織的 CAM)の関連を調べ，炎症･感染の流早

産への関与について検討した。

2004年1月から2016年3月の期間に妊娠18週以降まで継続した単胎妊娠例のうち切迫流早産の診断で顆粒球エラスターゼ値が測定されていた 69 症例について後方視的に検討した。対象を円錐切除後妊娠で正期産となった群20例(円切正期産群),円錐切除後妊娠で流早産となった群15例(円切流早産群),円錐切除歴のない正期産群34例(円切なし正期産群)の3群に分けて比較した。その結果,妊娠18週～32週の頸管顆粒球エラスターゼ値は,円切正期産群が 3.4±2.7μg/ml，円切流早産群4.6±2.7μg/ml，円切なし正期産群2.2±2.4μg/mlで3群間に有意差を認め，円切流早産群で最も高値であった(p=0.0001)。円切流早産群で卵膜病理検査が行われた10例中7例に,Blanc分類Ⅱ度以上の組織的CAMを認めた。

今回の検討から円錐切除後妊娠例の早産リスク評価に妊娠 18～32 週の頸管顆粒球エラスターゼ値の測定が有用であることが示唆された。また円錐切除での頸管組織の欠損により生じた感染防御の破綻が局所感染を介して流早産を引き起こす可能性が示唆された。

6.先天異常児分娩例における産後うつ病自己評価の検討（大木悠司， 正本 仁， 新田 迅， 金城 忠嗣， 青木陽一）

産後うつ病には抑うつ気分，不安，焦燥，不眠がみられ，児への愛着障害や乳児虐待，自殺につながる可能性が指摘されており，近年その有病率の高さが指摘されている。産後うつ病のスクリーニング検査としてエジンバラ産後うつ病自己評価票（Edinburgh Postnatal Depression Scale:EPDS）が広く用いられている。当科で先天異常児を生児娩出した婦人における，産後1カ月後の EPDS スコアを評価して，EPDS 高スコアのリスク因子を検討した。

2015年3月から2018年5月までに当科で先天異常児を生児分娩した48婦人のうち産後1か月後のEPDSが9点以上であった症例は3例であった。3例ともに児に重度の後遺症を残すと考えられる症例であった。そのうち2例は出生前に診断がなされておらず，出生前に診断がなされた1例においても，診断されてから分娩までが5日間と極めて短かった。先天異常児分娩例のEPDS高スコアに関連するリスク因子としては児の予後不良，かつ出生前診断がなされていないこと，また出生前診断から分娩までの期間が短いことが考えられた。

7.初産婦経腟分娩時の疼痛・不安に対する音楽療法のランダム化比較試験（大木悠司， 正本 仁， 新田 迅， 金城 忠嗣， 青木陽一）

経腟分娩の経過において，妊婦，特に初産婦は分娩進行に伴い，陣痛による痛みや分娩に対する不安の増強を経験し，それは産婦と新生児の両者に悪影響を与える可能性がある。初産婦の約60%が極めて厳しい痛みを経験し，その約半数は鎮痛薬における痛みの軽減に満足していないと報告されている。分娩時の疼痛・不安の予防と制御に関して，多くの女性は薬剤や侵襲的な方法を回避したいと思っているため，音楽療法による疼痛管理は受け入れやすく，様々な疾患において研究されてきた。音楽療法の心理的効果は，心拍数や呼吸数および代謝を低下させるリラクリゼーションにある。また，ストレスホルモンを減少させ，バイタルサインを安定化することで身体所見を改善できるとされる。これまで分娩時の不安や痛みにおける音楽の影響を分析したいくつかの研究があり，音楽は不安を軽減し，分娩中に産婦の忍耐力を向上させることが報告されている。しかし，音楽が分娩時の疼痛緩和や不安軽減に有効か否か，充分な科学的根拠が乏しい。本研究は経腟分娩予定の単胎頭位の初産婦を対象とした，分娩時の疼痛・不安に対する音楽療法の効果を検証するランダム比較試験であり，分娩時の痛み・不安，血行動態，胎児・新生児パラメータ，さらに産後疼痛に対する音楽療法の効果を検討することを目的とした。現在まだ12症例程度のため引き続き研究を進めていく。

Ⅱ．未熟児･新生児学

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

近年，NICU では先天性横隔膜ヘルニアや新生児仮死，胎便吸引症候群などの重度呼吸循環不全症例に対してHFO,NO吸入療法などの呼吸補助療法が導入され,急性期予後が著しく改善してきた。当院ではさらにECMO（体外式膜型人工肺）を治療戦略に組み入れて重症例の救命を

可能としてきたが，呼吸循環の強力なサポートにもかかわらず急性腎不全，肝不全，代謝機能障害，敗血症，DIC等から改善せず，多臓器障害の末に死亡する症例が散見される。低酸素虚血と再灌流によって機能不全に陥った腎臓，肝臓，腸管，代謝機能などの“その他の多臓器”については，各臓器の自己回復能力に予後を任せているのが実情であり，ダメージ評価や適切な治療戦略について，新生児期の知見は乏しい。我々は重症呼吸循環不全症例について，ECMO に併用する臓器代替療法（人工透析，吸着療法など）の治療戦略や代謝栄養障害への適切なサポート方法について検討し，短期，中・長期的予後の更なる改善をめざしている。

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

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

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

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

Ⅲ．生殖内分泌学

1. 子宮内膜症患者における腹水マイクロバイオーム分布の解析（大石杉子，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一）

近年，無菌だと考えられていた腹水や子宮内膜に細菌叢が形成されることが明らかになったが，腹水中の細菌叢や子宮内膜細菌叢が健康に及ぼす影響についてはデータに乏しい。その原因として，腹腔内や子宮内は無菌であるという共通認識があり，細菌叢の測定が困難であったことが挙げられる。16S rRNA 検査では，菌の 16S rRNA 領域を増幅させ，次世代シーケンサーを用いて大量に配列解析を行うことで少量のサンプルでより正確に細菌叢を解析することが可能となっている。細菌を培養することなく微生物コミュニティーの分類（どのような細菌がそこにいるのか）と機能（細菌が何をしているのか）のプロファイルを提供することが可能である(Franzosa EA， et al. 2015)。

そこで本研究では，腹腔鏡手術を施行した子宮内膜症症例の腹水と卵巣嚢腫内容液，子宮内膜，腟分泌物を同時に採取し，採取した検体から 16S rRAN 解析を用いて，腹水細菌叢，卵巣嚢腫内容液細菌叢，子宮内膜細菌叢，腟内細菌叢を同定し，その細菌叢が子宮内膜症症例と非子宮内膜症症例との間で差異がみられるかということを明らかにしたいと考えた。子宮内膜症患者では腟から上行性に細菌叢を形成する場合もあると考えられており，腟，子宮内膜，腹腔内，嚢胞内容液の細菌叢に共通パターンが認識されると予測されるため，この一連の細菌叢を同時に解析することで細菌の上行性進展を証明できる可能性がある。またコントロール症例を同時に解析することで，子宮内膜症に特有の細菌叢の情報を得られると考える。これまで無菌と考えられていた腹水細菌叢や子宮内膜細菌叢を明らかにし，この細菌叢の分類と機能のプロファイルを同定し，特有の細菌叢が子宮内膜症の発症リスクを増大させる可能性を探索することの意義は非常に大きく，今後の子宮内膜症症例の治療方法探索の一助となる可能性がある。

2. 不妊症患者における女性生殖器マイクロバイオーム分布の解析（宮城真帆，銘苅桂子，宜保敬

也，長田千夏，大石杉子，赤嶺こずえ，青木陽一）

形態的に異常のない子宮に良好胚を移植しても妊娠率は100％ではない。また，良好胚を複数回移植しても妊娠しない原因不明・難治性の不妊症例も存在する。子宮側の不妊原因は超音波や子宮鏡による子宮の形態的な評価を行うが，形態的には全く問題ない子宮に良好胚を移植しても妊娠しない症例の原因は何か。その原因の一つとして，慢性子宮内膜炎の関与が示唆されているが，子宮内腔の細菌培養はスワブによる培養検査では検体量不十分で正確な診断が難しく，どのような菌が原因菌であるのかは未だわかっていない。一方で，ヒトの胚発生，着床には，炎症性サイトカインの関与が多数報告されている。このような背景から，子宮内膜の細菌叢の乱れや障害は，炎症性サイトカインの乱れを生じ，胚の着床，妊娠，流産率，生児獲得率に影響を及ぼす可能性があるのではないかと考えた。子宮内膜細菌叢の存在やそれが生殖に及ぼす影響に関する研究は非常に乏しい。その原因として，子宮内膜は無菌であるという共通認識があったこと，内膜細菌叢の測定方法が困難であったことがあげられる。本研究では，IVF を施行した女性の移植前の内膜から，16S rRNA 検査を用いて内膜細菌叢を同定し，子宮内膜細菌叢の違いが，その後の妊娠予後に影響するのかを解析することを目的とする。16S rRNA 検査では，菌の 16S rRNA 領域を増幅させ，次世代シーケンサーを用いて大量に配列解析を行うことで少量のサンプルでより正確に細菌叢を解析することが可能となっている。そもそも無菌と考えられていた子宮内膜細菌叢を明らかにし，子宮内膜細菌叢が生殖に及ぼす影響を解明することの意義は非常に大きいと考える。

3. 肥満は血清 AMH に影響するのか？(赤嶺こずえ，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，宮城真帆，青木陽一)

肥満女性では IVF 治療成績が低下することが知られているが,原因として卵胞内のホルモン合成や代謝の変化,炎症，酸化ストレス反応の上昇，肥満女性特有の代謝の変化（インスリン，レプチンなど）が胞発育や黄体機能，初期の胚発育，絨毛機能，内膜受容能に影響するのではないかと推測されている。そこで，肥満による卵巣予備能への影響もあるのではないかと仮説をたて，卵巣予備能の指標として AMH を用い，肥満が AMH に与える影響を調べることを目的とした。挙児希望にて当院初診となり AMH 測定を行った患者 208 例（PCOS 患者は除外）を対象とし，診療録を後方視的検討した。評価項目として，BMI と AMH の関係,AMH に影響を与える因子の抽出を行った。統計学的方法は pearson の相関係数，重回帰分析を用いた。対象 208 例の AMH の平均値は 2.49ng/ml，AMH 測定時の年齢は 36.9 歳であった。BMI 25 以上の肥満は 20.8％で，全国平均に比較し肥満率は同等であった。喫煙者は 10.6％，20g 以上の飲酒を 11.5％に認め，全国平均よりやや高い傾向にあった。BMI と AMH の相関を調べたところ関連を認めなかった（r=0.02， p= 0.77)。次に，BMI ごとに，やせ，標準，肥満の 3 群に分けて，年齢調整後の AMH の平均値を比較したが有意差はなく，BMI と AMH に関連を認めなかった(p=0.39)。最後に，AMH に影響を与える因子を抽出するため，年齢，BMI，喫煙，飲酒，卵巣手術の既往の項目で多変量解析を行うと，年齢のみが AMH に影響をあたえる独立した因子となり，BMI は関連を認めなかった。肥満は血清 AMH 値に影響を与えないことが示唆された。

4. 甲状腺機能低下症を有する症例における体外受精・胚移植の治療成績と周産期予後（平敷千晶，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一）

妊婦における TSH 上限は 2.5μIU/mL とされているが，不妊治療症例の甲状腺機能の最適な治療目標は明らかでない。甲状腺機能低下症を適切に治療して IVF を施行した場合の治療成績を明らかにする。

【方法】2009 年 1 月から 2015 年 12 月までの期間，当科で初回の IVF-ET を施行した 343 症例を対象とし後方視的検討を行った。初診時に甲状腺機能をスクリーニングし，甲状腺機能低下症を有する場合は専門医による診察および甲状腺自己抗体が測定され必要に応じて LT4 治療が開始された。甲状腺機能が正常化(TSH<4.2μIU/mL)した時点で IVF-ET を施行した。また，甲状腺機能低下症例の不妊治療開始時 TSH 値を≧2.5μIU/mL と<2.5μIU/mL に分けた場合，甲状腺自己抗体の有無による治療成績を比較した。対象 343 症例のうち甲状腺機能正常は 310 症例，甲状腺機能低下症を認めたのは 33 症例であった。甲

状腺機能低下症のうち 20 症例は IVF-ET 開始時点で TSH<2.5μIU/mL，13 症例は TSH≧2.5μIU/mL であった。甲状腺機能正常群，TSH<2.5 群，TSH≧2.5 群の 3 群に分類し患者背景を比較すると，年齢，BMI，経妊回数，不妊期間，不妊因子，AMH，FSH 基礎値は同等であった。初診時 TSH はそれぞれ 1.7±0.9，4.3±3.4，5.3±5.8 と有意に甲状腺機能正常群で低値(p<0.0001)，初診時 FT4 は 1.2±0.2，1.13±0.3，1.09±0.2 と有意に甲状腺機能正常群で高値であった(p=0.0101)。甲状腺機能低下症例では甲状腺機能正常化までの期間は TSH<2.5 群と TSH≧2.5 群で同等であったが(1.5±2.2 vs. 2±3.2)，甲状腺機能正常化に要した LT4 投与量は 43.8±29.8 vs. 0±18 と有意に TSH<2.5 群で多かった(p<0.01)。治療成績について，調節卵巣刺激法，受精方法，採卵前 E_2 値，採卵数，受精卵数，良好胚数，胚盤胞移植率，融解胚移植率，臨床的妊娠率，生児獲得率，流産率，周産期合併症，児の出生体重と合併症に関して有意差は認めなかった。

次に甲状腺機能低下症 33 症例において甲状腺自己抗体の有無により 2 群に分類し治療成績，周産期予後を比較した。甲状腺自己抗体陽性群(n=15)，陰性群(n=18)の治療成績，周産期予後は同等であった。甲状腺機能低下症を有する場合も，適切な治療により甲状腺機能が正常化した時点で IVF-ET を施行すれば，TSH の治療目標値や甲状腺自己抗体の有無に関わらず治療成績と周産期予後は良好であった。

5.子宮頸がんに対する腹腔鏡下準広汎子宮全摘手術におけるガットクランパーの効果と安全性（銘苅桂子，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，久高 亘，青木陽一）

子宮頸癌に対する腹腔鏡手術は，開腹手術を比較し周術期の合併症は減少し，腫瘍学的予後（癌の治癒率）は変わらないと多くの論文で報告されてきた。当科では，子宮頸癌 IA1，IA2 期，腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 IB1 期に対しては，広汎子宮全摘術と単純子宮全摘術の中間的な術式である，腹腔鏡下準広汎子宮全摘出術を適応としてきた。骨盤内臓神経のほとんどが温存されるため，術後の神経因性膀胱は起きていない。ところが，2018 年 11 月に米国のグループから報告された開腹手術と腹腔鏡下・ロボット支援下での低侵襲広汎子宮全摘出術の予後に関する大規模第三相比較試験（LACC トライアル）の結果は，①低侵襲アプローチの無病生存率，全生存率は開腹手術よりも劣っていた(観察期間の中央値 2.5 年(0-6.3 年)，②低侵襲アプローチは骨盤内再発がより多かった，というものであった。その原因として，子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布されている可能性が考えられた。現時点では，子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布させない手技は確立していない。以上より，腹腔鏡下準広汎子宮全摘術における子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布させない工夫が求められている。腹腔鏡手術用腸管結紮器ガットクランパー®（神戸バイオメディクス株式会社）は，腹腔鏡下直腸低位前方切除術の際に，直腸を挟鉗し，直腸の腫瘍の腹腔内散布・暴露を防ぐものである。子宮頸部には子宮頸がんが腫瘤を形成しており，ガットクランパーで膣を挟鉗することで，子宮頸部腫瘍の腹腔内散布・暴露を防ぐことができる可能性がある。直腸と膣は大きさや厚みが似ており，ガットクランパーを装着することは容易であると考えられ，大きな有害事象を引き起こす可能性が低いと考えられる。本研究では，膣切断の前にガットクランパー®を膣管に装着し，腫瘤の骨盤内撒布・暴露に対する予防効果とその安全性を評価する。

6.Artifical Shrinkage を用いた凍結融解単一胚盤胞移植成績について（宜保敬也，銘苅桂子，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一）

拡張期胚盤胞の凍結による変性防止を目的に，胞胚腔内の水分を除去し氷晶形成を防ぐ Artifical Shrinkage(人工的胞胚腔収縮処理：以下 AS)を行うことがある。当院で施行した AS について臨床成績の検討を行った。2014 年 12 月から 2017 年 12 月に凍結融解単一胚盤胞移植を行った 287 周期を対象とし，AS を用いて凍結融解単一胚盤胞移植を行った 107 周期(AS 群：2016 年 6 月～2017 年 12 月)，AS を用いていない 180 周期(NAS 群)について以下の検討を行った。AS 処理および凍結には Sucrose 溶液を使用し，cryotop 法による Vitrification を行った。[検討 1]全ての周期における臨床的妊娠率及び流産率，[検討 2]単一拡張良好胚盤胞移植周期(Gardner 分類４BB 以上）における臨床的妊娠率及び流

産率，[検討 3]単一拡張良好胚盤胞移植周期における ET キャンセル周期，の 3 つの検討項目で臨床妊娠率および流産率を比較した。AS 群および NAS 群の患者年齢は 37.8±4.1 歳 vs 37.3±3.7 歳，移植時子宮内膜厚は 10.7±1.9mm vs 10.5±1.8mm，その他患者背景に有意差はみられなかった。検討項目別の AS 群および NAS 群の臨床妊娠率，流産率は以下の通りである。[検討 1]すべての周期：臨床妊娠率 43.9% vs 37.8%(p=0.17)，流産率 14.9% vs 17.6%(p=0.61)。[検討 2]単一拡張良好胚盤胞移植周期：臨床妊娠率 52.8% vs 47.4%(p=0.39)，流産率 13.2% vs 16.2%(p=0.16)。[検討 3]単一拡張良好胚盤胞移植周期における ET キャンセル率：2.8% vs 6.4%(p=0.02)であった。AS を施行することで ET キャンセル率を有意に低下させた。また，有意差は得られなかったものの，AS 非施行群よりも AS 施行群において臨床成績が良好である傾向を認めた。単一拡張良好胚盤胞凍結前の AS は有用であることが示唆された。

7. 早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の治療成績（赤嶺こずえ，銘苅桂子，大石杉子，宮城真帆， 久高 亘，青木陽一）

子宮体癌 IA 期（類内膜腺癌 G1）の術前診断で腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術を受けた症例の，治療成績，安全性を検討することを目的とした。腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術は，2014 年 6 月に当院倫理委員会の承認を受け，2014 年 11 月に実施医療施設の認可を受け導入した。子宮体癌 IA 期（類内膜腺癌 G1）と診断され同手術を受けた症例のうち，導入初期（2014 年 6 月～2016 年 12 月：27 例）と現在（2017 年 1 月から 12 月：19 例）の診療録を後方視的に検討した。導入初期は婦人科腫瘍専門医のもと内視鏡技術認定医が固定で手術を行ったが，現在は内視鏡技術認定医のもとで技術認定を目指す複数の婦人科腫瘍専攻医が執刀している。腹腔鏡手術の治療的，技術的妥当性については，腫瘍・内視鏡両チーム合同で議論し適応を判断している。導入初期と現在で，年齢，BMI の平均値は 58 vs. 60 歳，25 vs. 27 kg/m2 と初期に比べ現在では BMI が高いより難度の高い症例にも施行していた。両群間で，術中出血量 200 vs. 115 g，手術時間 264 vs. 251 分，摘出リンパ節数 9.1 vs. 7.2 個と有意差なく，リンパ節転移や再発も認めなかった。合併症は，導入初期で，助手の視野外での鉗子操作が原因の小腸穿孔 1 例と，ヘパリン使用症例の術後出血 1 例を認めたが，現在では腟断端感染 3 例のみで，初期に比較すると重篤な合併症が少なかった。腹腔鏡下悪性腫瘍手術は，現時点で再発はなく，重篤な合併症も減少し，安全に施行できていると考える。治療成績を維持し安全性を確保しながら手術を行うために，婦人科腫瘍医，内視鏡技術認定医の連携が必要であり，チーム全体で内視鏡手術に対してのリスクを共有することが重要である。

8. 多価不飽和脂肪酸がヒト卵子の受精･胚発生能に及ぼす影響について（銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一）

わが国の社会では，晩婚化により初産年齢が高齢化の一途をたどっており，波及的な影響として望むときに子供に恵まれず，不妊治療を要するカップルが急増している。不妊治療における体外受精の実施件数も増加しており，その結果として H22 年では総出生児数に占める体外受精出生児数の割合が 2.7%となるなど，こちらも増加の一途をたどっている。体外受精･胚移植(In vitro fertilization- Embryo transfer; IVF-ET)では顕微操作など技術の発展が著しいものの，最終的な妊娠成功には卵子や精子の質が重要であり，最近になって体外受精･胚移植における胚の質には食生活や生活習慣が影響を及ぼすとの報告がなされている(Braga et al. 2015 Reprod Biomed Online 31)。食生活をはじめとする生活習慣が妊娠や胚の質に及ぼす影響については社会的な関心が高まっているものの，どの様な因子がどの程度，妊娠成功や胚の質に実際に関わっているかは明らかではなく，科学的な根拠に基づく詳細な解析が求められていた。卵子と顆粒膜細胞の細胞膜には豊富な脂肪酸が存在し，卵子の核成熟から胚発育までのエネルギー源として利用される。必須脂肪酸であるα-リノレン酸は卵子の核成熟に関連しているという報告がある(Kim JY, et.al. 2001)。ヒトの IVF-ET においては，n-3 系不飽和脂肪酸を多く摂取することと良好胚の獲得に相関があるとの報告や(Fatina H et al. 2011)，リノール酸は受精率と正の相関を，アラキドン酸は負の相関を認めた(Shaaker et al. 2013)との報告がある。しかしながら，国内外を通しても不妊と生殖に関する研究は少なく，今回の研究テーマである卵胞液や血液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質，胚発生能，妊娠成立との関連については明らかになっていない。本研究では，IVF-ET 施行例の血中脂

肪酸濃度と卵胞液内脂肪酸濃度を測定した。血中脂肪酸濃度と卵胞液内濃度は相関を示した。卵胞液中の n-3 多価不飽和脂肪酸/n-6 多価不飽和脂肪酸比は受精率と正の相関を示し，EPA や DHA を含む魚類の摂食が受精に関連することが示唆された。しかしながら，それら脂肪酸がどのような形で存在しどのように代謝されているのかはまだ不明である。今後の研究課題としては， 受精に関わる脂肪酸の同定と代謝，受精以降の胚発生における脂肪酸の役割について明らかにする。まず，血液中と卵胞液中の脂肪酸と卵子の質，受精率の関連を検討し，受精に関わる脂肪酸を同定する。次に，同定した脂肪酸の血中，卵胞液中の代謝を明らかにする。さらに，同定した脂肪酸の IVF-ET 実施者への経口投与(臨床研究)により卵子の質や受精率の向上や胚の質の向上が得られるかどうかについて明らかにする。

9.不良胚移植後妊娠の妊娠予後(赤嶺こずえ，銘苅桂子，大石杉子，宮城真帆，新田 迅，知念行子，金城忠嗣，平敷千晶，正本 仁，青木陽一)

体外受精の成績は向上してきたが，加齢や卵巣機能低下など，難治性不妊症と呼ばれる患者に対しての成績は，いまだ低い状態である。このような症例の多くは，排卵誘発剤に対しての反応が極端に悪いため，1 回の採卵で得られる受精卵の個数は少なく，1 個も得られない周期も少なくない。貴重な受精卵が形態学的不良胚のみであった場合，移植後の流産，周産期予後に関して不安を訴える患者も多く，移植すべきか苦慮することがある。良好胚に比べると，不良胚の移植周期あたりの臨床的妊娠率，生児獲得率が低いことは，これまで多くの文献で報告されているが，不良胚移植後の妊娠転帰に関してはまだ不明な点が多い。良好胚移植後妊娠と不良胚移植後妊娠を比較し，不良胚移植後妊娠の妊娠予後を明らかにする。方法は，2008 年 1 月から 2014 年 12 月の期間，当院で胚移植を施行した 802 周期のうち，良好胚のみを移植した周期(G 群；n=338)と不良胚のみを移植した周期(P 群；n=365)の妊娠転帰と周産期予後を比較した。良好胚は，初期胚は Veeck 分類 Grade2 以上，胚盤胞は Gardner 分類 3BB 以上とし，それ以外を不良胚とした。胎嚢が確認できた場合を 臨床的妊娠と定義した。移植周期あたりの G， P 群の臨床的妊娠率は 37.6 vs. 15.6 % (p<0.0001)， 生児獲得率は 25.7 vs. 7.7% (p<0.0001)で， G 群が有意に高率であった。臨床的妊娠あたりの G，P 群の生児獲得率は 68.5 vs. 49.1 % (p=0.013)と G 群で有意に高く，流産率は 26 vs. 40.4% (p=0.053)で有意差はないものの，P 群で高率であった。生児獲得した症例のうち，単胎で妊娠転帰の詳細が得られた症例（G 群；n=80， P 群；n=25）で，出生体重，出生週数，分娩方法，SAG，LGA，preterm PROM，早産率，低出生体重率，巨大児，臍帯動脈血 pH＜7.20，奇形率の項目で周産期予後を比較すると，いずれの項目も 2 群間に有意差はなく，周産期予後は同等であった。結論として，不良胚移植は，臨床的妊娠後の生児獲得率が低く，流産が高率であったが，生児獲得例の周産期予後は良好胚と同等である。

10.若年がん患者に対する精子凍結保存の現状について(宜保敬也，銘苅桂子，長田千夏，宮城真帆，大石杉子，浦添千晶，赤嶺こずえ，青木陽一)

当院での妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の現状を解析し，課題を明らかにする。対象は，1998 年 2 月～2018 年 10 月に精子凍結を希望し，当科のがんと生殖医療カウンセリング外来を受診した 93 例。精子凍結前に日本産科婦人科学会の見解に基づき文書による説明と同意を得た。また，精子凍結は精液所見に応じて 1～4 本，精液所見不良時は複数回の採精を依頼した。セラムチューブを用いて，簡易液体窒素蒸気法で凍結した。受診した 93 例のうち，精子凍結実施症例は 79 例であった。沖縄がんと生殖医療ネットワーク構築を開始した 2014 年 7 月以降，60 例が受診し 46 例に凍結を実施した。精液所見不良または採精困難にて凍結ができなかったものが 11 例，カウンセリングのみが 3 例であった。また，化学療法前の凍結が 77 例，化学療法後の凍結が 2 名であった。凍結時年齢は，平均 30.2±9.2 歳（15～52 歳）で，20 代(39.2%)が最も多かった。疾患の内訳は，精巣腫瘍 30 例(38.0%)，悪性リンパ腫 15 例(19.0%)，急性白血病 12 例(15.2%)，その他 17 例(21.5%)であった。乏精子症を 42 例(53.2%)に認め，うち精巣腫瘍患者が 22 例(27.8%)。射出精液中に精子を確認できず Onco-TESE を施行した 2 例のうち，1 例で凍結が可能であった。12 例 17 周期で凍結精子を用いて IVF-ICSI を施行。13 周期(76.5%)で受精卵獲得，12 周期で妊娠成立，9 周期(69.2%)で生児獲得または継続中である。受精卵を得られなかった 2 例 4 周

期は，融解後に運動精子を認めないものであった。一方で，治療後自然妊娠をした，更新希望なし，または本人が亡くなられている，などの理由で破棄希望が 5 例，凍結保管後の未更新が 9 例(11.4%)であった。融解後の運動精子を認めた場合は，生児獲得率は高く，妊孕性温存目的の精子凍結は有用であると考えられる。しかしながら，がん治療前であっても精液所見が不良である頻度は高い。凍結-融解後に精子の運動性を認めず，受精卵が得られないというリスクを説明しておく必要がある。

11. ホモシステインがヒト卵子の受精･胚発生能に及ぼす影響について（赤嶺こずえ，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，平敷千晶，杉山 仁，青木陽一）

ホモシステイン(Hcy)はメチオニンの代謝過程で生成されるアミノ酸であり，精子数や運動率の減少，卵の質の低下など，生殖に及ぼす有害作用が報告されている。Hcy 代謝に必要な補酵素(VB12，葉酸)の摂取不足が Hcy 上昇の一因と言われているが，食生活と不妊との関連に関する情報はほとんどない。本研究の目的は，FFQ 摂食アンケートでビタミン摂取量(VB12，葉酸)を算出し，血清や卵胞液中の Hcy，VB12，葉酸濃度との相関を評価し，ホモシステインがヒト卵子の受精･胚発生能に及ぼす影響を明らかにすることである。当科にて IVF を施行した 10 例を対象とし，過去 1 年間の標準摂食量を food frequency questionnaire (FFQ)により聴取し，VB12，葉酸の摂取量と血清濃度との相関を評価した。また，血清と卵胞液中の葉酸，VB12，Hcy 濃度の相関を評価した。統計はピアソンの相関分析を用いて行った。10 例の平均年齢は 36.2±4，平均 BMI は 21.7±3.2 あった。摂取 VB12 平均値は 4.4±1.5μg/mL，葉酸平均値は 229±61μg/mL であった。血清濃度は，VB12 平均値 381±162 pg/mL，葉酸平均値 13.2±7.3 ng/mL，Hcy 平均値 5.7±1.7 nmol/mL で，摂取量と血清量との相関は認めなかった。卵胞液中濃度は，VB12 平均値 295±108 pg/mL，葉酸平均値 17.7±9.9 ng/mL，Hcy 平均値 4.7±1.3 nmol/mL で，血清濃度とそれぞれ強い相関を認めた(VB12，r^2=0.66，葉酸，r^2=0.89，Hcy，r^2=0.73)。結論として，FFQ より算出された葉酸，VB12 摂取量と血清濃度には相関を認めなかったが，血清と卵胞液中の濃度には相関が認められた。今後は症例数を増やし，卵の質および妊娠率との関連を追跡し，食生活と不妊症との関連に関して解明していきたい。

12. 深部子宮内膜症を有する不妊症例に対する腹腔鏡手術（銘苅桂子，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一）

不妊治療目的に腹腔鏡下子宮内膜除去術を施行した症例において，深部子宮内膜症を有した症例の周術期合併症と妊娠率を調査した。2013 年 1 月から 2016 年 8 月の期間に，不妊治療目的に子宮内膜症除去術を施行した際に深部子宮内膜症を認め，術後観察期間が 6 か月以上の 13 例を対象とした。深部子宮内膜症切除は，直腸側腔を展開して尿管を剥離し，腸管を剥離してダグラス窩を解放し内膜症組織と思われる結合組織を切除した。r-ASRM 分類，Endometriosis Fertility Index(EFI)で分類し，子宮内膜症の重症度と妊娠との関連を調査した。子宮内膜症性嚢胞は両側性が 12 例，片側性が 1 例，全例に卵巣嚢腫核出術と付属器周囲癒着剥離術，深部内膜症切除術を施行した。r-ASRM 分類は全例 IV 期，score 値の中央値は 85.2 点（52～122 点）と高く，EFI 中央値は 3.3 点（1～6 点）と低かった。腸管や尿管損傷などの周術期合併症は認めなかった。7 例（58.3%）に妊娠成立し 6 例が生児獲得した。妊娠例(n=7)と非妊娠例(n=6)を比較すると，平均年齢（33.9 vs. 32.9 歳），不妊期間（4.3 vs. 3.8 年），AMH 値（1.73 vs 2.56），r-ASRM score（85.3 vs. 85 点），EFI（3.3 vs 4 点）に有意差を認めなかった。IVF は妊娠例の 6 例（86%），非妊娠例の 2 例（33%）に施行され，平均採卵数は有意に妊娠例で多かった（5.7 vs 3 個，p = 0.04）。また術後不妊治療期間は非妊娠例で有意に長く（10.1 vs 21.3 ヶ月，p = 0.005），妊娠例では早期に IVF を施行し妊娠している一方で，非妊娠例は一般不妊治療で治療が長期化していた。不妊治療目的に深部内膜症手術を施行した症例において，妊娠例と非妊娠例の子宮内膜症重症度に大きな差はないが，IVF を早期に施行し多くの胚を得られた症例が妊娠例に多く認めた。挙児希望症例においては深部宮内膜を外科的に切除できたとしても積極的な IVF の導入が必要である。

13. 当院における日本人患者と外国人患者の IVF 治療成績について（長田千夏，銘苅桂子，宜保敬也，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木　陽一）

当院は近隣に国外の基地が存在することもあり外国人患者を受け入れている。日本人患者（Jp 群）と外国人患者（Fp 群）の IVF 治療成績を比較しその違いついて明らかにする。2012 年から 2016 年の期間に IVF を施行した Fp 群 40 例，採卵 41 周期，移植 69 周期，Jp 群 462 例，採卵 868 周期，移植 820 周期を対象とし IVF 治療成績を検討した。統計は χ^2 検定及び t 検定で行い，$P < 0.05$ を有意差ありとした。Fp 群 vs Jp 群における採卵周期の年齢，不妊期間，AMH 値，採卵数の平均はそれぞれ 34.3 歳 vs 39.1 歳（ $p < 0.01$ ），3.6 年 vs 3.7 年（ $p = 0.58$ ），4.7. ng/ml vs 2.1ng/ml （ $p < 0.01$ ），10.6 個 vs 6.3 個（ $p < 0.01$ ）であり，不妊期間以外で有意差を認めた。同様に移植周期での年齢，不妊期間，AMH 値の平均はそれぞれ 33.8 歳 vs 38.6 歳（ $p < 0.01$ ），3.4 年 vs 3.6 年（$p < 0.01$），6.4 ng/ml vs 2.7 ng/ml（$p = 0.02$ ），平均 IVF 回数は 1.3 回 vs 4.0 回（ $p < 0.01$ ）で有意差を認めた。Fp 群と Jp 群の不妊原因は子宮内膜症 5.7% vs 8%（ $p = 0.63$）男性因子 28.6% vs 42.1%（ $p = 0.12$）受精障害 0% vs 12.2%（ $p = 0.03$, ），卵管因子 45.7% vs 28.5%（ $p = 0.03$），原因不明不妊 28.6% vs 9.4%（ $p < 0.01$ ），卵巣機能低下 2.9% vs 38.8%（ $p < 0.01$ ），男性因子と原因不明不妊の両方 10.0% vs 0%（ $p < 0.01$），男性因子と子宮内膜症以外で有意差を認めた。Fp 群 vs Jp 群の移植あたり妊娠率は 36.2%（ 25 / 69 周期）vs 24.8%（ 203 / 820 周期），$p = 0.03$，症例あたり妊娠率は 54.3%（ 19 / 34 例 ）vs. 46.6%（ 170 / 365 例 ），$p = 0.30$，両群の臨床妊娠群の平均移植回数は 2.4 回 vs 4.5 回（ $p < 0.01$ ），移植あたりの妊娠率と両群の臨床妊娠群の平均移植回数で有意差を認めた。当院を受診する外国人女性は日本人女性よりも有意に若く，卵管因子や原因不明で IVF を施行する頻度が高い。逆に卵巣機能低下の頻度は有意に低く，日本人女性に比較して少ない移植回数で妊娠に至る。以上より外国人女性の臨床成績は，早い時期に不妊治療を開始する利点を示していると考えられる。

14. 若年 AMH 低値症例の IVF 治療における生児獲得転帰（宮城真帆，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，浦添千晶，赤嶺こずえ，青木陽一）

Anti-Mullerian hormone（AMH）は卵巣予備能を表し，IVF 転機の予知に利用される。しかしながら若年の AMH 低値症例は，生児獲得の予知が困難であるとされる。当科における若年 AMH 低値症例の生児獲得率を明らかにすることを目的とした。

方法：2015 年 1 月～2017 年 12 月，当科で初回採卵時に AMH を測定した 25 歳～42 歳の不妊症患者 296 人，1077 周期を対象とし，25～38 歳を young group，39～42 歳を older group とし，AMH <1.0ng/mL と≧1.0ng/mL で IVF 転帰を比較した。 yung group の AMH <1.0ng/mL（young low group）と AMH ≧1.0ng/mL（young normal group）の平均採卵数は 2.8 個 vs. 11.5 個(p=0.0001)，と young normal group で有意に採卵数が多いものの，症例あたり累積妊娠率はそれぞれ 50% vs. 65.9%，累積生児獲得率は 39.3% vs. 50%であり，有意差を認めなかった。Older group の AMH <1.0ng/mL（older low group）と AMH ≧1.0ng/mL（older normal group）の平均採卵数は 1.96 個 vs. 6.83 個（p=0.0001），症例あたり累積妊娠率は 14.6% vs. 19.8%（p=0.0038），累積生児獲得率は 6.3% vs. 20.8%（p=0.029）であり，いずれも normal group で有意に良好な成績であった。 young low group の妊娠例と非妊娠例の比較では，胚盤胞移植率が 63.6% vs. 11.8%（p=0.010）と有意に高く，生児獲得にいたるまでの採卵回数は有意に多かった。 結論として若年の AMH 低値症例は，採卵回数は増えるものの，胚盤胞移植が可能な症例で生児獲得の可能性がある。

15. 当科における造血器悪性腫瘍症例に対する妊孕性温存療法の現状と課題（銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一）

当科で施行した造血器悪性腫瘍症例に対するがんと生殖に関するカウンセリングと妊孕性温存療法の現状を調査し，課題を抽出する。2013 年 5 月～2018 年 12 月の期間，妊孕性温存についてカウンセリングを施行した 53 例のうち，造血器悪性腫瘍女性 15 例について後方視的に調査した。排卵誘発方法は患者の卵巣機能に応じて選択し，卵子・胚凍結は Vitrification 法で行った。造血器悪性腫瘍 15 例の内訳は，悪性リンパ腫 10 例，急性骨髄性白血病 3 例，慢性骨髄性白血病 1 例，キャッスル病 1 例，5 例は既に化学療法が施行されていた。卵子凍結についてカウンセリングを行った 8 例中，採卵を施行したものは 3 例であり，年齢はそれぞれ 16，25，26 歳，2 例はす

でに化学療法が開始され,AMH 値は 0.59,0.68,2.34ng/ml と低値であり，凍結 MII 卵子は 4，12，13 個であった。胚凍結についてカウンセリングを行った 6 例中 3 例が採卵を行い，年齢はそれぞれ 26，28，30 歳，AMH は 0.99，5.48，5.67ng/ml ，2 例は悪性腫瘍診断時妊娠初期であったため，流産手術を施行後に排卵誘発を行った。採卵数はそれぞれ 8，8，18 個，凍結胚数は初期胚 3 個，胚盤胞がそれぞれ 4，5 個であった。月経中に排卵誘発開始を 4 例，ランダムスタートを 3 例に施行し，カウンセリング開始から採卵までの期間の中央値はそれぞれ 37 vs 15 日であり，採卵数は 7.5 vs13 個，ランダムスタートにおいて採卵数の低下を認めずに有意に期間を短縮することができた。結論として，造血悪性腫瘍症例はすでに化学療法施行されている症例が多く，治療前の早急なカウンセリングが求められる。ランダムスタートにより採卵までの期間を短縮することで，治療開始前に時間的余裕のない症例でも採卵の適応を広げられる可能性がある。

16.凍結融解胚移植黄体補充についての検討～天然型プロゲステロン経腟投与とクロルマジノン酢酸エステル経口投与の治療成績の比較～（大石杉子，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一）

2015 年 3 月～2015 年 12 月の期間に天然型プロゲステロン腟錠を使用し凍結融解胚移植を行った 191 周期(V 群)と 2014 年 1 月～2015 年 5 月の期間にクロルマジノン酢酸エステル錠を用いて凍結融解胚移植を施行した 263 周期(O 群)を対象とし，患者背景と臨床成績について後方視的に検討した。全症例の平均年齢は 38.4±0.2 歳，AMH 値(p = 0.99)，FSH 基礎値(p = 0.89)，胚移植数(p = 0.47)などに有意差はなかった。V 群と O 群において臨床妊娠率(22.0% vs 26.6% ； p = 0.27)，着床率(20.1% vs 20.7% ； p = 0.92)，流産率(33.3% vs 28.6% ； p = 0.67)に有意差はなかった。出生児の先天異常は V 群で 1 例，O 群で 2 例であり，両群で有意差はなかった(p = 1.00)。V 群での移植時黄体ホルモン値は 13.4±0.5 ng/ml であり，臨床妊娠群と非妊娠群で有意差はなかった （p = 0.16)。凍結融解胚移植における黄体補充において，天然型プロゲステロン経腟投与とクロルマジノン酢酸エステル経口投与では治療成績，出生児の先天異常について有意差はみられず，同等の効果があることが示唆された。また，天然型プロゲステロン投与周期における胚移植日の P 値は妊娠成績に関連しないと考えられた。

B. 研究業績

原著

OI18001: Akamine K, Mekaru K, Gibo K, Nagata C, Oishi S, Miyagi M, Heshiki T, Kinjo T, Masamoto H, Aoki Y. Comparetive study of obstetric and neonatal outcomes of live births between poor- and good-quality embryo transfers. Reprod Med Biol 17: 188-194, 2018. (A)

OI18002: Iraha Y, Okada M, Toguchi M, Azama K, Mekaru K, Kinjo T, Kudaka W, Aoki Y, Aoyama H, Matsuzaki A, Murayama S. Multimodality imaging in secondary postpartum or postabortion hemorrhage: retained products of conception and related conditions. Jpn J Radiol 36(1): 12-22, doi: 10.1007/s11604-017-0687-y. 2018.

OD18001: 仲田みゆき，屋宜久子，塚本知紗子，知念行子，新田 迅，金城忠嗣，正本仁，青木陽一: 妊娠中または産後 1 か月以内に悪性腫瘍と診断された症例の臨床病理学的検討. 沖縄産科婦人科学会誌 40: 5-10, 2018. (B)

OD18002: 真喜屋智子，吉田朝秀，大庭千明，上原朋子，仲宗根一彦，伊佐真之，木里頼子，泉絢子，小濱守安：地域の現状に合わせたパリビズマブ投与．日児誌 122：1692-1699，2018. (B)

OD18003: 大石杉子，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一：凍結融解胚移植における黄体補充についての検討　天然型プロゲステロン経腟投与とクロルマジノン酢酸エステル経口投与の治療成績の比較．日本受精着床学会雑誌 35(1)：55-60，2018.

症例報告

CI18001: Kozaki M, Iraha Y, Masamoto H, Nitta H, Chinen Y, Kinjo T, Makaru K, Aoki Y. Fetal congenital peripheral bronchial atresia diagnosed by magnetic resonance imaging:Two case reports. AJP Rep 8: e201-e205.doi:10.1055/s-0038-1673620.Epub2018, 2018. (A)

CI18002: Yagi H, Kinjo Y, Chinen Y, Nitta H, Kinjo T, Mekaru K, Masamoto H, Goya H, Yoshida T, Sanabe N, Aoki Y. A case of intrathoracic gastric duplication cyst detected on prenatal ultrasound examination. Case Rep Obstet Gynecol 2018:5346920.doi:10.1155/2018/5346920.eCollection 2018, 2018. (A)

CI18003: Kinjo Y, Masamoto H, Nitta H, Kinjo T, Tamaki T, Yoshimi N, Aoki Y. Fetal Sirenomelia associated with an abdominal cyst originating from a saccular cloaca. Case Rep Obstet Gynecol 2018: 7513287.doi:10.1155/2018/7513287. eCollection 2018, 2018. (A)

CD18001: 古波蔵美幸，金城忠嗣，木全奈津子，金嶺ちひろ，屋良奈七，比村美代子，新田 迅，正本 仁，青木陽一：胎児発育不全を伴い死産となった巨大絨毛膜下血腫(Breus'mole)の１例．沖縄産科婦人科学会誌 40：49-53，2018. (B)

CD18002: 安木大地，呉屋英樹，飯田展弘，吉田朝秀：Mid-aortic syndrome により難治性高血圧を合併した超低出生体重児の一例．周産期新生児誌 54：1083-1087，2018. (B)

国際学会発表

PI18001: Heshiki C, Mekaru K, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y. Treatment outcome of In Vitro Fertilization-Embryo transfer in patients who have treated abnormal thyroid function. 70th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. May 10-13, 2018. Sendai, Japan.

PI18002: Mekaru K, Miyagi M, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Polyunsaturated fatty acid concentration in the human follicular fluid may affect fertilization. 70th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. May 10-13, 2018. Sendai, Japan.

PI18003: Mekaru K, Oishi S, Miyagi M, Akamine K, Kinjo T, Kudaka W, Masamoto H, Aoki Y. Uterine cervical cancer in pregnanct: Outcome of treatment and fertility preservation. 2018 Oncofertility Conference, November 12-15, 2018. Chicago, IL, USA.

国内学会発表

PD18001: 金城忠嗣, 仲田みゆき, 金嶺ちひろ, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一. 胎児発育不全を伴い死産となったコルネリア・デ・ランゲ症候群の 1 例. 第 46 回沖縄産婦人科学会学術集会. 南風原. 2018 年 3 月 17 日

PD18002: 仲田みゆき, 屋宜久子, 新田 迅, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一. 妊娠中または産後 1 か月以内に悪性腫瘍と診断された例の臨床的検討. 第 70 回日本産婦人科学会学術講演会. 仙台. 2018 年 5 月 10～13 日

PD18003: 古波蔵美幸, 金城忠嗣, 木全奈津子, 金嶺ちひろ, 屋良奈七, 比村美代子, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一. 分娩後に診断した巨大絨毛膜下血腫(Breus'mole)の 1 例. 第 70 回日本産婦人科学会学術講演会. 仙台. 2018 年 5 月 10～13 日

PD18004: 金城忠嗣, 屋良奈七, 小﨑三鶴, 仲田みゆき, 屋宜久子, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一. 癒着胎盤を待機に管理した 1 例. 第 70 回日本産婦人科学会学術講演会. 仙台. 2018 年 5 月 10～13 日

PD18005: 新田 迅, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一. EXIT で救命し得た胎児巨大リンパ管腫の 1 例. 第 75 回九州連合産科婦人科学会. 宮崎. 2018 年 05 月 26,27 日

PD18006: 金城忠嗣, 仲田みゆき, 金嶺ちひろ, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一. 両上肢の形成不全と子宮内胎児発育遅延を示し、典型的な症状であったが出生前の診断が困難であったコルネリア・デ・ランゲ症候群の 1 例. 第 54 回日本周産期新生児医学会学術集会. 東京. 2018 年 7 月 8～10 日

PD18007: 屋良奈七, 大木悠司, 金城 唯, 新田 迅, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一. 出生前に前置血管を診断し帝王切開を施行した 1 例. 第 47 回沖縄産婦人科学会学術集会. 南風原. 2018 年 9 月 30 日

PD18008: 金城 唯, 大木悠司, 山田久子, 屋良奈七, 新田 迅, 平良祐介, 金城忠嗣, 久高 亘, 正本 仁, 青木陽一, 石川和樹, 牧野 航, 渡久地真史. 帝王切開 3 年後の腟動脈仮性動脈瘤. 第 47 回沖縄産婦人科学会学術集会. 南風原. 2018 年 9 月 30 日

PD18009: 大木悠司, 正本 仁, 屋良奈七, 金城 唯, 新田 迅, 金城忠嗣, 青木陽一. 先天異常分娩例におけるエジンバラ産後うつ病自己評価の検討. 第 47 回沖縄産婦人科学会学術集会. 南風原. 2018 年 9 月 30 日

PD180010: 吉田朝秀. 周産期管理をおこなった悪性腫瘍,がん合併妊娠の 3 例. 第 91 回沖縄小児科学会. 沖縄. 2018 年 3 月

PD180011: 吉田朝秀. ECMO 補助中の先天性横隔膜ヘルニアにおけるサイトカイン吸着 CHDF の使用経験. 第 92 回沖縄小児科学会. 沖縄. 2018 年 9 月

PD180012: 下里伶香. 甲状腺腫大を認めた先天性甲状腺機能低下症の二例. 第 93 回沖縄小児科学会. 沖縄. 2018 年 12 月

PD180013: 銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一当科における造血器悪性腫瘍症例に対する妊孕性温存療法の現状と課題 日本がん・生殖医療学会学術集会　平成 20 年 2 月 10 日　お茶の水

PD180014: 銘苅桂子 基本から学ぶ 実践婦人科癌ラパロマスターコース 平成 30 年 2 月 17 日、18 日 北谷 ザ・ビーチタワー沖縄

PD180015: 銘苅桂子 ～女性の健康について考えよう～ 意外に知らないカラダのこと 平成 29 年度 みんなのヘルスアクション創出事業 LADIES SCHOOL 平成 30 年 3 月 4 日　ライカム沖縄

PD180016: 銘苅桂子 これって更年期？ ～正しい知識でもっと健やかに～ 女性の健康週間に学ぶ「意外に知らないカラダのこと」平成 30 年 3 月 10 日 那覇 沖縄県市町村自治会館

PD180017: 平敷千晶 女性の健康と女性ホルモン 女性の健康週間に学ぶ「意外に知らないカラダのこと」平成 30 年 3 月 10 日 那覇 沖縄県市町村自治会館

PD180018: 赤嶺こずえ, 銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一 葉酸がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について 第 75 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成 30 年 4 月 15 日

PD180019: 宮城真帆，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一 当科における AMH 低値症例の IVF 治療成績の検討 第 75 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成 30 年 4 月 15 日

PD180020: 平敷千晶，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一 甲状腺機能低下症を有する症例における体外受精・胚移植の治療成績と周産期予後 第 75 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成 30 年 4 月 15 日

PD180021: 銘苅桂子 ランチョンセミナー 女性医師支援の視点から考える内視鏡技術認定医への道のり 第 75 回九州連合産科婦人科学会 宮崎 平成 30 年 5 月 26 日～27 日

PD180022: 宮城真帆，銘苅桂子，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一 当科における不妊症患者に対する深部子宮内膜症の手術療法 第 75 回九州連合産科婦人科学会 宮崎 平成 30 年 5 月 26 日～27 日

PD180023: 銘苅桂子 ミニレクチャー 沖縄県における若年がん患者に対する妊孕性温存療法の現状 ～医療連携推進のために～ 第 125 回沖縄県医師会医学会総会集会 南風原 平成 30 年 6 月 10 日

PD180024: 宜保敬也，銘苅桂子，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一 Artifical Shrinkage を用いた凍結融解単一胚盤胞移植成績について 第 36 回日本受精着床学会 幕張 平成 30 年 7 月 26 日，27 日

PD180025: 長田千夏，銘苅桂子，宜保敬也，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一 当院における日本人患者と外国人患者の IVF 治療成績について 第 36 回日本受精着床学会 幕張 平成

PD180026: 銘苅桂子 ワークショップ「女性外科医のワークライフバランス」女性外科医のワークライフバランスはチーム医療で獲得する 第 58 回日本産科婦人科内視鏡学会 松江 平成 30 年 8 月 2 日～4 日

PD180027: 赤嶺こずえ，銘苅桂子，屋宜久子，下地裕子，仲宗根忠栄，新垣精久，平良祐介，仲村理恵，大石杉子，宮城真帆，仲本朋子，大山拓真，浦添千晶，久高亘，青木陽一 当科における早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術導入から現在までの変遷 第 58 回日本産科婦人科内視鏡学会 松江 平成 30 年 8 月 2 日～4 日

PD180028: 大石杉子，銘苅桂子，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一 発作性心房細動に対し術前ヘパリン置換を行い，術後に大量出血を来した腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術

の 1 例 第 58 回日本産科婦人科内視鏡学会 松江 平成 30 年 8 月 2 日～4 日

PD180029: 宮城真帆, 銘苅桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一 深部子宮内膜症切除術と妊娠予後の検討 第 58 回日本産科婦人科内視鏡学会 松江 平成 30 年 8 月 2 日～4 日

PD180030: 下地裕子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苅桂子, 青木陽一 腹腔鏡下準広汎子宮摘出術において側臍靭帯断裂により強出血をきたした一例 第 58 回日本産科婦人科内視鏡学会 松江 平成 30 年 8 月 2 日～4 日

PD180031: 銘苅桂子　外科系女性医師のワークライフバランスとキャリアプラン　沖縄県レジデントデイ　キャリア教育セッション　おきなわクリニカルシミュレーションセンター　平成 30 年 8 月 19 日

PD180032: 宮城真帆, 銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一 AMH 低値症例の IVF 治療成績の検討 第 63 回日本生殖医学会 旭川 平成 30 年 9 月 6 日, 7 日

PD180033: 赤嶺こずえ,銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆,青木陽一 肥満は血清 AMH に影響するのか 第 63 回日本生殖医学会 旭川 平成 30 年 9 月 6 日, 7 日

PD180034: 大石杉子,銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆,赤嶺こずえ, 青木陽一 当科における腹式広汎子宮頸部摘出術(Radical abdominal trachelectomy)施行後の妊孕性についての検討 第 63 回日本生殖医学会 旭川 平成 30 年 9 月 6 日, 7 日

PD180035: 銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆,赤嶺こずえ, 青木陽一 当科における造血器悪性腫瘍症例に対する妊孕性温存療法の現状と課題 第 63 回日本生殖医学会 旭川 平成 30 年 9 月 6 日, 7 日

PD180036: 銘苅桂子 子宮頸がん克服にむけた女性医師からの提言 子宮頸癌検診推進のための市民公開講座 子宮頸癌検診推進のための市民公開講座 那覇 平成 30 年 9 月 9 日

PD180037: 銘苅桂子　チーム医療が支える女性外科医のワークライフバランス　第 12 回沖縄県女性医師フォーラム　沖縄県医師会館　平成 30 年 9 月 20 日

PD180038: 大石杉子，銘苅桂子，宜保敬也，長田千夏，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一 発作性心房細動に対し術前ヘパリン置換を行い、術後に大量出血を来した腹腔鏡下卵巣腫瘍核出術後の 1 例 第 47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 30 年 9 月 30 日

PD180039: 銘苅桂子， 屋宜久子， 下地裕子， 仲宗根忠栄， 新垣精久， 平良祐介， 仲村理恵，大石杉子，宮城真帆，仲本朋子，大山拓真，赤嶺こずえ，浦添千晶，久高亘， 青木陽一 当科における早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術-導入から現在までの変遷 第 47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 30 年 9 月 30 日

PD180040: 赤嶺こずえ， 銘苅桂子， 大石杉子， 宮城真帆， 青木陽一 小児がん患者に対する妊孕能温存療法として卵巣凍結を施行した 1 例 第 47 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 30 年 9 月 30 日

PD180041: 銘苅桂子，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一 Gartner 嚢胞を合併したアンドロゲン不応症の一例 第 33 回 日本女性医学会学術集会 長良川国際会議場 平成 30 年 11 月 3 日、4 日

PD180042: 小野 陽子，池田 裕美枝，柴田 綾子，川島 恵美，銘苅 桂子，船津 雅幸，赤澤 純代，吉野 一枝，関口 由紀，村島 温子，松峯 寿美，対馬 ルリ子女性医療ネットワーク活動報告 診療科と職種を超えた女性医学医療の振興のための連携 第 33 回 日本女性医学会学術集会 長良川国際会議場 平成 30 年 11 月 3 日、4 日

PD180043: 銘苅桂子 女性医師としての働き方改革 長崎産科婦人科学会 佐世保医師会館 平成 30 年 12 月 16 日

その他の刊行物

MD18001: 正本 仁. 子どもと医療 母児ともに健康な出産を迎えるために. NTT 沖縄版子育てタウンページ. 22-23, 2018.

A. 研究課題の概要

１.子宮頸がん細胞診の実施と支援(主にラオス国にて)。[吉見直己･髙松玲佳･大学院生・病理部細胞検査士等]

ラオス国の日本文科省国費留学生 Vienvangsay Nabandith 医師は、現講座での最初の学位取得者であるが、2005 年に帰国後後，JICA が建設したラオス健康科学大学附属病院でもあるセタチィラート病院の病理部長として活躍している。彼を支援するために，2007 年から名古屋公衆医学研究所の支援のもと，ラオス国の首都ビェンチャン地区における健常ボランティア女性を対象に自己採取型器具を用いて子宮頸がん健診を行った(Asian Pacific J Cancer Prevention 13: 4665-4667, 2012. 日本臨床細胞学会雑誌 53: 55-59, 2014)。2012 年には，公益財団法人平和中島財団から「ラオス国における自己採取型細胞診器具による子宮頸がん検診」としてアジア地域重点学術研究助成金を獲得し，12 月ビェンチャン地区の 6 病院での約 1500 人の健常ボランティア女性に対する子宮頸がん健診を実施した(尚，本研究は，本学とラオス国それぞれから，疫学調査および臨床研究倫理委員会から承認を受けている)。結果の一部は 2013 年 5 月のパリでの国際細胞学会で報告した。尚，共同研究として中部地区医師会検診センターの臨床検査技師を受け入れ，沖縄県の子宮頸がん細胞診の技術指導を実施している。特に沖縄県では初めて，世界標準である液状化検体を利用した細胞診標本作製を実施させるために，鋭意努力している。2013 年には，上記の平和中島財団から，ラオス国からの招聘研究者助成金が採択され，若手病理医を 10 月から翌年 2 月にかけて，当講座に招聘するとともに，12 月にはラオス国の北部地区であるウドンサイ県で 300 名規模での健常ボランティア女性に対する子宮頸がん健診を実施し，細胞診と HPV 測定の方法論などを含めた技術指導を実施した。加えて，2015 年に公益財団法人琉球大学後援財団のラオス国教育支援事業の助成金に採択され，共同研究者である婦人科医の Vasana Pholsena 医師(上記 Nabandith 博士の夫人)を当講座に招聘し，彼女は 2015 年 10 月に第 74 回日本癌学会学術総会にてポスター発表を行った。

ただ，2012 年度から国費留学生(博士課程)として受け入れた Phouthasone Moudisone 医師が，2014 年 3 月から健康状態悪化のため休学を経て退学したことは，ラオス支援の上で非常に残念なことであったが，彼の学位研究として実施した上述のラオス国の医師らとともに行った成果は，2017 年に BMC Cancer 誌上に報告した(Takamatsu R et al., BMC Cancer, 17, 872-879, 2017)。また、2018 年においては、大学院生の仲地里織さんが琉球医学誌に投稿した(琉球医学誌, 38, 25-34, 2019.)。

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

平成 28 年度から沖縄県地域医療介護総合確保基金事業として連携病理診断センターを立ち上げ，沖縄県内でのがん診療の基盤としての病理診断の有り方を模索している。

当講座では，病理医が担う迅速病理診断は手術の適応範囲を決定する上で非常に重要な役割を果たしているが，沖縄県の本島周囲にある多く離島地域への病理医の派遣は容易ではないため，NTT データとの共同研究でセキュアな通信環境(virtual private network, VPN)での遠隔病理診断システムの開発と実施を行ってきた。この開発は本事業の基盤であり，また，バーチャルスライドへの応用や ICT 技術を利用した地域医療の連携･支援体制の確立を模索については，厚労科学研究補助金「地域医療に貢献する医師養成のためのバーチャルスライドを利用した学習ツールの開発」(2010 年-2011 年，澤井班･岩手医大)において，医学教育への応用の研究としても実施した(医学のあゆみ 235: 204-212, 2010. 2012 年 4 月に病理学会総会で発表)。また，本事業の学術的な基盤としては，2012 年 12 月に第 11 回日本テレパソロジー･VM 研究会を主宰開催もしている。実際，本島内では中頭病院において若手支援のための遠隔診断を実施しており，2013 年に開院した県立新宮古病院に，離島病院としては初めて設置された病理室との連携のために，遠隔病理診断装置を設置して，2014 年 3 月から実施している。この状況を，2014 年 11 月に国立劇場おきなわ(浦添市)で主催した第 60 回日本病理学会秋期特別総会でのランチョンセミナー内で実況中継を行った。県立宮古病院に加えて，県立八重山病院にも遠隔病理診断装置を配置し，宮古病院とともに迅速病理診断業務の契約を結び，連携病理診断センターの基盤の一つとして実施している。こ

うした遠隔病理診断は，離島病院でのがん拠点支援病院等の指定のために必須であり，琉球大学医学部がん拠点病院として病理医が地域貢献している。

加えて、連携病理診断センターとして，ゲノム医療において基盤となる病理検体の重要性を確保し，地域完結を目指すことを目的としている。病理検体を用いた個別化医療の補助診断(コンパニオン診断)として、肺癌を中心とする遺伝子変異、特にEGFR遺伝子変異やALK遺伝子変異の分子病理学的解析や免疫チェックポイントに対する補助診断を地域完結することであり、2018年には、医学部附属病院内とともに、沖縄県内の3病院からの委託を受け、実施を開始した。これにより、これまで県外へ送付することによる結果の遅れを解消し，迅速に診断結果を臨床に返すことにより，治療開始の短縮化が可能となっている。こうした成果を臨床研究として応用を準備し始めている。

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

上記2の遠隔病理診断にはデジタル画像を利用しているが，近年，国際的にICT技術の発展により，既に放射線画像がフイルムからデジタル化されたように，病理標本のデジタル化が進められつつある。こうした技術を教育面では，病理学実習で顕微鏡と併用してデジタル画像を利用している。世界の潮流は，顕微鏡診断からモニター診断(デジタル画像)に取って代わられようとしている。このため，長崎大学福岡順也教授を班長に，2015年12月より，急遽，厚労省の指定研究として「Whole Slide Imaging (WSI)による病理診断の多施設検証研究」が採択され，その実用化としてのエビデンス検証が行われることになり，当講座も班員として参画している。

この研究の延長として，2016年からAMEDの森研究班「病理医不足を解決するWSIを用いた多種職によるMedical Artsの創成研究」が採択・開始され，2018年度も分担として実施して、日本病理学会の「デジタルパロ素ジーガイドライン」の中でのクリニカル・クエスチョンの2つの分野で主体的な位置づけとして、貢献した。成果は平成31年4月25日付けで、日本病理学会ホームページにアップされている。

B. 研究業績

原著

OI18001: Maruyama T, Nishihara K, Umikawa M, Arasaki A, Nakasone T, Nimura F, Matayoshi A, Takei K, Nakachi S, Kariya KI, Yoshimi N. MicroRNA-196a-5p is a potential prognostic marker of delayed lymph node metastasis in early-stage tongue squamous cell carcinoma: Oncol Lett 15: 2349-2363., 2018, doi: 10.3892/ol.2017.7562.

OI18002: Taira N, Atsumi E, Nakachi S, Takamatsu R, Yohena T, Kawasaki H, Kawabata T, Yoshimi N. Comparison of GLUT-1, SGLT-1, and SGLT-2 expression in false-negative and true-positive lymph nodes during the 18F-FDG PET/CT mediastinal nodal staging of non-small cell lung cancer: Lung Cancer123: 30-35. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.06.004.

症例報告

CI18001: Nimura F, Nakasone T, Matsumoto H, Maruyama T, Matayoshi A, Maruyama N,Yoshimi N, Arasaki A, Nishihara K. Dedifferentiated liposarcoma of the oral floor: A case study and literature review of 50 cases of head and neck neoplasm: Oncol Lett 15: 7681-7688, 2018. doi: 10.3892/ol.2018.8274.

CI18002: Maruyama N, Nishihara K, Nakasone T, Saio M, Maruyama T, Tedokon I, Ohira T, Nimura F, Matayoshi A, Karube KN, Yoshimi N, Arasaki A. Triple primary malignancies of surface osteosarcoma of jaw, myelodysplastic syndrome and colorectal cancer as a second primary cancer detected by PET2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography: A case report: Oncol Lett 15: 9901-9907, 2018. doi: 10.3892/ol.2018.8594.

CI18003: Taira N, Kawasaki H, Atsumi E, Ichi T, Kawabata T, Saio M, Yoshimi N. Mucoepidermoid Carcinoma of Arising from a Bronchogenic Cyst of the Diaphragm: Ann Thorac Cardiovasc Surg 24: 247-250, 2018. doi: 10.5761/atcs.cr.17-00131.

CI18004: Murayama T, Saio M, Arasaki A, Nakasone T, Treruya T, Haranaga S, Nimura F, Kawano T, Matayoshi A, Yoshimi N, Kuniyoshi Y, Fujita J, Nishihara K. Sarcoidosis of mediastinal lymph nodes mimicking distant metastasis of oral squamous cell carcinoma: a case report and review of literature: Int J Clin Exp Med 11: 2698-2708, 2018.

CI18005: Maruyama N, Nakasone T, Arakaki O, Matsumoto H, Maruyama T, Matayoshi A, Goto T, Saito S, Yoshimi N, Arasaki A, Nishihara K. Triple primary cancer of the head and neck, skin and prostate: A case report and literature review. Oncol Lett 16: 5249-5256, 2018. doi: 10.3892/ol.2018.9294.

CD18001: 熱海恵理子，岸本明久，渡口貴美子，伊地隆晴，河崎秀範，川畑勉，齊尾征直，吉見直己：細胞診にて粘液球が目立たなかった腺様嚢胞癌の１例. J.Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol 49: 33-36. 2018.

CD18002: 玉城智子，青山肇，照屋結，津波克幸，比嘉一廣，武島万林，新垣和也，松本裕文，松崎晶子，吉見直己：直近１年間に当院の腹水細胞診セルブロック法にて診断した悪性中皮腫の２例. J.Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol 49: 79-83. 2018.

総説

RI18001:

RD18001:

国際学会発表

PI18001: Nakachi S, Takamatsu R, Nabandith V, Pholsena V, Ohtake K, Akamine N, Yoshimi N: Cervical cytology and HPV status in a rural province, Lao PDR. IPVC2018, Sydney Australia.

国内学会発表

PD18001: 玉城剛一: 「胃腫瘍」, 第 361 回九州・沖縄スライドカンファレンス, 名護, 2018.

PD18002: 翁長亜矢子, 宮城良考, 大城裕, 松竹友之, 知花裕子, 義間恵, 比嘉盛治, 仲座良治, 仲田典広, 小山寛文, 仲地里織, 松本裕文: 濾胞状腫瘍と鑑別を要した乳頭癌の一例. 第 38 回沖縄県臨床細胞学会総会・学術集会, 西原, 2018.

PD18003: 長倉秀城, 上地英朗, 宮城恵巳, 武島由香, 金城宙美, 知念広, 松崎晶子: 男性乳腺穿刺吸引細胞診にて判定に苦慮した脂肪壊死の一例. 第 38 回沖縄県臨床細胞学会総会・学術集会, 西原, 2018.

PD18004: 阿部典恵, 本成登貴和, 座波久光, 松本裕文: RCB(Residual Cancer Burden)を用いた抗 HER2 療法を施行した HER2 陽性乳癌の予後予測について. 第 26 回日本乳癌学会学術総会, 京都, 2018.

PD18005: 高松玲佳, 仲地里織, 吉田翔太, 横平政直, 今井田克己, 吉見直己: アンブロキソール塩酸塩の DHPN 誘発 F344 ラットにおける大腸前がん病変への修飾効果. がん予防学 術大会 2018 高松, 高松, 2018.

PD18006: 森岡孝満, 砂押正章, 尚奕, 鶴岡千鶴, 横溝真哉, 上西睦美, 小川真里, 山田裕, 吉見直己, 柿沼志津子: レスベラトロールによる放射線誘発消化管腫瘍に対する抑制効果, がん予防学 術大会 2018 高松, 高松, 2018.

PD18007: 向山秀樹, 仲宗根啓, 関根啓太, 吉見直己: GnRH antagonist, 新規 AR 製剤, タキサン系化学療法剤による逐次治療を施行した初診時 D2 前立腺癌の臨床的検討. 第 106 回日本泌尿器科学会総会, 京都, 2018.

PD18008: 向山秀樹, 仲宗根啓, 宮川聡史, 眞鍋良彦, 吉見直己: 免疫チェックポイント阻害薬を放射線化学療法に追加加療した腎盂尿管癌の言治療経験 Clinical experience of pembrolizumabtreatment for urteral cancer after chemoradiotherapy,第56回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2018.

PD18009: 伊藤以知郎, 渡邊麗子, 古田則行, 菊池不佐男, 吉見直己: シンポジウム6 陰性細胞診の責任と検査士資格の展望 陰性報告の責任論と, 新時代の細胞検査士に求められる役割-本シンポジウムの狙い-

PD18010: 黒島義克, 赤嶺奈月, 大竹賢太郎, 松崎晶子, 玉城智子, 小菅則豪, 吉見直己: Whole slide image を使用した検診業務における遠隔細胞診のトライアル, 第 59 回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 札幌, 2018.

PD18011: 西平紀介，仲宗根克，伊原美枝子，瑞慶覧陽子，西平育子，平田幸也，松本裕文，青山肇，松崎晶子，吉見直己：細胞診で粘表皮癌とした多形腺腫由来癌(唾液腺導管癌)の 1 例，第 59 回日本臨床細胞学会総会(春期大会)，札幌，2018.

PD18012: 立津千絵，島袋貴子，妹尾真実，知花宗仙，脇坂直樹，比嘉勇也，玉城智子，小菅則豪，新垣和也，吉見直己：肺胞洗浄液中に認められた ATL の 1 例，第 59 回日本臨床細胞学会総会(春期大会)，札幌，2018.

PD18013: 小菅則豪，松崎晶子，玉城剛一，石井朗子，青山肇，吉見直己：肥厚性髄膜炎と鑑別を要した、転移性腎盂尿路上皮癌の一剖検例 An autopsy case of metastatic pelvic carcinoma associated with secondly hypertrophic pachymeningitis，第 107 回日本病理学会総会，札幌，2018.

PD18014: 熱海恵理子，饒平名知史，河崎英範，川畑勉，松本裕文，吉見直己：びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成 (DIPNECH)、テューモレットを背景に非定型カルチノイドを認めた1例 Atypical carcinoid arising in the background of tumorlet and DIPNECH，第107回日本病理学会総会，札幌，2018.

PD18015: 西脇理英，吉見直己，小澤修：HSP22 は PI3K/AKT 経路を阻害し肝癌細胞の遊走を抑制する，第 77 回日本癌学会学術総会，大阪，2018.

PD18016: 森岡 孝満，砂押 正章，鶴岡 千鶴，西村 まゆみ，尚 奕，横溝 真哉，山田 裕，吉見 直己，島田 義也，柿沼 志津子：*APC*$^{Min/+}$マウスにおける放射線誘発消化管腫瘍に対するトランス型レスベラトロールのがん予防効果，第 77 回日本癌学会学術総会，大阪，2018.

PD18017: 藤村省太，黒田揮志夫，佐藤俊太朗，加島志郎，吉見直己，伊藤智雄，青山肇，前田一郎，守一郎，福岡順也：WSI によるエキスパートダブルチェック（施設外コンサルテーション）の診断精度を比較する研究，第 17 回日本デジタルパソロジー研究会総会，呉，2018.

PD18018: 青山肇，大門勇太，玉城智子，松本裕文，松崎晶子，吉見直己：Whole Slide Image による胃生検標本における H.pylori 感染および炎症の評価，第 17 回日本デジタルパソロジー研究会総会，呉，2018.

PD18019: 小菅則豪，池間龍也，青山肇，吉見直己：デジタル病理技術による Turnaround Time (TAT)短縮の検証研究，第 17 回日本デジタルパソロジー研究会総会，呉，2018.

PD18020: 山城勝重，吉見直己，伊藤智雄，中島真奈美，東学，平紀代美，滝野寿，椎名真一，槙尾幸絵，畠栄，福岡順也，森一郎：インターネット上でのPanoptiqを利用した乳腺穿刺吸引細胞診のコンサルテーション実験，第 17 回日本デジタルパソロジー研究会総会，呉，2018.

PD18021: 森一郎，福岡順也，吉澤明彦，前田一郎，伊藤智雄，吉見直己：デジタルパソロジーガイドライン作成に向けて- Clinical Questions (CQ)の取り扱いについて -,第17回日本デジタルパソロジー研究会総会，呉，2018.

PD18022: 伊原美枝子，仲宗根克，瑞慶覧陽子，平田幸也，西平育子，西平紀介，松本裕文，小山寛文，石井朗子，青山肇，吉見直己：動脈瘤様骨嚢腫を疑った脛骨近位に見られた腫瘍の一例，第57回日本臨床細胞学会秋期大会，横浜，2018.

光学医療診療部

A. 研究課題の概要

消化管グループ:

診療においては，超音波内視鏡検査や拡大内視鏡検査を駆使して消化管腫瘍の早期診断に努めている。消化管の早期癌に対する内視鏡的治療を積極的に行い，切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療，集学的治療と緩和治療に務めている。また，カプセル内視鏡やバルーン内視鏡による小腸検査，炎症性腸疾患に対する生物学的製剤による治療やピロリ菌の三次除菌を推進している。

研究においては，糞線虫の疫学調査，ピロリ菌の薬剤耐性と炎症性腸疾患に合併して重篤化するサイトメガロウイルス感染の multiplex PCR 検査による早期診断法の確立に取り組んでいる。

肝胆膵グループ:

肝臓病領域では，診療面では，B 型及び C 型肝炎などにおける抗ウイルス療法や，近年増加が著しい脂肪性肝疾患の進行予防対策，また合併する肝硬変や肝癌の治療を中心に行っている。高次機能病院として，急性肝不全の内科的治療を集中的に行っているが，それでも救命が困難と思われる症例に関しては肝移植が速やかに施行できるよう外科的要素も加えながら診療を行っている。加えて慢性的な肝硬変症例でも肝移植適応症例では肝移植前後の内科的管理を行っている。

また，肝疾患診療拠点病院として，肝炎情報センターや沖縄県と連携して市民公開講座や講演会を開催し，一般の方々や，医療従事者への情報提供を行っている。さらに沖縄県内の肝炎診療ネットワークを構築し，県内の肝炎診療の底上げを目的として活動している。

胆膵領域では発展目覚ましい内視鏡的逆行性胆管膵管造影と超音波内視鏡検査を駆使して診断と治療を行っている。特に，超音波内視鏡下穿刺吸引術や胆管・膵管のステント治療，術後腸管に対しての小腸内視鏡を用いての検査治療を推進している。胆膵領域の切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療，集学的治療と緩和治療に務めている。

研究面においては，B 型肝炎ウイルス，C 型肝炎ウイルスだけでなく，沖縄県に特有の D 型肝炎ウイルスのおけるゲノム解析と臨床経過を検討する分子疫学研究を継続しながら，さらに近年注目されている非アルコール性脂肪肝炎，自己免疫性肝疾患などの疫学研究を行っている。

B. 研究業績

著書

BD18001: 外間　昭: 腸管出血性大腸菌感染症. 今日の治療指針 2018 年版, 福井次矢, 高木　誠, 小室一成(編), 175-176, 医学書院, 東京, 2018. (B)

BD18002: 金城　徹: 感染性腸炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第 2 版), 椎木創一, 仲松正司, 105-109, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18003: 外間　昭: 虫垂炎, 大腸憩室炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック(改訂第 2 版), 椎木創一, 仲松正司(編), 110-112, 南江堂, 東京, 2018. (B)

原著

OI18001: Nahar S, Hokama A, Iraha A, Ohira T, Kinjo T, Hirata T, Kinjo T, Parrott GL, Fujita J. Distribution of cytomegalovirus genotypes among ulcerative colitis patients in Okinawa,Japan. Intest Res 16: 90-98, 2018. doi: 10. 5217/ir. 2018. 16. 1. 90 (A)

OI18002: Arakaki S, Maeshiro T, Hokama A, Fujita J. Erratum for factors associated with visceral fat accumulation in the general population in Okinawa, Japan (World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016; 7: 261-267). World J Gastrointest Pharmacol Ther 9: 14-15, 2018. doi: 10. 4292/wjgpt. v9. i1. 14 (A)

OI18003: Ohira T, Miyazato K, Arakaki S, Hokama A, Fujita J. A gallstone impaction at the ampulla of Vater. Pol Arch Intern Med 128: 779, 2018. doi: 10. 20452/pamw. 4370 (A)

OI180004: Hoshino K, Sugiyama M, Date T, Maruwaka S, Arakaki S, Shibata D, Maeshiro T, Hokama A, Sakugawa H, Kanto T, Fujita J, Mizokami M. Phylogenetic and phylodynamic analyses of hepatitis C virus subtype 1a in Okinawa, Japan. J Viral Hepat 25: 976-985, 2018. doi: 10. 1111/jvh. 12898 (A)

OD18001: 金城　徹，外間　昭，金城福則，仲松元二郎，島袋耕平，大平哲也，伊良波淳，豊見山良作，座覇　修，眞喜志知子，諸喜田林，林　成峰，岸本信三，折田　均，外間雪野，星野慎一，菊池　馨，城間健治，岸本一人，東新川実和，祝嶺千明，平田晴男，比嘉良夫，又吉亮二，川上祐子，仲嶺文雄，新村政昇：沖縄県における炎症性腸疾患の疫学調査：多施設共同研究～クローン病～．沖縄消化器内視鏡学 55 周年記念誌：9-14，2018. (B)

OD18002: 豊見山良作，外間　昭，金城福則，桑江　聡，豊見山麻未，名富久義，城間裕子，西澤万貴，馬渕仁志，金城　譲，宮里　賢，仲地紀哉，島尻博人，仲松元二郎，島袋耕平，大平哲也，伊良波淳，金城　徹，星野慎一，林　成岑，岸本信三，菊池　馨，外間雪野，城間健治，東新川実和，眞喜志知子，山城惟欣，座覇　修，新垣　哲，折田　均，諸喜田　林，岸本一人，金城　渚，赤嶺勝成，安次富 聰，伊禮史朗，岩下英彦，親川富憲，我喜屋出，岸本邦弘，島袋隆志，清水　健，祝嶺千明，金城幸博，川上祐子，仲嶺文雄，中村　博，新村政昇，比嘉良夫，平田晴夫，前田企能，又吉亮二：沖縄県における炎症性腸疾患の疫学調査：多施設共同研究～潰瘍性大腸炎～．沖縄消化器内視鏡学 55 周年記念誌：15-20，2018. (B)

OD18003: 鍋谷大二郎，平田哲生，原永修作，兼久　梢，喜友名朋，新垣若子，金城武士，宮城一也，古堅　誠，外間　昭，健山正男，藤田次郎：糞線虫過剰感染症候群における呼吸器合併症と画像所見．Clin Parasitol 29：18-20，2018. (B)

OD18004: 岸本一人，平田哲生，外間　昭，藤田次郎，金城福則：糞線虫症の内視鏡所見．Clin Parasitol 29：15-17，2018. (B)

OD1805: 田中照久，平田哲生，金城　徹，外間　昭，藤田次郎：沖縄県における糞線虫症の現状．Clin Parasitol 29：12-14，2018. (B)

症例報告

CD18001: 圓若修一，新垣伸吾，前城達次，外間　昭，藤田次郎：腹腔内膿瘍の治療によって生じた metronidazole 誘発性脳症の 1 例．内科 122：164，2018. (B)

CD18002: 田村次朗：大腸に発症したⅡ型腸管症関連 T 細胞リンパ腫の 1 例．沖縄消化器内視鏡学 55 周年記念誌：47，2018. (B)

CD18003: 與那嶺志穂：サイトメガロウイルス食道潰瘍とアメーバ性大腸炎を認めた HIV 感染症の 1 例．沖縄消化器内視鏡学 55 周年記念誌：48，2018. (B)

総説

RD18001: 外間　昭，大平哲也，伊良波淳，金城　徹，藤田次郎：ANCA 関連血管炎の消化管病変．日本臨牀 76：334-347，2018. (B)

RD18002: 金城　徹，金城福則，大平哲也，伊良波淳，外間　昭：炎症性腸疾患の腸管外合併症．日本臨牀 76：270-275，2018. (B)

国際学会発表

PI18001: Kinjo T, Iraha A, Hokama A: Measurement of serum trough levels of infliximab in useful in patients with Crohn’s disease ineffective to infliximab treatment: A single center study. IBD and Liver: East Meets West, 2018

国内学会発表

PD18001: 外間　昭：感染性腸炎の内視鏡診断．第 31 回日本消化器内視鏡学会九州セミナー，2018.

PD18002: 金城　徹，東江大樹，桑江　聡，古賀絵莉香，仲松元二郎，瑞慶山隆太，大平哲也，伊良波淳，外間　昭：再発増大を繰り返す胃過形成性ポリープの 3 症例．第 14 回日本消化管学会総会学術集会，2018.

PD18003: 仲松元二郎，大平哲也，伊良波淳，金城　徹，外間　昭：小腸粘膜下腫瘍様隆起を呈した異所性胃粘膜の 1 例．第 11 回日本カプセル内視鏡学会学術集会，2018.

PD18004: 金城　徹，瑞慶山隆太，桑江　聡，東江大樹，古賀絵莉香，藤田　茜，仲松元二郎，宮里公也，田端そうへい，大平哲也，圓若修一，伊良波淳，新垣伸吾，與儀竜治，前城達次，平田哲生，外間　昭，藤田次郎：当院の潰瘍性大腸炎に対するタクロリウムスと抗 TNFα抗体製剤使用症例の検討．第 104 回日本消化器病学会総会，2018.

PD18005: 新垣伸吾，古賀絵莉香，田端そうへい，圓若修一，前城達次，藤田次郎，外間昭：生体肝移植後繰り返す十二指腸潰瘍出血に対してコイル塞栓止血に対してコイル塞栓止血を要する 1 例．第 36 回日本肝移植研究会，2018.

PD18006: 瑞慶山隆太，東江大樹，桑江　聡，古賀絵莉香，藤田　茜，大石有衣子，仲松元二郎，田端そうへい，宮里公也，圓若修一，大平哲也，伊良波淳，新垣伸吾，與儀竜治，當間　智，金城　徹，前城達次，平田哲生，外間　昭，藤田次郎，青山　肇：化膿性肉芽腫と鑑別を要した脂肪腫の一例．第 105 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会，2018.

PD18007: 圓若修一，新垣伸吾，瑞慶山隆太，古賀絵莉香，前城達次，外間　昭，東江大樹，仲松元二郎，大石有衣子，藤田次郎：HIV/HBV 共感染症に合併した肝細胞癌の 1 例．第 111 回日本消化器病学会九州支部例会，2018.

PD18008: 金城　徹：クローン病．沖縄消化器内視鏡会 55 周年記念講演会・総会，2018.

PD18009: 宮城泰雅，大山恵理子，島袋耕平，仲松元二郎，大石有衣子，大平哲也，伊良波淳，金城　徹，外間　昭：当院で経験したアメーバ性大腸炎の臨床的検討．第 26 回日本大腸検査学会九州支部，2018.

PD18010: 金城　徹：沖縄エリアにおける今後の IBD 医療連携について．沖縄エリア IBD 医療連携講演会，2018.

PD18011: 外間　昭：「免疫不全」時代の感染性腸炎．第 17 回 Nagasaki Bowel Club，2018

PD18012: 前城達次，佐久川廣，柴田大介，新垣伸吾，圓若修一，星野訓一，田端そうへい，外間　昭：遺伝子型 1a を含む C 型慢性肝疾患に対する SOF/LDV の治療成績．第 22 回日本肝臓学会大会，2018.

PD18013: 大平哲也，仲松元二郎，伊良波淳，金城　徹，外間　昭，金城福則，眞喜志知子，豊見山良作，座覇　修：沖縄県におけるクローン病の疫学研究．第60回日本消化器病学会大会，2018.

PD18014: 大山恵理子，伊良波淳，久田由希子，宮城泰雅，瑞慶山隆太，川満美和，島袋耕平，仲松元二郎，大石有衣子，田端そうへい，宮里公也，星野訓一，圓若修一，大平哲也，新垣伸吾，金城　徹，前城達次，平田哲生，外間　昭：逐年の全大腸内視鏡検査で見逃されていた直腸 Colitic cancer の1例．第112回日本消化器病学会九州支部例会，2018.

PD18015: 金城　徹，仲松元二郎，大平哲也，伊良波淳，外間　昭，藤田次郎：原発性硬化性胆管炎合併潰瘍性大腸炎の4例の検討．第112回日本消化器病学会九州支部例会，2018.

PD18016: 久田由希子，大山恵理子，宮城泰雅，瑞慶山隆太，川満美和，島袋耕平，仲松元二郎，大石有衣子，宮里公也，田端そうへい，星野訓一，圓若修一，大平哲也，伊良波淳，新垣伸吾，金城　徹，前城達次，外間　昭，藤田次郎：HIV感染症に合併したA型急性肝炎の2例．第112回日本消化器病学会九州支部例会，2018.

PD18017: 外間　昭：より良い消化器診療を目指す心と技～消化管編～．第112回日本消化器病学会九州支部例会，2018.

PD18018: 宮城泰雅，大山恵理子，久田由希子，瑞慶山隆太，川満美和，島袋耕平，仲松元二郎，大石有衣子，大平哲也，伊良波淳，金城　徹，平田哲生，仲村陽二，狩俣弘幸，下地英明，青山　肇，外間　昭，藤田次郎：EBウイルス関連胃癌とGISTを合併した一例．第106回日本消化器内視鏡学会九州支部例会，2018.

PD18019: 伊良波淳，久田由希子，瑞慶山隆太，仲松元二郎，大石有衣子，大平哲也，金城　徹，外間　昭，藤田次郎：琉球大学附属病院における大腸憩室出血症例の検討．第106回日本消化器内視鏡学会九州支部例会，2018.

PD18020: 圓若修一，前城達次，新垣伸吾，星野訓一，田端そうへい，宮里公也，島袋耕平，大山恵理子，宮城泰雅，外間　昭，藤田次郎：当院における非B非C型肝硬変･肝がんの検討．第112回日本消化器病学会九州支部例会，2018.

PD18021: 大平哲也：当院における小腸カプセル内視鏡の現状．第2回沖縄県治療内視鏡フォーラム，2018.

PD18022: 仲松元二郎，伊良波淳，金城　徹，外間　昭：当院における潰瘍性大腸炎関連大腸癌の検討．第9回日本炎症性腸疾患学会学術集会，2018.

PD18023: 金城　渚，新垣美貴，比嘉昌史，小波津寛，青山　肇，古賀絵莉香，大石有衣子，仲松元二郎，島袋耕平，伊良波淳，大平哲也，金城　徹，外間　昭，前田企能：琉生病院における好酸球性食道炎の臨床的検討．第126回沖縄県医師会医学会総会，2018.

PD18024: 大山恵理子，久田由希子，宮城泰雅，瑞慶山隆太，川満美和，島袋耕平，仲松元二郎，大石有衣子，大平哲也，伊良波淳，金城　徹，伊禮靖苗，金城達也，外間　昭，西巻　正，藤田次郎：逐年の全大腸内視鏡検査で見逃されていた直腸Colitic cancerの1例．第26回沖縄大腸疾患研究会，2018.

その他の刊行物

MI18001: Hokama A: Correction for "Evaluation of a multiplex PCR assay for detection of cytomegalovirus in stool samples from patients with ulcerative colitis" (World J Gastroenterol 2015; 21: 12667-12675). World J Gastroenterol 24: 876, 2018. (C)

MD18001: 外間　昭：日本人潰瘍性大腸炎患者における回腸嚢肛門吻合術後の慢性回腸嚢炎に関連する術前の腸管外症状：後ろ向き研究(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 9: 28-29, 2018. (C)

MD18002: 外間　昭：長期罹患クローン病患者において，6-チオグアニン濃度が治療濃度になるよう用量調節したチオプリン製剤とアダリブマブの併用療法は，治療濃度以下のチオプリン製剤主体の併用療法またはアダリブマブ単剤療法よりも，寛解導入および寛解維持に有効である(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 9: 40, 2018. (C)

MD18003: 金城福則，外間　昭：第110回日本消化器病学会九州支部例会と第104回日本消化器内視鏡学会九州支部例会を開催して．沖縄消化器内視鏡学55周年記念誌．280-285，2018. (C)

MD18004: 外間　昭：沖縄消化器内視鏡会への思い．沖縄消化器内視鏡学55周年記念誌．76,2018. (C)

MD18005: 金城　徹：*H.pylori*現感染胃粘膜の特徴的内視鏡所見は?．これだけは読んでおきたい!消化器内視鏡医のための重要論文200篇．80，2018. (C)

MD18006: 外間　昭: 中等症～重症の炎症性腸疾患患者における妊娠中の便中カルプロテクチン（監訳）. Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 9: 30-31, 2018. (C)

MD18007: 外間　昭: 免疫抑制薬療法中の炎症性腸疾患患者に対する 4 価インフルエンザワクチンの免疫原性（監訳）. Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 9: 34-35, 2018. (C)

MD18008: 外間　昭: 潰瘍性大腸炎におけるアダリブマブも用量漸増および漸減の発生率および成否の予測因子: ベルギーにおけるリアルワールドのコホート研究（監訳）. Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 9: 39, 2018. (C)

リハビリテーション部

A. 研究課題の概要

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(平成 28～30 年度文科科研基盤研究「がん診療の質指標の評価結果をフィードバックすることで，診療の質の向上を図れるか?」; 増田班) (増田昌人，伊佐奈々，高橋ユカ)

主任研究者として，研究を主宰した。

北米ではがん医療の質の評価を行うことが一般的であるが, 我が国ではがん診療連携拠点病院においてさえも, がん医療の質がどの程度の水準なのかどうかはほとんど分かっていない。また，がん医療の均てん化，質の向上に何が必要なのかも明らかになっていない。本研究によって，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の検証に関する研究(平成 28～30 年度文科科研基盤研究「医療施策の評価を目的とした保健医療情報のレコード･リンケージに関する研究」; 井岡班) (増田昌人，伊佐奈々)

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，医療施策のアウトカム(成果)を評価するために，様々な機関で保有されているデータ間の連結(=レコード･リンケージ)を，個人情報の取り扱いを最小限にして行う新技術を開発する。オーストラリアでは，施策の評価を正確に捉えることを目的に，各機関が保有する保健医療関連情報のレコード･リンケージのみを行う組織(Centre for Health Record Linkage (CHeReL))が組織されているが，このような事例を踏まえて，各保険者が有するレセプト情報と特定健診等情報を，1 カ所に集めることなく連結する方法を提案する。さらに，この技術を用いて，連結された情報に住民基本台帳ネットワークシステム(住基ネット)が保有する生死情報を連結させ，医療施策を生存率や死亡リスク等を用いて評価する。

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に関する研究（平成 29 年～31 年度厚生労働省科学研究がん対策推進総合研究事業「がん対策の進捗管理のための指標と特定の継続的な発展に向けた研究」; 東班) (増田昌人，伊佐奈々)

分担研究者として，研究に参画している。

分担研究者として，沖縄県から委託されて第 2 次沖縄県がん対策推進計画の中間評価を行った経験と第 3 次沖縄県がん対策推進計画の策定に深くかかわった経験をもとに，沖縄県におけるがん対策の進捗評価を，国の第 3 期がん対策推進基本計画に準用できるかどうかについて検討を行っている。特に，ロジックモデルを用いて，国の第 3 期がん対策推進基本計画を再構築し，その上で各分野の最終アウトカムを評価できる評価指標について，沖縄県と対比させながら，指標選定を行っている。

4. 厚生労働省全国調査がん患者に対する「患者体験調査」の質問方法に関する研究（平成 29 年～31 年度厚生労働省科学研究がん対策推進総合研究事業「がん対策の進捗管理のための指標と特定の継続的な発展に向けた研究」; 増田小班）（増田昌人，伊佐奈々）

前述の東班の中の『増田小班』として，今年度厚生労働省が行ったがん患者に対する「患者体験調査」の質問票の作成のたたき台を作成した。具体的には，ロジックモデルを用いて，国の第 3 期がん対策推進基本計画を再構築し，その上で各分野の最終アウトカムをがん患者の立場から評価できる質問方法について検討，作成した。特に、がんサバイバー（全国がん患者団体連合会の役員）を中心に協議を重ね、原案を作成した。

5. 都道府県がん登録，院内がん登録および既存がん統計を合わせたがん登録資料の活用に関する研究(平成 27～29 年度厚労科研がん対策推進総合研究事業「全国がん登録，院内がん登録および既存がん統計情報の活用によるがん及びがん診療動向把握に関する包括的研究」；西本班)(増田昌人，伊佐奈々)

研究助成終了後も，引き続き研究を継続している。

「がん登録等の推進に関する法律」施行後，全国がん登録により得られるデータをどのように国民に還元していくかについての研究を行っている。また，研究班では，全国がん登録情報の提供に関する国民意識調査と，全国がん登録情報等の活用モデルの構築について研究を行っている。

6. がん登録情報の効果的な活用と世論意識（大規模がん情報の整備と全国登録への移行の検討）に関する研究(平成27～29年度厚労科研がん対策推進総合研究事業「全国がん登録，院内がん登録および既存がん統計情報の活用によるがん及びがん診療動向把握に関する包括的研究」；柴田小班)（増田昌人，伊佐奈々）

研究助成終了後も，引き続き研究を継続している。

全国がん登録の匿名化情報の提供に関する一般意識調査を行った。匿名化情報であっても本人通知なく提供されることに不安，心配な日本人が約 30%いて，匿名化処理や情報管理に対する不信が原因と考えられた。全国がん登録情報の主な利用者想定の学会，病院，行政，関連研究班の場で，全国がん登録情報の利用方法について発表し，意見を得た。がん登録推進法の規定に関する周知及び研究者にとって価値のある全国がん登録情報の提供の在り方の検討が引き続き必要である。

7. 地域統括相談支援センター事業（平成 30 年度沖縄県受託事業）（増田昌人，浦崎美由貴）

沖縄県から受託を受けて，事業を実施している。

沖縄県で活動するがんピアサポーター（がんに罹患した経験を持つ相談員）養成のため，がんピアサポーター養成研究会等を実施し，人材育成を行っている。また，がん患者は，身体的・精神的な苦痛のみならず，社会的な苦痛や療養生活が長期にわたることに伴う苦痛，就労や治療に伴う外見（アピアランス）の変化等に対する悩みを抱えていることを踏まえ，がんピアサポーターによる相談業務を実施している。

8. がん患者等支援事業（平成 30 年度沖縄県受託事業）（増田昌人，東啓子）

沖縄県から受託を受けて，事業を実施している。沖縄県民に対し，情報取得者の視点に立ったがん医療及びがん患者支援に関する情報を提供することを目的に，がん情報に関するセミナーの開催やがん情報提供資材の作成，印刷製本及び関係機関への発送などを行い，広報活動を行っている。

本事業の実施により，がん患者及びその家族の療養生活の質の維持向上並びに身体的，精神的及び経済的な負担の軽減が期待されている。

9.日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会における共同研究(増田昌人)

(1)晩期合併症と QOL WG としての共同研究

WG 委員として，研究に参画している。

TRUMP data を用いた登録研究として，膨大な死因情報の整理を行い，移植後晩期死亡に関する研究を開始した。さらに，移植後長期生存患者における QOL の横断的研究を成人・小児それぞれ開始した。

(2)ドナーの安全性(骨髄・末梢血)WG としての共同研究

WG 委員として，研究に参画している。

日本造血細胞移植学会ドナー登録センターで集積した血縁ドナー年次アンケート結果の一部であるドナーの意見(ドナーの声)を解析した。

10. 日本がんサポーティブケア学会患者・医療職部会における共同研究（増田昌人）

部会委員として，研究に参画している。

部会委員として，行動変容をもたらすがんの支持療法に関する教育・研修の企画立案に関する研究を行っている。また，部会としては，がん治療，がん治療の有害事象とマネジメント，支持療法に関する情報の収集と評価分析に関する研究，がん治療，支持療法等に関する最新の信頼できる情報の発信と普及啓発に関する研究を行っている。

有害事象とマネジメント，支持療法に関する情報の収集と評価分析に関する研究，がん治療，支持療法等に関する最新の信頼できる情報の発信と普及啓発に関する研究を行っている。

B. 研究業績

症例報告

CI18001: 高橋 秀徳，平川 仁，古堅 誠，中山 良朗，里見 雄次，鈴木 毅，石井 岳夫，難波 有智，井口 菜摘，神山 あい子，武村 克哉，中島 信久，増田 昌人，新崎 章: ニボルマブによる重篤な器質化肺炎を発症した頭頸部がんの 1 症例. 腫瘍内科 22 巻 3 号: 355-361，2018.

国内学会発表

PD18001: 井岡 亜希子，増田 昌人，青木 一雄: 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. 日本公衆衛生学会総会抄録集 77 回: 315，2018.

PD18002: 高橋 ユカ，宮里 貴子，安里 邦子，安慶名 築，平安 政子，戸倉 さおり，本村 太志，古謝 由紀子，増田 昌人: 院内がん登録集計データからみる沖縄県のがん診療の動向と現状 2014 年症例. JACR Monograph23 号: 267-270，2018.

PD18003: 高橋 ユカ，増田 昌人: おきなわがん情報ウェブサイト『みるん・しるん』に関するアンケート調査. JACR Monograph23 号: 235-238，2018.

PD18004: 高橋 ユカ，増田 昌人: 院内がん登録データを用いた市民目線でわかりやすいがん情報の発信おきなわがん情報ウェブサイトの開設. JACR Monograph23 号 : 231-234，2018.

PD18005: 仲嶺 八紀，向井 麻奈美，安慶名 築，高橋 ユカ，増田 昌人: 院内がん登録データを用いることによる子宮頸がんにおける沖縄県立中部病院の沖縄県内での役割. JACR Monograph23 号: 118-122，2018.

PD18006: 仲嶺 八紀，村上 隆啓，向井 麻奈美，比嘉 裕子，田里 雅樹，新里 明美，伊佐 奈々，増田 昌人，井上 泉当院: 当院における胃癌・大腸癌診療の質評価と改善活動の検討: 診療情報管理 30 巻 2 号: 185，2018.

PD18007: 新屋 洋平，多和田 慎子，佐久川 卓，川田 聡，増田 昌人，笹良 剛史，沖縄県がん診療連携協議会緩和ケア部会: 沖縄県内緩和ケアチームの連携をめざした研修会開催報告. Palliative Care Research13 巻: S521，2018.

PD18008: 高橋 秀徳，里見 雄次，鈴木 毅，石井 岳夫，難波 有智，井口 菜摘，平田 哲生，武村 克哉，中島 信久，増田 昌人，新崎 章: 免疫チェックポイント阻害

薬(ICI)時代の新たながん診療体制　外来化学療法室を軸とした「チーム Immuno-Oncology」の活動報告. Palliative Care Research13 巻: S476, 2018.

PD18009: 増田 昌人: 会長講演；沖縄県におけるがん登録情報を活用したがん対策と今後の利活用について. 日本がん登録協議会第 27 回学術集会抄録集: 23, 2018.

PD18010: 伊佐 奈々: シンポジウム；「院内がん登録報告書」を通じたがん登録の利活用. 日本がん登録協議会第 27 回学術集会抄録集: 49, 2018.

その他の刊行物

MD18001: 琉球大学医学部附属病院がんセンター: 院内がん登録からみる沖縄県のがん診療の現状 2015 年症例沖縄県院内がん登録報告書. 1-364, 2018.

MD18001: 琉球大学医学部附属病院がんセンター: 地域の療養情報 おきなわがんサポートハンドブック. 1-103, 2018.

MD18001: 琉球大学医学部附属病院がんセンター: 地域の療養情報 おきなわがんサポートハンドブック（概要版）. 1-6, 2018.

薬剤部（薬物治療学講座）

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，大田久美子，外間惟夫，与那覇房子，橋田律，山田智史，M3 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。医科学研究（M3 安藤泰樹）として理化学研究所との共同研究により、抗体医薬の安定性に関わる遺伝子の解析を開始した。

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，中村克徳)CDDP 投与患者への Mg 投与量及び，投与濃度が腎機能障害へ及ぼす影響を検討した。機能障害は CDDP 初回投与日直前の Cre 値と投与終了後 21 日以内で最高であった Cre 値の上昇値を比較し評価した。重篤度は CTCAE ver 4.0 に基づいて分類した。調査は電子カルテを閲覧し後方視的に行った。CDDP 高用量の場合には，Mg 投与をすることで腎保護に有用であることが考えられ，副作用の軽減が期待できる。Mg 投与は腎保護に有用であることが示唆され，CDDP 高用量の場合は投与量及び投与濃度も考慮する必要があると考えられた。また，抗がん剤調製者の暴露防止についても研究している。

3. 薬物代謝酵素によって 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，青山雄紀，下地みゆき，外間惟夫，中村克徳)抗がん剤投与前に，遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることで薬物相互作用のリスクを軽減することを目的とする。CYP3A4 野生型 (WT), .2, .7, .16, .18 各 variants の酵素活性に対する阻害薬の MBI 阻害特性をミダゾラムの 1’-水酸化活性を指標に比較した。得られた酵素活性から不活性化速度定数 kobs を算出し，MBI パラメータとして最大不活性化速度 kinact, max 及びその 1/2 の不活性化をもたらす阻害剤濃度 KI を算出した。抗がん剤は CYP3A4 に代謝･解毒されるものが多いことから，遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることにより薬物相互作用のリスクを軽減できる。

4. 糖尿病治療薬のアドヒアランスに与える諸因子の研究(砂川智子，砂川由佳，外間登，外間惟夫，中村克徳) 糖尿病治療薬アドヒアランスの向上を目指した患者指導や多職種による医療従事者の連携推進する活動を行っている。

5. 抗生物質の TDM による適正使用の研究(潮平英郎，古謝さなえ，山田智史，上原仁，外間惟夫，中村克徳)抗生物質の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。特に，腎機能低下患者について，抗生物質の TDM による適正使用の研究を行っている。

6. 医薬品の副作用に関する研究(潮平英郎,
大城祥子，有本諭司，小島みどり，古波蔵直子，山田智史，上原仁，与那覇房子，外間惟夫，中村克徳)いわゆる健康食品と医薬品の相互作用に関する研究や，医薬品の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。新規医薬品の適正使用について，カルテ調査から CYP3A を介した薬物相互作用の有無を検討している。また，後発医薬品(ジェネリック医薬品)については,先発医薬品と治療学的に同等であるとされており，先発医薬品に比べて薬価が安くなっている。しかし，先発医薬品と比較して効果が低下しているとの患者からの訴えを聞くことも多い。先発品から後発品への切り替えの際に問題になることが多い後発医薬品を調査し,その原因を明確にするとともに対応策を確立する研究を行っている。先発品から後発品への切り替えの際にどの程度病院の利益･患者利益につながるかを公平な立場で研究している。

7. 島嶼･地域医療に関する研究（潮平英郎,
大城祥子，山田智史，下地みゆき，外間惟夫，中村克徳）島嶼･地域医療におけるお薬手帳の有効利用に関する研究や，島嶼･地域医療での医薬品適正使用に向けた薬
理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。名古屋市立大学（医・薬・看護学部）および高崎健康福祉大学薬学部と協力して北部地区薬剤師会と地域医療の見学・体験実習を実施している。

7. アンチドーピングに関する研究（潮平英郎，ホセ・カルロス・タヤグ，山本亮平，中村克徳）漢方薬やのど飴などに含まれる禁止薬物ヒゲナミンの検出方法確立に関する研究や，アンチドーピングの普及に関する活動・研究を行っている。

B. 研究業績

著書

BI18001: 外間 登 編集協力. 現場の困った！をエキスパートが解決 こどもと薬の Q&A 続, 石川 洋一 (監修), じほう, 東京, 2018. (B)

BI18002: 潮平 英郎. 妊婦･小児への投与上の注意. 藤田 次郎, 喜舎場 朝和 (監): 感染症診療ゴールデンハンドブック改訂第 2 版, 334-344, 南江堂, 東京, 2018. (B)

BD18001: 石井岳夫. 第４章 疾患７ 胃がん. 臨床腫瘍薬学, 日本臨床腫瘍薬学会 JASPO(編), 389-404, 株式会社 じほう, 東京, 2018. (B)

原著

OI18001: Aomori T, Qi JW, Okada Y, Nakamura K, Hiraoka H, Araki T, Nakamura T, Horiuchi R and Yamamoto K. Effect of a dietary supplement containing raspberry ketone on CYP3A activity in healthy women. Pharmaceutical Sciences. Pharm Anal Acta. 9:587. 2018. (A)

OD18002 Shiohira H, Isagawa S, Yamada S, Sunagawa S, Nakamatsu M, Yonaha F, Hokama N, Fujita J, Nakamura K. Applicability of hemodialysis clearance parameter for vancomycin therapeutic drug monitoring during continuous hemodiafiltration in an infant. Pharmazie. 73: 737-739 2018. (A)

OD18003: Suzuki T, Mihara K, Nagai G, Kagawa S, Nakamura A, Nemoto K, Kondo T.Relationship Between UGT1A4 and UGT2B7 Polymorphisms and the Steady-State Plasma Concentrations of Lamotrigine in Patients With Treatment-Resistant Depressive Disorder Receiving Lamotrigine as Augmentation Therapy.Ther Drug Monit 41: 86-90, 2019. (A)

BD18001: 山田 智史, 伊差川 サヤカ, 上原 仁, 座間味 丈人, 潮平 英郎, 砂川 智子, 外間 惟夫, 中村 克徳：外来患者におけるジゴキシン血中濃度モニタリング実施率の実態調査. 日本病院薬剤師会雑誌 54: 1244-1248, 2018. (B)

症例報告

CD18001: 高橋 秀徳, 平川 仁, 古堅 誠, 中山 良朗, 里見 雄次, 鈴木 毅, 石井 岳夫, 難波 有智, 井口 菜摘, 神山 あい子, 武村 克哉, 中島 信久, 増田 昌人, 新崎 章：ニボルマブによる重篤な器質化肺炎を発症した頭頸部がんの１症例. 腫瘍内科 22,355-361,2018. (B)

総説

RI18001: 砂川 智子, 伊波 義一, 藤田 次郎：沖縄県でのインフルエンザ流行の特徴は？インフルエンザ診療ガイド 2018-19, 215-217, 2018. (C)

RD18002: 砂川 智子, 藤田 次郎：特集　流行シーズン目前！インフルエンザ予防から治療までのホント. 抗インフルエンザ薬の特徴と使い方. 月刊薬事 60: 2393-2400, 2018. (C)

RD18003: 砂川 智子, 秋山 滋男：トピックス. 青年期、および若年成人に発症する２型糖尿病.くすりと糖尿病 6: 212-213, 2017. (C)

RD18004: 潮平 英郎, 藤田 次郎, 中村 克徳: 【トラブル回避で感染症予防 感染制御のための皮膚管理】 皮膚管理・関連製品の最新情報と選び方 皮膚消毒薬患者の皮膚消毒のためのベストチョイス. 感染対策 ICT ジャーナル 13, 202-207. 2018. (C)

国内学会発表

PD18001: 鈴木 毅, 石井 岳夫, 難波 有智, 井口 菜摘, 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～抗がん剤曝露対策～第 79 回九州山口薬学大会　病院薬局協議会/学術フォーラム. 2018 年 11 月 3 日（別府市）

PD18002: 潮平 英郎,平野 龍一, 土田 昌子, 佐々木 悟, 新妻 一直, 小山 和明, 大石 泰也, 三谷 昌子, 中木原 由佳, 座間味 丈人, 仲松 正司, 佐和 章弘, 森兼 啓

太，中村 克徳，藤田 次郎：感染管理システム施設連携研究会 19 施設による抗菌薬使用動向と耐性菌分離率の国内共同サーベイランス：第 92 回日本感染症学会総会・学術講演会，第 66 回日本化学療法学会学術集会．2018 年 5 月 31～6 月 2 日(岡山市)

PD18003: 古謝 さなえ，有本 諭司，潮平 英郎，与那覇 房子，外間 惟夫，古波蔵 健太郎，米本 孝二，大屋 祐輔，中村 克徳：大学病院における外来透析患者に対する薬学的介入を検討するための内服状況調査．第 12 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会．2018 年 10 月 20-21 日(浜松市)

PD18004: 潮平 英郎：第 79 回九州山口薬学大会．シンポジウム 9「次世代の医療人の資質とその教育を考える」：専門家から教育者への橋渡しを考える．2018 年 11 月 3～4 日(別府市)

PD18005: 永井 五洋，鈴木 毅，香川 祥子，中村 明文，三原 一雄，近藤 毅：治療 2 週目の lamotrigine 血漿濃度高値が lamotrigine による皮疹発現と関連する第 28 回日本臨床精神神経薬理学会．2018 年 11 月 14-16 日(東京都)

PD18006: 中村 明文，永井 五洋，香川 祥子，鈴木 毅，根本 健二，三原 一雄，近藤 毅：難治性うつ病性障害に対する lamotrigine 強化療法において、lamotrigine 投与量予測に有用と考えられる nomogram の妥当性を検証する第 28 回日本臨床精神神経薬理学会（2018 年 11 月 14-16 日　東京都）

PD18007: 香川 祥子，永井 五洋，鈴木 毅，香川 祥子，中村 明文，三原 一雄，近藤 毅 難治性うつ病性障害におけるラモトリギン強化療法の治療反応性と UGT1A4 142T＞G 遺伝子多型との関連第 28 回日本臨床精神神経薬理学会．2018 年 11 月 14-16 日(東京都)

PD18008: 外間 登，中村 優香，國吉 友子，百名 伸之，与那覇 房子，外間 惟夫，中村 克徳：ボリコナゾール内用製剤の服用方法に関する指導箋の有用性．第 60 回日本小児血液・がん学会学術集会．2018 年 11 月 14-16 日(京都市)

PD18009: 伊差川 サヤカ，大田 久美子，瑞慶山 にいな，潮平 英郎，与那覇 房子，外間 惟夫，中村 克徳：「タクロリムス内服後妊娠・授乳を行った症例における母児の薬物血中濃度推移，および授乳開始までのカウンセリング内容」．　第 28 回日本医療薬学会年会．2018 年 11 月 23 日-25 日(神戸市)

PD18010: 井口 菜摘，鈴木 毅，石井 岳夫，難波 有智，水野 いず美，門田 静明，与那覇 房子，外間 惟夫，中村 克徳：薬剤部におけるプライミング実施の有効性評価

および看護師を対象とした抗がん剤曝露に関する意識調査. 第 28 回日本医療薬学会年会. 2018 年 11 月 23-25 日(神戸市)

PD18011: 瑞慶山 にいな, 砂川 由佳, 伊差川 サヤカ, 与那覇 房子, 外間 惟夫, 中村 克徳：NICU/GCU 病棟における病棟薬剤業務開始前後の薬剤関連インシデント内容の調査. 第 28 回日本医療薬学会年会. 2018 年 11 月 23 日-25 日(神戸市)

PD18012: 上原 仁, 諸見 牧子, 与那覇 房子, 外間 惟夫, 前田 サオリ, 宮城 京子, 石郷岡 美穂, 大城 市子, 辺士名 優美子, 上 薫, 仲村 秀太, 中村 克徳, 健山 正男, 藤田 次郎：腸瘻からの cART 投与において血中濃度測定を行い用量調節した一例. 第 32 回日本エイズ学会学術集会. 2018 年 12 月 2-4 日(大阪市)

PD18013: 潮平 英郎:日本薬学会 139 年会. 一般シンポジウム S48. 第 2 回領域別専門薬剤師による Clinical question の解決手段と, 薬物療法のエビデンス創出に向けて.「薬剤師によるベッドサイドの臨床薬理学研究」.2019 年 3 月 20～23 日(幕張市)

PD18014: 難波 有智, 鈴木 毅, 石井 岳夫, 井口 菜摘, 平安名 常一, 与那覇 房子, 外間 惟夫, 中村 克徳:ショートハイドレーション法を用いた動注(シスプラチン, ドキソルビシン)化学塞栓療法における腎毒性軽減の評価. 日本臨床腫瘍薬学会 学術大会 2019. 2019 年 3 月 23-24 日(札幌市)

その他の刊行物

MD18001: 安藤 泰樹, 莚田 泰誠, 中村 克徳：リツキシマブ誘発性インフュージョンリアクションに関連する遺伝子多型の同定を目的としたファーマコゲノミクス研究 琉球医学会誌. 37, 130, 2018. (C)

血液浄化療法部

A. 研究課題の概要

1.腎内細動脈病変,糸球体腫大に関連する因子及び臨床的意義に関する研究:（古波蔵,座間味,普久原,大城）

高尿酸血症が腎細動脈硝子化病変に関連して高血圧性腎障害の susceptibility に関連する事　を英文誌に報告した(Kohagura K et al, Am J Hypertens 2018)。

さらに糸球体腫大に関連する因子の検討や動脈スティフネスとの interaction について検討し腎臓学会や高血圧学会で発表した。

2.慢性炎症と心血管病,慢性腎臓病発症の関連:（古波蔵,幸地）

豊見城中央病院の関節リウマチの患者のコホートを作成し，慢性腎臓病合併の実態に関する横断研究と慢性腎臓病発症，進展，心血管合併症発症，それぞれの発症率と関連する因子を検討し CVD 発症との関連に関して英文誌に報告した(Kochi M, Kohagura K et al, J of Cardiol2018)。本研究は豊見城中央病院との共同研究である。

3.糸球体密度に関連する因子の検討：(座間味,古波蔵)

腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密度に関連する因子について当科の腎生検例を用いて検討を進めている。

4. IgA 腎症の早期診断バイオマーカーの有用性に関する研究：(古波蔵)

糖鎖異常 IgA とそれに対する抗体が IgA 腎症早期診断のためのバイマーカーとして有用である可能性を順天堂大学が明らかにしてきた。さらに実臨床における有用性を検討する目的で AMED の予算を用いて検証事業が行われている。当科も研究協力者として沖縄県内の症例を登録し、
追跡調査を行っている。

5.糖尿病性腎症と腎硬化症の病理所見と予後との関連：（古波蔵）

金沢大学を中心に全国の主要施設の腎生検例を登録し AMED 関連の研究として進行中である。当科も共同研究者として研究に参加

し,英文誌 3 本に報告した。(Clin Exp Nephrol 2018, Clin Exp Nephrol 2018, Nephrol Dial Transplant 2017)。現在,腎硬化症のデータベースを用いて腎硬化症における肥満合併と血圧依存性腎障害の関連について検討し報告した(Kohagura K et al. Am J Hypertens 2019.

6.南城市における CKD 重症化予防事業の検証:(古波蔵)

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業を南部医師会の協力のもと行っている。既に新規導入患者数が半減し確実に成果をあげている。

7.老健施設入所者における低 Na 血症と予後:(名嘉,幸地,古波蔵,大屋)

老健施設入所者で低 Na 血症を呈する患者の生命予後が不良であることを見出し,英文誌に

報告した。(Naka T, Kohagura K et al. Clin Exp Nephrol 2018)

8.一般住民における高血圧と高尿酸血症の意義,(長浜,幸地、古波蔵)

腎生検症例で高尿酸血症が血圧依存性の腎障害増悪に関連している事を報告した。これを踏まえ一般住民における血圧レベルと蛋白尿の関連に対する高尿酸血症合併の影響について現在,検討を進めている。

9.IgA 腎症に対する扁摘パルス療法に対する ARB 早期併用の寛解に及ぼす影響

我々が以前に行った CAST IgA study の結果を英文誌に報告した(Kohagura K et al, Kidney Blood Press Res. 2018)

10.タブレット端末を用いた CKD 患者の個別化治療支援システム構築に関する産学連携事業

ベンチャー企業と共同で CKD 患者の個別化治療支援

するタブレット端末を用いたシステム開発を行った。本研究は沖縄県の平成 29 年度　沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業の委託研究として採択された。また、九州沖縄管区の国立大学ベンチャー支援事業にも採択された。

B. 研究業績

原著

OI18001:　恒吉章治,宮里恵美,小山義彦,依田恵里佳,古波蔵健太郎:腹膜透析の加熱溶融接合装置 TSCD 使用時のチューブ付着外用剤による接合不良と、拭きとりによる予防効果の実験的検討.医工学治療.30 巻 3 号:182-188,2018.　(B)

OD18001:　饒波正史,喜友名朝則,喜瀬乗基,杉田早知子,近藤俊輔,又吉宣,真栄田広裕行,我那覇章,古波蔵健太郎,鈴木幹男：IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の長期効果.耳鼻咽喉科免疫アレルギー.36 巻 1 号：1-6,2018.　(B)

症例報告

CI18001:　大嶺久美子,金城孝典,砂川祥頌,大城菜々子,平良浩菜,中村卓人,座間味亮,古波蔵健太郎,大屋祐輔：浸潤性乳管癌に併発した微小変化型ネフローゼ症候群の一例.第 61 回日本腎臓学会学術総会.新潟市.2018.　(B)

CD18001:　金城孝典,古波蔵健太郎,中村卓人,山里正演,石田明夫,大屋祐輔：LDL アフェレーシス後の末梢静脈留置針穿刺部出血で止血困難に陥った一例. 第 63 回日本透析医学会学術集会. 神戸市, 2018.　(B)

総説

RD18001:　古波蔵健太郎：高齢化における腎硬化症の病態と治療戦略.循環 plus.19 巻 1 号:7-9,2018.　(B)

RD18002:　座間味亮,古波蔵健太郎,大屋祐輔:[疾患・病態を理解する-尿沈渣レファレンスブック]腎疾患-疾患患者の解説　半月体形成性糸球体腎炎.臨床検査.62 巻 4 号:472-473,2018.　(B)

RD18003:　古波蔵健太郎:世界腎臓病デーによせて　身近で重症な急性腎障害(AKI)Cr0.6→0.9mg/gCr は立派な AKI!.沖縄県医師会報.54 巻 3 号:363-365,2018.　(B)

RD18004:　座間味亮,古波蔵健太郎,大屋祐輔:[疾患・病態を理解する-尿沈渣レファレンスブック]腎疾患-疾患の解説　溶連菌感染後糸球体腎炎.臨床検査.62 巻 4 号:470-471,2018.　(B)

RD18005:　座間味亮：[電解質異常の診かた・考え方・動き方　緊急性の判断からはじめ　(B)

るFrist Aid](第5章)症例から学ぶ電解質異常の診かた・考え方・動き方
緊急性がない症例にどう対処する？脱水に伴う低ナトリウム血症の症例.レジデントノート.20巻2号:308-309,2018.

RD18006: 座間味亮：[電解質異常の診かた・考え方・動き方　緊急性の判断からはじめるFrist Aid](第5章)症例から学ぶ電解質異常の診かた・考え方・動き方
緊急性がない症例にどう対処する？重症症候性の低ナトリウム血症の症例と過剰補正された症例.レジデントノート.20巻2号:276-278,2018. (B)

RD18007: 座間味亮：[電解質異常の診かた・考え方・動き方　緊急性の判断からはじめるFrist Aid](第4章)電解質異常の症状、原因、診断、治療　低ナトリウム血症.レジデントノート.20巻2号:212-217,2018. (B)

RD18008: 宮城剛志,古波蔵健太郎,大屋祐輔:[疾患・病態を理解する-尿沈渣レファレンスブック]腎疾患-疾患の解説　半月体形成糸球体腎炎.臨床検査.62巻4号:472-473,2018. (B)

RD18009: 座間味亮,大屋祐輔：[臨床シナリオに基づく外来診療スキルアップ～こんな外来患者さん、先生ならどうしますか？]高血圧　近医より二次性高血圧の除外を求められた高血圧初発患者.Heart View.22巻12号：263-267,2018.

RD18010: 平良浩菜,座間味亮,大城菜々子,大嶺久美子,砂川祥頌,古波蔵健太郎:意識障害を呈した精神疾患のある患者の急性腎障害の1例.臨床透析.34巻9号：1155-1160,2018.

RD18011: 田名毅,比嘉啓,古波蔵健太郎:糖尿病性腎症患者におけるSGLT2阻害薬による尿タンパク減少効果について.沖縄医学会.57巻3号：724,2018.

RD1801:2 古波蔵健太郎,大屋祐輔：糖尿病性腎症における個別化降圧療法　SGLT2阻害薬の意義.CAMPUS　HEALTH.55巻1号:58,2018.

国際学会発表

PI18001: Kohagura K:Optimized thegeting glomerular hemodynamic abnormalities in diabetic kidney disease.BCVR2018,Nara Japan 2018

PI18002: Naka T.Kohagura K.Kochi M.Ohya Y:Hyponatremia and Mortality Among Very Elderly Residents in a Geriatric Health Service Facility.ASN-Week2018.San Diego2018

国内学会発表

PD18001: 平良浩菜,古波蔵健太郎: 骨粗鬆症合併血液透析患者に対するデノスマブ長期

投与の有効性 3 年間の使用経験から. 第 63 回日本透析医学会学術集会. 神戸市, 2018.

PD18002: 恒吉章治,熊代理恵,知念さおり,徳山清之,古波蔵健太郎,大屋祐輔:MIS は GNRI より有意な死亡予測因子である. 第 63 回日本透析医学会学術集会.神戸市,2018.

PD18003: 宮坂麻里,砂川陽子,花城舞子,佐久川廣美,相澤直輝,古波蔵健太郎:外来維持血液透析患者の Advanced care plannninng(ACP)調査と患者満足度.第 63 回日本透析医学会学術集会.神戸市,2018.

PD18004: 許田久美子,恒吉章治,古波蔵健太郎,大屋祐輔:高齢者における腎代替療法選択の現状と腹膜透析予後.第 63 回日本透析医学会学術集会.神戸市,2018.

PD18005: 金城孝典,古波蔵健太郎,中村卓人,山里正演,石田明夫,大屋祐輔:LDL アフェレーシス後の末梢性性脈留置針穿刺部出血で止血困難に陥った一例.第 63 回日本透析医学会学術集会.神戸市,2018.

PD18006: 普久原智里,古波蔵健太郎,座間味亮,宮城剛志,山里正演,石田明夫,大屋祐輔:非ネフローゼ性慢性腎臓病における高トリグリセライド血症と補体 C3 高値併存と細動脈柄硝子化病変との関連.第 61 回日本腎臓学会学術総会.新潟市,2018.

PD18007: 砂川祥頌,古波蔵健太郎,宮城剛志,大屋祐輔:非ネフローゼ性慢性腎臓病における尿酸と蛋白尿の関連と性差.第 61 回日本腎臓学会学術総会.新潟市,2018.

PD18008: 幸地政子,古波蔵健太郎,潮平芳樹,井関邦敏,大屋祐輔:関節リウマチにおける高血圧、慢性炎症と慢性腎臓病発症と関連.第 61 回日本腎臓学会学術総会.新潟市,2018.

PD18009: 座間味亮,石田明夫,宮城剛志,古波蔵健太郎,大屋祐輔:慢性腎臓病(CDK)患者において足関節上腕血圧比(ABI)正常高値は腎内小動脈壁肥厚と関連する.第 61 回日本腎臓学会学術総会.新潟市.2018.

PD18010: 大城菜々子,古波蔵健太郎,宮城剛志,石田明夫,大屋祐輔:慢性腎臓病における加齢と腎小細動脈硬化症との関連.第 41 回日本高血圧学会総会.旭川市,2018.

PD18011: 古波蔵健太郎,大屋祐輔:血液透析患者の至適降圧目標.第 7 回臨床高血圧フォーラム.京都市,2018.

PD18012: 徳元亮太,渡嘉敷かおり,古波蔵健太郎：外来透析患者における運動療法と骨密度の変化.第9回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会.別府市,2018.

PD18013: 恒吉章治,大屋祐輔,古波蔵健太郎：高齢者における腎代替療法選択の現状と腹膜透析予後.第60回日本老年医学会学術集会.京都市,2018.

PD18014: 山里正演,崎間敦,田名毅,中村義人,石田明夫,古波蔵健太郎,大屋祐輔：外来通院中の高齢高血圧者における推定塩分接種量と血圧のコントロール状況.第 60 回日本老年医学会学術集会.京都市,2018.

PD18015: 崎間敦,仲田清剛,又吉哲太郎,古波蔵健太郎,大屋祐輔：高齢者高血圧患者における血清尿酸値と腎機能を配慮した併用療法.第 60 回日本老年医学会学術集会.京都市,2018.

PD18016: 名嘉圭代,古波蔵健太郎,幸地政子,大屋祐輔:老人保健施設の超高齢入所者における低ナトリウム血症と死亡リスクの関連.第 60 日本老年医学会学術集会.京都市,2018.

PD18017: 古謝さなえ,有本諭司,潮平英郎,与那覇房子,外間惟夫,古波蔵健太郎,米本多孝二,大屋祐輔,中村克徳：大学院における、外来透析患者に対する薬学的介入を検討するための内服状況調査.第12回日本腎臓病薬物療法学会.浜松市,2018.

PD18018: 古波蔵健太郎,大屋祐輔:糖尿病合併CKD患者の個別化降圧療法 .第82回日本循環器学会学術集会.大阪市,2018.

PD18019: 恒吉章治,熊代理恵,知念さおり,徳山清之,古波蔵健太郎,大屋祐輔：MIS は GRI より有意な死亡予測因子である. 第 63 回日本透析医学会学術集会. 神戸市,2018.

臨床研究教育管理センター

A. 研究課題の概要

1. 医師主導治験のプロジェクトマネジメントに関する研究（植田真一郎、池原由美、宇根香、広田沙織）
   AMED から支援を受けているコルヒチン医師主導治験を対象に、試験の準備から実施、終了後の治験総括報告書作成までのプロセスにおける、進捗を阻害する因子の解明、リスクの分析およびマネジメントに関する研究を行なっている。

2. 医師主導治験および研究者主導臨床試験の品質管理に関する研究（植田真一郎、池原由美）
   全国規模の多施設共同研究および県内多施設共同研究を対象に、医師主導治験・臨床試験におけるモニタリングによる品質管理による質の担保について研究を行なっている。

3. 医師主導治験および臨床試験における監査による信頼性保証についての研究（植田真一郎、池原由美）
   実施医療機関、データセンター、試験運営組織の監査実施を通して、試験の信頼性に影響を与える因子の特定、実地監査による品質の推定、監査による信頼性保証に関する研究を行なっている。

4. 臨床試験のデータ収集システムに関する研究（池原由美）
   医学アカデミアにおける安価かつ高性能な国際標準 EDC システム”REDCap“の我が国の臨床研究・治験促進を目指した普及に関する多施設共同研究に参加し、特に治験利用におけるコンピュータバリデーションに関する研究を行なっている。

5. 臨床試験の効率化に向けた中央モニタリング手法の開発（池原由美）
   モニタリングの効率化のため、実施医療機関における原データのリスクの特定、セントラルモニタリリングとオンサイトモニタリングの効果的なコンビネーションのあり方を研究している。

6. 琉球大学を起点としたヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給システムの構築（植田真一郎、池原由美、小林夏樹）
   AMED のモデル事業として、再生医療の推進基盤として、当院受診者から体制幹細胞の提供を受け、組織の採取および企業への提供を行うことの、倫理的・法的・社会的課題の検討に基づく実施体制の整備に関する研究を実施。

７．臨床研究の人材育成(文部科学省課題解決型人材育成プロジェクト　※臨床研究教育管理学講座と共催)
臨床研究ワークショップ(1.5 日間の基礎編+5 日間の実践編)・2 年間にわたる臨床研究インテンシブフェローシップ・沖縄県基幹病院や離島におけるレクチャー，リサーチカンファランスを開催した。また沖縄県中部病院総合診療部後期専門研修プログラム専攻医を 4 名(/ヶ月)受け入れ臨床研究に集中して取り組む期間を設けた。

B. 研究業績

原著

0I18001: The J-DAVID investigators. Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis. The J-DAVID Randomized Clinical Trial (A)

JAMA. 2018;320:2325-2334. doi:10.1001/jama.2018.17749
1/jama.2018.17749

診療情報管理センター

A. 研究課題の概要

1.診療記録記載改善に向けた診療記録監査方法の確立
診療記録の監査の目的は、診療記録の整備により医療の安全性と質の向上を図ることである。当院では2015年4月より診療情報管理士による全入院患者の診療記録量的監査を行い、診療記録の記載改善を行ってきた。更に同年9月には診療録の記載内容の妥当性を検討するため、診療科間相互チェックによる診療録の質的監査を開始し、各診療科に結果をフィードバックしてきた。しかし、その後の診療録記載内容の改善効果に関しては十分に把握していないのが実情である。そこで、診療科間相互監査による診療記録改善効果に関して有効性の検証を行い診療記録監査方法の確立を目指す。

2.画像等レポート見落とし防止を目的としたアラートシステムの構築と検証
放射線、病理レポートの見落としは、重要所見があった場合には重大なインシデントとなる。当院では現在、ToDoシステムを使用しアラートシステムを構築中である。更に、未読をリストアップする機能を実装し、当センターで確認漏れを防ぐ運用とし本システムの有効性の検証を行い安全なシステムの構築を目指す。

3.診療録におけるデータ抽出の自動化およびデータクオリティーマイニングに関する方法の確立
日々診療業務によって生成された情報は電子カルテ、部門システム等に格納されたものもあれば、紙に書かれた文書をスキャンして管理されているものもある。それらの情報の一元管理が望ましいが、効率よく統合された一つのシステムに完結できることは困難である。当院では、診療端末の自動操作によって異なる複数のシステムからデータを抽出し、データクオリティーマイニングを行い、記載漏れや記載ミスの対策に参考できる情報提供の方法を確立する。

4. クリニカルパスにおけるAIを用いたバリアンス解析
クリニカルパスは医療の標準化、質の改善において非常に重要なツールであり、
運用上バリアンスの入力やその解析、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、当院ではバリアンス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、入力されたバリアンス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的に起こりえたイベントを数値化し、解析できる可能性がある。そこでAIを使用して、得られた入力値をパラメーター化し、臨床的な経過およびアウトカムのDecision tree analysisが可能となる。本研究を通してバリアンス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

著書

BD18001: 平田哲生: Helicobacter pylori 感染症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 椎木創一, 仲松正司(編), 100, 南江堂, 東京, 2018. (B)

原著

OI18001: Yamashiro A, Awazawa R, Ohira A, Hirata T, Zamami R, Miyagi T, Takahashi K. Successful treatment of iatrogenic Kaposi's sarcoma with low-dose docetaxel therapy. J Dermatol 45: 96-97, 2018. (A)

OI18002: Suifun N, Hokama A, Iraha A, Ohira T, Kinjo T, Hirata T, Kinjo T, Parrott GL, Fujita J. Distribution of cytomegalovirus genotypes among ulcerative colitis patients in Okinawa, Japan. Intestinal Research 16: 90-98, 2018. (A)

OD18001: 国吉徹也，髙山和則，畝岡将吾，山本俊成，平田哲生：QI を含めた重要業績評価指標(KPI)による経営改善状況の把握管理．大学病院情報マネジメント部門連絡会議・抄録集．42-43，2018. (B)

OD18002: 玉城佑一郎，冨加見昌隆，平良隆行，大内元，中島重良，寺田泰蔵，福田龍将，久木田一朗，平田哲生，藤田次郎，當眞弘：沖縄県で数年ぶりにみられた裂頭条虫症の一例．日本救急医学会誌 29：641，2018. (B)

OD18003: 田中照久，平田哲生，金城徹，外間昭，藤田次郎：沖縄県における糞線虫症の現状．日本臨床寄生虫学会誌 29：12-14，2018. (B)

OD18004: 岸本一人，平田哲生，外間昭，藤田次郎，金城福則：糞線虫症の内視鏡所見．日本臨床寄生虫学会誌 29：15-17，2018. (B)

OD18005: 鍋谷大二郎，平田哲生，原永修作，兼久梢，喜友名朋，新垣若子，金城武士，宮城一也，古堅誠，外間昭，健山正男，藤田次郎：糞線虫過剰感染症候群における呼吸器合併症と画像所見．日本臨床寄生虫学会誌 29：18-20，2018. (B)

国内学会発表

PD18001: 高橋秀徳，里見雄次，鈴木毅，石井岳夫，難波有智，井口菜摘，平田哲生，武村克哉，中島信久，増田昌人，新崎章：免疫チェックポイント阻害薬(ICI)時代の新たながん診療体制:外来化学療法室を軸とした「チーム Immuno-Oncology」活動報告．第 23 回日本緩和医療学会学術大会プログラム・抄録集．476，2018

PD18002: 金城　徹，瑞慶山隆太，桑江　聡，東江大樹，古賀絵莉香，藤田　茜，仲松元二郎，宮里公也，田端そうへい，大平哲也，圓若修一，伊良波淳，新垣伸吾，與儀竜治，前城達次，平田哲生，外間　昭，藤田次郎：当院の潰瘍性大腸炎に対するタクロリウムスと抗 TNFα抗体製剤使用症例の検討．第 104 回日本消化器病学会総会．A272，2018.

PD18003: 瑞慶山隆太，東江大樹，桑江聡，古賀絵莉香，藤田茜，大石有衣子，仲松元二郎，田端そうへい，宮里公也，圓若修一，大平哲也，伊良波淳，新垣伸吾，與

儀竜治，當間智，金城徹，前城達次，平田哲生，外間昭，藤田次郎，青山肇：化膿性肉芽腫と鑑別を要した脂肪腫の一例．第105回日本消化器内視鏡学会九州支部例会．147，2018.

PD18004：大山恵理子，伊良波淳，久田由希子，宮城泰雅，瑞慶山隆太，川満美和，島袋耕平，仲松元二郎，大石有衣子，田端そうへい，宮里公也，星野訓一，圓若修一，大平哲也，新垣伸吾，金城徹，前城達次，平田哲生，外間昭：逐年の全大腸内視鏡検査で見逃されていた直腸Colitic cancerの1例．第112回日本消化器病学会九州支部例会．140，2018.

PD18005：宮城泰雅，大山恵理子，久田由希子，瑞慶山隆太，川満美和，島袋耕平，仲松元二郎，大石有衣子，大平哲也，伊良波淳，金城徹，平田哲生，仲村陽二，狩俣弘幸，下地英明，青山肇，外間昭，藤田次郎：EBウイルス関連胃癌とGISTを合併した一例．第106回日本消化器内視鏡学会九州支部例会．136，2018.

その他の刊行物

MD18001：平田哲生：これからの慢性便秘症の診療．南部地区医師会報．5-11，2018. (B)

疫学・健康教育学分野

A. 研究課題の概要

1. 学校保健

1) 青少年の健康と社会的決定要因に関する社会疫学研究
2) 児童思春期の心理社会的学校環境と健康に関する疫学研究
3) 児童思春期の身体活動・体力と学力向上に関する横断・縦断研究
4) 学校健康教育とライフスキルに関する研究
5) 児童思春期の身体活動量質問項目に関する validation study（桜美林大学，国立健康・栄養研究所との共同研究）

2. 社会疫学・行動疫学

1) 地域住民の健康に関する社会的決定要因について
2) 地域住民の身体活動と近隣環境との関連について
3) 沖縄県の青少年のヘルスリスク行動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) 青少年の身体活動量の測定と環境要因に関する研究
10) 加速度計を用いた青少年の身体活動量測定とその決定要因について
6) 食育における長期的健康情報介入により，食行動は変化するか? （放送大学との共同研究）
7) 幼児・児童思春期の 24 時間生活行動ガイドラインに関わる疫学研究（桜美林大学，国立健康・栄養研究所，豪州 University of Wollongong との共同研究）

B. 研究業績

原著

0I18001: Kyan A, Takakura M, Miyagi M. Does physical fitness affect academic achievement among Japanese adolescents? a hybrid approach for decomposing within-person and between-persons effects. *Int J Environ Res Public Health 15: 1901, 2018. DOI:* 10.3390/ijerph15091901 (A)

国際学会発表

PI18001: Takakura M, Miyagi M, Ueji M, Kobayashi M, Kurihara A, Kyan A. Associations of social cohesion in neighborhood and school with compliance to physical activity recommendations among Japanese adolescents. J Phys Act Health 15(S1): S1-S249, 2018. The 7th ISPAH International Congress on Physical Activity and Health. 2018 Oct. 16 (Oct 15-17). London, UK.

PI18002: Kyan A, Takakura M, Miyagi M, Kobayashi M. Longitudinal relationships of physical activity and aerobic fitness with academic achievement in Japanese adolescents. J Phys Act Health 15(S1): S1-S249, 2018. The 7th ISPAH International Congress on Physical Activity and Health. 2018 Oct. 16 (Oct 15-17). London, UK.

国内学会発表

PD18001: 喜屋武享, 高倉実, 宮城政也, 小林稔: 中学生の部活動参加は身体的・精神的健康の改善につながるか？: 縦断研究. 日本健康教育学会誌 26(Suppl.): 112, 2018.

PD18002: 小林稔, 高倉実, 宮城政也, 喜屋武享: 社会経済的状況と子どもの肥満、学力、体力の関連性は、発達段階で異なるのか？ 日本健康教育学会誌 26(Suppl.): 115, 2018.

PD18003: 高倉実, 宮城政也, 小林稔, 上地勝, 栗原淳, 喜屋武享: 学校力は高校生の性行動における社会格差を緩衝するか？ 日本健康教育学会誌 26(Suppl.): 124, 2018.

PD18004: 高倉実, 上地勝, 宮城政也: 高校生の飲酒行動およびその社会格差と学校における集合的効力との関連. 日本公衆衛生学雑誌 65(10): 390, 2018.

PD18005: 我部杏奈, 高倉実, 宮城政也, 喜屋武享: 沖縄県の小学生における社会経済状況と齲蝕との関連. 学校保健研究 60(Suppl): 111, 2018.

PD18006: 上地勝, 高倉実, 喜屋武享, 宮城政也, 荒井信成, 小林稔, 栗原淳: 高校生を対象とした健康調査における欠測データの特徴. 学校保健研究 60(Suppl): 129, 2018.

PD18007: 高倉実, 宮城政也, 上地勝, 小林稔, 栗原淳, 喜屋武享, 我部杏奈: 高校生の健康指標と学校力および地域力との関係に地域差はみられるか？学校保健研究 60(Suppl): 241, 2018.

PD18008: 喜屋武享, 高倉実, 宮城政也,小林稔: 中学生の部活動参加は学力の向上につながるか？縦断研究. 学校保健研究 60(Suppl): 241, 2018.

PD18009: 宮城政也, 高倉実, 喜屋武享: 沖縄県小学生における学校連結性, 社会経済状況, 学力の関連性について. 学校保健研究 60(Suppl): 242, 2018.

PD18010: 崎間敦, 白井こころ, 島袋真澄, 安仁屋文香, 小浜敬子, 高倉実, 金城昇, 等々力英美, 武村克哉, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 高血圧・循環器疾患の予防・治療における減塩アプローチ～多職種協働での取り組み～行政、地域、学校で取り組む健康づくり～ゆい健康プロジェクト～. 第 7 回臨床高血圧フォーラム. 2018 May 19-20.

PD18011: 安仁屋文香, 小浜敬子, 島袋真澄, 崎間敦, 白井こころ, 等々力英美, 高倉実, 金城昇, 大屋祐輔: 人と人とのつながりに着目した健康づくりの取り組み. 第 37 回食事療法学会. 2018 Mar. 3.

PD18012: 鈴木宏哉, 田中茂穂, 城所哲宏, 高倉実, 喜屋武享, 安部孝文, 田中真紀, 田中千晶: 子どもを対象とした身体活動量の評価法. 日本体力医学会プロジェクト研究. 第 73 回日本体力医学会大会 2018 Sep. 7-9.

PD18013: 伊藤早苗, 朝倉敬子, 高倉実, 等々力英美: 沖縄県 Y 町の小学生とその母親における随時尿より推定した食塩・カリウム摂取量の実態. 第 50 回沖縄県公衆衛生学会抄録集 2018;19. 第 50 回沖縄県公衆衛生学会 2018 Nov. 2.

PD18014: 神谷義人, 高倉実, 金城昇, 崎間敦, 等々力英美, 奥村耕一郎, 武村克哉, 大屋祐輔. 沖縄県在住の成人にアクティブカウチポテト現象は起こりうるのか？ゆい健康プロジェクト. 第 50 回沖縄県公衆衛生学会抄録集 2018;21. 第 50 回沖縄県公衆衛生学会 2018 Nov. 2.

その他の刊行物

MD18001: 高倉実: 沖縄における青少年の健康リスク行動と社会環境要因について. 公益財団法人 生存科学研究所 沖縄と日本の比較の視点から社会と well-being を考える研究会セミナー. 2018 Mar. 23. 聖書館ビル（東京都中央区）

基礎看護学分野

A. 研究課題の概要

日本は諸外国に例をみない速さで高齢化が進行しており，団塊の世代が 75 歳以上となる平成 37 年(2025 年)以降は，国民の医療･介護を必要とする人が現在より 300 万人以上増加し，入院患者数は 2008 年度の 3 倍以上，年間死亡患者数は 1.5 倍の約 160 万人と予想され，地域包括ケアシステムの構築が急務の課題となっている。さらに，慣れ親しんだ地で最期までその人らしく生きることを支えるには，対象の多様な医療･健康ニーズに適切に対応できる能力と，対象を全人的に理解し包括的にケアを展開できる能力を備える看護師の育成が求められている。

このような時代の要請に対応すべく，保健学科基礎看護学分野では，地域(家族)の受け入れ体制の構築，看護師不足の解消および看護教育のあり方など地域包括ケアシステムの構築に対する課題に対し，教育･研究を通し積極的に取り組んでいる。

看護師のワークライフバランスと精神健康との関連及び職場内信頼感による緩衝作用

看護師不足の解消については，沖縄県内の看護師 2595 名を対象に調査を行った結果，看護師の職場内信頼感(Work-place social capital)はワークファミリーコンフリクトに伴う精神健康の悪化を有意に緩衝することが明らかにし，職場内信頼感の向上に向けた取り組みを推進している。

看護師の死生観とターミナルケア態度や有益性との関連及び看護教育との関連

看護教育のあり方については，沖縄県内の看護師 1470 名を対象に死生観とターミナルケア態度の積極性について検討した結果，「死の恐怖」，「死の回避」および「逃避型受容」がターミナルケア態度の積極性に対して負の影響を与えること，「死の回避」は学生時代と臨床での教育や研修により改善することを明らかにし，死生観の醸成に向けた系統的に学習できる教育プログラムの構築に向けた取り組みを継続して行なっている。また，看護現任教育として，琉球大学医学部附属病院看護部と協働して在宅療養支援における実践能力養成プログラムの構築を目指し，「急性期医療を担う病院看護師と在宅医療を担う訪問看護師の相互研修」等を行なっている。

地域住民の親扶養意識と経済状況との関連及びソーシャルキャピタル(地域愛着)による緩衝作用

地域(家族)の受け入れ体制については，沖縄県の 20 歳以上の地域住民 2663 名を対象とした調査の結果，経済状況の低さが親扶養意識の低さに影響を及ぼすこと，経済状況が低い状況においても地域愛着（ソーシャルキャピタル）の向上によって親扶養意識は高まることを明らかにし，地域の物理的な環境整備とともに地域住民のネットワーク形成につながるような施策を取り入れた地域づくりの重要性を示した。

地域住民の主観的健康とソーシャルキャピタルとの関連及び健康関連行動による媒介モデルの検証

地域社会における人々の信頼関係や結びつきを表すソーシャルキャピタルは，健康を支え，守るための社会環境整備目標の一つに挙げられている。当研究室における市街地および農村地の地域住民を対象とした研究結果より，ソーシャルキャピタルが健康関連行動に良好に作用し，その関連の大きさ(強さ)は性別や年代で異なることを明らかにし，国内外の学会等で報告している。ソーシャルキャピタルを基盤とした地域全体の健康づくりを推進していくシステムの構築は，地域住民の心身の健康問題を改善する有効なアプローチとなることが示唆された。

琉球大学医学部附属病院看護部との看護研究ユニフィケーション

琉球大学医学部保健学科と琉球大学医学部附属病院看護部との「看護研究ユニフィケーション」は，　平成 24 年度に「ユニフィケーション委員会」の設置を機に現在まで

継続的に取り組まれている。基礎看護学分野では「継続看護に向けた心不全患者の看護サマリーのあり方について」「経口栄養開始訓練に伴い経鼻胃チューブへ変更による呼吸機能への影響の検証」「放射性ヨード内用療法を受ける患者に対するオリエンテーション用 DVD 導入による不安軽減効果の検証」「脳の障害部位および高次脳機能障害と転倒・転落の関連」「PET-CT における看護師の被ばく線量と看護行為との関連」など臨床看護の質の向上に取り組んでいる。

新人看護師の臨床実践能力向上に向けたプリセプターシップの教育効果に関する研究

本研究室では，新人看護師の臨床実践能力に関連するプリセプターシップの教育効果に関する研究に取り組んでいる。沖縄県内の新人看護師 252 名，プリセプター看護師 254 名を対象に調査を行った。

新人看護師の臨床実践能力に関連する要因の整理・測定ツールの開発

新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動は明らかにされておらず，それを測定する尺度も見られないため，新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動尺度を作成した。「プリセプターのロールモデル行動尺度」は，信頼性と妥当性が確認された。管理者が新人看護師の認識するプリセプターのロールモデル行動を客観視する尺度として，使用可能性が期待できる。

新人看護師の成長促進因子となる「ロールモデル」としてのプリセプターの存在

新人看護師の看護実践能力向上の要因の一つとしてロールモデルの存在が示されいるが，新人看護師の看護実践能力の習得には，ロールモデルだけでなく，個人の制御焦点を含めた検討が必要である。 そこで，ロールモデルと制御焦点が新人看護師の看護実践能力に与える影響を明らかにするため調査を行った結果，制御焦点が新人看護師の看護実践能力に影響していることが明らかになった。 新人看護師の看護実践能力習得を促進するためには，個人の特性を踏まえた教育的関わりが重要であることが示された。

プリセプターの看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果

プリセプター看護師を対象とした，看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果について検証した結果，管理的な組織風土と看護実践能力との有意な関連が認められ，その関連性には批判的思考態度が媒介していることが明らかとなった。管理的な組織風土により，プリセプターの批判的思考が育成され，看護実践能力が向上することが示唆された。 また、看護師長や教育担当部門の管理者による，プリセプター準備教育指導や定期的なフィードバック，研修会の実施等，管理の行き届いた組織風土を構築することで，プリセプター看護師の批判的思考が育成され，看護実践能力向上につながることが示唆された。

B. 研究業績

原著

OD18001: Tamashiro Y, Endoh Y, Toyosato T, Yokota T, Omine F, Tsujino K. Physiological and nutritional intake characteristics of pregnant women according to their recommended gestational weight gain in relation to the birth weight of their full-term infants. Ryukyu Medical Journal 38(1-4): 61-72, 2018. (C)

OD18002: 嘉数栄司，豊里竹彦，髙原美鈴，與古田孝夫：精神科病院に勤務する作業療法士のレジリエンスとストレスコーピングおよび精神健康との関連．琉球医学会誌 37:73-84, 2018. (C)

OD18003: 照屋 典子，砂川 洋子，豊里 竹彦，伊波 華，知念 正佳，木村 安貴，與古田孝夫：喉頭摘出者の不安・抑うつ傾向と個人属性および日常生活における困難感との関連．緩和医療学会誌 13(1)：49-56，2018. (C)

OD18004: 徳元裕子，豊里竹彦，眞榮城千夏子，平安名由美子，遠藤由美子，照屋典子，玉城陽子，髙原美鈴，與古田孝夫：沖縄県の地域住民の経済状況と地域愛着が親扶養意識に及ぼす影響について．民族衛生 84 (1)： 3-11，2018. (C)

OD18005: 籏武恭平，豊里竹彦，眞榮城千夏子，平安名由美子，髙原美鈴，照屋典子，玉城陽子,遠藤由美子，古謝安子，與古田孝夫：病院看護師の死生観とターミナルケア態度との関連．琉球医学会誌 37(1-4)：5-12，2018. (C)

国内学会発表

PD18001: 佐久間 博明，平良 丈美，玉城 賢志，譜久原 繁和，儀部 郁枝，豊里 竹彦：病院と訪問看護の視点から心不全看護サマリーを考える．沖縄県看護研究学会学術集会，沖縄県．2018.

成人・がん看護学分野

A. 研究課題の概要

1.喉頭摘出者の日常生活における困難感とその関連要因に関する研究(照屋典子)

喉頭摘出者の不安・抑うつ傾向と個人属性および日常生活における困難感との関連性を検討することを目的として，A 県患者会に属する 135 名を対象とした無記名の質問紙調査を実施した。有効回答が得られた 43 名を対象として重回帰分析を行った結果，年齢（β=-0.369，p=0.004),外出･趣味に関する困難感(β=0.419,p=0.002)は不安・うつ尺度得点と有意な関連性が認められた。このことから，若年・中年者および外出・趣味に困難を有する者では，不安・抑うつ傾向が高いことが明らかとなった。看護者はこれらの対象者に対し，より注意深く心理状況や生活環境のアセスメントを行い，継続的な心理社会的支援を行う必要性が示唆された。本研究の成果については，Palliative Care Research にて論文発表を行った。

2.小学生におけるがん予防教育に関する研究(照屋典子)

国は 2017 年度から,学校教育におけるがん教育の推進を目標に掲げているが，沖縄県におけるがん教育の取り組みは始まったばかりである。2018 年 9 月，沖縄県内沖縄市立のＡ小学校の小学 6 年生(142 名)を対象として，外部講師(医師)によるがんについての授業を行い，がんやがん患者への理解の状況を把握することを目的として，授業後のふりかえりワークシートの質的分析を行った。保護者より承諾を得た児童(109 名)のワークシートの分析を行った結果，**授業を受けてわかったこと**については 175 件の記述があり，①がんは治せる(57 件)，②がんは身近な病気(31 件)，③がんは人間の細胞のミスコピーでできるもの(26 件)，④タバコ,酒が原因でがんになる(13 件)，⑤放射線や手術など様々な治療がある 10 件，⑥がんにはいろいろな種類がある(8 件)，⑦がんは予防できる(7 件),⑧がん患者さんのつらさ(4 件)等の回答がみられた。**授業前のイメージと変わったこと**については 98 件の記述があり，①早期発見すれば治せる(52 件)，②治せることがわかって安心，怖いイメージが減った(16 件)，③治療法がいろいろあると知って安心，頑張ろうというイメージに変わった(8 件)，④検診やがん予防 12 か条を知って予防できるというイメージに変わった(7 件)，⑤誰でもかかる可能性のある身近な病気で，特別な病気というイメージが変わった(6 件)等であった。**がん患者について理解するためにできること**については 144 件の記述があり，①励ます，勇気づける (34 件)，②見舞い，看病，そばにいる(28 件)，③今日学んだことを伝える(24 件)，④がんについて勉強する(22 件)，⑤自分ががんになったらどうするか考える(16 件)等であった。**大切な人ががん予防，早期発見するためにできること**については 159 件の記述があり，①検診を受ける(勧める)(92 件)，②予防法(規則正しい生活，運動，食事など)を一緒に行う(31 件)，③禁煙，節酒する(21 件)等であった。以上のことから，小学生においても，授業を通して，がんやがん予防,がん患者の理解が十分できることが示唆された。本研究は,2017 年度より,科学研究費補助金基盤研究(C)「親子で学ぶがん予防教育プログラムの実践と評価」の助成を受けて行っている。

3.感染看護・感染制御に関する研究(大湾知子)

本学附属病院感染対策室の感染対策担当看護師 ICN(Infection Control Nurse)として併任し，感染看護・感染制御に関する教育・実践・研究活動を行っている。米国の専門家と国際性豊かな人材育成の検討を行っている。看護の知識体系と実践体系を統合し臨床指向の実践的院内感染対策における研究を行った。入院中の感染患者数の減少，病院内使用物品の有効性，病院経済の把握，専門職による質の高い感染看護の提供，新時代の実践的感染看護の専門家を育成する。看護の人材育成と研究を進めるシステムの開発をめざし，個性，自主性を伸長することを重視した教育・研究を行っている。11 年間にわたり構築した沖縄県 ICN ネットワーク世話人代表として県内看護師の協力を得て感染対策の地域連携を行っている。

4.医療従事者の手洗い行動に関する研究(大湾知子)

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量，手洗い設備などの外的・物理的要因，理解度などの内的要因が相互に関連しており，単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望めない。そこで，看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い，手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

5. 尿失禁看護に関する研究(大湾知子)

コンチネンスアドバイザーとは，排便・排尿のコントロールを習得するプロセスに関わって，クライエントの日常生活にあった具体的な指導ができる能力(知識・技術・態度)を有する専門家である。排尿自立支援に関する人材育成のために，県内外・離島を含めた関連施設の協力を得ながら尿失禁に関する外来窓口相談，セミナー，電話相談，公開講座，勉強会，研修会を行い，啓発活動を行なっている。附属病院長と看護部長の支援を得て，2016 年に排尿ケアチームを発足して継続して尿路感染症防止対策に努めている。排尿ケアチームによる排尿自立指導の目的は，患者に使用された尿道カテーテルを 1 日でも早く抜去し，尿路感染を防ぐとともに，排尿自立「排尿管理方法は問わず,自力で排尿管理が完結できること」の方向に導く。チームのメンバーは，専任の腎泌尿器外科医師，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。

B. 研究業績

著書

BD18001: 大湾知子: 尿路感染対策. 感染と消毒: 52-55, 2018. DB18 (C)

原著

OD18001: 照屋典子, 砂川洋子, 豊里竹彦, 伊波華, 知念正佳, 木村安貴, 與古田孝夫: 頭摘出者の不安・抑うつ傾向と個人属性および日常生活における困難感との関連. Palliative Care Research, 13:49-56, 2018. (B)

OD18002: 徳元裕子, 豊里竹彦, 眞榮城千夏子, 平安名由美子, 遠藤由美子, 照屋典子, 玉城陽子, 高原美鈴, 與古田孝夫:沖縄県の地域住民の経済状況と地域愛着が親扶養意識に及ぼす影響について. 日本健康学会誌, 84:3-11, 2018. (B)

OD18003: 籏生恭平, 豊里竹彦, 眞榮城千夏子, 平安名由美子, 高原美鈴, 照屋典子, 玉城陽子, 遠藤由美子, 古謝安子, 與古田孝夫:病院看護師の死生観とターミナルケア態度との関連について. 琉球医学会誌, 37:5-12, 2018. (B)

国内学会発表

PD18001: 伊波華, 照屋典子, 砂川洋子:幼い子をもつ婦人科癌患者が治療過程に抱く不安に対する看護介入. 日本がん看護学会誌, 32:168, 2018. (B)

PD18002: 新崎真由美, 當山悦子, 大湾知子, 芦刈明日香, 宮里 実, 斎藤誠一:琉球大学医学部附属病院における排尿ケアチームの活動と課題, 第 31 回日本老年泌尿器科学会プログラム・抄録集:190, 2018. DP18 (C)

その他の刊行物

MD18001: 照屋典子：よりよい研究発表に向けて　論文（集録原稿）作成のポイントと倫理的配慮について．沖縄県看護研究学会集録，32：29，2018. (C)

MD18002: 大湾知子:沖縄県支部公開講座．コンチネンスナウ 1:6，2018．DM18 (C)

MD18003: 大湾知子:琉歌．琉球大学同窓会会報 40 号:28，2018．DM18 (C)

MD18004: 大湾知子：医療福祉在宅において実践できる排尿ケアと排尿訓練．第 55 回高齢者排泄ケア講習会:1-10，2018．DM18 (C)

MD18005: 大湾知子:診療報酬加算新設の排尿自立指導による尿路感染症対策～尿道留置カテーテル早期抜去～．琉球大学環境報告書 Environmental Report 2018:32，2018. (C)

在宅・慢性期看護学分野

A. 研究課題の概要

老年看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県介護保険施設における高齢者虐待に関する研究(國吉緑)

昨年度行った沖縄県介護施設従事者の高齢者虐待行為及び不適切なケアの認識と実態に関する研究の一環として、今年度は高齢者に対する不適切な行為とストレス及びエイジズム(高齢者への差別)の関連について分析を行った。

2. 転倒・転落を起こした患者への看護介入(東恩納美樹)

入院中に転倒転落インシデントが発生した患者について，転倒転落発生前後 24 時間以内の看護記録を電子カルテより収集し，看護ケアの内容を看護介入分類(Nursing Interventions Classification)を用いて分類した。

3. 看護提供方式と患者アウトカムの関連（東恩納美樹）

1) 厚生労働省が公表している DPC 情報を用いて，日本の大学病院でパートナーシップ・ナーシング・モデルを採用している 11 病院(PN 病院)と他の方式の 8 病院(非 PN 病院)の患者死亡割合の変化を比較する研究を実施した。

2) 急性期病院(１施設)の入院患者を対象 Partnership Nursing System®導入前後の患者死亡および日常生活動作レベル低下の関連を検証するコホート研究を実施した。

B. 研究業績

原著

OD18001: Higaonna M. Comparing reported falls between adult and older adult inpatients at a university hospital. Ryukyu Medical Journal 37: 19-28, 2018. (B)

OD18002: Higaonna M, Odo S, Kajiki Y, Iramina M. A short form of the modified Japanese Nursing Association’ fall-risk assessment tool. Ryukyu Medical Journal 37: 29-39, 2018. (B)

OD18003: Higaonna M, Iramina M, Kajiki Y, Odo S. The predictive validity of a modified Japanese Nursing Association fall risk assessment tool and its short-forms among neuropsychiatry inpatients. Ryukyu Medical Journal 37: 51-59, 2018. (B)

国内学会発表

PD18001: 伊敷葵，國吉緑，古謝安子: 介護保険施設従事者における不適切なケアに対する認識と実態. 日本看護研究学会第 23 回九州・沖縄地方会学術集会，長崎県，2018.

PD18002: 古謝安子、國吉緑、髙原美鈴、長谷川珠代、稲福真生子、徳元裕子、上地萌、大城日向子：老人福祉施設のある小離島で高齢者を介護し看取る経験プロセス.第38回日本看護科学学会学術集会，2018.

その他の刊行物

MD18001: 古謝安子，國吉緑，髙原美鈴：小離島で島内在宅介護看取りを可能にする要因の研究．地域ケアリング 20(8)：102 - 106，2018.

MD18002: 古謝安子，國吉緑，髙原美鈴：小離島自治体の地域包括ケアに係る関係者のシステム構築の経験プロセス．地域ケアリング 20(14)：57 - 61，2018 .

MD18003: 松長伸太郎，東恩納美樹，國吉緑：Ａ大学病院における転倒・転落発生前後の看護介入．平成 29 年度卒業研究論文集，45：121-124，2018.

MD18004: 中山留理子，東恩納美樹，國吉緑：認知機能低下のある転倒・転落者への看護介入．平成 29 年度卒業研究論文集，45：125-128，2018.

MD18005: 伊敷葵，國吉緑：沖縄県介護保険施設従事者における不適切なケアに対する認識と実態．平成 29 年度卒業研究論文集，45：129-132，2018.

MD18006: 外間元太，國吉緑：沖縄県介護保険施設従事者の健康関連 QOL と高齢者に対するケア認識の関連．平成 29 年度卒業研究論文集，45：133-136，2018.

母性看護・助産学分野

A. 研究課題の概要

1. 妊娠中の出産準備状況が出産後の母児のストレス状況や家族関係に与える影響(大嶺ふじ子)

開業助産院等で出産するローリスク妊産婦における妊娠期の出産準備状態が，出産時ストレスおよび産後の抑うつ傾向との関連を検証し，産後うつ傾向と出産準備状態が寄与することを証明することを目的とする。よりよい出産経験の裏づけとなる客観的データを得るため，母児および父親を対象として，出産直後の唾液中ストレスホルモン濃度を測定する。検体採取時の侵襲が少ない唾液中ストレスマーカーであるコルチゾール濃度，およびストレスで減少するといわれるオキシトシン濃度測定とともに，心身の出産準備状態との関連を統計学的に分析する予定である。さらに，出産時の母親と父親，新生児のストレスに影響すると考えられる産科的要因との関連も含めて，産褥期の父母における育児負担感，夫婦関係尺度調査等も加え分析する予定である。

2. 沖縄県の就業看護職の健康感と補完代替医療利用状況の研究(大嶺ふじ子)

これまでに，女性と補完代替医療に関する研究は数多くされているが，看護師自身の健康感と補完代替医療利用状況についての研究はほとんどみられない。患者･家族に対するケア･援助の効果を上げるためには,看護師自身が身体的にも，精神的にも安定していなければ，より良い看護は提供することができない。本研究では看護師自身の健康感の視点から，看護師のＱＯＬ及び未病状態の確認，補完代替療法についての認識及び利用状況との関連を横断的に調査･検討し、その関連を明らかにする。

3. 沖縄県の中学生･高校生の親性準備状態と関連する心身の健康状況調査(大嶺ふじ子)

本分野では，親になるための準備状況を[母性準備性]としてではなく，男子も含む[親性準備性]として考察することを目的として調査を実施している。親性の形成要因の一つとして家庭環境，特に両親との関係，成育史，社会文化的な影響などがあげられており，特に，沖縄独特の養育環境，社会背景と親性準備性は何らかの関連があると思われる。沖縄は都道府県別にみると出生率･離婚率が高く，母親になることに関して，他県に比べ抵抗が少ないように見受けられる。また，高齢者とくに祖父母が果たす家族役割は高いと考えられる。そのような社会的特性と親性準備性には何らかの関連があると思われる。そこで,沖縄県内の中学生･高校生を対象に,親性準備性,家庭環境(親子関係，孫－祖父母関係)，結婚･出産･乳幼児への好意感情，育児への積極性，また，女子においては，月経の状況を心身面から調査し検討している。

4. 孫育てにかかわる祖父母のニーズ，心身の健康に関する研究(遠藤由美子)

少子高齢化が叫ばれる中，少ない孫に複数の祖父母が関わる時代を迎えている。祖父母にとって子や孫の存在は大きな心の支えとなる一方で，近年の祖父母は就業や社会活動への意欲が高く，子や孫との実際の付き合いの密度は以前に比べて希薄化していると指摘されている。現代では，自分の個としての生き方と，孫を育て，子世代を支えるということをバランス良く叶えることが今日的な祖父母役割として求められている。しかし，それは必ずしも容易なことではない。祖父母年齢は，加齢に伴う心身両面が変動する時期であり，育児支援において子世代と同様の健康状態や体力を維持することは難しい。近年は男女ともに生物学的機能の衰退に伴う不定愁訴が存在すると指摘されている。また，社会的役割の変化に伴い心理社会的にも老年期への移行が必要となる。20，30 年ぶりに乳幼児の世話にあたる祖母や，仕事のため自分自身の子育てに関与し難かった祖父は，今日的な育児方法に対して様々な戸惑いや不安を覚える可能性がある。乳幼児を育てる親たちにとって，同居，核家族にかかわらず，祖父母は重要なサポート源である。すなわち，祖父母の孫育てを支援するということは，子育てをめぐる重要な社会資源を育成することと考えられる。しかし，

急速に広まった子育て支援に比べ，直接的，あるいは子世代を通じて間接的に孫に影響を与える祖父母の孫育て支援は未だ少なく，その課題や支援ニーズに関する報告も少ない。以上から，本研究では祖父母の孫育てに関するニーズや心身の健康を調査し，孫育てに関わる祖父母の支援策を検討する。(本研究は，山形大学，琉球大学の共同研究である)

5.女子大学生の月経・基礎体温を利用した生活習慣・食習慣改善プログラムの構築(玉城陽子)

基礎体温は，婦人体温計を用い，早朝覚醒時ただちに口腔内で体温を測定し，これを連続的に記録したものである。月経開始初日から次の月経開始前日までの測定値を結んでできる折れ線グラフのパターンから，排卵の有無およびその時期の推定が可能であるため，家族計画や避妊に用いられている。また，排卵日を境に低温相と高温相に分かれ，松本の分類により 7 型に分類され，黄体機能をある程度判定することが可能なために，基礎的な卵巣機能判定法の 1 つとして臨床上に広く利用されている。月経やそれに伴う症状を認識するに留まらず，自己の身体の変化を知って行動するスキルをみにつけることにつながり，女性のセルフケアには大変有用であることも示されている。当学科では，2010 年まで，母性看護学の講義の一環として，自己の健康の意識を高めるとともに，母性機能活動，一般健康状態を評価する能力を養うことを目的として，学生自身の基礎体温測定，頚管粘液の変化を記録することを課題としていた。これらの記録は，定期的に提出してもらいコメントし，相談を受けていた。

1983～1986 年度･1998～1990 年度入学学生とその後 10 年を経過した 1998～1999 年度入学学生の基礎体温記録を比較し，年代的な差異があるのかを分析した。全周期正常のものが年々減少し，異常と正常を繰り返している不安定な学生が増加していることがわかった。

さらに，1983～1986 年度・1998～1990 年度入学学生に対して，学生時の不安定な月経周期のその後の生殖機能への影響，および後ろ向き調査での学生時の月経周期に影響を及ぼしていた生活習慣について追跡調査を実施した。在学時に，無排卵型であったものの 33.3%が不妊治療をしており，排卵型であったものの 2 倍であった。黄体機能については，在学時に正常型と異常型の不妊治療率は変わらなかった。無排卵型であった学生の 50.0%がダイエットを経験しており排卵型の 2 倍であった。妊娠前の体格が[やせ]の場合，妊娠期の体重増加量が 9 kg未満になると，低出生体重児のリスクが高まるといわれている。出生体重はこの 30 年来減少傾向にあり，出生体重の低下は胎内の栄養環境の悪化により生ずる現象で，成人病胎児期発症説から将来の成人病(生活習慣病)の多発が危惧されている。そこで，近い将来，妊娠･出産をする年代である女子大学生を対象に，月経･基礎体温を使用しての健康管理を実践していくプログラムを作成することを目的に調査を実施している。

B. 研究業績

著書

BD18001: 遠藤由美子:子宮内膜症　看護プロセス. 疾患別看護過程セミナー(下巻), 山田幸宏　他著, 248-262, サイオ出版, 東京, 2018. (B)

原著

OD18001: Yoko Tamashiro, Yumiko Endoh, Takehiko Toyosato, Takao Yokota, Fujiko Omine and Kumiko Tsujino: Physiological and nutritional intake characteristics of pregnant women according to their recommended gestational weight gain in relation to the birth weight of their full-term infants. Ryukyu Med. J 37(1-4): 61-72, 2018 (B)

OD18002: 徳元裕子，豊里竹彦，眞榮城千夏子，平安名由美子，遠藤由美子，照屋典子，玉城陽子，髙原美鈴，與古田孝夫，古謝安子．沖縄県の地域住民の経済状況と地域愛着が親扶養意識に及ぼす影響について．日本健康学会誌 83(6):3-11, 2018. (B)

OD18003: 旗武恭兵，豊里竹彦，眞榮城千夏子，平安名由美子，髙原美鈴，照屋典子，玉城陽子，遠藤由美子，古謝安子，與古田孝夫．病院看護師の死生観とターミナルケア態度との関連について．琉球医学会誌 37(1－4)：5－12，2018. (B)

国際学会発表

PI18001: Yoko Tamashiro, Yumiko Endoh, Rika Takemoto, Manami Uehara, Tsugiko Gima, Fujiko Omine: Relationships between mental health, nutrient intake and menstruation of nursing students. 50th APAPCH, University of Malaysia, Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia, Sep. 12-14, 201 (B)

PI18002: Yumiko Endoh, Yumeno Maejo, Liu Ping, Yoko Tamashiro, Kanako Yonamine, Rika Takemoto, Manami Uehara, Fujiko Omine: Characteristics of health status using oriental medical scale by generation among female nurses in Okinawa, Japan. 50th APAPCH, University of Malaysia, Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia, Sep.12-14, 2018 (B)

PI18003: Rika Takemoto, Yumiko Endoh, Yoko Tamashiro, Tsugiko Gima, Tomomi Takayama, Manami Uehara, Shinobu Yamada, Keiko Kawamitsu, Fujiko Omine: The relationship between depressive tendency and resilience among women three month postpartum. 50th APAPCH, University of Malaysia, Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia, Sep.12-14, 2018 (B)

国内学会発表

PD18001: 儀間繼子，上原真名美，辻野久美子，大嶺ふじ子，玉城陽子，遠藤由美子，鈴木ミナ子：3 歳児の睡眠とスマートフォン等のメディア視聴との関連．第 38 回日本看護科学学会学術集会．松山市，2018 年 12 月 15，16 日 (B)

その他の刊行物

MD18001: 眞榮城千夏子，遠藤由美子，平安名由美子:事例研究(ケーススタディ)を査読する．平成 26－29 年度琉球大学「ちゅら島の未来を創る知の津梁」島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成-最終年度報告書-，21－24，2018. (C)

MD18002: 遠藤由美子，與古田孝夫，豊里竹彦，眞榮城千夏子，髙原美鈴，平安名由美子，國吉緑，古謝安子:平成 28 年度(2016 年度)八重山地区看護研究に関するアンケート調査結果．平成 26－29 年度琉球大学「ちゅら島の未来を創る知の (C)

津梁」島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成-最終年度報告書-，97－105，2018.

MD18003: 雀部冬実，遠藤由美子，玉城陽子，大嶺ふじ子:看護学生のジェンダー意識，職業に求める条件，希望する働き方の実態，平成29年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集No.45，1-4，2018. (C)

MD18004: 前門夢乃，遠藤由美子，玉城陽子，大嶺ふじ子:女性看護職者の年代による健康増進行動および健康状態の特徴，平成29年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集No.45，5-8，2018. (C)

MD18005: 翁長みいる，遠藤由美子，玉城陽子，大嶺ふじ子:看護職の職業的背景および未病と補完代替医療の関連，平成29年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集No.45，6-12，2018. (C)

MD18006: 垣花友季子，渡久地碧，玉城陽子，遠藤由美子，大嶺ふじ子:食生活およびメンタルヘルスが女子学生の月経に及ぼす影響，平成29年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集No.45，13-16，2018. (C)

MD18007: 渡久地碧，垣花友季子，玉城陽子，遠藤由美子，大嶺ふじ子：女子大学生のメンタルヘルスおよび食生活と月経随伴症状との関連，平成29年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集No.45，17-20，2018. (C)

小児看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 自閉スペクトラム症のある子どもと家族への看護支援

自閉スペクトラム症(以下自閉症)のある子どもたちは対人相互交流の障害や言葉を中心とするコミュニケーション障害，活動･興味の限局性等があるため，他者との相互交流やルールに沿った行動が困難で，こだわりやかんしゃく,パニック等の問題を持つことが多い。本研究室では自閉症に対する理解を深めるために，母親，看護職者，保育士，学生，児のきょうだい等を対象に，自閉症のある児を取り巻く現状について多角的な視点から調査し，自閉症のある児と家族への看護支援について検討している。

2. 小児の睡眠に関する研究

沖縄県は就寝時刻が 22 時以降になる幼児の割合が全国平均より多く，特に 3 歳児の割合が最も多い。子どもの睡眠習慣形成には親の睡眠への意識が関係すると考えられる。当分野では，2011 年より沖縄県の 3 歳児の睡眠状況を調査している。2011 年は都市部 2 市，2013 年は中北部 2 市，2015 年は離島 1 市を意識調査した。遅寝をしている子どもは，テレビの視聴時間を制限している親が少なく，子どもの生活リズムの乱れが推察された。子どもの健全な睡眠習慣を確立するためには，保護者が睡眠の大切さを理解し，実行できるように，国や公的機関による啓発に加えて，沖縄県の地方レベルでの対抗策をとらなければならないと発表した。2016 年は 2011 年に調査した 1 市を比較検討するため調査した。2016 年では 3 歳児の平均睡眠時間が増え､児の昼寝は 15 時前に終えている児が多かった。また、母親の仕事をしている割合が多く．睡眠に関する考えでは，仕事や予定と児の睡眠が別だと考える保護者，自身の睡眠時間が不足していると考える保護者が増えており,母親の仕事も考慮しながら,保護者の意識向上及び睡眠に関する知識の理解を深めるための啓発を継続して行っていくことが示唆された。

B. 研究業績

国際学会発表

PI18001: Yoko Tamashiro, Yumiko Endoh, Rika Takemoto, Manami Uehara, Tsugiko Gima, Fujiko Omine: Relationships between mental health, nutrient intake and menstruation of nursing students. 50th APAPCH, University of Malaysia, Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia, Sep. 12-14, 2018 (B)

PI18002: Rika Takemoto, Yumiko Endoh, Yoko Tamashiro, Tsugiko Gima, Tomomi Takayama, Manami Uehara, Shinobu Yamada, Keiko Kawamitsu, Fujiko Omine: The relationship between depressive tendency and resilience among women three month postpartum. 50th APAPCH, University of Malaysia, Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia, Sep.12-14, 2018 (B)

国内学会発表

PD18001: 儀間繼子，上原真名美，辻野久美子，大嶺ふじ子，玉城陽子，遠藤由美子，鈴木ミナ子：3 歳児の睡眠とスマートフォン等のメディア視聴との関連．第 38 回日本看護科学学会学術集会．松山市，2018 年 12 月 15，16 日 (B)

その他の刊行物

MD18001: 親富祖貴子，儀間繼子，辻野久美子:沖縄県Ａ市における 3 歳児の睡眠習慣の 2013 年度と 2017 年度の比較，平成 29 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No.45，81-84，2018. (C)

MD18002: 高江州美喜，儀間繼子，辻野久美子:沖縄県Ａ市における 3 歳児の睡眠とメディアとの関連，平成 29 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No.45，85-88，2018. (C)

MD18003: 宮城綾子，辻野久美子，儀間繼子:ペアレントトレーニングに参加した自閉スペクトラム症児の母親における児に対する気持ちが変化するプロセス,平成 29 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No.45，89-92，2018. (C)

MD18004: 上江洲藍子，辻野久美子，儀間繼子:ペアレントトレーニングに参加した自閉スペクトラム症児の母親が経験した母子に対する家族の関わり方が変化するプロセス:平成 29 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No.45，93-96，2018. (C)

MD18005: 真栄平詩歩，辻野久美子，儀間繼子:ペアレントトレーニングに参加した自閉スペクトラム症児の母親において学校との関わりが変化するプロセス，平成 29 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No.45，97-100，2018. (C)

国際地域保健学分野

A. 研究課題の概要

1. ラオスにおけるマラリア対策に関する研究

マラリアの第一選択薬であるアルテミシニン（artemisinin）に対する耐性マラリアの拡散がラオス国を含むメコン圏諸国で深刻な問題となっている。そのため、ラオス国をはじめメコン圏諸国は、2025 年までに熱帯熱マラリアを排除（elimination）するという目標を打ち立てた。ラオス国における耐性マラリアの拡散防止およびマラリア排除を支援するため、次の研究を実施した。マラリアが風土病となっているサワナケート県セポン郡において、病院または保健センターを受診したマラリア患者における処方されたアルテミシニン製剤の服用遵守率をラオス国で初めて明らかにした。さらに、服薬遵守と関連する因子を特定した。サワナケート県のマラリア流行郡（セポン郡などの 4 郡）において、耐性マラリアの拡散に関与していると疑われていた外国人労働者のマラリア感染状況や予防・治療行動をラオス国で初めて明らかにした。マラリアの流行が最も激しいチャンパサック県・アッタプー県においては、マラリアのリザーバー（resovor）として考えられているラオス国軍の軍人を対象としてマラリア感染状況と予防・治療行動をラオス国で初めて明らかにした。これらの研究成果は、ラオス国熱帯公衆衛生研究所開催の National Health Research Forum や論文発表などを通じて、ラオス国の保健機関やラオス国で活動している国際機関等にフィードバックした。

２．低中所得国への学校保健普及に関する研究

母子保健・思春期保健・精神保健との連携について研究を開始した。月経衛生管理の課題は学校保健での思春期保健として最も基本的且つエントリーポイントとしてフィリピン首都マニラ市の学校において調査を行った。この結果、生徒のもっている主観的社会規範と健康行動が生理用品の交換に影響を与えていた。思春期においても Health Promoting School コンセプトの普及によって、生徒のよりよい健康行動を起こし、さらにそれを支える社会的環境づくりが有効と示唆した。低中所得国の精神保健は災害後の対策として注目を浴びてきたが、ラオスでの政策実施に関する要因を明らかにするケーススタディをまとめ科学雑誌に掲載した。フィリピンにおけるスポーツの導入の効果を評価し、学童の自尊心が改善されることを明らかにした論文も掲載した。他精神保健の導入として宗教教育・道徳教育の有効性についての研究を進めている。

現在世界戦略となっている FRESH は包括的学校保健アプローチを統合する形で 2000 年に提唱され、そのもととなっている一つのコンセプト Health Promoting School が再認識されている。国際地域保健学教室に事務局を置く国際学校保健コンソーシアムは大阪大学が新設した UNESCO チェア（Global Health and Education）と連携して Health Promoting School のアジアでの新たな普及を開始した。5 月にはアジア各国研究者を招聘し普及に必要な要因の検討をデルファイ法とケーススタディを用いての分析を開始した。

３．アジア低中所得国における精神保健に関する研究

現在フィリピンでは精神保健法が制定され、コミュニティーベースの精神保健の強化がはじめられているが、効率的効果的アプローチの一つとして ALS（代替教育施設）の場を利用することの有用性を、マニラ市内の ALS においての研究によって示した。この結果は 10 月 9-10 日にフィリピン保健省によって開催された第 1 回メンタルヘルスサミットの講演で発表した。会議の中で当時作製中の精神保健法への意見を行った。

フィリピンとインドネシアの研究協力者とともに宗教と精神保健の関係について文献レビューと議論を行い、宗教教育・道徳教育の強化は思春期に対する精神保健に有効であることを示唆した。この結果も論文として掲載された。さらにこれらの研究結果を政策に還元するために東南アジア教育大臣機構熱帯医学・公衆衛生ネットワーク（SEAMEO-TROPMED）担当調整官を 11 月に招聘し討議を行った。この会議での討議をもとに 3 月 6－7 日にバンコクにおいて東南アジア各国教育省担当官を招聘し

た「学校保健での精神保健戦略策定会議」を行った。平成29年度に実施された国際展開事業で討議されたフィリピン、日本の大規模震災後の地域・学校でのメンタルヘルスの介入についての経験あらためて分析し提言としてまとめ論文として刊行した。

４．アジアにおける高齢者保健医療政策に関する研究

超高齢社会に突入する日本と急速な少子高齢化を迎えるアジア諸国に対し、アジア地域の高齢化対策におけるActive agingに向けた健康づくりの推進、地域における包括的ケアの提供、認知症患者への対応のあり方に関し、多国間比較から政策への提言を導き出した。 Healthy City の政策策定は保健セクター主導でおこなってきており、その啓発には一定の効果がでているといえる。しかしながらその実施はセクターをまたがっているために自治体長のリーダーシップが発揮されそれに基づく予算付けがされ、さらに地方大学との連携による推進がなされた場合に成功に導かれていた。またHealth Cityの実現からみていくと指標としては手段的日常生活動作（IADL）の計測の検討が必要なこともあぶりだされた。またインドネシア・マタラム大学との共同研究が行われ、高齢者医療政策の実践には農村部ではPHC活動で村落と保健医療施設の橋渡し役として中心的な働きを担っている助産師の役割が大きいこととが明らかになった。さらに地方分権化が進んでおり高齢者保健医療の実践にはすでに日本と同様に地方政府のオーナーシップのもと推進されてきていることがわかった。これらの結果はタイ、フィリピンでも類似した結果がでており、多国間比較の結果としてまとめられ論文が投稿された。

５．持続血糖測定器の有用性に関する研究

糖尿病患者の治療目標は、血糖コントロールをすることで合併症を阻止し、生活の質（QOL）を維持することである。従来の血糖測定器は指先穿刺が必要であり、頻回穿刺は患者にとって負担であった。フラッシュグルコースモニタリングシステム(FGM)により、リーダーをセンサーにかざすだけでリアルタイムに血糖値を確認でき、連続14日間測定できる。治療の適正化の評価はされているものの、患者のQOLからの検討は未だされていない。FGM使用による有用性を患者のQOLから検討するためにFGM 使用前後での糖尿病負担感情調査The Problem Areas in Diabetes (PAID) questionnairesを実施した。

B. 研究業績

原著

OI18001: Youth sports activity and young people's well-being after a disaster: a trial with the Mastery Approach to Coaching (MAC) in the Philippines.
Akiyama T, Gregorio ER Jr, Kobayashi J.BMC Res Notes. 2018 22;11(1):747. (B)

OI18002: Implementation of disaster risk reduction and management policies in a school setting in Lao PDR: a case study.Kanyasan K, Nonaka D,Chatouphonexay A, Hernandez PM, Kounnavong S, Kobayashi J.Trop Med Health. 2018,12;46:42. (B)

OI18003: Addressing challenges in children's mental health in disaster-affected areas in Japan and the Philippines - highlights of the training program by the National Center for Global Health and Medicine.Usami M, Lomboy MRT, Satake N, Estrada CAM, Kodama M, Gregorio ERJ, Suzuki Y, Uytico RB, Molon MP, Harada I, Yamamoto K, (B)

Inazaki K, Ushijima H, Leynes C, Kobayashi J, Quizon RR, Hayakawa T.BMC Proceedings 2018 12 (Suppl 14) :65

OI18004: Socioeconomic determinants of accessibility to birth registration in Lao PDR.Nomura M, Xangsayarath P, Takahashi K, Kamiya Y, Siengsounthone L,
Ogino H, Kobayashi J.BMC Public Health. 2018 8;18(1):116 (A)

OI18005: Japan's healthcare policy for the elderly through the concepts of self-help (Ji-jo), mutual aid (Go-jo), social solidarity care (Kyo-jo), and governmental care (Ko-jo).Sudo K, Kobayashi J, Noda S, Fukuda Y, Takahashi K.Biosci Trends. 2018 18;12(1):7-11 (A)

OI18006: Key factors for school health policy implementation in Thailand. Tomokawa S, Kaewviset S, Saito J, Akiyama T, Waikugul J, Okada K, Kobayashi J, Jimba M.Health Educ Res. 2018 1;33(2):186-195 (A)

OI18007: Pfcrt genotypes and related microsatellite DNA polymorphisms on Plasmodium falciparum differed among populations in the Greater Mekong Subregion.
Iwagami M, Tangpukdee N, Wilairatana P, Krudsood S, Dao LD, Nakazawa S, Sinuon M, Socheat D, Yasuoka J, Jimba M, Watanabe H, Kobayashi J, Toma H, Vanisaveth V, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S.Parasitol Int. 2018 Dec; 67(6):816-823. (A)

OI18008: Kurotani K, Karunapema P, Jayaratne K, Sato M, Hayashi T, Kajio H, Fukuda S, Hara H, Okazaki O, Jayatilleke AU, Nonaka D, Noda M, Mizoue T. Circulating odd-chain saturated fatty acids were associated with arteriosclerosis among patients with diabetes, dyslipidemia, or hypertension in Sri Lanka but not Japan. Nutr Res. 2018;50:82-93. (A)

OI18009 Takahashi E, Nonaka D, Iwagami M, Phoutnalong V, Chanthakoumane K, Kobayashi J, Pongvongsa T, Kounnavong S, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S. Patients' adherence to artemisinin-based combination therapy and healthcare workers' perception and practice in Savannakhet province, Lao PDR. Trop Med Health. 2018;46:44. (B)

総説

RI18001: Sato MO, Adsakwattana P, Fontanill IKC, Kobayashi J, Sato M, Pongvongsa T Fornillos RJC, Waikagul J. Odds, challenges and new approaches in the control of helminthiasis, an Asian study. Parasite Epi Control 2018 4: e00083 (B)

RI18002: Nishio A, Saito J, Tomokawa S, Kobayashi J, Makino Y, Akiyama T, Miyake K, Yamamoto M. Systematic review of school tobacco prevention programs in African countries from 2000 to 2016. PLoS One. 2018 6;13(2) (B)

国際学会発表

PI18001: Nonaka D, Inthavong N, Takahashi K and Toyama Y. Promotion of primary health care activities in rural villages by village assessment checklist in Xepon district, Savannakhet province. The 12th National Health Research Forum, Vientiane, Lao PDR, October 16-17, 2018.

PI18002: Nonaka D, Inthavong N, Takahashi K and Toyama Y. Promotion of primary health care activities in rural villages by village assessment checklist in Xepon district, Savannakhet province. The 12th National Health Research Forum, Vientiane, Lao PDR, October 16-17, 2018.

PI18003: Takahashi E, Nonaka D, Iwagami M, Phoutnalong V, Chanthakoumane K, Kobayashi K, Pongvongsa T, Kounnavong S, Hongvanthong B, Brey PT and Shigeyuki Kano. Patients' adherence to artemisinin-based combination therapy and healthcare workers' perception and practice in Savannakhet province. The 12th National Health Research Forum, Vientiane, Lao PDR, October 16-17, 2018.

PI18004: Takayama T, Phongluxa K, Sato C, Nonaka D, Kounnavong S, Kobayashi J. Is the place of delivery associated with mother's satisfaction with childbirth?: a cross-sectional study in a rural district of the Lao PDR. The 50th APACPH Conference, Sabah, Malaysia, September 12-14, 2018.

PI18005: Takahashi E, Nonaka D, Iwagami M, Kobayashi J, Kounnavong S, Hongvanthong B, Pongvongsa T, Brey TP and Shigeyuki Kano. Adherence to the artemisinin-based combination therapy in a rural area of Savannakhet province in Laos. The 50th APACPH Conference, Sabah, Malaysia, September 12-14, 2018.

その他の刊行物

MD18001:　具志堅美智子：ＣＧＭＳを用いた糖尿病個別教育支援と有効性の検証
第一回　沖縄県内科学会 Freestyle リブレ勉強会,2018,12
(C)

地域看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄の公衆衛生看護婦の活動及び育成に関する研究

沖縄県では第二次世界大戦後の公衆衛生の荒廃や島嶼性という地域特性などから，地域保健活動の担い手として保健所保健師（当時は公衆衛生看護婦）を市町村に駐在させ，保健師の地域駐在制度を構築し公衆衛生の向上に寄与してきた．これらの保健師の感染症対策や母子保健活動における役割や制度及び保健師の育成について研究を行っている．

また、公衆衛生看護活動において住民のボランティアなどから構成される住民組織との協働は欠かせない．沖縄県で活動している母子保健のボランティアである母子保健推進員と保健師の協働について研究を行っている。

2. ラオス国における貧困へき地、少数民族の保健に関する研究

ラオス国は，近年発展が著しいアジア諸国の中で，未だ発展の遅れている後発開発途上国である．特に少数民族の多い地域では，妊婦健診，産後健診等の母子保健継続ケアの受診率が低く，自宅分娩を選択する女性が多いことから，乳幼児死亡率が高いことが課題である．現在，NGO の協力によりパイロット地域において女性ボランティアを活用した介入プロジェクトを実施しており，この地域における女性の母子保健に関する研究を行っている．

また、ラオス国内でも貧困へき地である地区において、非専門家でも実践できるチェックリスト形式の地域診断ツールを開発・実践し、そのツールの診断結果に基づく介入活動の効果の評価研究を実施した。

3. 保健師による母子健康手帳交付面接の実態と引継ぎ方法

母子健康手帳交付は妊娠届出をした者に対して市町村で交付されており，妊婦から乳幼児までの一貫した母子保健サービスを実施するための出発点として重要なものである.母子健康手帳交付時は保健師や助産師等の専門職が面接することが多くなっており，相談支援のきっかけになっている.そこで，母子健康手帳交付時の面接内容及びその後の支援を含む母子健康手帳交付の実態と引き継ぎ方法のプロセスを明らかにすることを目的とし，保健師へのインタビュー調査研究を実施している．

4. こども虐待ボーダーライン事例に対する保健師の支援実践に関する研究

こども虐待の発生予防，早期発見・早期対応を行うために，保健師が行っているこども虐待ボーダーライン事例に対する支援の現状について質問紙調査を行った.保健師が行っているこども虐待ボーダーライン事例の支援では，「親の長所を言葉で伝える」，「転出時に転出先（市町村）に連絡をする」，「母親との関係を保つ」等があり，こども虐待ボーダーライン事例の支援経験のある保健師がより支援を行っていることが明らかとなった.また，医療機関や関係機関に同行する支援を保健師の 3 割程度が行っていることが明らかとなった．

B. 研究業績

著書

BD18001: 當山紀子: 戦後日本における母子保健, 中村安秀(編), 地域保健の原点を探る ー戦後日本の事例から学ぶプライマリヘルスケアー, 129-157, 杏林書院, 東京, 2018. (B)

原著

OD18001: 大浦早智，宇座美代子，當山裕子：3 歳児を持つ母親の趣味と育児ストレスとの関連．日本看護研究学会雑誌，41(4)，795-801，2018．DOI: https://doi.org/10.15065/jjsnr.20180302021 (C)

OD18002: 長弘千恵，小笹美子，仲野宏子，橋本文子，森脇智秋，古川 薫，外間 知香子：行政保健師が行う妊婦支援に関する国内文献検討．徳島文理大学研究紀要 95：63-70，2018. (C)

総説

RD18001: 野村美千江，澤井美奈子，鈴木知代，當山裕子，鳩野洋子，宮崎紀枝，佐伯和子：公衆衛生看護学教育モデル・コア・カリキュラム(2017)の構築と狙い．保健師ジャーナル，74(7)，596-601，2018. (B)

RD18002: 佐伯和子，野村美千江，澤井美奈子，鈴木知代，當山裕子，鳩野洋子，宮崎紀枝：公衆衛生看護学教育モデル・コア・カリキュラム(2017)の概要．保健師教育，2(1)，19-25，2018．DOI: https://doi.org/10.32117/hokenshikyouiku.2.1_19 (B)

国際学会発表

PI18001: Yoshiko Ozasa, Chie Nagahiro, Chikako Hokama, Yuko Toyama, Hiroko Nakano: The Skills of Public Health Nurses Who Support Abused Children on Borderline Cases, The 5th China Japan Korea Nursing Conference. Tokyo, Japan. 2018

PI18002: Daisuke Nonaka, Inthavong Nouhak, Kenzo Takahashi, Yuko Toyama: Promotion of primary health care activities in rural villages by village assessment checklist in Xepon district, Savannakhet province. The 12th National Health Research Forum, Lao PDR. 2018.

国内学会発表

PD18001: 當山裕子，砂川芽衣，外間知香子，宇座美代子：子育て中の母親の「地域への愛着」に関連する要因.日本公衆衛生看護学会，大阪，2018.

PD18002: 當山裕子，喜屋武尚美，与那原美菜，外間知香子：乳幼児を養育する家庭における地域防災．第 77 回日本公衆衛生学会総会，福島，2018.

PD18003: 長弘千恵，小笹美子，仲野宏子，外間知香子，森脇智秋：保健師が関わる乳児家庭全戸訪問事業の実態について 人口規模による比較．第77回日本公衆衛生学会総会，福島，2018.

PD18004: 小笹美子，長弘千恵，外間知香子，當山裕子，仲野宏子，藤田麻理子，榊原

文：親のこどもへの関わりに関する保健師の認識－こども虐待ボーダーライン事例の支援を通して－．第6回日本公衆衛生看護学会学術集会講演集：145，2018.

PD18005：小笹美子，長弘千恵，外間知香子，當山裕子，仲野宏子：保健師が継続支援するこども虐待ボーダーラインの生活環境．第65回日本小児保健協会学術集会，鳥取 2018.

PD18006：小笹美子，長弘千恵，外間知香子，當山裕子，仲野宏子：保健師のこども虐待ボーダーライン事例への子育て支援に関する認識．日本子ども虐待防止学会第24回学術集会おかやま大会，岡山，2018.

精神看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県島嶼地域における地域力と介護に関する調査研究

島嶼県沖縄では，小離島でありながら島独自の慣習や伝統文化を維持伝承しつつ，高齢者の“生”を島で全うさせ得るような介護体制を構築した自治体がみられる。その基盤をなす重要な要因として，地域の基層にある“シマ”意識，住民の高齢者支援や親族ネットワーク機能等の“シマ”特有の伝統型地域力がきわめて有機的に紐帯していることが明らかにされている。地域密着型の伝統型地域力を活用した地域包括ケア体制構築の取組みは，高齢者の介護や看取りのみならず，地域の連携･協働を高め，地域力の強化および活性化につながること，さらに医療経済への波及効果も大きく，地域貢献への大きな成果が期待できる。その一方で，高齢者の入所施設や在宅サービスが未整備な島ほど親族支援も乏しい実情も指摘されており，親族ネットワーク機能が乏しくサービスが少ない地域に対する高齢者支援の地域づくりや施策化が課題としてあげられる。そこで，本研究は島嶼地域における地域力と介護に関連する調査研究により，地域社会の扶養能力獲得の向上，高齢者介護を包含した地域密着型保健医療サービスの充実に向けた，地域包括ケア体制構築の取組みに資することを目的とする。

2. 統合失調症患者を抱える家族の心的外傷と認知行動療法的介入効果の検証

本研究は，統合失調症患者を抱える家族を対象に，急性期の精神症状にともなう心的外傷体験に焦点をあて，認知行動療法的介入を行う。対象者に対して質問紙調査と半構造化面接、フォーカスグループインタビューを実施する。次に，患者の急性期精神症状や家族の介護上の悩みや苦悩を抽出し，SST (Social Skills Training)を活用した認知行動療法的介入を行う。本介入により，家族が患者の疾患や症状，対処行動に対する認知の歪みの矯正を通じて，主観的介護困難･負担感の軽減およびストレス脆弱性に対する耐性能力の向上を図り，患者および家族の療養･生活環境の改善や再入院･社会的入院の防止に資することを目的とする。

B. 研究業績

著書

BI18001: 古謝安子，國吉緑，髙原美鈴：小離島自治体の地域包括ケアに係る関係者のシステム構築の経験プロセス，地域ケアリング 20(14)：57-61，2018. B

BI18002: 古謝安子，國吉緑，髙原美鈴：小離島で島内在宅介護看取りを可能にする要因の研究，地域ケアリング 20(8)：102-106，2018. B

原著

OD18001: 徳元裕子，豊里竹彦，眞榮城千夏子，平安名由美子，遠藤由美子，照屋典子，玉城陽子，髙原美鈴，與古田孝夫：沖縄県の地域住民の経済状況と地域愛着が親扶養意識に及ぼす影響について．日本健康学会誌 84(1)：3-11 2018. doi：10.3861/kenko.84.1_3 B

OD18002: 籏武恭兵，豊里竹彦，眞榮城千夏子，平安名由美子，髙原美鈴，照屋典子，玉城陽子，遠藤由美子，古謝安子，與古田孝夫：病院看護師の死生観とターミナルケア態度との関連について．琉球医学会誌，37(1-4):5～12，2018. B

OD18003: 嘉数栄司，豊里竹彦，髙原美鈴，與古田孝夫：精神科病院に勤務する作業療法士のレジリエンスとストレス・コーピングおよび精神健康との関連．琉球医学会誌，37(1-4):73～84，2018. B

国際学会発表

PI18001: Misuzu Takahara, Tetuya Miyagi, Takehiko Toyosato, Yasuko Koja, Takao Yokota: The changes in the fathers' awareness about their schizophrenic sons. The 50th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, Malaysia 2018.

国内学会発表

PD18001: 古謝安子，國吉緑，髙原美鈴，長谷川珠代，稲福真生子，徳元裕子，上地萌，大城日向子: 老人福祉施設のある小離島で高齢者を介護し看取る経験プロセス．第38回日本看護科学学会学術集会，2018.

PD18002: 嘉数栄司，髙原美鈴，與古田孝夫: 精神科病院に勤務する作業療法士のストレス･コーピングと職場ストレス要因との関連．第52回日本作業療法学会，2018.

その他の刊行物

MD18001: 眞榮城千夏子，古謝安子，國吉緑，與古田孝夫，豊里竹彦，遠藤由美子，髙原美鈴，平安名由美子：島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成ー最終年度報告書ー

臨床心理・学校保健学分野

A. 研究課題の概要

1. 学校保健活動を担う人材の養成とキャリア発達の促進に関する研究

近年，グローバル化や情報化が急速に進展し，社会が大きく変化し続ける中で，学校においても，子供を取り巻く状況の変化や多様化・複雑化した健康課題に向き合うため，教職員のみならず，様々な背景を有する人材の参画が求められている。

学童期～思春期においては，家庭はもとより学校で過ごす時間が長く，学校保健活動のあり方が子どもの健康の保持増進に大きな影響をもつ。学校保健活動の推進に中核的な役割を果たす人材として，日本には「養護教諭」がおかれているが，教育職員免許制度が開放性であることから，その養成はさまざまな学部で行われており，力量形成における課題が山積している。

島嶼を多く抱える沖縄県においては，へき地の小規模校が多いことから，養護教諭本来の職務に加え，さまざまな校務分掌を担いつつ，学校内外の関係者と連携・協力して活動を推進する力量が求められる。そのため，養成におけるカリキュラムや現職教育における研修内容の充実をはかることが，特に必要である。また，児童生徒の自殺防止や特別支援教育が重視される昨今，チーム学校を形成するうえで，教職員の健康教育に関する認識を高める必要もある。

これらのことから，教員免許状更新講習を提供しつつ，教育学部附属小・中学校と連携しながら，学校保健活動をより良く推進するための教職員の力量形成等について，研究を進めつつある。

B. 研究業績

国内学会発表

PD18001: 和氣則江： 米国占領政策下の沖縄における「養護教諭」誕生，日本養護教諭教育学会第 26 回学術集会抄録集, 52-53, 2018.

生体代謝学分野

A. 研究課題の概要

1. 「柑橘類由来フラボノイドによる抗腫瘍効果に関する研究」(原嶋奈々江)

ポリフェノールやフラボノイドが種々単離され、抗酸化作用の他に、腫瘍血管新生阻害作用や抗ウイルス作用、抗炎症作用などが報告され、近年は抗腫瘍効果を発揮する次世代のがん治療薬候補としても注目されている。柑橘類由来のフラボノイドのひとつであるノビレチンは、なかでもシークヮーサー果皮に多く含まれる希少なポリメトキシフラボノイドであるが、その抗腫瘍効果の作用機序についてはまだ未解明である。

そこで本研究では、沖縄県におけるがん罹患数の多い（2013 年沖縄県がん罹患集計による）大腸がん細胞株に対する抗腫瘍効果について検討した。がん細胞死の誘導や細胞増殖抑制はどのような機序や経路を利用しているか解析を行った。

2. プラズマ技術を応用して作製した抗体集積化磁性ナノ粒子を用いたロタウイルス濃縮技術の開発（作道）

ロタウイルスは代表的な小児感染症を引き起こすウイルスであり、先進国、発展途上国を問わず、乳児において罹患率が高いことで知られる。入院治療を必要とする乳幼児下痢症の 35～52%がロタウイルスによるものと報告されている。そのような状況にも関わらず、既存の診断法は、ロタウイルスに対して、検出感度や確度の面で十分とはいえない状況にある。本研究ではプラズマ技術を応用して効率的にアミノ基を表面修飾した磁性ナノ粒子を作製し、ロタウイルスに選択性を持った抗体を多数結合させた抗体集積化磁性ナノ粒子をもちいたロタウイルス濃縮系の開発を行った。アンモニアの雰囲気下で高周波プラズマを発生させることで、グラフェン層でカプセル化された磁性ナノ微粒子の表面にアミノ基を修飾させた。そこに、カップリング剤である SPDP(N-Succinimidyl 3-(2-pyridyldithio)propionate)を反応させ、アミノ基と抗体を架橋した。ロタウイルスに対する抗体(Mouse Rotavirus Vp7 Monoclonal Antibody, MyBiosource, Inc.)を結合した抗体集積化磁性ナノ粒子は Rotavirus A Wa strain (ATCC® VR-2018™)感染 MA104 細胞のライゼートと混和した後、磁気フィールドを用いて回収した。そして、得られた磁性ナノ粒子を既存の解析方法[イムノクロマトグラフィーと Polymerase chain reaction (PCR)]を用いて濃縮効率を解析した。その結果, 濃縮前に検出限界以下の濃度であったロタウイルスを磁性ナノ微粒子で濃縮後にはイムノクロマトグラフィーと PCR の両方で検出が可能となった。また、ロタウイルスに対する抗体を結合させるかわりにデングウイルスの抗体を結合させた磁性ナノ微粒子を用いた場合には、ロタウイルスは濃縮できなかったため、特異的にウイルスを濃縮できることが明らかとなった。本方法は既存の検出法へサンプルを供する前に、サンプルからロタウイルスを濃縮することができ、感度や確度を上昇させることに貢献できるものと期待される。

B. 研究業績

著書

BI18001: Akikazu Sakudo, Chapter 14, Prions, In Handbook of Foodborne Diseases (C)
(Dongyou Liu ed.), CRC Press Published October 23, 151-164, 2018

原著

OI18001: Tanino R, Tsubata Y, Harashima N, Harada M, Isobe T. Novel drug-resistance mechanisms of pemetrexed-treated non-small cell lung cancer. Oncotarget, Mar 30;9(24):16807-16821, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.24704. (A)

OI18002: Yoichi Toyokawa, Yoshihito Yagyu, Risa Yamashiro, Kazunori Ninomiya, Akikazu Sakudo, Roller conveyer system for the reduction of pesticides using non-thermal gas plasma - A potential food safety control measure? Food Control 87: 211-217, 2018. (C)

OI18003: Risa Yamashiro R, Tatsuya Misawa, Akikazu Sakudo, Key role of singlet oxygen and peroxynitrite in viral RNA damage during virucidal effect of plasma torch on feline calicivirus. Sci Rep. 2018 Dec 18;8(1):17947, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-36779-1. (A)

OI18004: Yasuhiro Kamada, Hibiki Yakabu, Toshio Ichiba, Ayumi Tamanaha, Maria Shimoji, Megumi Kato, Chie Norimoto, Risa Yamashiro, Ikuko Miyagi, Akikazu Sakudo, Yasuharu Tanaka. Castalagin and vescalagin purified from leaves of *Syzygium samarangense* (Blume) Merrill & L.M. Perry: Dual inhibitory activity against PARP1 and DNA topoisomerase II. Fitoterapia. 129:94-101, 2018. doi: 10.1016/j.fitote.2018.06.015. (A)

OI18005: Akikazu Sakudo A, Hirotoshi Miyagi, Takaya Horikawa, Risa Yamashiro, Tatsuya Misawa. Treatment of *Helicobacter pylori* with dielectric barrier discharge plasma causes UV induced damage to genomic DNA leading to cell death. Chemosphere 200:366-372,2018. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.02.115. (C)

総説

RI18001: Nobuya Hayashi, Masaaki Goto, Tomomasa Itarashiki, Akira Yonesu, Akikazu Sakudo, Current Plasma Sterilization and Disinfection Studies. Journal of Photopolymer Science and Technology 31(3): 389-398, 2018. (C)

国内学会発表

PD18001: Nanae Harashima: Antitumor effect of Nobiletin, a polymethoxylated flavonoid, against human colon cancer cells. (English session), 第77回日本癌学会学術総会, 2018年9月

PD18002: 作道章一, 山城梨沙, 三沢達也, 薬剤耐性によるプラズマ感受性の比較解析, 応用物理学会秋季学術講演会 79th, 2018年9月

PD18003: 山城梨沙，三沢達也，作道章一，誘電体バリア放電プラズマトーチによるプリオン不活化効果の解析，日本防菌防黴学会年次大会　45 回，　2018 年 11 月

PD18004: 山城梨沙，三沢達也，作道章一，誘電体バリア放電プラズマトーチを用いたプリオン不活化メカニズムの解析，応用物理学会九州支部学術講演会 44 回，2018 年 12 月

PD18005: 作道章一，山城梨沙，永津雅章，抗体集積化磁性ナノ粒子を用いたロタウイルス濃縮法の開発，応用物理学会秋季学術講演会 79 回 ，2018 年 9 月

生体検査学講座　分子遺伝学分野

A. 研究課題の概要

腸炎ビブリオの鉄獲得系に関する研究

腸炎ビブリオは我が国における細菌性食中毒の主要原因菌の一つである。本菌を含め，生物は生存･増殖に鉄を必要とする。ヒト体内において，細菌の利用できる遊離鉄は極めて低いため，細菌，特に，病原性細菌はヒト体内において，鉄を獲得するために種々の機構を有している。本菌は鉄獲得のために鉄と特異的にキレートする低分子化合物，シデロフォアの一つビブリオフェリンを産生する。本研究ではシデロフォア非産生変異株を用い，病原性にビブリオフェリンが関与するかどうかについて検討した。ショウジョウバエをモデル動物に用い，その腹腔内に一定量の本菌を接種し，その生存率を経時的に観察することにより，病原性を測定する系を構築した。ショウジョウバエに野生株及びビブリオフェリン非産生変異株を接種すると野生株では 10 時間ほどで死に始めるのに対し，ビブリオフェリン非産生変異株では 16 時間後と大幅に遅れた。次に菌接種後のショウジョウバエ菌体数を経時的に測定したところ，ビブリオフェリン非産生変異株ではショウジョウバエ体内での増殖が著しく低いことが明らかになった。また，ビブリオフェリン非産生株と野生株において，LDH などの既知の病原性因子の遺伝子の発現を調べたところ，有意差は認められなかった。以上より，ビブリオフェリンは鉄制限状態において，既知の病原性因子の発現を促進するのではなく，ショウジョウバエ体内における腸炎ビブリオの増殖を促進することによって，致死活性を示すことが明らかとなった。このことは増殖型の食中毒細菌である腸炎ビブリオの予防には，シデロフォアを介した鉄獲得機構を抑制することが有効である可能性を示唆する

形態病理学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県の口腔癌と EBV 及び HPV 感染の関連について(金城貴夫, 上原佳里奈)

EBV 感染は様々な悪性腫瘍(悪性リンパ腫, 胃癌, 鼻咽頭癌等)の発生に関与している事が知られているが, 癌細胞中ではEBVは潜伏感染の状態でわずか数種類の遺伝子が発現しているにすぎず, EBV による発癌メカニズムの詳細は明らかではない。沖縄県と本土で口腔扁平上皮癌の EBV と HPV の感染率を比較したところ, 沖縄県の口腔扁平上皮癌は本土の症例に比べてEBVとHPVの感染率が高く,腫瘍発生との関連が示唆された。そこでEBVとHPV重複感染による腫瘍発生を検討する為, EBV の LMP1, EBNA1 や HPV16 の E6, E7 を様々な組み合わせでマウス胚線維芽細胞に発現させ, 形質転換の誘導について解析した。ウイルス遺伝子を単独で発現させても形質転換は起こらないが, EBV と HPV 遺伝子を共発現させると形質転換が誘導された。EBV と HPV 遺伝子の共発現による形質転換のメカニズムについては, EBV と HPV 遺伝子共発現では DNA damage は発生するが DNA damage response(DDR)は誘導されておらず, DDR の破綻が形質転換に関与する事を明らかにした。沖縄県の口腔癌では low risk HPV と EBV の二重感染が見られる症例があり, この組み合わせでも形質転換が誘導されるか動物実験を含めた検討を行っている。さらに当研究室では HPV 感染口腔癌が予後良好である機序について酸化ストレスとの関連に着目し検討を進めている。

2. 沖縄県の HHV-8 感染とカポジ肉腫の発生について(金城貴夫, 上原佳里奈)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス８型(HHV-8)が関与している。本土では AIDS 関連型カポジ肉腫が多いが, 沖縄県では古典型カポジ肉腫の発症頻度が高い。臨床像を比較すると AIDS 関連型は皮膚だけではなく内臓にも病変を形成し急速に進展するのに対し, 古典型は高齢者に多く四肢に限局し, AIDS 関連型と異なり内蔵病変はまれで, 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-kB 活性が高い事を見出した。K1 はオリゴマーを形成しシグナルを伝える事が知られており, 現在古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子のオリゴマー形成能の違いについて検討を行っている。

3. 扁平上皮化生発生のメカニズムについて(金城貴夫, 上原佳里奈)

1980 年代から 2000 年にかけて沖縄県の肺癌の組織像を検討したところ, 沖縄では扁平上皮癌の頻度が高く, しかも高分化型の割合が本土に比べて多い事を見出した。さらに沖縄県の肺扁平上皮癌からは高率に HPV が検出された。しかし近年は沖縄県の肺扁平上皮癌は減少しており, これとは対照的に腺癌が増加している。沖縄県の肺癌は本土や欧米の肺癌組織型の頻度に近付いている。2000 年以降も沖縄県の肺癌は扁平上皮癌の減少と HPV 検出率の減少がみられ, さらに扁平上皮癌の分化度も低下している事も確認され, 沖縄県肺扁平上皮癌と HPV の関連が分子疫学的に示唆された。HPV による扁平上皮への分化誘導(扁平上皮化生)のメ

カニズムに関しては，培養腺癌細胞にHPVを導入し形態学的にも分子生物学的にも扁平上皮化生が誘導されている事を証明した。HPV遺伝子の発現が幹細胞の形質を誘導している可能性があり，さらに検討する必要がある。

4. ウイルス遺伝子発現によるマウス ES 細胞の形質の変化について(金城貴夫，上原佳里奈)

我々はHTLV-I Taxがヒトの線維芽細胞やTリンパ球に発現すると活性酸素を産生し DNA を障害する事により，細胞老化を誘導する事を見出した。一般的に分化した細胞における癌遺伝子の過剰発現は細胞老化を誘導する事が知られており，腫瘍発生を抑制するメカニズムのひとつとして理解される。我々の検討では，分化した細胞においてウイルス遺伝子を発現させると細胞内活性酸素が発生しDNA damageを誘導し，最終的には増殖の停止する(細胞老化の現象の一つ)事を報告している。しかし未分化な細胞におけるウイルス遺伝子発現がどのような影響を与えるかについては明らかではない。そこでマウスES細胞，中･内胚葉系幹細胞と外･中胚葉系幹細胞にTaxを発現させ，増殖能やアポトーシスへの抵抗性を検討した。ES 細胞に Tax を発現させると増殖能が低下しアポトーシスが誘導されるのに対して，幹細胞にTaxを発現させるとES細胞より増殖能が高くなり，各種のアポトーシス誘導に対して抵抗性を示した。これらの結果からウイルス発現による様々な形質の変化は細胞の分化段階により異なる事が示唆された。今後は形質転換能について詳細に検討する。

B. 研究業績

原著

OI18001: Uehara K, Ikehara F, Shibuya R, Nakazato I, Oshiro M, Kiyuna M, Tanabe Y, Toyoda Z, Kurima K, Kina S, Hisaoka M, Kinjo T. Molecular signature of tumors with monoallelic 13q14 deletion: a case series of spindle cell lipoma and genetically-related tumors demonstrating a link between FOXO1 status and p38 MAPK pathway. Pathol Oncol Res 24: 861-869, 2018. (A)

OI18002: Hamada E, Ebi N, Miyagi-Shiohira C, Tamaki Y, Nakashima Y, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Kinjo T, Noguchi H. Comparison between modified extracellular-type trehalose-containing Kyoto solution and University of Wisconsin solution in 18-hour pancreas preservation for islet transplantation. Pancreas 47: e46-e7, 2018 (A)

OI18003: Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, Noguchi H. A liquid chromatography with tandem mass spectrometry-based proteomic analysis of cells cultured in DMEM 10% FBS and chemically defined medium using human adipose-derived mesenchymal stem cells. Int J Mol Sci 19: 2042, 2018. (A)

OI18004: Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Toyoda Z, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, Noguchi H. A Liquid chromatography (A)

with tandem mass spectrometry-based proteomic analysis of the proteins secreted by human adipose-derived mesenchymal stem cells. Cell Transplant 27: 1469-1494, 2018.

OI18005: Nahar S, Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H, Fujita J. A comparison of the preservation of mouse adipose tissue-derived mesenchymal stem cells using the University of Wisconsin solution and Hank's balanced salt solution. Stem Cells Int 2018:1625464, 2018. (A)

OI18006: Kina S, Kinjo T, Liang F, Nakasone T, Yamamoto H, Arasaki A. Targeting EphA4 abrogates intrinsic resistance to chemotherapy in well-differentiated cervical cancer cell line. Eur J Pharmacol 840: 70-78, 2018. (A)

OI18007: Nahar S, Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H, Fujita J. A comparison of proteins expressed between human and mouse adipose-derived mesenchymal stem cells by a proteome analysis through liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Int J Mol Sci 19: 3497, 2018. (A)

総説

RI18001: Nahar S, Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Toyoda Z, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H, Fujita J. Cytokines in adipose-derived mesenchymal stem cells promote the healing of liver disease. World J Stem Cells 10: 146-159, 2018. (A)

国内学会発表

PD18001: 豊田善成, 金城貴夫, 崎山三千代, 杉澤光之. 内分泌細胞診指数からみた閉経期婦人科細胞診の特徴的所見. 第 59 回日本臨床細胞学会総会 2018 年 6 月 2 日.

PD18002: 上原佳里奈, 喜名振一郎, 新崎章, 金城貴夫. HPV 陽性口腔癌のポリ ADP リボースポリメラーゼ活性と治療感受性の関連. 第 107 回日本病理学会総会 2018 年 6 月 22 日.

病原体検査学分野

A. 研究課題の概要

1) 沖縄県のコミュニティに居住する感染症症状を呈しない健康な個人から分離されたCTX-M型ESBL産生腸内細菌科の特性評価

本研究は、沖縄県のコミュニティにおいて、十分に調査されていない感染症症状を呈しない健康な個人におけるCTX-M型拡張スペクトルβ-ラクタマーゼ(ESBL)産生腸内細菌科の保菌を解析するために行われた。便検体を、定期的な健康診断を受ける予定の無症候性の健康な個人から収集し、収集し糞便サンプルを、2μg/ml のセフォタキシムを添加した MacConkey 寒天培地に接種した。当該培地に発育が確認された菌株について解析を行った。CTX-M タイプ ESBL 産生腸内細菌科分離株間の遺伝的関連性は、ESBL 表現型の確認と細菌種の決定後、パルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）によって菌株の遺伝学的相同性の検討が行われた。 bla_{CTX-M}の位置の確認は、S1-PFGE、I-CeuI-PFGE、およびサザンブロッティングハイブリダイゼーションによって行われた。 その結果、ESBL 産生腸内細菌科は、収集された263 糞便サンプルのうち32（12.2%）から分離され、96 の ESBL 産生腸内細菌科分離株が得られた。CTX-M タイプ ESBL 産生大腸菌のうち phylogenetic group B2 に分類されるものが主要なもの（67 分離株、72.0%）であった。また、医療機関で検出がみられる CTX-M タイプの ESBL 生産大腸菌 B2-ST131 分離株と同様な PFGE バンドパターンを示す菌株も確認された。このことから、我々の結果は、世界的の医療機関に分布している CTX-M タイプの ESBL 産生大腸菌 B2-ST131 クローンが沖縄県のコミュニティにも広がっていることを示した。以上のことから、感染症症状を呈しない健康な個人を対象とした ESBL 産生腸内細菌や薬剤耐性菌のモニタリングが重要だと考えられた。

2) CTX-M 型拡張スペクトルβ-ラクタマーゼ産生大腸菌分離株における染色体上に位置する bla_{CTX-M}とその周辺配列の特性評価

CTX-M 型拡張スペクトルβ-ラクタマーゼ（ESBL）遺伝子 bla_{CTX-M}は、これまで主に抗菌薬耐性プラスミドによって運ばれていると考えられてきた。しかしながら染色体に位置する bla_{CTX-M} を保有する大腸菌の存在も以前の研究で報告されている。このことから、本研究では日本の病院で分離された ESBL 産生大腸菌における、染色体上に位置する bla_{CTX-M}の転位ユニットとその周囲の配列の遺伝子構造を解析した。

合計 81 株の ESBL 産生大腸菌分離株を用いた。染色体上に位置する bla_{CTX-M}は、S1 ヌクレアーゼ - パルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）およびサザンブロットハイブリダイゼーションによって検出し遺伝子配列解析によって確認した。

実験結果により染色体上に位置する bla_{CTX-M}は、被検菌 81 株のうち 22 株（27.2%）で確認された。$bla_{CTX-M-14}$で 5 か所、$bla_{CTX-M-15}$で 4 か所の異なる染色体上の bla_{CTX-M} の配置が決定された。 また、22 の染色体上に位置する bla_{CTX-M}を保持する大腸菌分離株のうち、15（68.2%）が単一の染色体上の位置に bla_{CTX-M} 遺伝子を保有していた。分離株 N0057 では、$bla_{CTX-M-15}$転位ユニットが 2 つの異なる染色体領域に転移されていることが明らかとなった。さらに、すでに存在する染色体に位置していたと考えられる $bla_{CTX-M-14}$から別の染色体領域への「再発」転位が観察された菌株も確認された。

これらのデータはCTX-M型ESBL-の染色体上に bla_{CTX-M}が蓄積する可能性を示唆した。

3) *Aeromonas* 属菌の臨床由来株と井戸水

由来株の関連性の解明

Aeromonas 属菌は水系の細菌であり、淡水、海水、土壌等の我々の身近な自然環境中に生息しているが、食中毒や創傷感染症等の起因菌としても知られている。沖縄県内の病院でも多くの *Aeromonas* 属菌の分離例があるが、臨床株と環境由来株の病原性と分離クローンの違いについては分かっていない。そこで、2017 年 10 月～2018 年 6 月の期間に沖縄県内の総合病院の患者から分離された菌株とその病院の近隣市町村の家庭の井戸水から分離した菌株について、生化学的性状試験と DNA シークエンシングによる詳細な *Aeromonas* 菌種分類を行った。また、病原遺伝子とパルスフィールド電気泳動(PFGE)による DNA 切断パターンを調べ、両者の関連性を比較検討した。

その結果、臨床検体からの *Aeromonas* 属菌は 27 株が分離され、その内訳は *A. caviae* 17 株、*A. veronii* bv. Sobria 7 株、*A. dhakensis* 2 株および *A. hydrophila* 1 株の 4 菌種であった。井戸水からは 81 株が分離され、その内訳は、*A. dhakensis* 25 株、*A. caviae* 17 株、*A. sanarellii* 14 株、*A. hydrophila* 10 株等の 9 菌種であった。臨床株の病原遺伝子については、*A. caviae* は *fla* 遺伝子だけを保有していたが、*A. veronii* bv. Sobria の全株が *aer, act, ser* 及び *fla* を保有していた。井戸水株の *A. caviae* と *A. veronii* bv. Sobria も臨床株と同様の病原遺伝子保有傾向を示したので、臨床株と環境株の保有遺伝子に違いは少ないと思われた。今回、臨床と環境由来の検体から同一クローンを検出することはできなかったが、長期的に同じ患者の臓器内で同じクローンが生存し続けている事例が示された。

B. 研究業績

原著

OI18001: Higa S, Sarassari R, Hamamoto K, Yakabi Y, Higa K, Koja Y, Hirai I: Characterization of CTX-M type ESBL-producing Enterobacteriaceae isolated from asymptomatic healthy individuals who live in a community of the Okinawa prefecture, Japan. **J Infect Chemother.** 2019 Apr;25(4):314-317. doi: 10.1016/j.jiac.2018.09.005. Epub 2018 Oct 4. (A)

OD18002: Hamamoto K, Hirai I: Characterisation of chromosomally-located bla_{CTX-M} and its surrounding sequence in CTX-M-type extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates. **J Glob Antimicrob Resist.** 2019 Jun;17:53-57. doi: 10.1016/j.jgar.2018.11.006. Epub 2018 Nov 13. (A)

国際学会発表

PI18001: Hamamoto K, Tokunaga T, Yagi N, Hirai I: Frequent transposition of plasmid-bla_{CTX-M} to chromosome as a potential contributing factor for increasing prevalence of *Escherichia coli* possessing bla_{CTX-M}., **ASM microbe 2018**, Sunday-480 Atlanta, GA, June 6th - 11th, 2018

国内学会発表

PD18001: 浜元宏太、徳永敏郎、屋宜宣慶、平井　到：大腸菌における *bla*$_{CTX-M}$のプラスミドから染色体への転移頻度とその意義、**第 91 回日本細菌学会総会**（福岡）、2017/3/27-28

PD18002: 比嘉聖菜、浜元宏太、屋嘉比泰亮、Rosantia Sarassari、古謝安子、平井　到、沖縄県の健常人由来基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌の性状解析、**第 91 回日本細菌学会総会**（福岡）、2017/3/27-28。

PD18003: Rosantia Sarassari、Usman Hadi、平井　到、Kuntaman Kuntaman、The pattern of ESBL producing gut flora among hospitalized patients and community in Surabaya、**第 91 回日本細菌学会総会**（福岡）、2017/3/27-28。

PD18004: 宮城和文、下地法明、玉城格、上地あゆみ、平井　到、Aeromonas の感染源の解明及び臨床と環境分離株の性状、**第 91 回日本細菌学会総会**（福岡）、2017/3/27-28。

生理機能検査学分野

A. 研究課題の概要

１：高齢者ランナーの呼吸循環機能に関する生理学的研究(尾尻義彦)

80 歳を超えてフルマラソンを完走する高齢者ランナーについて、超音波エコー検査による心臓の形態やその機能、スパイロメーターによる呼吸機能検査、及び運動負荷検査による呼吸循環機能検査を実施し、その生理学特性を調べる。

２：中高年齢者の運動実践が足裏形状および身体各部のアライメントに及ぼす影響に関する研究(尾尻義彦)

運動不足や加齢による筋力低下や姿勢変化は、全身を支え移動の中心となる脚筋に大きく影響するであろう。体軸の左右や前後の傾きが顕著になると、腰痛や膝痛等の障害を引き起し、転倒しやすくなることが考えられる。足裏の土踏まずを含めた各アーチと足指の状態は、運動や加齢による影響を大きく受けると考えられる。中高年齢者の運動実践が足裏の形状、および身体各部のアライメントに及ぼす影響を検討する。

血液免疫検査学分野

A. 研究課題の概要

1. ATL 患者/HTLV-Ⅰキャリアからの末梢血液細胞と血清バンクの立ち上げと運営（宮良恵美、福島卓也）

ATL 対策の推進には，詳細な ATL 臨床情報と共に，患者の末梢血液単核球･血清など臨床検体の経時的な収集と保存が必要不可欠である。ATL 患者および HTLV-1 キャリアからの同意取得の下に検体を採取し，保存するバンク体制を確立した。琉球大学臨床研究倫理審査委員会承認後，ATL 患者の血液細胞と血漿保存が開始され，現在末梢血，リンパ節など約 300 検体を集積し，現在も ATL 細胞バンクは拡充中である。これらの臨床検体は，専門的なウイルス･免疫学的解析を行うためのリソースとなり，ATL の新規治療法･発症予防法の開発に資することが期待される。そして希少難治性疾患生体試料バイオバンクに参加し、さらに拡充している。

2. indolent ATL に対する効果的治療法の開発（福島卓也）

欧米において indolent ATL に対して高い有効性が報告されているジドブジンとインターフェロンの併用療法について，無治療経過観察との第Ⅲ相比較試験を Japan Clinical Oncology Group(JCOG)において臨床試験として作成し，研究事務局を担当している。本研究は先進医療 B 制度の下，医師主導で行われる。琉球大学からも 2 症例が登録され、38 例が登録された段階で新規登録が終了し、経過を観察している。

3. aggressive ATL に対する同種造血幹細胞移植を用いた多施設共同臨床試験（福島卓也）

通常化学療法では 50%生存期間が 8-10 ヵ月と極めて予後不良な aggressive ATL に対して、化学療法の治療成績に比して良好な成績が報告されている同種造血幹細胞移植を用いた多施設共同臨床試験を JCOG で行っており、研究事務局を担当している。目標症例数 110 例に対して 90 例を超える症例が登録されおり、現在も症例登録が進行中である。

4. HTLV-1 キャリアから ATL 発症を予測するバイオマーカーの探索（福島卓也）

HTLV-1 キャリアから ATL 発症を早期に予測するバイオマーカーは同定されていない。そこで ATL/HTLV-1 バイオバンクの血漿を用い網羅的蛋白解析を行い、HTLV-1 キャリアと ATL 患者との間で比較検討した。1,300 を超えるタンパク解析で、600 以上に両者間で有意差を認めていた。現在 ELISA4 法を用いて検証実験を進めている。

5. ATL に対する新規免疫療法の開発研究

NEC 社との共同研究で、同社が開発したペプチドワクチン配列予測システムにより作製されたペプチドワクチンについて、ATL 患者細胞を用いて免疫誘導試験を行い、新規免疫療法の開発を行っている。

B. 研究業績

著書

BI18001: 福島卓也，塚崎邦弘：造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（一般社団法人日本血液学会編）Ⅱリンパ腫　8 成人 T 細胞白血病・リンパ腫，273-278 頁，金原出版，東京，2018 (B)

BI18002: 福島卓也：EBM 血液疾患の治療（金倉譲，木崎昌弘，鈴木律朗，神田善伸編） (B)
Ⅳ.リンパ系腫瘍 F.成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATLL）1.ATLL の治療方針，329-333 頁，中外医学社，東京，2018

原著

OI18001: Tamaki K, Morishima S, Nomura S, Nishi Y, Nakachi S, Kitamura S, Uchibori S, Tomori S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Taira N, Tomoyose T, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tamaki K, Hayashi M, Uchihara JN, Ohshiro K, Asakura Y, Kuba-Miyara M, Karube K, Fukushima T, Masuzaki H: Evaluation of two prognostic indices for adult T-cell leukemia/lymphoma in the subtropical endemic area, Okinawa, Japan. Cancer Sci 109: 2286-2293, 2018. DOI: 10.1111/cas.13641. (B)

OD18001: Toriyama E, Imaizumi Y, Taniguchi H, Taguchi J, Nakashima J, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Hata T, Fukushima T, Miyazaki Y: EPOCH regimen as salvage therapy for adult T-cell leukemia-lymphoma. Int J Hematol 108: 167-175, 2018. DOI: 10.1007/s12185-018-2455-x. (B)

国際学会発表

PI18001: Toyoda K, Tsukasaki K, Machida R, Kadota T, Fukushima T, Ishitsuka K, Maruyama D, Nagai H: Possibility of a risk-adapted treatment strategy for untreated aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) based on the ATL prognostic index: a supplementary analysis for the JCOG9801 study. 60th Annual Meeting of American Society of Hematology, San Diego, 2018.

国内学会発表

PD18001: 沖縄県における aggressive ATL の HTLV-1 tax 型別遺伝子プロファイルの比較，口頭，崎浜秀悟，齋藤るみ子，宮良恵美、宮城敬，林正樹，内原潤之介，友寄毅昭，森近一穂，仲地佐和子，森島聡子，田中勇悦，益崎裕章，福島卓也，加留部謙之輔，第５回日本 HTLV-1 学会学術総会，2018/9/1

PD18002: 成人 T 細胞性白血病･リンパ腫の病態形成における JAK-STAT 経路の臨床的意義，口頭，森近一穂，加留部謙之輔，嘉陽広菜，内野周太，仲地佐和子，森島聡子，仲里巌，大城一郁，福島卓也，益崎裕章，第５回日本 HTLV-1 学会学術総会，2018/9/1

PD18003: ATL 白血病細胞の多くは FoxP3 抗原を発現しない，口頭，田中勇悦，高橋良明，水口真理子，田中礼子，福島卓也，第５回日本 HTLV-1 学会学術総会，2018/9/1，

PD18004: HTLV-1 感染防御ヒト単クロン抗体の作出の試み：1 細胞単離ロボットの応用，ポスター，田中礼子，高橋良明，水口真理子，福島卓也，立松健司，黒田俊一、田中勇悦，第５回日本 HTLV-1 学会学術総会，2018/9/1

PD18005: 島嶼沖縄の HTLV-1 キャリア分布と HTLV-1 genotype パターン，ポスター，高鳥光徳，崎浜秀悟，兼城縁子，宮良恵美，今泉直樹，Guerrero Carmina Louise Hugo，加藤愛美，今村美菜子，前田士郎，福島卓也，第５回日本 HTLV-1 学会学術総会，2018/9/1

PD18006: Clinical usefulness of FDG-PET/CT for predicting prognosis of aggressive ATL，口頭，Sawako Nakachi，Satoko Morishima，Masahiro Okada，Taeko Hanashiro，Natsuki Shimabukuro，Sachie Uchibori，Sakiko Kitamura，Iori Tedokon，Kazuho Morichika，Yukiko Nishi，Kennosuke Karube，Takuya Fukushima，Hiroaki Masuzaki，第 80 回日本血液学会学術集会，2018/10/14

PD18007: Integrated analysis of STAT3 associated factors in diffuse large B-cell lymphoma，口頭，Kazuho Morichika，Kennosuke Karube，Risa Watanabe，Mamoru Kawai，Sakiko Kitamura，Sachie Uchibori，Shouhei Tomori，Taeko Hanashiro，Natsuki Shimabukuro，Iori Tedokon，Keita Tamaki，Yukiko Nishi，Sawako Nakachi，Satoko Morishima，Junnosuke Uchihara，Takeaki Tomoyose，Kazuiku Ohshiro，Iwao Nakazato，Atsushi Yamanoha，Takashi Miyagi，Tetsuro Nkazato，Hasaki Hayashi，Takashi Takahara，Akira Sato，Satoko Shimada，Kazuyuki Shimada，Toyonori Tsuzuki，Shigeo Nakamura，Takuya Fukushima，Hiroaki Masuzaki，第 80 回日本血液学会学術集会，2018/10/12

PD18008: Impact of non-intensive chemotherapy on elderly patients with aggressive ATL，口頭，Shouhei Tomori，Yukiko Nishi，Sawako Nakachi，Sachie Uchibori，Sakiko Kitamura，Taeko Hanashiro，Natsuki Shimabukuro，Keita Tamaki，Iori Tedokon，Kazuho Morichika，Kennosuke Karube，Takuya Fukushima，Hiroaki Masuzaki，第 80 回日本血液学会学術集会，2018/10/14

PD18009: レナリドマイドが著効し，同種移植を実施できた難治性成人 T 細胞性白血病・リンパ腫，急性型の 1 例，ポスター，北村紗希子，仲地佐和子，中里哲郎，宮城理子，内堀幸恵，友利昌平，花城多恵子，島袋奈津紀，玉城啓太，手登根伊織，森近一穂，西由希子，加留部謙之輔，福島卓也，森島聡子，益崎裕章，第 41 回日本造血細胞移植学会総会，2018/3/8

PD180010: 難治性菌状息肉症に対する同種造血幹細胞移植が奏効した一例，花城多恵子，

北村紗希子，仲地佐和子，宮城理子，内堀幸恵，友利昌平，島袋奈津紀，手登根伊織，玉城啓太，森近一穂，西由希子，加留部謙之輔，福島卓也，森島聡子，益崎裕章，第 41 回日本造血細胞移植学会総会，2018/3/8

国際環境保健学分野

B. 研究業績

原著

OI18001: Nishio S, Matsuo K, Yonemoto K, Shimokawa M, Hosaka M, Kodama M, Miyake T, Ushijima K, Kamura T, Westin S, Soliman PT, Coleman R, Race and nodal disease status are prognostic factors for survival in patients with stage IVB cervical cancer, Oncotarget,9(64), 32321-32330 2018 (A)

国内学会発表

PD18001: 秦　淳、福原正代、坂田智子、有馬久富、平川洋一郎、米本孝二、向井直子、北園孝成、清原　裕、二宮利治: 地域住民における白衣高血圧，仮面高血圧とアルブミン尿症の関連：久山町研究，第 41 回日本高血圧学会総会，旭川、2018

PD18002: 横山　修、西沢　理、本間　之夫、武田　正之、後藤　百万、柿崎　秀宏、 秋野　裕信、林　晃一、米本　孝二: 女性過活動膀胱において高血圧は尿意切迫感、切迫性尿失禁の頻度増加に関係する （OASIS　Project2），第 25 回日本排尿機能学会、名古屋、2018

PD18003: 古謝さなえ、有本諭司、潮平英郎、与那覇房子、外間惟夫、古波藏健太郎、米本孝二、大屋祐輔、中村克徳: 大学病院における、外来透析患者に対する薬学的介入を検討するための内服状況調査，第 12 回腎臓病薬物療法学会　学術集会・総会、浜松、2018

PI18001: Miyazato M, Yonemoto K, Ashikari A, Saito S, Yamashiro K, Uehara M, Masuzaki H, Ishida H, Matsushita M: Validation of a novel self-health monitoring system in urine in Kumejima Digital Health Project, The 13th Pan-Pacific Continence Society、台湾、花蓮、2018

附属実験実習機器センター

A. 研究課題の概要

1. 医療情報に関する研究(江口幸典)

入力支援に看護標準用語データベースを用いた訪問看護記録システムの開発を行っている。本システムは，訪問看護師が訪問先でタブレット端末を用いて容易に入力出来る多機能なシステムで，更なる完成度を目指している。

2. 沖縄由来天然物より香粧品素材となる成分の検索(江口幸典)

沖縄産の植物などから香粧品領域の素材となる成分の検索を行っている。各種の抽出方法を行い，候補となる機能に基づき粗精製を行っている。今後さらに精製を進める予定である。

3. バイオインフォマティクスに関する研究(江口幸典)

遺伝子機能及びタンパク質に関わるバイオインフォマティクス関連の研究を実施している。次世代 DNA シークエンサーにより得られる大量のデータを効率良く解析できる様に並列化計算ソフトの開発を試みている。ソフトの利用例として,現在までの研究により,ハト α^{D}-globin は核内で特異的に分解を受け，タンパク質として発現していないなどの仕組みが考えられること，近年鳥類のゲノム解析が進んだ事より，これらのデータを基に関連遺伝子郡の解析を進めている。

4. 電子顕微鏡等による組織細胞化学(嘉陽　進)

細胞内外の構造と機能，生理的病理的な種々の反応の機構を把握，解明するために必要な組織細胞の形態，超微細構造等を保持し,それらを可視化する方法･技術についての研究。

5. 真菌の電子顕微鏡による微細構造の解析(嘉陽　進)

B. 研究業績

国内学会発表

PD18001:　江口幸典: モバイル端末を利用した多機能訪問看護システムの構築.　日本遠隔医療学会雑誌 14(2): 58-63, 2018.　B

附属動物実験施設

A. 研究課題の概要

マウスでの標的遺伝子導入に適した permissive loci の探索と利用（市瀬　広武，市瀬　多恵子）

相同組換えやゲノム編集によるセーフハーバー遺伝子座への標的遺伝子導入は、トランスジェニックマウス作製における重要な方法である。細胞の種類や発生段階の違いを問わず発現する Rosa26 遺伝子は、導入遺伝子の恒常的発現に適していることから、標的遺伝子導入に広く利用されている。しかし、複数の導入遺伝子を駆使する研究を進める場合、Rosa26 以外のセーフハーバー遺伝子座も並行して利用できる状況が望まれる。われわれは、Rosa26 の代わりとなるセーフハーバー遺伝子座の候補を複数同定し、その利用を進めている。

表皮ケラチノサイトにおける CBP/p300 の機能解析（市瀬　広武，市瀬　多恵子）

CBP/p300 は、ヒストンや転写因子などのリシン残基をアセチル化することでクロマチン構造の弛緩や転写活性化に寄与する、エピジェネティック制御因子である。CBP/p300 は細胞増殖やがん化シグナル下流の転写活性化を促進すると考えられているが、がん、たとえばヒト皮膚扁平上皮癌で CREBBP/EP300 の機能喪失変異が高頻度に見つかることから、機能喪失変異ががん化を促進する可能性も示唆されている。そこでわれわれは、Ras/Erk MAP キナーゼ経路の活性化に起因するマウスの表現型異常を指標にして、表皮ケラチノサイトにおける CBP/p300 の役割を解析している。

生殖工学研究支援（中島竜之）

マウス胚および精子の凍結保存、凍結胚からの個体作出などの生殖工学技術を活用し、学内における遺伝子改変マウスの効率的な系統維持や保存、および輸送を支援している。〈2018 年の実績〉　胚凍結：10 件、新鮮胚からの個体作出：10 件、凍結胚からの個体作出：5 件、凍結精子からの個体作出：1 件

B. 研究業績

国内学会発表

PD18001:　市瀬広武，研究者と研究支援者の両方の視点から考える、遺伝子改変マウス作製技術とその実践．第 27 回琉球実験動物研究会、沖縄科学技術大学院大学、2019 年 1 月 26 日（沖縄県恩納村）（口頭発表）

PD18002:　市瀬 広武，市瀬 多恵子．CRISPR/Cas9-mediated gene targeting による ES 細胞を用いた遺伝子改変マウスの作製．第 36 回九州実験動物研究会総会、大分県労働福祉会館、2018 年 11 月 18 日（大分県大分市）（口頭発表）

PD18003:　市瀬 広武．CBP/p300 はマウス表皮ケラチノサイトの癌化を抑制する．第 77 回　日本癌学会学術総会、大阪国際会議場、2018 年 9 月 29 日（大阪府大阪市）（ポスター発表）

PD18004:　市瀬 広武，市瀬 多恵子，吉田 進昭．マウスでの標的遺伝子導入に適した permissive loci の探索．第 65 回　日本実験動物学会総会、富山県民会館、2018 年 5 月 16 日（富山県富山市）（口頭発表）

PD18005:　中島竜之．市販冷蔵輸送キットを用いた遺伝子改変マウス精巣上体尾部の輸送．第 52 回　日本実験動物技術者協会総会、熊本市国際交流会館、2018 年 10 月 5 日（熊本県熊本市）（口頭発表）

B. 研究業績

原著

OI18001: Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, Zamami R, Nagahama K, Yonemoto K, Ohya Y, Augmented Association Between Blood Pressure and Proteinuria in Hyperuricemic Patients With Nonnephrotic Chronic Kidney Disease, American Journal of Hypertension, 31(4):480-485, 2018 (A)

OI18002: Iida M, Ikeda F, Hata J, Hirakawa Y, Ohara T, Mukai N, Yoshida D, Yonemoto K, Esaki M, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T, Development and validation of a risk assessment tool for gastric cancer in a general Japanese population, Gastlic Cancer 21, 383-390, 2018 (A)

OI18003: Arinaga-Hino T, Ide T, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Amano K, Kawaguchi T, Nakamura T, Kawaguchi T, Koga H, Yonemoto K, Torimura T; Kurume Autoimmune Hepatitis Study Group, Risk of malignancies in autoimmune hepatitis type 1 patients with a long-term follow-up in Japan, Hepatology Research 48:E222-E231, 2018 (A)

OI18004: Tominaga T, Sekiguchi M, Yonemoto K, Kakuma T, Konno S, Establishment of reference scores and interquartile ranges for the Japanese Orthopaedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire (JOABPEQ) in patients with low back pain, Journal of Orthopaedic Science, 23(4), 643-648, 2018 (A)

OI18005: Motoshima S, Yonemoto K, Kamei H, Morita M, Yamaguchi R, Prognostic implications of HER2 heterogeneity in gastric cancer, Oncotarget 9(10)9262-9272, 2018 (A)

OI18006: Sekiguchi H, Tamaki Y, Kondo Y, Nakamura H, Hanashiro K, Yonemoto K, Moritani T, Kukita I, Surface electromyographic evaluation of the neuromuscular activation of the inspiratory muscles during progressively increased inspiratory flow under inspiratory-resistive loading, Physiology International, 105 (1), 86-99, 2018 (A)

国内学会発表

PD18001: 清野祐介、矢部大介、柴田大河、真壁昇、傍島祐司、幣憲一郎、市川和子、北谷直美、米本孝二、山田裕一郎、清野裕：糖尿病腎症の重症化予防における栄養指

導に関するシステマティックレビュー， 第 21 回日本病態栄養学会年次学術集会、京都国際会館、2018

PD18002: 真壁昇、山田裕一郎、矢部大介、傍島祐司、柴田大河、清野祐介、幣憲一郎、市川和子、北谷直美、米本孝二、清野裕: 糖尿病透析予防指導の実態に関する全国調査，第 21 回日本病態栄養学会年次学術集会、京都国際会館、2018

受入研究費による研究課題

1. 平成３０年度日本学術振興会　科学研究費補助金による研究

研究代表者	研究種目	助成金額（千円）	研究課題
細川　浩	基盤研究(C)	3,000	耳鳴モデル動物の皮質可視化による聴覚野の皮質過剰補正の検証
村山　貞之	基盤研究(C)	1,040	PC-cine MRI による肺高血圧症の早期発見と治療効果判定法の確立
戸板　孝文	基盤研究(C)	1,300	高精度放射線治療を用いた子宮頸癌根治的放射線治療プロトコルの開発
與儀　彰	若手研究(B)	1,300	小脳歯状核へのガドリニウム沈着が，巧緻運動機能，高次脳機能へ及ぼす影響
有賀　拓郎	若手研究(B)	650	子宮頸癌における中央遮蔽，腔内照射線量を考慮したリスク臓器の耐容線量の同定
山城　恒雄 （代表者：滋賀大学 永谷幸裕）	基盤研究(C)	100	４次元呼吸ダイナミック CT を用いた間質性肺炎における局所呼吸運動
石内　勝吾	基盤研究(A)	13，650	放射線治療患者における海馬機能強化法の樹立
片桐　千秋	基盤研究(C)	1，690	放射線照射による認知機能低下における高気圧酸素併用療法の神経保護作用機序の解明
西村　正彦	基盤研究(C)	910	脳機能ネットワークの観点から行う Pusher 現象の病態解析と新規治療法の開発
西村　正彦	基盤研究(C)	322	ロボットスーツ HAL を用いた転倒予防トレーニングの開発と有効性に関する研究
中西 浩一	基盤研究(C)	4,420	脂質メディエーターに着目した多発性嚢胞腎病態生理に基づく疾患特異的治療の開発

中西 浩一 （代表者：和歌山県立医科大学・佐藤匡）	基盤研究(C)	263	Smad3 部位特異的リン酸化に着目した多発性嚢胞腎における病態解明と治療薬の開発
中西 浩一 （代表者：和歌山県立医科大学・島友子）	基盤研究(C)	130	尿バイオマーカーによる小児紫斑病性腎炎新規診断法の開発
鈴木　幹男	基盤研究(C)	1,430	ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌の診断及び予後に関与するバイオマーカーの解明
喜瀬　乗基	若手研究(B)	910	脳機能画像を用いた顔面神経麻痺の中枢制御機構の解明と新規リハビリテーション開発
上原　貴行	基盤研究(C)	1,430	HPV 関連癌に対する新規樹状細胞ワクチン治療の有効性の検証
平川　仁	基盤研究(C)	1,300	DNA 修復酵素遺伝子多型解析による頭頸部癌治療の効果予測
金城　秀俊	若手研究	1,300	頭頸部領域のヒト乳頭腫ウイルス受容体の解析
喜友名　朝則	若手研究	1,040	脳機能画像を応用した経頭蓋直流刺激による音声障害・嚥下障害の治療
又吉　宣	若手研究	1,300	上咽頭癌におけるリゾフォスファチジン酸受容体 5 の発現解析
池上　太郎	若手研究	1,950	HPV による喉頭乳頭腫形成機構：増殖制御と免疫回避システムからのアプローチ
近藤　俊輔	若手研究(B)	1,170	HPV 関連頭頸部癌に対する新規分子標的薬の開発
我那覇　章	基盤研究(C)	1,430	沖縄県の難聴患者における効率的難聴遺伝子診断の構築
近藤　毅	基盤研究(C)	1,170	抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討
三原　一雄	基盤研究(C)	390	腫瘍壊死因子から見た難治性うつ病性障害の病態解明とその治療戦略について

甲田　宗良	若手研究(B)	910	うつからの回避的な認知・行動パターンによるうつ病の再分類と治療アプローチの開発
今村　美菜子	基盤研究(C)	700	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
野口　洋文	基盤研究(B)	5,850	iPS細胞作製技術を応用したヒト人工膵幹細胞, 人工肝幹細胞の樹立
野口　洋文 (代表者: 東京工業大学･小長谷明彦)	基盤研究(A)	3,510	分子ロボティクスによる糖尿病モデルマウス血糖制御法の研究
野口　洋文 (代表者: 鹿児島大学･稲田絵美)	基盤研究(C)	65	遺伝子工学的手法による乳歯歯髄細胞からの体性幹細胞単離とその特性解析
野口　洋文 (代表者: 岡山大学･渡部昌実)	基盤研究(C)	650	前立腺癌における悪性形質およびアンドロゲン不応性の一元的制御機構の解明
野口　洋文 (代表者: 新潟大学･齋藤一誠)	基盤研究(B)	390	乳歯歯髄細胞由来iPS細胞からのインスリン分泌β細胞の再生
野口　洋文 (代表者: 鹿児島大学･窪田直子)	基盤研究(C)	65	マウス歯根形成端周囲組織への直接的遺伝子導入法(GTPT)の開発と応用
野口　洋文 (代表者: 岡山大学･渡部昌実)	挑戦的萌芽研究	520	腎組織幹細胞を用いた機能的腎小体の再生
野口　洋文 (代表者: 新潟大学･澤味 規)	基盤研究(C)	130	初期胚特異抗原SSEA-1が高未分化iPS細胞を特定するマーカーであることの証明
野口　洋文	基盤研究(C)	140	マウス･ヒト間葉系細胞から人工間葉系幹細胞の樹立

(代表者: 琉球大学･潮平知佳)			
野口　洋文 (代表者: 琉球大学･中島義基)	基盤研究(C)	100	膵β細胞の分化誘導を促進する培養方法の開発
野口　洋文 (代表者: 琉球大学･来間清人)	基盤研究(C)	187	p38MAPK 抑制ペプチドの開発と膵島移植への応用
潮平　知佳	基盤研究(C)	1,820	マウス･ヒト間葉系細胞から人工間葉系幹細胞の樹立
潮平　知佳 (代表者: 琉球大学･来間清人)	基盤研究(C)	560	p38MAPK 抑制ペプチドの開発と膵島移植への応用
中島　義基	基盤研究(C)	1,820	膵β細胞の分化誘導を促進する培養方法の開発
高山　千利	基盤研究(C)	1,627	GABA 伝達シグナルを介した神経障害疼痛治療への挑戦
清水　千草	基盤研究(C)	1,345	脊髄における GABA の放出及びその抑制性応答と胎児期の運動機能発達との関連
高山　千利 (代表者:琉球大学 益崎裕章)	基盤研究(C)	300	動物脂肪依存の脳内分子機構と米ぬか由来機能成分γオリザノールの治療的意義の解明
清水　千草 (代表者:西南女学院大学 岡部明仁)	基盤研究(C)	531	胎児期に完成する呼吸リズムにおける GABA シナプスと細胞内 Cl-濃度の発達変化
木村　亮介	国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)	4,300	古代ゲノムで解明するバイカル地域人類集団の変遷
木村　亮介	新学術領域研究(研究領域提案型)	2,000	バイカル古人骨のゲノム解析可能性調査

小金渕　佳江	若手研究	1,200	琉球列島ヒト集団における全ゲノム配列解析による環境適応の検証
澤藤　りかい	若手研究	1,400	歯石 DNA を用いた江戸時代の食物解析−武士・町人・農民の食生活
石田　肇 (代表者：北海道大学・加藤博文)	基盤研究(A)	800	**境界域での民族集団の形成:考古学と人類遺伝学によるアイヌ民族形成過程の解明究**
石田　肇 (代表者：北海道大学・加藤博文)	基盤研究(B)(海外学術調査)	550	**先住民族考古遺産の管理・保管・所有権に関する国際比較調査**
石田　肇 (代表者：防衛医科大学・染田英利)	基盤研究(B)	200	元素分析による身元不明遺体の出身地域推定の検討
石田　肇 (代表者：東京大学・西秋良宏)	新学術領域研究(研究領域提案型)	4,500	アジアにおけるホモ・サピエンス定着プロセスの地理的編年的枠組み構築
石田　肇 (代表者：琉球大学・木村亮介)	国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B))	400	古代ゲノムで解明するバイカル地域人類集団の変遷
小金渕　佳江 (代表者：琉球大学・木村亮介)	国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B))	400	古代ゲノムで解明するバイカル地域人類集団の変遷
木村　亮介 (代表者:東海大学　今西　規)	基盤研究(A)	700	顔形状を規定するゲノム変異の網羅的探索によるゲノム・モンタージュ技術の開発
木村　亮介 (代表者:国際沖縄研究所　狩俣繁久)	基盤研究(S)	800	言語系統樹を用いた琉球語の比較・歴史言語学的研究
松下　正之	挑戦的研究（開拓）	9,100	人工ペプチドによる生体制御システムの開発

髙松　岳矢	若手研究	2,080	多発家系 iPS 細胞による双極性障害細胞モデルの開発と原因変異の探索
圓谷　智之	若手研究(B)	1,170	細胞膜透過ペプチドによる舌癌を標的とした新規治療戦略の開発
松下　正之 (代表者: 福岡歯科大学 岡部幸司)	基盤研究(B)	390	歯の石灰化制御分子 TRPM7 の情報伝達と機能解析
筒井　正人	基盤研究(C)	1,040	一酸化窒素合成酵素系(NOSs)の生物学的多様性の解明
筒井　正人 (代表者：金城学院大学・坂梨まゆ子)	基盤研究(C)	30	男性ホルモン補充に起因する虚血性心血管疾患に対する生体内 NO 量制御の有用性の検証
垣花　学	基盤研究(B)	4,100	硫化水素ガス吸入療法による脊髄虚血後運動神経保護効果のプロテオーム解析
和泉　俊輔	若手研究(B)	1,690	胞細胞における遠隔虚血プレコンディショニングのメカニズム
芦刈　明日香	若手研究(B)	4,030	コラーゲン遺伝子多型に着目した骨盤臓器脱高リスク発生群の選別化と早期リハビリ介入(2017～2019 年度)
木村　隆	基盤研究(C)	500	糖尿病ラットを用いた排尿障害メカニズムの解明
喜名　振一郎	基盤研究(C)	4,810	抗癌剤曝露依存的に活性化される EphA4 を標的とした新規治療戦略の構築
新崎 章	基盤研究(C)	4,290	口腔癌擦過細胞のマイクロ RNA 解析による後発頸部リンパ節転移予測マーカーの確立
丸山 哲昇	若手研究(B)	4,030	良性組織迷入に着目した口腔癌後発頸部リンパ節転移の解明
西原　一秀	基盤研究(C)	4,290	骨成長因子・骨補填材を用いた唇顎口蓋裂患者の隠れ粒骨移植術の臨床的研究

仲宗根　敏幸	基盤研究(C)	4,420	抗癌剤耐性高分化型口腔癌に対するEphA4を標的とした分子生学的メカニズムの解明
海川　正人	基盤研究(C)	800	Angptl2による新規マクロファージ活性化機構とその生理的意義の解明
武居　公子	基盤研究(C)	900	有棘細胞癌の新規癌幹細胞マーカーの探索
海川　正人 （代表者：琉球大学 武居公子）	基盤研究(C)	100	有棘細胞癌の新規癌幹細胞マーカーの探索
海川　正人（代表者： 琉球大学　新崎章）	基盤研究(C)	200	口腔癌擦過細胞のマイクロRNA解析による後発頸部リンパ節転移予測マーカーの確立
山本　秀幸	基盤研究(C)	1,200	神経細胞でのCaMキナーゼファミリーによるチロシンキナーゼ系の活性化反応
仲嶺　三代美	基盤研究(C)	1,300	ErbB4受容体切断の統合失調症発症における役割の解明
鳥原　英嗣	基盤研究(C)	1,800	ダイアモンド･ブラックファン貧血のリボソームタンパク質リン酸化による造血制御解析
加留部　謙之輔	基盤研究(C)	1,690	HTLV-1ウイルス遺伝子産物の組織内同定法の開発とその病理学的意義の解明
崎浜　秀悟	若手研究	2,470	沖縄県における成人T細胞白血病／リンパ腫のゲノム解析
益崎　裕章	基盤研究(C)	4,550	動物脂肪依存の脳内分子機構と米ぬか由来機能成分γオリザノールの治療的意義の解明
森島　聡子	基盤研究(C)	4,550	潜伏感染ウイルスが関与するリンパ系腫瘍の発症と進展におけるHLAの意義の解明
森島　聡子	新学術領域 (研究領域提案型)	7,800	造血細胞移植に関わる新たなアロ免疫認識機構の解明
岡本　士毅	基盤研究(C)	4,420	肥満後の急激な減量に伴う食嗜好性変容の脳内分子メカ

			ニズム
益崎　裕章 （代表者：琉球大学 中村克徳）	基盤研究(C)	300	抗体医薬リツキシマブ投与によるインフュージョンリアクション発症メカニズムの解明
岩淵　成志	基盤研究(C)	3,700	Evaluation of expanded force and tolerance for explosion of coronary high pressure balloons,using vessel model.
山里　正演	基盤研究(C)	2,000	高血圧の中枢性機序における脳髄液中マクロファージの役割の検討
久田　正昭	基盤研究(C)	1700	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
銘苅　桂子	基盤研究(C)	4,680	ヒト卵子形成および胚発生における卵胞液中・血中脂肪酸の影響
山城 哲	基盤研究(A)	9,193	ベトナムにおける下痢症の研究
トーマ クラウディア	基盤研究(B)	8,925	腎近位尿細管上皮細胞を足場とするレプトスピラの感染機構の解明
岸本　英博 (代表者：東京理科大学　曽我公平)	基盤研究(B)	200	セラミックスナノ粒子を用いた SBW におけるナノ温度イメージング基盤の確立
岸本　英博	基盤研究(C)	1,200	赤血球型マラリア感染における記憶 B 細胞維持の場の可視化
村上　明一 (代表者：鹿児島大学　橋口周平)	基盤研究(C)	50	M13 ファージワクチンによる B 細胞活性化機構の解明とワクチン効果の検討
山本　雄一	基盤研究 (C)	1,170	ヒト皮膚の部位特異性を決定する遺伝子クラスター解析による限局性皮膚症の病態解明

宮城　拓也	若手研究（B）	2,860	紫外線暴露による高プロスタノイド環境の皮膚で，HTLV1 感染細胞が腫瘍化する機序
山口　さやか	若手研究（B）	1,820	ビタミン・ミネラルによる皮膚の恒常性維持と，その欠乏による皮膚症モデルの病態
内海　大介	研究活動スタート支援	1,560	沖縄に多発する頭部血管肉腫の，多検体 RNA 発現解析による腫瘍特異蛋白の網羅的探索
山本　雄一（代表者：自治医科大学 加藤大智）	基盤研究（A）（海外学術）	200	リーシュマニア症およびシヤーガス病の感染・病態リスク評価系の構築
高橋　健造（代表者：琉球大学 金城貴夫）	基盤研究（C）	50	古典型カポジ肉腫の自然消退のメカニズムの解明と治療応用について
高橋　良明	基盤研究(C)	1,040	新規高度 Env 発現組換えワクシニアウイルスワクチンによる HTLV-1 感染制御
水口　真理子	若手研究(B)	2,364	DNA 複製異常による成人 T 細胞白血病発症機構の解明
斉藤　美加	基盤研究(C)	1,100	沖縄のコウモリに関与する感染症生態学の好感度網羅的遺伝子探索による解析
清水　雄介	基盤研究(C)	2,247	積層化脂肪組織由来幹細胞シート移植による陳旧性顔面神経麻痺治療法の開発
今村　美菜子	基盤研究(C)	700	新たなゲノム創薬手法による新規 2 型糖尿病治療標的の同定
中島　信久	若手研究	4,100	がん患者の死前喘鳴に対する薬物療法の効果を推定するための全国レジストリ研究
金城　隆展（代表者：大阪市立大学　服部俊子）	基盤研究(C)	150	現場に根ざした医療組織倫理の構築に向けた基礎的研究
銘苅　桂子	基盤研究(C)	4,680	ヒト卵子形成および胚発生における卵胞液中・血中脂肪酸の影響

増田　昌人	基盤研究(C)	1000	がん診療の質指標の評価結果をフィードバックすることで，診療の質の向上を図れるか?
増田　昌人 (代表者:琉球大学医学部委託非常勤講師井岡亜希子)	基盤研究(C)	100	医療施策の評価を目的とした保健医療情報のレコード・リンケージに関する研究
中村　克徳	基盤研究(C)	1,000	・・・抗体医薬リツキシマブ投与によるインフュージョンリアクション発症メカニズムの解明
古謝 さなえ	奨励研究	460	・・・非結核性抗酸菌による腹膜透析出口部感染に対するアミカシンの腹腔内投与の有用性
池原　由美 （国立保健科学院　上野悟）	基盤研究Ｃ	150	臨床試験の効率化に向けた中央モニタリング手法の開発
高倉 実	基盤研究(B)	2,860	ソーシャル・キャピタルからみた「学校力」と「地域力」が青少年の健康に及ぼす影響
高倉 実	挑戦的萌芽	600	沖縄における子どもの身体活動と学力向上に関する縦断研究および介入研究
高倉 実 (代表者：琉球大学等々力英美)	基盤研究(B)	100	沖縄の児童・生徒における健康指標の改善を目指した食育介入：層別無作為化比較試験
豊里　竹彦	基盤研究(C)	910	ソーシャルキャピタルを基盤とした看護師のワークライフバランス推進モデルの構築
豊里　竹彦 (代表者：琉球大学大嶺 ふじ子)	基盤研究(C)	1,430	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価
照屋　典子	基盤研究(C)	1183	親子で学ぶがん予防教育プログラムの実践と評価

照屋　典子 （代表者琉球大学　砂川　洋子）	基盤研究(C)	100	中高生への子宮頸がん予防啓発に向けた教育支援ーピアエジュケーションの実践と評価ー
照屋　典子 （研究代表者：琉球大学　砂川　洋子）	基盤研究(C)	75	発達障害傾向のある看護学生への現任教育まで含めた適応支援ガイドラインの作成
國吉　緑	基盤研究(C)	1,405	介護施設の高齢者虐待行為及び不適切なケアに対する予防実践プログラムの開発
東恩納　美樹	若手研究	2,600	パートナーシップ・ナーシング・システムと患者アウトカムの関連
大嶺　ふじ子	基盤研究(C)	1484	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価
玉城　陽子	基盤研究(C)	767	女子大学生の月経・基礎体温を利用した生活習慣・食習慣改善プログラムの構築
大嶺　ふじ子 （代表者：琉球大学　玉城陽子）	基盤研究(C)	20	女子大学生の月経・基礎体温を利用した生活習慣・食習慣改善プログラムの構築
遠藤　由美子 （代表者：琉球大学　玉城陽子）	基盤研究(C)	20	女子大学生の月経・基礎体温を利用した生活習慣・食習慣改善プログラムの構築
遠藤　由美子 （代表者：山形大学山口咲奈枝）	基盤研究(C)	20	父親の主体的な育児行動を促すバースプランを活用した看護介入プログラム
遠藤　由美子 （代表者：琉球大学　大嶺ふじ子）	基盤研究(C)	30	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価
玉城陽子 （代表者：琉球大学　大嶺ふじ子）	基盤研究(C)	30	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価

野中　大輔	基盤研究(C)	3,510	プライマリ・ヘルスケアに基づく地域診断ツールの開発と評価：無作為化比較試験
當山　裕子	基盤研究(C)	910	沖縄県における母子保健推進員の組織化と駐在保健婦の機能
當山　紀子	基盤研究(C)	1,820	ラオス国少数民族の母子保健継続ケアの利用と関連する要因に関する介入研究
外間　知香子	若手研究(B)	1,180	母子健康手帳交付に関わる保健師の効果的な引継ぎ技術
當山　裕子 (代表者:琉球大学･野中大輔)	基盤研究(C)	200	プライマリ･ヘルスケアに基づく地域診断ツールの開発と評価:無作為化比較試験
當山　紀子 (代表者：帝京大学・高橋謙造)	基盤研究(C)	100	日本の乳幼児死亡率等改善の歴史を活用した国際保健教材の開発の研究
外間　知香子 (代表者：徳島文理大学・長弘千恵)	基盤研究(C)	120	乳児家庭全戸訪問事業における不適切養育行動の判断指標の開発
髙原　美鈴	若手研究(B)	500	統合失調症患者を抱える家族の心的トラウマへの認知行動療法の効果検証
上原　佳里奈	若手研究	1,400	HPV 関連口腔がんにおけるポリ ADP リボースポリメラーゼの治療感受性に対する役割
来間　清人	基盤研究(C)	653	p38MAPK 抑制ペプチドの開発と膵島移植への応用
金城　貴夫	基盤研究(C)	881	古典型カポジ肉腫の自然消退のメカニズムの解明と治療応用について
金城　貴夫 （代表者・仲宗根敏幸）	基盤研究(C)	100	抗癌剤耐性高分化型口腔癌に対する EphA4 を標的とした分子生物学的メカニズムの解明

金城　貴夫 （代表者・喜名振一郎）	基盤研究(C)	100	抗癌剤曝露依存的に活性化される EphA4 を標的とした新規治療戦略の構築
平井　到	基盤研究(B)	4,290	コミュニティにおける薬剤耐性菌健康保菌の意義解明と薬剤耐性菌拡散封じ込めの試み
市瀬　広武 (代表者：琉球大学市瀬多恵子)	基盤研究(C)	1322	CBP/p300 依存性 EGFR シグナリングを利用した皮膚恒常性維持制御法の開発
市瀬　広武 (代表者：琉球大学市瀬多恵子)	基盤研究(C)	700	皮膚・毛包形成における Ras 下流 Raf/PI3K/RalGEF シグナル経路の役割
米本　孝二	基盤研究(C)	1,430	疫学研究において生活習慣を科学する方法論の開発
米本　孝二 (代表者：九州大学田中昭代)	基盤研究(B)	100	インジウムナノ粒子の体内吸収と毒性メカニズム
米本　孝二 (代表者：徳島大学船木真理)	基盤研究(C)	300	食事パターンスコアによるメタボリック症候群の革新的生活習慣改善法の開発

2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	研究事業	助成金額 (千円)	研究課題
石神　康生 (代表者: 順天堂大学隈丸加奈子)	地域医療基盤開発推進研究事業	1,000	診療ガイドラインにおける画像検査の推奨度の決定基準についての研究
伊良波裕子(代表者: 順天堂大学　隈丸加奈子)	地域医療基盤開発推進研究事業	1,000	診療ガイドラインにおける画像検査の推奨度の決定基準についての研究

中西 浩一 （代表者：国立生育医療センター・石倉健司	難治性疾患等対策研究事業（難治性疾患研究事業）	300	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診察・研究体制の確立
鈴木　幹男 （代表者:国立大学法人 信州大学 宇佐美真一）	難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）	500	難治性聴覚障害に関する調査研究
石田　肇	厚生労働省　社会・援護局	986	沖縄県内において収容された遺骨の鑑定
石田　肇	厚生労働省　社会・援護局	3,161	戦没者の遺骨鑑定における同位体比分析の活用に関する研究事業
崎間　洋邦(代表者：聖マリアンヌ医科大学　山野義久)	難治性疾患等政策事業	300	HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成
藤田　次郎 (国立感染症研究所 大石　和徳)	振興･再興感染症及び予防接種政策推進研究事業	400	成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究
健山　正男 (代表:名古屋市立大学 金子典代)	エイズ対策政策研究事業	1,200	MSM に対する有効な HIV 検査提供とハイリスク層への介入方法の開発に関する研究
健山　正男 (代表:大阪青山大学 塩野徳史)	エイズ対策政策研究事業	900	MSM における予防啓発活動の評価手法の確立及び PDCA サイクル構築のための研究
前城 達次 (佐賀大学　江口有一郎)	肝炎等克服政策研究事業	500	肝炎ウイルス検査受検から受診，治療に至る肝炎対策の効果検証と拡充に関する研究
中島　信久 (代表者：国立がん研究センター　高山智子)	がん対策推進総合事業	0	将来に亘って持続可能ながん情報提供と相談支援の体制の確立に関する研究

中島　信久 （代表者：京都大学　中山健夫）	行政推進調査事業費補助金	500	診療ガイドラインの今後の整備の方向性についての研究
増田　昌人 （代表者:国立がん研究センター長 東　尚弘）	がん対策推進総合研究事業	500	がん対策の進捗管理のための指標と測定の継続的な発展に向けた研究

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	助成金額（千円）	研究課題
中西 浩一 （代表者：京都大学・松田文彦）	難治性疾患実用化研究事業	2,500	ゲノム・転写物・代謝物を融合した統合オミックス解析による希少難治性疾患の病態解析
知念 安紹 （代表者：国立精神・神経医療研究センター・水澤英洋）	難治性疾患実用化研究事業	5,200	未診断疾患イニシアチブ[Initiative on Rare and Undiagnosed Disease(IRUD)]:希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究
金城 紀子 （代表者：公立大学法人和歌山県立医科大学・先端医学研究所・准教授・邊見　弘明）	中條―西村症侯群新規プロテアソーム関連自己炎症性症侯群の病態解明	1,755	患者由来検体を用いた解析
前田　士郎 （代表者:東京大学　門脇　孝）	日本医療研究開発機構委託研究費	8,000	糖尿病の遺伝環境因子の包括的解析から日本発次世代型精密医療を実現するプロジェクト
野口　洋文 （代表者: 藤田保健衛生大学・星長 清隆）	学校法人藤田学園藤田保健衛生大学	549	重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膵島移植
東　千夏	再生医療の産業化に向けた評価基盤	3,900	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

（琉球大学　清水雄介）	技術開発事業（国内医療機関からヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給モデル事業）		
西原　一秀 （代表者：清水雄介）	日本医療研究開発機構 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業	117,000	琉球大学を起点としたヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給システムの構築
植田　真一郎	臨床研究・治験推進研究事業	27,000	糖尿病合併冠動脈疾患レジストリを基盤としたコルヒチン第3相検証的試験の実施とRCT On Registryに向けたレジストリデータの品質管理と標準化に関する研究
植田　真一郎	中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会基盤整備事業	4,000	技術専門員の評価実績に関する調査
植田　真一郎 （代表者：東京大学・小室一成）	ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 先端ゲノム研究開発	9,700	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
吉見　直己（代表者:国際医療福祉大学　森一郎）	臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業	600	病理医不足を解決するWSIを用いた医療チームによるMedical Artsの創成研究
益崎　裕章	免疫アレルギー疾患等実用化研究事業	2,000	重症食物アレルギー患者への管理および治療の安全性向上に関する研究
益崎　裕章	免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 （間接経費）	300	重症食物アレルギー患者への管理および治療の安全性向上に関する研究

森島　聡子	免疫アレルギー疾患等実用化研究事業	160	間葉系幹細胞を利用する新しいGVHD予防法の開発と次世代シークエンサーによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発に関する研究
森島　聡子	免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 （間接経費）	24	間葉系幹細胞を利用する新しいGVHD予防法の開発と次世代シークエンサーによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発に関する研究
崎間　洋邦(代表者：聖マリアンヌ医科大学　山野義久)	難治性疾患等政策事業	78	HAMに対するステロイド第Ⅱｂ相試験による代替エンドポイントの開発
銘苅　桂子 (代表者：琉球大学　清水雄介)	AMED研究事業	3,000	臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方法の検討
山城　哲 (代表者: 長崎大学 森田公一)	ベトナムにおける感染症制御研究・開発プロジェクト	3,800	ベトナムにおける下痢症感染症研究
高橋　健造 （代表者：帝京大学・鈴木幸一）	医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業	7,410	西アフリカにおけるブルーリ潰瘍とその他の皮膚NTDs対策のための統合的介入
高橋　健造 （代表者：日本皮膚科学会　天谷雅行）	臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業	6,110	皮膚疾患画像ナショナルデータベースの構築とAI活用診療支援システムの開発
田中　勇悦	感染症実用化研究事業	13,000	HTLV-1母子感染予防の開発を目指した遺伝子組換え型ヒト免疫グロブリン医薬開発と霊長類モデルを用いた評価
健山　正男 (国立感染研究所　吉村和久)	感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究事業	479	国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究

清水　雄介	モデル事業A	39,000	琉球大学を起点としたヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給システムの構築
前田　士郎 (代表者:東京大学　門脇　孝)	日本医療研究開発機構委託研究費	8,000	糖尿病の遺伝環境因子の包括的解析から日本発次世代型精密医療を実現するプロジェクト
中島　信久 （代表者：名古屋大学　佐藤　一樹）	日本医学研究開発機構	0	日本のがん患者の終末期のQuality Indicator:がん終末期の輸液治療の実態調査
銘苅　桂子 （代表者：琉球大学　清水雄介）	AMED研究事業	3,000	臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方法の検討
吉見　直己（代表者:国際医療福祉大学　森一郎）	臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業	600	病理医不足を解決するWSIを用いた医療チームによるMedical Artsの創成研究
古波蔵　健太郎 （代表者：順天堂大学・鈴木　祐介）	腎疾患実用化研究事業	325	国際展開をふまえた新規バイオマーカーを用いたスコア法によるIgA腎症早期発見・早期診断を介した透析移行ゼロ化に向けた試み
池原　由美 （代表：琉球大学 植田真一郎）	臨床研究・治験推進事業	0	糖尿病合併冠動脈疾患レジストリを基盤としたコルヒチン第3相検証的試験の実施とRCT on Registryに向けたレジストリデータの品質管理と標準化に関する研究
池原　由美 （代表：大阪市立大学大学院　医学研究科　新谷歩）	臨床研究・治験推進事業	0	医学アカデミアにおける安価かつ高性能な国政標準EDCシステム”REDCap“の我が国の臨床研究・治験促進を目指した普及に関する多施設共同研究
植田　真一郎・池原由美（代表）	中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会整備事業	4,000	技術専門員の評価実績に関する調査

植田　真一郎・池原由美（代表：琉球大学清水雄介）	再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業	12,000	琉球大学を起点としたヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給システムの構築
平井　到	医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業　戦略的国際共同研究プログラム（ベトナム・インドネシア）	6,539	染色体性薬剤耐性遺伝子を保持する薬剤耐性菌の分子疫学的解析
福島 卓也（代表者：埼玉医科大学　塚崎邦弘）	革新的がん医療実用化研究事業	120	臨床試験と全国患者実態把握による indolent ATL に対する標準治療の開発研究
福島 卓也（代表者：京都大学松田文彦）	臨床ゲノム情報統合データベース整備事業	2,500	ヒトとウイルスのゲノム情報と臨床情報の統合による HTLV-1 関連疾患の診療支援全国ネットワークの確立
福島 卓也（代表者：琉球大学田中勇悦）	新興･再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進事業	500	HTLV-1 母子感染予防法の開発を目指した遺伝子組み換え型ヒト免疫グロブリン医薬開発と霊長類モデルを用いた評価

4. その他の公的機関からの研究費

研究代表者	受託事業者	助成金額（千円）	研究課題
平安名 常一（代表者: 琉球大学 前田士郎）	沖縄県先端医療実用化推進事業委託研究費	5,302	先端医療実用化推進事業委託業務（沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成事業）
石内　勝吾	文科省機能強化経費/概算要求特別経費	18, 358	安静時脳活動に着目した脳・精神疾患への革新的治療法の開発−病院再整備における脳・精神センターの形成を目指す−

石内　勝吾	文科省機能強化経費/概算要求特別経費	3，724	ガス分子群を用いた革新的治療法の開発をめざした橋渡し研究-ガスバイオロジー研究･治療拠点の形成-
西村　正彦	平成30年度琉球大学先端医学研究支援事業	1，001	サイボーグ型ロボットHALを用いた先進的歩行トレーニング法の開発
小林　繁貴	平成30年度琉球大学若手研究者支援研究費	220	ヒト海馬における神経新生能の非侵襲的測定
力石洋平	琉大後援財団	118	急性閉塞隅角緑内障による網膜循環への影響
中西 浩一 （代表者：国立生育医療センター・石倉健司	難治性疾患等対策研究事業（難治性疾患研究事業）	300	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診察・研究体制の確立
前田　士郎	沖縄県先端医療実用化推進事業委託研究費	99,811	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成事業
野口　洋文 (代表者: 株式会社先端医療開発･松原 正東)	株式会社 先端医療開発	1,178	国際医療拠点を目指した琉球大学での再生医療基盤形成
野口　洋文	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	3,300	産業化へ向けた膵島分離技術の改変
潮平　知佳	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	3,300	プロトン凍結技術の再生医療への応用
高山　千利	沖縄科学技術振興センター(沖縄科学技術イノベーショ	1,832	健康に寄与する沖縄県産麹発酵飲料の開発

	ンシステム構築事業)		
小林　しおり	琉球大学　女性研究者支援研究費	500	神経回路形成後にみられる抑制性入力の可塑的変化に関する研究
高山　千利 (代表者:琉球大学 益崎裕章)	戦略的イノベーション創造プログラム(次世代農林水産業創造技術)食シグナルの認知科学の新展開と脳を活性化する次世代機能性食品開発へのグランドデザイン	500	脳の小胞体ストレス軽減や脳機能改善をもたらす難消化穀物由来の生理活性分子や消化管発酵代謝産物の作用機構の解明
石田　肇	琉球大学	28,078	機能強化経費(亜熱帯島嶼の時空間ゲノミクス　-環境・微生物・家畜・ヒトの相互作用から疾病の内因と外因を探る-)
石田　肇	琉球大学	720	琉球大学平成30年度科研費等獲得インセンティブ経費(オホーツク文化人骨の系統・生活史・生活誌解明-生物考古学とゲノム人類学の統合-)
木村　亮介	琉球大学	780	琉球大学平成 30 年度科研費等獲得インセンティブ経費(ゲノム情報による古代人類の表現型復元)
石田　肇 (代表者：琉球大学 大城　肇)	沖縄県	5,975	先端医療実用化推進事業(沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成事業)
松下　正之 (代表者: 琉球大学　前田士郎)	沖縄県企画部	4,317	先端医療実用化推進事業
髙松　岳矢	運営費交付金	1,403	沖縄県内の機関連携による精神神経疾患病態解析プラットフォームの開発

東千夏、神谷武志、松田英敏、比嘉浩太郎 (佐賀大学　中山功一)	沖縄県	8,948	「先端医療産業開発拠点実用化事業」(バイオ3Dプリンターを用いたスポーツ損傷に対する再生医療技術開発等)
西原　一秀	平成29年度九地連公募研究事業助成金	30	沖縄県におけるHIV感染症歯科診療ネットワーク体制構築に向けた実態調査
青木　一雄	環境省	36,160	子どもの健康と環境に関する全国調査
益崎　裕章	内閣府平成30年度沖縄県離島活性化推進事業	70,650	久米島デジタルヘルスプロジェクト
益崎　裕章	SIP脳機能活性化(戦略的イノベーション創造プログラム)	18,500	食シグナルの認知科学の新展開と脳を活性化する次世代機能性食品開発へのグランドデザイン
益崎　裕章	沖縄県先端医療実用化推進事業	4,247	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成
森島　聡子	沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業	542	ペプチドワクチンを用いた成人T細胞白血病(ATL)免疫治療法の開発
大平　葵	沖縄県医科学財団研究助成	200	沖縄県に多発する頭部血管肉腫の予後因子の探索
大平　葵	琉球大学後援財団	118	沖縄に好発する頭部血管肉腫の疫学調査
田中　勇悦	公益財団法人沖縄科学技術振興センタ	3,898	ヒトT細胞白血病ウイルスに対する医療用感染防御ヒト抗体の作出
高橋　良明 (代表者:琉球大学 玉城　志博)	公益財団法人沖縄科学技術振興センタ	500	ハブ毒を含む蛇毒抗毒素カクテル治療薬の開発

藤田　次郎	沖縄県	4,113	感染症指定医療機関運営費補助金
藤田　次郎	沖縄県	2,449	先端医療実用化推進事業 脂肪肝細胞を用いた肝硬変治療
健山　正男	沖縄県	900	沖縄県エイズ治療拠点病院研修委託事業
健山　正男	沖縄県	4,590	沖縄県感染症診療ネットワーク事業
健山　正男	エイズ予防財団	750	HIV 感染者等保健福祉相談事業
健山　正男	エイズ予防財団	80	HIV 感染症エイズ患者の在宅･介護の環境整備事業
健山　正男	国立病院機構九州医療センター	199	HIV 診療医師情報網支援事業
前城　達次	沖縄県	12,310	肝疾患診療連携拠点病院事業
前城　達次	国立国際医療研究センター	794	肝炎情報センター戦略的強化事業
斉藤　美加	琉球大学　平成 30 年度 戦略的地域連携推進経費 地域協働プロジェクト推進事業	1,750	蚊媒介性感染症から考えるシチズンサイエンスの可能性
斉藤　美加	平成 30 年度　産官学金共同研究スタートアップ支援事業	540	沖縄に生息する感染症媒介蚊の画像認証システム構築
植田　真一郎	文部科学省課題解決型高度医療人材養成プログラム	15,624	臨床研究マネジメント人材育成-臨床的疑問を解決する研究スキルと研究の品質管理能力の涵養-
大城　絢子	琉球大学　若手研究者支援研究費	780	臨床研究教育プログラム作成モデルの提案とその有効性の検証

大城　絢子 （代表者：琉球大学　西田睦）	琉球大学　戦略的研究推進経費-研究支援体制整備費	1,192	臨床研究人材育成に向けたセミナー等の実施
清水　雄介 **中山　功一**	沖縄県商工労働部ものづくり振興課	500	バイオ３Ｄプリンターを用いたスポーツ損傷に対する再生医療の技術開発等
前田　士郎	沖縄県先端医療実用化推進事業委託研究費	99,811	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成事業
増田 昌人	沖縄県	9,500	地域統括相談支援センター事業
増田 昌人	沖縄県	8,500	がん患者等支援事業
古波蔵　健太郎	公益財団法人　沖縄科学技術振興センター	5,000	沖縄科学技術イノベーション構築事業「慢性腎臓病重症化予防のための多職種連携ビジュアルツールの開発」
小林　潤 **（代表者：国立国際医療研究センター野田信一郎）**	国立国際医療研究センター	1,200	日本と開発途上国の高齢者保健医療対策を相互の医療制度改革に活用するための研究
小林　潤 **（代表者：国立国際医療研究センター狩野繁之）**	国立国際医療研究センター	2,000	SDGs 達成に貢献する地球規模マラリア対策技術戦略の UHC への包摂研究
小林　潤 **（代表者：国立国際医療研究センター溝上哲也）**	国立国際医療研究センター	1,600	SDG s に資する従来の学校保健を超越した政策提言に関する研究
小林　潤 **（代表者：国立国際医療研究センター早川達郎）**	国立国際医療研究センター	1,700	フィリピン、インドネシアを中心とした東南アジアと日本における精神保健システムの現状と課題、及び持続可能な精神保健システムの強化に関する研究

原嶋　奈々江	平成 30 年度 琉球大学女性研究者支援研究費	780	がん特異的エネルギー代謝制御におけるがん細胞死の誘導に関する研究
原嶋　奈々江	平成 30 年度　公益信託 宇流麻学術研究助成基金	220	柑橘類由来フラボノイドを用いたヒトがん細胞に対する抗腫瘍効果の検討

5. その他の民間機関からの研究費

研究代表者	受託事業者	助成金額（千円）	研究課題
村山　貞之	キヤノンメディカルシステムズ株式会社	13,200	面検出器 CT 及び超高精細 CT を用いた動態画/高分解画像の研究
村山　貞之	株式会社ネット･メディカルセンター	324	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
山城　恒雄	ザイオソフト株式会社	200	ワークステーションを利用した胸部 CT の定量的画像解析に関する研究
平安名　常一	株式会社ユー･ティー･エム	46	血管内処置診断用マイクロカテーテル「CarryⅡ」の性能評価
石内　勝吾	大塚製薬株式会社	1,000	ヒト高次脳機能障害の治療最適化の探索
石内　勝吾	MSD 株式会社	500	神経幹細胞に着目した悪性神経膠腫治療法に関する研究
石内　勝吾	日本化薬株式会社	500	神経幹細胞に着目した悪性神経膠腫治療法に関する研究
石内　勝吾	エーザイ株式会社	500	安静時脳活動 Default Mode Network (DMN)に着目した多様な脳疾患の画像化
石内　勝吾	エーザイ株式会社	500	高次脳機能障害の新規診断法の樹立

石内　勝吾	ノバルティスファーマ株式会社	500	線維筋痛症を代表とする慢性疼痛に対する革新的診断法および治療法の開発
石内　勝吾	中外製薬株式会社	450	グラフ理論を用いた脳腫瘍患者における脳高次機能解析-事象関連電位に着目した脳計測評価法の研究-
石内　勝吾	第一三共株式会社	300	ヒト海馬歯状回のシナプス機能評価法の樹立
石内　勝吾	帝人ファーマ株式会社	250	内分泌,代謝機能がヒト認知能に及ぼす影響に関する研究―肥満と認知能に関する研究
石内　勝吾	アステラス製薬株式会社	200	内分泌代謝機能障害と海馬機能
石内　勝吾	化学及血清療法研究所	200	中枢神経系への放射線照射によって生じる高次脳機能障害の評価ならびに予防法の開発
石内　勝吾	株式会社ツムラ	100	浸潤性増殖を示すがんに対する基礎的研究
石内　勝吾	Meiji Seika ファルマ株式会社	100	海馬パターン分離脳とヒト高次脳機能との関連に関する研究
古泉　英貴	大塚製薬株式会社	500	OCT angiography を用いた糖尿病黄斑浮腫に対する非侵襲的治療戦略の確立
古泉　英貴	ファイザー株式会社	500	眼疾患に関する研究
古泉　英貴	日本アルコン株式会社	1,000	強膜断層像に着目した中心性漿液性脈絡網膜症の病態解析
古泉　英貴	参天製薬株式会社	2,500	加齢黄斑変性の病態解明と診断と治療、非侵襲的眼底イメージングの開発と臨床応用に関する研究
古泉　英貴	(有)ファーストメディカル	432	狭隅角眼への眼内レンズ挿入術前後の屈折
古泉　英貴	スタージャパン合同会社	1,000	アクリロードシステム SP(モデル名：KS-SP)

新垣　淑邦	ノバルティス	500	前眼部 OCT を用いた緑内障眼に対する流出路再建術後の房水のぶどう膜強膜流出路の評価
鈴木　幹男	公益社団法人琉球耳鼻咽喉科学研究振興会	432	耳鼻咽喉科領域の感覚・運動障害，腫瘍，先天奇形に関する研究
平川　仁	一般財団法人　生命医学研究振興財団	1,000	DNA 修復酵素遺伝子多型解析による咽喉頭癌治療の効果予測
前田　士郎	公益財団法人武田科学技術振興財団「特定研究助成」	5,000	沖縄県の特徴的疾病構造を活かした希少難治性疾患のゲノム解析による病態解明
高山　千利	オーピーバイオファクトリー株式会社(共同研究費)	1,166	沖縄産微細藻類 OPMS30543 株の有用性評価（平成 29 年度から継続）
石田　肇 (代表者:琉球大学　前田士郎)	武田科学振興財団	4,000	沖縄県の特徴的疾病構造を活かした希少難治性疾患のゲノム解析による病態解明
松下　正之 (代表者：琉球大学　前田士郎)	公財)武田科学振興財団	4,000	沖縄県の特徴的疾病構造を活かした希少難治性疾患のゲノム解析による病態解明
垣花　学	住友精化（株）	1,000	硫化物を含有する化合物の医療応用に関する研究
関口　浩至	NPO 法人日本 ACLS 協会	284	一次救命処置中の胸骨圧迫時間比を低下させる要因の検討　-シミュレーションを用いた横断研究-
久木田　一朗	日本製薬株式会社	200	「日本における高齢者の転倒・転落外傷について」特に頚椎・頭蓋骨な依存症について-
久木田　一朗	江洲整形外科クリニック	300	

植田　真一郎	興和創薬株式会社	13,596	ハイリスク2型糖尿病患者におけるアナグリプチン及びシタグリプチンがLDL-Cに与える影響の非盲検無作為化群間比較
植田　真一郎	ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社	126,149	新規経口抗凝固剤の有効性に関する比較研究(CER):実環境下の診療における出血リスクの評価
植田　真一郎	バイエル薬品株式会社	24,840	非弁膜症性心房細動患者における抗凝固薬の製造販売後比較評価研究
植田　真一郎 （代表者：獨協医科大学・安隆則）	アストラゼネカ株式会社	2,160	Dapagliflozin長期投与が血液流動性と白血球活性化（変形能や粘着能）と酸化ストレスに与える効果の検討
山本　秀幸	サザンナイトラボラトリー有限責任事業組合	432	下部尿路機能障害に関する基礎的研究
花城　和彦	一般財団法人生命医学研究振興財団	1,000	中心体増幅抑制を評価基準とした新規抗がん剤の探索法の確立
益崎　裕章	帝人ファーマ㈱	22	メタボリックシンドロームの病態解析
益崎　裕章	株式会社　実身美	3,888	玄米に特異的に含まれる有効成分、γ-オリザノールを含む健康飲料の開発および同商品を用いた生活習慣病予防効果・便秘改善効果・痩身効果の医学的検証
益崎　裕章	㈱岡安商店	2,500	γ-オリザノールを含む鶏卵の脳機能に及ぼす機能性に関する研究
青木　陽一	小野薬品工業株式会社	376	ONO-4538 第Ⅲ相試験 卵巣がんに対する多施設共同非盲検無作為化試験
青木　陽一	ゼリア新薬工業株式会社	1,477	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Z-100 puls Radiation Therapy in Payient with Locally Advanced Cervical-A Phase Ⅲ trial

青木　陽一	アストラゼネカ株式会社	917	Japan CHARLOTTE:卵巣癌に対する横断研究:BRCA 遺伝学検査に関する研究
ヘルマワン イダム	公益財団法人沖縄県医科学研究財団	200	沖縄県における土壌からの病原性レプトスピラの分離
トーマ クラウディア	公益財団法人沖縄協会	500	沖縄で多発する細菌感染症レプトスピラ症に関する研究
山城 哲	(株)ヤクルト本社	300	コレラ菌が有する病原性モバイル･エレメントに関する分子疫学的解析
岸本　英博	イノベックスサイエンス株式会社	972	VHH 抗体作製技術を活用した治療薬および検査薬の開発研究
岸本　英博	RePHAGEN 株式会社	1,000	抗体提示ファージライブラリーから得られた抗体の親和性増大法の開発に関する研究
田中　勇悦	日本電機株式会社	2,096	がんペプチドワクチンに用いる新規免疫アジュバントの開発
田中　勇悦 (代表者：琉球大学 福島　卓也)	日本電機株式会社	8,500	ペプチドワクチンを用いた成人 T 細胞白血病(ATL)免疫治療法の開
田中　勇悦	第一三共株式会社	3,152	HTLV-I 感染予防及び HTLV-I 産生細胞駆逐を可能とするヒト化 HTLV-Igp46 抗体群の開発
田中　勇悦	第一三共株式会社	4,000	動物モデルを用いた HTLV-1 抗原を発現する LNP-mRNA の薬理評価
大野　真治	乳酸菌研究会	300	T リンパ細胞上の Epstein-Barr ウイルス受容体の探索
清水　雄介	ORTHOREBIRTH 株式会社	4,482	再生治療用ナノファイバー素材の開発と幹細胞抽出キットの開発
清水　雄介	株式会社先端医療開発	6,769	「先端医療実用化推進事業」(国際医療拠点を目指した琉球大学での再生医療基盤形成)

清水　雄介	トロピカルテクノプラス	2,460	脂肪幹細胞の収集,輸送および培養,凍結保存技術の開発,保管
清水　雄介	トロピカルテクノプラス	20,300	脂肪幹細胞の収集,輸送および培養,凍結保存技術の開発,保管
前田　士郎	公益財団法人武田科学技術振興財団「特定研究助成」	50,000	沖縄県の特徴的疾病構造を活かした希少難治性疾患のゲノム解析による病態解明
古波蔵　健太郎	帝人ファーマ株式会社	2075	高尿酸血症と高血圧を伴う慢性腎臓病患者を対象とした尿酸降下薬（尿酸産生抑制薬と排泄促進薬）の腎機能低下に対する影響の検討
古波蔵　健太郎	琉球大学 地域連携推進機構	1950	九州・大学発ベンチャー振興シーズ育成資金（ギャップ資金）慢性腎臓病重症化予防のための多職種連携ビジュアルツールの開発
豊里　竹彦	公益財団法人 政策医療振興財団	508	看護師に対する看取りケア教育プログラム開発のための基礎研究
金城　貴夫	臨床病態医学研究所	7,385	沖縄県の疾病構造の変遷に関する病理学的解析と検討
福島　卓也	日本電機株式会社	2,000	ペプチドワクチンを用いた成人Ｔ細胞白血病(ATL)免疫治療法の開発

研究成果による産業財産権

【出 願】

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類，番号	出願年月日	国内･外国の別
分化コントロール化合物を用いて造腫瘍性をもつおそれのある iPS 細胞等の混入を除去する方法	中島義基、大政健史、野口洋文、潮平知佳	琉球大学	特願 2018-064199	2018 年 3 月 29 日	国内特許

ヒト組織特異的幹／前駆細胞の人工作製方法	野口洋文、潮平知佳、中島義基	琉球大学	特願 2018-228996	2018 年 12 月 6 日	国内特許
脊髄オピオイドμ受容体を介した新規腹圧性尿失禁薬剤	芦刈明日香 宮里実	琉球大学	特願 2018-229643	2018 年 12 月 7 日	国内
抗体断片及び該抗体断片を含む二重特異性抗体	梅津光央，杉山在生人，中澤光，二井手哲平，岸本英博，村上明一	国立大学法人東北大学，国立大学法人琉球大学	特願 2018-075339	平成 30 年 4 月 10 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線発症予防薬	株式会社サウスプロダクトおよび国立大学法人琉球大学	株式会社サウスプロダクトおよび国立大学法人琉球大学	PCT/JP2018/21962	2018.6.8	国内

【取 得】

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
海馬機能の評価値算出方法、海馬機能の評価値算出システムおよび海馬機能判定システムの作動方法	石内　勝吾	国立大学法人琉球大学	機械・部品の製造、制御・ソフトウェア 特許第 6328469 号	平成 30 年 4 月 27 日	国内
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	益崎　裕章	益崎　裕章	特許，第 6281919 号	2018 年 2 月 22 日	国内
組成物及び飲食物（ナノ粒子技術を活用したγオリザ	益崎　裕章	益崎　裕章	国際特許，13F088-PCT-EP（中華人民共和国）	2018 年 5 月 11 日	外国

ノール効能効果の著しい増強）					
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）	益崎　裕章	益崎　裕章	商標登録，第6015034号	2018年1月26日	国内

E. 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
RePHAGEN株式会社	村上　明一	2018年4月6日	学術研究・専門・技術サービス業	2018年7月25日に琉球大学発ベンチャー認定