

琉球大学
大学院医学研究科・医学部・大学病院
研究概要
令和 4 年

Annual Report on Research Activity

by

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

2022

本書は、旧「琉球大学医学部研究概要」の名称を変更したものである。

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

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

目次

大学院医学研究科，医学部，大学病院	1	法医学講座	185
システム生理学講座	1	内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座	188
放射線診断治療学講座	8	循環器・腎臓・神経内科学講座	205
脳神経外科学講座	23	消化器・腫瘍外科学講座	218
眼科学講座	35	女性・生殖医学講座	232
育成医学講座	42	微生物学・腫瘍学講座	256
耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座	53	細菌学講座	264
精神病態医学講座	64	免疫学・寄生虫学講座	268
再生医学講座	78	皮膚科学講座	273
先進ゲノム検査医学講座	82	先進医療創成科学講座	283
分子解剖学講座	87	感染症・呼吸器・消化器内科学講座	286
ゲノム医科学講座	92	ウイルス学講座	300
人体解剖学講座	93	臨床研究教育管理学講座	305
分子・細胞生理学講座	98	医学教育企画室	307
薬理学講座	101	検査・輸血部	310
胸部心臓血管外科学講座	105	医療情報部	316
麻酔科学講座	112	地域・国際医療部	317
整形外科科学講座	119	高気圧治療部	321
形成外科学講座	147	周産母子センター	322
腎泌尿器外科学講座	150	病理部	339
顎顔面口腔機能再建学講座	155	光学医療診療部	344
救急医学講座	159	リハビリテーション部	349
臨床薬理学講座	162	がんセンター	350
医化学講座	171	薬剤部（薬物治療学講座）	354
生化学講座	172	血液浄化療法部	359
腫瘍病理学講座	176	臨床研究教育管理センター	363
細胞病理学講座	181	診療情報管理センター	365
衛生学・公衆衛生学講座	182	総合臨床研修・教育センター	368

保健学科	370	先端医学研究センター.....	424
基礎看護学講座 基礎看護学分野	370	共通機器・RI 研究支援分野	424
基礎看護学講座 疫学・健康教育学分野	374	動物実験分野	428
基礎看護学講座 生物統計学分野	377	バイオバンク分野	430
成人・老年看護学講座 成人・がん看護学分野	379	再生医療分野	431
成人・老年看護学講座 在宅・慢性期看護学分 野	383	臨床研究総合支援分野	432
成人・老年看護学講座 老年看護学分野 ...	385	生物統計・産学連携分野	433
母子看護学講座 母性看護・助産学分野 ...	387	医学部附属施設	434
母子看護学講座 小児看護学分野	390	附属実験実習機器センター.....	434
母子看護学講座 国際地域保健分野	392	附属動物実験施設	437
地域看護学講座 地域看護学分野	398	受入研究費による研究課題	438
地域看護学講座 精神看護学分野	402	1. 令和4年度日本学術振興会 科学研究費補助 金による研究	438
地域看護学講座 臨床心理・学校保健学分野	403	2. 厚生労働省からの受託研究	450
生体検査学講座 生体代謝学分野	405	3. 日本医療研究開発機構(AMED)による研究 .	453
生体検査学講座 分子遺伝学分野	408	4. その他の公的機関からの研究費	458
生体検査学講座 形態病理学分野	409	5. その他の民間機関からの研究費	464
病態検査学講座 病原体検査学分野	412	研究成果による産業財産権	469
病態検査学講座 生理機能検査学分野	415	【出 願】 計(5件)	469
病態検査学講座 血液免疫検査学分野	417	【取 得】 計(5件)	470
		ベンチャー企業等の立ち上げ	471

A. 研究課題の概要

1. 排尿の中樞神経機構の解明（上條中庸，宮里実）

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

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

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

膀胱も心臓のように生涯働く臓器であり，自然史が存在する。頻尿や尿意切迫を伴う過活動膀胱と残尿や尿閉に至る低活動膀胱は相反現象ではなく，過活動膀胱という代償機転がやがて不可逆的低活動膀胱に至る過程に着目している。老齢ラットを用いて，加齢にともなう膀胱平滑筋細胞間結合蛋白（コネキシン 43）の低下，膀胱虚血と線維化，一酸化窒素の分泌低下に伴う尿道弛緩反応の減弱を報告してきた。さらに，糖尿病ラットにおける経時的膀胱，尿道の機能変化を生理学実験，病理学実験，オーガニバスによる薬理学実験で確認している。

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

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

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

低出力体外衝撃波は、尿路結石治療で使用されるエネルギーの10分の1を利用した手法で、一過性の細胞への傷害、その後の組織再生を誘導する機序を持つことが示唆されている。そこで、低出力体外衝撃波を様々な排尿障害モデル(加齢, 間質性膀胱炎, 脊髄損傷, 母子隔離ストレスモデル)に照射して排尿障害が改善するか検証とその機序の解明を行っている。加齢ラットへの照射は、これまで不可逆的と言われてきた膀胱尿道協調障害への効果がみられることが明らかとなり、特許出願を行った(特願 2022-135480「膀胱機能障害を有する生体に対する低出力体外衝撃波による治療装置及びこれに使用する衝撃波照射プログラム」(宮里実, 大城琢磨, 上條中庸))。

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

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

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

もう1つ主要なセロトニンの役割は, 抗うつ薬の作用因として知られている。セロトニン作動薬はおよそ

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

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

患者のQOLを著しく低下させる疾患であるてんかんは, その原因の一端が海馬の神経回路の変性にあるとされている。近年の研究から, 海馬は記憶形成以外にも歯状回の興奮細胞が異常発火することがてんかんの原因である可能性示唆されている。しかし, 異常発火が起こる顆粒細胞の発火調節機構については, 具体的メカニズムの解明には至っていない。そこで, 歯状回顆粒細胞の入力部位である樹状突起の入力部位である樹状突起の細胞体近位部フィードバック回路に着目し, その性質を調べることによって, 顆粒細胞の情報統合や発火調節のメカニズムを明らかにし, てんかん発生機序について解明を目指している。

7. 光学的測定法によるモルモット一次聴覚野のFM音応答へのサリチル酸付加後の周波数バンド応答解析

(細川浩, 杉本俊二 (豊橋技科大, 情報・知能工学))

サリ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。サリチル酸の神経系への影響を調べるため, サリ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, 耳鳴りの周波数に同調することが報告された。本研究では, 光学的

計測法によって得られた聴覚皮質の活動から皮質の周波数バンドを特定し、その領域の平均応答を計算して周波数バンド応答を求めた。この手法で、サリチル酸のFM応答を解析した。

下行FM音 (From 16-kHz to 0.5-kHz) による応答は、付加前は、速いFM変調では、すべての周波数バンドが同期して立ち上がり、ピークは16kHz-bandから順に低くなった。遅いFM変調では、16kHz-bandから順に低いバンドが立ち上がった。ピークは同じく16kHz-bandから順に低くなった。サリチル酸を付加30分後、速いFM変調では立ち上がりの同期性は変化ないが、16kHz-bandのピークのみが減少した。遅いFM変調でも立ち上がり時間の順番は変化ないが、ピークのみが減少した。

上行FM音 (From 0.5-kHz to 16-kHz) では、付加前は、速いFM変調では、すべての周波数バンドは同期して立ち上がり、ピーク値はほぼ同じであった。遅いFM変調でも周波数バンドは同期して立ち上がるが、ピークの位相が高い周波数バンドほど遅かった。サリチル酸付加後、速いFM変調の同期性に変化はないが16kHz-bandのピーク値の減少が著しかった。遅いFM変調でも同期性には変化はないが、16kHz-bandのピーク値が著しく減少し、位相も変化した。

この周波数バンド応答変化は、サリチル酸による周波数特性変化を反映したものであり、光学的計測法により、サリチル酸の聴覚皮質の周波数バンドへの時間的影響を可視化できた。

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

我々のこれまでの疫学調査で、高血圧、糖尿病、肥満といった生活習慣病と夜間頻尿は深く関連することが明らかとなった。食生活の欧米化、車社会の弊害として沖縄県は肥満、生活習慣病発症、平均寿命の凋落が大きな問題となっている。久米島をフィールドとして、ITとヘルスケアを融合した健康増進のための社会

実証事業「久米島デジタルヘルスプロジェクト (2017-2020年)」を行った。トイレ後付型分析装置 (サイマックス社との共同研究) を使用して排尿パラメーターが生活習慣病早期のサロゲートマーカーとなる新たな知見を得た。今後、排尿を指標としたアプリの開発と同アプリを利用した行動変容と健康寿命の延伸を目指している。

9. 骨盤臓器脱の遺伝学的、後天的発症因子の同定

(町田典子, 嘉手川豪心, 芦刈明日香 (腎泌尿器外科), 宮里実)

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

10. 実験的自己免疫性膀胱炎モデルラットを使用した間質性膀胱炎の病態解明 (嘉手川豪心)

間質性膀胱炎は、膀胱痛や頻尿などの症状により生活の質を著しく低下させる難病であり、その病態が解明されていないために有効な薬物治療や根本的治療法がない。そのため、疾患の克服に向けて詳細な病態解明のための適切な動物モデルの確立が望まれている。間質性膀胱炎の病因として自己免疫的機序を想定し、先行研究において同種同系ラットの膀胱組織を膀胱抗原とした実験的自己免疫性膀胱炎ラットを作製したところ、このラットは慢性的に「痛み」と「頻尿」を呈し、臨床所見と一致した特徴を有することを確認した。そこで実験的自己免疫性膀胱炎ラットを用いて間質性膀胱炎の病態解明と新規治療法につなげていく。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
	原著		
OI22001:	<u>Miyazato M</u> , Gakiya M, Ashikari A, <u>Kamiyo TC</u> , Kagawa H, Matsuo T, Miyata Y, Oshiro Y, Arai K, Machida N, Shinzato H, Chinen Y, Iwata H, Ueda S, Saito S. Evaluation of the influence of a history of childhood nocturnal enuresis on nighttime urinary frequency and the causes of nocturia in adults. <i>Urology</i> 2022 S0090-4295(22)00020-6. doi: 10.1016/j.urology.2022.01.007.	(A)	○
OI22002:	Ashikari A, <u>Miyazato M</u> , Nakamura K, Yamashiro K, Nakamura T, Uema T, Uehara M, Masuzaki H, Saito S, Maeda S, Ishida H, Matsushita M. Obesity and Voiding Parameters in a Community-Based Population of Okinawa, Japan: Kumejima Digital Health Project (KDHP). <i>Metabolites</i> . 2022 12(5):468. doi: 10.3390/metabo12050468.	(A)	○
OI22003:	Nagamine S, <u>Kamiyo TC</u> , Ashikari A, <u>Miyazato M</u> . Influence of cerebral infarction on both bladder and urethral activities and changes after tramadol administration in rats. <i>Neurourol Urodyn</i> . 2022. doi: 10.1002/nau.25043.	(A)	○
OI22004:	Uema T, Millman JF, Okamoto S, Nakamura T, Yamashiro K, Uehara M, Honma KI, <u>Miyazato M</u> , Ashikari A, Saito S, Maeda S, Imamura M, Ishida H, Matsushita M, Nakamura K, Masuzaki H. Profile of gut microbiota and serum metabolites associated with metabolic syndrome in a remote island most afflicted by obesity in Japan. <i>Sci Rep</i> . 2022. 12(1):17292. doi: 10.1038/s41598-022-21708-0.	(A)	○
OI22005:	<u>Higuchi Y</u> , <u>Arakawa H</u> . Contrasting central and systemic effects of arginine-vasopressin on urinary marking behavior as a social signal in male mice. <i>Horm. Behav</i> . 2022. 141:105128. Doi: 10.1016/j.yhbeh.2022.105128.	(A)	○
OI22006:	Nakajima N, <u>Kamiyo T</u> , Aihara T, Hayamawa H. Non-linear interaction between two inputs depending on an intrinsic factor in hippocampal granule cells. <i>Nonlinear theory appl. IEICE</i> . 2022. 13(2) 471-476. https://doi.org/10.1587/nolta.13.471	(A)	○
OI22007:	<u>Nagamine S</u> , <u>Kamiyo TC</u> , Ashikari A, <u>Miyazato M</u> . Influence of cerebral infarction on both bladder and urethral activities and changes after tramadol administration in rats. <i>Neurourol Urodyn</i> . 2022. Nov;41(8):1679-1691. https://doi.org/10.1002/nau.25043	(A)	○
OI22008:	<u>Kamiyo TC</u> , <u>Miyazato M</u> . The influence of maternal separation on the development of voiding and behavior in rat pups. <i>Continence</i> . 2022.	(A)	○

総説

- RI22001: Arakawa H, Higuchi Y. Exocrine scent marking: coordinative role of arginine vasopressin in the systemic regulation of social signaling behaviors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 136:104597. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104597. (A) ○
- RD22001: 宮里実. LUTS に対する薬物療法の基礎と臨床 BPH に対する α_1 遮断薬と PDE-5 阻害薬の基礎と臨床 *UROLOGY 泌尿器科*. 16(3) : 231-7, 2022. (B) ○
- RI22002: Wada N, Karnup S, Kadekawa K, Shimizu N, Kwon J, Shimizu T, Gotoh D, Kakizaki H, de Groat WC, Yoshimura N. Current knowledge and novel frontiers in lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury: basic research perspectives. *Urological science*. 33: 101-113. 2022. doi: 10.4103/uross.uros_31_22. Epub 2022 Aug 25. (A) ○
- RD22002: 嘉手川豪心, 西島さおり, 菅谷公男. アロマの香による蓄尿障害への効果. *日排尿会誌*, 32: 2, 2022, 393-4. (B)
- RD22003: 嘉手川豪心. 泌尿器科外来ベストナビ: 下部尿路機能障害 神経因性膀胱 (末梢型). *臨床泌尿器科* 2022: 104-107. (B)
- RD22004: 嘉手川豪心. 泌尿器科外来ベストナビ: 下部尿路機能障害 神経因性膀胱 (中枢型). *臨床泌尿器科* 2022: 108-111. (B)
- RD22005: 嘉手川豪心, 松本成史, 西島さおり, 菅谷公男. LUTS に対するコリン作動薬の基礎と臨床. *泌尿器科* 2022: 16: 258-263. (B)
- RD22006: 嘉手川豪心, 松本成史, 菅谷公男. LOXL1 遺伝子欠損ラットを使用した腹圧性尿失禁における内因性因子の解明. *泌尿器科* 2022; 15: 413-417. (B)
- RD22007: 嘉手川豪心, 松本成史, 芳山允晴, 吉村直樹, 菅谷公男. 「神経因性膀胱」基礎研究 (2) 脊髄損傷モデル動物を用いた知見. *泌尿器科* 2022; 15: 159-164. (B)

国際学会発表

- PI22001: Miyazato M. Seminar with Lunch. Current status of treatment for OAB/Nocturia. β 3-agonist: what's new? 2022 PPCS Annual Meeting in Seoul, Korea, Sep 4, 2022.
- PI22002: Kamiyo T, Miyazato M. Maternal separation affects the development of voiding and behavior in rats. 2022 PPCS Annual Meeting in Seoul, Korea, Sep 4, 2022.
- PI22003: Nakajima N, Kamiyo T, Sugisaki E, Aihara T. Modification of the information processing in granule cells depending on the local network. *Neuroscience 2022 - Society for Neuroscience*. San Diego, Nov 12, 2022.

国内学会発表

- PD22001: 宮里実. 北海道泌尿器科ウイークポイントフォーラム 「排尿障害 UPDATE」
令和4年1月15日, Web.
- PD22002: 宮里実. 第14回 LUTS 研究会 「排尿の橋渡し研究の醍醐味」 令和4年2
月4日, Web (東京ハイブリッド).
- PD22003: 宮里実. 第26回東海排尿障害研究会 「排尿障害の UPDATE」 令和4年2
月5日, 名古屋.
- PD22004: 宮里実、我喜屋宗久、斎藤誠一. Okinawa Urological Research Group
(OURG). 学童期夜尿症既往の成人期夜間頻尿発症に及ぼす影響—コホート
多施設共同研究—. 第31回日本小児泌尿器科学会総会. 令和4年7月22
日、東京
- PD22005: 宮里実. 第41回新潟排尿障害セミナー 「排尿生理学から考える排尿障害
に対するアプローチ」 令和4年10月25日, 新潟.
- PD22006: 宮里実. 第23回沖縄排尿機能研究会「排尿研究の最南端と最先端」 令和4
年11月18日, 那覇.
- PD22007: 宮里実. 第7回 Meet the Expert Seminar in Web 「老若男女の排尿を科学
する」 令和4年11月21日, 札幌 Web.
- PD22008: 荒川礼行、樋口裕城. Neuro2022 第45回日本神経科学大会 「Neural
mechanism underlying cooperative social signaling, scent marking
behavior in male BTBR mice as an ideopasic mouse model of autism.」
令和4年6月30日、那覇
- PD22009: 荒川礼行. BPCNP/PPP4学会合同年会シンポジウム 20-6 動物モデルを用い
た中枢性疾患の分子遺伝学的制御メカニズム研究の最前線 「The usability
of mouse models in the neural circuit study on autism spectrum
disorder: Not a simple extrapolation」 令和6年11月4日、東京
- PD22010: Nakajima N, Shiohara S, Hayakawa H, Kamijo T, Aihara T. Neuro 2022.
「 Response characteristics and information integration of
hippocampal granule cells depending on input frequency. 」 令和4年6
月30日、那覇
- PD22011: 上條 中庸、宮里実. 第29回日本排尿機能学会 「ラット母子隔離ストレス
モデルによる下部尿路機能への影響と行動機能変化」 令和4年9月1日、
札幌
- PD22012: 上條 中庸、宮里実. 西日本生理学会 「幼少期ストレスモデルラットにお
ける排尿機能と行動への影響」 令和4年10月28日、長崎
- PD22013: 細川浩 第99回日本整理学会大会「光学的測定法によるモルモット一次聴
覚野の FM 音応答の皮質活動伝搬の音圧依存性」 令和4年3月18日、仙台
- PD22014: 嘉手川豪心. 沖縄協同病院 CST の5年間の歩み. 院内排泄ケア文化の構築.
オンライン TENA アカデミー特別講演. 令和4年9月8日 Web.
- PD22015: 嘉手川豪心. 私が考える OAB 治療戦略～当院でのボツリヌス療法の手応え
を踏まえて. GSK OAB Expert Web Seminar. 令和4年7月28日 Web.
- PD22016: 嘉手川豪心. 気になる尿漏れとその解決策～骨盤底からみる尿失禁～.

- Wellness 研究会 OKINAWA オンラインセミナー. 令和4年3月18日 Web.
- PD22017: 嘉手川豪心, 城間麻美, 與儀清史, 久場川潤, 金城仁, 上原健, 菅谷公男. 高齢者に多い各種病態マネジメント. 大腿骨骨折から考える ADL 低下と尿排出障害. 第29回 日本排尿機能学会. 令和4年9月1日. 札幌.
- PD22018: 嘉手川豪心, 西島さおり, 野口克彦, 安次富勝博, 菅谷公男. アロマの香りによる蓄尿障害改善効果. 第13回 泌尿器抗加齢医学研究会. 令和4年2月27日. 名護.
- PD22019: 嘉手川豪心, 西島さおり, 野口克彦, 安次富勝博, 菅谷公男. 膀胱における水吸収と蓄尿機能および尿意知覚との関係. 第23回 UTP シンポジウム. 令和4年1月15日, 東京 Web.
- PD22020: 長嶺覚子, 上條中庸, 芦刈明日香, 大城琢磨, 宮里実. 第29回日本排尿機能学会 「脳梗塞モデルの膀胱・尿道機能に及ぼす影響とトラマドール投与後の変化」 令和4年9月1日, 札幌

A. 研究課題の概要

【放射線診断部門】

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

伸展固定肺を用いた研究では、超高精細 CT では、空間分解能を大幅に向上させることで、肺の解剖構造をはじめ、病変の辺縁や内部性状に至るまで、かなり詳細な評価が可能であることが判明している。しかし超高精細 CT を用いた肺癌の詳細な画像学的検討に関する報告はない。その超空間分解能を活かし、肺癌の形態評価、定量評価(volumetry や texture 解析など)を詳細に検討すれば、浸潤成分を画像学的により正確に予測可能となり、肺癌の画像診断や浸潤成分を予測する上で、有益な情報になる可能性がある。本研究の目的は、主に肺腺癌を中心とした、肺癌の超高精細 CT 画像所見と病理組織所見とを対比・検討し、浸潤成分を予測する為に有用な CT 画像所見を統計学的に解析し、その臨床的有用性を検証することである。現在データ解析途中であるが、研究経過報告を第 108 回 RSNA にて発表予定である。

2. 超高精細 CT を用いたリウマチ患者の CT 所見の検討(土屋奈々絵, 西江昭弘)

琉球大学に 2017 年 8 月より導入された超高精細 CT は、肺末梢構造の描出に優れ、従来の CT では観察不可能だった末梢の細気管支レベルの気道の異常を検出できる可能性がある。我々の研究グループの先行研究では、超高精査 CT は、従来の CT と比較して、より末梢の気管支の自動気道セグメンテーションを大幅に改善することを証明した。関節リウマチでは、約 30% の症例で気道病変、約 15% で間質性肺炎が見られることが知られている。先行研究で間質性肺炎を有する関節リウマチにおける超高精細 CT の気道所見と呼吸機能などの相関が良好であることがわかっているが、肺病変のないリウマチ患者に関してはデータが不足してお

り、多施設共同研究により、関節リウマチの患者の気道病変と臨床所見の関連についてさらなる調査を行うことが本研究の目的である。現在データ収集は終了し、データ解析中である。部分的な研究成果を第 108 回 RSNA にて発表予定である。

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

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

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

本研究は、バッド・キアリ症候群の新たなイメージングバイオマーカーを見つけることを目指したプレリミナリ研究であり、4D Flow MRI を利用して、バッド・キアリ症候群の複雑な血流異常の新たな視覚的・定量的な解析法を開発することが目的である。4D flow MRI 撮影を行ったバッドキアリ症候群患者 6 例(男性 4 例, 女性 2 例)に関して臨床情報と画像評価を行った。4D flow MRI 画像(24 回 9 セット)で下大静脈(狭窄部, 狭窄部の近位と遠位), 肝静脈, 門脈, 側副血行路の視認性を良好, 可, 不良の 3 段階で評価した。血流描出の頻度, また高い VENC(50~100cm/s), 低い VENC(15~30cm/s)での描出の変化を調査した。9 セットの MRI 画像のうち下大静脈は 4 セット, 右肝静脈 4 セット, 中・左肝静脈は 7 セットで閉塞しており, 血流

は描出されなかった。閉塞がなければ下大静脈の狭窄部、肝静脈、門脈、側副血行路は全ての画像で血流が描出された。下大静脈近位1セット、遠位3セットで血流描出が不良であった。下大静脈狭窄部および狭窄近位では VENC が高いほうが、肝静脈・門脈・側副血行路は VENC の低いほうが描出良好という傾向があった。本研究成果を第 82 回日本医学放射線学会総会にて発表予定である。

5. 沖縄県における新型コロナウイルス (COVID-19) 感染症患者の胸部 CT 検査に関するアンケート調査 (土屋 奈々絵, 與那嶺恵里, 西江昭弘)

COVID-19 肺炎の胸部 CT 所見は世界的に確立されており、肺炎の鑑別や重症度判定に利用されている。しかし株の変異が生じると所見が変化する可能性があり、その場合従来の基準では誤った判断に至ることも考えられる。沖縄県は全国に先駆けてオミクロン株による感染が流行した地域であり、従来との違いがあれば報告する責務がある。本研究では沖縄県の新型コロナウイルス感染拡大期間の第 5 波 (デルタ株主流)、第 6 波 (オミクロン株主流) における、肺炎の頻度や画像所見の変化について調査する。沖縄県内で常勤の放射線科医を有し COVID-19 肺炎の入院診療を行っている施設に COVID-19 感染症患者の胸部 CT 検査に関するアンケート調査を実施し、回答を得られた 11 施設の結果を検討した。沖縄県における COVID-19 感染者の胸部 CT 所見は感染流行期第 5 波では典型像が 65% で半数以上であり、第 6 波では正常が 50% と半数であり、感染流行期による差異を認めた。本研究成果は第 132 回沖縄県医師会医学会総会、第 58 回日本医学放射線学会秋季臨床大会にて発表した。

6. 胸部大動脈術後大動脈気管支瘻の CT 所見 (土屋 奈々絵, 知念由真, 與儀聡子, 西江昭弘)

大動脈気管支瘻 (ABF) は大血管手術後遠隔期に 0.3-5% の頻度で起こり得る稀な合併症であるが、画像上直接瘻孔を確認できることは少ないとされている。喀血や感染により重篤な経過をたどる症例の一方で、無症候性に CT で指摘される症例も経験する。本研究では胸部大動脈術後 ABF の CT 所見および臨床症状との関連

について検証する。2004 年 1 月から 2022 年 9 月に琉球大学病院で胸部大動脈術後の CT にてグラフト周囲に空気像をみとめ、ABF が疑われた 7 症例 (平均年齢 71 歳、男性 5 例、女性 2 例) について CT 所見および臨床経過を後方視的に検討した。胸部大動脈術後 ABF は半数以上が無症状であり、無症状では ABF の連続を確認できることが多いことが判明した。本研究成果を第 14 回呼吸器機能イメージング研究会で発表予定である。

7. CTEPH の経時的な肺容量低下に関する研究 (土屋 奈々絵, 村山貞之, 西江昭弘)

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

8. 胸部 X 線写真結節検出 AI ソフトウェアの検出困難例検出能の評価 (村山貞之, 土屋 奈々絵)

胸部 X 線写真結節検出用市販 AI ソフトウェアは結節検出能を向上させると報告されているが、検出困難な症例だけ集めた症例群に対する検出能を評価した。放射線科専門医 4 人に読影実験を行い、市販されている二つの AI ソフトウェアによる検出能を比較した。市販の結節検出用 AI は専門医レベルの能力があり、両 AI とも専門医が検出困難な結節の半数を検出可能であった。市販 AI は検出困難例に対しても有用で実臨床でも活用可能と考えられた。本研究成果を第 14 回呼吸器機能イメージング研究会で発表予定である。

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

妊娠時の子宮動脈血流の異常は、妊娠高血圧症候群の発症に密接に関わることが知られている。また、癒

着胎盤では胎盤内部や胎盤周囲の血流が異常に増加し、術中出血量と相関すると報告されている。

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

本研究は妊娠時の子宮動脈を 4D-flow MRI で評価し、妊娠高血圧症候群発症や癒着胎盤との関連性を明らかにしようとするものである。妊娠高血圧症候群を早期に予知できれば治療の早期介入による outcome の向上につながる可能性が高い。また、骨盤血流を評価することによって癒着胎盤における術中出血量の正確な予測が可能となれば、最適な治療法を選択して胎児や母体の生命保護に貢献できる可能性がある。

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

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

本研究の目的は、癒着胎盤の MRI 拡散強調像の所見について評価し、その有用性を明らかにすることである。癒着胎盤の MRI 診断の有用性については多数の報告があり、MRI による画像診断が重要視されている。MRI は分娩時の治療計画にも役立つ可能性が高く、高次医療機関では必須の画像検査となりつつある。2020 年米国腹部放射線学会と欧州泌尿生殖器学会は、癒着胎盤の MRI についての指針を上梓し、これまで統一されていなかった MRI 撮像法や MRI 所見の定義、レポート記載事項等についての推奨を明記した。この指針の

中で MRI のシークエンスとして T2 強調像の重要性が記述されているが、拡散強調像に関しては有用性がある可能性を示唆しつつも、エビデンスが少ないため現時点で有用性は限られているとしている。本研究で拡散強調像の有用性が明らかとなれば、癒着胎盤の MRI 診断能の向上が期待され、患者予後の向上に貢献できる可能性がある。

11. 頭頸部 CT angiography における超高精細 CT の有用性(伊藤純二, 西江昭弘)

超高精細 CT では従来の CT と比較して末梢構造の描出に優れており、血管においてもより末梢側まで CT で描出することが可能である。過去の報告では冠動脈やアダムキューピッツ動脈の描出における超高精細 CT の有用性が示されているが、頭頸部血管における報告はない。今回、われわれは phantom モデルおよび臨床患者 44 症例について頭頸部血管における超高精細 CT の有用性を検討し、証明できた。現在は海外英文雑誌へ投稿中である。

12. 副腎静脈血サンプリング検査における左副腎静脈本幹と左下横隔静脈共通幹との採血結果の比較検討(安座間喜明, 奥儀彰)

原発性アルドステロン症患者の病変の局在診断に必須な検査である副腎静脈血サンプリングに関し、左副腎静脈からの採血部位として副腎静脈本幹(以下、本幹)が推奨されているが、左下横隔静脈合流部より近位側(以下、共通幹)からの採血でも可能か検討した報告は少ない。われわれは過去 5 年間に琉球大学病院で副腎静脈血サンプリング検査を施行した 111 症例において、本幹と共通幹からの採血結果を後方視的に比較検討した。各々の検体から得られた評価項目の値をピアソンの相関係数を用いて比較したところ、共通幹と本幹とで有意な差は見られなかった。また過剰分泌側の一致性について kappa 検定を用いて評価したところ、高い一致率を認めた。採血を本幹ではなく共通幹で行うことが可能であれば、患者の負担軽減や、マイクロカテーテルを使用しないことによるコスト削減が期待できる。研究結果を第 46 回日本 IVR 学会総会にて発表しており、今後はさらなる症例の蓄積や検討を行い、

国際学会への発表や論文化を行う予定である。

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

人工知能(AI)の進歩に伴い昨今の医療業界では様々な分野への応用が進みつつあり, 琉球大学病院放射線科では, 2021年5月よりAI技術を設計に用いたソフトウェアである富士フイルム社製「SYNAPSE SAI viewer」(SAI viewer)を導入して日常の読影業務を行っている。

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

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

26症例中, A判定は58%, B判定は8%, C判定は35%であった。A判定とB判定の和は66%であり, 通常の肺結節における検出率(感度78.4%)からはやや劣る結果であった。CAD機能で検出しなかった症例としては, 肺

動脈相ではない造影CTで撮影されたもの, 治療適応では無いもの, 心臓や胸膜などに隣接しているものに多い傾向が見られた。カイ2乗検定を行ったところ, PAVFが存在する肺葉の部位, PAVFの構造による分類(simple typeまたはcomplex type), 治療適応の有無に対する検出の成功/非成功には明らかな関連は見られなかった。ただし治療適応の病変については, 統計学的有意差は無いものを見つけやすい傾向が見られた。また, CAD機能による径の測定と実測値には有意な相関が見られた。

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

今後, 本研究の結果について学会発表や論文化を進めているところである。

14. 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, 伊藤純二, 中俣彰裕, 石神康生, 村山貞之, 西江昭弘)

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

2016年10月~2021年12月の期間, 320列CT Aquilion ONE (Canon Medical Systems, Tokyo, Japan) および超高精細CT Aquilion Precision (Canon Medical Systems, Tokyo, Japan) の両機で頭部CTAが施行された24例を対象に, 眼動脈, 全脈絡動脈, レンズ核線条体動脈, 内側線条体動脈, 視床穿通動脈の起始部および末梢の描出について, five-point scaleで評価した。またMIP像に対してline profile methodを用い, 中大脳動脈および前大脳動脈の終末枝の本数を計測した。得ら

れた結果を撮影機器に応じて ONE 群, Precision 群に分類し, paired t test および Wilcoxon signed rank test で比較した。その結果, Precision 群が全ての頭蓋内細動脈の起始部および末梢の描出において有意に高い点数を示した ($p < 0.01$)。また中大脳動脈および前大脳動脈の終末枝も Precision 群で有意に多く描出された(それぞれ, $p = 0.01, 0.001$)。本検討の結果を第 48 回日本神経放射線学会(2019 年 2 月), 第 78 回日本医学放射線学会総会(2019 年 4 月), 57th Annual meeting of American Society of Neuroradiology(2019 年 5 月)で発表した。その後ファントム実験を行い, 特定の濃度における空間分解能を示す task-based modulation transfer index (MTFtask)の測定を行い, CTA での細動脈内の濃度と仮定した 340HU の描出において, Precision が高い分解能を示すことが判明した。本結果は Radiology 誌への投稿に向けて執筆中である。

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

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

2020 年 4 月から 2021 年 11 月の期間に琉球大学病院において頭頸部がんで超選択的動注化学放射線治療(IACRT)が施行され, 術前に TOF-MRA, ASL-MRA が施行された 32 例を対象とした。登録した症例の画像を, 「TOF-MRA 群」, 「ASL-MRA 群」の 2 群に分類し, 血管造影検査の画像を reference standard に各群における外頸動脈系の各動脈の描出を 5 段階で評価した。その

結果, 舌動脈, 顔面動脈, 上行口蓋動脈, オトガイ下動脈, 眼角動脈, 顎動脈, 中硬膜動脈, 顔面横動脈は ASL-MRA 群でより良好に描出された(Wilcoxon signed rank test, $p < 0.001$)。上行口蓋動脈は TOF-MRA でより良好に描出された(Wilcoxon signed rank test, $p < 0.001$)。本研究結果は第 81 回日本医学放射線学会総会, RSNA2022 で発表し, European radiology に投稿中である。

16. 結節性硬化症(TSC)患者の小脳皮質結節: MRI 所見およびその経時的変化, 臨床像との相関について(與儀彰, 平田容子, Michael Linetsky, Benjamin Ellingson, Noriko Salamon)

先天性疾患である結節性硬化症(TSC)の中枢神経病変として一般的な皮質結節は大脳に多発するが, まれに小脳半球にも発生する。大脳皮質結節に比べ, 脳皮質結節の臨床像はまだ明らかではない。今回我々は, 当院の TSC 患者を対象に小脳皮質結節の画像所見と経時的変化, 他の臨床像との関連について検討した。その結果, 全ての皮質結節が全体的に T1・T2 延長を呈する楔形の病変として認められ, 石灰化を認めた 12 個では, 様々な程度で T1・T2 短縮域が混在していた。また全ての結節が収縮性変化を来していた。造影増強効果, 異常血管はそれぞれ 10 個, 12 個の結節にみられ, 大脳皮質結節との大きな違いであった。皮質結節は全て小脳半球外側に限局して発生し, 特に水平裂を挟んで上・下小脳半月葉に集中していた。

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

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

今回の検討で小脳皮質結節の画像所見は過去の報告とほぼ同様であったが, 異常血管についてはまだ報告

されていない。比較的高頻度に発生し、1例では小脳出血の原因となった。病態や機序は明らかではないが、重要な画像所見の1つであると考えられる。本結果は原著論文として Journal of pediatric epilepsy 誌に採択された。

17. 結節性硬化症患者の皮質結節組織における、空間的不均一とてんかん原性に関する検討(與儀彰, 平田容子, Michael Linetsky, Benjamin Ellingson, Noriko Salamon)

皮質結節は結節性硬化症(TSC)患者に一般的にみられる中枢神経病変のひとつである。しばしば両側大脳半球に多発し、その一部が難治性てんかんの原因となる。その場合はてんかんの原因となる皮質結節を外科的に切除する必要があるが、責任病変を同定することはしばしば困難で、侵襲的な検査が必要となることや、そもそも手術そのものが非適応となることも多い。

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

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

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

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

今回の結果は第49回神経放射線学会, ASNR 58th. Annual meetingで発表した。現在は令和3年, 4年度の文部科学省科学研究費 若手研究を原資に、さらなる症例の拡大と他施設共同研究による検討を展開している。

【核医学部門】

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

本研究は生体機能イメージングであるドパミントランスポーター(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. 次世代シークエンサーを用いて子宮頸癌の遺伝子変異情報を網羅的に解析し、新たな治療戦略の開発を目指す研究(前本均, 豊平大輔, 山形航, 石川和樹, 有賀拓郎, 西江昭弘)

本研究は前向き観察研究として、血液・免疫検査学分野、女性・生殖医学講座の協力を得て、新鮮凍結検体を材料に次世代シークエンサーで子宮頸癌の網羅的遺伝子変異解析を行い、遺伝子変異と放射線治療の効果や予後との関連を解析し、最終的には遺伝子変異情報に基づいて個別化した新たな治療戦略の開発を目指している。現在は登録症例の観察と並行して解析を進めている。本研究は、令和2-5年度までの日本学術振興会科学研究費補助金事業に採択されている。

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

放射線治療は手術とともに子宮頸癌に対する根治治療の1つであり、Stage I~IVの症例に適応がある。

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

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

前立腺癌に対する根治的放射線治療は良好な治療成績が報告されており、標準治療の1つとされてきた。近年では小線源治療やIMRTの導入により直腸線量を低減することが可能となっている。しかし、前立腺に近接している直腸の線量は照射方法の工夫だけでは線量低減が不十分となることもあった。当院では根治的放射線治療の際に直腸と前立腺の間にハイドロゲルを刺入し、直腸の線量を低減させることがある。そこで、前立腺癌の根治的放射線治療の治療期間内におけるハイドロゲルの体積と直腸線量低減効果の変化について明らかにすることを目的として本研究を行うこととした。ハイドロゲルの体積や効果の治療期間内における経時変化を明らかにすることで、より適切なハイドロゲルの使用方法を確立することができるとと思われる。

4. 密封小線源治療における簡易的QAの検討(金城優志, 垣花泰政, 石川和樹, 前本均, 有賀拓郎, 西江昭弘)

密封小線源治療は、腫瘍の中や近傍に放射線源を配置して放射線治療を実施する方法であり、外部照射と比較して腫瘍のみに大線量を投与することが可能である。子宮頸がんの治療では、密封小線源治療の一種である遠隔操作式後充填法(Rals)がある。Ralsは、患者の体内に放射線源を挿入するため、外部照射と比較して器具の故障や装置の不具合が事故に直結する可能性が高い。

当院では、県内では唯一当院で実施することが出来るため全国的にも症例数が多く、器具の使用年数も長いいため品質管理に時間を割いている。実際に治療前に破損が疑われる器具を確認したが、密封小線源治療QAガイドラインの方法では破損個所の同定が不可能であった。本研究では、Ralsに使用する器具の破損の有無を確認する新しいQA方法を用いて、治療の質向上を目指す。

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

本研究は前向き検証的研究として沖縄県内の4施設の多施設共同研究である。腎癌の骨転移はあらゆる癌腫の骨転移の中で最も放射線治療後の骨関連有害事象の発生率が高い。すでに後ろ向きの観察研究にて腎癌骨転移に対し動注化学塞栓術併用放射線治療を行うと放射線治療単独で治療を行った場合に比し、有意に治療後の骨関連有害事象の発生率が低かったことを発表、論文化している。本研究はこの併用療法の検証的

研究となる。より患者登録が行いやすく、かつ化学療法のパイアスを排除し、動注化学塞栓術ではなく、動脈塞栓術を併用療法とした。現在は症例登録を行いつつ、症例の観察を進めている。本研究は令和3-6年度までの日本学術振興会科学研究費補助金事業に採択されている。

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

逐次近似画像再構成では、被ばく線量を低減してノイズの少ない画像を取得することが出来るが、空間分解能が低下する可能性がある。近年、深層学習を画像再構成に応用したDeep Learning Reconstruction(以下DLR)が開発されたことで、ノイズの低減と高空間分解能の両立が期待されている。当院では、2022年にDLRを使用したPIQEが導入された。本研究では、PIQEを用いたCT画像とその他再構成方法を用いたCT画像の、空間分解能とノイズ特性を比較検討する。使用したCT装置はAquilion ONE, ファントムはCatphanとワイヤーファントム, 解析ソフトはCTmeasure basicとImageJを使用した。再構成方法は、PIQE, AiCE, AIDR, FIRSTの4種類で検討した。検討項目は、サークルエッジ法を用いたMTF, スリット法による視覚評価, 平均CT値及びSD, 低コントラスト及び高コントラスト領域のNPSである。

現在、結果を解析中であり2023年4月のJRCにて発表を予定している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	西江昭弘: 脂肪肝. 肝胆膵の画像診断-CT・MRI を中心に- 改訂第2版, 山下康行, 伊東克能, 藤永康成(編), 344-345, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2022.	(B)	
BD22002:	西江昭弘: 限局性非脂肪沈着. 肝胆膵の画像診断-CT・MRI を中心に- 改訂第2版, 山下康行, 伊東克能, 藤永康成(編), 346-347, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2022.	(B)	
BD22003:	西江昭弘: まだら脂肪肝あるいは限局性脂肪肝. 肝胆膵の画像診断-CT・MRI を中心に- 改訂第2版, 山下康行, 伊東克能, 藤永康成(編), 348-349, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2022.	(B)	
BD22004:	西江昭弘: NASH. 肝胆膵の画像診断-CT・MRI を中心に- 改訂第2版, 山下康行, 伊東克能, 藤永康成(編), 350-351, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2022.	(B)	
BD22005:	與儀彰: 第II章 脳神経各領域解剖 1 大脳皮質 総論. 正常・変異・異常との比較で読影に役立つ! 脳神経画像解剖ナビゲーション, 岡本浩一郎(編), 48-52, Gakken, 東京, 2022.	(B)	
BD22006:	宮良哲博, 與儀彰: 第II章 脳神経各領域解剖 1 大脳皮質 1.1 前頭葉. 正常・変異・異常との比較で読影に役立つ! 脳神経画像解剖ナビゲーション, 岡本浩一郎(編), 53-63, Gakken, 東京, 2022.	(B)	
BD22007:	中俣彰裕, 宮良哲博, 與儀彰: 第II章 脳神経各領域解剖 1 大脳皮質 1.2 頭頂葉. 正常・変異・異常との比較で読影に役立つ! 脳神経画像解剖ナビゲーション, 岡本浩一郎(編), 64-71, Gakken, 東京, 2022.	(B)	
BD22008:	飯田行, 與儀彰: 第II章 脳神経各領域解剖 1 大脳皮質 1.3 側頭葉. 正常・変異・異常との比較で読影に役立つ! 脳神経画像解剖ナビゲーション, 岡本浩一郎(編), 72-79, Gakken, 東京, 2022.	(B)	
BD22009:	伊良波裕子, 與儀彰: 第II章 脳神経各領域解剖 1 大脳皮質 1.4 後頭葉. 正常・変異・異常との比較で読影に役立つ! 脳神経画像解剖ナビゲーション, 岡本浩一郎(編), 80-85, Gakken, 東京, 2022.	(B)	
BD22010:	中俣彰裕, 與儀彰: 第II章 脳神経各領域解剖 1 大脳皮質 1.5 複数葉に及ぶ脳回・小葉. 正常・変異・異常との比較で読影に役立つ! 脳神経画像解剖ナビゲーション, 岡本浩一郎(編), 86-89, Gakken, 東京, 2022.	(B)	
BD22011:	伊良波裕子, 與儀彰: 第II章 脳神経各領域解剖 1 大脳皮質 1.6 島. 正常・変異・異常との比較で読影に役立つ! 脳神経画像解剖ナビゲーション, 岡本浩一郎(編), 90-99, Gakken, 東京, 2022.	(B)	

- BD22012: 與儀聡子: 第4章 X線 胸・腹部 肺門・縦隔リンパ節腫脹. 300例で学ぶ 読影レポートの流儀 MRI, CT, X線, PET まで完全理解, 齋田幸久(編), 313, Gakken, 東京, 2022. (B)
- BD22013: 與儀聡子: 第4章 X線 胸・腹部 Golden's S sign. 300例で学ぶ 読影レポートの流儀 MRI, CT, X線, PET まで完全理解, 齋田幸久(編), 314, Gakken, 東京, 2022. (B)
- BD22014: 土屋奈々絵: 第4章 X線 胸・腹部 高齢者の両下肺野不均一浸潤影. 300例で学ぶ 読影レポートの流儀 MRI, CT, X線, PET まで完全理解, 齋田幸久(編), 315, Gakken, 東京, 2022. (B)
- BD22015: 土屋奈々絵: 第4章 X線 胸・腹部 発熱と限局性肺泡性陰影. 300例で学ぶ 読影レポートの流儀 MRI, CT, X線, PET まで完全理解, 齋田幸久(編), 316, Gakken, 東京, 2022. (B)
- BD22016: 土屋奈々絵: 第4章 X線 胸・腹部 両下肺びまん性間質変化の評価. 300例で学ぶ 読影レポートの流儀 MRI, CT, X線, PET まで完全理解, 齋田幸久(編), 317, Gakken, 東京, 2022. (B)
- BD22017: 土屋奈々絵: 第4章 X線 胸・腹部 進行性の両肺尖部胸膜肥厚. 300例で学ぶ 読影レポートの流儀 MRI, CT, X線, PET まで完全理解, 齋田幸久(編), 318, Gakken, 東京, 2022. (B)

原著

- OI22001: Kitamura Y, Baba S, Isoda T, Maruoka Y, Sasaki M, Nishie A, Ishigami K. Usefulness of semi-quantitative analysis in 123 I metaiodobenzylguanidine SPECT/CT for the differentiation of pheochromocytoma and cortical adenoma. *Ann Nucl Med* 36: 95-102, 2022. doi: 10.1007/s12149-021-01690-9. (A) ○
- OI22002: Murazaki H, Wada T, Togao O, Obara M, Helle M, Yamashita Y, Kobayashi K, Nishie A, Ishigami K, Kato T. Optimization of 4D-MR angiography based on superselective pseudo-continuous arterial spin labeling combined with CENTRA-keyhole and view-sharing (4D-S-PACK) for vessel-selective visualization of the internal carotid artery and vertebrobasilar artery systems. *Magn Reson Imaging* 85: 287-296, 2022. doi: 10.1016/j.mri.2021.10.040. (A) ○
- OI22003: Urakami A, Arimura H, Takayama Y, Kinoshita F, Ninomiya K, Imada K, Watanabe S, Nishie A, Oda Y, Ishigami K. Stratification of prostate cancer patients into low- and high-grade groups using multiparametric magnetic resonance radiomics with dynamic contrast-enhanced image joint histograms. *Prostate* 82: 330-344, 2022. doi: 10.1002/pros.24278. (A) ○

- OI22004: Toguchi M, Ishigami K, Goya M, Saito S, Murayama S, Nishie A. Efficacy of Pre-operative 18F-FDG PET/CT in Prognostic Prediction in Patients With Renal Cell Carcinoma. *Cancer Diagn Progn* 2: 216-222, 2022. doi: 10.21873/cdp.10097. (A) ○
- OI22005: Takayama Y, Nishie A, Ishimatsu K, Ushijima Y, Fujita N, Kubo Y, Yoshizumi T, Kouhashi KI, Maehara J, Akamine Y, Ishigami K. Diagnostic potential of T1 ρ and T2 relaxations in assessing the severity of liver fibrosis and necro-inflammation. *Magn Reson Imaging* 87: 104-112, 2022. doi: 10.1016/j.mri.2022.01.002. (A) ○
- OI22006: Toda N, Hashimoto M, Arita Y, Haque H, Akita H, Akashi T, Gobara H, Nishie A, Yakami M, Nakamoto A, Watadani T, Oya M, Jinzaki M. Deep Learning Algorithm for Fully Automated Detection of Small (≤ 4 cm) Renal Cell Carcinoma in Contrast-Enhanced Computed Tomography Using a Multicenter Database. *Invest Radiol* 57: 327-333, 2022. doi: 10.1097/RLI.0000000000000842. (A) ○
- OI22007: Tabata K, Nishie A, Shimomura Y, Isoda T, Kitamura Y, Nakata K, Yamada Y, Oda Y, Ishigami K, Baba S. Prediction of pathological response to preoperative chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma using 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron-emission tomography. *Clin Radiol* 77: 436-442, 2022. doi: 10.1016/j.crad.2022.03.001. (A) ○
- OI22008: Ikeda M, Arai Y, Inaba Y, Tanaka T, Sugawara S, Kodama Y, Aramaki T, Anai H, Morita S, Tsukahara Y, Seki H, Sato M, Kamimura K, Azama K, Tsurusaki M, Sugihara E, Miyazaki M, Kobayashi T, Sone M. Conventional or drug-eluting beads? Randomized controlled study of chemoembolization for hepatocellular carcinoma: JIVROSG-1302. *Liver Cancer* 11: 440-450, 2022. doi: 10.1159/000525500 (A) ○
- OI22009: Heianna J, Makino W, Hirakawa H, Agena S, Tomita H, Ariga T, Ishikawa K, Takehara S, Maemoto H, Murayama S. Therapeutic efficacy of selective intra-arterial chemoradiotherapy with docetaxel and nedaplatin for fixed bulky nodal disease in head and neck cancer of unknown primary. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279: 3105-3113, 2022. doi: 10.1007/s00405-021-07121-9. (A) ○
- OI22010: Heianna J, Makino W, Hirakawa H, Agena S, Tomita H, Ariga T, Ishikawa K, Takehara S, Kusada T, Maemoto H, Maeda H, Murayama S. Therapeutic efficacy of selective intraarterial chemoradiotherapy with docetaxel and nedaplatin for human papilloma virus-negative oropharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx* 49: 468-476, 2022. doi: 10.1016/j.anl.2021.10.014. (A) ○

- OI22011: Takayama Y, Nishie A, Okamoto D, Fujita N, Asayama Y, Ushijima Y, Yoshizumi T, Yoneyama M, Ishigami K. Differentiating Liver Hemangioma from Metastatic Tumor Using T2-enhanced Spin-echo Imaging with a Time-reversed Gradient-echo Sequence in the Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging. *Magn Reson Med Sci* 21: 445-457, 2022. doi: 10.2463/mrms.mp.2020-0151. (A) ○
- OI22012: Kusunoki M, Nakayama T, Nishie A, Yamashita Y, Kikuchi K, Eto M, Oda Y, Ishigami K. A deep learning-based approach for the diagnosis of adrenal adenoma: a new trial using CT. *Br J Radiol* 95: 20211066. 2022. doi: 10.1259/bjr.20211066. (A) ○
- OI22013: Takao S, Nishie A, Ushijima Y, Takayama Y, Morita K, Ishimatsu K, Koga Y, Mori Y, Akamine Y, Ishigami K. MR Prediction of Malignant Switch with the Cyst Fluid's T2 Value in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: A Preliminary Study. *Anticancer Res* 42: 3895-3903. 2022. doi: 10.21873/anticancer.15883. (A) ○
- OI22014: Kojima T, Shirasaka T, Yamasaki Y, Kondo M, Hamasaki H, Mikayama R, Sakai Y, Kato T, Nishie A, Ishigami K, Yabuuchi H. Importance of the heart rate in ultra-high-resolution coronary CT angiography with 0.35 s gantry rotation time. *Jpn J Radiol* 40: 781-790. 2022. doi: 10.1007/s11604-022-01265-2. (A) ○
- OI22015: Wada N, Fujita N, Ishimatsu K, Takao S, Yoshizumi T, Miyazaki Y, Oda Y, Nishie A, Ishigami K, Ushijima Y. A novel fast kilovoltage switching dual-energy computed tomography technique with deep learning: Utility for non-invasive assessments of liver fibrosis. *Eur J Radiol* 155: 110461. 2022. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110461. (A) ○
- 症例報告**
- CI22001: Kayo A, Yogi A, Hamada S, Nakanishi K, Kinjo S, Sugawara K, Ishiuchi S, Nishie A. Primary diffuse leptomeningeal atypical teratoid rhabdoid tumor (AT/RT) demonstrating atypical imaging findings in an adolescent patient. *Radiol Case Rep* 17: 485-488, 2022. doi: 10.1016/j.radcr.2021.11.026. (A) ○
- CI22002: Oki Y, Yoshida T, Yogi A, Kurokawa S, Goya H, Tsukayama M, Nakamura S, Mekaru K, Nakanishi K. A Neonatal Case of Mild Encephalopathy/Encephalitis with a Reversible Splenic Lesion. *Child Neurol Open* 9: 2329048X221111716, 2022. doi: 10.1177/2329048X221111716 (A) ○
- CI22003: Kusada T, Ariga T, Kina K, Okubo Y, Kiyuna M, Kadokaru T, Tomiyama T, Kamiya H, Gibo M, Nishie A. Palliative Radiation Therapy without (A) ○

Chemotherapy for a Patient with Monomorphic Epitheliotropic
Intestinal T Cell Lymphoma: A Case Report. Palliative Medicine
Reports 3: 272-278, 2022. doi: 10.1089/pmr.2022.001

- CD22001: 知念由真, 土屋奈々絵, 與儀彰, 玉城智子, 古堅智則, 照屋孝夫, 西江昭弘: 気管支腺腫/線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍の1例. 臨床放射線 67: 63-67, 2022. DOI <https://doi.org/10.18888/rp.0000001822> (B) ○
- CD22002: 金城彰汰, 平安名常一, 伊良波裕子, 玉城智子, 久高亘, 西江昭弘: CTで術前診断し得たまれな漿膜下子宮筋腫茎捻転の1例. 臨床放射線 67: 1679-1683, 2022. DOI <https://doi.org/10.18888/rp.0000002175> (B) ○

総説

- RD22001: 中俣彰裕, 與儀彰, 西江昭弘: 絶対苦手分野にしない脳梗塞の画像診断 急性期脳梗塞のCT診断. 臨床画像 38: 276-286, 2022. DOI <https://doi.org/10.18885/CI.0000000871> (B) ×
- RD22002: 又吉隆, 嘉陽安美子, 知念由真: 局在からみた腹部救急画像診断 下腹部痛: 泌尿器系疾, 患婦人科系疾患. 画像診断 42: 399-419, 2022. DOI <https://doi.org/10.15105/GZ.0000002746> (B) ×
- RD22003: 飯田行, 與儀彰, 西江昭弘: 指導医が伝えるCT読影のコツ 急性期脳血管障害. 臨床画像 38: 62-72, 2022. DOI <https://doi.org/10.18885/CI.0000001057> (B) ×

国際学会発表

- PI22001: Yogi A, Ito J, Ishikawa K, Heianna J, Aguni N, Sakugawa S, Maeda H, Nishie A. The effect of arterial spin labelling MR angiography (ASL-MRA) in visualizing the branches of external carotid artery in patients with head and neck cancers: comparison with time-of-flight MRA (TOF-MRA) and CT angiography (CTA). 108th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago, USA. 2022.

国内学会発表

- PD22001: 金城彰汰, 土屋奈々絵, 新垣和也, 久田正昭, 西江昭弘: AFPの著明な上昇を認めた肝間葉系過誤腫の一例. 第70回九州MRI研究会. Web開催. 2022.
- PD22002: 與儀彰: 視神経脊髄炎関連疾患と類似した病変分布を呈した抗MOG抗体関連脳炎の一例. 第297回九州神経放射線研究会. Web開催. 2022.
- PD22003: 土屋奈々絵: MRIによる肺血流の解析. 第13回呼吸機能イメージング研究会. 福岡. Hybrid開催. 2022.
- PD22004: 上地栄輝, 土屋奈々絵, 伊藤純二, 飯田行, 伊良波裕子, 西江昭弘: 造影CTで診断可能だった肺動脈脂肪塞栓症の一例. 第13回呼吸機能イメージング研究会. 福岡. Hybrid開催. 2022.

- PD22005: 上地栄輝, 伊藤純二, 土屋奈々絵, 安座間喜明, 田端そうへい, 前城達次, 玉城智子, 西江昭弘: 成人発症の横隔膜原発横紋筋肉腫の1例. 第194回日本医学放射線学会九州地方会. Web開催. 2022.
- PD22006: 佐東征記, 安座間喜明, 木村隆, 上里安範, 加留部謙之輔, 西江昭弘: 転移性肝腫瘍との鑑別に苦慮した肝紫斑病の1例. 第194回日本医学放射線学会九州地方会. Web開催. 2022.
- PD22007: 豊里駿, 與儀彰, 菅原健一, 石内勝吾, 崎間洋邦, 西江昭弘: 脳幹, 脊髄に発生した中枢神経胚腫の2例. 第51回神経放射線学会. 東京. Hybrid開催. 2022.
- PD22008: 與儀彰, 伊藤純二, 石川和樹, 高原章太, 平安名常一, 西江昭弘: ASL-MRAを用いた外頸動脈の分子動脈の抽出能に関する検討. 第81回日本医学放射線学会総会. 横浜. 2022.
- PD22009: 安座間喜明, 土屋奈々絵, 豊里駿, 西江昭弘: AI技術を用いた肺結節同定ソフトウェアにおける肺動静脈瘻のCT検出能. 第191回琉球医学会例会. 西原. 2022.
- PD22010: 嘉陽安美子, 土屋奈々絵, 西江昭弘. 偶発的に指摘され, 経過で増大傾向を示したすりガラス影の1例. 第55回福岡胸部放射線研究会. 福岡. 2022.
- PD22011: 豊里駿, 伊藤純二, 安座間喜明, 新垣伸吾, 西江昭弘: 複数の短絡路を有した十二指腸静脈瘤に対するBRT0の一例. 第48回沖縄県IVR研究会. Web開催. 2022.
- PD22012: 土屋奈々絵, 與那嶺恵里, 伊良波祥子, 高良誠, 大城康二, 宮良哲博, 木下亮, 西蔵盛由紀子, 高良博明, 赤嶺珠, 森田光, 又吉隆, 村山貞之, 西江昭弘: 沖縄県における新型コロナウイルス(COVID-19)感染症患者の胸部CT検査に関するアンケート調査. 第132回沖縄県医学会総会. 那覇. 2022.
- PD22013: 湯本一由, 土屋奈々絵, 狩俣弘幸, 中村陽二, 高槻光寿, 大平哲也, 金城徹, 新城沙彩, 玉城智子, 西江昭弘: 胃および腸間膜の脱分化型脂肪肉腫の一例. 第195回日本医学放射線学会九州地方会. 福岡. 2022.
- PD22014: 石川和樹, 有賀拓郎, 前本均, 古川浩二郎, 永野貴昭, 真栄田裕行, 平安名常一, 西江昭弘: 原発不明頭頸部癌に対する動注化学放射線治療にて総頸動脈破裂が危惧された1例. 第195回日本医学放射線学会九州地方会. 福岡. 2022.
- PD22015: 伊藤純二, 與儀聡子, 西江昭弘, 玉城智子, 齋藤誠一. 脂肪を含有した後腹膜神経節細胞腫の1例. 第35回日本腹部放射線学会. 高知. Hybrid開催. 2022.
- PD22016: 豊里駿, 與儀彰: Adult-onset leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia(ALSP)の一例. 第42回神経放射線ワークショップ. 小樽. 2022.
- PD22017: 西江昭弘: 令和時代の放射線診断. 第192回琉球医学会例会. 西原. 2022.

- PD22018: 土屋奈々絵: 肺血管性疾患の画像診断-MRI-. 第13回池添メモリアル胸部画像診断セミナー. Web開催. 2022.
- PD22019: 土屋奈々絵, 與那嶺恵里, 西江昭弘: 沖縄県における新型コロナウイルス(COVID-19)感染症患者の胸部CT検査に関するアンケート調査. 第58回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 東京. Hybrid開催. 2022.
- PD22020: 安座間喜明, 土屋奈々絵, 豊里駿, 西江昭弘: AI技術を用いた肺結節同定ソフトウェアにおける肺動静脈瘻のCT検出能. 第58回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 東京. Hybrid開催. 2022.
- PD22021: 上地栄輝, 伊藤純二, 川上由香, 石川和樹, 安座間喜明, 狩俣弘幸, 西江昭弘: 固有食道動脈に生じた仮性動脈瘤破裂に対して動脈塞栓術が奏功した食道癌の一例. 第32回日本救急放射線研究会. 東京. Hybrid開催. 2022.
- PD22022: 與儀彰: Gangliocytomaの一例. 第303回九州神経放射線研究会. Web開催. 2022.
- PD22023: 金城優志, 垣花泰政, 有賀拓郎, 豊平大輔, 山形航, 石川和樹, 前本均, 西江昭弘: トモセラピーの動体追尾照射と移動範囲に関する基本的検討. 第124回日本医学物理学会学術大会. 長崎. 2022.
- PD22024: 上地栄輝: 縦隔腫瘍の1例. 第58回福岡胸部放射線研究会. 福岡. 2022.
- PD22025: 飯田行: FDG-PETが病態把握に有用であった腕神経叢炎の一例. 第89回沖縄県核医学懇話会. Web開催. 2022.
- PD22026: 西江昭弘: 沖縄県の地域医療における放射線診療の現状, 問題点とこれから. 第60回全国自治体病院学会. 那覇. 2022.
- PD22027: 湯本一由, 安座間喜明, 伊藤純二, 西江昭弘: 右腋窩動脈グラフト感染が原因と考えられた喀血の一例. 第49回沖縄県IVR研究会. Web開催. 2022.
- PD22028: 與儀彰: 抗GAD抗体関連脳炎の1例. 第306回九州神経放射線研究会. Web開催. 2022.
- PD22029: 湯本一由, 安座間喜明, 伊藤純二, 西江昭弘: 右腋窩動脈グラフト感染が原因と考えられた喀血の一例. 第44回九州IVR研究会. 福岡. 2022.
- PD22030: 安座間喜明: 合同セッション: IVRにおける働き方改革, タスクシフト・タスクシェアに対する取り組みについて. 第44回九州IVR研究会. 福岡. 2022.

その他の刊行物

- MD22001: 西江昭弘: すとらびすむす 一念天に通ず. 画像診断 42: 129, 2022. (C) ×

A. 研究課題の概要

-悪性神経腫における 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 型受容体は Ca^{2+} 非透過性となる。神経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。転写調節機構には転写因子の結合や、ヒストンの修飾、DNA のプロモーター領域のメチル化などがある。DNA メチル化は CpG アイランドというシトシン (C) とグアニン (G) が連続した CG 配列の C 残基がメチル化修飾を受けることにより、転写因子複合体の結合が阻害され転写効率の減少が起こる。これまでに GluA2 プロモーター領域のメチル化を種々の神経腫細胞株で解析してきた。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を明らかにしている。転写因子による調節機構について探索するために、ターゲット DNA 配列を免疫沈降で回収し DNA に結合している転写因子を解析する enChIP システムを用いることにした。種々のグリオブラストーマ細胞株に FLAG タグ融合 dCas9 タンパク質 (FLAG-dCas9) とガイド RNA (gRNA) を恒常的に発現する細胞株を樹立した。GluA2 のプロモーター領域をターゲットとするガイド RNA 用いて FLAG 抗体で免疫沈降を行い沈降物を SDS-PAGE 電気泳動し gRNA なしのサンプルと比較して gRNA でのみ存在するバンドを切り出し質量分析を行った。現在まで、GluA2 のプロモ

ーター領域に結合している分子としてアルギニンメチル化転移酵素 (PRMT) が見出された。PRMT はヒストンのメチル化に関与しており GluA2 の発現調節機構のひとつとしてヒストン修飾による制御機構が示唆された。

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—光線力学療法の効果および再発様式についての解析—

【背景】周囲脳組織への高い浸潤能を特徴とする神経腫であるが、その再発様式はほとんどが局所再発であり、神経腫患者の生命予後は如何に局所制御できるかによる。光線力学療法 (PDT ; photodynamic therapy) は腫瘍親和性の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などの活性酸素種 (ROS) 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る。悪性脳腫瘍では2013年に光感受性物質 Talaporfin sodium (NPe6) と PDT 半導体レーザーを用いた光線力学療法が認可され、腫瘍切除断端に対する術中の局所療法として、その上乘せ効果が期待される。レーザー光の切除断端への透過深度は5~10mm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た。局所制御率の向上が期待されるが、一方で遠隔部位での再発の増加が懸念される。今回、自験例における光線力学療法の効果および再発様式について検討を行った。

【方法】80%以上の摘出が可能と判断されるWHOグレー

ド3以上の神経膠腫の摘出術にPDTを併用した。レーザー照射の約24 (22~26) 時間前にレザフィリン40mg/m²を静注し、遮光管理(500 lux以下)を開始した術中MRIとナビゲーションを併用して病変を最大限摘出した後、光線力学療法として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、500 lux以下の遮光管理を行った。レーザー照射部位については術中MRI撮影にてナビゲーション情報をアップデートし、ナビゲーションにてレーザー照射部位を記録した。造影領域の新たな出現、部分摘出例では造影領域の拡大を再発と定義し、再発様式について解析を行った。

【結果】2016年11月~2022年12月に初発27例、再発17例、計44例の摘出術にPDTを併用した。再発17例の年齢中央値は45才(20 - 64)。再発回数は1回目:5例, 2回目:5例, 3回目:2例, 4回目:1例。病理組織診断はglioblastoma (IDH-wild type:10例、IDH-mutant:3例), anaplastic astrocytoma (IDH-wild type:1例、IDH-mutant:1例), anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted:2例。無再発期間(PFS)は中央値4.4ヵ月(95%CI:2.6 - 6.2), 局所無再発期間(local PFS)は中央値4.8ヵ月(95%CI:2.8 - 6.8), 生存期間(OS)は中央値12.9ヵ月(95%CI:9.3 - 16.5)であった。再発例では大部分がレーザー照射部位またはその近傍への再発であり、光線力学療法による効果は限定的であった。

初発27例の年齢中央値は61才(23 - 79)。病理組織診断はglioblastoma (IDH-wild type:24例、IDH-mutant:1例), anaplastic astrocytoma (IDH-wild type:1例、IDH-mutant:1例)。手術摘出度は肉眼的全摘出:13例, 亜全摘出:7例, 部分摘出:7例。追跡期間は中央値15.2ヵ月(2.7-62.0ヵ月)。再発を27例中15例(56%)に認め、13例に局所再発、4例に遠隔再発を認めた(2例に重複)。無再発期間(PFS)は中央値12.6ヵ月(95%CI:8.6 - 16.6), 局所無再発期間(local PFS)は中央値14.5ヵ月(95%CI:9.0 - 24.1)であった。局所再発13例中11例(85%)は非照射部位または摘

出腔深部への局所再発であった。レーザー照射部位への再発は再発15例中2例(13%)であった。生存期間(OS)は中央値18.1ヵ月(95%CI:11.9 - 24.3)であった。

【考察および結論】

自験例ではレーザー照射部位への再発や遠隔の再発は少ない傾向にあった。光線力学療法の効果を最大限引き出すためには腫瘍を最大限摘出し、切除断端全体をカバーするようにレーザー照射を行うことが重要である。今回、光線力学療法を行った各症例における再発様式を解析することによって光線力学療法の効果を間接的に検討した。光線力学療法単独の効果を評価することはなかなか難しく、光線力学療法の効果をより明らかにするためにはランダム化比較試験が必要と考えられた。

-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; ¹H-MRS)で得られた海馬の代謝産物Lip13a(1.28 ± 0.02 ppm), N-acetyl-L-aspartate(NAA), N-acetyl-L-aspartyl-glutamate(NAAG), Glutamate(Glu), Choline(Cho), Myo-inositol(MyoI)に対するCreatine(Cr)比と、fMRIを用いたLure task(pattern separation abilityを評価する task)との関係を調べた。各種代謝産物はLCModel解析を用いて解析した。LCModel解析における算出値の信頼度(Cramer-Rao Lower Bounds)として、%SD<50%のものを有効値とした。Lip13aは濃度が低く、%SD<50%であるものは数例しか存在せず、SAGE解析で評価した。

22~31歳の若年健常者22人(M:F=14:8, mean age

24.8±2.6)を対象とした解析において、右海馬の新生能を反映する Lure task と各代謝産物濃度との関連では MyoI/Cr 0.95 ± 0.15 ($r=0.47$, $P<0.05$) で有意な正の相関を認め、Lip13a/Cr 0.09 ± 0.15 ($r=-0.42$, $P=0.052$) で負の相関の傾向が見られた。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。

1.28ppm の peak は 1 価不飽和脂肪酸の一種であり、当初神経幹細胞および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 への分化を反映していると考えられるが、海馬神経新生能が高い程 Lip13a/Cr は低下し、NAA/Cr, NAAG/Cr の上昇は認めず、その解釈は不明である。

胎児脳では神経幹細胞および神経前駆細胞が豊富に含まれている。C57BL/6J マウス胎児脳 (E18) の溶解液の ¹H-MRS では、全脳 (N=3)、大脳 (N=5) では Lip13a (1.28 ± 0.02 ppm) が検出されるものの、小脳・脳幹 (N=5) では検出されなかった。一方、¹H-NMR (500MHz, 11.7T) を用いた解析では全脳 (N=2)、大脳 (N=5)、小脳・脳幹 (N=5) で Lip13a (1.28 ± 0.02 ppm) が検出された。glioblastoma 患者 21 名において、Lip13a/Cr 33.14 ± 103.07 と著明な上昇を認めた。また、glioblastoma 患者の摘出検体の溶解液における ¹H-MRS で Lip13a (1.28 ± 0.02 ppm) の著明な上昇が見られ、術前に撮像した ¹H-MRS と同様のパターンを呈した。また、glioblastoma 患者の摘出検体の溶解液における ¹H-NMR (500MHz, 11.7T) の解析結果も同様のパターンを認めた。放射線化学療法直後の glioblastoma 患者 5 名では、Lip13a/Cr 0.03 ± 0.07 と有意な低下 ($P<0.05$) が見られた。グリオーマ腫瘍塊には神経幹細胞 (CD133 および nestin 陽性) が豊富に含まれており¹³⁾、Lip13a (1.28 ± 0.02 ppm) は未熟な細胞成分、とりわけ神経幹細胞および神経前駆細胞を反映している

可能性がある。

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

-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 119 例 (2014 年 8 月から 2022 年 12 月) に対して術中 MRI, ニューロナビゲーションを用いた画像誘導手術を施行した。脳機能モニタリングを併用した。まず安全な範囲で腫瘍を摘出した後、術中 MRI によりナビゲーションのアップデートに利用可能なボリュームデータを撮像。残存腫瘍を把握するとともに Restore-registration 法によってナビゲーション情報をアップデートして残存病変の摘出を追加し、手術を終了とした。

年齢中央値 50 才、男女比は 75 : 44。病理組織診断は神経上皮性腫瘍 116 例 (high grade 90 例, low grade 26 例)、転移性 3 例。腫瘍局在は前頭葉 58 例、側頭葉 37 例、頭頂 10 例、島回 6 例、側脳室 5 例、視床 2 例、鞍上部 1 例。左右は右 65 例、左 53 例、正中 1 例であった。手術摘出度は肉眼的全摘出 56 例、亜全摘出 23 例、部分摘出 40 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、有用と考えられた。

-開頭手術後の頭蓋内出血の合併の要因分析-

開頭手術に続発する頭蓋内出血は深刻な合併症であり、発生率は0.2%~4.3%と報告されている。術後の頭蓋内出血は重度の神経学的障害または脳神経外科患者の死亡に関連する重篤な問題である。術後の頭蓋内出血を防ぐには血液凝固因子が重要であるが、脳神経外科手術における術中の出血量並びに血液凝固因子と術後頭蓋内出血との関係については詳細な解析はない。術後の頭蓋内出血を回避する上で、術中の出血量並びに血液生化学データ等の解析は重要である

脳神経外科手術における術中の出血量並びに血液凝固因子と術後頭蓋内出血との関係について2009年6月から2021年6月までの期間において、琉球大学脳神経外科にて開頭手術を受けた907症例、922回の手術患者を対象に解析を行った。

疾患の内訳は神経膠腫273例(平均年齢50.6±19.2歳、男性156名、女性117名)、髄膜腫が268例(平均年齢59.8±14歳、男性69名、女性199名)、神経鞘腫107例(平均年齢53.2±14.8歳、男性50名、女性57名)、脳血管障害62例(平均年齢57.5±19.6歳、男性32名、女性30名)、転移性脳腫瘍61例(平均年齢58.4±18.1歳、男性36名、女性25名)、悪性リンパ腫25例(平均年齢60.4±16.9歳、男性18名、女性7名)類皮腫20例(平均年齢41.1±18.1歳、男性8名、女性12名)、血管芽腫15例(平均年齢50±10.9歳、男性11名、女性4名)、胚細胞腫瘍12例(平均年齢15.2±16.4歳、男性8名、女性4名)、頭蓋咽頭腫9例(平均年齢34±20.6歳、男性5名、女性4名)、下垂体腺腫7例(平均年齢57.4±17歳、男性2名、女性5名)、その他47例(平均年齢41.3±21.7歳、男性21名、女性26名)であった。手術時出血量と血液生化学データとの偏相関分析の結果、手術時の出血量と有意な正の相関があ

った要因は総コレステロール(T-chol, $r=0.07$, $p=0.04$)、Dダイマー($r=0.07$, $p=0.04$)、フィブリノーゲン(Fib, $r=0.08$, $p=0.03$)、凝固因子IX($r=0.11$, $p=0.002$)、凝固因子X($r=0.08$, $p=0.02$)であった。手術出血量と項目はHDLコレステロール値($r=-0.07$, $p=0.05$)、LDLコレステロール値($r=-0.08$, $p=0.02$)、血小板数(PLT, $r=-0.19$, $p<0.001$)、凝固因子VII($r=-0.11$, $p=0.0012$)、凝固因子XI($r=-0.09$, $p=0.01$)であった。

術後の頭蓋内出血は907例中14症例(1.5%)に認められた。硬膜下血腫が8例、硬膜外血腫が3例、小脳出血が3例であった(平均年齢59.1±13.6歳、男性8名、女性6名)。術後頭蓋内出血を認めた症例の原疾患は神経膠芽腫5例、髄膜腫5例、聴神経鞘腫、眼窩内腫瘍、硬膜下血腫、血管芽腫がそれぞれ1例ずつであった。小脳テント上の疾患が10例で、小脳テント下の疾患が4例であった。

術中出血量と血液生化学データにて相関があった項目において術後出血がなかった症例($n=893$)と術後出血のあった症例($n=14$)のT-chol、Dダイマー、Fib、凝固因子IX、凝固因子X、HDL、LDL、血小板数、凝固因子VII、凝固因子XIについてマンホイットニーのU検定にて両群間の差について比較した。Dダイマーにおいて両群間の有意差を認め、術後頭蓋内出血群の値(平均値4.82±7.78 $\mu\text{g/mL}$)が術後出血のなかった症例群(平均値1.27±2.55 $\mu\text{g/mL}$)に比べ有意に高かった($p<0.05$)。また、術後頭蓋内出血群の血小板数(160±66.3千/ μL)は術後出血のなかった症例群(227.1±63.6千/ μL)に比べ有意に低かった。

術後頭蓋内出血群の術中出血量の平均は465.5±656.5mlで術後頭蓋内出血を合併しなかった群の平均値310.6±406.9mlに比べ高い値であった($p=0.06$)。

術後に頭蓋内出血を合併する症例は術後出血しない患者に比べ術中の出血量が多い傾向にあった。血液凝固に関与するDダイマー及び血小板数が術後の頭蓋内出血に関係することが示唆された。

-海馬機能検査を用いた認知機能解析-

海馬歯状回の顆粒細胞がヒトの認知・記憶において重要なパターン分離能に関係することが示唆されている。当科ではパターン分離能を評価できる課題を用いて機能的MRIによる機能画像を利用することで顆粒細胞の機能を推察する方法、海馬機能検査を樹立している。海馬機能検査はパターン分離と同時にパターン補完も評価することができ、当科では、疾患脳における海馬機能への影響について解析を行っている。海馬機能検査は、MRI コイル上に固定された液晶ディスプレイに表示される写真が新規なもの（New）であるか、似て非なる写真（Lure：パターン分離）、前に呈示された写真と同じものか（Same：パターン補完）をそれぞれ示指、中指、環指にてボタンを押して回答してもらう。被験者の回答はパーソナルコンピューターに記録され、各課題（New, Lure, Same）の正答率が算出される。

2022年1月から12月の期間に琉球大学脳神経外科にて機能的MRIを実施したのべ164件について解析した。昨年の検査総数192件で、今年度は28件減少した。コロナ感染症による受診控えなどが影響していると思われる。

164件の症例の内訳は神経膠芽腫35例（男性20例、女性15例、平均年齢 55 ± 11.7 歳）、神経膠腫患者32例（男性16例、女性16例、平均年齢 47 ± 15.8 歳）、健常者27例（男性11例、女性16例、平均年齢 55.4 ± 23.4 歳）、髄膜腫22例（男性7例、女性15例、平均年齢 54.3 ± 14.8 歳）、神経鞘腫11例（男性11例、女性16例、平均年齢 55.4 ± 23.4 歳）、悪性リンパ腫8例（男性6例、女性2例、平均年齢 59.5 ± 24.5 歳）、びまん性軸索損傷6例（男性6例、女性0例、平均年齢 32.8 ± 16.6 歳）、海綿状血管腫5例（男性3例、女性2例、平均年齢 29.8 ± 14.6 歳）、脳出血5例（男性5例、女性0例、平均年齢 55.2 ± 31.6 歳）、転移性脳腫瘍4例（男性2例、女性2例、平均年齢 68.5 ± 11.7 歳）、帯状疱疹後神経痛2例（男性0例、女性2例、平均年齢 82 ± 0 歳）、頭蓋咽頭腫2例（男性0例、女性2例、平均年齢 72.5 ± 10.6 歳）、その他5例（血管芽腫、線維筋痛症、脳動脈奇形、突発性側彎症、胚細胞腫瘍）で

あった。

海馬機能検査を実施したのは神経膠芽腫35例中28例で、new、lure、same課題正答率はそれぞれ $73.2 \pm 41.1\%$ 、 $19.6 \pm 21\%$ 、 $63.3 \pm 37.5\%$ であった。神経膠腫患者では32例中28例が海馬機能検査を受け、new、lure、same課題正答率はそれぞれ $87.8 \pm 19.5\%$ 、 $40 \pm 21.4\%$ 、 $68.7 \pm 24.4\%$ であった。健常者27例中14例のnew、lure、same課題正答率はそれぞれ $87.3 \pm 13.5\%$ 、 $29.7 \pm 18.7\%$ 、 $74.7 \pm 16.2\%$ であった。髄膜腫22例中19例のnew、lure、same課題正答率はそれぞれ $79.3 \pm 33.8\%$ 、 $20.6 \pm 25\%$ 、 $71.9 \pm 35.2\%$ であった。神経鞘腫11例中9例のnew、lure、same課題正答率はそれぞれ $63.2 \pm 44.5\%$ 、 $28.2 \pm 25.5\%$ 、 $61.4 \pm 39.3\%$ であった。悪性リンパ腫は8例1例でのnew、lure、same課題正答率はそれぞれ89%、94%、0%であった。びまん性軸索損傷6例中5例のnew、lure、same課題正答率はそれぞれ $68.6 \pm 39.5\%$ 、 $46.4 \pm 38.0\%$ 、 $78.3 \pm 16.3\%$ であった。海綿状血管腫5例4例中のnew、lure、same課題正答率はそれぞれ $92.3 \pm 6.8\%$ 、 $40.8 \pm 10.9\%$ 、 $87.8 \pm 17.4\%$ であった。脳出血5例3例のnew、lure、same課題正答率はそれぞれ $52.6 \pm 48\%$ 、 $13.8 \pm 20.1\%$ 、 $33.8 \pm 31.2\%$ であった。転移性脳腫瘍4例2例のnew、lure、same課題正答率はそれぞれ $33.3 \pm 43.3\%$ 、 $9.5 \pm 12\%$ 、 $29.8 \pm 44.4\%$ であった。頭蓋咽頭腫患者のnew、lure、same課題正答率はそれぞれ87%、6%、56%であった。

解析の結果、疾患グループ間の差が見られ、特に転移性脳腫瘍、脳出血患者の正答率は他の疾患グループに比べ低下していた。今後は、病巣の大きさ、部位等と海馬機能検査の正答率の関係について解析を行っていく。

- BMI とネガティブ感情の関連-

【背景】肥満はネガティブな情動状態と高い関連性を示すことが報告されており、『怒り』、『寂しさ』、『嫌悪感』などとの感情が摂食障害や肥満との関連を報告されている（Ozier AD et al., J Am Diet Assoc, 2008）。また、自己制御能力との関連も指摘されている（Hofmann W et al., J Exp Soc Psychol, 2009）。さら

に、認知機能の中の実行機能やワーキングメモリと関連があることが示唆されている (Dassen FCM et al., J Behav Med, 2018)。そこで、当科における肥満と情動についての関連を検討することとした。

【対象】脳疾患により当科通院中の患者 112 名のうち、不備のあったもの 5 名を除く 107 名 【方法】神経心理学的検査と同時に POMS 2 を施行し、後方視的に BMI との関連を検討した。使用尺度は POMS 2 ; 所定の時間枠 (過去 1 週間) における気分状態を 5 件法で評価する自己記入式質問紙で、AH (怒り-敵意), CB (混乱-当惑), DD (抑うつ-落ち込み), FI (疲労-無気力), TA (緊張-不安), VA (活気-活力), F (友好) の下位尺度がある。肥満度評価基準は WHO の肥満度の分類を使用した。神経心理学的検査は HDS-R, MMSE, Disit symbol test, TMT-A, TMT-B, Stroop, Disit span test を行った。

【結果】診断の内訳は神経膠腫 30 名, 髄膜腫 24 名, 神経鞘腫 15 名, 外傷 8 名, 脳血管疾患 5 名, 海綿状血管腫 4 名, その他 16 名。腫瘍の局在は前頭葉 29 名, 小脳橋角部 16 名, 頭蓋底・間脳・脳幹 16 名, 側頭葉 11 名, 大脳半球 6 名, 頭頂葉 5 名, 辺縁系・基底核・脳室 5 名, 後頭葉 4 名, 小脳 4 名, その他 8 名。肥満度の分類は低体重; BMI18.50 未満 10 名 (平均 16.93 ± 1.55), 標準; BMI18.5 以上~25 未満 56 名 (平均 21.82 ± 1.55), over wait; BMI25.0 以上~30 未満 25 名 (平均 27.23 ± 1.4), obese; BMI35.0 以上 (平均 33.06 ± 2.43) 16 名であった。BMI と気分状態の下位尺度について Kruskal-Wallis 検定を行った結果、AH (怒り-敵意) の下位尺度で BMI 水準に有意な差が認められた ($p=0.04$)。多重比較の結果 obese 群では低体重群、標準群との間で有意な差が認められた。BMI と神経心理学的検査の間には有意な差は認められなかった。また、腫瘍の局在と情動の間には有意な差は認められなかった。

【考察】BMI の高さによってネガティブな気分状態に差が認められ、肥満状態の人において AH (怒り-敵意) 尺度の値が高かった。今回の結果からは、BMI の高さによって実行機能やワーキングメモリに差はなかった。肥満とネガティブ情動状態との強い関連性がこれまでの研究であきらかにされていて、特に怒り、寂しさ、

嫌悪感などの負の感情と高い関連が指摘されている (Ozier AD et al., J Am Diet Assoc, 2008)。今回の結果はこれらの先行研究を支持するものである。Park et al (Nature, 2017) では海馬、扁桃体、下側頭回で脳活動と BMI に相関を示した。また、臨床スコアとの関連では扁桃体のみ負の相関があり、肥満の人は扁桃体の活動が弱く、恐怖に対する感受性が高い可能性を示唆した。今後の展望としては、情動と fMRI の関連について調査することで、ネガティブな情動活動に関連する脳内ネットワークを明らかにしたい。

-糖尿病モデルマウスで観察されるグルタミン酸受容体の機能変化-

肥満と認知症の因果関係を明らかにするために、高脂肪食を摂取したマウスの海馬体のグルタミン酸受容体の機能変化を解析しその結果を学術論文として報告した (Miyagi et al., Mol Neurobiol, 2022)。本研究成果を更に深化させるために肥満症状を呈する II 型糖尿病のモデル動物である ob/ob マウスの海馬体のグルタミン酸受容体の機能変化について同様の解析を行った。グルタミン酸受容体の機能変化は ob/ob マウスでも観察され、薬剤投与により回復を見せた。高脂肪食を与えたマウスと同様に、ob/ob マウスでは認知機能の低下が行動解析実験より認められ、更には認知機能の低下は薬剤投与により回復した。

これらの結果は、グルタミン酸受容体の機能変化が、ob/ob マウスにおいても認知機能の低下を引き起こしていることを示唆するものである (論文投稿準備中)。

-アルツハイマー病モデルマウス及び早老化型認知機能障害モデルマウスで観察されるグルタミン酸受容体の機能変化-

アルツハイマー病の根本的な原因を明らかにするために、アルツハイマー病のモデルマウスの海馬体のグルタミン酸受容体の機能変化を解析してきた。本年度は本研究を更に一般的なものにするために早老化型認知機能障害モデルマウスでも同様の解析を行った。

アルツハイマー病のモデルマウスと同様に認知機能障害モデルマウスでの海馬体ではグルタミン酸受容体の変容が観察され、さらにグルタミン酸受容体の機能の減弱も誘導された。グルタミン酸受容体の機能変化は薬剤により回復した。

これらのマウスでは認知機能の低下が行動解析実験より認められ、更には認知機能の低下は薬剤投与により回復した。

これらの結果は、グルタミン酸受容体の機能変化こそが、アルツハイマー病を含む認知機能の低下を引き起こす主たる要因であることを示唆するものである(投稿準備中)。

-放射線療法における高気圧酸素併用の分子機構の解明-

脳腫瘍の治療における放射線照射療法は副作用として認知機能の低下が避けられない。放射線照射は細胞内のDNAに二重切断を生じさせる。切断されたDNAは通常細胞の修復プログラムにより修復されるが、増殖を行っている細胞では修復不可能になり細胞死を引き起こす。ゆえに強い増殖性を示す腫瘍に適した治療法といえるが、脳には増殖を行う正常部位も存在する。海馬には神経幹細胞が並び日々神経新生を行っている。海馬の神経新生は認知や記憶に必要であることが近年急速に明らかになっており、放射線による認知機能低下は神経新生の低下が原因と考えられるようになった。我々が行った臨床研究では機能的磁気共鳴画像(functional magnetic resonance imaging:fMRI)を用いて装置内で課題を行う海馬機能評価画像解析では、放射線4Gy-12Gy相当を海馬領域に被曝した患者の海馬機能評価が放射線照射前と比較して著しく低下していた(Shiroma et al. Cerebellum, 2016)。故に、放射線照射による認知機能の低下防止には放射線照射療法による海馬への影響を軽減させることが重要である。

我々は放射線照射による脳神経の損傷、それに続く認知機能低下に対して高気圧酸素療法併用法が神経に対して保護作用を示し認知機能低下を予防するメカニズ

ムをモデル動物を用いて神経科学的に検討してきた。これまでマウスを用いた行動解析により放射線照射による認知機能の低下および情動の変化に対して高気圧酸素療法を併用することで放射線障害を低減させる効果があることが明らかとなっている。海馬依存的記憶課題において高気圧酸素療法の併用により記憶量はコントロールである非照射群と同等に維持されていた。そこで海馬の神経活動をカルシウムイメージング解析により観察した。海馬スライス標本を用いてCA1およびDG領域のNMDA作動性の神経活動をカルシウムイメージング解析により観察した。CA1領域では放射線単独群およびHBO併用群どちらもNMDA投与後もカルシウムの神経細胞内への流入が観察されず神経機能が低下していた。DG領域において放射線単独照射群はNMDA投与後もカルシウムの流入が観測されなかったが、HBO併用群ではNMDA投与後の神経細胞へのカルシウム流入が観察され神経機能が保持されていることが明らかとなった。これらマウスを用いた一連の結果からHBOによる放射線障害からの神経保護作用は成熟神経細胞の細胞死抑制および海馬DG領域における神経機能の保護効果によることが明らかとなった。また、組織学的解析から高気圧酸素療法の併用では放射線障害による海馬の神経新生減少に保護効果はないが、分化した成熟神経細胞の減少を抑制することが示された。また、大脳白質において放射線照射により神経細胞の軸索縮小および成熟スパインの減少が引き起こされるのに対して高気圧酸素療法の併用では神経細胞の軸索の長さ、成熟スパインの数がコントロールである非照射群と同等に維持されていた。本研究課題は臨床データと共に論文として報告した。(Hokama et al. Neuro oncology, 5;25(1):108-122, 2022)

-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。聴神経腫瘍の症例をを対象とし研究を進めている。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。

-脳腫瘍症例に対する Freesurfer を用いた脳表解析の臨床応用-

【はじめに】症例の脳をバーチャルに表現した 3D 画像は、脳外科領域の術前検討において病変と機能的視野との空間情報を術者に提供することができ、機能温存の為に有用である。

Freesurfer7.2 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) はオープンソースソフトウェアであり、MRI の T1 画像を用いた脳構造解析が可能である。また Diffusion tensor imaging (以下:DTI) や functional MRI 等のマルチモーダルな脳画像と 3D 空間上で融合し、脳アトラスを用いて機能的な関心領域を 3D 空間上に描出する事が出来る。しかし大きな変形を伴う脳腫瘍症例に対する脳構造解析では、エラーが生じることが多い。近年、脳腫瘍症例の解析エラーを解消するために病変領域に対して事前処理する方法が推奨されている

(Hou ら, 2020)。当科における脳腫瘍症例の病変部位に事前画像処理を行い、Freesurfer7.2 解析を実施した。【対象と方法】対象は大きな変形を伴う脳腫瘍 3 症例 (膠芽腫 2 名、髄膜種 1 例) とした。解析方法: 病変部位の事前処理を適応し、Freesurfer7.2 を用いて 3D 脳表画像を作成し、機能的な関心領域 (Human Connectome Project Multi-modal Parcellation 1.0 アトラス) と拡散テンソル画像を融合させた。最終的に術前に作成したバーチャルな 3D 脳画像とリアル脳表画像との位置関係を検証した。【結果と考察】髄膜種症例は病変部位をマスクする事で半自動的に白質領

域を区分し、腫瘍に圧迫された機能領域を特定することが可能で、膠芽腫症例の脳表解析は、白質領域をマニュアルで区分する必要があった。症例の脳表 3D 画像に DTI 画像を融合することで腫瘍塊周辺の白質構造の描写が可能であり、バーチャルな脳表画像は術中のリアルな脳表画像と目視にて一致していることが確認できた。脳腫瘍症例の病変部位と脳表、白質構造を 3D で表現し、機能温存のための術前のシミュレーションに有用と思われた。今後、脳構造の定量的データと神経心理学的指標との関連を検討する予定である。

-固有名詞と一般名詞の漢字音読時の脳内処理に関する研究-

【はじめに】漢字の読解過程において、重度脳損傷後の全失語や失読失書でも固有名詞の方が一般名詞よりも良好に保たれることが報告されている (Yasuda ら, 2000)。このことから固有名詞と一般名詞は異なる脳内処理が行われていると仮定されるが、その詳細は不明である。固有名詞と一般名詞の漢字単語を音読する時の共通する賦活脳領域と漢字品詞による特異的な脳領域を明らかにする為に健常者 21 名を対象として fMRI を実施した。【方法】被験者は、健常成人 21 名 (右利き、男性 11 名、女性 10 名、年齢平均 29.4 ± 5.95 歳、Edinburgh Handedness Inventory: 95.8 ± 13.97) とした。fMRI 装置 (GE, 3T Discovery 750) 内に仰臥した被験者に Visiostim (Resonance Technology) を装着した。視野中央部に漢字を 1 単語ずつ呈示して、音読課題を行った。音読条件は漢字品詞 (擬漢字、苗字、一般名詞、地名) をそれぞれ音読した。擬漢字の場合は「はい」とのみ発声するよう指示した。使用された漢字は各 24 単語、計 96 単語であり、全て 2 字で構成され、出現頻度 (天野ら, 1999)、心像性 (健常成人 21 名よりデータ収集)、モーラ、就学年数は統制し、漢字単語リストを作成した。fMRI はブロックデザインで構成され、4 課題ブロック (擬漢字、苗字、一般名詞、地名) を 4 回繰り返した。1 ブロックは 15 秒で構成され、2500ms の音読タスクを計 6 回ランダムに提示した。

音読タスクは 400ms の単語提示と、それに続く 2100ms の blank 刺激で構成した。単語刺激提示は刺激提示用ソフト Presentation (NBS 社) を使用し、fMRI 撮像と同期し、被験者の音読音声を Visiostim のマイクホンにより PC に収集した。fMRI は 109 ボリュームの EPI 画像を撮像した (TR/TE=2500ms/30ms, Flipangle=70°, slicethickness=3mm, slice gapless, FOV=192x192, matrix size=64×64, 45 slices whole brain covered)。解析は Statistical Parametric Mapping (SPM12) の Random effect model に基づいて各被験者の脳賦活部位を検出した。有意水準は全脳検定における $p < .001$ (Uncorrected) FWE クラスターレベル $p < .05$ とした。また文字認識領域との関連が報告 (McCandliss ら 2003) されている左紡錘状回は関心領域 (MNI 座標: -43, -54, -12) を設定し small volume correction とし補正を行い、FWE ピークレベル $p < .05$ とした。

【結果】漢字音読条件 (苗字、一般名詞、地名) の共通した賦活領域は左中心後回領域 (FWEc; $p < .05$, T-value; 8.42, MNI; -64, -10-22)、左紡錘状回

(FWEp; $p < .05$, T-value; 4.12, MNI; -44, -48, -16) であった。苗字を音読した際に選択的に賦活した領域は左下前頭回三角部領域から下前頭回下白質領域

(FWEc; $p < .05$, T-value; 5.14, MNI; -50, 28, 2)、小脳外側部 VI-VII 野 (FWEc; $p < .05$, T-value; 5.09, MNI; 8, -72, -26) であった。一般名詞を音読した際に選択的に賦活した領域はみられなかった。そして地名を音読した際に選択的に賦活した領域は左右楔前部領域

(FWEc; $p < .05$, T-value; 5.47, MNI; 6, -64, 42) であった。

【考察】漢字音読では品詞に関わらず共通して賦活した脳領域は視覚単語形状処理に関わる左紡錘状回、音韻表象処理や発話構音運動のプランニングや発話運動が実行に関与する中心前野、中心後野であった。音読に関わる脳内処理は基本的に固有名詞、一般名詞に関わらず共通の Core-system として処理が行われていると考えた。

漢字品詞別の音読で特化した領域を検出すると、一

般名詞を音読した時にのみ特化した領域は特定できず、固有名詞 (苗字、地名) のみの音読に特化した領域が検出された。苗字音読時は左下前頭回、右小脳外側部が選択的に賦活された。左下前頭回領域は親密な顔から喚起される情動-関連表象との関連性が報告されており、苗字の音読処理から情動表象が喚起された可能性が考えられた。右小脳外側部は表情-感情処理に関与しているという報告 (Adamaszek ら、2014) がみられ、人物の表象想起に右小脳を会したネットワークが関連している可能性がある。地名音読時は左右楔前部のみが選択的に賦活されていた。楔前部は解剖学的に頭頂葉側部や帯状回後部と密に連絡をしており、視空間情報を統合する領域であり、地名音読時に視空間的な表象が喚起されたと考えられる。漢字音読の際には共通した音読領域と、固有名詞文字は選択的な賦活領域があることが明らかとなった。失読症例における文字処理の特性について検討を進める予定である。

-海馬機能評価課題遂行時の事象関連電位の検討-

ヒトの海馬新生能を測定するとされる、海馬機能課題時の Lure 正答時の脳活動について fMRI と同時計測できる高密度脳波計を利用して 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) を解析した。健常人において①前年度までに明らかとなっている、1000ms 前後に認められる陰性波 (N1000) の潜時と Lure 正答率との関連について検討した。また、②各周波数帯域と Lure 正答率の相関について検討した。さらに胚細胞腫治療のため全脳室 IMRT を行った症例についても同様に解析を行った。

【方法】対象: fMRI 中に海馬機能課題を施行した健常人について EEG を同時に計測した①10 名 (平均年齢 19.7 ± 0.67)、②26 名 (平均年齢 26 ± 12)。EEG 解析前処理: MRI 計測に伴うグラディエントノイズと心拍動のノイズを除去し、ICA による眼球運動ノイズ除去を適用した。また、Bandpass は 0.5-40Hz を適用した。解析方法: 刺激提示前 100ms から 2000ms を分析区間として刺激ごとに加算平均を行い事象関連電位 (ERP)

を算出した。また、同分析区間について時間周波数解析を行った。さらに、時間周波数解析で得られたデータをもとに各周波数帯域の total power value を抽出した。抽出した周波数帯域は δ 波：0.5-3Hz, θ 波：4-7Hz, α 波：8-13Hz, β 波：14-40Hz とした。N1000 の特定方法：Lure 正答時の ERP を算出し、Reaction Time よりも前にある大きな陰性波で、 θ 波のピークと一致しているものを N1000 とした。解析手順①Lure 正答時に認められる N1000no 潜時を特定し、Lure 正答率と相関分析を行った。②分析区間-100ms~2000ms を 5 期 (Base line:-100ms~0ms, A 期：0ms~499ms, B 期：500ms~999ms, C 期：1000ms~1499ms, D 期：1500ms~2000ms) に分割し、各期の積分から求めた面積 S と修正 Lure との相関分析を行った。

【結果】①Lure 正答率(%)：60±21.66(最大値 81, 最小値 19), 修正 Lure (%)：50±19.89(最大値 72, 最小値 19), N1000 の潜時(ms)：平均 651.9±

213.05(最大値 957, 最小値 366), power (μV)：-48.83±33.52(最大値-13.12, 最小値-114)であった。Lure の正答率と power で相関分析を行った結果、有意な傾向が認められた ($p=0.0953$)。相関係数は 0.56 と Lure の正答率と N1000 の潜時に逆相関が認められる。Lure の得点が高ければ N1000 の潜時が早くなることが示唆された。②各期の積分から求めた面積 S と修正 Lure との相関分析を行った結果、有意な差は認められなかった。

【考察】今回の調査から、Lure の正答率が高ければ N1000 の潜時が早くなることが分かった。【症例】21 歳、胚細胞腫により入院、精査を行った方。放射線治療前(#1)の Lure 正答率 19%, N1000 の潜時は 1400ms であった。生検術、IMRT 全脳室照射、CARE 療法 5 コース施行後を行った。放射線治療後(#2)は Lure 正答率 31%に上昇し、N1000 の潜時は 600ms と放射線治療前より早くなった。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Altered Calcium Permeability of AMPA Receptor Drives NMDA Receptor Inhibition in the Hippocampus of Murine Obesity Models. Yasuyo Miyagi, Kyoko Fujiwara, Keigo Hikishima, Daisuke Utsumi, Chiaki Katagiri, Masahiko Nishimura, Hiroshi Takagi, Shogo Ishiuchi. Mol Neurobiol 59(8): 4902-4925, 2022.	(A)	○
OI22002:	Recovery from the damage of cranial radiation modulated by memantine, an NMDA receptor antagonist, combined with hyperbaric oxygen therapy. Yohei Hokama, Masahiko Nishimura, Ryoichi Usugi, Kyoko Fujiwara, Chiaki Katagiri, Hiroshi Takagi, Shogo Ishiuchi. Neuro Oncol 25(1): 108-122, 2022.	(A)	○
国際学会発表			
PI22001:	Shogo Ishiuchi. Impact of neurogenesis on human longevity and brain cancers. The 11 th International Society of Radiation Neurobiology. 2022. 3. 19.		
PI22002:	Chiaki Katagiri, Hiroshi Takagi, Shogo Ishiuchi. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygenation treatment in radiation injury. The 11th International Society of Radiation Neurobiology. 2022. 3. 19.		
国内学会発表			
PD22001:	石内勝吾: グリオーマと微小環境ネットワーク -AMPA 型グルタミン酸受容体の役割. 第40回日本脳腫瘍学会学術集会. 教育講演. 千葉県. 2022. 12. 5.		
PD22002:	菅原健一, 石内勝吾: 沖縄におけるびまん性神経膠腫の診断と治療. 第5回九州脳腫瘍セミナー. 一般演題. 沖縄県. 2022. 6. 26.		
PD22003:	外間洋平, 新崎盛敏, 小山玲奈, 友利壮志, 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: トラクトグラフィと術前画像シミュレーションを利用して, 延髄オリブと上位頸髄 C1 の 2 ヶ所の病変を一期的に摘出した家族性多発海綿状血管奇形の一例. 第141回日本脳神経外科学会九州支部会. 一般演題. 沖縄県. 2022. 6. 25.		
	外間洋平, 石内勝吾: メタバースと Molecular mapping. 第5回九州脳腫瘍研究会. 一般演題. 沖縄県. 2022. 6. 26.		
	長嶺英樹, 友利壮志, 小山玲奈, 新崎盛敏, 國仲倫史, 小林繁貴, 外間洋平, 菅原健一, 和田直樹, 大島孝一, 石内勝吾: 尿崩症を主訴に指摘された、鞍上部病変を伴うエルドハイムチェスター病の一例. 一般社団法人日本脳神経外科学会. ポスター. 神奈川県.		
	小林繁貴, 友利壮志, 國仲倫史, 長嶺英樹, 外間洋平, 菅原健一, 石内勝吾: 前額部皮下腫瘍で発症し、好酸球性肉芽腫との鑑別が困難だった ATLL の		

一例. 第 141 回日本脳神経外科学会九州支部会. 一般演題. 沖縄県. 2022. 6. 25.

西村正彦, 宮城安代, 高木博, 片桐千秋, 石内勝吾: ローヤルゼリーは高齢者の海馬扁桃体移行領域および歯状回における血中酸素レベル依存性シグナルを増強し、活動性の向上に寄与する. 第 6 回日本脳神経外科認知症学会学術総会. 一般演題. 秋田県. 2022. 6. 12.

西村正彦, 小山玲奈, 新崎盛敏, 國仲倫史, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 菅原健一, 石内勝吾: 前頭蓋底髄膜腫切除術後の視機能温存のための術中視神経モニタリングの有用性. 第 28 回日本脳神経モニタリング学会. 一般演題. 東京都. 2022. 8. 6.

宇杉竜一, 西村正彦, 石内勝吾: human connectome project multi-modal parcellation (HCPMMP) を用いた脳構造解析の臨床応用について. 第 5 回九州脳腫瘍研究会. 一般演題. 沖縄県. 2022. 6. 26.

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)

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

2. 強膜断層像に着目した黄斑疾患の病態解明(古泉英貴, 今永直也)

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

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

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

ジア人に多く、PSD の病態解明は急務と言える。

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

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

糖尿病黄斑浮腫(DME)は糖尿病網膜症に伴う黄斑部網膜の肥厚であり、視力予後不良となりえる主要な病因の一つである。DME に対する主な治療は抗 VEGF 療法であり、毛細血管瘤(MA)に対するレーザー光凝固は補助的な治療となっている。近年開発されたナビゲーション光凝固装置(Navilas 577s PRO)は、事前に眼底画像に各種画像検査所見をオーバーレイすることで、低エネルギーかつ最低限の照射回数での治療計画を立てることができるため、従来の光凝固よりも、より正確かつ低侵襲な治療が可能である。本研究では、DME の原因として網膜内層に存在する MA に注目し、非侵襲的に MA を検出可能な OCT angiography (OCTA) をオーバーレイ画像として使用することで、より低侵襲に DME を治療することを目的とする。

5. 光干渉断層計を用いた閉塞隅角緑内障の脈絡膜病変の探索(古泉英貴, 新垣淑邦, 力石洋平)

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

における差の有無等を検討する。

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

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

7. 人工知能による静的視野計による緑内障病型の鑑別診断法の開発(新垣淑邦, 力石洋平)

多施設共同研究。視野検査指標の新たな統計的解析により緑内障病型の差異として, 原発開放隅角緑内障と原発閉塞隅角緑内障の差異について報告した。現在病型間における視野障害の進行の相違について結果を投

稿中である。今後, 機械学習, 人工知能により両病型を静的視野計により鑑別する診断法を開発する計画である。

8. あたらしい緑内障手術手技の評価(新垣淑邦, 力石洋平)

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	古泉英貴: 黄斑部毛細血管拡張症. 眼科疾患最新の治療 2022-2024, 村上晶(編), 213, 南江堂, 東京, 2022.	B	
BD22002:	古泉英貴: 光干渉断層計 2) 後眼部 OCT(眼底 3 次元画像解析) ⑦網膜内嚢胞・網膜分離. 眼科検査ガイド 第 3 版, 飯田知弘, 近藤峰生, 中村誠, 山田昌和(編), 532-536, 文光堂, 東京, 2022.	B	
BD22003:	古泉英貴: 網膜疾患) 黄斑部毛細血管拡張症. 今日の眼疾患治療指針 第 4 版, 大路正人, 後藤浩, 山田昌和, 根岸一乃, 石川均, 相原一(編), 655-657, 医学書院, 東京, 2022.	B	
原著			
OI22001:	Tamashiro T, Tanaka K, Itagaki K, Nakayama M, Maruko I, Wakugawa S, Terao N, Onoe H, Wakatsuki Y, Ogasawara M, Sugano Y, Yamamoto A, Kataoka K, Izumi T, Kawai M, Mori R, Sekiryu T, Okada AA, Iida T, Koizumi H: Subfoveal choroidal thickness after brolocizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a short-term multicenter study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 260(6):1857-1865, 2022.	A	○

- OI22002: Izumi T, Koizumi H, Maruko I, Hasegawa T, Iida T: Optical Coherence Tomography Angiography Findings of Classic Choroidal Neovascularization in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina*, 42(1): 123-128, 2022. A ○
- OI22003: Tsujikawa A, Takahashi K, Obata R, Iida T, Yanagi Y, Koizumi H, Yamashita H, Shiraga F, Sakamoto T: Dry age-related macular degeneration in the Japanese population. *Jpn J Ophthalmol*, 66(1): 8-13, 2022. A ○
- OI22004: Hirooka K, Saito M, Yamashita Y, Hashimoto Y, Terao N, Koizumi H, Noda K, Ishida S: Imbalanced choroidal circulation in eyes with asymmetric dilated vortex vein. *Jpn J Ophthalmol*, 66(1): 14-18, 2022. A ○
- OI22005: Terao N, Imanaga N, Wakugawa S, Sawaguchi S, Tamashiro T, Yamauchi Y, Koizumi H: Ciliochoroidal effusion in central serous chorioretinopathy. *Retina*, 42(4): 730-737, 2022. A ○
- OI22006: Imanaga N, Terao N, Sawaguchi S, Tamashiro T, Wakugawa S, Yamauchi Y, Koizumi H: Clinical Factors Related to Loculation of Fluid in Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 235:197-203, 2022. A ○
- OI22007: Tanaka K, Koizumi H, Tamashiro T, Itagaki K, Nakayama M, Maruko I, Wakugawa S, Terao N, Onoe H, Wakatsuki Y, Kasai A, Ogasawara M, Shintake H, Sugano Y, Yamamoto A, Kataoka K, Hasegawa T, Izumi T, Kawai M, Maruko R, Sekiryu T, Okada AA, Iida T, Mori R: Short-term results for brolocizumab in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: a Japanese multicenter study. *Jpn J Ophthalmol*, 66(4): 379-385, 2022. A ○
- OI22008: Imanaga N, Koizumi H: Reply to “Comment on Clinical Factors Related to Loculation of Fluid in Central Serous Chorioretinopathy” *Am J Ophthalmol*, 241:295, 2022. A ○
- OI22009: Sawaguchi S, Terao N, Imanaga N, Wakugawa S, Tamashiro T, Yamauchi Y, Koizumi H: Scleral Thickness in Steroid-Induced Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Sci*. 2(2):100124, 2022. A ○
- OI22010: Chikaraishi Y, Sakai H, Yonahara M, Arakaki Y, Koizumi H: Evaluation of weakness of ciliary zonule in primary angle closure diseases using ultrasound biomicroscopy. *Ryukyu Medical Journal*, 41(1-4), 17-25, 2022. A ○
- OD22001: 根本蒼, 力石洋平, 新垣淑邦, 古泉英貴: 抗血管内皮増殖因子薬硝子体内注射直後の網膜内層複合体厚と網膜血管密度の変化. *眼科* 64 巻 6 号, 559-564, 2022. B ○
- OD22002: 力石洋平, 新垣淑邦, 古泉英貴: オミデネパグイソプロピル点眼液の有効性と安全性の 12 カ月成績. *あたらしい眼科* 39 巻 11 号, 1530-1533, 2022. B ○

RI22001:	Yamashiro K, Yanagi Y, Koizumi H, Matsumoto H, Cheung CMG, Gomi F, Iida T, Tsujikawa A: Relationship between Pachychoroid and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. J Clin Med, 11(15): 4614, 2022.	A	○
RD22001:	古泉英貴: マルチモーダルイメージングでひもとく網膜疾患. あたらしい眼科 39巻6号, 697-698, 2022.	B	×
RD22002:	島田宏之, 小野江元, 川村昭之, 池田恒彦, 古泉英貴, 岸章治: 手術相談室 症例呈示: Type 3 uveal effusion syndrome に対する治療. 眼科手術 35巻3号, 443-448, 2022.	B	×
RD22003:	古泉英貴: 治療法の再整理とアップデートのために 専門医による私の治療 中心性漿液性脈絡網膜症. 日本医事新報 5115号, 51, 2022.	B	×
RD22004:	古泉英貴: 眼科医の手引 中心性漿液性脈絡網膜症 病態の新しい考え方. 日本の眼科 93巻3号, 358-359, 2022.	B	×
RD22005:	古泉英貴: 眼疾患と慢性炎症 加齢黄斑変性の臨床知見. 別冊Bio Clinica: 慢性炎症と疾患. 11巻1号, 32-35, 2022.	B	×
RD22006:	澤口翔太, 古泉英貴: スリットランプ再考 スリットランプによる網膜硝子体の観察 硝子体観察にフォーカス. 眼科グラフィック 11巻4号, 402-407, 2022.	B	×
RD22007:	寺尾信宏, 古泉英貴: 眼底自発蛍光の導入と活用法 導入後の活用法 加齢黄斑変性. 眼科グラフィック 11巻5号, 583-593, 2022.	B	×
RD22008:	飯田知弘, 辻川明孝, 柳靖雄, 古泉英貴, 丸子一朗, 大音壮太郎, 坂本泰二: 黄斑部毛細血管拡張症2型診療ガイドライン(第1版). 日本眼科学会雑誌 126巻4号, 463-471, 2022.	B	○
RD22009:	湧川空子, 古泉英貴: 特集 抗 VEGF 薬の最新情報 ブロルシズマブ (ベオビュ) の特徴. 眼科 64巻10号, 923-930, 2022.	B	×
RD22010:	宮良安宣, 古泉英貴: 抗 VEGF 薬治療に必要な検査. あたらしい眼科 39巻臨増, 261-265, 2022.	B	×

国際学会発表

PI22001:	Koizumi H: Scleral Thickness in Steroid-induced Central Serous Chorioretinopathy. 45th Annual Macula Society Meeting, Berlin, Germany, 6/9/2022.
PI22002:	Koizumi H: Long-term perspectives of PCV under anti-VEGF therapy. The 22th EURETINA Congress, Invited Speaker, Hamburg, Germany, 9/4/2022.
PI22003:	Koizumi H: Ciliochoroidal Effusion in Central Serous Chorioretinopathy. The 15th Asia-Pacific Vitreo-retina Society (APVRS) Congress, Invited Symposium, Taipei, Taiwan, 11/18/2022.

国内学会発表

PD22001:	今永直也, 寺尾信宏, 澤口翔太, 玉城環, 山内遵秀, 古泉英貴: 一般講演 CSC/パキコロイド2 中心性漿液性脈絡網膜症の新規国際分類と強膜厚. 第126回日本眼科学会, 大阪, (2022. 4. 14)
PD22002:	古泉英貴: シンポジウム 教育セミナー10 専門医志向者トレーニングコー

- ス OCT 読影の基本. 第 126 回日本眼科学会, 大阪, (2022. 4. 16)
- PD22003: 山内遵秀: サブスペシャリティサウンダー06 Surgical retina の NEW テクノロジー 最新の硝子体手術デバイス. 第 126 回日本眼科学会, 大阪, (2022. 4. 17)
- PD22004: 力石洋平: アフタヌーンセミナー1 令和時代これからの眼内レンズ選択 私がレンティスコンフォート®を選ぶ理由 PAC disease とレンティスと私. 第 92 回九州眼科学会, 沖縄, (2022. 5. 27)
- PD22005: 眞榮平茉莉奈, 新垣淑邦, 力石洋平, 今永直也, 古泉英貴: 一般講演 第 38 回九州緑内障カンファレンス「KGC1」続発色素緑内障に対し眼内レンズ交換が奏功した 2 例. 第 92 回九州眼科学会, 沖縄, (2022. 5. 27)
- PD22006: 宮良安宣, 今永直也, 古泉英貴: 一般講演 感染症 ウォークインで眼科外来を受診した Invasive liver abscess syndrome の 1 例. 第 92 回九州眼科学会, 沖縄, (2022. 5. 27)
- PD22007: 新垣淑邦: ランチョンセミナー4 最前線! 次世代の緑内障スクリーニング 緑内障診療における OCT Triton の活用 臨床での有用性. 第 92 回九州眼科学会, 沖縄, (2022. 5. 28)
- PD22008: 今永直也: 九眼勤務医セミナー ちむどんどん!眼科勤務医ライフ 沖縄から世界へ. 第 92 回九州眼科学会, 沖縄, (2022. 5. 28)
- PD22009: 澤口翔太: アフタヌーンセミナー4 めんそーれ! 広角 OCT の世界へ いっぺー上等! キャノンの S1 広角 OCT でみる魅惑の世界. 第 92 回九州眼科学会, 沖縄, (2022. 5. 28)
- PD22010: 根本蒼, 力石洋平, 新垣淑邦, 古泉英貴: 一般講演 屈折・視機能 高次非球面眼内レンズの短期成績. 第 92 回九州眼科学会, 沖縄, (2022. 5. 28)
- PD22011: 古泉英貴: アフタヌーンセミナー1 眼科医には明日が見える 滲出型加齢黄斑変性の予後予測 病型, 形態からの予後予測について. 第 38 回日本眼循環学会, 富山, (2022. 7. 16)
- PD22012: 今永直也: ミニシンポジウム 2 眼循環から迫るパキコロイド関連疾患の病態解明. 第 38 回日本眼循環学会, 富山, (2022. 7. 17)
- PD22013: 宮良安宣, 今永直也, 大城綾乃, 古泉英貴: 一般講演 硝子体手術後の低眼圧により中心性漿液性脈絡網膜症を発症した 2 例. 第 38 回日本眼循環学会, 富山, (2022. 7. 17)
- PD22014: 富山亜季子, 寺尾信宏, 眞榮田美沙, 今永直也, 廣岡季里子, 橋本勇希, 齋藤理幸, 石田晋, 古泉英貴: 一般講演 片眼性中心性漿液性脈絡網膜症の発症眼・未発症僚眼の脈絡膜血流. 第 38 回日本眼循環学会, 富山, (2022. 7. 17)
- PD22015: 安次嶺僚哉, 力石洋平, 新垣淑邦, 古泉英貴: 一般講演 眼内レンズ囊外固定が原因と考えられた続発緑内障の 1 例. 第 33 回日本緑内障学会, 神奈川, (2022. 9. 17)

- PD22016: 石龍鉄樹, 飯田知弘, 角田和繁, 古泉英貴, 丸子一朗: インストラクションコース 眼底自発蛍光を使いこなす. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, (2022. 10. 13)
- PD22017: 小野江元, 板垣可奈子, 丸子一朗, 宮良安宣, 中山真紀子, 田中公二, 若月優, 小笠原雅, 向井亮, 和泉雄彦, 河合萌子, 丸子留佳, 長谷川泰司, 湧川空子, 寺尾信宏, 山本亜希子, 片岡恵子, 岡田アナベルあやめ, 古泉英貴, 飯田知弘, 石龍鉄樹, 森龍三郎: 一般講演 加齢黄斑変性 滲出型加齢黄斑変性に対するラニビズマブのバイオンミラー薬硝子体内注射の短期成績. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, (2022. 10. 14)
- PD22018: 前原央恵, 新垣淑邦, 今永直也, 古泉英貴: 学術展示 緑内障: その他手術 Irido-zonulo-hyaloid-vitreotomy と後部硝子体剥離作成を要した悪性緑内障の2例. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, オンデマンド配信(2022. 11. 1~11. 30)
- PD22019: 高田実乃梨, 永田竜朗, 古泉英貴, 近藤寛之: 学術展示 網膜硝子体手術 嚢胞様腔内フィブリノーゲン塊摘出術が奏功した黄斑部毛細血管拡張症 1型. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, オンデマンド配信(2022. 11. 1~11. 30)
- PD22020: 森真希子, 今永直也, 山内遵秀, 古泉英貴: 学術展示 網脈絡膜症例 眼内レンズ強膜内固定術後に網膜外層障害を生じた2例. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, オンデマンド配信(2022. 11. 1~11. 30)
- PD22021: 照屋快斗, 今永直也, 大城綾乃, 古泉英貴: 学術展示 網脈絡膜症例 COVID-19 ワクチン接種後に発症した IRVAN 症候群の1例. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, オンデマンド配信(2022. 11. 1~11. 30)
- PD22022: 片岡恵子, 向井亮, 湧川空子, 田中公二, 丸子一朗, 中山真紀子, 山本亜希子, 板垣可奈子, 小笠原雅, 本庄純一郎, 寺尾信宏, 宮良安宣, 小野江元, 若月優, 和泉雄彦, 河合萌子, 丸子留佳, 長谷川泰司, 森降三郎, 古泉英貴, 石龍鉄樹, 飯田知弘, 岡田アナベルあやめ: 一般講演 加齢黄斑変性 2 aflibercept から faricimab への切り替えによる短期的効果. 第61回日本網膜硝子体学会, 大阪, (2022. 12. 2)
- PD22023: 澤口翔太, 寺尾信宏, 今永直也, 山内遵秀, 堀江寿雲, 古泉英貴: 一般講演 CSC・pachychoroid 関連疾患 中心性漿液性脈絡網膜症に対する光線力学的療法後12か月間の広角脈絡膜厚変化. 第61回日本網膜硝子体学会, 大阪, (2022. 12. 3)
- PD22024: 新崎遥, 湧川空子, 今永直也, 古泉英貴: 学術展示 マルチモーダルイメージングで観察できた foveal tuft の1例. 第61回日本網膜硝子体学会, 大阪, (2022. 12. 3)
- PD22025: 今永直也, 宮里智子, 前原央恵, 澤口翔太, 湧川空子, 大城綾乃, 大庭千明, 吉田朝秀, 古泉英貴: 一般講演 病的近視・その他 未熟児網膜症に対するラニビズマブ治療後再燃の関連因子. 第61回日本網膜硝子体学会総会, 大阪, (2022. 12. 4)

その他の刊行物

- MD22001: 寺尾信宏, 今永直也, 湧川空子, 澤口翔太, 玉城環, 山内遵秀, 古泉英貴: B X
中心性漿液性脈絡網膜症における ciliochoroidal effusion. 日本眼科学会
雑誌, 外国誌要覧, 126 卷 9 号, 777, 2022.

A. 研究課題の概要

小児腎臓病分野

1. 腎炎・ネフローゼ症候群に対する臨床治療研究 (中西浩一, 島袋渡)

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

2. 遺伝性, 先天性腎疾患に関する研究 (中西浩一, 島袋渡)

1) アルポート症候群に関する研究

IV型コラーゲン 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, 島袋渡)

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

小児免疫・リウマチ・膠原病分野

1. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤の有効性(金城紀子, 浜田和弥)

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

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

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

3. 自己炎症性疾患の病態解明(金城紀子, 浜田和弥)

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

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携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担当医に参加し検討し新しい疾患の確立と治療の手がかりを目指す。

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

フマラーゼ欠損症(OMIM: 252011)は、フマル酸をリンゴ酸に変換する TCA 回路の主要構成酵素であるフマラーゼの遺伝的欠損に基づく先天代謝異常症である。脳

奇形、精神運動発達遅滞、けいれんなどの重篤な中枢神経症状と、フマル酸の尿中排泄増加を特徴とする。世界で 46 例が報告されているのみの、非常に希な疾患である。本症に対する有効な治療は確立されておらず、ほとんどの症例が生後数年以内に死亡するか、生存したとしても重度の精神運動発達遅滞を呈する予後不良な疾患である。フマラーゼ欠損症に対してアスパラギン酸を補充することで TCA 回路の機能を回復し、電子伝達系における ATP 産生を促しフマラーゼ欠損症の予後を改善する可能性がある。ヒト心臓細胞を利用したミトコンドリアモデルにてフマラーゼ欠損症に対してアスパラギン酸を投与し ATP 産生の増加を認めた報告がある。(Anthony C Smithら, 2011) 治療法がなく予後不良な本疾患に対して有効性の検討を行う。

周産母子センター分野

1. 新生児重症呼吸循環不全症例の予後の改善をめざした集学的治療戦略の検討

(吉田朝秀、呉屋英樹、津嘉山真弓)

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

2. 未熟児の子宮外発育遅延(EUGR)を回避するための治療戦略の検討

(吉田朝秀、呉屋英樹、津嘉山真弓)

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

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

3. 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。

4. 早産児における制御性T細胞とビタミンCとの関連性の検討

(津嘉山真弓、呉屋英樹、吉田朝秀、浜田聡、中西浩一)

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

小児血液腫瘍分野

1. 慢性GVHD病態における自己応答性T細胞の解析

(浜田聡)

造血細胞移植後合併症である慢性GVHDは再発・生存率と生活の質に関わる重要な晩期合併症であり、多臓器におよぶ多彩な自己免疫疾患に類似した臨床像を呈する。移植後の免疫再構築におけるT細胞の回復遅延は感染症及び原疾患の再発に関与することが知られ

ている。また近年、T細胞サブセットにおける制御性T細胞と通常T細胞バランス不均衡が慢性GVHD発症に関与することが成人移植症例にて報告されている。このT細胞の不均衡に関与する因子として移植後リンパ球減少期において胸腺分化の障害(移植前処置やGVHDによるもの)によるnaïve T細胞より分化する制御性T細胞の減少と自己応答性の成熟T細胞がhomeostatic proliferationによる増加することが考えられる。またウイルス感染や加齢によって生じるリンパ球減少は、自己免疫の素因をもった個体において自己免疫発症の危険性を内在するとともに、制御性T細胞による制御機構の存在が報告されている。これらのT細胞サブセットは増殖機構に相違があり、制御性T細胞はIL-2により、また自己応答性T細胞はIL-7による。そこでIL-2阻害剤である免疫抑制剤の介入が病態発症に寄与している可能性がある。本研究は胸腺機能低下の影響がすくない小児例を対象に移植後リンパ球減少期における自己応答性T細胞と制御性T細胞の動態を前方視的に解析し、慢性GVHD発症への関与を明らかにする。

2. 小児造血細胞移植後早期におけるCD4陽性リンパ球数と移植成績との関連(後方視的研究)

(浜田聡)

同種造血細胞移植は難治性血液悪性腫瘍および骨髄不全症に対する根治療法である。しかしながら移植関連合併症による死亡率は10-20%と高値であり、その克服は移植成績を向上するための重要な課題である。移植関連合併症としての急性および慢性GVHDに対する治療としての免疫抑制剤の強化は重症感染症を引き起こし重篤な転帰となる。適切なドナー免疫細胞の回復の遅延は重症GVHD発症に関与する。ドナー免疫細胞の回復の指標としてCD4陽性リンパ球数が重症GVHDおよび非再発死亡率への関与が成人造血細胞移植症例において報告されている。

小児造血細胞移植後におけるCD4陽性リンパ球回復と移植関連合併症との関連における報告はない。そこで当科にて同種造血細胞移植が実施された小児100例を対象に後方視的カルテレビューを行い関連を明らかにする。

2. 造血細胞移植前における栄養指標(nutritional risk index)と移植後合併症との関連(後方視的研究)

(浜田聡)

同種造血細胞移植は難治性血液悪性腫瘍および骨髄不全症に対する根治療法である。しかしながら移植関連合併症による死亡率は10-20%と高値であり、その克服は移植成績を向上するための重要な課題である。造血細胞移植患者は前処置による消化管毒性による経口摂取制限や腸管からの吸収障害を来し、異化が亢進することによる低栄養となり感染症や臓器障害などの合併症を招く。成人症例において移植前の栄養指標の低値は移植後合併症の増加および移植成績の悪化を引き起こすことが報告されている¹。

小児造血細胞移植後における移植前栄養指標と移植後合併症の関連における報告はない。そこで当科にて同種造血細胞移植が実施された小児100例を対象に後方視的カルテレビューを行い関連を明らかにする。

3. IRAK4 欠損症の早期診断体制の構築に関する研究

(浜田聡、大城登喜子、喜友名しのぶ)

先天性免疫不全症の一つである、IRAK4 欠損症は獲得免疫が未熟である乳幼児期に、肺炎球菌などによる侵襲性感染症を起こしやすく、早期から適切な治療をしているにもかかわらず急速に進行し約半数が死亡する。国内に10家系程度が報告されており、そのうち5家系は沖縄県内に認められることが報告されている。IRAK4 欠損症は新生児期に臍帯脱落遅延を認める例が多く、よって臍帯脱落遅延者を対象にフロサイトメトリー法を用いた迅速スクリーニングを行うことにより早期診断を行うことで、肺炎球菌に対する予防抗菌薬投与などの介入により救命することを目的とする。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	中西浩一. 小児腎臓病学, Alport 症候群の小児に対するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は有効か?, (編集) 金子一成, 小児科診療 Controversy, 中外医学社, 東京, pp336-340, 分担執筆, 2022.	(B)	
BD22002:	中西浩一. VI 先天性・遺伝性腎疾患 遺伝性疾患 Alport 症候, (編集) 柏原直樹, 別冊 日本臨牀 領域別症候群シリーズ No. 23 腎臓症候群 (第3版) —その他の腎臓疾患を含めて— II, 日本臨牀社, 東京, pp5-9, 分担執筆, 2022.	(B)	
BD22003:	知念安紹. II. 先天代謝異常-22 ムコ多糖症 小児内科 vol.54 増刊号 pp154-160, 2022.	(B)	
原著			
OI22001:	Shimabukuro W, Hamada S, Oshiro T, Nakada S, Hyakuna N, Nakanishi K. High serum cystatin C levels in juvenile myelomonocytic leukemia patients without abnormal kidney function. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2022. Jul;37(7): 1687-1691. doi: 10. 1007/s00467-021-05418-9. PMID: 35059855	(A)	○
OI22002:	Aoto Y, Ninchoji T, Kaito H, Shima Y, Fujimura J, Kamiyoshi N, Ishimori S, Nakanishi K, Minamikawa S, Ishiko S, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Nagai S, Kondo A, Inaguma Y, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K, Nozu K. Efficacy of combination therapy for childhood complicated focal IgA nephropathy. <i>Clin Exp Nephrol.</i> 2022 Jun;26(6):561-570. doi: 10. 1007/s10157-022-02190-4. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35138499	(A)	○
OI22003:	Chinen Y, Nakamura S, Yanagi K, Kaneshi T, Goya H, Yoshida T, Satou K, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. Additional findings of tibial dysplasia in a male with orofacioidigital syndrome type XVI. <i>Hum Genome Var.</i> 2022. Mar. 31;9(1):9. doi:10. 1038/s41439-022-00187-9. PMID: 35361766 Free PMC article.	(A)	○
OI22004:	Miyamoto S, Ntege EH, Chinen Y, Goto T, Shirakawa J, Goto S, Kawano T, Shimizu Y, Nakanishi K, Nakamura H. An unusual case of oral surgical management in a patient with isovaleric acidemia and schizophrenia: A case report. <i>Biomed Rep.</i> 2022 Jun 7;17(2):64. doi: 10. 3892/br. 2022. 1547. eCollection 2022 Aug. PMID: 35815189 Free PMC article	(A)	○
OI22005:	Yoshino M, Shimabukuro W, Takeichi M, Omura J, Yokota C, Yamamoto J, Nakanishi K, Morisada N, Nozu K, Iijima K, Takahashi Y. A case of Potter sequence with WT1 mutation. <i>CEN Case Rep.</i> 2022 Oct 13. doi: 10. 1007/s13730-022-00742-x. Online ahead of print. PMID: 36227513 Free article.	(A)	○
OI22006:	Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, Wetzels J, Alhasan K, Banerjee S, Bhimma R, Bonilla-Felix M, Cano F, Christian M, Hahn D, Kang HG, Nakanishi K, Safouh H, Trachtman H, Xu H, Cook W, Vivarelli M, Haffner D. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. <i>International Pediatric Nephrology Association. Pediatr Nephrol.</i> 2022 Oct 21:1-43. doi: 10. 1007/s00467-022-05739-3. Online ahead of print. PMID: 36269406 Free PMC article. Review.	(A)	○

- OI22007: Ishiko S, Morisada N, Kondo A, Nagai S, Aoto Y, Okada E, Rossanti R, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ninchoji T, Kaito H, Hamada R, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Iijima K, Nozu Kandai. Clinical features of autosomal recessive polycystic kidney disease in the Japanese population and analysis of splicing in *PKHD1* gene for determination of phenotypes. *Clin Exp Nephrol.* 2022; 26(2): 140-153. Published online 2021 Sep 18. doi: 10. 1007/s10157-021-02135-3. PMID: PMC877036 (A) ○
- OI22008: Okubo M, Noguchi S, Awaya T, Hosokawa M, Tsukui N, Ogawa M, Hayashi S, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Takahashi Y, Fukuyama T, Funato M, Hosokawa Y, Kinoshita S, Matsumura T, Nakamura S, Oshiro A, Terashima H, Nagasawa T, Sato T, Shimada Y, Tokita Y, Hagiwara M, Ogata K, Nishino I. RNA-seq analysis, targeted long-read sequencing and in silico prediction to unravel pathogenic intronic events and complicated splicing abnormalities in dystrophinopathy. *Hum Genet.* 2022 Sep 1. doi: 10.1007/s00439-022-02485-2. Epub ahead of print. PMID: 36048237. (A) ○
- OI22009: Sakihara T, Yasuki D, Otsuji K, Arakaki Y, Hamada K, Sugiura S, Ito K. Effects of delivery mode and labor duration on the development of food sensitization in infancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 Aug;129(2):212-219. (A) ○
- OI220010: Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, Hamada K, Sugiura S, Ito K. Early Discontinuation of Cow's Milk Protein Ingestion Is Associated with the Development of Cow's Milk Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Jan;10(1):172-179. (A) ○
- OI220011: Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, Hamada K, Sugiura S, Ito K. Effects of regular soy formula intake between 1 and 2 months of age on food sensitization in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022 Dec;33(12):e13898. (A) ○
- OI220012: Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kumura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, IRUD Consortium;Ando Y,,Chinen Y,,Yamamoto K, Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. *J Hum Genet.* 2022 Sep;67(9):505-513. (A) ○
- OD22001: 知念安紹、仲村貞郎、名嘉山賀子、吉田朝秀、高山良野、原 圭一、但馬剛、柳久美子、要匡、中西浩一：沖縄県の新生児タンデムマススクリーニング開始前後の脂肪酸代謝異常症、日本マススクリーニング学会誌 第32巻(3号) 301-307、2022. (B) ○
- OD22002: 知念安紹、中西浩一：新生児マススクリーニング対象疾患拡充に向けて～新規の新生児スクリーニング検査(ライソゾーム病、脊髄性筋萎縮症、重症複合免疫不全症)体制のご支援について～沖縄小児科医会会報 40号 34-41、2022. (B)

症例報告

- CI22001: Oki Y, Yoshida T, Yogi A, Kurokawa S, Goya H, Tsukayama M, Nakamura S, Mekaru K, Nakanishi K. A Neonatal Case of Mild Encephalopathy/Encephalitis with a Reversible Splenic Lesion. *Child* (A) ○

- Neurology Open*. 2022; 9. doi:[10.1177/2329048X221111716](https://doi.org/10.1177/2329048X221111716)
- CI22002: Chinen Y, Nakamura S, Yanagi, K, Kaneshi T, Goya H, Yoshida T, Nakanishi K. Additional findings of tibial dysplasia in a male with orofaciogigital syndrome type XVI. *Hum Genome Var* 9, 9 (2022) (A) ○
- CI22003: Abe H, Hamada S, Sakiyama H, Oshiro T, Kato M, Yagi T, Matsuda T, Higa T, Hyakuna N, Nakanishi K. Myeloid sarcoma concurrent with de novo KMT2A gene-rearranged infantile acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Apr;69(4):e29573. doi: 10.1002/pbc.29573. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044058. (A) ○
- CI22003: Sakiyama H, Hamada S, Oshiro T, Hyakuna N, Kuda M, Hishiki T, Aoyama H, Kuroda N, Yorita K, Wada N, Yoshioka T, Koga Y, Nakanishi K. Juxtaglomerular cell tumor with pulmonary metastases: A case report and review of the literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Dec 2:e30068. doi: 10.1002/pbc.30068. Epub ahead of print. PMID: 36458675. (A) ○
- CI22004: Miyamoto S, Ntege EH, Chinen Y, Goto T, Shirakawa J, Goto S, Kawano T, Shimizu Y, Nakanishi K, Nakamura H. An unusual case of oral surgical management in a patient with isovaleric acidemia and schizophrenia: A case report. *BioMedical Reports* 17: 64, 2022. (A) ○

総説

- RD22001: 中西浩一. 特集 知っておくべき周産期・新生児領域の遺伝学的検査を展望する 各論 遺伝性腎疾患, 周産期医学, 52 (5) :747-750. 2022. (B)
- RD22002: 中西浩一. 良性家族性血尿 (菲薄基底膜病), 週刊日本医事新報【特集】CKDにおける骨粗鬆症治療薬の使い方, N05121:43-44, 2022. (B)
- RD22003: 中西浩一. 特集 IgA 腎症—最新の知見 【治療】小児の治療, 腎と透析, 92 (6) :1063-1067. 2022. (B)
- RD22004: 中西浩一. 特集 多発性嚢胞腎 常染色体潜性多発性嚢胞腎の基礎と臨床—up date. 医学と薬学, 79 (7) :927-934. 2022. 6. 27 (B)
- RD22005: 中西浩一. 特集 小児の腎疾患を見つめなおす—基礎と臨床 4 3歳児検尿・学校検尿と小児慢性腎疾患診療, 小児科, 63 (6) :603-610. 2022. (B)
- RD22006: 中西浩一. 腎疾患, 小児内科 特集 成人患者における小児期発症慢性疾患, 54 (9) :1476-1478, 2022. (B)
- RD22007: 中西浩一. 特集 嚢胞腎【嚢胞性腎疾患の病態・疫学】ARPKD の病因と病態, 腎と透析, 93 (4) :489-492. 2022. (B)
- RD22008: 知念安紹. 特集 知っておくべき周産期・新生児領域の遺伝学的検査を展望する. 各論 循環器疾患—Williams 症候群, 22q11.2 欠失症候群, Alagille 症候群 周産期医学 52 (5) : 729-733, 2022. (B)

国際学会発表

- PI22001: Shimabukuro W, Kinjo N, Nakada S, Hamada S, Hamada K, Toyama M, Shimada K, Nakayama N, Nakamura S, Kaneshi T, Chinen Y, Nakanishi K. Peripheral blood CD19⁺CD27⁺CD38⁺ cells in childhood-onset collagen diseases with kidney involvement. 19th IPNA Congress September 7-11. 2022 Calgary Canada(hybrid)
- PI22002: Shimabukuro W, Chinen Y, Yanagi K, Kaname T, Nakada S, Nakayama N, Nakamura S, Hamada K, Kaneshi T, Kinjo N, Nakanishi K. A case of hypoplastic kidneys, ocular coloboma and optic atrophy with de novo mutations in both *PAX2* and *OPAI* genes. 19th IPNA Congress September 7-11. 2022 Calgary Canada(hybrid)
- PI22003: Shima Y, Shimabukuro W, Mukaiyama H, Tanaka Y, Morisada N, Nozu K, Iijima K, Nakanishi K. Long-term clinical features of mild case with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) diagnosed

国内学会発表

- PD22001: 中西浩一:小児 IgA 腎症のエビデンスに基づく治療と最近の知見. 第 28 回山口腎臓病研究会. 山口. 3. 2022.
- PD22002: 池村絢, 久田正昭, 馬場徳朗, 高槻光寿, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 津嘉山真弓, 黒川慎吾, 島田浩平, 渡慶次綾香, 中西浩一. 当院における出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療成績. 第 103 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 3. 2022.
- PD22003: 吉田朝秀, 呉屋英樹, 津嘉山真弓, 黒川慎吾, 島田浩平, 渡慶次綾香, 中西浩一, 久田正昭, 馬場徳朗. 先天性横隔膜ヘルニアの急性期管理と脳 MRI 画像～気管内挿管期間と城所スコア (GBAS) の関連解析～. 第 103 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 3. 2022.
- PD22004: 米須仁美, 浜田聡, 喜友名しのぶ, 大城登喜子, 百名伸之, 中西浩一. 小児造血幹細胞移植前の栄養指標と臨床的予後との関連. 第 103 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 3. 2022.
- PD22005: 大井歩夢, 浜田聡, 喜友名しのぶ, 大城登喜子, 百名伸之, 中西浩一. 小児造血幹細胞移植後早期 CD4 陽性リンパ球回復と臨床的予後との関連. 第 103 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 3. 2022.
- PD22006: 浜田和弥, 仲田昌吾, 島袋渡, 知念安紹, 金城紀子, 中西浩一, 呉屋英樹. 新生児のみ乳児用調整乳を摂取し、再開時にアナフィラキシーを発症した 2 乳児例. 第 103 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 3. 2022.
- PD22007: 當山真紀, 名嘉山賀子, 仲田昌吾, 島袋渡, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一, 知念純, 吉野佳祐. 高度肥満、皮膚線条を契機に診断に至った自閉スペクトラム症の 1 男児例. 第 103 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 3. 2022.
- PD22008: 仲田昌吾, 金城紀子, 浜田和弥, 島袋渡, 中西浩一, 安木大地, 持田壘. マクロファージ活性化症候群を合併した全身型若年性特発性関節炎の 2 例. 第 103 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 3. 2022.
- PD22009: 渡慶次綾香, 島袋渡, 仲田昌吾, 浜田和弥, 津嘉山真弓, 呉屋英樹, 金城紀子, 飯田展弘, 仲宗根一彦, 吉田朝秀, 中西浩一. 経母乳感染が考えられた遅発型 B 群溶連菌感染症の兄弟例. 第 125 回日本小児科学会学術集会. 福島 (ハイブリッド). 4. 2022.
- PD22010: 中西浩一:私と小児腎臓病学—エビデンスとプラクティスの調和を目指して—. 第 57 回日本小児腎臓病学会. 沖縄. 5. 2022.
- PD22011: 野津寛大, 三浦健一郎, 中西浩一, 西山慶, 井藤奈央子, 三上直朗, 田中一樹, 奥田雄介:小児腎臓病におけるレジストリー～世界の現状と我が国の展望～アルポート症候群. 第 57 回日本小児腎臓病学会. 沖縄. 5. 2022.
- PD22012: 島友子, 中西浩一, 吉川徳茂:臨床試験とガイドライン～これまでの成果と今後の課題～IgA 腎症. 第 57 回日本小児腎臓病学会. 沖縄. 5. 2022.

- PD22013: 佐藤舞, 島袋渡, 三浦健一郎, 中西浩一, 武藤智:多発性嚢胞腎 up to date 常染色体劣性多発性嚢胞腎のレジストリの構築. 第 57 回日本小児腎臓病学会. 沖縄. 5. 2022.
- PD22014: 寺野千香子, 濱田陸, 中西浩一, 石倉健司. 小児重症紫斑病性腎炎二次調査研究—紫斑病性腎炎発症時年齢と腎生検までの期間は腎予後予測因子である—. 第 57 回日本小児腎臓病学会. 沖縄. 5. 2022.
- PD22015: 金城紀子, 島袋渡, 仲田昌吾, 浜田和弥, 中西浩一. ループス腎炎における MMF の効果. 第 57 回日本小児腎臓病学会. 沖縄. 5. 2022.
- PD22016: 島袋渡, 金城紀子, 仲田昌吾, 浜田聡, 浜田和弥, 當山真紀, 島田浩平, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 兼次拓也, 知念安紹, 中西浩一. 小児期発症膠原病の末梢血における CD38 陽性細胞の検討. 第 57 回日本小児腎臓病学会. 沖縄. 5. 2022.
- PD22017: 宇田川智宏, 藤丸拓也, 田中征治, 澤井俊宏, 北山浩嗣, 佐古まゆみ, 中西浩一, 伊藤秀一. 慢性腎臓病患者におけるカルシウム受容体作動薬の使用実態アンケート調査結果:小児腎臓病学会薬事委員会報告. 第 57 回日本小児腎臓病学会. 沖縄. 5. 2022.
- PD22018: 仲田昌吾, 金城紀子, 島袋渡, 浜田和弥, 谷地森隆二, 利根川尚也, 宮里智子, 中西浩一. 尿細管間質性腎炎を合併した小児期発症サルコイドーシスの 1 例. 第 57 回日本小児腎臓病学会. 沖縄. 5. 2022.
- PD22019: 島友子, 向山弘展, 田中侑, 島袋渡, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠, 中西浩一. 遺伝性嚢胞性腎疾患の多様性. 第 57 回日本小児腎臓病学会. 沖縄. 5. 2022.
- PD22020: 仲村貞郎, 知念安紹, 津嘉山真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 成富研二, 中西浩一. Infantile spasms を発症した Ehlers-Danlos syndrome の一例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会. 群馬. 5. 2022.
- PD22021: 亜熱帯沖縄の RSV 流行状況とシナジスの投与指針. 吉田朝秀. 第 87 回沖縄新生児研究会. 6. 那覇市. 2022.
- PD22022: 島袋渡, 金城紀子, 仲田昌吾, 中西浩一. ミコフェノール酸モフェチルで治療した小児期発症ループス腎炎の長期予後. 第 65 回日本腎臓学会学術集会神戸 (ハイブリッド). 6. 2022.
- PD22023: 島袋渡, 知念安紹, 今永直也, 柳久美子, 要匡, 仲田昌吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 中西浩一. *PAX2* および *OPAI* に新規変異を認めた両側低形成腎・眼球コロボーマおよび視神経萎縮症の一例 第 30 回発達腎研究会. 埼玉 (WEB). 8. 2022.
- PD22024: 島友子, 向山弘展, 田中侑, 島袋渡, 中西浩一. 常染色体潜性多発嚢胞腎との鑑別を必要とした Bardet-Biedle 症候群の一例. 第 30 回発達腎研究会. 埼玉 (WEB). 8. 2022.
- PD22025: 赤嶺智基, 島袋渡, 仲田昌吾, 池宮城秀一, 浜田和弥, 金城紀子, 中西浩一. 無症候性肺塞栓症を合併した小児特発性ネフローゼ症候群の 1 例. 第 35 回九州小児ネフロロジー研究会. 久留米 (ハイブリッド). 8. 2022

- PD22026: 呉屋英樹, 吉田朝秀, 小谷実華子, 島田浩平, 中西浩一, 馬場徳朗, 久田正昭. 根治術後に乳糜胸を発症した先天性横隔膜ヘルニア (CDH) の 2 症例について. 第 104 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 9. 2022.
- PD22027: 赤嶺智基, 島袋渡, 仲田昌吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一, 池宮城秀一. 無症候性肺寒栓症を合併した小児特発性ネフローゼ症候群の 1 例. 第 104 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 9. 2022.
- PD22028: 嘉数浩二, 名嘉山賀子, 當山真紀, 赤嶺智基, 仲村貞郎, 兼次拓也, 仲田昌吾, 島袋渡, 浜田和弥, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一. 新生児タンデムマスキリーニング陽性で精査によりテトラヒドロビオプテリン (BH4) 欠損症と判明した一例. 第 104 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 9. 2022.
- PD22029: 島袋渡, 知念安紹, 今永直也, 柳久美子, 要匡, 仲田昌吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 中西浩一. *PAX2* および *OPAI* に新規変異を認めた両側低形成腎・眼球コロボーマおよび視神経萎縮症の一例. 第 52 回日本腎臓学会西部学術大会. 熊本. 11. 2022.
- PD22030: 浜田和弥, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 中西浩一. 琉球大学病院 NICU で診療を行った早産児における食物アレルギーの検討. 第 59 回日本小児アレルギー学会学術集会. 沖縄 (ハイブリット). 11. 2022
- PD22031: 浜田和弥. 第 3 回沖縄小児アレルギー研究会学術集会教育講演: こどものアレルギー疾患と共生する細菌の関わり. 沖縄 (ハイブリット). 11. 2022
- PD22032: 仲田昌吾, 島袋渡, 當山真紀, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一. 21 トリソミーに高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎石灰化、腎機能障害を合併した ABCD 症候群の 1 例. 第 43 回日本小児腎不全学会学術集会. 東京. 12. 2022.
- PD22033: 浜田聡, 大城登喜子, 喜友名しのぶ, 知念安紹, 中西浩一, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 島袋美起子, 上原朋子. 沖縄県における IRAKA4 欠損症の早期迅速診断スクリーニングの現況. 第 105 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 12. 2022.
- PD22034: 知念純, 吉田朝秀, 中西浩一, 神谷武志, 大久保潤一, 中村清清哉, 垣花学. 学童期男児に対する心理的アプローチで軽快した慢性疼痛症 (アロディニア) の 1 例. 第 105 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 12. 2022.
- PD22035: 吉田朝秀. 亜熱帯沖縄の RSV 流行状況とシナジスの投与指針. 第 87 回沖縄新生児研究会. 6. 那覇市. 2022.
- PD22036: 吉田朝秀. 琉球大学病院周産母子センター 新生児集中治療のあゆみと未来～さらなる予後改善への取り組み～. 第 191 回琉球医学会例会. 西原町. 2022.
- PD22037: 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 黒川慎吾, 大城登喜子, 浜田聡, 百名伸之, 中西浩一. 4 年間の酵素補充療法後に骨髄移植を行った MPSIVA 症例の 3 年間経過. 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会. 熊本市. 11. 2022.
- PD22038: 知念安紹, 仲村貞郎, 柳久美子, 要匡, 成富研二, 中西浩一. *PTEN* 遺伝子関

連 Macrocephaly/autism syndrome の 2 症例. 第 67 回日本人類遺伝学会学術集会. 横浜市. 12. 2022.

PD22039: 島袋渡. 膠原病と間質性病変～忘れてはいけない間質性腎炎～. 第 57 回日本小児腎臓病学会. 沖縄. 5. 2022.

PD22040: 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 大城達男, 前田康博, 高山良野, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一. 第 49 回 日本マスキリーニング学会学術集会. 大阪市. 8. 2022.

その他の刊行物

MD22001: 中西浩一. 〈巻頭言〉刊行によせて, 小児の検尿マニュアル 改訂第 2 版 — 検尿に関わるすべての人のために —, 日本小児腎臓病学会, vi, 2022. 4. 21.

B

○

A. 研究課題の概要

1. 喉頭乳頭腫形成機構の解明(池上太郎, 喜瀬乗基, 鈴木幹男)

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

が発現する細胞の核内でウイルス粒子(子ウイルス)が作られていることが明らかとなった(Yamada et al., submitted)。以上から, 喉頭乳頭腫において E4 タンパク質が子ウイルスの放出に関与することが示唆された。現在, E4, E5a, E5b の機能解析を行っている。

本研究は基盤(C)の研究助成を受け実施中である。

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

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

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

IP の悪性転化にはヒト乳頭腫ウイルス(以下 HPV)の感染が示唆されている。中咽頭癌の一部は HPV 関連癌とされ, 中咽頭癌における HPV 感染のサロゲートマーカーである p16 を IP で検討したが, IP では p16 が HPV 感染と関係なく高発現しており, IP では p16 は HPV 感染のサロゲートマーカーにならないことがわかった。p16 は前癌病変において癌抑制の一つとされる cellular senescence(細胞老化)のマーカーでもあり, IP は悪性

転化する腫瘍であり、IP での p16 発現が cellular senescence の誘導によるものとも考えられ、IP における p16 発現は cellular senescence と HPV 感染によるものが混在していることが予測された。cellular senescence では p21 と senescence-associated beta-galactosidase (SA β -gal) の発現も重要で、IP を cellular senescence の観点からも検討することにより、IP の悪性化機序の解明、バイオマーカーの推定をしていく。また悪性化に EGFR の変異が関与することが研究中に明らかになり、次世代シーケンサを用いた解析につなげる予定である。

本研究の申請により H31 年度科学研究費補助金（基盤 C）を獲得している。

3. 頭頸部癌におけるリキッドバイオプシーの臨床応用(平川仁, 池上太郎, 鈴木幹男)

【背景】Liquid biopsy は血液や唾液などの体液からこのような循環癌細胞 (circulating tumor cells; CTCs), 循環癌細胞由来 DNA (circulating tumor DNA; ctDNA), エクソソーム (micorRNA など) などの分子生物学的情報を抽出する技術であり、症例に応じた癌治療を行える利点がある。癌細胞は血流, リンパ流に乗って遠隔転移し, 上皮間葉転換することにより遠隔転移が成立しやすくなる。また宿主免疫や治療から逃れるため, 分子プロファイルを変えている。近年癌研究分野で急速に進歩しているが, 頭頸部領域ではまだ報告が少なく, その有用性は確立されていない。

【方法】口腔, 上, 中, 下咽頭, 喉頭扁平上皮癌, ステージ III, IV 例を対象とする。いずれも临床上必要な採血スケジュールのタイミングに合わせて実施する。

ctDNA は TaqMan プローブ法を用いてゲノムコピー数を測定する。指標ゲノム変異を真の腫瘍ゲノム変異として血液から採取した ctDNA の結果を比較する。Pilot study で HPV16 DNA を本方法で検出できることを確認した。さらに高感度の droplet digital PCR (Bio-Rad) を用いて検出条件を検討中である。

【結果】現時点で 211 検体を採取し DNA 抽出を行っている。下咽頭癌 83 例, 中咽頭癌 41 例, 喉頭癌 12 例, 口腔癌 54 例, 上顎癌 12 例, 眼瞼扁平上皮癌 1 例, 甲状腺癌 4 例, 原発不明癌 4 例に対し血漿 DNA を抽出できるこ

とを確認した。引き続き検体を集積していく。

【今後の展望】ctDNA は腫瘍由来ゲノム情報を含むため, 癌の予後予測, 微小残存癌測定による再発リスク判定, 分子標的薬を含めた薬物療法の効果予測などへの応用が期待できる。今後の precision medicine へ近づき, 不要な治療を減らし, 医療費の削減や患者さんの QOL 向上につながると想定している。さらに光免疫療法やロボット手術などの新規頭頸部癌治療もふくめ研究対象を広げていきたい。

本研究は科学研究費補助金(基盤 C)を用いて実施中である。

4. Novel viral noncoding RNAs in head and neck cancers (Takayoshi Kosugi)

Head and neck squamous cell carcinomas (HNSCCs) can be classified into two etiologically distinct subtypes, HPV-positive and HPV-negative subtypes, and this classification has been instrumental in improving prediction of clinical outcome such as better prognosis and radiotherapy response in HPV-positive than HPV-negative HNSCCs.

Accordingly, chemo- and radiotherapy de-escalation approaches for HPV-positive HNSCC have been under active investigation and successful strategies further need precise biomarkers for patient's risk stratification. However, molecular signatures underpinning potential subtypes within HPV-positive SCCs have not been well defined. My current research has identified HPV-derived lncRNAs potentially reflecting distinct subtypes within HPV-positive SCCs and understanding the function of HPV16 lncRNA are thus expected to provide significant clues for delineating distinct pathological conditions of HPV-positive SCCs. Functional analyses have demonstrated differential expression patterns and subcellular distributions between HPV16 mRNAs (encoding E6/E7) and HPV16 lncRNAs in different cell culture conditions mimicking in vivo cancer

cell environments such as nutrition deprivation, hypoxic condition and genotoxic stress. In order to further characterize functional roles of the lncRNAs, nuclear lncRNAs-specific knockdown and spheroid culture techniques were developed. Using these techniques, my current experiments are ongoing to elucidate functional roles of the lncRNAs in cancer cell phenotypes such as anoikis resistance and metastasis.

本研究は科学研究費補助金(若手)を用いて実施中である。

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

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

研究方法の計画・進捗:研究 1. HPV 関連頭頸部癌における mTOR/Raptor に関連した細胞内シグナル伝達系の解析

先行研究から Raptor が高発現している HPV16 感染頭頸部癌細胞株 UMSCC047 と子宮頸癌細胞株 Caski 細胞に mTOR 阻害剤(temsirolimus 等)および Raptor に対する siRNA を用いノックダウンを行い, mTOR の下流シグナル(p-mTOR, S6K/p-S6K, 4EBP1 等)の発現および活性化を Western blotting アッセイにて解析し, 併せて細胞増殖やアポトーシスに関する解析を予定している。

併せて, 頭頸部癌細胞株において免疫染色(あるいは免疫蛍光染色)の手法で Raptor や mTOR の細胞内における局在や阻害剤使用時における分子の動向についての解析を検討している。細胞株において有用な結果が得られれば, 当科で所有している頭頸部癌組織検体(HPV 感染陽性例 vs 感染陰性例)を用いて同様の免疫染色(免疫蛍光染色)についても同様の解析を行う。現状 Raptor の siRNA と Lipofectamine などの試薬購入を行い実験準備を整えている。研究 2. 従来治療薬(EGFR 阻害薬や Cisplatin)併用における mTOR/Raptor 阻害における抗腫瘍作用増強についての検討

また研究 1 の進捗に追加する予定として, mTOR 阻害剤および Raptor の siRNA に併せて Cisplatin および EGFR 阻害剤を併用し, 細胞株における細胞増殖およびアポトーシスに関する解析を行い抗腫瘍効果について検討することも予定している。

本研究は科学研究費補助金(基盤 C)の研究助成を受け実施中である。

6. ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌の低酸素状態の分子機構に着目した低侵襲治療開発(安慶名信也, 鈴木幹男)

ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)関連中咽頭癌は, 予後が良いことから治療強度を下げ, 治療による副作用を減じる臨床研究(de-escalation 試験)が国内外で進行している。本邦では HPV ワクチンの重篤な副反応から積極的な接種が行われず, さらに副反応の少ない新規ワクチンが今後開発されても初感染から発癌には数十年を要することから, 今後 HPV 関連中咽頭癌の増加は続く予測される。

また頻度は少ないが副鼻腔癌, 喉頭癌, 口腔癌に HPV 関連癌が存在することが報告され, 予後が良いことが示唆されている。HPV 関連癌は比較的低年齢で発症することから, より低侵襲な治療開発は喫緊の課題である。一方, 癌組織は低酸素状態にあり, 低酸素状態と治療抵抗性が関連していることが明らかになっている。特に頭頸部癌では低酸素状態に起因する低酸素誘導因子(HIF-1 α)の発現と予後との関連性がみられている。HPV 関連頭頸部癌における低酸素状態下の分子機構は報告が少ない。

本研究では低酸素状態下の HPV 関連癌の分子機構を

解明し、これを応用した新規治療法の開発を最終目標とする。

研究項目としては研究1として低酸素状態の頭頸部癌細胞株における HIF1- α 発現の解析、研究2として凍結頭頸部癌組織を用いた HIF-1 α と各因子の発現の解析である。

現在研究1に関して研究を進めている。予備実験として HPV 陰性株、HPV 陽性株を用いた HPV16 の感染ウイルス数や E2 (E6/E7 発現を調整する遺伝子) についてはすでに基礎解析を終了している。1.5%濃度の低酸素状態をインキュベーターで作成し、HPV 陽性細胞株と HPV 陰性細胞株において HIF-1 α の発現が亢進するか比較検討する実験を行っている。予備実験で低酸素の条件を決めるために Real-time PCR における HIF-1 α の遺伝子発現を確認し条件検討したうえで、再度細胞培養し HIF-1 α の発現を Western blot 確認し低酸素条件設定をして検討しているが、HPV 陰性株、HPV 陽性株において現時点では有意な差はでておらず、症例数を増やし再度検討する予定である。

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

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

【研究の目的】研究代表者の施設では、アルコール代謝遺伝子として①Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) ②Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)、たばこに含まれる有害物質の活性や代謝にかかわる遺伝子として③Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) ④Glutathion-S-transferase (GST) に着目し、遺伝子多型と交絡因子を解析した。下咽頭癌では ADH1B *1/*1, ALDH2 *1/*2 が、喉頭癌では GSTM1 null が有意の予後因子となっていることが判明した。そこで本

研究では、コントロール数を大きくし信頼性を高めるとともに、下咽頭癌・喉頭癌に加え、口腔癌、中咽頭癌の解析を行う。

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

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

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

本研究は科学研究費(基盤C)の助成を受け実施中である。

8. 好酸球性副鼻腔炎と短鎖脂肪酸による炎症制御機構(當山昌那, 鈴木幹男)

好酸球性副鼻腔炎は、著明な好酸球浸潤と多発性・再発性の鼻茸形成を特徴とし、2015年に難病指定された原因不明の難治性疾患である。手術を行っても再発することが多く、ステロイド以外に有効な薬物療法がないため、新たな治療法の開発が求められている。

好酸球性副鼻腔炎患者の鼻腔内細菌叢で Clostridium 属が少ないことが報告されているが、Clostridium 属が作り出す短鎖脂肪酸の酪酸は、制御性 T 細胞を誘導し自然リンパ球の機能を抑制して、炎症の制御に関わっている可能性がある。しかしながら、上気道炎症の制御における短鎖脂肪酸の役割についてはわかっていない。

本研究の目的は、好酸球性副鼻腔炎の病態における炎症制御因子としての短鎖脂肪酸の役割を明らかにし、短鎖脂肪酸を利用した新たな薬物療法の可能性を探求することにある。短鎖脂肪酸は腸内や鼻腔内の細菌叢で産生され生体内に存在し、副作用がほとんどないため、臨床応用が容易である利点がある。

初めに非副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎の患者の鼻汁を採取しそれぞれの酪酸の濃度を比較したところ、好酸球性副鼻腔炎患者において酪酸の濃度が低い傾向が見られた。次に、好酸球性副鼻腔炎のモデルマウスを作成し、酪酸点鼻による 2 型炎症の抑制効果を確認した。また、患者の末梢血好酸球 (PBMCs)、ポリープ組織に上皮性サイトカインと酪酸を投与した結果、2 型炎症の抑制効果が見られた。現在、論文投稿中である。

本研究は若手研究の研究助成を受け実施中である。

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

嚥下障害は、器質的要因、機能的要因、心因的要因

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

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

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

本研究は基盤 (C) の研究助成を受け実施中である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I22001:	Kouki Miura, Daisuke Kawakita, Isao Oze, Motoyuki Suzuki, Masashi Sugawara, Kazuhira Endo, Tomohiro Sakashita, Shinichi Ohba, Mikio Suzuki, Akihiro Shiotani, Naoyuki Kohno, Takashi Maruo, Chiaki Suzuki, Takehiro Iki, Nao Hiwatashi, Fumihiko Matsumoto, Kenya Kobayashi, Minoru Toyoda, Kenji Hanyu, Yusuke Koide, Yoshiko Murakami, Yasuhisa Hasegawa.	A	○

- Predictive factors for false negatives following sentinel lymph node biopsy in early oral cavity cancer. *Scientific Reports*. 2022. doi: 10.1038/s41598-022-10594-1.
- OI22002: Ryuji Yasumatsu, Yasushi Shimizu, Nobuhiro Hanai, Shin Kariya, Tomoya Yokota, Takashi Fujii, Kiyooki Tsukahara, Mizuo Ando, Kenji Hanyu, Tsutomu Ueda, Hitoshi Hirakawa, Shunji Takahashi, Takeharu Ono, Daisuke Sano, Moriyasu Yamauchi, Akihito Watanabe, Koichi Omori, Tomoko Yamazaki, Nobuya Monden, Naomi Kudo, Makoto Arai, Syuji Yonekura, Takahiro Asakage, Takahiro Nekado, Takayuki Yamada, Akihiro Homma. *Outcomes of long-term nivolumab and subsequent chemotherapy in Japanese patients with head and neck cancer: 2-year follow-up from a multicenter real-world study. Observational Study*. 2022. doi: 10.1007/s10147-021-02047-y. A ○
- OI22003: Akira Ganaha, Eiji Hishinuma, Tadashi Kaname Masahiro Hiratsuka, Shunsuke Kondo, Tetsuya Tono. *Rapid Genetic Diagnosis for Okinawan Patients with Enlarged Vestibular Aqueduct Using Single-Stranded Tag Hybridization Chromatographic Printed-Array Strip. Journal of Clinical Medicine*. 2022. doi: 10.3390/jcm11041099. A ○
- OD22001: 比嘉 朋代, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男:当科で経験した孤立性線維性腫瘍3例の検討. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 94 卷 1 号 Page99-103, 2022. B ○
- OD22002: 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:悪性疾患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1例. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 94 卷 1 号 Page93-97, 2022. B ○
- OD22003: 島袋 拓也, 真栄田 裕行, 近藤 俊輔, 比嘉 輝之, 赤澤 幸則, 鈴木 幹男:両側高度感音性難聴を初発症状とした髄膜癌腫症の1例. *耳鼻と臨床* 68 卷 1 号 Page26-31, 2022. B ○
- OD22004: 鈴木 幹男, 當山 昌那, 嘉陽 祐紀, 仲宗根 和究, 宮平 貴裕, 武田 翔吾, 比嘉 朋代, 真栄田 裕行, 平川 仁:鼻症状で受診した症例の特異的 IgE 抗体について. *鼻アレルギーを中心とした沖縄県の特徴. 耳鼻と臨床* 68 卷 2 号 Page77-82, 2022. B ○
- OD22005: 鈴木 幹男, 當山 昌那, 嘉陽 祐紀, 仲宗根 和究, 宮平 貴裕, 武田 翔吾, 與那原 由里加, 比嘉 朋代, 真栄田 裕行, 平川 仁:鼻アレルギー患者の地域特異性 沖縄県の特異的 IgE 抗体の特徴と鼻アレルギーの動向. *耳鼻と臨床* 68 卷 2 号 Page83-89, 2022. B ○
- OD22006: 田中 克典, 真栄田 裕行, 金城 秀俊, 安慶名 信也, 平川 仁, 鈴木 幹男:頭頸部癌患者に対するニボルマブの使用経験. *耳鼻咽喉科臨床* (0032-6313)115 卷 10 号 Page875-881, 2022. B ○

OD22007: 鈴木 幹男, 當山 昌那, 比嘉 朋代, 山下 懐, 平川 仁:好酸球性副鼻腔炎術後の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症発症例. 耳鼻咽喉科臨床 115 巻 11 号 Page967-973, 2022. B ○

症例報告

CD22001: 比嘉 航希, 真栄田 裕行, 真喜志 康孝, 嘉陽 祐紀, 比嘉 朋代, 鈴木 幹男:口腔内小唾液腺の多発性腫大を認めたミクリツ病の一例. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会抄録集 2 回 Page164, 2022. B ○

CD22002: 真喜志 康孝, 真栄田 裕行, 嘉陽 祐紀, 比嘉 朋代, 鈴木 幹男:中・外耳の炎症所見に乏しい頭蓋底骨髄炎の一症例. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会抄録集 2 回 Page200, 2022. B ○

CD22003: 比嘉 朋代, 嘉陽 祐紀, 真喜志 康孝, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男:ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)の 2 症例. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会抄録集 2 回 Page211, 2022. B ○

CD22004: 友田 篤志, 真栄田 裕行, 近藤 俊輔, 鈴木 幹男:耳管咽頭口に発生した粘表皮癌の 1 例. 耳鼻咽喉科臨床 補冊 159 Page107, 2022. B ○

CD22005: 新城 正太, 真栄田 裕行, 武田 翔吾, 田中 克典, 鈴木 幹男:翼口蓋窩に発生した粘液線維肉腫の 1 例. 耳鼻咽喉科臨床 補冊 159 Page83, 2022. B ○

CD22006: 真栄田 裕行, 嘉陽 祐紀, 金城 秀俊, 上里 迅, 安慶名 信也, 鈴木 幹男:長期周術期管理を必要とした肝硬変合併甲状腺腫瘍摘出例. 日本内分泌外科学会雑誌 39 巻 Suppl.1 Page S198, 2022. B ○

CD22007: 金城 秀俊, 安慶名 信也, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男:気道狭窄のため準緊急的甲状腺全摘が行われた離島在住患者に関する一考察. 日本内分泌外科学会雑誌 39 巻 Suppl.1 Page S174, 2022. B ○

CD22008: 真栄田 裕行, 嘉陽 祐紀, 金城 秀俊, 上里 迅, 安慶名 信也, 鈴木 幹男:日本内分泌外科学会雑誌 39 巻 Suppl.1 Page S198, 2022. B ○

CD22009: 鈴木 幹男:鼻科学の進歩 鼻副鼻腔腫瘍手術の進歩. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報 125 巻 8 号 Page1253-1259, 2022. B ○

CD22010: 野澤 圭, 又吉 健太郎, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男:浮く咽頭間隙に発生した耳下腺深葉由来基底細胞腺腫の一例. 口腔・咽頭科 35 巻 3 号 Page231, 2022. B ○

CD22011: 又吉 健太郎, 野澤 圭, 平川 仁, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男:アルミノックス治療を行った中咽頭癌症例の臨床検討. 口腔・咽頭科 35 巻 3 号 Page233, 2022. B ○

CD22012: 田中克典, 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, 玉城智子:下咽頭に発生した紡錘細胞癌症例. 耳鼻と臨床 68 巻 6 号 別刷 Page419~425, 2022. B ○

総説

RD22001: 真栄田 裕行, 嘉陽 祐紀, 金城 秀俊, 上里 迅, 安慶名 信也, 田中 克典, 平川 仁, 鈴木 幹男:【耳鼻咽喉科手術における術中出血を減らす工夫】副咽頭間隙腫瘍手術. 耳鼻咽喉科 1 巻 4 号 Page493-501, 2022. B ×

RD22002:	鈴木 幹男, 平川 仁:【ウイルス感染症に強くなる!-予防・診断・治療のポイント】ヒト乳頭腫ウイルスと関連腫瘍. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 94 巻 8 号 Page655-659, 2022.	B	×
RD22003:	鈴木 幹男:鼻科学の進歩 鼻副鼻腔腫瘍手術の進歩. 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報 125 巻 8 号 Page1253-1259, 2022.	B	×
RD22004:	真栄田裕行:特集 見逃すな!緊急手術症例-いつ・どのように手術適応を見極めるか<<その他>>異物. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 94 巻 13 号 Page1151-1156, 2022.	B	×

国際学会発表

PI22001:	喜瀬乗基: Postoperative brain activity changes in patients with unilateral vocal fold paralysis detected by functional magnetic resonance imaging. Japan, 10/13~10/15, 2022.
PI22002:	比嘉輝之: Preoperative evaluation of chorda tympani with ultra-high-resolution computed tomography. Japan, 12/5~12/8, 2022.
PI22003:	近藤俊輔: Prediction of the ideal prosthesis size in stapes surgery by ultra-high-resolution computed tomography Japan, 12/5~12/8, 2022.

国内学会発表

PD22001:	仲宗根和究, 喜瀬乗基, 喜友名朝則:輪状披裂関節固着による発生時声門閉鎖不全と考えられた一例. 第 36 回西日本音声外科研究会, WEB. 1/8. 2022.
PD22002:	喜瀬乗基, 梅崎俊郎, 井口貴史, 佐藤伸宏, 仲宗根和究, 喜友名朝則, 鈴木幹男:音声機能を温存した誤嚥防止手術(TED with TEP)の一例. 第 45 回日本嚥下医学会総会ならびに学術講演会, 福岡県. 2/24~2/25. 2022.
PD22003:	當山昌那, 上原貴行, 鈴木幹男:当院での鼻性髄液漏における内視鏡下手術症例の検討. 第 31 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 大阪市. 3/3~3/4. 2022.
PD22004:	新城正太, 真栄田裕行, 嘉陽祐紀, 上里迅, 田中克典, 鈴木幹男:巨大な腫瘤を形成した下咽頭紡錘細胞癌の一例. 第 31 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 大阪市. 3/3~3/4. 2022.
PD22005:	伊藝真樹, 安慶名信也, 宮平貴裕, 金城秀俊, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男:病理学的に孔道癌と診断された舌癌の一例. 第 31 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 大阪市. 3/3~3/4. 2022.
PD22006:	大嶺拓海, 真栄田裕行, 嘉陽祐紀, 田中克典, 鈴木幹男:真珠腫の再発によると考えられた側頭部皮下腫瘤の一例. 第 31 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 大阪市. 3/3~3/4. 2022.
PD22007:	比嘉 朋代, 當山 昌那, 鈴木 幹男:中耳炎から発症し, 多発血管炎性肉芽腫症(GPA)と診断された一例と当科における関連疾患の検討. 第 4 回日本アレルギー学会九州・沖縄支部地方会, WEB. 3/5. 2022.
PD22008:	山下懐:治りにくい副鼻腔炎について. 耳鼻咽喉科月間 市民公開講座, 沖縄県. 3/6. 2022.

- PD22009: 比嘉輝之:健康長寿は耳から聞こえと健康の関係 ～耳鼻咽喉科月間市民公開講座, 沖縄県. 3/6. 2022.
- PD22010: 金城秀俊:口とどのどにできるがんについて～早期発見・早期治療が大切!～. 耳鼻咽喉科月間 市民公開講座, 沖縄県. 3/6. 2022.
- PD22011: 喜瀬乗基:いつまでも楽しく食べるため～摂食・嚥下(飲みこみ)について学ぼう～. 耳鼻咽喉科月間 市民公開講座, 沖縄県. 3/6. 2022.
- PD22012: 真栄田裕行, 嘉陽祐紀, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 田中克典, 平川仁, 鈴木幹男:咽喉食摘を必要とした喉頭癌症例の検討. 第34回日本喉頭科学会総会ならびに学術講演会, 佐賀県. 3/10～3/11. 2022.
- PD22013: 鈴木幹男:鼻副鼻腔疾患の up to date:鼻アレルギー治療を含めて. 令和4年秋田県耳鼻咽喉科学術講演会, WEB. 3/11. 2022
- PD22014: 平川 仁:琉球大学における頭頸部癌治療. 頭頸部腫瘍免疫カンファレンス, 宮崎県. 3/14. 2022.
- PD22015: 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 仲宗根和究, 鈴木幹男:保育士・幼稚園教諭の音声に関するアンケート調査. 第34回日本喉頭科学会総会ならびに学術講演会, 佐賀県. 3/10～3/11. 2022.
- PD22016: 仲宗根和究, 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 鈴木幹男:当科におけるカニューレ抜去困難症の報告. 第34回日本喉頭科学会総会ならびに学術講演会, 佐賀県. 3/10～3/11. 2022.
- PD22017: 安慶名信也:当科におけるレンパチニブの使用経験, 第5回沖縄県甲状腺研究会, WEB. 3/25. 2022.
- PD22018: 真喜志康孝, 真栄田裕行, 嘉陽祐紀, 比嘉朋代, 鈴木幹男:中・外耳の炎症所見に乏しい頭蓋底骨髄炎の一症例. 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会 総会・学術講演会, 青森県. 4/14～4/16. 2022.
- PD22019: 比嘉朋代, 嘉陽祐紀, 真喜志康孝, 真栄田裕行, 鈴木幹男:ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)の2症例. 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会 総会・学術講演会, 青森県. 4/14～4/16. 2022.
- PD22020: 平川 仁, 池上太郎, 當山昌那, 鈴木幹男:内反性乳頭腫および内反性乳頭腫関連癌と HPV および EGFR 遺伝子変異との相関. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会, 神戸市. 5/25～5/28. 2022.
- PD22021: 田中克典, 真栄田裕行, 平川仁, 安慶名信也, 上里迅, 金城秀俊, 嘉陽祐紀, 鈴木幹男:当科における Nivolumab の使用経験 バイオマーカーの検討. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会, 神戸市. 5/25～5/28. 2022.
- PD22022: 喜瀬乗基:機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いた急性期末梢性顔面神経麻痺(FP)の脳機能解析. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会, 神戸市. 5/25～5/28. 2022.
- PD22023: 金城秀俊:当科のAYA 世代後頸部悪性腫瘍について. 第69回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄県. 6/15. 2022.

- PD22024: 新城正太:右翼口蓋窩に発生した粘液線維肉腫の一例. 第 69 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄県. 6/15. 2022.
- PD22025: 真喜志康孝:頬部横紋筋肉腫の手術経験. 第 69 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄県. 6/15. 2022.
- PD22026: 當山昌那:当院における Dupilumab の使用経験. 第 69 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄県. 6/15. 2022.
- PD22028: 安慶名信也, 金城秀俊, 上里迅, 田中克典, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男:当科における頭頸部腺様嚢胞癌の検討. 第 46 回日本頭頸部癌学会, 奈良県 6/17~6/18. 2022.
- PD22029: 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 田中克典, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男:当科を受診した AYA 世代頭頸部悪性腫瘍についての検討. 第 46 回日本頭頸部癌学会, 奈良県 6/17~6/18. 2022.
- PD22030: 安慶名信也, 金城秀俊, 真栄田裕行, 鈴木幹男:甲状腺癌に対する分子標的薬治療の検討. 第 34 回日本内分泌外科学会総会, 茨城県. 6/23~6/25. 2022.
- PD22031: 友田篤志, 比嘉輝之, 親川仁貴, 近藤俊輔, 真栄田裕行, 鈴木幹男:超高精細 CT を用いた立体構成画像の有用性. 第 22 回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会, 広島市. 7/10. 2022.
- PD22032: 友田篤志, 比嘉輝之, 親川仁貴, 近藤俊輔, 真栄田裕行, 鈴木幹男:超高精細 CT による術前中耳 3 次元計測. 第 37 回九州連合地方部会, 沖縄県. 7/10. 2022.
- PD22033: 真喜志康孝, 安慶名信也, 金城秀俊, 平川仁, 新城正太, 鈴木幹男:小児における頬部横紋筋肉腫の治療経験. 第 37 回九州連合地方部会, 沖縄県. 7/10. 2022.
- PD22034: 伊藝真樹, 比嘉朋代, 照喜名玲奈, 當山昌那, 近藤俊輔, 比嘉輝之:耳鼻咽喉科領域の ANCA 関連血管炎の臨床像. 第 37 回九州連合地方部会, 沖縄県. 7/10. 2022.
- PD22035: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 親川仁貴, 鈴木幹男:従来法および正中法 ENoG を用いた末梢性顔面神経麻痺の予後予測. 第 45 回日本顔面神経学会, 東京都. 7/29~7/30. 2022.
- PD22036: 金城秀俊, 安慶名信也, 上里迅, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男:両側性頸動脈小体腫瘍が疑われた一例. 第 49 回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会, 鳥取県. 10/8~10/9. 2022.
- PD22037: 當山昌那, 比嘉朋代, 鈴木幹男:視器障害を来した鼻副鼻腔疾患に関する検討. 第 61 回 日本鼻科学会 総会・学術講演会, 石川県. 10/13~10/15. 2022.
- PD22038: 比嘉朋代, 伊藝真樹, 當山昌那, 真栄田裕行, 鈴木幹男:経鼻内視鏡下経上顎洞アプローチで摘出した翼口蓋窩, 側頭下窩三叉神経鞘腫例. 第 61 回 日本鼻科学会 総会・学術講演会, 石川県. 10/13~10/15. 2022.

- PD22039: 伊藝真樹, 照喜名玲奈, 當山昌那, 比嘉朋代, 真栄田裕行, 鈴木幹男:鼻中隔に発生した血瘤腫の一例. 第 61 回 日本鼻科学会 総会・学術講演会, 石川県. 10/13~10/15. 2022.
- PD22040: 新崎直輝, 當山昌那, 比嘉朋代, 真栄田裕行, 鈴木幹男:網膜芽細胞腫治療後に骨肉腫を発症した症例の治療経験. 第 61 回 日本鼻科学会 総会・学術講演会, 石川県. 10/13~10/15. 2022.
- PD22041: 比嘉輝之, 近藤俊輔, 親川仁貴, 我那覇章, 鈴木幹男:遷延する Cavity Problem 例. 第 32 回日本耳科学会総会・学術講演会, 神奈川県. 10/19~10/21. 2022.
- PD22042: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 親川仁貴, 鈴木幹男:鰓耳腎症候群症例の検討. 第 32 回日本耳科学会総会・学術講演会, 神奈川県. 10/19~10/21. 2022.
- PD22043: 新崎直輝, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男:頸部リンパ管腫に対する漢方薬の使用経験. 第 37 回日本耳鼻咽喉科漢方研究会学術集会, 東京都. 10/22. 2022.
- PD22044: 平川仁, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男:咽喉頭癌に対するサルベージ, コンバージョン手術. 第 73 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 沖縄県. 11/3~11/4. 2022.
- PD22045: 比嘉朋代, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男:鼻副鼻腔所見をみとめた ANCA 関連血管炎の検討. 第 73 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 沖縄県. 11/3~11/4. 2022.
- PD22046: 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男:咽喉頭癌に対する経口腔的治療経験. 第 73 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 沖縄県. 11/3~11/4. 2022.
- PD22047: 喜瀬乗基:超高精細 CT を用いた喉頭気管領域の画像的検討. 第 73 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 沖縄県. 11/3~11/4. 2022.
- PD22048: 池上太郎:気管喉頭乳頭腫の基礎. 第 73 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 沖縄県. 11/3~11/4. 2022.
- PD22049: 親川仁貴, 鈴木幹男:当科にて手術を施行した外リンパ瘻症例の検討. 第 81 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 奈良県. 11/16~11/18. 2022.

A. 研究課題の概要

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

社会的ジェットラグは平日と休日で睡眠時刻が変動することで生体リズムの位相に変調をきたし心身の不調を呈する状態像である。前方視的な研究は少なく健康被害への影響は不明な点も多いが、思春期から青年期にかけて生じやすく、心身の発育に深刻な影響を及ぼす可能性が懸念されている。特に夜型のライフスタイルが広く浸透している沖縄県では社会的ジェットラグが青少年の発育に与える負の影響を明らかにし、その対策を講じていくことが急務である。本研究では、(1) 沖縄県における中学生の社会的ジェットラグの実態調査を行い、(2) 中学生の社会的ジェットラグがその後の学業成績や出席状況に与える影響を明らかにし、(3) 社会的ジェットラグ改善のための睡眠教育の有効性を検討することで青少年の発育や健康を向上させるための対応策を提起する。本研究は令和4年度日本学術振興会「科学研究費助成事業による研究」からの助成金を得て行われている（課題番号：21K13703）。

2. アルコール依存症における臨床研究

(1) 飲酒行動パターン研究

飲酒動機とは我々がお酒を飲む理由とされ、これまで数多くの研究が行われてきている。

しかし、飲酒動機モデル研究の多くは、健常人を対象としたものであり、多量飲酒を長期間繰り返し、脳内神経系の障害をきたしたアルコール依存症患者の病的な飲酒行動を理解するには十分とは言えない。そこで我々は、アルコール依存症患者に特徴的な飲酒行動を定量的に評価するスケール、DBP-20 (20-item

Questionnaire for Drinking Behavior Pattern) を開発し論文投稿を行った。(Kurihara K et al. Alcohol. 2022 Jun; 101:9-16)

飲酒行動パターンの探索的因子分析の結果、「対処」、「自動性」、「強化」、「社会的使用」という4因子に分類された。健常者と比較すると、「悪影響への対処」、「自動性」はアルコール依存症者に特徴的な飲酒行動であった。特に「自動性」とは、制御や意識の欠如、無意識性などといった概念で構成されており、習慣行動を形成する要因と考えられ、依存症者の本研究で明らかとなったアルコール依存症者の特徴的な飲酒行動と考えられた。今後はこれらのDBP-20を使用し、飲酒行動パターンと、心理社会療法や薬物療法などの関連を調査検討する。

(2) 飲酒行動パターンと予後研究

心理社会療法を行う上で、患者の再発リスクが高い飲酒行動パターンを知ることは有用である。アルコール使用障害患者の飲酒パターンは、主に目標指向の行動ではなく習慣的な行動によって特徴付けられる。ただし、AUDの再発に対する飲酒行動の影響に焦点を当てた研究はほとんどない。そこで我々は、飲酒行動パターンに関する20項目のアンケート(DBP-20)を使用し、飲酒行動パターンとアルコール使用の再発との関連を調べた。アルコール使用障害者のDBP-20を含むベースラインのデータと、6か月後の予後を調べ、患者を再発群と断酒群の2つのグループに分けて比較した。また、再発に関連する重要な要因についても結果を評価した。結果は、DBP-20の自動性サブスコアは、断酒群よりも再発群の方が高かった。二項ロジスティック回帰分析においても自動飲酒習慣は、再発と有意に関連していた。これらの結果から、自動性は、AUD患者の将来の再発につながる危険な飲酒行動であり、再発

防止のために自動飲酒に対して適切な治療戦略が必要な可能性がある。上記の成果は現在論文投稿中であり、沖縄精神神経学会にて発表を予定している。

3. 児童思春期研究

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

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

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

②前向き横断研究として、既存の自記式心理バッテリーである社交不安症の評価票である Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版 (LSAS-J)、抑うつ評価尺度である The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale 日本語版 (CES-D)、自閉特性の尺度である Autism-Spectrum Quotient 日本語版 (AQ) に加えて、DISC-15 を施行している。DISC-15 について探索的因子分析を行い、得られた因子構造を基に構成概念妥当性を検証し、各因子に関連する治療オプションについても考察を行う。また、DISC-15 と LSAS-J および

AQ との間で下位項目を含めた相関分析を行い、DISC-15 の社交不安や自閉特性との関連における基準関連妥当性を検討するとともに、DISC-15 と CES-D との関連から社会的コミュニケーション上の困難さが抑うつ症状に与える影響についても解析を行う。途中経過として、12~15歳までの26名の児童を対象に分析を行った。因子分析の結果、DISC-15 は「過敏傾向」「共感の弱さ」「表現力の弱さ」「集団交流の苦手さ」の4因子構造を有した。DISC-15 総得点は LSAS-J 総得点と正の相関を示し、AQ 高値群では DISC-15 の「共感の弱さ」が高かった。以上より、社会的コミュニケーションへの困難さは社交不安の程度と密接に関連し、共感性の弱さが AS 保有者の主観的困難さの主題となると考えられた。(学会発表予定)

③前向き症例対照研究として、神経発達症群と非神経発達症群との間で DISC-15 の総得点および下位項目得点の群間比較を行い、カットオフ値を設定しての自閉特性 (ASD/SCD) のスクリーニングに向けた ROC 解析を併せて行い、DISC-15 の判別的妥当性を検証する。

(2) 神経発達症に伴う登校困難者における心理・社会・生理的要因の検討のための前向き観察研究

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

4. 抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討

抑うつ性混合状態とは、うつ状態に躁的な成分が一過性に混在したものとされる。その病態は極めて不安

定で純粋な躁またはうつ状態よりも衝動性を孕むことが多く、抗うつ薬使用のみの治療は時に自傷・自殺リスクを高める結果となる。可及的に早急な治療・保護治療を要するにもかかわらず、患者自身はその内面の変化をうまく言語化できないことが多く、診断上の見逃しや誤診にもつながりやすい。そこで、われわれは、2019年に抑うつ性混合状態の定量的評価法を開発し、それらを用いて本病態の実質的な頻度や重症度分類を明らかにする研究を行い、一定の感度の抑うつ性混合状態を識別すべく頻度の高い非特異的症状を含む12項目の評価票である Assessment for Depressive Mixed State-12 (DMX12)を開発した。その結果、本評価表を用いて定量化された抑うつ性混合状態が、若年、重症うつ病、双極性でより高い頻度および重症度をもって出現しやすいことを示した (Shinzato et al, Neuropsychiatr Dis Treatment, 2019)。2020年にはDMX-12にさらに改良を加え、識別度の高い8症状を基に抑うつ性混合状態のスクリーニングツールとしての妥当性を検証し、カットオフ値 ≥ 13 で抑うつ性混合状態のカテゴリカル診断との高い相関を見出した (Shinzato et al, Brain Science, 2020)。2021年はDMX-12を用いて、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) のうつ病エピソードにおける抑うつ性混合状態の頻度、重症度および臨床的特徴を解明する研究を行った。対象は大うつ病性エピソードを有する182名 (ASD患者36名、非ASD患者146名)であり、ASD患者は非ASD患者よりも抑うつ性混合状態の頻度および重症度が高かった。抑うつ性混合状態の症状群において、ASD患者は非ASD患者よりも気分の易変性、注意散漫、衝動性、攻撃性、易怒性、不快気分、危険行為の頻度が高く、DMX-12の総得点およびその下位項目である破壊的な感情/行動でも高得点を示した。これらの結果より、ASDが定量的および定性的な面で抑うつ性混合状態を呈しやすい危険因子であることが明らかとなり、ASDではうつ病の治療においてより慎重な対応を要することが示唆された (Zamami et al, Psychiatry Res, 2021)。さらに、2021年より抑うつ性混合状態の生物学的基盤についても解析を進めており、特にうつ病の保護的/攻撃的バイオマーカーとの関連では、DMX-12総得点と保護的マーカーである神経栄養因子 (brain-derived

neurotrophic factor: BDNF) が正の相関を示し、攻撃的マーカーであるIL-6との間には負の相関を示すことを見出している。一般にうつ病の重症度とBDNFは負の相関を示し、逆にInterleukin-6 (IL6)を含む炎症性サイトカインとは正の相関を認めることが多く、今回の結果は抑うつ性混合状態が通常のうつ病とは異なる生物学的基盤を示唆する点で興味深い。これらの知見は、2021年度の日本精神神経学会において発表され、現在、国際誌への投稿を準備中である。さらに、抑うつ混合状態は自殺/自傷行為のリスクも高いことから、現在、希死念慮にDMX-12が有意に寄与していることを見出した。また、DMX12とTEMP5-Aにおける感情気質の循環気質及び焦燥気質がDMX12の得点に寄与することを見出した。前者は日本うつ病学会にて発表され、それら二つの発見は現在国際論文投稿準備中である。

5. 研究課題：睡眠薬・抗不安薬の処方実態調査ならびに共同意思決定による適正使用・出口戦略のための研修プログラムの開発と効果検証研究

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の睡眠薬・抗不安薬の多剤併用・長期処方による様々な問題点が指摘されており、医療者、当事者共に大きな懸念点であることが認識されている。本研究事業においては、睡眠薬・抗不安薬の減薬と継続を判断する基準や具体的な方法について調査を行い、睡眠薬・抗不安薬の出口戦略の実践的なwebプログラムの開発ならびにその効果を検証した。これらの成果を元に、睡眠薬・抗不安薬の適正使用・出口戦略の普及・実装化に資することを本研究の目的とした。

研究方法

研究①-1：レセプトデータおよび質問紙調査を用いた睡眠薬・抗不安薬の処方実態調査

JMDCデータベースを用いて本邦における睡眠薬・抗不安薬の長期使用・高用量使用の実態調査ならびに診療報酬改定によるこれらの動向の変化を検討した。

研究①-2：質問紙を用いた全国の精神科医、プライマリ・ケア医、薬剤師、当事者への睡眠薬・抗不安薬の適正使用・出口戦略に向けた意識調査

質問紙を用いて医師、薬剤師を対象に、睡眠薬・抗不安薬の適正使用・出口戦略への意識調査を実施する。同時に、当事者側から見た睡眠薬・抗不安薬の処方実態や問題点、減薬への意識、当事者が感じる影響（効果・副作用）についての調査を実施した。

研究②：睡眠薬・抗不安薬の適正使用、出口戦略に向けたエキスパートコンセンサスの作成

日本睡眠学会、日本臨床精神神経薬理学会、日本不安症学会の専門医を対象として、睡眠薬・抗不安薬の減薬・継続を判断する基準や、患者像、具体的な減薬方法などについて質問紙による調査を行い、適正使用ならび出口戦略に対するエキスパートコンセンサスを作成した。

研究③：プライマリ・ケア医を対象とした、共同意思決定（Shared Decision Making: SDM）を用いた睡眠薬・抗不安薬の適正使用・出口戦略に向けた研修プログラムの開発および効果検証

プライマリ・ケア医を対象とした睡眠薬・抗不安薬の適正使用および出口戦略に向けた web 研修プログラムを開発した。開発した web 研修プログラムを実施してその有用性を検討した。

研究結果及び考察

日本医療データセンターのデータセットを用いたレセプトデータベース研究では、2005年～2019年に健康保険組合に加入していた者の全診療報酬データ

（4,768,608人）を対象に睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬の向精神薬を処方実態の調査を行った。その結果、多剤併用を抑止するための診療報酬改訂はすべての向精神薬において多剤併用率を減ずる一定の効果を示した。一方で、抗精神病薬以外の向精神薬で高力価を処方されているものの割合は減っていなかった。

薬剤師を対象とした質問紙調査では、日本病院薬剤師会、日本精神薬学会、日本調剤、日本保険薬局協会の会員の3017人の薬剤師から回答を得た。多くの薬剤師が睡眠薬・抗不安薬の減薬に取り組む意欲が強い一方で、実際には減薬に取り組めていない現状が明らかになった。医師を対象とした質問紙調査では、全日本病院協会、日本精神神経科診療所協会、日本プライ

マリ・ケア連合学会の会員の合計794人の医師からの回答を得た。その結果、多くの医師が睡眠薬・抗不安薬の減薬に困難を感じており、多職種による減薬への取り組みが必要であると感じていた。また、当事者を対象とした調査研究では当事者団体のCOMHBOの会員の105人の当事者から回答を得ている。この結果、92%の精神疾患当事者は睡眠薬・抗不安薬を1年以上の長期間服用を続けており、減薬を希望していることが示された。一方で医療者と当事者のコミュニケーションが不十分であり睡眠薬・抗不安薬の減薬が進まない現状が示唆され、両者のコミュニケーションを円滑にするツール開発の必要性が示された。

日本睡眠学会、日本不安症学会、日本臨床精神神経薬理学会の専門医による睡眠薬・抗不安薬の出口戦略のエキスパートコンセンサスを作成した。睡眠薬エキスパートコンセンサスには195名の専門医が回答し、抗不安薬エキスパートコンセンサスには119名の専門医が回答した。睡眠薬・抗不安薬エキスパートコンセンサスで共通していたことは、多くの専門医はベンゾジアゼピン受容体作動薬の不眠症、不安症への使用については推奨度が低く、睡眠衛生指導や心理教育といった基礎的な非薬物療法の推奨度が高かった。薬物療法としては、不眠症に対してはオレキシン受容体作動薬やメラトニン受容体作動薬の使用を、不安症に対してはSSRI/SNRIの使用を推奨していた。ベンゾジアゼピン受容体作動薬を使用した場合も多くの医師は症状か前後3ヶ月以内の減薬・中止を推奨していた。

上記結果を基にプライマリ・ケア医を対象とした、睡眠薬・抗不安薬の出口戦略に向けた web 研修プログラムを開発した。約半日間の web 研修プログラムを作成し、日本プライマリ・ケア学会のワークショップで実施した。参加した医師のうち研究参加の同意が得られた26名から web 研修会前後での睡眠薬・抗不安薬の適正使用ならびに出口戦略に対する理解度を検討した結果、全ての項目で研修会参加後に理解度が有意に上昇していた。今後は本プログラムを多くの学会や医師会を対象に実施していく予定であり、その結果が、睡眠薬・抗不安薬の適正使用の実装化に繋がることを期待する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001	<u>普天間国博</u> : 睡眠検定ハンドブック up to date「睡眠薬の使い方」. 宮崎総一郎 (編), 382-390, 全日本病院出版会, 東京, 2022.	(B)	
BD22002:	<u>普天間国博</u> , <u>高江洲義和</u> : てんかん 睡眠・覚醒障害「精神疾患における睡眠・覚醒障害」. 村井俊哉 (編), 380-388, 中山書店, 東京, 2022.	(B)	
原著			
OI22001:	Takamatsu G, Yanagi K, Koganebuchi K, Yoshida F, Lee JS, Toyama K, Hattori K, Katagiri C, Kondo T, Kunugi H, Kimura R, Kaname T, Matsushita M. Haplotype phasing of a bipolar disorder pedigree revealed rare multiple mutations of SPOCD1 gene in the 1p36-35 susceptibility locus. J Affect Disord. 2022 Aug 1;310:96-105. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.150.	(A)	○
OI22002:	Kurihara K, Shinzato H, Koda M, Enoki H, Otsuru T, Takaesu Y, Kondo T. Development of a 20-item questionnaire for drinking behavior pattern (DBP-20) toward personalized behavioral approaches for alcohol use disorder. Alcohol. 2022 Jun;101:9-16. doi: 10.1016/j.alcohol.2022.03.002. Epub 2022 Mar 17.	(A)	○
OI22003:	Shoko Kagawa, Kazuo Mihara, Takeshi Suzuki, Goyo Nagai, Akifumi Nakamura, Kenji Nemoto1, Tsuyoshi Kondo. UGT2B7 372A>G Polymorphism is related to a therapeutic response to lamotrigine augmentation therapy in depressed patients who did not respond to adequate treatment: A preliminary study. Sys Rev Pharm 2022; 13(4): 261-264	(A)	○
OI22004:	<u>Kunihiro Futenma</u> , <u>Yoshikazu Takaesu</u> , Masaki Nakamura, Kenichi Hayashida, Noboru Takeuchi and Yuichi Inoue. Metabolic-Syndrome-Related Comorbidities in Narcolepsy Spectrum Disorders: A Preliminary Cross-Sectional Study in Japan. International Journal of Environmental Research and Public Health (IF: 3.390) 19(10):6285 (OPEN ACCESS). 2022.	(A)	○
OI22005:	Takeshima M, Yoshizawa K, Enomoto M, Ogasawara M, Kudo M, Itoh Y, Ayabe N, Takaesu Y, Mishima K. Effects of Japanese policies and novel hypnotics on long-term prescriptions of hypnotics. Psychiatry Clin Neurosci. 2022 Dec 29. Online ahead of print. DOI: 10.1111/pcn.13525.	(A)	○

- OI22006: Takaesu Y, Suzuki M, Moline M, Pinner K, Inabe K, Nishi Y, Kuriyama K. Effect of discontinuation of lemborexant following long-term treatment of insomnia disorder: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *Clin Transl Sci*. 2022 Dec 23. Online ahead of print. DOI: 10.1111/cts.13470. (A) ○
- OI22007: Inada K, Fukumoto K, Hasegawa N, Yasuda Y, Yamada H, Hori H, Ichihashi K, Iida H, Ohi K, Muraoka H, Kodaka F, Ide K, Hashimoto N, Iga J, Ogasawara K, Atake K, Takaesu Y, Nagasawa T, Komatsu H, Okada T, Furihata R, Kido M, Kikuchi S, Kubota C, Makinodan M, Ochi S, Takeshima M, Yamagata H, Matsumoto J, Miura K, Usami M, Kishimoto T, Onitsuka T, Katsumoto E, Hishimoto A, Numata S, Yasui-Furukori N, Watanabe K, Hashimoto R. Development of individual fitness score for conformity of prescriptions to the "Guidelines For Pharmacological Therapy of Schizophrenia". *Neuropsychopharmacol Rep* 42(4):502-509, 2022 Dec. DOI: 10.1002/npr2.12293. (A) ○
- OI22008: Ogasawara M, Takeshima M, Esaki Y, Kaneko Y, Utsumi T, Aoki Y, Watanabe N, Suzuki M, Takaesu Y. Comparison of the efficacy and safety of quetiapine and lithium for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacol Rep* 42(4):410-420, 2022 Dec. DOI: 10.1002/npr2.12283. (A) ○
- OI22009: Takeshima M, Aoki Y, Ie K, Katsumoto E, Tsuru E, Tsuboi T, Inada K, Kise M, Watanabe K, Mishima K, Takaesu Y. Attitudes and Difficulties Associated with Benzodiazepine Discontinuation. *Int J Environ Res Public Health* 19(23):15990, 2022 Nov. DOI: 10.3390/ijerph192315990. (A) ○
- OI22010: Iida H, Okada T, Nemoto K, Hasegawa N, Numata S, Ogasawara K, Miura K, Matsumoto J, Hori H, Iga J, Ichihashi K, Hashimoto N, Yamada H, Ohi K, Yasui-Furukori N, Fukumoto K, Tsuboi T, Usami M, Furihata R, Takaesu Y, Hishimoto A, Muraoka H, Katsumoto E, Nagasawa T, Ochi S, Komatsu H, Kikuchi S, Takeshima M, Onitsuka T, Tamai S, Kubota C, Inada K, Watanabe K, Kawasaki H, Hashimoto R. Satisfaction with web-based courses on clinical practice guidelines for psychiatrists: Findings from the "Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education in Psychiatric Treatment (EGUIDE)" project. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2022 Nov 28. Online ahead of print. DOI: 10.1002/npr2.12300. (A) ○
- OI22011: Aoki Y, Yaju Y, Utsumi T, Sanyaolu L, Storm M, Takaesu Y, Watanabe K, Watanabe N, Duncan E, Edwards A.G. Shared decision-making (A) ○

- interventions for people with mental health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 11(11):CD007297, 2022 Nov. DOI: 10.1002/14651858.CD007297.pub3.
- OI22012: Takaesu Y, Kanda Y, Nagahama Y, Shiroma A, Ishii M, Hashimoto T, Watanabe K. Delayed sleep-wake rhythm is associated with cognitive dysfunction, social dysfunction, and deteriorated quality of life in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry* 13:1022144, 2022 Nov. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.1022144. (A) ○
- OI22013: Okada T, Hori H, Hasegawa N, Murata A, Kyou Y, Kodaka F, Iida H, Ochi S, Takaesu Y, Tsuboi T, Iga J, Ichihashi K, Muraoka H, Furihata R, Yasui-Furukori N, Usami M, Onitsuka T, Ogasawara K, Tagata H, Takeshima M, Ohi K, Numata S, Hashimoto N, Yamada H, Makinodan M, Komatsu H, Hishimoto A, Yamagata H, Kido M, Kubota C, Atake K, Yamada H, Nagasawa T, Matsumoto J, Miura K, Inada K, Watanabe K, Suda S, Hashimoto R. Second-Generation Antipsychotic Monotherapy Contributes to the Discontinuation of Anticholinergic Drugs in Hospitalized Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 42(6):591-593, 2022 Nov. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001604. (A) ○
- OI22014: Ochi S, Tagata H, Hasegawa N, Yasui-Furukori N, Iga J, Kashiwagi H, Kodaka F, Komatsu H, Tsuboi T, Tokutani A, Numata S, Ichihashi K, Onitsuka T, Muraoka H, Iida H, Ohi K, Atake K, Kishimoto T, Hori H, Takaesu Y, Takeshima M, Usami M, Makinodan M, Hashimoto N, Fujimoto M, Furihata R, Nagasawa T, Yamada H, Matsumoto J, Miura K, Kido M, Hishimoto A, Ueno S, Watanabe K, Inada K, Hashimoto R. Clozapine Treatment Is Associated With Higher Prescription Rate of Antipsychotic Monotherapy and Lower Prescription Rate of Other Concomitant Psychotropics: A Real-World Nationwide Study. *Int J Neuropsychopharmacol* 25(10):818-826, 2022 Oct. DOI: 10.1093/ijnp/pyac036. (A) ○
- OI22015: Maruki T, Utsumi T, Takeshima M, Fujiwara Y, Matsui M, Aoki Y, Toda H, Watanabe N, Watanabe K, Takaesu Y. Efficacy and safety of adjunctive therapy to lamotrigine, lithium, or valproate monotherapy in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Bipolar Disord* 10(1):24, 2022 Oct. DOI: 10.1186/s40345-022-00271-7. (A) ○
- OI22016: Takaesu Y, Takeshima M, Watanabe K. Effectiveness and Tolerability of Lurasidone for Bipolar Types I and II and Other Specified Bipolar

- Depression: A 12-Week Observational Study. *J Clin Psychopharmacol* 42(5):485-488, 2022 Sep-Oct. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001590.
- OI22017: Aoki Y, Takaesu Y, Baba H, Iga J, Hori H, Inoue T, Mishima K, Tajika A, Kato M. Development and acceptability of a decision aid for major depressive disorder considering discontinuation of antidepressant treatment after remission. *Neuropsychopharmacol Rep* 42(3):306-314, 2022 Sep. DOI: 10.1002/npr2.12269. (A) ○
- OI22018: Takeshima M, Enomoto M, Ogasawara M, Kudo M, Itoh Y, Yoshizawa K, Fujiwara D, Takaesu Y, Mishima K. Changes in psychotropic polypharmacy and high-potency prescription following policy change: Findings from a large scale Japanese claims database. *Psychiatry Clin Neurosci* 76(9):475-477, 2022 Sep. DOI: 10.1002/npr2.12269. (A) ○
- OI22019: Takaesu Y, Aoki Y, Tomo Y, Tsuboi T, Ishii M, Imamura Y, Tachimori H, Watanabe K. Implementation of a shared decision-making training program for clinicians based on the major depressive disorder guidelines in Japan: A multi-center cluster randomized trial. *Front Psychiatry* 13:967750, 2022 Aug. DOI: 10.3389/fpsy.2022.967750. (A) ○
- OI22020: Muraoka H, Kodaka F, Hasegawa N, Yasui-Furukori N, Fukumoto K, Kashiwagi H, Tagata H, Hori H, Atake K, Iida H, Ichihashi K, Furihata R, Tsuboi T, Takeshima M, Komatsu H, Kubota C, Ochi S, Takaesu Y, Usami M, Nagasawa T, Makinodan M, Nakamura T, Kido M, Ueda I, Yamagata H, Onitsuka T, Asami T, Hishimoto A, Ogasawara K, Katsumoto E, Miura K, Matsumoto J, Ohi K, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Nishimura K, Hashimoto R. Characteristics of the treatments for each severity of major depressive disorder: A real-world multi-site study. *Asian J Psychiatr* 74:103174, 2022 Aug. DOI: 10.1016/j.ajp.2022.103174. (A) ○
- OI22021: Kurihara K, Shinzato H, Koda M, Enoki H, Otsuru T, Takaesu Y, Kondo T. Development of a 20-item questionnaire for drinking behavior pattern (DBP-20) toward personalized behavioral approaches for alcohol use disorder. *Alcohol* 101:9-16, 2022 Jun. DOI: 10.1016/j.alcohol.2022.03.002. (A) ○
- OI22022: Ogasawara K, Numata S, Hasegawa N, Nakataki M, Makinodan M, Ohi K, Takeshima M, Tsuboi T, Hashimoto N, Onitsuka T, Muraoka H, Hori H, Ichihashi K, Inagaki T, Yasui-Furukori N, Hishimoto A, Sugiyama N, Fukumoto K, Nagasawa T, Matsumoto J, Takaesu Y, Furihata R, Nemoto K, Nakamura T, Usami M, Miura K, Fujimoto M, Tagata H, Yamada H, Komatsu H, Ochi S, Atake K, Katsumoto E, Kido M, Kishimoto T, Suwa

- T, Yamamura S, Iga J, Iida H, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Subjective assessment of participants in education programs on clinical practice guidelines in the field of psychiatry. *Neuropsychopharmacol Rep* 42(2):221-225, 2022 Jun. DOI: 10.1002/npr2.12245.
- OI22023: Futenma K, Takaesu Y, Nakamura M, Hayashida K, Takeuchi N, Inoue Y. (A) ○
Metabolic-Syndrome-Related Comorbidities in Narcolepsy Spectrum Disorders: A Preliminary Cross-Sectional Study in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 19(10):6285, 2022 May. DOI: 10.3390/ijerph19106285.
- OI22024: Hori H, Yasui-Furukori N, Hasegawa N, Iga J, Ochi S, Ichihashi K, (A) ○
Furihata R, Kyo Y, Takaesu Y, Tsuboi T, Kodaka F, Onitsuka T, Okada T, Murata A, Kashiwagi H, Iida H, Hashimoto N, Ohi K, Yamada H, Ogasawara K, Yasuda Y, Muraoka H, Usami M, Numata S, Takeshima M, Yamagata H, Nagasawa T, Tagata H, Makinodan M, Kido M, Katsumoto E, Komatsu H, Matsumoto J, Kubota C, Miura K, Hishimoto A, Watanabe K, Inada K, Kawasaki H, Hashimoto R. Prescription of Anticholinergic Drugs in Patients With Schizophrenia: Analysis of Antipsychotic Prescription Patterns and Hospital Characteristics. *Front Psychiatry* 13:23826, 2022 May. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.823826.
- OI22025: Yamada H, Motoyama M, Hasegawa N, Miura K, Matsumoto J, Ohi K, (A) ○
Yasui-Furukori N, Numata S, Takeshima M, Sugiyama N, Nagasawa T, Kubota C, Atake K, Tsuboi T, Ichihashi K, Hashimoto N, Inagaki T, Takaesu Y, Iga J, Hori H, Onitsuka T, Komatsu H, Hishimoto A, Fukumoto K, Fujimoto M, Nakamura T, Nemoto K, Furihata R, Yamamura S, Yamagata H, Ogasawara K, Katsumoto E, Murata A, Iida H, Ochi S, Makinodan M, Kido M, Kishimoto T, Yasuda Y, Usami M, Suwa T, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. A dissemination and education programme to improve the clinical behaviours of psychiatrists in accordance with treatment guidelines for schizophrenia and major depressive disorders: the Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education in Psychiatric Treatment (EGUIDE) project. *BJPsych Open* 8(3):e83, 2022 Apr. DOI: 10.1192/bjo.2022.44.
- OI22026: Ichihashi K, Kyou Y, Hasegawa N, Yasui-Furukori N, Shimizu Y, Hori (A) ○
H, Hashimoto N, Ide K, Imamura Y, Yamada H, Ochi S, Iga J, Takaesu Y, Ohi K, Tsuboi T, Iida H, Yamagata H, Hishimoto A, Horai T, Usami M, Makinodan M, Nagasawa T, Komatsu H, Kido M, Muraoka H, Atake K, Takeshima M, Kubota C, Inagaki T, Tamai S, Kishimoto T, Furihata R,

- Matsumoto J, Miura K, Inada K, Watanabe K, Kasai K, Hashimoto R. The characteristics of patients receiving psychotropic pro re nata medication at discharge for the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: A nationwide survey from the EGUIDE project. *Asian J Psychiatr* 69:103007, 2022 Mar. DOI: 10.1016/j.ajp.2022.103007.
- OI22027: Yasui-Furukori N, Muraoka H, Hasegawa N, Ochi S, Numata S, Hori H, Hishimoto A, Onitsuka T, Ohi K, Hashimoto N, Nagasawa T, Takaesu Y, Inagaki T, Tagata H, Tsuboi T, Kubota C, Furihata R, Iga J, Iida H, Miura K, Matsumoto J, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Shimoda K, Hashimoto R. Association between the examination rate of treatment-resistant schizophrenia and the clozapine prescription rate in a nationwide dissemination and implementation study. *Neuropsychopharmacol Rep* 42(1):3-9, 2022 Mar. OI:10.1002/npr2.12218. (A) ○
- OI22028: Aoki Y, Takaesu Y, Suzuki M, Okajima I, Takeshima M, Shimura A, Utsumi T, Kotorii N, Yamashita H, Kuriyama K, Watanabe N, Mishima K. Development and acceptability of a decision aid for chronic insomnia considering discontinuation of benzodiazepine hypnotics. *Neuropsychopharmacol Rep* 42(1):10-20, 2022 Mar. DOI: 10.1002/npr2.12219. (A) ○
- OI22029: Aoki Y, Tsuboi T, Takaesu Y, Watanabe K, Nakayama K, Kinoshita Y, Kayama M. Development and field testing of a decision aid to facilitate shared decision making for adults newly diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Health Expect* 25(1):366-373, 2022 Feb. DOI: 10.1111/hex.13393. (A) ○
- OI22030: Futenma K, Inoue Y, Saso A, Takaesu Y, Yamashiro Y, Matsuura M. Three cases of parasomnias similar to sleep terrors occurring during sleep-wake transitions from REM sleep. *J Clin Sleep Med* 18(2):669-675, 2022 Feb. DOI: 10.5664/jcsm.9666. (A) ○
- OI22031: Furihata R, Otsuki R, Hasegawa N, Tsuboi T, Numata S, Yasui-Furukori N, Kashiwagi H, Hori H, Ochi S, Muraoka H, Onitsuka T, Komatsu H, Takeshima M, Hishimoto A, Nagasawa T, Takaesu Y, Nakamura T, Asami T, Miura K, Matsumoto J, Ohi K, Yasuda Y, Iida H, Ogasawara K, Hashimoto N, Ichihashi K, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Hashimoto R. Hypnotic medication use among inpatients with schizophrenia and major depressive disorder: results of a nationwide study. *Sleep Med* 89:23-30, 2022 Jan. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.11.005. Futenma K, Inoue Y, Saso A, Takaesu Y, Yamashiro Y, Matsuura M. Three cases of (A) ○

parasomnias similar to sleep terrors occurring during sleep-wake transitions from REM sleep. J Clin Sleep Med 18(2):669-675, 2022 Feb. DOI: 10.5664/jcsm.9666.

症例報告

- CI22001: Kunihiro Futenma, Yuichi Inoue, Ayano Saso, Yoshikazu Takaesu, Yoshihiro Yamashiro, Masato Matsuura. Three cases of parasomnias similar to sleep terrors occurring during sleep-wake transitions from REM sleep. Journal of Clinical Sleep Medicine (IF: 4.062) 18(2): 669-675, 2022. (A) ○

総説

- RD22001: 近藤毅. 背景に神経発達症があればいかなる治療的工夫が必要となるか. 精神科治療学 37(1): 23-28, 2022. (B) ○
- RD22002: 高江洲義和: 不眠症-研究・診察の最新知識 不眠関連疾患 うつ病・双極性障害と不眠. 医学のあゆみ 281(10):991-996, 2022. (B) ×
- RD22003: 高江洲義和: さまざまな治療アプローチをどのように使い分けるか 睡眠薬の使い分け. 精神科 40(3): 315-323, 2022. (B) ×
- RD22004: 座間味優, 高江洲義和: 性差を意識した精神科薬物療法 双極性障害の性差と薬物療法. 臨床精神薬理 25(7):771-776, 2022. (B) ×
- RD22005: 高江洲義和: (第11章)睡眠障害. 「半年の休職で気分は良くなったけど, 朝決まった時間に起きられない」気分障害に併存する睡眠・覚醒相後退障害. 精神科治療学 37: 263-266, 2022. (B) ×
- RD22006: 高江洲義和: 薬物療法についてどのように当事者に説明すればよいのだろうか 不眠症における睡眠薬治療. 臨床精神薬理 25(11): 1205-1212, 2022. (B) ×
- RD22007: 普天間国博, 高江洲義和: オンラインによる睡眠診察-現状と課題を整理する オンラインによる睡眠診療 睡眠障害(睡眠障害以外). 睡眠医療 16(3): 255-259, 2022. (B) ×
- RD22008: 五十嵐俊, 坪井貴嗣, 長谷川尚美, 古群規雄, 越智紳一郎, 飯田仁志, 村岡寛之, 高江洲義和, 岡田剛史, 柏木宏子, 小高文聡, 福本健太郎, 三浦健一郎, 松本純弥, 稲田健, 渡邊衡一郎, 橋本亮太: 入院うつ病患者におけるECT後の炭酸リチウムの処方実態について. 精神神経学雑誌 124 4付録: S-519, 2022. (B) ×
- RD22009: 高江洲義和: 朝起きられない中高生への睡眠医療からのアプローチ 抑うつ状態を呈する起床困難患者に対する評価と介入. 精神神経学雑誌 124 4付録: S-484, 2022. (B) ×
- RD22010: 普天間国博, 高江洲義和: 「睡眠」に着目した向精神薬の作用再考 薬剤誘発性の睡眠時随伴症(解説). 臨床精神薬理 25(10): 1121-1129, 2022. (B) ×
- RD22011: 普天間国博, 高江洲義和: 睡眠-覚醒障害 治療の基本 不眠症の薬物療法. 精神科 Resident 3(3):179-181, 2022. (B) ×

- RD22012: 竹島正浩, 高江洲義和: 精神医学のフロンティア 認知行動療法は不安症患者のベンゾジアゼピン系薬剤の中止を補助するか? システマティックレビューとメタ解析. 精神神経学雑誌 124(5):285-292, 2022. (B) ×
- RD22013: 友利陽子, 高江洲義和: 精神科診療のピットフォール 疾患各論 双極性障害 双極性障害 維持期. 精神医学 64(5):638-642, 2022. (B) ×
- RD22014: 五十嵐俊, 坪井貴嗣, 長谷川尚美, 古郡規雄, 越智紳一郎, 飯田仁志, 村岡寛之, 高江洲義和, 岡田剛史, 柏木宏子, 小高文聰, 福本健太郎, 三浦健一郎, 松本純弥, 稲田健, 渡邊衡一郎, 橋本亮太: 入院うつ病患者におけるECT後の炭酸リチウムの処方実態について. 精神神経学雑誌 124(4付録):S-519, 2022. (B) ×
- RD22015: 普天間国博, 高江洲義和: 薬剤誘発性の睡眠時随伴症. 臨床精神薬理 25(10): 1121-1129, 2022. (B) ×
- RD22016: 普天間国博, 高江洲義和: オンラインによる睡眠診療. 睡眠医療 16(3): 255-259. 2022. (B) ×
- RD22017: 普天間国博, 高江洲義和: 不眠症の薬物療法. 精神科 Resident 3(3): 179-181, 2022. (B) ×
- RD22018: 座間味優, 高江洲義和: 双極性障害の性差と薬物療法. 臨床精神薬理 25(7): 771-776, 星和書店, 東京, 2022. (C) ×

国際学会発表

なし

国内学会発表

- PD22001: 松井健太郎, 綾部直子, 吉村道孝, 北村真吾, 都留あゆみ, 三島和夫, 亀井雄一, 井上雄一, 内村直尚, 内山真, 吉村篤, 稲田健, 高江洲義和, 住吉太幹, 栗山健一: 中枢性過眠症患者における社会機能障害の実態調査 多施設共同症例対照研究. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47: 205, 2022.
- PD22002: 青木裕見, 高江洲義和, 鈴木正泰, 岡島義, 竹島正浩, 志村哲祥, 内海智博, 小鳥居望, 山下英尚, 栗山健一, 渡辺範雄, 三島和夫: ベンゾジアゼピン系睡眠薬の継続・中止を共同意思決定で決めるための Decision Aid の開発. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47: 238, 2022.
- PD22003: 篠崎未生, 綾部直子, 三島和夫, 吉村道孝, 北村真吾, 都留あゆみ, 亀井雄一, 井上雄一, 内村直尚, 内山真, 吉村篤, 稲田健, 高江洲義和, 住吉太幹, 栗山健一: 精神疾患を有する睡眠障害患者と原発性睡眠障害患者における睡眠時間と認知機能の関連性の差異. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47: 250, 2022.
- PD22004: 高江洲義和: 不登校児への睡眠医療からのアプローチ 抑うつ症状を伴う起床困難への対応. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47: 143, 2022.

- PD22005: 高江洲義和: 小児の睡眠の重要性 児童・思春期の不眠症患者に対する評価とその対応. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47: 187, 2022.
- PD22006: 高江洲義和: 不眠症治療の新展開 睡眠薬出口戦略のそのさきを目指して. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47: 193, 2022.
- PD22007: 高江洲義和: うつ病に併存する不眠症に対する治療戦略. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47: 198, 2022.
- PD22008: 高江洲義和, 鈴木正泰, Moline Margaret, Pinner Kate, 井鍋佳菜子, 西友理恵, 栗山健一: 不眠症治療薬レンボレキサント長期投与後の中止の影響について. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47: 237, 2022.
- PD22009: 大森佑貴, 高江洲義和, 小鳥居望, 志村哲祥: 朝に起きられない中高生への生物学的・薬理的な治療アプローチ. 日本臨床精神神経薬理学会 NPNPP4 学会合同年会プログラム 62: 2022.
- PD22010: 高江洲義和, 家研也, 青木裕見, 高橋結花, 宇田川健: 多職種や当事者も含めたベンゾジアゼピン受容体作動薬の適正使用・出口戦略. 日本臨床精神神経薬理学会 NPNPP4 学会合同年会プログラム 63: 2022.
- PD22011: 渡邊衡一郎, 加藤正樹, 竹内啓善, 高江洲義和, 古郡規雄: スマートな精神科療法とは. 日本臨床薬理学会学術総会 シンポジウム, 2022.
- PD22012: ベンゾジアゼピン系薬剤の適正使用から考える一般医への不安症啓発
高江洲義和: 睡眠薬・抗不安薬出口戦略のエキスパートコンセンサス作成から考える一般医に向けた教育・啓発. 日本不安症学会学術大会 シンポジウム 7 疾患啓発・障害教育委員会企画, 2022.
- PD22013: 高江洲義和: 双極性障害診療における SDM の実践. 日本うつ病学会総会プログラム:39, 2022
- PD22014: 高江洲義和: 気分障害の適切なゴールとは. 日本うつ病学会総会プログラム:41, 2022.
- PD22015: 高江洲義和: 睡眠・覚醒リズムに着目した双極性障害の診断と治療. 日本うつ病学会総会プログラム:70, 2022.
- PD22016: 岡田剛史, 福本健太郎, 坪井貴嗣, 長谷川尚美, 村岡寛之, 柏木宏子, 越智紳一郎, 五十嵐俊, 飯田仁志, 小高文聰, 大井一高, 高江洲義和, 古郡規雄, 三浦健一郎, 松本純弥, 須田史朗, 稲田健, 渡邊衡一郎, 橋本亮太: うつ病に対する維持 ECT 患者に併用する薬物療法. 日本うつ病学会総会プログラム:80, 2022.
- PD22017: 座間味優, 高江洲義和, 大田一木, 大塚直亮, 栗原雄大, 新里輔鷹, 近藤毅: 大うつ病エピソード患者における希死念慮に関連する要因の検討. 日本うつ病学会総会プログラム:84, 2022.
- PD22018: 座間味優, 高江洲義和, 大田一木, 大塚直亮, 栗原雄大, 新里輔鷹, 近藤毅: 大うつ病エピソードにおける「不安性苦痛」と自殺関連行動の縦断経過における検討. 日本うつ病学会総会プログラム:84, 2022.

PD22019: 大田一木, 高江洲義和, 座間味 優, 大塚直, 座間味優, 栗原雄大, 新里輔
鷹, 近藤毅:大うつ病エピソード患者における希死念慮に関連する要因の検
討. 第19回日本うつ病学会総会, 7/15, 2022.

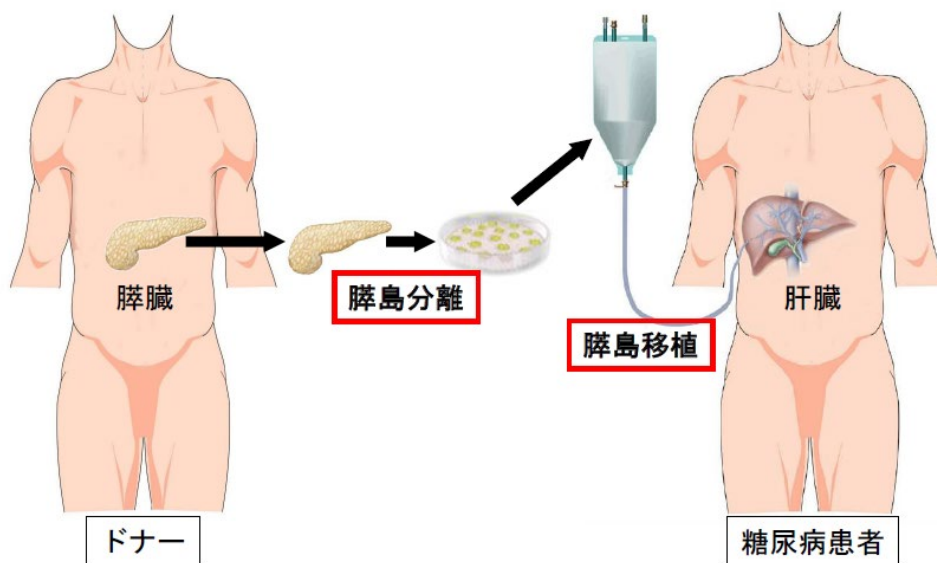
その他の刊行物 なし

A. 研究課題の概要

1. 細胞療法の臨床実施

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

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

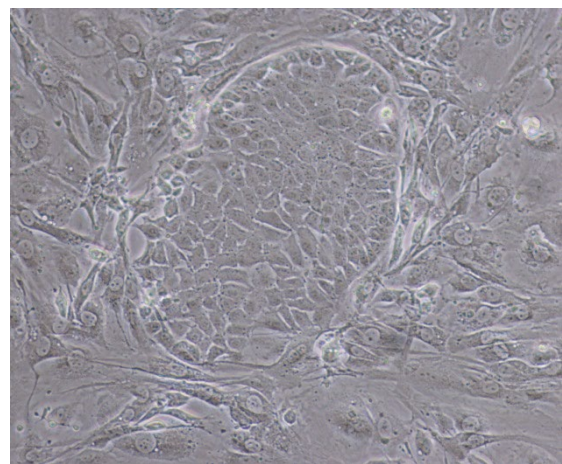
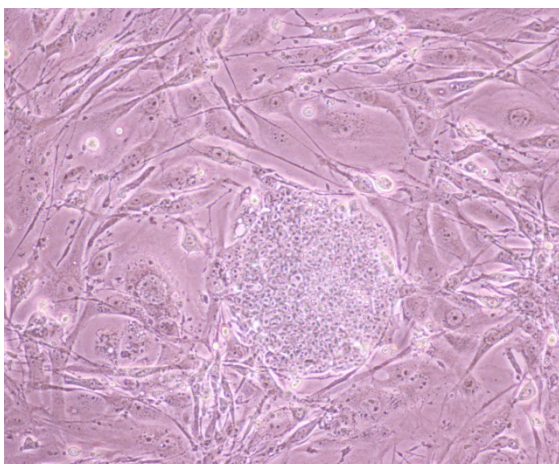


膵島移植

2. 幹細胞・再生医療研究

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

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

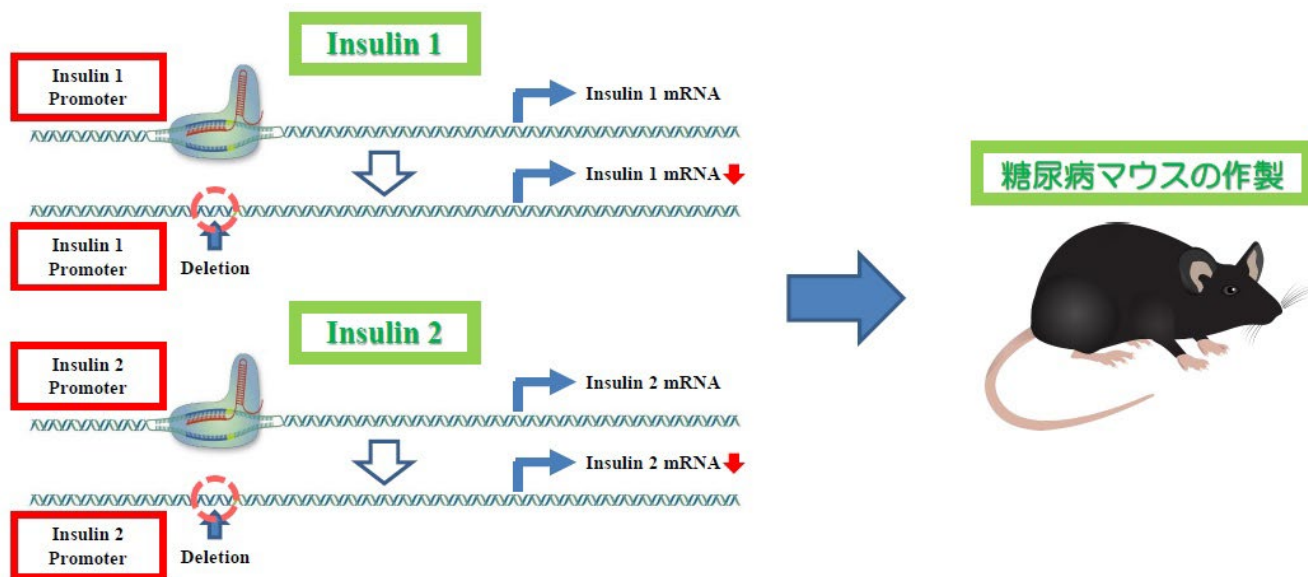


iPS 細胞 (左) と iTS-P 細胞 (右)

3. CRISPR-Cas9 技術を用いた糖尿病マウスの作製

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

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



B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Shinzato M, Miyagi-Shiohira C, Kuwae K, Nishime K, Tamaki Y, Yonaha T, Sakai-Yonaha M, Yamasaki I, Otsuka R, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. AP39, a Mitochondrial-Targeted H ₂ S Donor, Improves Porcine Islet Survival in Culture. <i>J Clin Med.</i> 2022 Sep 14;11(18):5385. doi: 10.3390/jcm11185385.	(A)	○
OI22002:	Otsuka R, Miyagi-Shiohira C, Kuwae K, Nishime K, Tamaki Y, Yonaha T, Sakai-Yonaha M, Yamasaki I, Shinzato M, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. Pancreas Preservation with a Neutrophil Elastase Inhibitor, Alvelestat, Contributes to Improvement of Porcine Islet Isolation and Transplantation. <i>J Clin Med.</i> 2022 Jul 23;11(15):4290.	(A)	○
OI22003:	S Sakai-Yonaha M, Miyagi-Shiohira C, Kuwae K, Tamaki Y, Nishime K, Yonaha T, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. Pancreas Preservation in Modified Histidine-lactobionate Solution Is Superior to That in University of Wisconsin Solution for Porcine Islet Isolation. Transplantation. 2022 Sep 1;106(9):1770-1776. doi: 10.1097/TP.0000000000003636.	(A)	○
OD22004:	Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Saitoh I, Watanabe M, Matsushita M, Tsukahara M, Noguchi H. Induced hepatic stem cells are suitable for human hepatocyte production. <i>iScience.</i> 2022 Sep 5;25(10):105052. doi: 10.1016/j.isci.2022.105052.	(A)	○
OD22005:	Ibano N, Inada E, Otake S, Kiyokawa Y, Sakata K, Sato M, Kubota N, Noguchi H, Iwase Y, Murakami T, Sawami T, Kakihara Y, Maeda T, Terunuma M, Terao Y, Saitoh I. The Role of Genetically Modified Human Feeder Cells in Maintaining the Integrity of Primary Cultured Human Deciduous Dental Pulp Cells. <i>J Clin Med.</i> 2022 Oct 15;11(20):6087. doi: 10.3390/jcm11206087.	(A)	○
OD22006:	Miyamoto Y, Koshidaka Y, Murase K, Kanno S, Noguchi H, Miyado K, Ikeya T, Suzuki S, Yagi T, Teramoto N, Hayashi S. Functional Evaluation of 3D Liver Models Labeled with Polysaccharide Functionalized Magnetic Nanoparticles. <i>Materials (Basel).</i> 2022 Nov 5;15(21):7823. doi: 10.3390/ma15217823.	(A)	○
OD22007:	Noguchi H, Nakashima Y, Watanabe M, Matsushita M, Tsukahara M, Saitoh I, Miyagi-Shiohira C. Protocol for the generation of human	(A)	○

induced hepatic stem cells using Sendai virus vectors. STAR Protoc.
2022 Dec 16;3(4):101884. doi: 10.1016/j.xpro.2022.101884.

総説

RI22001: Noguchi H. Clinical Islet Transplantation Covered by Health Insurance in Japan. J Clin Med. 2022 Jul 8;11(14):3977. doi: 10.3390/jcm11143977. (A) ○

A. 研究課題の概要

1. 生活習慣病の感受性遺伝子探索(前田士郎, 今村美菜子, 松波雅俊, 内里開, 大山紹子)

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ワイド関連解析を行っている。2型糖尿病患者約1.5万人, 対照約2.5万人について700万カ所以上の塩基多型(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。より大規模な解析により28領域を同定し, さらに東アジア諸国との共同研究により20万人以上の解析規模とし61領域を同定した(Nature, 2020)。糖尿病網膜症, 糖尿病腎症についても腎症に関する1領域, 糖尿病網膜症に関する2領域(Hum Mol Genet, 2021)を同定した。さらに海外共同研究によりスタチン服用者における冠動脈疾患, 糖尿病腎症, 糖尿病網膜症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的要因解明に向けた全ゲノム解析研究(前田士郎, 今村美菜子, 松波雅俊, 内里開, 大山紹子)

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

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著	OI22001: Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H, Yu GZ, Rüeger S, Speidel L, Kim YJ, Horikoshi M, Mercader JM, Taliun D, Moon S, Kwak SH, Robertson NR, Rayner NW, Loh M, Kim BJ, Chiou J, Miguel-Escalada I, Della Briotta Parolo P, Lin K, Bragg F, Preuss MH, Takeuchi F, Nano J, Guo X, Lamri A, Nakatochi M, Scott RA, Lee JJ, Huerta-Chagoya A, Graff M, Chai JF, Parra EJ, Yao J, Bielak LF, Tabara Y, Hai Y, Steinhorsdottir V, Cook JP, Kals M, Grarup N, Schmidt EM, Pan I, Sofer T, Wuttke M, Sarnowski C, Gieger C, Noursome D, Trompet S, Long J, Sun M, Tong L, Chen WM, Ahmad M, Noordam R, Lim VJY, Tam CHT, Joo YY, Chen CH, Raffield LM, Lecoeur C, Prins BP, Nicolas A, Yanek LR, Chen G, Jensen RA, Tajuddin S, Kabagambe EK, An P, Xiang AH, Choi HS, Cade BE, Tan J, Flanagan J, Abaitua F, Adair LS, Adeyemo A, Aguilar-Salinas CA, Akiyama M, Anand SS, Bertoni A, Bian Z, Bork-Jensen J, Brandslund I, Brody JA, Brummett CM, Buchanan TA, Canouil M, Chan JCN, Chang LC, Chee ML, Chen J, Chen SH, Chen YT, Chen Z, Chuang LM, Cushman M, Das SK, de Silva HJ, Dedoussis G, Dimitrov L, Doumatey AP, Du S, Duan Q, Eckardt KU, Emery LS, Evans DS, Evans MK, Fischer K, Floyd JS, Ford I, Fornage M, Franco OH, Frayling TM, Freedman BI, Fuchsberger C, Genter P, Gerstein HC, Giedraitis V, González-Villalpando C, González-Villalpando ME, Goodarzi MO, Gordon-Larsen P, Gorkin D, Gross M, Guo Y, Hackinger S, Han S, Hattersley AT, Herder C, Howard AG, Hsueh W, Huang M, Huang W, Hung YJ, Hwang MY, Hwu CM, Ichihara S, Ikram MA, Ingelsson M, Islam MT, Isono M, Jang HM, Jasmine F, Jiang G, Jonas JB, Jørgensen ME, Jørgensen T, Kamatani Y, Kandeel FR, Kasturiratne A, Katsuya T, Kaur V, Kawaguchi T, Keaton JM, Kho AN, Khor CC, Kibriya MG, Kim DH, Kohara K, Kriebel J, Kronenberg F, Kuusisto J, Läll K, Lange LA, Lee MS, Lee NR, Leong A, Li L, Li Y, Li-Gao R, Ligthart S, Lindgren CM, Linneberg A, Liu CT, Liu J, Locke AE, Louie T, Luan J, Luk AO, Luo X, Lv J, Lyssenko V, Mamakou V, Mani KR, Meitinger T, Metspalu A, Morris AD, Nadkarni GN, Nadler JL, Nalls MA, Nayak U, Nongmaithem SS, Ntalla I, Okada Y, Orozco L, Patel SR, Pereira MA, Peters A, Pirie FJ, Porneala B, Prasad G, Preissl S, Rasmussen-Torvik LJ, Reiner AP, Roden M, Rohde R, Roll K, Sabanayagam C, Sander M, Sandow K, Sattar N, Schönherr S, Schurmann C, Shahriar M, Shi J, Shin DM,	(A)	○

Shriner D, Smith JA, So WY, Stančáková A, Stilp AM, Strauch K, Suzuki K, Takahashi A, Taylor KD, Thorand B, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tomlinson B, Torres JM, Tsai FJ, Tuomilehto J, Tusie-Luna T, Udler MS, Valladares-Salgado A, van Dam RM, van Klinken JB, Varma R, Vujkovic M, Wachter-Rodarte N, Wheeler E, Whitsel EA, Wickremasinghe AR, van Dijk KW, Witte DR, Yajnik CS, Yamamoto K, Yamauchi T, Yengo L, Yoon K, Yu C, Yuan JM, Yusuf S, Zhang L, Zheng W; FinnGen; eMERGE Consortium, Raffel LJ, Igase M, Ipp E, Redline S, Cho YS, Lind L, Province MA, Hanis CL, Peysers PA, Ingelsson E, Zonderman AB, Psaty BM, Wang YX, Rotimi CN, Becker DM, Matsuda F, Liu Y, Zeggini E, Yokota M, Rich SS, Kooperberg C, Pankow JS, Engert JC, Chen YI, Froguel P, Wilson JG, Sheu WHH, Kardina SLR, Wu JY, Hayes MG, Ma RCW, Wong TY, Groop L, Mook-Kanamori DO, Chandak GR, Collins FS, Bharadwaj D, Paré G, Sale MM, Ahsan H, Motala AA, Shu XO, Park KS, Jukema JW, Cruz M, McKean-Cowdin R, Grallert H, Cheng CY, Bottinger EP, Dehghan A, Tai ES, Dupuis J, Kato N, Laakso M, Köttgen A, Koh WP, Palmer CNA, Liu S, Abecasis G, Kooner JS, Loos RJJ, North KE, Haiman CA, Florez JC, Saleheen D, Hansen T, Pedersen O, Mägi R, Langenberg C, Wareham NJ, **Maeda S**, Kadowaki T, Lee J, Millwood IY, Walters RG, Stefansson K, Myers SR, Ferrer J, Gaulton KJ, Meigs JB, Mohlke KL, Gloyn AL, Bowden DW, Below JE, Chambers JC, Sim X, Boehnke M, Rotter JI, McCarthy MI, Morris AP.

Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation.

Nat Genet. 2022 54(5):560–572. doi: 10.1038/s41588-022-01058-3.

- OI22002: Uema T, Millman JF*, Okamoto S*, Nakamura T, Yamashiro K, Uehara M, Honma KI, Miyazato M, Ashikari A, Saito S, Maeda S, Imamura M, Ishida H, Matsushita M, Nakamura K, Masuzaki H*. (2022) Profile of gut microbiota and serum metabolites associated with metabolic syndrome in a remote island most afflicted by obesity in Japan. Sci Rep. 12(1):17292. doi: 10.1038/s41598-022-21708-0. (A) ○
- OI22003: Nakachi S, Okamoto S*, Tamaki K, Nomura I, Tomihama M, Nishi Y, Fukushima T, Tanaka Y, Morishima S, Imamura M, Maeda S, Tsutsui M, Matsushita M, Masuzaki H*. (2022) Impact of anti-diabetic sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on tumor growth of intractable hematological malignancy in humans. Biomed Pharmacother. 149:112864. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112864. (A) ○
- OI22004: Takekata H, Hamazato H, Tan ES, Izumi R, Yaguchi H, Matsunami M, Isomura N, Takemura A. 2022. Transcriptome analysis in a scleractinian (A) ○

- coral *Acropora tenuis* during the spawning season with reference to the gonadal condition. *Zoological Science*, 39:570-580
- OI22005: Matsunami M, Watanabe D, Fujiwara K, Hayashi Y, Shigenobu S, Miura T, Maekawa K. 2022. Transcriptomics on social interactions in termites: Effects of soldier presence. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 10:924151. (A) ○
- OI22006: Fukui A, and Matsunami M. 2022. Gene structure analysis of chemokines and their receptors in allotetraploidy frog, *Xenopus laevis*. *Frontiers in Genetics*, 12:787979. (A) ○
- OI22007: Shigenobu S, Hayashi Y, Watanabe D, Tokuda G, Hojo MY, Toga K, Saiki R, Yaguchi H, Masuoka Y, Suzuki Y, Suzuki S, Kimura M, Matsunami M, Sugime Y, Oguchi K, Niimi T, Gotoh H, Mojo MK, Miyazaki S, Toyoda A, Miura T, Maekawa K. 2022. Genomic and transcriptomic analyses of the subterranean termite *Reticulitermes speratus*: gene duplication facilitates social evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 119:e211036111. (A) ○

総説

- RI22001:
- RD22001: FORUM 病因と診断 第1回 2型糖尿病の遺伝要因解明の現状 (B)
: 今村美菜子: 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座
糖尿病プラクティス 39(4): 423-425 202
- RD20002: FORUM 病因と診断 第2回 糖尿病性腎症・糖尿病網膜症の遺伝要因 (B)
: 今村美菜子: 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座
糖尿病プラクティス 39(5): 536-539 2022
- RD20003: FORUM 病因と診断 第3回 ゲノム研究成果の精密医療への応用
: 今村美菜子: 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座
糖尿病プラクティス 39(6): 653-655 2022

国内学会発表

- PD22001: 前田 士郎: 琉球大学医学研究科 先進ゲノム検査医学講座: 琉球諸島出身者の特徴的遺伝背景に基づく生活習慣病克服に向けた取組み: JASSO・JSTO 合同会長特別企画 3 43 回日本肥満学会/第40回日本肥満症治療学会学術集会 (那覇) (2022.12)
- PD22002: 前田 士郎: 琉球大学医学研究科 先進ゲノム検査医学講座: ヒトゲノム解析が臨床検査領域に与えるインパクト: Catch up セミナー 第69回日本臨床検査医学会学術集会 (宇都宮) (2022.11)
- PD22003: 今村 美菜子 1), 2), 松波 雅俊 1), 前田 士郎 1), 2): 1) 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座 2) 琉球大学病院 検査・輸血部: Update 16 2型糖尿病および糖尿病合併症のゲノム研究最前線~GWASの成果と疾患予防への応用~ 第32回 臨床内分泌代謝 Update (東京) (2022.11)

- PD22004: 今村 美菜子 1), 2), 松波 雅俊 1), 前田 士郎 1), 2) :1) 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座 2) 琉球大学病院 検査・輸血部: シンポジウム 「糖尿病および合併症の遺伝素因」糖尿病合併症発症に関わるゲノム領域の同定 : 第 37 回日本糖尿病合併症学会 (京都) (2022. 10)
- PD22005: 今村 美菜子 1), 2), 松波 雅俊 1), 前田 士郎 1), 2) :1) 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座 2) 琉球大学病院 検査・輸血部: シンポジウム 「中性脂肪学の解決すべき課題」ゲノムワイド相関解析からみた高中性脂肪血症の遺伝要因: 中性脂肪学会 第 5 回学術集会 (福岡) (2022. 10)
- PD22006: 今村 美菜子 1), 2), 松波 雅俊 1), 前田 士郎 1), 2) :1) 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座 2) 琉球大学病院 検査・輸血部: シンポジウム 6: 「予防に活かす 最新の臨床研究の成果」 2 型糖尿病および糖尿病合併症のゲノム研究の成果と疾患予防への応用: 第 60 回日本糖尿病学会九州地方会 (福岡) (2022. 10)
- PD22007: 前田 士郎: 琉球大学医学研究科 先進ゲノム検査医学講座: 2 型糖尿病感受性遺伝子研究の進 世話人特別企画「糖尿病の Precision Medicine を目指して」 第 5 6 回糖尿病学の進歩 (WEB 開催) (2022. 1)
- PD22008: 松波 雅俊. ヤボネシアのしっぽの集団ゲノミクス: これまでとこれから. 第 76 回日本人類学会大会, 京都 (京都), A-S24, 2022 年 9 月
- PD22009: 松波 雅俊. ゲノム情報から復元された琉球列島人の集団史—新学術領域「ヤボネシアゲノム」から. 東京外国語大学アジア・アフリカ言語文化研究所・海外学術フォーラム, オンライン, 2022 年 6 月

A. 研究課題の概要

1. 脳幹における抑制性神経細胞の発生 (小林しおり, 高山千利)

GABA とグリシンは脳幹において主要な抑制性伝達物質として知られている。近年、これら2つの伝達物質は異なる働きを持つことが明らかになってきた。これまでの研究により、これらの機能を担う GABA 作動性及びグリシン作動性神経終末の脊髄における発生についても時期が異なることが示されてきた。しかし、発生初期から生後発達にかけて、GABA 及びグリシン作動性ニューロンがどのように分化し、移動するのか、また両者の関係性については詳細がわかっていない。本研究では、遺伝子改変マウスを用いて GABA ニューロンとグリシンニューロンを可視化することで、生命維持活動に必須の領域である脳幹におけるこれらのニューロンの胎生期から出生後にかけての発生・移動を調べ、抑制性神経回路の発達過程を明らかにする。

GlyT2-cre マウスと VGAT-stop-tdTomato マウスを作製し両者を交配させ、GlyT2-tdTomato マウスを作製した。GlyT2-tdTomato マウスでは、GlyT2 の遺伝子が発現すると蛍光タンパク質である Tomato で発色し、グリシンニューロンの運命を辿ることができる。結果、胎齢 12 日目には脳幹で発現がみられ、胎齢 15 日目で脊髄の後角 3-5 層と前角、脳幹の三叉神経脊髄路核や孤束核に発現がみられた。生後 3 日目では小脳にグリシンニューロンが見られたが脳幹では明確に確認することができなかった。

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

シナプス間隙に開口放出された抑制性神経伝達物質グリシンは、神経終末にあるグリシントランスポーター2(GlyT2)により、GABA は GABA トランスポーター1(GAT-1)により再取り込みされる。一方、アストロサイトにはグリシントランスポーター1(GlyT1)や GABA トランスポーター3(GAT-3)が局在し、それぞれの抑制

性伝達物質が除去される。これまで我々は、①脊髄の発達期において GABA 作動性神経終末が先に形成され、グリシンを共放出する神経終末へと変化すること、②運動情報を出力する前角においては生後 2 週で主にグリシンのみを放出する神経終末へと、さらに変化すること、③GAT-3 は放射状グリアに見られ、分化を経る過程でアストロサイトに発現し、発達に伴い前角から後角に広がることなどを明らかにしてきた。しかし、脊髄において、アストロサイトが担うグリシンの除去システムの発達変化については不明な点が多い。

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

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

本講座では、舌下ならびに顔面神経を切断・縫合したモデルマウスを用いた研究から、神経損傷後、GABA の作用が興奮性に変化することを明らかにし、GABA の

興奮性作用が神経軸索の再伸長に寄与するとの仮説を立てた(立津ら 2012, Kimら 2018)。この仮説を実証するために以下の実験を行っている。

1) 舌下神経, 顔面神経損傷マウスを用いた解析

GABA の作用を抑制性に導く K^+ - Cl^- 共輸送体(KCC2)をノックアウトしたマウスのヘテロ接合体(発現量がおよそ半分)を用いて, 舌下神経の切断・縫合モデルマウスを作製し, 再生過程を解析した。その結果, 術後 14 日目に, 神経損傷により減少する運動機能のマーカーである ChAT の発現がヘテロマウスで有意に高かった。また, 軸索損傷後に発現が増加する galanin の陽性細胞も術後 14 日目のヘテロマウスで有意に低かった。このことから, KCC2 ノックアウトヘテロマウスでは, 神経再生を促進する可能性が示唆された。また, GABA を放出する小胞型 GABA トランスポーター (VGAT) のノックアウトマウスヘテロ接合体(抑制性伝達物質の神経伝達が半分遮断される)で同様の実験を行なった結果は, 野生型との有意差は見られなかった。

2) 脛骨神経損傷マウスを用いた解析

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

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

坐骨神経軸索を緩く結紮した(50%程度)マウスを作製し, ①運動機能(SFI), ②坐骨神経の組織, ③脊髄前角における GABA 伝達を含む様々なマーカー分子の発現, ④脊髄前角におけるミクログリアの時間的・空間的变化を解析した。その結果, ①坐骨神経の緩い結

紮は, 切断と比較して緩徐な神経変性・再生を誘導する。②ミクログリアの活性化及び KCC2 の発現低下による GABA/グリシンの興奮性作用が神経の再生に寄与することが示唆された。また, 坐骨神経の軸索は速やかに再生されるが, 運動機能の回復は十分ではなく, 筋萎縮なども含めた他の要因が影響していると考えられた。

以上の結果は, Neuroscience Research 誌に受理された。この論文をもって, 最も主体的に研究を行った屋富祖司が医学博士を取得した。

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

我々は, 坐骨神経の一枝である脛骨神経を緩く結紮することにより慢性疼痛(神経障害性疼痛)モデルを確立した。この慢性疼痛モデルマウスを用いて, 2つの介入研究を行っている。1つめは, 運動療法を加える研究, 2つめは, 疼痛発症のカギを握るミクログリアの活性化を抑制すると期待される硫化水素の吸入である。前者は術後 56 日以降, 後者は 21 日以降疼痛閾値が有意に改善され, 90 日後にはいずれも, 非手術側と同程度の疼痛閾値に回復していた。このことから, 運動療法, 硫化水素の吸入いずれも慢性疼痛の改善に有効である可能性が示唆された。現在, 改善のメカニズムを解析中である。

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

胎児は母体を離れ外界に出たとき, オギャーと泣き, 呼吸を始める。脳の延髄では, 呼吸が正しく行われるよう, 呼吸リズムを形成している。呼吸リズムは, 胎児期から成熟期にかけて大きく変化していることが知られているが, なぜかはわかっていない。また, 呼吸リズムが正しく刻まれるためには, GABA が抑制性に働くことが重要である。GABA の抑制性応答には低い細胞内 Cl^- 濃度($[Cl^-]_i$)が必要であり, それを担

う分子として K^+Cl^- 共輸送体 (KCC2) が知られている。KCC2 遺伝子欠損マウスは、胎児期からの呼吸リズム失調による呼吸不全で生直後に死亡することも報告されている。そこで、我々は、発達期の延髄毛様体領域における自発性リズム発火の調節機構を明らかにする目的で、呼吸リズムと KCC2 蛋白質の発現変化、 $[Cl^-]_i$ の変化、GABA に対する応答性の変化がいつ、どこで、どのようにかかわっているのかを組織学的及び電気生理学的に検討している。具体的には、舌下神経核を含む延髄毛様体領域の急性スライス標本作製し、人工脳脊髄液の K^+ を 8mM にして灌流すると、舌下神経核から細胞外電極により呼吸様リズム性の発火 (respiration-related rhythmically activity: RRA) が記録できる。そこで、舌下神経核で観察される RRA は発達に伴って、そのリズム調節機構が変化するのはないかと考え、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① GABA 作動性の神経活動の役割、② KCC2 の発現パターンとそれが担う $[Cl^-]_i$ についての経時的変化と相関を、電気生理学的手法及び組織学的手法を用いて検討している。現在までに、周産期の発達過程において、出生を境にして GABA は RRA の頻度減少から増加へ、KCC2 の阻害剤 (DIOA) による $[Cl^-]_i$ の増加は RRA の頻度増加から減少へ転じることを明らかにした。

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

GABA は成熟動物の脳・脊髄における抑制性伝達物質であるが、発達期等では興奮性に作用する。この違いは K^+Cl^- 共輸送体 (KCC2) により調節される細胞内 Cl^- 濃度に依存する。GABA は臍島にも局在することから、血糖値の調節における GABA の機能を明らかにすることを研究目的とした。GABA 合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) や KCC2 を発現する細胞種を同定したところ、GAD は β 細胞に、KCC2 は α 細胞に局在していた。ストレプトゾシン誘発糖尿病モデルマウスにおける GAD や KCC2 の発現を調べた結果、GAD は著しく減少したが、KCC2 の発現は変化しなかった。以上の結果か

ら、 β 細胞で合成された GABA は、KCC2 が発現する α 細胞に対して抑制的に働き、グルカゴン分泌を抑制すると考えられた。糖尿病モデルマウスでは GABA の減少によりグルカゴンの放出を抑制できず、血糖値の調節がさらに困難になることが示唆された。

以上の結果は、第 78 回日本解剖学会九州支部学術集会にて発表した。

8. 細菌レプトスピラの腎尿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 准教授らとの共同)

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移動経路は未だ知られていない。そこで、この移動経路とメカニズムを明らかにするために、尿細管上皮培養・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。特に、この細菌が上皮に感染した後の変化の特徴を捉え、菌が上皮を通過する経路を明らかにした。

9. 受精しない異形精子の機能に関する研究 (大倉信彦)

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

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。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。

10. 有機フッ素化合物汚染水域の水棲生物組織における元素分析を用いた汚染評価法の検討（大倉信彦）

沖縄県の米軍嘉手納基地や普天間基地の周辺では、航空機用の泡消火剤の成分である有機フッ素化合物が流出して生じる水環境汚染が問題となっている。しかし、この有機フッ素化合物汚染の簡便な評価方法は未だ確立されていない。

この化合物は生物蓄積性が高いことが知られている。そこで、汚染水域に生息する水棲生物の組織を試料として、走査型電子顕微鏡-エネルギー分散型 X 線分光 (SEM-EDX) や波長分散型蛍光 X 線分析 (WDA) による元素分析を使ってフッ素濃度測定を行い、簡便な汚染の評価法の確立を試みている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Tsukasa Yafuso, Yoshinori Kosaka, Chigusa Shimizu-Okabe, Nobuhiko Okura, Shiori Kobayashi, Jeongtae Kim, Koyata Matsuda, Daichi Kinjo, Akihito Okabe, and Chitoshi Takayama. Slow progression of sciatic nerve degeneration and regeneration after loose ligation through microglial activation and decreased KCC2 levels in the mouse spinal cord ventral horn. <i>Neuroscience Research</i> 177: 52-63, 2022. DOI: 10.1016/j.neures.2021.10.009	(A)	○
OI22002:	Chigusa Shimizu-Okabe, Shigeki Okada, Shiki Okamoto, Hiroaki Masuzaki, and Chitoshi Takayama. Specific expression of KCC2 in the α cells of normal and type 1 diabetes model mouse pancreatic islets. <i>Acta Histochemica et Cytochemica</i> 55(1): 47-56, 2022. DOI: https://doi.org/10.1267/ahc.21-00078	(A)	○
OI22003:	Chigusa Shimizu-Okabe, Shiori Kobayashi, Jeongtae Kim, Yoshinori Kosaka, Masanobu Sunagawa, Akihito Okabe, Chitoshi Takayama. Developmental Formation of the GABAergic and Glycinergic Networks in the Mouse Spinal Cord: <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 23(2), 834, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23020834	(A)	○
国内学会発表			
PD22001:	清水千草, 岡田滋喜, 岡本土毅, 益崎裕章, 高山千利: 腓島における GABA 生合成酵素及び K ⁺ -Cl ⁻ -共輸送体 (KCC2) の局在と糖尿病モデルマウスでの発現変化. 第 127 回日本解剖学会総会・全国学術集会. Web 配信, 2022.		
PD22002:	安藤博之, 屋富祖司, 小坂祥範, 小林しおり, 大倉信彦, 清水千草, 高山千利: K ⁺ -Cl ⁻ -共輸送体 2 (KCC2) の発現減少は, 脛骨神経損傷による運動障害を軽減する. 第 70 回日本理学療法学会. Web 開催, 2022.		
PD22003:	清水千草, 岡田滋喜, 岡本土毅, 益崎裕章, 高山千利: 腓臓ランゲルハンス島における GABA 生合成酵素及び K ⁺ -Cl ⁻ -共輸送体の局在と糖尿病モデルでの発現変化. 日本解剖学会第 78 回九州支部学術集会. 福岡, 2022.		

A. 研究課題の概要

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

HERV-HML6c14(以下 HML6c14)はレトロウイルス型レトロトランスポゾンに分類されるヒトゲノム中の反復配列の1つであり 14q24.2 に局在している。その発現はヒト胎盤で特異的に検出され、全長型とスプライス型の2種類が確認されている。正常胎盤を用いた ISH では、その組織学的特徴から絨毛の合胞体性栄養膜を構成すると考えられる細胞の核領域に転写物のシグナルが得られた。さらに、転写物の塩基配列で検出されたアミノ酸数が 100 以上で構成されるタンパク読み取り枠は、COS7 および HeLa を用いた発現解析では FLAG タグとの融合タンパクとして検出されなかった。これらの結果より、HML6c14 は核内で機能する非翻訳 RNA 遺伝子であると予想している。

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

の Forskolin による BeWo の細胞融合に伴って HML6c14 の転写が亢進する事が明らかになった事を受け、HML6c14 も BeWo での細胞融合に関与しているのではないだろうかとの疑問が生じた。

報告によると、Forskolin 処理に伴う Syncytin-1 の発現亢進には-38 および-2526 に結合部位を持つ転写因子 GCM1 の関与が大きいとされる。HML6c14 の 5' 側隣接領域 25kb 内にも GCM1-binding site (GBS) が 5 箇所検出されており、GCM1 の関与の検討が急がれる。これまでに報告されている C 末端に FLAG タグを付した GCM1 コンストラクトは残念ながら BeWo に導入しても融合タンパクとして確認できておらず、コンストラクトの改変およびトランスフェクション効率の最適化を含めた検証が必要になっている。一方、GCM1 以外の転写因子の関与を Dual Luciferase Reporter Assay で検証するために 5 つのコンストラクトを転写開始点の上流-6704 までの領域に構築済みで、現在これらを用いてのプロモーター解析を実施中である。

A. 研究課題の概要

MRI データを用いた頭部の幾何学的形態測定(木村亮介)

ヒトの顔は集団内および集団間の多様性がある。自然人類学では、これまで骨や歯など硬組織が形態研究の主対象であり、軟組織形態を評価するための標準的手法はほとんどなかった。本研究では、1700人分のMRI画像を用いて頭部の幾何学的形態測定を行った。まず、50人のMRI画像で作成した平均形状をリファレンスとして用意し、①脳とその周辺組織、②頭蓋骨、③皮膚を含むそれ以外の領域にセグメンテーションした。さらに、3次元空間に4mmの間隔でグリッドを設定し、セミランドマークとした。解剖学的標準化の手法を応用して、リファレンス画像を各サンプル画像にワープすることで、セミランドマークをサンプル画像に転写し、各サンプル画像におけるセミランドマークの座標値を得た。この座標値を用いて、プロクラステス分析による重ね合わせの後、主成分分析を行なうことで、頭部の形状成分を抽出することができた。本手法によって、硬組織形態と軟組織形態を同時に解析することができる。

核ゲノムの一塩基変異を用いたメダカの集団構造と交雑分析：PCR産物を用いる塩基配列決定手法の改良(木村亮介)

PCR産物の次世代シーケンシングにより核ゲノムの一塩基変異(SNVs)を簡便に決定する分析技術(multiple arbitrary amplicon sequencing:MAAS法)を適用して、日本のメダカ類の集団遺伝構造と交雑を分析した。メダカ類は主に太平洋側に分布するミナミメダカと日本海側に分布するキタノメダカの2種に分化するが、本研究で、初めて東北地方でもそれらが過去に交雑した可能性を示した。また、広く販売されている黄色変異品種ヒメダカのSNVsを決定して、瀬戸内海周辺と東日本に広域分布する2つのミナミメダカ

野生集団が核遺伝子の由来に寄与することを確認した。ヒメダカは人為的な放流で野生集団に遺伝的攪乱をもたらすことが懸念されている。本研究が提案した交雑分析手法は、放流の遺伝的影響を評価することに貢献する。

スラウェシ諸島の魚類における骨盤鰭抱卵の進化の遺伝的基盤(木村亮介)

本研究は、熱帯生物圏研究センターとの共同研究である。スラウェシ島のメダカ科魚類(Adrianichthyidae)のいくつかの種は、メスが受精卵を腹鰭を使って孵化するまで保持する腹鰭保育という独特の繁殖様式を持つ。系統解析の結果、腹鰭保育種はAdrianichthyidaeの離れた2つのクレードで少なくとも2回進化していることが明らかになった。本研究では、このユニークな生殖様式の進化に関わる遺伝的構造を調査した。形態学的解析と実験室での観察から、腹鰭保育種のメスは、腹鰭保育をしないメスよりも長い腹鰭と深い腹部の凹みを持ち、より長い時間卵塊を持ち運ぶことが明らかになった。腹鰭保育種 *Oryzias eversi* と非腹鰭保育種 *O. dopingdopingensis* との交配による量的形質遺伝子座マッピングから、腹鰭保育に関わる様々な形質が、それぞれ異なる染色体上の遺伝子座によって制御されていることが明らかにされた。また、詳細なゲノム解析の結果、腹鰭抱卵器を持つ2つの系統間には交雑の痕跡は検出されず、交雑が腹鰭保育の反復進化に関与している可能性は低いことが示された。

ヒトの表現型多様性の性選択仮説に関する実証的研究：沖縄と日本本土における検証(木村亮介)

本研究は、東京大学との共同研究である。ヒトの集団間における表現型の多様性の形成と維持には、性選択が関与している可能性がある。理論的には、個体が

自分の集団の典型的な特徴に対する交配選好を持つ場合(=自集団選好),あるいは同じ集団のメンバー間でのみ選好が文化的に伝わる場合(=モデル依存的配偶者選択コピー),遺伝子流動でつながった近隣の集団間で表現型の多様化が起こりうることが示されている。しかし,表現型分化を示す近隣集団における自集団選好やモデル依存的配偶者選択コピーの有無に関する実証的な研究は,これまでほとんど行われていない。本研究では,そのような集団の一例として,沖縄の人と日本本土の人の顔への選好に関する実験を行った。その結果,沖縄の女性は,本土の女性よりも同胞の男性の顔を好む傾向があり,沖縄の男性の顔に対する評価は,他方の集団のメンバーよりも同胞のメンバーに影響されることが示唆された。これらの結果は,沖縄と本土の人の表現型の違いは性選択によって説明可能かもしれないという議論を部分的に支持するものである。

双極性障害家系のハプロタイプ解析により, 1p36-35 感受性遺伝子座における SPOCD1 遺伝子の複数の稀少変異を同定(木村亮介)

本研究は,分子細胞生理学講座との共同研究である。本研究では,先行研究によって示された 1p36-35 の双極性障害(BD)および反復性うつ病性障害(RDD)感受性遺伝子座におけるハプロタイプ配列を包括的に検討するため,沖縄のBDとRDDを持つ3世代家系を対象に研究をおこなった。結果として,本家系においても 1p36-35 に気分障害との有意な連鎖(LODスコア=3.61)が確認された。そして,本家系のすべての患者に共通する 6.4MB のハプロタイプの全塩基配列を決定したところ,そのハプロタイプ上に *SPOCD1* 遺伝子のミスセンス変異のトリプレットを見出した。

健常日本人女性における RELN rs7341475 と脳構造の関連性(木村亮介)

本研究は,東北大学との共同研究である。気質はヒトの性格の先天的な側面と考えられているが,胚の発生に関わるタンパク質との関連は不明である。*RELN* 遺伝子がコードする Reelin は,脳の発達に重要な役

割を担っている。本研究では,女性特有の統合失調症の危険因子として検出された *RELN* の一塩基多型 rs7341475(G/A)と脳構造や気質との関連を調べ,ヒトの人格形成における *RELN* の役割を明らかにすることを目的とした。健康な日本人若年成人 1580 人を対象に, *RELN* rs7341475 の遺伝子型を決定し, Temperament and Character Inventory (TCI) への回答を得た。解析の結果, G/G ホモ接合体では,脳のいくつかの領域,特に両側の帯状回と側頭回で局所灰白質体積(rGMV)が有意に大きく,また左外側後頭葉のフラクタル次元の値も大きかった。さらに,4つの気質のうち,新奇性追求は,右上側頭回における rGMV と有意な正の相関を示し, rs7341475 遺伝子型の違いが検出された領域と一部重なった。上記の知見は,女性でのみ検出され,男性では検出されなかった。本研究は,日本人女性の脳構造の違いに *RELN* rs7341475 が寄与していることを示し,統合失調症に対する脆弱性やヒトの性格に関与している可能性がある。

八重山地方におけるレプトスピラ症の生態疫学を解明するためのヒト臨床および環境レプトスピラの解析(木村亮介)

本研究は,細菌学講座との共同研究である。レプトスピラ症は広く存在する細菌性人獣共通感染症であり,熱帯・亜熱帯地域に多い他の感染症との鑑別が困難な急性熱性感染症の1つである。レプトスピラ症は日本最南端の沖縄県の風土病で,主に沖縄本島北部や八重山地方の河川でレクリエーション活動を行った後に感染する。本研究では,土壌からの細菌分離,河川水サンプルからの環境 DNA メタバーコーディングなど複数の方法を組み合わせて,ヒト宿主外でのレプトスピラの持続性,環境中のレプトスピラの多様性,八重山地方の野生環境における保菌動物を理解することを目的としている。本研究では,これまで臨床例から分離されたレプトスピラ種の環境中での持続性は確認できなかったが,八重山地方から新たに報告された病原性を有するいくつかのレプトスピラ種は,この地方におけるレプトスピラ症対策と予防の改善のための継続的調査の必要性を示唆するものであった。

付着生物ホヤにおける付着基質の物性と付着および変態に関する研究(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。この時の基質の物性と付着変態との関係を調べている。様々な基質を用いて基質の疎水性と親水性と幼生の付着選択性との関係を調べた結果、ホヤ幼生は親水性より疎水性の基質を選んで付着変態する傾向があることを明らかにしてきた。また、幼生の付着変態過程と基質の疎水性親-水性の関係を調べた結果、幼生を覆っている外皮は疎水性の基質にも親水性の基質にも接着性を持たないことが示された。一方、変態時に幼生の外皮を脱ぎ捨てた露出された幼体の外皮は、疎水性基質に対して強い接着性を持つようになる。さらに、表皮が基質に伸長して突起物(アンブラ)形成されるが時期になると、疎水性基質への接着性に加え、親水性基質に対しても接着性が出現してくる。この時期の幼体に於ける付着性の部域差をポリスチレンマイクロビーズの幼体への付着能を見ることにより調べると、幼体の体幹及びアンブラの腹側部ではマイクロビーズを付着する能力があるが、体幹背側部、アンブラの背側部にはマイクロビーズへの付着能が殆どなかった。このことからこの時期、基質との付着関与する部位にのみ付着性が出現することが明らかとなった。

紫外線硬化樹脂の毒性に関する研究(泉水奏)

現在、UV 接着剤や、3D プリンターの為に多種の紫外線により硬化する樹脂(UV 硬化樹脂)が販売されている。海産動物のホヤに対するこれらの樹脂の毒性を調べた。発生時(卵割期)、付着変態(遊泳している幼生から付着生活移行時に大きな形態変化)時に於けるUV 硬化樹脂の毒性を調べたところ、10 ppm 程度で卵割や変態を阻害することがわかった。さらに興味深いことに、これらの樹脂は紫外線による硬化の後も同様

に卵割や変態を阻害することが明らかとなった。UV 硬化樹脂は医療用を含め様々な場面で使用されていることから、さらに多様な UV 硬化樹脂の毒性に関して調べる予定である。

多様な生物群におけるヘマトキシリン-エオシン

(HE) 染色標本の様々な顕微鏡観察法を用いた観察(泉水奏)

ヘマトキシリン-エオシン(HE)染色組織標本は、一世紀以上前に開発され改良が重ねられた結果、組織学、病理学の標準標本として位置づけられ世界中に様々な標本が莫大な数存在している。ヒトや家畜などの哺乳類では HE 染色標本を蛍光観察することにより結合組織などがより明瞭に観察できることが知られていた。哺乳類以外の動物に於いても結合組織や筋肉などが蛍光観察により、より明瞭に観察されることを明らかにしてきた。そして、蛍光観察時にどのような染色や構造が蛍光観察時の画像となって現れるのかを明らかにするため、ヒラムシ、ウミシダ、巻き貝、鶏胎仔、等の動物に於いて無染色、ヘマトキシリン-エオシン染色、ヘマトキシリンのみでの染色、エオシンのみでの染色標本の蛍光観察を行った。その結果、いずれの動物種においても無染色標本の組織は相当の自家蛍光を発した。また、エオシン染色標本では組織の自家蛍光に加えエオシンからの蛍光が加わるためさらに蛍光が強くなり、色調としてはB 励起観察において緑色の自家蛍光に加えエオシンの黄色みのかかった励起光が観察された。一方、ヘマトキシリン染色は標本の自家蛍光及びエオシンの蛍光を共に抑える(遮光する)微細構造を観察するためにはヘマトキシリンによる蛍光の減衰のない無染色標本、褪色した標本での自家蛍光の観察や、エオシンのみの染色による標本での蛍光観察も有用な方法であると考えられた。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Fujimoto S, Yaguchi H, Myosho T, Aoyama H, Sato Y, Kimura R. Population admixtures in medaka inferred by multiple arbitrary amplicon sequencing. <i>Scientific Reports</i> 12: ARTN 19989, 2022. DOI: 10.1038/S41598-022-24498-7.	(A)	○
OD22002:	Montenegro J, Fujimoto S, Ansai S, Nagano AJ, Sato M, Maeda Y, Tanaka R, Masengi KWA, Kimura R, Kitano J, Yamahira K. Genetic basis for the evolution of pelvic-fin brooding, a new mode of reproduction, in a Sulawesi fish. <i>Molecular Ecology</i> 31: 3798-3811, 2022. DOI:10.1111/mec.16555.	(A)	○
OI22003:	Nojo S, Kimura R, Ihara Y. An Empirical Investigation on the Sexual Selection Hypothesis of Human Phenotypic Diversity: A Test in Okinawa and Mainland Japan. <i>Letters on Evolutionary Behavioral Science</i> 13: 21-27, 2022. DOI:10.5178/lebs.2022.94.	(A)	○
OI22004:	Sato Y, Hermawan I, Kakita T, Okano S, Imai H, Nagai H, Kimura R, Yamashiro T, Kajita T, Toma C. Analysis of human clinical and environmental Leptospira to elucidate the eco-epidemiology of leptospirosis in Yaeyama, subtropical Japan. <i>Plos Neglected Tropical Diseases</i> 16: ARTN e0010234, 2022. DOI:10.1371/journal.pntd.0010234.	(A)	○
OI22005:	Takamatsu G, Yanagi K, Koganebuchi K, Yoshida F, Hattori K, Katagiri C, Kondo T, Kunugi H, Kimura R, Matsushita M. Haplotype phasing of a bipolar disorder pedigree revealed rare multiple mutations of SPOCD1 gene in the 1p36-35 susceptibility locus. <i>Journal of Affective Disorders</i> 310: 96-105, 2022. DOI:10.1016/j.jad.2022.04.150.	(A)	○
OI22006:	Yamaguchi R, Matsudaira I, Takeuchi H, Imanishi T, Kimura R, Tomita H, Kawashima R, Taki Y: RELN rs7341475 Associates with Brain Structure in Japanese Healthy Females. <i>Neuroscience</i> 494: 38-50, 2022. DOI:10.1016/j.neuroscience.2022.05.007.	(A)	○
国内学会発表			
PD22001:	木村亮介. EDAR 370V/A 多型とシノドント: ヒト多型研究からわかる歯の形態形成. 第76回日本人類学会大会・第38回日本霊長類学会大会連合大会公開シンポジウム「哺乳類の歯の形を決めるもの～遺伝・発生・機能・性差と社会性～」. 京都産業会館ホール, 京都. 2022年9月19日.		

- PD22002: 今西規, 木村亮介, 瀧靖之, 竹内光, 中川草, 安藤寿康. ゲノム多型情報を使ったヒトの顔形状の予測. 第76回日本人類学会大会・第38回日本霊長類学会大会連合大会. 京都産業会館ホール, 京都. 2022年9月18日.
- PD22003: 木村亮介. 琉球列島におけるヒトのゲノム多様性と移動. 日本学術会議九州・沖縄地区会議学術講演会「琉球列島の言語的・文化的多様性とその起源-多様性の今とこれから-」. 琉球大学(オンライン). 2022年10月13日.
- PD22004: 泉水奏, 広瀬裕一. 幼生披囊脱落后のホヤ幼体の基質への付着性, 粘着性の変化. 日本動物学会第93回早稲田大会. 早稲田大学, 東京. 2022年9月10日.

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，健康人から誘導した神経細胞と比較検討を行い病態の解明を目指している。

2. 炎症・感染症による破壊白血球と血小板凝集能

これまで，生体内での凝固系亢進を早期に検知するのを目的として，循環血中の血小板膜糖タンパク GPIb α に着目し，GPIb α のトロンビン結合部位を認識する抗 GPIb α 抗体(HIP1)を用いて，FACS 法により血中 GPIb α の推移を解析した。その結果，小児の造血

幹細胞移植に伴う粘膜障害，臓器障害，免疫不全に伴う重症感染症，さらに移植片対宿主病(GVHD)などの移植関連合併症では，血中 GPIb α の急激な減少を示した。しかしながら，血液中の凝固系・線溶系因子の大きな変動は見られなかった。よって，血中 GPIb α の減少は，生体内のトロンビン形成によるものではないと結論つけた。そこで，炎症・感染症・合併症により増加した白血球の膜受容体と血小板膜受容体との関係性を明らかにする目的で，白血球の血小板凝集に与える影響について検討した。すなわち，白血球を物理的に破壊した挫滅白血球と挫滅後白血球内から放出された因子，それぞれが血小板 ADP 凝集に与える影響を比較した。その結果は，白血球内から放出された因子，例えばヒストン等よりも，挫滅白血球の方が血小板凝集を持続した。この事は，炎症・感染症・合併症により増加した白血球内のヒストンより，血管内シェアストレスなどの物理的的刺激を受け，変形した白血球が，血小板 ADP 凝集を持続させた。生体内では，このような血小板凝集持続は，その後，凝固系亢進へと繋がると推察される。このように炎症・感染症・合併症で物理的的刺激を受けた白血球と血小板の関係性を追究する事は，炎症・感染症から敗血症へ発展する機構の解明へと繋がると考えられる。今後，白血球の膜受容体と血小板膜受容体，特に GPIb α との関係性を明らかにしたい。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Takamatsu G, Yanagi K, Koganebuchi K, Yoshida F, Lee JS, Toyama K, Hattori K, Katagiri C, Kondo T, Kunugi H, Kimura R, Kaname T, Matsushita M. Haplotype phasing of a bipolar disorder pedigree revealed rare multiple mutations of SPOCD1 gene in the 1p36-35 susceptibility locus. <i>J Affect Disord.</i> 310:96-105. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.150. 2022	(A)	○
OI22002:	Takamatsu G, Manome Y, Lee JS, Toyama K, Hayakawa T, Hara-Miyauchi C, Hasegawa-Ogawa M, Katagiri C, Kondo T, James Okano H, Matsushita M. Generation of four iPSC lines from a family harboring a 1p36-35 haplotype linked with bipolar disorder and recurrent depressive disorder: Three-generation patients and a healthy sibling. <i>Stem Cell Res.</i> 64:102915. doi: 10.1016/j.scr.2022.102915. 2022	(A)	○
OI22003:	Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Saitoh I, Watanabe M, Matsushita M, Tsukahara M, Noguchi H. Induced hepatic stem cells are suitable for human hepatocyte production. <i>iScience.</i> 25(10):105052. doi: 10.1016/j.isci.2022.105052. 2022	(A)	○
OI22004:	Ashikari A, Miyazato M, Nakamura K, Yamashiro K, Nakamura T, Uema T, Uehara M, Masuzaki H, Saito S, Maeda S, Ishida H, Matsushita M. Obesity and Voiding Parameters in a Community-Based Population of Okinawa, Japan: Kumejima Digital Health Project (KDHP). <i>Metabolites.</i> 12(5):468. doi: 10.3390/metabol12050468. 2022	(A)	○
OI22005:	Nakachi S, Okamoto S, Tamaki K, Nomura I, Tomihama M, Nishi Y, Fukushima T, Tanaka Y, Morishima S, Imamura M, Maeda S, Tsutsui M, Matsushita M, Masuzaki H. Impact of anti-diabetic sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on tumor growth of intractable hematological malignancy in humans. <i>Biomed Pharmacother.</i> 149:112864. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112864. 2022	(A)	○
OI22006:	Noguchi H, Nakashima Y, Watanabe M, Matsushita M, Tsukahara M, Saitoh I, Miyagi-Shiohira C. Protocol for the generation of human induced hepatic stem cells using Sendai virus vectors. <i>STAR Protoc.</i> 3(4):101884. doi: 10.1016/j.xpro.2022.101884. 2022	(A)	○
OI22007:	Uema T, Millman JF, Okamoto S, Nakamura T, Yamashiro K, Uehara M, Honma KI, Miyazato M, Ashikari A, Saito S, Maeda S, Imamura M, Ishida H, Matsushita M, Nakamura K, Masuzaki H. Profile of gut microbiota and serum metabolites associated with metabolic syndrome in a remote island most afflicted by obesity in Japan. <i>Sci Rep.</i> 12(1):17292. doi: 10.1038/s41598-022-21708-0. 2022	(A)	○

国内学会発表

- PD22001: 高松岳矢, 馬目陽子, Dimitar Dimitrov, 當山奏子, 李俊錫, 早川朋子, 長谷川実奈美, 柳久美子, 小金淵佳江, 要匡, 木村亮介, 高橋智幸, 近藤毅, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之. 双極性障害患者由来神経細胞の in vitro カルシウムイメージング. 第43回沖縄精神神経学会. 2022年2月19日. 沖縄県中頭郡 (web開催).
- PD22002: 高松岳矢, 馬目陽子, Dimitar Dimitrov, 小金淵佳江, 當山奏子, 李俊錫, 柳久美子, 長谷川実奈美, 早川朋子, 近藤毅, 高橋智幸, 要匡, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 松下正之. 双極性障害家系 iPSC ニューロンの表現型と原因変異の探索. 第99回日本生理学会. 2022年3月16日. 仙台市.
- PD22003: 高松岳矢, 當山奏子, 李俊錫, 柳久美子, 小金淵佳江, 早川朋子, 高橋智幸, 近藤毅, 岡野ジェイムス洋尚, 要匡, 木村亮介, 松下正之. 患者由来

iPS 細胞とゲノム解析による精神疾患の病態研究：沖縄県の稀な双極性障害家系に着目して. 第 191 回琉球医学会例会. 2022 年 4 月 26 日. 沖縄県中頭郡.

PD22004: 高松岳矢, 馬目陽子, 小金渕佳江, Dimitar Dimitrov, 當山奏子, 李俊錫, 柳久美子, 長谷川実奈美, 早川朋子, 近藤毅, 高橋智幸, 要匡, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 松下正之. 双極性障害家系 iPS ニューロンの表現型と原因変異の探索. NEURO2022. 2022 年 6 月 30 日. 宜野湾市.

PD22005: 高松岳矢, 馬目陽子, 柳久美子, 小金渕佳江, 當山奏子, 李俊錫, Dimitar Dimitrov, 早川朋子, 長谷川実奈美, 高橋智幸, 近藤毅, 要匡, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 松下正之. BPCNP4 学会合同年会. 2022 年 11 月 4 日. 東京都.

A. 研究課題の概要

1. オスのNO合成酵素完全欠損マウスにおける中大脳動脈閉塞後の脳梗塞の軽症化(久保田陽秋、筒井正人)

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

【方法と結果】nNOS^{-/-}マウス、iNOS^{-/-}マウス、eNOS^{-/-}マウスの交配によりtriple n/i/eNOSs^{-/-}マウスを新たに作製した。オスにおいて、MCAO24時間後(虚血1時間-再灌流24時間後)の脳梗塞サイズは、WTマウスに比してtriple n/i/eNOSs^{-/-}マウスで著明に小さかった。加えて、MCAO24時間後の神経障害スコアおよび死亡率も、WTマウスに比してtriple n/i/eNOSs^{-/-}マウスで有意に低かった。対照的に、メスでは、MCAO24時間後の脳梗塞サイズは、WTマウスに比してtriple n/i/eNOSs^{-/-}マウスで逆に大きい傾向にあった。各マウスにおいて脳梗塞サイズの性差を比較すると、WTマウスではオスに比しメスで脳梗塞サイズは有意に小さかったが、triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスでは逆にオスに比しメスで有意に大きかった。次にその機序を卵巣摘除術(OVX)および精巣摘除術(ORX)によって検討した。OVXはメス triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスの脳梗塞サイズに影響を及ぼさなかったが、ORXはオス triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスの脳梗塞サイズを有意に増大させた。このORXの作用はテストステロンの投与により有意に抑制された。次世代シーケンサーを用いてオスのWTマウスとtriple n/i/eNOSs^{-/-}マウスの脳梗塞巣におけるmRNAの変化を網羅的・定量的に解析したところ、酸化ストレスの低下とミトコンドリア機能不全の軽減がオス triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスに認められた脳梗塞の軽症化に関与していることが示唆された。

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

2. マウス食物アレルギーモデルによる皮膚を介した食物抗原の暴露により経口免疫寛容を破たんさせる方法の探索(山下弘高、筒井正人)

一般的に、食べた物に対しては、経口免疫寛容と呼ばれる免疫調整システムがはたらき、食物アレルギーは誘導されない。しかしながら、食物アレルギー患者では、経口免疫寛容が獲得できなかったか、もしくは、破たんすることによって、食べた物に対してアレルギーが生じている。近年、経口的に摂取した食物に対しては免疫寛容が、皮膚を介した暴露にはアレルギーが引き起こされるとする仮説が提唱されている。本研究では、皮膚を介した食物抗原の暴露による経口免疫寛容の破たんを試みた。

食物アレルギーにおける経口免疫寛容と経皮的な感作との関連を明らかにするため、3つの食物アレルギーモデルを作製し、経口免疫寛容への影響を検討した。IPモデル: マウスに、卵白アルブミン(ovalbumin, OVA)を腹腔内注射(intraperitoneal injection, IP)し、OVAを経口投与して食物アレルギーを誘導した。ECモデル: 剃毛したマウスの頸背部に、OVAを含有させたる紙を貼付し感作(epicutaneous sensitization, EC)させ、食物アレルギーを誘導した。IDモデル: マウスの頸背部にOVAを皮内注射(intradermal injection, ID)し、食物アレルギーを誘導した。各モデルにおいて、感作前に少量のOVAを経口投与することで経口免疫寛容を誘導した。食物アレルギーは、アナフィラキシーシ

ショックによる体温低下と下痢、血中の OVA 特異的 IgE 値によって評価した。

IP モデルでは、血中の OVA 特異的 IgE 値が上昇し、OVA の経口投与によって体温低下や下痢が確認された。IP モデルにおいて経口免疫寛容を誘導すると、IgE 値の上昇が完全に抑制され、食物アレルギーは誘導されなかった。EC モデルや ID モデルでも、顕著に IgE 値が上昇し、食物アレルギーが惹起された。経口免疫寛容を誘導した EC モデルでは、IgE 値は上昇したが、食物アレルギー症状はほとんど観察されなかった。経口免疫寛容を誘導した ID モデルでは、IgE 値が上昇し、アナフィラキシーショックが惹起された。

これらの結果から、皮膚を介して誘導する食物アレルギーは、経口免疫寛容を破たんさせる可能性が示された。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Nakachi S, Okamoto S, Tamaki K, Nomura I, Tomihama M, Nishi Y, Fukushima T, Tanaka Y, Morishima S, Imamura M, Maeda S, Tsutsui M, Matsushita M, Masuzaki H. Impact of anti-diabetic sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on tumor growth of intractable hematological malignancy in humans. <i>Biomedicine & Pharmacotherapy</i> 149: 112864, 2022. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112864	(A)	○
OI22002:	Matsui T, Yamashita H, Kitamura K, Makino A, Takasato Y, Sugiura S, Ito K. Prophylactic steroid use is ineffective in food allergy: A randomized-controlled clinical trial and a murine model. <i>Allergy</i> 2022 (Online ahead of print). doi: 10.1111/all.15451	(A)	○
OI22003:	Ghosh A, Sumi MP, Tupta B, Okamoto T, Aulak K, Tsutsui M, Shimokawa H, Erzurum SC, Stuehr DJ. Low levels of nitric oxide promotes heme maturation into several hemoproteins and is also therapeutic. <i>Redox Biology</i> 56: 102478, 2022. doi: 10.1016/j.redox.2022.102478	(A)	○
国内学会発表			
PD22001:	平良雄司, 比嘉章太郎, 伊波幸紀, 山下弘高, 下川宏明, 筒井正人. 糞便移植は2/3腎摘NO合成酵素系完全欠損マウスの心筋梗塞の発症を抑制する. 第51回日本心脈管作動物質学会年会. 順天堂大学. 東京. 2022.		
PD22002:	比嘉章太郎, 坂梨まゆ子. 伊波幸紀, 山下弘高, 平良雄司, 下川宏明, 古川浩二郎, 筒井正人. テストステロン補充療法が予想外の心血管死の増加をもたらした機序におけるNO産生障害の関与. 第51回日本心脈管作動物質学会年会. 順天堂大学. 東京. 2022年.		
PD22003:	戸塚裕一, 比嘉章太郎, 坂梨まゆ子, 伊波幸紀, 山下弘高, 稲福 齊, 国吉幸男, 古川浩二郎, 筒井正人. 高血圧の成因における3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素(3MST)の役割. 第51回日本心脈管作動物質学会年会. 順天堂大学. 東京. 2022年.		
PD22004:	加藤香織, 筒井正人, 野口真吾, 伊波幸紀, 内藤圭佑, 生越貴明, 西田千夏, 田原正博, 山下弘高, 王 克鏞, 豊平由美子, 柳原延章, 下川宏明, 矢寺和博. NOSs完全欠損マウスにおける自然発症肺気腫. 第51回日本心脈管作動物質学会年会. 順天堂大学. 東京. 2022年.		
PD22005:	筒井正人. 循環器疾患の臓器連関におけるNO合成酵素系の保護的役割. 第95回日本薬理学会年会シンポジウム. 泌尿器・循環器・消化器疾患における臓器連関と創薬. 福岡国際会議場. 福岡. 2022年.		

- PD22006: 山下弘高, 田中宏幸, 稲垣直樹, 筒井正人. マウス食物アレルギーモデルを用いた食物アレルギーの発症における経口免疫寛容と経皮的な抗原負荷のバランスの解析. 第95回日本薬理学会年会. 福岡国際会議場. 福岡. 2022.
- PD22007: 山下弘高. マウス食物アレルギーモデルによる食品添加物が食物アレルギーの発症に及ぼす影響について. 第6回黒潮カンファレンス, 黒潮次世代セッション. 香川大学 幸町キャンパスイノベーションデザイン研究所. 高松. 2022.
- PD22008: Tsutsui M, Ogoshi T, Kato K, Shimokawa H, Mukae H, Yatera K. Diverse pathogenetic roles of the NOSs system: lessons from triple NOSs null mice. The 12th International Nitric Oxide Conference & The 22nd Nitric Oxide Society of Japan. Tohoku University. Sendai. 2022.
- PD22009: 山下弘高, 伊波幸紀, 田中宏幸, 稲垣直樹, 筒井正人. マウス食物アレルギーモデルによる皮膚を介した食物抗原の暴露により経口免疫寛容を破たんさせる方法の探索. 第75回日本薬理学会西南部会. 高知県立県民文化ホール. 高知. 2022.
- PD22010: 筒井正人. 代謝症候群、血管不全、心臓突然死における内因性及び外因性NO産生系の重要な役割. 第43回日本肥満学会/第40回日本肥満症治療学会合同学術集会. 那覇文化芸術劇場なはーと. 那覇. 2022.
- PD22011: 山下弘高, 伊波幸紀, 田中宏幸, 稲垣直樹, 筒井正人. 皮膚を介した食物抗原の暴露によって獲得した経口免疫寛容を破たんさせる方法の探索. 第96回日本薬理学会年会. パシフィコ横浜. 横浜. 2022.

その他の刊行物

- MD22001: 筒井正人, 渡邊裕司. 特集 肺疾患研究の最前線: COVID-19、肺高血圧症、分子病態 序文. 日本薬理学雑誌 157: 213, 2022. (B)

A. 研究課題の概要

縦隔原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫の発症における胸腺内 B 細胞の意義」実施計画書（古堅智則）

II 研究の概略

本研究は病理組織、細胞標本を用いた解析を中心とした、介入と侵襲を伴わない研究である。琉球大学医学部付属病院において、2000 年～2017 年の間に治療を行った胸腺腫、重症筋無力症症例のうち、診断に用いられた病理組織標本に残余検体があるものを対象とする。症例全体として臨床病理学的解析を行い、前治療（プレドニン投与歴、術前化学放射線治療）の有無を確認する。

III 研究の目的

I の研究の背景で述べた課題を解明するため、正常胸腺、胸腺過形成、および胸腺腫内での B 細胞の細胞表面抗原を免疫染色法により明らかにする。それらを通して胸腺内 B 細胞から悪性リンパ腫への腫瘍形成過程を明らかにすることを最終的な目的とする。

IV 研究対象症例

研究対象は上記病院で 2006 年～2017 年の間に新規発症し治療が行われた胸腺腫、重症筋無力症症例で病変部残余検体を有するものである。これらの検体は下記の経路から入手することになる。

・各研究協力施設に保管されている標本は匿名化ののちに細胞病理学講座に移送し、細胞病理学講座で保管する。なお、診断に使用されたホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）ブロックに関しては、今後の診断における必要性を鑑み、未染標本の形で細胞病理学講座に保管し、ブロック本体は研究協力機関に返却する。

予定集積症例数：約 50 例

V 研究方法

V- 1 検体の登録および収集

2000 年～2017 年に新規発症し治療を行い、調査が可能な症例を施設ごとにリストアップする。これらの症例のうち、FFPE ブロックとして研究に使用可能な症例に

関して、それらの検体を収集し、後述の病理学的解析に向けて細胞病理学講座で保存する。

V- 2 臨床所見

研究対象症例については、下記の項目について調査する。

2-(1) 総合所見

① 施設内症例 ID（施設内管理番号でも可）、②イニシヤル、③生年月日、④手術時年齢、⑤性別、⑥手術日

2-(2) 手術前所見

① 病変部位、②病期（正岡分類、MGFA 分類）、③前治療歴（ステロイド投与歴、術前化学放射線療法）

V- 3 病理学的所見

3-(1) 形態像の評価

各症例の形態像を評価し、胸腺腫であれば WHO 分類（type A , type AB , type B1 , type B2 , type B3）に分類する。

3-(2) 免疫染色

縦隔原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫の細胞表面抗原として最近注目されている PD-L2、MAL、CD200 などのマーカーについて正常胸腺、胸腺過形成、および胸腺腫内での B 細胞での発現状況を確認する。

VI 解析方法

VI-1. 病理学的解析

1-(1) 形態像の評価については、各症例の FFPE ブロックから HE 染色標本を作製し行う。

1-(2) 免疫染色についても、各症例の FFPE ブロックから標本を作製し行う。Dako 社の Envision 検出システムを用いる。

脊髄供血環境の新たな評価法と脊髄虚血障害予防への応用（喜瀬勇也）

胸腹部大動脈手術（open surgery および血管内ステントグラフト治療）時の脊髄虚血障害（対麻痺）予防

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

ノルアドレナリン (NOA) による脊髄血流増加のメカニズムの解明 (喜瀬勇也)

【目的】胸腹部大動脈手術の際には、脊髄虚血に伴う術後対麻痺が最も懸念される合併症である。大動脈遮断時の脊髄血流量 (SCBF) 低下に対して、Collateral network を介した供血が重要で、循環作動薬を用いた平均体血圧 (mBP) 上昇が効果的とされる。当科ではこれまでの基礎研究にて、広範囲胸腹部大動脈遮断で低下した SCBF を増加させるために NOA 投与が効果的であることを報告してきた。遮断前の SCBF を得るためには、1) 遠位側灌流がある場合に約 1.3 倍の mBP 上昇が必要である事、2) 遠位側灌流が無い場合は 1.66 倍の mBP 上昇が必要である事が示された。いずれの条件下でも SCBF 増加を促進する循環作動薬としてノルアドレナリン (NOA) は最も効果的であった。一方、NOA による脊髄微小循環への作用機序は不明な点が多く、NOA 投与によって SCBF が増加するメカニズム

についてはまだ十分に説明されていない。本研究では、NOA による体血管および脊髄血管の反応性の相違について比較し、NOA による SCBF 増加のメカニズムを明らかにすることを目的とした。【実験・方法】中型犬を用いて、胸腹部大動脈及び L2- L7 の脊髄分節動脈 (SAs) を露出し、臨床に模して遠位側灌流用バイパスを作成した。SCBF は L5 位硬膜でレーザー血流計にて測定し、脊髄灌流圧 (SCPP) は遮断した大動脈内圧測定にて行った。L2 から L7 までの SAs 計 6 対を遮断し、遮断前後および NOA 0.5 μ g/Kg/min 持続投与後の mBP, SCBF および SCPP を測定し、測定項目より体血管抵抗値 (SVR) および脊髄血管抵抗値 (SaR) の変化率を算出する。以上の実験結果を解析し、体血管抵抗値 (SVR) と脊髄血管抵抗値 (SaR) の変化率を比較し、生体を閉鎖循環回路内とした臓器血流分布の傾向を示す。【結果】【結論】以上の研究成果は現在論文執筆中で、国際ジャーナルに投稿予定である。

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

テザリングを原因とする重症二次性三尖弁閉鎖不全症 (Functional tricuspid regurgitation: FTR) は弁膜症患者の予後を不良にする疾患であるが、未だ逆流を制御する術式と適切な手術のタイミングに議論を残している。長崎大学胸部心臓血管外科学講座 (研究代表者) では、前後の乳頭筋を接合して中隔尖弁輪方向へつり上げる Spiral suspension (SS) 法を行い、テザリングの矯正を図っており、「SS 法の効果と安全性を解明する多施設共同研究」を計画された。我々も本研究に参加し研究を実施している。研究デザインは前向き観察研究で 2021 年 4 月から 2 年間を症例登録期間、追跡期間は 3 年~5 年が予定されている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	稲福 斉: 琉球大学病院における植込み型補助人工心臓治療の現状と展望. 琉球医学会誌 41: 1-8, 2022.		
原著			
OD22001:	前田達也、安藤美月、喜瀬勇也、稲福 斉、山城 聡、 <u>古川浩二郎</u> . 腓十二指腸動脈瘤に対する外科治療の検討. 日本血管外科学会雑誌 31, 73-79, 2022		
OD22002:	Eijiro Nogami, <u>Kojiro Furukawa</u> , Hideyuki Fumoto, Keiji Kamohara. Novel technique in frozen elephant trunk positioning method using the ostium of the coronary artery on transesophageal echocardiography as an index. General Thoracic and Cardiovascular Surgery 70, 993-996, 2022.		
OD22003:	Machiko Yajima, <u>Kojiro Furukawa</u> . Comparing radiation exposure and procedure time before and after a fluoroscopy image integration module installation for atrial fibrillation ablation. Ryukyu medical Journal 41, 9-16, 2022.		
OD22004:	新崎義人、稲福 斉、前田達也、嶺井 陽、平田晃己、池宮秀一郎、玉城雄也、石原綾乃、永田春乃、植田真一郎、大屋祐輔、 <u>古川浩二郎</u> . Left Ventricular Assist Device (LVAD) 装着患者における術後歩行自立日数に関する臨床的特徴. 心臓 54, 1250-1261, 2022.		
症例報告			
CD22001:	Masato Hayakawa, <u>Takaaki Nagano</u> , Motomu Miyagi, Ryo Ikemura, Satoshi Yamashiro and Kiyoshi Iha. Thoracic Endovascular Aortic Repair of Aortobronchial Fistula 18years after Graft Replacement of the Descending Aorta. Reports. 2022;5, 34. http://doi.org/10.3390/reports5030034		
CD22002:	野村竜也、古川浩二郎、福田倫史、平田雄一郎、恩塚龍士、田山栄基、森田茂樹. 術後に対麻痺を発症した Stanford A 型急性大動脈解離に対するオープンステントグラフト併用全弓部置換術の1例. 日本心臓血管外科学会雑誌 51, 35-38, 2022.		
CD22003:	Ryuya Nomura, Kojiro Furukawa, Tomofumi Fukuda, Yuichiro Hirata, Tatsuya Onzuka, Kisho Ohtani, Ken-ichi Imasaka, Shigeki Morita, Akira Shiose. Valvular and aortic surgery in an adult patient late after repaired tetralogy of Fallot. General Thoracic and Cardiovascular Surgery Cases 1, 2022.		
国内学会発表			

- PD22001: 古川浩二郎: 僧帽弁逸脱症における TTE/TEE/術中/術後所見(ディスカッション). 第 45 回 福岡心血管エコーイメージング勉強会. WEB, 2022.
- PD22002: 古川浩二郎: 心エコーを心臓手術にどう活かすか?. 第 30 回 宮崎心エコー研究会. WEB, 2022.
- PD22003: 古川浩二郎: 閉塞性肥大型心筋症に対する経大動脈+経心尖アプローチによる心筋切除術. 第 52 回 日本心臓血管外科学会学術総会ランチョンセミナー 18. 横浜, 2022.
- PD22004: 古川浩二郎: 肥大型心筋症に対する外科治療 update. 第 46 回 宮崎循環器セミナー. 宮崎, 2022.
- PD22005: 古川浩二郎: 肥大型心筋症に対する外科治療 update ~心房細動合併例の抗凝固療法を含めて~. 沖縄県民の為の最良な心臓病治療. 沖縄, 2022.
- PD22006: 古川浩二郎, 稲福 斉, 喜瀬勇也, 前田達也, 安藤美月, 宮石慧太, 宮國祥平, 蒲原啓司. Marfan 症候群に対する Remodeling 法による自己弁温存大動脈基部置換術の遠隔成績. 第 50 回 日本血管外科学会学術総会. 北九州, 2022.
- PD22007: 古川浩二郎, 稲福 斉, 喜瀬勇也, 前田達也, 安藤美月, 宮石慧太, 宮國祥平: Remodeling 法による自己弁温存大動脈基部置換術 -Aortic root dynamics を中心に-. 第 132 回 日本循環器学会九州地方会 会長企画セッション 2 「弁置換以外の大動脈弁治療戦略」. WEB, 2022.
- PD22008: 古川浩二郎: 理的再建を目指した自己弁温存大動脈基部置換術 (Remodeling 手術). 生理的再建を目指した自己弁温存大動脈基部置換術 (Remodeling 手術). 沖縄医療連携 Web セミナー: 県内でつなぐ心臓病~より良い治療と医療連携~. 沖縄, 2022.
- PD22009: 古川浩二郎, 土屋奈々絵. 閉塞性肥大型心筋症に対する外科治療戦略. 東京 HOCM フォーラム 2022. 福岡, 2022.
- PD22010: 古川浩二郎: 肥大型心筋症に対する外科治療戦略(教育講演). 第 32 回 九州心臓外科手技研究会. 福岡, 2022.
- PD22011: 古堅智則, 照屋孝夫, 稲福斉, 河崎英範, 古川浩二郎: 心外膜のみに播種を認めた再発胸腺腫に対して播種切除術を行い, MCR を得て 7 年間の長期生存を得た 1 症例. 第 39 回 日本呼吸器外科学術集会. 東京, 2022.
- PD22012: 古堅智則, 照屋孝夫, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮眞盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 上大静脈合併切除を伴う胸腺癌摘出術を施行した 1 例. 沖縄県外科会. 沖縄, 2022.
- PD22013: 古堅智則, 照屋孝夫, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮眞盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 人工心肺を使用することにより完全切除し得た肺・縦隔腫瘍の 3 例. 第 84 回 日本臨床外科学会総会. 福岡, 2022
- PD22014: 古堅智則, 照屋孝夫, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮眞盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 胸腔内重要臓器を圧迫していた巨大縦隔腫瘍の 2 例. 沖縄県外科会. 沖縄, 2022.

- PD22015: Tomonori Furugen, Takao Teruya, Shohei Miyaguni, Keita Miyaishi, Syotaro Higa, Tatsuya Maeda, Yuya Kise, Hitoshi Inafuku, Moriyasu Nakaema, Takaaki Nagano, Koujiro Furukawa: A case of the mediastinal bronchogenic cyst compressing the left atrium, was operated on extracorporeal circulation. 第 75 回日本胸部外科学会定期学術集会. 神奈川, 2022.
- PD22016: 比嘉章太郎, 林啓太, 今枝佑輔, 鶴岡琢也, 竜川貴光: 心臓血管外科学会における血管外科医の役割. 第 52 回日本心臓血管外科学会学術総会. 横浜, 2022.
- PD22017: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 當山昌大, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮眞盛保, 古川浩二郎: 病態に応じた Complicated 急性 B 型大動脈解離に対する TEVAR の治療成績. 第 50 回日本血管外科学会学術総会. 小倉, 2022.
- PD22018: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 當山昌大, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎: 偽腔留置となった Frozen elephant trunk に対し Endovascular surgery で Bail out に成功した一例. 第 30 回日本大動脈外科研究会. 熊本, 2022.
- PD22019: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 宮國祥平, 宮石慧太, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮眞盛保, 古川浩二郎: Squid-capture technique が有用であった Fene-TEVAR の 1 例. 第 119 回 日本血管外科学会九州地方会. 福岡, 2022.
- PD22020: 安藤美月, 喜瀬勇也, 當山昌大, 比嘉章太郎, 前田達也, 稲福斉, 仲榮眞盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 上行大動脈右腋窩動脈人工血管バイパス術 15 年後に人工血管起因性に発症した肺出血肺癰の一手術例. 第 50 回日本血管外科学会学術総会. 小倉, 2022.
- PD22021: 安藤美月: 急性 A 型大動脈解離に対する上行置換術の成績と遠隔期大動脈予後. 第 75 回日本胸部外科学会定期学術集会. 神奈川, 2022.
- PD22022: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎: AFX2 with VELA™ Bifurcated Endograft System for patients with Reverse taper neck anatomy. AFX Expert MTG. 2022.
- PD22023: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎: TAVI 進化する心臓弁膜症のカテーテル治療—慢性透析患者への適応拡大も含めて—. 浦添市医師会学術講演会. 沖縄, 2022.
- PD22024: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎: AFX を first-Line Device とした EVAR 治療戦略. Miyazaki Aortic Conference. 宮崎, 2022.
- PD22025: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎: 進化する心臓弁膜症のカテーテル治療『最新の適応患者像と術後の抗血栓療法』. 沖縄医療連携 Web セミナー. Web, 2022.

- PD22026: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎: Low profile device の信頼を取り戻す. 第 75 回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 2022.
- PD22027: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎: High-Spec Endovascular Treatment with Physician Modified EndoGrafts. 第 2 回症例検討会. Web, 2022.
- PD2228: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎: Low profile device の信頼を取り戻す!. TERUMO Aortic device RelayPro & TREQ Opening Seminar. 福岡, 2022.
- PD22029: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎: 「地域で診る心臓弁膜症の低侵襲治療」～進化する心臓弁膜症のカテーテル治療『TAVI』中部地区医療ネットワークセミナー～高齢者の心疾患を考える. Web, 2022.
- PD22030: 稲福斉, 比嘉章太郎, 安藤美月, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎. 左室補助人工心臓装着時の右心不全に対する治療戦略. 第 52 回日本心臓血管外科学会学術総会. 神奈川, 2022.
- PD22031: 稲福斉, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎. Budd-Chiari 症候群に対する肝部下大静脈再建の工夫. 第 50 回日本血管外科学会学術総会. 福岡, 2022.
- PD22032: 稲福斉, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎. 心尖部肥大型心筋症に対する心筋切除術. 第 132 回日本循環器学会九州地方会. 大分, 2022.
- PD22033: 稲福斉, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎. カテーテル型人工心臓 IMPELLA 導入による重症心不全治療の新展開. 第 84 回沖縄県外科会 ランチョンセミナー. 沖縄, 2022.
- PD22034: 稲福斉, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎. Destination Therapy 時代における QOL を維持した長期的な植込み型補助人工心臓管理. 第 60 回日本人工臓器学会大会. 愛媛, 2022.
- PD22035: 喜瀬勇也, 當山昌大, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: Remodeling 手術時の大動脈弁逆流制御の工夫. 第 52 回日本心臓血管外科学会総会. 神奈川, 2022.
- PD22036: 喜瀬勇也, 當山昌大, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 低体温上下半身灌流法を用いた TAAA13 例の成績-脊髄保護を中心とした手術戦略について-. 第 52 回日本心臓血管外科学会総会. 神奈川, 2022.
- PD22037: 喜瀬勇也, 當山昌大, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 脊髄および臓器保護を念頭においた一期的広範

- 囲胸腹部瘤手術-上下半身灌流低体温法のメリットと早期成績-. 第 50 回日本血管外科学会学術総会. 福岡, 2021.
- PD22038: 喜瀬勇也, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 古堅智則, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 古川浩二郎, 田中慧*, 斎藤誠一*, 体外循環を用いた下大静脈腫瘍浸潤例についての検討. 第 132 回沖縄県医師会医学会. 沖縄, 2022.
- PD22039: 喜瀬勇也, 宮國祥平, 當山昌大, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 稲福斉, 永野貴昭, 古川浩二郎: 胸部下行置換後の Crawford III型胸腹部大動脈瘤手術-肺損傷回避と脊髄保護の工夫-. 第 55 回日本胸部外科学会九州地方会総会. 長崎, 2022.
- PD22040: 喜瀬勇也, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 稲福斉, 永野貴昭, 古川浩二郎: Remodeling 手術における 4DCT の有用性. 第 75 回日本胸部外科学会定期学術集会. 神奈川, 2022.
- PD22041: 喜瀬勇也, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 古堅智則, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 古川浩二郎: 心室中部閉塞性肥大型心筋症に対して拡大心筋切除術を行った一例. 第 133 回沖縄県医師会医学会. 沖縄, 2022.
- PD22042: 伊波絵里奈, 仲栄真盛保, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 稲福斉, 永野貴昭, 照屋孝夫, 古川浩二郎: 両側大腿動脈吻合部巨大仮性瘤に対して血行再建時の出血制御・血流保持に工夫を要した一例. 第 132 回沖縄県医師会医学会総会. 沖縄, 2022.
- PD22043: 福嶺 拓人, 喜瀬勇也, 兼城悠司, 古川浩二郎: 当科における現行心筋保護効果の検討. 第 55 回日本胸部外科学会九州地方会総会. 長崎, 2022.
- PD22044: 桃原望菜, 喜瀬勇也, 兼城悠司, 古川浩二郎: トラネキサム酸投与による体外循環中の DIC 予防効果. 第 51 回日本心脈管作動物質学会. 東京, 2022.
- PD22045: 城間啓介, 喜瀬勇也, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 多発外傷を伴った外傷性冠動脈解離に対して緊急 CABG を行った一例. 第 133 回日本循環器学会九州地方会. 福岡, 2022.

その他の刊行物

- MD22001: 古川浩二郎. 大動脈基部置換術. ハートナーシング(0914-2819)35(6): 554-560, 2022

A. 研究課題の概要

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

保有する代表的な動物モデルは以下のものである。

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

[虚血性脊髄障害モデル (ラット)] ラットの大動脈を、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。

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

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

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

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

心臓血管外科術後の鎮痛で投与されたくも膜下モル

ヒネに起因する対麻痺が報告されたことを受け、虚血性脊髄障害のメカニズムとその増悪因子・保護因子に関して検討を進めている。現在進めているものとして以下のものがある。

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

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

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

術中の脊髄機能モニタリングとして、運動機能を反映しているといわれる運動誘発電位 (MEP) は比較的容易に実施することができ、その感度・特異度ともに従来のモニタリングと比較し優れていると報告されている。しかしながら、周術期に使用される薬剤がそのモニタリングに影響を及ぼすため適切な投与方法を確立しなければならない。そこで臨床・基礎研究を計画し MEP モニタリングに及ぼす薬剤の影響を検討している。

また、大動脈手術の際の脊髄機能モニタリングにも応用されているが、偽陰性が生じうる。我々はラット脊髄虚血モデルを用いた研究で MEP 波形が正常であるにもかかわらずその下半身麻痺を来すこと (偽陰性) があることを示した。この原因を基礎研究として脊髄病理組織学的に検討している。

また臨床では脊髄機能モニタリングに関する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. マウス遅発性脊髄障害への硫化水素吸入の治療効果 (垣花学, 淵上竜也, 照屋孝二)

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

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

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

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

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

6. 脊髄障害に対する脊髄脂肪幹細胞の試み (神里興

太, 垣花学)

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

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

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

8. 抗炎症性ガス分子を用いた創傷治癒促進の可能性 (垣花学, 渡邊洋平)

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

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

呼吸不全に対する人工呼吸は、生命維持のために集中治療では頻繁に行なわれる。しかし、人工呼吸そのものが、さらに肺傷害を起し多臓器不全の成因にも関与する可能性が指摘されている。人工呼吸中の高濃度酸素投与や過大な換気が全身性に過剰な炎症反応を惹起し、肺傷害や他の臓器障害の成因となっているとの仮説をもとに、酸素濃度、換気条件を緩和できる治療法を研究している。人工呼吸換気法の変更以外にも一酸化窒素 (Nitric oxide: NO) の吸入療法や、体外式肺補助法 (Extracorporeal membrane oxygenation:

ECMO)により、換気・血流比不均等の改善、換気条件の緩和などにより、酸素化を改善すると共に、圧傷害などの予防と炎症の抑制を期待して、これら特殊治療法の安全な実施法の研究、効果発現機序の基礎的研究を進めている。

9. 海外における活動

平成7年に平良豊が留学して以来、垣花学、垣花脩、笹良剛史、徳嶺讓芳、中村清哉、淵上竜也、大城匡勝、神里興太、和泉俊輔、田所貴弘がカリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)に留学し、それぞれ研究

成果をあげてきた。帰国後も脊髄損傷後の異常運動抑制と機能回復に関してUCSDと共同研究を当大学で継続している。現在も脊髄障害とその治療に関する共同研究をUCSDと推進している。

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	To M, Kamizato K, Shinzato H, Kakinohana M. Anesthetic management of ventricular-peritoneal shunt implantation in osteogenesis imperfecta type IIB: A case report. <i>Medicine</i> 101:e28483. 2022	A	○
OI22002:	Hatakeyama J, Inoue S, Liu K, Yamakawa K, Nishida T, Ohshimo S, Hashimoto S, Kanda N, Maruyama S, Ogata Y, Kawakami D, Shimizu H, Hayakawa K, Tanaka A, Oshima T, Fuchigami T, Yawata H, Oe K, Kawauchi A, Yamagata H, Harada M, Sato Y, Nakamura T, Sugiki K, Hakozaki T, Beppu S, Anraku M, Kato N, Iwashita T, Kamiyo H, Kitagawa Y, Nagashima M, Nishimaki H, Tokuda K, Nishida O, Nakamura K. Prevalence and Risk Factor Analysis of Post-Intensive Care Syndrome in Patients with COVID-19 Requiring Mechanical Ventilation: A Multicenter Prospective Observational Study. <i>J Clin Med.</i> 11:5758. 2022	A	○
OI22003:	Nakamura K, Hatakeyama J, Liu K, Kanda N, Yamakawa K, Nishida T, Ohshimo S, Inoue S, Hashimoto S, Maruyama S, Kawakami D, Ogata Y, Hayakawa K, Shimizu H, Oshima T, Fuchigami T, Nishida O. Relation between nutrition therapy in the acute phase and outcomes of ventilated patients with COVID-19 infection: a multicenter prospective observational study. <i>15:1115-1122.</i> 2022	A	○
OI22004:	Tadokoro T, Bravo-Hernandez M, Agashkov K, Kobayashi Y, Platoshyn O, Navarro M, Marsala S, Miyahara A, Yoshizumi T, Shigyo M, Krotov V, Juhas S, Juhasova J, Nguyen D, Kupcova Skalnikova H, Motlik J, Studenovska H, Proks V, Reddy R, Driscoll SP, Glenn TD, Kemthong T, Malaivijitnond S, Tomori Z, Vanicky I, Kakinohana M, Pfaff SL, Ciacci J, Belan P, Marsala M. <i>Mol Ther</i> 30: 2722-2745. 2022	A	○
OD22001:	福地万寿美, 渡邊洋平, 新里勇人, 垣花学: 腹腔鏡下肝切除術における二酸化炭素塞栓の1症例. <i>臨床麻酔</i> 46: 913-913, 2022.	B	○
OD22002:	新里勇人, 野口信弘, 垣花学: 術中の角膜保護テープが適切に使用されなかったことを誘因とする角膜損傷を生じた腹臥位手術の1症例. <i>臨床麻酔</i> 46: 599-600, 2022.	B	○
OD22003:	林美鈴, 仲嶺洋介, 石原正人, 西田康太郎, 垣花学: 人工関節再置換術中、ステム挿入までは無症状であったが、整復時に心停止した bonecementimplantion syndrome の1症例, <i>麻酔</i> 71: 421-425, 2022	B	○

国内学会発表

- PD22001: 宜野座到, 田垣翔伍, 久保田陽秋, 仲嶺洋介, 野口信弘, 垣花学: 気管内腫瘍に合併した重症大動脈弁狭窄症にラリンジアルマスクで気道確保し TAVI を施行した 1 症例. 日本心臓血管麻酔学会第 27 回学術大会. 2022 年 9 月 17 日-9 月 18 日. 滋賀県.
- PD22002: 仲嶺洋介, 宜野座 到, 田垣 翔伍, 野口 信弘, 垣花 学: 感染性心内膜炎から重症心不全を来した補助人工心臓植え込み術の麻酔管理にレミゾラムを使用した一例. 日本心臓血管麻酔学会第 27 回学術大会. 2022 年 9 月 17 日-9 月 18 日. 滋賀県
- PD22003: 富田 寛生, 宜野座 到, 垣花 学: 術後急性対麻痺を生じ集学的治療を施行した胸腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の 1 症例. 日本心臓血管麻酔学会第 27 回学術大会. 2022 年 9 月 17 日-9 月 18 日. 滋賀県
- PD22004: 野口 信弘, 桃原 慎, 久保田 陽秋, 宜野座 到, 仲嶺 洋介, 垣花 学: VA-ECMO を用いた気管支嚢胞摘出術の麻酔経験. 日本心臓血管麻酔学会第 27 回学術大会. 2022 年 9 月 17 日-9 月 18 日. 滋賀県
- PD22005: 垣花学: 毒ガスが人を救う. 第 25 回日本医療ガス学会学術大会. 2022 年 10 月 15 日. 千葉県
- PD22006: 田垣 翔伍, 大久保 潤一, 安部 真教, 中村 清哉, 垣花 学: 肩鎖関節外傷後の遷延する疼痛に対して集学的な痛み治療を行った 1 例. 日本ペインクリニック学会第 56 回学術集会. 2022 年 7 月 7 日-7 月 9 日. 東京
- PD22007: 仲嶺 洋介, 神里 興太, 淵上 竜也, 垣花 学: 開心術後に全身痙攣を来し抗痙攣薬投与で改善が見られた一例. 第 26 回日本神経麻酔集中治療学会. 2022 年 7 月 15 日-7 月 16 日. 大阪
- PD22008: 羽賀 亜矢子, 神里 興太, 安部 真教, 淵上 竜也, 照屋 孝二, 垣花 学: Stanford B 型急性大動脈解離治療後に深部感覚障害が残存した 1 例. 第 26 回日本神経麻酔集中治療学会. 2022 年 7 月 15 日-7 月 16 日. 大阪
- PD22009: 松尾敬介, 兼島充基, 垣花学: 剣状突起～恥骨上までの開腹手術で術後鎮痛に m-TAPA ブロックと後方 TAP ブロック併用が有用だった 1 例. 日本麻酔区域学会第 9 回学術集会. 2022 年 4 月 15 日-4 月 16 日. 沖縄
- PD22010: 神里興太, 淵上竜也, 照屋孝二, 垣花学: 両側横隔膜機能不全を生じたが呼吸器リハビリテーションによる介入で離脱できた縦郭腫瘍の 1 例. 第 44 回日本呼吸療法医学会学術集会. 2022 年 8 月 6 日-8 月 7 日. 横浜
- PD22011: 戸尾まゆみ, 食道癌術後にバソプレシン分泌過剰症を生じ低 Na 血症をきたした 1 例. 九州麻酔科学会第 60 回大会. 2022 年 9 月 2 日-10 月 3 日. WEB 開催.
- PD22012: 兼島充基, 神里興太, 宜野座到, 淵上竜也, 照屋孝二, 垣花学: 重症 COVID-19 呼吸不全に対し膜型人工肺管理中に縦隔気腫制御のため人工呼吸器離脱を先行させた 1 症例. 九州麻酔科学会第 60 回大会. 2022 年 9 月 2 日-10 月 3 日. WEB 開催.

- PD22013: 山川翔太, 仲嶺洋介, 島袋大地, 垣花学: 冠動脈瘤とバルサルバ洞動脈瘤、
ならびに冠動静脈瘻合併妊娠に対する帝王切開を行った1例. 九州麻酔科学
会第60回大会. 2022年9月2日-10月3日. WEB開催.
- PD22014: 福地万寿美, 神里興太, 松尾敬介, 垣花学: 過粘稠度症を疑った原発性マク
ログロブリン血症の1例～腰椎椎弓切除術の術中輸液管理～. 九州麻酔科学
会第60回大会. 2022年9月2日-10月3日. WEB開催.
- PD22015: 北原武尊, 松尾敬介, 富田寛生, 宜野座到, 垣花学: 先天性気管支閉鎖症の
患児に対する右肺上葉切除術の麻酔経験. 九州麻酔科学会第60回大会.
2022年9月2日-10月3日. WEB開催.
- PD22016: 上地仰, 神里興太, 垣花学: ポリウムリフレクタを搭載した麻酔器におけ
る実酸素使用量について～目に見えない酸素消費量を実際に計測した～. 九
州麻酔科学会第60回大会. 2022年9月2日-10月3日. WEB開催.
- PD22017: 新城綾子, 羽賀亜矢子, 仲嶺洋介, 垣花学: 術後処置にクエン酸マグネシウ
ムを使用し、高マグネシウム血症と非閉塞性腸管虚血きたした一例. 九州麻
酔科学会第60回大会. 2022年9月2日-10月3日. WEB開催.
- PD22018: 田垣翔伍, 仲嶺洋介, 野口信弘, 垣花学: 右外反母趾形成術後に左気管支動
脈を出血源とした胸腔内出血を呈した一例. 九州麻酔科学会第60回大会.
2022年9月2日-10月3日. WEB開催.
- PD22019: 友利舞子, 町田紀明, 松尾敬介, 垣花学: 思春期特発性側弯症の術中一過性
にMEP波形消失をきたし、血圧管理にて回復をみとめた一例. 九州麻酔科学
会第60回大会. 2022年9月2日-10月3日. WEB開催.
- PD22020: 林美鈴, 神里興太, 又吉慶人, 照屋孝二, 淵上竜也, 垣花学: 新規シミュレ
ーターを用いたPMMA腹面積・透析液流量・小分子除去率の関係評価. 日本集
中治療医学会第6回九州支部学術集会. 2022年7月23日-7月24日. 鹿児
島県
- PD02021: 松尾敬介, 淵上竜也, 神里興太, 照屋孝二, 垣花学: 大動脈弁置換術後で心
不全増悪に甲状腺クリーゼを併発したエーラス・ダンロス症候群の1例. 日
本集中治療医学会第6回九州支部学術集会. 2022年7月23日-7月24日. 鹿
児島県
- PD22022: 仲嶺洋介, 淵上竜也, 神里興太, 照屋孝二, 兼島充基, 田垣翔伍, 垣花学:
副咽頭間隙腫瘍摘出後に意識障害を来し高癌薬投与で改善が見られた一
例. 日本集中治療医学会第6回九州支部学術集会. 2022年7月23日-7月24
日. 鹿児島県
- PD22023: 岳原吾倫, 戸尾まゆみ, 北原武尊, 野口信弘, 垣花学: 生体腎移植における
術後鎮痛を目的とした神経ブロックの効果. 日本臨床麻酔学会第42回大会.
2022年11月11日-11月12日. 京都
- PD22024: 戸尾まゆみ, 神里興太, 新里勇人, 照屋孝二, 淵上竜也, 垣花学: 抗利尿ホル
モン分泌亢進症を生じ低ナトリウム血症をきたした頸部食道癌術後の一
例. 日本臨床麻酔学会第42回大会. 2022年11月11日-11月12日. 京都

PD22025: 大城徹也, 嶺井陽, 新崎義人, 平田晃己, 関口浩至, 宮城一也, 神里興太, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花学: 当院での COVID-19 重症例に対する積極的体位管理への理学療法士(PT)介入の意義. 第 44 回日本呼吸療法医学会学術集会. 2022 年 8 月 6 日-8 月 7 日. 横浜

A. 研究課題の概要

1. セメント注入型椎弓根スクリークの安全性と有効性の検証 他機関共同研究（西田康太郎，山川慶，島袋孝尚，金城英雄，藤本泰毅）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

脊椎脊髄外科領域では2014年頃からコンピューター支援手術の臨床応用が活発となっている。当院では術中画像診断に基づく手術支援システムとして2014年からhybrid operating roomが導入された。脊柱側弯

症に対する矯正固定術や頸胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方固定術など難易度の高いinstrumentationの援助として術中CTを利用している。術中にスクリ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。

6. 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，津覇雄一，青木佑介，水田康平）

骨肉腫に代表される悪性骨腫瘍の生存率は、化学療法の進歩により近年飛躍的に向上した。しかし化学療法のみによる治療だけでは完治させることは難しく、手術療法が不可欠である。術式としては、1970年以前は切断術が主流であったが、1980年以降患肢温存術が積極的に行われるようになった。患肢温存を行うためには、腫瘍用人工関節や処理骨を用いた手術が必要である。腫瘍用人工関節においては、耐久性や感染の問題があり、再置換術を余儀なくされる事が多い。処理骨とは、罹患骨に腫瘍細胞を死滅させる処理を施し、再度骨欠損部へ戻す方法である。罹患骨を処理する方法には、放射線処理、オートクレーブ処理、パステール処理（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テ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テ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。

7. 大腿骨遠位部転移性骨腫瘍に対する modular 型腫

瘍用人工関節の長期治療成績（當銘保則，大城裕理，津覇雄一，青木佑介，水田康平）

近年、がん治療の発展に伴い転移性骨腫瘍の罹患数が増加傾向にある。四肢転移性骨腫瘍の病的骨折は疼痛だけでなく、運動機能の障害や寝たきりの原因にもなり著しく ADL や QOL の低下をきたす。その結果、がん原発巣の治療に対して制限が生じ、間接的に生命予後に悪影響を及ぼす。大腿骨は転移性骨腫瘍の好発部位で、切迫骨折や病的骨折に観血的手術が行われていることが多い。大腿骨遠位部の手術に対しては姑息的手術として髓内釘固定や搔爬後に骨セメント充填およびプレート固定などが行われるが、がんの進行により経時的に固定が破綻することがしばしばおこる。長期予後が見込まれる場合は、病巣を根治的に切除して腫瘍用人工関節に置換する手術が行われる。しかし、大腿骨遠位部の末広がり形状は、腫瘍用人工関節ステムのゆるみが好発する部位であり、非セメント固定とセメント固定の術式があるが、両術式の優劣はいまだはっきりしていない。当科では全例セメント固定を行っているが、その有効性を明らかにしたい。本研究では、非特定営利活動法人 骨軟部肉腫治療研究会（Japanese Musculoskeletal Oncology Group: JMOG）の多施設共同研究に参画し、非セメント固定とセメント固定に対する長期成績を明らかにする。（*Cancers (Basel)* 2022）

8. 転移性骨腫瘍におけるデノスマブの骨有害事象に対する治療効果の検討（當銘保則，水田康平，大城裕理，津覇雄一，青木佑介）

近年、がん治療の発展に伴い転移性骨腫瘍の罹患数が増加傾向にある。脊椎転移性骨腫瘍の病的骨折による脊髄損傷・神経障害や四肢転移性骨腫瘍の病的骨折は疼痛だけでなく、運動機能の障害や寝たきりの原因にもなり著しく ADL や QOL の低下をきたす。これらの骨有害事象の予防は非常に重要と考えられる。ビスフォスフォネート製剤のゾレドロン酸や RANKL 抗体製剤のデノスマブが転移性骨腫瘍に対する骨修飾剤として登場し、有効性が報告されている。しかし、骨修飾剤の骨関連事象（Skeletal Related Event: SRE）の予防効果に関する報告はいまだ少ない。本研究では転

移性骨腫瘍に対してデノスマブを使用した症例を後方指摘に検討し、脊椎転移と四肢骨転移におけるデノスマブの SRE 予防効果を明らかにしたい。脊椎転移では Spinal Instability Neoplastic Score: SINS を用いて、四肢骨転移に関しては Mirel's score を評価し、デノスマブ治療下においても SRE が発生した重症度を明らかにし、転移性骨腫瘍に対する予防的な手術の指標を明らかにする。

9. 高齢者悪性軟部腫瘍の手術単独の治療成績（當銘保則，青木佑介，大城裕理，津覇雄一，水田康平）

高悪性度軟部腫瘍（肉腫）の標準治療として、術前御の化学療法（アドリアシン+イホマイド併用療法）が推奨されつつある。しかしながら、70 歳以上の高齢者では、化学療法に対する耐容性が低く、実臨床においては、化学療法の施行が困難である場合が多い。当科では、70 歳以上の高悪性度軟部肉腫に対しては、悪性軟部腫瘍広範切除術のみ施行している。本研究課題では、当科における高齢者の高悪性度軟部肉腫に対する手術治療のみの治療成績を検討し、手術療法単独の有用性や問題点を明らかにする。（*Medicine (Baltimore)* 2022）

10. 下腿における悪性骨・軟部腫瘍広範切除後に生じる軟部組織欠損に対する veno-accompanying fascio-cutaneous (VAF) flap の治療成績の検討（當銘保則，青木佑介，大城裕理，津覇雄一，水田康平）

悪性骨・軟部腫瘍における広範切除術では、悪性腫瘍を健全な組織に包んで切除するため、切除後には広範な組織欠損が生じる。下腿においては、皮膚や筋肉などの軟部組織に乏しく、広範切除後に生じる軟部組織欠損に対しては、何らかの組織再建が必要になる。組織再建には、植皮、局所皮弁、遊離皮弁などの種々の再建方法がある。植皮は最も簡便に行える再建方法であるが、下腿の軟部組織欠損では骨や腱の露出が多く、植皮が定着しないことが多くある。遊離皮弁は健全な筋皮弁を血管柄付きで挙上するが、その再建には、主要な動脈の犠牲を伴い、マイクロサージャリーの技術を要する。Veno-accompanying fascio-cutaneous (VAF) flap は静脈を伴走する小動脈を榮

養血管とする有茎局所皮弁で下腿では、大伏在静脈と小伏在静脈を用いた VAF flap の挙上が可能である。本研究では、下腿における悪性骨・軟部腫瘍広範切除後に生じる軟部組織欠損に対する VAF flap の有用性に対して検討を行っていく。(J Orthop Sci 2022)

11. 骨巨細胞腫搔爬後の α -TCP 人工骨移植の有用性

(當銘保則, 大城裕理, 青木佑介, 津覇雄一, 水田康平)

骨巨細胞腫はおもに長管骨の骨端部から骨間端部に発生する中間悪性の骨腫瘍で、単純搔爬のみでは高い再発率が報告されている。近年では、再発率を下げる試みとして搔爬後の骨母床へフェノール焼灼やアルコール焼灼、液体窒素処理などのアジュバント療法が確立し、再発率は 10%程度までに抑えられている。搔爬後の骨欠損には、従来では骨セメントが用いられてきた。骨セメントが硬化する際には、80°C近い重合熱が発生するため、その熱が再発率を下げると思われる。しかしながら骨端部の軟骨下骨にも重合熱の影響がおよび、術後の経過では二次性の変形性関節症の発症が危惧される。そこで当科は、骨巨細胞腫搔爬＋フェノール焼灼後の骨欠損にたいして、 α -TCP 人工骨移植を用いている。 α -TCP は硬化する際に高い重合熱は発生せず、48 時間後には皮質骨と同等の骨強度に達することが知られており、早期過重訓練と二次性変形性関節症の発生が抑えられるのではないかと考えられている。本研究では、当科における骨巨細胞腫搔爬後の α -TCP 人工骨移植後の変形性関節症変化の発生の有無について明らかにする。(Medicine (Baltimore) 2022)

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

骨肉腫は、10~20 歳代に好発する原発性悪性骨腫瘍で、術前後化学療法と手術療法が標準治療である。標準治療が確立した現在では、5 年生存率が 60~80% 台まで上昇しているが、抗がん剤に耐性をしめず症例や肺転移が生じた症例では、その生命予後は著しく低い。近年、21 塩基未満のマイクロ RNA がさまざま疾患に関与しているとの報告が多くみられる。本研究で

は、ヒト骨肉腫細胞株 143B から高肺転移株と抗がん剤耐性株を樹立し、親株と高肺転移株・抗がん剤耐性株のマイクロ RNA の発現を探索する。マイクロ RNA を解析することにより、骨肉腫の肺転移機序の解明や抗がん剤耐性のメカニズムを明らかとし、新たな治療標的を明らかにする。(基盤研究 C の課題)

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

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

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

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

感受性を再獲得するか検討を行う。メチオニナーゼが抗がん剤感受性の再獲得を示す key drug となれば、骨肉腫標準治療の抗がん剤治療の変革をもたらす可能性を有している。(Anticancer Res 2022)

15. 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, 知念修子)

微小外科の進歩により小径血管の吻合も可能になり、四肢欠損への修復に応用が可能となった。本教室では

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

16. 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, 知念修子)

先天性橈尺骨癒合症に対して私たちは有茎筋膜脂肪弁を用いた分離授動術をおこない、再癒合率が少なく、比較的安定した成績が得られた。しかし、術後成績に影響を与える因子のひとつとして、橈骨の湾曲や橈骨頭の後方脱臼、尺骨の回旋変形などの先天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きたい。

17. 手根管症候群におけるアミロイド検出が可能なMRI撮影法の研究(大久保宏貴, 大中敬子, 知念修子, 金城政樹)

全身性アミロイドーシスは多臓器の障害が認められ、その中でも心アミロイドーシス発症後の平均生存期間は3.5年と報告されている。しばしば手根管症候群(CTS)全身性アミロイドーシスの初発症状となるとされている。CTSは絞扼性神経障害の仲でも頻度が高く、アミロイドーシスCTSを非侵襲的な画像検査で診断を確定できれば、早期の治療介入が可能となる。本研究では手術を施行したアミロイド陽性手根管症候群とアミロイド陰性手根管症候群のMRIからアミロイド検出に有効なMRI撮像方法を検索し、その妥当性、有効性を検証する。

18. 三角線維軟骨複合体損傷を来す骨形態の検討(大久保宏貴, 大中敬子, 仲宗根素子, 知念修子, 金城政樹)

手関節尺側部痛を来す三角線維軟骨複合体損傷は尺骨が橈骨に比べて長い症例に多く発症する。しかし、尺骨が長くない症例での発症も稀ではない。三角線維軟骨複合体損傷における骨形態をレントゲン、CT、MRIなどで他に発症に関与しうる骨形態を探索する。これにより新たな治療法(保存療法・手術療法)の開発につなげていきたい。

19. MRIを用いた末梢神経損傷の質的評価(大中敬子, 大久保宏貴, 仲宗根素子, 知念修子, 金城政樹)

末梢神経損傷は損傷の程度が軽ければ自然回復が期待でき、神経周膜断裂以上の損傷であれば回復は期待できず神経縫合などの外科的治療を要する。受傷早期に神経損傷の程度を把握できれば適切な治療方法の選択の一助になる。頻度の高い手根管症候群患者におけるMRI画像(拡散強調画像、T2 mapping)の各パラメーターと神経伝導速度検査を比較する。MRIを用いた神経損傷の質的評価を行う。

20. 小児期の骨形成不全症に対する髓内釘固定術に関する検討(神谷武志, 比屋根涼太, 知念修子, 仲宗根

素子, 大久保宏貴, 金城政樹)

骨基質の主な成分である1型コラーゲン遺伝子(COL1A1, COL1A2)に変異が生じ, 1型コラーゲンの量的あるいは質的な異常により, 骨脆弱性, 易骨折性, 骨変形などの骨症状や青色強膜, 歯牙形成不全, 関節弛緩性などの骨外病変を生じる。発生頻度はおおむね1万~2万人に1人とされていて, 骨系統疾患の中では最も多いものの1つである。変形矯正骨切り手術ではz内定固定が行われ, 骨折や変形のリスクは軽減する。小児期での手術であることから, 伸張性髄内釘が望ましいが, 脛骨では足関節を展開する必要があり, 侵襲が大きいこと, また複数の合併症の報告などから, 伸張性のない髄内釘を用いることも多い。その場合, 成長に伴い適切な入れ替えが必要となるが, その指標は各担当医に委ねられている。本研究の目的は小児期の骨形成不全症に伴う下肢骨変形に対する適切な髄内釘固定術を行うことを目標とする。

21. Guided growth(誘導成長)における骨端線周辺部の骨成長に与える影響の検討(神谷武志, 大中敬子, 知念修子, 仲宗根素子, 大久保宏貴, 金城政樹)

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

22. 重症心身障害児(者)の骨密度評価について(神谷武志, 大中敬子, 知念修子, 仲宗根素子, 大久保宏貴, 金城政樹)

重症心身障害児(者)の骨粗鬆症の有病率は高く, 施設入所者の骨折発生率は年間約2-3%と報告されている。重症心身障害児(者)では骨代謝回転が亢進し, 骨吸収は低下すると言われている。骨密度低下の大きな要因は非荷重による廃用である。本研究の目的は重症心身障害児(者)の骨粗鬆症の疫学およびその

特徴を明らかにすることである。沖縄県内の肢体不自由児施設に入所・外来患者を対象とし, 年齢や性別, 臨床診断, 発症時期, 栄養状態, 薬剤(抗てんかん薬, 骨粗しょう症治療薬), 活動性(寝たきり, 車いす, 歩行など), 骨代謝マーカー(P1NP, TRACP-5b)やカルシウム, リン, 副甲状腺ホルモン, 定量的超音波測定法を評価する。本研究は重症心身障害児(者)の入所施設における骨粗鬆症治療の標準化を図り, 適切な骨折予防治療を行うことを目標とする。

23. 先天性上肢欠損児に対する義手装用者の調査(神谷武志, 大中敬子, 知念修子, 仲宗根素子, 大久保宏貴, 金城政樹)

先天性前腕欠損児の義手治療は, 乳幼少期からの導入が理想的である。しかし義手訓練が実施できる施設が限られていること, 装用機器の購入に係る負担や装用訓練に係る人材不足などが問題となり, 小児の義手治療は十分に普及していない。当院では小児義手の治療体制の構築を目的に義手体験のイベントや講習会などを行い, 義手の普及や人材育成に取り組んでいる。本研究では先天性上肢欠損児の義手装用に関する調査を行い, 沖縄県の現状を明らかにする。今後は医工連携への取り組みも視野に入れ, 巧緻性や装飾性に優れた筋電義手の先天性上肢欠損児への装用へとつなげていくことを目標とする。

24. 骨粗鬆症と大腿骨近位部骨折(東千夏, 仲宗根哲, 翁長正道, 上原史成, 比嘉浩太郎)

沖縄県は, 全国でも骨粗鬆症に伴う大腿骨近位部骨折の患者数が男性は1位, 女性は2位と他県と比し, 非常に多い。大腿骨近位部骨折は高齢者に多く, 脳卒中に次ぐ寝たきりの原因疾患である。大腿骨近位部骨折は大腿骨頸部骨折と大腿骨転子部骨折に分類され, 一般に75歳までの前期高齢者には頸部骨折が多く, 80歳以降になると転子部骨折が多くなる。通常, 転子部骨折の発生件数は頸部骨折の1.5倍程度と報告されている。沖縄県内での2020年の1年間に発生した大腿骨近位部骨折は2,747例で, このうち頸部骨折は1,412例, 転子部骨折は1,110例であった。また以前の調査と比し, 男性の増加が目立ってきている。この

ような沖縄県の特徴が沖縄県の高齢者における骨粗鬆症の罹患率やその程度、治療の有無との関連について検討する必要がある。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を行い、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。

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

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

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

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

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

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

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

変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された関節に対し、人工関節に置換することで疼痛の軽減および変形が改善されるためADLが著しく向上する。しかし、その歴史は浅く、人工関節のゆるみや破損、再置換といった問題と取り組みながら経過観察をしているのが現状である。長期成績を良好にする要因の一つに、理想的な位置に人工関節が設置されることがあげられる。当院では、理想的な位置に人工関節を設置するために、術中支援デバイスを導入し、手術を行うようにしている。術後はX線学的に設置角度などの詳細な評価を行い、術中支援デバイスの有効性について検討していく。

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

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

壊死領域の三次元評価を行い、術前計画方法を検討する。

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

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

31. 人工股関節大腿骨コンポーネントを正確に入れるための骨性特徴（翁長正道，仲宗根哲，伊藝尚弘，鷺崎郁之，國吉さくら）

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

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

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

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

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

34. クモの巣グラフを用いた寛骨臼回転骨切り術前後の骨性被覆の検討（伊藝尚弘，仲宗根哲，翁長正道，鷺崎郁之）

寛骨臼回転骨切り術は、大腿骨頭に対する寛骨臼の被覆を改善させるために寛骨臼を球状に骨切りして回転移動させる術式で、寛骨臼形成不全症が適応とされる。寛骨臼形成不全症は、寛骨臼の形成不全のため大腿骨頭と寛骨臼の接触面積が小さくなり、荷重時に骨頭から寛骨臼への応力が部分的に集中し、変形性股関節症へと至る疾患である。本疾患は寛骨臼荷重部の形成不全だけでなく、前方や後方の形成不全を伴うこと

があり、その程度は様々とされている。そのため、手術前後の骨性被覆の評価は、単純レントゲン画像の荷重部の評価だけではなく、3次元CTなどで寛骨臼を全周性に評価する必要がある。今回、クモの巣グラフを用いて寛骨臼回転骨切り術前後の寛骨臼の骨性被覆を検討する。

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

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

36. クモの巣グラフを用いた人工股関節置換術後の腸腰筋インピンジメントのカップ突出の検討（國吉さくら，伊藝尚弘，仲宗根哲，翁長正道，鷺崎郁之）

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

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

近年、高齢者の増加により脆弱大腿骨近位部骨折が増加している。その中でも、大腿骨頸部と転子部の間に生じる大腿骨頸基部骨折は、非常に不安定であり、骨接合術か、人工骨頭挿入術かの術式選択については未

だ議論されている。今回、大腿骨頸基部骨折に対して骨接合シミュレーションを行い、骨折部における応力を解析し、適切なインプラント選択や手術適応を検討する。

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

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

39. 有限要素解析を用いた脊柱後方矯正術前後の股関節に対する応力の検討（伊藝尚弘，仲宗根哲，國吉さくら，翁長正道，鷺崎郁之）

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

40. 股関節エコーに対する低侵襲治療の有用性

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

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

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

人工股関節置換術において適切な前捻角でステムを設置することは脱臼予防に重要である。一方、術中ステム前捻の指標に関して、近年増加傾向にある前方アプローチは従来の後方アプローチのように下腿軸を参照にすることは難しく、新たな骨性指標が求められている。また前方アプローチは挿入のしやすさから薄くて短い大腿骨コンポーネントが使われることが多く、挿入位置や角度に自由度があり、ステム前捻の調整が可能である。今回、大腿骨頸部骨切り面の前壁に注目して骨性形状、骨切り高位の違いによる誤差、前壁とステム前縁とのなす角度とステム前捻角の誤差の相関を調査し、大腿骨頸部骨切り面の前壁がステム前捻の骨性指標に有用であるかを検討する。

42. 股関節エコーのラーニングカーブの検討

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

近年、運動器のエコーが発達し、整形外科領域でもその有用性が報告されている。しかし、技量により診断率や穿刺の精度が異なると言われ、エコー操作には

訓練が必要である。エコーは超音波で、人体に無害とされており、また手軽に使用可能であるため練習が容易である。習熟度が高い可能性がある。一方、股関節周囲のエコーでは、対象物が深部にあり、また羞恥心のため練習が困難な場所である。今回、股関節エコーを早期に習熟するために必要な基礎知識や解剖知識と手技について検討する。

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

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

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)の疫学調査では、沖縄県はアルコール関連の大腿骨頭壊死症の割合が全国で最も多いと報告されている。そこで2010年1月から2020年6月までに琉球大学病院で大腿骨頭壊死症関連の手術を行った88例117関節の患者背景を調べると、男性だけでなく、女性もアルコール関連の大腿骨頭壊死症の手術の割合が全国平均よりも高かった。沖縄県では、年齢別のアルコール多量飲酒者の割合が男性20歳から50歳までは多量飲酒量の割合が10%を超えており、また、生活習慣病のリスクを高める量の飲酒をしている割合は男女ともに全国より高いと報告されている。さらに、アルコール性肝疾患の死亡率は男女とも全国より高く、男性は全国平均の約2倍と報告されている。これらの報告のように、沖縄県ではアルコール飲酒を背景として重大な疾患の割合が多くな

っている可能性がある。大腿骨頭壊死症の誘因の一つであるアルコール飲酒量や頻度を調査することで、大腿骨頭壊死症を予防するためのアルコール飲酒量のリスクを検討し、具体的な生活習慣指導を検討する。

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

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

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

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

47. 脊椎・骨盤アライメントの重要な指標となるPlevic incidence測定への信頼に対する研究（鷺崎郁之，仲宗根哲，翁長正道，伊藝尚弘，國吉さくら，比屋根涼太）

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

る。

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

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

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

本研究の目的はビーグル犬の前十字靭帯(ACL)再建モデルにおいて、バイオ3Dプリンターにより作製した「自家の脂肪組織由来間葉系幹細胞(ADSCs)凝集体のみで構成された管腔状細胞構造(ADSCs構造体)」の骨-移植腱結合部治癒に与える影響を検証することで、具体的にはビーグル犬のACL再建術においてADSCsを骨-移植腱間に移植し、術後に以下の検討を行う。

- 1) 骨-移植腱結合部の引張試験を行い、力学的な固着の強度を検討する
- 2) μ CTを行い骨-移植腱結合部の新生骨の評価する
- 3) 骨-移植腱結合部の組織学的評価による生物学的な治癒過程の評価を行う。

ADSCs構造体は実際の組織に近い弾力と関節鏡下ACL再建においても簡便に移植できる管腔状の形状を有しており、ACL再建術後スポーツ復帰の早期化を推進する治療として臨床応用への一助となることを目指す。

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

変形性関節症は、加齢により関節軟骨が破壊され徐々に関節が変形する疾患で荷重関節と呼ばれる股関

節、膝関節、足関節に多い。変形性膝関節症は自覚症状を有する患者数が1,000万人、X線上の診断による潜在性患者数が3,000万人で、骨折を含む要介護・要支援となる原因の第一位と言われている。これまでの変形性関節症の治療は鎮痛薬による疼痛の緩和、または手術による人工関節置換が主流であり、本来の関節を再生に導く根本的治療はなかった。

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Miyake M, Miyake K, Han Q, Igarashi K, Kawaguchi K, Barangi M, Kiyuna T, Sugisawa N, Higuchi T, Oshiro H , Zhang Z, Razmjooei S, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Synergy of oral recombinant methioninase (rMETase) and 5-fluorouracil on poorly differentiated gastric cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2022 Dec 21;643:48-54. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.12.062.	(A)	○
OI22002:	Obara K, Reynoso J, Hamada Y, Aoki Y , Kubota Y, Masaki N, Amoh Y, Hoffman RM. Hair follicle associated pluripotent (HAP) stem cells jump from transplanted whiskers to pelage follicles and stimulate hair growth. Sci Rep. 2022 Dec 7;12(1):21174. doi: 10.1038/s41598-022-25383-z.	(A)	○
OI22003:	Kubota Y, Han Q, Masaki N, Hozumi C, Hamada K, Aoki Y , Obara K, Tsunoda T, Hoffman RM. Elimination of axillary-lymph-node metastases in a patient with invasive lobular breast cancer treated by first-line neo-adjuvant chemotherapy combined with methionine restriction. Anticancer Res. 2022 Dec;42(12):5819-5823. doi: 10.21873/anticancer.16089.	(A)	○
OI22004:	Takaesu M, Nakasone S , Miyata Y, Nishida K . Real-time three-dimensional fluoroscopy-navigated percutaneous pelvic screw placement for fragility fractures of the pelvis in the hybrid operating room. BMC Musculoskelet Disord. 2022 Dec 3;23(1):1057. doi: 10.1186/s12891-022-06026-w.	(A)	○
OI22005:	Oshiro H , Tome Y , Tsuha Y , Aoki Y , Mizuta K , Nishida K . Packing with alpha-tricalcium phosphate followed by curettage and phenol-ethanol ablation for appendicular giant cell tumor of bone. Medicine (Baltimore). 2022 Dec 9;101(49):e32055. doi: 10.1097/MD.00000000000032055.	(A)	○
OI22006:	Kanaya F , Kinjo M , Nakasone M , Okubo H , Miyagi W, Nishida K . Preoperative radius head dislocation affects forearm rotation after mobilization of congenital radioulnar synostosis. J Orthop Sci. 2022 Nov 10;S0949-2658(22)00295-0. doi: 10.1016/j.jos.2022.10.008.	(A)	○
OI22007:	Kubota Y, Han Q, Hamada K, Aoki Y , Masaki N, Obara K, Baranov A, Bouvet M, Tsunoda T, Hoffman RM. Oral installation of recombinant methioninase-producing Escherichia coli into the microbiome inhibits	(A)	○

- colon-cancer growth in a syngeneic mouse model. **Cancer Genomics Proteomics**. 2022 Nov-Dec;19(6):683-691. doi: 10.21873/cgp.20351.
- OI22008: Masaki N, **Aoki Y**, Kubota Y, Obara K, Miyazaki J, Hoffman RM. (A) ○
Chloroquine combined with wapamycin arrests tumor growth in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model of dedifferentiated liposarcoma. **In Vivo**. 2022 Nov-Dec;36(6):2630-2637. doi: 10.21873/invivo.12997.
- OI22009: Masaki N, Han Q, Wu NF, Samonte C, Wu J, Hozumi C, Obara K, Kubota Y, **Aoki Y**, Miyazaki J, Hoffman RM. (A) ○
Oral-recombinant methioninase lowers the effective dose and eliminates toxicity of cisplatinum for primary osteosarcoma of the mammary gland in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. **In Vivo**. 2022 Nov-Dec;36(6):2598-2603. doi: 10.21873/invivo.12994.
- OI22010: Masaki N, Han Q, Samonte C, Wu NF, Hozumi C, Wu J, Obara K, Kubota Y, **Aoki Y**, Bouvet M, Hoffman RM. (A) ○
Oral-recombinant methioninase in combination with rapamycin eradicates osteosarcoma of the breast in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. **Anticancer Res**. 2022 Nov;42(11):5217-5222. doi: 10.21873/anticancer.16028.
- OI22011: Yonezawa Y, Guo L, Kakinuma H, Otomo N, Yoshino S, Takeda K, Nakajima M, Shiraki T, Ogura Y, Takahashi Y, Koike Y, Minami S, Uno K, Kawakami N, Ito M, Yonezawa I, Watanabe K, Kaito T, Yanagida H, Taneichi H, Harimaya K, Taniguchi Y, Shigematsu H, Iida T, Demura S, Sugawara R, Fujita N, Yagi M, Okada E, Hosogane N, Kono K, Chiba K, Kotani T, Sakuma T, Akazawa T, Suzuki T, **Nishida K**, Kakutani K, Tsuji T, Sudo H, Iwata A, Sato T, Inami S, Nakamura M, Matsumoto M, Terao C, Watanabe K, Okamoto H, Ikegawa S. (A) ○
Identification of a Functional Susceptibility Variant for Adolescent Idiopathic Scoliosis that Upregulates Early Growth Response 1 (EGR1)-Mediated UNCX Expression. **J Bone Miner Res**. 2022 Nov 7. doi: 10.1002/jbmr.4738.
- OI22012: **Aoki Y**, Han Q, **Tome Y**, Yamamoto J, Kubota Y, Masaki N, Obara K, Hamada K, Wang JD, Inubushi S, Bouvet M, Clark SG, **Nishida K**, Hoffman RM. (A) ○
Malignancy of osteosarcoma cell is based on methionine addiction via modulation of epithelial-mesenchymal phenotype and histone-H3 lysine-methylation imbalance. **Front Oncol**. 2022 Nov 3;12:1009548. doi:10.3389/fonc.2022.1009548.
- OI22013: Kubota Y, Han Q, Hamada K, **Aoki Y**, Masaki N, Obara K, Tsunoda T, Hoffman RM. (A) ○
Long-term Stable Disease in a Rectal-cancer patient treated by methionine restriction with oral recombinant methioninase

- and a low-methionine diet. **Anticancer Res.** 2022 Aug;42(8):3857-3861. doi: 10.21873/anticancer.15877.
- OI22014: **Aoki Y, Tome Y, Oshiro H, Katsuki R, Tamaki T, Wada N, Karube K, Nishida K.** Wide excision alone for elderly patients aged more than 70 years old with soft tissue sarcomas. **Medicine (Baltimore).** 2022 Sep 9;101(36):e30127. doi: 10.1097/MD.00000000000030127. (A) ○
- OI22015: **Aoki Y, Tome Y, Oshiro H, Kinjo M, Okubo H, Nakasone M, Nishida K.** Venous-accompanying artery fasciocutaneous flaps following wide excision of soft tissue tumors in the lower legs. **J Orthop Sci.** 2022 Sep;27(5):1126-131. doi: 10.1016/j.hos.2021.06.013. (A) ○
- OI22016: **Igei T, Nakasone S, Onaga M, Ishihara M, Nishida K.** Visualization of acetabular coverage with radar chart before and after curved periacetabular osteotomy in dysplastic hips. **J Orthop Sci.** 2022 Aug 19:S0949-2658(22)00231-7. doi: 10.1016/j.jos.2022.07.016. (A) ○
- OI22017: Hamada K, Kubota Y, **Aoki Y**, Sugisawa N, Yamamoto J, Tashiro Y, Bouvet M, Tsunoda T, Hoffman RM. Obesity strongly promotes growth of mouse MC38 colon cancer in an orthotopic-syngeneic C57BL/6 mouse model. **In Vivo.** 2022 Jul-Aug;36(4): 1643-646. doi: 10.21873/invivo.12875. (A) ○
- OI22018: Masaki N, Yonemura Y, Wu NF, Samonte C, Hozumi C, Kubota Y, **Aoki Y**, Bouvet M, Miyazaki J, Hoffman RM. The first mouse model of Meckel's diverticulum carcinoma. **In Vivo.** 2022 Jul-Aug;36(4): 1603-607. doi: 10.21873/invivo.12870. (A) ○
- OI22019: **Aoki Y**, Masaki N, **Tome Y**, Kubota Y, Aoki Y, Bouvet M, **Nishida K**, Hoffman RM. Non-invasively imageable tibia-tumor-fragment implantation experimental-bone-metastasis mouse model of GFP-expressing prostate cancer. **In Vivo.** 2022 Jul-Aug;36(4): 1647-650. doi: 10.21873/invivo.12876. (A) ○
- OI22020: **Chinen S, Okubo H, Onaka K, Nakasone M, Kinjo M, Nishida K.** Bone Morphology in Ulnar Impaction Syndrome: A Radiographic Evaluation. **J Hand Surg Asian Pac Vol.** 2022 Jun;27(3):491-498. doi: 10.1142/S2424835522500497. (A) ○
- OI22021: **Nakasone S**, Takaesu M, Ishihara M, **Onaga M, Igei T**, Miyata Y, **Nishida K.** Accuracy of Acetabular Cup Placement During Total Hip Arthroplasty in Supine Position Using a Pelvic Rotation Correction Device. **Arthroplast Today.** 2022 May 23;16:46-52. doi: 10.1016/j.artd.2022.04.004. (A) ○
- OI22022: Kubota Y, Han Q, Hozumi C, Masaki N, Yamamoto J, **Aoki Y**, Tsunoda T, Hoffman RM. Stage IV pancreatic cancer patient treated with

- FOLFIRINOX combined with oral methioninase: A highly-rare case with long-term stable disease. **Anticancer Res.** 2022 May;42(5):2567-2572. doi: 10.21873/anticancerres.15734.
- OI22023: Yamamoto J, Inubushi S, Han Q, Tashiro Y, Sugisawa N, Hamada K, **Aoki Y**, Miyake K, Matsuyama R, Bouvet M, Clarke SG, Endo I, Hoffman RM. Linkage of methionine addiction, histone lysine hypermethylation, and malignancy. **iScience.** 2022 Mar 25;25(4):104162. doi: 10.1016/j.isci.2022.104162. (A) ○
- OI22024: **Aoki Y**, **Tome Y**, Han Q, Yamamoto J, Hamada K, Masaki N, Kubota Y, Bouvet M, **Nishida K**, Hoffman RM. Deletion of MTAP highly sensitizes osteosarcoma cells to methionine restriction with recombinant methioninase. **Cancer Genomics Proteomics.** 2022 May-Jun;19(3):299-304. doi: 10.21873/cgp.20321. (A) ○
- OI22025: Nakamura T, Matsumine A, Toda Y, Takenaka S, Outani H, Fujiwara T, Nishida Y, Tsukushi S, **Tome Y**, Kawamoto T, Kito M, Shinohara N, Tomita M, Torigoe T, Sudo A, Kawano H. Long-term results of Kyocera Modular Limb Salvage system after resection of tumors in the distal part of the femur: Report from Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. **Cancers (Basel).** 2022 Feb;14:870. doi: 10.3390/cancers14040870. (A) ○
- OI22026: Sugisawa N, Miyake K, Higuchi T, **Oshiro H**, Park JH, Kawaguchi K, Bouvet M, Unno M, Hoffman RM. High incidence of lymph-node metastasis in a pancreatic-cancer patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) NOG-mouse model. **Anticancer Res.** 2022 Feb;42(2):739-743. doi: 10.21873/anticancerres.15532. (A) ○
- OI22027: **Aoki Y**, **Tome Y**, Han Q, Yamamoto J, Hamada K, Masaki N, Kubota Y, Bouvet M, **Nishida K**, Hoffman RM. Oral-recombinant methioninase converts an osteosarcoma from methotrexate-resistant to -sensitive in a patient-derived orthotopic-xenograft (PDOX) mouse model. **Anticancer Res.** 2022 Feb;42(2):731-737. doi: 10.21873/anticancerres.15531. (A) ○
- OI22028: Goya I, Suenaga N, Oizumi N, Yoshioka C, Yamane S, Yamaguchi H, **Toma T**, **Nishida K**. Glenoid wear after humeral head replacement with using a single implant in patients with cuff tear arthropathy more than five years. **J Orthop Sci.** 2022 Feb 10:S0949-2658(22)00018-5. doi: 10.1016/j.jos.2022.01.005. (A) ○
- OI22029: Yamamoto J, **Aoki Y**, Inubushi S, Han Q, Hamada K, Tashiro Y, Miyake K, Matsuyama R, Bouvet M, Clarke SG, Endo I, Hoffman RM. Extent and instability of trimethylation of histone H3 lysine increases with

- degree of malignancy and methionine addiction. **Cancer Genomics Proteomics**. 2022 Jan-Feb;19(1):12-18. doi: 10.21873/cgp.20299.
- 0D22001: 水田康平, 高江洲美香, 宮田佳英, 仲宗根哲, 西田康太郎: 大腿骨頸基部骨折に対する骨接合術と人工骨頭挿入術の治療成績の検討. **骨折** 44(1): 71-75, 2022. (B) ○
- 0D22002: 宮城若子, 金谷文則, 金城政樹, 仲宗根素子, 大久保宏貴, 西田康太郎: 先天性近位橈尺骨癒合症に対する5項目による患児/両親立脚型ADL評価法. **日本手外科学会雑誌** 38(5): 778-782, 2022. (B) ○
- 0D22003: 当真孝, 山口浩, 呉屋五十八, 森山朝裕, 比嘉浩太郎, 上原史成, 東千夏, 西田康太郎: 上腕骨大結節骨折における結節転位が肩関節可動域に与える影響. **整形外科と災害外科** 71(2): 179-182, 2022. (B) ○
- 0D22004: 呉屋五十八, 山口浩, 当真孝, 森山朝裕, 西田康太郎: 陳旧性肩関節前方脱臼の保存療法. **整形外科と災害外科** 71(2): 284-288, 2022. (B) ○
- 0D22005: 國吉さくら, 池間正英, 普天間朝拓, 伊藝尚弘, 仲宗根哲, 西田康太郎: Sinus tarsi アプローチを用いた踵骨関節内骨折に対する手術 —ロッキングプレートはスクリューより有用か?—. **骨折** 44(2): 474-478, 2022. (B) ○
- 0D22006: 伊藝尚弘, 池間正英, 普天間朝拓, 國吉さくら, 仲宗根哲, 翁長正道, 西田康太郎: 肩甲骨体部・頸部骨折の治療成績. **骨折** 44(3): 623-627, 2022. (B) ○
- 0D22007: 高江洲美香, 山城正一郎, 宮田佳英, 仲宗根哲, 西田康太郎: ハイブリッド手術室における transiliac/transsacral screw 挿入可能な corridor の検討. **骨折** 44(3): 632-636, 2022. (B) ○
- 0D22008: 呉屋五十八, 山口浩, 当真孝, 津覇雄一, 森山朝裕, 西田康太郎: 乳がん術後の肩関節機能障害のリハビリテーションの治療成績. **肩関節** 46(1): 142-145, 2022. (B) ○
- 0D22009: 翁長正道, 仲宗根哲, 伊藝尚弘, 西田康太郎: DAA-THA における 3D テンプレートと 2D テンプレートのカップ設置位置の違い DRR 画像を用いた調査. **Hip Joint** 48: 292-296, 2022. (B) ○
- 0D22010: 鷺崎郁之, 仲宗根哲, 翁長正道, 西田康太郎: 人工骨頭置換術における上方アプローチと後方アプローチの術後成績. **Hip Joint** 48: 566-570, 2022. (B) ○
- 0D22011: 金城英雄, 島袋孝尚, 山川慶, 深瀬昌悟, 大城裕理, 當銘保則, 西田康太郎: C1 高位圧迫性脊髄・神経症に対して固定術を併用しない環椎後弓切除を施行した9例. **整形外科と災害外科** 71(3): 588-591, 2022. (B) ○
- 0D22012: 赤嶺尚里, 呉屋五十八, 当真孝, 山口浩, 西田康太郎: 車いすバスケットボール選手の肩関節障害. **整形外科と災害外科** 71(4): 622-624, 2022. (B) ○
- 0D22013: 津覇雄一, 山口浩, 当真孝, 呉屋五十八, 森山朝裕, 大湾一郎, 西田康太郎: 肩関節脱臼骨折における骨頭-腋窩動脈間距離. **整形外科と災害外科** 71(4): 869-871, 2022. (B) ○

- OD22014: 宮城若子, 金谷文則, 金城政樹, 仲宗根素子, 大久保宏貴, 西田康太郎: 先天性近位橈尺骨癒合症に対する5項目による患児/両親立脚型ADL評価法. **日本手外科学会雑誌** 38(5) 778-782, 2022. (B) ○
- OD22015: 金城英樹, 山口浩, 当真孝, 呉屋五十八, 森山朝裕, 西田康太郎: 上腕骨近位端骨折偽関節の治療経験. **整形外科と災害外科** 71(4) 802-806, 2022. (B) ○
- 症例報告**
- CI22001: Igei T, Nakasone S, Ishihara M, Onaga M, Nishida K. Embolization followed by resection of the heterotopic hip joint ossification with spinal cord injury. **J Orthop Sci.** 2022 Nov 8:S0949-2658(22)00292-5. doi: 10.1016/j.jos.2022.10.006. (A) ○
- CI22002: Yonezawa H, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Miwa S, Igarashi K, Morinaga S, Asano Y, Saito S, Tome Y, Ikeda H, Nojima T, and Tsuchiya H. Dedifferentiated chondrosarcoma of middle finger arising from a solitary enchondroma: A case report. **World J Clin Cases.** 2022 Apr 6;10(10):3297-3305. doi: 10.12998/wjcc.v10.i10.3297. (A) ○
- CI22003: Kinjo H, Shimabukuro T, Yamakawa C, Fukase S, Tome Y, Nishida K. C2 radiculopathy due to a retro-odontoid pseudotumor: A case report. **Spine Surg Relat Res.** 2022 Feb 10;6(4):412-415. doi: 10.22603/ssrr.2021-0191. (A) ○
- CD22001: 米田晋, 普天間朝上, 大中敬子, 大久保宏貴, 金城政樹, 西田康太郎: Dorsal wrist syndrome に対して不安定性に応じて手術療法を行った2例. **日本手外科学会雑誌** 38(4): 488-491, 2022. (B) ○
- CD22002: 水田康平, 仲宗根素子, 高江洲美香, 小浜博太, 宮田佳英, 西田康太郎: Pulseless pink hand を伴う小児上腕骨顆上骨折に対し観血的手術を行った1例. **整形外科と災害外科** 71(1): 36-40, 2022. (B) ○
- CD22003: 伊波優輝, 我謝猛次, 大島洋平, 金城健, 仲宗根哲, 西田康太郎: 全身性非定型抗酸菌脊椎炎・関節炎に対して8回の手術を行った1例. **整形外科と災害外科** 71(1): 74-77, 2022. (B) ○
- CD22004: 橋本雄太, 山口浩, 当真孝, 呉屋五十八, 森山朝裕, 西田康太郎: 上腕骨近位端骨折骨接合術後に骨頭壊死を起こした3例. **整形外科と災害外科** 71(2): 183-186, 2022. (B) ○
- CD22005: 吉川誉士郎, 大久保宏貴, 大中敬子, 仲宗根素子, 金城政樹, 西田康太郎: 橈骨遠位骨端線早期閉鎖後の高度尺骨突き上げ症候群に対して観血的治療を行った1例. **整形外科と災害外科** 71(2): 193-196, 2022. (B) ○
- CD22006: 翁長正道, 仲宗根哲, 石原昌人, 平良啓之, 伊藝尚広, 西田康太郎: 高度変形を伴うCrowe3脱臼股のTHA に対して実物大立体模型による術前シミュレーションが有用であった1例. **整形外科と災害外科** 71(2): 209-212, 2022. (B) ○

- CD22007: 山城正一郎, 仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道, 宮田佳英, 高江洲美香, 西田康太郎: Crowe group1 の左変形性股関節症に対して大腿骨短縮骨切り併用 THA を行った 1 例. **整形外科と災害外科** 71(2): 220-223, 2022. (B) ○
- CD22008: 山城正一郎, 高江洲美香, 宮田佳英, 仲宗根哲, 翁長正道, 西田康太郎: 別々の時期に生じた左右の大腿骨転子部不顕性骨折に対して保存療法と手術療法を行った 1 例. **骨折** 44(2): 365-368, 2022. (B) ○
- CD22009: 林美鈴, 仲嶺洋介, 石原昌人, 西田康太郎, 垣花学: 人工股関節再置換術中、ステム挿入までは無症状であったが、整備時に心停止した bone cement implantation syndrome の 1 症例. **麻酔** 71(4): 421-425, 2022. (B) ○
- CD22010: 武市憲英, 神谷武志, 仲宗根素子, 屋比久博己, 東千夏, 西田康太郎: 糖尿病性末梢神経障害および難治性皮膚潰瘍を伴う足部変形に対して二期的手術を行った 1 例. **日本足の外科学会雑誌** 43(1): 255-258, 2022. (B) ○
- CD22011: 高江洲美香, 仲宗根哲, 翁長正道, 伊藝尚弘, 平良啓之, 西田康太郎: 瘻瘻によって生じた寛骨臼骨折の 1 例. **Hip Joint** 48: 334-337, 2022. (B) ○
- CD22012: 大槻健太, 仲宗根哲, 伊藝尚弘, 翁長正道, 西田康太郎: 両側 THA 後遅発性感染に対してそれぞれに二期的再置換術を行った一例. **Hip Joint** 48: 407-411, 2022. (B) ○
- CD22013: 当真孝, 山口浩, 呉屋五十八, 森山朝裕, 比嘉浩太郎, 上原史成, 東千夏, 西田康太郎: 片側上肢切断後の対側腓板断裂性関節症の 1 例. **整形外科と災害外科** 71(3): 394-397, 2022. (B) ○
- CD22014: 國吉さくら, 金城聡, 大湾一郎, 森山朝裕, 伊佐智博, 津覇雄一, 西田康太郎: 徒手整備が困難であった膝関節後外側脱臼の 1 例. **整形外科と災害外科** 71(3): 513-516, 2022. (B) ○
- CD22015: 水田康平, 池間正英, 橋本雄太, 普天間朝拓, 神谷武志, 西田康太郎: 多発性軟骨性外骨腫症による足関節外反変形に対して、骨端線成長抑制術を行った 1 例. **整形外科と災害外科** 71(4) 747-750, 2022. (B) ○
- CD22016: 國吉さくら, 森山朝裕, 大湾一郎, 金城聡, 伊佐智博, 山口浩, 西田康太郎: 副甲状腺ホルモン製剤を用いて保存療法を行った上腕骨近位端骨折の 3 例. **整形外科と災害外科** 71(4) 811-815, 2022. (B) ○
- CD22017: 米田晋, 普天間朝上, 大中敬子, 大久保宏貴, 金城政樹, 西田康太郎: Dorsal wrist syndrome に対して不安定性に応じて手術療法を行った 2 例(原著論文). **日本手外科学会雑誌** 38(4) 488-491, 2022. (B) ○

国際学会発表

- PI22001: Tome Y. Prophylactic administration of denosumab for spinal metastases. **The International Society of the Study of the Lubar Spine (ISSLS)**
- PI22002: Kinjo H. Efficacy of Posterior fixations with sacral alar iliac screws for middle or lower lumbar pyogenic spondylitises. **The International Society of the Study of the Lubar Spine (ISSLS)**

- PI22003: **Oshiro H.** The mid-term clinical outcome of phenol-ethanol ablation for giant cell tumor of bone. **The 23rd European Federation of National Association of Orthopedics & Traumatology (EFORT) Annual Congress 2022**
- PI22004: **Tome Y.** Computed tomography-guided percutaneous curettage using hybrid operating room for osteoid osteoma. **The 21st General Meeting of the International Society of Limb Salvage (ISOLS)**
- PI22005: **Oshiro H.** Retrospective analysis of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for soft tissue tumors. **The 21st General Meeting of the International Society of Limb Salvage (ISOLS)**
- PI22006: **Oshiro H.** Filling with alpha-tricalcium phosphate followed by curettage and phenol-ethanol ablation for appendicular giant cell tumor of bone. **The 21st General Meeting of the International Society of Limb Salvage (ISOLS)**
- PI22007: **Mizuta K.** Surgical outcomes of bone and soft tissue sarcomas in chest walls. **The 21st General Meeting of the International Society of Limb Salvage (ISOLS)**
- PI22008: **Aoki Y.** Malignancy of osteosarcoma cells is based on methionine addiction via modulation of the Epithelial-Mesenchymal phenotype and Histone-H3 Lysine-Methylation Status. **The 34th European Musculoskeletal Oncology Society (EMSOS) Annual Meeting**
- PI22009: **Nakasone S.** Effect of body mass index on cup placement accuracy during total hip arthroplasty in spine position using a pelvic rotation correction device. **International Society for Technology in Arthroplasty 2022 Annual Congress**
- PI22010: **Onaga M.** Surgical tips of total hip arthroplasty after failed trans-trochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis. **International Society for Technology in Arthroplasty 2022 Annual Congress**
- PI22011: **Igei T.** Utility of the femoral elevator system for direct anterior approach in total hip arthroplasty. **International Society for Technology in Arthroplasty 2022 Annual Congress**

国内学会発表

- PD22001: **當銘保則.** 下腿悪性軟部腫瘍切除後の広範囲軟部組織欠損に対する veno-accompanying artery fascio-cutaneous (VAF) flap による再建. **第5回日本サルコーム治療研究学会学術集会, 2022.**
- PD22002: **當銘保則.** 悪性骨・軟部腫瘍のヒト由来同所性移植マウスモデルの有用性. **第5回日本サルコーム治療研究学会学術集会, 2022.**

- PD22003: **大城裕理**. 切除不能な進行性あるいは転移性軟部肉腫に対する化学療法. **第5回日本サルコーマ治療研究学会学術集会**, 2022.
- PD22004: **金城政樹**. 上腕骨の穿孔、骨欠損に対して腸骨移植を併用して人工肘関節再置換術を施行した RA 肘の 3 例. **第32回日本肘関節学会学術集会**, 2022.
- PD22005: **仲宗根素子**. 先天性内反肘に伴う後外側回旋不安定症に対して上腕骨矯正骨切り術と靭帯再建術を行った一例. **第32回日本肘関節学会学術集会**, 2022.
- PD22006: **大久保宏貴**. 遠位上腕二頭筋腱皮下断裂の治療経験. **第32回日本肘関節学会学術集会**, 2022.
- PD22007: **大中敬子**. 小児内反肘変形に対する患者適合型変形矯正カッティングガイドの治療経験—従来法との比較— **第32回日本肘関節学会学術集会**, 2022.
- PD22008: **翁長正道**. 大腿骨頸部骨切り面における頸部前壁と頸部軸との関係—ステム前捻をコントロールする新たな骨性指標の可能性. **第52回日本人工関節学会**, 2022.
- PD22009: **與那嶺隆則**. THA 後の ischiofemoral impingement に対して再置換術を行った一例. **第52回日本人工関節学会**, 2022.
- PD22010: **國吉さくら**. 仰臥位前方進入法による両側同時 THA と二期的 THA の比較. **第52回日本人工関節学会**, 2022.
- PD22011: **玉寄美和**. 50 歳以下の THA の中長期成績とフォローアップの実態. **第52回日本人工関節学会**, 2022.
- PD22012: **石川樹**. セメント人工股関節全置換術中に急激な血圧低下を起こした 2 例. **第52回日本人工関節学会**, 2022.
- PD22013: **平良啓之**. バイオフィルムに対する通電刺激の効果. **第52回日本人工関節学会**, 2022.
- PD22014: **翁長正道**. THA における大腿骨骨切り面の頸部前壁はステム前捻を決める骨性指標になりえるか —ZedHip を用いた調査— **第16回日本CAOS研究会**, 2022.
- PD22015: **伊藝尚弘**. 小児骨盤骨折に対して手術支援デバイスを用いて骨盤創外固定器のハーフピン挿入を行った 1 例. **第16回日本CAOS研究会**, 2022.
- PD22016: **仲宗根哲**. 腸骨稜スクリュー挿入シミュレーションおよび術中支援デバイスの精度検証. **第16回日本CAOS研究会**, 2022.
- PD22017: **高江洲美香**. 骨盤骨折に対する transiliac/transsacral screw 挿入可能な corridor の検討. **第16回日本CAOS研究会**, 2022.
- PD22018: **仲宗根哲**. 現在～将来の外傷ナビゲーション—ハイブリッド手術室における骨盤骨折の治療経験—. **第16回日本CAOS研究会**, 2022.
- PD22019: **知念修子**. キーンバック病における X 線学的骨形態の検討. **第65回日本手外科学会学術集会**, 2022.
- PD22020: **大久保宏貴**. 上肢神経鞘腫に対する 3D-T2* 強調像を用いた術前画像評価. **第65回日本手外科学会学術集会**, 2022.

- PD22021: 大中敬子. 遠位橈尺関節の水平断形態が TFCC 損傷に与える影響(MRI での評価). 第 65 回日本手外科学会学術集会, 2022.
- PD22022: 島袋孝尚. 思春期特発性側弯症 Lenke type 1 および 2 に対する術前後の頸椎および全脊椎矢状面 alignment の検討. 第 51 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2022.
- PD22023: 西田康太郎. 日本国内における脊椎固定術の実情と骨粗鬆症の影響 -国内医療データベースによる 22,932 例の解析-. 第 51 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2022.
- PD22024: 金城英雄. 上位頸椎後方固定術後の骨癒合に関する検討. 第 51 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2022.
- PD22025: 比嘉勝一郎. 生活保護患者における腰椎手術の治療効果 —JOABPEQ を用いた公的保険患者との比較—. 第 51 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2022.
- PD22026: 勢理客久. L4/5 高位単椎間の腰部脊柱管狭窄症 (すべりなし) と変性すべり症の術前臨床所見と画像所見の違い. 第 51 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2022.
- PD22027: 東千夏. コロナ禍での関節リウマチ患者に対する治療. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2022.
- PD22028: 親川知. トシリズマブ静注からサリルマブ皮下注へ切り替えた体重 60kg 以上の関節リウマチ患者の 5 例. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2022.
- PD22029: 大城裕理. 当院における軟部肉腫に対する unplanned excision 症例の治療成績. 第 95 回日本整形外科学会学術総会, 2022.
- PD22030: 仲宗根素子. 三次元骨切り計画を行った先天性近位橈尺骨癒合症に対する分離授動術の成績. 第 95 回日本整形外科学会学術総会, 2022.
- PD22031: 當銘保則. 転移性骨腫瘍に対するデノスマブの治療成績 —手術は回避できるのか—. 第 95 回日本整形外科学会学術総会, 2022.
- PD22032: 上原史成. 沖縄県における下肢疲労骨折の疫学調査. 日本整形外科学会学術総会, 2022.
- PD22033: 仲宗根哲. ハイブリッド手術室における仙骨骨折に対する経腸骨経仙骨スクリューの検討. 第 95 回日本整形外科学会学術総会, 2022.
- PD22034: 青木佑介. 骨肉腫のヒト由来同所移植 (PDOX) マウスモデルに対する recombinant methioninase と docetaxel 併用療法の治療効果. 第 95 回日本整形外科学会学術総会, 2022.
- PD22035: 喜瀬真行. 術後 8 年で人工股関節置換術後のセラミック摺動面が破損した一例. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22036: 当真孝. 大きなヒルサックス損傷と広範囲腱板断裂を伴う反復性肩関節脱臼の 3 例. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22037: 津覇雄一. 高齢者の上腕骨近位端 3・4-part 骨折の治療成績. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.

- PD22038: 呉屋五十八. 上腕骨近位部骨折の保存療法 —沖縄県内の調査より—. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22039: 金城英雄. 凍結同種保存骨移植を脊椎固定術へ使用した経験. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22040: 大城裕理. 線維性骨異形成症による大腿骨転子下病的骨折に対して矯正骨切り術を施行した一例. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22041: 水田康平. 腹壁に発生した BCOR 関連肉腫の一例. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22042: 津覇雄一. 膝関節外側に発生した滑膜肉腫に対して広範切除術、外側側副靭帯再建、腓腹筋弁術を施行した一例. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22043: 北城圭一郎. 左手掌部に発生した稀な腫瘍の 1 例. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22044: 赤嶺尚里. 上腕骨近位部骨折の術後に小円筋腱断裂を来した 1 例. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22045: 金城英樹. 大胸筋移行術を併用したリバース型肩関節置換術の治療成績. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22046: 島袋晃一. タコ咬傷による難治性潰瘍を形成した 3 例. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22047: 山川慶. 斎藤法によって全摘し得た C1 髄膜腫の 1 例. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22048: 深瀬昌悟. 脊椎手術における硬膜切開後の頭痛は低髄圧脳症によるものなのか? 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22049: 吉川誉士郎. ハブ咬症による前腕コンパートメント症候群に対し緊急筋膜切開を施行した 1 例. 第 143 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22050: 上原史成. 大腿骨内顆から外顆、脛骨へと移動した膝関節区域性移動性大腿骨萎縮症の 1 例. JOSKAS-JOSSM 2022, 第 14 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 第 48 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会, 2022 年
- PD22051: 金城英樹. 変形性肩鎖関節症に対する鏡視下鎖骨遠位端切除術の治療成績. JOSKAS-JOSSM 2022, 第 14 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 第 48 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会, 2022 年
- PD22052: 新垣雄大. 健常若年成人の立位安定性の特徴と立位のスポーツ特性に関する調査. JOSKAS-JOSSM 2022, 第 14 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 第 48 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会, 2022 年
- PD22053: 赤嶺尚里. 乳児期の右下肢手術後の瘢痕により徐々に恒久性膝蓋骨脱臼に至った症例に対して MPFL 再建術及び Fulkerson 法を施行した 1 例. JOSKAS-JOSSM 2022, 第 14 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 第 48 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会, 2022 年

- PD22054: 屋比久博己. 足関節に発生した片肢性骨端異形成症の 1 例. JOSKAS-JOSSM 2022, 第 14 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 第 48 回日本整形外科学会スポーツ医学会学術集会, 2022 年
- PD22055: 東千夏. プロバスケットボールチームを大学病院がメディカルサポートする利点と問題点. JOSKAS-JOSSM 2022, 第 14 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 第 48 回日本整形外科学会スポーツ医学会学術集会, 2022 年
- PD22056: 島袋全志. 慢性足関節外側不安定症に対する Knotless anchor を用いた鏡視下外側靭帯修復術の臨床成績. JOSKAS-JOSSM 2022, 第 14 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 第 48 回日本整形外科学会スポーツ医学会学術集会, 2022 年
- PD22057: 神谷武志. 先天性前腕欠損児に対する筋電義手訓練の経験. 第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2022.
- PD22058: 伊藝尚弘. 手術支援デバイスを用いて骨盤創外固定器のハーフピン挿入を行った小児骨盤骨折. 第 48 回日本骨折治療学会学術集会, 2022.
- PD22059: 石原昌人. 当院における Vancouver 分類を用いた大腿骨ステム周囲骨折の治療成績. 第 48 回日本骨折治療学会学術集会, 2022.
- PD22060: 高江洲美香. 高齢者の大腿骨ステム周囲骨折 Vancouver type B2 に対する治療経験. 第 48 回日本骨折治療学会学術集会, 2022.
- PD22061: 山城正一郎. 痙攣発作により関節周囲の多発骨折を生じた 2 例. 第 48 回日本骨折治療学会学術集会, 2022.
- PD22062: 東千夏. 舟底足に内反母趾を合併した症例. 第 8 回九州足の外科研究会, 2022.
- PD22063: 東千夏. 腓骨神経損傷による麻痺性尖足の症例. 第 8 回九州足の外科研究会, 2022.
- PD22064: 當銘保則. 超高齢者軟部肉腫に対する手術療法単独の治療成績. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2022.
- PD22065: 當銘保則. 転移性骨腫瘍に対するデノスマブの手術予防効果. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2022.
- PD22066: 大城裕理. 当科における原発性胸壁悪性骨・軟部腫瘍に対する治療経験. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2022.
- PD22067: 大城裕理. 類骨骨腫に対する CT ガイド下手術の有用性の検討. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2022.
- PD22068: 大中敬子. T1 ρ、T2 mapping を用いた遠位橈尺関節の形態による軟骨の質的評価. 第 14 回日本手関節外科ワークショップ, 2022.
- PD22069: 西田康太郎. 骨粗鬆性椎体骨折に対する治療戦略—軽症から最重症例まで、脆弱骨にいかに対峙するか?—第 29 回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会, 2022.
- PD22070: 大中敬子. アミロイド陽性と特発性手根管症候群の MRI を用いた正中神経の質的評価. 第 33 回日本末梢神経学会学術集会, 2022.

- PD22071: 大久保宏貴. 当院における四肢発生神経鞘腫の正診率と誤診例の検討. 第 33 回日本末梢神経学会学術集会, 2022.
- PD22072: 神谷武志. 先天性前弯欠損児に対する筋電義手訓練の経験. 第 52 回日本リハビリテーション医学会九州地方会, 2022.
- PD22073: 西田康太郎. 沖縄における小児脊椎疾患への挑戦と課題. 第 104 回沖縄小児科学会, 2022.
- PD22074: 仲宗根哲. 疼痛コントロール・早期リハ・早期退院. 第 7 回 SKJRC セミナー Basic Course, 2022.
- PD22075: 呉屋五十八. 上腕骨近位部骨折の待機的保存療法. 第 49 回日本肩関節学会, 2022.
- PD22076: 赤嶺尚里. 保存療法を行った肩関節拘縮の関節可動域調査. 第 49 回日本肩関節学会, 2022.
- PD22077: 津覇雄一. 腱板広範囲断裂に対し大胸筋移行術を施行し 10 年以上経過した 3 例. 第 49 回日本肩関節学会, 2022.
- PD22078: 当真孝. 上腕二頭筋長頭腱後方移行を併用した腱板修復術の短期成績. 第 49 回日本肩関節学会, 2022.
- PD22079: 金城英樹. 大胸筋移行術を併用したリバーズ型肩関節置換術の短期成績. 第 49 回日本肩関節学会, 2022.
- PD22080: 西田康太郎. あなたが基礎研究を通じて学んだことは, 必ず臨床にも活かされる—なぜ椎間板ヘルニアは痛いのか? どうやったらこの手術は完遂できるのか?—第 37 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2022.
- PD22081: 屋比久博己. 母趾 MTP 関節の機能解剖と外反母趾の関連. 第 37 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2022.
- PD22082: 大中敬子. 透析に伴う手根管症候群の MRI による正中神経断面積の比較. 第 37 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2022.
- PD22083: 大城裕理. 骨・軟部腫瘍に対する ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography における maximum standardized uptake value の解析. 第 37 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2022.
- PD22084: 仲宗根哲. トラッカー固定用の腸骨稜スクリュー挿入シミュレーションと術中支援デバイスによる挿入精度. 第 37 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2022.
- PD22085: 伊藝尚弘. レーダーチャートを用いた新たな寛骨臼形成不全症の骨性被覆の評価法—三次元 CT 解析—. 第 37 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2022.
- PD22086: 島袋孝尚. 成人脊柱変形矯正固定術を行った hip-spine syndrome の 2 例. 第 30 回日本腰痛学会, 2022.
- PD22087: 山川慶. 脊髄髄膜瘤を避けて骨盤まで矯正固定術を施行した症候性側弯症の 1 例. 第 30 回日本腰痛学会, 2022.
- PD22088: 伊藝尚弘. 大腿骨挙上フックシステムを用いた仰臥位前方アプローチによる人工股関節置換術の治療成績. 第 49 回日本股関節学会学術集会, 2022.

- PD22089: 高江洲美香. 痙攣によって生じた脆弱性寛骨臼骨折に対して一期的 THA を行った 1 例. 第 49 回日本股関節学会学術集会, 2022.
- PD22090: 翁長正道. 仰臥位 THA において頸部骨切り面の前壁を骨性指標としたテーパードウェッジ型ステム前捻角の検討. 第 49 回日本股関節学会学術集会, 2022.
- PD22091: 永山盛隆. 当院における変形性股関節症に対する THA 後の BMI. 第 49 回日本股関節学会学術集会, 2022.
- PD22092: 玉寄美和. 簡易ナビゲーションを用いたカップ設置精度の比較 —VELYS vs. AR Hip—. 第 49 回日本股関節学会学術集会, 2022.
- PD22093: 仲里翔太. 急速破壊型股関節症はシャルコー関節との鑑別が必要である. 第 49 回日本股関節学会学術集会, 2022.
- PD22094: 仲宗根素子. 子育ても手術も研究も? 整形外科医として働くということ. 第 139 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会, 2022.
- PD22095: 屋比久博己. 捻挫により生じたアスリートの第 3 腓骨筋損傷の 2 例. 第 47 回日本足の外科学会学術集会, 2022.
- PD22096: 東千夏. 麻痺性内反尖足に対して後足部全固定術を施行した 2 例. 第 47 回日本足の外科学会学術集会, 2022.
- PD22097: 島袋孝尚. 思春期特発性側弯症における術前可撓性評価—自動側屈群と他動側屈群の比較—. 第 56 回日本側弯症学会学術集会, 2022.
- PD22098: 上原史成. 腸腰筋内に生じた血腫により、大腿神経麻痺を来したハンドボール選手の 1 例. 第 33 回日本臨床スポーツ医学会学術集会, 2022.
- PD22099: 比嘉浩太郎. 外反膝の脛骨外側関節面に生じた骨軟骨病変に対して大腿骨遠位内反骨切り術と逆行性骨軟骨柱移植術を行った 2 症例. 第 33 回日本臨床スポーツ医学会学術集会, 2022.
- PD22100: 東千夏. プロバスケットボールチームと大学病院のメディカルサポート協定. 第 33 回日本臨床スポーツ医学会学術集会, 2022.
- PD22101: 金城英雄. ハイブリット手術室を使用したコンピューター支援 Sacral Alar Iliac (SAI) スクリューの精度. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22102: 仲宗根哲. 骨盤輪・寛骨臼骨折に対する CAOS 技術を用いた経皮的スクリュー固定術. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22103: 鷺崎郁之. 変形性股関節症と脊椎骨盤アライメントについて—片側例と両側例の比較—. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22104: 当真孝. 上腕骨近位端骨折後再手術を行なった 3 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22105: 津覇雄一. 軟骨低形成症に発生した腱板広範囲断裂に対して腱板修復術を施行し 10 年以上経過した 1 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22106: 喜瀬真行. 反復性肩関節脱臼術後 25 年で発生した小円筋腱単独断裂の 1 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.

- PD22107: 山川慶. シヤント術を施行した仙骨神経根嚢腫の 1 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22108: 津覇雄一. 大腿部 Ewing 肉腫に対して股関節回転形成術を施行し術後 28 年で再建骨骨折を生じた一例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22109: 仲里 翔太. Parathyroid hormone 製剤は上腕骨近位端骨折の骨癒合を促進するのか. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22110: 金城英樹. 上腕骨近位端骨折後内反変形例の肩関節可動域調査. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22111: 呉屋 五十八. てんかん発作に伴う反復性肩関節脱臼の 2 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22112: 島袋晃一. 陳旧性肘関節脱臼による尺骨鉤状突起欠損に対して肘頭からの骨軟骨移植による再建術を行った 1 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22113: 喜屋武諒子. ばね指に対し A1 切開後も症状を残した 3 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22114: 親富祖徹. Coccygeal pad に対し皮膚腫瘍切除及び尾骨切除を行った 1 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22115: 比屋根涼太. 骨形成不全症の下腿変形に対する矯正骨切り術後の合併症に関する検討. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22116: 譜久山倫子. 乳がんの多発骨転移に対してデノスマブを投与中に生じた両側非定型大腿骨骨折の 1 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22117: 西田康太郎. 原発性脊椎腫瘍にいかに対峙するか?—疼痛管理から難症例に対するアプローチまで—. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22118: 水田康平. 橈骨近位部から骨幹部に発生した Ewing 肉腫に対して, 有茎液体窒素処理骨移植で再建を行った一例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22119: 當山全哉. 腫瘍罹患骨を 23cm 骨切り後に遊離自家液体窒素処理骨移植術を行った大腿骨遠位部骨肉腫の一例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22120: 當銘保則. 転移性骨腫瘍における骨修飾剤投与 (デノスマブ) の有効性. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22121: 大城裕理. 大腿骨近位部転移性骨腫瘍に対する cemented KMLS システムの治療成績. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22122: 大中敬子. 透析患者における MRI を用いた正中神経断面積の比較: 手根管症候群の診断に有用か. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.

- PD22123: 石川樹. 宮古医療圏地域医療支援病院における大腿骨近位部骨折手術例の治療成績の検討. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22124: 山城 正一郎. 大腿骨近位部骨折に対する髓内釘固定後にカットアウトを生じた 3 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22125: 普天間朝拓. 治療に難渋したコントロール不良糖尿病患者足関節骨折の足関節骨折の治療報告. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22126: 伊波優輝. 保存療法で早期に消退した特発性頸椎硬膜外血腫の 2 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22127: 宮平誉丸. 当院におけるナビゲーション補助下の Pedicle screw 挿入の精度調査. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22128: 安水眞惟子. アミロイド股関節症に対して Dual mobility cup を用いた THA を行った 1 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22129: 大槻健太. 皮膚筋炎に合併した非結核性抗酸菌感染による化膿性股関節炎の 1 例. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2022.
- PD22130: 金城英雄. 第 7 頸椎すべりを伴う脊髄症に対し頸椎胸椎後方除圧固定術を行った 4 例. 第 31 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会, 2022.
- PD22131: 仲宗根素子. 広範囲デグロージング損傷を伴った踵部開放性骨折に対し遊離広背筋弁を用いて治療した 1 例. 第 49 回日本マイクロサージャリー学会学術集会, 2022.
- PD22132: 島袋孝尚. PES 法を用いて固定を行ったびまん性特発性骨増殖症を伴う骨粗鬆症性胸椎骨折の 1 例. 第 96 回西日本脊椎研究会, 2022.
- PD22133: 勢理客久. PPS を用いて手術を行った 75 歳以上中下位腰椎椎体骨折の臨床成績. 第 96 回西日本脊椎研究会, 2022.
- PD22134: 比嘉 浩太郎. 壊死性膿瘍治療後に徐々に恒久的膝蓋骨脱臼に至った病例に MPFL 再建術及び Fulkerson 法を施行した 1 例. 第 34 回九州・山口スポーツ医・科学研究会, 2022.
- PD22135: 上原史成. 沖縄県における下肢疲労骨折の疫学調査. 第 34 回九州・山口スポーツ医・科学研究会, 2022.
- PD22136: 当真孝. 手術療法を要した肩甲関節窩骨折変形治療の 1 例. 第 34 回九州・山口スポーツ医・科学研究会, 2022.

A. 研究課題の概要

1. ラット脊髄軟膜下への脂肪幹細胞注入（清水雄介、高原英作）

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

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

2017年7月19日に琉球大学1号ベンチャーとして認定された株式会社 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実施中である。

3. 細胞原料供給事業（AMED 事業）（清水雄介）

「琉球大学を起点としたヒト同種体性幹細胞原料の安定供給システムの構築」を推進し、学内での基盤構築に努め、複数の企業との共同研究を開始した。2020年には産業利用倫理審査委員会の設置につながり、みらいバンクの設立につながった。2022年は6社の製薬企業と連携した。

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

第二外科、臨床薬理学講座、ロート製薬株式会社と共に、下肢虚血に対する同種脂肪組織由来幹細胞移植の治験準備を行い、PMDAの事前面談・対面助言を経て治験届を提出した。現在、first-in-human 試験を目指している。

5. スポーツ再生医療基盤の構築開始（清水雄介）

整形外科と共同で、スポーツ選手を念頭においた「関節に対する脂肪幹細胞投与」を実施する基盤構築のための事業を開始した。

6. エクソソーム抽出精製キットの開発（清水雄介）

ヒューマンメタボロームテクノロジー株式会社と共同で、エクソソームを短時間で抽出できるキットの開発を行い、特許を申請、取得した。

7. 脂肪幹細胞培養上清の粉末化技術の開発（清水雄介）

株式会社 Grancell と共に脂肪幹細胞培養上清液をパウダー化する技術の開発を実施中である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
	<u>Shimizu Y</u> , Ntege E, Sunami H.		
BI22001:	Adipose tissue-derived regenerative cell-based therapies: Current optimisation strategies for effective treatment in aesthetic surgery. Handbook of Stem Cell Therapy. Springer Nature. 2022;691-723	A	○
BD22001:	清水雄介 形成外科に活かせ！次世代美容外科の最前線 1 Face 共同編集 形成外科 2022; 65:3-83.	B	○
BD22002:	清水雄介 形成外科に活かせ！次世代美容外科の最前線 2 Body 共同編集 形成外科 2022; 65:153-194	B	○
原著			
OI22001:	<u>Shimizu Y</u> , Ntege E, Sunami H. Current regenerative medicine-based approaches for skinregeneration: A review of literature and a report on clinical applications in Japan Regen Ther. 2022;21:73-80.	A	○
OI22002:	Sunami H, <u>Shimizu Y</u> , Futenma N, Denda J, Nakasone H, Yokota S, Kishimoto S, Makita M, Nishikawa Y. Rapid stem cell extraction and culture device for regenerative therapy using biodegradable non-woven fabrics with strongly oriented fibers. Advanced Materials Interfaces. 2022;volume9, Issue 16:2101776. (Featured on a frontispiece in the issue)	A	○
OI22003:	Taki Y, Fuku A, Nakamura Y, Koya T, Kitajima H, Tanida I, Nozaki K, Isshiki A, Sunami H, Hirata H, Tachi Y, Masauji T, Yamamoto N, Ishigaki Y, Shimodaira S, <u>Shimizu Y</u> , Ichiseki T, Kaneuji A, Osawa S, Kawahara N. A morphological study of adipose-derived stem cell sheets created with temperature-responsive culture dishes (Cepallet®) using scanning electron microscopy Medical Molecular Biology 2022; 55:187-198.	A	○
OI22004:	<u>Shimizu Y</u> , Kasai S, Asato R, Matsuura N, Katsuren S, Fukuda R. Revised donor site skin incision technique for a multivector functioning muscle transfer using the serratus anterior muscle for smile reanimation. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2022;75:1497-1520.	A	○

- Fuku A, Taki Y, Nakamura Y, Kitajima H, Takaki T, Koya T, Tanida I, Nozaki K, Sunami H, Hirata H, Tachi Y, Masauji T, Yamamoto N, Ishigaki Y, Shimodaira S, Shimizu Y, Ichiseki T, Kaneuji A, Osawa S, Kawahara N. A ○
- OI22005: Evaluation of the usefulness of human adipose-derived stem cell spheroids formed using SphereRing ® and the lethal damage sensitivity to synovial fluid in vitro. Cells: 2022; 11:337. Shimizu Y, Ntege E, Sunami H. Inoue Y.
- OI22006: Regenerative medicine strategies for hair growth and regeneration: A narrative review of literature Regen Ther. 2022;21:527-539. A ○
- CI22007: Kuba R, Kasai S, Katsuren K, Miyagi M, Mae T, Hattori S, Shimizu Y. Efficacy of intrathecal drug delivery system in controlling pain caused by skin defect in Fournier's gangrene. Inter Surg Wound Care. 2022;19-22. A ○

症例報告

- CI22001: Katsuren K, Kuba R, Kasai S, Shimizu Y. Acquired cutis laxa on the upper eyelids and earlobes: A case report and literature review. Arch Plast Surg. 2022;49:418-422. A ○
- CI22002: Miyamoto S, Ntege HE, Chinen Y, Goto T, Shirakawa J, Goto S, Kawano T, Shimizu Y, Nakanishi K, Nakamura H. An unusual case of oral surgical management in a patient with isovaleric acidemia and schizophrenia: A case report. Biomedical Reports. 2022; 17:64. A ○
- CI22003: Gotoh S, Ntege E, Nakasone T, Matayoshi A, Miyamoto S, Shimizu Y, Nakamura H. Mixed tumour of the skin of the lower lip: A case report and review of the literature. Molecular and Clinical Oncology. 2022;16:69. A ○
- CI22004: Gotoh S, Nakasone T, Matayoshi A, Makishi S, Hirano F, Ntege E, Shimizu Y, Nakamura H. Mucoepidermoid carcinoma of the anterior lingual salivary gland: A rare case report. Molecular and Clinical Oncology. 2022;16:29. A ○

国内学会発表

- PD22001: 第 65 回日本形成外科学会総会・学術集会 シンポジウム 2022 年 4 月 22 日
琉球大学 1 号ベンチャーGrancell の課題とこれから
- PD22002: 第 73 回日本食道科学会総会・学術集会 特別講演 2022 年 11 月 3 日
外科医がゼロからスタートした再生医療 琉球大学産官学連携事業の取組み

A. 研究課題の概要

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

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

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

2. 下部尿路機能障害メカニズムの解明

頻尿や排尿困難といった下部尿路機能障害は、生活の質(QOL)を損なうばかりではなく、夜間の転倒や骨折により寝たきりとなり生命予後にも影響することが報告されている。当教室では、下部尿路機能障害を単なるQOL疾患と捉えず、いち早くその点に着目してきた。

基礎研究では、さまざまな動物疾患モデル(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

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、デオキシスパガリンを組み合わせる等の改良を行い、治療が可能となってきた。

4. 泌尿器科鏡視下手術の技術向上の研究

近年、あらゆる外科領域において低侵襲の鏡視下手術が導入されている。鏡視下手術は開腹手術に比べ患者さんの負担が少ないものの、その手術手技は難易度が高くなっている。琉球大学腎泌尿器外科でも主に副腎腫瘍、腎腫瘍に対して鏡視下手術を行っており、症

例数も増加し、技術も向上している。最近では術中の血圧や脈拍の変動が激しい開腹手術のほか難易度の高い褐色細胞腫や、腫瘍サイズの大きいT2の腎腫瘍に対しても適応を広げている。さらに2008年からは、より難易度の高い小径腎腫瘍に対する鏡視下腎部分切除も開始している。泌尿器科腹腔鏡下手術技術認定医が5名おり沖縄県内外でも有数であり、後進の指導および技術の向上の研究を行っている。

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

5. 転移性腎癌の臨床的研究

腎癌の唯一の根治的治療は、腎臓に限局した腫瘍の完全な切除(根治的腎摘出術または腎部分切除)のみである。一方、転移を有する腎癌の場合はこれまで免疫療法(インターフェロン療法、IL-2療法)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年から免疫チェックポイント阻害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

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

7. 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

琉大症例におけるHSPCの予後不良因子を固定しつつあり、それを基に治療法の改善を目指している。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

前立腺特異抗原(PSA:prostate-specific antigen)は、現在前立腺癌の早期発見・早期診断に汎用されているが、特異性・感度に問題があり悪性を反映しない。このようにPSAは早期診断のマーカーとしての限界を露呈しており、今後、感度や特異度がより高く、悪性を反映するような新しいバイオマーカーが切に求められている。われわれが作成したモノクローナル抗体RM2の前立腺癌細胞に対する反応レベルは高く、悪性度(Gleason pattern)を反映するが、良性腺管ではRM2が反映しないか、反応レベルが極めて低いことが判明した。現在、血清中でRM2が反応する糖蛋白の同定に努めている。

9. 小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)における逆流性腎症発症機構の解明

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

10. 女性骨盤底機能障害のレジストリ作成に基づいた予防・先端治療の確立

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Nagamine S, Kamiyo TC, Ashikari A, Miyazato M. Influence of cerebral infarction on both bladder and urethral activities and changes after tramadol administration in rats. <i>Neurourol Urodyn</i> 41(8):1679-1691, 2022. doi: 10.1002/nau.25043.	A	○
OI22002:	Ashikari A, Miyazato M, Nakamura K, Yamashiro K, Nakamura T, Uema T, Uehara M, Masuzaki H, Saito S, Maeda S, Ishida H, Matsushita M. Obesity and Voiding Parameters in a Community-Based Population of Okinawa, Japan: Kumejima Digital Health Project (KDHP). <i>Metabolites</i> 12(5):468, 2022. doi: 10.3390/metabo12050468.	A	○
OI22003:	Miyazato M, Gakiya M, Ashikari A, Kamiyo TC, Kagawa H, Matsuo T, Miyata Y, Oshiro Y, Arai K, Machida N, Shinzato H, Chinen Y, Iwata H, Ueda S, Saito. Evaluation of the Influence of a History of Childhood Nocturnal Enuresis on Nighttime Urinary Frequency and the Causes of Nocturia in Adults. <i>S. Urology</i> 164:106-111, 2022. doi:10.1016/j.urology.2022.01.007.	A	○
OI22004:	Uema T, Millman JF, Okamoto S, Nakamura T, Yamashiro K, Uehara M, Honma KI, Miyazato M, Ashikari A, Saito S, Maeda S, Imamura M, Ishida H, Matsushita M, Nakamura K, Masuzaki H. Profile of gut microbiota and serum metabolites associated with metabolic syndrome in a remote island most afflicted by obesity in Japan. <i>Sci Rep</i> 12(1):17292, 2022. doi: 10.1038/s41598-022-21708-0.	A	○
OI22005:	Toguchi M, Ishigami K, Goya M, Saito S, Murayama S, Nishie A. Efficacy of Pre-operative 18F-FDG PET/CT in Prognostic Prediction in Patients With Renal Cell Carcinoma. <i>Cancer Diagn Progn</i> 2(2):216-222, 2022. doi: 10.21873/cdp.10097.	A	○
OI22006:	Mukai S, Sakamoto N, Kakinoki H, Shibuya T, Moriya R, Nishihara K, Noguchi M, Shin T, Fujimoto N, Igawa T, Ishii T, Haga N, Enokida H, Eto M, Kamba T, Sakai H, Saito S, Terada N, Kamoto T. Serum IgG4 Concentration Is a Potential Predictive Biomarker in Glucocorticoid Treatment for Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. <i>J Clin Med</i> 11(12):3538, 2022. doi: 10.3390/jcm11123538.	A	○
OI22007:	Kobayashi M, Narita S, Matsui Y, Kanda S, Hidaka Y, Abe H, Tsuzuki T, Ito K, Kojima T, Kato M, Hatakeyama S, Matsushita Y, Naito S, Shiga M, Miyake M, Muro Y, Nakanishi S, Kato Y, Shibuya T, Hayashi T, Yasumoto H, Yoshida T, Uemura M, Taoka R, Kamiyama M, Morita S, Habuchi T, Ogawa O, Nishiyama H, Kitamura H, Kobayashi T. Impact of histological variants on outcomes in patients with urothelial	A	○

- carcinoma treated with pembrolizumab: a propensity score matching analysis. Japan Urological Oncology Group. BJU Int 130(2):226-234, 2022. doi: 10.1111/bju.15510.
- OI22008: Taoka R, Kobayashi T, Hidaka Y, Abe H, Ito K, Kojima T, Kato M, Kanda S, Hatakeyama S, Matsui Y, Matsushita Y, Naito S, Shiga M, Miyake M, Muro Y, Nakanishi S, Kato Y, Shibuya T, Hayashi T, Yasumoto H, Yoshida T, Uemura M, Kamiyama M, Morita S, Ogawa O, Nishiyama H, Kitamura H, Sugimoto M; Japan Urological Oncology Group. Impact of prior intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy on the effectiveness of pembrolizumab for patients with metastatic urothelial carcinoma. Urol Oncol. 40(3):107.e1-107.e9, 2022. doi:10.1016/j.urolonc.2021.08.002.
- OD22001: 仲西昌太郎, 斎藤誠一. 小児陰嚢水腫の治療について. 西日本泌尿器科 84(5):479-482, 2022.
- OD22002: 東武昇平, 有働和馬, 西原聖顕, 宮島茂郎, 安藤忠助, 鬼塚千衣, 井手迫俊彦, 芦刈明日香, 計屋知彰, 井川掌, 田中正利, 秦聡孝, 賀本敏行, 中川昌之, 斎藤誠一, 酒井英樹, 江藤正俊, 神波大己, 藤本直浩, 野口満. 九州沖縄地区における尿管癌診療の診療実態調査報告. 西日本泌尿器科 84(5), 514-519, 2022.

総説

- RI22001: Yamaguchi T, Sugiyama Y, Tanaka T, Kimura T, Yumura Y, Nakano M, Sugiyama T, Miura N, Goya M, Yamamoto A, Takahashi S, Miura Y, Tsuzuki T, Masumori N, Nishiyama H, Yao M, Koie T, Miyake H, Saika T, Saito S, Akimoto T, Tamada T, Ando Y, Takahashi S, Suzuki T, Hinotsu S, Kamba T. Summary of the Clinical Practice Guidelines for Penile Cancer 2021 by the Japanese Urological Association. Int J Urol 9(8):780-792, 2022. doi: 10.1111/iju.14924.

国際学会発表

- PI22001: Asuka Ashikari: The relation between Obesity and Voiding Parameters in a Community-Based Population of Okinawa, Japan: Project report. The16th Pan-Pacific Continence Society Meeting. WEB, 2022

国内学会発表

- PD22001: 芦刈明日香: 当院における腹腔鏡下仙骨嚢固定術の成績と術前後の症状変化についての検討. 第15回日本骨盤臓器脱手術学会学術集会. 横浜市, 2022.
- PD22002: 仲西昌太郎. 副腎皮質癌～次の10年、Game changerは誰だ?～. 第74回西日本泌尿器科学会総会. 北九州市. 2022.
- PD22003: 芦刈明日香, 斎藤誠一, 宮里実. 女性骨盤臓器脱での排尿障害治療. 第74回西日本泌尿器科学会総会. 北九州市. 2022.
- PD22004: 仲西昌太郎, 斎藤誠一. 小児陰嚢水腫の治療について. 第74回西日本泌尿器科学会総会. 北九州市. 2022.
- PD22005: 仲西昌太郎. BMI40 超えの透析腎癌に対して右腎摘除術を施行した1例.

- 第 36 回日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会総会. 神戸市, 2022.
- PD22006: 木村隆. 複数腎結石合併腎盂尿管移行部狭窄に対する軟性膀胱鏡併用ロボット支援腎盂 形成術. 第 36 回日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会総会. 神戸市, 2022.
- PD22007: 木村隆. 当院における糖尿病レシピエントの検討. 第 55 回日本臨床腎移植学会. WEB 開催, 2022.
- PD22008: 木村隆. 地方大学における若手移植医の教育. 第 55 回日本臨床腎移植学会. WEB 開催, 2022.
- PD22009: 田中慧. 低心機能レシピエントに対して腎移植術を施行した 3 例の経験. 第 55 回日本臨床腎移植学会. WEB 開催, 2022.
- PD22010: 芦刈明日香. 排尿モニタリング装置による診断システムの開発 (久米島デジタルヘルスプロジェクト). 第 29 回日本排尿機能学会. 札幌市ハイブリット開催, 2022
- PD22011: 木村隆, 高江洲大, 吉岡拓哉, 泉恵一郎, 斎藤誠一, 大城吉則. 当院における腎移植後リンパ増殖疾患 (PTLD) の検討. 第 58 回日本移植学会総会. 名古屋市, 2022

A. 研究課題の概要

1. 口腔癌に関する研究（中村，仲宗根，又吉，後藤（新））

1) 術前メトロノーム化学療法の有用性の検討

顎口腔領域における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年から2013年12月まで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の有効性を検証し，口腔扁平上皮癌721例の5年累積生存率において79.3%と良好な治療成績を得た。また，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，頭頸部領域を含め生存期間の改善が報告されている。しかし，これまで頭頸部領域における術前メトロノーム化学療法に関する報告はない。そこで，現在当科で行われた，5-FU prodrug とBleomycinを用いた術前メトロノーム化学療法の効果をNCCNガイドラインに沿った標準治療と比較しその有用性を検討している。

2) 抗癌剤感受性の指標となるバイオマーカーの探索

抗癌剤治療後の予後は，患者間で数ヵ月から数十年と非常に大きな開きがある。このような開きが生じる原因を解明することは，治療戦略を講じる上で非常に重要である。抗癌剤感受性は，重要な予後因子であり，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を報告した。現在，抗癌剤感受性に影響を与える新たな因子としてEphA4に着目している。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，子宮頸癌細胞の抗癌剤感受性に関わることが報告されている。口腔癌細胞においてEphA4を阻害した結果，分子標的薬を含む抗癌剤曝露により生じる細胞死が抑制されたことから，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が示唆された。今後，患者血液サンプルと癌細胞内のEphA4発現の相関を検討することで，EphA4の抗癌剤治療のバイオマーカーとしての可能性を検討する。

3) 新規TNM分類の予後判定における有用性の検討

2017年1月より頭頸部癌においてもClassification of Malignant Tumors (TNM分類)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，本邦において最も一般的であるY-K分類(癌浸潤様式)がWorst pattern of invasion (WPOI)と比較して後発頸部リンパ節転移の指標に成り得るかを検討している。

2. 顎変形症に関する研究（中村，仲宗根，片岡，後藤（新））

当科では顎変形症患者に対して術前・術後歯科矯正治療及び外科的矯正治療を行っている。外科的矯正治療の1つであ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対する研究の多くは外側皮質骨から下顎管までの距離を計測し検討している。しかし，実際に骨切りが行われる骨の大部分が髄質であることから，下顎骨頬側皮質骨の内側から下顎管までの距離がより重要であると考えた。そこで当科では，顎骨の形態とオトガイ神経知覚鈍麻発生頻度及び程度の相関について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て手術を行うことにより検討した。その結果，「遠位骨片移動距離」「下顎管直径」「内側皮質骨から下顎管距離」の項目と「術後オトガイ神経領域知覚鈍麻」の間に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の検討を行う。

3. 口唇口蓋裂に関する研究（中村，後藤（尊），片岡）

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。当科では，これらを解決するために以下の研究を遂行している。

1) 術前顎矯正・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。これまで，管栄養を用いずに良好な体重増加が見込まれる哺乳床ならびに哺乳床に鼻を持ち上げる装置を付与したNAM (Nasoalveolar Molding Plate)に，顎や鼻の形態を矯正するいわば術前顎矯正の効果があることを多数報告してきた。今後は，術前顎矯正による手術前後の3次元的な形態評価やNAMを使用することによる術後変形の抑制効果等の検証を行う予定である。

2) 顎裂部骨移植術による臨床的研究

唇(顎)口蓋裂患者に対する顎裂部骨移植術は，顎裂側の永久犬歯及び側切歯の萌出誘導による咬合再建を目的とするが，しばしば術後早期の移植骨吸収が認められる。これまで，移植後の予後に関わる因子として手術時期・手術法・移植材料(自家骨と成長因子の混合)の関連及び有用性などを検証報告してきた。今後は，移植材に着目し自家腸骨海綿骨を使用しない人工骨移植材，さらに再生医療による造成骨を用いた新たな手術法を開発したいと考えている。

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。しかし客観的な鼻咽腔閉鎖不全の評価法は確立されていない。そこで、現在当科ではナゾメータを用いた客観的な評価法の有用性について検討を行っている。

4. 口腔癌における新規融合遺伝子の検索（中村，河野，白川，宮本）

本来ヒトの免疫系は、免疫賦活新抗原や T 細胞を介した細胞傷害性の応答を介して、癌細胞を拒絶する能力を持っている。抗腫瘍免疫は自己対非自己の識別により進行することから、癌に対する多くの免疫療法では、体細胞変異に由来する腫瘍新抗原を利用してきた。このアプローチは、免疫チェックポイント阻害薬や遺伝子改変 T 細胞療法 (CAR-T 療法) など、癌免疫療法の基盤となっている。さらに、mRNA ベースの個別化癌ワクチンやペプチドワクチンは腫瘍細胞に対する宿主免疫をプライミングすることが示されている。しかし、これらの治療が有効である頭頸部癌患者はごく一部に限定されることから、持続的で強力な T 細胞応答を誘導する腫瘍新抗原の同定が必要である。本研究では、突然変異負荷 (Tumor Mutational Load; TMB) が低く、免疫細胞の浸潤がわずかにもかかわらず、免疫チェックポイント阻害薬療法に奏効を示した再発転移性頭頸部癌症例に着目し、全ゲノム及びトランスクリプトーム解析により新規融合遺伝子を同定し、遺伝子の融合が抗腫瘍免疫を誘導する免疫原性新抗原の供給源となり得るかを検討する。さらに、同定された融合遺伝子由来のペプチドの中から、細胞傷害性 T 細胞応答を誘導するネオ抗原の同定を試みる。腫瘍特異的抗原のうち融合遺伝子由来の抗原が抗腫瘍免疫において重要な役割をもつことが明らかとなれば、一般的に変異負荷が低く免疫療法への応答が乏しいとされる頭頸部癌であっても、免疫治療の標的として望ましい抗原となることが期待される。

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

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

の導入により、遺伝子解析が頻繁に行われるようになったことから、ヘテロ接合体の無症候性キャリアが多く特定されている。しかしながら、これらヘテロ接合体キャリアの臨床的意義は不明である。本研究では、65 歳以上の高齢者集団において、ALPL 変異体と血清 ALP 活性および認知症、うつを含む精神疾患との関連を分析する。これにより、高齢者のヘテロ接合体キャリアの臨床的意義を明らかにするとともに、HPP に関連した認知症やうつを治療するためのヘルスケア戦略の開発に必要な情報を提供する。

6. 口腔がん再発予防ワクチンの樹立（中村，河野，白川，宮本）

口腔癌の 5 年生存率は Stage I で 90% と、早期発見が完治に繋がる可能性の高い悪性腫瘍であるが、リンパ節転移を起こすと 5 年生存率は 50% 以下と急激に低下し予後不良となる。現在、その再発・転移・浸潤の原因となっているのは癌幹細胞と考えられている。癌の三大治療法といわれる手術・放射線療法・化学療法に加え、第四の治療として免疫療法が定着し、その選択肢も多様化している。しかし、癌の治療法は多数確立されている一方、再発予防法に関してはほぼ皆無である。再発予防を考えるにあたり重要なのは、癌幹細胞理論である。癌は大多数の非癌幹細胞と、ごく少数の癌幹細胞から構成され、癌幹細胞は、自己複製能、多分化能、腫瘍形成能、更に化学療法、放射線療法に対する治療抵抗性を有することが明らかになっている。つまり癌幹細胞は、再発・転移・浸潤の根源、且つアプローチ方法が非常に限定された癌細胞の亜集団であり、最も優先的に排除すべき細胞である。我々は、癌幹細胞を標的とすることで従来の治療と比較して効果的に癌を制御できると考え、これまで、「HLA-A24 陽性口腔癌細胞株に対し ALDH 法が口腔癌幹細胞の分離に有効である」、「癌幹細胞「のみ」を標的とする治療法が癌の抑制に有効であり、かつ十分な条件である」、「癌幹細胞を標的とする細胞障害性 T 細胞 (CTL) 免疫療法が再発予防に有効である」、そして「癌発生前に癌幹細胞特異的な CTL が体内にあることでその後の腫瘍形成が抑制される」ことを報告した。現在、癌の再発予防法としてペプチドワクチンに着目し標的に対するペプチドワクチンの再発予防効果を検証している。

7. 口腔癌細胞由来分泌型 Flrt2 の機能解析（中村，河野，白川，宮本）

口腔癌は初期に発見できれば外科手術が有効だが実際には早期に顎骨への浸潤がみられる。進展例ではその浸潤範囲を同定するのに難渋し、その結果外科的切除範囲の拡大や組織再建に加え、放射線療法・化学療法などの術後補助療法が必要となり、患者の QOL は急激に低下する。骨浸潤・転移において癌細胞は骨面に到達すると周囲の細胞に働きかけ骨基質を分解して内部へと浸潤していくとされているが未だ完全には明らかにされていない。癌細胞が骨浸潤・転移するうえで

骨代謝細胞に作用する新たな機序を解明することは、有効な癌骨浸潤・転移治療法を確立するうえで最重要課題である。Flrt2は細胞膜タンパク質であり、細胞表面に生成された後プロテアーゼによって切断され分泌型となることで周囲の細胞に作用する。これまで、破骨細胞の成熟がFlrt2により調節されることを報告した。他方でその発現が重度の疼痛を伴う口腔癌患者の癌細胞で増加していることが報告されたことから、局所の癌細胞が骨へ浸潤・転移する機構として『癌細胞がFlrt2を発現・分泌することにより骨代謝細胞に働きかけ、骨浸潤及び骨転移に都合の良い環境を作り出す』という新規病態仮説を立てた。その検証のため現在、骨芽細胞及び口腔癌細胞におけるFlrt2の機能解析を行っている。今後、早期に顎骨浸潤を示す口腔癌細胞と破骨細胞及び骨芽細胞の分泌型Flrt2を介した3細胞間相互作用に着目して検討することにより癌骨浸潤・転移のマーカー及び分子標的治療薬の候補としてその可能性を検証する。

8. 歯髄幹細胞によるMRONJ治療の検討(中村, 河野, 白川, 宮本)

高齢化により罹患数の増加が著しい骨粗鬆症や癌骨転移の治療薬として頻用される骨吸収阻害薬は、顎骨

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Chiaki Tsutsumi-Arai, Yuki Arai, Chika Terada-Ito, Takahiro Imamura, Seiko Tatehara, Shinji Ide, Jumpei Shirakawa, Noriyuki Wakabayashi, Kazuhito Satomura. : Inhibitory effect of 405-nm blue LED light on the growth of <i>Candida albicans</i> and <i>Streptococcus mutans</i> dual-species biofilms on denture base resin. <i>Lasers in medical science</i> 2022	(A)	○
症例報告			
CI22001:	Sho Miyamoto, Edward Hose Ntege, Yasutsugu Chinen, Takahiro Goto, Jumpei Shirakawa, Shimpei Goto, Toshihiro Kawano, Yusuke Shimizu, Koichi Nakanishi, Hiroyuki Nakamura : An unusual case of oral surgical management in a patient with isovaleric acidemia and schizophrenia: A case report. <i>Biomedical reports</i> 17(2): 64-64, 2022	(A)	○
CI22002:	Sho Miyamoto, Hiromasa Hasegawa, Tomoko Tamaki, Akira Matayoshi, Takahiro Goto, Jumpei Shirakawa, Shimpei Goto, Toshiyuki Nakasone, Naoki Wada, Hiroyuki Nakamura: Peripheral dentinogenic ghost cell tumor in the mandibular anterior region. <i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology</i> 34(4): 436-439, 2022	(A)	○
CI22003:	Shimpei Gotoh, Edward H Ntege, Toshiyuki Nakasone, Akira Matayoshi, Sho Miyamoto, Yusuke Shimizu, Hiroyuki Nakamura : Mixed tumour of the skin of the lower lip: A case report and review of the literature. <i>Molecular and clinical oncology</i> 16(3): 69-69, 2022	(A)	○
国際学会発表			
PI22001:	Alendronate Improves Osteolytic Deformity only partially in Osteoclast specific Pfn1 Deficient Mice as a Model for The Severe Form of Paget' s		

Disease of Bone : Zhu Ling, Jumpei Shirakawa, Shuhei Kajikawa, Yoshinori Asou, Kunikazu Tsuji, Hideyuki Koga, Akira Nifuji, Masaki Nodal, Yoichi. American Society of Bone and Mineral Research 2022 Annual Meeting. 2022年9月, Austin, Texas, USA

国内学会発表

- PD22001: 西原一秀, 岐部俊郎, 手塚征宏, 後藤尊広, 中村典史 : 家族とともに口唇裂・口蓋裂児に寄り添うチーム医療の取り組み. 第46回日本口蓋裂学会学術集会. 2022年5月 鹿児島
- 西原一秀, 安慶名和信, 後藤尊広, 片嶋弘貴, 佐藤範幸 : 沖縄赤十字病院における口唇裂・口蓋裂治療の取り組み. 第46回日本口蓋裂学会学術集会. 2022年5月 鹿児島
- 村橋 信, 比嘉 優, 丸山修幸, 西原一秀, 中村博幸
有病者歯科医療 第31巻第2号 2022年 新鮮凍結血漿の補充療法なしで拔牙を行えた先天性第XI因子欠乏症患者の1例
- 村橋 信, 新崎 章, 西原一秀, 宮本 昇, 河野俊広, 比嘉 優, 中村博幸 : 周術期口腔機能管理時に診断された大腸癌より転移した上顎歯肉癌の1例
第31回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会 2022年4月 沖縄
- 宮本昇, 又吉亮, 後藤尊広, 白川純平, 河野俊広, 村橋信, 中村博幸 : 関節突起基底部に不連続性に発生した歯原性角化嚢胞の一例. 第67回(公社)日本口腔外科学会総会・学術集会. 2022年11月 千葉
- 琉球大学大学病院 歯科衛生士による病棟看護師 OJT を通して
長浜妙子, 又吉亮, 濱川恵理子, 玉那覇星, 大城美智子, 浜里緑, 幸喜奈緒子, 伊波和可乃, 白川純平, 後藤尊広, 仲宗根敏幸, 中村博幸
第19回日本口腔ケア学会総会・学術大会 第2回国際口腔ケア学会総会・学術大会 2022年4月23日~24日 大阪
- 乳歯拔牙を要したARC症候群の1例
丸山 修幸, 後藤 尊広, 宮本 昇, 白川 純平, 村橋 信, 井手 健太郎, 杉原真依, 河野 俊広, 中村 博幸 第67回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会 2022年11月 千葉
- 多能性幹細胞マーカーのSSEA3は歯髄幹細胞の性質を評価する指標となる
白川 純平, 河野 俊広, 宮本 昇, 井手 健太郎, 中村 博幸
第90回日本口腔外科学会九州支部学術集会 2022年6月25日 熊本
- MRONJに対し外科的療法とPTH製剤投与の併用が奏功した一例
白川 純平, 鈴木 梨沙子, 宮本 昇, 河野 俊広, 片岡 恵一, 後藤 尊広, 中村 博幸
第90回日本口腔外科学会九州支部学術集会 2022年6月25日 熊本
- RNAシーケンスによる口腔癌脈管浸潤に関連する因子の探索
白川 純平, 井手 健太郎, 宮本 昇, 河野 俊広, 中村 博幸
第67回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会 2022年11月 千葉
- 濃化異骨症に伴う難治性骨髓炎に対し手術療法と高気圧酸素療法の併用が奏功した一例
白川純平, 宮里優梨亜, 杉原真依, 宮本昇, 河野俊広, 片岡恵一, 後藤尊広, 中村博幸
第67回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会 2022年11月 千葉

A. 研究課題の概要

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

心停止後の酸素投与療法において、低い SpO₂ 目標値を用いて酸素投与量を制限することが、神経学的機能予後を改善させることができるかを明らかにすることを目的とする。「病院内で蘇生した心停止患者に対して、SpO₂ の目標値を 94～95% として酸素投与量を制限する治療戦略が、SpO₂ の目標値を 98% 以上として酸素投与量を調整する治療戦略と比較して、神経学的予後を改善させる」という仮説を検証する。

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

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

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

（平良隆行、宮川幸子、梅村武寛、JSTAD 敗血症 DIC グループ）

敗血症に伴う血小板減少症は、DIC、TMA、HUS など病態が複雑で、鑑別が困難である。一方、初期に鑑別を行うことで、より有効な治療を早期に開始し、患者の血小板減少症による合併症の低下を防ぐ可能性が示唆されている。本研究では、敗血症に伴う血小板減少症の review 作成により、より簡易な鑑別のフローチャート作成等を目的とするものである。

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

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

なトレーニング法を目指し、病院前-病院への情報伝達の向上を目的としている。

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

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	梅村武寛, 横田勝彦: 沖縄県の急性期疾患診療ネットワーク. ICU と CCU, 46 (8) 545-546, 医学図書出版, 東京, 2022.	(B)	
BD22002:	宮川幸子: 放射線障害、高山病、減圧障害、一酸化炭素中毒, 当直ハンドブック Ver. 2, P485-496, 中外医学社, 東京, 2022.	(B)	
BD22003:	宮川幸子: 指導救命士養成の現状と将来の展望. 救急救命士ジャーナル 3(1). へるす出版, 東京, 2022.	(B)	
BD22004:	水沼真理子: めまい診療 Q&A. 第 3 章 6-10: 48-160, 日本医事新報社, 東京, 2022.	(B)	
BD22005:	梅村武寛, 堂籠博: 減圧症 (減圧障害も含む). 私の治療, P40. 日本医事新報社, 東京, 2022.	(B)	
原著			
OI22001:	Hiroshi Sekiguchi, Rie Takeuchi, Yoko Sato, Tsuyoshi Matsumoto, Jun Kobayashi, Takehiro Umemura: Can Homecare Chronic Respiratory Disease Patients with Home Oxygen Treatment (HOT) in Southern Okinawa, Japan Be Evacuated Ahead of the Next Anticipated Tsunami? International Journal of Environmental Research and Public Health. Int. J. Environ. Res. Public Health 19(9), 2022. 5647; https://doi.org/10.3390/ijerph19095647	(A)	○
OI22002:	Rinko Takashiki, Junko Komatsu, Mari Nowicki, Yuki Moritoki, Mieko Okazaki, Shigetoshi Ohshima, Hitoshi Hasegawa, Kyoko Nomura, Gen Ouchi, Benjamin W. Berg, Hideko Shirakawa, Katsutoshi Nakayama, Naoto Takahashi: Improving performance and self-efficacy of novice nurses using hybrid simulation-based mastery learning. Jpn J Nurs Sci. 21 November 2022.	(A)	○
OI23003:	Nowicki Mariko, Berg, Benjamin W. Okada Yuito, Yagi Machiko Saeki Tomisawa Toshiko, Kawahara Chikako, Ouchi Gen, Moritoki Yuki, Otori Toru: A Patient Safety Champion Program for Interprofessional Health Care Educators: Implementation and Outcomes. Journal of Continuing Education in the Health Professions 42(3):211-218, Summer 2022.	(A)	○
OI21004:	Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Inokuchi R, Kondo Y, Sekiguchi H, Taira T, Kukita I. Association between time to advanced airway management and neurologically favourable survival during out-of-hospital cardiac arrest. Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine. (40)4. 2021.	(A)	○

症例報告

- CD22001: 水沼真理子, 仲村佳彦, 坂本篤彦, 吉村芳修, 入江悠平, 酒井麻巳子, 丸山隼一, 野明純汰, 鍋島茂樹, 石倉宏恭: 新型コロナウイルス抗体迅速測定キット One Step Novel Coronavirus (IgM / IgG) Antibody Test (Artron, Canada) の診断精度検証 - 単施設の調査報告 -. 日本臨床救急医学会雑誌 25(3)568-574, 2022. 6. (B) ○

国際学会発表

- PI22001: Sato Eri, Eto Yuka, Nakahira Atsushi, Ouchi Gen, Lee-Jayaram Janet, Berg, Benjamin W: Harmonization of Cultural Differences in Translating the Promoting Excellence and Reflective Learning in Simulation (PEARLS) Debriefing Tool for Japan. HPEC Poster Session 2022. <https://hdl.handle.net/10125/81515>

国内学会発表

- PD22001: 梅村武寛: 共通講習 (感染) 講演 新興・再興感染症への対応. 第 73 回日本気管食道科学学会 講演. 沖縄. 2022. 11.
- PD22002: 大内元: シンポジウム なぜ指導者育成が必要か シミュレーション教育指導者育成と課題—海外の現状から見えるもの—. 「シミュレーション教育の指導者として学びを深める ~海外での経験を踏まえて~」 第 54 回医学教育学会大会. 群馬. 2022. 8
- PD22003: 大内元: 臨床事務担当者に何が求められるか. —ワークショップからめてくるもの—. 第 133 回沖縄県医師会医学会総会. 沖縄. 2022. 10
- PD22004: 平良隆行: 日本外傷データベースから解析した GOS3 以下の予後不良因子の受傷機転における独立危険因子の解析. 第 50 回日本救急医学会. 東京. 2022. 10

その他刊行物

- MD22001: 梅村武寛: 新型コロナウイルス感染症第 7 波に際し、健康な人が知っておくべき重い「真実」. 沖縄県医師会報, Vol. 58:50-51, 2022.

A. 研究課題の概要

1. コルヒチン医師主導治験 第2相用量設定試験 (AMED 研究費)

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

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

3. 2型糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究

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

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

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

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

16の離島診療所を含む沖縄県のプライマリ・ケア医で診療を受けている抗凝固療法中の非弁膜症心房細

動患者において多剤併用, 過量・過小投与, 薬剤の組み合わせや投与量と重篤な出血, 心血管イベント, その他の重篤な有害事象との関連を調査する後ろ向きコホート研究。

6. 循環器疾患の次世代型精密医療を実現する冠動脈疾患コホートゲノム研究

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

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

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

8. 血管炎症に対するコルヒチンの作用機序およびそ

の情報伝達系の解明(文部科学省科学研究費補助金 基盤C)(三輪宜一)

白血球-血管内皮細胞共培養系を用いたコルヒチンの血管内皮細胞における抗炎症作用の多面的な検討を行い、実施中の冠動脈疾患患者、COVID-19患者におけるコルヒチン医師主導治験から得られた検体を用いた炎症関連のバイオマーカーの解析を通してその情報伝達系を明らかにする。

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

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

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

動脈硬化の病態は慢性炎症であるという説は広く支持されているが、この慢性炎症への効果的な介入は未だ同定されていない。コルヒチンは微小管の重合を阻害することで痛風発作(炎症)を引き起こす白血球の活性化を抑制する薬剤である。白血球活性化は動脈硬化進

展に関与することが知られているが、コルヒチンによる白血球活性化抑制が動脈硬化進展をも抑制するだろうか?本研究では、まず健常者においてコルヒチンの血中および白血球中の薬物動態試験を実施し、日本人でのデータの無い白血球でのコルヒチン動態を明らかにする。そしてコルヒチンのヒト白血球における活性化抑制作用およびヒト内皮機能改善作用を *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* 実験系で明らかにする。ハイリスク動脈硬化性疾患患者におけるイベント抑制薬候補としての科学的妥当性を検証する。

11. 抗がん薬心血管毒性低減のための薬物治療の探索(松下明子)

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

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

我々の薬物動態試験、薬物動態・薬力学試験からコルヒチン低用量投与でも好中球など細胞中に長時間留

まり、細胞の形態変化(運動)を抑制することが観察されている。これらは基礎的な実験で示唆されている培養がん細胞、動物がんモデルにおけるコルヒチンのがん転移、浸潤抑制作用と関連する可能性があり、また先述したカナキヌマブと同様、インフラマゾーム形成抑制や IL-1 β 抑制作用を持つことからがんによる死亡リスク、がん発生にも抑制的に働く可能性がある。

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

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

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

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

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

1 3. 遊離脂肪酸上昇ヒト血管内皮機能低下病態モデ

ルにおける食塩摂取の影響および抗アルドステロン薬の影響 (松下明子)

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

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

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

近年、炎症、免疫のシグナル伝達に重要な役割を担っている Toll-like receptor 4(TLR4)が活性化する際、細胞膜の非カベオラ/ラフトからカベオラ/ラフトに集積し、下流(NF κ B)へシグナルを伝達しているこ

とが報告されている。TLR4は血管内皮にも存在し、血管の炎症、動脈硬化への進展に深く関与していると考えられる。TLR4の代表的リガンドはリポ多糖類(LPS)が知られているが、最近の研究では血中の遊離脂肪酸がTLR4のリガンドとして働き、脂質異常症における炎症、動脈硬化を進展することが示唆されているが詳細は分かっていない。

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

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

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

15. ヒト血中マイクロパーティクルの機能と血管内皮機能(松下明子)

メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能障害のメカニズムとマイクロパーティクルの関係を解明し、さらにマイクロパーティクルに含まれる分子が血管内皮機能のマーカーになり得るかをヒトおよび培養細胞で検証することを目的とする。真核細胞は細胞膜

からマイクロパーティクル(MPs)とよばれる微少なベジクルを遊離する。MPsの量、内包物や膜上分子からは、由来細胞の状態(活性化、分化、癌、炎症、老化、アポトーシスなど)を解析でき、またMPsを介した細胞間の様々な情報伝達が起きていることが近年分かってきた。血管内皮機能の異常は様々な心血管病の基礎病態であるため、その保護は心血管病の治療を考える上で鍵となる。

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

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

我々は、培養血管内皮細胞を用い、内皮細胞由来MPsを解析したところ、その中にはeNOSが含まれており、さらに遊離したMPsをATPやionomycinのような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検討す

る。

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

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Yoshikazu Miwa, Akiko Mutoh, Takeshi Morimoto, Yumi Ikehara, Takanori Yasu, Shinji Koba, Junya Ako, Yukihiro Higashi, Masato Kajikawa, Hiroki Uehara, Kazuo Ishikawa, Ichiro Sakuma, Hirofumi Tomiyama, Koichi Node, Yuji Kumagai, Shinichiro Ueda. 「Effects of Low-Dose Colchicine on Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Coronary Artery Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Enhanced Inflammatory Response Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2, Dose-Finding Study」 Biomed Hub 2022;7:156-164	(A)	○
OD22002:	Nezu M, Ueda S, Uchida K, Sakakibara F, Kinjo N, Arai H, Morimoto T. Association between body mass index and long-term clinical outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation taking oral anticoagulants. Heart Vessels 2022 Nov 4. doi: 10.1007/s00380-022-02194-w. Online ahead of print.	(A)	○
OD22003:	Arai H, Ueda S, Uchida K, Sakakibara F, Kinjo N, Nezu M, Morimoto T. Effect of current smoking on ischemic events in patients with atrial fibrillation taking vitamin K antagonist. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev 2022 https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2022.200135	(A)	○
OD22004:	Tanaka A, Sata M, Okada Y, Teragawa H, Eguchi K, Shimabukuro M, Taguchi I, Matsunaga K, Kanzaki Y, Yoshida H, Ishizu T, Ueda S, Kitakaze M, Murohara T, Node K. the PROTECT study investigators, Effect of ipragliflozin on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, controlled trial, Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy, 2022;, pvac059, https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac059	(A)	○
OD22005:	Seko Y, Kawanaka M, Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Hyogo H, Ueda S, Nakajima A & Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG - NAFLD). Age-dependent effects of diabetes and obesity on liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease: Subanalysis of CLIONE in Asia. J Gastroenterol Hepatol 2022;37:2313-20	(A)	○
OD22006:	Tanaka A, Toyoda S, Kato T, Yoshida H, Hamasaki S, Watarai M, Ishizu T, Ueda S, Inoue T, Node K. for the PRIZE study investigators,	(A)	○

- Association between serum urate level and carotid atherosclerosis: an insight from a post hoc analysis of the PRIZE randomised clinical trial. *RMD Open* 2022; 8:e002226. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002226
- OD22007: Kaga I, Iwata H, Tokushige A, Arata T, Ueda S. Duration of the untreated period affects bone mineral density in psychiatric patients requiring long-term hospitalization: A cross-sectional study. *PCN Reports* 2022 <https://doi.org/10.1002/pcn5.25> (A) ○
- OD22008: Nasu M, Sato R, Takahashi K, Nakaizumi T, Maruyama A, Ueda S. The Chronological Demographics of Ventricular-Arterial Decoupling in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Study. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2022 Aug;8850666221120219. DOI: 10.1177/08850666221120219. PMID: 35957601. (A) ○
- OD22009: Kuba T, Tokushige A, Murayama S, Ueda S. Proposal of a novel protocol using estimated cardiac index fractional dose to improve aortic contrast enhancement for early-phase dynamic CT. *Medicine* 2022;101: e29410. doi: 10.1097/MD.0000000000029410. (A) ○
- OD220010: Abe S, Haruyama Y, Kobashi G, Toyoda S, Inoue T, Tomiyama H, ... & Yamashina A. Effect of Novel Stratified Lipid Risk by “LDL-Window” and Flow-Mediated Dilation on the Prognosis of Coronary Artery Disease Using the FMD-J Study A Data. *Circ J* 2022;86:1444-54. DOI <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-1068> (A) ○
- OD220011: Arai H, Ueda S, Uchida K, Sakakibara F, Kinjo N, Nezu M, Morimoto T. Association between Acid-Suppressive Drugs and Clinical Outcomes in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Drugs in R&D*, 2022;22:213-222. doi: 10.1007/s40268-022-00392-5. (A) ○
- OD220012: Kitagawa K, Arima H, Yamamoto Y, Ueda S, Rakugi H, Kohro T, Shimada K. Intensive or standard blood pressure control in patients with a history of ischemic stroke: RESPECT post hoc analysis. *Hypertens Res* 2022; 45:591-601. (A) ○
- OD220013: Teragawa H, Morimoto T, Fujii Y, Ueda T, Sakuma M, Shimabukuro M, Arasaki O, Node K, Nomiya T, Ueda S. Effect of Anagliptin versus Sitagliptin on Renal Function: Subanalyses from the REASON Trial. *Diabetes Metab. Synd. Obes Ther* 2022; 15:685-694 (A) ○
- OD220014: Asayama K, Ohkubo T, Rakugi H, Miyakawa M, Mori H, Katsuya T, Ikehara Y, Ueda S, Ohya Y, Tsuchihashi T, Kario K, Miura K, Hasebe N, Ito S, Umemura S. Direct comparison of the reproducibility of in-office and self-measured home blood pressures. *J Hypertens* 2022;40:398-407. (A) ○

- OD220015: Fujita Y, Morimoto T, Tokushige A, Ikeda M, Shimabukuro M, Node K, Ueda S. Gender Differences in Hospitalization due to Heart Failure and Their Association with Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients with Established Coronary Artery Disease. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2022; 0:e002707 doi:10.1136/ (A) ○
- OD220016: Tanaka A, Toyoda S, Kato T, Yoshida H, Hamasaki S, Watarai M, Ishizu T, Ueda S, Inoue T, Node K. for PRIZE investigators. Association between serum urate levels and carotid atherosclerosis: an insight from a post hoc analysis of the PRIZE randomized clinical trial. *RMD open* 2022;8:e002226. (A) ○
- OD220017: Miyazato M, Gakiya M, Ashikari A, Chuyo Kamijo T, Kagawa H, Matsuo T, Miyata Y, Oshiro Y, Arai K, Machida N, Shinzato H, Chinen Y, Ueda S, Saito S. Evaluation of the influence of a history of childhood nocturnal enuresis on nighttime urinary frequency and the causes of nocturia in adults. *Urology* 2022; 164:106-11 (A) ○
- OD220018: Sakakibara F, Ueda S, Uchida K, Kinjo N, Arai H, Nezu M, Morimoto T. Association between dihydropyridine calcium channel blockers and ischemic strokes in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Hypertens Res* 2022 <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00855-x> (A) ○
- OD220019: Hibiya K, Iwata H, Kinjo T, Shinzato A, Tateyama M, Ueda S, Fujita J. Incidence of common infectious diseases in Japan during the COVID-19 pandemic. *PLoS One* 2022 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261332> (A) ○

国内学会発表

- PD22001: 植田真一郎：シンポジウム 血管と血流のハーモナイゼーションが織りなす健康長寿への道～基礎から臨床への展開～. 第 21 回日本血管血流学会学術集会, 東京. 2022/11/13.
- PD22002: 植田真一郎：理事長講演 Clinical Pharmacology & Therapeutics: Too young to die 2022. 第 43 回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜. 2022/11/30.
- PD22003: 植田真一郎：シンポジウム 24 研究者への適切な支援体制の拡充に向けて—PI と伴走する臨床研究専門職の育成と認定. 第 43 回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜. 2022/12/1.
- PD22004: 植田真一郎：シンポジウム 32 学会として目指す臨床薬理専門医のミッション. 第 43 回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜. 2022/12/2.
- PD22005: 植田真一郎：シンポジウム 44 COVID-19 医師主導治験と今後必要とされる臨床試験の方法論について. 第 43 回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜. 2022/12/3.
- PD22006: 松下(武藤)明子：ワークショップ/口演 COVID-19 重症化予防としての白血球活性化抑制. 第 96 回日本薬理学会年会, 横浜. 2022/12/3.

- PD22007: 坪田圭介, 西中諒, 植田真一郎, 松下(武藤)明子: 一般演題口演 ドキソル
ビシン心毒性に対するコルヒチンの効果. 第 43 回日本臨床薬理学会学術総
会, 横浜. 2022/11/30.
- PD22008: 松下(武藤)明子: 口演 感染症における白血球細胞外トラップ生成に対する
コルヒチンの効果. 第 193 回琉球医学会例会, 沖縄. 2022/10/11.

A. 研究課題の概要

1. Rap2-REK シグナル伝達経路の機能解析

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

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

Rap2-REK 系の新規性として、Ras/Rap1 が MAP3K の

Raf を介して古典的 MAPK の ERK を制御するのに対し、Rap2 が MAP4K の REK を介してストレス応答 MAPK の JNK を制御するという 2 点が挙げられる [Machida 他]。さらに Rap2-REK 系には JNK を介さない機能もあり、TNIK の細胞形態・接着制御能 [Taira 他] や、TNIK, MINK のシナプス分子 TANC1 リン酸化能 [Nonaka 他] は JNK を介さない。また、REK は Smad をリン酸化して TGF/BMP 系を阻害するし [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によりリサイクリング小胞 (RE) に局在すること、この局在が TNIK による細胞形態・接着制御に必須であることを見出した [Uechi 他, *BBRC* 378, 732-7, 2009.]。その後、RE への局在により Rap2 がシナプス伝達を抑制することが報告されているが、いずれの現象も Rap2 が TNIK を介してインテグリンやグルタミン酸受容体を RE にトラップすることで細胞膜への露出を制御するためと考えられている。さらに私共はエキソサイトーシスに関わる exocyst 複合体の sec5 と REK の結合も確認しており、Rap2-REK 系の細胞機能は今後解析を要する。

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, *Ryukyuu Med J* 2015], 形態形成においては胎生致死ではないものの発育遅滞、幼若死、生殖器・消化器の構造異常などを認めている。さらに、Rap2 ホモログ間で各 KO マウスにおける他のホモログの代償性変動、ダブル KO マウスの特定発育段階での合成致死も見出し、原因検索を進めている。

A. 研究課題の概要

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

ダイヤモンド・ブラックファン貧血は、先天性に赤芽球の分化が障害された遺伝性疾患です。その25%の症例の原因遺伝子が *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。私たちの研究から、その領域がリン酸化されることがわかりました。すなわち、RPS19 の生理機能が、リン酸化によって調節されている可能性に加えて、そのリン酸化の異常がダイヤモンド・ブラックファン貧血の病態生理に関与している可能性が考えられます。私たちはこれまでに、この部位をリン酸化するタンパク質リン酸化酵素を2種類見出しています (J Neurochem, 2009)。ゼブラフィッシュ胚は透明なために赤血球形成や器官形成の観察が容易であり、モデル生物としてよく使われています。私たちもゼブラフィッシュを飼育しゲノム編集技術を駆使して、私たちが見いだしたタンパク質リン酸化反応の重要性について個体レベルで検討しています。

2. 転写後プロセッシングパターンの個体レベルでの可視化と制御機構の解明

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

大きく影響するものが多いことが報告されています。したがって、転写後プロセッシングは、これまでによく研究されてきた転写調節に勝るとも劣らない重要な遺伝子発現制御機構であり、その分子機構の解明は個人ゲノムの解読が進む今後の疾患研究において重要性がますます高まっていくと予想されています。生化学講座では、DNA から転写された mRNA 前駆体が組織特異的・発生段階依存的に多様な成熟 mRNA となるための転写後プロセッシングの「細胞暗号」の解明と、転写後プロセッシング制御因子の異常に起因する疾患の病態解明を目指して研究を展開しています。

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

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

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

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

mRNA 前駆体の選択的スプライシング制御の一部には、中途に終止コドンを持つために品質管理機構 (NMD) で

速やかに分解されるスプライスバリエントをあえて産生することで遺伝子発現量を調整する選択的スプライシングが存在します。NMDの必須因子であるUPF1の相同遺伝子 *smg-2* の変異体が致死でない線虫を材料として、mRNAの全長配列をNanoporeの直接RNAシーケンシングにより解析した結果、8,028遺伝子から12,517種類のスプライスバリエントが検出されました。このうち259遺伝子の289種類のバリエントが中途終止コドンを持ち、かつ *smg-2* 変異体で比率が増加していたことから、選択的スプライシングにより発現制御される遺伝子群だと推定されました。これらの遺伝子群には、スプライシングを自己制御可能なRNA結合タンパク質の他に、代謝に関連する遺伝子群が有意に濃縮していました (EMBO J, 2021)。

選択的スプライシングにより発現制御される代謝関連遺伝子であるS-アデノシルメチオニン (SAM) 合成酵素遺伝子 *sams-3* と *sams-4* は、SAM合成酵素活性による間接的なフィードバック制御を受けていました。SAMは、タンパク質、DNA、RNA、脂質などの生体分子のメチル化反応でメチル基の主要な供与体としてはたらくします。そこで、何らかのメチル化を介した間接的制御の可能性を探索した結果、メチル化酵素METT-10が *sams-3* と *sams-4* の摂食による選択的スプライシング制御に必須であり、*sams-3* と *sams-4* の mRNA 前駆体で選択的スプライシングを受ける3'スプライス部位のAGのAを組換えMETT-10タンパク質が試験管内で特異的にN⁶メチル化(m⁶A)修飾すること、内在性の *sams-3* と *sams-4* のバリエントのほとんどでその3'スプライス部位がm⁶A修飾されていることを見出しました。以上の結果から、METT-10による *sams-3*、*sams-4* 遺伝子 mRNA 前駆体の3'スプライス部位の特異的なm⁶A修飾により選択的スプライシングが制御され、SAM合成酵素の発現量がフィードバック制御される、という、代謝産物による間接的なスプライシング制御を介した代謝酵素の恒常性維持機構が明らかとなりました (EMBO J, 2021)。3'スプライス部位のm⁶A修飾によるスプライシング制御は知られておらず、全生物を通じて初めての例となりました。

線虫のメチル化酵素METT-10のヒト相同酵素はMETTL16です。ヒトのMETTL16もまた、ヒトのSAM合成酵素遺伝子 *MAT2A* の mRNA 前駆体の3'非翻訳領域を特異的に認識してm⁶A修飾することで、*MAT2A* mRNAのスプライシングや安定性を制御することが知られていました。しかし、触媒ドメイン以外はヒトMETTL16と線虫METT-10の間でアミノ酸配列が保存されておらず、METT-10がどのようにして *sams* mRNA 前駆体を特異的に認識するか不明でした。そこで、東京大学大学院新領域創成科学研究科の富田耕造教授の研究グループと共同で構造解析を行い、線虫METT-10のC末端側にあるKA-1ドメインが標的RNAを認識していることを明らかにしました (Nucleic Acids Res, 2023)。

4. 拡張型心筋症で変異が見られるスプライシング制御因子RBM20

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

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

黒柳は米国 Mayo Clinic が作製した *RBM20* 変異モデルブタの病態形成機構の解析にも参画しており、RSRSP 配列の変異によりいわゆる液-液相分離を介して細胞質に異常な RNA 結合タンパク質顆粒を形成することで心筋症の病態を引き起こす、という新しい疾患概念を提唱しています (Nat Med, 2020)。現在も引き続き、*RBM20* 変異による拡張型心筋症の病態発現機構と治療法の探索を進めています。

RBM20 遺伝子の変異は、拡張型心筋症以外にも若齢で突然死した症例にも見出されていますが、因果関係が不明です。そこで、兵庫医科大学の法医学教室および群馬大学医学部の法医学教室と共同で、独立に突然

死症例 2 例で見つかった I536T 変異が *RBM20* のスプライシング制御機能に与える影響や、同変異を模したノックインマウスの表現型を解析したところ、スプライシング制御機能は確かに低下し、マウスモデルでスプライシング異常も確認できました。しかし、心臓の機能や形態には明らかな異常は認められず、突然死も確認できなかったことから、同変異と突然死との関連は現在でも明確ではありません (J Mol Med, 2022)。このように、患者の遺伝子変異のスクリーニングで見出された突然変異の影響を評価するには、機能解析と動物モデルを組み合わせた地道な実験的な検証が欠かせません。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	黒柳秀人（分担執筆）： 遺伝学の百科事典 継承と多様性の源（日本遺伝学会編）（丸善出版） ISBN: 978-4-621-30660-4（2022）第3章. 分子と遺伝学「スプライシング」	(B)	
原著			
OI22001:	Takuma Yamamoto, Rie Sano, Aya Miura, Mai Imasaka, Yoshiro Naito, Minori Nishiguchi, Kensuke Ihara, Naruhito Otani, Yoshihiko Kominato, Masaki Ohmuraya, Hidehito Kuroyanagi and Hajime Nishio. I536T variant of <i>RBM20</i> affects splicing of cardiac structural proteins that are causative for developing dilated cardiomyopathy. Journal of Molecular Medicine 100, 12, 1741-1754 (2022). DOI: 10.1007/s00109-022-02262-8	(C)	○
OI22002:	Jue Ju, Tomohiko Aoyama, Yuka Yashiro, Seisuke Yamashita, Hidehito Kuroyanagi, Kozo Tomita. Structure of the <i>Caenorhabditis elegans</i> m ⁶ A methyltransferase METT10 that regulates SAM homeostasis. Nucleic Acids Research 51, 5, 2434-2446 (2023). DOI: 10.1093/nar/gkad081	(A)	○
総説			
RD22001:	黒柳秀人. ナンセンスコドン介在的 mRNA 分解 (NMD) と共役した選択的スプ ライシングによる遺伝子発現の制御. 生化学 94, 6, 868-874 (2022).	(B)	○
国際学会発表			
PI22001:	Hidehito Kuroyanagi. RBM20 as a Splicing Regulator. EMBL <i>RBM20</i> - DCM Meeting. ドイツ Heidelberg, 2022 年 10 月 13 日.	(B)	

A. 研究課題の概要

1. リンパ腫幹細胞を標的とした新規治療法の開発

研究者：富田真理子，和田直樹

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

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

あることを明らかにしてきた。

腫瘍幹細胞に関連するバイオマーカーの発現は、腫瘍の維持に重要であり、これらの分子が治療抵抗性を媒介することが報告されている。我々は、リンパ形質細胞性リンパ腫に加え、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) においても、腫瘍細胞株を用いて腫瘍幹細胞を分画し、リンパ腫幹細胞を特定するバイオマーカーの同定を行い、どのバイオマーカーが腫瘍幹細胞の性質の獲得と維持に関与しているかを明らかにしていきたい。リンパ腫幹細胞の性質を理解することは第一歩であり、最終的にはリンパ腫幹細胞がなぜ治療を逃れ、保持され、新たな腫瘍を形成できるのかを明らかにし、リンパ腫の新規治療法開発につなげたいと考えている。

2. 沖縄県における ATLL のマイクロ RNA 発現解析

研究者：富田真理子，和田直樹

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

ATLL 研究領域においてマイクロ RNA 研究は発展途上であり、未だ十分に理解が進んでいない。これまでに富田真理子らは、HTLV-1 感染細胞株を用いてマイクロ RNA の網羅的発現解析を行い、HTLV-1 由来の Tax タンパク質が NF- κ B 経路を活性化することで、miR-146a および miR-155 発現を誘導することを明らかにした。一方、沖縄県以外の日本人 ATLL 患者腫瘍細胞での網羅的マイクロ RNA 発現解析では、HTLV-1 感染細胞株と異なる

りほとんどのマイクロ RNA が正常 T 細胞に比べ発現が低下していることも報告されている。しかし、海外の症例と比較すると、異常を示すマイクロ RNA 発現パターンは多様で統一したデータは得られていない。

最近、沖縄県以外の日本および北米における ATLL のゲノム解析の結果、地域により遺伝子異常の頻度に差があること明らかになった。一方、沖縄県の ATLL 患者検体を用いた研究では、日本本土や北米に比べ一部の遺伝子変異が多く検出され、これらの変異は沖縄県に多い HTLV-1 ウイルス型に感染した症例に偏って認められた。

ATLL でのマイクロ RNA 発現異常には、HTLV-1 感染後の長い潜伏期間におこる遺伝子変異やエピジェネティックな異常が関与していることから、マイクロ RNA 発現にも地域差が見られる可能性がある。そこで、我々は、日本本土の ATLL 症例と遺伝的背景の異なる沖縄県の症例とで、マイクロ RNA 発現プロファイルに差が見られるのか検討し、その違いの背景にある分子メカニズムは何かを明らかにしていきたい。

3. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の病理組織学的形態および免疫表現型に関する検討

研究者：玉城智子，和田直樹

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

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

沖縄県の ATLL の病理組織学的形態と免疫表現型を明らかにすれば、ATLL の病理組織学的診断の一助となる。また、病理組織学的形態と免疫表現型との関係

を調べることにより、従来は他の組織型のリンパ腫に用いられていた治療法を ATLL へ適応することにつながる可能性がある。

沖縄県内の ATLL 症例についての病理組織学的形態および免疫表現型の評価を行うことに関して、117 症例を用いて評価・解析を行い、2022 年 12 月に論文投稿を行なった。

4. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) family の症例報告

和田直樹(腫瘍病理学講座)は琉球大学病院病理診断科長を併任している。2021 年・2020 年、病理診断科専任医師の成果は腫瘍病理学講座の研究概要で記載されている。2022 年も 2021 年・2020 年の慣例にならぬように、腫瘍病理学講座の研究概要で病理診断科専任医師の成果を記載する。

PEComa は WHO で「メラノサイトと平滑筋の形質を有する血管内皮細胞に関連する細胞からなる間葉系腫瘍」と定義された腫瘍である。そして、昨今、PEComa と血管筋脂肪腫 Angiomyolipoma およびリンパ脈管平滑筋腫症 Lymphangiomyomatosis は一連の腫瘍群 PEComa family と考えられている。今回、宮平博史(病理診断科)らは、これらの腫瘍群の症例 2 例の経験について、比較および文献的考察を加えて症例報告の学会発表 [第 111 回日本病理学会総会] を行った。いずれも当初は臨床的に PEComa family 以外の腫瘍が疑われた症例であった。[症例 1] 特記すべき既往、家族歴のない 30 代男性。4 か月前に下痢と下腹部痛を主訴に前医を受診し、CT で上腹部腹腔内、臍頭部と肝門部の間に 12×9.5cm の、被膜と隔壁構造を伴う嚢胞性の腫瘍を認めた。腸間膜リンパ管嚢腫疑いであったが、悪性の可能性も考慮し、腹腔鏡下で摘出術が行われた。[症例 2] 60 代女性。腹壁正中ヘルニア術後フォローの CT で両側腎周囲に脂肪成分を含む腫瘍が偶発的に発見された。脂肪肉腫が疑われ、摘出術が行われた。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Yusuke Aoki, Yasunori Tome, Hiromichi Oshiro, Ryo Katsuki, Tomoko Tamaki, Naoki Wada, Kennosuke Karube, Kotaro Nishida. <u>Wide excision alone for elderly patients aged > 70 years old with soft tissue sarcomas.</u> <i>Medicine</i> 101(36): e30127, 2022	A	○
OI22002:	Kana Hasegawa, Shunya Ikeda, Moto Yaga, Kouki Watanabe, Rika Urakawa, Akie Iehara, Mai Iwai, Seishin Hashiguchi, Soyoko Morimoto, Fumihiro Fujiki, Hiroko Nakajima, Jun Nakata, Sumiyuki Nishida, Akihiro Tsuboi, Yoshihiro Oka, Satoshi Yoshihara, Masahiro Manabe, Hiroyoshi Ichihara, Atsuko Mugitani, Yasutaka Aoyama, Takafumi Nakao, Asao Hirose, Masayuki Hino, Shiho Ueda, Katsuto Takenaka, Takashi Masuko, Koichi Akashi, Takahiro Maruno, Susumu Uchiyama, Shinji Takamatsu, Naoki Wada, Eiichi Morii, Shushi Nagamori, Daisuke Motooka, Yoshikatsu Kanai, Yusuke Oji, Tomoyoshi Nakagawa, Noriyuki Kijima, Haruhiko Kishima, Atsuyo Ikeda, Takayuki Ogino, Yasushi Shintani, Tateki Kubo, Emiko Mihara, Kosuke Yusa, Haruo Sugiyama, Junichi Takagi, Eiji Miyoshi, Atsushi Kumanogoh, Naoki Hoson. <u>Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain.</u> <i>Science translational medicine</i> 14(632): eaax7706, 2022	A	○
症例報告			
CI22001:	Hideki Sakiyama, Satoru Hamada, Tokiko Oshiro, Nobuyuki Hyakuna, Masaaki Kuda, Tomoro Hishiki, Hajime Aoyama, Naoto Kuroda, Kenji Yorita, Naoki Wada, Takako Yoshioka, Yuhki Koga, Koichi Nakanishi. <u>Juxtaglomerular cell tumor with pulmonary metastases: A case report and review of the literature.</u> <i>Pediatric blood & cancer</i> 2022 Dec 2: e30068, 2022. Online ahead of print.	A	○
CI22002:	Sho Miyamoto, Hiromasa Hasegawa, Tomoko Tamaki, Akira Matayoshi, Takahiro Goto, Jumpei Shirakawa, Shimpei Goto, Toshiyuki Nakasone, Naoki Wada, Hiroyuki Nakamura. <u>Peripheral dentinogenic ghost cell tumor in the mandibular anterior region.</u> <i>JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY MEDICINE AND PATHOLOGY</i> 34(4): 436-439, 2022	A	○
CI22003:	Atsushi Irahara, Yasue Irei, Tatsuya Kinjo, Yuiko Oishi, Tetsuya Ohira, Tetsu Kinjo, Akira Hokama, Noritake Kosuge, Naoki Wada, Mitsuhisa Takatsuki, Jiro Fujita. <u>Jejunal Arteriovenous</u>	A	○

	<u>Malformation Detected by Video Capsule Endoscopy</u> . Chonnam medical journal 58(2): 75-76, 2022		
CD22001:	友利壮志, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 和田直樹, 菅原健一, 石内勝吾. 前額部皮下腫瘤を形成し炎症性疾患との鑑別に難渋した成人 T 細胞性白血病の 1 例. 琉球医学会誌 41(1-4): 27-34, 2022	B	○
CD22002:	平田幸也, 樋口佳代子, 長尾俊孝, 瑞慶覧陽子, 金城貴夫, 和田直樹. 耳下腺に発生した導管内癌の 1 例. 日本臨床細胞学会雑誌 61(6): 431-437, 2022	B	○
CD22003:	知念由真, 土屋奈々絵, 與儀 彰, 玉城智子, 古堅智則, 照屋孝夫, 西江昭弘: 気管支腺腫/線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍の 1 例. 臨床放射線 67: 63-67, 2022.	B	○
CD22004:	金城彰汰, 平安名常一, 伊良波裕子, 玉城智子, 久高 亘, 西江昭弘: CT で術前診断し得た まれな漿膜下子宮筋腫茎捻転の 1 例. 臨床放射線 67: 1679-1683, 2022.	B	○
CD22005:	比嘉大地, 土屋奈々絵, 西江昭弘, 玉城智子, 高槻光寿: 大網原発の孤立性線維性腫瘍. 画像診断 43: 6-7, 2022.	C	×

国内学会発表

PD22001:	宮平博史, 新城沙彩, 日比谷健司, 新垣和也, 玉城智子, 金城貴夫, 加留部謙之輔, 和田直樹: <u>Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) family の 2 例</u> , 第 111 回日本病理学会総会		
PD22002:	玉城真太, 石川晴菜, 渡久地千夏, 西平紀介, 平田幸也, 津波克幸, 西平育子, 瑞慶覧陽子, 新垣和也, 玉城智子, 金城貴夫, 和田直樹: 組織型の推定が困難であった自然尿細胞診の 1 例, 第 42 回沖縄県臨床細胞学会総会・学術集会		
PD22003:	和田直樹: <u>特別講演「リンパ腫診断における遺伝子解析 & リンパ腫における臨床病理学的研究および治療抵抗性性格を有する細胞群の研究」</u> , 第 42 回沖縄県臨床細胞学会総会・学術集会		
PD22004:	我謝正平, 新垣若子, 古堅誠, 大槻真理子, 山里将慎, 西山直哉, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎, 熱海恵理子, 和田直樹: <u>肺病変を呈し、病理学的に肉芽腫形成を認めた血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の一例</u> , 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会		
PD22005:	當山全哉, 當銘保則, 大城裕理, 津覇雄一, 水田康平, 和田直樹, 西田康太郎: <u>腫瘍罹患骨を 21.5cm 骨切り後に遊離自家液体窒素処理骨移植術を行った大腿骨遠位部骨肉腫の 1 例</u> , 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会		
PD22006:	大槻真理子, 鍋谷大二郎, 長谷川知彦, 高江州壮, 知花凜, 兼久梢, 金城武士, 宮城一也, 和田直樹, 山本和子: <u>水疱性類天疱瘡の治療経過中に発症した続発性肺胞蛋白症の 1 例</u> , 第 89 回日本呼吸器学会・日本結核 非結核		

性抗酸菌症学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会

- PD22007: 比嘉朋代, 當山昌那, 和田直樹, 鈴木幹男: 中耳炎から発症し、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) と診断された一例と当科における関連疾患の検討, 第4回日本アレルギー学会九州・沖縄支部地方会
- PD22008: 足立秀幸, 名子明里, 田中一輝, 川越淳平, 佐々木翔平, 島袋浩勝, 向山秀樹, 玉城智子, 長嶋洋治: 腎 hybrid oncocytic/chromophobe tumor (HOCT) の1例, 第26回日本外科病理学会学術集会
- PD22009: 名子明里, 足立秀幸, 田中一輝, 川越淳平, 佐々木翔平, 島袋浩勝, 向山秀樹, 玉城智子: 左副腎摘出患者における右副腎骨髓脂肪腫の1例, 第26回日本外科病理学会学術集会

A. 研究課題の概要

1. 一般人での生活習慣・バイオマーカーと非感染性疾患(特に循環器系領域)

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

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

2. 公衆衛生の立場での生活習慣病予防対策

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

沖縄の健康長寿県復活のため, 学内外の関係組織と連携しながら沖縄で新たな研究基盤を構築する準備を進める一方, 中村の旧所属大学などで進めている研究を共同研究として本学でも継続(主に, データ解析お

よび論文文化)しています。

3. 妊婦の生活習慣や環境と子どもの成長発達

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

環境省プロジェクト「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」に, 本学の育成医学講座(小児科)および周産母子センターとともに参画し, 宮古島市を対象地域として, 全国調査の一翼を担っています(南九州・沖縄ユニットセンター, 琉球大学サブユニットセンター)。妊婦の妊娠初期から開始した調査は, 子どもの出生を経て, 13歳の誕生日を迎えるまで定期的実施する一方, データ解析および論文文化を進めています。

4. 臨床研究への疫学専門家としての協力

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

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Sasaki S, Nakamura K, Ukawa S, Okada E, Amagasa S, Inoue S, Kimura T, Yoshimura A, Tanaka A, Nakagawa T, Imae A, Tamakoshi A: Association of accelerometer-measured physical activity with kidney function in a Japanese population: the DOSANCO Health Study. BMC Nephrol 23, 7, 2022. doi: 10.1186/s12882-021-02635-0.	(A)	○
OI22002:	Shimizu Y, Nakamura K, Kikuchi M, Ukawa S, Nakamura K, Okada E, Imae A, Nakagawa T, Yamamura R, Tamakoshi A, Ayabe T. Lower human defensin 5 in elderly people compared to middle-aged is associated with differences in the intestinal microbiota composition: the DOSANCO Health Study. Geroscience 44, 997-1009, 2022. doi: 10.1007/s11357-021-00398-y.	(A)	○
OI22003:	Kanamitsu T, Kohagura K, Zamami R, Nakamura T, Oshiro N, Miyagi T, Nakamura K, Ohya Y: Association of urinary angiotensinogen with renal arteriolar remodeling in chronic kidney disease. J Hypertens 40, 650-657, 2022. doi: 10.1097/HJH.0000000000003031.	(A)	○
OI22004:	Ashikari A, Miyazato M, Nakamura K, Yamashiro K, Nakamura T, Uema T, Uehara M, Masuzaki H, Saito S, Maeda S, Ishida H, Matsushita M: Obesity and Voiding Parameters in a Community-Based Population of Okinawa, Japan: Kumejima Digital Health Project (KDHP). Metabolites 12, 468, 2022. doi: 10.3390/metabo12050468.	(A)	○
OI22005:	Oshiro N, Kohagura K, Kanamitsu T, Zamami R, Miyagi T, Nakamura K, Ohya Y: Age-related Changes in Renal Arterio-Arteriolosclerosis in Kidney Disease: Renal Biopsy-based Study. Kidney Int Rep 7, 2101-2104, 2022. doi: 10.3390/metabo12050468.	(A)	○
OI22006:	Takaesu A, Hanashiro K, Nakamura K: Characteristics of Older People from a Poor Residential Environment in Okinawa, Japan: An Emergency Department-Based Cross-Sectional Study. Gerontology 68, 1111-1120, 2022. doi: 10.1159/000520809.	(A)	○
OI22007:	Takemoto N, Millman J, Uema T, Yamakawa F, Okamoto S, Mori M, Mori H, Nakamura K, Yamori Y, Masuzaki H: Analysis of spot urine biomarkers and association with body weight in Japanese elementary schoolchildren. Eur J Pediatr 181, 3879-3888, 2022. doi: 10.1007/s00431-022-04604-7.	(A)	○

OI22008: Uema T, Millman JF, Okamoto S, Nakamura T, Yamashiro K, Uehara M, Honma KI, Miyazato M, Ashikari A, Saito S, Maeda S, Imamura M, Ishida H, Matsushita M, Nakamura K, Masuzaki H: Profile of gut microbiota and serum metabolites associated with metabolic syndrome in a remote island most afflicted by obesity in Japan. *Sci Rep* 12, 17292, 2022. doi: 10.1038/s41598-022-21708-0. (A) ○

その他の刊行物

MI22001: Nakamura K: Japanese Medical Facilities Maintained the Quality of Medical Care for Acute Coronary Syndrome during the First Wave of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in Japan. *J Atheroscler Thromb* 29, 565-566, 2022. doi: 10.5551/jat.ED181. (A) ○

国内学会発表

PD22001: 中村幸志: 身体活動と循環器系疾患一次予防. 第28回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 宜野湾, 2022年6月

A. 研究課題の概要

1. 海洋法医学的研究(深沢真希, 二宮賢司)

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

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

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

タノール死後産生の評価に有用な情報を還元できるものとする。

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

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

4. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究(二宮賢司)

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

5. 法医病理学的研究(二宮賢司, 深沢真希)

法医学においては、様々な背景を持った症例に対して正確な死因判断を行うための幅広い研究が必要であると同時に、個々の症例について詳細な分析や検討を

行うことが求められている。そのために自ら経験した
特異な症例について報告することは重要であると考え

ており、必要に応じて専門家の助言を受けながら積極
的に症例報告を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Ishigami A, Waters B, Kashiwagi M, Matsusue A, Takayama M, Ikematsu A N, Kondo T, Kubo S. Immunohistochemical investigation of drug related renal cell changes. AJMHS 60, 2022.	A	○
国内学会発表			
PD22001:	二宮賢司, 長間華衣, 深沢真希, 池松夏紀, 柴田愛花, 金城英樹: 波浪による Shaken adult syndrome の一部検例. 第106次日本法医学会学術全国集会講演要旨集: 72, 2022.		
PD22002:	四海美羽, 二宮賢司, 深沢真希, 池松夏紀, 長間華衣, 嘉数一路, 柴田愛花, 金城英樹, 一瀬愛奈: くも膜下出血と急性腹症を併発した segmental arterial mediolysis の一部検例. 第91回日本法医学会学術関東地方集会抄録集: 36, 2022.		
PD22003:	中村彩乃, 二宮賢司, 深沢真希, 池松夏紀, 長間華衣, 嘉数一路, 柴田愛花, 金城英樹, 一瀬愛奈: 葬儀時のドライアイス使用により中毒死したと推定された一部検例. 第44回日本法医学会学術中部・近畿地方集会抄録集: 60, 2022.		
PD22004:	池松夏紀, 二宮賢司, 嘉数一路, 長間華衣, 柴田愛花, 深沢真希: エタノール分析における腐敗指標の探索: 第二報. 第72回日本法医学会九州地方集会抄録集: 18, 2022.		

A. 研究課題の概要

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

1. 内分泌・糖尿病・代謝内科グループ

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

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

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

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

● 脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

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

● 分子栄養学研究と臨床介入試験の展開

現代沖縄型のファストフード・ジャンクフード食習慣に対する有効な介入方法を研究している。玄米食がもたらす減量効果，代謝改善効果，血管機能改善効果を介入臨床試験で明らかにし(*British J Nutr* 111:310-320, 2014; Effects of Brown Rice Diet on Visceral Obesity and Endothelial Function: The BRAVO Study)，玄米に高濃度に含まれる γ -オリザノールが高脂肪食敬遠効果を持つこと，視床下部小胞体ストレスを抑制するシャペロン作用を持っていることを世界で初めて証明した(*Diabetes* 61:3084-3093, 2012. *Obes Res Clin Pract* 7:e165-e172, 2013)。難消化米を用いた臨床介入研究(国際医療クラスター

事業), γ -オリザノール含有機能性食品を用いた臨床介入試験 (JST 研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 産学共同推進ステージ ハイリスク挑戦タイプ (復興支援型) グラント: 玄米含有機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究開発・実用化に成功している (UMIN 臨床試験登録 000017485)。研究課題名: 玄米含有 機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究・商品開発 農林水産省フードアクション ニッポン アワード (FAN)2015 研究開発・新技術部門優秀賞受賞。また、 γ -オリザノールによる膵内分泌機能の改善に関して、小胞体ストレスやドパミン受容体シグナルを介する新規の分子メカニズムを明らかにした (γ -Oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice *Endocrinology* 156:1242-1250, 2015, A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -Oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet *Br J Pharmacol* 172:4519-4534, 2015)。

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

また、一連の研究に関して以下のような知的財産権の獲得(特許・商標登録の取得)に成功している。

特許の取得 (5 件)

■ γ -オリザノール含有機能性食品と糖尿病改善医薬

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6098973 号 (登録日: 2017 年 3 月 3 日)

■ 高脂肪食への嗜好性を軽減させるための医薬組成物、飲食品組成物または飲食品添加物

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6143215 号 (登録日: 2017 年 5 月 19 日)

特許: 第 6281919 号 (登録日: 2018 年 2 月 22 日)

■ 組成物及び飲食物 (ナノ粒子技術を活用した γ -オリザノール効能効果の著しい増強)

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6182540 号 (登録日: 2017 年 7 月 28 日)

国際特許 13F088-PCT-EP (中華人民共和国 登録日: 2018 年 5 月 11 日: ZL 201380067472.2、米国・欧州・韓国・シンガポール: 審査中)

■ 代謝改善剤

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6792848 号 (登録日: 2020 年 11 月 11 日)

■ 腸内細菌叢 構成比率改善剤

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6895656 号 (登録日: 2021 年 6 月 10 日)

特願 2016-193748 出願日: 2016 年 9 月 30 日

商標登録の取得 (1 件)

■ Metabolic Oncology (がんの糖脂質代謝特性を活用する新規の がん予防・改善戦略)

(発明者代表: 益崎 裕章)

商標登録番号: 第 6015034 号 (登録日: 2018 年 1 月 26 日)

● 尿酸生成酵素, キサンチンオキシダーゼの分子医学的研究

キサンチンオキシダーゼ (XO) の作用過剰が高尿酸血症のみならず血管内皮機能の悪化を惹起することに関して病態モデルマウスを用いて研究している。加えて、ヒト血中 XO 活性の測定系を樹立し、FMD で評価された血管内皮機能との関連性を新規に明らかにし、研究成果を以下のように英文論文に発表している

(Shirakura T, Masuzaki H et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 389:831-838, 2016, Sunagawa S, Masuzaki H et al. Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes

mellitus and metabolic syndrome: A pilot exploratory study. *J Diabetes Investigation* 10(1):94-103, 2019, Hokama N, Masuzaki H et al. A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with hematological malignancies using a highly sensitive assay. *Hematol Oncol* 37(4):527-530, 2019)

● 久米島デジタルヘルスプロジェクト

IoT (デジタルヘルスデバイス) や AI (人工知能) を活用して生活習慣の改善に及ぼすインパクトを解析し、2 型糖尿病などの予防・進展阻止に資するアルゴリズムを開発する介入研究と、代謝データ・メタボローム・発酵代謝産物・腸内フローラ分析とプロファイリングにより 2 型糖尿病などの予防・進展阻止に役立てる観察研究を行っている。

● 糖尿病性網膜症に関する後方視的解析

琉球大学第二内科と豊見城中央病院の共同研究で、糖尿病性網膜症におけるリスク因子の性差に関する論文を報告した (*Endocr J.* 68:655-669, 2021)。治療中断が網膜症に及ぼすインパクトについての研究も進めている。

2. 血液内科グループ

● 血液悪性腫瘍における臨床研究

白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫を中心に, 新規の治療法や診断法の開発を視野に入れた分子医学的な臨床研究を進めている (*Transfus Apher Sci* 49: 367-369, 2013, *Intern Med* 53: 1215-1220, 2014, *Am J Emerg Med* 33:129 e1-e3, 2015, *Int J Hematol* 105:526-531, 2017)。

● GVHD 予防・緩和を目指す新規の細胞治療・再生医療の開発研究

骨髄移植に伴う GVHD の予防や緩和は血液悪性腫瘍の治療における大きな unmet needs となっている。脂肪組織由来間葉系幹細胞 (Ad-MSC) の GVHD に対する有効性を検証するため、GVHD モデルマウス作製法及び Ad-MSC の分離培養法を確立し、この GVHD モデルマウスを用いて脂肪組織由来間葉系幹細胞の有効性を検討し、英文論文として報告した (*Transpl Immunol.*

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.* 110:2982-2991, 2019)。さらにびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫におけるリン酸化 STAT3 の意義を検証し、胚中心細胞型では予後良好なマーカーとなる新たな知見を見出した (*Am J Surg Pathol.* 45:832-840, 2021)。

●成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)の糖代謝における sodium-glucose transporters(SGLTs)の役割と発現機能解析 がん細胞で糖の取り込みがさかんになる特性を利用した PET 検査が、ATL の悪性度の層別化に有用であることを報告した (*Hematology* 22:536-543, 2017)。このことから ATL においても悪性度が高いほどがん細胞特有の糖代謝が機能し、エネルギー獲得のため糖の取り込みがさかんにし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)に生じる HLA 遺伝子異常及び発症と進行に関連する HLA を含む免疫遺伝学的背景因子と遺伝子異常の解明

ATLL 患者の発症・進展リスクに基づく新たな治療法・診断法の開発への基盤となる基礎的データを構築するために、HLA を含んだ免疫遺伝学的背景因子、ならびにそれらの遺伝子異常について検索する。沖縄県内の HTLV-I キャリア及び ATLL 患者の検体を継続的に集積し、解析を進めている。ATL 細胞の HLA 遺伝子全領域の解析を実施し、多彩な遺伝子異常が生じていることを明らかにした (*Leukemia.* 35:2998-3001, 2021)。

●同種造血幹細胞移植における HLA の意義

同種造血幹細胞移植の合併症である移植片対宿主病 (GVHD) と HLA の関連性について、解析を行っている。HLA-DPB1 遺伝子は進化的に構造が異なり、発現レベルが高い HLA アリルを患者が所有し、ドナーと不適合となる場合に GVHD のリスクが高くなることを見出した (*Blood* 131:808-817, 2018)。HLA 適合同胞間造血細胞移植において、個人の HLA が急性 GVHD や白血病再発のリスクと関連する可能性を報告した (*Bone Marrow Transplant.* 56(3): 646-654, 2021)。

●成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄破壊の前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療法に関する第 II 相試験(JCOG0907)

初発成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした、同種造血幹細胞異体療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

●高リスクびまん性大細胞型 B リンパ腫に対する導入化学療法と大量化学療法(LEED)の有用性に関するランダム化第 II 相試験(JCOG0908)

未治療高リスク群びまん性大細胞型 B リンパ腫を対象とした、bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開し解析結果を英文論文として報告した (*Cancer Sci.* 111:3770-3779, 2020)。

●成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法と Watchful waiting 療法の第 III 相ランダム化比較試験(JCOG1111)

低悪性度成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした、前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

●Interim PET に基づく初発進行期ホジキンリンパ腫に対する ABVD 療法および ABVD/増量 BEACOPP 療法の非ランダム化検証的試験(JCOG1305)

初発進行期ホジキンリンパ腫を対象とした、interim PET に基づく治療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

●未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ療法早期介入に関するランダム化比較第 III 相試験(JCOG1411)

未治療の低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ早期介入の臨床的有用性を標準治療である

watchful waiting とのランダム化比較にて検証する多施設共同研究を展開している。

● 成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) における同種造血幹細胞移植成績に及ぼす因子の解析

非寛解期の ATLL の同種造血幹細胞移植において、移植後合併症が移植成績に大きく関与することを明らかにした (*Bone Marrow Transplant* 55:233-241, 2020)。

● 高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫患者に対するダラツムマブ+メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ (D-MPB) 導入療法後のダラツムマブ単独療法とダラツムマブ+ボルテゾミブ併用維持療法のランダム化第 III 相試験 (JCOG1911) を他施設共同研究として展開している。

● 未治療高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対するオビヌツズマブ+ベンダムスチン療法後のオビヌツズマブ維持療法の省略に関するランダム化第 III 相試験 (JCOG2008) を多施設共同研究として展開している。

3. 膠原病・リウマチ内科グループ

● 血液疾患、内分泌代謝疾患、膠原病リウマチ性疾患における自己免疫機序の臨床的解明を進めている。

● 関節リウマチにおける関節破壊や炎症を関節エコーによって評価し、治療モードの最適化に役立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取によってアルコール嗜好性軽減効果や老齢マウスの認知機能回復効果を見出し、その脳内分子メカニズムの解明を進めている。

● 機能性食品油による認知機能の改善と腸脳連関メカニズム解析

地中海食のベースをなすエクストラバージンオリーブオイル(EVOO)や栄養サプリメントに用いられる亜麻仁油(FO)を多く含む飼料を摂取させたマウスは、ラード含有飼料により肥満したマウスに比べ、高血糖が緩和され、腸内細菌叢のアンバランス是正、血漿中短鎖脂肪酸濃度の上昇(発酵力の改善)がもたらされることを見出した。その分子基盤として、腸管における制御性T細胞の機能が高まり、タイトジャンクション(TJ)プロテインの発現亢進により腸管バリア機能が強化されることを解明した(Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. *Eur J Nutr.* 2020, 59(6):2411-2425. doi: 10.1007/s00394-019-02088-0, Extra-virgin olive oil and the gut-brain axis: influence on gut microbiota, mucosal immunity, and cardiometabolic and cognitive health. *Nutr Rev.* 2021, 79(12):1362-1374.)。さらに腸と脳に発現する共通分子に着目し、EVOOやFOによる認知機能回復効果の検証と分子メカニズムの解明を進めている。老化促進マウス(SAMP8)を用いて認知機能行動解析を行い、EVOOまたはFOを多く含む飼料を摂取させたマウスの血液脳関門及び腸内バリア機能改善効果に着目し、解析を進めている。

● 食嗜好性の脳内制御機構の解明と機能解析

高脂肪食と高炭水化物食の食べ分けを制御する食嗜好性制御中枢に着目し、様々な栄養状態、系統差、性差、ストレス負荷時における適切な栄養素を選択摂取する食嗜好性の脳内制御機序を解析し、以下の英文レビューを発表した。(Homeostatic versus hedonic control of carbohydrate selection. *J Physiol.* (2020) Jul 9. doi: 10.1113/JP280066.)。さらに動物性脂肪食の食べ過ぎを特異的に抑える脳内制御法の確立を目指し、光遺伝学的手法を用いて摂食制御回路の最適化を試みている。

● 肥満外科手術後の減量効果維持に関わる責任因子解析

高度肥満者に実施される肥満外科手術後の減量効果維持に関わる因子を探索している。医療法人おもと会大浜第一病院と共同研究を行い、肥満の再発を防ぐ最も効果的な事象を施術前後における様々な要因から探索し、介入試験を計画している。

● 血液悪性腫瘍患者におけるキサントキシダーゼ (XO) 活性の意義

血液悪性腫瘍患者の治療経過中のサンプルを用いて、血漿 XO 活性が化学療法や造血細胞移植療法に伴う肝機能障害と関連することを世界で初めて明らかにした。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Sasaki A, Yokote K, Naitoh T, Fujikura J, Hayashi K, Hirota Y, Inagaki N, Ishigaki Y, Kasama K, Kikkawa E, Koyama H, Masuzaki M, Miyatsuka T, Nozaki T, Ogawa W, Ohta M, Okazumi S, Shimabukuro M, Shimomura I, Nishizawa H, Saiki A, Seki Y, Shojima N, Tsujino M, Ugi S, Watada H, Yamauchi T, Yamaguchi T, Ueki K, Kadowaki T, Tatsuno I, Joint Committee in the Japanese Society for Treatment of Obesity, the Japan Diabetes Society, the Japan Society for the Study of Obesity. Metabolic surgery in treatment of obese Japanese patients with type 2 diabetes: a joint consensus statement from the Japanese Society for Treatment of Obesity, the Japan Diabetes Society, and the Japan Society for the Study of Obesity. <i>Diabetol Int.</i> 2022 Jan; 13(1): 1-30. doi: 10.1007/s13340-021-00551-0. PMID: 35059239.	(A)	○
OI22002:	Sasaki A, Yokote K, Naitoh T, Fujikura J, Hayashi K, Hirota Y, Inagaki N, Ishigaki Y, Kasama K, Kikkawa E, Koyama H, Masuzaki M, Miyatsuka T, Nozaki T, Ogawa W, Ohta M, Okazumi S, Shimabukuro M, Shimomura I, Nishizawa H, Saiki A, Seki Y, Shojima N, Tsujino M, Ugi S, Watada H, Yamauchi T, Yamaguchi T, Ueki K, Kadowaki T, Tatsuno I, Joint Committee in the Japanese Society for Treatment of Obesity, the Japan Diabetes Society, the Japan Society for the Study of Obesity. Correction to: Metabolic surgery in treatment of obese Japanese patients with type 2 diabetes: a joint consensus statement from the Japanese Society for Treatment of Obesity, the Japan Diabetes Society, and the Japan Society for the Study of Obesity. <i>Diabetol Int.</i> 2022 Jan; 13(1): 31-32. doi: 10.1007/s13340-021-00561-y. PMID: 35059239.	(A)	○
OI22003:	Sasaki A, Yokote K, Naitoh T, Fujikura J, Hayashi K, Hirota Y, Inagaki N, Ishigaki Y, Kasama K, Kikkawa E, Koyama H, Masuzaki M, Miyatsuka T, Nozaki T, Ogawa W, Ohta M, Okazumi S, Shimabukuro M, Shimomura I, Nishizawa H, Saiki A, Seki Y, Shojima N, Tsujino M, Ugi S, Watada H, Yamauchi T, Yamaguchi T, Ueki K, Kadowaki T, Tatsuno I, Joint Committee in the Japanese Society for Treatment of Obesity, the Japan Diabetes Society, the Japan Society for the Study of Obesity. Correction to: Metabolic surgery in treatment of obese Japanese patients with type 2 diabetes: a joint consensus statement from the Japanese Society for Treatment of Obesity, the Japan Diabetes Society, and the Japan Society for the Study of Obesity. <i>Diabetol Int.</i> 2022 Jan; 13(1): 33-34. doi: 10.1007/s13340-021-00562-x. PMID: 35059240.	(A)	○
OI22004:	Shimizu-Okabe C, Okada S, Okamoto S, Masuzaki H, Takayama C. Specific expression of KCC2 in the α cells of normal and type 1 diabetes model mouse pancreatic islets. <i>Acta Histochem Cytochem.</i> 2022 Feb 26; 55(1): 47-56. doi: 10.1267/ahc.21-00078. PMID: 35444351.	(A)	○
OI22005:	Kato M, Imaizumi N, Tanaka R, Mizuguchi M, Hayashi M, Miyagi T, Uchihara J, Kazuiku Ohshiro, K, Todoroki J, Karube K, Masuzaki H, Tanaka Y, Fukushima T. Elevation of the plasma levels of TNF receptor 2 in association with those of CD25, OX40, and IL-10 and HTLV-1 proviral load in acute adult T-cell leukemia. <i>Viruses.</i> 2022 Apr 3; 14(4): 751. doi: 10.3390/v14040751. PMID: 35458481.	(A)	○

- OI22006: Hirai H, Okamoto S, Masuzaki H, Murata T, Ogata Y, Sato A, Horiuchi S, Shinohara R, Shinoki K, Nishigori H, Fujimori K, Hosoya M, Yasumura S, Hashimoto K, Yamagata Z, Shimabukuro, the JECS Group. Maternal Urinary Cotinine Concentrations During Pregnancy Predict Infant BMI Trajectory After Birth: Analysis of 89617 Mother-Infant Pairs in the Japan Environment and Children's Study. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022 Apr 14; 13: 850784. doi: 10.3389/fendo.2022.850784. PMID: 35498432. (A) ○
- OI22007: Nakachi S, Okamoto S, Tamaki K, Nomura I, Tomihama M, Nishi Y, Fukushima T, Tanaka Y, Morishima S, Imamura M, Maeda S, Tsutsui M, Matsushita M, Masuzaki H. Impact of anti-diabetic sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on tumor growth of intractable hematological malignancy in humans. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 May; 149: 112864. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112864. PMID: 35367765. (A) ○
- OI22008: Ashikari A, Miyazato M, Nakamura K, Yamashiro K, Nakamura T, Uema T, Uehara M, Masuzaki H, Saito S, Maeda S, Ishida, H, Matsushita M. Obesity and voiding parameters in a community-based population of Okinawa, Japan: Kumejima Digital Health Project (KDHP). *Metabolites*. 2022 May 23; 12(5): 468. doi: 10.3390/metabo12050468. PMID: 35629972. (A) ○
- OI22009: Akamine Y, Millman JF, Uema T, Okamoto S, Yonamine M, Uehara M, Kozuka C, Kaname T, Shimabukuro M, Kinjo K, Mitsuta M, Watanabe H, Masuzaki H. Fermented brown rice beverage distinctively modulates the gut microbiota in Okinawans with metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Nutrition Research*. 2022 Jul; 103: 68-81. doi: 10.1016/j.nutres.2022.03.013. PMID: 35500381. (A) ○
- OI22010: Tanaka Y, Tanaka R, Imaizumi N, Mizuguchi M, Takahashi Y, Hayashi M, Miyagi T, Uchihara J, Ohshiro K, Masuzaki H, Fukushima T. A protective role of HTLV-1 gp46-specific neutralizing and antibody dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies in progression to adult T-cell leukemia (ATL). *Frontiers in Immunology*. 2022 Sep 13; 13: 921606. doi: 10.3389/fimmu.2022.921606. PMID: 36177005. (A) ○
- OI22011: Tanabe H, Hirai H, Saito H, Tanaka K, Masuzaki H, Kazama JJ, Shimabukuro M. Detecting Sarcopenia Risk by Diabetes Clustering: A Japanese Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Sep 28; 107(10): 2729-2736. doi: 10.1210/clinem/dgac430. PMID: 35908291. (A) ○
- OI22012: Uema T, Millman JF, Okamoto S, Nakamura T, Yamashiro K, Uehara M, Honma K, Miyazato M, Ashikari A, Saito S, Maeda S, Imamura M, Ishida H, Matsushita M, Nakamura K, Masuzaki H. Profile of gut microbiota and serum metabolites associated with metabolic syndrome in a remote island most afflicted by obesity in Japan. *Scientific Reports*. 2022 Oct 14; 12(1): 17292. doi: 10.1038/s41598-022-21708-0. PMID: 36241691. (A) ○
- OI22013: Takemoto N, Millman JF, Uema T, Yamakawa F, Okamoto S, Mori M, Mori H, Nakamura K, Yamori Y, Masuzaki H. Analysis of spot urine biomarkers and association with body weight in Japanese elementary school children. *European Journal of Pediatrics*. 2022 Nov; 181(11): 3879-3888. doi: 10.1007/s00431-022-04604-7. PMID: 36097199. (A) ○
- OI22014: Stergios A Polyzos, Michael A Hill, Ghada El-Hajj Fuleihan, Luigi Gnudi, Young-Bum Kim, Susanna C Larsson, Masuzaki H, Giuseppe Matarese, Despina Sanoudou, Manuel Tena-Sempere, Christos S Mantzoros. Metabolism, Clinical and Experimental: seventy years young and growing. *Metabolism*. 2022 Dec; 137: 155333. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155333. PMID: 36244415. (A) ○
- OI22015: Masuzaki H, Uema T, Millman JF, Okamoto S. The power of gut-brain interaction as a promising target for healthy longevity. *Glycative Stress Research*. 2022; 9: 1-6. doi:10.24659/gsr.9.1_1. (A) ○

- OI22016: Miyagi R, Nakachi S, Tamaki Y, Doi M, Nakajima T, Kitamura S, Tomori S, Hanashiro T, Tamaki K, Morichika K, Nishi Y, Morishima S, Fukushima T, Masuzaki H. Clinically amyopathic dermatomyositis manifested after the allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Case presentation and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2023 Jan 3; 7(1): 102-107. doi:10.1093/mrcr/rxac060. PMID: 35950604. (A) ○
- OI22017: Yoshimoto T, Okazaki S, Sumiya M, Takahashi H. K, Nakagawa E, Koike T, Kitada R, Okamoto S, Nakata M, Yada T, Kosaka K, Sadato N, Chikazoe J. Coexistence of sensory qualities and value representations in human orbitofrontal cortex. *Neurosci Res.* 2022 Jul; 180: 48-57. doi: 10.1016/j.neures.2022.02.004. PMID: 35218859. (A) ○
- OI22018: Yoshida Y, Shimizu I, Shimada A, Nakahara K, Yanagisawa S, Kubo M, Fukuda S, Ishii C, Yamamoto H, Ishikawa T, Kano K, Aoki J, Katsuumi G, Suda M, Ozaki K, Yoshida Y, Okuda S, Ohta S, Okamoto S, Minokoshi Y, Oda K, Sasaoka T, Abe M, Sakimura K, Kubota Y, Yoshimura N, Kajimura S, Zuriaga M, Walsh K, Soga T, Minamino T. Brown adipose tissue dysfunction promotes heart failure via a trimethylamine N-oxide-dependent mechanism. *Sci Rep.* 2022 Sep 1; 12(1): 14883. doi: 10.1038/s41598-022-19245-x. PMID: 36050466. (A) ○
- OI22019: Uema T, Millman J.F, Okamoto S, Nakamura T, Yamashiro K, Uehara M, Honma K, Miyazato M, Ashikari A, Saito S, Maeda S, Imamura M, Ishida H, Matsushita M, Nakamura K, Masuzaki H. Profile of gut microbiota and serum metabolites associated with metabolic syndrome in a remote island most afflicted by obesity in Japan. *Sci Rep.* 2022 Oct 14; 12(1): 17292. doi: 10.1038/s41598-022-21708-0. PMID: 36241691. (A) ○
- OI22020: Takemoto N, Millman J, Uema T, Yamakawa F, Okamoto S, Mori M, Mori H, Nakamura K, Yamori Y, Masuzaki H. Analysis of spot urine biomarkers and association with body weight in Japanese elementary schoolchildren. *Eur J Pediatr.* 2022 Nov; 181(11): 3879-3888. doi: 10.1007/s00431-022-04604-7. PMID: 36097199. (A) ○
- OI22021: Kako S, Hayakawa F, Miyamura K, Tanaka J, Imai K, Kanda J, Morishima S, Uchida N, Doki N, Ikegame K, Ozawa Y, Takada S, Usui N, Ohtake S, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Kanda Y. Decision Analysis for Unrelated Bone Marrow Transplantation or Immediate Cord Blood Transplantation for Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission. *Transplant Cell Ther.* 2022 Mar;28(3):161.e1-161.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2021.11.021. PMID: 34875401. (A) ○
- OI22022: Kawajiri A, Kawase T, Tanaka H, Fukuda T, Mukae J, Ozawa Y, Eto T, Uchida N, Mori T, Ashida T, Kondo T, Onizuka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S, Kanda J. Human leukocyte antigen (HLA) haplotype matching in unrelated single HLA allele mismatch bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Mar;57(3):407-415. doi: 10.1038/s41409-021-01552-y. Epub 2022 Jan 21. PMID:35058581. (A) ○
- OI22023: Iwasaki M, Kanda J, Tanaka H, Shindo T, Sato T, Doki N, Fukuda T, Ozawa Y, Eto T, Uchida N, Katayama Y, Kataoka K, Ara T, Ota S, Onizuka M, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S. Impact of HLA Epitope Matching on Outcomes After Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Front Immunol.* 2022 Mar 3;13:811733. doi: 10.3389/fimmu.2022.811733. PMID: 35309307; PMCID: PMC8928463. (A) ○
- OI22024: Morishima Y, Morishima S, Stevenson P, Kodera Y, Horowitz M, McKallor C, Malkki M, Spellman SR, Gooley T, Petersdorf EW. Race and Survival in Unrelated Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jul;28(7):357.e1-357.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.026. PMID: 35405366; (A) ○

- PMCID: PMC9387555.
- OI22025: Yokoyama H, Kanaya M, Iemura T, Hirayama M, Yamasaki S, Kondo T, Uchida N, Takahashi S, Tanaka M, Onizuka M, Ozawa Y, Kozai Y, Eto T, Sugio Y, Hamamura A, Kawakita T, Aotsuka N, Takada S, Wake A, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M, Morishima S. Improved outcomes of single-unit cord blood transplantation for acute myeloid leukemia by killer immunoglobulin-like receptor 2DL1-ligand mismatch. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Jul;57(7):1171-1179. doi:10.1038/s41409-022-01700-y. PMID: 35538140. (A) ○
- OI22026: Kanda J, Hirabayashi S, Yokoyama H, Kawase T, Tanaka H, Uchida N, Taniguchi S, Takahashi S, Onizuka M, Tanaka M, Sugio Y, Eto T, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S. Effect of Multiple HLA Locus Mismatches on Outcomes after Single Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jul;28(7):398.e1-398.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.005. PMID: 35577322. (A) ○
- OI22027: Suzuki S, Morishima S, Murata M, Tanaka M, Shigenari A, Ito S, Kanga U, Kulski JK, Morishima Y, Shiina T. Sequence Variations Within HLA-G and HLA-F Genomic Segments at the Human Leukocyte Antigen Telomeric End Associated With Acute Graft-Versus-Host Disease in Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Front Immunol.* 2022 Jul 21;13:938206. doi: 10.3389/fimmu.2022.938206. PMID: 35935961; PMCID: PMC9351719. (A) ○
- OI22028: Kato I, Sakaguchi H, Kato S, Sato M, Noguchi M, Yoshida N, Koh K, Koike T, Yanagimachi M, Kato K, Takahashi Y, Fujita N, Sato A, Hashii Y, Tabuchi K, Atsuta Y, Morishima S, Kanda J. Impact of human leukocyte antigen mismatch on outcomes after unrelated bone marrow transplantation in paediatric patients: A retrospective analysis by the JSTCT HLA working group. *Br J Haematol.* 2022 Nov;199(3):392-400. doi: 10.1111/bjh.18425. PMID: 36029121. (A) ○
- OD22001: 砂川智子, 益崎裕章, 中村克徳: 【この1冊だけでいい!ナースのための糖尿病薬物療法&食事療法の”おさえどころ”】糖尿病治療薬の”おさえどころ”これだけ! GLP-1受容体作動薬の特徴と患者指導. *糖尿病ケア+* 19(2): 214-216, 2022. (B) ○
- OD22002: 砂川智子, 益崎裕章, 中村克徳: 【この1冊だけでいい!ナースのための糖尿病薬物療法&食事療法の”おさえどころ”】糖尿病治療薬の”おさえどころ”これだけ! 基礎インスリン製剤(持効型溶解、中間型)の特徴と患者指導. *糖尿病ケア+* 19(2): 224-225, 2022. (B) ○
- OD22003: 岡本土毅, 箕越靖彦, 益崎裕章: Psycho-Metabolism-その基礎と臨床-(精神心理代謝連関) 肥満症と精神疾患に共通する病態メカニズム. *肥満研究* 27: 169, 2022. (B) ○
- OD22004: 益崎裕章: 【食の嗜好性と肥満症・代謝疾患】総論 食の嗜好性をめぐる脳メカニズム. *Medical Science Digest* 48(4): 170-173, 2022. (B) ○
- OD22005: 岡本土毅, 島袋康貴, 益崎裕章: 【食の嗜好性と肥満症・代謝疾患】アルコール依存症と食嗜好性 アルコールを飲むと何が食べたくなるのか? *Medical Science Digest* 48(4): 181-184, 2022. (B) ○
- OD22006: 上間次己, 山城清人, 仲村武裕, 本間健一郎, 上原盛幸, 岡本土毅, 益崎裕章: 耐糖能異常のリスク上昇に関わる腸内細菌叢組成の探索的解析. *日本内分泌学会雑誌* 98(1): 323, 2022. (B) ○
- OD22007: 比嘉盛丈, 渡邊桐子, 澤紙亜希子, 長谷川吉正, 佐田政隆, 益崎裕章, 島袋充生: 沖縄県, 長野県, 徳島県における非糖尿病患者におけるインスリン AUC と腹部肥満との連関. *日本内分泌学会雑誌* 98(1): 373, 2022. (B) ○
- OD22008: 島袋充生, 田辺隼人, 齋藤悠, 益崎裕章: 糖尿病患者における循環器疾患の予防と治療を考える 糖尿病クラスター分類から見た循環器疾患の診断と治療. *糖尿病* 65: S-39, 2022. (B) ○
- OD22009: 齋藤悠, 猪狩翔吾, 佐藤恵, 佐藤雅紘, 根本雄飛, 山口瑞希, 滝口善規, 渡邊桐子, 堀田悠貴, 田辺隼人, 岩崎麻里子, 平井裕之, 山口怜, 比嘉盛丈, 益崎裕章, 田中健一, 旭浩一, 風間順一郎, 島袋充生: 若年発症 2 型糖尿病の蛋白尿の出現には HbA1c が時間依存的に関与する. *糖尿病* 65: S-269, 2022. (B) ○

- OD22010: 比嘉盛丈, 渡邊桐子, 澤紙亜希子, 長谷川吉正, 佐田政隆, 益崎裕章, 島袋充生: (B) ○
 沖縄県, 長野県, 徳島県の非糖尿病患者におけるインスリン AUC と腹部肥満との連
 関. 糖尿病 65: S-290, 2022.
- OD22011: 益崎裕章, 岡本土毅: 本当に必要なのは米? 大豆? 食品を科学する 生涯健康脳を創 (B) ○
 る玄米機能成分の作用メカニズムと臨床応用. 日本抗加齢医学会総会プログラム・抄
 録集 22: 158, 2022.
- OD22012: 益崎裕章, Millman Jasmine F., 上間次己, 根本雄飛, 岡本土毅: 体質医学からみた (B) ○
 これからの先制医療 腸脳連関と生活習慣病. 日本体質医学会雑誌 84(2): 97-105,
 2022.
- OD22013: 芦刈明日香, 宮里実, 中村幸志, 山城清人, 仲村武裕, 上間次己, 上原盛幸, 益崎 (B) ○
 裕章, 斎藤誠一, 前田士郎, 石田肇, 松下正之: AI と医工連携が拓く排尿障害の新
 たな治療展開 排尿モニタリング装置による診断システムの開発(久米島デジタルヘル
 スプロジェクト). 日本排尿機能学会誌 33(1): 118, 2022.
- OD22014: 益崎裕章, 上間次己, ジャスミン F. ミルマン, 岡本土毅: 腸脳力を活かした質の高 (B) ○
 い健康長寿実現のアプローチ. Glycative Stress Research 9: 1-6, 2022.
- OD22015: 益崎裕章: 食・運動・マインドを変える! 寛解(Remission)を見据えた 2 型糖尿病診療. (B) ○
 鹿児島市医報 61: 32-38, 2022.
- OD22016: 益崎裕章: 明日から使える! 2 型糖尿病・肥満症をめぐる最近のトピックス. 伏見医 (B) ○
 報 743: 4, 2022.

症例報告

- CD22001: 北村紗希子, 西由希子, 友利昌平, 中島知, 宮城理子, 花城多恵子, 森近一穂, 仲 (B) ○
 地佐和子, 森島聡子, 益崎裕章: 化学療法抵抗性 ATL に対する同種造血幹細胞移植
 前のモガムリズムマブの意義. 日本内科学会雑誌 111: 183, 2022.
- CD22002: 屋比久賢光, 伊敷洋平, 照屋理子, 本間健一郎, 上原盛幸, 山城清人, 中山良朗, (B) ○
 益崎裕章: 若年発症の子宮体がんを併発した高度肥満症の一例. 肥満研究 27: 330,
 2022.
- CD22003: 中山良朗, 新里幸子, 伊敷洋平, 本間健一郎, 益崎裕章: 日本人 2 型糖尿病患者に (B) ○
 おける糖尿病性網膜症の発症, 進展に関連する因子の性差. 肥満研究 27: 348,
 2022.
- CD22004: 新里幸子, 中山良朗, 山城清人, 岡本土毅, 益崎裕章: 治療中断が日本人 65 歳未満 (B) ○
 2 型糖尿病患者 (T2DM) の糖尿病性網膜症 (DR) に与えるインパクト. 肥満研究 27:
 348, 2022.
- CD22005: 澤紙亜希子, 當眞武, 盛島菜美, 座覇明子, 眞境名豊文, 島袋充生, 益崎裕章, 比 (B) ○
 嘉盛丈: 50 代で診断された下垂体茎断裂による汎下垂体機能低下症の一例. 日本内
 分泌学会雑誌 98(1): 338, 2022.
- CD22006: 上原盛幸, 伊敷洋平, 照屋理子, 玉城敦子, 久高将太, 本間健一郎, 屋比久賢光, (B) ○
 照屋太輝, 仲村武裕, 山城清人, 中山良朗, 益崎裕章: IgA 腎症を合併した甲状腺ク
 リーゼの一例. 日本内分泌学会雑誌 98(1): 355, 2022.
- CD22007: 屋比久賢光, 久高将太, 玉城敦子, 伊敷洋平, 照屋理子, 本間健一郎, 照屋太輝, (B) ○
 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 中山良朗, 益崎裕章: 膵がんと同時期に急性発症 1
 型糖尿病の合併が疑われた 1 例. 糖尿病 65: S-287, 2022.
- CD22008: 玉城敦子, 山城清人, 中山良朗, 前澤善朗, 黒田正幸, 横手幸太郎, 益崎裕章: 抗 (B) ○
 LCAT 抗体の出現に伴い著明な低 HDL-C 血症を来した症例. 日本内分泌学会雑誌
 98(2): 554, 2022.

総説

- RD22001: 佐々木章, 内藤剛, 横手幸太郎, 稲垣暢也, 益崎裕章, 綿田裕孝, 小川渉, 下村伊 (B) ○
 一郎, 山内敏正, 石垣泰, 笠間和典, 野崎剛弘, 島袋充生, 藤倉純二, 宮塚健, 庄
 嶋伸浩, 西澤均, 廣田勇士, 卯木智, 太田正之, 岡住慎一, 吉川絵梨, 小山英則,
 齋木厚人, 関洋介, 辻野元祥, 林果林, 山口崇, 龍野一郎, 植木浩二郎, 門脇孝,
 日本人の肥満 2 型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術の適応基準に関する 3 学
 会合同委員会, 日本肥満症治療学会, 日本糖尿病学会, 日本肥満学会: 日本人の肥
 満 2 型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術に関するコンセンサスステートメン

- ト. 糖尿病 65(3): 109-177, 2022. DOI:
<https://doi.org/10.11213/tonyoby.65.109>.
- RD22002: 岡本土毅, 益崎裕章, 箕越靖彦: 【特集 味覚・食嗜好性研究の最前線】炭水化物嗜好性を決定するのはCRHである. *Agricultural biotechnology* 6(1): 18-22. 2022. (B) ○
- RD22003: Millman Jasmine F., 岡本土毅, 野村育美, 上間次己, 益崎裕章: 【食の謎にせまる】オリーブオイルの謎. *消化器病サイエンス* 6(1): 38-42. 2022. (B) ○
- RD22004: 岡本土毅, 島袋康貴, 益崎裕章: 【特集 食の嗜好性と肥満症・代謝疾患】アルコール依存症と食嗜好性—アルコールを飲むと何が食べたくなるのか?—. *Medical Science Digest* 48(4): 13-16. 2022. (B) ○

国内学会発表

- PD22001: 益崎裕章: IoT 活用が変える これからの糖尿病診療. 第 56 回糖尿病学の進歩 共催セミナー (WEB), 1月9日, 沖縄, 2022.
- PD22002: 益崎裕章: 沖縄の糖尿病診療の明日を展望する: 病態メカニズム解明と新規治療法の最前線. 第 100 回沖縄県南部糖尿病ネットワーク (NDN) 講演会 (WEB), 1月20日, 沖縄, 2022.
- PD22003: 益崎裕章: お酒の飲み過ぎを抑え頭が冴える食品成分の発見. 沖縄科学技術イノベーション構築事業発表会講演会 (WEB), 1月27日, 沖縄, 2022.
- PD22004: 森近一穂, 森島聡子, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 花城多恵子, 友利昌平, 西由希子, 仲地佐和子, 益崎裕章: 眼房水の IL-10/IL-6 濃度比が診断と病勢評価に有用であった原発性網膜硝子体リンパ腫. 第 336 回九州地方会, 1月29日, 福岡, 2022.
- PD22005: 益崎裕章: 過食・運動不足・代謝異常の改善に寄与する食品成分の分子栄養学的解析. 第 24 回・第 25 回日本病態栄養学会年次学術集会 シンポジウム, 1月30日, 京都, 2022.
- PD22006: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体 (MR) シグナル遮断の意義と有用性. 第 19 回ロコモティブ・メタボリック症候群研究会, 2月3日, 愛知, 2022.
- PD22007: 益崎裕章: 行動変容に関わる腸脳連関と脳の科学: 肥満症治療への応用. 第 25 回アディポサイエンス・シンポジウム, 2月11日, 大阪, 2022.
- PD22008: 益崎裕章: 中枢神経系におけるインスリン抵抗性の分子メカニズムと全身のエネルギー代謝制御に及ぼすインパクト. 第 56 回糖尿病学の進歩 シンポジウム (WEB), 2月13日, 沖縄, 2022.
- PD22009: 益崎裕章: 運動・食事のプチ改善が人生を変える! 肥満症・糖尿病診療をめぐる最近の話題. 佐賀県保険医協会医科研究会講演会, 2月19日, 佐賀, 2022.
- PD22010: 益崎裕章: 沖縄のライフスタイルと新たなアンチエンジシング. 第 56 回泌尿器抗加齢医学研究会, 2月27日, 沖縄, 2022.
- PD22011: 益崎裕章: 明日から使える! 2型糖尿病・肥満症診療をめぐる最近のトピックス. 第 44 回伏見糖尿病研究会 (WEB), 3月3日, 沖縄, 2022.
- PD22012: 花城多恵子, 森島聡子, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 友利昌平, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 加留部謙之輔, 益崎裕章: 傍腫瘍神経症候群を呈した ALK 陰性 DUSP22/TP63 double-hit ALCL の 1 例. 第 12 回日本血液学会九州地方会 (WEB), 3月5日, 沖縄, 2022.
- PD22013: 益崎裕章: 高尿酸血症診療をめぐる温故知新. 第 15 回美ら島薬学ネットワーク (WEB), 3月9日, 沖縄, 2022.
- PD22014: 益崎裕章: 行動変容の科学と腸脳力: 新展開を遂げる With コロナ時代の糖尿病診療. 第 15 回大分県糖尿病臨床医会特別講演会 (WEB), 3月10日, 沖縄, 2022.
- PD22015: 益崎裕章: 行動変容の科学を糖尿病診療に活かすアプローチ. 第 12 回内分泌代謝トランスレーショナル医学塾講演会 (WEB), 3月17日, 沖縄, 2022.
- PD22016: 岡本土毅, 箕越靖彦, 益崎裕章: 肥満症と精神疾患に共通する病態メカニズム. 第 42 回日本肥満学会・第 39 回日本肥満症治療学会・日本肥満症予防協会共同主催市民公開講座, 3月26日, 神奈川, 2022.
- PD22017: 益崎裕章: コロナ感染症と肥満症: 健康に良くない肥満とその予防. 第 42 回日本肥満学会・第 39 回日本肥満症治療学会・日本肥満症予防協会共同主催市民公開講座, 3月27日, 神奈川, 2022.

- PD22018: 益崎裕章: 糖尿病を伴う高血圧診療の新展開. 糖尿病領域高血圧 Symposium (WEB), 4月28日, 沖縄, 2022.
- PD22019: 益崎裕章: 腸脳連関に注目した人生100年時代の糖尿病診療. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会 ランチョンセミナー, 5月14日, 兵庫, 2022.
- PD22020: 屋比久賢光, 久高将太, 玉城敦子, 伊敷洋平, 照屋理子, 本間健一郎, 照屋太輝, 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 中山良朗, 益崎裕章: 膵がんと同時期に急性発症1型糖尿病の合併が疑われた1例. 第65回日本糖尿病学会年次学術集会, 5月14日, 兵庫, 2022.
- PD22021: 仲地佐和子, 宮城理子, 玉城泰太郎, 中島知, 北村紗希子, 友利昌平, 花城多恵子, 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: 同種造血幹細胞移植後に発症した間質性肺炎合併無筋症性皮膚筋炎の2例. 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 5月14日, 神奈川, 2022.
- PD22022: 益崎裕章: 肥満制御と食欲抑制を視野に入れた2型糖尿病診療の新展開. 岡崎市医師会学術講演会・MetS フォーラム 第1回指定講演会 (WEB), 5月23日, 沖縄, 2022.
- PD22023: 益崎裕章: 肥満症治療の基盤: 食事・運動・行動療法の重要性. 日本臨床内科医会かかりつけ医のためのWEB講座 (WEB), 5月25日, 沖縄, 2022.
- PD22024: 屋比久賢光, 西由希子, 中山良朗, 益崎裕章: 下垂体機能低下症を契機に診断に到った稀少血液疾患の2例. 第337回九州地方会, 5月28日, 熊本, 2022.
- PD22025: 益崎裕章: 糖尿病の寛解を視野に入れた治療と生活習慣改善. 第95回日本内分泌学会学術総会 ランチョンセミナー, 6月2日, 大分, 2022.
- PD22026: 上原盛幸, 伊敷洋平, 照屋理子, 玉城敦子, 久高将太, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 山城清人, 中山良朗, 益崎裕章: IgA腎症を合併した甲状腺クリーゼの一例. 第95回日本内分泌学会学術総会, 6月3日, 大分, 2022.
- PD22027: 上間次己, 山城清人, 仲村武裕, 本間健一郎, 上原盛幸, 岡本土毅, 益崎裕章: 耐糖能異常のリスク上昇に関わる腸内細菌叢組成の探索的解析. 第95回日本内分泌学会学術総会, 6月4日, 大分, 2022.
- PD22028: 益崎裕章: メタボリックな生活習慣と関連する疾患、その治療. 那覇市医師会共催生活習慣病フォーラム (WEB), 6月7日, 沖縄, 2022.
- PD22029: 屋比久賢光, 久高将太, 玉城敦子, 伊敷洋平, 照屋理子, 本間健一郎, 照屋太輝, 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 中山良朗, 益崎裕章: 膵がんと同時期に急性発症1型糖尿病の合併が疑われた1例. 第134回沖縄県医師会医学会総会, 6月11日, 沖縄, 2022.
- PD22030: 益崎裕章: 生涯健康脳を創る玄米機能成分の作用メカニズムと臨床応用. 第22回日本抗加齢医学会総会 シンポジウム, 6月19日, 大阪, 2022.
- PD22031: 益崎裕章: 人生100年時代の糖尿病診療: 最近のトピックス. 第132回日本循環器学会九州地方会 ティータイムセミナー (WEB), 6月25日, 沖縄, 2022.
- PD22032: 益崎裕章: 食の科学からみた肥満症へのアプローチ. 第19回日本肥満学会肥満症サマーセミナー 教育講演 (WEB), 7月2日, 沖縄, 2022.
- PD22033: 上間次己, 山城清人, 仲村武裕, 上原盛幸, 本間健一郎, 岡本土毅, 益崎裕章: 代謝的に健康な肥満者と不健康な肥満者を特徴付ける腸内細菌叢組成と血清代謝産物の解析. 第29回西日本肥満研究会, 7月16日, 佐賀, 2022.
- PD22034: 益崎裕章: 成人の肥満症をめぐる最近のトピックス. 第29回西日本肥満研究会 教育セミナー, 7月17日, 佐賀, 2022.
- PD22035: 益崎裕章: 2型糖尿病診療と腸脳連関: ベターコントロール実現の新視点. 第10回宇城・宇土糖尿病臨床セミナー (WEB), 7月29日, 沖縄, 2022.
- PD22036: 益崎裕章: 糖尿病診療の明日を開拓する ~2型糖尿病合併慢性腎臓病の新たな選択肢~. 沖縄糖尿病合併CKD講演会, 8月3日, 沖縄, 2022.
- PD22037: 益崎裕章: 肥満症に対する効果的な保健指導のヒント. 長野県庁・長野県保険者協議会合同講演会 (WEB), 8月5日, 沖縄, 2022.
- PD22038: 益崎裕章: 食・運動・マインドを変える! 寛解(Remission)と人生100年時代を見据えた2型糖尿病診療. 第28回全国済生会糖尿病セミナー (WEB), 8月20日, 沖縄, 2022.

- PD22039: 益崎裕章: 腸内フローラ Health and Disease. 第 38 回沖縄県内分泌代謝・血液・膠原病研究会 (WEB), 8 月 25 日, 沖縄, 2022.
- PD22040: 益崎裕章: 2 型糖尿病の併存疾患としてのがん-メタボリック・オンコロジーからの新しいアプローチ-. 第 5 回糖尿病合併症セミナー名古屋, 8 月 27 日, 愛知, 2022.
- PD22041: 宮城理子, 仲地佐和子, 中島 知, 北村紗希子, 友利昌平, 森近一穂, 西由希子, 森島聡子, 益崎裕章: 高 Ca 血症の原因診断に難渋した高齢患者の 1 例. 第 338 回九州地方会 (WEB), 8 月 27 日, 沖縄, 2022.
- PD22042: 益崎裕章: 腸脳連関を活かす 2 型糖尿病診療と GLP-1 受容体作動薬のポジショニング. 第 22 回日本内分泌学会九州支部学術集会 ランチョンセミナー, 9 月 3 日, 熊本, 2022.
- PD22043: 大城俊貴: 下垂体機能低下症を契機に診断に到った血液疾患の 2 例. 第 22 回日本内分泌学会九州支部学術集会, 9 月 3 日, 熊本, 2022.
- PD22044: 益崎裕章: 肥満症に対する効果的保健指導のヒント. 福岡県地域保健師研究協議会第三回成人業務研修会 (WEB), 9 月 7 日, 沖縄, 2022.
- PD22045: 益崎裕章: 2 型糖尿病・高尿酸血症診療をめぐる最近のトピックス. 第 15 回北九州腎と MetS 研究会 (WEB), 9 月 8 日, 福岡, 2022.
- PD22046: 益崎裕章: 糖尿病診療の明日を開拓する ~2 型糖尿病合併慢性腎臓病の新たな選択肢~. Diabetic Kidney Disease Seminar: 腎・心血管イベント抑制を見据えて (WEB), 9 月 16 日, 沖縄, 2022.
- PD22047: 益崎裕章: 寛解 (remission) を視野に入れた 2 型糖尿病診療の展望. 第 2 回 Diabetic Complications Seminar in 京筑 (WEB), 9 月 27 日, 沖縄, 2022.
- PD22048: 益崎裕章: 研究マインドの薦め ~未来の医療と医学を担う若手医師の皆様へ~. 第 67 回宮崎最新医学セミナー, 9 月 30 日, 宮崎, 2022.
- PD22049: 益崎裕章: 脳科学から考えるライフスタイル医学. 第 2 回日本ライフスタイル医学会学術集会, 10 月 2 日, 和歌山, 2022.
- PD22050: 益崎裕章: 腸脳連関とメトホルミン作用. 第 60 回日本糖尿病学会九州地方会 シンポジウム, 10 月 7 日, 福岡, 2022.
- PD22051: 田仲秀明, 岡本土毅, 益崎裕章: 肥満と食事療法/脳科学的アプローチ. 第 60 回日本糖尿病学会九州地方会 シンポジウム, 10 月 7 日, 福岡, 2022.
- PD22052: 上間次己, 山城清人, 仲村武裕, 上原盛幸, 本間健一郎, 岡本土毅, 益崎裕章: 代謝的に健康な肥満者と不健康な肥満者を特徴付ける腸内細菌と血清代謝物. 第 60 回日本糖尿病学会九州地方会, 10 月 7 日, 福岡, 2022.
- PD22053: 玉城敦子, 山城清人, 中山良朗, 前澤善朗, 黒田正幸, 横手幸太郎, 益崎裕章: 自己抗体により著明な低 HDL-C 血症を呈した後天性 LCAT 欠損症の一例. 第 60 回日本糖尿病学会九州地方会, 10 月 7 日, 福岡, 2022.
- PD22054: 照屋太輝, 島袋康貴, 上間次己, 本間健一郎, 玉城啓太, 岡本土毅, 益崎裕章: 玄米機能成分 γ -オリザノールのマウス海馬における神経新生促進・認知機能改善効果. 第 60 回日本糖尿病学会九州地方会, 10 月 7 日, 福岡, 2022.
- PD22055: 益崎裕章: 腸脳連関に注目し寛解を視野に入れた 2 型糖尿病診療のアプローチ. 第 60 回日本糖尿病学会九州地方会 ランチョンセミナー, 10 月 8 日, 福岡, 2022.
- PD22056: 岡本土毅, 島袋充生, 箕越靖彦, 益崎裕章: 糖尿病・肥満症の脳 ~中枢神経系におけるエネルギー代謝制御と精神疾患~. 第 60 回日本糖尿病学会九州地方会 シンポジウム, 10 月 8 日, 福岡, 2022.
- PD22057: 上間次己, 山城清人, 仲村武裕, 本間健一郎, 上原盛幸, 岡本土毅, 益崎裕章: 代謝的に健康な肥満者と不健康な肥満者を特徴付ける腸内細菌と血清代謝物. 第 26 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, 10 月 12 日, 京都, 2022.
- PD22058: 森島聡子, 椎名隆, 森島泰雄, 東史啓, 友利昌平, 土岐典子, 小澤幸泰, 福田隆浩, 田中正嗣, 衛藤徹也, 河北敏郎, 荒隆英, 平本展大, 内田直之, 神田善伸, 諫田淳也, 鬼塚真仁, 一戸辰夫, 熱田由子, 村田誠: The impact of HLA expression level on transplant outcomes in HLA-matched UR-SCT. 第 84 回日本血液学会学術集会, 10 月 14 日, 福岡, 2022.
- PD22059: 北村紗希子, 友利昌平, 森近一穂, 花城多恵子, 中島知, 西由希子, 宮城理子, 玉城啓太, 仲地佐和子, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章: Primary bone marrow

- lymphomas following immunosuppressive therapies against auto immune diseases. 第 84 回日本血液学会学術集会, 10 月 14 日, 福岡, 2022.
- PD22060: 森島聡子, 椎名隆, 玉城啓太, 島袋康貴, 鈴木慎吾, 重成敦子, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 友利昌平, 花城多恵子, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 福島卓也, 益崎裕章: Expression of HLA class II on HTLV-1 infected cells in patients with ATL and HTLV-1 carriers. 第 84 回日本血液学会学術集会, 10 月 15 日, 福岡, 2022.
- PD22061: 友利昌平, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 花城多恵子, 玉城啓太, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章: Comparison of removal events by type of central venous catheter. 第 84 回日本血液学会学術集会, 10 月 15 日, 福岡, 2022.
- PD22062: 宮城理子, 仲地佐和子, 中島知, 北村紗希子, 友利昌平, 花城多恵子, 玉城啓太, 森近一穂, 西由希子, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章: A pregnant woman with PNH successfully managed with eculizumab and anticoagulants. 第 84 回日本血液学会学術集会, 10 月 15 日, 福岡, 2022.
- PD22063: 玉城啓太, 友利昌平, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 花城多恵子, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 森島聡子, 福島卓也, 益崎裕章: An elderly case of HIV-HHV8+MCD like manifestations successfully treated with antiviral drugs. 第 84 回日本血液学会学術集会, 10 月 15 日, 福岡, 2022.
- PD22064: 西由希子, 島袋康貴, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 友利昌平, 花城多恵子, 玉城啓太, 森近一穂, 仲地佐和子, 岡本土毅, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章: A senolysis-based therapeutic experimental model to reduce adverse effects in aged mice. 第 84 回日本血液学会学術集会, 10 月 16 日, 福岡, 2022.
- PD22065: 益崎裕章: 糖尿病診療の明日を開拓する ～2 型糖尿病合併慢性腎臓病の新たな選択肢～. 第 37 回日本糖尿病合併症学会 ランチョンセミナー, 10 月 21 日, 京都, 2022.
- PD22066: 益崎裕章: 腸脳連関と行動変容から考える糖尿病の早期治療強化. 第 59 回日本糖尿病学会近畿地方会 ランチョンセミナー, 11 月 5 日, 兵庫, 2022.
- PD22067: 玉城敦子, 山城清人, 中山良朗, 前澤善朗, 黒田正幸, 横手幸太郎, 益崎裕章: 抗 LCAT 抗体の出現に伴い著明な低 HDL-C 血症を来した症例. 第 32 回臨床内分泌代謝 Update, 11 月 12 日, 東京, 2022.
- PD22068: 大城俊貴, 玉城敦子, 伊敷洋平, 本間健一郎, 屋比久賢光, 北村紗希子, 上原盛幸, 山城清人, 中山良朗, 益崎裕章: 蛋白アルブミン乖離が診断の決め手になった下垂体病変併発 Hodgkin リンパ腫の 1 例. 第 339 回九州地方会, 11 月 27 日, 大分, 2022.
- PD22069: 益崎裕章: 京都・ボストン・沖縄 ～私の Obesity Endocrinology 研究の歩み～. 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会学術集会, 12 月 2 日, 沖縄, 2022.
- PD22070: 大城ちか子, 中島貴子, 儀間優佳, 照屋秀侍, 伊集裕子, 仲嵩緑, 山城ゆかり, 城間圭美, 小橋川広樹, 上間次己, 中山良朗, 益崎裕章: 患者の多様性に応じた食事療法を目指して ～本土復帰 50 周年を迎えた沖縄から見えてくること～. 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会学術集会, 12 月 2 日, 沖縄, 2022.
- PD22071: 徳元裕子, 中村翼, 呉屋秀憲, 赤嶺須賀子, 島袋優子, 中山良朗, 益崎裕章: 琉球大学病院看護師における肥満スティグマの探索的な実態調査. 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会学術集会, 12 月 2 日, 沖縄, 2022.
- PD22072: 岡本土毅, 島袋充生, 箕越靖彦, 益崎裕章: 肥満脳とアルコール依存脳の病態分子クロストーク. 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会学術集会, 12 月 3 日, 沖縄, 2022.
- PD22073: 中島貴子, 照屋秀侍, 伊集裕子, 儀間優佳, 山城ゆかり, 仲嵩緑, 城間圭美, 小橋川広樹, 大城ちか子, 上間次己, 中山良朗, 益崎裕章: 琉球大学病院で実践している栄養コンサルテーション『制限から選択へ』. 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会学術集会, 12 月 3 日, 沖縄, 2022.
- PD22074: 竹本のぞみ, 上間次己, 山川房江, 岡本土毅, 森真理, 森英樹, 家森幸男, 中村幸志, 益崎裕章: 早朝第一スポット尿の解析による沖縄県小学 3 年生児童の食習慣と肥満の実態把握と学校給食の意義. 第 43 回日本肥満学会・第 40 回日本肥満症治療学会学術集会, 12 月 3 日, 沖縄, 2022.

- PD22075: 島袋省吾, 岡本土毅, 島袋康貴, 照屋太輝, 根本雄飛, 玉城啓太, 上間次己, 本間健一郎, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米由来機能成分 γ -オリザノールはマウスの肝細胞増殖を促進し脂肪肝形成を抑制する. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月3日, 沖縄, 2022.
- PD22076: 田辺隼人, 平井裕之, 齋藤悠, 田中健一, 益崎裕章, 風間順一郎, 島袋充生: 糖尿病クラスター分類によるサルコペニアリスクの検出: 前向きコホート研究. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月3日, 沖縄, 2022.
- PD22077: 照屋太輝, 島袋康貴, 上間次己, 本間健一郎, 玉城啓太, 岡本土毅, 益崎裕章: 玄米由来機能成分 γ -オリザノールのマウス海馬における神経新生促進及び認知機能改善効果の解析. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月3日, 沖縄, 2022.
- PD22078: 上間次己, 山城清人, 上原盛幸, 本間健一郎, 岡本土毅, 益崎裕章: 離島住民における代謝的に健康な肥満者と不健康な肥満者を特徴付ける腸内細菌と血清代謝物の解析. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月3日, 沖縄, 2022.
- PD22079: 伊敷洋平, 大城俊貴, 玉城敦子, 本間健一郎, 上原盛幸, 山城清人, 中山良朗, 益崎裕章: Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ)を用いた肥満者における食行動特性の解析. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月3日, 沖縄, 2022.
- PD22080: 比嘉盛丈, 澤紙亜希子, 益崎裕章, 島袋充生: 少量ジアゾキシドは高血糖を誘発することなく高インスリン血症を軽減し内臓脂肪型肥満を改善する. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月3日, 沖縄, 2022.
- PD22081: 本間健一郎, 大城俊貴, 玉城敦子, 伊敷洋平, 屋比久賢光, 照屋太輝, 上原盛幸, 山城清人, 中山良朗, 岡本土毅, 益崎裕章: 第二世代抗精神病薬投与中の2型糖尿病患者の体重に対するGLP-1受容体作動薬の影響. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月3日, 沖縄, 2022.
- PD22082: 城間かおり, 田辺隼人, 佐藤雅紘, 根本雄飛, 山口瑞希, 滝口義規, 堀田悠貴, 齋藤悠, 平井裕之, 益崎裕章, 島袋充生: 栄養評価ツールGNRIは2型糖尿病患者のサルコペニア予測因子である: 福島DEMコホート. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月2-3日, 沖縄, 2022.
- PD22083: 中山良朗, 大城俊貴, 伊敷洋平, 玉城敦子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 上原盛幸, 山城清人, 中村陽二, 上間次己, 岡本土毅, 高槻光寿, 益崎裕章: 琉球大学病院における減量・代謝改善手術後の減量効果不良要因の探索. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月2-3日, 沖縄, 2022.
- PD22084: 照屋秀侍, 仲嵩緑, 伊集裕子, 儀間優佳, 山城ゆかり, 中島貴子, 城間圭美, 小橋川広樹, 砂川陽子, 玉城賢志, 座間味亮, 勝連英亮, 上間次己, 大城ちか子, 中山良朗, 古波蔵健太郎, 益崎裕章: 自閉症を有する維持透析中の高度肥満症患者に対する多職種介入が効果的減量に繋がった一例. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月2-3日, 沖縄, 2022.
- PD22085: 中島貴子, 大城ちか子, 中山良朗, 山城清人, 中村陽二, 呉屋太造, 名嘉太郎, 高江洲義和, 照屋秀侍, 仲嵩緑, 山城ゆかり, 伊集裕子, 儀間優佳, 城間圭美, 小橋川広樹, 上間次己, 高槻光寿, 益崎裕章: 減量・代謝改善手術前後の食嗜好変化の解析. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月2-3日, 沖縄, 2022.
- PD22086: 呉屋太造, 名嘉太郎, 中島貴子, 高江洲義和, 山城清人, 中山良朗, 中村陽二, 狩俣弘幸, 高槻光寿, 益崎裕章: 減量・代謝改善手術後の骨格筋量減少抑制に身体活動量向上が有効であった一例. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月2-3日, 沖縄, 2022.
- PD22087: 中村陽二, 中島貴子, 呉屋太造, 名嘉太郎, 高江洲義和, 宮城一也, 山城清人, 中山良朗, 亀浜郁佳, 島袋鮎美, 宮城良浩, 上里安範, 大野慎一郎, 金城達也, 狩俣弘幸, 稲嶺進, 益崎裕章, 高槻光寿: 琉球大学病院における減量・代謝改善手術導入と初期治療成績. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会, 12月2-3日, 沖縄, 2022.

PD22088: 横田雄太郎, 森近一穂, 宮城翔, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 友利昌平, 西由希子, 仲地佐和子, 森島聡子, 益崎裕章: 小児期から進行した若年性汎血球減少症. 第 133 回沖縄県医師会医学会総会, 12 月 11 日, 沖縄, 2022.

A. 研究課題の概要

1. 臨床研究および臨床試験

琉球大学病院および関連施設の外来患者と入院患者のデータベース、また、沖縄県内の高血圧を中心とした生活習慣病患者データベース、健康診断及び人間ドックのデータベースの構築を行っている。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ドスタンダードは管理栄養士による食塩摂取量の測定あるいは24時間蓄尿による定量であるが、簡便性に乏しく、これらを日常臨床の現場でルーチン化することは容易なことではない。我々は、スポット尿による推定食塩摂取量の意義を明らかにし、実臨床に即した減塩システムの構築に取り組んでいる。琉球大学病院での調査に加え、関連施設での調査を加え、食塩摂取過多と血圧コントロール不良に関連をみだし論文化した。また、高血圧専門医と非専門医における血圧コントロール状況と目標血圧(130/80 mmHg未満)達成に関連する要因の分析を進めている。

②高齢者高血圧の実態に関する臨床研究：

外来通院中の高齢高血圧者のデータを解析し、高齢者においても塩分の過剰摂取は血圧高値と降圧薬数増加と関連することを見だし報告した。一方、高齢者でBMI 25以上の高血圧者では塩分摂取量は変わらないがカリウム摂取量が多いことがわかった。

③治療抵抗性高血圧の疫学研究：

治療抵抗性高血圧に関する知見をまとめ、学会報告および総説執筆を行った。

④高血圧者のカリウム摂取量と血圧コントロール状況：

カリウム摂取を増やすことは減塩とともに高血圧者の生活習慣修正項目の一つである。沖縄県は他府県に比べ野菜摂取量が少ない。外来通院中高血圧者の尿中カリウム排泄量を調べ、カリウム摂取量を評価した。高血圧者のカリウム摂取量は推奨摂取量に比べ低かった。塩分摂取とカリウム摂取には正の相関を認めた。

⑤末梢動脈疾患に関する研究：

人間ドック受診者を対象として、沖縄県における末梢動脈疾患の有病率を明らかにした。さらに、足関節上腕血圧比(ABI)の年齢変化を調べ、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明らかにした。ABIの5年間の縦断的解析を行い、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乗的に脳・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)の有用なマ-

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。さらに、若年者においてABI が将来の高血圧新規発症の予測因子である可能性を論文報告した。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。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行い、腎生検組織における小動脈硬化病変とABI の関連を明らかにし、国際誌に論文報告した。

2) 肥満関連指標と動脈スティフネスの関連に関する疫学研究：

沖縄県における健康・長寿復活には肥満率の改善は喫緊の課題である。Body mass index (BMI)で評価すると、軽度肥満群のほうが生命予後は良いという「肥満パラドックス」の現象が指摘されており、単なる体重過剰だけでなく肥満の質が重要と考えられている。肥満の質を異なる3つの指標(BMI, 腹囲, 内臓脂肪面積)で評価し、血圧および動脈スティフネスに与える影響を明らかにしている。全ての肥満指標は高血圧、高血糖、高脂血症と関連していたが、動脈スティフネスに対しては保護的に作用している可能性を見出し、国内・国際学会で発表した。

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行なっている。

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 に特殊な食習慣を有する地域の疫学研究を開始した。「塩なし文化地域」における血圧や動脈スティフネスなど中心血行動態の加齢変化を明らかにすることを目的として2014年に現地調査(インドネシア・パプア州)を行った。社会のグローバル化に伴い食習慣が変化し、その結果、体重や塩分摂取量が増えてきていることがわかった。しかし、現在でも収縮期血圧の加齢変化がないにもかかわらず、動脈スティフネスが加齢に伴い上昇していることを論文報告した。2017年に再度現地調査を行なった。2014年に実施した食事調査や中心血行動態の評価以外に心臓超音波検査を実施した。左室収縮機能は加齢による変化はやや増加していたが、左室拡張機能は低下し、動脈スティフネスと強い関連を示した。動脈スティフネスと左室拡張障害が関連し、減塩だけでは十分な改善が図れない可能性を国際誌で発表した。本研究の成果をまとめ、国際学会で招待講演を行った。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) 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。

7) baPWV と臓器障害の関連：

脳ドック受診者を対象として、上腕血圧とbaPWVの関連を明らかにすることを目的に解析を進めている。無症候性の脳小血管病は、脳卒中や認知機能低下の予測因子である。正常血圧者においてもbaPWV高値は脳小血管病と関連し、上腕血圧よりもbaPWVが脳小血管病の鋭敏な指標である可能性を明らかにし、国内・国際学会で発表した。一方、左室肥大に関してはbaPWVよ

りも血圧の影響が大きいことを明らかにし、現在解析を進めている。臓器により血圧および動脈スティフネスの及ぼす影響が異なる可能性がある。

8) 動脈スティフネスの治療：高血圧治療薬は機能的動脈スティフネスを改善するため、ほぼ全ての降圧薬がPWVを改善するが、器質的動脈スティフネスの変化を改善させる効果は十分ではない。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が動脈スティフネスや反射波、血管内皮機能を改善させることをメタアナリシスにより明らかにし、論文発表した。

⑦腸内細菌叢と認知機能および血管機能との関連に関する共同研究：

沖縄およびハワイ在住のウチナーンチュおよびその子孫を対象とし、腸内細菌叢、認知機能、血管機能を比較し、その関連を明らかにするための研究を計画し、令和2年度沖縄・ハワイ協力推進事業として採択され、認知機能評価のためのアプリケーションを作成した。宜野湾市の自治会活動参加者を対象として調査を開始した。また、大宜味村の高齢者との比較研究も計画している。本研究は、名城大学、琉球大学、ハワイ大学のコンソーシアム協定に基づく連携および国立病院機構沖縄病院、国立沖縄工業高等専門学校との共同研究である。本研究は、日本学術振興会・科学研究費助成事業による基盤研究C、令和2年度沖縄・ハワイ協力推進事業による研究助成を受けている。

⑧FMDの臨床的有効性についての多施設共同研究B：

高血圧患者における尿中Na排泄量と血圧（家庭と診察室）および血管機能（血流介在性血管拡張反応と脈波伝播速度）の関連を明らかにするための解析を進め、国際学会で発表した。

⑨宜野湾市における健康づくりのためのプロジェクト：

琉球大学、沖縄国際大学、宜野湾市による市民の健康づくりのための介入研究「宜野湾市の小学生およびその保護者を対象とした食育介入プログラム」および「宜

野湾市地域住民を対象とした健康アプリを活用した健康づくり支援」を多施設共同研究として進めている。

⑩慢性腎臓病、高血圧症の高尿酸血症との関連

1) 蛋白尿、腎機能低下の有病率に対する血圧レベルと高尿酸血症の交互作用の検討：

沖縄健康づくり財団の人間ドックデータを用いて血圧レベルの上昇に関連した蛋白尿、腎機能低下の有病率増加に対する高尿酸血症の交互作用について検討し高血圧学会総会にて発表し、論文投稿を予定している。

2) URIC CKD スタディ：

慢性腎臓病ステージ3の患者に対する尿酸降下薬の腎障害進展抑制効果を明らかにする目的でフェブキソスタットとベンズブロマロンの群間並行無作為化前向き介入研究を実施しその結果を高血圧学会総会にて発表した。現在、論文作成中である

3) FREED 研究サブ解析：

フェブキソスタットの心腎予後への影響を検討した全国多施設共同研究である FREED 研究のサブ解析を行っている。現在、解析を進め、論文作成中である。

⑪腎細動脈の臨床的意義に関する臨床、病理学的検討

1) リモデリングと腎内レニン・アンジオテンシン系の関連：

腎細動脈リモデリングに尿中アンジオテンシノゲンに関連することを明らかにして国際誌に報告した。現在、尿中アンジオテンシノゲンに腎細動脈リモデリングが逆に関連していることを明らかにし論文作成中である。

2) 糸球体密度、糸球体腫大に関連する因子の検討：

二次性巣状糸球体硬化症に関連する糸球体サイズの閾値を検討し国際誌に報告した。腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密度に関連する因子について当科の腎生検例を用いて検討を進めている。

3) 加齢に伴う腎小細動脈硬化病変に関連する因子の検討：

加齢に伴う腎細動脈硝子化，リモデリング，小動脈内
膜肥厚病変の合併率，程度を検討し，現在，論文投稿
中である

4) 身体活動量，運動習慣と腎微小循環との関連と腎予
後への影響：

腎生検患者を対象に身体活動量，運動習慣と腎微小循
環との関連と腎予後への影響について病理学的な横断
研究と eGFR への影響を検討する縦断的研究を予定し
ている。本研究は厚生労働科学研究費補助金 基盤研究
C に採択された。

⑫南城市における CKD 重症化予防事業のモデル化：

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予
防事業が南部医師会の協力の下行っている。本事業導
入後，新規透析導入患者数が半減し，透析医療費の大
幅な削減につながっている。R4 年度から厚労省腎疾患
政策研究事業のメンバーとして同事業の取り組みに関
して全国的に紹介し，地域自治体レベルにおける CKD
重症化予防事業のモデル化を目指している。

⑬SGLT2 阻害薬の腎保護効果に関する研究：

ルセオグリフロジンの第Ⅲ相試験の統合解析を行い
SGLT2 阻害薬の降圧や腎保護がどのような患者でより
期待されるのか現在，解析を進めている

⑭維持血液透析患者における倦怠感と筋症状の関連：

維持血液透析患者の倦怠感と筋症状や細胞外水分/細
胞内水分比との関連との関連について検討している。

【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，心臓リハビリテーショ
ン，カテーテル治療，肺高血圧症，不整脈に関連する
研究をすすめている。全国レベルで行われている大規
模臨床試験にも積極的に参加している。また，沖縄県
を対象とした疫学研究や沖縄特有の疾患に関しての遺
伝子解析にも取り組んでいる。当院では，植え込み型
左室補助人工心臓(LVAD)や経カテーテル大動脈弁留置
術(TAVI)，バルーン肺動脈形成術(BPA)，経皮的僧帽

弁接合不全修復術(MitraClip)といった治療を行って
おり，今後もこれらに関連した研究をすすめていく。

< 臨床研究 >

① 虚血性心疾患関連

1) 模擬冠動脈病変(琉大モデル)による冠動脈治療デバ
イスに関する実験的研究

2) 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)

3) 心血管イベントのバイオマーカーとしてのアキレス
腱肥厚の有用性に関する横断研究

4) 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) 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)

2) 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

3) 本邦心大血管リハビリテーションの問題点の抽出と
対策の検討

4) TAVI 後症例におけるリハビリテーション関連因子の
探索的研究

③ 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) 経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた僧帽

弁閉鎖不全に対する治療介入の有効性と安全性に関する多施設レジストリー研究

4) 超音波腎デナベーションシステム (PRDS-001) を用いた高血圧症患者を対象とした臨床試験

5) 日本心血管インターベンション治療学会内登録データを用いた統合的解析

④ 肺高血圧症関連

1) 当院における肺高血圧患者の臨床分類の実際と1年予後に関する後ろ向き観察研究

2) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) を対象としたセキシパグの有効性及び安全性の検証試験 (第三相)

3) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する多施設共同レジストリー研究 (CTEPH AC Registry)

4) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する balloon pulmonary angioplasty (BPA) の有効性と安全性に関するレジストリー研究 (J-BPA レジストリー)

⑤ 不整脈関連:

心房細動患者の至適降圧レベルを検討する無作為化比較試験 (CRAFT)

< 疫学研究 >

① 沖縄県宮古地域における循環器疾患発症調査

② 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 >

① 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

② 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:

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 脳卒中地域連携および発症登録事業への関わり:

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。データ解析は連携パス開始時は伊佐が担当し、2014年度から崎間が引継ぎ継続しており、2019年からは國場が加わった。2011年度分、2014年度分は県医学会誌へ投稿し掲載されている。おきなわ脳卒中地域連携委員会は沖縄県の脳卒中の現状を明らかにしその予防に役立てる事を目的に、2018年度から連携パスのデータ解析に加えて県内 DPC 病院のデータを全施設より承諾を得て活用している。その結果から沖縄県では脳出血が全国に比べて多く、男性の50代から60代の働き盛り世代で特に目立っていることが明らかになった。脳出血の大きな原因である高血圧対策は今後重要である。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。

2018年12月に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が成立し、同法に基づき循環器病対策推進基本計画が2020年10月に閣議決定された。沖縄県における循環器病に関する状況を踏まえた循環器病対策を総

合的に推進するために、令和4年3月に沖縄県循環器病対策推進計画を策定したが、脳卒中対策部会に崎間が所属し策定に関わっている。

② 宮古島研究（沖縄県宮古地区における脳卒中罹患率経年変化の要因研究）：

沖縄県宮古地区で発症した脳卒中は全例に近い症例数が中核病院に搬送されるため悉皆性のある調査に適しており、これまで第1回（1988～1991年）、第2回（2002年～2005年）の2度の調査で宮古島地区の初回脳卒中の罹患率の経年的変化を明らかにしてきた。現在、國場が第3期調査として2012年～2015年の期間にかけての発症登録を行い初回脳卒中罹患率の経年変化を評価中である。

③頸動脈超音波検査および大動脈脈波速度：

脳卒中患者を対象に脳血管障害と頸動脈雑音、頸動脈狭窄、大動脈脈波速度との相関について研究を引き続き進めている。崎間は左椎骨動脈波形が左鎖骨下動脈狭窄度と関連することを見出し、その関連性を分類化し論文としてまとめ、報告した。また、超音波検査技法としてmicro convex probeを用いた経口腔頸部血管超音波検査法について報告した。

④認知症：

高齢化社会における社会的問題点のひとつに認知症老人の増加が挙げられる。認知症の早期発見、治療および対策が求められている。琉球大学病院は沖縄県における基幹型の認知症疾患医療センターに指定されており、診断や治療に関して当科も協力態勢を取っている。代表的な認知症の病型であるアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、血管性認知症、前頭側頭葉変性症に関する診断のため、頭部MRIによるvolumetry法（VSRAD）や脳血流シンチグラム（ECD-SPECT）による画像診断、血液・髄液バイオマーカー測定などを行うほか、脳小血管病・白質脳症や家族性認知症などに関しては鹿児島大学脳神経内科へ遺伝子解析を依頼し評価を行っている。

⑤HTLV-1関連脊髄症：

沖縄・九州地方に多いHTLV-1関連脊髄症に関しては、その希少性から診断・治療方針が確立されていなかったが、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た。2019年に発行されたHTLV-1関連脊髄症（HAM）診療ガイドラインの作成委員として崎間、石原が加わり、その後も厚労科研の事業である「HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂」の研究班の一員として研究に携わっている。

⑥脳脊髄液漏出症：

当科で診断を行った脳脊髄液漏出症の症例に関して、検査結果やその後の治療反応性についての情報の蓄積を元に、有効な診断方法の検討を行っている。2022年に日本脳脊髄液漏出症学会が発足し、診断基準の一部変更が行われたため、最新の情報を元に診療を行い、適切な診断・治療に関しての検討を進める。

⑦ボツリヌス治療：

ボツリヌス治療が眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸に加え、上下肢痙縮に対する保険適用が拡大された。ボツリヌス治療の対象となる痙縮の原因疾患は脳卒中後遺症が多いが、神経変性疾患でも痙縮に対するボツリヌス治療が有効となる場合があり、今後もボツリヌス治療を継続して行い臨床的評価を進めていく。

⑧宜野湾市高齢者研究：

2007年と2011年の先行研究の参加者を含めて、対象を80歳以上の地域（宜野湾市）在住高齢者として、継続的に調査を行い、認知機能維持にどのような因子が関与するか検討している。

身体計測（身長、体重、血圧、血管内皮機能）、歩行テスト、既往歴と現病歴、ADL、IADL、生活習慣（趣味、身体的活動、喫煙、飲酒、睡眠）、認知機能評価：Mini-Mental State Examination（MMSE）、MOCA日本語版、老年期うつ病評価尺度（GDS）、栄養摂取量調査（BDH-

Q), 血液検査 (血算, 血糖, HbA1c, 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) などの評価し, 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。

⑨心拍変動解析によるパーキンソン病患者の自律神経障害の評価:

パーキンソン病は振戦, 固縮, 無動などの運動障害を特徴とする神経変性疾患である。運動症状のほかに自律神経障害や精神症状, 嗅覚症状などの非運動症状が知られており, 運動障害の発症前に非運動症状が出現することが明らかになっている。これまで自律神経障害の評価として MIBG 心筋シンチグラフィや CVRR が行われているが, 高額で検査施設に限りがあることや交感神経と副交感神経の両方の評価は困難であるなど問題点がある。心拍変動解析は心拍の変動を記録し, その周波数成分をスペクトル解析することで交感神経, 副交感神経を同時に評価でき, かつ比較的簡便な検査である。そこで心拍変動解析がパーキンソン病の自律神経障害評価として有用であるかを検討している。

2. 実験的研究

生化学, 病理学, 細胞生物学, 分子生物学など複数の手法を使い, 多方面から, 高血圧, 心臓疾患, 腎臓疾患の病態とその関連因子の研究を行っている。実験結果が臨床に結びつくような方向性で実験を行っている。

1) 中枢性循環調節に関する研究:

Ang II 持続投与高血圧ラットを作成し, 骨髄由来細胞の脳室内自家移植は Ang II 持続投与による交感神経活動の亢進をおさえ血圧上昇を抑制することを見出し, 論文発表した。骨髄由来細胞の脳室内投与では脳内レニン-アンジオテンシン系と脳内炎症の調節作用がその

機序として推測された。DOCA 食塩高血圧ラットにおいても骨髄由来細胞の脳室内自家移植が交感神経活動の亢進を抑え, さらに心筋の線維化を抑制することを見だし, 論文投稿予定である。また, 肥満高血圧ラットの脳室内マクロファージが脳内への炎症の増幅波及に重要な役割を担っているという仮説で実験を進めている。

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。

2) 肺高血圧モデル動物における細胞治療:

琉球大学第一内科との共同研究である。モノクローリン誘導肺障害ラットへの自家骨髄由来細胞の経気道移植は血管壁肥厚と炎症細胞浸潤を抑制することを見出した, その機序に骨髄由来細胞移植に伴うマクロファージの M2 転化が関与する可能性を確認した。論文発表を行った。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI22001:			
BD22001:	座間味 亮, 深川 雅史, 安田 隆: 水・電解質・酸塩基平衡 クイックリファレンス. メディカル・サイエンス・インターナショナル: 14 章~19 章 173-260, 2022.	(B)	
BD22005:	古波蔵 健太郎: 腎疾患 高尿酸血症に伴う腎障害. 今日の治療方針 私はこう治療している. 医学書院: 609-610, 2022.	(B)	
原著			
OI22001:	Akimaru K, Iwabuchi M, Ishida A, Uehara H, Higa N, Kakazu K, Wake M, Maeda T, Maeda T, Arima H, Ohya Y, the CHIMU study group. Comparative Evaluation of Standard Maintenance-Dose Clopidogrel versus Low-Dose Prasugrel in Patients with Stable Coronary Artery Disease after Percutaneous Coronary Intervention. <i>Int J Cardiol.</i> 2022;356:30-35. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.02.02		○
OI22002:	Oshiro N, Kohagura K, Kanamitsu T, Zamami R, Miyagi T, Nakamura K, Ohya Y. Age-related Changes in Renal Arterio-Arteriosclerosis in Kidney Disease: Renal Biopsy-based Study. <i>Kidney Int Rep.</i> 2022 Jun 10;7(9):2101-2104. doi:10.1016/j.ekir.2022.05.036. eCollection 2022 Sep.		
OI22003:	Miyagi T, Yamazato M, Nakamura T, Tokashiki T, Namihira Y, Kokuba K, Ishihara S, Sakima H, Ohya Y, 2022, Power spectral analysis of heart rate variability is useful as a screening tool for detecting sympathetic and parasympathetic nervous dysfunctions in Parkinson's disease, <i>BMC Neurol</i> , Sep 10;22(1):339.		
OI22004:	Kanemitsu T, Kohagura K, Zamami R, Nakamura T, Oshiro N, Miyagi T, Nakamura K, Ohya Y: Association of unrinary angiotensinogen with renal arteriolar remodeling in chronic kidney disease. <i>J Hypertens</i> 1;40(4): 650-657, 2022 Apr. DOI 10.1097/HJH.0000000000003031.	(A)	○
OD22001:	新崎 義人, 稲福 斉, 前田 達也, 嶺井 陽, 平田 晃己, 池宮 秀一郎, 玉城 雄也, 石原 綾乃, 永田 春乃, 植田 真一郎, 大屋 祐輔, 古川 浩二郎: Left Ventricular Assist Device(LVAD)装着患者における術後歩行自立日数に関する臨床的特徴. <i>心臓</i> (0586-4488)54 卷 11 号 Page1250-1261		

症例報告

- CI22001: Katsuren E, Kohagura K, Kinjyo T, Zamami R, Nakamura T, Oshiro N, Sunagawa Y, Omine K, Kudo Y, Shinzato Y, Osaki T, Souri M, Ichinose A, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y: Acquired factor V inhibitor with erythema and eosinophilia in a patient with end-stage renal disease. CEN Case Rep: Online ahead of print, 1-7, 2022 Aug 9. DOI 10.1007/s13730-022-00725-y. (A) ○

総説

- RI22001: Kohagura K: The public impact of hypertension and diabetes: a powerful tag for the development of chronic kidney disease. Hypertens Res: Online ahead of print, 2022 Dec 6. DOI 10.1038/s41440-022-01114-9. (A) ○
- RD22001: 井関 邦敏, 比嘉 啓, 古波蔵 健太郎: 沖縄県における透析療法 50 年史 (1971~2020 年) -沖縄透析研究 50 (Okinawa Dialysis Study: OKIDS50) . 透析会誌 55 (11) :627-633, 2022. (B) ○
- RD22002: 座間味 亮, 古波蔵 健太郎: 【ライフステージと CKD】 高血圧と CKD 腎硬化症における残存ネフロンの過剰濾過. 腎臓内科 16 号 5 号 : 562-569, 2022. (B) ×
- RD22003: (B) ×
- RD22004: 大城 菜々子, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病では若年期から腎小細胞脈硬化がみられる. 血管 45 卷 1 号 : 48, 2022. (B) ×

国際学会発表

- PI22001: Ikemiyagi H : Comparison of the device backup support and delivery performance of the conventional guide extension catheters. AICT-AsiaPCR 2022
- PI22002: Miyagi A: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the best of all, but more to learn. ESC Congress 2022
- PI22003: Miyagi A: Long-term survival of patients with pulmonary arterial hypertension in a Japanese referral center. pulmonary vascular research institute
- PI22004: Oshiro N, Kohagura K, Kanamitsu T, Zamami R, Ohya Y: Renal artery remodeling and renal renin angiotensin system in chronic kidney disease. The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension: 271, 2022 Oct. Kyoto, Japan
- PI22005: Miyagi T, Ishida A, Ohya Y. Higher arterial stiffness is associated with silent cerebral small vessel disease irrespective of blood pressure. The 29th Scientific meeting of the international society of hypertension (ISH2022). Kyoto, 2022, 10. 14

- PI22006: Zamami R, Kohagura K, Ohya Y: The Association between glomerular diameter and secondary focal segmental glomerulosclerosis in chronic kidney disease. The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension: 271,2022 Oct. Kyoto, Japan
- PI22007: Kohagura K: Urate Lowering Drugs for CKD Patients With Asymptomatic Hyperuricemia and Hypertension. A Randomized Trial: ASN Kidney Week 2022 Nov. Orland, USA
- PI22008: Zamami R, Kohagura K: Factors Associated With Excessive Glomerular Hypertrophy in Patients With CKD. Renal Biopsy-Based Study: ASN Kidney Week 2022 Nov. Orland, USA

国内学会発表

- PD22001: 奥村ひかり, 谷川健祐, 宮城 朋, 波平幸裕, 國場和仁, 石原 聡, 崎間洋邦, 大屋祐輔, 斎藤良彦, 西野一三: 成人で発症した中心核ミオパチーの1例. 第238回日本神経学会九州地方会
- PD22002: 大城 菜々子, 蓮地 由起子, 古波蔵 健太郎, 井関 邦敏, 大屋 祐輔: 維持透析患者における SLE 患者の生命予後と性差. 第67回日本透析医学会学術集会・総会
- PD22003: 大城 菜々子, 座間味 亮, 古波蔵 健太郎, 宮城 剛志, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病における腎細動脈硝子化とリモデリングの加齢性変化の違い. 第65回日本腎臓学会総会 64巻3号: 316, 2022.
- PD22004: 宮城 朋, 石田 明夫, 波平 幸裕, 金城 よしの, 國場 和仁, 石原 聡, 崎間洋邦, 大屋 祐輔: 上腕-足首間脈波伝播速度高値は血圧にかかわらず脳小血管病と関連する. 第63回日本神経学会学術集会
- PD22005: 座間味亮, 大城菜々子, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: Common pathway としての糸球体高血圧・肥大における輸入細動脈症の重要性. 第65回日本腎臓学会 64巻3号: 215, 2022.
- PD22006: 永田 春乃: U40 心不全ネットワーク企画 徹底討論 心不全治療薬” Conventional sequencing”or”Proposed new sequencing”~どの薬を, どのタイミングで使えば良いのか~. 第86回日本循環器学会 学術集会
- PD22007: 大城菜々子, 古波蔵健太郎, 大嶺久美子, 平良浩菜, 座間味亮, 金城孝典, 山里正演, 大屋祐輔: Remdesivir 早期投与が奏功した COVID-19 クラスターの透析患者7症例. 第67回日本透析医学会学術集会・総会
- PD22008: 大城菜々子, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 慢性腎臓病では若年期から腎小細動脈硬化がみられる. 第51回日本心臓血管作動物質学会
- PD22009: 大城菜々子, 蓮池由起子, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 維持透析患者における SLE 患者の生命予後と性差. 第54回九州人工透析研究会

- PD22010: 國場 和仁, 奥村 耕一郎, 崎間 洋邦, 谷川 健祐, 金城 よしの, 大屋 祐輔: 沖縄県宮古地区における脳卒中発症率および背景因子の経年変化. 第 47 回日本脳卒中学会学術集会
- PD22011: 谷川 健祐, 國場 和仁, 崎間 洋邦, 當銘 大吾郎, 妹尾 洋, 金城 よしの, 波平 幸裕, 石原 聡, 大屋 祐輔: 塞栓源不明脳塞栓症(ESUS)と診断された担癌患者と非担癌患者における頭部 MRI 画像所見の比較検討. 第 47 回日本脳卒中学会学術集会
- PD22012: 谷川 健祐, 國場 和仁, 玉城 浩平, 神崎 佑佳, 當銘 大吾郎, 妹尾 洋, 金城 よしの, 波平 幸裕, 石原 聡, 崎間 洋邦, 大屋 祐輔: 穿通枝領域と脳出血を繰り返した若年男性の一例. 第 235 回日本神経学会九州地方会
- PD22013: 福山芽祝, 國場和仁, 奥村ひかり, 饒波涼子, 金城史彦, 宮城朋, 波平幸裕, 石原聡, 崎間洋邦, 大屋祐輔: 放射線照射による血管障害の関与が考えられた脳梁膨大部脳梗塞の一例. 第 236 回日本神経学会九州地方会
- PD22014: 饒波涼子, 金城史彦, 奥村ひかり, 福山芽祝, 宮城 朋, 波平幸裕, 國場和仁, 石原 聡, 崎間洋邦, 大屋祐輔: 心房細動に対する抗凝固療法下に Calcified cerebral emboli (CCE) を発症した一例. 第 237 回日本神経学会九州地方会
- PD22015: 津嘉山真由, 奥村ひかり, 饒波涼子, 福山芽祝, 金城史彦, 宮城 朋, 波平幸裕, 國場和仁, 石原 聡, 崎間洋邦, 大屋祐輔: 感覚障害主体で診断が難しかった視神経脊髄炎スペクトラム障害 NMOSD の一例. 第 133 回沖縄県医師会医学会総会
- PD22016: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 岩田 剛, 豊見山直樹, 銘苺 晋, 高良英一, 大屋祐輔: おきなわ脳卒中地域連携委員会 令和 1 年度 DPC 分析結果. 第 133 回沖縄県医師会医学会総会
- PD22017: 古波蔵 大, 平良 浩菜, 座間味 亮, 金城 興次郎, 井関 邦敏, 古波蔵 健太郎: 当院血液透析患者における疲労感と細胞外水分/細胞内水比との関連. 第 67 日本透析医学会総会 55 巻: 615, 2022.
- PD22018: 井関 邦敏, 古波蔵 健太郎, 比嘉 啓: 沖縄県の慢性透析患者における人生貧血治療薬の効果検証調査 断面調査. 第 67 回日本透析医学会総会 55 巻: 521, 2022.
- PD22019: 大城 菜々子, 蓮池 由起子, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔, 井関 邦敏: 維持透析患者における S L E 患者の生命予後と性差. 第 67 回日本透析医学会総会 55 巻: 381, 2022.
- PD22020: 平良 浩菜, 座間味 亮, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 高尿酸血症合併慢性腎臓病患者における血圧と糸球体径/糸球体密度比の関連. 第 65 回日本腎臓学会 64 巻 3 号: 301, 2022.

- PD22021: 新里 勇樹, 大濱 千夏, 工藤 祐樹, 勝連 英亮, 中村 卓人, 座間味 亮, 山里 正演, 石田 明夫, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 肝性脳症に対し部分的脾動脈塞栓で症状改善しえた透析患者の一例. 第 54 回 九州人工透析研究会総会 34, 2022.
- PD22022: 古波蔵 健太郎: 「塩～高血圧～心腎関連について」腎細動脈症からみた心腎関連の病態. 第 52 回 日本腎臓学会西部学術大会 26, 2022.
- PD22023: 工藤 祐樹, 阿波連 大悟, 勝連 英亮, 大城 菜々子, 金城 孝典, 山里 正演, 古波蔵 健太郎, 石田 明夫, 大屋 祐輔: 糸球体疾患/ネフローゼ膜性腎症と抗糸球体基底膜抗体腎炎の合併症. 第 52 回 日本腎臓学会西部学術大会 74, 2022.
- PD22024: 池村 正輝, 大濱 千夏, 工藤 祐樹, 新里 勇樹, 金城 孝典, 山里 正演, 古波蔵 健太郎, 石田 明夫, 大屋 祐輔: COVID-19① COVID-19 ワクチン接種後に肉眼的血尿が見られ腎生検の結果 IgA 腎症と診断された一例. 第 52 回 日本腎臓学会西部学術大会 93, 2022.
- PD22025: 名嘉 太郎: コロナ禍の心リハを振り返る!～第 7 波がきても打ち勝つためできることは何か?～. 第 28 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会
- PD22026: 名嘉 太郎: 神経学的神経所見の取り方～術後合併症や高齢者の合併症を見逃すな～. 第 28 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会
- PD22027: 大屋 祐輔: 沖縄の長寿崩壊から復興へ: 琉球大学で 20 年間の歩み. 第 28 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会
- PD22028: 池宮城 秀一: LMT 分岐部病変に対する Stent-less PCI. ARIA2022

その他の刊行物

- MD22001: 波平 幸裕, 大屋 祐輔: 【頭痛診療の Up to Date】二次性頭痛の診療 高血圧. 臨牀と研究(0021-4965)99 巻 7 号 Page867-870
- MD22002: 又吉 哲太郎, 大屋 祐輔: 【最新臨床脳卒中学(第 2 版)上-最新の診断と治療-】危険因子 高血圧 高血圧治療ガイドライン 2019. 日本臨床(0047-1852)80 巻増刊 1 最新臨床脳卒中学(上) Page216-220
- MD22003: 石原綾乃: 【心不全栄養バイブル】第 6 章 心不全と合併疾患における栄養管理のポイント 1 高血圧合併心不全の栄養管理 page180-186 中外医学社 発行 2022 年 7 月 15 日 1 版 1 刷
- MD22004: 石原綾乃, 大屋祐輔: 【包括的心臓リハビリテーション】第 1 章 心臓リハビリテーション総論 C. 心臓リハビリテーションにおける重要な概念 4. 虚血性心疾患の一次予防と二次予防 page19-23. 南江堂 発行 2022 年 6 月 25 日
- MD22005: 座間味亮: AKI に有用な尿・採血検査所見. レジデントノート (ISSN 1344-6746) 24 巻 12 号 Page2049-2054

- MD22006: 崎間洋邦：【最新臨床脳卒中学(第2版)下-最新の診断と治療-】その他の脳血管障害と類縁疾患 高血圧性脳症, 日本臨牀 80 卷増刊 2 最新臨床脳卒中学(下), Page435 - 439
- MD22007: 崎間洋邦, 大屋祐輔：頸動脈狭窄症. 循環器疾患最新の治療 2022 - 2023, Page357-359.

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，大野慎一郎，高槻光寿）非代償性肝硬変や劇症肝不全などの不可逆性肝疾患に対し，肝移植は有効な治療であるが，1年生存率は85%程度であり，改善の余地がある。また，長期経過症例における免疫抑制療法についても確立されたものはなく，腎機能障害や発癌などが問題となっている。沖縄においても相当数の肝移植適応患者がいるが，現在まで他県に手術を依頼する状況が続いている。「沖縄で完結」を目標に琉球大学でも生体肝移植を導入するとともに，短期および長期成績改善のため，拒絶反応の制御・感染症予防・免疫寛容の導入などについての研究を進めていく。

2. 膵癌の治療成績向上のための研究（上里安範，大野慎一郎，高槻光寿）癌に対する治療成績が全体的に向上している現代においても，膵癌は根治切除後の5年生存率20%程度と極めて予後不良な疾患である。成績改善のためには，早期発見と化学放射線療法を組み合わせた集学的治療が必要であるが，手術適応についても再考すべきであろう。膵癌の予後規定因子を過去の画像診断や切除症例の病理所見から解析し，最善の治療法と手術適応を明らかにする。

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，大野慎一郎，高槻光寿）大腸癌は肺癌とともに近年増加傾向にあり，それに伴って転移性肝癌症例も増えている。「大腸癌治療ガイドライン2019年度版」において，大腸癌肝転移の治療の第一選択は肝切除とされているが，転移巣の数や大きさにより化学療法の併用が必要な症例も多い。しかしその適応と具体的な併用法についてのエビデンスはないため，最善の治療法についてのプロトコルを確立する。

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，大野慎一郎，高槻光寿）消化器外科領域において腹腔鏡やロボットを用いた低侵襲手術の発展はめざましいが，肝胆膵領域では消化管領域ほど確立されていないのが現状である。右葉切除や左葉切除などのいわゆる大肝切除も保険収載されたが，その効果や有用性についてはまだ明らかでない。進行癌に対する低侵襲手術はその後の補助療法導入のためにも有用である可能性があるがこれも十分なエビデンスがなく，肝胆膵領域癌の進行度に応じた低侵襲手術の適応を明らかにする。

5. 膵癌における hCG β および Integrin $\alpha v \beta 8$ 高発現の意義（上里安範，大野慎一郎，高槻光寿）膵癌は予後不良の疾患であり新たな治療薬が求められている。そのためには膵癌の発生や伸展の機序を解明する必要がある。膵癌の伸展には TGF β シグナルが重要な役割を担っていることがわかっており，今回我々が注目したのは TGF β と構造的類似性をもつ hCG β と，TGF β 受容体の上流に位置する Integrin $\alpha v \beta 8$ という分子である。過去に手術を施行した症例の病理標本をこれらの抗体を用いて免疫染色し，その発現量と臨床学的因子との関連を調べる。

6. 生体肝移植周術期の腸内フローラ解析と肝再生メカニズムの新規解明（上里安範，川俣太，大野慎一郎，高槻光寿）ヒトの腸管には多種多様な腸内細菌が生息し，生体の恒常性維持に重要な役割を担っている。特に近年，次世代シーケンサーを用いた遺伝子レベルの網羅的解析が行われるようになり，様々な疾患患者の腸内細菌叢の解析が行われ，疾患と腸内細菌叢の関連の解明が進められている。近年，この dysbiosis（腸内細菌叢の菌種構成の変化や菌種数・菌種の異常）により生じた蛋白質や細菌・ウイルスなどの異物が消化管粘膜上皮から血流に入り，門脈を経由して肝臓にたどり着くことで，肝疾患の増悪（肝不全，肝硬変）を引き起こすという Liver-gut axis という概念が提唱されている。特に末期肝不全，肝硬変に対する唯一の治療法である肝移植手術においても，肝移植患者におい

ては、術前からいわゆる免疫不全状態であり、術後はさらに侵襲の大きい手術と免疫抑制療法により多剤耐性菌に感染し、術後の合併症や死亡率が増加する。また、感染症と並行して問題となるのが急性拒絶反応であり、これらの病態の解明には、生体肝移植周術期の腸内フローラ解析と肝再生メカニズムの解明が非常に重要である可能性がある。従って、「生体肝移植のレシピエント患者の周術期の腸内フローラがどのように生体肝移植後の周術期合併症、急性拒絶反応に関与しているのか？またどのような肝再生メカニズムが引き起こされるのか」が本研究の研究課題である。腸内細菌叢の変化と肝移植患者の臨床経過を詳細に検討することで、移植成績を向上させるための新たな介入戦略を構築できる可能性がある。具体的には Microbiome の変化を観察するため、各時期（定期的及び急性拒絶時）に患者から取れた便からゲノム DNA を抽出する。16S rRNA 遺伝子の hypervariable regions (V3-4) を PCR 増幅し、Multiplexed amplicon pyrosequencing を行い、それらを GLSEARCH ソフトウェアにて解析する。また、経時的な腸内細菌叢の構成の変化を分析し、シャノン・ウィーナーの多様性指数 (SDI: Shannon Diversity Index) を算出する。さらに、急性拒絶群と非拒絶群において、腸内細菌叢の構成と SDI を比較検討し、生体肝移植のレシピエント患者の周術期の腸内フローラがどのように生体肝移植後の肝再生メカニズムや急性拒絶反応に関与しているかを明らかにする。

7. 直腸癌局所再発の診断と集学的治療と機能温存手術 (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部(中心部)再発, 側方再発, 前方再発, 後方再発に分類する事が出来る。中心部再発, 前方再発, および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した場合は根治を目指した再切除術は困難であるが, 後方再発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治癒切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方

切除術に仙骨合併切除を行うことで再発・高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また, 前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが, 泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応であった症例の合併切除を最小限にし, 特に膀胱機能を温存する方法について検討している。また, 根治不能直腸癌局所再発例を詳細に検討し放射線化学療法, 重粒子線治療を含めた集学的治療の可能性を検討している。

8. 肛門管癌の病態解明と Staging に関する研究 (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

肛門管は発生学的には内胚葉と外胚葉組織の接合部であり多彩な組織を有している。その部位から発生する癌も多彩であるのに対し, 本邦の大腸癌取扱い規約(規約)は腺癌を中心に分類されているので肛門管癌の特殊性のために規約に合致しない事項があるのが現状である。一方, UICC, AJCC の TNM 分類では肛門管癌は, 大腸癌とは別に分類されている。また, 欧米での肛門管癌の多くは扁平上皮癌であるのに対し, 本邦における肛門管癌のアンケート調査では多くが腺癌であり, 扁平上皮癌は 14.7% と低率であった。さらに, 肛門管腺癌に対する主な治療は手術療法であるが, 肛門管扁平上皮癌に対しては放射線化学療法が主体となってきている。そのため, 現在の規約では, 肛門管癌の取扱いにはそぐわない可能性が考えられ, UICC, AJCC の TNM 分類の妥当性, 適切な Staging の提案は重要な課題である。今回の研究では, 本邦における肛門管癌の病態解明とともに, 肛門管扁平上皮癌の実臨床に沿った Staging を行い, その治療方針の提案を行うことを目的としている。現在, この臨床試験に参加中である。

9. バイオチップを用いた大腸癌超早期診断法の確立 (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

本研究は銀ナノ錯体 (nanoscale hexagonal columns) を搭載したバイオチップを使用した患者血清を用いた大腸癌の早期診断法の確立が目的である。①大腸癌においてバイオチップを用いて患者血清の大腸癌の早期

迅速診断が可能である。②大腸癌においてバイオチップの結果と大腸癌の病期分類および臨床病理学的因子が相関する。これらを検証すべく、大腸癌において、原発巣切除前の末梢血血清にてバイオチップ検査法を確立する。本研究で使用するバイオチップでは少量サンプルで迅速かつ網羅的な血清スペクトラム解析を行うことが可能であり、大腸癌臨床病理学的因子、治療効果などとの相関性が実証できれば、今後の大腸癌治療において低侵襲かつ迅速に治療方針を決定できる非常に有効なツールとなり得る。本研究は科学研究費補助金(基盤 C)を用いて実施中である。

10. 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, 宮城良浩, 高槻光寿)

大腸癌治療ガイドラインでは一次療法に FOLFOXIRI+bevacizumab 療法が掲載されている。しかし、本治療法を行った後の二次療法については明確な答えはない。

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 FOLFIRI 療法 I への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える。

11. 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, 宮城良浩, 高槻光寿)

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。

12. 「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, 宮城良浩, 高槻光寿)

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 解析などを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。

13. BRAF 変異型大腸癌に対する BRAF 阻害薬併用療法のバイオマーカー探索を含めた観察研究 (BEETS 試験) : (JACCRO CC-18) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

本研究では、登切除不能進行再発大腸癌で BRAF 変異を認める症例を対象に、本邦で行われる実地医療の BRAF 阻害薬併用療法の有効性・安全性を前向きに観察する。定期的な画像評価により、腫瘍増大をどれくらいコントロールできるかを解析する。また、3 剤併用療法、2 剤併用療法の臨床データを比較検討し、それ

ぞれの治療の有用性に関連する因子を同定する。治療の前後で血液を採取し、次世代シーケンサー等を用いた ctDNA、RNA 解析を行うことにより、BRAF 阻害薬併用療法の効果予測因子ならびに耐性機構を探索する。本研究の意義は、本邦で行われる BRAF 阻害薬併用療法のリアルワールドデータが蓄積され、日常臨床に即した様々なデータ解析が可能となる。また、3 剤併用療法が最適な患者の評価が行われ、ならびに効果を予測できるバイオマーカーが同定されれば、効果が期待できる BRAF 変異型大腸癌患者への的確な薬剤の投与へ繋がり、わが国以外でも 3 剤併用療法の臨床的意義が見直されるきっかけになる。そのような患者群またはバイオマーカーのデータは、切除不能進行再発 BRAF 変異型大腸癌の 1 次治療の開発に有用な知見となることは明らかである。BRAF 阻害薬併用療法の耐性機構が解明されれば、BRAF 変異型大腸癌に対する創薬に繋がるであろう。

14. 直腸癌術後骨盤内再発に対する術前治療および術式に関する後ろ向き研究 (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

直腸癌術後骨盤内再発症例における術前治療の必要性および有用性の評価と適切な切除範囲に関する検討を行う。直腸癌術後再発には局所再発が最も多く、再発巣の完全切除により長期予後が期待される。一方で局所再発に対する手術は侵襲度が高く、術後合併症発生率も高く、術後の QOL も損なわれることが多く、手術適応は慎重に判断する必要がある。また、手術適応と判断された場合でも根治性をあげるため、術前治療の必要性や切除範囲についての検討が必要であるが、いまだ標準化された方法がない。今回の研究では当施設における直腸癌術後に発生した骨盤内再発症例について後ろ向き研究として、臨床病理学的因子と治療成績の解析を行い、最適な治療法を検討していくことを目的としている。再発時の評価は術前治療の必要性や切除範囲の決定に不可欠であり、術後病理所見や予後と比較することで最適な治療法が確立できれば今後の直腸癌術後再発症例における治療として意義のある研究となる。

15. 経肛門的内視鏡下直腸切除術 (TaTME: Trans anal total mesorectal excision) の Feasibility および Safety に関する前向き研究 (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

TaTME は直腸癌に対して会陰から直腸間膜剥離 (TME: Total Mesorectal Excision) をおこなう手術手技である。TaTME は従来の腹腔鏡アプローチと比較し、TME の剥離面における腫瘍陽性率 (CRM: circumferential radial margin) が有意に優れていると報告されている。完全 TME および CRM は直腸癌の局所再発に深く関与する因子であり、最近では腫瘍肛門側の TME 剥離は TaTME が優れていると報告されている。ほかにも従来法と比較し、周術期合併症が有意に少ない、術後在院日数が少ない、開腹移行率が低い、術後排尿機能が良好などの報告がみられる。TaTME は特に男性狭骨盤症例や巨大腫瘍症例では有用性と報告されている。一方で従来法では認められなかった合併症で尿道損傷が報告されており、尿道近傍の剥離を要する括約筋間直腸切除 (ISR) 及び直腸切断 (APR) 症例では TaTME をおこなう際には十分な注意を要する。現在、欧州において従来の腹腔鏡アプローチ法と TaTME のランダム化比較試験が行われている (COLOR III 試験)。世界的にも術中および術後合併症が多く報告されており、近年では International TaTME Educational Collaborative Group で TaTME におけるトレーニングカリキュラムのコンセンサス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。

16. 腹腔鏡下直腸癌術後性機能障害に関する多施設前向き観察研究 The Comprehensive Multi Center Survey on Sexual Dysfunction following Conventional Laparoscopic and Modern Minimally Invasive Approaches for Rectal Cancer (the LANDMARC Study) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

男性の性機能障害 (Sexual Dysfunction: SD) は、勃

起や射精の障害により性的行為を満足に達成出来ない状態と定義され、肉体的、精神的、社会的な影響を及ぼすことにより生活の質の低下につながる。直腸癌術後のSD(術後SD)は、術中の骨盤内自律神経損傷に起因し、その割合は25-75%と比較的頻度が高いとされる。一方、術後SDには術前からSD(術前SD)を有している症例が含まれるため、合併症として発生したSD(合併症SD)と術後SDとは明確に区別すべきものであるが、合併症SDの頻度を明らかにしている報告は少ない。昨今、直腸癌に対する腹腔鏡下手術は、従来型腹腔鏡下直腸間膜切除術(Laparoscopic total mesorectal excision: Lap-TME)のみならず、ロボット支援下直腸間膜切除術(Robotic total mesorectal excision: Ro-TME)、経肛門的腹腔鏡下直腸間膜切除術(Transanal laparoscopic total mesorectal excision: taTME)など、多様化が進み、それぞれのアプローチにおいて安全性や長期成績に関するエビデンスが構築されつつある。今後、これらの腹腔鏡下手術が拡大される中で、安全性や長期成績と同様に、機能温存率も向上させる事が重要である。縫合不全や局所再発については、近年の大規模試験でその発生率が概ね近似しており、これらをランドマークとして、各施設の成績評価が可能である。一方、腹腔鏡下直腸癌術後の合併症SD割合に関しては、エビデンスが乏しい。本研究は、本邦における腹腔鏡下手術の熟練施設から成る腹腔鏡下大腸切除研究会で、合併症SD発生割合を示し、ランドマークデータを形成することを主な目的とする。また、現時点で存在する3つの腹腔鏡下アプローチ(Lap-TME、Ro-TME、taTME)において、合併症SD発生割合に差があるかを同時に検討する。

17. 根治的外科治療可能な結腸・直腸癌を対象としたレジストリ研究 GALAXY trial (Genetic Alterations and clinical record in radically resected colorectal cancer revealed by Liquid biopsy And whole eXome analysis) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

根治的外科治療を予定している結腸・直腸癌患者を対象に、腫瘍検体を用いた全エクソーム解析(Whole-

exome sequencing: WES)を実施し、腫瘍組織及び血液検体で検出される遺伝子変化と臨床経過との関連についてレジストリを構築する。バイオマーカーに基づく治療開発は、今後根治的外科治療が行われる結腸・直腸癌に対する周術期治療(薬物療法)に展開する。しかしながら、希少フラクションを対象とした治療開発は、切除不能例と同様に、極めて少ない患者を対象としたものとなり、ランダム化比較試験による有効性の検証が不可能であることが想定される。その際に、本研究において、全エクソーム解析(Whole-exome sequencing: WES)を実施し、かつ、希少な遺伝子異常をもつ患者の自然歴を追跡し、経過を明らかにしておくことは、将来、治療開発試験が実施された際の対照群として活用することができ、患者の利益に繋がる事が期待される。

18. 血液循環腫瘍DNA陰性の高リスクStage II及び低リスクStage III結腸癌治療切除例に対する術後補助化学療法としてのCAPOX療法と手術単独を比較するランダム化第III相比較試験 VEGA trial (Vanished ctDNA Evaluation for MRD-Guided Adjuvant chemotherapy for colon cancer) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

術後ctDNA陰性の高リスクStage II及び低リスクStage III結腸癌(直腸S状部癌含む)治療切除症例を対象に、術後補助化学療法としてのCAPOX療法の3か月間投与方法(対照群:S群)に対する手術単独(試験群:T群)の登録3か月時点のctDNA陰性率及び無病生存期間における非劣性を前向き国際プロジェクトCIRCULATE-IDEA collaboration*にて統合解析する予定である。本研究の目的はCIRCULATE-IDEA collaborationに参加し、日本からの(又はアジアからの)データを提供することにある。

*CIRCULATE-IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy colon cancer prospective pooled analysis) collaborationは、日本・米国・欧州・オーストラリアの臨床試験グループで進行中のランダム化第III相試験のデータを統合解析し、上記の結果を検証する試験である。

19. 血中循環腫瘍 DNA 陽性の治癒切除後結腸・直腸がん患者を対象とした FTD/TPI 療法とプラセボとを比較する無作為化二重盲検第 II I 相試験 ALTAIR study (Initial attack on latent metastasis using TAS-102 for circulating tumor DNA identified colorectal cancer patients after curative resection) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

結腸・直腸がん患者に対し、治癒切除が施行されたのち Natera 社の残存腫瘍検出用血液循環腫瘍 DNA (ctDNA) 検出システム Signatera™ によるモニタリングにより ctDNA 陽性と判定された画像上の明らかな再発のない患者を対象とする。標準治療である経過観察と比較し、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (FTD/TPI) による先制治療を行うことの有効性と安全性を検証する。

20. 直腸癌手術における適切な Circumferential resection margin (CRM) と Distal Margin (DM) に関する多施設前向き観察研究 (Japanese Prospective Multicenter Observational Study to Evaluate the Optimal Circumferential Resection Margin (CRM) and Distal Margin (DM) of Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

本研究では、腫瘍下縁が肛門縁から 15cm 以下の直腸癌患者で、原発巣を切除予定の cStage I-IV の直腸癌手術を対象として、適切な撮像条件下で MRI を撮影し、病期や術前治療を考慮した局所再発割合を低下させる適切な CRM と DM の距離を明らかにすることを目的とする。MERCURY Group は術前治療を行っていない cStage I-III の直腸癌症例において①CRM 陰性、②EMD 5mm 以下、③EMVI 陰性の全てを満たす症例の 5 年局所再発割合は 3.3%、5 年無再発生存割合は 84.7%であったと報告し、この結果から ESMO ガイドライン 2017 では、①CRM 陰性、②EMD 5mm 以下、③EMVI 陰性の全てを満たす直腸癌症例では術前 CRT の省略が可能としている。しかし、本邦のガイドラインでは前述の通り、進行直腸癌症例の術前治療は推奨されていない。術後の

再発を懸念し、各施設の判断や臨床試験として術前 CRT や術前 CT が行われているのが実情であり、進行直腸癌に対する術前治療に関するガイドラインの作成は急務である。また、術前治療の可否を判断するためには直腸癌の MRI 画像診断は重要であり、その評価を正確に行うためには適切な MRI 撮像条件下で質の高い画像を用いて評価することが不可欠である。本研究では、適切な条件下で撮像された術前 MRI 画像の情報に基づき、直腸癌手術における局所再発割合を低下させる適切な CRM や DM を決定することを目的とする。

21. 潰瘍性大腸炎における腹腔鏡手術と開腹手術の臨床成績の検討 Clinical Outcome of Surgery for Ulcerative Colitis; COSUC study (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

潰瘍性大腸炎の患者に対して施行される手術において、腹腔鏡下手術と開腹手術の術後短期及び長期合併症の出現の程度を比較・検討することで、腹腔鏡手術の有用性を検討する。この研究によって、潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡手術のさらなる安全な導入と普及に貢献できると考えられる。

22. 結腸癌に対する体腔内吻合の短期・長期成績に関する後向き・前向きコホート研究 Short- and long-term outcome of intracorporeal anastomosis in laparoscopic colectomy for colon cancer: Multi-center retro and prospective cohort study (Ican study) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

現状では体腔内吻合における感染や腫瘍細胞の散布を危惧して同法の導入を躊躇する施設も多い。本研究では、腹腔鏡下大腸切除研究会参加施設で結腸癌に対して体腔内吻合を導入している施設および従来の体腔外吻合のみを行っている施設より広くデータを集積して、本邦における現在までの体腔内吻合の短期および長期成績を検討し、安全性と有用性を評価することにより今後体腔内吻合が広く行われる際の指針を提示する

23. 局所進行直腸癌を対象とした術前化学放射線療法ならびに術前化学療法の有効性・安全性を検討する臨床第II相試験 A multi center, phase 2 study to Evaluate safety and efficacy of total Neoadjuvant treatment of long course radiotherapy followed by chemotherapy, capecitabine combined with oxaliplatin (CAPOX) for Locally advanced rectal cancer (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

直腸癌に対する手術術式としては、直腸および直腸周囲リンパ節を直腸固有筋膜と呼ばれる筋膜様結合織に包まれた状態で切除する TME が国際標準とされている (52)。TME の概念がなかった 1990 年以前は、その手術の質の低さから直腸癌術後の局所再発率は 25-40% と非常に高かった。しかし 1990 年以降 TME が標準手術と位置づけられてからは、手術単独による局所再発率は 10% 前後にまで低下した (53-55)。術前放射線化学療法 (chemoradiotherapy CRT) はこの局所再発率をさらに下げることがランダム化比較試験で証明され、以後術前 (C)RT に関する多数の検証が海外で行われ、局所再発率は 8-9% に制御されるようになった (55)。しかしながら、遠隔転移再発率が 20-30% と高く長期成績の向上には遠隔転移への対策の必要性が出てきた (10-16)。このため、術前治療に放射線治療と全身化学療法を行う TNT が、近年欧米で臨床試験として行われてきた (32)。その臨床試験において遠隔転移再発を有意に抑えていたことが報告された (17)。本試験は、欧米を中心に行われてきた TNT を本邦の直腸癌に対する標準治療にするための第一段階として、安全性と有効性を検証するものである。

24. 高齢者 Stage III 大腸癌に対する術後補助化学療法の現状調査 (多施設共同観察研究) A multicenter observational study of adjuvant chemotherapy for elderly patients with stage III colorectal cancer (MOEST study) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

我が国では、中高年齢での死亡率の低下により寿命が延長し、高齢者数が増加している。社会の高齢化により高齢者に対する医療の重要性が増している中で、高齢の癌患者数が増えている。高齢者の癌治療では、

加齢に伴う生理的变化や身体機能の低下、精神心理的な問題 (認知機能、人生観・死生観、治療意欲など)、社会的な問題 (生活支援体制、経済状態など) などを考慮する必要がある、個々の患者に応じた適切な治療選択が重要である。高齢者の術後補助化学療法に対するクリニカルクエスチョンとして、①術後補助化学療法の実施割合とその背景、②補助化学療法のレジメン選択の現状、③補助化学療法の有効性と安全性、治療コンプライアンス、などがある。これらを明らかにすることは、高齢者に対する大腸癌治療の向上に重要である。

25. 再発食道癌に対する DCS 療法の検討 (狩俣弘幸, 高槻光寿) 再発食道癌は、治癒困難で予後不良の癌の一つである。これまで、我々は進行食道癌の予後改善を目的に、集学的治療を行い、その有用性を報告してきた。一方、最近 JCOG9907 の結果より Stage II/III 食道癌に対する術前化学療法の有用性が明らかにされ、術前化学療法が食道癌の標準治療とされている。食道癌に対する化学療法としては、FP 療法や FAN 療法が代表的だが、いまだ効果の少ない症例も多く、最近三剤併用療法の効果が期待されている。これまで、我々は進行食道癌に対する、DCS (TS-1, DOC, CDDP) 療法の有効性を報告してきた。現在、再発食道癌に対する DCS 療法の治療効果と安全性について検討中である。

26. 食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーに関する多施設共同観察研究 (KSCC1307) (狩俣弘幸, 高槻光寿) 進行食道癌に対して down-staging 目的で術前化学療法、あるいは術前化学照射療法が施行されることが多いが、術前化学放射線療法は術後合併症発生のリスク因子となり、また術前放射線療法例では、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。

27. KSCC1501A 化学療法未治療の HER2 陰性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1 療法について検討する第Ⅱ相臨床試験 (狩俣弘幸, 高槻光寿)

本邦においては2014年9月5日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり, 日本胃癌学会のそのホームページで SOX 療法(オキサリプラチンの投与量 130mg/m²)を治療の1レジメンと認めて掲載している。しかしながら, 本邦での治験 G-SOX 試験における SOX 療法のオキサリプラチンの投与量は 100mg/m²で, オキサリプラチンの投与量が 130mg/m²である SOX 療法に関する切除不能胃癌の臨床データは本邦にはない状況である。現在, 化学療法未治療の HER2 陰性進行・再発胃癌を対象として, オキサリプラチン 130mg/m² 投与のオキサリプラチン+S-1(SOX)療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

10. KSCC1501B 化学療法未治療の HER2 陽性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法について検討する第Ⅱ相臨床試験(下地英明, 高槻光寿, 狩俣弘幸)

本邦においては2014年9月5日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり, 日本胃癌学会のそのホームページで SOX 療法(オキサリプラチンの投与量 130mg/m²)を治療の1レジメンと認めて掲載している。しかしながら, HER2 陽性胃癌に対する治療レジメンとして CapeOX+トラスツズマブ併用療法について海外からは報告されているが, SOX+トラスツズマブ併用療法に関しては本邦および海外からも報告がない。現在, 化学療法未治療の HER2 陽性進行・再発胃癌を対象として, オキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法の有効性と安全性について検討する多施設

共同研究に参加施行中である。

28. 当科における原発不明乳がんへの取り組み (野村寛徳, 高槻光寿)

原発不明乳がんは, 乳がん全体の 1% 未満と比較的稀な病態である。MRI を含む画像診断で乳腺内病変が証明できない症例に対し, 生検で得られた病変部分の免疫染色により診断される。Locoregional disease と考えられる場合は, modified radical mastectomy 若しくは全乳房照射に加え, 腋窩ないし鎖骨上照射が推奨されている。また, 近年ではサブタイプに応じた薬物療法も積極的に行われ, 予後が改善してきているとの報告もある。我々は, 2010年から2017年11月までに5例の原発不明乳がんを診断し, 治療した。2例は locoregional disease と診断され, 腋窩リンパ節郭清及び全乳房と領域リンパ節への照射が行われた。1例は HER2 enriched type, もう1例は triple negative の診断にて, それぞれ抗 HER2 療法を含む化学療法及び化学療法も施行された。各々3年9か月及び9か月無再発生存中である。また, advanced disease と診断された3例を経験した。1例は HER2 enriched type で, 抗 HER2 療法を含めた化学療法により CR となり, 現在再燃徴候なく, 治療開始後7年7か月時点で生存中である。

29. 骨転移キャンサーボード (野村寛徳, 高槻光寿)

～病院, 診療科を超えた固形がん骨転移への取り組み～
当科では消化器がん, 乳がん, 甲状腺がんを主に診療している。特に再発乳がんでは 65～80%に骨転移を合併すると言われ, 実際乳がん担当医師は骨転移診療を多く経験している。その中で, bone modifying agents を使用していてもマネジメントに難渋する症例を多く経験する。そこで我々は, 沖縄県内の複数の施設より複数の診療科の医師が参加し, 固形がん骨転移のマネジメントを学ぶ目的で, 2013年11月に骨転移カンファレンスを開催した。そこでは, まず放射線科医師が骨転移の診断に関して, また筆者が bone modifying agents の変遷についての総論を提示した 138。次いで消化器外科・泌尿器科・整形外科・呼吸器内

科 医師より各科で扱っている固形がん骨転移に関するエビデンス及び実際の診療各論が示された。固形がん骨転移という一つのテーマを通して各科の診療内容に接するのは大変興味深いものであり、また施設・診療科を超えた医師同士の結びつきが生まれた。その後会の名称を骨転移がんボードと改め、半年おきに開催している。基調講演ではさまざまながん種での骨転移診療に関する基礎的・臨床的情報提供を、またがんボードセッションでは骨転移症例に関し参加者全員でのディスカッションを行っている。これまでテーマとして、骨転移の診断や治療に加え、緩和ケア的アプローチやリハビリに関しても取り上げられた。直近では2017年2月に開催され、歯科口腔外科医師より顎骨壊死に関する基調講演があり、沖縄県歯科医師会の呼び掛けにより、歯科医師も多く参加した。現在、乳腺外科医師と整形外科医師が中心となり、様々な施設・科の医師、歯科医師、薬剤師、看護師、理学療法士が集まり、実臨床に役立つディスカッションが行われている。また、急ぎの症例に関してはメールでの相談も受け付けている。

30. ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌に対するソラフェニブの使用経験（野村寛徳，高槻光寿）

背景：ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌（IRDTc）に対して、従来有効な治療薬がなかった。2014年6月に本邦でもソラフェニブが適応追加となり、当科ではこれまで5例に使用している。目的：ソラフェニブを使用したIRDTcにおいて、有効性・安全性を検討する。方法：ソラフェニブを使用したIRDTc症例を対象とした。最初の症例は800mg/dayより開始。2例目以降は全て400mg/dayにて開始した。全例で手足の保湿のためヘパリン類似物質含有軟膏を使用した。結果：症例は5例、女性4例、男性1例。乳頭癌4例、濾胞癌1例。年齢の中央値は67歳。開始時PSは0が4例、1が1例。5例中4例でヨード治療抵抗性が確認されていた。現在までに3例で治療効果判定が行われ、PR2例、SD1例。PRの1例では肺転移による無気肺に細菌感染が合併していたが、開始後無気肺が解除され肺

炎も治癒した。SDの症例では判定後に600mg/dayに増量された。血液毒性は認めなかった。非血液毒性では、hand-foot syndrome 5例（grade 3:1例、grade 1:4例）、grade 3 hypertension 1例を認めた。結論：ソラフェニブはIRDTcに対し臨床的に有効であった。副作用や費用の観点から、400mg/dayで開始し効果不十分の場合に増量する使用法は合理的だと思われた。

31. 小児鼠径ヘルニアに対する新しいアプローチ法を用いた腹腔鏡下経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖手術（LPEC）の有効性の研究（久田正昭，馬場徳朗，高槻光寿）小児外科分野において、最も多い疾患が鼠径ヘルニアである。その術式は長期間にわたり、完成された方法であり何十年も変わらずに行われてきた。近年腹腔鏡手術が様々な手術に用いられるようになり、小児鼠径ヘルニアに対して経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術が開発された。まだ全国的に標準治療までは至っていないが、従来の術式（従来法）と比べ、片側性の場合、対側の内鼠径輪も同時に確認することが可能であり、術後に対側が発症するのを予防することが可能などの有効性が考えられる。両側生の場合にも同じ手術を二回繰り返す従来の手術に比べると明らかに短時間で手術を行うことが可能です。また従来法では鼠径管を開放し、鼠径管内の精索から、精管や精巣動静脈、更にヘルニア囊の剥離が必要であり、鼠径管の構造を破壊するが、LPEC法では、特殊な専用の針を用いることで、鼠径管の構造を壊すことなくヘルニア囊の結紮が可能と考えられる。このことから鼠径管の構造を壊すことで生じる患側精巣の萎縮や挙上などの合併症に関して予防できるのではないかと期待される。当科では2007年12月からLPEC法を導入し、従来法での臨床結果と比較しその有効性を検討する。

32. 小児消化管間質腫瘍(GIST)の遺伝子検索と遺伝子変位による化学療法の有効性の研究（久田正昭，馬場徳朗，高槻光寿）消化管間質腫瘍(GIST)は、成人発症例に関しては遺伝子レベルまで研究されてきており、遺伝子変位と化学療法の有効性との関係まで解ってき

ているが、小児発症例に関してはよく知られていない。成人例と性質が異なっていることは言われており、その病態解明には一例一例が重要であり、それぞれ遺伝子変位まで検索し、更に小児 GIST 術後再発症例に対する化学療法の有効性についても検討する。

33. 乳児・学童における超音波ガイド下中心静脈カテーテル挿入術の有用性の検討 (久田正昭, 馬場徳朗, 高槻光寿) 中心静脈カテーテル挿入法は、その安全性の向上のため、成人・小児を問わず、様々な工夫が各施設でなされている。近年超音波ガイド下にカテーテル挿入の試みが再度注目されてきている。成人の中心静脈カテーテル挿入術に超音波ガイド下に行う方法が施行され、その安全性に関して良好な報告がなされるようになってきている。現在当科において小児における中心静脈カテーテル挿入を超音波ガイド下に行っており、従来の穿刺法と比較し、有用性を検討する。

34. 重症先天性横隔膜ヘルニアに対する ECMO 治療戦略の検討 (久田正昭, 馬場徳朗, 高槻光寿) 先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの、その治療は術前の呼吸・循環管理に終止する。即ち、より安全で効果的な全身管理ののち根治手術に導入し、さらに術後の合併症をおこさずに管理を続けることが肝要である。重症の先天性横隔膜ヘルニアに対する ECMO の適応、効果は一定のコンセンサスを得ているが、最重症症例に対してはたとえ ECMO を導入してもその予後は悪い。しかし、近年全国的に ECMO が必要な症例の減少が言われてきており、様々な呼吸循環管理が改善してきた結果と考えられている。当科では

小児科と共同 ECMO 導入した重症例に対し、positioning や open lung technique を用いた治療戦略を展開し、良好な成績をおさめている。当科でも近年 ECMO 導入が必要な症例は減少しており、横隔膜ヘルニアに対する ECMO を含めた治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っていく。

35. 小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 と主要なシグナル伝達経路の標的分子としての評価 (久田正昭, 馬場徳朗, 高槻光寿) 小児がんのうち悪性軟部腫瘍は予後不良で、特に胞巣型横紋筋肉腫の 5 年生存率は約 50% である。Forkhead box M1 (FOXM1) は Forkhead box family に属し、細胞周期を制御する転写因子として知られていたが、現在新たな治療標的として最も注目されている分子の一つである。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

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	大野慎一郎、高槻光寿: 胆のうがンを否定できない隆起性病変に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術 (全層胆摘) . 臨床外科 77 : 711-716, 2022. DOI https://doi.org/10.11477/mf.1407213743	(B)	
BD22002:	高槻光寿 大野慎一郎, 川俣 太, 石野信一郎, 上里安範: 肝臓 生体肝移植レシピエント手術(図説). 手術 76 (4) : 531-540, 2022.	(B)	
BD22003:	大野慎一郎、高槻光寿: 【ラパ胆を極める!】 困難症例に対するラパ胆 胆嚢癌を否定できない隆起性病変に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術 全層胆摘. 臨床外科 77 (6) 711-716, 2022.	(B)	
原著			
OI22001:	Takatsuki M, Eguchi S, Yamamoto M, Yamaue H, Takada Y: The outcomes of thrombotic microangiopathy after liver transplantation: A nationwide survey in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 29(2):282-292, 2022. doi: 10.1002/jhbp.1032.	(A)	○
OI22002:	Uesato Y, Kawamata F, Ishino S, Ono S, Tamashiro K, Koyama H, Takatsuki M: Human chorionic gonadotropin- β promotes pancreatic cancer progression via the epithelial mesenchymal transition signaling pathway. J Gastrointest Oncol 13(3):1384-1394, 2022. https://dx.doi.org/10.21037/jgo-21-907	(A)	○
OI22003:	Ono S, Adchi T, Ohtsuka T, Kimura R, Nishihara K, Watanabe Y, Nagano H, Tokumitsu Y, Nanashima A, Imamura N, Baba H, Chikamoto A, Inomata M, Hirashita T, Masayuki M, Idichi T, Shinichi H, Maruyama Y, Nakamura N, Eguchi S: Predictive factors for early recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with resectable pancreatic head cancer: A multicenter retrospective study. Surgery, 172 (6) 1782-1790, 2022. doi: 10.1016/j.surg.2022.08.004.	(A)	○
総説			
RI22001:	Takatsuki M, Eguchi S: Clinical liver transplant tolerance: Recent topics. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 29:369-376, 2022. DOI: 10.1002/jhbp.1077	(A)	○
国際学会発表			
PI22001:	Ono S, Uesato Y, Miyagi Y, Baba T, Kuda M, Nakamura Y, Kinjo T, Karimata H, Takatsuki M: Living Donor Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis with Colon Cancer and Hilar		

Cholangiocarcinoma After Intensity Modulated Radiotherapy. TSS Asian Regional Meeting 2022. Kyoto, Japan. Nov. 25-26, 2022

PI22002: Kamehama F: A case report of primary round ligament leiomyoma diagnosed during surgery. The 67th ANNUAL CONGRESS of INTERNATIONAL COLLEGE of SURGEONS JAPAN SECTION. Chiba. Jun 4, 2022.

国内学会発表

PD22001: 中村陽二, 石嶺云羽, 田本秀輔, 狩野弘幸, 下地英明, 石野信一郎, 川俣太, 大野真一郎, 金城達也, 高槻光寿: 当院における減量・代謝改善手術の導入と初期治療成績. 第46回九州代謝・栄養研究会. Feb. 5, 2022.

PD22002: 上里安範, 新垣真太郎, 知念徹, 石野信一郎, 川俣太, 大野真一郎, 狩野弘幸, 下地英明, 金城達也, 高槻光寿: 肝移植術後における早期経腸栄養の意義. 第46回九州代謝・栄養研究会. Feb. 5, 2022.

PD22003: Takatsuki M, Eguchi S, Yamamoto M, Yamaue H, Takada Y: The outcomes of thrombotic microangiopathy after liver transplantation: A nationwide survey in Japan. 第34回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 松山, Jun. 10-11, 2022.

PD22004: Uesato Y, Kasahara M, Sakamoto S, Ishino S, Kawamata F, Ono S, Takatsuki M: A case of malignant rhabdoid tumor of the liver resected by associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). 第34回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 松山, Jun. 10-11, 2022.

PD22005: 大野真一郎, 上里安範, 宮城良浩, 馬場徳明, 久田正昭, 金城達也, 狩野弘幸, 高槻光寿: 早期癌併存潰瘍性大腸炎を合併した原発性硬化性胆管炎に対する生体肝移植. 第40回日本移植学会学術集会, 東京, Jul. 07-08, 2022.

PD22006: 森岡弘光, 狩野弘幸, 中村陽二, 下地英明, 上里安範, 宮城良浩, 大野真一郎, 金城達也, 高槻光寿: 当院における頸部食道癌に対する治療の検討. 第77回日本消化器外科学会総会, パシフィコ横浜+WEB開催, Jul. 20-22, 2022.

PD22007: 大野真一郎, 上里安範, 川俣太, 石野信一郎, 知念徹, 新垣真太郎, 金城達也, 狩野弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 進行肝細胞癌に対する conversion surgery の経験. 第77回日本消化器外科学会総会, パシフィコ横浜+WEB開催, Jul. 20-22, 2022.

PD22008: 金城達也, 宮城良浩, 石野信一郎, 川俣太, 大野真一郎, 狩野弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 腹腔鏡下結腸切除における助手の役割に重点をおいた Overlap 法による体腔内吻合. 第77回日本消化器外科学会総会, パシフィコ横浜+WEB開催, Jul. 20-22, 2022.

PD22009: 狩野弘幸, 中村陽二, 下地英明, 上里安範, 宮城良浩, 大野真一郎, 金城達也, 高槻光寿: 当院における T4 食道癌に対する治療の検討. 第77回日本消化器外科学会総会, パシフィコ横浜+WEB開催, Jul. 20-22, 2022.

- PD22010: 狩俣弘幸, 中村陽二, 下地英明, 上里安範, 宮城良浩, 大野慎一郎, 金城達也, 高槻光寿: 75歳以上進行食道癌に対する治療、術前治療施行例の成績. 第76回日本食道学会学術集会, 東京, Sep. 24-26, 2022.
- PD22011: 狩俣弘幸, 中村陽二, 森岡弘光, 島袋結美, 上里安範, 宮城良浩, 大野慎一郎, 金城達也, 高槻光寿: 当院における頸部食道癌に対する治療の検討. 第84回日本臨床外科学会総会, 福岡, Nov. 24-26, 2022.
- PD22012: 亀浜郁佳, 中村陽二, 狩俣弘幸, 宮城良浩, 上里安範, 大野慎一郎, 金城達也, 高槻光寿: 高気圧酸素療法の併用にて整復し得た鼠径ヘルニア嵌頓の一例. 第84回日本臨床外科学会総会, 福岡, Nov. 24-26, 2022.
- PD22013: 島袋結美, 狩俣弘幸, 中村陽二, 宮城良浩, 上里安範, 大野慎一郎, 金城達也, 高槻光寿: 食道巨大GISTの一手術例. 第84回日本臨床外科学会総会, 福岡, Nov. 24-26, 2022.
- PD22014: 森岡弘光, 中村陽二, 狩俣弘幸, 上里安範, 大野慎一郎, 金城達也, 高槻光寿: 再発食道癌に対して化学療法を施行し、長期生存を得られた二症例. 第84回日本臨床外科学会総会, 福岡, Nov. 24-26, 2022.
- PD22015: 大野慎一郎, 上里安範, 中村陽二, 宮城良浩, 金城達也, 狩俣弘幸, 高槻光寿: 進行肝細胞癌に対するconversion surgery. 第84回日本臨床外科学会総会, 福岡, Nov. 24-26, 2022.
- PD22016: 宮平礼, 中村陽二, 狩俣弘幸, 仲本正哉, 木村研吾, 赤松道成, 野里栄治, 照屋淳, 高槻光寿: 食道癌手術中に末梢挿入型中心静脈カテーテルを切断した1症例. 第84回日本臨床外科学会総会, 福岡, Nov. 24-26, 2022.
- PD22017: 金城達也, 宮城良浩, 上里安範, 中村陽二, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 高槻光寿: T4b盲腸癌に対する腹腔鏡下骨盤内蔵全摘術の治療成績. 第35回日本内視鏡外科学会総会, 名古屋, Dec. 08-10, 2022.
- PD22017: 宮城良浩, 金城達也, 上里安範, 中村陽二, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 高槻光寿: 腹腔鏡下結腸切除における体腔内吻合時のPfannenstiel法による小開腹の有用性についての検討. 第35回日本内視鏡外科学会総会, 名古屋, Dec. 08-10, 2022.
- PD22018: 島袋結美, 中村陽二, 狩俣弘幸, 宮城良浩, 上里安範, 大野慎一郎, 金城達也, 高槻光寿: 胃巨大ポリープに対し胃内手術を行った一例. 第35回日本内視鏡外科学会総会, 名古屋, Dec. 08-10, 2022.
- PD22019: 金城達也, 宮城良浩, 島袋結美, 上里安範, 中村陽二, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 高槻光寿: 術後合併症により生じた短腸症候群に対してテデュグルチドが奏功した1例. 第120回日本消化器病学会九州支部例会, 熊本, Dec. 02-03, 2022.
- PD22020: 玉城頼人, 大野慎一郎, 上里安範, 森岡弘光, 宮城良浩, 中村陽二, 金城達也, 狩俣弘幸, 高槻光寿: 宗教的輸血拒否患者に対する腹腔鏡下手術. The 9th Summer Seminar in Okinawa, Jul. 02, 2022.
- PD22021: 大野慎一郎, 上里安範, 馬場徳朗, 久田正昭, 城原幹太, 倉田信彦, 小倉靖弘, 高槻光寿: 琉球大学病院肝移植チームにおける脳死肝臓摘出リカバリー互助制度の経験. 移植57(総会臨時): 304, 2022.

- PD22022: 上里安範, 久田正昭, 石野信一郎, 石嶺伝羽, 田本秀輔, 川俣太, 狩俣弘幸, 金城達也, 下地英明, 高槻光寿, 玉城智子: Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS)にて切除しえた巨大肝 Rhabdoid 腫瘍の一例. 日本臨床外科学会雑誌 82 (増刊) S785, 2022.
- PD22023: 川俣太, 大野慎一郎, 石野信一郎, 上里安範, 狩俣弘幸, 金城達也, 下地英明, 高槻光寿: 生体肝移植周術期の腸内細菌層の解析とその臨床応用への可能性. 日本外科学会定期学術集会抄録号 122 回 DP-097-5, 2022.
- PD22024: 宮城良浩, 金城達也, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 原発性硬化性胆管炎を合併した早期癌併存潰瘍性大腸炎に対して、生体肝移植後に大腸全摘術を施行した 2 例. 日本外科学会定期学術集会抄録号 122 回 SF-120-7, 2022.

A. 研究課題の概要

I. 婦人科・腫瘍学

1. 初期浸潤子宮頸癌に対する広汎性子宮頸部摘出術(radical trachelectomy)による妊孕能温存と治療予後に関する研究

(久高亘, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 金城忠嗣, 銘苅桂子, 青木陽一)

若年の子宮頸癌患者の増加および晩婚化という社会的背景が重なり、妊孕能温存治療を希望するケースが増えてきている。現在のところは妊孕能温存が希望される場合に臨床進行期 IA1 期までの微小浸潤扁平上皮癌に対しては、子宮頸部円錐切除術の適応が広くコンセンサスとして得られてきている。しかしながら、IA2 期以上の扁平上皮癌および 0 期を超える腺癌に対しては、標準的治療として、骨盤リンパ節郭清術を含めた根治的な子宮摘出術が行われている。近年、本邦でも初期の浸潤子宮頸癌(臨床進行期 IA2 期, IB1 期)を対象に子宮頸部円錐切除術と広汎性子宮全摘出術との中間的な術式として、基靭帯を含めて子宮頸部を摘出し、子宮体部を残すことにより妊孕能温存をはかる広汎性子宮頸部摘出術(Radical trachelectomy: RAT)が行われるようになってきた。当科でも本学臨床研究倫理委員会の承認を得て、2009 年から RAT を施行している。RAT 症例の問題点を明らかにするため、中間解析を行った。これまでの臨床試験に登録された 14 例を対象に、患者背景、術中・術後合併症、再発の有無、術後の月経、不妊症、妊娠について後方視的検討を行った。観察期間の中央値は 14 ヶ月(1-33 ヶ月)。術中迅速検査でリンパ節陽性であった 1 例は広汎子宮全摘出術に変更した。臨床進行期は全例 IB1 期。術後合併症として膣-子宮縫合部壊死を 1 例、頸管狭窄を 4 例に認めた。挙児希望 2 例のうち 1 例は不妊治療を施行された。1 例に自然妊娠成立を認め、健児を得ている。生命予後を含め、有害事象、妊孕能を含めて長期的な経過観察が必要である。2013 年 8 月、浸潤子

宮頸癌の妊婦(妊娠 17 週)に、胎児を子宮内に残したまま患部を切除する本手術を行い満期まで妊娠を継続し、2014 年 1 月、妊娠 38 週に帝王切開で無事健常児を得た。帝切後、母児ともに健康で経過は順調で、今後も新たに妊娠、出産できる可能性がある。当時、妊娠中の本手術の報告は世界で 10 例のみで、国内では手術後無事に妊娠継続し満期での分娩例は大阪大学の 1 例に次いで 2 例目であった。その後、当科ではさらに 2 例の治療を行なっている。

2. 沖縄の子宮頸癌発生に特有の膣内マイクロバイオーム分布の解析

(平良祐介, 西平久美子, 兼島いとみ, 久高亘, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 青木陽一)

沖縄県の子宮頸癌の発生基盤、罹患率、検診等の特徴・問題点は、1)罹患率は約 20 数年間減少なく、近年は全国と同様増加傾向にある。2)進行例の比率が高い。沖縄県では進行期 II~III 期にピークが見られる。3)子宮頸癌検診の偏りがあり、沖縄県の統計では 30~50 歳代の検診率が低く、60, 70 歳代の検診率が高い。4)正常細胞診者の HPV 陽性癌で検出される HPV の型が異なる。HPV 31, 33, 35, 58 型の頻度が高く、HPV18 型の頻度が低いため、HPV 16 型+18 型の頻度は 52%と世界の他地域や日本全国と比べ低率である。検診率は全国平均上回るが、罹患率・死亡率は高率である。この原因として、喫煙、クラミジア感染以外に沖縄県に特有の co-factor の存在が推測される。膣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), 婦人科感染およびがん患者(Chase D, et al. 2015) の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影響を与えている可能性について探索したいと考えた。通常の細菌培養では、検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影響を与えている可能性について腔内マイクロバイーム解析により明らかにすることを目的として横断的観察研究を計画した。正常細胞診例, LSIL, HSIL, 子宮頸癌症例を対象とし, 文書同意を取得後, 腔分泌物を採取し腔内マイクロバイーム解析, HPV タイピング検査を行う。主要評価項目は, 腔内マイクロバイーム, 副次評価項目は, 1) HPV タイピング, 2) クラミジア抗原とした。

3. 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法(以下CCRT)前後の筋肉量の変化と予後との関連

(喜瀬真雄、新垣精久、下地裕子、仲宗根忠栄、平良祐介、青木陽一)

局所進行子宮頸癌について、いくつかのランダム化比較試験により CCRT が生存率を改善することが示され、現在はシスプラチンを含むレジメンでの CCRT は、局所進行子宮頸癌に対する標準治療と考えられている。CCRT の治療期間はおよそ 1.5~2 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。琉球大学病院で CCRT を施行し、治療前 1 ヶ月以内に当院で胸腹部

CT を撮影、さらに治療後 3 ヶ月以内に当院で胸腹部 CT 撮影を行う。主要評価項目は、CT 画像における L3 レベルの骨格筋・腸腰筋の面積と PFS (progression free survival), OS (overall survival), 副次的評価項目は年齢、病期、体重変化、血液検査、有害事象とした診療録調査による観察研究である。

4. 広汎子宮全摘出術を行った骨盤リンパ節陽性子宮頸部腺癌の治療成績

(渡部俊陽、平良祐介、友寄江梨佳、高江洲朋子、柱本真、下地裕子、新垣精久、仲本朋子、久高亘、銘莉桂子、青木陽一)

子宮頸部腺癌の診断で、広汎子宮全摘出術 (RH: Radical Hysterectomy) が施行された骨盤リンパ節転移陽性例の治療成績を明らかにするため、2004 年 3 月~2021 年 7 月に当院で治療を行った子宮頸部腺癌 (TNM 分類 UICC 第 8 版: T1, T2) 190 例の内、病理学的に骨盤リンパ節転移が証明された 19 例について、診療録を後方視的に検討した。臨床進行期分類 (日産婦 2011) は IB1 期 12 例 (63.1%)、IB2 期 4 例 (21%)、IIB 期 3 例 (15.7%)、骨盤リンパ節転移個数は 1 個 7 例、複数個 12 例であった。19 例 (100%) で術後補助療法 (化学療法 18 例、放射線療法 1 例) が施行され、3 年全生存率 82.5%、3 年無病生存率 42.9% であった。リンパ節転移が複数個では、3 年全生存率 45.8% (p=0.02)、3 年無病生存率 19.4% (p=0.009) で予後不良であった。再発は 12 例 (56.5%) で、部位別に骨盤リンパ節 6 例、陰断端 3 例、肺 2 例、骨、腹腔内が各 1 例であった。再発後治療は放射線療法が 7 例に施行され、2 例がそれぞれ 12、24 ヶ月間無病生存、担癌生存 1 例、原病死 4 例であった。手術療法は骨盤内リンパ節再発 1 例に施行され、26 ヶ月無病生存であった。化学療法は 3 例に施行され、9~23 ヶ月で原病死であった。リンパ節転移複数個は予後不良因子だったが、再発治療として放射線療法や手術療法が選択可能であれば、予後の向上が期待できると思われた。

5. 子宮頸部胃型粘液性癌の治療成績

(玉城夏季, 吉田晃大, 渡部俊陽, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一)

日本において子宮頸部胃型粘液性癌は欧米と比較し頻度が高く, 治療抵抗性を示すことから予後不良な組織型と考えられている。当科で子宮頸部胃型粘液性癌と診断した11例について全生存期間 (overall survival; OS), 無増悪生存期間 (progression free survival; PFS), 再発の有無と部位について検討した。年齢中央値は68歳, 腫瘍径中央値は33mmであった。初回治療で手術療法を施行したのはIA2期~IB期の6例, 放射線治療はIIB期~IVB期の4例 (うち緩和照射1例), 全身化学療法+手術療法はIVB期の1例であった。OSの中央値は39か月, 根治治療を施行した10例中6例に再発を認め, PFSの中央値は21か月であった。手術療法6例中2例に腔断端再発を認め, いずれも術式が準広汎子宮全摘術の症例であった。根治照射3例では全例において局所制御可能であったが, 治療後6~19か月で全例に遠隔転移再発を認めた。手術療法を選択する場合は, 可能な限り広汎子宮全摘術が望ましく, 放射線治療については遠隔制御に対する治療戦略の検討が必要であると考えられた。

6. 高齢者子宮頸癌に対する放射線治療の成績 (加藤あさひ, 仲本朋子, 永島由喜, 玉城夏季, 吉田晃大, 渡部俊陽, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 久高亘, 青木陽一)

高齢者子宮頸癌に対する放射線治療の成績と予後因子を明らかにするため, 2009年1月から2020年12月に当科で放射線療法を行った70歳以上の130例について, 診療録を後方視的に検討した。年齢中央値は79歳 (範囲: 70-96歳), 進行期はIII-IV期の進行例が69例 (53.1%) と半数以上であった。98例で根治的放射線療法, 9例で同時化学放射線療法, 23例で緩和照射が行われ, 緩和治療群で高齢, PS不良, 合併症が多い傾向にあった。根治治療群において単変量解析では組織型, 有害事象が全生存率 (overall survival; OS) に, 合併症数, 組織型, 進行期, 有害事象, 治療期間が無増悪生存率 (progression-free survival;

PFS) に影響する予後因子となった。多変量解析では組織型がOSに, 進行期, 組織型, 治療期間がPFSに影響する独立した予後因子となった。腫瘍病理学的所見に加えて治療期間が予後に影響するため, 高齢患者では有害事象による休止を減らし治療完遂できるよう治療法の選択には慎重を要する。

7. プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌における Pegylated Liposomal Doxorubicin の効果と CA125 値変動解析

(大山拓真, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一)

卵巣癌はプラチナ製剤による治療後も半数以上の症例が再発するため, 重大な影響を及ぼす疾患である。再発例に対する薬剤選択にはまだ議論の余地があるが, 現在の選択肢は pegylated liposomal doxorubicin (PLD) である。当科におけるプラチナ製剤治療に抵抗性あるいは難治性の卵巣癌患者に対する PLD の使用状況を後方視的に検討した。有効性, 有効性の予測指標, 有害事象についても同様に検討した。プラチナ製剤抵抗性・難治性の再発卵巣癌60例に対する PLD 単剤療法では, 無増悪生存期間 (PFS) 中央値4か月, 全生存期間 (OS) 中央値11か月, 病勢コントロール率 (DCR) 71.7% であり, PLD はプラチナ製剤抵抗性の再発卵巣癌に有効であった。治療効果は2クール後の CA125 値の低下により予測可能であった。PLD2クール後に CA125 が上昇した患者と低下した患者の OS 中央値はそれぞれ14.5 (2-60) か月と8 (2-51) か月, PFS 中央値は6 (2-38) か月と3 (0-47) か月であった。PLD は高い DCR を示し, 有害事象に対して忍容性があるため, 臨床的に有効かつ有用である。これらの知見は PLD の使用を支持し, このような症例に遭遇した際に医師が治療法を選択する際の指針となる。

8. 各種臨床試験・治験への登録・参加

(西平久美子, 兼島いとみ, 下地裕子, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一)

1) NRG-Oncology(米国 National Cancer Trial Network: NCTN との国際共同医師主導臨床試験):

2010年に前身の米国 Gynecologic Oncology Group に施設申請を行い2011年に登録施設に認定された。以下の臨床試験の症例登録を開始した。

(1) COMPARATIVE ANALYSIS OF CA-IX, p16, PROLIFERATIVE MARKERS AND HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) IN THE DIAGNOSIS OF SIGNIFICANT CERVICAL LESIONS IN PATIENTS WITH A CYTOLOGIC DIAGNOSIS OF ATYPICAL GLANDULAR CELLS (AGC) (GOG 0237)

2) JCOG 試験: 2009年からJCOG試験の登録施設に認定され、JCOG試験への登録を行っている。

(1) JCOG1402: 子宮頸癌術後再発高リスクに対する強度変調放射線療法(IMRT)を用いた術後同時化学放射線療法の多施設共同非ランダム化検証的試験

(2) JCOG1412: リンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化第Ⅲ相試験

(3) JCOG1203: 上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化比較試験

(4) JCOG1311: 初発子宮頸癌 IVB 期および再発・増悪・残存子宮頸癌に対する TC 併用療法 vs. Dose-dense TC 併用療法のランダム化第Ⅱ/Ⅲ相比較試験

3) JGOG 試験: 婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)が施行している臨床試験への登録・参加を行っている。

(1) ステージングが行われた上皮性卵巣癌Ⅰ期における補助化学療法の必要性に関するランダム化第Ⅲ相試験(JGOG3020)

(2) 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)

(3) 初発子宮頸がん患者を対象とした治療後のセクシュアリティの変化に関する前向きコホート研究(JGOG9004)

(4) 卵巣高異型度漿液性癌の病理組織学的細分類における診断再現性の検討(JGOG3022-A1)

(5) 子宮頸部すりガラス細胞癌の臨床病理学的調査研究(JGOG1086S)

(6) IB2-IIB 期の子宮頸部通常型腺癌における術前化学療法の有効性についての後方視的検討(JGOG1072S-A1)

(7) 卵巣癌初回治療後オラパリブ維持療法の安全性と有効性を検討するヒストリカルコホート研究(JGOG3027)

(8) 卵巣癌初回治療後のニラパリブ維持療法の安全性と有効性を検討する観察研究(JGOG3028)

(9) 卵巣癌初回治療後のオラパリブおよびベバシズマブ併用維持療法の安全性と有効性を検討する観察研究(JGOG3030)

(10) 再発卵巣癌に対するニラパリブの安全性と有効性を検討する観察研究(JGOG3031)

(11) 子宮頸癌ⅠB期-ⅡB期根治手術例における術後放射線治療と術後化学療法の第Ⅲ相ランダム比較試験: AFTER trial(JGOG1082)

4) 治験:

(1) 思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後における子宮頸癌の HPV16・18 陽性割合の推移に関する長期疫学研究(MINT2 project)

(2) 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

(3) 治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌の未治療患者を対象としたペムブロリズマブ(MK-3475)及び化学療法併用投与とプラセボ及び化学療法併用投与を比較する二重盲検プラセボ対照無作為化第Ⅲ相試験

(4) 進行又は再発の子宮体癌患者を対象としたペムブロリズマブ(MK-3475)とレンバチニブ(E7080/MK-7902)の併用療法と化学療法を比較する第Ⅲ相無作為化多施設共同非盲検試験

(5) BRCA 変異陰性の進行上皮性卵巣癌の未治療患者を対象としたペムブロリズマブ及び化学療法併用投与後に維持療法としてペムブロリズマブ及びオラパリブの併用投与群とペムブロリズマブ及び化学療法併用投与後に維持療法としてペムブロリズマブ単独投与

群を化学療法投与群と比較する二重盲検無作為化第Ⅲ相試験

(6) A Phase III, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With and following Chemoradiotherapy Compared to Chemoradiotherapy Alone for Treatment in Women with Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA)

(7) 再発性又は転移性子宮頸がんを対象に REGN2810 (Cemiplimab) と治験担当医師が選択した化学療法とを比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験

(8) シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の嘔気・嘔吐に対する六君子湯の効果 - プラセボ対照無作為化二重盲検比較検証試験

(9) プラチナ系化学療法の実施中又は実施後に病勢進行が認められた切除不能進行子宮頸癌患者を対象とした bintrafusp alfa (M7824) 単剤療法の第Ⅱ相多施設共同非盲検試験

(10) Study of chemoradiotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) for the treatment of locally advanced cervical cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047)

(11) 新たに診断された進行子宮内膜癌又は再発子宮内膜癌患者を対象に一次治療としてのカルボプラチン+パクリタキセルとデュルバルマブの併用療法及びその後のオラパリブ併用又は非併用下でのデュルバルマブ維持療法を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験 (DUO-E)

(12) 根治手術後の初発高リスク子宮体癌患者を対象とした術後化学療法+MK-3475 と術後化学療法+プラセボを比較する第Ⅲ相無作為化二重盲検試験 (KEYNOTE-B21/ENGOT-en11/GOG-3053)

(13) 二次又は三次治療の再発又は転移を有する子宮頸癌を対象に tisotumab vedotin と治験担当医師が選択した化学療法とを比較検討する第Ⅲ相無作為化非盲検試験

9. 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15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、2020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44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. 沖縄県における新型コロナウイルス症 (COVID-19) 感染妊婦の現状について

～沖縄県周産期クラウドデータベースを用いた第6波までの検証～

(金城淑乃, 銘苺桂子, 大畑尚子, 佐久本薫, 金城忠嗣, 佐久本哲郎, 青木陽一)

沖縄県における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 妊婦において、感染時期やワクチン接種の有無が、COVID-19の重症度や入院の必要性に与える影響を明らかにする。沖縄産科婦人科学会・沖縄県産婦人科医会にて作成した沖縄県周産期クラウドデータベースからデータを抽出し、後方視的に検討した。COVID-19妊婦は、離島を含めた10施設に振り分け、各施設がデータをクラウド上で入力した。重症度、周産期予後について<検討①>全期間における重症化 (中等症Ⅱ以上) のリスク因子の検討、<検討②>第6波での入院となるリスク因子の検討を行った。2020年1月～2022年2月におけるCOVID-19妊婦831例を対象とし、2020年1月～2021年11月の感染を第5波まで (n=399)、2021年12月～2022年2月までの感染を第6波 (n=432例) とした。全期間における感染平均週数

は 29.5 週 (5~41 週)、平均年齢は 29.8 歳 (16~44 歳)、中等症Ⅱ以上の重症例は 41 例 (4.9%)であった。<検討①>全期間で重症例は、非重症例に比較してより高齢であり (33.4 歳 vs. 29.3 歳、 $p < 0.0001$)、第 5 波までの感染者に多く (9.7% vs. 0.3%, $p < 0.0001$)、ワクチン未接種者が多かった (8.6% vs. 0.6%, $p < 0.0001$)。<検討②>第 6 波では 68 例 (15.7%) が入院したが、入院者は自宅療養者に比較して感染時期がより妊娠後期であり (35 週 vs. 26 週, $p < 0.0001$)、産科的合併症 (悪阻・切迫早産・胎動減少、既往帝王切開の分娩) を有するものが多かったが (100% vs. 11%, $P < 0.0001$)、ワクチン接種の有無や年齢、BMI では有意差は認めなかった。

全期間において、COVID-19 妊婦の重症化のリスク因子は、高齢、第 5 波までの感染、ワクチン未接種であった。第 6 波では COVID-19 肺炎の重症化は極めて稀で COVID-19 肺炎の重症度よりも産科的合併症を有することが入院となるリスク因子であった。

2. 誘発分娩におけるジノプロストン腔用剤と器械的子宮頸管拡張との比較検討

(金城淑乃, 銘苺桂子, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

ジノプロストン (プロスタグランジン E₂:PGE₂) の作用には子宮収縮作用と頸管熟化作用があるが PGE₂ 腔内投与では頸管熟化作用が主体となる。当科における頸管熟化不全妊娠 37 週以降の症例で PGE₂ 腔用剤: プロウペス® (Ferring Pharma Inc. Tokyo, Japan) を使用した症例について診療録を後方視的に検討した。2020 年 5 月から 2021 年 2 月までにプロウペス® を使用した 36 例 (初産 27 例、経産 9 例) の検討では、プロウペス® 単独での陣痛発来率は 50%、12 時間および 24 時間以内の分娩率はそれぞれ 11%、33%であり、経膈分娩率は 72%、頻回の子宮収縮を認めた症例は 33%であった。プロウペス® 留置中に胎児機能不全を認めた症例はいなかった。また、初産かつ未破水例のうちプロウペス® を使用した 23 例をプロウペス® 群、器械的熟化処置を行った 30 例を器械群とし比較

検討した。経膈分娩率は両群で有意差なかったが (65.2% vs 46% $p=0.17$)、投与後 24 時間以内の分娩率はプロウペス® 群で高い結果となった (21.7% vs 6.7% $p=0.03$)。胎児機能不全 (4.2% vs 20% $p=0.07$)、臨床的絨毛膜羊膜炎 (8.7% vs 23.3% $p=0.14$) で有意差は認めないものの、プロウペス® 群で低い傾向であった。その他 Induction failure での帝王切開率、NICU 入室率などに有意差は認めなかった。プロウペス® は器械的熟化処置と比較し、頸管熟化不全の初産において 24 時間以内での分娩率が高く、安全に使用できることが示唆された。

3. 妊娠 24 週未満の超早産児の分娩方法が周産期的予後に与える影響に関する検討

(大木悠司, 銘苺桂子, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

超早産児の分娩を帝王切開とすることで新生児予後が改善するかどうかは明らかでない。当施設では妊娠 24 週未満の陣痛発来は原則、胎位に関わらず経膈分娩としている。当施設における妊娠 24 週未満の超早産児の周産期的予後、母体合併症について検討する。2013 年から 2020 年までの 8 年間に、当施設において、妊娠 22 週 0 日から妊娠 23 週 6 日で分娩となった 20 症例から子宮内胎児死亡、多胎妊娠、胎児致死的異常が考えられ家族が積極的な蘇生を望まなかった症例を除外した 15 例を対象とした。それらの分娩方法、周産期的予後、母体合併症について診療録を後方視的に検討した。出生週数の中央値は 23 週 0 日、出生体重の中央値は 555 g (414g—646g)、3 例 (20%) に早産の既往があった。経膈分娩 11 例 (73.3%) のうち、非頭位で分娩となった 6 例 (54.5%) は頭位分娩であった 5 例に比較して、Apgar Score 5 分値 < 6 点の頻度が高い傾向にあったが (100% vs 40%, $p=0.06$)、脳室内出血 (IVH)、壊死性腸炎 (NEC) の頻度には差がなかった。21 週 4 日に経膈分娩となった 1 例 (6.7%) の出生体重は 555g で新生児特発性呼吸速迫症候群、緊張性気胸にて出生後 24 時間以内に死亡となった。胎児機能不全の 2 例、破水+臍帯先進の 2

例、計4例に帝王切開を要した。分娩時出血の中央値は経膈分娩で216ml(86ml-1059ml)、帝王切開で1502ml(698ml-2554ml)と帝王切開で多い傾向にあった。帝王切開4例のうち、2例(50%)に臓器損傷を認め、膀胱損傷1例、尿管損傷+膈上部切開1例であった。超早産児の頭位分娩と非頭位分娩を比較しても短期的な周産期予後の差はみられず、帝王切開は母体合併症のリスクが高いことから、超早産児の非頭位経膈分娩は許容されると思われる。

4. 当院における臍帯付着部異常と周産期予後の検討

(永島由喜, 知念行子, 金城淑乃, 柱本真, 大木悠司, 屋良奈七, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一)

臍帯辺縁付着(marginal cord insertion:MCI)、臍帯卵膜付着(velamentous cord insertion:VCI)などの臍帯付着部異常をもたらすリスク因子、臍帯付着部異常が原因と考えられる周産期予後について明らかにする。当院で妊娠・分娩管理した単胎妊娠の症例を臍帯付着部正常群(n=1528)、MCI(n=66)、VCI(n=11)の3群に分け、母体背景・妊娠中合併症・分娩時所見・胎盤所見を後方視的に検討した。母体背景の比較では、VCI群が他群と比較し、年齢が低かったが、その他に有意差は認められなかった。妊娠中合併症・分娩時所見・新生児所見の比較では、臍帯付着部異常群が正常群と比較し、胎児発育不全(fetal growth restriction:FGR)、34週以下の早産が有意に高率であった。またVCI群が他群に比較し、36週以下の早産が多く、出生体重が小さく、緊急帝王切開率が高かった。臍帯付着部異常は、早産、FGR、緊急帝王切開のリスクを有するため、妊娠中の正確な診断と、リスクを念頭に置いた妊娠・分娩管理を行う必要がある。

5. 当院におけるがん合併妊娠に関する検討

(知念柊子, 屋良奈七, 下地裕子, 金城淑乃, 新垣精久, 平良祐介, 知念行子, 久高亘, 銘苺桂子, 青木陽一)

当院で妊娠分娩管理を行ったがん合併妊娠症例について、がんの種類とがん診断週数が妊娠継続やがん治療に与える影響を明らかにする調査報告を行った。

6. 音楽療法は初産婦の経膈分娩時の痛みと不安に対して有効である

(新田迅, 金城忠嗣, 金城淑乃, 屋良奈七, 知念行子, 西みゆき, 比嘉泉, 折田忍, 三浦未来, 宮國早江, 兼島いとみ, 西平久美子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一)

経膈分娩では、分娩が進むにつれて痛みが増し、陣痛に対する不安が母体や新生児に悪影響を及ぼすことがある。経膈分娩を予定している初産婦を対象に、分娩時の痛みと不安、血行動態、胎児・新生児パラメータ、産後の痛みに対する音楽療法の効果を検討する非無作為化臨床試験を企画し、調査した。妊娠37~41週で正常な自然分娩が期待される18~40歳の初産婦を対象とし、音楽療法群と対照群に割り付けた。分娩前、分娩潜伏期、分娩活動期、分娩第2期、分娩後2時間の各時点で、不安と痛みの視覚的アナログスケール測定、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数が測定された。音楽療法群17名、対象群19名、計36名の初産婦が対象となった。分娩後2時間の疼痛スコアは音楽療法群 2.00 ± 1.79 、対照群 3.74 ± 3.35 で、疼痛の減少と関連があった($p=0.036$)。母体心拍数は、介入前、潜伏期、活動期、産後2時間では同程度であった。しかし、分娩第2期の母体心拍数は音楽群 88.6 ± 8.7 拍/分、対照群 98.9 ± 15.3 拍/分と両群で有意に変動した($p=0.0321$)。分娩時の出血量は、音楽群 336.5 ± 191.9 ml、対照群 540.8 ± 320.3 mlと、音楽群で有意に少なかった($p=0.0184$)。以上より、本研究では、音楽療法は初産婦の痛みと不安の軽減に有効な方法であり、産後2時間での痛みの緩和、分娩第2期における母体心拍数の安定化、分娩時の出血量の減少をもたらすことが明らかとなった。この方法は母体の身体的、心理的安定をもたらす、簡単で安全、非侵襲的、非薬物療法的な代替療法として考慮されるべ

きである。

7. 抗 SS-A 抗体陽性妊婦における胎児先天性心ブロックの予測因子について

(平敷千晶, 長井裕, 宮城美紀, 奥聡, 兼村朱里, 金嶺ちひろ, 土井生子, 仲宗根忠栄, 泉有紀, 中野裕子, 島袋篤哉, 山下薫, 砂川空広, 佐久本薫, 青木陽一)

抗 SS-A 抗体陽性の妊婦における胎児先天性心ブロック (CHB) の予測因子を同定することは、症例を適切に管理するために重要である。2011 年 1 月から 2021 年 11 月までに周産期管理を受けた抗 SS-A 抗体陽性女性 59 例のカルテを後方視的に検討した。単変量解析および多変量解析を行い、胎児 CHB 発症の予測因子を検討した。結果として、抗 SS-A 抗体陽性の女性 59 名のうち、9 名が胎児 CHB を有していた。単変量解析では、胎児 CHB は結合組織病の診断 (OR 0.109, $p = .009$) および受胎後の抗 SS-A 抗体陽性 (OR 31.333, $p = .0002$) と関連していた。多変量解析では、結合組織病の診断は保護因子 (OR 0.049, $p = 0.025$) であり、妊娠後の抗 SS-A 抗体陽性の診断は危険因子 (OR 41.738, $p = 0.004$) であった。しかし、その他の母親の臨床的特徴は、胎児の CHB の発症に影響を及ぼさなかった。結論として、抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠において、結合組織病の診断は胎児 CHB の独立した防御因子であり、妊娠後の抗 SS-A 抗体陽性は独立した危険因子であった。

8. 子宮頸部円錐切除後妊娠における膣内細菌叢と流産発生に関するマイクロバイオーム解析

(柱本真, 金城忠嗣, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 銘苺桂子, 青木陽一)

早産のリスクとして知られているものに、円錐切除の既往がある。子宮頸管機能不全は、円錐切除歴のある患者における妊娠予後不良の主因と考えられているが、子宮頸管の短縮や頸管粘液の減少による感染リスクはまだよく分かっていない。我々は次世代シーケンサーを用い、円錐切除が妊娠中の膣内細菌叢に及ぼす

影響、および早産との関連性を明らかにすることを目的とした。円錐切除の既往のある患者とない患者 133 名を対象に前向き研究を行った。円錐切除群 25 名、対照群 108 名。その結果、円錐切除歴のある患者では、分娩週数が有意に低く (34 週 vs 36 週、 $p = 0.003$)、自然早産率が高いことが判明した。円錐切除群では、膣内細菌叢の $\alpha \cdot \beta$ 多様性が、正常産よりも早産した患者で有意に高かった (64% vs 8.3%、 $p \leq 0.001$)。また、第 1 三半期の膣内細菌叢が community state type IV である患者は、自然早産と関連していた (all OR 3.80, 95%CI 1.33-10.8, $p = 0.01$)。結論として、円錐切除は自然早産の危険因子である。円錐切除後の患者における自然早産リスクの上昇は、子宮頸管の短縮と頸管粘液の減少による脆弱な防御機構に属すると思われる。

9. 胎児発育不全に対するタダラフィルの経母体投与の有効性・安全性に関する臨床試験 プラセボ対照ランダム化比較第 II 相多施設共同研究- TADAFER II b - (金城忠嗣, 金城淑乃, 知念行子, 青木陽一)

子宮内で胎児の発育が制限される胎児発育不全 (Fetal growth restriction: FGR) は、周産期領域における重要な疾患である。理由は、FGR は胎児・新生児・乳児死亡の生命予後を悪化させ、生存した場合においても運動発達遅延、知的障害、自閉症スペクトラム、注意欠如・多動症などの神経学的後遺症を増加させるからである。加えて、胎内で制限された発育に起因したプログラミングにより、成人以降の糖尿病、高血圧などの生活習慣病のハイリスク群となる。しかし、FGR に対する有効な治療法はなく、胎児の発育が限界を迎えた時点で仮に早産であっても、胎外へ娩出することが唯一の対応手段である。

FGR の原因として、胎盤が形成される段階で子宮らせん動脈のリモデリングが障害され、虚血胎盤が形成されることが示されている。近年、このような虚血に陥った胎盤の機能を改善させるための 1 つの治療薬として、ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬が注目さ

れている。PDE5 阻害薬は、一酸化窒素(NO)の経路を介して血管平滑筋の弛緩および血管拡張作用を有する。三重大学のグループは、PDE5 阻害薬の1つであるタダラフィルを用いて、胎児発育不全症例を対象としたタダラフィル療法の有効性および安全性をプラセボを用いた二重盲検ランダム化比較試験にて行う、という多施設共同研究を実施している。琉球大学産婦人科も研究協力施設として症例登録中である。

10. 沖縄県における早産リスク因子の検討

(金城淑乃、知念行子、金城忠嗣、銘苺桂子、青木陽一)

沖縄県では出生率全国1位であるが、早産率は全国2.82%に対し3.36%と高率であり、低出生体重児の出生率も全国9.4%に対し11.0%と高率である。2014-2016年にかけて調査された沖縄県の研究では低出生体重児の原因として、早産、妊娠後期の高血圧、母体の低体重、低身長、妊娠中喫煙が挙げられた。これらのリスク因子を有する妊婦には指導を行ってきたが、沖縄県の早産及び低出生体重児の発生率は依然高い状態が続いている。本研究では、沖縄県における早産発生のリスク因子を明らかにすることを目的とした。2013年1月から2019年12月の期間に沖縄県の周産期医療センター3施設において出産した妊婦13468例のうち、妊娠22週以降の単胎妊娠症例で死産を除いた11868例を対象とした。そのうち妊娠22週から妊娠36週までの早産群と妊娠37週以降の正期産群に分類し、リスク因子(患者背景、産科的因子、胎児的因子)を評価した。さらに、早産群を3群(妊娠22-27週、妊娠28-33週、妊娠34-36週)に分類し、それぞれの群と正期産群でリスク因子(患者背景、産科的因子、胎児的因子)を評価した。早産群は全体の21.2%(2521例)で、妊娠22-27週、28-33週、34-36週の内訳はそれぞれ2.6%(317例)、6.7%(800例)、11.8%(1404例)であった。早産全体と正期産との比較では、単変量解析において、患者背景のうち母体低身長(P=0.011)、早産既往(P<0.0001)、母体の妊娠中喫煙(P=0.002)が早産群で多かった。また産科的因子で

は妊娠22週未満の性器出血(P=0.001)、切迫流産(P<0.0001)、妊娠高血圧(P<0.0001)、妊娠糖尿病(P<0.0001)、前期破水(P<0.0001)、絨毛膜羊膜炎(P<0.0001)、脛培養検査(GBS: Group B streptococcus)(P<0.001)、胎児因子では胎児発育不全(P<0.0001)が早産群で多い結果となった。次に早産群を3群(妊娠22-27週、28-33週、34-36週)に分類してそれぞれの群と正期産群とで比較検討した。今回の検討では特に患者背景に着目し特に詳しく検討した。妊娠22-27週では母体の低体重(P=0.048)、早産既往(P=0.006)、妊娠中喫煙(P=0.002)がリスク因子となり、妊娠28-33週では早産既往(P<0.0001)、妊娠34-36週では母体低身長(P=0.018)、低体重(P=0.017)、早産既往(P<0.001)がリスク因子となった。全ての群で早産既往が早産リスク因子となった。多項ロジスティック回帰分析では妊娠22-27週において早産既往(P<0.0001)、若年(P=0.026)がリスク因子となり、妊娠28-33週では早産既往(P<0.0001)、子宮頸部円錐切除術既往(P=0.009)、妊娠34-36週では早産既往(P<0.0001)がリスク因子となった。沖縄県における早産リスク因子の検討では早産既往が全ての早産群でリスク因子となり、その他に若年妊娠、子宮頸部円錐切除術既往が早産のリスク因子となった。沖縄県で早産を減らすために、これらのリスク因子を持つ妊婦に対してはより厳密な観察と適切な指導を継続的に行うことが重要であると考えた。

11. 当院における新型コロナウイルス感染妊婦67例の周産期管理について

(金城忠嗣、銘苺桂子、大木悠司、小崎三鶴、屋良奈七、金城淑乃、知念行子、青木陽一)

沖縄県では、新型コロナウイルス感染症が若年者へ拡大したことから、妊婦の感染者が急増し、NUCUを含めた病床確保に対して周産期医療連携で対応した。当科において管理した新型コロナウイルス感染妊婦の特徴と妊娠転帰を評価することを目的とした。2020年7月から2021年9月までの期間、当科で管理した新型コロナウイルス感染妊婦67例を対象とした。妊

婦は原則入院、37週以降は帝王切開の方針とし、出生した児は濃厚接触者としてNICUで隔離、人工栄養とした。年齢と感染時週数の中央値はそれぞれ30歳(18-44)と31週(5-40)であった。新型コロナ感染症の重症度は、軽症40%、中等症Ⅰ48%、中等症Ⅱ11%、重症1.5%、自宅療養中に悪化して入院となったのが12%であった。軽症と中等症Ⅰ(A群)、中等症Ⅱと重症(B群)の2群間比較では、BMI(24.6 vs 27.7)と初診時CRP(1.66 vs 3.78)は有意にB群で高値であった。16人に分娩管理を行い、帝王切開が81%、早産を37.5%に認め、その原因は陣痛発来3例(36, 28, 24週)、胎児機能不全2例(32, 36週)、肺炎重症化(34週)1例であった。濃厚接触者として自宅療養中に陣発し、自宅分娩になりかねなかった24週の症例、陰圧室で破水し、医療者に濃厚接触者が発生した28週の症例など、想定外の事象に新たな方針決定を迫られることが次々に発生した。結論として、中等症Ⅱ以上ではBMI、初診時CRPが高い。新興感染症パンデミックにおける母子管理は、周産期医療連携のもと、次々に発生する想定外の事象に対する速やかな決断と対応が重要である。

AMED 研究 (分担) :

- 1) 合併症妊娠、異常妊娠・分娩、NICU入院等における妊産婦健康診査体制構築
- 2) 婦健康診査、産婦健康診査における妊産婦支援の総合的評価に関する研究
- 3) 周産期医療施設への妊産婦のアクセスの確保に向けた調査研究

Ⅲ. 不妊・内分泌学

1. 子宮内膜マイクロバイオーーム改善のための治療法の確立

(宮城真帆, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 西平久美子, 宜保敬也, 長田千夏, 青木陽一)

腔内は、ラクトバチラス属と呼ばれる乳酸菌で高い占有率を占め、ガルドネレラ属、プレボテラ属による細菌性膣炎を防いでいるとされる。先行研究により、IVF-ETを行う女性において、着床時期の子宮内細菌叢(マイクロバイオーーム)を16SrRNA検査を用いて明らかにした。ガルドネレラ属、プレボテラ属などを起炎菌(Pathological Bacteria)と定義し、妊娠例と非妊娠例の子宮内膜マイクロバイオーームを比較したところ、妊娠例においては有意にラクトバチラス属占有率が高く、かつ、起炎菌占有率が低い結果であった。また、非妊娠例においては有意にラクトバチラス属占有率が低く、かつ、起炎菌占有率が高い、という結果であった。従って、子宮内膜マイクロバイオーームのバランスの違いが妊娠予後に影響することが明らかとなり、そのバランスを治療することができれば、妊娠率の向上に寄与する可能性がある。本研究は、IVF-ETを施行する不妊症女性において、子宮内膜マイクロバイオーームのバランスが不良である症例、すなわち、ラクトバチラス属占有率が低い症例にはラクトバチルス製剤を投与することで、子宮内膜マイクロバイオーームを改善する有効な治療法を確率することを目的とし、特定臨床研究として行う。

2. Manual Vacuum Aspirationを使用した子宮内容除去術の成績

(大石杉子, 銘苺桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

当科において妊娠初期流産治療もしくは人工妊娠中絶目的にMVA(Manual Vacuum Aspiration)を行った症例を対象とし、診療録を後方視的に検討した。MVAは合併症のある症例にも安全に施行可能であったが、ART後妊娠や胎嚢径が大きい症例ではRPOCや出血に注意が必要である。

3. 当科における遺伝子組換えヒト絨毛性ゴナドトロピン使用の成績

(大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

体外受精施行症例における遺伝子組換えヒト絨毛性ゴナドトロピン(以下hCG)の使用成績を明らかにすること。当科にて2020年7月から2021年5月までに体外受精の卵成熟目的として遺伝子組換えhCG(オビドレル®皮下注シリンジ)を使用した145例(r-hCG群)と2019年1月から2021年3月までに尿由来hCGを使用した146例(u-hCG群)を対象に、診療録を後方視的に検討した。当院では2019年7月以降は原則としてr-hCGを使用し、それ以前の症例や患者自身が希望した症例にはu-hCGを使用している。r-hCG群とu-hCG群の間で年齢(39.2 vs 40.0歳; $p = 0.14$)、FSH基礎値(12.7 vs 11.0 mIU/mL; $p = 0.66$)、抗ミュラー管ホルモン値(1.35 vs 1.55 ng/mL; $p = 0.55$)、調節卵巣刺激を施行した割合(46.9 vs 41.8%; $p = 0.41$)、総HMG投与量(1103 vs 1010 IU; $p = 0.50$)、採卵前エストロゲン値(1303.5 vs 1197.8 pg/mL; $p = 0.82$)、多嚢胞性卵巣症候群の割合(4.1 vs 3.4%; $p = 0.77$)の背景に有意差はなかった。両群における採卵数(5.3 vs 4.8個; $p = 0.63$)、卵成熟率(85.4 vs 83.7%; $p = 0.79$)、受精率(55.2 vs 58.3%; $p = 0.56$)、卵変性率(4.5 vs 6.5%; $p = 0.28$)、良好胚盤胞数(0.75 vs 0.73個; $p = 0.70$)、凍結卵数(1.4 vs 1.3個; $p = 0.85$)に有意差はみられず、採卵キャンセル率(4.8 vs 6.2%; $p = 0.80$)、卵巣過剰刺激症候群の割合(2.8 vs 2.7%; $p = 1.0$)も同等であった。結論として、体外受精の卵成熟目的の使用とした遺伝子組換えhCGは尿由来hCGと同等の成績である。

4. 卵巣機能低下症例に対するレトロゾールの効果について

(赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 青木陽一)

レトロゾールは安全で有効な排卵誘発効果が報告されているが、卵巣機能低下症例に対する効果に関しては報告が少ない。IVF治療における卵巣機能低下症例への卵巣刺激としてレトロゾールの効果を検証した。

対象は2019年8月から2021年8月までの期間、当院で採卵手術を施行した症例のうち、AMH<1.0の卵巣機能低下症例を対象とした。Antagonist (39周期)、クロミフェン(CC) (35周期)、レトロゾール(35周期)の3群で、患者背景、IVF治療成績を比較した。antagonist、CC、レトロゾールで、年齢の平均値40.2、40.1、41.3歳、AMHの中央値0.6、0.34、0.5ng/ml、刺激開始前のFSH平均値8.1、10.3、8.6 IU/mLに有意な差を認めなかった。採卵前の内膜厚は9.6、7.4、7.4mmと、antagonistで有意に厚いものの、CCとレトロゾールに差を認めなかった。採卵キャンセル率2.6、8.6、5.7%、卵子が得られた周期の割合92、77、83%で3群に有意差なく、1周期あたりの平均採卵数は3.7、1.3、1.6個、正常受精卵数は2.3、0.96、1.1個と、antagonistで有意に多かったが、CCとレトロゾールでは有意差はなかった。胚盤胞到達率は61、50、47%と3群で同等、移植ができた胚盤胞(計31個)で移植あたりの臨床的妊娠率を比較すると、31(5/16)、25(2/8)、0(0/7)%でレトロゾールでは妊娠例を認めなかったが、3群で有意差はなかった。結論として、卵巣機能低下症例に対するレトロゾールの治療成績は、antagonist法には劣るが、CCと同等の治療成績であった。

5. 帝王切開癒痕部症候群に対する鏡視下手術 (宮城真帆, 銘苺桂子, 山田久子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

帝王切開癒痕部症候群に対して低侵襲手術を施行した症例について検討し、その効果や課題を明らかにする。2019年1月~2020年2月の期間において、帝王切開癒痕部症候群として治療目的に腹腔鏡もしくは子宮鏡手術を受けた5症例を対象とし、その臨床的背景、手術成績、妊娠転帰を含む治療効果について診療録を後方視的に検討した。当科では症状を有する帝王切開癒痕部症候群を手術適応とし、癒痕部の筋層2.5mm未満であれば腹腔鏡手術を、子宮前屈で癒痕部の筋層2.5mm以上あれば子宮鏡手術を選択している。腹腔鏡下手術では、1.癒痕部同定のために子宮体下部

にFoleyカテーテルを挿入、2.術中経膈超音波検査を併用、3.縫合部の治癒を補助するため子宮後屈を修正する、などの工夫を行っている。子宮鏡下手術では腹腔鏡を併用し、膀胱子宮窩腹膜の癒着を剥離した後に子宮鏡下癒着部切除を行った。妊娠許可は約6ヶ月後とした。5症例の平均年齢33歳(28-36歳)、前回帝王切開からの経年数は平均3.6年、平均の帝王切開回数は1.6回(1-3回)であった。5例とも不正性器出血を認め、過長月経を2例、不妊症を3例認めた。5例中4例に挙児希望を認め、腹腔鏡手術4例、子宮鏡下手術1例を施行した。平均手術時間は208分(127-291分)で、術中出血量の平均は12.6ml(3-20ml)と少量であった。全症例で症状の改善を認め、手術合併症は認めなかった。挙児希望のある4例のうち、不妊治療を行った3例で妊娠成立し、うち1例はART、2例は一般不妊治療であった。妊娠した3例中2例で生児獲得し、1例は妊娠継続中で、早産や子宮破裂はなかった。帝王切開癒着部症候群に対して鏡視下手術を施行し、全例で症状改善を認め、4例中3例で妊娠した。症状を有する帝王切開癒着部症候群に対し、腹腔鏡手術や子宮鏡手術は選択肢の一つとなる。

6. ヨード剤を使用した子宮卵管造影前の甲状腺機能がその後の妊娠転帰に与える影響に関する検討(仲村理恵, 山田久子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

子宮卵管造影(HSG)で使用するヨード剤(ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル)はTSH測定値に影響する因子として知られており、HSG前後でTSH値が変動するHSG前の甲状腺機能に応じた内分泌内科介入の有無が妊娠・流産率へ与える影響について検討した。2018年4月から2021年3月の期間に、不妊検査としてHSGを施行した症例のうち、HSG前に甲状腺機能検査を施行した182例を対象とした。HSG時に全例でヨード剤を使用した。原則としてTSH \geq 2.5mIU/1の場合、HSG前に内分泌内科へ紹介し、甲状腺自己抗体検査や超音波検査、レボチロキシン内服を検討する方針である。HSG前のTSH値正常(正常群:131例)、

TSH \geq 2.5 mIU/1でHSG前に内分泌内科に紹介した群(介入群:25例)、TSH \geq 2.5 mIU/1だが、内分泌内科に紹介せずにHSGが施行された群(非介入群:26例)の3群に分類し検討した。検査時年齢は、非介入群で有意に高齢であった($P=0.006$)。不妊期間、抗ミューラー管ホルモン値、造影剤使用量、観察期間は3群で有意差を認めなかった。3群の妊娠率は、正常群:131例中54例(38.9%)、介入群:25例中14例(56.0%)、非介入群:26例中8例(30.8%)と介入群で妊娠率が高い傾向にあったが3群間に有意差は認めなかった($P=0.1668$)。3群の流産率は、正常群:131例中4例(3.05%)、介入群:25例中0例(0%)、非介入群:26例中3例(11.5%)と非介入群で流産率が高い傾向にあったが3群間に有意差は認めなかった($P=0.1162$)。初期流産を除く、妊娠・分娩に至った全症例で新生児甲状腺異常は認めなかった。結論として、TSH \geq 2.5mIU/1症例において、HSG前からの内分泌内科介入が妊娠率や流産率へ与える影響については、さらなる多数例での検討が必要である。

7. 子宮鏡下手術の術後癒着防止法としてのシリコンプレート子宮内一時留置の有用性について(宮城真帆, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ)

子宮鏡下手術の術後癒着防止法としてIntrauterine device(IUD)が使用されることがあるが、再癒着率が27~62%と報告され、その効果は十分ではない。耳鼻科領域で鼓室形成術の際に癒着防止目的に使用されている医療用シリコンプレートは子宮鏡手術術後癒着防止法として子宮内へ一時留置する報告がある。子宮鏡下術後癒着防止法として、シリコンプレート子宮内一時留置の有用性と妊娠転帰を評価することを目的とした。

再癒着の割合は12.5%とこれまでの報告より低く、妊娠率は37.5%で生児獲得率は25%であった。使用後の重篤な合併症もなく、シリコンプレート一時留置による再癒着防止の有用性が期待できる。

8. 子宮体癌に対する腹腔鏡手術における周術期合併症の検討

(下地 裕子, 銘苅 桂子, 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, 赤嶺こずえ, 久高 亘, 青木 陽一)

2015年1月から2020年12月の期間、子宮内膜異型増殖症または子宮体癌 IA期の術前診断にて腹腔鏡手術を施行した症例の診療録を後方視的に調査した。109例で腹腔鏡下子宮摘出術が施行された。術後診断で stageIB 以上へ変更となった症例は9例 (8.3%)、組織型が特殊型に変更となった症例は6例 (5.5%)であった。手術時間の中央値は216分(100-519)、出血量は100ml (5-950)、輸血施行例は3例 (2.8%)であった。周術期合併症は腸管損傷が1例(0.9%)、脛断端感染10例 (9.2%)、脛断端離開が1例であった。膀胱・尿管損傷は1例も認めなかった。リンパ節

生検が施行された104例のうち、生検個数の中央値は右が4個 (0-13)、左が4個 (0-13) と左右差は認めなかった。リンパ瘻を7例(6.7%)、リンパ浮腫を3例 (2.9%)に認め保存的加療にて改善した。これらはリンパ節生検個数とは関連しなかった。4例 (3.7%)に再発を認め、そのうち2例は術後に組織型が変更となったもの (癌肉腫、漿液性腺癌)、2例は IA期 G1であったものの、左閉鎖リンパ節転移が1例、腹腔内播種が1例 (初回手術時、腹水細胞診陽性)であった。いずれも追加治療で寛解に至っている。当科における子宮体癌に対する腹腔鏡手術の周術期合併症はほとんどが保存的療法で改善できるものであった

AMED 研究 (分担) :

骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	銘苺桂子【最新の不妊診療がわかる!-生殖補助医療を中心とした新たな治療体系】(第3章)生殖補助医療の調節卵巣刺激 内因性LHサーージ抑制法 Long法・Short法 臨床婦人科産科(0386-9865)76巻4号 Page160-162(2022.04)	(B)	
BD22002:	伊良波 裕子, 銘苺 桂子【今妊娠初期の経過異常とその対処-流産・異所性妊娠・絨毛性疾患の診断と治療】異所性妊娠 異所性妊娠のMRI診断. 臨床婦人科産科(0386-9865)76巻2号 Page233-238(2022.03)	(B)	
BD22003:	銘苺桂子:産婦人科 働き方改革へのロードマップ 沖縄県における女性医師支援と働き方改革 産婦人科の実際 第71巻第1号1月号 p63-68 金原出版(2022.01)	(B)	
BD22004:	金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 見て、聞いて、触って、身体所見から考える妊産褥婦の以上とその対応 顔面まで浮腫がある 周産期医学 52巻8号 Page1073-1076 東京医学社 (2022.08)	(B)	
原著			
OI22001:	Maemoto H, Ogura T, Toita T, Ariga T, Hashimoto S, Kawakami Y, Ishikawa K, Takehara S, Heianna J, Kudaka W, Aoki Y, Nishie A. Small dose of oral gastrografin for computed tomography-based image-guided brachytherapy in patients with uterine cervical cancer. J Radiat Res 2022 Jan 20;63(1):107-114. doi: 10.1093/jrr/rrab102. PMID: 34718687; PMCID: PMC8776687.	(A)	○
OI22002:	Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, Kanao H, Horie K, Konnai K, Nio A, Takehara K, Kamiura S, Tsuda N, Takei Y, Shigeta S, Nakai H, Yoshida H, Motohara T, Kato T, Nakamura K, Hamanishi J, Tasaka N, Ishikawa M, Kado N, Taira Y, Mori M, Iwata T, Takahashi F, Kukimoto I, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K, For The Mint Study Group. Changes in HPV16/18 Prevalence among Unvaccinated Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia in Japan: Assessment of Herd Effects following the HPV Vaccination Program. Vaccines (Basel). 2022 Jan 25;10(2):188. doi: 10.3390/vaccines10020188. PMID: 35214646; PMCID: PMC8875304.	(A)	○
OI22003:	Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, Kanao H, Yokota H, Kato H, Shimamoto K, Takehara K, Kamiura S, Tsuda N, Takei Y, Shigeta S, Matsumura N, Yoshida H, Motohara T, Watari H, Nakamura K, Ueda A, Tasaka N, Ishikawa M, Hirashima Y, Kudaka W, Taguchi A, Iwata T, Takahashi F,	(A)	○

- Kukimoto I, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K; MINT Study Group. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at first vaccination among Japanese women. *Cancer Sci.* 2022 Apr;113(4):1428-1434. doi: 10.1111/cas.15270. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35043515; PMCID: PMC8990800.
- OI22004: Yoshida H, Kikuchi A, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kaku T, Yoshida M, Shikama A, Kogata Y, Terao Y, Tanikawa M, Yasuoka T, Chiyoda T, Miyamoto T, Okadome M, Nakamura T, Enomoto T, Konno Y, Yahata H, Hirata Y, Aoki Y, Tokunaga H, Usui H, Yaegashi N. Discrepancies in pathological diagnosis of endometrial stromal sarcoma: a multi-institutional retrospective study from the Japanese Clinical Oncology Group. *Hum Pathol.* 2022 Mar 23:S0046-8177(22)00073-9. doi: 10.1016/j.humpath.2022.03.007. Epub ahead of print. PMID: 35339567. (A) ○
- OI22005: Oishi S, Mekaru K, Tanaka SE, Arai W, Ashikawa K, Sakuraba Y, Nishioka M, Nakamura R, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y. Microbiome analysis in women with endometriosis: Does a microbiome exist in peritoneal fluid and ovarian cystic fluid? *Reprod Med Biol.* 2022 Jan 29;21(1):e12441. doi: 10.1002/rmb2.12441. PMID: 35386386; PMCID: PMC8967307. (A) ○
- OI22006: Tanigawa T, Takeshima N, Ishikawa H, Nishio S, Usami T, Yamawaki T, Oishi T, Ihira K, Kato H, Goto M, Saito M, Taira Y, Yokoyama M, Shoji T, Kondo E, Mori A, Yokoi T, Iwasa-Inoue N, Hirashima Y, Nagasawa T, Takenaka M, Mikami M, Sugiyama T, Enomoto T. Paclitaxelcarboplatin and bevacizumab combination with maintenance bevacizumab therapy for metastatic, recurrent, and persistent uterine cervical cancer: An open-label multicenter phase II trial (JGOG1079). *Gynecol Oncol.* 2022 Jun;165(3):413-419. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.04.011. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35487773. (A) ○
- OI22007: Ooyama T, Shimoji Y, Nakasone T, Arakaki Y, Taira Y, Nakamoto T, Kudaka W, Aoki Y. Effects of Pegylated Liposomal Doxorubicin and CA125 Level Variability Analysis in Platinumrefractory/resistant Recurrent Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2022 Jun;42(6):3017-3022. doi: 10.21873/anticancer.15786. PMID: 35641257. (A) ○
- OI22008: Maki S, Tanaka H, Takakura S, Nii M, Tanaka K, Ogura T, Kotera M, Nishimura Y, Tamaru S, Ushida T, Tanaka Y, Kikuchi N, Kinjo T, Kawamura H, Takano M, Nakamura K, Suga S, Kasai M, Yasui O, Nagao K, Maegawa Y, Kotani T, Endo M, Yasuhi I, Aoki S, Aoki Y, Yoshida Y, Nakata M, Sekizawa A, Ikeda T. Tadalafil treatment for fetuses with (A) ○

- early-onset growth restriction: a protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase II trial (TADAFER IIb). *BMJ Open*. 2022 Jun 14;12(6):e054925. doi: 10.1136/bmjopen2021-054925. PMID: 35701067.
- OI22009: Nishio S, Yonemori K, Usami T, Minobe S, Yunokawa M, Iwata T, Okamoto A, Aoki Y, Itamochi H, Takekuma M, Harano K, Yamamoto K, Maruko T, Ugai H, Tekin C, Colombo N, Fujiwara K, Hasegawa K, Ushijima K. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer: Results from KEYNOTE-826. *Cancer Sci*. 2022 Nov;113(11):3877-3887. doi: 10.1111/cas.15479. Epub 2022 Sep 15. PMID: 35792064; PMCID: PMC9633308. (A) ○
- OI22010: Kukimoto I, Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, Aoki Y, Yokota H, Konnai K, Nio A, Takehara K, Kamiura S, Tsuda N, Takei Y, Shimada M, Nakai H, Yoshida H, Motohara T, Yamazaki H, Nakamura K, Okunomiya A, Tasaka N, Ishikawa M, Hirashima Y, Shimoji Y, Mori M, Iwata T, Takahashi F, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K; MINT Study Group. Regional differences in human papillomavirus type 52 prevalence among Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia †. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 Oct 6;52(10):1242-1247. doi: 10.1093/jjco/hyac127. PMID: 35938523. (A) ○
- OI22011: Kise S, Arakaki Y, Kudaka W, Ariga T, Kinjo N, Kohatu H, Aoki Y. Sarcopenia Is an Independent Prognostic Factor for Squamous Cell Carcinoma of the Cervix Treated With Concurrent Chemoradiotherapy. *Anticancer Res*. 2022 Oct;42(10):4887-4893. doi: 10.21873/anticancer.15994. PMID: 36191992. (A) ○
- OI22012: Kinjyo Y, Kinjo T, Mekar K, Nagai Y, Moromizato T, Ohata T, Iseki C, Iseki K, Aoki Y. Risk Factors of Preterm Birth in Okinawa Prefecture, the Southernmost Island Prefecture of Japan. *Matern Child Health J*. 2022 Nov 9. doi: 10.1007/s10995-022-03530-2. Epub ahead of print. PMID: 36352281. (A) ○
- OI22013: Miyagi M, Mekar K, Tanaka SE, Arai W, Ashikawa K, Sakuraba Y, Nakamura R, Oishi S, Akamine K, Aoki Y. Endometrial and vaginal microbiomes influence assisted reproductive technology outcomes. *JBRA Assist Reprod*. 2022 Dec 5. doi: 10.5935/1518-0557.20220040. Epub ahead of print. PMID: 36468798. (A) ○
- OD22001: 渡部俊陽, 平良祐介, 友寄江梨佳, 高江洲朋子, 柱本真, 下地裕子, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 銘莉桂子, 青木陽一 広汎子宮全摘術を行った骨盤 (B) ○

- リンパ節陽性子宮頸部腺癌の治療成績. 沖縄産科婦人科学会誌 2022 Mar; 44: 5-12.
- OD22002: 上原園美, 金城淑乃, 大木悠司, 小崎三鶴, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における I 型糖尿病合併妊娠の検討. 沖縄産科婦人科学会誌 2022 Mar; 44: 13-19. (B) ○
- OD22003: 宮里寛奈, 宮城真帆, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 当院における POI 症例の現状と課題. 沖縄産科婦人科学会誌 2022 Mar; 44: 49-53. (B) ○

症例報告

- CI22001: Taira Y, Shimoji Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Kudaka W, Aoki Y. Comprehensive genomic profiling for therapeutic decision and identification of gene mutation in uterine endometrial dedifferentiated carcinoma. *Case Rep Oncol* 2022;15:46- 55 <https://doi.org/10.1159/000521897> (A) ○
- CI22002: Nakasone T, Taira Y, Nakamoto T, Kudaka W, Aoki Y. False-negative findings for cardiac metastasis from cervical cancer on fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. *Obstet Gynecol Case Rep* 8 (4); 16: 2022. DOI: 10.21767/2471-8165.1000016 (A) ○
- CI22003: Nitta H, Kinjo T, Kinjyo Y, Yamada H, Masamoto H, Aoki Y. Fetal ovarian cyst with prenatal torsion of the pedicle diagnosed in the third trimester: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2022 Aug 18;36:e00443. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00443. PMID: 36051433; PMCID: PMC9424354. (A) ○
- CI22004: Taira Y, Yara N, Kinjo Y, Kinjo T, Mekar K, Aoki Y. Low-set umbilicus in a pregnant woman with bladder pseudoexstrophy: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2022 Nov 12;36:e00467. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00467. PMID: 36406178; PMCID: PMC9667195. (A) ○
- CI22005: Oki Y, Yoshida T, Yogi A, Kurokawa S, Goya H, Tsukayama M, Nakamura S, Mekar K, Nakanishi K. A Neonatal Case of Mild Encephalopathy/Encephalitis with a Reversible Splenic Lesion. *Child Neurol Open*. 2022 Aug 1-9 (A) ○
- CD22001: 友寄江梨佳, 仲本朋子, 金城淑乃, 渡部俊陽, 高江洲朋子, 大木悠司, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 久高亘, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 妊娠中に先行化学療法を施行した湿球頸癌の一例 —当科の過去の症例と比較して— 沖縄産科婦人科学会誌 2022 Mar; 44: 69-75. (B) ○
- CD22002: 仲村理恵, 山田久子, 下地裕子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 ガートナー嚢胞を合併したアンドロゲン不応症候群の一例. 沖縄産科婦人科学会誌 2022 Mar; 44: 123-132. (B) ○

国際学会発表

- PI22001: Hasegawa K, Takahashi S, Ushijima K, Okadome M, Yonemori K, Yokota H, Vergote I, Monk BJ, Tewari KS, Fujiwara K, Li J, Jamil S, Paccaly A, Takehara K, Usami T, Aoki Y, Suzuki N, Kobayashi Y, Yoshida Y, Watari H, Seebach F, Lowy I, Mathias M, Fury MG, Oaknin A. Phase 3 EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial of cemiplimab in recurrent or metastatic cervical cancer: Subgroup analysis of patients enrolled in Japan. Japan Society of Clinical Oncology (JSCO) 2022 Annual Meeting, October 20-22, 2022, Kobe, Japan.
- PI22002: Yonemori K, Nishio S, Usami T, Minobe S, Yunokawa M, Iwata T, Okamoto A, Aoki Y, Itamochi H, Takekuma M, Harano K, Yamamoto K, Ugai H, Tekin C, Toker S, Colombo N, Fujiwara K, Hasegawa K. Pembrolizumab + Chemotherapy in Japanese Patients With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: KEYNOTE-826. Japanese Society of Medical Oncology (JSMO) Annual Meeting; February 17-19, 2022; Kyoto, Japan

国内学会発表

- PD22001: 銘苺桂子 オープニングシンポジウム 子宮内膜症と癒着胎盤 第43回日本エンドメトリオーシス学会 東京 令和4年1月22日～1月23日
- PD22002: 銘苺桂子 ワークショップ 後輩に伝えたい研究の醍醐味と“research life balance” 第43回日本エンドメトリオーシス学会 東京 令和4年1月22日～1月23日
- PD22003: 金城 淑乃, 銘苺 桂子, 屋良 奈七, 小崎 三鶴, 金城 忠嗣, 青木 陽一. 造血幹細胞移植を施行後に自然妊娠成立し、慢性腎臓病と二次性高血圧により血圧管理に難渋した一例 第12回日本がん・生殖医療学会学術集会 名古屋国際会議場 2022年2月12日～2月13日
- PD22004: 銘苺桂子 不妊治療を基礎から学ぶ ～一般不妊治療から生殖補助医療まで～ 宮崎市群産婦人科医会 web開催 (宮崎) 2022年2月24日
- PD22005: 銘苺桂子 沖縄県における女性と暴力の問題を語る 女性の健康週間市民公開講座 2022年2月27日 web開催
- PD22006: 銘苺桂子 小児・AYA世代における妊孕性温存療法 ～がん克服後に子どもを授かる可能性をのこすために何ができるか～ 宮古病院院内研修会 2022年3月18日
- PD22007: 仲本朋子, 上原園美, 宮里寛奈, 渡部俊陽, 柱本真, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 久高亘, 青木陽一 進行卵巣癌に対する PARP 阻害薬の使用経験 第53回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB開催 令和4年3月26日
- PD22008: 平良祐介, 上原園美, 宮里寛奈, 渡部俊陽, 柱本真, 下地裕子, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 ペンブロリズマブが著明に奏効した再発婦人科がん4例 第53回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB開催 令和4年3月26日

- PD22009: 大畑尚子, 小松泰生, 銘苺桂子, 金城忠嗣, 長井裕, 仲本剛, 石川裕子, 中上弘茂, 渡嘉敷みどり, 上里忠和, 比嘉健, 嘉陽真美, 武田理, 諸見里秀彦, 神谷仁, 上村哲, 糸数功, 佐久本薫 沖縄県における周産期領域の新型コロナウイルス感染症診療状況 第 53 回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB 開催 令和 4 年 3 月 26 日
- PD22010: 小崎三鶴, 上原園美, 大木悠司, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 精神疾患合併妊婦の医学的・社会的リスクに関する検討 第 53 回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB 開催 令和 4 年 3 月 26 日
- PD22011: 屋良奈七, 上原園美, 大木悠司, 小崎三鶴, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 先天性横隔膜ヘルニアの出生前診断と出生児の予後について 第 53 回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB 開催 令和 4 年 3 月 26 日
- PD22012: 上原園美, 金城淑乃, 大木悠司, 小崎三鶴, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における 1 型糖尿病合併妊娠の検討 第 53 回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB 開催 令和 4 年 3 月 26 日
- PD22013: 銘苺桂子 沖縄周産期クラウドデータベースについて ～新型コロナ感染妊婦の情報を迅速に共有して病院連携に活かす～ 第 53 回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB 開催 令和 4 年 3 月 26 日
- PD22014: 銘苺桂子 子宮内膜症とマイクロバイオーム 子宮内膜症サミット ～女性医師が語る子宮内膜症～ 三重県 2022 年 4 月 23 日～24 日
- PD22015: 宮城 真帆, 銘苺 桂子, 仲村 理恵, 大石 杉子, 赤嶺 こずえ, 青木 陽一. 生殖器内細菌叢への対応策 宮内膜・膣マイクロバイオームにおける ART 妊娠転帰への影響. 第 38 回日本産婦人科感染症学会 2022 年 5 月 7 日～5 月 8 日 江東区豊洲文化センター
- PD22016: HPV Vaccine Forum in Okinawa WEB 配信 子宮頸がん予防の HPV ワクチン、接種勧奨再開 青木陽一 令和 4 年 5 月 12 日 西原町
- PD22017: モーニングセミナー MVA(手動真空吸引法)を選ぶ理由 ～押さえておきたい基本と今後の応用～ 銘苺 桂子 不妊症・不育症分野における MVA の重要性について考える 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22018: ワークショップ 働き方改革 ～地域における課題とその対応～ 赤嶺 こずえ, 金城 忠嗣, 銘苺 桂子, 青木 陽一 当科での働き方改革と今後の課題 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22019: 金城 淑乃, 銘苺 桂子, 大畑 尚子, 佐久本 薫, 金城 忠嗣, 佐久本 哲郎, 青木 陽一 沖縄県における新型コロナウイルス症 (COVID-19) 感染妊婦の現状について ー沖縄県周産期クラウドデータベースを用いた第 6 波までの検

- 証一 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22020: 知念 行子、銘苺 桂子、大木 悠司、小崎 美鶴、屋良 奈七、金城 淑乃、金城 忠嗣、青木 陽一 当院における院内発生の妊婦心停止に対する死戦期帝王切開のプロトコール 作成について 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22021: 大木 悠司、小崎 三鶴、屋良 奈七、金城 淑乃、知念 行子、金城 忠嗣、銘苺 桂子、青木 陽一 妊娠 24 週未満の超早産児の分娩方法が周産期的予後に与える影響に関する 検討 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22022: 下地 裕子、上原 園美、宮里 寛奈、柱本 真、渡部 俊陽、新垣 精久、平良 祐介、仲本 朋子、久高 亘、青木 陽一 妊娠中に施行した診断的円錐切除術の病理学的診断および合併症の検討 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22023: 新垣 精久、宮里 寛奈、上原 園美、渡部 俊陽、柱本 真、下地 裕子、平良 祐介、仲本 朋子、久高 亘、青木 陽一 治療前診断が困難であった子宮頸部扁平上皮癌, NOS の一例 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22024: 銘苺桂子 私たちで創る、これからの働き方 男女共同参画・働き方改革とキャリアアップ 第 14 回 温知会レクチャーシリーズ web 開催 (京都) 2022 年 5 月 24 日
- PD22025: 銘苺桂子 教育講演 23 「臨床におけるジノプロストン腔内留置の効果と注意点」 第 58 回日本周産期・新生児医学会 横浜 ハイブリッド開催 令和 4 年 7 月 10 日~12 日
- PD22026: 下地裕子 妊娠中に頸部細胞診異常で経過観察していたが、産褥 1 カ月で子宮頸癌 IIIB 期の診断とされた 1 例 第 58 回日本周産期・新生児医学会 横浜 ハイブリッド開催 令和 4 年 7 月 10 日~12 日
- PD22027: 平良 祐介、渡部 俊陽、下地 裕子、新垣 精久、仲本 朋子、久高 亘、青木 陽一 沖縄県女性の子宮頸癌発生に特有の腔内マイクロバイオーム分布の解析 第 64 回日本婦人科腫瘍学会 久留米 ハイブリッド開催 令和 4 年 7 月 14 日~16 日
- PD22028: 下地 裕子、渡部 俊陽、柱本 真、新垣 精久、平良 祐介、仲本 朋子、久高 亘、青木 陽一 沖縄県における子宮頸癌の HPV 型の変化 第 64 回日本婦人科腫瘍学会 久留米ハイブリッド開催 令和 4 年 7 月 14 日~16 日
- PD22029: 高江洲 朋子、久高 亘、柱本 真、渡部 俊陽、下地 裕子、新垣 精久、平良 祐介、仲本 朋子、青木 陽一 円錐切除術後に左踵に褥瘡を形成した一例 第 64 回日本婦人科腫瘍学会 久留米 ハイブリッド開催 令和 4 年 7 月 14 日~16 日

- PD22030: 新垣 精久, 高江洲 朋子, 渡部 俊陽, 柱本 真, 下地 裕子, 平良 祐介, 仲本 朋子, 久高 亘, 青木 陽一 当科で経験した直腸扁平上皮癌の 3 症例 第 64 回日本婦人科腫瘍学会 久留米 ハイブリッド開催 令和 4 年 7 月 14 日～16 日
- PD22031: 大山 拓真, 下地 裕子, 仲宗根 忠栄, 新垣 精久, 平良 祐介, 仲本 朋子, 久高 亘, 青木陽一 プラチナ不応性・抵抗性再発卵巣癌に対するリポソーマルドキソルビシンの効果と CA125 値変動の解析 第 64 回日本婦人科腫瘍学会 久留米 ハイブリッド開催 令和 4 年 7 月 14 日～16 日
- PD22032: 仲本朋子, 柱本真, 渡部俊陽, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 久高亘, 青木陽一 肺腫瘍血栓性微小血管症で再発した子宮頸癌の一例 第 64 回日本婦人科腫瘍学会 久留米 ハイブリッド開催 令和 4 年 7 月 14 日～16 日
- PD22033: 喜瀬真雄, 新垣精久, 高江洲朋子, 渡部俊陽, 柱本真, 下地裕子, 平良祐介, 仲本朋子, 久高 亘 , 青木 陽一 サルコペニアは子宮頸癌 CCRT (concurrentchemoradiotherapy) 症例での独立した予後因子である 第 64 回日本婦人科腫瘍学会 久留米 ハイブリッド開催 令和 4 年 7 月 14 日～16 日
- PD22034: 友寄 江梨佳, 仲本 朋子, 金城 淑乃, 渡部 俊陽, 高江洲 朋子, 下地 裕子, 新垣 精久, 平良 祐介, 久高 亘, 金城 忠嗣, 銘苺 桂子, 青木 陽一 妊娠中に先行化学療法を行った子宮頸癌の 1 例—当科の過去の症例と比較して— 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日～7 日
- PD22035: 大石 杉子, 銘苺 桂子, 仲村 理恵, 宮城 真帆, 赤嶺 こずえ, 青木 陽一 当科における遺伝子組換えヒト絨毛性ゴナドトロピン使用の成績 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日～7 日
- PD22036: 赤嶺 こずえ, 山田 久子, 仲村 理恵, 大石 杉子, 宮城 真帆, 銘苺 桂子, 青木 陽一 卵巣機能低下症例に対するレトロゾールの効果について 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日～7 日
- PD22037: 仲村 理恵, 山田 久子, 大石 杉子, 宮城 真帆, 赤嶺 こずえ, 銘苺 桂子, 青木 陽一 ヨード剤を使用した子宮卵管造影前の甲状腺機能がその後の妊娠転機に与える影響に関する検討 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日～7 日
- PD22038: 屋良 奈七, 銘苺 桂子, 大木 悠司, 小崎 三鶴, 金城 淑乃, 知念 行子, 金城 忠嗣, 青木 陽一 先天性横隔膜ヘルニアの出生前診断と出生児の予後について 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日～7 日
- PD22039: 小崎 三鶴, 銘苺 桂子, 大木 悠司, 屋良 奈七, 金城 淑乃, 知念 行子, 金城 忠嗣, 青木 陽一 精神疾患合併妊婦の医学的・社会的リスクに関する検討 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日～7 日

- PD22040: 小貫 麻美子, 渡利 英道, 島田 宗昭, 藤原 寛行, 佐藤 豊実, 吉田 裕之, 横田 治重, 岩田 卓, 石川 光也, 金尾 祐之, 森 繭代, 加藤 久盛, 平嶋 泰之, 万代 昌紀, 松村 謙臣, 上浦 祥司, 山口 聡, 中村 圭一郎, 竹原 和 宏, 矢幡 秀昭, 岡留 雅夫, 津田 尚武, 本原 剛志, 青木 陽一, 終元 巖, 高橋 史朗, 吉川 裕之, 八重樫 伸生, 松本 光司 我が国における HPV ワクチンの直接予防効果と集団免疫効果: MINT スタディ 10 年の軌跡
【多施設】第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日~7 日
- PD22041: 渡部 俊陽, 平良 祐介, 友寄 江梨佳, 高江洲 朋子, 柱本 真, 下地 裕子, 新垣 精久, 仲本 朋子, 久高 亘, 銘苺 桂子, 青木 陽一 骨盤内リンパ節腫大を伴う子宮頸部腺癌 (T1, T2 症例) における治療成績の検討 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催令和 4 年 8 月 5 日~7 日
- PD22042: 下地 裕子, 銘苺 桂子, 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, 赤嶺 こずえ, 久高 亘, 青木 陽一 腹腔鏡下子宮体癌手術における合併症の検討 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日~7 日
- PD22043: 宮里 寛奈, 宮城 真帆, 仲村 理恵, 大石 杉子, 赤嶺 こずえ, 銘苺 桂子, 青木 陽一 当院における POI 症例の現状と課題 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日~7 日
- PD22044: 宮城 真帆, 銘苺 桂子, 山田 久子, 仲村 理恵, 大石 杉子, 赤嶺 こずえ, 青木 陽一 帝王切開癒痕部症候群に対する鏡視下手術 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日~7 日
- PD22045: 金城 忠嗣, 銘苺 桂子, 大木 悠司, 小崎 三鶴, 屋良 奈七, 金城 淑乃, 知念 行子, 青木陽一 当院における新型コロナウイルス感染妊婦 67 例の周産期管理について 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日~7 日
- PD22046: 上原 園美, 金城 淑乃, 大木 悠司, 小崎 三鶴, 屋良 奈七, 知念 行子, 金城 忠嗣, 銘苺桂子, 青木 陽一 1 型糖尿病合併妊娠における妊娠中の血糖コントロールが周産期予後に与える影響 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日~7 日
- PD22047: 平良 祐介, 永島 由喜, 玉城 夏季, 吉田 晃大, 渡部 俊陽, 下地 祐子, 新垣 精久, 仲本 朋子, 久高 亘, 青木 陽一 ペムプロリズマブが著明に奏効した再発婦人科がん 4 例 第 54 回 沖縄産科婦人科学会 南風原町 ハイブリッド開催 令和 4 年 9 月 11 日
- PD22048: 加藤 あさひ, 永島 由喜, 玉城 夏季, 吉田 晃大, 渡部 俊陽, 下地 祐子, 新垣 精久, 平良 祐介, 仲本 朋子, 久高 亘, 青木 陽一 高齢子宮頸癌の放射線治療成績 第 54 回 沖縄産科婦人科学会 南風原町 ハイブリッド開催 令和 4 年 9 月 11 日

- PD22049: 玉城 夏季、永島 由喜、吉田 晃大、渡部 俊陽、下地 祐子、新垣 精久、平良 祐介、仲本 朋子、久高 亘、青木 陽一 当科における子宮頸部胃型腺癌の治療成績 第 54 回 沖縄産科婦人科学会 南風原町 ハイブリッド開催 令和 4 年 9 月 11 日
- PD22050: 大木 悠司、知念 柊子、柱本 真、屋良 奈七、金城 淑乃、知念 行子、金城 忠嗣、銘苺 桂子、青木 陽一 妊娠 37 週で心不全を発症した肥大型心筋症合併妊娠の一例 第 54 回 沖縄産科婦人科学会 南風原町 ハイブリッド開催 令和 4 年 9 月 11 日
- PD22051: 永島 由喜、知念 行子、金城 淑乃、柱本 真、大木 悠司、屋良 奈七、金城 忠嗣、銘苺 桂子、青木 陽一 当院における臍帯付着部異常と周産期予後の検討 第 54 回 沖縄産科婦人科学会 南風原町 ハイブリッド開催 令和 4 年 9 月 11 日
- PD22052: 吉田 晃大、宮城 真帆、知念 柊子、大石 杉子、赤嶺 こずえ、銘苺 桂子、青木 陽一 子宮頸管妊娠に対する治療法の選択について 第 54 回 沖縄産科婦人科学会 南風原町 ハイブリッド開催 令和 4 年 9 月 11 日
- PD22053: 繰り返す捻転によって卵管切除に至った小児の卵管水腫の一例 知念柊子、大石杉子、仲村理恵、宮城真帆、赤嶺こずえ、銘苺桂子、青木陽一 第 62 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜 令和 4 年 9 月 8 日～10 日
- PD22054: 子宮頸管妊娠に対する治療法の選択について 吉田晃大、大石杉子、仲村理恵、宮城真帆、赤嶺こずえ、銘苺桂子、青木陽一 第 62 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜 令和 4 年 9 月 8 日～10 日
- PD22055: 妊孕性温存療法として 4 歳女兒に卵巣組織凍結を施行した 1 例 ;小児に腹腔鏡手術を行う際の留意点 赤嶺こずえ、大石杉子、仲村理恵、宮城真帆、銘苺桂子、青木陽一 第 62 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜 令和 4 年 9 月 8 日～10 日
- PD22056: 採卵手術後に膿瘍形成をきたした卵巣チョコレート嚢胞の一例 宮城真帆、大石杉子、仲村理恵、赤嶺こずえ、銘苺桂子、青木陽一 第 62 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜 令和 4 年 9 月 8 日～10 日
- PD22057: 腔鏡下卵巣位置移動術の 6 年後に繰り返す右下腹部痛に対して卵巣固定の解除を行った一例 下地裕子、大石杉子、仲村理恵、宮城真帆、赤嶺こずえ、銘苺桂子、青木陽一 第 62 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜 令和 4 年 9 月 8 日～10 日
- PD22058: 高気圧酸素療法にて治癒し得た術後腸管・膀胱縫合不全の 1 例 大石杉子、仲村理恵、宮城 真帆、赤嶺こずえ、銘苺桂子、青木陽一 第 62 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜 令和 4 年 9 月 8 日～10 日
- PD22059: 銘苺桂子 女性医師支援から働き方改革へ “ダイバーシティの実現は組織を変えるか” 第 73 回日本基幹食道科学会総会 沖縄 2022 年 11 月 3 日
- PD22060: 大石 杉子、銘苺 桂子、宜保 敬也、長田 千夏、仲村 理恵、宮城 真帆、赤嶺 こずえ 当科における Manual Vacuum Aspiration を使用した子宮内容除

- 去術の成績 第 67 回日本生殖医学会学術集会 横浜 令和 4 年 11 月 3 日～4 日
- PD22061: 宮城 真帆, 銘苺 桂子, 宜保 敬也, 長田 千夏, 仲村 理恵, 大石 杉子, 赤嶺 こずえ 子宮鏡により慢性子宮内膜炎を疑われた症例の子宮内膜マイクロバイームについて 第 67 回日本生殖医学会学術集会 横浜 令和 4 年 11 月 3 日～4 日
- PD22062: 赤嶺 こずえ, 宜保 敬也, 長田 千夏, 仲村 理恵, 大石 杉子, 宮城 真帆, 銘苺 桂子, 青木 陽一 卵巣機能低下症例に対するレトロゾールの効果について 第 67 回日本生殖医学会学術集会 横浜 令和 4 年 11 月 3 日～4 日
- PD22063: 銘苺桂子 小児・AYA 世代における妊孕性温存療法 ～がん克服後に子どもを授かる可能性をのこすために何が出来るか～ 浦添総合病院院内研修会 2022 年 11 月 21 日
- PD22064: 平良祐介, 金城淑乃, 宮城真帆, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 診断に難渋した pseudoexstrophy の一例 第 37 回日本女性医学会学術集会 米子 令和 4 年 11 月 12 日～13 日
- PD22065: 銘苺桂子 沖縄県におけるがん・生殖医療ネットワーク構築と乳癌症例に対する妊孕性温存療法の現状 HBOC とがん患者の妊孕性を考える会 Web 開催 (鹿児島) 2022 年 11 月 30 日
- PD22066: 銘苺桂子 琉球大学病院における働き方改革の現状と課題 令和 4 年度女性医師の勤務環境整備に関する病院長との懇談会並びに令和 4 年度勤務医部会講演会 web 開催 2022 年 12 月 5 日
- PD22067: 銘苺桂子 沖縄県における COVID-19 の現状と感染対策/女性を支えるヘルスケア～妊孕性温存から更年期まで～ 熊本産婦人科桃李会 熊本市 2022 年 12 月 1 日
- PD22068: 銘苺桂子 女性活躍を叶えるヘルスケアとは ～アドスプレーは縁の下の力持ち～ テルモ (株) 社内講演会 web 開催 2022 年 12 月 22 日

A. 研究課題の概要

当該講座ではウイルスや細菌などの感染病原体を原因とする「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」の発症・進展機構の解明に取り組んでいる。微生物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。「細胞」を用いて試験管内で提示した結果を「動物」や「ヒト」でも確認・検証し、よりインパクトの強い研究を目指している。「医学研究を通じて、人類の幸福と福祉に貢献する」ために、悪性腫瘍の発症予防・治療薬や抗ウイルス薬、抗炎症薬の開発も実施している。これら候補薬の中には、低分子化合物に加え、沖縄県産天然資源も含まれており、産学官共同事業としての展開を目指し、特許取得も行っている。

1. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 研究

HTLV-1 は CD4 陽性 T 細胞に感染し、ウイルスタンパク質 Tax が形質転換を誘導後、成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症させるが、その発がん機構の全貌は解明されていない。また、多くの ATL 細胞は *tax* 遺伝子の変異や *tax* のプロモーターの欠失、メチル化により、*tax* 遺伝子の発現を欠く。転写因子 NF- κ B や AP-1 は ATL の発症や進展に重要な細胞内シグナル分子であり、上記転写因子の結合配列をそのプロモーター領域に含む細胞増殖や生存に関わる遺伝子の発現を核内で制御している。Tax はこれらの転写因子を活性化するが、Tax の発現を認めない ATL 細胞でも転写因子は活性化している。最新の推計では、HTLV-1 感染者は全国に 65.8 万人存在し、60 年以上の潜伏期間を経て 5% の感染者が予後不良の ATL を発症する。毎年 1,000 名を超える方が全国で亡くなられており、沖縄県でも毎年 80 名の死亡が確認されている。ATL の制圧を沖縄県の医療上の重点課題と捉え、発がんや多臓器浸潤などの特徴的病態の分子機構の解明を基にした

治療法や発症予防法の確立を目指している。

(1) 発がん機構

a. エクスポーチン (XPO)

がん抑制因子や細胞増殖制御因子を核から細胞質へ搬出するタンパク質である XPO は多くの腫瘍細胞で過剰発現を起こしていることが知られている。そこで、XPO1 の発現を検討したところ、HTLV-1 感染により XPO1 の発現が誘導され、XPO1 のノックダウンは、感染 T 細胞の増殖を阻害した。XPO1 阻害剤 KPT-330 (selinexor) は多発性骨髄腫の治療に用いられているが、KPT-330 は選択的に感染 T 細胞株の細胞生存率を抑制した。同薬は DNA 損傷を誘導し、細胞周期を G1 期で停止させ、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。KPT-330 はがん抑制因子 (I κ B α , PP2A, pRb) や細胞増殖制御因子 (p53, p21, p27, FOXO1) などの XPO1 の積荷タンパク質を核内に蓄積させ、その結果、NF- κ B, AKT, STAT3/5 のシグナルを抑制した (Ishikawa & Mori. *Invest New Drugs* 40: 718-727, 2022)。

b. BCL6

BCL6 はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の染色体転座部位から同定されたがん遺伝子であり、核内で遺伝子の転写抑制因子として機能する。*BCL6* の標的遺伝子としては、がん抑制遺伝子 *ARF*, *p27* や遺伝毒性ストレスに対応して細胞周期停止や細胞死をもたらす ATR-Chk1-p53-p21 活性化経路の各因子が知られている。T 細胞株で *BCL6* の発現を検討したところ、ATL 由来 T 細胞株や HTLV-1 感染 T 細胞株の核内で恒常的な発現を認めた。Tax により *BCL6* の発現は誘導され、*BCL6* のノックダウンは感染 T 細胞株の増殖を抑制し、*BCL6* 阻害剤 FX1 は感染 T 細胞株の細胞周期を 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。FX1 は BCL6 の標的である p53, p21, p27 の発現を増強し, p53 の標的である Bak の発現誘導や AKT, NF- κ B の不活化を起こした。BCL6 阻害は p53 などチェックポイント制御因子の機能を活性化することで抗 ATL 作用を発揮することが示唆された (Ishikawa & Mori, *Invest New Drugs* 40: 245-254, 2022)。

c. DHODH

DHODH は核酸の構成成分であるピリミジンヌクレオチドの生合成の *de novo* 経路に関与するリンパ球における律速酵素である。DHODH の発現は健常人 PBMC や HTLV-1 非感染 T 細胞株より感染 T 細胞株で増強しており, HTLV-1 感染や Tax により DHODH の発現が誘導された。DHODH のノックダウンは感染 T 細胞株の増殖を抑制し, 阻害剤 BAY2402234 は DNA 損傷を誘導し, S 期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスや非依存性のフェロトーシス, ネクロトーシスを誘導した。BAY2402234 は NF- κ B や AKT 経路も抑制し, DHODH は ATL の新規治療標的分子の可能性が高い (第 81 回日本癌学会学術総会発表)。

d. 熱ショック転写因子 (HSF)

HSF は, HSP の発現制御に関わる転写因子群である。HSF1 の発現が HTLV-1 感染 T 細胞株で増強しており, HSF1 のノックダウンは感染 T 細胞株の増殖を抑制した。HSF1 阻害剤 KRIBB11 は, HSF1, HSP70, HSP27 の発現や HSF1 のリン酸化を低下させた。KRIBB11 は, HSP90 のシャペロン機能を抑制することも知られており, その結果 HSP90 のクライアントタンパク質 (IKK, AKT, XIAP, c-IAP1/2, survivin, Mcl-1, Bcl-xL, CDK2/4, c-Myc, MDM2, β -catenin) の発現を低下させ, AKT, NF- κ B 及び AP-1 シグナルの阻害や DNA 損傷, p53 シグナルの活性化を誘導し, カスパーゼ依存性アポトーシスや G1 期での細胞周期停止をもたらすことがわかった。KRIBB11 をマウスに投与すると, ATL 腫瘍の増殖が抑制された。さらに, KRIBB11 は HSP90 阻害剤 AUY922 処理による HSP70 や

HSP90 の発現誘導を阻止し, AUY922 の細胞毒性効果を増強したことから, HSP90 阻害剤耐性の克服も可能なことが明らかになった (第 80 回日本癌学会学術総会発表, 論文投稿中)。

e. Nrf2

ストレス応答転写因子 Nrf2 は抗酸化酵素群の遺伝子発現を誘導し, 生体防御機構を担うとともに, がんの発症においてはがん抑制遺伝子とがん遺伝子という二面性を持つ。Nrf2 タンパク質の発現は感染 T 細胞株で増強していた。Nrf2 阻害剤 ML385 は選択的に感染 T 細胞株に G1 期での細胞周期を停止させ, カスパーゼ依存性アポトーシスと非依存性のネクロトーシスを誘導した。また, Nrf2 はグルコース代謝機構を制御しており, ML385 はグルコース取り込みを抑制した。現在, 細胞生存シグナルや酸化-抗酸化機構に及ぼす ML385 の影響を検討中である。

f. SENP1

転写因子はタンパク質の翻訳後修飾であるユビキチン化に加え, SUMO 化・脱 SUMO 化により制御されている。SUMO はタンパク質安定性, タンパク質間相互作用, 細胞核-細胞質の輸送や転写制御に作用する。SUMO 化は可逆的の反応であり, 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 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- κ B, AP-1, STAT5 の DNA 結合を阻害した。NF- κ B や AP-1 シグナルの阻害は, I κ B α の脱リン酸化や JunD 発現の抑制によるものであった。これらの生存シグナルに制御され, G1 期から S 期への移行に重要な cyclin D2 や抗アポトーシスタンパク質 (c-IAP1/2, XIAP, survivin, Bcl-xL, Mcl-1) の発現を Mc は抑制し, アポトーシス促進性タンパク質 (Bax, Bak) の

発現を増強した。

g. GLUT8

グルコースの輸送を担う GLUT の発現を検討したところ、GLUT8 の発現が感染 T 細胞株で亢進していた。解糖系の阻害剤 2-DG はアポトーシスを誘導し、ROS の産生を増強した。解糖系は NF- κ B を制御することも知られているため、今後、2-DG の NF- κ B シグナルに及ぼす影響を検討する予定である。

h. MUC1

ムチンはコアタンパク質(MUC)が、糖鎖により修飾されてきた巨大分子であり、MUC をコードする遺伝子は 20 数種が同定されている。ムチンは分泌型と膜結合型に分類され、前者は粘膜層を構成し、保護作用を担う。一方、後者に属する MUC1 は上皮性がんが発現が増加している。MUC1 阻害剤 GO-203 を HTLV-1 感染 T 細胞株に作用させたところ、濃度依存性の細胞生存率の低下を観察した。今後、膜結合型 MUC 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。

i. 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 のノックダウンは感染 T 細胞株の増殖を抑制し、ISL-1 を非感染 T 細胞株に過剰発現させると増殖が促進した。以上の結果から、ATF-3 や ISL-1 も治療標的の候補と考えられた。

(2) 臓器浸潤の分子機構

ATL の特徴として多臓器浸潤があり、予後にも影響している。また、ATL 細胞の遊走にはケモカインの重要性が知られている。ケモカイン CCL19 は ATL 細胞の

リンパ組織浸潤への関与が報告されている CCR7 のリガンドであり、LFA-1 を活性化し、ローリング状態のリンパ球と高内皮細静脈の ICAM-1 との強固な結合を誘導する。CCL19 は HTLV-1 感染 T 細胞株で特異的に発現がみられ、リンパ節及び皮膚へ浸潤した ATL 細胞に CCL19 発現が認められた。Tax による CCL19 の発現誘導が観察され、CCL19 遺伝子プロモーターの Tax 応答領域を解析したところ、-363/-354 bp と -62/-52 bp にある二つの NF- κ B 結合配列のうち、-62/-52 bp の NF- κ B 結合配列が Tax 応答領域であった。

(3) ATL のバイオマーカーの探索

CD150 は麻疹ウイルスレセプターであり、未熟胸腺細胞、成熟樹状細胞、活性化 T 細胞、B 細胞、単球などの免疫系細胞に発現している。HTLV-1 感染 T 細胞株の一部で RT-PCR 法や抗体を用いたフローサイトメトリー法にて CD150 の発現が確認できた。また、Tax により 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)の発症機構の解析

CCL20 は種々の免疫担当細胞を動員し、感染防御や腫瘍免疫、発がんへの関与が知られているケモカインである。HL のリンパ節に CCL20 の発現が見られたため、その発現制御機構について解析している。TNF レセプターファミリーに属する CD30 のシグナルは細胞増殖から細胞死に至る多様な作用をもたらす。HL ではリガンド CD30L に依存せず、CD30 過剰発現が自己活性化を起こして NF- κ B を活性化することが知られている。CD30 は C 末端の TRAF 結合領域を介して、NIK-IKK-NF- κ B を活性化し、CCL20 遺伝子のプロモーターを活性化した(論文準備中)。

また、HL 細胞は細胞増殖に関与する転写因子 ATF-3 を過剰発現しているが、HL における ATF-3 の発現制御機構はいまだ不明である。CD30 が ATF-3 の発現を ATF/CRE 配列を介して誘導することを見出し、解析を進めている。さらに BL 細胞株や BL リンパ節における

ATF-3 の過剰発現も見出し、その発現制御機構や機能について解析中である。

カベオラの主要構成タンパク質として同定されたカベオリン-1 は scaffolding domain を介してさまざまなシグナル伝達分子と結合し、細胞増殖などの機能制御を行っている。HL 細胞株や HL リンパ節ではカベオリン-1 が高発現していたが、BL ではそのような現象が見られなかった。CD30 が NF- κ B 経路を介してカベオリン-1 遺伝子の転写を活性化することを確認しており、カベオリン-1 の発現制御機構や機能について詳細な解析を行っている。

3. 白血病・悪性リンパ腫の発症予防法並びに新規治療薬の開発

ATL や BL, HL に加え、難治性のカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染原発性体腔液性リンパ腫(PEL)も含めた白血病・悪性リンパ腫の発症予防法や治療薬の開発を実施している。

(1) NEDD8 活性化酵素(NAE)阻害剤

NAE は、ユビキチン様タンパク質 NEDD8 結合による翻訳後修飾 NEDD 化の構成要素であり、NEDD 化の主要基質はキュリン-RING 型ユビキチンリガーゼ(CRL)である。したがって、NAE 阻害は CRL 活性を抑制し、CRL 介在性タンパク質の分解を制御する。CRL の基質は、細胞の増殖や生存経路に関する遺伝子群が多く、NAE 阻害剤 MLN4924(pevonedistat)は抗腫瘍薬としての臨床試験が行われている。HTLV-1 感染 T 細胞株では NAE1 の触媒サブユニット UBA3 の発現が増強していたため、抗 ATL 効果について検証した。MLN4924 は CRL 基質タンパク質であるがん抑制遺伝子群(p21, p27, p53, I κ B α , NRF2, CDT1, WEE1)の発現を増強した。さらに、DNA 損傷の誘発、ヒストン H3 の脱リン酸化による S 期停止、次いでカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに、MLN4924 は NF- κ B に加えて AKT, AP-1 の活性を阻害した。これらの結果は NAE が ATL の治療標的として有望であることを示す(第 84 回日本血液学会学術集会, 第 8 回日本 HTLV-1

学会学術集会発表, 論文作成中)。

(2) GSK-3 β 阻害剤

セリン/スレオニンリン酸化酵素 GSK-3 は α と β のアイソフォームに分類される。GSK-3 β の基質はがん遺伝子産物 β -カテニンやグリコーゲン合成酵素などである。GSK-3 β は、静止期では活性型であり、がん促進分子をリン酸化して不活化するがん抑制遺伝子と考えられてきた。例えば、PI3K-AKT 経路の活性化は、GSK-3 β の Ser9 をリン酸化し、不活化する。一方、がん抑制遺伝子 *PP2A* は脱リン酸化酵素として GSK-3 β の Ser9 のリン酸化を抑制し、活性化する。Wnt 非存在下では、GSK-3 β は β -カテニンと複合体を形成し、リン酸化する。リン酸化 β -カテニンはユビキチン化後、分解される。一方、Wnt が受容体に結合すると、シグナルが伝達され、GSK-3 β 依存性 β -カテニンのリン酸化は抑制される。その結果、細胞質内蓄積 β -カテニンは核へ移行し、細胞増殖関連遺伝子(c-Myc, cyclin D)の発現が開始される。一方、GSK-3 β のがん遺伝子としての機能も報告されている。例えば、GSK-3 β の KO マウスはアポトーシスに過度の感受性となり、胚段階で死亡する。一部のがんでは GSK-3 β 発現が増強しており、阻害剤の治療効果が報告されている。そこで、GSK-3 β が ATL や PEL の治療標的となりうるか検討している。感染 T 細胞株や PEL 細胞株では、非感染 T 細胞株や健常人 PBMC と比べて GSK-3 β の発現は増強しており、局在は核であった。また、活性化マーカーである Tyr216 のリン酸化が HTLV-1 感染 T 細胞株で亢進していた。GSK-3 β のノックダウンは感染 T 細胞株の増殖を抑制し、阻害剤 9-ING-41 は感染 T 細胞株や PEL 細胞株の Ser9 のリン酸化を増強し、Tyr216 のリン酸化を抑制した。上記細胞株に 9-ING-41 は選択的にカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導するとともに、DNA 損傷や G2/M 期での細胞周期停止を誘導し、解糖系を阻害した。現在、さらに詳細な作用機序について解析中である(第 69 回日本ウイルス学会学術集会発表)。

(3) PBK/TOPK 阻害剤

細胞分裂期に発現が亢進し、細胞周期依存的に活性化される PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase (PBK/TOPK) は、HL や PEL 細胞株で発現やリン酸化が亢進しており、PBK/TOPK をリン酸化する CDK1/cyclin B1 の発現も増強していた。PBK/TOPK 阻害剤 HI-TOPK-032 は HTLV-1 感染 T 細胞株で認められたように (Int J Oncol 53, 801-814, 2018), HL 細胞株や PEL 細胞株の PBK/TOPK の基質として知られる PTEN, その下流に位置する AKT や IKK α/β , I κ B α の脱リン酸化や AP-1 ファミリータンパク質 JunB, JunD の発現低下を誘導した。さらに、インターフェロン(IFN)誘導遺伝子である IFIT1-3 の発現を誘導した。このように、HI-TOPK-032 は PI3K-AKT, NF- κ B, AP-1, IFN シグナルに作用し、G1 期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。PEL モデルマウスでも HI-TOPK-032 は抗腫瘍効果を認めた。

(4) インポーチン (IMP) 阻害剤

転写因子の核内移行に重要な IMP β 1 に関して HTLV-1 感染 T 細胞株と同様に (Ishikawa et al. Invest New Drugs 39: 317-329, 2021), PEL 細胞株での発現増強を見出し、阻害剤であるインポータゾルとイベルメクチンの *in vitro* 及び *in vivo* での抗腫瘍効果を検証し、その作用機序を解析した(論文準備中)。

(5) XP01 阻害剤

HTLV-1 感染 T 細胞と同様に、XP01 阻害剤 KPT-330 の抗 PEL 効果についても解析しており、PEL モデルマウスでの抗腫瘍効果を検証予定である。

(6) PI3K/mTOR 二重阻害剤

シグナル伝達阻害剤は単剤での使用は限局的であるが、2 剤の併用は殺細胞効果の相乗作用をもたらす。これまで PI3K-AKT-mTOR シグナルが ATL の発症・進展に関与することを見出し、PI3K/mTOR 二重阻害剤

BEZ235 が PI3K 阻害剤 BKM120 や mTOR 阻害剤 RAD001 単剤に比べて、より抗 ATL 効果が強いことを発表した (Oncol Lett 15, 5311-5317, 2018)。BEZ235 の抗 BL 効果も確認しており、現在その分子機構を解析中である。

(7) SYK/JAK 二重阻害剤

チロシンキナーゼ SYK/JAK 二重阻害剤 cerdulatinib の抗 ATL 効果についても発表しており (Int J Oncol 53, 1681-1690, 2018), 抗 HL 効果や抗 PEL 効果についても検証中である。

(8) PI3K/ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 二重阻害剤

PI3K/HDAC の二重阻害剤 CUDC-907 について抗 ATL 効果やその作用機序を報告したが (Eur J Haematol 105, 763-772, 2020), PEL 細胞株においても、PI3K 阻害剤と HDAC 阻害剤の併用は相乗的な殺細胞効果を示し、CUDC-907 は PI3K や HDAC 阻害剤の単剤使用よりも強い細胞傷害活性を示した。現在、PEL 細胞株における作用機序も解析中である。

(9) ピモジド

抗精神病薬ピモジドには抗がん作用もあることが知られている。抗 ATL 効果について報告したが (Ishikawa & Mori N. Eur J Pharmacol 908: 174373, 2021), ピモジドの抗 PEL 効果も見出し、その作用機序やマウスでの抗 PEL 効果を検証した。ピモジドは、PEL 細胞株に選択的に G1 期での細胞周期停止とアポトーシスやネクロトーシスを誘導した。ピモジドはドーパミン D2 様受容体ファミリー (D2, D3, D4) の拮抗薬であるが、ドーパミン D2 様受容体ファミリーの発現と感受性は相関しなかった。ピモジドは ROS の産生を増強し、DNA 損傷や小胞体ストレスも誘導した。ピモジドは STAT3, NF- κ B, AP-1, AKT シグナルを阻害し、マウスでも抗 PEL 効果が確認できた。

(10) ミリン科アガーディエラ属紅藻抽出物

ATLの発症には長期の潜伏期間を要するため、発症予防も重要であるが、確立された発症予防法はない。予防には長期に経口投与が可能であり、副作用の少ない天然物質が適切であると考え、天然物質の抗ATL効果や抗PEL効果を検証し、作用機序を解析している。県内企業が開発したミリン科アガーディエラ属紅藻抽出物について調べたところ、選択的な抗ATL効果や抗PEL効果を認めた。本抽出物は光合成色素タンパク質の一種である赤色のフィコエリスリン(タンパク質とフィコエリスロビリ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IKK α/β やNF- κ Bの脱リン酸化を誘導した。さらにJunBの発現抑制やSTAT3/5の脱リン酸化も認めた。その結果、アポトーシス阻害タンパク質(survivin, XIAP, c-IAP1/2)の発現を阻害し、アポトーシス誘導タンパク質(Bax, Bak)の発現を増強することで、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに、ROSの産生誘導も確認できた。ATLマウスモデルでの抗腫瘍効果も検証でき、発症予防に利用できると考えられた。また、PEL細胞株でも検討し、*in vitro*及び*in vivo*で抗PEL効果が検証できた。本抽出物は商品化を計画しており、大量生産に向けて乾燥方法(スプレードライ製法とフリーズドライ製法)による抗腫瘍効果の違いも検討したが、フリーズドライ製法により乾燥させたサンプルのほうが、抗腫瘍効果は若干強かった。現在、フィルター濾過滅菌とプレートヒーター殺菌による抽出物の抗腫瘍効果の比較をATLマウスモデルで行っている。

(11) その他

白血病・悪性リンパ腫の新規治療標的候補として、NF- κ B活性を制御するリン酸化タンパク質NIKやPKC β 、アセチル化ヒストンを認識し、転写因子の動員を介して遺伝子の転写を調節するBETタンパク質、

紡錘体チェックポイント制御因子TRIP13、キネシンスピンドルタンパク質、有糸分裂に必須の役割を果たすNek2/Hec1を見出し、阻害剤の抗腫瘍効果を検証中である。また、PI3K δ とCK1 ϵ の二重阻害剤TGR-1202やマルチキナーゼ阻害剤AT9283、有機ヒ素化合物darinaparsinの抗腫瘍効果についても検証中である。

4. *Helicobacter pylori* 研究

*H. pylori*は胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃がんの原因細菌である。前述した発がんに関連すると思われるATF-3やカベオリン-1の発現が*H. pylori*感染により胃上皮細胞に誘導されることを見出し、*H. pylori*の病原因子cag PAI, CagA, VacAとの関連や、発現制御機構並びに機能の解析を行っている。また、胃炎の発症機構の解析のため、胃上皮細胞とT細胞における*H. pylori*感染に対する細胞応答の相違を*H. pylori*の病原因子とシグナル伝達経路の解析から検討している。*H. pylori*によるケモカインIL-8の発現誘導に関しては、胃上皮細胞とT細胞とは異なっており、現在、詳細なシグナル伝達経路の解析を行っている。

5. *Legionella pneumophila* 研究

*L. pneumophila*はエアロゾルの吸入によって肺胞内に到達し、肺胞マクロファージに貪食されるが、その殺菌機構を逃れて、細胞質内で増殖する。*L. pneumophila*を肺上皮細胞株に感染させると、マクロファージの走化性因子であるMCP-1のmRNA発現や分泌が増強することを見出した。この増強作用は鞭毛の構成タンパク質の一つであるflagellin依存性であった。MCP-1遺伝子発現制御機構についてflagellinからのシグナル伝達経路の解析を中心に研究を進めている。

6. 骨肉腫研究

骨肉腫は骨原発性悪性腫瘍の中では最も発生頻度が高く、10代に多発する。その治療成績は化学療法の導入により近年目覚ましく向上しているが、肺転移が

予後の改善を妨げている。これまでにオキナワモズクより抽出したカロテノイドであるフコキサンチン(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 (Int J Oncol 43, 1176-1186, 2013)。AKT が骨肉腫の治療標的となることが判明したため, PI3K-mTOR 二重阻害剤 BEZ235 の新規治療薬としての可能性について検討している

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I22001:	Ishikawa C, Mori N. FX1, a BCL6 inhibitor, reactivates BCL6 target genes and suppresses HTLV-1-infected T cells. Invest New Drugs 40: 245-254, 2022.	(A)	○
0I22002:	Ishikawa C, Mori N. Exportin-1 is critical for cell proliferation and survival in adult T cell leukemia. Invest New Drugs 40: 718-727, 2022.	(A)	○
国内学会発表			
PD22001:	Mori N, Ishikawa C. Pivotal role of dihydroorotate dehydrogenase on ATL-related signaling pathways. The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM: 230, 2022.		
PD22002:	Mori N, Ishikawa C. Neddylation blockade suppresses ATL cells via modulation of NF- κ B, AP-1 and Akt signaling. The 84th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology-PROGRAM: 128, 2022.		
PD22003:	森直樹, 石川千恵: NEDD 化阻害による NF- κ B、AP-1 及び Akt シグナルの調節を介した ATL 細胞抑制効果. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会: 68, 2022.		
PD22004:	森直樹, 石川千恵: GSK-3 β を標的とした KSHV 陽性 PEL 治療の新たな戦略. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会: 長崎市, 2022 年 11 月 13 日~15 日.		

A. 研究課題の概要

紅麹抽出物によるコレラ毒素の病原性に及ぼす影響 (山城 哲、許駿)

紅麹菌 (*Monascus* 属) は、東南アジアおよび沖縄県において発酵食品や天然着色料に活用される食用糸状菌である。近年、紅麹抽出物が多様な生物活性を示すことが示されている。コレラ菌は経口的に人に感染し、宿主腸粘膜細胞表面に接着した後増殖してコレラ毒素 (CTx) を産生することで致死的な下痢症を誘発する。我々は紅麹抽出物を用いて、コレラ菌の持つ病原性に及ぼす影響について、宿主細胞側に及ぼす影響、細菌側に及ぼす影響の両面から検討している。またその機序の解明にも取り組み始めた。科学研究費助成金、沖縄県からの研究助成金を受けながら実施している。本研究は、琉球大学農学部橘信二郎博士との共同研究である。

人獣共通病原菌レプトスピラの皮膚突破戦略の解明：早期診断と予防への応用 (トーマ クラウディア)
レプトスピラ症の臨床症状が他の急性熱性感染症 (マラリア、デング、COVID-19 等) のものと酷似しているため、正確な診断を困難としている。本研究では、病原性レプトスピラが表皮角化細胞を通過するための必要な病原因子を同定し、生化学的・機能的解析を行う。また、同定した因子が診断法開発するための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。さらに、当該因子に対する抗体がレプトスピラ症の発症予防を阻止するかを調べる。

レプトスピラによる細胞間接着装置の破壊戦略の解明 (トクモン ロミナ、セバスティアン イサベル、トーマ クラウディア、分子解剖学講座・OIST との共同研究)

レプトスピラ症の病原体レプトスピラは、皮膚・粘膜から血流に入り、細胞間接着装置を破壊することによって全身へと拡がる。我々は、尿細管上皮細胞を用

いた実験系を立ち上げ、病原性レプトスピラの細胞間接着装置の破壊には、カドヘリンの細胞内輸送と細胞骨格の再編成が誘導されることを見出した。現在は、細胞間接着装置の破壊がどのような分子やシグナルを介して行われているかを解析している。

環境レプトスピラの調査 (トーマ クラウディア、付属実験実習機器センター・スリランカとの共同研究)

本学の付属実験実習機器センターの佐藤行人博士との共同研究として西表島やスリランカにおける環境レプトスピラの分離培養と環境 DNA の解析を進めている。また、八重山の臨床株と環境レプトスピラ株の比較解析を行い、臨床株が隣り合う細胞の接着装置を破壊することを証明した。

繊維状コレラ菌の運動性に関する研究 (許駿、山城哲、長崎大学熱帯研究所、東北大学工学研究科生物物理工学分野、OIST 電子顕微鏡ユニットとの共同研究)

コレラ菌 (毒素産生性 *Vibrio cholerae* 01 または 0139) は、飢餓状態や、ストレスなどの条件下でコンマ状から細長い繊維状菌体に変形することが知られている。最近我々の観察で、繊維状コレラ菌が独特な運動を示す事を見出した。本研究は、生物・物理学的アプローチにより、繊維状コレラ菌の持つ独特な運動様式の解明を目的とする。被検菌株として、*V. cholerae* 01 El Tor N16961, *V. cholerae* 01 classical 569B を用いた。コレラ菌の運動性を保持しながら、コンマ状から繊維状へ誘導する方法を確立した。厚さ 90 μm の両面テープとカバーガラスで作製したチャンバーにコレラ菌浮遊液を注入し、菌体運動を記録した。運動の観察には暗視野顕微鏡を用い、高速度 CMOS ビデオカメラで遊泳菌体を記録した。回転しながら遊泳する動きと変形を計測するため、斜光

暗視野照明法を用いた。以上の様々な運動を ImageJ, VBA-Macro, LabVIEW などを用いて解析した。繊維状コレラ菌の菌体はコンマ状の 10 倍に伸長した。さらに繊維状コレラ菌は、コンマ状とは異なる独特な運動様式を示した。即ち、 $10\mu\text{m/s}$ と比較的低い運動速度（測定値）でありながら強いトルク（計算値）を産み出すこと、周囲の液体粘度の影響を受けに

くいこと、であった。このような運動様式の発現にはロードセンシングに関わる 2nd メッセンジャーが介在する可能性が示唆された。運動性はコレラ菌の病原性の重要な因子とされている。本研究は、これまでのコレラ菌の運動様式とは異なる、新奇な運動様式とその機序の解明に繋がるものと思われる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Taira H, Yaga M, Nakasone S, Nishida K, Yamashiro T. Significant removal of bacterial biofilm induced by multiple-short ranges of the electric interventions. J. Orthopaedic. Science, (in press Dec. 2022)	A	○
OI22002:	Sato Y, Hermawan I, Kakita T, Okano S, Imai H, Nagai H, Kimura R, Yamashiro T, Kajita T, Toma C. Analysis of human clinical and environmental <i>Leptospira</i> to elucidate the eco-epidemiology of leptospirosis in Yaeyama, subtropical Japan. PLOS Negl Trop Dis, 16 (3): e0010234.	A	○
OI22003:	Xu J, Koizumi N, Morimoto V. Y, Ozuru R, Masuzawa T, Nakamura S. Light dependent synthesis of a nucleotide second messenger controls the motility of a spirochete bacterium. Scientific Reports, 26 April 2022 https://doi.org/10.1038/s41598-022-10556-7 . (2022)	A	○
OI22004:	Xu J, Arakaki R, Tachibana S, Yamashiro T. Fermentation products of the fungus <i>Monascus</i> spp. impairs the physiological activities of toxin-producing <i>Vibrio cholerae</i> . Microbiological Research, Volume 258, May 2022, 126995. https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.126995 (2022)	A	○
国内学会発表			
PD22001:	Tokumon R, Sebastián I, Hashimoto Y, Yamashiro T, Toma C. <i>Leptospira interrogans</i> induces a decrease of proteins involved in junction stabilization. 第95回日本細菌学会総会, WEB開催, 2022.		
PD22002:	トクモン・ロミナ, 大西基晴, セバスティアン・イサベル, 山城 哲, トーマ・クラウディア. 第58回レプトスピラ・シンポジウム, 国立感染症研究所(東京), 6/4, 2022.		
PD22003:	許駿, 阿部圭吾, 山城哲. らせん繊維状コレラ菌の運動性観察. 第2回九州微生物フォーラム, 長崎大学医学部ポンペ会館(長崎), 9/9-10, 2022.		
PD22004:	トクモン・ロミナ, セバスティアン・イサベル, 山城 哲, トーマ・クラウディア. 病原性レプトスピラによる細胞間接着装置の破壊戦略. 第2回九州微生物フォーラム, 長崎大学医学部ポンペ会館(長崎), 9/9-10, 2022.		
PD22005:	金城麗菜, 許駿, 橘信二郎, 山城哲. 紅麴抽出物がCHO細胞のコレラ毒素感受性に及ぼす影響. 第2回九州微生物フォーラム, 長崎大学医学部ポンペ会館(長崎), 9/9-10, 2022.		

- PD22006: 金城麗菜, 許駿, 橘信二郎, 山城哲. 紅麴抽出物が CHO 細胞のコレラ毒素感受性に及ぼす影響. 第 63 回日本熱帯医学会大会, 別府国際コンベンションセンター(大分), 10/8-9, 2022.
- PD22007: 許駿, 阿部圭吾, 山城哲. らせん繊維状コレラ菌の運動性観察. 第 63 回日本熱帯医学会大会, 別府国際コンベンションセンター(大分), 10/8-9, 2022.
- PD22008: 金城麗菜, 許駿, 橘信二郎, 山城哲. 紅麴抽出物が CHO 細胞のコレラ毒素感受性に及ぼす影響. 第 54 回ビブリオシンポジウム, 琉球大学学生会館(沖縄), 10/21-22, 2022.
- PD22009: 許駿, 阿部圭吾, 山城哲. らせん繊維状コレラ菌の運動性観察. 第 54 回ビブリオシンポジウム, 琉球大学学生会館(沖縄), 10/21-22, 2022.

A. 研究課題の概要

1. 免疫学的記憶の確立とマラリア感染(岸本英博, 眞弘, 蔵下一枝, 喜友名しのぶ)

ワクチン効果の基盤である免疫記憶の構築には, 記憶 T 細胞への分化と共に, 記憶 B 細胞への分化誘導が必須であり, T 細胞と B 細胞の細胞間の時間経過ごとの統制のとれた情報伝達が重要である。そのためには免疫応答が効率よく起きる“場”が必要であり, その免疫応答の“場”を知ることがワクチン開発の重要な知見になると考える。マラリア感染においての重要な免疫応答に関わる“場”, すなわち T 細胞が活性化・増殖する組織を可視化した研究は他に殆ど見られない。スポロゾイトやメロゾイトを利用した感染実験やワクチン研究では, ワクチン効果による再感染に対する予防効果を認めている事から, マラリア感染においても免疫記憶の確立が認められる。マラリア感染では直接, 血管から血液中にマラリア原虫が侵入するため通常の免疫応答に見られる免疫応答の“場”である所属リンパ節が存在しない。

私たちの IFN γ -VENUS-BAC Tg マウス赤血球型マラリア感染実験の研究結果では, 感染 2 週間後の IFN γ +の活性化 T 細胞は, 主に脾臓に存在していた。これは, 赤血球型マラリア感染の免疫応答の主戦場が脾臓であることを強く示唆している。

私たちは, マラリア感染のように直接血管から血液中に侵入する抗原に対しての免疫応答を4次元(3次元+時間)に解析し, ①いつ ②どこで免疫応答が強く起きるか?また③どこで免疫記憶は維持されるかをニワトリのアルブミンとGFP蛍光タンパク質を強制発現させたマウスの赤血球型マラリアを用いて検証し, 効率の良いワクチン接種法の開発につなげることを目指している。

2. ラクダ科 VHH 抗体作製技術を活用した熱安定性低

コスト生産性を有する新興感染症診断・治療薬の研究開発(岸本英博)

医薬品開発領域において「抗体医薬」の製品化が開発されているが, 高分子蛋白であるため, その開発・製造コストは高く, 長期保存性に欠けるなど解決すべき課題が山積している。私たちは, ラクダ科動物が有する H 鎖のみで構成される抗体の研究を行い, ラクダ科アルパカ由来の H 鎖抗体可変領域(VHH)遺伝子を基に VHH 抗体提示ファージライブラリーの構築技術を確認した。VHH 抗体は 15kDa 以下の低分子抗体であり, 大腸菌などの下等生物を用いた生産が可能であることから安価に製造できる。さらに, VHH 抗体は独特な分子構造を進化的に得ており非常に安定な抗体が作製しやすく, 保存安定性も高い。

沖縄県の地理的環境, 物流拠点としての要因や, 観光・基地などによる人の流入の多さから懸念されている「新興感染症」に対する画期的診断・治療薬の迅速開発法の確立は, 急務となってきている。また, 将来的に出現する新興感染症に対しても, 迅速に診断・治療に利用できる VHH 抗体の開発技術は有用性が高い。

私たちは, 既に抗体ライブラリーの構築技術を確認し, 多種多様な標的抗原に特異的に結合する抗体開発に成功した。現在, いかなる抗原に対しても VHH 抗体の取得を可能にする高性能なファージライブラリーの構築に成功した。さらにインフルエンザウイルスやノロウイルスを標的とした実用的な VHH 抗体の開発を行う様々なスクリーニングシステムを用いて試行することで, 抗体開発の短期化と標準化を目指している。

3. アフリカ豚熱(ASF)に対するワクチン開発(岸本英博, 喜友名しのぶ)

アフリカ豚熱(ASF)は, アフリカ豚熱ウイルスによる豚やイノシシの熱性伝染病で, 強い伝染性と高い致死

率を特徴とする。特に甚急性や急性では、感染後1週間程度で発熱、食欲不振および粘血便を呈し、その致死率は100%近くに達する。ASFはアジア諸国において感染の拡大が続いており、隣国である中国や韓国まで感染が広がっているが、治療法やワクチンがまだ開発されていない。沖縄県にASFが持ち込まれた場合、沖縄在来固有種・沖縄アグー豚の感染等により甚大な打撃を受ける可能性が高い。したがって発生に備え、早急なワクチン開発が求められていることから、沖縄県のベンチャー企業と宮崎大学と共同で候補となる複数のASF抗原タンパク質を沖縄産エリ蚕サナギで発現・精製し、ワクチン候補製剤を開発している。マウス実験により抗体産生が確認された候補抗原をベトナムにて安全性、有効性を検証する予定である。

4. 人体寄生虫および動物由来寄生虫症の研究(當眞弘, 岸本英博)

2022年の寄生虫同定依頼はアニサキス幼虫の1件のみであった。形態的にはI型と思われるが、分子同定まで行っていないので種名は不明である。患者情報としては、これまでに頻回に感染を繰り返していた常連者であり、本人の申告通りであった。

昨年持ち込まれた回虫2例3虫体に、過去に持ち込まれた虫体5例5虫体を加え、計8虫体に関して、遺伝子解析を行った。リボソームRNA遺伝子のITS1領域を対象にPCR増幅を行い、さらにその産物のPCRダイレクトシーケンスを行い、ヒト回虫とブタ回虫で異なり分子同定の指標となる可能性のある133および246番目の塩基の違いに注目して解析を行った。解析した8虫体中5虫体の遺伝子型は、ヒト回虫型の133番目グアニンおよび246番目チロシンの塩基とは異なり、それぞれシトシンおよびアデニンのブタ回虫型であった。また他3虫体ではそれぞれ両方の塩基が存在するハイブリッド型が確認された。当講座で保存していた虫体はヒト回虫そのものではなく、全てブタ回虫由来の虫体と考えられた。近年国内において散見される回虫症は、汚染された国内野菜および輸入野菜・食品が原因の可能性が指摘

されている。今回ブタ回虫由来と思われる症例が少なくとも5例あったことから、感染源の特定にはブタ回虫の感染も考慮する必要がある。今後ハイブリッド型の存在も含めて、県内のブタに寄生している回虫の遺伝子型について検討を行う予定である。

5. 新規がん免疫療法(CAR-T細胞療法およびセラノステイクス)の開発(岸本英博, 奥那嶺周平)

がんの三大療法は、手術療法、化学療法、放射線療法であるが、第4の新たながん治療法として免疫療法が注目されている。第一に免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫応答の賦活であり、第二は、最も新しい免疫細胞であるキメラ抗原受容体T細胞療法(CAR-T細胞療法)である。がん細胞は免疫細胞上の免疫チェックポイント分子に対するリガンドをしばしば高発現しており、これら分子間の結合により制御性シグナルを伝達することで免疫応答を不活化し回避する。免疫チェックポイント阻害剤として働く抗体は免疫チェックポイント関連分子に結合してこの経路を阻害し、がんに対する免疫を高めて治療効果を発揮する。CAR-T細胞療法は、腫瘍抗原に対する抗体の変領域(一本鎖抗体, scFv)とT細胞受容体と鎖とを融合させたキメラ抗原受容体(CAR)を患者由来のT細胞に発現させて、患者体内に戻す免疫細胞療法で、がん高原特異的なキメラ抗原受容体を発現したT細胞は、非常に効率よくがん細胞をターゲットとして免疫応答を起こし、がん細胞を死滅させていく。私たちは、ラクダ科VHH抗体をキメラ抗原受容体の抗原結合部に使用し、免疫チェックポイント関連分子に競合的に拮抗する抗体を「デコイ」として細胞表面に発現させた新規のCAR-T細胞の作製を計画した。腫瘍抗原は、細胞増殖や細胞分化に関与し、乳がんや脳のグリオーマなどで過剰発現が見られることがあるhuman epidermal growth factor receptor 2(HER2)とepidermal growth factor receptor(EGFR)を用いた。また、免疫チェックポイント分子PD-1のリガンドとして働くPD-L1, L2を標的としてVHH抗体を得ることに成功した。今回得たVHH抗体を治療用抗体として使用できる可能性もあるが、こ

これらのクローンを用いて CAR-T の作製を進めている。がん細胞には正常細胞と比べ高発現もしくは特異的に発現する分子が存在し、それらの分子を標的とした分子標的薬が特に注目されている。しかし、大きな課題はその高額な薬価である。当研究室では、安価に大量生産が可能な VHH 抗体を作製する技術を有し、既に HER2 や EGFR などのがん細胞特異的 VHH を作製している。近年、分子標的薬の登場とともに、診断・治療が同時に行える、効率的ながん治療であるセラノスティクス製剤の開発に大きな期待が寄せられて来た。セラノスティクス製剤を開発するためには、抗がん剤を効果的にがん患部に集積させるのと同時に画像診断可能なシグナルを持つことが必要とされる。そこで、がん患部に薬剤を集積させることを目的として抗がん VHH と細胞侵入性ペプチド(CPP)の利用し、がん細胞特異性と細胞侵入性を組み合わせ、抗がん物質や放射性同位元素のうち最もエネルギーの高いアルファ線を放出する核種を細胞内へと効果的に導入する分子の設計を試みている。

6. 腸内環境理解に基づく新規マラリア感染防御機構の解明(谷口委代, 岸本英博, 眞弘)

マラリアは、エイズ、結核、COVID-19 と並ぶ重要な感染症である。マラリア感染への腸内細菌の関与は国際的に非常に注目されており、近年、報告がなされているが、腸内細菌がどのようにマラリア感染に影響を与えているのか、その詳細に関してはほとんど分かっていない。また、感染により消化器症状、小腸病変、粘膜バリアーの損傷、腸内細菌叢の劇的な変化が起こるマラリア感染では、腸内細菌だけではなく、他の要素を含む腸管腔内の環境に影響を与える複数因子の関与が想定される。本研究では、腸内細菌を含む腸内環境制御の有効性を示し、新規マラリア感染防御機構の解明を目指している。

まず、腸内環境に影響を与える因子のうち、抗生剤を用いて C57BL/6(B6)マウスの腸内細菌叢を変化させて、マラリア病態形成への腸内細菌叢の影響を調べた。

ネズミマラリア原虫 *Plasmodium berghei* ANKA 株(PbA) を感染させた B6 マウスは、ほぼ全頭が感染 10 日前後で脳症状を呈して死亡するのに対して、抗生剤投与群では 7~8 割の B6 マウスが、脳マラリアによる致死を回避した。感染 7 日目の血液脳関門機能を評価すると、抗生剤投与群では対照群と比較して、血液脳関門の破綻が有意に軽症化、また病態形成に関与する CD8T 細胞を含む白血球の脳への集積が顕著に減少して、脳マラリアが軽症化していることが示された。さらに次世代シーケンサーを用いた 16S rRNA gene の菌叢解析の結果、脳マラリアの軽症化に関連する腸内細菌を特定した。これらの結果から腸内細菌叢が PbA 感染に伴う脳マラリアの病態形成に影響を及ぼしていることが示唆され、現在、その詳細について解析を進めている。

本研究の成果は、従来のマラリア感染防御機構への新たな知見を提供し、さらなる理解と当該分野の飛躍的発展に貢献するとともに、新たなマラリア対策として新規マラリア予防・治療法の実現に貢献することが期待できる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Sunami H, Shimizu Y, Futenma N, Denda J, Nakasone H, Yokota S, Kishimoto H, Makita M, Nishikawa Y: Rapid stem cell extraction and culture device for regenerative therapy using biodegradable nonwoven fabrics with strongly oriented fibers. <i>Advanced Materials Interfaces</i> : 2101776, 2022. DOI 10.1002/admi.202101776	(A)	○
OI22002:	Kinjo T, Toma H, Fujita J: Ascariasis resulting from swine-to-human transmission in Okinawa, Japan. <i>Am J Trop Med Hyg</i> 106 1583-1584, 2022. DOI https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0151	(A)	○
OI22003:	Arieftha NR, Kume A, Nishikawa Y, Taniguchi T, Umemiya-Shirafuji R, Kasai S, Suzuki H: Effect of α -tocopheryloxy acetic acid on the infection of mice with <i>Plasmodium berghei</i> ANKA <i>in vivo</i> and humans with <i>P. falciparum in vitro</i> . <i>Acta Parasitol</i> 67: 1514-1520, 2022.	(A)	○
OI22004:	Tsukahara N, Murakami A, Motohashi M, Nakayama H, Kondo Y, Ito Y, Azuma T, Kishimoto H: An alpaca single-domain antibody (VHH) phage display library constructed by CDR shuffling provided high-affinity VHHs against desired protein antigens. <i>Int Immunol</i> 34: 421-434, 2022. doi: 10.1093.	(A)	○
OD22001:	當眞弘, 金城武士, 松田賢也, 岸本英博: 沖縄における最近の回虫症について. <i>臨床寄生虫誌</i> 33: 76-78, 2022.	(B)	○
国際学会発表			
PI22001:	Taniguchi T, Miyauchi E, Kawabata-Iwakawa R, Nishiyama M, Umemiya-Shirafuji R, Hisaeda H, Ohno H, Tomita H, Suzuki H: Altered gut microbiota by antibiotics administration ameliorates experimental cerebral malaria in C57BL/6N mice. 15th International Congress of Parasitology, Copenhagen, 2022年8月23日.		
PI22002:	Taniguchi T, Miyauchi E, Kawabata-Iwakawa R, Nishiyama M, Umemiya-Shirafuji R, Toma H, Hisaeda H, Kishimoto H, Ohno H, Tomita H, Suzuki H: Gut microbiota and malarial pathology in C57BL/6N mice with ameliorated experimental cerebral malaria. The 9th International Human Microbiome Consortium Congress 2022 KOBE, KOBE, 2022年11月8日.		

国内学会発表

- PD22001: 當眞弘: 沖縄における最近の回虫症について. 第13回バイオメディカル・インターフェイス・ワークショップ, 奄美大島, 2022年3月5日.
- PD22002: 岸本英博: 3回目のコロナワクチンは必要か?. 第13回バイオメディカル・インターフェイス・ワークショップ, 奄美大島, 2022年3月5日.
- PD22003: 谷口委代, 宮内栄治, 川端麗香, 西山正彦, 白藤梨可, 久枝一, 大野博司, 富田治芳, 鈴木宏志: 抗生剤投与により変化した腸内細菌叢はC57BL/6Nマウスにおける実験的脳マラリアを軽症化させる. 第91回日本寄生虫学会大会, 帯広, 2022年5月29日.
- PD22004: 當眞弘, 金城武士, 松田賢也, 岸本英博: 沖縄における最近の回虫症について. 第33回日本臨床寄生虫学会大会, 東京, プログラム・抄録集 30. 2022.
- PD22005: 谷口委代, 宮内栄治, 川端麗香, 西山正彦, 白藤(梅宮)梨可, 當眞弘, 久枝一, 岸本英博, 大野博司, 富田治芳, 鈴木宏志. 実験的脳マラリア軽症化C57BL/6Nマウスにおける腸内細菌叢とマラリア病態の解析. 第63回日本熱帯医学会大会, 別府, 2022年10月8日.
- PD22006: Tsukahara N, Murakami A, Kishimoto H: Characterization of VHHs from unique semi-synthetic alpaca VHH phage display library. The 51th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, 熊本, 2022年12月8日.

その他の刊行物

- MD22001: 谷口委代: 令和3年度科学研究費助成事業(科学研究費補助金)実績報告書(研究実績報告書), 研究課題「腸内環境理解に基づく新規マラリア感染防御機構の解明」, 2022. ×
- MD22002: 谷口委代: 武田科学振興財団 2019年度 医学系研究助成報告書, 研究題目「マラリア感染の免疫記憶形成に果たす腸内細菌の役割」, 2022. ×
- MD22003: 谷口委代・(公財)内藤記念科学振興財団の助成金による研究報告書, 2018年度内藤記念女性研究者研究助成金3年目, 研究課題「腸内環境理解に基づく新規マラリア治療・予防法の開発」, 2022. ×

A. 研究課題の概要

1. 頭部血管肉腫の疫学調査

頭部血管肉腫は高齢者の頭部、顔面に好発する皮膚科領域で最も予後の悪い悪性腫瘍である。手術、放射線療法、化学療法などを組み合わせた集学的治療が行われるが、患者の多くは2年以内に局所進展や肺転移のために死亡する。国内外の地域を通して血管肉腫の発症は非常に稀であるにも関わらず、沖縄県では患者が多いことが指摘されていた。我々が行った県内の頭部血管肉腫症例の疫学調査（1987-2021年、111症例）では、県内の発症率は2.3人/100万人であり、他地域（米国での発症率は0.3人/100万人程度）と比較し7倍以上高いことがわかった。また、初診から死亡までの生存期間中央値は14ヶ月、5年生存率は11.4%と、改めて、予後の悪い疾患であることも明らかになった。我々は、この疫学調査で明らかになった長期生存者に焦点を当て、生存期間が1272日以上の子孫良好群5症例と281日以下の予後不良群4症例の患者腫瘍組織（ホルマリン固定パラフィン包埋組織）を用いてトランスクリプトーム解析を行い、2群の遺伝子発現の違いを比較することで、長期生存に重要な因子の同定を行っている。さらに、上記のトランスクリプトーム解析データに、エクソーム解析データを加え、治療標的となる腫瘍ドライバー変異の検索を行っている。

2. 沖縄県におけるカポジ肉腫高発症の原因解明

カポジ肉腫はHHV-8(Human herpesvirus8)によって生じる血管系腫瘍であり、古典型、アフリカ型、医原性型、AIDS型といった4つの臨床型に分類される。最近の日本国内ではカポジ肉腫の大部分がAIDS型であり、古典型および医原性カポジ肉腫、すなわち非AIDS関連カポジ肉腫は非常に稀である。しかし沖縄県では、当科が把握する症例に限っても1984年から

2014年までの31年間で非AIDS関連カポジ肉腫を61例経験している。症例の半数は宮古諸島出身者であり、宮古諸島における非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1.1倍ほど高いウイルス感染率を確認してきた。しかし、沖縄県民におけるカポジ肉腫の高い発症率は、得られたHHV-8感染率のみでは説明がつかなかった。我々は当地に流布するHHV-8の全ウイルス配列を同定し、沖縄県および宮古諸島由来のHHV-8にはこれまで世界的に報告されていない独自のウイルス蛋白変異が複数あることを突き止めた。これらの変異が実際の病原性に影響しているのか、これらの変異と臨床症状や予後、治療反応性との関連について調査している。また沖縄におけるカポジ肉腫の好発に民族学的側面が関与している可能性も考え、患者ゲノムの解析を進めている。

これまでに腫瘍組織について次世代シーケンサを用いたトランスクリプトーム解析と変異解析を行っている。カポジ肉腫の腫瘍形成に強く関連するドライバー遺伝子変異や腫瘍特異抗原の同定を試みている。現在、カポジ肉腫に対して保険適応を有する薬剤はパクリタキセルのみである。そのため、抵抗性を示す症例や、副作用で使用できない症例では適応外の治療法しかない。また、必ずしも副作用の多い治療を必要としない症例もある。沖縄県の症例の集積データから、旧来の降圧剤など臨床に即した新しい治療を提言したいと考えている。

3. 抗酸菌感染症

抗酸菌感染症の原因菌は、結核菌群、*Mycobacterium ulcerans*を含む非結核性抗酸菌、ら

い菌の3つに分類される。結核、非結核性抗酸菌症のいずれも好発臓器は肺であり、その他、リンパ節、関節や皮膚、さらに全身臓器に限局性、もしくは播種性の病変を生じる。一方、らい菌は、皮膚の真皮マクロフ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いる。非結核性抗酸菌の多くは土壌や川などの自然環境中に生息しており、そこからヒトに感染する。ヒトに病原性を持つ非結核性抗酸菌は約30種類が知られ、皮膚領域では、*M. marinum*による感染症の報告が最も多い。紅斑、結節、皮下膿瘍、潰瘍、瘻孔など多彩な皮疹を呈し緩徐に進行する。

*M. ulcerans*は、深く大きな皮膚潰瘍を形成し、重症例では関節拘縮などの後遺症を残す。コートジボワールやガーナなどの西アフリカや中央アフリカに多く、年間約5000例以上の新規患者が報告されている。日本では1980年から2015年までに57例の報告があり、全て、*M. ulcerans subsp. Shinshuense*が同定されている。アフリカ諸国では5-15歳と若年発症が多いが、日本では2-87歳(平均44才)で50歳以上に多い。我々は、コートジボワールやガーナにおける、米国、日本の4カ国の研究協力体制を通して、ブルーリ潰瘍と皮膚NTDsのサーベイランスおよび診断・治療体制強化を目指し、活動を行っている。現在、コートジボワールの中南部に位置するOume周囲の集落を中心に現地研究者および医療従事者と連携し、ブルーリ潰瘍患者の臨床症状、皮膚病変画像、治療経過などの臨床情報の集積を進めている。さらに、感染経路の解明を進め、ブルーリ潰瘍に対する予防策の確立に貢献したい。

日本におけるハンセン病の新規発症は、年間10例に満たない。そのうち、日本人は0-2例であり、そのほとんどが沖縄からの報告となっている。琉球大学医学部附属病院における新患集計記録は昭和57年から開始され、以降29年間に151名の新患発生があった。今後も散発的にみられる可能性がある。一方、世界では東南アジアを中心に年間22万人以上の新規発症が

あり、世界的に未だ問題の多い疾患である。ハンセン病は末梢神経障害を生じ、手足や鼻の変形や脱落、四肢の運動機能障害、麻痺性兔眼や顔面神経麻痺による顔面変形などの症状を生じる。大きく多菌型と少菌型に分けられ、宿主側の免疫機能や状態により、らい菌感染への反応が異なる特徴がある。抗酸菌感染症は、感染経路や免疫応答など、いまだ解明されていないことも多い。現在、ハンセン病の病態解明のため、琉球大学に蓄積された臨床データと臨床検体をもとに、遺伝子発現解析を行っている。

4. アタマジラミ医師主導治験

国内のアタマジラミ症は、ピレスロイド系殺虫剤のフェントリンを0.4%含有するOTCであるスミスリン製剤が唯一の治療薬である。海外ではピレスロイド系薬剤への抵抗性アタマジラミが報告され、本邦においても抵抗性アタマジラミの存在が確認されている。実際に沖縄県以外の抵抗性率は数パーセントであるのに対し、沖縄県では96%であった。沖縄県においては、欧米由来のピレスロイド抵抗性アタマジラミが早期に侵入し、市販薬が無効であったため全てのアタマジラミが抵抗性を示すまでに蔓延したと考えられる。現時点で、抵抗性のすすんだ沖縄においてアタマジラミに有効な治療薬がない。さらに、全国各地より、治療抵抗性のアタマジラミ検体を送付してもらい、耐性遺伝子の有無を調べているが、100%の確率で抵抗遺伝子を持っており、沖縄のみならず、全国的にも耐性化が進んでいると予想される。

ピレスロイド抵抗性アタマジラミにも有効な薬剤の導入を目指し、琉球大学皮膚科と製薬会社の共同研究として、新規薬剤の臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認した。2021年8月にアース製薬から「アースシラミとりローション」として発売された。

さらに、東京理科大学、国立感染症研究所と共同で米国では処方薬(Skllice lotion)の医師主導治験を行い、抵抗性アタマジラミに対する有効性と安全性を確認した。現在、Skllice lotionは日本への導入に向けて治験を実施中である。

5. 皮膚有棘細胞癌の悪性化に関与する分子の同定

有棘細胞癌モデル細胞株で、殆ど転移巣を形成しない低転移性株と高率に転移巣を形成する高転移株がある。両者の mRNA マイクロアレイおよび蛋白の二次元泳動-質量分析/アミノ酸解析の結果、高転移株でケラチン 8 (K8) およびケラチン 18 (K18)、Rap2 および関連分子 (MAP4K)、マイクロ RNA である miR-221/222 の発現増加がみられた。このため、有棘細胞癌の転移を示すバイオマーカーとして K8/K18、Rap2 および関連分子、miR-221/222 が有用であると考えた。1978 年から 2012 年の間に琉球大学病院を受診した有棘細胞癌症例は 448 例であり、このうち 19 例 (4.2%) で転移がみられた。症例数は限定的ながら、転移例では非転移対照例と比較して K8/18 および miR-221/222 の陽性率が有意に高く、予後予測の新規マーカーとして有用であると考えている (第 36 回日本研究皮膚科学会示説発表:平成 23 年 12 月 9-11 日、京都)。一方、Rap2 はヒト有棘細胞癌の腫瘍周囲に浸潤した単球に発現していた。腫瘍に浸潤する単球は腫瘍関連マクロファージと呼ばれ、腫瘍の伸展や悪性化をもたらすと考えられている。マウスを用いた基礎実験では、マウス骨髄単球を M-CSF 刺激すると Rap2 の発現が増加した。Rap2 には Rap2A, Rap2B, Rap2C の 3 つのアイソタイプがあるが、M-CSF 刺激で発現増強する主要アイソタイプは Rap2B であることが判明している (第 46 回日本研究皮膚科学会示説発表:令和 3 年 12 月 3-5 日、Web 開催)。ヒト Rap2 も同様に Rap2A, Rap2B, Rap2C の 3 つのアイソタイプがあり、いずれのアイソタイプが重要なのか解析を進めている。また、関連分子に関しても主に免疫染色を中心に解析を試みている。

6. ヒト・類人猿・霊長類・齧歯類の比較による、ヒトの皮膚の進化と特殊性

哺乳動物の皮膚は、表皮・真皮・皮下脂肪織の 3 層構造を持ち、外界の温度・乾燥や物理刺激から内部環境を保護するとともに、細菌やアレルゲンの侵入を防ぐ働きが求められる。このため、外傷などで皮膚を欠損すると、創面をすばやく元通りに戻す必要がある。

秒単位の止血から始まり、時に数ヶ月単位となる再上皮化に至るまでの過程を「創傷治癒」という。ヒトの皮膚の創傷治癒に要する時間は、年齢や受傷部位、合併症などに多少とも影響をうける。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。これら動物と比較し、ヒトの創傷治癒速度は霊長類や齧歯類と比較し 6 倍以上も遅いことがわかった。ヒトの入院患者の皮膚欠損は定期的な創傷洗浄や外用処置などを施された理想的な環境下で測定されてものであり、実際の創傷治癒速度の差は更に大きいものと考えられた。

ヒト以外の陸生哺乳類の創傷治癒速度はほぼ同等で、ヒトのみが極端に遅い可能性が示唆された。霊長類はヒトと遺伝学的には非常に近縁であるが、創傷治癒の側面から見るとその差異が大きいことは非常に興味深い。ヒトの皮膚の特殊性や進化の意味合いを探る意味で、ヒトを含めた各種の哺乳動物の皮膚で発現する遺伝子群のトランスクリプトームデータの比較解析を行っている。そのため、霊長類の創傷モデルとしてアカゲザルの背部に人工的な皮膚欠損を作成し、皮膚欠損作成時および創傷治癒経過中の皮膚組織を採取した。これらの皮膚組織のトランスクリプトームデータをもとに、各動物の創傷治癒過程における遺伝子発

現変動解析を行っている。さらに術後患者の治癒スピードを経過画像より計算し、各動物の治癒速度と比較し、やはりヒトの治癒が遅いことを確認した。

7. 沖縄県における HTLV-I 感染者の疫学

HTLV-I 感染者は九州沖縄地方に多いことは周知のことである。しかし、沖縄県における HTLV-I の感染状況とその発病率とその動向、および臨床像に関しての調査は少ない。また、HTLV-I は HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) やぶどう膜炎 (HU) といった HTLV-I 関連疾患のみならずシェーグレン症候群といった自己免疫疾患との関連が指摘されている。そのため、当科では抗 HTLV-1 抗体陽性者における臨床像について調査することとした。2003 年から 2012 年までに琉球大学医学部附属病院受診患者の抗 HTLV-1 抗体の有無を調査し、陽性者における下記の臨床像について調査することとした。抗体陽性者数の推移、抗体陽性者における成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の発症率および、随伴した膠原病および皮膚科関連疾患について調査することとした。その結果、2003 年から 2012 年までに抗 HTLV-I 抗体検査を行った症例のうち、抗 HTLV-I 抗体陽性率は 12.67% で、抗体陽性者の中で ATLL は 10.3% を占めた。これから随伴した自己免疫疾患および皮膚科関連疾患について調査をした結果、全身性強皮症、MCTD などの自己免疫疾患が多い傾向があった。HTLV-I 感染細胞は、紫外線曝露を受けた表皮の角化細胞が分泌する PGE2 により、IL-6 などの炎症性サイトカインを分泌することを同定した。IL-6 は、全身性強皮症の病態形成に関与していると考えられており、現在、このサイトカインに関連した治療薬の治験が国内外で行われている。強固な紫外線を含め、沖縄県の自然環境が、HTLV-I 感染者にどのような影響を及ぼしているか検討している。

8. 遺伝子発現情報に基づいた補助的病理診断

皮膚疾患の診断において皮膚生検組織の病理組織学的診断は重要な診断根拠である。特に皮膚腫瘍の診断においては、病理組織学的診断が最重要である。しかし、しばしば病理組織に特徴的な所見が得られず、確

定的な診断が得られない症例を経験する。たとえば、種々の画像検索で原発巣が特定できない転移性皮膚悪性腫瘍において、病理組織像からも原発巣の癌腫が推定できない場合は、臨床的に適切な治療選択に難渋する。このように病理組織学的な診断が困難な状況においては、それに代替しうる診断方法が必要である。

組織抽出 RNA を用いた次世代シーケンサによる解析であるトランスクリプトーム解析により、組織の網羅的遺伝子発現情報が得られる。皮膚疾患の病理組織検体はそれぞれ特有の遺伝子発現パターンを示すと考えられ、トランスクリプトーム解析により、そのパターンの同定が可能となる。また、種々のデータベースに皮膚疾患トランスクリプトームデータが登録されている。現在、当科での病理組織診断で診断困難な症例について、組織検体のトランスクリプトーム解析を行い、既存のデータベースより得られる各種皮膚疾患のデータと比較することで補助的診断を行うアルゴリズムの構築を行っている。

また腫瘍組織の診断補助以外にも、培養、特殊染色、免疫染色を用いても検出が困難な皮膚感染症組織の RNA シーケンスデータから病原体の RNA 配列断片を検出することにより、疾患の原因となる病原体の存在を確認する手法を構築中である。

沖縄県においては他県と比較し血管肉腫、カポジ肉腫の発症率が高い。これらの疾患は病理組織学的に診断がなされるが、非典型的な病理組織像を呈する症例では確定診断が困難な場合もある。トランスクリプトーム解析による血管肉腫、カポジ肉腫の遺伝子発現パターンが明らかになれば、診断困難な症例において診断の補助となる可能性が考えられる。当科で経験した血管肉腫、カポジ肉腫のトランスクリプトーム解析を行った。解析を進めこれらの皮膚腫瘍の特徴的遺伝子発現パターンを見出したい。さらに臨床画像の機械学習による 2 病間鑑別の手法も開発中である。

9. 掌蹠と体部皮膚の違い

皮膚は一見単純な構造物に見えるが、実際は解剖学的部位において形態学的にも生理学的にも異質である。特に、掌蹠と体幹で比較すると、角質の厚さ、毛

や汗腺、脂腺などの付属器の構造や機能に大きな違いがあるが、どのような遺伝子制御メカニズムによってその違いが生み出されるのかは未だ解明されていない。掌蹠および体幹の正常皮膚組織を用いてトランスクリプトーム解析を行い、両者での遺伝子発現の比較検討を行った。掌蹠の皮膚の特徴である皮膚の厚さ、中でも角層の肥厚を説明しうる特異的な角化メカニズムとしては、セリンプロテアーゼである Kallikrein-related peptidase (KLKs) と、これを可逆的に阻害する Kazal 型セリンプロテアーゼインヒビター (SPINKs)、不可逆に阻害するセルピンスーパーファミリー (SERPINS) の各遺伝子群の発現バランスが大きく異なっていた。また、掌蹠は体幹の皮膚と比較し色素が形成されにくい、これは Wnt シグナルのアンタゴニストである DKK1 が掌蹠で高発現していることを原因とする報告がある。我々の解析でも DKK1 をはじめ、Wnt シグナルに関連するいくつかの遺伝子で発現パターンの差異がみられた。表皮を構成するケラチノサイトの部位特異性は、真皮の線維芽細胞によって分泌される可溶性因子によって支配されると考えられている。実際に、掌蹠の線維芽細胞は、掌蹠由来ではないケラチノサイトに掌蹠のみで発現するケラチン 9 を誘導できることが報告されている。我々は掌蹠型表皮を誘導する因子を遺伝子差異発現解析を用いて特定しようとして試みている。

10. 化膿性汗腺炎患者を対象とした疫学研究、病変部皮膚における遺伝子発現解析

化膿性汗腺炎は、腋窩や鼠径部、臀部などに、結節や膿瘍、瘻孔を多発し癒痕を形成する慢性炎症性の皮膚疾患である。思春期以降に発症し慢性に経過し醜形を残すため、生涯に亘り患者の QOL を著しく損なう。

沖縄県は他県と比較して化膿性汗腺炎患者が多いことが知られている。琉球大学皮膚科では、その中でも重症例に対して生物学的製剤による治療や手術療法を行なっている。2010 年から 2019 年までの 10 年間で琉球大学皮膚科に通院した化膿性汗腺炎患者 58 人について、生活歴、重症度、合併症などについての検討を行なった。また、過去の欧米やアジアの報告と比較

することにより、沖縄やアジアにおける患者の特徴を見出した。

また、病変部の遺伝子発現解析を行い乾癬などの他の炎症性皮膚疾患と比較することで、化膿性汗腺炎に特徴的な炎症細胞や、線維化マーカーを見出した。今後は病変部や患者血球のシングルセル解析、空間トランスクリプトーム解析、マイクロバイオームの解析や患者血清を用いたバイオマーカーの探索を行い、病態の解明や治療対象となるサイトカインの特定を目指している。また、患者末梢血から抽出した DNA のエクソーム解析を行うことにより、疾患特異的遺伝子の特定を試みている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	高橋健造: ヒトの皮膚の特殊さと, 哺乳動物の皮膚の普遍性. 角化症研究会記録集. 角化症研究会事務局(編), 50-55, 角化症研究会, 東京, 2022.	(B)	×
原著			
OI22001:	Haruka Uehara, Sayaka Yamaguchi, Kyoko Fukai, Takuya Omine, Takuya Miyagi, Kenzo Takahashi. Massive squamous cell carcinoma arising from hidradenitis suppurativa with marked hypercalcemia and neutrophilia JAAD Case Rep. 29: 9-10 2022. doi: 10.1016/j.jdcr.2022.08.018	(A)	○
OI22002:	Nobukazu Hayashi, Koremasa Hayama, Kenzo Takahashi, Ichiro Kurokawa, Masateru Okazaki, Tomoko Kashiwagi, Eri Iwashita, Tadashi Terui. Real - world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: 12 - week interim analysis of post - marketing surveillance in Japan. J Dermatol 49: 411-421 2022. doi: 10.1111/1346-8138.16297	(A)	○
OI22003:	Miyagi Takuya, Yamaguchi Sayaka, Kenta Murotani, Yukari Okubo, Masaru Honma, Satomi Kobayashi, Mariko Seishima, Yoko Mizutani, Hiroki Kitabayashi, Shinichi Imafuku. Itch as a critical factor in impaired health-related quality of life in patients with plaque psoriasis achieving clear or almost-clear skin: Analysis of the single-arm, open-label, multicenter, prospective ProLOGUE study. JAAD International 8: 146-153 2022. DOI:10.1016/j.jdin.2022.06.013	(A)	○
OI22004:	Haruka Uehara, Sayaka Yamaguchi, Kotaro Komatsu, Takuya Miyagi, Kenzo Takahash. Successful treatment of subcutaneous Purpureocillium lilacinuminfection with fosravuconazole. J Dermatol 7. doi: 10.1111/1346-8138.16631. Online ahead of print.	(A)	○
OI22005:	Hidehisa Saeki, Yasumasa Kanai, Kenta Murotani, Kei Ito, Takuya Miyagi, Hidetoshi Takahashi, Yayoi Tada, Mari Higashiyama, Yuki Hashimoto, Hiroki Kitabayashi. Shinichi Imafuku1Work productivity in real-life employed patients with plaque psoriasis: Results from the ProLOGUE study. J Dermatol 49: 970-978. doi: 10.1111/1346-8138.16517.	(A)	○
OI22006:	Chika Ohata, Noriko Tsuruta, Kentaro Yonekura, Yuko Higashi, Kanami Saito, Eri Katayama, Shinichi Imafuku, Western Japan Inflammatory	(A)	○

Disease Research Group. Clinical characteristics of Japanese pustular psoriasis: A multicenter observational study. J Dermatol 49: 142-150. doi: 10.1111/1346-8138.16217.

- OD22001: 下地 志月, 山口 さやか, 荻谷 嘉之, 高橋 健造: Down 症候群の女兒に生じた Milia-like idiopathic calcinosis cutis の 1 例. 日本小児皮膚科学会雑誌 41: 147-150, 2022. (B) ○
- OD22002: 小濱 望, 宮城 拓也, 高橋 健造: 【新規治療-炎症性-】リサンキズマブで足趾炎が改善した乾癬性関節炎. 皮膚病診療 44: 496-498, 2022. (B) ×

症例報告

- CD22001: 宮城 拓也, 下地 志月, 高橋 健造: 骨髄移植後の抗 MDA-5 抗体陽性の皮膚筋炎 手指診察の重要性. 日本皮膚科学会雑誌 132: 514-515, 2022. (B) ○

総説

- RD22001: 山口 さやか, 栗澤 遼子, 高橋 健造: 【ウイルスと皮膚疾患-新しい考え方】(Part4) 知っておきたいウイルスの話題 Kaposi 肉腫ウイルス. Visual Dermatology 21: 1020-1022, 2022. (B) ×
- RD22002: 大嶺 卓也, 高橋 健造: 【食生活と皮膚疾患-どのように食事指導するか?】(Part1.) 食事が病態修飾因子となる疾患 食事指導からの治療(治療2) 食生活と化膿性汗腺炎. Visual Dermatology 21: 551-555, 2022. (B) ×
- RD22003: 高橋 健造, 内海 大介: 偏光フィルター下の光学顕微鏡観察によるネザートン症候群の新規診断手法. 日本小児皮膚科学会雑誌 41: 21-27, 2022. (B) ○

国内学会発表

- PD22001: 工藤 真未, 宮城 拓也, 山口 さやか, 高橋 健造: 頭部の結節から診断した胆管細胞癌の皮膚転移の 1 例. 第 95 回沖縄地方会, 浦添市, 4 月 9 日, 2022.
- PD22002: 兼島 明子, 上原 遥, 屋宜 宣武, 西関 修, 南部 順一, 仲里 巖: 2022 年の当科における悪性皮膚腫瘍症例. 第 95 回沖縄地方会, 浦添市, 4 月 9 日, 2022.
- PD22003: 下地 志月, 白瀬 春奈, 栗澤 剛: 有棘細胞癌を生じた左坐骨部褥瘡の一例. 第 95 回沖縄地方会, 浦添市, 4 月 9 日, 2022.
- PD22004: 砂川 文: 当院で経験した低温熱傷症例. 第 95 回沖縄地方会, 浦添市, 4 月 9 日, 2022.
- PD22005: 新城 愛, 安村 涼: 大腿部に生じた Basosquamous cell carcinoma の 1 例. 第 95 回沖縄地方会, 浦添市, 4 月 9 日, 2022.
- PD22006: 上原 絵里子, 花城 ふく子: -O-エチルアスコルビン酸に陽性反応を示した顔面接触皮膚炎の 1 例. 第 95 回沖縄地方会, 浦添市, 4 月 9 日, 2022.
- PD22007: 石川 桐子, 與那嶺 周平, 山口 さやか, 高橋 健造: アリルイソプロピルアセチル尿素による固定薬疹の 1 例. 第 96 回沖縄地方会, 浦添市, 8 月 6 日, 2022.

- PD22008: 兼島 明子, 屋宜 宣武, 仲里 信彦, 長谷川 昌宏: 副甲状腺機能亢進症を背景とした続発性リベドの一例.
- PD22009: 花城 ふく子, 上原 絵里子, 内原 照仁, 砂川 長彦, 玉城 剛一, 吉見 直己: 網状皮斑を呈した COVID-19 の 1 例. 第 96 回沖縄地方会, 浦添市, 8 月 6 日, 2022.
- PD22010: 小宮山 紗代, 與那嶺 周平, 宮城 拓也, 高橋 健造: 当院で経験した第 2 期梅毒の 1 例. 第 96 回沖縄地方会, 浦添市, 8 月 6 日, 2022.
- PD22011: 新里 美咲, 岩元 凜々子, 宮城 拓也, 高橋 健造: バリシチニブが奏功したアトピー性皮膚炎の一例. 第 96 回沖縄地方会, 浦添市, 8 月 6 日, 2022.
- PD22012: 上原 遥, 山口 さやか, 高橋 健造: ジアノッティ・クロスティ症候群の 1 例. 第 97 回沖縄地方会, 浦添市, 11 月 26 日, 2022.
- PD22013: 下地 志月, 白瀬 春奈, 栗澤 剛, 大城 互: ハブクラゲ刺症により発症した小児のコンパートメント症候群の一例. 第 97 回沖縄地方会, 浦添市, 11 月 26 日, 2022.
- PD22014: 佐久川 裕行: 壊死性筋膜炎との鑑別を要した壊疽性膿皮症の 1 例. 第 97 回沖縄地方会, 浦添市, 11 月 26 日, 2022.
- PD22015: 上原 絵里子, 友寄 毅昭, 花城 ふく子, 新城 翔大: トシリズマブ投与後に、血小板減少、高乳酸血症、乳酸アシドーシスが進行し、臨床経過から医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患（悪性リンパ腫）と診断した 1 例. 第 97 回沖縄地方会, 浦添市, 11 月 26 日, 2022.
- PD22016: 小濱 望, 山口 さやか, 安村 涼, 栗澤 剛, 高橋 健造: 遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌の 1 例. 第 97 回沖縄地方会, 浦添市, 11 月 26 日, 2022.
- PD22017: 上原 知也, 新城 愛, 安村 涼: 蟻酸による化学熱傷の 1 例. 第 97 回沖縄地方会, 浦添市, 11 月 26 日, 2022.
- PD22018: 新城 愛, 安村 涼: 関節リウマチに伴った持久性隆起性の一例. 第 97 回沖縄地方会, 浦添市, 11 月 26 日, 2022.
- PD22019: 小松 恒太郎, 堀川 知久, 下地 志月, 林 健太郎, 高橋 健造: セツキシマブ単独両方で腫瘍増大が緩徐になった遠隔転移を有する PTHrP・G-CSF 産生の左臀部有棘細胞癌の 1 例. 第 38 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 弘前市, 6 月 24 日, 2022.
- PD22020: 宮城 拓也, 高橋 健造: 水疱性類天疱瘡の水疱症に JAK 阻害薬が有効であった 1 例. 第 43 回水疱症研究会, 高知市, 1 月 21 日, 2022.
- PD22021: 宮城 拓也, 高橋 健造: . 亜熱帯・沖縄のアトピー性皮膚炎. 第 150 回広島地方会, 広島市, 2 月 27 日, 2022.
- PD22022: 林 健太郎, 高橋 健造, 翁長 浩一郎: 小腸が露出した腹部離開創に対し陰圧閉鎖療法による腸液コントロールを行い、創閉鎖できた 1 例. 第 234 回熊本地方会, 熊本市, 3 月 12 日, 2022.
- PD22023: 宮城 拓也, 工藤 真未, 高橋 健造: メトトレキサートによる間質性肺炎を生じた乾癬性関節炎の 1 例. 第 78 回高知地方会, 高知市, 4 月 3 日, 2022.

- PD22024: 小濱 望, 宮城 拓也, 工藤 真未, 高橋 健造: 化学療法のみが有効であった抗 TIF-1 γ 抗体陽性の皮膚筋炎の 1 例. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都市, 6 月 3 日-5 日, 2022.
- PD22025: 上原 遥, 宮城 拓也, 堀川 知久, 高橋 健造: 脱毛症と無汗症を伴い, 皮膚筋炎様の皮疹を呈した末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型 (PTCL-NOS) の 1 例. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都市, 6 月 3 日-5 日, 2022.
- PD22026: 林 健太郎, 高橋 健造: 超高齢者の肛門部 Bowen 病に対し, Skin abrasion で治療した 1 例. 第 37 回島根地方会, 出雲市, 8 月 6 日-7 日, 2022.
- PD22027: 大平 葵, 山口 さやか, 高橋 健造: 掌蹠型表皮への分化を呈した下腿の脂漏性角化症. 第 48 回皮膚かたち研究学会学術大会, Web 開催, 7 月 9 日, 2022.
- PD22028: 高橋 健造, 山口 さやか: 掌蹠型表皮への分化を呈する脂漏性角化症の 1 型. 第 37 回角化症研究会, Web 開催, 7 月 30 日, 2022.
- PD22029: 宮城 拓也, 山本 雄一, 高橋 健造: セルトリズマブと少量ステロイドで妊娠中も寛解維持した関節リウマチの 1 例. 第 403 回福岡地方会, 福岡市, 11 月 27 日, 2022.
- PD22030: 大嶺卓也, 堀川知久, 宮城拓也, 高橋健造: ネコ搔傷による *Pasteurella multocida* 感染症の 1 例. 第 111 回群馬地方会, 前橋市, 11 月 6 日, 2022.
- PD22031: 宮城 拓也, 高橋 健造: 消化器と皮膚のクロストーク セッションの最後まで残るデルマドロームはあるのか. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都市, 6 月 3 日-5 日, 2022.
- PD22032: 大平 葵, 山口 さやか, 高橋 健造: 掌蹠型表皮への分化を呈した下腿の良性角化性腫瘍. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都市, 6 月 3 日-5 日, 2022.
- PD22033: 宮城 拓也, 與那嶺 周平, 大嶺 卓也, 山口 さやか, 高橋 健造: 食物アレルギーと生きる カシューナッツでアナフィラキシーを生じた航空機操縦士への対応の経験. 第 71 回日本アレルギー学会総会, 東京都, 10 月 9 日, 2022.
- PD22034: 岩元 凜々子, 小松 恒太郎, 宮城 拓也, 高橋 健造: エンホルツマブ・ベドチン (バドセフ®) 投与後に皮膚障害を生じた 2 例. 第 74 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 久留米市, 10 月 22 日-23 日, 2022.
- PD22035: 堀川 友久, 宮城 拓也, 高橋 健造: 四肢・体幹の紅斑や色素沈着と好酸球増多を伴った特発性多中心性キャスルマン病の 1 例. 第 74 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 久留米市, 10 月 22 日-23 日, 2022.
- PD22036: 伊藤 誠, 與那嶺 周平, 宮城 拓也, 高橋 健造: 運動なしでアナフィラキシーが誘発された小麦依存性運動誘発アナフィラキシー (WDEIA) の一妊婦例. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 名古屋市, 12 月 17 日, 2022.
- PD22037: 林 健太郎: 化膿性汗腺炎の外科的治療. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都市, 6 月 3 日-5 日, 2022.
- PD22038: 與那嶺 周平, 山口さやか, 宮城 拓也, 高橋 健造: ブリーチ剤に含有される過硫酸カリウムによる接触蕁麻疹症候群の 1 例. 第 52 回日本皮膚免疫ア

アレルギー学会学術大会, 名古屋市, 12月17日, 2022.

A. 研究課題の概要

1. がん免疫、代謝の視点からの生体内ネットワーク解析と創薬開発(山下暁朗、今井大達、高橋良明、水口真理子)

免疫チェックポイント阻害薬による治療の根幹となる、がん抗原の主体がフレームシフト変異遺伝子由来の mRNA がコードする非天然ペプチドである

(Turajlic ら Lancet Oncology, 2017 など)。一方、フレームシフト変異が生じると、すぐに異常終止コドンが出現し、mRNA 監視機構である NMD (Nonsense-mediated mRNA decay) により mRNA が分解されるため、がん抗原の発現は低く抑えられている。そのため、がん抗原の発現促進によるがん免疫賦活化には NMD の阻害が重要である。一方、免疫チェックポイント阻害剤が効く症例の存在は、がんの発症段階のどこかで NMD が阻害されていることを示唆していた。我々は、最近の解析により、細胞ストレスにより NMD が阻害されることを発見した。この発見を基に、がん微小環境における細胞ストレス環境下で NMD が阻害(がん抗原発現促進)されることを示すと共に、その分子機構の解明を進めている。これにより、がん免疫回避によるがん化機構をターゲットとした新たな治療コンセプトを創出することを目指している。今年度は、新規合成トランスクリプトーム・トランスレートーム・次世代シーケンズ解析プラットフォームの構築を完了した(投稿準備中)。

2. 転写後制御を標的とした創薬開発(山下暁朗、高橋良明、水口真理子、今井大達、城間美雪、黄秀駿)

mRNA の翻訳制御を含む転写後制御は、発生・分化・細胞外ストレスを含む様々な生物学的状況において、遺伝子発現の正確で早急な応答メカニズムとして機能しています。実際に、動物細胞における蛋白質の存在量は、mRNA 存在量(合成や分解を含む)ではなく、翻訳量と最も相関することが実験的に示されてい

ます。生体内で、mRNA はそれ自身のみで存在するわけではなく、様々な RNA 結合蛋白質と mRNA-蛋白質複合体(mRNP: mRNA-protein complex)を形成しています。この RNA 結合蛋白質が、mRNA の合成・分解・翻訳・局在を含むすべての遺伝子発現過程で決定的な役割を担っています。RNA 結合蛋白質は mRNA 上の特異的なシスエレメント(cis-acting element)に結合します。シスエレメントは AU-rich element (AUUUA) を始めとする特定の塩基配列からなるものや、ステムループなどの特定の RNA 構造からなるものなどがあり、mRNA 上のすべての領域に存在しえます。我々は mRNA 監視機構制御薬創薬開発に当たり樹立した、転写後の遺伝子発現をモニタリングする系(特許出願中)を用いて、全てのインターロイキンを含む創薬候補遺伝子について、遺伝子クローニングとレポーターベクター構築を進めている。さらに、FDA approved drug library (~3000 種)、LOPAC1280 drug library (~1280 種)の分注配布整備を進めている。

3. 新たな ATL 抗体療法に関する研究(高橋良明)

ATL 細胞が高発現する CADM1 分子を標的にして、新たな治療法を開発するために、ラット由来抗 CADM1 モノクローナル抗体を作製した。また、本抗体の遺伝子をクローニングしてキメラ抗体を作出した。このキメラ抗体に細胞毒性薬剤を結合させた後、CADM1 陽性 ATL 細胞に処理したところ、ATL 細胞を特異的に死滅させることができた。さらに、これらの抗 CADM1 抗体は NK 細胞と協働して、抗体依存性細胞傷害作用(ADCC)により ATL 細胞を殺傷できることがわかった。そこで、この成果を特許出願した。(東京大学との共同出願)

4. Adult T-cell leukemia (ATL)細胞の増殖機構の解析(水口真理子、高橋良明)

急性型 ATL 患者の末梢血中では、ATL 細胞が著しく増

加しているものの、どこで増殖しているのかは明らかになっていなかった。私たちは、急性型患者のATL細胞がリンパ節で増殖し、末梢血中では増殖していないことを明らかにした。

5. リボソームストークをハブとする翻訳関連因子プールの機能動態解明研究課題（今井大達）

リボソームは「ストーク」と呼ばれる柔軟な機能ドメインを用いて、多種多様な翻訳因子と一過的な相互作用を繰り返しながら正確にタンパク質を合成する。本研究では、リボソームのストーク周囲に形成される翻訳因子プールの細胞内における構成因子を網羅的に探

索し、それらの因子とストークの結合動態を明らかにする。これにより混雑した細胞内において効率よく翻訳が制御される分子基盤を、ストークが形成する「翻訳の反応場」の観点から明らかにする。本年度は、ビオチンリガーゼ ultraID (uID) を用いた近位依存性ビオチン標識法によりヒト培養細胞においてストーク近傍に存在するタンパク質を探索した。その結果、細胞内においてストークから約 15 nm の範囲に存在する約 50 種類以上の新規ストーク結合翻訳因子候補を同定した。現在はこれらのタンパク質を精製し、ストークと直接的な相互作用が存在するかどうかを検証している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Abe E, Yamashita A, Hirota K, Yamaji T, Azushima K, Urate S, Suzuki T, Tanaka S, Taguchi S, Tsukamoto S, Uehara T, Wakui H, Tamura K, Takahashi H.: Angiotensin II type-1 receptor-associated protein interacts with transferrin receptor-1 and promotes its internalization. <i>Sci Rep.</i> 12(1):17376. 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-22343-5	(A)	○
OI22002:	Haruhara K, Suzuki T, Wakui H, Azushima K, Kurotaki D, Kawase W, Uneda K, Kobayashi R, Ohki K, Kinguchi S, Yamaji T, Kato I, Ohashi K, Yamashita A, Tamura T, Tsuboi N, Yokoo T, Tamura K.: Deficiency of the kidney tubular angiotensin II type1 receptor-associated protein ATRAP exacerbates streptozotocin-induced diabetic glomerular injury via reducing protective macrophage polarization. <i>Kidney Int.</i> 101(5):912-928. 2022. DOI: 10.1016/j.kint.2022.01.031.	(A)	○
OI22003:	Tanaka Y, Tanaka R, Imaizumi N, Mizuguchi M, Takahashi Y, Hayashi M, Miyagi T, Uchihara J, Ohshiro K, Masuzaki H, Fukushima T.: A protective role of HTLV-1 gp46-specific neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies in progression to adult T-cell leukemia (ATL). <i>Front Immunol.</i> Sep 13;13:921606. 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.921606.	(A)	○
OI22004:	Mizuguchi M, Takatori M, Sakihama S, Yoshita-Takahashi M, Imaizumi N, Takahashi Y, Hasegawa H, Karube K, Fukushima T, Nakamura M,	(A)	○

- Tanaka Y.: Acute type adult T-cell leukemia cells proliferate in the lymph nodes rather than in peripheral blood. *Cancer Gene Ther.* 29(11):1570-1577. 2022. DOI: 10.1038/s41417-022-00475-0.
- OI22005: Kato M, Imaizumi N, Tanaka R, Mizuguchi M, Hayashi M, Miyagi T, Uchihara J, Ohshiro K, Todoroki J, Karube K, Masuzaki H, Tanaka Y, Fukushima T.: Elevation of the Plasma Levels of TNF Receptor 2 in Association with Those of CD25, OX40, and IL-10 and HTLV-1 Proviral Load in Acute Adult T-Cell Leukemia. *Viruses.* 14(4):751. 2022. DOI: 10.3390/v14040751. (A) ○
- OI22006: Yang L, Lee KM, Yu CW, Imai H, Choi AK, Banfield DK, Ito K, Uchiumi T, Wong KB.: The flexible N-terminal motif of uL11 unique to eukaryotic ribosomes interacts with P-complex and facilitates protein translation. *Nucleic Acids Res.* 50(9):5335-5348. 2022. doi: 10.1093/nar/gkac292. (A) ○

総説

- RD22001: 今井大達, 山下暁朗: 10 節 mRNA 転写後制御の様々な生命現象, 疾患における役割. 疾患原因遺伝子・タンパク質の解析技術と創薬/診断技術への応用. 2022. ISBN: 978-4-86104-877-7 ×
- RD22002: 今井大達: リボソームの触手による翻訳因子の収集機構. 生化学. 2022. doi:10.14952/SEIKAGAKU.2022.940739. ×

国内学会発表

- PD22001: 山下暁朗, 藤原俊伸: 真核生物翻訳. 第 45 回日本分子生物学会年会. 幕張. 2022.
- PD22002: 今井大達, 内海利男, 古寺哲幸: High-speed AFM visualizes translational GTPase factor pool formed around the ribosomal P-stalk. 第 60 回生物物理学会年会. 函館. 2022.
- PD22003: 今井大達, 内海大介, 高橋健造, 山下暁朗: Single-step purification of endogenous ribosome-bound mRNAs using monoclonal antibody against ribosomal P-stalk. 第 23 回日本 RNA 学会年会. 京都. 2022.
- PD22004: 水口真理子, 高橋良明, 田中礼子, 今泉直樹, 山下暁朗, 福島卓也, 田中勇悦: ATL における OX40/OX40L の役割. 第 8 回日本 HTLV-1 学会. 東京. 2022.
- PD22005: 田中勇悦, 田中礼子, 今泉直樹, 水口真理子, 高橋良明, 福島卓也: ATL 感染病態進行に対する抗 HTLV-1 gp46 中和および ADCC 抗体の制御的役割. 第 8 回日本 HTLV-1 学会. 東京. 2022.
- PD22006: 高橋良明, 田部亜季, 中野和民, 渡邊俊樹, 津本浩平: 新規抗 CADM1 モノクローナル抗体の作製: clone YTH-W-2C2. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 東京. 2022.

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、非結核性抗酸菌 (NTM) に関する臨床・基礎研究も行っており、前者に関しては関連病院と共同で活動性肺結核の診断に有用な血清マーカーの探索的研究を行い論文化した。また、後者に関しても沖縄県全体の肺 NTM 症の原因菌種を調査する疫学研究、臨床像・画像所見を検討する臨床研究を進めている。また、大阪大学微生物病研究所と共同で、MLST 法を基盤とした抗酸菌の迅速かつ正確な同定と薬剤耐性予測システムの開発を行っており、菌種同定についてはすでに論文化している。

新型コロナウイルス感染症については、海外企業の

試薬を用いた変異株検査、そして遺伝子解析を行い、変異株の疫学、臨床像、遺伝子学的特徴の解析などを行っている。

2) HIV 感染症に関する基礎的および臨床的研究

当院はエイズ中核拠点病院としては西日本で最も多い 600 人の患者の診療実績がある。診療では感染症教室として日和見感染症の診断に特に注力しており、臨床検査部および外科や病理部との連携で高い確定診断率を達成し、国内初の症例も多数報告している。臨床研究では、日本における、未だ診断されていない潜在的感染者数を推定するため、国立感染研究所と共同研究を行い、解析を進めている。また、HIV 領域で注目を集める HIV Associated Neurocognitive disorders (HAND) に関しては国内の嚆矢であり、神経心理検査および画像検査、バイオマーカーの観点から数多く報告しており、その成果は国内でも高く評価されている。

3) 院内感染対策

感染対策室と共同して、インフルエンザ対策や種々の院内感染対策について、その有効性を検証している。インフルエンザでは予防内服の評価、百日咳では難しいとされる抗体診断法を論文報告した。また、レジオネラの病院内環境汚染調査も定期的に論文報告している。血液内科病棟での RS ウイルスの集団感染についても、PCR や抗原検査を用いて対応した。

呼吸器グループ

呼吸器では感染症の他に、肺癌、びまん性肺疾患(間質性肺炎)、気管支喘息、COPD(慢性閉塞性肺疾患)等さまざまな疾患に関して診療、及び研究を行っている。

びまん性肺疾患(間質性肺炎)の分野では、これまで

ブレオマイシン (BLM) 肺炎モデルマウスを使っての間質性肺炎、肺線維症の発症病態や治療法の研究や、本邦では沖縄、九州に多い“HTLV-1”に関連する肺疾患、特に細気管支炎様陰影 (DPB 様陰影) の病態・発症機序に関する研究をトランスジェニックマウスを用いた基礎研究や患者 BALF 検体を用いての臨床に即した研究等を行ってきた。今後ともさらに症例数を重ね臨床研究、基礎研究ともますます発展させていく予定である。

また現在、長崎大学を主幹とする早期肺線維症の治療薬に関する共同研究にも参加している。

家族性間質性肺炎に関しては東北大学、埼玉医大、徳島大学、京都大学との共同研究 (IPF/UIP の遺伝子解析のため) を行っている。また“(生体)肺移植”可能な症例を早めに見出し、患者さんの QOL を高めていく(これまでに当学症例では 4 症例施行済み)。その他広く“びまん性肺疾患”に関しての診療、教育、研究を行っているところである。

肺癌は年々増加しており、大学病院には常に肺癌患者が入院している。当グループでは、主に進行肺癌患者を担当しており、診断及びステージの決定を行った上で第二外科(呼吸器外科)、放射線科、地域の医療機関とも連携して、最善と考えられる治療を行っている。

研究面では、実臨床を通じた薬物療法の効果・安全性の検討や貴重症例の報告などを行っている。また、県外の肺癌臨床試験グループに属し各種試験の症例集積に努めている。その他、学会より依頼を受けて肺癌薬物療法の観察研究にも参加している。2022 年には、低リスク発熱性好中球減少症の肺癌患者に対するシタフロキサシンの効果・安全性を検討した臨床試験で共著者として論文報告、同時性三重多発肺癌などの学会報告を行っている。

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:

消化管領域の診療面は、年々増加している炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の中でも、中等症以上を中心に新規患者だけでなく、院外紹介患者も受け入れ、総合的に診療を行っている。また、厚生労働省の「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の臨床研究にも参加している。消化管(食道・胃・十二指腸・大腸)の腫瘍に対し、拡大内視鏡検査や超音波内視鏡検査を駆使して早期診断に努め、内視鏡治療の適応となる早期癌に対し、積極的に内視鏡的治療を行っている。一方、切除不能進行癌には標準的な抗癌剤治療や集学的治療、緩和治療に努め、必要に応じて外科と連携し、患者とも十分話し合いをしながら最適な治療選択を行っている。また、透析患者や抗血栓薬、NSAIDs 内服による小腸出血患者に対しては、積極的に小腸カプセル内視鏡検査やバルーン小腸内視鏡検査を行っている。ほかにも家族性大腸腺腫症や Peutz-Jegher 症候群といった遺伝性消化管ポリポーシス家系や家族性地中海熱関連腸炎(MEFV 遺伝子関連腸炎)の症例も遺伝カウンセリングを行いながら診療を行い、症例集積に努めている。

研究においては、糞線虫症の疫学調査、ピロリ菌の薬剤耐性、離島におけるピロリ菌のゲノム解析(大分大学との共同研究)、サイトメガロウイルス活性化と潰瘍性大腸炎の内視鏡学的重症度との関連性、炎症性腸疾患患者における抗 TNF α 抗体製剤血中濃度と臨床病態解析に取り組んでいる。

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型肝炎ウイルスにおけるゲノム解析と臨床経過を検討する分子疫学研究を継続しながら、さらに近年注目されている非アルコール性脂肪肝炎、自己免疫性肝疾患などの疫学研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	藤田次郎: セフェム系抗菌薬. Pocket Drugs 2022, 小松康宏, 渡邊裕司 (編), 704-719, 医学書院, 東京, 2022.	(B)	
BD22002:	藤田次郎: 感染症 最近の動向. 今日の治療指針 2022 年版 (Volume64), 福井次矢, 高木誠, 小室一成 (編), 166-174, 医学書院, 東京, 2022.	(B)	
BD22003:	藤田次郎: 抗菌薬の適正使用がもたらしたもの. 感染症最新の治療 2022-2024, 藤田次郎, 舘田一博, 大毛宏喜 (編), 40-43, 南江堂, 東京, 2022.	(B)	
BD22004:	健山正男: HIV 感染症. 感染症最新の治療 2022-2024, 藤田次郎, 舘田一博, 大毛宏喜 (編), 221-224, 南江堂, 東京, 2022.	(B)	
BD22005:	藤田次郎: 肺炎球菌感染症. 臨床と微生物, 019-025, 近代出版, 東京, 2022.	(B)	
BD22006:	外間 昭: 腸チフス, パラチフス. 今日の治療指針 2022 年版, 福井次矢, 高木誠, 小室一成 (編), 181-182, 医学書院, 東京, 2022.	(B)	
BD22007:	日比谷健司, 藤田次郎: 非結核性抗酸菌症の病理像からみえる病態. 医学のあゆみ, 白石泰夫 (編), 683-690, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2022.	(B)	
BD22008:	金城武士, 藤田次郎: 上気道感染症. お薬立ち BOOK 2022, 村井恵美 (編), 782-785, 南山堂, 東京, 2022.	(B)	
BD22009:	宮城一也, 藤田次郎: 急性気管支炎. お薬立ち BOOK 2022, 村井恵美 (編), 790-792, 南山堂, 東京, 2022.	(B)	
BD22010:	仲本敦, 藤田次郎: 肺結核. お薬立ち BOOK 2022, 村井恵美 (編), 796-800, 南山堂, 東京, 2022.	(B)	
BD22011:	藤田次郎: 画像検査. 治療 CHIRYO, 亀井三博, 長尾大志 (編), 426-430, 南山堂, 東京, 2022.	(B)	
BD22012:	藤田次郎: 肺炎・肺膿瘍. 内科学, 矢崎義雄, 小室一成 (編), II-356-II-362, 朝倉書店, 東京, 2022.	(B)	
BD22013:	外間 昭: 大腸菌感染症. 内科学, 矢崎義雄, 小室一成 (編), I-335-I-336, 朝倉書店, 東京, 2022.	(B)	
BD22014:	鍋谷大二郎: 気胸. 内科, 高久史磨 (編), 553-556, 南江堂, 東京, 2022.	(B)	
BD22015:	金城武士: 呼吸器ウイルス感染症. 呼吸器ジャーナル, 権 寧博 (編), 462-468, 医学書院, 東京, 2022.		
BD22016:	日比谷健司, 藤田次郎: 非結核性抗酸菌症の病理像からみえる病態. 別冊・医学のあゆみ 結核と非結核性抗酸菌症 Up to Date 一 診断, 治療, 感染対策, 発病予防, 永井英明 (編), 83-90, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2022.	(B)	
原著			

- OI22001: Hibiya K, Iwata H, Kinjo T, Shinzato A, Tateyama M, Ueda S, Fujita J. Incidence of common infectious diseases in Japan during the COVID-19 pandemic. *PLoS One* 17: e0261332, 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0261332. (A) ○
- OI22002: Nakano M, Yatsushashi H, Bekki S, Takami Y, Tanaka Y, Yoshimaru Y, Honda K, Komorizono Y, Harada M, Shibata M, Sakisaka S, Shakado S, Nagata K, Yoshizumi T, Itoh S, Sohda T, Oeda S, Nakao K, Sasaki R, Yamashita T, Ido A, Mawatari S, Nakamuta M, Aratake Y, Matsumoto S, Maeshiro T, Goto T, Torimura T. Trends in hepatocellular carcinoma incident cases in Japan between 1996 and 2019. *Sci Rep* 12: 1517, 2022. doi: 10.1038/s41598-022-05444-z. (A) ○
- OI22003: Kinjo T, Ito A, Ishii M, Komiya K, Yamasue M, Yamaguchi T, Imamura Y, Iwanaga N, Tateda K, Kawakami K. National survey of physicians in Japan regarding their use of diagnostic tests for legionellosis. *J Infect Chemother* 28: 129-134. 2022. doi: 10.1016/j.jiac.2021.12.008. (A) ○
- OI22004: Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep* 12: 3066, 2022. doi: 10.1038/s41598-022-06950-w. (A) ○
- OI22005: Nakano S, Fujisawa T, Chang B, Ito Y, Akeda H, Fujita J, Matsumura Y, Yamamoto M, Suga S, Oishi K, Nagao M, Ohnishi M. Whole-Genome Analysis-Based Phylogeographic Investigation of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 19A Sequence Type 320 Isolates in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 66: e0139521, 2022. doi: 10.1128/AAC.01395-21. (A) ○
- OI22006: Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine* 40: 3338-3344, 2022. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.04.062. (A) ○
- OI22007: Ishida T, Seki M, Oishi K, Tateda K, Fujita J, Kadota JI, Kawana A, Izumikawa K, Kikuchi T, Ohmagari N, Yamada M, Maruyama T, Takazono T, Miki M, Miyazaki Y, Yamazaki Y, Kakeya H, Ogawa K, Nagai H, (A) ○

- Watanabe A. Clinical manifestations of hospitalized influenza patients without risk factors: A prospective multicenter cohort study in Japan via internet surveillance. *J Infect Chemother* 28: 853-858, 2022. doi: 10.1016/j.jiac.2022.02.001.
- OI22008: Oka K, Matsumoto A, Tetsuka N, Morioka H, Iguchi M, Ishiguro N, Nagamori T, Takahashi S, Saito N, Tokuda K, Igari H, Fujikura Y, Kato H, Kanai S, Kusama F, Iwasaki H, Furuhashi K, Baba H, Nagao M, Nakanishi M, Kasahara K, Takeya H, Chikumi H, Ohge H, Azuma M, Tauchi H, Shimono N, Hamada Y, Takajo I, Nakata H, Kawamura H, Fujita J, Yagi T. Clinical characteristics and treatment outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales infections in Japan. *J Glob Antimicrob Resist* 29: 247-252, 2022. doi: 10.1016/j.jgar.2022.04.004. (A) ○
- OI22009: On R, Matsumoto T, Ebi N, Doi S, Ishii H, Furugen M, Fujita J, Ide M, Kishimoto J, Okamoto I, Fujita M. Efficacy and Safety of Sitafloxacin in Treating Low-risk Febrile Neutropenia in Patients with Lung Cancer. *JMA J* 5: 334-340, 2022. doi: 10.31662/jmaj.2021-0227. (A) ○
- OI22010: Nabeya D, Kinjo T, Ueno S, Setoguchi M, Nishiyama N, Kami W, Arakaki W, Haranaga S, Fujita J. Characteristics of patients with viral infections of the lower respiratory tract: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 101: e30819, 2022. doi: 10.1097/MD.00000000000030819. (A) ○
- OI22011: Collins S, Namiba A, Sparrowhawk A, Strachan S, Thompson M, Nakamura H. Late diagnosis of HIV in 2022: Why so little change? *HIV Med* 23: 1118-1126, 2022. doi: 10.1111/hiv.13444. (A) ○
- OI22012: Nagano H, Kinjo T, Fujita J, Kishaba T. Radiological findings in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: A comparison between the *Mycobacterium avium* complex and the *Mycobacterium abscessus* complex. *PLoS One* 17: e0271660, 2022. doi: 10.1371/journal. (A) ○
- OI22013: Yoshida M, Chien JY, Morimoto K, Kinjo T, Aono A, Murase Y, Fujiwara K, Morishige Y, Nagano H, Jou R, Hasegawa N, Ato M, Hoshino Y, Hsueh PR, Mitarai S. Molecular Epidemiological Characteristics of *Mycobacterium abscessus* Complex Derived from Non-Cystic Fibrosis Patients in Japan and Taiwan. *Microbiol Spectr* 10: e0057122, 2022. doi: 10.1128/spectrum.00571-22. (A) ○
- OI22014: Sunagawa S, Iha Y, Kinjo T, Nakamura K, Fujita J. Successive disappearance of summer influenza in the Okinawa prefecture during

- the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. *Respir Investig* 60: 184–186, 2022. doi: 10.1016/j.resinv.2021.10.006.
- OI22015: Seko Y, Kawanaka M, Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Hyogo H, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Yamamura S, Sawada K, Maeshiro T, Tobita H, Yoshida Y, Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T, Yasuda S, Tomita E, Yoneda M, Tokushige A, Kamada Y, Takahashi H, Ueda S, Aishima S, Sumida Y, Okanoue T, Itoh Y, Nakajima A. Age-dependent effects of diabetes and obesity on liver-related events in non-alcoholic fatty liver disease: Subanalysis of CLIONE in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 37: 2313–2320, 2022. doi: 10.1111/jgh.16019. (A) ○
- OI22016: Sakamoto K, Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Tanaka Y, Hige S, Takikawa Y, Ueno Y, Yamamoto K, Imazeki F, Inoue J, Kurosaki M, Umemura T, Toyoda H, Mita E, Michitaka K, Maeshiro T, Yamada N, Suetsugu A, Kawanaka M, Seko Y, Matsuura K, Okumura A, Fukuzawa Y, Sugiyama M, Mizokami M, Yoneda M. Trends of hepatitis B virus genotype distribution in chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol* 57: 971–980, 2022. doi: 10.1007/s00535-022-01921-4. (A) ○
- OI22017: Niizeki T, Tokunaga T, Takami Y, Wada Y, Harada M, Shibata M, Nakao K, Sasaki R, Hirai F, Shakado S, Yoshizumi T, Itoh S, Yatsushashi H, Bekki S, Ido A, Mawatari S, Honda K, Sugimoto R, Senju T, Takahashi H, Kuwashiro T, Maeshiro T, Nakamuta M, Aratake Y, Yamashita T, Otsuka Y, Matsumoto S, Sohda T, Shimose S, Murotani K, Tanaka Y. Comparison of Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Lenvatinib as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *Target Oncol* 17: 643–653, 2022. doi: 10.1007/s11523-022-00921-x. (A) ○
- OI22018: Kishino T, Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kawagishi K, Matsushashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Kaise M. Endoscopic direct clipping versus indirect clipping for colonic diverticular bleeding: A large multicenter cohort study. *United European Gastroenterol J* 10: 93–103, 2022. doi: 10.1002/ueg2.12197. (A) ○
- OI22019: Shichijo S, Takeuchi Y, Shimodate Y, Yamashina T, Yamasaki T, Hayashi T, Hirasawa K, Fukunaga S, Yamaguchi S, Asai S, Kawamura T, (A) ○

- Fukata N, Yamamoto M, Teramoto A, Kinjo Y, Matsuno K, Kinjo T, Sano Y, Iwatsubo T, Nagaike K, Matsumoto M, Hoki N, Kawamura I, Shimokawa T, Uedo N, Ishikawa H, Tanaka K, Kitano M. Performance of perioperative antibiotics against post-endoscopic submucosal dissection coagulation syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 95: 349-359, 2022. doi: 10.1016/j.gie.2021.08.025.
- OI22020: Gobinet-Suguro M, Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kawagishi K, Matsushashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Uemura N, Itawa E, Sugimoto M, Fukuzawa M, Kawai T, Kaise M, Itoi T. Treatment strategies for reducing early and late recurrence of colonic diverticular bleeding based on stigmata of recent hemorrhage: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc* 95: 1210-1222. e12, 2022. doi: 10.1016/j.gie.2021.12.023. (A) ○
- OI22021: Nishiyama N, Kinjo T, Uechi K, Parrott G, Nakamatsu M, Tateyama M, Fujita J. Clinical and bacterial features of Group B streptococci with reduced penicillin susceptibility from respiratory specimens: a case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 41: 1-8, 2022. doi: 10.1007/s10096-021-04321-3. (A) ○
- OI22022: Kinjo T, Ikehara Y, Misumi T, Yamamoto K, Murotani K, Ogura T, Miyata T, Ueda S. Study Protocol for a Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial to Assess Anti-inflammatory Effect of Colchicine (DRC3633) in Mild to Moderately Severe COVID-19 Patients (DRC-06C). *臨床薬理* 53: 199-205, 2022. (A) ○
- OD22001: 金城 徹, 萩原啓太, 兼元萌実, 池村明仁, 桑江 聡, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田中照久, 大平哲也, 伊良波淳, 外間 昭: 沖縄県の一施設におけるコロナ禍の内視鏡診療. *日本大腸検査学会雑誌* 38: 78-84, 2022. (B) ○
- 症例報告**
- CI22001: Kinjo T, Arakaki W, Fujita J. Unilateral digital clubbing in hemiplegia due to a putaminal hemorrhage. *Clin Case Rep* 10: e05519, 2022. doi: 10.1002/ccr3.5519. (A) ○

- CI22002: Hokama A, Yara S, Fujita J. Three Signs of Pneumoperitoneum on a Supine Radiograph. *Clin Gastroenterol Hepatol* 20: A17, 2022. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.009 (A) ○
- CI22003: Hokama A, Oishi Y, Koga E, Takehara S, Fujita J. Paradoxical Reaction to Antitubercular Treatment Causing Colonic Obstruction. *Chonnam Med J* 58: 52-53, 2022. doi: 10.4068/cmj.2022.58.1.52. (A) ○
- CI22004: Hokama A, Fujita J. Response to "Strongyloides stercoralis in Acute Severe Ulcerative Colitis-A Triggering Nuisance or an Opportunistic Bystander?". *Inflamm Bowel Dis* 28: e38, 2022. doi: 10.1093/ibd/iza b261 (A) ○
- CI22005: Hokama A. Megaduodenum in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 61: e194, 2022. doi: 10.1093/rheumatology/keab672. (A) ○
- CI22006: Koga E, Ashimine S, Iraha A, Hokama A. Rectal Dieulafoy Lesion. *Chonnam Med J* 58: 48-49, 2022. doi: 10.4068/cmj.2022.58.1.48. (A) ○
- CI22007: Nabeya D, Kishaba T. Paradoxical worsening of nontuberculous mycobacterial disease after the discontinuation of antitumor necrosis factor therapy: A case report. *Respir Med Case Rep* 36: 101599, 2022. doi: 10.1016/j.rmcr.2022.101599. (A) ○
- CI22008: Iraha A, Irei Y, Kinjo T, Oishi Y, Ohira T, Kinjo T, Hokama A, Kosuge N, Wada N, Takatsuki M, Fujita J. jejunal Arteriovenous Malformation Detected by Video Capsule Endoscopy. *Chonnam Med J* 58: 75-76, 2022. doi: 10.4068/cmj.2022.58.2.75. (A) ○
- CI22009: Hokama A, Kanemoto M, Hagiwara K, Ikemura A, Koga E, Tameda S, Oishi Y, Tabata S, Miyazato K, Fujita J. Radiation Ileitis Leading to Enterovesical Fistula. *Chonnam Med J* 58: 77-78, 2022. doi: 10.4068/cmj.2022.58.2.77. (A) ○
- CI22010: Hokama A. Hide-bound Bowel Sign in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 49: 651, 2022. doi: 10.3899/jrheum.210964. (A) ○
- CI22011: Hokama A. String sign of Kantor in Crohn's disease. *QJM* 115: 474, 2022. doi: 10.1093/qjmed/hcac121. (A) ○
- CI22012: Kinjo T, Toma H, Fujita J. Ascariasis Resulting from Swine-to-Human Transmission in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 106: 1583-1584, 2022. doi: 10.4269/ajtmh.22-0151. (A) ○
- CI22013: Hokama A. Spontaneous passage of an impacted gallstone at the ampulla of Vater: "Laying-an-egg" sign. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 87: 384-385, 2022. doi: 10.1016/j. (A) ○
- CI22014: Hokama A, Hashioka H, Miyagi K, Koga E, Oishi Y, Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Fujita J. Gastric Metastasis from Primary Lung Squamous (A) ○

- Cell Carcinoma Presenting a "Bull's-Eye" Appearance. *Chonnam Med J* 58: 127-128, 2022. doi: 10.4068/cmj.2022.58.3.127.
- CI22015: Iraha A, Kanemoto M, Hokama A. All that elongates is not a polyp. (A) ○
Clin Endosc 55: 824-825, 2022. doi: 10.5946/ce.2022.151.
- CI22016: Nabeya D, Kinjo T, Maeda A, Nagano H, Yokoyama S, Takakura S, Shiiki S, Fujita J, Kishaba T. Community-acquired Respiratory Virus Cases Mimic COVID-19 on Lung Computed Tomography. *Intern Med* 61: 111-114, 2022. doi: 10.2169/internalmedicine.7687-21. (A) ○
- CD22001: 兼元萌実, 田端そうへい, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭: 抗菌薬肝動脈注射療法が奏効した過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* による難治性多発肝膿瘍の1例. *内科* 130: 312-315, 2022. (C) ×
- CD22002: 古賀絵莉香, 伊良波淳, 新垣和也, 田端そうへい, 大石有衣子, 大平哲也, 新垣伸吾, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 関節リウマチに対しアバタセプト投与中に潰瘍性大腸炎類似の大腸炎を認めた1例. *Gastroenterological Endoscopy* 64: 1469-1474, 2022. (B) ○
- CD22003: 東江大樹, 新里雅人, 岸本信三, 金城徹, 外間 昭, 岩泉守哉, 山田英孝, 梶村春彦: 内視鏡所見上4年間進行を認めなかった遺伝性びまん性胃癌の1例. *Gastroenterological Endoscopy* 64: 2371-2377, 2022. (B) ○
- CD22004: 當眞 弘, 金城武士, 松田賢也, 岸本英博: 沖縄における最近の回虫症について. *Clinical Parasitology* 33: 76-78, 2022. (B) ○

国際学会発表

- PI22001: Takeshi Kinjo. National survey of physicians in Japan to understand the current situation and issues of diagnosing legionellosis. The 10th International Conference on Legionella, 2022.
- PI22002: Kazuko Yamamoto. Preparedness of next pandemic: triage of outpatients and management of in-hospital viral dispersion. The 17th Congress of Asian Society for Clinical Pathology and Laboratory Medicine (ASCPaLM KOBE 2022), 2022.
- PI22003: Kazuko Yamamoto, Keisuke tomii, Motoya Izumi, Naoyuki Akiyama, Nobuyuki Ashizawa, Naoki Iwanaga, Takahiro Takazono, Shinnosuke Takemoto, Hiroshi Ishimoto, Noriho Sakamoto, Yasushi Obase, Masato Tashiro, Takeshi Tanaka, Momoko Yamauchi, Naoki Hosogaya, Koichi Izumikawa, Katsunori Yanagihara, Hiroshi Mukae. A national survey of non-invasive respiratory management in COVID-19 patients with acute respiratory failure using COVIREGI-JP database. The 26th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology APSR 2022, 2022.

国内学会発表

- PD22001: 仲山由季, 池宮城七重, 山入端一貴, 兼久 梢, 喜友名朋, 山城朋子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 健山正男, 藤田次郎: 薬剤性肺炎を疑うすりガラス陰影

- から典型的な小結節・粒状陰影への画像所見の進展を観察し終えた肺結節の一例. 第 88 回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会 九州支部 春季学術講演会, 2022.
- PD22002: 兼久 梢, 鍋谷大二郎, 與那覇梨早, 山入端一貴, 喜友名朋, 山城朋子, 池宮城七重, 宮城一也, 原永修作, 藤田次郎: 経過観察中に急性に進行し抗ARS 抗体陽性が判明した肺気腫合併肺繊維症の 1 例. 第 88 回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会 九州支部 春季学術講演会, 2022.
- PD22003: 山入端一貴, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 古堅 誠, 赤嶺盛和, 藤田次郎: 浸潤影を呈し EGFR exon19 欠失変異陽性であった肺腺癌の 1 例. 第 88 回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会 九州支部 春季学術講演会, 2022.
- PD22004: 前城達次, 新垣伸吾, 高槻光寿: 沖縄県における肝移植を視野に入れたアルコール性肝疾患の診療;内科と外科の連携. 第 108 回日本消化器病学会総会, 2022.
- PD22005: 我謝正平, 新垣若子, 古堅 誠, 大槻真理子, 山里将慎, 西山直哉, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎, 熱海恵理子, 和田直樹: 肺病変を呈し、病理学的に肉芽腫形成を認めた血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫の一例. 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会, 2022.
- PD22006: 兼元萌実, 新垣伸吾, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 田端そうへい, 宮里公也, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭: 脳死肝移植後に急速に NASH が進行した 1 例. 第 119 回日本消化器病学会 九州支部例会, 2022.
- PD22007: 前城達次, 田端そうへい, 新垣伸吾: 当院における D 型肝炎ウイルス感染症の経験. 第 119 回日本消化器病学会九州支部例会 第 113 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2022.
- PD22008: 新垣若子, 金城武士, 橋岡寛恵, 上 若生, 西山直哉, 松本悠希, 中村昇太, 長野宏昭, 藤田次郎: リボソーマル MLST (ribosomal multi-locus sequencetyping) 法を用いた抗酸菌迅速同定法の検討. 第 97 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会, 2022.
- PD22009: 知花 凜, 山城朋子, 鍋谷大二郎, 原永修作, 藤田次郎: 気管支鏡下嚢胞ドレナージにより診断しえた *Mycobacterium fortuitum* による感染症肺嚢胞の一例. 第 97 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会, 2022.
- PD22010: 橋岡寛恵, 金城武士, 上 若生, 新垣若子, 西山直哉, 長野宏昭, 藤田次郎: 沖縄県の肺 NTM 症患者から検出される *Mycobacterium abscessus* complex の薬剤感受性の検討. 第 97 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会, 2022.
- PD22011: 金城武士: 知って得する!!呼吸器レア疾患に focus して. 第 71 回日本感染症学会 東日本地方会学術集会 第 69 回日本化学療法学会 東日本支部総会, 2022.

- PD22012: 仲村秀太: U=U update -求められる抗 HIV 療法について-. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2022.
- PD22013: 鍋谷大二郎, 喜舎場朝雄, 西山直哉, 上 若生, 橋岡寛恵, 新垣若子, 金城武士: 外来で診断された誤嚥性肺炎症例における呼吸器ウイルス感染の実態. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2022.
- PD22014: 西山直哉, 上地幸平, 仲松正司, 金城武士: 呼吸器検体におけるペニシリン低感受性 B 群連鎖球菌の臨床的特徴. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2022.
- PD22015: 高江洲壮, 宮城一也, 山里将慎, 西山直哉, 仲村秀太, 金城武士, 原永修作: SARS-CoV-2 オミクロン BA.1 株の感染を契機に虚血性十二指腸炎を発症した一症例. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2022.
- PD22016: 長谷川知彦, 鍋谷大二郎, 与那覇梨早, 知花 凜, 大槻真理子, 兼久 梢, 喜友名朋, 山里将慎, 池宮城七重, 山城朋子, 西山直哉, 新垣若子, 金城武士, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作: 敗血症が先行し敗血症性肺塞栓と眼内炎に至った過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* による敗血症の 1 例. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2022.
- PD22017: 今田早香, 兼久 梢, 鍋谷大二郎, 知花 凜, 山入端一貴, 喜友名朋, 池宮城七重, 山城朋子, 金城武士, 宮城一也, 原永修作: 質量分析とゲノム解析で同定菌種が異なり診断に苦慮した非結核性抗酸菌症. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2022.
- PD22018: 金城 徹, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳: 沖縄県の一施設におけるコロナ禍の内視鏡診療. 第 60 回日本小腸学会学術集会, 2022.
- PD22019: 山本和子: 新型コロナウイルス感染症と免疫治療. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2022.
- PD22020: 山本和子: 高齢者/基礎疾患を有する患者の呼吸器感染症治療(NQ 剤使用の勘所). 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2022.
- PD22021: 山本和子: 呼吸ケアにおける感染管理. 第 32 回日本ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2022.

- PD22022: 山本和子, 田中康大, 武田和明, 伊藤裕也, 太田賢治, 芦澤信之, 岩永直樹, 高園貴弘, 泉川公一, 柳原克紀, 迎寛: 関節リウマチ患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチンに対する免疫原性の評価. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2022.
- PD22023: 中田奈々, 山本和子, 吉田將孝, 福田雄一, 加藤隼悟, 三原智, 小林奨, 伊藤裕也, 芦澤信之, 武田和明, 井手昇太郎, 岩永直樹, 高園貴弘, 田代将人, 田中健之, 有吉紅也, 泉川公一, 柳原克紀, 古本朗嗣, 迎寛: 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)と日本紅斑熱の簡便な鑑別法の検討. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2022.
- PD22024: 仲村秀太, 新里尚美, 前田サオリ, 宮城京子, 大田久美子, 上原 仁, 諸見牧子, 饒平名聖, 石郷岡美穂, 金城隆展: 琉球大学病院における DTG/3TC 配合錠の有効性および安全性に関する検討. 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022.
- PD22025: 新垣若子, 金城武士, 橋岡寛恵, 上 若生, 長野宏昭, 松本悠希, 中村昇太, 山本和子: ゲノム解析による *Mycobacterium abscessus* の亜種レベル菌種同定と薬剤感受性の検討. 第 6 回抗酸菌研究会, 2022.
- PD22026: 古堅 誠, 長谷川知彦, 高江洲壮, 知花 凜, 山入端一貴, 大槻真理子, 兼久 梢, 喜友名朋, 山城朋子, 池宮城七重, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 古堅智則, 照屋孝夫, 宮城一也: 3つの異なる組織型がそれぞれ原発として検出された同時多発肺がんの 1 例. 第 63 回日本肺癌学会学術集会, 2022.
- PD22027: 盛島明丈, 黒島洋平, 潮平朝成, 志喜屋好令, 富田有香, 城間磨裕実, 瑞慶山隆太, 髙原小百合, 桑江 聡, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 溜田茂仁, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次: 経皮的肝腫瘍生検後に腹腔内出血を合併した肝血管肉腫の 1 例. 第 120 回日本消化器病学会 第 114 回日本消化器内視鏡学会, 2022.
- PD22028: 新垣伸吾, 黒島洋平, 潮平朝成, 志喜屋好令, 城間磨裕実, 富田有香, 盛島明丈, 瑞慶山隆太, 桑江 聡, 古賀絵莉香, 髙原小百合, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 溜田茂仁, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹, 前城達次: 当院におけるアテゾリズマブ/ベバシズマブ療法の検討. 第 120 回日本消化器病学会 第 114 回日本消化器内視鏡学会, 2022.
- PD22029: 前城達次, 志喜屋好令, 黒島洋平, 潮平朝成, 富田有香, 城間磨裕実, 盛島明丈, 瑞慶山隆太, 髙原小百合, 溜田茂仁, 田端そうへい, 宮里公也, 新垣伸吾, 諸喜田林, 座覇 修, 佐久川廣, 圓若修一, 川満美和, 外間雪野: 当院及び関連施設におけるアルコール性肝硬変患者の検討. 第 120 回日本消化器病学会 第 114 回日本消化器内視鏡学会, 2022.
- PD22030: 潮平朝成, 伊良波淳, 志喜屋好令, 黒島洋平, 盛島明丈, 城間磨裕実, 富田有香, 瑞慶山隆太, 髙原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 宮里公也, 田端

- そうへい, 溜田茂仁, 星野訓一, 大平哲也, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生: ストマ周囲に発生した壊疽性膿皮症にインフリキシマブが奏効した trisomy 8 を伴う骨髄異形成症候群の一例. 第 120 回日本消化器病学会 第 114 回日本消化器内視鏡学会, 2022.
- PD22031: 大槻真理子, 鍋谷大二郎, 長谷川知彦, 高江洲壮, 知花 凜, 兼久 梢, 金城武士, 宮城一也, 和田直樹, 山本和子: 水疱性類天疱瘡の治療経過中に発症した続発性肺胞蛋白症の 1 例. 第 89 回日本呼吸器学会 日本結核 非結核性抗酸菌症学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会, 2022.
- PD22032: 古賀絵莉香, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹: 琉球大学病院における潰瘍性大腸炎関連大腸癌の検討. 第 29 回日本大腸検査学会九州支部会, 2022.
- PD22033: 島袋敏江, 大城チェミ, 比嘉紀晃, 金城真由美, 金城 徹: COVID-19 患者に対応した消化器内視鏡検査の感染対策. 第 29 回日本大腸検査学会九州支部会, 2022.
- PD22034: 黒島洋平, 瑞慶山隆太, 溜田茂仁, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 盛島明丈, 大石有衣子, 宮里公也, 星野訓一, 大平哲也, 金城 徹, 潮平朝成, 志喜屋好令, 桑江 聡, 伊良波淳, 新垣伸吾, 前城達次: 飴玉の過剰摂取により生じた腸管囊腫様気腫症の 1 例. 第 29 回日本大腸検査学会九州支部会, 2022.

その他の刊行物

- | | | | |
|----------|--|-----|---|
| MD22001: | 仲村秀太: 検査へのアクセス確保を. 琉球新報 16, 2022. | (C) | × |
| MD22002: | 新里尚美: 県内で増える性感染症. 琉球新報. 2022. | (C) | × |
| MD22003: | 外間 昭: 原発性硬化性胆管炎患者の大腸上皮における癌関連幹細胞遺伝子 OLFM4 の過剰発現 (監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 13: 18-19, 2022. | (C) | × |
| MD22004: | 外間 昭: Dysplasia のサーベイランスを受ける炎症性腸疾患患者における大腸内視鏡検査中のランダム生検の役割 (監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 13: 2-3, 2022. | (C) | × |
| MD22005: | 古堅 誠: 免疫チェックポイント阻害剤. 沖縄タイムス 17, 2022. | (C) | × |

A. 研究課題の概要

I. ウイルス感染メカニズムの解明(大野, 渡部)

ウイルスがどの細胞に感染するかは、細胞表面上にある受容体とウイルス表面上にある蛋白質の相互作用によって決定づけられる。ウイルス受容体が明らかとなっていないウイルスもいまだ多く残されている。一回感染型ウイルス粒子、発現クローニング、Fusion assay などの方法を用いて、日本脳炎ウイルス、Epstein-Barr ウイルス、パルボウイルス B19 などの感染に関わる受容体分子を探索中である。

II. ウイルスの増殖・感染維持・病原性にかかわるウイルス遺伝子・宿主因子の研究(大野, 渡部)

ウイルスが増殖する際には、ウイルスのタンパク質だけではなく、宿主細胞がもつタンパク質も関与している。ウイルスと宿主のタンパク質のこのような相互作用を阻害できれば、治療薬としての応用が期待できる。

宮古島に多発する古典型カポジ肉腫に特徴的にみられるアミノ酸変異が、ウイルスや細胞の増殖性に影響を与えるかどうかについて、安定発現細胞や遺伝子組換えウイルスを作成して検討中である。また、ウイルスタンパク質間の相互作用が、タンパク質の機能に与える影響についても検討を行っている。

麻疹ウイルスやセンダイウイルスなどのパラミクソウイルスの RNA 複製と mRNA 産生の制御についてはよくわかっていない。ゲノムの末端にあるリーダー・トレーター配列が重要な役割を果たしているが、転写・ゲノム複製のいずれに作用するのかがよくわかっていない。ミニゲノム法を用いて、転写・複製のメカニズムを検討中である。

パルボウイルス B19 にも注目し、病態解明や基礎的ワクチン研究に向けてウイルスゲノム、ウイルス遺伝子のクローニング、一回感染型ウイルス粒子の作成を

進めている。

また、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスがコードしているウイルスタンパク質の性状解析、日本脳炎ウイルスの増殖に関わる宿主タンパク質の探索についても引き続き検討を行っている。

III. シチズンサイエンスアプローチによる蚊媒介性感染症のリスク評価(斉藤)

科学者と市民が協働し科学の成果を生み出す「シチズンサイエンス」が、新しい研究の潮流として注目されている。急速に変革する科学技術と市民参加が、多くの社会課題を解決する可能性があり、SDGs 目標達成へ実践研究を行う。具体的には、小学生とともにおこなった調査をデジタル化しデータの収集、共有、解析を可能とした①多言語版：日本語、英語、タガログ語、ラオ語版、ボウフラ調査用アプリケーション開発、②地図情報システムとの連携によるリスク地図作成と、分析によるリスク評価研究を行ない、地域の新たな知見につながった。また、科学リタラシー向上による感染症対策への地域レジリエンスへの貢献の検証を海外で行う。(琉球大学保健学研究科、博物館、農学部、酪農学園大学、との共同研究)

IV. 沖縄の蚊媒介性感染症及び対策の歴史的考察(斉藤)

亜熱帯である沖縄には、マラリア、フィラリア、日本脳炎、デングなど蚊媒介性感染症に苦しみ、それらと闘い撲滅あるいは制御してきた対策の歴史がある。現在地球上の問題である災害、戦争による土地利用の変化、グローバル化による人とももの移動、地球温暖化は蚊媒介性新興再興感染症発生リスクを高めている。新しい感染症時代に突入し、歴史の教訓を現在に生かすこと、伝統の知恵や習慣を集積することが求め

られている。八重山でゼロマラリアを達成して、60周年を迎える2022年、ゼロマラリア達成の碑と説明板建立を含む各種キャンペーンをとおり、歴史を地域に根ざし、次世代に伝える実践をおこなう。また、感染症と戦争の歴史の教育実践より、科学を芯に置く、

新たな平和教育の可能性を探る(酪農学園大学, 琉球大学風樹館, 農学部, 保健学科, 島嶼地域科学研究所との共同研究)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価	査読有無
著書			
BD22001:	南嶋 洋一, 吉田 眞一, 永淵 正法, 齋藤 光正, <u>大野 真治</u> : シリーズ 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14版, 医学書院, 分担執筆, 2022	B	
BD22002:	<u>斉藤 美加</u> : 八重山のゼロマラリア, 島嶼地域科学を拓く一問い直す環境・社会・歴史の実践. 池上 大佑, 波多野 想 編. 京都: ミネルヴァ書房, 分担執筆, 2022. 20ISBN978-4-623-09373	B	
原著			
OI22001:	Iwaisako Y, <u>Watanabe T</u> , Futo M, Okabe R, Sekine Y, Suzuki Y, Nakano T, Fujimuro M. The contribution of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF7 and its zinc-finger motif to viral genome cleavage and capsid formation. J. Virol. 96: e0068422, 2021. DOI: 10.1128/jvi.00684-22	A	○
OI22002:	Maeda Y, <u>Watanabe T</u> , Izumi T, Kuriyama K, <u>Ohno S</u> , Fujimuro M. Biomolecular fluorescence complementation profiling and artificial intelligence structure prediction of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF18 and ORF30 interaction. Int. J. Mol. Sci. 23: 9647, 2022. DOI: 10.3390/ijms23179647.	A	○
OI22003:	Neriya Y, Kojima S, Sakiyama A, Kishimoto M, Iketani T, <u>Watanabe T</u> , Abe Y, Shimoda H, Nakagawa K, Koma T, Matsumoto Y. A comprehensive list of the Bunyavirales replication promoters reveals a unique promoter structure in Nairoviridae differing from other virus families. Sci. Rep. 12: 13560, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-17758-z.	A	○
OI22004:	Kadota A, Moriguchi M, <u>Watanabe T</u> , Sekine Y, Nakamura S, Yasuno T, Ohe T, Mashino T, Fujimuro M. A pyridinium-type fullerene derivative suppresses primary effusion lymphoma cell viability via the downregulation of the Wnt signaling pathway through the destabilization of β -catenin. Oncol. Rep. 47: 46, 2022. DOI: 10.3892/or.2022.8257.	A	○
OD22001:	<u>斉藤 美加</u> : 蚊媒介性感染症対策におけるシチズンサイエンスの実践と可能性, 開発教育, 68号, 2022.	B	○
国際学会発表			
PI22001:	<u>Saito M</u> , Ota T, Oikawa K, Kaneko M, Sekine K, Shimabukuro M. THE POTENTIAL OF ON-LINE CITIZEN SCIENCE APPLICATION FOR COMMUNITY-PARTICIPATORY MONITORING OF MOSQUITOES, DEVELOPED IN THIS STUDY. JITMM2022(Joint International Tropical		

Medicine Meeting) . Bangkok, Thailand. 2022年12月7～9日

国内学会発表

- PD22001: 大野 真治: 麻疹ウイルスの増殖機構, 第54回小児感染症学会総会・学術集会. 福岡. 2022年11月5～6日
- PD22002: 渡部 匡史, 中川 宏治, 栗山 和志, 大野 真治: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス vIRF2 の遺伝子多型と分子機能, 第69回日本ウイルス学会学術集会. 長崎. 2022年11月13～15日.
- PD22003: 栗山 和志, 渡部 匡史, 大野 真治: 古典型カポジ肉腫好発地域の KSHV がコードする ORF42 の機能解析, 第69回日本ウイルス学会学術集会. 長崎. 2022年11月13～15日.
- PD22004: 祝迫 佑紀, 渡部 匡史, 関根 勇一, 鈴木 陽一, 中野 隆史, 藤室 雅弘: KSHV ORF7 はカプシド成熟におけるウイルスゲノムの切断に重要である, 第69回日本ウイルス学会学術集会. 長崎. 2022年11月13～15日
- PD22005: 渡部 匡史, 栗山 和志, 藤室 雅弘, 大野 真治: KSHV ORF34 の保存システイン残基群が形成する CxxC motif はウイルス性転写開始前複合体形成および機能発現に不可欠である, 第35回ヘルペスウイルス研究会. 東京 (オンライン開催). 2022年7月23日.
- PD22006: 渡部 匡史, 泉 泰輔, 栗山 和志, 藤室 雅弘, 大野 真治: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス ORF34 に含まれる CxxC モチーフは, ウイルス複製およびウイルス性転写開始全複合体形成に重要である, 日本薬学会年会要旨集 142 年会. 名古屋 (オンライン開催). 2022年3月25～28日.
- PD22007: 山口 達生, 渡部 匡史, 関根 勇一, 藤室 雅弘: 腫瘍ウイルスがコードするウイルス性キナーゼ ORF21 による HER2, EGFR 経路への関与, 日本薬学会年会要旨集 142 年会. 名古屋 (オンライン開催). 2022年3月25～28日.
- PD22008: 石丸 華子, 細川 晃平, 渡部 匡史, 藤室 雅弘: がんウイルス感染による CD81 の発現低下機構とウイルス学的意義, 日本薬学会年会要旨集 142 年会. 名古屋 (オンライン開催). 2022年3月25～28日.
- PD22009: 栗山 和志, 渡部 匡史, 大野 真治: 沖縄県宮古島地方のカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスがコードする ORF42 の機能解析, 日本薬学会年会要旨集 142 年会. 名古屋 (オンライン開催). 2022年3月25～28日.
- PD22010: 斉藤 美加, 関根 健太郎, 島袋 美由紀, 小野 貴司, 及川 環奈, 門 郁美, 金子 正美: シチズンサイエンスアプローチによる蚊媒介感染症対策の取り組み-ボウフラ調査アプリ開発一, 第56回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 神奈川. 2022年6月10～11日
- PD22011: 斉藤 美加, 小野 貴司, 島袋 美由紀, 関根 健太郎, 及川 環奈, 門 郁美, 金子 正美: シチズンサイエンス実践による蚊媒介感染症対策 - ボウフラ調査アプリ開発が広げる可能性の考察, 第63回日本熱帯医学会大会・第26回日本渡航医学会学術集会. 大分. 2022年10月8～9日

PD22012: 齊藤 美加, 八重山のゼロマラリア達成から 60 年-石碑と説明板建立に期待するもの, 第 63 回日本熱帯医学会大会・第 26 回日本渡航医学会学術集会. 大分. 2022 年 10 月 8~9 日

その他の刊行物

- MD22001: 齊藤 美加, 佐伯 光子, 諸見 志津子: ヤキーヌシマの物語—八重山からマラリアがなくなるまで—, 弥生印刷, 2022. B
- MD22002: 齊藤 美加, Campfire クラウドファンディング ゼロマラリア達成から 60 年—八重山の歩みを未来へ—https://campfire.jp/projects/view/526842?list=search_result_projects_popular C
- MD22003: 齊藤 美加, ZERO マラリア 2030 キャンペーン 八重山毎日新聞 「誘い」 2022 年 6 月 25 日 C
- MD22004: 齊藤 美加, 八重山ゼロマラリア達成の碑 説明板 15ヶ国語版 B

A. 研究課題の概要

臨床研究教育管理学講座では基本的に大学院生一人一人のクリニカルエクシジョンや研究支援などの業務上生じる臨床研究の品質や一般化可能性、収集したデータの解析に関する研究を指導している。

1. 離島診療における多併存疾患, 多剤併用患者に関する後ろ向きコホート研究

沖縄県離島診療所の診療録から 65 歳以上の慢性疾患患者のデータを抽出し、多併存疾患、多剤併用、島外移送、死亡などのアウトカムを記述する。現在 1500 名の患者が登録され今後解析を行う。

2. 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

全国から抗凝固薬を服用中の非弁膜症性心房細動患者を登録し、DOACs の第 3 相試験での適格性を評価、除外される患者と登録可能な患者の予後の違いを解析。

3. ワルファリン服用者とリバーロキサバン服用者における抗凝固療法に対する満足度調査

いわゆる Patinets Reported Outcome を抗凝固薬服用中の非弁膜症性心房細動患者において評価、薬剤間の差を解析する。

4. 治験以外の医師主導臨床研究におけるエラーの発

生と試験への影響, 対策

治験以外の医師主導臨床試験においてリスクに応じたモニタリングを実施し、エラーの発生とその分類、重篤なエラーの抽出、対策などを提案した。

5. 小児における抜管前リークテスト

小児集中治療における 3 種類のリークテストによる抜管後機動浮腫の診断について。

6. 2:1 実習と 1:1 実習の教育効果の比較研究

リハビリテーション領域の教育における実習方法とアウトカムの関連。

7. 前十字靭帯再建術後の膝蓋下脂肪体の変化量とスクワット動作との関係

超音波エコーによる定量的評価。

8. 治療抵抗性統合失調症患者に対するクロザピンの治療効果と入院期間への影響についての観察研究

クロザピン導入後における入院回数、期間の改善について。

9. 高齢重度要介護者における変化の捉え方に対するご家族と職員間での相違について

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Miwa Y, Mutoh A, Morimoto T, Ikehara Y, Yasu T, Koba S, Ako J, Higashi Y, Masato K, Uehara H, Ishikawa K, Sakuma I, Tomiyama H, Node K, Kumagai Y, Ueda S. Effects of Low-Dose Colchicine on Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Coronary Artery Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Enhanced Inflammatory Response Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2, Dose-Finding Study. <i>Biomed Hub</i> 2022; 7:156-164. DOI: 10.1159/000527411	(A)	○
OD22002:	Kaga I, Iwata H, Tokushige A, Arata T, Ueda S. Duration of the untreated period affects bone mineral density in psychiatric patients requiring long-term hospitalization: A cross-sectional study. <i>PCN Reports</i> 2022 https://doi.org/10.1002/pcn5.25	(A)	○
OI22003:	Nasu M, Sato R, Takahashi K, Nakaizumi T, Maruyama A, Ueda S. The Chronological Demographics of Ventricular-Arterial Decoupling in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Study. <i>Journal of Intensive Care Medicine</i> . 2022 Aug;8850666221120219. DOI: 10.1177/08850666221120219. PMID: 35957601.	(A)	○
OI22004:	Kuba T, Tokushige A, Murayama S, Ueda S. Proposal of a novel protocol using estimated cardiac index fractional dose to improve aortic contrast enhancement for early-phase dynamic CT. <i>Medicine</i> 2022;101: e29410. doi: 10.1097/MD.0000000000029410.	(A)	○
OI22005:	Fujita Y, Morimoto T, Tokushige A, Ikeda M, Shimabukuro M, Node K, Ueda S. Gender Differences in Hospitalization due to Heart Failure and Their Association with Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients with Established Coronary Artery Disease. <i>BMJ Open Diabetes Research & Care</i> 2022; 0:e002707 doi:10.1136/	(A)	○

医学教育企画室

A. 研究課題の概要

【医学教育】

1. 琉球大学医学部医学科の正規カリキュラムにおける早期体験実習としての外来患者付添い実習(1年次)、体験学習(療養型施設実習2年次)、離島地域病院実習(3年次)の医学生教育に対する効果(屋良さとみ, 名嘉地めぐみ)

琉球大学医学部医学科では、1年次から外来患者付添い実習が実施され、体験学習(2年次)、離島地域病院実習(3年次)と、毎年学年全員が正規実習として、患者とコミュニケーションを取ることに可能な実習を行っている(当医学科では4年次から臨床実習が開始するので、6年間毎年対患者の実習を行えていることとなる)。

医学科早期から対患者の実習を行うことにより、教科書紙面上では学べない多くの実体験ができ、将来の目標とする医師像に結び付く。毎年の実習の効果を確認していくことにより、更なる効果のある実習に発展させていくことが出来ると思われる。

但し、令和4年度の外来患者付添い実習(本来1年次)は、令和3年度のコロナ禍により延期となった2年次を対象に、外来見学実習に変更し実施した。体験学習(2年次)は代替講義(対面)となり、離島地域病院実習(3年次)も複数の病院が遠隔講義に変更となった。

2. 琉球大学医学部医学科の進級・卒業試験としての総合試験の効果と成果(屋良さとみ)

医学教育企画室が設立後、平成25年に総合試験Ⅰ(5年次)、総合試験Ⅱ・Ⅲ(6年次)が本格的に開始され、5年次から進級試験を実施することにより、学生達の医師国家試験勉強への取り組みが早まった。併せて6年次では、国家試験対策集中講義を実施し、国家試験の合格率(全国医科大学80校中の順位)が第108回(平成26年2月)から上昇してきている。総合試験Ⅱ・Ⅲの結

果は国家試験の結果にほぼ相関しており、総合試験の有用性を示している。また、総合試験ⅠとⅡの後に毎年、成績下位者(希望者)に個人面談を行い、助言および指導をしている。国家試験の合格率を上昇させるため、国家試験に則した総合試験となるよう、さらなる改善をしていく。

3. 4年次 TBL (Team based learning) における教授法・講義方法の検討(屋良さとみ)

教育方法の中のアクティブラーニングの1つであるTBLを当医学科では臨床系TBLとして臨床実習移行前の4年次前期に導入し、医師にとって重要な“臨床推論力”の育成を目指し、全30講義を学内各講座・学外講師に依頼、分担し実施している。TBLオーガナイザーの屋良は、学生へのTBLのオリエンテーションを兼ねて第1回目の講義を担当している。TBLの内容は「医学教育モデル・コア・カリキュラム」の「診療の基本: 症候・病態からのアプローチ」の中の35種の症候・病態から選んでいる。4年次全学生を対象とし、毎回の講義で以下の①～⑥を実施している。

- ①事前学習: 担当科より提示された資料により各自事前学習。
- ②IRAT (個別導入試験): 設問を個人で解き提出(出席票兼ねる)。
- ③GRAT (班別導入試験): IRATと同じ設問を班で話し合って解答する。
- ④IRAT・GRATを教員から解説。
- ⑤応用課題: 具体的症例を提示し、各班間での討議や教員との双方向討議を行う。
- ⑥省察レポート(ポートフォリオ)提出: 講義後Microsoft Formsにて記載。

毎年、上記の教授法の向上を目指し、改善の検討を重ねている。

令和4年度はコロナ禍のため、遠隔講義形式

(Microsoft Teams) にて行った。

4. 琉球大学における臨床実習の取組(名嘉地めぐみ)

本学部は、卒前の臨床教育に力を注いでおり、本学の学生は卒業時に研修医3か月の診療能力を修得することを目標に掲げ、平成24年度～平成28年度 文部科学省の「基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成」事業を通して、臨床実習を改革してきた

(http://www.mext.go.jp/component/a_menu/education/detail/_icsFiles/afieldfile/2018/03/29/1402818_15.pdf)。本事業では、①グローバルな基準を満たすカリキュラムの実現、②地域・離島医療の充実に繋がる教育(ローカル)の導入を2つの柱とし、臨床実習期間(72週間以上)の確保、県内外の先進的リソースの取り込み(沖縄県立中部病院やハワイ大学など)、シミュレーション教育と臨床倫理教育の充実を図った。また地域・離島病院での臨床実習を導入し、学生が総合診療、救急、プライマリ・ケア等の地域医療を学ぶ機会を提供してきた。本事業の中間評価は、5段階のうちの2番目に評価が高い「A」と認められ(http://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/kaikaku/_icsFiles/afieldfile/2015/05/29/1358376_01.pdf)

また、大学機関別認証評価(平成29年度)では、優れた点として、「本事業が新たな診療参加型臨床実習モデルを構築している。」として評価された(http://www.old.niad.ac.jp/n_hyouka/daigaku/hyouka/h_29/no6_1_1_u-ryukyu_d201803.pdf)。

上記のような取組を実施し、卒業時コンピテンスの策定、臨床実習で臨床現場での形成的評価も導入し、卒前のカリキュラム改革で一定の成果を上げてきた。

新型コロナウイルス感染症の流行で、学生の安全確保のために対面での実習ができなくなった。そのため、本学部は臨床実習に代わるオンラインを活用した教材[医学教育 2020, 51(3): 252-254]を利用して、5, 6年生を対象にコロナ禍におけるオンライン実習を試みた。

今後、with コロナ時代を視野に、臨床実習のオンライン教材の構築と環境整備を図っていく。

【内科系】

5. 早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ投与の有効性と安全性に関する解析(長崎大学との共同研究:屋良さとみ)

特発性肺線維症(IPF)は肺の間質に原因不明の線維化をきたす疾患である。IPFの主要病態としては、肺胞上皮細胞に対する慢性的な障害から、慢性の線維化が生じてくる過程が考えられている。原因不明の間質性肺炎である特発性間質性肺炎のなかでも、IPFは50～60%を占める代表的な疾患であり、北海道におけるIPFの年間発症率は10万人あたり2.23人、有病率は10万人あたり10.0人と報告されており、この値に基づくと、日本におけるIPFの推定患者数は1万数千人と考えられ、指定難病に指定されている。

IPFの予後は不良であり、生存期間中央値は約3年と報告されており、経年的な呼吸機能低下、呼吸器症状悪化、身体活動度悪化、急性増悪発症などが、予後不良因子とされている。

ニンテダニブに関しては、各種臨床試験において、呼吸機能低下の抑制に加え、予後不良因子として報告されている急性増悪発症や健康関連QOL悪化の抑制効果についても期待できる結果が報告されている。

本研究では、早期IPF患者に対してニンテダニブ投与が行われた際の安全性と有効性を評価する。日本の重症度基準におけるI, II期IPF症例に対するニンテダニブの安全性と忍容性および臨床経過を前向き観察し、IPF早期症例に対してニンテダニブが安全かつ有用な治療法であるかを検討する。ニンテダニブの安全性と有効性が示されれば、より早期のIPF治療介入の促進、及び予後の改善につながるものと考えられる。

6. 沖縄の保育所健診データを活用した親子の食事摂取の向上を目指す無作為化介入試験(名嘉地めぐみ)

沖縄県は、成人において全国と比較して肥満が高く、生活習慣病該当者が多い。また、学校保健統計(平成30年度)によると、沖縄県の肥満傾向児の割合が6歳の時点ですでに全国よりも高く、沖縄県の肥満改善のための食育活用が急務となっている。今回、保護者と幼児の食事摂取の質向上を目指し、食育プログラム(20分の講義と10分のカウンセリング)を開発し、研究2年目に食育プログラムを用いて、3~5歳幼児と保護者(100組程度)を対象に無作為化介入試験(4週間毎に4回)を実施する。介入前後で体重の変化、エネルギー・栄養素摂取量、肥満と関係すると報告されている腸内細菌叢との関連を縦断調査し、食育プログラムの有効性を検証する。

【令和4年度】研究フィールドと無作為割り付けの確立、生活に関する質問票の作成、保護者と幼児を対象とした食育プログラムの開発①食育プログラム開発

に協力可能な保育所(4~5カ所)を選定する。②生活に関する質問票の作成:種々の交絡因子を含み、健康指標として自覚症状および主観的健康感、家庭内コミュニケーション、家族構造などの人口統計学的要因、社会経済状態、生活習慣などの内容を検討する。10名程度の保護者を対象に質問票に回答してもらい、理解が困難な部分は語句を修正し、10分程度で回答可能な質問票を作成する。③食事摂取に関する質問票調査:すでに妥当性の確認されている自記式食事歴法質問票(幼児用BDHQ3yおよび成人用BDHQ)を用いる。④食育プログラムの開発:食育基本法の重点課題で「食文化の伝承に向けた食育の推進」が掲げられており、栄養学の専門家を交えて、長寿復活を期待する沖縄の伝統野菜を取り入れたレシピの考案や紹介を食育プログラムの中に盛り込むことを検討している

(<https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-21K02328/>)。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD22001:	屋良さとみ, 亀川玲奈, 名嘉地めぐみ, 大野真治: コロナ禍における琉球大学医学科での遠隔 Team-based learning(TBL) の取り組み. 第54回日本医学教育学会大会, 群馬県, 2022年8月5日~8月6日.		
PD22002:	名嘉地めぐみ, 屋良さとみ, 大野真治: コロナ禍における2年間の琉球大学実習生の臨床経験到達度の検討. 第54回日本医学教育学会大会, 群馬県, 2022年8月5日~8月6日.		

検査・輸血部

A. 研究課題の概要

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

家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多くみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが、近年、原因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患であるために遺伝子解析の報告が少ないが、当院での症例をはじめとして、他施設からの依頼も合わせて解析を行なっている。本研究は、循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)およびゲノム医科学講座との共同研究である。

2. 地域におけるアルツハイマー病発症のリスク因子の検討(国際共同研究)(東上里康司)

米国オレゴン州と沖縄宜野湾市で、アルツハイマー病の有病率や発症を経年的に調査している。80歳以上の高齢者に検診を行い、認知機能の評価及びその危険因子について検討している。本研究はオレゴン州立大学、琉球大学循環器・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。

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た。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、更に AD-MSC 由来エクソソームの有効性や有効性の機序を検討する。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. 老化細胞除去で有害事象軽減と治療効果増強を実現する高齢血液悪性疾患の新治療戦略(西由希子)

グルタミン代謝阻害薬を利用した老化細胞除去(senolysis)により、老化に伴う様々な臓器障害・代謝障害が改善することがマウスモデルにおいて報告されている。高齢者血液悪性疾患に抗がん剤治療とグルタミン代謝阻害薬を併用することにより、化学療法の有害事象軽減と抗腫瘍効果を増強できる可能性をマウスモデルを用いて検証する。

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

県内職員健診、特定健診受診者を対象とした2万人規模のゲノムコホートを立ち上げ、ゲノム DNA、血漿、健診情報を収集するとともに試料、臨床情報管理、ゲノム解析に必要な人材育成を行っていく。この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、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

患者を対象とした病態解析・遺伝的背景の解明を実施し、沖縄の健康長寿社会の復興を目指すと共に、日本全域を含めた東アジア地域の医療・保健の向上の先駆

けとなる診断技術や再生医療を活用した新規治療法の開発を目指すものである

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H, Yu GZ, Rüeger S, Speidel L, Kim YJ, Horikoshi M, Mercader JM, Taliun D, Moon S, Kwak SH, Robertson NR, Rayner NW, Loh M, Kim BJ, Chiou J, Miguel-Escalada I, Della Briotta Parolo P, Lin K, Bragg F, Preuss MH, Takeuchi F, Nano J, Guo X, Lamri A, Nakatochi M, Scott RA, Lee JJ, Huerta-Chagoya A, Graff M, Chai JF, Parra EJ, Yao J, Bielak LF, Tabara Y, Hai Y, Steinthorsdottir V, Cook JP, Kals M, Grarup N, Schmidt EM, Pan I, Sofer T, Wuttke M, Sarnowski C, Gieger C, Noursome D, Trompet S, Long J, Sun M, Tong L, Chen WM, Ahmad M, Noordam R, Lim VJY, Tam CHT, Joo YY, Chen CH, Raffield LM, Lecoeur C, Prins BP, Nicolas A, Yanek LR, Chen G, Jensen RA, Tajuddin S, Kabagambe EK, An P, Xiang AH, Choi HS, Cade BE, Tan J, Flanagan J, Abaitua F, Adair LS, Adeyemo A, Aguilar-Salinas CA, Akiyama M, Anand SS, Bertoni A, Bian Z, Bork-Jensen J, Brandslund I, Brody JA, Brummett CM, Buchanan TA, Canouil M, Chan JCN, Chang LC, Chee ML, Chen J, Chen SH, Chen YT, Chen Z, Chuang LM, Cushman M, Das SK, de Silva HJ, Dedoussis G, Dimitrov L, Doumatey AP, Du S, Duan Q, Eckardt KU, Emery LS, Evans DS, Evans MK, Fischer K, Floyd JS, Ford I, Fornage M, Franco OH, Frayling TM, Freedman BI, Fuchsberger C, Genter P, Gerstein HC, Giedraitis V, González-Villalpando C, González-Villalpando ME, Goodarzi MO, Gordon-Larsen P, Gorkin D, Gross M, Guo Y, Hackinger S, Han S, Hattersley AT, Herder C, Howard AG, Hsueh W, Huang M, Huang W, Hung YJ, Hwang MY, Hwu CM, Ichihara S, Ikram MA, Ingelsson M, Islam MT, Isono M, Jang HM, Jasmine F, Jiang G, Jonas JB, Jørgensen ME, Jørgensen T, Kamatani Y, Kandeel FR, Kasturiratne A, Katsuya T, Kaur V, Kawaguchi T, Keaton JM, Kho AN, Khor CC, Kibriya MG, Kim DH, Kohara K, Kriebel J, Kronenberg F, Kuusisto J, Läll K, Lange LA, Lee MS, Lee NR, Leong A, Li L, Li Y, Li-Gao R, Ligthart S, Lindgren CM, Linneberg A, Liu CT, Liu J, Locke AE, Louie T, Luan J, Luk AO, Luo X, Lv J, Lyssenko V, Mamakou V, Mani KR, Meitinger T, Metspalu A, Morris AD, Nadkarni GN, Nadler JL, Nalls MA, Nayak U, Nongmaithem SS, Ntalla I, Okada Y, Orozco L, Patel SR, Pereira MA, Peters A, Pirie FJ, Porneala B, Prasad G, Preissl S, Rasmussen-Torvik LJ, Reiner AP, Roden M, Rohde R, Roll K, Sabanayagam C, Sander M, Sandow	(A)	○

K, Sattar N, Schönherr S, Schurmann C, Shahriar M, Shi J, Shin DM, Shriner D, Smith JA, So WY, Stančáková A, Stilp AM, Strauch K, Suzuki K, Takahashi A, Taylor KD, Thorand B, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tomlinson B, Torres JM, Tsai FJ, Tuomilehto J, Tusie-Luna T, Udler MS, Valladares-Salgado A, van Dam RM, van Klinken JB, Varma R, Vujkovic M, Wachter-Rodarte N, Wheeler E, Whitsel EA, Wickremasinghe AR, van Dijk KW, Witte DR, Yajnik CS, Yamamoto K, Yamauchi T, Yengo L, Yoon K, Yu C, Yuan JM, Yusuf S, Zhang L, Zheng W; FinnGen; eMERGE Consortium, Raffel LJ, Igase M, Ipp E, Redline S, Cho YS, Lind L, Province MA, Hanis CL, Peyser PA, Ingelsson E, Zonderman AB, Psaty BM, Wang YX, Rotimi CN, Becker DM, Matsuda F, Liu Y, Zeggini E, Yokota M, Rich SS, Kooperberg C, Pankow JS, Engert JC, Chen YI, Froguel P, Wilson JG, Sheu WHH, Kardina SLR, Wu JY, Hayes MG, Ma RCW, Wong TY, Groop L, Mook-Kanamori DO, Chandak GR, Collins FS, Bharadwaj D, Paré G, Sale MM, Ahsan H, Motala AA, Shu XO, Park KS, Jukema JW, Cruz M, McKean-Cowdin R, Grallert H, Cheng CY, Bottinger EP, Dehghan A, Tai ES, Dupuis J, Kato N, Laakso M, Köttgen A, Koh WP, Palmer CNA, Liu S, Abecasis G, Kooner JS, Loos RJJ, North KE, Haiman CA, Florez JC, Saleheen D, Hansen T, Pedersen O, Mägi R, Langenberg C, Wareham NJ, **Maeda S**, Kadowaki T, Lee J, Millwood IY, Walters RG, Stefansson K, Myers SR, Ferrer J, Gaulton KJ, Meigs JB, Mohlke KL, Gloyn AL, Bowden DW, Below JE, Chambers JC, Sim X, Boehnke M, Rotter JI, McCarthy MI, Morris AP.

Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation.

Nat Genet. 2022 54(5):560-572. doi: 10.1038/s41588-022-01058-3.

OI21002: Uema T, Millman JF*, Okamoto S*, Nakamura T, Yamashiro K, Uehara M, (A) ○
Honma KI, Miyazato M, Ashikari A, Saito S, Maeda S, Imamura M,
Ishida H, Matsushita M, Nakamura K, Masuzaki H*. (2022)

Profile of gut microbiota and serum metabolites associated with metabolic syndrome in a remote island most afflicted by obesity in Japan.

Sci Rep. 12(1):17292. doi: 10.1038/s41598-022-21708-0.

OI21003: 2. Nakachi S, Okamoto S*, Tamaki K, Nomura I, Tomihama M, (A) ○
Nishi Y, Fukushima T, Tanaka Y, Morishima S, Imamura M, Maeda S,
Tsutsui M, Matsushita M, Masuzaki H*. (2022)

Impact of anti-diabetic sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on tumor growth of intractable hematological malignancy in humans.

Biomed Pharmacother. 149:112864. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112864.

OI21004:

総説

- RD21001: FORUM 病因と診断 第1回 2型糖尿病の遺伝要因解明の現状 (B)
: 今村美菜子: 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座
糖尿病プラクティス 39(4): 423-425 2022
- RD21002: FORUM 病因と診断 第2回 糖尿病性腎症・糖尿病網膜症の遺伝要因 (B)
: 今村美菜子: 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座
糖尿病プラクティス 39(5): 536-539 2022
- RD21003: FORUM 病因と診断 第3回 ゲノム研究成果の精密医療への応用 (B)
: 今村美菜子: 琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座
糖尿病プラクティス 39(6): 653-655 2022

国内学会発表

- PD22001: 山川 奈津子, 饒平名 聖, 崎浜 美紀, 渡嘉敷 良乃, 名護 珠美, 喜友名 しのぶ, 大城 登喜子, 浜田 聡, 前田 士郎: 再発時に急性骨髄性白血病へ lineage switch をきたした乳児急性リンパ性白血病の1例: 日本検査血液学会沖縄支部第19回学術集会(沖縄) (2022.12)
- PD22002: 山川 奈津子, 饒平名 聖, 崎浜 美紀, 渡嘉敷 良乃, 名護 珠美, 前田 士郎: HbA1c 測定時に異常波形を認めた一酸化炭素中毒症例: 第57回沖縄県医学検査学会(沖縄) (2022.11.22~12.31)
- PD22003: 新垣 知里, 川上 麻世, 伊佐 和貴, 島袋 綾子, 野中 実可子, 山内 恵, 潮平 親哉, 前田 士郎: ペースメーカーリード断線によるペーシング不全を12誘導心電図で認めた1症例: 第57回沖縄県医学検査学会(2022.11.21~2022.12.31)
- PD22004: 前田 士郎: ヒトゲノム解析が臨床検査領域に与えるインパクト: Catch up セミナー 第69回日本臨床検査医学会学術集会(宇都宮) (2022.11)
- PD22005: 今村 美菜子, 松波 雅俊, 前田 士郎: Update 16 2型糖尿病および糖尿病合併症のゲノム研究最前線~GWAS の成果と疾患予防への応用~ 第32回臨床内分泌代謝 Update(東京) (2022.11)
- PD22006: 今村 美菜子, 松波 雅俊, 前田 士郎: シンポジウム 「糖尿病および合併症の遺伝素因」 糖尿病合併症発症に関わるゲノム領域の同定 : 第37回日本糖尿病合併症学会(京都) (2022.10)
- PD22007: 今村 美菜子, 松波 雅俊, 前田 士郎: シンポジウム 「中性脂肪学の解決すべき課題」 ゲノムワイド相関解析からみた高中性脂肪血症の遺伝要因: 中性脂肪学会 第5回学術集会(福岡) (2022.10)
- PD22008: 今村 美菜子, 松波 雅俊, 前田 士郎: シンポジウム6: 「予防に活かす最新の臨床研究の成果」 2型糖尿病および糖尿病合併症のゲノム研究の成果と疾患予防への応用: 第60回日本糖尿病学会九州地方会(福岡) (2022.10)

- PD22009: 饒平名 聖, 山川 奈津子, 崎浜 美紀, 渡嘉敷 良乃, 名護 珠美, 前田 士郎:
多項目自動血球分析装置 XN-9100 の FRC 値と目視法の比較検討: 第 33 回日本
臨床化学会 九州支部総会、第 67 回日本臨床医学会 九州地方会、第 2 回日本
医療検査科学会 九州地方会 合同総会 (WEB 開催) (2022.3)
- PD22010: 高橋 安実, 上地 幸平, 許 駿, 山城 哲: 臨床検体由来 *Acinetobacter* spp.
および *Pseudomonas* spp. における Colistin 耐性遺伝子 *mcr* の検索: 第
33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 (仙台) (2022.1)
- PD22011: 前田 士郎: 2 型糖尿病感受性遺伝子研究の進 世話人特別企画「糖尿病の
Precision Medicine を目指して」第 5 6 回糖尿病学の進歩 (WEB 開催)
(2022.1)

医療情報部

A. 研究課題の概要

1. 緩和ケア・支持療法領域の研究(中島信久)

標記タイトルの内容に関連して行っている研究を以下に記す。

(1) がん治療と緩和ケアの統合に関する研究

以下の2つの研究費獲得のもとに研究を行っている。

1) がん診療連携拠点病院において「がん治療と緩和ケアの統合(Integration of Oncology and Palliative care: IOP)」を実践・普及させるための取り組み—ESMO-DCに基づく made in Japan モデルの作成(笹川保健財団研究助成 2021-2022: 研究代表者)

2) がん診療病院において「がん治療と緩和ケアの統合」を実践するためのプログラムの開発(文部科学研究費助成事業: 基盤研究(C) 2022-2024: 研究代表者)

(2) クリニカル・オーディットツールの活用による質の高い緩和ケア提供体制確立のための研究

IPOS(Integrated Palliative care Outcome Scale) 日本語版の沖縄県内医療機関への普及ならびにこれを用いた緩和ケアの質の向上に関する検討(笹川保健財団研究助成 2020-2021: 研究代表者)のもとに研究を行っている。2022年に掲載された論文を下記に示す。

Nakajima N. Palliative care outcome scale assessment for cancer patients eligible for palliative care: perspectives on the relationship between patient-reported outcome and objective assessments. Curr Oncol. 2022 Sep 28;29(10):7140-7147.

doi:10.3390/curroncol29100561. PMID:36290838

(3) 科学的根拠に基づくがん情報の迅速な作成と提供のための体制整備のあり方に関する研究

(厚生労働科学研究 2020-2022: 分担研究者)

国立がん研究センターを中心に、関連学術団体、患者団体、製薬企業などが参画して All Japan のコンソーシアムを構築し、その有用性を検証することを目的としている。

(4) 緩和ケア病棟入院中のがん患者に対するリハビリテーションの有効性検証ならびに普及実装に向けた研究

(国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業 2022-2024: 研究分担者) 「AMED: 統合医療に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業(2019-2021)」に続き、緩和ケア病棟に入院中の終末期がん患者を対象として、構造化されたリハビリテーションプログラムを用いたランダム化比較試験を行い、その有用性の検証と普及実装に向けた研究を行う。

(5) 診療ガイドライン関連に関する研究

緩和ケア・支持療法領域における診療ガイドラインの有用性に関する研究を行い、これまでにその成果を J Palliat Med, Cur Opin Support Palliat Care, Eur J Palliat Med, Am J Hosp Palliat Care などに筆頭著者として掲載してきた。2022年に掲載された論文を下記に示す。

Nakajima N. Difficulties in addressing artificial hydration and nutrition therapy for terminal cancer patients: what to do if patients/families' wishes differ from the medically appropriate treatment plans? Am J Hosp Palliat Care. 2022 Aug;39(8):926-933.

(6) 包括的緩和ケアシステムの構築に関する研究

島嶼県沖縄における包括的緩和ケア提供体制の確立

に向けて、緩和ケアを「広める」「高める」「深める」「繋げる」の4つの柱をもとに取り組んでいる。

その概要について、2020年に第25回日本緩和医療学会学術集会において「最優秀演題賞」を受賞したことに

続いて、2021年は日本癌治療学会の医療連携推進事業の助成を受けた(2021-2022:助成額420万円)。

2022年、この研究の中間報告を以下の学会で行った。

Nobuhisa Nakajima. Comprehensive education on palliative care for multidisciplinary medical professionals to “Disseminate”, “Enhance”, “Deepen” and “Collaborate” in Okinawa prefecture. The 60th annual meeting of Japanese Society of Clinical Oncology [Workshop]

(2022.10, Kobe)

(7) Cancer cachexiaの病期診断と栄養治療の有効性に関する研究

Cachexiaとrefractory cachexiaの鑑別診断ならびに悪液質症例に対する栄養学的介入の効果や予後へのインパクトについて、国内外の研究者と共同で研究している。

2. 臨床研修指導医養成に関する研究(武村克哉)

地域・国際医療部は、地域医療を担う医療人の育成に寄与するため、当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や指導医ネットワーク形成等の検討を行なっている。

3. カード方式倫理事例検討法に関する研究

(金城隆展)

医療従事者が自ら考えて情報を収集し、事例を再構

成する能力を訓練することができる新たな倫理事例検討法が求められている。地域・国際医療部ではカードを使って模擬的に倫理委員会や病棟カンファレンス、担当者会議、ケアカンファレンスを再現した上で、参加者が自ら考えて情報を収集し、協働して再構成した事例を倫理的に検討、「何をなすべきか」を考える、問題解決型、チーム基盤型、シミュレーション体験型の事例検討方法の開発、精練を行っている。医療従事者間の連携のみならず、医療者と患者の間の協働連携の機会として、カード方式事例検討の有用性を検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I22001:	Nakajima N. <u>Palliative care outcome scale assessment for cancer patients eligible for palliative care: perspectives on the relationship between patient-reported outcome and objective assessments.</u> <i>Current Oncology</i> 29: 7140-7147, 2022. doi: 10.3390/curroncol29100561. PMID: 36290838	(A)	○
0I22002:	Nakajima N. <u>Difficulties in addressing artificial hydration and nutrition therapy for terminal cancer patients: what to do if patients/families' wishes differ from the medically appropriate treatment plans?</u> <i>Am J Hosp Palliat Care</i> 39: 926-933, 2022.	(A)	○
0I22003:	Amano K, Morita T, Nakajima N, et al. <u>Development and validation of questionnaires for eating-related distress among advanced cancer patients and families.</u> <i>J Cachexia Sarcopenia Muscle</i> 2022. doi: 10.1002/jcsm.13133. PMID: 36403291	(A)	○
0I22004:	Yamaguchi T, Yokomichi N, Nakajima N, et al. <u>Anticholinergic drugs for death rattle in dying patients with cancer: multicentre prospective cohort study.</u> <i>BMJ Support Palliat Care</i> 2022. doi: 10.1136/spcare-2022-003823. PMID: 36357162	(A)	○
0I22005:	Abe A, Amano K, Nakajima N, et al. <u>Beliefs and perceptions about parenteral nutrition and hydration by advanced cancer patients.</u> <i>Palliat Med Rep</i> 3: 132-139, 2022. doi: 10.1089/pmr.2022.0009. eCollection 2022. PMID: 36059904	(A)	○
0I22006:	Kurusu K, Inada S, Nakajima N, et al. <u>A decision tree prediction model for a short-term outcome of delirium in patients with advanced cancer receiving pharmacological interventions: A secondary analysis of a multicenter and prospective observational study (Phase-R).</u> <i>Palliat Support Care</i> 20: 153-158, 2022. doi: 10.1017/S1478951521001565. PMID: 35574912	(A)	○
0D22001:	中島信久. 悪液質に対する最新のアプローチ がん悪液質診療において cachexia と refractory cachexia をどのように鑑別し介入するか? <i>臨床栄養</i> 141: 685-689, 2022.	(B)	×
総説			
RI22001:	Takeshita K, Nagao N, Kaneda H, Miura Y, Kinjo T, Takimoto Y. Report on the Establishment of the Consortium for Hospital Ethics Committees in Japan and the First Collaboration Conference of	(B)	×

Hospital Ethics Committees. Asian Bioethics Review 14: 307-316,
2022.

国内学会発表

- PD22001: Nobuhisa Nakajima. Comprehensive education on palliative care for multidisciplinary medical professionals to “Disseminate”, “Enhance”, “Deepen” and “Collaborate” in Okinawa prefecture. The 60th annual meeting of Japanese Society of Clinical Oncology [Workshop] (2022.10, Kobe)
- PD22002: 中島信久. 各ガイドライン作成 WPG が今取り組んでいること. 第 27 回日本緩和医療学会学術 [シンポジウム] (2022.7, 神戸)
- PD22003: 中島信久. 外科医ならではの緩和・支持療法 「がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン」における外科の役割から考える. 第 7 回日本がんサポーターズケア学会学術集会 [会長特別企画] (2022.6, 下関)
- PD22004: 中島信久. がん悪液質診療において cachexia と refractory cachexia をどのように鑑別し介入するか? 第 37 回日本臨床栄養代謝学会学術集会 [ワークショップ] (2022.5, 横浜)
- PD22005: 金城隆展. 倫理は人生の必修科目. 立ち止まり, 選択を意識し, 中間で悩む. 第 31 回日本外来小児科学会年次集会 専門医共通講習 (2022.8, 福岡)
- PD22006: 金城隆展. RRSO ならびに RRM と臨床倫理. 第 74 回日本産科婦人科学会学術講演会 生涯研修プログラム 5 (2022.8, 福岡)
- PD22007: 金城隆展. 立ち止まる小児医療倫理のススメ. 第 57 回日本小児腎臓病学会学術集会 特別講演 2 (2022.5, 沖縄)

高気圧治療部

A. 研究課題の概要

高気圧酸素治療では専用の装置を使用し、高気圧環境下で高濃度の酸素を吸入しながら治療を行う。高気圧環境下である事や溶存酸素が増加する効果等で様々な治療効果が得られる。琉球大学病院高気圧治療部では各診療科からの御紹介をいただき、それぞれの症例に対して治療を実施している。当院では突発性難聴や難治性潰瘍を伴う末梢循環障害、骨髄炎の治療が全体の7割を占める他、高気圧酸素治療併用放射線照射やイレウスの治療などにも貢献している。また減圧症や一酸化炭素中毒などの救急症例に対して緊急で治療を行っている。高気圧治療部の活動としては日々の診療の他、高気圧酸素治療に関する研究も行っており、その成果を学会発表などで報告している。

何より安全を重視した高気圧酸素治療を目指し、医師1名、看護師1名、技師2名は高気圧専門資格を有し高気圧酸素治療の安全基準を順守し治療に臨んでいる。

今後とも、各科との連携をさらに強化して、診療体制と研究体制のさらなる整備を計画・実施中である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容
国内学会発表	
PD22001 :	砂川 昌秀、上江洲 安之、前原 博樹、堂籠 博 : 琉球大学病院の診療報酬改定による高気圧酸素治療の患者動態. 日本高気圧環境・潜水医学会. 沖縄 2022.
PD22002 :	砂川 昌秀、上江洲 安之、亀山 沙矢香、前原 博樹、堂籠 博 : 琉球大学病院における新型コロナウイルス感染症環境下の高気圧酸素治療状況. 日本高気圧環境・潜水医学会. 沖縄 2022.
その他の刊行物	
MD22001 :	砂川 昌秀 : 特集 高気圧酸素治療の診療報酬改定による患者動態. Clinical Engineering 33: 757, 2022.

A. 研究課題の概要

I. 未熟児・新生児学

1. 未熟児の子宮外発育遅延 (EUGR) を回避するための治療戦略の検討

(吉田朝秀、呉屋英樹、津嘉山真弓)

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

2. 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。

3. 早産児における制御性T細胞とビタミンCとの関連性の検討

(津嘉山真弓、呉屋英樹、吉田朝秀、浜田聡、中西浩一)

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

4. 新生児ECMOの回路充填血に対する透析洗浄の試み

(呉屋英樹、新垣真弓、吉田朝秀、銘苺桂子)

生児重症呼吸循環不全に対すECMO(Extracorporeal membrane oxygenation)には回路充填血が必要である。回路充填用の混合血(濃厚赤血球、新鮮凍結血漿など)は低pH、高K、低Ca、高乳酸などを認め、その補正のため、K吸着フィルター、重炭酸やカルシウム製剤により充填直前に調整が必要である。近年、我々はECMO導入に際して混合血を透析洗浄し、アシドーシス、電解質異常を補正してから回路充填している。当院でECMO施行した症例において、混合血液ガス、導入時バイタルなど、カルテを後方視的に検討した。結論として、混合血に透析洗浄を行い生理的な値まで補正することにより、ECMO導入直後の電解質異常やpHの変動によるリスクを軽減できる可能性がある。

5. Non-invasive prenatal genetic testing

(NIPT)による胎児の性別判定に母体の生体肝移植が影響したと考えられた例

(小谷実華子、吉田朝秀、津嘉山真弓、呉屋英樹、知念安紹、銘苺桂子、中西浩一)

Non-Invasive Prenatal genetic Testing (NIPT)による胎児の性別判定に母体の生体肝移植が影響したと考えられる1例を経験した。母体が臓器移植のレシピエントの場合、NIPTはドナー臓器に由来するcell-free DNA(cfDNA)を検出する可能性がある。NIPT実施前のカウンセリングやその結果の説明と解釈などNIPTが適切に運用されることが必要である。

II. 産科周産期医学

1. 沖縄県における新型コロナウイルス症(COVID-19)感染妊婦の現状について

～沖縄県周産期クラウドデータベースを用いた第6波までの検証～

(金城淑乃, 銘苺桂子, 大畑尚子, 佐久本薫, 金城忠嗣, 佐久本哲郎, 青木陽一)

沖縄県における新型コロナウイルス感染症(COVID-19)妊婦において、感染時期やワクチン接種の有無が、COVID-19の重症度や入院の必要性に与える影響を明らかにする。沖縄産科婦人科学会・沖縄県産婦人科医会にて作成した沖縄県周産期クラウドデータベースからデータを抽出し、後方視的に検討した。COVID-19妊婦は、離島を含めた10施設に振り分け、各施設がデータをクラウド上で入力した。重症度、周産期予後について<検討①>全期間における重症化(中等症Ⅱ以上)のリスク因子の検討、<検討②>第6波での入院となるリスク因子の検討を行った。2020年1月～2022年2月におけるCOVID-19妊婦831例を対象とし、2020年1月～2021年11月の感染を第5波まで(n=399)、2021年12月～2022年2月までの感染を第6波(n=432例)とした。全期間における感染平均週数は29.5週(5～41週)、平均年齢は29.8歳(16～44歳)、中等症Ⅱ以上の重症例は41例(4.9%)であった。<検討①>全期間で重症例は、非重症例に比較してより高齢であり(33.4歳 vs. 29.3歳、 $p<.0001$)、第5波までの感染者に多く(9.7% vs. 0.3%, $p<.0001$)、ワクチン未接種者が多かった(8.6% vs. 0.6%, $p<.0001$)。<検討②>第6波では68例(15.7%)が入院したが、入院者は自宅療養者に比較し

て感染時期がより妊娠後期であり(35週 vs. 26週, $p<.0001$)、産科的合併症(悪阻・切迫早産・胎動減少、既往帝王切開の分娩)を有するものが多かったが(100% vs. 11%, $P<.0001$)、ワクチン接種の有無や年齢、BMIでは有意差は認めなかった。

全期間において、COVID-19妊婦の重症化のリスク因子は、高齢、第5波までの感染、ワクチン未接種であった。第6波ではCOVID-19肺炎の重症化は極めて稀でCOVID-19肺炎の重症度よりも産科的合併症を有することが入院となるリスク因子であった。

2. 誘発分娩におけるジノプロストン腔用剤と器械的子宮頸管拡張との比較検討

(金城淑乃, 銘苺桂子, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

ジノプロストン(プロスタグランジンE2:PGE2)の作用には子宮収縮作用と頸管熟化作用があるがPGE2腔内投与では頸管熟化作用が主体となる。当科における頸管熟化不全妊娠37週以降の症例でPGE2腔用剤:プロウペス®(Ferring Pharma Inc. Tokyo, Japan)を使用した症例について診療録を後方視的に検討した。2020年5月から2021年2月までにプロウペス®を使用した36例(初産27例、経産9例)の検討では、プロウペス®単独での陣痛発来率は50%、12時間および24時間以内の分娩率はそれぞれ11%、33%であり、経腔分娩率は72%、頻回の子宮収縮を認めた症例は33%であった。プロウペス®留置中に胎児機能不全を認めた症例はいなかった。また、初産かつ未破水例のうちプロウペス®を使用した23例をプロウペス®群、器械的熟化処置を行った30例を器械群とし比較検討した。経腔分娩率は両群で有意差なかったが(65.2% vs 46% $p=0.17$)、投与後24時間以内の分娩率はプロウペス®群で高い結果となった(21.7% vs 6.7% $p=0.03$)。胎児機能不全(4.2% vs 20% $p=0.07$)、臨床的絨毛膜羊膜炎(8.7% vs 23.3% $p=0.14$)で有意差は認めないものの、プロウペス®群で低い傾向であった。その他Induction failureでの帝王切開率、NICU入室率などに有意差は認めなかつ

た。プロウペス®は器械的熟化処置と比較し、頸管熟化不全の初産において24時間以内での分娩率が高く、安全に使用できることが示唆された。

3. 妊娠24週未満の超早産児の分娩方法が周産期的予後に与える影響に関する検討

(大木悠司, 銘苺桂子, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

超早産児の分娩を帝王切開とすることで新生児予後が改善するかどうかは明らかでない。当施設では妊娠24週未満の陣痛発来は原則、胎位に関わらず経膈分娩としている。当施設における妊娠24週未満の超早産児の周産期的予後、母体合併症について検討する。2013年から2020年までの8年間に、当施設において、妊娠22週0日から妊娠23週6日で分娩となった20症例から子宮内胎児死亡、多胎妊娠、胎児致死的異常が考えられ家族が積極的な蘇生を望まなかった症例を除外した15例を対象とした。それらの分娩方法、周産期的予後、母体合併症について診療録を後方視的に検討した。出生週数の中央値は23週0日、出生体重の中央値は555g(414g—646g)、3例(20%)に早産の既往があった。経膈分娩11例(73.3%)のうち、非頭位で分娩となった6例(54.5%)は頭位分娩であった5例に比較して、Apgar Score5分値<6点の頻度が高い傾向にあったが(100% vs 40%, $p=0.06$)、脳室内出血(IVH)、壊死性腸炎(NEC)の頻度には差がなかった。21週4日に経膈分娩となった1例(6.7%)の出生体重は555gで新生児特発性呼吸速迫症候群、緊張性気胸にて出生後24時間以内に死亡となった。胎児機能不全の2例、破水+臍帯先進の2例、計4例に帝王切開を要した。分娩時出血の中央値は経膈分娩で216ml(86ml-1059ml)、帝王切開で1502ml(698ml-2554ml)と帝王切開で多い傾向にあった。帝王切開4例のうち、2例(50%)に臓器損傷を認め、膀胱損傷1例、尿管損傷+膈上部切開1例であった。超早産児の頭位分娩と非頭位分娩を比較しても短期的な周産期予後の差はみられず、帝王切開は母体合併症のリスクが高いことから、超早産児の非頭位経

膈分娩は許容されると思われる。

4. 当院における臍帯付着部異常と周産期予後の検討

(永島由喜, 知念行子, 金城淑乃, 柱本真, 大木悠司, 屋良奈七, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一)

臍帯辺縁付着(marginal cord insertion:MCI)、臍帯卵膜付着(velamentous cord insertion:VCI)などの臍帯付着部異常をもたらすリスク因子、臍帯付着部異常が原因と考えられる周産期予後について明らかにする。当院で妊娠・分娩管理した単胎妊娠の症例を臍帯付着部正常群($n=1528$)、MCI($n=66$)、VCI($n=11$)の3群に分け、母体背景・妊娠中合併症・分娩時所見・胎盤所見を後方視的に検討した。母体背景の比較では、VCI群が他群と比較し、年齢が低かったが、その他に有意差は認められなかった。妊娠中合併症・分娩時所見・新生児所見の比較では、臍帯付着部異常群が正常群と比較し、胎児発育不全(fetal growth restriction:FGR)、34週以下の早産が有意に高率であった。またVCI群が他群に比較し、36週以下の早産が多く、出生体重が小さく、緊急帝王切開率が高かった。臍帯付着部異常は、早産、FGR、緊急帝王切開のリスクを有するため、妊娠中の正確な診断と、リスクを念頭に置いた妊娠・分娩管理を行う必要がある。

5. 当院におけるがん合併妊娠に関する検討

(知念柊子, 屋良奈七, 下地裕子, 金城淑乃, 新垣精久, 平良祐介, 知念行子, 久高亘, 銘苺桂子, 青木陽一)

当院で妊娠分娩管理を行ったがん合併妊娠症例について、がんの種類とがん診断週数が妊娠継続やがん治療に与える影響を明らかにする調査報告を行った。

6. 音楽療法は初産婦の経膈分娩時の痛みと不安に対して有効である

(新田迅, 金城忠嗣, 金城淑乃, 屋良奈七, 知念行子, 西みゆき, 比嘉泉, 折田忍, 三浦未来, 宮國早

江, 兼島いとみ, 西平久美子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一)

経膈分娩では、分娩が進むにつれて痛みが増し、陣痛に対する不安が母体や新生児に悪影響を及ぼすことがある。経膈分娩を予定している初産婦を対象に、分娩時の痛みと不安、血行動態、胎児・新生児パラメータ、産後の痛みに対する音楽療法の効果を検討する非無作為化臨床試験を企画し、調査した。妊娠 37~41 週で正常な自然分娩が期待される 18~40 歳の初産婦を対象とし、音楽療法群と対照群に割り付けた。分娩前、分娩潜伏期、分娩活動期、分娩第 2 期、分娩後 2 時間の各時点で、不安と痛みの視覚的アナログスケール測定、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数が測定された。音楽療法群 17 名、対象群 19 名、計 36 名の初産婦が対象となった。分娩後 2 時間の疼痛スコアは音楽療法群 2.00 ± 1.79 、対照群 3.74 ± 3.35 で、疼痛の減少と関連があった ($p=0.036$)。母体心拍数は、介入前、潜伏期、活動期、産後 2 時間では同程度であった。しかし、分娩第 2 期の母体心拍数は音楽群 88.6 ± 8.7 拍/分、対照群 98.9 ± 15.3 拍/分と両群で有意に変動した ($p=0.0321$)。分娩時の出血量は、音楽群 336.5 ± 191.9 ml、対照群 540.8 ± 320.3 ml と、音楽群で有意に少なかった ($p=0.0184$)。以上より、本研究では、音楽療법은初産婦の痛みと不安の軽減に有効な方法であり、産後 2 時間での痛みの緩和、分娩第 2 期における母体心拍数の安定化、分娩時の出血量の減少をもたらすことが明らかとなった。この方法は母体の身体的、心理的安定をもたらし、簡単で安全、非侵襲的、非薬物療法的な代替療法として考慮されるべきである。

7. 抗 SS-A 抗体陽性妊婦における胎児先天性心ブロックの予測因子について

(平敷千晶, 長井裕, 宮城美紀, 奥聡, 兼村朱里, 金嶺ちひろ, 土井生子, 仲宗根忠栄, 泉有紀, 中野裕子, 島袋篤哉, 山下薫, 砂川空広, 佐久本薫, 青木陽一)

抗 SS-A 抗体陽性の妊婦における胎児先天性心ブロック (CHB) の予測因子を同定することは、症例を適切に管理するために重要である。2011 年 1 月から 2021 年 11 月までに周産期管理を受けた抗 SS-A 抗体陽性女性 59 例のカルテを後方視的に検討した。単変量解析および多変量解析を行い、胎児 CHB 発症の予測因子を検討した。結果として、抗 SS-A 抗体陽性の女性 59 名のうち、9 名が胎児 CHB を有していた。単変量解析では、胎児 CHB は結合組織病の診断 (OR 0.109, $p = .009$) および受胎後の抗 SS-A 抗体陽性 (OR 31.333, $p = .0002$) と関連していた。多変量解析では、結合組織病の診断は保護因子 (OR 0.049, $p = 0.025$) であり、妊娠後の抗 SS-A 抗体陽性の診断は危険因子 (OR 41.738, $p = 0.004$) であった。しかし、その他の母親の臨床的特徴は、胎児の CHB の発症に影響を及ぼさなかった。結論として、抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠において、結合組織病の診断は胎児 CHB の独立した防御因子であり、妊娠後の抗 SS-A 抗体陽性は独立した危険因子であった。

8. 子宮頸部円錐切除後妊娠における膈内細菌叢と流早産発生に関するマイクロバイオーム解析

(柱本真, 金城忠嗣, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 銘苺桂子, 青木陽一)

早産のリスクとして知られているものに、円錐切除の既往がある。子宮頸管機能不全は、円錐切除歴のある患者における妊娠予後不良の主因と考えられているが、子宮頸管の短縮や頸管粘液の減少による感染リスクはまだよく分かっていない。我々は次世代シーケンサーを用い、円錐切除が妊娠中の膈内細菌叢に及ぼす影響、および早産との関連性を明らかにすることを目的とした。円錐切除の既往のある患者とない患者 133 名を対象に前向き研究を行った。円錐切除群 25 名、対照群 108 名。その結果、円錐切除歴のある患者では、分娩週数が有意に低く (34 週 vs 36 週, $p = 0.003$)、自然早産率が高いことが判明した。円錐切除群では、膈内細菌叢の $\alpha \cdot \beta$ 多様性が、正常産よりも早産した患者で有意に高かった (64% vs 8.3%, $p <$

0.001)。また、第1三半期の膣内細菌叢が community state type IVである患者は、自然早産と関連していた (all OR 3.80, 95%CI 1.33-10.8, $p = 0.01$)。結論として、円錐切除は自然早産の危険因子である。円錐切除後の患者における自然早産リスクの上昇は、子宮頸管の短縮と頸管粘液の減少による脆弱な防御機構に属すると思われる。

9. 胎児発育不全に対するタダラフィルの経母体投与の有効性・安全性に関する臨床試験 プラセボ対照ランダム化比較第II相多施設共同研究- TADAFER II b - (金城忠嗣, 金城淑乃, 知念行子, 青木陽一)

子宮内で胎児の発育が制限される胎児発育不全 (Fetal growth restriction: FGR) は、周産期領域における重要な疾患である。理由は、FGR は胎児・新生児・乳児死亡の生命予後を悪化させ、生存した場合においても運動発達遅延、知的障害、自閉症スペクトラム、注意欠如・多動症などの神経学的後遺症を増加させるからである。加えて、胎内で制限された発育に起因したプログラミングにより、成人以降の糖尿病、高血圧などの生活習慣病のハイリスク群となる。しかし、FGR に対する有効な治療法はなく、胎児の発育が限界を迎えた時点で仮に早産であっても、胎外へ娩出することが唯一の対応手段である。

FGR の原因として、胎盤が形成される段階で子宮らせん動脈のリモデリングが障害され、虚血胎盤が形成されることが示されている。近年、このような虚血に陥った胎盤の機能を改善させるための1つの治療薬として、ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬が注目されている。PDE5 阻害薬は、一酸化窒素 (NO) の経路を介して血管平滑筋の弛緩および血管拡張作用を有する。三重大学のグループは、PDE5 阻害薬の1つであるタダラフィルを用いて、胎児発育不全症例を対象としたタダラフィル療法の有効性および安全性をプラセボを用いた二重盲検ランダム化比較試験にて行う、という多施設共同研究を実施している。琉球大学産婦人科も研究協力施設として症例登録中である。

10. 沖縄県における早産リスク因子の検討

(金城淑乃、知念行子、金城忠嗣、銘苺桂子、青木陽一)

沖縄県では出生率全国1位であるが、早産率は全国2.82%に対し3.36%と高率であり、低出生体重児の出生率も全国9.4%に対し11.0%と高率である。2014-2016年にかけて調査された沖縄県の研究では低出生体重児の原因として、早産、妊娠後期の高血圧、母体の低体重、低身長、妊娠中喫煙が挙げられた。これらのリスク因子を有する妊婦には指導を行ってきたが、沖縄県の早産及び低出生体重児の発生率は依然高い状態が続いている。本研究では、沖縄県における早産発生リスク因子を明らかにすることを目的とした。2013年1月から2019年12月の期間に沖縄県の周産期医療センター3施設において出産した妊婦13468例のうち、妊娠22週以降の単胎妊娠症例で死産を除いた11868例を対象とした。そのうち妊娠22週から妊娠36週までの早産群と妊娠37週以降の正期産群に分類し、リスク因子(患者背景、産科的因子、胎児的因子)を評価した。さらに、早産群を3群(妊娠22-27週、妊娠28-33週、妊娠34-36週)に分類し、それぞれの群と正期産群でリスク因子(患者背景、産科的因子、胎児的因子)を評価した。早産群は全体の21.2%(2521例)で、妊娠22-27週、28-33週、34-36週の内訳はそれぞれ2.6%(317例)、6.7%(800例)、11.8%(1404例)であった。早産全体と正期産との比較では、単変量解析において、患者背景のうち母体低身長($P=0.011$)、早産既往($P<0.0001$)、母体の妊娠中喫煙($P=0.002$)が早産群で多かった。また産科的因子では妊娠22週未満の性器出血($P=0.001$)、切迫流産($P<0.0001$)、妊娠高血圧($P<0.0001$)、妊娠糖尿病($P<0.0001$)、前期破水($P<0.0001$)、絨毛膜羊膜炎($P<0.0001$)、膣培養検査(GBS: Group B streptococcus) ($P<0.001$)、胎児因子では胎児発育不全($P<0.0001$)が早産群で多い結果となった。次に早産群を3群(妊娠22-27週、28-33週、34-36週)に分類してそれぞれの群と正期産群とで比較検討した。今

回の検討では特に患者背景に着目し特に詳しく検討した。妊娠 22-27 週では母体の低体重 (P=0.048)、早産既往 (P=0.006)、妊娠中喫煙 (P=0.002) がリスク因子となり、妊娠 28-33 週では早産既往 (P<0.0001)、妊娠 34-36 週では母体低身長 (P=0.018)、低体重 (P=0.017)、早産既往 (P<0.001) がリスク因子となった。全ての群で早産既往が早産リスク因子となった。多項ロジスティック回帰分析では妊娠 22-27 週において早産既往 (P<0.0001)、若年 (P=0.026) がリスク因子となり、妊娠 28-33 週では早産既往 (P<0.0001)、子宮頸部円錐切除術既往 (P=0.009)、妊娠 34-36 週では早産既往 (P<0.0001) がリスク因子となった。沖縄県における早産リスク因子の検討では早産既往が全ての早産群でリスク因子となり、その他に若年妊娠、子宮頸部円錐切除術既往が早産のリスク因子となった。沖縄県で早産を減らすために、これらのリスク因子を持つ妊婦に対してはより厳密な観察と適切な指導を継続的に行うことが重要であると考えた。

11. 当院における新型コロナウイルス感染妊婦 67 例の周産期管理について

(金城忠嗣、銘苺桂子、大木悠司、小崎三鶴、屋良奈七、金城淑乃、知念行子、青木陽一)

沖縄県では、新型コロナウイルス感染症が若年者へ拡大したことから、妊婦の感染者が急増し、NICU を含めた病床確保に対して周産期医療連携で対応した。当科において管理した新型コロナウイルス感染妊婦の特徴と妊娠転帰を評価することを目的とした。2020 年 7 月から 2021 年 9 月までの期間、当科で管理した新型コロナウイルス感染妊婦 67 例を対象とした。妊婦は原則入院、37 週以降は帝王切開の方針とし、出生した児は濃厚接触者として NICU で隔離、人工栄養とした。年齢と感染時週数の中央値はそれぞれ 30 歳 (18-44) と 31 週 (5-40) であった。新型コロナ感染症の重症度は、軽症 40%、中等症 I 48%、中等症 II 11%、重症 1.5%、自宅療養中に悪化して入院となったのが 12% であった。軽症と中等症 I (A 群)、中等症 II と重症 (B 群) の 2 群間比較では、BMI (24.6 vs

27.7) と初診時 CRP (1.66 vs 3.78) は有意に B 群で高値であった。16 人に分娩管理を行い、帝王切開が 81%、早産を 37.5% に認め、その原因は陣痛発来 3 例 (36, 28, 24 週)、胎児機能不全 2 例 (32, 36 週)、肺炎重症化 (34 週) 1 例であった。濃厚接触者として自宅療養中に陣発し、自宅分娩になりかねなかった 24 週の症例、陰圧室で破水し、医療者に濃厚接触者が発生した 28 週の症例など、想定外の事象に新たな方針決定を迫られることが次々に発生した。結論として、中等症 II 以上では BMI、初診時 CRP が高い。新興感染症パンデミックにおける母子管理は、周産期医療連携のもと、次々に発生する想定外の事象に対する速やかな決断と対応が重要である。

AMED 研究 (分担) :

- 1) 合併症妊娠、異常妊娠・分娩、NICU 入院等における妊産婦健康診査体制構築
- 2) 婦健康診査、産婦健康診査における妊産婦支援の総合的評価に関する研究
- 3) 周産期医療施設への妊産婦のアクセスの確保に向けた調査研究

III. 不妊・内分泌学

1. 子宮内膜マイクロバイオーーム改善のための治療法の確立

(宮城真帆、銘苺桂子、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こずえ、西平久美子、宜保敬也、長田千夏、青木陽一)

腔内は、ラクトバチラス属と呼ばれる乳酸菌で高い占有率を占め、ガルドネレラ属、プレボテラ属による細菌性膣炎を防いでいるとされる。先行研究により、IVF-ET を行う女性において、着床時期の子宮内細菌叢 (マイクロバイオーーム) を 16SrRNA 検査を用いて明らかにした。ガルドネレラ属、プレボテラ属などを起炎菌 (Pathological Bacteria) と定義し、妊娠例と非妊娠例の子宮内膜マイクロバイオーームを比較したとこ

る、妊娠例においては有意にラクトバチラス属占有率が高く、かつ、起炎菌占有率が低い結果であった。また、非妊娠例においては有意にラクトバチラス属占有率が低く、かつ、起炎菌占有率が高い、という結果であった。従って、子宮内膜マイクロバイオームのバランスの違いが妊娠予後に影響することが明らかとなり、そのバランスを治療することができれば、妊娠率の向上に寄与する可能性がある。本研究は、IVF-ETを施行する不妊症女性において、子宮内膜マイクロバイオームのバランスが不良である症例、すなわち、ラクトバチラス属占有率が低い症例にはラクトバチルス製剤を投与することで、子宮内膜マイクロバイオームを改善する有効な治療法を確率することを目的とし、特定臨床研究として行う。

2. Manual Vacuum Aspiration を使用した子宮内容除去術の成績

(大石杉子, 銘苺桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

当科において妊娠初期流産治療もしくは人工妊娠中絶目的にMVA(Manual Vacuum Aspiration)を行った症例を対象とし、診療録を後方視的に検討した。MVAは合併症のある症例にも安全に施行可能であったが、ART後妊娠や胎嚢径が大きい症例ではRPOCや出血に注意が必要である。

3. 当科における遺伝子組換えヒト絨毛性ゴナドトロピン使用の成績

(大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

体外受精施行症例における遺伝子組換えヒト絨毛性ゴナドトロピン(以下hCG)の使用成績を明らかにすること。当科にて2020年7月から2021年5月までに体外受精の卵成熟目的として遺伝子組換えhCG(オビドレル®皮下注シリンジ)を使用した145例(r-hCG群)と2019年1月から2021年3月までに尿由来hCGを使用

した146例(u-hCG群)を対象に、診療録を後方視的に検討した。当院では2019年7月以降は原則としてr-hCGを使用し、それ以前の症例や患者自身が希望した症例にはu-hCGを使用している。r-hCG群とu-hCG群の間で年齢(39.2 vs 40.0歳; $p = 0.14$)、FSH基礎値(12.7 vs 11.0 mIU/mL; $p = 0.66$)、抗ミュラー管ホルモン値(1.35 vs 1.55 ng/mL; $p = 0.55$)、調節卵巣刺激を施行した割合(46.9 vs 41.8%; $p = 0.41$)、総HMG投与量(1103 vs 1010 IU; $p = 0.50$)、採卵前エストロゲン値(1303.5 vs 1197.8 pg/mL; $p = 0.82$)、多嚢胞性卵巣症候群の割合(4.1 vs 3.4%; $p = 0.77$)の背景に有意差はなかった。両群における採卵数(5.3 vs 4.8個; $p = 0.63$)、卵成熟率(85.4 vs 83.7%; $p = 0.79$)、受精率(55.2 vs 58.3%; $p = 0.56$)、卵変性率(4.5 vs 6.5%; $p = 0.28$)、良好胚盤胞数(0.75 vs 0.73個; $p = 0.70$)、凍結卵数(1.4 vs 1.3個; $p = 0.85$)に有意差はみられず、採卵キャンセル率(4.8 vs 6.2%; $p = 0.80$)、卵巣過剰刺激症候群の割合(2.8 vs 2.7%; $p = 1.0$)も同等であった。結論として、体外受精の卵成熟目的の使用とした遺伝子組換えhCGは尿由来hCGと同等の成績である。

4. 卵巣機能低下症例に対するレトロゾールの効果について

(赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 青木陽一)

レトロゾールは安全で有効な排卵誘発効果が報告されているが、卵巣機能低下症例に対する効果に関しては報告が少ない。IVF治療における卵巣機能低下症例への卵巣刺激としてレトロゾールの効果を検証した。対象は2019年8月から2021年8月までの期間、当院で採卵手術を施行した症例のうち、AMH<1.0の卵巣機能低下症例を対象とした。Antagonist(39周期)、クロミフェン(CC)(35周期)、レトロゾール(35周期)の3群で、患者背景、IVF治療成績を比較した。antagonist、CC、レトロゾールで、年齢の平均値40.2、40.1、41.3歳、AMHの中央値0.6、0.34、0.5ng/ml、刺激開始前のFSH平均値8.1、10.3、8.6

IU/mL に有意な差を認めなかった。採卵前の内膜厚は 9.6、7.4、7.4mm と、antagonist で有意に厚いものの、CC とレトロゾールに差を認めなかった。採卵キャンセル率 2.6、8.6、5.7%、卵子が得られた周期の割合 92、77、83% で 3 群に有意差なく、1 周期あたりの平均採卵数は 3.7、1.3、1.6 個、正常受精卵数は 2.3、0.96、1.1 個と、antagonist で有意に多かったが、CC とレトロゾールでは有意差はなかった。胚盤胞到達率は 61、50、47% と 3 群で同等、移植ができた胚盤胞 (計 31 個) で移植あたりの臨床的妊娠率を比較すると、31 (5/16)、25 (2/8)、0 (0/7)% でレトロゾールでは妊娠例を認めなかったが、3 群で有意差はなかった。結論として、卵巣機能低下症例に対するレトロゾールの治療成績は、antagonist 法には劣るが、CC と同等の治療成績であった。

5. 帝王切開癒痕部症候群に対する鏡視下手術 (宮城真帆, 銘苺桂子, 山田久子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

帝王切開癒痕部症候群に対して低侵襲手術を施行した症例について検討し、その効果や課題を明らかにする。2019 年 1 月～2020 年 2 月の期間において、帝王切開癒痕部症候群として治療目的に腹腔鏡もしくは子宮鏡手術を受けた 5 症例を対象とし、その臨床的背景、手術成績、妊娠転帰を含む治療効果について診療録を後方視的に検討した。当科では症状を有する帝王切開癒痕部症候群を手術適応とし、癒痕部の筋層 2.5mm 未満であれば腹腔鏡手術を、子宮前屈で癒痕部の筋層 2.5mm 以上であれば子宮鏡手術を選択している。腹腔鏡下手術では、1. 癒痕部同定のために子宮体下部に Foley カテーテルを挿入、2. 術中経腔超音波検査を併用、3. 縫合部の治癒を補助するため子宮後屈を修正する、などの工夫を行っている。子宮鏡下手術では腹腔鏡を併用し、膀胱子宮窩腹膜の癒着を剥離した後に子宮鏡下癒痕部切除を行った。妊娠許可は約 6 ヶ月後とした。5 症例の平均年齢 33 歳 (28-36 歳)、前回帝王切開からの経年数は平均 3.6 年、平均の帝王切開回数は 1.6 回 (1-3 回) であった。5 例とも不正性器出血

を認め、過長月経を 2 例、不妊症を 3 例認めた。5 例中 4 例に挙児希望を認め、腹腔鏡手術 4 例、子宮鏡下手術 1 例を施行した。平均手術時間は 208 分 (127-291 分) で、術中出血量の平均は 12.6ml (3-20ml) と少量であった。全症例で症状の改善を認め、手術合併症は認めなかった。挙児希望のある 4 例のうち、不妊治療を行った 3 例で妊娠成立し、うち 1 例は ART、2 例は一般不妊治療であった。妊娠した 3 例中 2 例で生児獲得し、1 例は妊娠継続中で、早産や子宮破裂はなかった。帝王切開癒痕部症候群に対して鏡視下手術を施行し、全例で症状改善を認め、4 例中 3 例で妊娠した。症状を有する帝王切開癒痕部症候群に対し、腹腔鏡手術や子宮鏡手術は選択肢の一つとなる。

6. ヨード剤を使用した子宮卵管造影前の甲状腺機能がその後の妊娠転帰に与える影響に関する検討 (仲村理恵, 山田久子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

子宮卵管造影 (HSG) で使用するヨード剤 (ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル) は TSH 測定値に影響する因子として知られており、HSG 前後で TSH 値が変動する HSG 前の甲状腺機能に応じた内分泌内科介入の有無が妊娠・流産率へ与える影響について検討した。2018 年 4 月から 2021 年 3 月の期間に、不妊検査として HSG を施行した症例のうち、HSG 前に甲状腺機能検査を施行した 182 例を対象とした。HSG 時に全例でヨード剤を使用した。原則として TSH \geq 2.5mIU/l の場合、HSG 前に内分泌内科へ紹介し、甲状腺自己抗体検査や超音波検査、レボチロキシン内服を検討する方針である。HSG 前の TSH 値正常 (正常群: 131 例)、TSH \geq 2.5 mIU/l で HSG 前に内分泌内科に紹介した群 (介入群: 25 例)、TSH \geq 2.5 mIU/l だが、内分泌内科に紹介せずに HSG が施行された群 (非介入群: 26 例) の 3 群に分類し検討した。検査時年齢は、非介入群で有意に高齢であった ($P=0.006$)。不妊期間、抗ミューラー管ホルモン値、造影剤使用量、観察期間は 3 群で有意差を認めなかった。3 群の妊娠率は、正常群: 131 例中 54 例 (38.9%)、介入群: 25 例中 14 例

(56.0%)、非介入群：26 例中 8 例 (30.8%) と介入群で妊娠率が高い傾向にあったが 3 群間に有意差は認めなかった ($P=0.1668$)。3 群の流産率は、正常群：131 例中 4 例 (3.05%)、介入群：25 例中 0 例

(0%)、非介入群：26 例中 3 例 (11.5%) と非介入群で流産率が高い傾向にあったが 3 群間に有意差は認めなかった ($P=0.1162$)。初期流産を除く、妊娠・分娩に至った全症例で新生児甲状腺異常は認めなかった。結論として、 $TSH \geq 2.5$ mIU/l 症例において、HSG 前からの内分泌内科介入が妊娠率や流産率へ与える影響については、さらなる多数例での検討が必要である。

7. 子宮鏡下手術の術後癒着防止法としてのシリコンプレート子宮内一時留置の有用性について

(宮城真帆、銘苺桂子、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こずえ)

子宮鏡下手術の術後癒着防止法として Intrauterine device (IUD) が使用されることがあるが、再癒着率が 27~62% と報告され、その効果は十分ではない。耳鼻科領域で鼓室形成術の際に癒着防止目的に使用されている医療用シリコンプレートは子宮鏡手術術後癒着防止法として子宮内へ一時留置する報告がある。子宮鏡下術後癒着防止法として、シリコンプレート子宮内一時留置の有用性と妊娠転帰を評価することを目的とした。

再癒着の割合は 12.5% とこれまでの報告より低く、妊娠率は 37.5% で生児獲得率は 25% であった。使用後の重篤な合併症もなく、シリコンプレート一時留置による再癒着防止の有用性が期待できる。

8. 子宮体癌に対する腹腔鏡手術における周術期合併症の検討

(下地 裕子、銘苺 桂子、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、赤嶺こずえ、久高 亘、青木 陽一)

2015 年 1 月から 2020 年 12 月の期間、子宮内膜異型増殖症または子宮体癌 IA 期の術前診断にて腹腔鏡手術を施行した症例の診療録を後方視的に調査した。109 例で腹腔鏡下子宮摘出術が施行された。術後診断で stage IB 以上へ変更となった症例は 9 例 (8.3%)、組織型が特殊型に変更となった症例は 6 例 (5.5%) であった。手術時間の中央値は 216 分 (100-519)、出血量は 100 ml (5-950)、輸血施行例は 3 例 (2.8%) であった。周術期合併症は腸管損傷が 1 例 (0.9%)、腔断端感染 10 例 (9.2%)、腔断端離開が 1 例であった。膀胱・尿管損傷は 1 例も認めなかった。リンパ節生検が施行された 104 例のうち、生検個数の中央値は右が 4 個 (0-13)、左が 4 個 (0-13) と左右差は認めなかった。リンパ腫を 7 例 (6.7%)、リンパ浮腫を 3 例 (2.9%) に認め保存的加療にて改善した。これらはリンパ節生検個数とは関連しなかった。4 例 (3.7%) に再発を認め、そのうち 2 例は術後に組織型が変更となったもの (癌肉腫、漿液性腺癌)、2 例は IA 期 G1 であったものの、左閉鎖リンパ節転移が 1 例、腹腔内播種が 1 例 (初回手術時、腹水細胞診陽性) であった。いずれも追加治療で寛解に至っている。当科における子宮体癌に対する腹腔鏡手術の周術期合併症はほとんどが保存的療法で改善できるものであった

AMED 研究 (分担) :

骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	銘苺桂子【最新の不妊診療がわかる!-生殖補助医療を中心とした新たな治療体系】(第3章)生殖補助医療の調節卵巣刺激 内因性LHサーージ抑制法 Long法・Short法 臨床婦人科産科(0386-9865)76巻4号 Page160-162(2022.04)	(B)	
BD22002:	伊良波 裕子, 銘苺 桂子【今妊娠初期の経過異常とその対処-流産・異所性妊娠・絨毛性疾患の診断と治療】異所性妊娠 異所性妊娠のMRI診断. 臨床婦人科産科(0386-9865)76巻2号 Page233-238(2022.03)	(B)	
BD22003:	銘苺桂子:産婦人科 働き方改革へのロードマップ 沖縄県における女性医師支援と働き方改革 産婦人科の実際 第71巻第1号1月号 p63-68 金原出版(2022.01)	(B)	
BD22004:	金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 見て、聞いて、触って、身体所見から考える妊産褥婦の以上とその対応 顔面まで浮腫がある 周産期医学 52巻8号 Page1073-1076 東京医学社 (2022.08)	(B)	
原著			
OI22001:	Oishi S, Mekaru K, Tanaka SE, Arai W, Ashikawa K, Sakuraba Y, Nishioka M, Nakamura R, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y. Microbiome analysis in women with endometriosis: Does a microbiome exist in peritoneal fluid and ovarian cystic fluid? <i>Reprod Med Biol.</i> 2022 Jan 29;21(1):e12441. doi: 10.1002/rmb2.12441. PMID: 35386386; PMCID: PMC8967307.	(A)	○
OI22002:	Maki S, Tanaka H, Takakura S, Nii M, Tanaka K, Ogura T, Kotera M, Nishimura Y, Tamaru S, Ushida T, Tanaka Y, Kikuchi N, Kinjo T, Kawamura H, Takano M, Nakamura K, Suga S, Kasai M, Yasui O, Nagao K, Maegawa Y, Kotani T, Endo M, Yasuhi I, Aoki S, Aoki Y, Yoshida Y, Nakata M, Sekizawa A, Ikeda T. Tadalafil treatment for fetuses with early-onset growth restriction: a protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase II trial (TADAFER IIb). <i>BMJ Open.</i> 2022 Jun 14;12(6):e054925. doi: 10.1136/bmjopen2021-054925. PMID: 35701067.	(A)	○
OI22013:	Kinjyo Y, Kinjo T, Mekaru K, Nagai Y, Moromizato T, Ohata T, Iseki C, Iseki K, Aoki Y. Risk Factors of Preterm Birth in Okinawa Prefecture, the Southernmost Island Prefecture of Japan. <i>Matern Child Health J.</i> 2022 Nov 9. doi: 10.1007/s10995-022-03530-2. Epub ahead of print. PMID: 36352281.	(A)	○

- OI22014: Miyagi M, Mekar K, Tanaka SE, Arai W, Ashikawa K, Sakuraba Y, Nakamura R, Oishi S, Akamine K, Aoki Y. Endometrial and vaginal microbiomes influence assisted reproductive technology outcomes. JBRA Assist Reprod. 2022 Dec 5. doi: 10.5935/1518-0557.20220040. Epub ahead of print. PMID: 36468798. (A) ○
- OD22001: 上原園美, 金城淑乃, 大木悠司, 小崎三鶴, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における I 型糖尿病合併妊娠の検討. 沖縄産科婦人科学会誌 2022 Mar; 44: 13-19. (B) ○
- OD22002: 宮里寛奈, 宮城真帆, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 当院における POI 症例の現状と課題. 沖縄産科婦人科学会誌 2022 Mar; 44: 49-53. (B) ○

症例報告

- CI22001: Oki Y, Yoshida T, Yogi A, Kurokawa S, Goya H, Tsukayama M, Nakamura S, Mekar K, Nakanishi K. A Neonatal Case of Mild Encephalopathy/Encephalitis with a Reversible Splenial Lesion. Child Neurology Open. 2022; 9. doi:[10.1177/2329048X221111716](https://doi.org/10.1177/2329048X221111716) (A) ○
- CI22002: Chinen Y, Nakamura S, Yanagi, K, Kaneshi T, Goya H, Yoshida T, Nakanishi K. Additional findings of tibial dysplasia in a male with orofaciocdigital syndrome type XVI. Hum Genome Var 9, 9 (2022). A ○
- CI22003: Nitta H, Kinjo T, Kinjo Y, Yamada H, Masamoto H, Aoki Y. Fetal ovarian cyst with prenatal torsion of the pedicle diagnosed in the third trimester: A case report. Case Rep Womens Health. 2022 Aug 18;36:e00443. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00443. PMID: 36051433; PMCID: PMC9424354. (A) ○
- CI22004: Taira Y, Yara N, Kinjo Y, Kinjo T, Mekar K, Aoki Y. Low-set umbilicus in a pregnant woman with bladder pseudoexstrophy: A case report. Case Rep Womens Health. 2022 Nov 12;36:e00467. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00467. PMID: 36406178; PMCID: PMC9667195. (A) ○
- CI22005: Oki Y, Yoshida T, Yogi A, Kurokawa S, Goya H, Tsukayama M, Nakamura S, Mekar K, Nakanishi K. A Neonatal Case of Mild Encephalopathy/Encephalitis with a Reversible Splenial Lesion. Child Neurol Open. 2022 Aug 1-9 (A) ○
- CD22001: 友寄江梨佳, 仲本朋子, 金城淑乃, 渡部俊陽, 高江洲朋子, 大木悠司, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 久高亘, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 妊娠中に先行化学療法を施行した湿球頸癌の一例 —当科の過去の症例と比較して— 沖縄産科婦人科学会誌 2022 Mar; 44: 69-75. (B) ○

- CD22002: 仲村理恵, 山田久子, 下地裕子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 ガートナー嚢胞を合併したアンドロゲン不応症候群の一例. (B) ○
沖縄産科婦人科学会誌 2022 Mar; 44: 123-132.

国内学会発表

- PD22001: 吉田朝秀 亜熱帯沖縄のRSV流行状況とシナジスの投与指針. 第87回沖縄新生児研究会. 6. 那覇市. 2022.
- PD22002: 吉田朝秀 琉球大学病院周産母子センター 新生児集中治療のあゆみと未来～さらなる予後改善への取り組み～. 第191回琉球医学会例会. 西原町. 2022.
- PD22003: 吉田朝秀, 呉屋英樹, 津嘉山真弓, 黒川慎吾, 島田浩平, 渡慶次綾香, 中西浩一, 久田正昭, 馬場徳朗 先天性横隔膜ヘルニアの急性期管理と脳MRI画像～気管内挿管期間と城所スコア(GBAS)の関連解析. 第103回沖縄小児科学会. WEB開催. 3, 2022.
- PD22004: 呉屋英樹, 吉田朝秀, 小谷実華子, 島田浩平, 中西浩一, 馬場徳朗, 久田正昭 根治術後に乳糜胸を発症した先天性横隔膜ヘルニア(CDH)の2症例について. 第104回沖縄小児科学会. WEB開催. 9, 2022.
- PD22005: 知念純, 吉田朝秀, 中西浩一, 神谷武志, 大久保潤一, 中村清哉, 垣花学 学童期男児に対する心理的アプローチで軽快した慢性疼痛症(アロディニア)の1例. 第105回沖縄小児科学会. WEB開催. 12, 2022.
- PD22006: 銘苺桂子 オープニングシンポジウム 子宮内膜症と癒着胎盤 第43回日本エンドメトリオーシス学会 東京 令和4年1月22日～1月23日
- PD22007: 銘苺桂子 ワークショップ 後輩に伝えたい研究の醍醐味と"research life balance" 第43回日本エンドメトリオーシス学会 東京 令和4年1月22日～1月23日
- PD22008: 金城 淑乃, 銘苺桂子, 屋良 奈七, 小崎 三鶴, 金城 忠嗣, 青木 陽一. 造血幹細胞移植を施行後に自然妊娠成立し、慢性腎臓病と二次性高血圧により血圧管理に難渋した一例 第12回日本がん・生殖医療学会学術集会 名古屋国際会議場 2022年2月12日～2月13日
- PD22009: 銘苺桂子 不妊治療を基礎から学ぶ ～一般不妊治療から生殖補助医療まで～ 宮崎市群産婦人科医会 web開催(宮崎) 2022年2月24日
- PD22010: 銘苺桂子 沖縄県における女性と暴力の問題を語る 女性の健康週間市民公開講座 2022年2月27日 web開催
- PD22011: 銘苺桂子 小児・AYA世代における妊孕性温存療法 ～がん克服後に子どもを授かる可能性をのこすために何ができるか～ 宮古病院院内研修会 2022年3月18日
- PD22012: 大畑尚子, 小松泰生, 銘苺桂子, 金城忠嗣, 長井裕, 仲本剛, 石川裕子, 中上弘茂, 渡嘉敷みどり, 上里忠和, 比嘉健, 嘉陽真美, 武田理, 諸見里秀彦, 神谷仁, 上村哲, 糸数功, 佐久本薫 沖縄県における周産期領域の新型コ

- コロナウイルス感染症診療状況 第 53 回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB
開催 令和 4 年 3 月 26 日
- PD22013: 小崎三鶴, 上原園美, 大木悠司, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 精神疾患合併妊婦の医学的・社会的リスクに関する検討 第 53 回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB 開催 令和 4 年 3 月 26 日
- PD22014: 屋良奈七, 上原園美, 大木悠司, 小崎三鶴, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 先天性横隔膜ヘルニアの出生前診断と出生児の予後について 第 53 回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB 開催 令和 4 年 3 月 26 日
- PD22015: 上原園美, 金城淑乃, 大木悠司, 小崎三鶴, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における 1 型糖尿病合併妊娠の検討 第 53 回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB 開催 令和 4 年 3 月 26 日
- PD22016: 銘苺桂子 沖縄周産期クラウドデータベースについて ～新型コロナウイルス感染妊婦の情報を迅速に共有して病院連携に活かす～ 第 53 回沖縄産科婦人科学会 南風原町・WEB 開催 令和 4 年 3 月 26 日
- PD22017: 銘苺桂子 子宮内膜症とマイクロバイーム 子宮内膜症サミット ～女性医師が語る子宮内膜症～ 三重県 2022 年 4 月 23 日～24 日
- PD22018: 宮城 真帆, 銘苺 桂子, 仲村 理恵, 大石 杉子, 赤嶺 こずえ, 青木 陽一. 生殖器内細菌叢への対応策 宮内膜・腔マイクロバイームにおける ART 妊娠転帰への影響. 第 38 回日本産婦人科感染症学会 2022 年 5 月 7 日～5 月 8 日 江東区豊洲文化センター
- PD22019: モーニングセミナー MVA(手動真空吸引法)を選ぶ理由 ～押さえておきたい基本と今後の応用～ 銘苺 桂子 不妊症・不育症分野における MVA の重要性について考える 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22020: ワークショップ 働き方改革 ～地域における課題とその対応～ 赤嶺 こずえ, 金城 忠嗣, 銘苺 桂子, 青木 陽一 当科での働き方革と今後の課題 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22021: 金城 淑乃, 銘苺 桂子, 大畑 尚子, 佐久本 薫, 金城 忠嗣, 佐久本 哲郎, 青木 陽一 沖縄県における新型コロナウイルス症 (COVID-19) 感染妊婦の現状について ―沖縄県周産期クラウドデータベースを用いた第 6 波までの検証― 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22022: 知念 行子, 銘苺 桂子, 大木 悠司, 小崎 美鶴, 屋良 奈七, 金城 淑乃, 金城 忠嗣, 青木 陽一 当院における院内発生の妊婦心停止に対する死戦期帝王切開のプロトコール作成について 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日

- PD22023: 大木 悠司、小崎 三鶴、屋良 奈七、金城 淑乃、知念 行子、金城 忠嗣、銘
苺 桂子、青木 陽一 妊娠 24 週未満の超早産児の分娩方法が周産期的予後
に与える影響に関する 検討 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長崎 ハイ
ブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22024: 下地 裕子、上原 園美、宮里 寛奈、柱本 真、渡部 俊陽、新垣 精久、平良
祐介、仲本 朋子、久高 亘、青木 陽一 妊娠中に施行した診断的円錐切除術
の病理学的診断および合併症の検討 第 79 回 九州連合産科婦人科学会 長
崎 ハイブリッド開催 令和 4 年 5 月 21 日, 22 日
- PD22025: 銘苺桂子 私たちで創る、これからの働き方 男女共同参画・働き方改革と
キャリアアップ 第 14 回 温知会レクチャーシリーズ web 開催 (京都)
2022 年 5 月 24 日
- PD22026: 銘苺桂子 教育講演 23 「臨床におけるジノプロストン腔内留置の効果と注
意点」 第 58 回日本周産期・新生児医学会 横浜 ハイブリッド開催 令和 4
年 7 月 10 日~12 日
- PD22027: 下地裕子 妊娠中に頸部細胞診異常で経過観察していたが、産褥 1 カ月で子
宮頸癌 IIIB 期の診断とされた 1 例 第 58 回日本周産期・新生児医学会 横
浜 ハイブリッド開催 令和 4 年 7 月 10 日~12 日
- PD22028: 友寄 江梨佳, 仲本 朋子, 金城 淑乃, 渡部 俊陽, 高江洲 朋子, 下地 裕
子, 新垣 精久, 平良 祐介, 久高 亘, 金城 忠嗣, 銘苺 桂子, 青木 陽一
妊娠中に先行化学療法を行った子宮頸癌の 1 例—当科の過去の症例と比較
して— 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡ハイブリッド開催 令和 4 年 8
月 5 日~7 日
- PD22029: 大石 杉子, 銘苺 桂子, 仲村 理恵, 宮城 真帆, 赤嶺 こずえ, 青木 陽一
当科における遺伝子組換えヒト絨毛性ゴナドトロピン使用の成績 第 74 回
日本産科婦人科学会 福岡ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日~7 日
- PD22030: 赤嶺 こずえ, 山田 久子, 仲村 理恵, 大石 杉子, 宮城 真帆, 銘苺 桂子,
青木 陽一 卵巣機能低下症例に対するレトロゾールの効果について 第 74
回日本産科婦人科学会 福岡ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日~7 日
- PD22031: 仲村 理恵, 山田 久子, 大石 杉子, 宮城 真帆, 赤嶺 こずえ, 銘苺 桂子,
青木 陽一 ヨード剤を使用した子宮卵管造影前の甲状腺機能がその後の妊娠
転機に与える影響に関する検討 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブ
リッド開催 令和 4 年 8 月 5 日~7 日
- PD22032: 屋良 奈七, 銘苺 桂子, 大木 悠司, 小崎 三鶴, 金城 淑乃, 知念 行子, 金
城 忠嗣, 青木 陽一 先天性横隔膜ヘルニアの出生前診断と出生児の予後につ
いて 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8
月 5 日~7 日
- PD22033: 小崎 三鶴, 銘苺 桂子, 大木 悠司, 屋良 奈七, 金城 淑乃, 知念 行子, 金
城 忠嗣, 青木 陽一 精神疾患合併妊婦の医学的・社会的リスクに関する検討

- 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日
～7 日
- PD22034: 下地 裕子, 銘苺 桂子, 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, 赤嶺 こずえ, 久高 亘, 青木 陽一 腹
腔鏡下子宮体癌手術における合併症の検討 第 74 回日本産科婦人科学会 福
岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日～7 日
- PD22035: 宮里 寛奈, 宮城 真帆, 仲村 理恵, 大石 杉子, 赤嶺 こずえ, 銘苺 桂子,
青木 陽一 当院における POI 症例の現状と課題 第 74 回日本産科婦人科学
会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日～7 日
- PD22036: 宮城 真帆, 銘苺 桂子, 山田 久子, 仲村 理恵, 大石 杉子, 赤嶺 こずえ,
青木 陽一 帝王切開癒痕部症候群に対する鏡視下手術 第 74 回日本産科婦
人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日～7 日
- PD22037: 金城 忠嗣, 銘苺 桂子, 大木 悠司, 小崎 三鶴, 屋良 奈七, 金城 淑乃, 知
念 行子, 青木陽一 当院における新型コロナウイルス感染妊婦 67 例の周産
期管理について 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡 ハイブリッド開催 令和
4 年 8 月 5 日～7 日
- PD22038: 上原 園美, 金城 淑乃, 大木 悠司, 小崎 三鶴, 屋良 奈七, 知念 行子, 金
城 忠嗣, 銘苺桂子, 青木 陽一 1 型糖尿病合併妊娠における妊娠中の血糖
コントロールが周産期予後に与える影響 第 74 回日本産科婦人科学会 福岡
ハイブリッド開催 令和 4 年 8 月 5 日～7 日
- PD22040: 大木 悠司, 知念 柊子, 柱本 真, 屋良 奈七, 金城 淑乃, 知念 行子, 金城
忠嗣, 銘苺 桂子, 青木 陽一 妊娠 37 週で心不全を発症した肥大型心筋症合
併妊娠の一例 第 54 回 沖縄産科婦人科学会 南風原町 ハイブリッド開催
令和 4 年 9 月 11 日
- PD22041: 永島 由喜, 知念 行子, 金城 淑乃, 柱本 真, 大木 悠司, 屋良 奈七, 金城
忠嗣, 銘苺 桂子, 青木 陽一 当院における臍帯付着部異常と周産期予後の検
討 第 54 回 沖縄産科婦人科学会 南風原町 ハイブリッド開催 令和 4 年 9
月 11 日
- PD22042: 吉田 晃大, 宮城 真帆, 知念 柊子, 大石 杉子, 赤嶺 こずえ, 銘苺 桂子,
青木 陽一 子宮頸管妊娠に対する治療法の選択について 第 54 回 沖縄産科
婦人科学会 南風原町 ハイブリッド開催 令和 4 年 9 月 11 日
- PD22043: 繰り返す捻転によって卵管切除に至った小児の卵管水腫の一例 知念柊子,
大石杉子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 第 62
回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜 令和 4 年 9 月 8 日～10 日
- PD22044: 子宮頸管妊娠に対する治療法の選択について 吉田晃大, 大石杉子, 仲村理
恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 第 62 回日本産科婦人科内
視鏡学会学術講演会 横浜 令和 4 年 9 月 8 日～10 日
- PD22045: 妊孕性温存療法として 4 歳女兒に卵巣組織凍結を施行した 1 例 ;小児に腹
腔鏡手 術を行う際の留意点 赤嶺こずえ, 大石杉子, 仲村理恵, 宮城真帆,

- 銘苺桂子, 青木陽一 第 62 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜
令和 4 年 9 月 8 日~10 日
- PD22046: 採卵手術後に膿瘍形成をきたした卵巣チョコレート嚢胞の一例 宮城真帆,
大石杉子, 仲村理恵, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 第 62 回日本産科
婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜 令和 4 年 9 月 8 日~10 日
- PD22047: 腔鏡下卵巣位置移動術の 6 年後に繰り返す右下腹部痛に対して卵巣固定の
解除を行った一例 下地裕子, 大石杉子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こず
え, 銘苺桂子, 青木陽一 第 62 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 横
浜 令和 4 年 9 月 8 日~10 日
- PD22048: 高気圧酸素療法にて治癒し得た術後腸管・膀胱縫合不全の 1 例 大石杉子,
仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 第 62 回日本産科
婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜 令和 4 年 9 月 8 日~10 日
- PD22049: 銘苺桂子 女性医師支援から働き方改革へ “ダイバーシティの実現は組織
を変えるか” 第 73 回日本基幹食道科学会総会 沖縄 2022 年 11 月 3 日
- PD22050: 大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤
嶺こずえ 当科における Manual Vacuum Aspiration を使用した子宮内容除
去術の成績 第 67 回日本生殖医学会学術集会 横浜 令和 4 年 11 月 3 日~
4 日
- PD22051: 宮城真帆, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤
嶺こずえ 子宮鏡により慢性子宮内膜炎を疑われた症例の子宮内膜マイク
ロバイオームについて 第 67 回日本生殖医学会学術集会 横浜 令和 4 年
11 月 3 日~4 日
- PD22052: 赤嶺こずえ, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆,
銘苺桂子, 青木陽一 卵巣機能低下症例に対するレトロゾールの効果につ
いて 第 67 回日本生殖医学会学術集会 横浜 令和 4 年 11 月 3 日~4 日
- PD22053: 銘苺桂子 小児・AYA 世代における妊孕性温存療法 ～がん克服後に子ども
を授かる可能性をのこすために何ができるか～ 浦添総合病院院内研修会
2022 年 11 月 21 日
- PD22054: 平良祐介, 金城淑乃, 宮城真帆, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽
一 診断に難渋した pseudoexstrophy の一例 第 37 回日本女性医学会学術
集会 米子 令和 4 年 11 月 12 日~13 日
- PD22055: 銘苺桂子 沖縄県におけるがん・生殖医療ネットワーク構築と乳癌症例に対
する妊孕性温存療法の現状 HBOC とがん患者の妊孕性を考える会 Web 開催
(鹿児島) 2022 年 11 月 30 日
- PD22056: 銘苺桂子 琉球大学病院における働き方改革の現状と課題 令和 4 年度女性
医師の勤務環境整備に関する病院長との懇談会並びに令和 4 年度勤務医部会
講演会 web 開催 2022 年 12 月 5 日

- PD22057: 銘苺桂子 沖縄県における COVID-19 の現状と感染対策/女性を支えるヘルスケア～妊孕性温存から更年期まで～ 熊本産婦人科桃李会 熊本市 2022年12月1日
- PD22058: 銘苺桂子 女性活躍を叶えるヘルスケアとは ～アドスプレーは縁の下の力持ち～ テルモ(株)社内講演会 web開催 2022年12月22日

A. 研究課題の概要

1. Multi-institutional validation of a modified scheme for subcategorizing salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP) [論文発表] 国際研究共著：平田幸也

[背景] ミラノシステムにおける良悪性不明の唾液腺腫瘍 (SUMP) 分類は、診断が非常に難しいとされている。この研究は、大規模な多施設コホートにおいて、SUMP カテゴリーを細分類化するための検証を目的として行われた。そして、この研究成果について、台湾、シンガポール、日本、ブラジル、インディアナ (アメリカ)、ケンタッキー (アメリカ)、ニューヨーク (アメリカ)、ワシントン (アメリカ)、ミシシッピ (アメリカ) の著者らによる論文発表が行われた。

[方法] 10 施設の唾液腺穿刺吸引細胞診 (FNA) を過去に遡りレビューし、ミラノシステムに基づいて分類した。SUMP と診断され、細胞診標本および surgical follow-up を利用可能な症例のみを抽出し、修正スキームに基づいて次のように細分類した。basaloid SUMP (B1: absent/scant nonfibrillary matrix; B2: presence of nonfibrillary/mixed-type matrix), oncocytic/oncocytoid SUMP (O1: 粘液性背景あり; O2: 粘液性背景なし), SUMP NOS。

[結果] 唾液腺 FNA 9938 例から、合計 742 例 (7.5%) が SUMP に分類された。そのうち 525 例 (70.8%) が surgical follow-up されており、329 例 (62.7%) がレビューに利用可能であった。SUMP の overall risk of malignancy (ROM) は 40.4% であった。156 例 (47.4%) が basaloid SUMP に分類され、ROM は 36.5% であった。101 例 (30.7%) が oncocytic/oncocytoid SUMP に分類され、ROM は 52.5% であった。72 例 (21.9%) が SUMP NOS に分類され、ROM は 31.9% であった。oncocytic/oncocytoid SUMP の ROM は、basaloid SUMP の ROM ($P = 0.0142$)

および SUMP NOS の ROM ($P = 0.0084$) よりも有意に高かった。ROM は、B1 と B2 の間に有意差はなく (36.7% vs 36.4%, $P = 1.0000$), O1 と O2 (65.2% vs 48.7%, $P = 0.2349$) の間にも有意差はなかった。[結論] oncocytic/oncocytoid SUMP の ROM は 52.5% で、basaloid SUMP の ROM (36.5%, $P = 0.0142$) および SUMP NOS の ROM (31.9%, $P = 0.0084$) に比べて有意に高かったが、細胞外基質や背景粘液の状況が異なる症例における ROM に有意差はなかった。

2. 組織型の推定が困難であった自然尿細胞診の 1 例

[学会発表] 筆頭演者：玉城真太

[症例] 60 歳代, 男性

[主訴] 頸椎症性脊髄症にて当院整形外科にて外来経過観察中に肉眼的血尿を認めた為、泌尿器科を紹介受診した。膀胱鏡にて左側壁に 3cm 大の非乳頭状結節性腫瘍を認めた。

[細胞診] 血性背景に、核の腫大や不整、核クロマチン増量を示す異型細胞が結合性の緩い小集塊、あるいは孤立散在性に出現していた。高異型度尿路上皮癌が推定された。周囲には濃染核を示す小型で N/C 比の高い細胞が孤立散在性、あるいは集塊でみられたが、炎症細胞が変性したものと判断した。

[組織診] 経尿道的膀胱腫瘍切除術検体が提出されたが、術前に指摘された左側壁腫瘍とは別に、頸部 7 時方向の広基性腫瘍も提出された。左側壁腫瘍においては、異型細胞は神経内分泌マーカー陽性を示す小細胞癌成分が主体であり、尿路上皮癌成分は一部であった。また、頸部腫瘍では、高度の異型を持った尿路上皮細胞の乳頭状集塊がみられ、大型核を有する異型細胞も散見され、G3 相当の高異型度尿路上皮癌と診断された。

[考察] 後方視的に細胞診標本を見直した。当初、変

性した炎症細胞と判断していた細胞は、より新鮮な部分の細胞を詳細に観察すると、核の不整や切れ込みを認め、核クロマチンは一部微細顆粒状を呈し、小細胞癌の成分と思われた。術前の細胞診においても鑑別には挙がっていたが、細胞変性が顕著であり、また、明らかな高異型度尿路上皮癌細胞を認めたことから、指摘するには至らなかった。

文献的な考察では、膀胱原発の小細胞癌は膀胱腫瘍全体の0.5-1.0%であり、性別ではおよそ3:1で男性に多く発生する。初発時の60-90%において浸潤性増殖を伴い、予後は通常型の尿路上皮癌と比較すると不良であり、5年生存率は8-25%である。病理組織学的には尿路上皮癌や腺癌といった、他の組織型と混在していることが多く、その組織像は他臓器で見られる所

見と大きな違いはない。本邦の膀胱癌取り扱い規約（第二版）では小細胞癌成分の多寡に関わらず、小細胞癌と診断することとなっている。

細胞診における報告では、肺などの症例で観察される細胞形態とはやや異なり、特徴的な細胞形態である鑄型状配列などの所見に乏しく、炎症細胞との鑑別や、悪性リンパ腫との鑑別を要する場合があると指摘されていた。

尿細胞診においては高異型度尿路上皮癌を見落とさないことが重要であることはもちろんだが、1つ1つの症例において様々な細胞形態を示す異型細胞が出現することがあることを念頭に置きながら鏡検することが肝要である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Yusuke Aoki, Yasunori Tome, Hiromichi Oshiro, Ryo Katsuki, Tomoko Tamaki, Naoki Wada, Kennosuke Karube, Kotaro Nishida. <u>Wide excision alone for elderly patients aged > 70 years old with soft tissue sarcomas.</u> <i>Medicine</i> 101(36): e30127, 2022	A	○
OI22002:	Kana Hasegawa, Shunya Ikeda, Moto Yaga, Kouki Watanabe, Rika Urakawa, Akie Iehara, Mai Iwai, Seishin Hashiguchi, Soyoko Morimoto, Fumihiro Fujiki, Hiroko Nakajima, Jun Nakata, Sumiyuki Nishida, Akihiro Tsuboi, Yoshihiro Oka, Satoshi Yoshihara, Masahiro Manabe, Hiroyoshi Ichihara, Atsuko Mugitani, Yasutaka Aoyama, Takafumi Nakao, Asao Hirose, Masayuki Hino, Shiho Ueda, Katsuto Takenaka, Takashi Masuko, Koichi Akashi, Takahiro Maruno, Susumu Uchiyama, Shinji Takamatsu, Naoki Wada, Eiichi Morii, Shushi Nagamori, Daisuke Motooka, Yoshikatsu Kanai, Yusuke Oji, Tomoyoshi Nakagawa, Noriyuki Kijima, Haruhiko Kishima, Atsuyo Ikeda, Takayuki Ogino, Yasushi Shintani, Tateki Kubo, Emiko Mihara, Kosuke Yusa, Haruo Sugiyama, Junichi Takagi, Eiji Miyoshi, Atsushi Kumanogoh, Naoki Hoson. <u>Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain.</u> <i>Science translational medicine</i> 14(632): eaax7706, 2022	A	○
OI22003:	Jen-Fan Hang, Jaslyn Jie Lin Lee, Min En Nga, Kayoko Higuchi, Yukiya Hirata, Howard H Wu, Derek B Allison, Jason D Gilbert, Oscar Lin, Mauro Saieg, Arthur Ferrari de Arruda, Yun-An Chen, Eric C Huang, Varsha Manucha. Multi-institutional validation of a modified scheme for subcategorizing salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP). <i>Cancer Cytopathol</i> 130(7): 511-522, 2022	A	○
OI22004	Kayoko Higuchi, Makoto Urano, Jun Akiba, Miwako Nogami, Yukiya Hirata, Yoko Zukeran, Koki Moriyoshi, Yuichiro Tada, Mana Fukushima, Mariko Obayashi, Shinnichi Sakamoto, Kazuya Kuraoka, Kana Kira, Akihiko Kawahara, Taku Kato, Maki Tanigawa, Masato Nakaguro, Hidetaka Yamamoto, Toshitaka Nagao. A multi-institutional study of salivary gland cytopathology: Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in Japan. <i>Cancer Cytopathol</i> 130(1): 30-40, 2022	A	○

症例報告

- CI22001: Hideki Sakiyama, Satoru Hamada, Tokiko Oshiro, Nobuyuki Hyakuna, Masaaki Kuda, Tomoro Hishiki, Hajime Aoyama, Naoto Kuroda, Kenji Yorita, Naoki Wada, Takako Yoshioka, Yuhki Koga, Koichi Nakanishi. Juxtaglomerular cell tumor with pulmonary metastases:A case report and review of the literature. *Pediatric blood & cancer* 2022 Dec 2: e30068, 2022. Online ahead of print. A ○
- CI22002: Sho Miyamoto, Hiromasa Hasegawa, Tomoko Tamaki, Akira Matayoshi, Takahiro Goto, Jumpei Shirakawa, Shimpei Goto, Toshiyuki Nakasone, Naoki Wada, Hiroyuki Nakamura. Peripheral dentinogenic ghost cell tumor in the mandibular anterior region. *JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY MEDICINE AND PATHOLOGY* 34(4): 436-439, 2022 A ○
- CI22003: Atsushi Iraha, Yasue Irei, Tatsuya Kinjo, Yuiko Oishi, Tetsuya Ohira, Tetsu Kinjo, Akira Hokama, Noritake Kosuge, Naoki Wada, Mitsuhsa Takatsuki, Jiro Fujita. Jejunal Arteriovenous Malformation Detected by Video Capsule Endoscopy. *Chonnam medical journal* 58(2): 75-76, 2022 A ○
- CD22001: 友利壮志, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 和田直樹, 菅原健一, 石内勝吾. 前額部皮下腫瘤を形成し炎症性疾患との鑑別に難渋した成人 T 細胞性白血病の 1 例. *琉球医学会誌* 41(1-4): 27-34, 2022 B ○
- CD22002: 平田幸也, 樋口佳代子, 長尾俊孝, 瑞慶覧陽子, 金城貴夫, 和田直樹. 耳下腺に発生した導管内癌の 1 例. *日本臨床細胞学会雑誌* 61(6): 431-437, 2022 B ○

国内学会発表

- PD22001: 我謝正平, 新垣若子, 古堅誠, 大槻真理子, 山里将慎, 西山直哉, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎, 熱海恵理子, 和田直樹: 肺病変を呈し、病理学的に肉芽腫形成を認めた血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の一例, 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会
- PD22002: 宮平博史, 新城沙彩, 日比谷健司, 新垣和也, 玉城智子, 金城貴夫, 加留部謙之輔, 和田直樹: Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) family の 2 例, 第 111 回日本病理学会総会
- PD22003: 玉城真太, 石川晴菜, 渡久地千夏, 西平紀介, 平田幸也, 津波克幸, 西平育子, 瑞慶覧陽子, 新垣和也, 玉城智子, 金城貴夫, 和田直樹: 組織型の推定が困難であった自然尿細胞診の 1 例, 第 42 回沖縄県臨床細胞学会総会・学術集会
- PD22004: 和田直樹: 特別講演「リンパ腫診断における遺伝子解析 & リンパ腫における臨床病理学的研究および治療抵抗性性格を有する細胞群の研究」, 第 42 回沖縄県臨床細胞学会総会・学術集会

- PD22005: 當山全哉, 當銘保則, 大城裕理, 津霸雄一, 水田康平, 和田直樹, 西田康太郎: 腫瘍罹患骨を 21.5cm 骨切り後に遊離自家液体窒素処理骨移植術を行った大腿骨遠位部骨肉腫の 1 例, 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会
- PD22006: 大槻真理子, 鍋谷大二郎, 長谷川知彦, 高江州壮, 知花凜, 兼久梢, 金城武士, 宮城一也, 和田直樹, 山本和子: 水疱性類天疱瘡の治療経過中に発症した続発性肺胞蛋白症の 1 例, 第 89 回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会
- PD22007: 比嘉朋代, 當山昌那, 和田直樹, 鈴木幹男: 中耳炎から発症し、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) と診断された一例と当科における関連疾患の検討, 第 4 回日本アレルギー学会九州・沖縄支部地方会

A. 研究課題の概要

消化器グループ

消化管グループ:

消化管領域の診療面は、年々増加している炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎, クロウン病)の中でも, 中等症以上を中心に新規患者だけでなく, 院外紹介患者も受け入れ, 総合的に診療を行っている。また, 厚生労働省の「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の臨床研究にも参加している。消化管(食道・胃・十二指腸・大腸)の腫瘍に対し, 拡大内視鏡検査や超音波内視鏡検査を駆使して早期診断に努め, 内視鏡治療の適応となる早期癌に対し, 積極的に内視鏡的治療を行っている。一方, 切除不能進行癌には標準的な抗癌剤治療や集学的治療, 緩和治療に務め, 必要に応じて外科と連携し, 患者とも十分話し合いをしながら最適な治療選択を行っている。また, 透析患者や抗血栓薬, NSAIDs 内服による小腸出血患者に対しては, 積極的に小腸カプセル内視鏡検査やバルーン小腸内視鏡検査を行っている。ほかにも家族性大腸腺腫症や Peutz-Jegher 症候群といった遺伝性消化管ポリポシス家系や家族性地中海熱関連腸炎(MEFV 遺伝子関連腸炎)の症例も遺伝カウンセリングを行いながら診療を行い, 症例集積に努めている。

研究においては, 糞線虫症の疫学調査, ピロリ菌の薬剤耐性, 離島におけるピロリ菌のゲノム解析(大分大学との共同研究), サイトメガロウイルス活性化と潰瘍性大腸炎の内視鏡学的重症度との関連性, 炎症性腸疾患患者における抗 TNF α 抗体製剤血中濃度と臨床病態解析に取り組んでいる。

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 型肝炎ウイルスにおけるゲノム解析と臨床経過を検討する分子疫学研究を継続しながら, さらに近年注目されている非アルコール性脂肪肝炎, 自己免疫性肝疾患などの疫学研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	外間 昭: 腸チフス, パラチフス. 今日の治療指針 2022 年版, 福井次矢, 高木誠, 小室一成 (編), 181-182, 医学書院, 東京, 2022.	(B)	
BD22002:	外間 昭: 大腸菌感染症. 内科学, 矢崎義雄, 小室一成 (編), I-335-I-336, 朝倉書店, 東京, 2022.	(B)	
原著			
OI22001:	Kishino T, Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kawagishi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Kaise M. Endoscopic direct clipping versus indirect clipping for colonic diverticular bleeding: A large multicenter cohort study. United European Gastroenterol J 10: 93-103, 2022. doi: 10.1002/ueg2.12197.	(A)	○
OI22002:	Shichijo S, Takeuchi Y, Shimodate Y, Yamashina T, Yamasaki T, Hayashi T, Hirasawa K, Fukunaga S, Yamaguchi S, Asai S, Kawamura T, Fukata N, Yamamoto M, Teramoto A, Kinjo Y, Matsuno K, Kinjo T, Sano Y, Iwatsubo T, Nagaike K, Matsumoto M, Hoki N, Kawamura I, Shimokawa T, Uedo N, Ishikawa H, Tanaka K, Kitano M. Performance of perioperative antibiotics against post-endoscopic submucosal dissection coagulation syndrome: a multicenter randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 95: 349-359, 2022. doi: 10.1016/j.gie.2021.08.025.	(A)	○
OI22003:	Gobinet-Suguro M, Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kawagishi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Uemura N, Itawa E, Sugimoto M, Fukuzawa M, Kawai T, Kaise M, Itoi T. Treatment strategies for reducing early and late recurrence of colonic diverticular bleeding based on stigmata of	(A)	○

- recent hemorrhage: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc* 95: 1210-1222. e12, 2022. doi: 10.1016/j.gie.2021.12.023.
- OD22001: 金城 徹, 萩原啓太, 兼元萌実, 池村明仁, 桑江 聡, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田中照久, 大平哲也, 伊良波淳, 外間 昭: 沖縄県の一施設におけるコロナ禍の内視鏡診療. *日本大腸検査学会雑誌* 38: 78-84, 2022. (B) ○
- 症例報告**
- CI22001: Hokama A, Yara S, Fujita J. Three Signs of Pneumoperitoneum on a Supine Radiograph. *Clin Gastroenterol Hepatol* 20: A17, 2022. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.009 (A) ○
- CI22002: Hokama A, Oishi Y, Koga E, Takehara S, Fujita J. Paradoxical Reaction to Antitubercular Treatment Causing Colonic Obstruction. *Chonnam Med J* 58: 52-53, 2022. doi: 10.4068/cmj.2022.58.1.52. (A) ○
- CI22003: Hokama A, Fujita J. Response to "Strongyloides stercoralis in Acute Severe Ulcerative Colitis—A Triggering Nuisance or an Opportunistic Bystander?". *Inflamm Bowel Dis* 28: e38, 2022. doi: 10.1093/ibd/iza b261 (A) ○
- CI22004: Hokama A. Megaduodenum in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 61: e194, 2022. doi: 10.1093/rheumatology/keab672. (A) ○
- CI22005: Koga E, Ashimine S, Iraha A, Hokama A. Rectal Dieulafoy Lesion. *Chonnam Med J* 58: 48-49, 2022. doi: 10.4068/cmj.2022.58.1.48. (A) ○
- CI22006: Iraha A, Irei Y, Kinjo T, Oishi Y, Ohira T, Kinjo T, Hokama A, Kosuge N, Wada N, Takatsuki M, Fujita J. jejunal Arteriovenous Malformation Detected by Video Capsule Endoscopy. *Chonnam Med J* 58: 75-76, 2022. doi: 10.4068/cmj.2022.58.2.75. (A) ○
- CI22007: Hokama A, Kanemoto M, Hagiwara K, Ikemura A, Koga E, Tameda S, Oishi Y, Tabata S, Miyazato K, Fujita J. Radiation Ileitis Leading to Enterovesical Fistula. *Chonnam Med J* 58: 77-78, 2022. doi: 10.4068/cmj.2022.58.2.77. (A) ○
- CI22008: Hokama A. Hide-bound Bowel Sign in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 49: 651, 2022. doi: 10.3899/jrheum.210964. (A) ○
- CI22009: Hokama A. String sign of Kantor in Crohn's disease. *QJM* 115: 474, 2022. doi: 10.1093/qjmed/hcac121. (A) ○
- CI22010: Hokama A. Spontaneous passage of an impacted gallstone at the ampulla of Vater: "Laying-an-egg" sign. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 87: 384-385, 2022. doi: 10.1016/j. (A) ○
- CI22011: Hokama A, Hashioka H, Miyagi K, Koga E, Oishi Y, Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Fujita J. Gastric Metastasis from Primary Lung Squamous (A) ○

- Cell Carcinoma Presenting a "Bull's-Eye" Appearance. Chonnam Med J 58: 127-128, 2022. doi: 10.4068/cmj.2022.58.3.127.
- CI22012: Iraha A, Kanemoto M, Hokama A. All that elongates is not a polyp. (A) ○
Clin Endosc 55: 824-825, 2022. doi: 10.5946/ce.2022.151.
- CD22013: 兼元萌実, 田端そうへい, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭: 抗菌薬肝動脈注射療法が奏効した過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* による難治性多発肝膿瘍の1例. 内科 130: 312-315, 2022. (C) ×
- CD22014: 古賀絵莉香, 伊良波淳, 新垣和也, 田端そうへい, 大石有衣子, 大平哲也, 新垣伸吾, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 関節リウマチに対しアバタセプト投与中に潰瘍性大腸炎類似の大腸炎を認めた1例. Gastroenterological Endoscopy 64: 1469-1474, 2022. (B) ○
- CD22015: 東江大樹, 新里雅人, 岸本信三, 金城徹, 外間 昭, 岩泉守哉, 山田英孝, 梶村春彦: 内視鏡所見上4年間進行を認めなかった遺伝性びまん性胃癌の1例. Gastroenterological Endoscopy 64: 2371-2377, 2022. (B) ○

国内学会発表

- PD22001: 兼元萌実, 新垣伸吾, 髙原小百合, 古賀絵莉香, 田端そうへい, 宮里公也, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭: 脳死肝移植後に急速に NASH が進行した1例. 第119回日本消化器病学会 九州支部例会, 2022.
- PD22002: 金城 徹, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳: 沖縄県の一施設におけるコロナ禍の内視鏡診療. 第60回日本小腸学会学術集会, 2022.
- PD22003: 盛島明丈, 黒島洋平, 潮平朝成, 志喜屋好令, 富田有香, 城間磨裕実, 瑞慶山隆太, 髙原小百合, 桑江 聡, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 溜田茂仁, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次: 経皮的肝腫瘍生検後に腹腔内出血を合併した肝血管肉腫の1例. 第120回日本消化器病学会 第114回日本消化器内視鏡学会, 2022.
- PD22004: 新垣伸吾, 黒島洋平, 潮平朝成, 志喜屋好令, 城間磨裕実, 富田有香, 盛島明丈, 瑞慶山隆太, 桑江 聡, 古賀絵莉香, 髙原小百合, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 溜田茂仁, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹, 前城達次: 当院におけるアテゾリズマブ/ベバシズマブ療法の検討. 第120回日本消化器病学会 第114回日本消化器内視鏡学会, 2022.
- PD22005: 潮平朝成, 伊良波淳, 志喜屋好令, 黒島洋平, 盛島明丈, 城間磨裕実, 富田有香, 瑞慶山隆太, 髙原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 宮里公也, 田端そうへい, 溜田茂仁, 星野訓一, 大平哲也, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生: ストマ周囲に発生した壊疽性膿皮症にインフリキシマブが奏効した trisomy 8 を伴う骨髄異形成症候群の一例. 第120回日本消化器病学会 第114回日本消化器内視鏡学会, 2022.
- PD22006: 古賀絵莉香, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹: 琉球大学病院における潰瘍性大腸炎関連大腸癌の検討. 第29回日本大腸検査学会九州支部会, 2022.

PD22007: 島袋敏江, 大城チエミ, 比嘉紀晃, 金城真由美, 金城 徹: COVID・19 患者
に対応した消化器内視鏡検査の感染対策. 第 29 回日本大腸検査学会九州支
部会, 2022.

PD22008: 黒島洋平, 瑞慶山隆太, 溜田茂仁, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 盛島明丈, 大
石有衣子, 宮里公也, 星野訓一, 大平哲也, 金城 徹, 潮平朝成, 志喜屋好
令, 桑江 聡, 伊良波淳, 新垣伸吾, 前城達次: 飴玉の過剰摂取により生じ
た腸管囊腫様気腫症の 1 例. 第 29 回日本大腸検査学会九州支部会, 2022.

その他の刊行物

- MD22001: 外間 昭: 原発性硬化性胆管炎患者の大腸上皮における癌関連幹細胞遺伝子 (C) ×
OLFM4 の過剰発現 (監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 13: 18-
19, 2022.
- MD22002: 外間 昭: Dysplasia のサーベイランスを受ける炎症性腸疾患患者における (C) ×
大腸内視鏡検査中のランダム生検の役割 (監訳). Inflammatory Bowel
Diseases 日本語版 13: 2-3, 2022.

リハビリテーション部

[\(整形外科学講座の頁へ\)](#)

[\(循環器・腎臓・神経内科学講座の頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

1. 科学的根拠に基づいたがん診療の質指標 (Quality Indicator; QI)を用いて、がん診療の質指標の評価結果を測定し、フィードバックすることで、診療の質の向上を図れるかに関する研究(令和元～3年度文科科研基盤研究「診療の質指標の評価結果のフィードバックで、大腸がん診療の質の格差を解消できるか?」; 増田班) (増田昌人, 伊佐奈々)

主任研究者として、研究を主宰した。1年特別延長して研究を継続した。(この文章は要確認)

北米ではがん医療の質の評価を行うことが一般的であるが、我が国ではがん診療連携拠点病院においてさえも、がん医療の質がどの程度の水準なのかどうかはほとんど分かっていない。また、がん医療の均てん化、質の向上に何が必要なのかも明らかになっていない。本研究によって、大腸がん診療について、これらの医療機関のがん医療の質に差があるのかを検証している。また、標準診療がどの程度行われているのかについて明らかにしている。さらに、個々の臨床医および医療機関への QI の実施率の測定結果に基づくフィードバックが、がん医療の均てん化、質の向上につながり、がん患者の生存率の向上に寄与するかどうかを明らかにしている。

2. 日本版 ChReL の運用及びプロトタイプを検証に関する研究(令和 2～4 年度文科科研基盤研究「医療施策の評価を目的とした保健医療情報のレコード・リンケージに関する研究」; 井岡班) (増田昌人, 伊佐奈々)

分担研究者として、研究に参画している。

分担研究者として、医療施策の成果(アウトカム)を評価するために、様々な機関で保有されているデータ間の連結(=レコード・リンケージ)を、個人情報の取り扱いを最小限にして行う新技術を開発する。オーストラリアでは、施策の評価を正確に捉えることを目的に、

各機関が保有する保健医療関連情報のレコード・リンケージのみを行う組織(Centre for Health Record Linkage (ChReL))が組織されているが、このような事例を踏まえて、各保険者が有するレセプト情報と特定健診等情報を、1カ所に集めることなく連結する方法を提案する。さらに、この技術を用いて、連結された情報に住民基本台帳ネットワークシステム(住基ネット)が保有する生死情報を連結させ、医療施策を生存率や死亡リスク等を用いて評価する。

3. 沖縄県におけるがん対策の進捗評価と国との連携方法の検討(令和 2～4 年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「次期がん対策推進基本計画に向けた新たな指標及び評価方法の開発のための研究」班; 指標東班) (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。

特に沖縄県がん診療連携協議会における第3次沖縄県がん対策推進計画の中間評価の経験をもとに、国のがん対策推進基本計画の指標の開発とその評価を行っている。

4. 我が国のがん対策におけるがん教育の進捗評価方法の検討(令和 2～4 年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「次期がん対策推進基本計画に向けた新たな指標及び評価方法の開発のための研究」班; 教育小班) (増田昌人)

前述の東班の中の『教育小班』として、我が国におけるがん教育の進捗評価の方法及び指標について検討を行っている。

特に沖縄県教育庁の沖縄県がん教育協議会会長として沖縄県での実践を基に指標等についての提案を行っている。また、沖縄県の3つの高等学校を対象に指標評価のためのパイロットスタディを行った。

5. がん診療拠点病院の指定要件に関する検討（令和2～4年度厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「がん診療連携拠点病院等の実態把握とがん医療提供体制における均てん化と集約化のバランスに関する研究」班；均てん化若尾班）（増田昌人）

厚生労働省「がん診療連携拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ」構成員として、研究に参画している。

特に沖縄県がん診療連携協議会等の活動をベースに、次期がん診療連携拠点病院等の指定要件に関する提言を積極的に行った。その結果、提案の多くが、指定要件に採用された。

6. がん登録の活用法に関する研究（令和2～4年度厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「全国がん登録の円滑な運用のための検証に関する研究」班；全国がん登録東班）（増田昌人）

分担研究者として、研究に参画している。

都道府県レベルでの全国がん登録の活用法に関する研究を行っている。

7. （令和2～4年度厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「施設をベースとしたがん登録情報の収集から活用・情報発信までの効果と効率の最大化モデル構築のための研究」班；塚田班）（増田昌人）

分担研究者として、研究に参画している。

都道府県レベル、医療機関レベルでの院内がん登録の活用法に関する研究を行っている。

8. 都道府県のがん情報の実態調査（令和4～6年度厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「がん診療連携拠点病院等における情報提供の適切な方法・項目の確立に資する研究」班；情報提供若尾班）（増田昌人）

分担研究者として、研究に参画している。

都道府県におけるがんの情報提供の実態調査を行い、その結果を参考に、がん診療連携拠点病院がどのよう

な情報提供を県民に対して行えばよいかを研究している。

9. 拠点病院の実態に即した評価指標の研究（令和4～6年度厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「がん診療連携拠点病院等におけるがん診療の実態把握に係る適切な評価指標の確立に資する研究」班；藤班）（増田昌人）

分担研究者として、研究に参画している。

拠点病院の実態に即した評価指標およびがん診療連携協議会の評価指標についての研究を中心となって進めている。

10. 地域におけるがん医療均てん化に向けた指標の研究（令和4～6年度国立がん研究センター研究開発費「がん医療均てん化に向けた情報基盤の発展と根拠に基づく体制整備に向けた研究」班；情報基盤東班）（増田昌人）

分担研究者として、研究に参画している。

地方における均てん化に必要な指標についての研究を行っている。

11. ピアサポート活動におけるがんサバイバーシップの研究（令和4～6年度国立がん研究センター研究開発費「がんサバイバーシップに関するサーベイランスを踏まえたがんサバイバーシップケアの開発・実装研究基盤構築研究」班；情報基盤東班）（増田昌人）

研究協力者および日本サイコオンコロジー学会担当理事として、研究に参画している。

沖縄県はがんピアサポート活動においては、わが国の先進地域である。その経験を踏まえて、ピアサポート活動の観点からがんサバイバーシップについての研究を行っている。

12. 地域統括相談支援センター事業（令和3年度沖縄県受託事業）（増田昌人）

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。

沖縄県で活動するがんピアサポーター（がんに罹患

した経験を持つ相談員) 養成のため、がんピアサポーター養成研究会等を実施し、人材育成を行っている。また、がん患者は、身体的・精神的な苦痛のみならず、社会的な苦痛や療養生活が長期にわたることに伴う苦痛、就労や治療に伴う外見（アピアランス）の変化等に対する悩みを抱えていることを踏まえ、がんピアサポーターによる相談業務を実施している。

13. がん患者等支援事業(令和3年度沖縄県受託事業) (増田昌人)

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。沖縄県民に対し、情報取得者の視点に立ったがん医療及びがん患者支援に関する情報を提供することを目的に、がん情報に関するセミナーの開催やがん情報提供資料の作成、印刷製本及び関係機関への発送などを行い、広報活動を行っている。

本事業の実施により、がん患者及びその家族の療養生活の質の維持向上並びに身体的、精神的及び経済的

な負担の軽減が期待されている。

14. 日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会における共同研究(増田昌人)

(1) 晩期合併症と QOL WG としての共同研究

WG 委員として、研究に参画している。

TRUMP data を用いた登録研究として、膨大な死因情報の整理を行い、移植後晩期死亡に関する研究を開始した。さらに、移植後長期生存患者における QOL の横断的研究を成人・小児それぞれ開始した。

(2) ドナーの安全性(骨髄・末梢血)WG としての共同研究

WG 委員として、研究に参画している。

日本造血細胞移植学会ドナー登録センターで集積した血縁ドナー年次アンケート結果の一部であるドナーの意見(ドナーの声)を解析した。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD22001:	伊佐奈々： BI ツールを用いた院内がん登録のベンチマーク分析に関する取り組み. 日本がん登録協議会第 31 回学術集会. 83, 2022.		
その他の刊行物			
MD22001:	琉球大学病院がんセンター:院内がん登録データからみる沖縄県のがん診療の現状～. 1-292, 2022.		
MD22002:	琉球大学病院がんセンター: 地域の療養情報 おきなわがんサポートハンドブック. 1-95, 2022.		
MD22003:	友利晃子 :福祉の窓 がん治療費、生活費が心配. 琉球新報. 22, 2022.		

A. 研究課題の概要

1. 抗体医薬投与時の副作用発症に関する研究(中村克徳, 潮平英郎, 大田久美子, 橋田律, 山田智史, 安藤泰樹)

近年, 分子標的薬の使用が増加しており, なかでも抗体医薬はその中心的役割を担っている。このため, 抗体医薬投与直後に発現する副作用の予測は非常に重要になってきている。現在, ヒトにおけるインフュージョンリアクションを正確に評価するインビトロ試験系は存在しない。本研究では, インフュージョンリアクション評価系の作成を目的としている。インフュージョンリアクション評価系の構築は, 抗体医薬等を最初にヒトへ投与する臨床試験前に行う前臨床試験に応用可能であることが期待される。モノクローナル抗体製剤などの分子標的薬投与後にインフュージョンリアクションを発症した患者の臨床検査データの検証を行い, 併用薬や遺伝子多型などのリスク因子を解析する。現在, インフュージョンリアクションを評価する場合には, ヒトであっても治療および予防に用いる薬物の有無, 投与量, 人種差および環境因子による影響が無視できないことが予想される。本研究で, インフュージョンリアクションリスク因子をカルテ情報から調査し, 経口ステロイドの投与の有無が関係することを明らかにした。今後遺伝子解析等を進めることにより, 抗体医薬を最初にヒトへ投与する前臨床試験に応用可能であることが期待される。安藤泰樹が理化学研究所で, 抗体医薬の安定性に関わる遺伝子の解析を実施した結果 FcRn 遺伝子多型による影響が示唆された。現在さらに詳細について研究中である。

2. シスプラチンによる腎機能障害予防のための硫酸マグネシウム投与量及び投与濃度の検討(石井岳夫, 鈴木毅, 難波有智, 井口菜摘, 潮平英郎, 中村克徳)

シスプラチン(CDDP) 投与患者への Mg 投与量及び, 投与濃度が腎機能障害へ及ぼす影響を検討した。機能障害は CDDP 初回投与日直前の Cre 値と投与終了後

21 日以内で最高であった Cre 値の上昇値を比較し評価した。重篤度は CTCAE ver. 4.0 に基づいて分類した。調査は電子カルテを閲覧し後方視的に行った。CDDP 高用量の場合には, Mg 投与をすることで腎保護に有用であることが考えられ, 副作用の軽減が期待できる。Mg 投与は腎保護に有用であることが示唆され, CDDP 高用量の場合は投与量及び投与濃度も考慮する必要があると考えられた。また, 抗がん剤調製者の暴露防止についても研究している。

3. 薬物代謝酵素によって mechanism-based inhibition (MBI) を起こす医薬品投与による副作用評価系の構築(砂川智子, 潮平英郎, 中村克徳)

抗がん剤投与前に, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることで薬物相互作用のリスクを軽減することを目的とする。CYP3A4 野生型(WT), *2, *7, *16, *18 各 variants の酵素活性に対する阻害薬の MBI 阻害特性をミダゾラムの 1'-水酸化活性を指標に比較した。得られた酵素活性から不活性化速度定数 k_{obs} を算出し, MBI パラメータとして最大不活性化速度 $k_{inact, max}$ 及びその 1/2 の不活性化をもたらす阻害剤濃度 KI を算出した。抗がん剤は CYP3A4 に代謝・解毒されるものが多いことから, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることにより薬物相互作用のリスクを軽減できる。また, CYP2C19 遺伝的 variants についても検討を開始している。

4. 糖尿病治療薬のアドヒアランスに与える諸因子の研究(砂川智子, 外間登, 潮平英郎, 中村克徳)

糖尿病治療薬アドヒアランスの向上を目指した患者指導や多職種による医療従事者の連携推進する活動を行っている。

5. 抗生物質の TDM による適正使用の研究(潮平英郎, 山田智史, 上原仁, 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、抗生物質の薬物治療モニタリング (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, 有本論司, 小島みどり, 古波蔵直子, 山田智史, 上原仁, 中村克徳)

いわゆる健康食品と医薬品の相互作用に関する研究や、医薬品の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。新規医薬品の適正使用について、カルテ調査から CYP3A を介した薬物相互作用の有無を検討している。また、後発医薬品(ジェネリック医薬品)については、先発医薬品と治療学的に同等であるとされており、先発医薬品に比べて薬価が安くなっている。しかし、先発医薬品と比較して効果が低下しているとの患者からの訴えを聞くことも多い。先発品から後発品への切り替えの際に問題になることが多い後発医薬品を調査し、その原因を明確にするとともに対応策を確立する研究を行っている。先発品から後発品への切り替えの際にどの程度病院の利益・患者利益につながるかを公平な立場で研究している。

7. 島嶼・地域医療に関する研究(潮平英郎, 山田智史, 潮平英郎, 中村克徳)

島嶼・地域医療におけるお薬手帳の有効利用に関する研究や、島嶼・地域医療での医薬品適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。名古屋市立大学(医・薬・看護学部)および高崎健康福祉大学薬学部と協力して北部地区薬剤師会と地域医療の見学・体験実習を実施している。

8 アンチドーピングに関する研究(潮平英郎, タヤグ・ホセ・カルロス, 山本亮平, 中村克徳)

漢方薬やのど飴などに含まれる禁止薬物ヒゲナミンの検出方法確立に関する研究や、アンチドーピングの普及に関する活動・研究を行っている。さらにエフェドリンとの同時分析法も開発中である。

9. 精神疾患合併妊婦における向精神薬の処方実態調査(伊差川サヤカ, 大田久美子, 中村克徳)

精神神経疾患は、妊娠・出産が可能な年齢において発症率が高い。精神科疾患合併妊娠は増加傾向にあり、薬物療法の進歩や認知行動療法の発展により、患者の

地域社会への復帰も早くなっている。向精神薬の中には副作用モニタリングのために血中濃度測定を必要とするものや、相互作用に注意が必要なものが含まれている。また、妊娠中は、薬物の体内動態が可逆的に変化し、向精神薬の血中濃度が変化することから、妊娠期・産褥期に投与量の見直しが必要となることが報告されている。実臨床での妊婦への向精神薬使用の実態を把握し、適正なタイミングでの血中濃度確認を提案していくことが、安全な薬物療法の支援につながると考えられるが、現時点で処方動向や血中濃度測定がどの程度行われているか調査した報告は少ない。本研究で妊娠期の向精神薬の処方動向と適切な血中濃度測定が行われているかを明らかにする。

10. 5-fluorouracilによる薬物代謝酵素阻害作用を介した薬物相互作用研究(潮平英郎, タヤグ・ホセ・カルロス, 國場訓, 石井岳夫, 中村克徳)

フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬である 5-fluorouracil (5-FU) は胃、肝、結腸、直腸を始めとする幅広い癌腫の治療薬として用いられている。これまでに、5-FU は薬物代謝酵素の直接阻害作用を有しないという報告があるにも関わらず、cytochrome P450 (CYP) 2C9 および CYP3A4 基質であるワルファリンとの相互作用が数例レベルの報告で多数なされているが、相互作用機序は未だ未解明である。本研究では、ワルファリンを含め複数の CYP2C9 基質を対象とし、統計学的比較検討が可能な集団を対象に PK/PD パラメータを用いた薬物代謝酵素を介した相互作用を検討している。

11. 抗菌薬併用による抗凝固薬作用増強の薬物相互作用に関する研究(潮平英郎, 神矢佑輔, 金城秀明, 池村憲明, 上原渉, ホセ・カルロス・タヤグ, 中村克徳,)

ワルファリンは日本国内において 60 年以上の使用歴を持つ抗凝固薬であり、広範な適応疾患を有し、現在も汎用されている。ワルファリンは還元型ビタミン K に拮抗して肝臓での血液凝固因子(第 II, VII, IX, X 因子)の生合成を阻害することで抗凝固活性を示す。N-methyl-thiotetrazole (NMTT) 基を有するセファロsporin系抗菌薬はビタミン K エポキシド還元酵素

(Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1: VKORC1)阻害作用を有し、低トロンビン血症を引き起こすことが知られている。このワルファリン薬理作用と NMTT 基を有するセフェム系抗菌薬の抗凝固能の作用点は同一であることから、併用された場合には深刻な薬物相互作用 (Drug-drug interaction: DDI) が引き起こされることが懸念される。本研究では、ワルファリンおよびセフェム系抗菌薬併用群、各薬剤単独使用群の抗凝固作用マーカーの変動を比較検討し、両薬剤が併用された場合の DDI の影響を明らかにすることを目的としている。また、NMTT 基の有無によるセフェム系抗菌薬の抗凝固作用および薬物相互作用の強弱も比較検討している。

12. 沖縄県産植物由来の薬効成分の分析法確立と薬効解析 (潮平英郎、那須敏子、タヤグ・ホセ・カルロ

ス、神矢佑輔、中村克徳)

沖縄県では日本本土とは異なる独特の薬用植物の分布がみられ、古くより食品として使用されてきた。本研究では、沖縄県産イタドリ、ウコンなどの薬用植物に含まれる薬効成分レスベラトロール、エモジン、クルクミン等の HPLC 分析法の開発を進めている。これらの成分について、沖縄県の風土病として知られる成人 T 細胞白血病 (ATL) の病原体であるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 産生抑制効果を培養細胞系により評価中である。また、抗ウイルス薬原料として知られるシキミ酸の HPLC を用いた分析法も開発中であり、今後沖縄県産薬用植物への応用に進めて行く予定である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	石井岳夫: 胃がん, 臨床腫瘍薬学 第2版, 日本臨床腫瘍学会(編), 367-387, じほう, 東京, 2022.	(B)	
原著			
OI22001:	Hokama N, Hyakuna N, Hamada S, Shiohira H, Nakanishi K, Nakamura K. High-dose methotrexate therapy for a child with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia and congenital solitary kidney. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 69: e29567, 2022. DOI: 10.1002/pbc.29567.	(A)	○
OI22002:	Tayag JCS, Ishii T, Kokuba S, Hirata T, Shiohira H, Nakamura K. Changes in pharmacodynamic parameters during co-administration of 5-FU with warfarin: A retrospective case series. <i>Biol Pharm Bull</i> 45: 1101-1105, 2022. DOI: 10.1248/bpb.b22-00129.	(A)	○
OD22001:	座間味丈人, 潮平英郎, 小杉卓大, 新垣淑大, 玉城知香, 伊波寛史, 入月健, 與那原希, 小橋川健枝, 高良秀史, 新崎さや乃, 宜保潤, 浜元善仁, 平田やよい, 戸北浩志, 玉城哲子, 城間盛彦, 仲原大介, 川平浩子, 中村克徳: 沖縄県下における抗菌薬使用密度および使用日数サーベイランス 2015-2020年 ~沖縄県病院薬剤師会感染症分科会多施設共同研究~. 九州薬学会雑誌 76: 51-56, 2022.	(B)	○
総説			
RD22001:	砂川智子, 伊波義一, 藤田次郎: 沖縄でのインフルエンザとCOVID-19流行の特徴について. インフルエンザ/新型コロナウイルス感染症 診療ガイド 2022-23, 菅谷憲夫(編), 298-302, 日本医事新報社, 東京, 2022.	(C)	×
国際学会発表			
PI22001:	Shiohira H, Tayag JCS, Kokuba S, Ishii T, Hirata T, Nakamura K. Study to avoid adverse effects from anticoagulant drug interaction. The 21st Asian Conference on Clinical Pharmacy. Nagoya, Japan (online), 11th-13th February 2022. Poster.		
PI22002:	Tayag JCS, Eguchi M, Itoh K, Yamashiro Y, Yamamoto R, Shiohira H, Nakamura K. Comparing available drug information and banned substance content in Kampo medicines. The 21st Asian Conference on Clinical Pharmacy. Nagoya, Japan (online), 11th-13th February 2022. Poster.		
国内学会発表			
PD22001:	潮平英郎, 石井岳夫, 中村克徳: シンポジウム 3, コロナ禍における ICT/AST 薬剤師の活動 ~院内から地域活動まで~. 第12回九州山口薬学		

- 会 ファーマシューティカルケアシンポジウム, 鹿児島 (WEB 開催) . 2022 年 2 月 5~6 日.
- PD22002: 砂川智子: シンポジウム 3, 臨床と育児と研究を両立する. 第 10 回くすり
と糖尿病学会学術集会, WEB 開催, 2022 年 9 月 18 日.
- PD22003: 石井岳夫, 菅原康佑, Jose Carlos Sandoval Tayag, 潮平英郎, 諸見牧
子, 中村克徳: プロバイオティクスによる免疫チェックポイント阻害薬の
効果・副作用に対する影響の検討. 第 32 回日本医療薬学会年会, 高崎,
2022 年 9 月 23~25 日, ポスター発表.
- PD22004: 潮平英郎, 奥村悠, 金城武士, Jose Carlos Sandoval Tayag, 石井岳夫,
諸見牧子, 藤田次郎, 中村克徳: COVID-19 患者におけるフェビピラビル
誘発性肝機能障害のリスク因子. 第 32 回日本医療薬学会年会, 高崎,
2022 年 9 月 23~25 日, ポスター発表.
- PD22005: 上原仁, 仲村秀太, 健山正男, 諸見牧子, 大田久美子, 前田サオリ, 宮城
京子, 中村克徳: HIV 感染症薬物療法認定・専門薬剤師認定講習会, 血中
濃度測定事例の紹介. 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会, 浜松, 2022
年 11 月 18~20 日.
- PD22006: 潮平英郎, Jose Carlos Sandoval Tayag, 石井岳夫, 國場訓, 平田哲夫,
中村克徳: 5-fluorouracil と warfarin および降圧薬併用時の薬物相互
作用. 第 43 回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜, 2022 年 11 月 30 日~12
月 3 日, ポスター発表.

その他の刊行物

- | | | | |
|----------|---|-----|---|
| MD22001: | 潮平英郎: 上気道感染症:薬理と薬学管理上の注意点. お薬立ち BOOK 2022 解剖整理・病態生理から薬学管理へ. 薬局 2022 年 3 月増刊号 73: 1313-1317, 南山堂, 東京, 2022. | (C) | × |
| MD22002: | 潮平英郎: 急性気管支炎:薬理と薬学管理上の注意点. お薬立ち BOOK 2022 解剖整理・病態生理から薬学管理へ. 薬局 2022 年 3 月増刊号 73: 1320-1322, 南山堂, 東京, 2022. | (C) | × |
| MD22003: | 潮平英郎: 肺結核:薬理と薬学管理上の注意点. お薬立ち BOOK 2022 解剖整理・病態生理から薬学管理へ. 薬局 2022 年 3 月増刊号 73: 1328-1329, 南山堂, 東京, 2022. | (C) | × |
| MD22004: | 中村克徳, 潮平英郎, 石井岳夫, 大林恭子: 薬にまつわる疑問 6. 有害事象 日常診療において薬剤の有害事象をチェックするためにはどこに注意していくべきでしょうか?. JOHNS 38: 1017-1020, 東京医学社, 東京, 2022. | (C) | × |

血液浄化療法部

A. 研究課題の概要

①慢性腎臓病、高血圧症の高尿酸血症との関連

1) 蛋白尿、腎機能低下の有病率に対する血圧レベルと高尿酸血症の交互作用の検討：

沖縄健康づくり財団の人間ドックデータを用いて血圧レベルの上昇に関連した蛋白、腎機能低下の有病率増加に対する高尿酸血症の交互作用について検討し、現在、論文を投稿し revise 中。

2) URIC CKD スタディ：

慢性腎臓病ステージ3の患者に対する尿酸降下薬の腎障害進展抑制効果を明らかにする目的でフェブキソスタットとベンズブロマロンの群間並行無作為化前向き介入研究を実施しその結果を高血圧学会総会とアメリカ腎臓学会にて発表。論文投稿中。

3) FREED 研究サブ解析：

フェブキソスタットの心腎予後への影響を検討した全国多施設共同研究である FREED 研究のサブ解析を行った。国際誌に論文を投稿しアクセプトされた。

②腎細動脈症の臨床、病理学的検討

1) リモデリングと腎内レニン・アンジオテンシン系の関連：

腎細動脈リモデリングに尿中アンジオテンシノゲンに関連することを明らかにして国際誌に報告した。現在、尿中アンジオテンシノゲンに腎細動脈リモデリングが逆に関連していることを明らかにし国際高血圧学会で発表し、現在、論文を準備中。

2) 糸球体密度、糸球体腫大に関連する因子の検討：腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密度に関連する因子について検討している。

3) 加齢に伴う腎小動脈硬化病変に関する因子の検討：

加齢に伴う腎細動脈硝子化、リモデリング、小動脈内膜肥厚病変の合併率、程度に関する論文を投稿し国際誌にアクセプトされた。

4) 腎細動脈硝子化とリモデリングの interaction：腎生検標本を用いて腎細動脈硝子化とリモデリング

の interaction と糸球体腫大との関連について検討中である。

5) 腎小動脈硬化における動脈スティフネスの意義に関する検討：血圧と腎小動脈硬化との関連が動脈スティフネス亢進によって増強されるか検討中である。

6) 腎細動脈硝子化と non-HDL コレステロールとの関連：non-HDL コレステロールが腎細動脈硝子化に関連するか検討中である。

7) 腎小動脈症における高尿酸血症と喫煙の interaction：高尿酸血症と喫煙歴を有する患者ではそれぞれの単独合併例より腎細動脈症が高度である事を明らかにし現在、論文作成中である。

8) 身体活動量、運動習慣と腎微小循環との関連と腎予後への影響：

腎生検患者を対象に身体活動量、運動習慣と腎微小循環との関連と腎予後への影響について病理学的な横断研究と eGFR への影響を検討する縦断的研究を実施中である。本研究は厚生労働科学研究費補助金 基盤研究 C の研究資金を用いている。

③南城市における CKD 重症化予防事業のモデル化

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業が南部医師会の協力の下行っている。本事業導入後、新規透析導入患者数が半減し、透析医療費の大幅な削減につながっている。R4 年度から厚労省腎疾患政策研究事業のメンバーとして同事業の取り組みに関して全国的に紹介し、地域自治体レベルにおける CKD 重症化予防事業のモデル化を目指している。

5)

④SGLT2 阻害薬の腎保護効果に関する研究

ルセオグリフロジンの第Ⅲ相試験の統合解析を行い SGLT2 阻害薬の降圧や腎保護がどのような患者でより期待されるのか現在、解析を進めている。

⑤維持血液透析患者における倦怠感と筋症状の関連
維持血液透析患者の倦怠感と筋症状や細胞外水分/細胞内水分比との関連について検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	座間味 亮, 深川 雅史, 安田 隆: 水・電解質・酸塩基平衡 クイックリ ファレンス. メディカル・サイエンス・インターナショナル: 14 章~19 章 173-260, 2022.	(B)	
BD22005:	古波蔵 健太郎: 腎疾患 高尿酸血症に伴う腎障害. 今日の治療方針 私 はこう治療している. 医学書院: 609-610, 2022.	(B)	
原著			
OI22001:	Oshiro N, Kohagura K, Kanamitsu T, Zamami R, Miyagi T, Nakamura K, Ohya Y: Age-related Changes in Renal Arterio-Arteriolo-sclerosis in Kidney Disease: Renal Biopsy-based Study. Kidney Int Rep, 2022 ;7(9):2101-2104, DOI 10.1016/j.ekir.202205036.	(A)	○
OI22002:	Kanemitsu T, Kohagura K, Zamami R, Nakamura T, Oshiro N, Miyagi T, Nakamura K, Ohya Y: Association of unrinary angiotensinogen with renal arteriolar remodeling in chronic kidney disease. J Hypertens 1;40(4): 650-657, 2022 Apr. DOI 10.1097/HJH.0000000000003031.	(A)	○
OI22003:	Yamanouchi M, Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Yamamura Y, Oshima M, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Oba Y, Mastuoka S, Ikuma D, Mizuno H, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Yuzawa Y, Kitamura H, Suzuki Y, sato H, Uesugi N, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Samejima K, Kohagura K, Shibagaki Y, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Wada T: Serum hemoglobin concentration and risk of renal function decline early stages of diabetic kidney disease: a nationwide, biopsy-based cohort study. Nephrol Dial Transplant 25;37(3): 489- 497, 2022 Feb. DOI 10.1093/ndt/gfab185.	(A)	○
症例報告			
CI22001:	Katsuren E, Kohagura K, Kinjyo T, Zamami R, Nakamura T, Oshiro N, Sunagawa Y, Omine K, Kudo Y, Shinzato Y, Osaki T, Souri M, Ichinose A, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y: Acquired factor V inhibitor with erythema and eosinophilia in a patient with end-stage renal disease. CEN Case Rep: Online ahead of print, 1-7, 2022 Aug 9. DOI 10.1007/s13730-022-00725-y.	(A)	○
総説			
RI22001:	Kohagura K: The public impact of hypertension and diabetes: a powerful tag for the development of chronic kidney disease.	(A)	○

Hypertens Res: Online ahead of print, 2022 Dec 6. DOI 10.1038/s41440-022-01114-9.

- RD22001: 井関 邦敏, 比嘉 啓, 古波蔵 健太郎: 沖縄県における透析療法 50 年史 (1971~2020 年) -沖縄透析研究 50 (Okinawa Dialysis Study: OKIDS50) . 透析会誌 55 (11) :627-633, 2022. (B) ○
- RD22002: 座間味 亮, 古波蔵 健太郎: 【ライフステージと CKD】高血圧と CKD 腎硬化症における残存ネフロンの過剰濾過. 腎臓内科 16 号 5 号 : 562-569, 2022. (B) ×
- RD22003: 座間味 亮: 【腎を救うのはあなた! 急性腎障害の診かた AKI の初期評価から腎代替療法、コンサルトまで長期フォローにつなげる採血検査所見. レジデントノート 24 巻 12 号 : 2049-2054, 2022. (B) ×
- RD22004: 大城 菜々子, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病では若年期から腎小細胞脈硬化がみられる. 血管 45 巻 1 号 : 48, 2022. (B) ×

国際学会発表

- PI22001: Zamami R, Kohagura K: Factors Associated With Excessive Glomerular Hypertrophy in Patients With CKD. Renal Biopsy-Based Study: ASN Kidney Week 2022 Nov. Orland, USA
- PI22002: Kohagura K: Urate Lowering Drugs for CKD Patients With Asymptomatic Hyperuricemia and Hypertension. A Randomized Trial: ASN Kidney Week 2022 Nov. Orland, USA
- PI22003: Zamami R, Kohagura K, Ohya Y: The Association between glomerular diameter and secondary focal segmental glomerulosclerosis in chronic kidney disease. The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension: 271, 2022 Oct. Kyoto, Japan
- PI22004: Oshiro N, Kohagura K, Kanamitsu T, Zamami R, Ohya Y: Renal artery remodeling and renal renin angiotensin system in chronic kidney disease. The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension: 271, 2022 Oct. Kyoto, Japan

国内学会発表

- PD22001: 古波蔵 大, 平良 浩菜, 座間味 亮, 金城 興次郎, 井関 邦敏, 古波蔵 健太郎: 当院血液透析患者における疲労感と細胞外水分/細胞内水比との関連. 第 67 日本透析医学会総会 55 巻: 615, 2022.
- PD22002: 大城 菜々子, 古波蔵 健太郎, 大嶺 久美子, 平良 浩菜, 座間味 亮, 金城 孝典, 山里 正演, 大屋 祐輔: Remdesivir 早期投与が奏功した COVID-19 クラスターの透析患者 7 症例. 第 67 日本透析医学会総会 55 巻: 527, 2022.
- PD22003: 井関 邦敏, 古波蔵 健太郎, 比嘉 啓: 沖縄県の慢性透析患者における人生貧血治療薬の効果検証調査 断面調査. 第 67 回日本透析医学会総会 55 巻: 521, 2022.

- PD22004: 大城 菜々子, 蓮池 由起子, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔, 井関 邦敏: 維持透析患者におけるSLE患者の生命予後と性差. 第67回日本透析医学会総会 55巻: 381, 2022.
- PD22005: 普久原 智里, 古波蔵 健太郎, 井関 邦敏: 沖縄県における末期腎不全発生の性差の動向とその背景因子. 第67回日本透析医学会総会 55巻: 380, 2022.
- PD22006: 大城 菜々子, 座間味 亮, 古波蔵 健太郎, 宮城 剛志, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病における腎細動脈硝子化とリモデリングの加齢性変化の違い. 第65回日本腎臓学会総会 64巻3号: 316, 2022.
- PD22007: 平良 浩菜, 座間味 亮, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 高尿酸血症合併慢性腎臓病患者における血圧と糸球体径/糸球体密度比の関連. 第65回日本腎臓学会 64巻3号: 301, 2022.
- PD22008: 嘉数 良美, 眞栄城 美穂, 金城 さくら, 赤坂 李奈, 山城 鈴香, 森田 ゆかり, 古波蔵 健太郎: 南城市慢性腎臓病重症化予防事業の臨床的、経済的インパクト. 第65回日本腎臓学会 64巻3号: 233, 2022.
- PD22009: 座間味 亮, 大城 菜々子, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 進行性腎障害におけるcommon pathwayと治療介入 Common pathwayとしての糸球体高血圧・肥大における輸入細動脈症の重要性. 第65回日本腎臓学会 64巻3号: 215, 2022.
- PD22010: 新里 勇樹, 大濱 千夏, 工藤 祐樹, 勝連 英亮, 中村 卓人, 座間味 亮, 山里 正演, 石田 明夫, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 肝性脳症に対し部分的脾動脈塞栓で症状改善しえた透析患者の一例. 第54回九州人工透析研究会総会 34, 2022.
- PD22011: 古波蔵 健太郎: 「塩～高血圧～心腎関連について」腎細動脈症からみた心腎関連の病態. 第52回 日本腎臓学会西部学術大会 26, 2022.
- PD22012: 工藤 祐樹, 阿波連 大悟, 勝連 英亮, 大城 菜々子, 金城 孝典, 山里 正演, 古波蔵 健太郎, 石田 明夫, 大屋 祐輔: 糸球体疾患/ネフローゼ膜性腎症と抗糸球体基底膜抗体腎炎の合併症. 第52回 日本腎臓学会西部学術大会 74, 2022.
- PD22013: 池村 正輝, 大濱 千夏, 工藤 祐樹, 新里 勇樹, 金城 孝典, 山里 正演, 古波蔵 健太郎, 石田 明夫, 大屋 祐輔: COVID-19① COVID-19ワクチン接種後に肉眼的血尿が見られ腎生検の結果IgA腎症と診断された一例. 第52回 日本腎臓学会西部学術大会 93, 2022.

A. 研究課題の概要

1. 医師主導治験

- ・炎症反応の亢進した2型糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象としたコルヒチン(DRC3633)の白血球機能への効果を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験：植田真一郎・比嘉真由美・池原由美

当学が主幹となる初めての多施設共同医師主導治験である。本研究では、プロジェクトマネジメント・データマネジメント・モニタリング・試験事務局を担当している。前年度で登録を終了し、現在解析中。コルヒチンの心血管イベント抑制薬としての適応拡大のため、本試験の結果を見て第3相試験を行う予定である。

- ・重症化因子を有する軽症および中等症 I の新型コロナウイルス感染症患者を対象としたコルヒチン(DRC3633)の炎症反応抑制作用を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(第2相試験)：植田真一郎・池原由美

本学が主幹となる多施設共同医師主導治験である。計画立案・プロジェクトマネジメント・モニタリング・試験事務局等を担当した。2022年1月に試験を終了し、現在後継試験を実施中である。

- ・包括的高度慢性下肢虚血(CLTI)患者を対象としたADR-001の安全性および有効性を検討する第I相

試験：植田真一郎・池原由美

当学が実施する初めての再生医療等製品の医師主導治験治験である。本研究では計画立案・プロジェクトマネジメント・データマネジメントを担当し、試験の立ち上げから規制当局との治験計画の合意を行い、令和4年4月より試験を開始している。

2. 特定臨床研究

- ・病院外療養の軽症から中等症のCOVID-19患者を対象とした、コルヒチンの重症化抑制作用評価を目的とする第3相二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験：植田真一郎・池原由美(計画立案・プロジェクトマネジメント・試験事務局)

当学において実施する初の医療機関への来院に依存しない、DCT試験である。2023年1月より登録を開始している。

- ・びまん性またはタンデム病変の中等度狭窄を有する冠動脈疾患患者におけるiFR及びFFRプルバックガイダンス血行再建術の残存虚血心筋量を比較評価する前向き多施設共同患者及び評価者盲検ランダム化比較試験：植田真一郎・池原由美(計画立案・プロジェクトマネジメント・試験事務局)
- 当センターで初めて支援する医療機器を使用したの全国規模の試験であり、現在も登録実施中。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI22001:	庄司哲雄, 秋澤忠男, <u>池原由美</u> , 猪阪喜隆, 稲熊大城, 稲葉雅章, <u>植田真一郎</u> 他, CKD-MBD: 日本からのエビデンス発信. MC メディカ出版 2022 年 7 月	B	
原著			
OI22001:	Tanaka A, Toyoda S, Kato T, Yoshida H, Hamasaki S, Watarai M, Ishizu T, <u>Ueda S</u> , Inoue T, Node K, for PRIZE investigators. Association between serum urate levels and carotid atherosclerosis: an insight from a post hoc analysis of the PRIZE randomized clinical trial. RMD open 2022;8:e002226.	A	○
OI22002:	Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Kawanaka M, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Yamamura S, Sawada K, Mae4shiro T, Tobita H, Yoshida Y, Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T, Yasuda S, Tomita W, Yoneda M, Kawada N, Tokushige A, Kameda Y, Takahashi H, <u>Ueda S</u> , Aishima S, Sumida Y. Clinical Outcomes in Biopsy-Proven Non-alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Multicenter Registry-Based Cohort Study. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2022 (in press)	A	○
OI22003:	Sakakibara F, <u>Ueda S</u> , Uchida K, Kinjo N, Arai H, Nezu M, Morimoto T. Association between dihydropyridine calcium channel blockers and ischemic strokes in patients with nonvalvular atrial fibrillation. <i>Hypertens Res</i> 2022 (in press).	A	○
OI22004:	Hibiya K, Iwata H, <u>Kinjo T</u> , Shinzato A, Tateyama M, <u>Ueda S</u> , Fujita J. Incidence of common infectious diseases in Japan during the COVID-19 pandemic. <i>PLoS One</i> 2022 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261332	A	○

A. 研究課題の概要

1. 診療記録記載善に向けた診療記録監査方法の確立

診療記録の監査の目的は、診療記録の整備により医療の安全性と質の向上を図ることである。当院では2015年4月より診療情報管理士による全入院患者の診療記録量的監査を行い、診療記録の記載改善を行ってきた。更に同年9月には診療録の記載内容の妥当性を検討するため、診療科間相互チェックによる診療録の質的監査を開始し、各診療科に結果をフィードバックしてきた。しかし、その後の診療録記載内容の改善効果に関しては十分に把握していないのが実情である。そこで、診療科間相互監査による診療記録改善効果に関して有効性の検証を行い診療記録監査方法の確立を目指す。

2. 画像等レポート見落とし防止を目的としたアラートシステムの構築と検証

放射線、病理レポートの見落としは、重要所見があった場合には重大なインシデントとなる。当院では現在、ToDoシステムを使用しアラートシステムを構築中である。更に、未読をリストアップする機能を実装し、当センターで確認漏れを防ぐ運用とし本システムの有効性の検証を行い安全なシステムの構築を目指す。

3. 診療録におけるデータ抽出の自動化およびデータクオリティーマイニングに関する方法の確立

日々診療業務によって生成された情報は電子カルテ、部門システム等に格納されたものもあれば、紙に書かれた文書をスキャンして管理されているものもある。それらの情報の一元管理が望ましいが、効率よく統合された一つのシステムに完結できること

は困難である。当院では、診療端末の自動操作によって異なる複数のシステムからデータを抽出し、データクオリティーマイニングを行い、記載漏れや記載ミスの対策に参考できる情報提供の方法を確立する。

4. クリニカルパスにおけるAIを用いたバリエーション解析

クリニカルパスは医療の標準化、質の改善において非常に重要なツールであり、運用上バリエーションの入力やその解析、および得られた知見をパスの改変へとフィードバックすることによって初めて最大限の効果をえられる。しかし、当院ではバリエーションの入力が行われているクリニカルパスは1%程度にとどまり、入力されたバリエーションデータのみでの解析ではクリニカルパスの真価を発揮出来ない。実臨床では、バイタルデータや処方、注射、処置等の入力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にDecision tree analysisが可能となる。本研究を通してバリエーションの入力が少なくとも、クリニカルパスを有効活用することが可能になると考えられる

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I22001:	Jose Carlos S Tayag, Takeo Ishii, Shun Kokuba, Tetsuo Hirata, Hideo Shiohira, Katsunori Nakamura. Changes in Pharmacodynamic Parameters during Co-administration of 5-FU with Warfarin: A Retrospective Case Series. <i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i> . 45(8): 1101-1105. 2022. doi: 10.1248/bpb.b22-00129.	(A)	○
0I22002:	Hitoshi Maemoto, Takuto Ogura, Takafumi Toita, Takuro Ariga, Seiji Hashimoto, Yuka Kawakami, Kazuki Ishikawa, Shota Takehara, Joichi Heianna, Wataru Kudaka, Yoichi Aoki, Akihiro Nishie. Small dose of oral gastrografin for computed tomography-based image-guided brachytherapy in patients with uterine cervical cancer. <i>Journal of Radiation Research</i> , Vol. 63(1): 107-114. 2022. doi: 10.1093/jrr/rrab102.	(A)	○
0I22003:	Hitoshi Ikushima, Akihiro Haga, Ken Ando, Shingo Kato, Yuko Kaneyasu, Takashi Uno, Noriyuki Okonogi, Kenji Yoshida, Takuro Ariga, Fumiaki Isohashi, Yoko Harima, Aya Kanemoto, Noriko Ii, Masaru Wakatsuki, Tatsuya Ohno. Prediction of out-of-field recurrence after chemoradiotherapy for cervical cancer using a combination model of clinical parameters and magnetic resonance imaging radiomics: a multi-institutional study of the Japanese Radiation Oncology Study Group. <i>Journal of Radiation Research</i> . Vol.163(1): 98-106. 2022. doi: 10.1093/jrr/rrab104.	(A)	○
0I22004:	Joichi Heianna, Wataru Makino, Hitoshi Hirakawa, Shinya Akena, Hayato Tomita, Takuro Ariga, Kazuki Ishikawa, Shota Takehara, Hitoshi Maemoto, Sadayuki Murayama. Therapeutic efficacy of selective intra-arterial chemoradiotherapy with docetaxel and nedaplatin for fixed bulky nodal disease in head and neck cancer of unknown primary. <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> Vol.279(6): 3105-3113, 2022. doi: 10.1007/s00405-021-07121-9.	(A)	○
0I22005:	Joichi Heianna, Wataru Makino, Hitoshi Hirakawa, Shinya Akena, Hayato Tomita, Takuro Ariga, Kazuki Ishikawa, Shota Takehara, Takeaki Kusada, Hitoshi Maemoto, Hiroyuki Maeda, Sadayuki Murayama. Therapeutic efficacy of selective intraarterial chemoradiotherapy with docetaxel and nedaplatin for human papilloma virus-negative	(A)	○

oropharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx* Vol. 49(3): 468-476, 2022.
doi: 10.1016/j.anl.2021.10.014.

- OI22006: Shinyu Kise, Yoshihisa Arakaki, Wataru Kudaka, Takuro Ariga, Nagisa Kinjo, Hiroshi Kohatu, Yoichi Aoki. Sarcopenia Is an Independent Prognostic Factor for Squamous Cell Carcinoma of the Cervix Treated With Concurrent Chemoradiotherapy. *Anticancer Research* Vol. 42(10): 4887-4893, 2022. doi: 10.21873/anticanres.15994. (A) ○

国内学会発表

- PD22001: 潮平朝成, 伊良波淳, 志喜屋好令, 黒島洋平, 盛島明丈, 城間磨裕実, 富田有香, 瑞慶山隆太, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 宮里公也, 田端そうへい, 溜田茂仁, 星野訓一, 大平哲也, 新垣伸吾, 金城徹, 前城達次, 平田哲生. ストマ周囲に発生した壊疽性膿皮症にインフリキシマブが奏効した trisomy 8 を伴う骨髄異形成症候群の一例. 第 120 回日本消化器病学会 第 114 回日本消化器内視鏡学会. 2022
- PD22002: 有賀 拓郎, 牧野 航, 宮城 彩乃. 放射線治療装置を新規に導入した施設における SWOT 解析を用いた集患の取り組み. 日本放射線腫瘍学会第 35 回学術大会. 2022
- PD22003: 戸板 孝文, 和田 健太郎, 小西 浩司, 酢谷 真也, 萬 篤憲, 梅澤 玲, 神宮 啓一, 前本 均, 有賀 拓郎, 伊井 憲子, 川村 智子, 野本 由人, 生島 仁史, 座波 麻耶子, 竹中 亮介, 山下 英臣.
中央遮蔽なし外部照射を用いた子宮頸癌根治的放射線治療: 日本人における feasibility. 日本放射線腫瘍学会第 35 回学術大会. 2022
- PD22004: II-III期乳がんに対する術後強度変調回転放射線治療 (VMAT) の初期経験. 大田 有可, 河島 光彦, 有賀 拓郎, 座波 久光, 阿部 典恵, 宇根底 幹子, 幸喜 絢子. 日本放射線腫瘍学会第 35 回学術大会. 2022

A. 研究課題の概要

1. 研修医の継続的な学習をサポートする e-learning 教育ツール開発

研修医が、継続的に知識や技術の向上に向けた学習に取り組めるように、さらにはコロナ禍で減少した学習機会を補填することも狙って、e-learning を開発した。研修医が、空いた時間に学習することで、継続的かつ、効率的な研修につながることを期待できる。

レクチャー動画：これまで担当診療科に依頼して、行っていたレクチャーの記録動画のライブラリーを作成し、研修医専用ページから、オンデマンドで視聴できるようにした。

各種手技動画：研修医が経験すべき手技に関して、ワーキンググループで担当診療科を設定し、各診療科と連携して、多方向からの視点で撮影された手技動画のコンテンツを作成した。動画は制限公開の youtube にアップロードし、研修医のみが視聴できる環境を整えた。研修医が実際の臨床手技の経験の前後に視聴することで、技能の向上・維持につながることを期待できる。

2. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019」喀痰総論の改訂に向けたエビデンスの構築

本研究では、①喀痰の性状と原因疾患、②血痰・咯血の原因、③急性気管支炎における喀痰の膿性化に対する抗菌薬投与の実態について、多施設共同研究にて

情報収集し、ガイドラインの改定に資するデータの構築を目的としている。本研究は、Study A「血痰と咯血の原因疾患調査 (retrospective study)」、Study B「急性気管支炎における喀痰の膿性化に対する抗菌薬投与の実態 (retrospective study)」、Study C「喀痰の色調と臨床背景調査 (prospective study)」の三課題で構成されている。研究内容は Study A、B、C に分類し同時並行で実施する。いずれも多施設共同研究であり、主たる研究機関は横浜市立大学で、当院は分担研究として参加している。

3. 日本人の軽症および中等症 COPD に対する

1日1回吸入型トリプル療法の有用性および安全性の研究(特定臨床研究) 原永修作

本研究は(1)軽症から中等症のCOPD患者の肺機能と健康関連QOLに対するトリプル療法の有用性および安全性を、LAMA/LABA療法と比較し検証する。と共に(2)軽症から中等症COPD患者に対するトリプル療法の有効者と非有効者を予測できる患者背景とバイオマーカーを特定することを目的としている。対象：40歳以上、で長時間作用性抗コリン薬(LAMA)または長時間作用性 β 2刺激薬(LABA)治療中、または未治療のCOPD患者(%1秒量>50%)研究形式：多施設共同前向き介入試験で、鹿児島大学が主たる研究機関で当院が共同研究として参加している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	原永修作、咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019. 今日の治療指針 2022、1950-1956 医学書院、東京 2022	(B)	
BD22002:	原永修作、オウム病. 今日の治療指針 2022、184-185 医学書院、東京、2022	(B)	
BD22003:	又吉 哲太郎 高血圧治療ガイドライン 2019. 最新臨床脳卒中学 (第2版) 上、日本臨牀社、東京 2022	(B)	
原著			
OI22001:	Nabeya D, Kinjo T, Ueno S, Setoguchi M, Nishiyama N, Kami W, Arakaki W, Haranaga S, Fujita J. 2022, Characteristics of patients with viral infections of the lower respiratory tract: A retrospective study. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2022 Sep 23;101(38):e30819. doi: 10.1097/MD.00000000000030819	(A)	○
OI22002:	Sakima A, Matayoshi T, Arima H, Strategies for improving the treatment and control of hypertension in Japan. <i>J Hum Hypertens</i> 2022 Jun doi: 10.1038/s41371-022-00708-7.	(A)	○
症例報告			
CD22001:	山城 朋子, 原永 修作, 知花 凜, 山入端 一貴, 兼久 梢, 喜友名 朋, 池宮 城 七重, 鍋谷 大二郎, 宮城 一也, 藤田 次郎, 2022 気管支鏡下ドレナージにより診断しえた <i>Mycobacterium fortuitum</i> による感染性肺嚢胞の1例、結核、97: 291-295	(B)	○
総説			
RD22001:	原永修作※、2022、人間ドックの胸部CTで淡いすりガラス陰影を指摘され、昨年より増大しています。どうすればよいでしょうか?、内科、130: 373-5	(B)	×

保健学科

基礎看護学講座 基礎看護学分野

A. 研究課題の概要

日本は諸外国に例をみない速さで高齢化が進行しており、団塊の世代が75歳以上となる平成37年(2025年)以降は、国民の医療・介護を必要とする人が現在より300万人以上増加し、入院患者数は2008年度の3倍以上、年間死亡患者数は1.5倍の約160万人と予想され、地域包括ケアシステムの構築が急務の課題となっている。さらに、慣れ親しんだ地で最期までその人らしく生きることを支えるには、対象の多様な医療・健康ニーズに適切に対応できる能力と、対象を全人的に理解し包括的にケアを展開できる能力を備える看護師の育成が求められている。

このような時代の要請に対応すべく、保健学科基礎看護学分野では、地域(家族)の受け入れ体制の構築、看護師不足の解消および看護教育のあり方など地域包括ケアシステムの構築に対する課題に対し、教育・研究を通し積極的に取り組んでいる。

看護師のワークライフバランスと精神健康との関連及び職場内信頼感による緩衝作用

看護師不足の解消については、沖縄県内の看護師2595名を対象に調査を行った結果、看護師の職場内信頼感(Work-place social capital)はワークファミリーコンフリクトに伴う精神健康の悪化を有意に緩衝することが明らかにし、職場内信頼感の向上に向けた取り組みを推進している。

看護師の死生観とターミナルケア態度や有益性との関連及び看護教育との関連

看護教育のあり方については、沖縄県内の看護師1470名を対象に死生観とターミナルケア態度の積極性について検討した結果、「死の恐怖」、「死の回避」お

よび「逃避型受容」がターミナルケア態度の積極性に対して負の影響を与えること、「死の回避」は学生時代と臨床での教育や研修により改善することを明らかにし、死生観の醸成に向けた系統的に学習できる教育プログラムの構築に向けた取り組みを継続して行なっている。また、看護現任教育として、琉球大学医学部附属病院看護部と協働して在宅療養支援における実践能力養成プログラムの構築を目指し、「急性期医療を担う病院看護師と在宅医療を担う訪問看護師の相互研修」等を行なっている。

地域住民の親扶養意識と経済状況との関連及びソーシャルキャピタル(地域愛着)による緩衝作用

地域(家族)の受け入れ体制については、沖縄県の20歳以上の地域住民2663名を対象とした調査の結果、経済状況の低さが親扶養意識の低さに影響を及ぼすこと、経済状況が低い状況においても地域愛着(ソーシャルキャピタル)の向上によって親扶養意識は高まることを明らかにし、地域の物理的な環境整備とともに地域住民のネットワーク形成につながるような施策を取り入れた地域づくりの重要性を示した。

地域住民の主観的健康とソーシャルキャピタルとの関連及び健康関連行動による媒介モデルの検証

地域社会における人々の信頼関係や結びつきを表すソーシャルキャピタルは、健康を支え、守るための社会環境整備目標の一つに挙げられている。当研究室における市街地および農村地の地域住民を対象とした研究結果より、ソーシャルキャピタルが健康関連行動に良好に作用し、その関連の大きさ(強さ)は性別や年代で異なることを明らかにし、国内外の学会等で報告し

ている。ソーシャルキャピタルを基盤とした地域全体の健康づくりを推進していくシステムの構築は、地域住民の心身の健康問題を改善する有効なアプローチとなることが示唆された。

琉球大学医学部附属病院看護部との看護研究ユニフィケーション

琉球大学医学部保健学科と琉球大学医学部附属病院看護部との「看護研究ユニフィケーション」は、平成24年度に「ユニフィケーション委員会」の設置を機に現在まで継続的に取り組まれている。基礎看護学分野では「継続看護に向けた心不全患者の看護サマリーのあり方について」「経口栄養開始訓練に伴い経鼻胃チューブへ変更による呼吸機能への影響の検証」「放射性ヨード内用療法を受ける患者に対するオリエンテーション用DVD導入による不安軽減効果の検証」「脳の障害部位および高次脳機能障害と転倒・転落の関連」「PET-CTにおける看護師の被ばく線量と看護行為との関連」など臨床看護の質の向上に取り組んでいる。

新人看護師の臨床実践能力向上に向けたプリセプターシップの教育効果に関する研究

本研究室では、新人看護師の臨床実践能力に関連するプリセプターシップの教育効果に関する研究に取り組んでいる。沖縄県内の新人看護師252名、プリセプター看護師254名を対象に調査を行った。

新人看護師の臨床実践能力に関連する要因の整理・測定ツールの開発

新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動は明らかにされておらず、それを測定する尺度もみられないため、新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動尺度を作成した。「プリセプターのロールモデル行動尺度」は、信頼性と妥当性が確認された。管理者が新人看護師の認識するプリセプターのロールモデル行動を客観視する尺度として、使用可能性が期待できる。

新人看護師の成長促進因子となる「ロールモデル」としてのプリセプターの存在

新人看護師の看護実践能力の習得には、ロールモデルだけでなく、個人の制御焦点を含めた検討が必要である。そこで、ロールモデルと制御焦点が新人看護師の看護実践能力に与える影響を明らかにするために調査を行った結果、制御焦点が新人看護師の看護実践能力に影響していることが明らかになった。新人看護師の看護実践能力習得を促進するためには、個人の特性を踏まえた教育的関わりが重要であることが示された。

プリセプターの看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果

プリセプター看護師を対象とした、看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果について検証した結果、管理的な組織風土と看護実践能力との有意な関連が認められ、その関連性には批判的思考態度が媒介していることが明らかとなった。管理的な組織風土により、プリセプターの批判的思考が育成され、看護実践能力が向上することが示唆された。また、看護師長や教育担当部門の管理者による、プリセプター準備教育指導や定期的なフィードバック、研修会の実施等、管理の行き届いた組織風土を構築することで、プリセプター看護師の批判的思考が育成され、看護実践能力向上につながることを示唆された。

看護学生におけるSPS (Sensory-Processing Sensitivity) が精神的健康に及ぼす影響

看護学生のSPSが精神的健康へ及ぼす影響について検討するため、沖縄県内の看護学生1,153名を対象に調査を行った結果、易興奮性高群および低感覚閾・易興奮性・美的感受性の全高群において、有意に心理的ストレスが高いことが明らかとなった。このことから、低感覚閾（繊細に感じやすい）よりも、易興奮性（情報処理過程）の個人差が心理的ストレスの決定に影響している可能性が示唆された。

看護学生における SPS 個人特性による精神的健康 に対するソーシャルサポートの影響

看護学生における SPS の下位概念ごとに心理的ストレスに及ぼすソーシャルサポートの影響について検討するため、沖縄県内の看護学生を対象に調査を行った。低感覚閾・易興奮性の得点が高い学生は、心理的ストレスが高いことが示されたが、ソーシャルサポートによる心理的ストレスに対する影響をみられなかった。今後は、どのようなサポートが適切であるか、詳細検討を行う必要がある。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ラン ク	査読 有無
原著			
OI22001:	Oiwake H, Nonaka D, Toyosato T. Factors Associated with Delayed Diagnosis among Patients with COVID-19 in Okinawa, Japan. International Journal of Environmental Research and Public Health 19(14): 8634, 2022. DOI: 10.3390/ijerph19148634	B	○
国際学会発表			
PI22001:	Nonaka D, Ahissou C, Okamoto H, Konneh T, Sasaki H, Hinako Oiwake, Toyosato T, Kaunda. Factors associated with regular check of body temperature for the promotion of COVID-19 voluntary isolation among general population in Tokyo, Japan. JAPACPH 53th conference 2022; Manila, Philippines, Marriott Hotel		
国内学会発表			
PD22001:	宮城さやか, 宮城智江, 豊里竹彦. 看護師が行う頭頸部放射線治療患者に対する皮膚ケアの改善に向けた教育介入. 第11回 日本放射線看護学会学術会議 2022年9月17日 Web開催		
PD22002:	外間 樹, 眞榮城千夏子, 豊里竹彦. 看護職のソーシャル・キャピタルが離職願望に及ぼす影響. 令和3年度 第6回 沖縄看護卒業研究発表会 2022年2月15日 Web開催		
PD22003:	根間 みなみ, 眞榮城千夏子, 豊里竹彦. 看護師のターミナルケアにおける意思決定支援と振り返りの関連について. 令和3年度 第6回 沖縄看護卒業研究発表会 2022年2月15日 Web開催		

A. 研究課題の概要

1. 学校保健学

- 1) 青少年の健康と社会的決定要因に関する社会疫学研究
- 2) 児童生徒の心理社会的学校環境と健康に関する疫学研究
- 3) 児童生徒の身体活動・体力と学力向上に関する横断・縦断研究
- 4) 学校健康教育とライフスキルに関する研究
- 5) 児童思春期の身体活動量質問項目に関する validation study (神戸大学, 東京家政学院大学, 女子栄養大学との共同研究)

2. 社会疫学・行動疫学

- 1) 地域住民の健康に関する社会的決定要因に関する社会疫学研究
- 2) 地域住民の身体活動と近隣環境に関する疫学研究
- 3) 沖縄県の青少年のヘルスリスク行動および関連要

因の時間的变化について

- 4) 児童思春期のヘルスリスク行動のクラスタリングについて
- 5) 児童思春期のヘルスリスク行動と社会経済的格差について
- 6) 児童思春期における喫煙・飲酒・薬物乱用防止に関する介入研究
- 7) 児童思春期における心の健康に関する介入研究
- 8) 青少年のリスク性行動予防に関する行動疫学研究
- 9) 青少年の身体活動および座位行動の測定と環境要因に関する研究
- 10) 加速度計を用いた青少年の身体活動量測定とその決定要因について
- 11) 幼児・児童思春期の WH024 時間生活行動ガイドラインに関わる国際研究 (神戸大学, 東京家政学院大学, 女子栄養大学, 豪州 University of Wollongong との共同研究)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評 査 価 読 ラ 有 ン 無 ク
原著		
OI22001:	Aniya F, Sakima A, Takakura M, Shirai K, Simabukuro M, Todoriki H, Okumura K, Takemura K, Kinjyo N, Ohya Y. Effect of nutrition education on the vegetable intake of residents in Okinawa. Circulation Report 4: 131-144, 2022. doi.org/10.1253/circrep.CR-21-0152	A ○
OI22002:	Kyan A, Takakura M. Socioeconomic inequalities in physical activity among Japanese adults during the COVID-19 pandemic. Public Health 207: 7-13, 2022. doi.org/10.1016/j.puhe.2022.03.006	A ○
OI22003:	Kyan A, Takakura M, Kamiya Y, Kinjo N, Nakasone T. Socioeconomic inequalities in toothbrushing behaviors in Japanese children: A children's lifestyle survey in a representative population of A city, Okinawa prefecture, Japan. European Archives of Paediatric Dentistry 23: 969-977, 2022. doi.org/10.1007/s40368-022-00751-5	A ○
OI22004:	Kyan A, Takakura M, Miyagi M. Association between 24-h movement behavior and self-rated health: a representative sample of adolescent in Okinawa, Japan. Public Health 213: 117-123, 2022. doi.org/10.1016/j.puhe.2022.10.012	A ○
国内学会発表		
PD22001:	神谷義人, 喜屋武享, 高倉実: 働く世代における交通行動 (Travel Behavior) と歩数との関連. 第24回日本運動疫学会学術総会抄録 43, 2022.	
PD22002:	神谷義人, 喜屋武享, 高倉実: 働く世代における交通行動 (Travel Behavior) とBMIとの関連. 日本健康教育学会誌 30(Suppl.): 84, 2022.	
PD22003:	喜屋武享, 高倉実: 青少年における健康行動の経済的不平等はCOVID-19パンデミック前後で異なるか: 全国規模の反復横断調査データを用いた解析. 日本公衆衛生雑誌 69(10 Suppl.): 326, 2022.	
PD22004:	高倉実, 宮城政也, 喜屋武享: コロナ禍における高校生の危険行動の動向: 2002年～2021年. 学校保健研究 64(Suppl.): 105, 2022.	
その他の刊行物		
MD22001:	琉球新報. 放置できぬ 健康の不公平. コロナと格差<SDGs で考える沖縄のモンダイ> https://ryukyushimpo.jp/news/entry-1473706.html	
MD22002:	琉球大学研究成果/プレスリリース: コロナ禍の身体活動量には社会経済格差がある. https://www.u-ryukyu.ac.jp/news/33092/	

- MD22003: 高倉実: コロナ禍における身体活動の社会経済格差を可視化する. 令和4年度医学部概要 <https://www.med.u-ryukyu.ac.jp/mur-content/uploads/2022/07/6e8a8bccf065beabd1887db3324101de.pdf>
- MD22004: 琉球大学研究成果/プレスリリース: 青少年の24時間行動ガイドラインの達成と主観的健康. <https://www.u-ryukyu.ac.jp/news/40003/>
- MD22005: 高倉実: 講義「青少年の健康関連行動とソーシャル・キャピタル」. 日本社会関係学会 ソーシャル・キャピタル研究会 <https://www.jipps.org/jasr/sc20220623.html>

A. 研究課題の概要

当分野は生物統計家として国内の様々な研究への参画、生物統計学者として医学研究・臨床研究における統計的方法論の開発、さらに医学研究者の研究コンサルテーションも実施し、医学研究に貢献している。

1. 生物統計家としてかかわっている主な研究（米本）

- (ア) 沖縄バイオインフォメーションバンク
- (イ) 3軸活動量計による身体活動量評価を用いた臨床研究
- (ウ) 徳島大学病院糖尿病対策センター実施の栄養疫学研究
- (エ) 健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究
- (オ) 日本細胞移植研究会実施の臨床研究
- (カ) 福岡血液骨髄移植グループ実施の臨床研究
- (キ) 関東造血幹細胞移植共同研究グループ実施の臨床研究
- (ク) ポストコロナ社会実現健康プロジェクト「災害・感染症等の脅威に備える健康な島づくり」

2. 生物統計学者として実施している研究（米本）

(ア) 栄養疫学研究における食事パターン抽出手法の研究

徳島大学病院糖尿病対策センターとの共同研究として、実際の栄養疫学データをベースに、データからより有益な情報を抽出する統計手法の研究を実施している。

(イ) Real World Data を用いた臨床研究および統計解析手法の研究

実際の臨床情報が蓄積された big data である Real World Data を用いた臨床研究および統計手法の研究について、本年度より着手している。

3. 医学研究コンサルテーション（米本）

毎年50件前後の医学研究コンサルテーションを実施している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I22001:	Nikaido T, Sekiguchi M, <u>Yonemoto K</u> , Kakuma T, Watanabe K, Kato K, Kobayashi H, Tominaga R, Otani K, Yabuki S, Kikuchi S, Konno S, DISTO-Project Working Group: Generalization of a clinical diagnosis support tool for lumbar spinal stenosis: Can the ankle brachial pressure index be replaced by palpation of the posterior tibial artery in the lumbar spinal stenosis diagnostic support tool? (DISTO project), Journal of Orthopaedic Science (in press)	(A)	○
0I22002:	Mihara A, Ohara T, Hata J, Chen S, Honda T, Tamrakar S, Isa A, Wang D, Shimizu K, Katakura Y, <u>Yonemoto K</u> , Nakao T, Kitazono T, Ninomiya T: Association of serum s-adenosylmethionine, s-adenosylhomocysteine, and their ratio with the risk of dementia and death in a community, Scientific Reports 12:12427, 2022	(A)	○
0I22003:	Tominaga R, Kurita N, Sekiguchi M, <u>Yonemoto K</u> , Kakuma T, Konno S, Diagnostic accuracy of the lumbar spinal stenosis-diagnosis support tool and the lumbar spinal stenosis-self-administered, self-reported history questionnaire, PLOS ONE 17(5): e0267892, 2022	(A)	○
0I22004:	Kitagawa K, Arima H, Yamamoto Y, Ueda S, Rakugi H, Kohro T, <u>Yonemoto K</u> , Matsumoto K, Saruta T, Shimada K, RESPECT Study Group, Intensive or standard blood pressure control in patients with a history of ischemic stroke: RESPECT post hoc analysis, Hypertension Research 45:591~601, 2022	(A)	○

A. 研究課題の概要

1. 学校教育におけるがん教育に関する研究(照屋典子)

2016年12月、改正がん対策基本法において、がん教育に関する条文が新たに盛り込まれ、第3期がん対策基本計画で、国は全国での実施状況を把握した上で、地域の実情に応じて、外部講師の活用体制を整備し、がん教育の充実に努めることが示されている。

平成30(2018)年度のがん教育の実施状況調査(文部科学省)によると、全国の小学校におけるがん教育の実施率56.3%に対して沖縄県は24.5%と低く、がん教育の取り組みが進んでいない状況である。そこで、2020年2月、県内の小学6年生児童を対象として、学校教諭とがん体験者の協働によるがん教育プログラムを提供し、その学びを質的記述的に検討した結果、児童はがんやがん予防(健康づくり)に関するより実的な学びを習得し、親世代に対するヘルスプロモーターとしての波及効果が示唆された。さらに、がん体験者との交流を通して、がん患者に対してポジティブなイメージへと変化し、理解が深まったことから、共生意識の醸成も期待できることが明らかとなった。本研究成果については、International Journal of School Healthで論文発表を行った。

令和3(2021)年度のがん教育実施状況調査(文部科学省)においても、外部講師を活用したがん教育実施率は、全国8.4%に対し沖縄県は2.9%と低く、がん体験者等の外部講師を活用したがん教育が未だ進んでいない。令和3年度、沖縄県「がん教育総合支援事業」(文部科学省委託事業)による外部講師養成プログラム策定委員を務め、県教育庁主催の外部講師養成研修会にファシリテーターとして参加、及びがん体験者によるがん教育モデル授業の検証を通して、県内の学校教育におけるがん教育の実際について情報収集を行った。

令和4年度は基盤研究(C)「がん体験者を活用した児童へのがん教育普及のための授業支援プログラムの

構築」の一環として、県教育庁の委託を受け、がん教育のための外部講師養成研修会を開催した。また、2022年10月には、がん体験者が代表を務める「沖縄がん教育サポートセンター」設立にも関わり、昨年度に引き続き、沖縄県教育庁と連携しながら、学校における外部講師を活用したがん教育の推進に向けたがん教育授業支援プログラムの構築に向けて活動中である。

2. COVID-19 パンデミックによるがんサバイバー及びがん患者会活動への影響(前田縁子, 照屋典子)

コロナ禍において、がんサバイバーはCOVID-19感染の懸念、医療資源不足によるがん治療中断やがん再発への恐れを抱えていることから、とくに心理社会的支援を必要としている。

がんサバイバーの心理社会的支援の一端を担うがん患者会12団体の代表者を対象に、COVID-19パンデミック中の活動実態を明らかにすることを目的として調査を行った。その結果、対象者はパンデミック前と同様のサバイバー支援を維持するためにオンラインを活用する等工夫していた。今後もパンデミックが長期間続く可能性を考慮すると、がん医療に携わる医療者との連携をさらに強化、促進していく必要が示唆された。

また、コロナ禍によるがんサバイバーのコーピング行動及びアンメットニーズへの影響を検討することを目的として文献検討(英語論文27件)を行った。その結果、がんサバイバーはこれまでのがん体験をもとに、感染予防対策などの【セルフケア】行動の実施率が高いことが抽出された。一方で、心理的ストレス回避のための【物質使用】や経済的困窮に伴う【医療費抑制行動】も明らかとなった。アンメットニーズでは、【医療者による助言ニーズ】、【COVID-19に関する情報ニーズ】等が抽出され、とくに脆弱な集団に対する個別の心理社会的ニーズの必要性が示唆された。これらの成果に

については、ICCN 2022 International Conference on Cancer Nursing にてポスター発表を行った。

3. 感染看護・感染制御に関する研究(大湾知子)

本学病院感染対策室の感染対策担当看護師として併任し、感染看護・感染制御に関する教育・実践・研究活動を行っている。JICK（独立行政法人 国際協力機構）と米国そして沖縄県内外の専門家と国際性豊かな感染対策の人材育成の検討を行っている。

JICA 国別研修「医療関連感染予防・管理」コース、沖縄県看護協会感染管理認定看護師教育課程、島嶼防災研究センターでは、特に COVID-19 に関する看護の知識体系と実践体系を統合し臨床指向の実践的院内感染対策における研究を行った。

入院中の感染患者数の減少、病院内使用物品の有効性、病院経済の把握、専門職による質の高い感染看護の提供、新時代の実践的感染看護の専門家を育成する。

看護の人材育成と研究を進めるシステムの開発をめざし、個性、自主性を伸長することを重視した教育・研究を行っている。沖縄県 ICN ネットワーク世話人代表として COVID-19 コロナ禍での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、大学生や臨床医療従事者における看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い、手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

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、クライアントの日常生活にあった具体的な指導ができる能力(知識・技術・態度)を有する専門家である。排尿自立支援に関する人材育成のために、県内外・離島を含めた関

連施設の協力を得ながら尿失禁に関する外来窓口相談、電話相談、オンラインを活用したセミナー、公開講座、勉強会、研修会開催にて啓発活動を行なっている。

本学病院長と看護部長の支援を得て、2016 年に排尿ケアチームを発足して継続して尿路感染症防止対策に努めている。排尿ケアチームによる排尿自立指導の目的は、患者に使用された尿道カテーテルを 1 日でも早く抜去し、尿路感染を防ぐとともに、排尿自立「排尿管理方法は問わず、自力で排尿管理が完結できること」の方向に導く研究成果をまとめた。チームのメンバーは、専任の腎泌尿器外科医師、産婦人科医師、皮膚排泄ケア認定看護師、理学療法士、腎泌尿器外科・消化器外科・産婦人科の病棟看護師、医療支援課事務職員、コンチネンスアドバイザーから成る。

病棟回診の実施、院内研修会開催して排尿ケアチームとして病棟の医師・看護師と包括ケアを行い排尿に関する悩みを抱えている患者を支援している。

6. 空手に関する研究(大湾知子)

2021 年 4 月から本学共通教育「体育」で、全国国立大学教員では初の「空手」の授業を開始した。沖縄伝統空手国指定無形文化財・ユネスコ世界遺産登録推進協会の空手家の協力を得て、空手に関する研究を推進している。

「沖縄の生活文化における伝統空手の国指定無形文化財への取り組みと健康教育への普及」を行い、世界遺産登録を行う基礎データとして活用する。また、体育教育の取組の改善に反映し、学生の気運・生活文化力を向上させる空手手法の導入により、地域住民の健康的生活文化の質向上を目指している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	大湾知子, 砂川恵伸, 津波高志, 牛窪潔, 木暮一啓, 東恩納盛男, 仲程力, 島袋善保, 比嘉稔, 蔵元雅一, 比嘉康雄, 上原米和, 米里吉則, 島袋善俊, 與儀清斗, 安和花音, 池田和夏, 大木有馬, 大城凜, 岡島皓生, 尾立真悟, 金城光平, 呉屋絢音, 城間若那, 高津祐一, 比嘉逸翔, 比嘉小夏, 藤原あかり, 有銘真之助, 佐久川 陽菜, ZHAO QIUSHI, 渡真利絹江: 琉球大学令和3年度地域志向活動トライアル経費による正課科目における地域志向取組報告書. 沖縄の生活文化における伝統空手の国指定無形文化財への取り組みと健康教育への普及. コザ印刷所, 沖縄県, 1-91, 2022.		
原著			
OI22001:	<u>Noriko Teruya</u> , Minami Kubagawa, <u>Yukako Maeda</u> , Yasutaka Kimura: Children's perception of cancer and survivors after a cancer education program engaging with survivors: a qualitative study. Int. J. School. Health. 9(4), 2022.	(A)	○
症例報告			
総説			
国際学会発表			
PI22001:	<u>Noriko Teruya</u> , Kizuku Soken, Satomi Inano, <u>Yukako Kaneshiro-Maeda</u> : Coping strategies and unmet needs for cancer survivors during the COVID-19 pandemic: A literature review. ICCN 2022 International Conference on Cancer Nursing, Feb 2022.		
PI22002:	<u>Yukako Kaneshiro-Maeda</u> , <u>Noriko Teruya</u> : The status of self-help groups playing a role of supporting the psychosocial distress of survivors during the pandemic of coronavirus disease 2019. ICCN 2022 International Conference on Cancer Nursing, Feb 2022.		
国内学会発表			
PD22001:	木村安貴, 伊集美香, 玉井なおみ, 照屋典子: 外来化学療法を受けている進行がん患者の就労関連スティグマに関する質的研究. 第36回日本がん看護学会学術集会発表. 2022.		
PD22002:	大湾知子, 渡真利絹江, 涌武悠, 宮里実, 當山悦子, 新崎真由美, 高良奈津子, 長嶺覚子, 南部路治, 泉恵一朗, 芦刈明日香, 斎藤誠一: 琉球大学と病院のユニフィケーション多職種で取り組む排尿ケアチームの活動, 第134回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会プログラム・抄録集, 7-8, 2022.		
PD22003:	大湾知子, 渡真利絹江, 湧武悠, 宮里実, 平良智恵美, 翁長浩一郎, 仲宗根亜由子, 平洋子, 當山悦子, 新崎真由美, 高良奈津子, 長嶺覚子, 南部路治,		

泉惠一朗, 芦刈明日香, 斎藤誠一: 看護師として多職種で取り組む患者への
排尿自立指導～看護実践・教育・大学のユニフィケーション～, 第 193 回琉
球医学会抄録, 1, 2022.

その他の刊行物

- MD22001: 大湾知子: これから自己導尿をはじめる方へ, 富士システムズ株式会社,
1-14, 2022.
- MD22002: 大湾知子: 感染症対策として日常生活における手洗いのポイント. 琉球大学
環境報告書 Environmental Report 2022 : 30, 2022.
- MD22003: 大湾知子, 長嶺ふじ子, 富田なおり, 當山悦子, 長嶺覚子, 大湾朝成, 木村
成子: 沖縄県支部活動 ing. コンチネンス Now:2, 2022.
- MD22004: 大湾知子, 大湾朝成, 當山悦子, 仲西めぐみ, 久場川潤, 伊波義一: 2021 年
度オーガナイザー養成支援公開講座 排尿・排便の管理～排泄の悩みを解決
しよう!～, 琉球大学, 1-35, 2022.
- MD22005: 大湾知子, 渡真利絹江, 藤田次郎: 沖縄県内病院における看護師による新型
コロナウイルス感染症対策, 琉球大学, 1-6, 2022.
- MD22006: 大湾知子, 當山悦子, 大湾朝成, 比嘉稔, 比嘉康雄, 島袋善俊, 島袋善保,
仲程力, 米里吉則, 上原米和, 蔵元雅一, 東恩納盛男, 津波高志, 佐和田勇
人: 生活文化のなかにおける沖縄伝統空手と健康～尿失禁対策の骨盤底筋体
操～, 琉球大学公開講座, 琉球大学総合企画戦略部地域連携推進課, 1,
2022.
- MD22007: 大湾知子: 感染症とは? 感染症対策を一緒に考えましょう!, 放送大学沖縄
学習センター, 1-9, 2022.
- MD22008: 大湾知子: 骨盤底筋訓練, 琉球大学病院, 1-4, 2022.
- MD22009: 大湾知子: 病院のどこでも、いつでも感染対策のための手洗い・手指衛生, 琉
球大学病院, 1-4, 202.
- MD22010: 大湾知子: 感染管理認定看護師に必要なコミュニケーション能力～アサーテ
ィブコミュニケーション&アンガーマネジメント～, 沖縄県看護協会,
1-12, 2022.
- MD22011: 大湾知子: 怒り解消のアンガーマネジメント, 放送大学沖縄学習センター,
1-15, 2022.
- MD22012: 大湾知子: 排尿自立指導する排尿ケアチームとしてのアンガーマネジメント,
沖縄排尿機能研究会, 1-15, 2022.
- MD22013: 大湾知子: オンラインによる高校訪問, 第 21 号琉球大学医学部保健学科同窓
会会報, 4, 2022.

A. 研究課題の概要

1. 消防庁救急蘇生統計データベースを用いた院外心肺停止患者の予後に関する因子の検討（関口浩至，福田龍将，米本孝二，梅村武寛）

消防庁救急蘇生統計データベースを用いて、院外心肺停止に関するより質の高い疫学調査を行うことを目的としている。バイアスの少ない大規模データに基づいて心肺停止患者の予後に関与する因子を特定出来れば、心肺停止患者の予後改善につながる可能性がある。

2. COVID-19 に伴う下側肺障害に対する人工呼吸管理中の比較的短時間の腹臥位療法が有用である患者の特徴の検討（関口浩至，土屋奈々絵，藤田次郎，久木田一朗，梅村武寛）

は COVID-19 陽性患者で人工呼吸器が必要となった患者の中から ECMO は導入せず、比較的短時間な 2 時間から 6 時間程度の腹臥位療法を実施した者の臨床的特徴や、その効果・有害事象等を明らかにすることで、COVID-19 による重症呼吸不全患者の救命率改善・予後向上に貢献することを目的としている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I22001:	Hiroshi Sekiguchi, Rie Takeuchi, Yoko Sato, Tsuyoshi Matsumoto, Jun Kobayashi and Takehiro Umemura. Can Homecare Chronic Respiratory Disease Patients with Home Oxygen Treatment (HOT) in Southern Okinawa, Japan Be Evacuated Ahead of the Next Anticipated Tsunami? Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 5647. https://doi.org/10.3390/ijerph19095647	(A)	○

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）

沖縄県の介護保険施設従事者における高齢者虐待を含む不適切な行為・ケアに関連する要因及び予防的取り組み等について検討している。

2. 孤立離島に居住する糖尿病患者の心理的自己管理促進要因の探索的研究（國吉緑）

今年度は限られたオープンデータより本島市町村及び離島の健診受診・結果について比較検討を行い、実地に向けて研究者間で研究計画及び調査票の検討を行った。

3. 看護提供方式と患者アウトカム（東恩納美樹）

DPC 情報を用いて、看護提供方式（パートナーシップ・ナーシング・システム[®]、固定チームナーシングなど）と患者アウトカムの関連を検証している。

4. 臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラムの開発（東恩納美樹）

日本医療研究開発機構の研究公正高度化モデル開発支援事業である「臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラムの開発」

（研究開発代表者：兵庫医科大学 森本剛）に研究開発分担者として参画し、研究倫理学習プログラムの開発、学習プログラムの試行実施および実施結果の評価・改良、教育実施マニュアルの作成に携わった。また、看護師が主導する研究における研究公正の現状について研究している。

5. 臨床研究者による活用を目指した臨床研究技能と研究公正の統合学修の実用化（東恩納美樹）

日本医療研究開発機構の研究公正高度化モデル開発支援事業である「臨床研究者による活用を目指した臨床研究技能と研究公正の統合学修の実用化」（研究開発代表者：兵庫医科大学 森本剛）に研究開発分担者として参画し、研究公正や研究倫理、また責任ある研究・イノベーション（RRI）や患者・市民参画（PPI）を、臨床研究技能とセットで学修することで学修モチベーションを高め、実質的な学修となることを意図して、e-learning を用いたモジュール型学修システムの構築への取り組みを開始した。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国際学会発表			
PI22001:	<u>Miki Higaonna</u> : Nursing care delivery models in advanced acute care hospitals in Japan: A cross-sectional study, The 25th East Asian Forum of Nursing Scholars Conference, April, 2022.		
国内学会発表			
PD22001:	<u>東恩納美樹</u> : 看護研究における研究公正の現状, AMED 事業『臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラム』の開発に関するシンポジウム, 2022 年 3 月.		
PD22002:	<u>東恩納美樹</u> : 臨床看護師が行う研究活動: 大学病院と一般病院の違い (シンポジウム: 質が高く、責任ある研究活動に向けた教育体制の整備), 第 72 回日本病院学会, 2022 年 7 月.		

A. 研究課題の概要

1. へき地に勤務する看護職のストレス要因、対処行動および健康に関する研究

離島を含むへき地に勤務する看護職はマンパワー不足による多重役割や超過、時間外勤務への対応等、厳しい勤務体制にあり、それらに関連したストレスや負担感を有している。看護職は一般職と比較して高ストレス集団で不定愁訴有訴率が高く、職能団体である日本看護協会は、組織と個人の双方からメンタルヘルスケアに取り組む必要性を指摘している。都市部に勤務する日本人看護職のストレス反応(心身の健康)を左右する要因として、仕事の量的負担や役割ストレス、常に注意や緊張を強いられる環境等があげられている。それらストレスに対し、看護職自身の物事の受け止め方を変える視点の転換や上司の支援が、ストレス反応の低減に有効である。しかし、都市部とは異なる厳しい環境下で職務に従事するへき地勤務看護職のストレス要因とその対処、健康に関する実態は明らかではない。

そこで本研究では、量的および質的研究法を用いてこれらの関連を探索的に明らかにし、へき地に勤務する看護職のストレスマネジメントあり方を検討する。

2. 日本人青年男女の性の健康と健康行動に関する研究

プレコンセプションケア(PCC)は、受胎前(妊娠前)の女性やカップルの健康状態を改善するような健康支援を行うことで、短期・中期的に母子保健の増進を図ることを目的としている。妊婦死亡や周産期死亡等、母子の予後指標が劇的に改善された日本では、低出生体重児出生率や子宮頸がん罹患率の高さなど、子どもや女性の健康指標改善に向けたPCC戦略開発が必要である。周産期指標が改善された国外におけるPCC予防的介入効果では、成人女性における妊娠計画性の

知識や女性自身の健康に関する自己効力感の向上が確認されている。一方、日本では妊婦や思春期世代に対する妊娠合併症予防の知識や行動の実態調査が中心で、一般集団を対象とした妊娠前の健康に対するPCC介入効果の報告は限られている。PCC介入効果を検証する際に、対象者の健康状態や健康行動指標の変化が用いられているが、PCCを評価する上で重要となる生活や性の健康に関するヘルスリテラシーの実態は明らかにされていない。近年、教育歴や所得、労働状況、居住地域といった個人レベルまたは地域レベルの社会経済的要因が、健康状態や健康行動に影響を与えることが知られている。しかし、社会経済状況と関連付けたリプロダクティブヘルス増進のための知識や保健行動の実態について、全国横断的に明らかにした報告は少ない。

そこで本研究では、日本人青年男女のPCCに関する健康の知識、態度、保健行動、社会経済的状況の実態及びそれらの関連を明らかにする。

3. 妊娠期のポータブル超音波機器使用効果についての探索的非ランダム化比較試験

少子化社会は女性たちが子どもを産み育てることに困難を感じている社会であり、時代的な家族関係の変化も加わって妊産婦メンタルヘルスの問題が生じやすい要因が存在している。

また、親の人格的発達に関連する要因は、母親では、「胎児存在の実感」と「夫婦間のコミュニケーション」であり、父親においては「胎児存在の実感」と「胎児への関わり行動」であると言われている。

妊娠期のケアとして、胎動を触知することを促し、超音波断層法で胎児の様子を観察できる機会を提供するなど、子どもの存在を実感できるように援助することが必要である。特に、父親では胎児への関わりを促

し、母親では夫とのコミュニケーションを良好に保持できるように支援することが重要である。

本研究は、妊娠期における夫婦間のコミュニケーションツールとしてポータブルエコー使用し、夫婦間のコミュニケーション促進、母性・父性の獲得、妊婦・褥婦のメンタルヘルスへもたらす影響等について探索的に検証することを目的とする。

本研究は父性に着目し、胎児の存在を自覚できる母親とポータブルエコーを使用して胎児存在の実感を視覚で感じ取り、夫婦で共通の体験を行うことでコミュニケーションをはかり、胎児期からの父性獲得促進が可能であるかを検証することが特色である。父性を早期に獲得することで児との愛着形成がはかられ、出生後の育児参加を積極的に実施することで、社会問題となっている産後うつを減少させることが可能であると考える。

4. 父親が必要とする支援の時期と支援内容—パートナーの妊娠期から産後1年まで—

男女雇用機会均等法が制定された1985年から女性の大学進学率や就業率が上昇し、それに伴い晩婚化・晩産化の傾向が顕著になっている。また結婚したカップルは平均的にふたり以上の子どもを望んでいるが、実際には経済的理由や年齢、心身の疲労などの理由で希望どおりには子どもを持っていないのが現状である。

男性を取り巻く環境や期待される役割にも変化が起きている。男性のうつはこれまで長時間労働や職場環境など産業保険・労働に起因するものとみなされてきた。

しかし、日本において父親が期待される役割はこの10年で大きく変化し、父親も家事・育児をすることが当たり前という社会的な価値観が定着しつつある。長引く不景気により、雇用情勢や労働環境がさらに厳しくなるなか、仕事と家庭の両方を担うことが期待されている。これまでは里帰り等実家からのサポートを受けられるケースが多かったが、核家族化や高齢化、さらにはCOVID-19の感染拡大等により実家からのサポートが受けにくくなっている。結果として父親が果たす

役割が大きくなりストレスも増加していくことになる。父親の産前・産後うつのリスク因子には、パートナーである母親の産前・産後うつが挙げられ、逆に父親の産前・産後うつが母親の産後うつにも影響すると報告されている。

そこで本研究は、パートナーの妊娠期から児の産後1年における父親の精神健康状態はどのように変化するのか、父親はいつどのような援助を必要としているかを明らかにすることを目的に縦断的に研究を行う。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I22001:	山口咲奈枝, 藤田愛, 佐藤幸子, 遠藤由美子: 新型コロナウイルス感染症拡大下における父親の保健指導参加状況と父親が医療者に求める保健指導の実態. 母性衛生 63 (1) : 72-80, 2022.	(B)	○
0D22001:	遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子: 祖父母の年齢層のちがいによる孫への育児支援および身体活動の特徴. 母性衛生 63 (2) : 446-454, 2022.	(B)	○

A. 研究課題の概要

1. 妊娠期のセルフケアに関する研究

妊娠期から継続した助産師の関わりや寄り添いは妊産婦の心身の安定につながる。継続ケアの中で実践されている助産師から妊産婦に対するセルフケアは、妊産婦の生活に根差している。また、欧米諸国とは異なり、日本の助産師は、医療行為が制限されている中で正常な妊娠、出産、産褥、新生児へ助産や保健指導を実施している。つまり、医療行為が制限されているからこそ、母子の本来備わっているセルフケア能力に注目した妊産婦支援を実践しているといえる。セルフケアは個人の実践だけでなく、医療提供者の支援と相互に作用しながら、実践する側が主体的に取り組む必要性が重要視されている。妊娠期のセルフケアを評定する尺度は、ケアを与える側もしくはケアを受け取る側のどちらか一方の視点に焦点が当てられおり、両者の相互関係に着目した報告は少ない。

そこで本研究は、妊婦の主体性を尊重し継続的支援を実践している施設において、セルフケアを実施した出産後女性と支援する助産師両者の関りの中から導き出された心と身体の出産準備へ向けたセルフケア・アセスメントツールを作成し、そのツールの信頼性および妥当性の検証をする。

2. Post コロナを見据えた妊産婦を孤立させないための女性と助産師のパートナーシップに関する研究

妊娠期から継続的なケアをうけた女性とそのケアを実践した助産師の良好なパートナーシップは、妊産婦支援の満足度向上、出産後の心理的負担の軽減、切迫早産や緊急帝王切開術減少等の臨床結果を改善することが報告されている。しかし、妊産婦に有益な効果をもたらす女性と助産師のパートナーシップについては明らかにされていない。新型コロナウイルス感染症拡大に伴い、妊産婦の孤立は増しており、妊娠期以降の女性と

パートナーシップを組むことができる助産師の社会的役割は大きい。そこで本研究では、妊娠期から継続ケアを実践している助産院や自宅出産に関わる助産師とそのケアの受け手である女性両者のパートナーシップについて質的分析手法により明らかにする。さらにこの分析結果を基に、両者のパートナーシップの視点から、Post コロナを見据えた妊産婦を孤立させない支援について検討する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
その他の刊行物	MD22001: 嵩元リカ, 吉澤早苗, 橋本恵里子, 高山智美, 板垣文恵, 渡名喜美智子, 座喜味綾乃, 佐喜眞優希, 儀間さやか, 田子森彩香, 松林のぞみ: うちな一助産師. com による無料オンラインクラス: 助産雑誌, 76(1), 78-82, 2022		

A. 研究課題の概要

1. 低中所得国への応用できる日本型学校保健の検討と国際的普及に関する日本の貢献に関する研究(小林, 竹内, レイエス)

文部科学省の Eduport (日本型教育の海外展開) 公衆衛生教育等の海外展開に関する調査研究: アジア太平洋島嶼のポストコロナの健康・安全な学校に関する研究を令和3-4年度に展開した。アジア・太平洋島嶼の新興感染症パンデミックに対応すべき学校保健の政策とカリキュラムを詳細に分析するもので、フィリピン大学公衆衛生学部、インドネシア国マタラム大学医学部、グアム大学保健学部等、海外共同研究機関だけでなくWHO西太平洋事務局の協力のもと事業が展開されている。政策の多国間比較からの知見と各国の経験と知見を共有するため、2022年9月にマニラで開催された第53回アジア太平洋公衆衛生学会(APACPH)においてシンポジウムを開催した。多国間の研究チームとWHO西太平洋事務局によって発表と議論が行われた。これらは学校保健政策のなかでも新型コロナウイルス感染症パンデミックの影響にて重要視された、学校での感染症対策とメンタルヘルスと性教育の課題に焦点をあてて分析を行ってきた結果となっている。

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日本小児科学会の国際誌である *International Pediatrics* 誌に特別号 “School Health Promotion in Japan and its Contribution to Asia and Africa” を発刊しゲストエディターとしてまとめ、日本の学校保健のシステム及び、日本の貢献による低中所得国への普及について、論文18篇を掲載し、6篇の論文達筆に関わった。この特別号は日本の知見を英語で国際的に発信することになり、現在学校保健のさらなる普及を検討しているWHOをはじめとした国際的パートナーが参照することになって大きな成果を得た。令和4年度には日本熱帯医学会と日本国際保健医療学会の *Tropical Medicine and Health* に “Global school health promotion in post COVID-19 era” の特集号をOPENした。上述の Eduport プロジェクトを中心に低中所得国への学校保健普及に寄与する論文を編集していく予定である。

2. フィリピンにおける、学校の参画による市民科学アプローチを導入した新型コロナウイルス感染症パンデミック下におけるデング熱発生地の地理学的疫学研究(小林, 竹内, レイエス)

科研費国際共同研究として採択され、共同研究機関であるフィリピン大学公衆衛生学部他とオンラインによる研究開始に向けて用意を進めた。すでに収集しているデング熱発生データの地理学的解析を論文として

投稿した。9月に現地を訪問し、マニラ首都圏ケソン市において新型コロナ下でのデング熱発生と関連環境因子のデータの収集について正式に合意され、地理的情報システム(GIS)によって詳細なデータ分析が開始された。また中高等学校の教員に対してのデング熱に関するヘルスリテラシーの調査も開始され、今後学校保健を基盤とした対策評価についても検討される。

3. ラオス貧困僻地農村部における母子保健に関する研究(小林, 野中)

ラオスでは保健省熱帯公衆衛生研究所とタイアップして、少数民族が居住する貧困僻地郡であるサバナケット県セボン郡において地域保健を基盤とした研究を2008年より展開している。2023年4月にJICA草の根パートナー型プロジェクト「貧困僻地郡における女性のエンパワメントによる母子保健強化プロジェクト」5年間のプロジェクトとして開始である。このプロジェクトと平行して、女性ボランティア活用のスケールアップ評価、産後ケアの導入効果、母子栄養、早期妊娠対策等の課題についての関連フィールド研究を実施予定であるが、今年度は2006年、2012年、2017年に実施された国家社会指標調査のデータを使用し、産前ケア、施設分娩、産後ケアへのアクセスにおける不平等を、富裕度指標、母親の年齢、居住地域に基づいての検討が行われ論文投稿がされた。

4. ラオス国プライマリヘルスケアに関する研究(野中)

第一に、プライマリヘルスケアの8分野における村落調査をセボン郡の僻地村落10村において行った研究成果を国際誌に発表した。健康問題として、下痢・咳・マラリア様の発熱などが村落保健ボランティアから挙げられた。これらの健康問題の潜在的危険因子は、トイレの不使用、石鹸の不使用、飲用水の消毒不処理、ゴミの散乱などで、村落外からの予算の投入なしに対処できるものが多かった。従って、村落保健ボランティアが村人に対してより積極的に健康教育を実施することや村人の団体行動によるトイレ建設やゴミ処理システムの導入などを実施することで、プライマリヘルスケアを改善できる可能性を示した。

第二に、ラオス国の多くの世帯において、手洗い場に石鹸が置かれていない。この理由を明らかにするために、全国世帯調査のデータを解析した研究成果を国際誌に発表した。石鹸が手洗い場に置かれている世帯と置かれていない世帯の特性を統計的に調整しながら比較した。その結果、経済的に裕福でない世帯や世帯主の学歴が低い世帯ほど、手洗い場に石鹸が置かれて

いないことを確認した。従って、本研究は、石鹸を用いた手洗いを普及させるためには、単に健康教育を提供するだけでなく、安価な石鹸の導入など石鹸の入手を容易にする対策が必要であることを示した。

5. COVID-19の感染拡大予防に関する研究(野中)

第一に、沖縄県がホームページ上で公表している匿名の罹患者データを用いた研究を基礎看護学分野と共同して行い、研究成果を国際誌に発表した。生存時間解析によって検査受診の遅延に関連している要因を解析した。その結果、発症した曜日(平日と比べ土日は遅延)、年代(20代と比べ60代は遅延)、職業(オフィスワーカーと比べサービス業は遅延)などが検査受診の遅延と関連していることを示した。本研究は、土日の検査体制を強化することや年代や職業を考慮したメッセージを送ることの重要性を示唆した。

第二に、2月にインターネット調査会社に登録しているモニター(東京都在住の成人)から、匿名のアンケート調査によって情報を集めた。健康観察のために、定期的に検温している人の割合は約50%(毎日検温:約20%)であった。定期検温の実施に関連している因子を解析したところ、職場等から指示を受けた経験や定期的に検温を行っている人との同居、検温に対する認識などが検温行動に関連していることを明らかにした。この研究成果を国際学会で発表した。現在、国際誌への投稿を準備している。

6. 糖尿病療養指導カードシステムを用いた教育支援法に関する研究(具志堅)

糖尿病療養指導カードシステムを用いた教育支援法は療養支援提供者側に有益であるとの報告が多いが、支援を受ける側の視点に立った検討はいまだない。今回96名の糖尿病患者を対象に本教育支援前後の糖尿病負担感情の変化を調査した。調査方法はProblem Areas In Diabetes Survey(PAID:糖尿病問題領域質問表)を用いて教育支援前後のPAIDスコア

をWilcoxon符号付き順位検定にて解析した。その結果、PAID総スコアの中央値は教育前50.0、教育後42.5と有意に減少した($p < 0.001$)。領域では、Q1. 目標がない、Q2. 治療が嫌、Q3. 糖尿病への恐怖、Q5. 食の楽しみ 略奪、Q6. 糖尿病と生きる憂うつ、Q7. 感情との関連、Q8. 糖尿病に圧倒される、Q11. 食への執着、Q12. 合併症不安、Q14. 非受容の10項目において、有意な減少が認められた。糖尿病細小血管症の有る群と無い群の比較において、糖尿病細小血管症無し群および腎症1~2期群において有意に減少した($p < 0.001$)。本論文は学術誌に採択された。

7. ペン型インスリン注入器を介した血液曝露リスクに関する 看護師の認識に関する研究(具志堅)

個人のペン型インスリン注入器は血液逆流リスクがある。その為、打ち間違い事故発生時には、患者間の血液交差として対処されなければならない。ペン型注入器が臨床現場に導入された2008年に日米で看護師の認識不足による使い回し事故が多発した。米国ではその責任は看護師教育部門にあると指摘し、それ以降も教育活動が継続されている。一方、日本では厚生労働省が注意喚起をその年のみ行うに留まり、その後の打ち間違い事故報告書を見ると血液交差への言及は稀である。そこで、臨床看護師のペン型注入器を介した血液曝露リスクに関する認識を明らかにするため、予備的研究としてA病院看護師330名を対象にWeb調査を実施した。その結果、49.7%の看護師が血液曝露リスクを認識しておらず、約半数は打ち間違い事故後に血液交差として対処しない可能性が示された。毎年、新人教育で本件を指導してきたが、結果を踏まえ、マニュアル改訂と注意喚起ポスターによる継続的な教育を行った。本研究は1施設対象のため拡大調査が課題である。本論文は学術誌に採択された。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22002:	小林 潤 ヘルシーアイランド(健康な島づくり) 島嶼地域科学を拓く:問い直す環境・社会・歴史の実践 池上・波多野編 123-127 ミネルバ書房 東京 2022	(B)	○
BD22002:	杉田映理, 西尾彰泰, 小林 潤 住民参加 実践グローバルヘルス 日本国際保健医療学会編 176-180 杏林書院 東京 2022	(B)	○
原著			

- OI22001: Crystal Amiel M Estrada, Ernesto R. Gregorio Jr., Jun Kobayashi (A) ○
Resilience of community in the early phase of the COVID-19 pandemic in the Philippines
3.2: 133-145, 2022 International Journal of Okinawan Studies,
https://riis.skr.u-ryukyu.ac.jp/publication/ojis/ojis_3_2
- OI22002: Status of School Health Programs in Asia: National Policy and (A) ○
Implementation
Rie Ogasawara, Hiroshi Yamanaka, Jun Kobayashi, Sachi Tomokawa, Elli Sugita, Takanori Hirano, Mika Kigawa, Akihiro Nishio, Takeshi Akiyama, Eun Woo Nam, Ernesto R. Gregorio Jr., Crystal Amiel M. Estrada, Pimpimon Thongthien, Kethsana Kanyasan, Bhimsen Devkota, Jeudyla Hun, Yinghua Ma, Beverley Anne Yamamoto
Pediatrics International 64, e15146, 2022
<https://doi.org/10.1111/ped.15146>
- OI22003: Association Between Socio-Economic Status and the Presence of Soap at (A) ○
Handwashing Facilities in Lao People's Democratic Republic: A Cross-Sectional Study
Yuko Muramatsu-Noguchi, Daisuke Nonaka, Sengchanh Kounnavong, Jun Kobayashi
Asia Pacific Journal of Public Health, 34(4), 423-426, 2022
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10105395211072478>
- OI22004: Can Homecare Chronic Respiratory Disease Patients with Home Oxygen (A) ○
Treatment (HOT) in Southern Okinawa, Japan Be Evacuated Ahead of the Next Anticipated Tsunami?
Hiroshi Sekiguchi, Rie Takeuchi, Yoko Sato, Tsuyoshi Matsumoto, Jun Kobayashi, Takehiro Umemura
International Journal of Environmental Research and Public Health, 19(9), 2022
<https://www.mdpi.com/1660-4601/19/9/5647/htm>
- OI22005: Detection and persistence of environmental DNA (eDNA) of the different (A) ○
developmental stages of a vector mosquito, Culex pipiens pallens
Masayuki K Sakata, Megumi Sato, Marcello Otake Sato, Tomoe Watanabe, Honami Mitsuishi, Tomoyuki Hikitsuchi, Jun Kobayashi, Toshifumi Minamoto
PLoS One 10;17(8):e0272653, 2022.
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0272653>
- OI22006: Oiwake HY, Nonaka D, Toyosato T. Factors Associated with Delayed (A) ○
Diagnosis among Patients with COVID-19 in Okinawa, Japan. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jul 15;19(14):8634. doi: 10.3390/ijerph19148634.
- OI22007: Nonaka D, Inthavong N, Takahashi K, Chanthakoumane K, Toyama Y, (A) ○
Luangphaxay C, Pongvongsa T, Kounnavong S. Primary health care situations in remote rural villages of the Savannakhet province, Lao People's Democratic Republic. Trop Med Health. 2022 Nov 28;50(1):90. doi: 10.1186/s41182-022-00482-9.
- OI2208: An Y, Teo AKJ, Huot CY, Tieng S, Khun KE, Pheng SH, Leng C, Deng S, Song (A) ○
N, Nop S, Nonaka D, Yi S. Knowledge, attitude, and practices regarding childhood tuberculosis detection and management among health care providers in Cambodia: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2022 Mar 31;22(1):317. doi: 10.1186/s12879-022-07245-1.
- OD22009: 呉屋 秀憲 具志堅 美智子. 糖尿病療養指導カードシステム®を用いた教育 (B) ○
支援法が入院患者に与える心理的負担感情の変化—教育支援前後の比較—. 日本糖尿病教育・看護学会誌 Vol. 26 No. 2, 2022.

- OD22010: 呉屋 秀憲 具志堅 美智子. ペン型インスリン注入器を介した血液曝露リスクに関する A 病院看護師の認識調査. 日本糖尿病教育・看護学会誌 Vol. 26 No. 2, 2022. (B) ○

国際学会発表

- PI22001: Jun Kobayashi, Next agenda of Maternal and Child Health in low and middle income country; Preconception care and comprehensive sex education, Symposium, Achieving of SDGs 3: Promoting for Good Health for All, 53th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, September 22-23, 2022, Manila, Philippines
- PI22002: Calvin de los Reyes, Hanae Okamoto, Fumiko Shibuya, Rie Takeuchi, Jun Kobayashi, Overview of Policy Analysis of School Health Policies related to COVID-19 Pandemic in Selected Asia Pacific Countries”, Symposium, School Health Promotion in Asia-Pacific Islands, 53th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, September 22-23, 2022, Manila, Philippines
- PI22003: Fumiko Shibuya, Calvin de los Reyes, Rie Takeuchi, Jun Kobayashi, Enabler of School Health Policy Implementation in Low- and Middle-Income Countries. Symposium, School Health Promotion in Asia-Pacific Islands, 53th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, September 22-23, 2022, Manila, Philippines
- PI22004: Noudéhouéno Credo Adelphe Ahissou, Daisuke Nonaka, Calvin de los Reyes, Manami Uehara, Rie Takeuchi, Phongluxa Khampheng, Sengchanh Kounnavong, Jun Kobayashi Magnitude of wealth and educational level related inequalities in the use of services in Lao People’s Democratic Republic before and after the Free MCH policy implementation., Poster Presentation, 53th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, September 22-23, 2022, Manila, Philippines. ○
- PI22005: John Thumbiko Kaunda, Daisuke Nonaka, Calvin de los Reyes, Noudéhouéno Credo Adelphe Ahissou, Jun Kobayashi, Association between perceived threat to COVID19 infection and ART adherence amongst people living with HIV at Mzuzu central Hospital, Northern Malawi. Poster Presentation, 53th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, September 22-23, 2022, Manila, Philippines ○
- PI22006: John Robert C. Medina, Rie Takeuchi, Chris Erwin G. Mercado, Calvin S. de los Reyes, Kim Ian Tiu, Rolando V. Cruz, Melvin DR. Abrigo, Paul Michael R. Hernandez, Fernando B. Garcia, Jr., Mika Salanguit, Ernesto R. Gregorio, Jr., Shin’ ya Kawamura, Khew Ee Hung, Masami Kaneko, Daisuke Nonaka, Richard J. Maude, Jun Kobayashi. Spatial and Temporal Distribution of Reported Dengue Cases and Hot Spot Identification in Quezon City, Philippines, 2010-2017. Poster Presentation, 53th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, September 22-23, 2022, Manila, Philippines. ○
- PI22007: Salanguit, M; Gregorio, ER Jr.; Hernandez, PM; Medina, JR; de los Reyes, CS; Takeuchi, R; Kawamura, S; Kaneko, M; Kobayashi, J. Face and Content Validity and Reliability of an online, Self-Administered Questionnaire for Knowledge, Attitude, and Practices of High School Teachers on Dengue. Poster Presentation, 53th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, September 22-23, 2022, Manila, Philippines. ○
- PI22008: Hidenori Goya, Michiko Gushiken. Awareness of the risks associated with accidental blood exposure in the use of an insulin pen among clinical nurses. 25th East Asian Forum of Nursing Scholars Conference. April 21-22, 2022. <https://2022eafons.conf.tw/>

- PI22009: Hidenori Goya, Michiko Gushiken. Awareness of the risks associated with blood contamination during the use of an insulin pen among clinical nurses. 25th the International Diabetes Federation (IDF) World Diabetes Congress, December 5-8, 2022, Lisbon, Portugal.
- PI22010: Factors associated with regular check of body temperature for the promotion of COVID-19 voluntary isolation among general population in Tokyo, Japan. Daisuke Nonaka, Crédo Adelphe Ahissoul, Hanae Okamoto, Tracey Elizabeth Claire Konneh, Hirono Sasaki, Hinako Oiwake, Takehiko Toyosato and John Thumbiko Kaunda. Poster Presentation, 53th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, September 22-23, 2022, Manila, Philippines.

国内学会発表

- PD22001: 小林 潤, 岡本花恵, 渋谷文子, 竹内理恵, 友川幸 アジア太平洋島嶼国の学校保健政策策定のための標準的段階策定の試み 口頭発表 第30回日本健康教育学会 7月23-24日 独協医科大学 ○
- PD22002: 渋谷文子, 小林潤, 竹内理恵 インドネシア共和国マタラム市の一般教育課程公立高等学校において教師が包括的性教育に関する葛藤を克服するプロセス: 質的研究 口頭発表 第30回日本健康教育学会 7月23-24日 独協医科大学 ○
- PD22003: 手島祐子, 上野真理恵, 渋谷文子, 友川幸, 小林潤 学童期を対象とした包括的な健康教育実践のための人材確保と地域社会の連携の在り方: 青年海外協力隊活動から得られた教訓を基に ラウンドテーブル 第30回日本健康教育学会 7月23-24日 独協医科大学
- PD22004: 竹内理恵, de los Reyest Calvin s., 小林潤 フィリピンにおけるデング熱発生と対策への新型コロナウイルス感染症パンデミックの影響 Impact of COVID-19 pandemic on dengue incidence and control in the Philippines ポスター発表 第63回日本熱帯医学会・第26回日本渡航医学会学術集会 10月8-9日 別府国際コンベンションセンター
- PD22005: 野中大輔 Self-isolation behavior of people who had a fever/ cold-like symptom in Tokyo ポスター発表 第63回日本熱帯医学会・第26回日本渡航医学会学術集会 10月8-9日 別府国際コンベンションセンター
- PD22006: 佐々木 緩乃 インドネシア・マタラム市の学校保健普及における小学校 校長のリーダーシップ: 質的研究 口頭発表 第37回日本国際保健医療学会 11月19-20日 愛知県立大学長久手キャンパス ○
- PD22007: 渋谷文子 アジア太平洋島嶼地域の小島嶼開発途上国における新型コロナウイルス感染症に関連した学校保健政策の多国間比較研究 口頭発表 第37回日本国際保健医療学会 11月19-20日 愛知県立大学長久手キャンパス ○

その他の刊行物

- MI22001: Lessons learned from online qualitative data collection in an international collaborative study during the COVID-19 pandemic Teacher's effort to cope with conflict in implementing comprehensive sexuality education at secondary schools in Mataram city, Indonesia Fumuko Shibuya, Dian Puspita Sari, Cut Warnaini, Arina Widdri Rivarti, Rie Takeuchi, Hamsu Kadriyan, Calvin de los Reyes, Jun Kobayashi Advances in Health Sciences Research, 46, 279-287, 2022 https://doi.org/10.2991/ahsr.k.220206.052 (A) ○
- MI22002: Community Resilience in the Time of the COVID-19 Pandemic: A Qualitative Study on Local Perspectives in the Island of Lombok Fahrin Ramadan Andiwijaya, Hamsu Kadriyan, Putu Suwita Sari, Jun Kobayashi, Suryaning Rasyidah, Lalu Hamzi Fikri Advances in Health Sciences Research, 46, 380-382, 2022 https://www.atlantis-press.com/proceedings/orlhn-21/125970615 (A) ○

MI21006:

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。

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を対象に母子保健に関する研究を行っている。また、プライマリヘルスケアに関する研究を行っている。

3. 母子健康手帳に関する研究

母子健康手帳に関する研究として、母子手帳の内容に関する調査研究及び母子手帳交付時の保健師の支援に関する研究を行っている。母子手帳交付時に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、母子手帳交付時の面接内容及びその後の支援を含む母子手帳交付の実態と引継ぎ方法のプロセスを明らかにすることを目的とし、保健師を対象とした調査研究を実施している。

また、日本語を母国語としない家族の増加により母子健康手帳の多言語化が必要とされているため、全国

の市町村における外国人親子への支援に関する質問紙調査と支援事例のインタビュー等を行った。現在は、母子健康手帳の効果に関する国内外の研究のレビュー及び日本国内において母子健康手帳ユーザーを対象に調査を行っている。

4. 地域ケアシステムに関する研究

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。また、高齢期、慢性・虚弱化、終末期患者家族支援としての介護者QOLに関する研究を行っている。

5. 子育て中の親の精神保健に関する研究

沖縄県内で子育てを行っている親の精神保健や育児ストレスと関連要因に関する調査研究を実施している。また、Covid19流行下の親の精神保健、育児不安や育児負担感とソーシャルサポート等の関連に関する研究を行っている。

6. 令和4年度ポストコロナ社会実現研究プロジェクト:災害・感染症等の脅威に備える健康な島づくりに関する研究

琉球大学が地方自治体と連携して、学校を基盤とした災害や感染症に強い地域を作ることを目的とした研究プロジェクトへ参画している。ポストコロナにおいて実現するべき一つの社会として「災害・感染症等の脅威に備える健康な島づくり 津波から学校に逃げる with 感染対策 学校と地域社会が連携した防災・感染症対策共助モデルの構築」を目標としている。

7. 保健師の実践能力、人材育成に関する研究

保健師の実践能力, 人材育成に関する研究を行っている。2020 年からはじまった新型コロナウイルス感染症に関して, 沖縄県内の保健所保健師を対象とした調査を行い分析中である。また, 沖縄県内の保健師の実践能力の向上を目指し, 県内自治体の現任教育の現状について研究を着手している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD22001:	當山裕子. 防災対策とソーシャルキャピタル. In: 池上大祐, 波多野想. editors. 島嶼地域科学の視点. 日本. ミネルヴァ書房. 88-91, 2022.	(B)	
原著			
OI22001:	Nonaka D, Nouhak Inthavong, Takahashi K, Ketmany Chanthakoumane, Toyama Y, Luangphaxay C, Pongvongsa T, Kounnavong S : Primary health care situations in remote rural villages of the Savannakhet province, Lao People' s Democratic Republic. Tropical Medicine and Health. 2022. DOI:10.1186/s41182-022-00482-9.	(A)	○
国際学会発表			
PI22001:	Toyama Y, Hokama C, Toyama N: Resident Public Health Nurses' Role in the Early Stage of Maternal and Child Health Promoters System: Experience in Okinawa Japan. The 7th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science. Taipei, Taiwan (Web) 2022.		
PI22002:	Toyama N, Watanabe Y, Komatsu N, Goto R, Nakamura Y: Study on the Utilization of the Maternal and Child Health Handbook. Report 1: Analysis by Users, 6th China Japan Korea Nursing Conference (Korea) (Web) 2022.		
PI22003:	Toyama N, Watanabe Y, Komatsu N, Goto R, Nakamura Y: Study on the Utilization of the Maternal and Child Health Handbook. Report 2: Needs for digitalization, 6th China Japan Korea Nursing Conference (Korea) (Web) 2022.		
PI22004:	Toyama N, Maeda H, Uehara R, Hokama C, Toyama Y: Relationship Between Partner's Sharing of Childcare and Mental Health Status of Mothers Raising Preschool Children During the COVID-19 Epidemic in Okinawa, Japan, WANS 2022 : 7th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science (Taiwan) (Web) 2022.		
PI22005:	Komatsu N, Goto R, Watanabe Y, Toyama N, Nakamura Y: Keeping and Utilization of the MCH Handbook From a Study on the Utilization of the MCH Handbook, 13th International Conference on Maternal and Child Health Handbook (Toronto) (Web) 2022.		
PI22006:	Toyama N, Uehara R, Maeda H, Hokama C, Toyama Y : Mental Health Status of Mothers Raising Preschool Children During the COVID-19		

Epidemic in Okinawa, JAPAN, EAFONS 2022 : 25th East Asian Forum of Nursing Scholars Conference (Taiwan) (Web) 2022.

PI22007: Toyama N, Tokashiki Y, Hokama C, Toyama Y: The relationship between employment status and parenting stressors among mothers of 3-year-old children in Okinawa, Japan, 6th Global Network of Public Health Nursing (GNPHN) (Osaka) (Web) 2022

国内学会発表

PD22001: 當山裕子, 竹内理恵, 小林潤: 沖縄県において COVID-19 に対応した感染症担当保健師の困難. 第 81 回日本公衆衛生学会総会, 2022.

PD22002: 外間知香子, 當山裕子, 當山紀子: 沖縄県内の自治体において妊娠届出時に把握している情報の特徴, 第 81 回日本公衆衛生学会総会, 2022.

PD22003: 眞榮田ひなた, 上原蘭, 外間知香子, 當山裕子, 當山紀子: 第 1 報 COVID-19 流行下で乳幼児を育てる母親の育児不安と育児仲間からのサポートの関連. 第 81 回日本公衆衛生学会総会, 2022.

PD22004: 當山紀子, 眞榮田ひなた, 上原蘭, 外間知香子, 當山裕子: 第 2 報 COVID-19 流行下で乳幼児を育てる母親のストレスと育児仲間からのサポートの変化. 第 81 回日本公衆衛生学会総会, 2022.

PD22005: 上原蘭, 眞榮田ひなた, 外間知香子, 當山裕子, 當山紀子: 第 3 報 COVID-19 流行下で乳幼児を育てる母親の育児負担感とパートナーのサポートの関連. 第 81 回日本公衆衛生学会総会, 2022.

PD22006: 小松法子, 渡邊洋子, 當山紀子, 中村安秀 : 母子健康手帳の利活用調査-第 1 報-1999 年時調査との比較を中心に, 第 81 回日本公衆衛生学会総会, 2022.

PD22007: 渡邊洋子, 小松法子, 當山紀子, 中村安秀: 母子健康手帳の利活用調査第 2 報 平成 24 年改訂項目の保護者活用状況, 第 81 回日本公衆衛生学会総会, 2022.

PD22008: Toyama N, Vongphoumy I, Uehara M, Sato C, Moji K, Pongvongsa T, Shirai K, Takayama T, Kounnavong S, Kobayashi J : Relationship between antenatal care visit and village health volunteer support in the rural areas of Lao People' s Democratic Republic, 第 37 回日本国際保健医療学会, 2022.

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県島嶼地域における地域力と介護に関する調査研究 島嶼県沖縄では、小離島でありながら島独自の慣習や伝統文化を維持伝承しつつ、高齢者の“生”を島で全うさせ得るような介護体制を構築した自治体がみられる。その基盤をなす重要な要因として、地域の基層にある“シマ”意識、住民の高齢者支援や親族ネットワーク機能等の“シマ”特有の伝統型地域力がきわめて有機的に紐帯していることが明らかにされている。地域密着型の伝統型地域力を活用した地域包括ケア体制構築の取組みは、高齢者の介護や看取りのみならず、地域の連携・協働を高め、地域力の強化および活性化につながることで、さらに医療経済への波及効果も大きく、地域貢献への大きな成果が期待できる。その一方で、高齢者の入所施設や在宅サービスが未整備な島ほど親族支援も乏しい実情も指摘されており、親族ネットワーク機能が乏しくサービスが少ない地域に対する高齢者支援の地域づくりや施策化が課題としてあげられる。そこで、本研究は島嶼地域における地域力と介護に関連する

調査研究により、地域社会の扶養能力獲得の向上、高齢者介護を包含した地域密着型保健医療サービスの充実に向けた、地域包括ケア体制構築の取組みに資することを目的とする。2. 統合失調症患者を抱える家族の心的外傷と認知行動療法的介入効果の検証 本研究は、統合失調症患者を抱える家族を対象に、急性期の精神症状にともなう心的外傷体験に焦点をあて、認知行動療法的介入を行う。対象者に対して質問紙調査と半構造化面接、フォーカスグループインタビューを実施する。次に、患者の急性期精神症状や家族の介護上の悩みや苦悩を抽出し、SST (Social Skills Training)を活用した認知行動療法的介入を行う。本介入により、家族が患者の疾患や症状、対処行動に対する認知の歪みの矯正を通じて、主観的介護困難・負担感の軽減およびストレス脆弱性に対する耐性能力の向上を図り、患者および家族の療養・生活環境の改善や再入院・社会的入院の防止に資することを目的とする。

A. 研究課題の概要

1. 養護教諭の職能形成に関する研究

児童生徒が抱える健康課題として、肥満・痩身、生活習慣の乱れ、メンタルヘルスの問題、アレルギー疾患の増加、性に関する問題のほか、時代の変化とともに新たに生じる多様な健康課題などがある。心身の不調の背景にはいじめ、児童虐待、不登校、貧困などの問題が関わっているものもあり、学校でこれらの多様化・複雑化した課題に向き合ううえで、養護教諭は教諭らとの協働が不可欠である。また Covid-19 をはじめ、さまざまな疾病の予防や健康増進をはかる上で、保健教育は特に重要であり、養護教諭がゲストティーチャーやチーム・ティーチングで集団を対象にした保健指導を実施するのみならず、兼職発令を受けて教科としての「保健」を担当することへの期待も大きくなっている。本学でも養護教諭志望学生に、このような能力を身につけさせるべく授業実

践を行い、内容および方法の改善に努めている。

2. ポストコロナの健康・安全な学校に関する研究 (在宅・慢性期看護学分野等との共同研究)

沖縄においては近年、大きな自然災害の被害はないが、今後 30 年以内に沖縄・与那国島近海でマグニチュード 8 級の巨大地震が発生することが警告され、対策の必要性が強調されている。災害発生時の避難先の一つに学校の校舎や体育館が挙げられるが、避難所としての学校運営については、まだ十分に組み込まれているとはいえず、障がい者や妊産婦、外国人など多様な避難者への対応や感染症対策などを含め、学校と地域社会が連携した防災・感染症対策共助モデルの構築が望まれる。学校現場のニーズを把握すべく調査を手がけ始めたところである。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OD22001:	吉田安規良, 比嘉俊, 和氣則江: 教職経験に差がある教職員による打ち合わせを想定したロールプレイングにおけるメンタリングの一事例—「教師の成長とメンタリング」と「教職実践演習(養護教諭)」の合同授業実践報告, 琉球大学大学院京尾育岳研究科高度教職実践専攻紀要 6: 129-152, 2022.	(B)	×

A. 研究課題の概要

1. 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。野菜や果実に含有されるフラボノイドであるアピゲニンやルチンのヒトがん細胞に対する作用について検討した。

アピゲニンもしくはルチン添加培養により乳がん細胞死を誘導し、それはミトコンドリア膜電位低下や Bcl-2 など抗アポトーシス分子の発現減少を介して内因性アポトーシスを誘導することがわかった。アピゲニンはがん転移促進及び血管新生関連因子 (MMP9, CXCR4) の発現を抑制することがわかり、さらに詳細な検討を行っている。

2. 沖縄自生植物由来新規抗がん治療薬候補探索に関する研究 (原嶋奈々江)

新規抗がん治療薬候補となりうる成分や植物を探索するため、沖縄県内に自生する毒性が報告されていない植物複数種類を採取、花、葉や根からメタノール抽出後凍結乾燥したものを植物抽出物として用いた。植物抽出物の抗がん効果は、ヒト大腸がんおよびヒト乳がん細胞株を使用し、生体内での反応を予測し評価できるセルベースアッセイによるスクリーニングにて検証した。

細胞の形態学的変化、DAPI 染色による死細胞検出、蛍光二重染色によるアポトーシス検出を行い、それぞれの植物抽出物によるがん細胞死についての解析

も行った。さらに、細胞死機序を解明するため real-time RT-PCR による mRNA レベルとウェスタンブロット法によるタンパク質レベルでの各種細胞死関連分子の発現調節を調べている。ミトコンドリアを介した内因性アポトーシスや、RIPK3 活性化を介したネクロプトーシスを誘導してがん細胞死が実行されていることが明らかとなった。その他細胞死誘導機序について詳細をさらに解析予定である。

3. 保育所に通う幼児の体格に関連する要因の探索 (伊藤早苗)

児童福祉施設における栄養管理方法を検討することを目的として、2019 年または 2020 年に全国 7 市の保育所に通う幼児を対象とし、栄養素等摂取量や食品群別摂取状況の調査を実施した。伊藤はこの研究において、研究協力者として参加している。これまでに、母子手帳からの転記および保育所の記録より、幼児の出生時および現在までに測定された身長および体重を得た。さらに、(公財)日本学校保健学会推奨 応用版子供の健康管理プログラム 令和 3 年度版を用いて、約 800 名の対象幼児の成長曲線を個人毎に作成した。

現在、作成した成長曲線を共同研究者である小児科専門医が確認し、成長障害がみられた児を把握しているところである。休日・平日非連続の 4 日間にわたり実施した食事調査結果および食生活に関するアンケート結果から、成長障害がみられた児に共通する特徴を見出す予定である。これらの結果より、データに基づいた保育所における幼児の栄養管理方法を提示することが期待される。

4. 出生前後の栄養状態とその後の健康に関する研究 (伊藤早苗)

「小さく生まれ大きく育つ」と将来の肥満や生活習慣病のリスクが高まることが明らかとなってきた。この現象が我が国で最も顕在化しているのが沖縄県である。本研究は、将来の肥満や生活習慣病のリスクとなる「小さく生まれ大きく育つ」現象の要因を解明することを目的として、現在、①食行動などの生活習慣、②母親の食知識・態度、③家庭状況・社会経済的状況を問う調査の準備を行っている。また、沖縄県の子どもの発育状況を時系列的に理解するため、過去の学校保健統計、出生に関するデータおよび健康・栄養調査等のデータを収集している。現在までに、出生年代ごとの5歳から70歳までの身長および体重、体格の推移を視覚化した。今後、出生データおよび疾病等のデータと突合させる予定である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OD22001:	坂本達昭, 野末みほ, 岡部哲子, 吉岡有紀子, 齋藤沙織, 高橋孝子, 佐々木ルリ子, 由田克士, 石田裕美, 緒方裕光, 阿部彩, 原光彦, 伊藤早苗, 村山伸子: 世帯収入と新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言期間における幼児の食事内容の変化との関連. 日本健康教育学会誌 30(1): 14-25, 2022.	(B)	○
国内学会発表			
PD22001:	前泊弥紀, 永野泰希, 原嶋奈々江: <i>Kalanchoe pinnata</i> 抽出物によるヒト大腸がん細胞のアポトーシス誘導に関する検討. 第 81 回日本癌学会 J-1024, 2022.		
PD22002:	前泊弥紀, 永野泰希, 原嶋奈々江: <i>Kalanchoe pinnata</i> 抽出物によるヒト大腸がん細胞のアポトーシス誘導に関する検討. 第 81 回日本癌学会 P-1330, 2022.		
PD22003:	武島龍希, 川田桜, 原嶋奈々江: インドール-3-カルビノールによるヒト大腸がんおよび乳がん細胞の増殖及び遊走抑制作用. 第 81 回日本癌学会 P-2072, 2022.		
PD22004:	川田桜, 武島龍希, 原嶋奈々江: トリプルネガティブ乳がん細胞におけるフラボノイドによる細胞増殖及び転移抑制の検討. 第 81 回日本癌学会 P-3251, 2022.		
PD22005:	永野泰希, 前泊弥紀, 原嶋奈々江: 新規大腸がん治療薬候補となりうる天然植物抽出物のセルベースアッセイによるスクリーニング. 第 81 回日本癌学会 P-3348, 2022.		

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県の口腔癌と EBV 及び HPV 感染の関連について(金城貴夫、与儀翔平)

EBV 感染は様々な悪性腫瘍(悪性リンパ腫, 胃癌, 鼻咽頭癌等)の発生に関与している事が知られているが, 癌細胞中では EBV は潜伏感染の状態ではわずかな種類数の遺伝子が発現しているにすぎず, EBV による発癌メカニズムの詳細は明らかではない。沖縄県と本土で口腔扁平上皮癌の EBV と HPV の感染率を比較したところ, 沖縄県の口腔扁平上皮癌は本土の症例に比べて EBV と HPV の感染率が高く, 腫瘍発生との関連が示唆された。そこで EBV と HPV 重複感染による腫瘍発生を検討する為, EBV の LMP1, EBNA1 や HPV16 の E6, E7 を様々な組み合わせでマウス胚線維芽細胞に発現させ, 形質転換の誘導について解析した。ウイルス遺伝子を単独で発現させても形質転換は起こらないが, EBV と HPV 遺伝子を共発現させると形質転換が誘導された。EBV と HPV 遺伝子の共発現による形質転換のメカニズムについては, EBV と HPV 遺伝子共発現では DNA damage は発生するが DNA damage response (DDR) は誘導されておらず, DDR の破綻が形質転換に関与する事を明らかにした。沖縄県の口腔癌では low risk HPV と EBV の二重感染が見られる症例があり, この組み合わせでも形質転換が誘導されるか検討したところ, 発癌は誘導しないが, 前癌状態となる事が明らかになった。さらに当研究室では HPV 感染口腔癌が予後良好である機序について酸化ストレスとの関連に着目し検討を進めている。

2. 沖縄県の HHV-8 感染とカポジ肉腫の発生について(金城貴夫、与儀翔平)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス 8 型(HHV-8)が関与している。本土では AIDS 関連型カポジ肉腫が多いが, 沖縄県では古典型カポジ肉腫の発症頻度が高い。臨床像を比較すると AIDS 関連型は皮膚だけではなく内臓にも病変を形成し急速に進展するのに対し, 古典型は高齢者に多く四肢に限局し, AIDS 関連型と異なり内臓病変はまれで, しかも自然退縮する事さえある。この臨床像の違いが何故生じているかについてはよく分かっていない。AIDS 関連型と古典型カポジ肉腫について HHV-8 の塩基配列を比較したところ, 古典型では K1 遺伝子 VR2 領域に 5 アミノ酸の欠失が認められたのに対して, AIDS 関連型はこのような変異はみられなかった。この K1 遺伝子の変異の有無が病像の違いに関連していると考えられた。そこで古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子をマウス初代胚線維芽細胞に導入し, 形質転換能の違いを比較したところ, AIDS 関連型 K1 は古典型 K1 に比べて細胞増殖能が高く, アポ

トーシスへの抵抗性も強く, in vitro の検討では形質転換能に差がみられた。ヌードマウスへ古典型 K1 あるいは AIDS 関連型 K1 発現細胞を接種したところ, AIDS 関連型 K1 のみ腫瘍形成が見られた。さらに AIDS 関連型 K1 は古典型 K1 よりも細胞内 ITAM 活性の違いや NF- κ B 活性が高い事を見出した。K1 はオリゴマーを形成しシグナルを伝える事が知られており, 現在古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子のオリゴマー形成能の違いについて検討を行っている。

3. 扁平上皮化生発生のメカニズムについて(金城貴夫、与儀翔平)

1980 年代から 2000 年にかけて沖縄県の肺癌の組織像を検討したところ, 沖縄では扁平上皮癌の頻度が高く, しかも高分化型の割合が本土に比べて多い事を見出した。さらに沖縄県の肺扁平上皮癌からは高率に HPV が検出された。しかし近年は沖縄県の肺扁平上皮癌は減少しており, これとは対照的に腺癌が増加している。沖縄県の肺癌は本土や欧米の肺癌組織型の頻度に近付いている。2000 年以降も沖縄県の肺癌は扁平上皮癌の減少と HPV 検出率の減少がみられ, さらに扁平上皮癌の分化度も低下している事も確認され, 沖縄県肺扁平上皮癌と HPV の関連が分子疫学的に示唆された。HPV による扁平上皮への分化誘導(扁平上皮化生)のメカニズムに関しては, 培養腺癌細胞に HPV を導入し形態学的にも分子生物学的にも扁平上皮化生が誘導されている事を証明した。HPV 遺伝子の発現が幹細胞の形質を誘導している可能性があり, さらに検討する必要がある。

4. ウイルス遺伝子発現によるマウス ES 細胞の形質の変化について(金城貴夫、与儀翔平)

我々は HTLV-I Tax がヒトの線維芽細胞や T リンパ球に発現すると活性酸素を産生し DNA を障害する事により, 細胞老化を誘導する事を見出した。一般的に分化した細胞における癌遺伝子の過剰発現は細胞老化を誘導する事が知られており, 腫瘍発生を抑制するメカニズムのひとつとして理解される。我々の検討では, 分化した細胞においてウイルス遺伝子を発現させると細胞内活性酸素が発生し DNA damage を誘導し, 最終的には増殖の停止する(細胞老化の現象の一つ)事を報告している。しかし未分化な細胞におけるウイルス遺伝子発現がどのような影響を与えるかについては明らかではない。そこでマウス ES 細胞, 中・内胚系幹細胞と外・中胚系幹細胞に Tax を発現させ, 増殖能やアポトーシスへの抵抗性を検討した。ES 細胞に Tax を発現させると増殖能が低下しアポトーシスが誘導されるの

に対して、幹細胞に Tax を発現させると ES 細胞より増殖能が高くなり、各種のアポトーシス誘導に対して抵抗性を示した。これらの結果からウイルス発現による様々な形質の変化は細胞の分化段階により異なる事が示唆された。今後は形質転換能について詳細に検討する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Akiyuki Sugisawa, Zensei Toyoda, Yasuka Tanabe, Karina Uehara, Aya Oshiro, Reo Yamazato, Chiharu Sakamoto, Shohei Yogi, Kiyoto Kurima, Shinichiro Kina, Michiyo Sakiyama, Takao Kinjo. Cytological characteristics of premalignant cervical epithelial lesions in postmenopausal women based on endocrine indices and parakeratosis. Menopause 30, 193-200, 2023 DOI: 10.1097/GME.0000000000002125	(A)	○
国内学会発表			
PD22001:	大城彩、広田信太郎、金城貴夫. 軟骨肉腫症例における IDH 変異と HIF シグナルとの関連について. 第 111 回日本病理学会総会 2022 年 4 月 15 日.		
PD22002:	与儀翔平、金城貴夫. 沖縄県のカボジ肉腫における HHV-8 遺伝子型別特性の解明. 第 81 回日本癌学会学術総会 2022 年 9 月 29 日.		

A. 研究課題の概要

1. *Aeromonas hydrophila* 及び *A. veronii* biovar *sobria* の *flaA* 遺伝子による臨床と環境由来株の迅速鑑別法に関する研究 (宮城和文)

Aeromonas 属菌は、河川、湖沼、井戸水、土壌などの我々の身近な環境に生息するが、食中毒や創傷感染症、敗血症などの疾病も引き起こすことから警戒がなされている。また、本菌属は様々な病原因子を持つことが知られているが、臨床由来株と環境由来株の病原遺伝子に違いがあるかどうかは分かっていない。そのため、我々は *A. caviae*、*A. dhakensis*、*A. hydrophila*、及び *A. veronii* bv. *sobria* の主要 4 菌種の両由来株のほとんどが保有している極鞭毛の *flaA* 遺伝子に着目し、各菌種の *flaA* シーケンシングを行った。そして、*A. hydrophila* と *A. veronii* bv. *sobria* 菌株の臨床と環境株のアミノ酸配列において、それぞれ 13 カ所と 6 カ所のアミノ酸残基が両由来間で有意に異なっていることを発見した。そこで、今回は由来間の *flaA* 遺伝子配列の違いを利用して特異的なプライマーを作成し、PCR 法を用いた *A. hydrophila* と *A. veronii* bv. *sobria* の臨床と環境由来株の迅速鑑別法の開発を試みた。

その結果、*A. hydrophila* の臨床株と環境株の *flaA* 遺伝子をそれぞれ 109bp と 458bp、*A. veronii* bv. *sobria* の *flaA* 遺伝子をそれぞれ 212bp と 442bp の増幅 DNA サイズで特異的に検出できる *flaA* 型別用の PCR 法を考案した。これらの 4 タイプ (*A. hydrophila* 臨床型と環境型、*A. veronii* bv. *sobria* 臨床型と環境型) の *flaA* 検出用 PCR 法は、*A. hydrophila* 菌株 (臨床 3 株と環境 9 株) と *A. veronii* bv. *sobria* 菌株 (臨床 9 株と環境 9 株) を用いた特異性試験においても、両者の臨床株と環境株を有意に鑑別することができた。そして、本法は試料

の調製から目的 DNA の検出までの全工程を約 4 時間で迅速に実施することができた。このことから、本 PCR 法は、両 *Aeromonas* 感染症の臨床での迅速診断や河川や湖などの環境への臨床株侵入のモニタリングに役立つものと思われた。

2. CTX-M 型拡張スペクトル β -ラクタマーゼ遺伝子 *bla*_{CTX-M} をモデルとした、薬剤耐性遺伝子挿入位置解析法の確立 (平井 到)

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、これまで主に薬剤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 *bla*_{CTX-M} は挿入配列 *ISEcpI* によって細菌ゲノム中を複製されながら移動するために、薬剤耐性プラスミドに加えて、染色体にも位置する *bla*_{CTX-M} を保有する大腸菌の存在確認されている。

一般的に、薬剤耐性遺伝子が細菌ゲノムのどこに挿入されているかについては、薬剤耐性菌の伝播に関する分子疫学的解析には重要な指標となる。しかしながら、次世代シーケンサーが発達し細菌の全ゲノム解析が比較的安価にできる現在においても、細菌ゲノム中に複数コピー存在する *bla*_{CTX-M} など一部の薬剤耐性遺伝子の細菌ゲノム中の挿入位置を特定することは容易ではない。

本研究では、ベトナムおよびインドネシアの健常人から分離された CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌を対象として *bla*_{CTX-M} の挿入位置解析法の確立と CTX-M 型 ESBL 産生菌の分類法への応用を検討した。

CTX-M 型 ESBL 産生菌から抽出した DNA を制限酵素により消化し、バーコードアダプターを付加した後に、*ISEcpI-bla*_{CTX-M} の上流部分の遺伝子配列を含む部分を PCR 法により増幅し、Nanopore シーケンサーにより遺伝子配列解析を行った。その結果、ベトナムの

健常人由来の 160 株を対象として行った検討では、これらの細菌株は *ISEcpI-bla_{CTX-M}* の上流部分の遺伝子配列によって 9 種類に分類することができ、そのうち 8 種類はプラスミド上に、残りの 1 種類は *ISEcpI-bla_{CTX-M}* の存在が確認された。これらの存在位置は、キャピラリーシーケンサーやパルスフィールド電気泳動法などの従来の解析方法によって確認され、本研究で確立した解析方法が、少なくとも *bla_{CTX-M}* の細菌ゲノムにおける挿入位置の正しい解析に用いることができることが示唆された。

また、確立した解析方法によって得られた遺伝子配列をもとに、ベトナムおよびインドネシアの健常人から分離された約 500 菌株の CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌

をもちいた検討では、ベトナムおよび、インドネシアの 2 国間で共通の遺伝子配列が得られ、これら二国間で共通の薬剤耐性プラスミドが分布している可能性を示したものの、大部分の CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌はそれぞれの国で、薬剤耐性プラスミド上に *bla_{CTX-M}* を保持していることが示唆された。

現在、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析が進んでおり、それに伴って GenBank などの公的なデータベースが拡充されている。我々が確立した薬剤耐性遺伝子の細菌ゲノム中の挿入位置特定法は、これら公的なデータベースのさらなる拡充に伴い、より精度の高い解析に資するも可能性がある。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
OD22001:	Siti Rochmanah Oktaviani Sulikah, Miratul Hasanah , Wahyu Setyarini, Hari Parathon, Kitagawa K, Nakanishi N Nomoto R, Osawa K, Kinoshita S, Hirai I, Shirakawa T, Kuntaman Kuntaman: Occurrence of Carriage of Multidrug Resistant Enterobacteriaceae among Pregnant Women in the Primary Health Center and Hospital Setting in Surabaya, Indonesia., Microb Drug Resist. 2022 Jan;28(1):48-55. doi: 10.1089/mdr.2020.0506.	(A)	○
OD22002:	Miyagi K, Shimoji N, Oshiro H, Hirai I: Differences in flaA gene sequences, swimming motility, and biofilm forming ability between clinical and environmental isolates of Aeromonas species., Environ Sci Pollut Res Int. 2022 Sep 13. doi: 10.1007/s11356-022-22871-7.	(A)	○

国内学会発表

- PD22001: 宮城和文, 平井到: Aeromonas 属菌の極鞭毛による運動性と flaA 遺伝子の病原性に関する解析. 第95回日本細菌学会総会, オンライン開催. 29-31 Mar. 2022.
- PD22002: 多和田 早紀, 比嘉 聖菜, 平井 到: Proteus mirabilis の swarming 調節機構の解析. 第95回日本細菌学会総会, オンライン開催. 29-31 Mar. 2022.
- PD22003: 屋宜 宣慶, 平井 到: 環境モニタリングに向けた薬剤耐性遺伝子上流配列 (ARG-UGS) 解析法の開発. 第95回日本細菌学会総会, オンライン開催. 29-31 Mar. 2022.

A. 研究課題の概要

1. 冷え性に対する沖縄産薬草タチアワユキセンダングサの有効性の検討 (今泉直樹)

沖縄県宮古島で独自の方法で生産されている『タチアワユキセンダングサ (宮古 B. p.)』の「冷え性」改善に効果のある成分の同定及び作用機序の解明により、新しい多機能性食品の開発・事業化を行うことを目的として研究を進めている。「冷え性」の改善には血管の拡張が重要で、血管拡張作用として最も有用な生体内成分として一酸化窒素 (NO) が知られている。「冷え性」の改善に寄与する NO 産生を促進させる『宮古 B. p.』の有効性について、血管内皮細胞 (HUEhT-1) を用いて確認し、NO 合成酵素の活性化を介した NO 増加の作用機序を解明した。さらに動物モデルによる「冷え性」改善効果が示された。また、NO 産生を促進させる成分を HPLC にて単離し、NMR を用いて構造推定を行い、主成分候補の同定までに至った。現在、より詳細な作用メカニズムの検討と、主成分の同定を行っている。

2. ミトコンドリア機能をターゲットとする宮古島産農水産物精油成分を用いた肌トラブル改善製品の開発 (今泉直樹)

皮膚細胞に酸化ストレスといった種々の負荷がかかると、細胞内ミトコンドリアの障害や機能不全によって細胞の劣化・老化が進行し、肌トラブルを引き起こす原因となることが判明している。そこで、皮膚細胞のミトコンドリアに対する宮古島産農水産物、特に精油成分の有用性を検討し、ミトコンドリア機能をターゲットとする新たな機能性製品の開発を目標として研究を進めている。UV や活性酸素といった各種ストレスの有無による皮膚細胞ミトコンドリア機能を評価し、

INCI 登録されている宮古島産植物由来精油成分 (宮古 B. p.、ウコン、椿、タマヌオイル等) の有効性を評価した。抗酸化能は宮古 B. p. 精油成分が非常に高いことが判明した。また、宮古 B. p. やウコンの精油成分はミトコンドリア膜電位を酸化ストレスから保護することが示された。それらの成分について GC-MS 解析を行い、いくつかの成分候補が見出された。現在、その作用機序について検討を行っている。

3. TNFR2 の新規 ATL 発症予測バイオマーカーとしての臨床応用及び上昇メカニズムの解明 (今泉直樹)

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は、Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) を原因ウイルスとする極めて予後不良な末梢性 T 細胞腫瘍で、我々は HTLV-1 キャリアと ATL 患者群の血漿プロテオミク解析を行い、可溶性 tumor necrosis factor receptor 2 (sTNFR2) 濃度の上昇が ATL 発症の新規バイオマーカー候補となること、悪性度の高い ATL 細胞の表面に TNFR2 が高発現していることを報告した。最近、固形がんの細胞増殖に TNFR2 が寄与すること、TNFR2 遊離には切断酵素である TNF- α -converting enzyme (TACE) が働き、抗体による TNFR2 遊離抑制時に細胞死が誘導されることが報告されている。そこで現在、ATL について sTNFR2 上昇時の切断酵素の動態、TNFR2 遊離に対する抑制作用の影響と細胞死との関連性の解明を進めている。TNFR2 上昇メカニズム解明に向けて、切断酵素である TACE (ADAM-17) 活性や発現が上昇する傾向があることを確認している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Tanaka Y, Tanaka R, <u>Imaizumi N</u> , Mizuguchi M, Takahashi Y, Hayashi M, Miyagi T, Uchihara J, Ohshiro K, Masuzaki H, Fukushima T. A protective role of HTLV-1 gp46-specific neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies in progression to adult T-cell leukemia (ATL). Front Immunol. 2022; 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.921606.	(A)	○
OI22002:	Mizuguchi M, Takatori M, Sakihama S, Yoshita-Takahashi M, <u>Imaizumi N</u> , Takahashi Y, Hasegawa H, Karube K, Fukushima T, Nakamura M, Tanaka Y. Acute type adult T-cell leukemia cells proliferate in the lymph nodes rather than in peripheral blood. Cancer Gene Ther. 2022; 29(11): 1570-1577. doi: 10.1038/s41417-022-00475-0	(A)	○
OI22003:	Kato M, <u>Imaizumi N</u> , Tanaka R, Mizuguchi M, Hayashi M, Miyagi T, Uchihara J, Ohshiro K, Todoroki J, Karube K, Masuzaki H, Tanaka Y, Fukushima T. Elevation of the Plasma Levels of TNF Receptor 2 in Association with Those of CD25, OX40, and IL-10 and HTLV-1 Proviral Load in Acute Adult T-Cell Leukemia. Viruses. 2022; 14(4):751. doi: 10.3390/v14040751.	(A)	○
国内学会発表			
PD22001:	HTLV-1 関連脊髄症/熱帯性瘧疾性対麻(HAM/TSP)の新規バイオマーカー候補: 血漿 sTNFR2. 上原亜伊佳, <u>今泉直樹</u> , 齊藤峰輝, 田中礼子, 加藤愛美, 崎浜秀悟, 田中勇悦, 福島卓也, 第8回日本 HTLV-1 学会学術集会(ポスター), 東京, 2022年11月4-6日		
PD22002:	ATL 感染病態進行に対する抗 HTLV-1 gp46 中和および ADCC 抗体の制御的役割. 田中勇悦, 田中礼子, <u>今泉直樹</u> , 水口真理子, 高橋良明, 福島卓也. 第8回日本 HTLV-1 学会学術集会(口演), 東京, 2022年11月4-6日		
PD22004:	ATL における OX40/OX40L の役割. 水口真理子, 高橋良明, 田中礼子, <u>今泉直樹</u> , 山下暁朗, 福島卓也, 田中勇悦. 第8回日本 HTLV-1 学会学術集会(ポスター), 東京, 2022年11月4-6日		

A. 研究課題の概要

1. 沖縄 ATL/HTLV-1 バイオバンクの運営 (福島卓也)

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) の病因解明、沖縄県のヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) キャリアの実態調査とウイルス撲滅を目指した研究を進めるために、ATL 患者および HTLV-1 キャリアの末梢血単核球、リンパ節、皮膚などから得た腫瘍細胞、血漿などを収集、凍結保存する沖縄 ATL/HTLV-1 バイオバンクを構築し、現在も拡充中である。さらに希少難治性疾患生体試料バイオバンクに参加し発展中である。現在収集した生体試料は 750 強となっている。また東南アジアでもキャリア調査を行い、検体を採取・保存している。これらの生体試料は、専門的なウイルス・免疫・分子生物学的解析を行うためのリソースとなり、これを用いた研究が次々と発表されている (後述)。

2. aggressive ATL に対する同種造血幹細胞移植を用いた多施設共同臨床試験 (福島卓也)

ATL は急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の 4 病型に分類される。そのうち急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型は aggressive ATL に、予後不良因子を有さない慢性型、くすぶり型は indolent ATL にカテゴライズされる。通常化学療法では生存期間中央値が 8-10 ヶ月と極めて予後不良な aggressive ATL に対し、化学療法の治療成績に比して良好な成績が報告されている同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性を検証するための第Ⅲ相多施設共同臨床試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) で行っており、研究事務局を担当している。目標症例数 110 例を 1 例上回る 111 例が登録され、2020 年 6 月 19 日に症例登録が終了した。現在 3 年間の経過追跡期間である。

3. indolent ATL に対する効果的治療法の開発 (福島卓也)

欧米において indolent ATL に対して高い有効性が報告されているジドブジンとインターフェロンの併用療法について、無治療経過観察との第Ⅲ相比較試験を JCOG において実行中で、研究事務局を担当している。本研究は先進医療 B 制度の下、医師主導で行われる。琉球大学からも 2 症例が登録され、38 例が登録された段階で新規登録が終了し、経過追跡期間である。

4. 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 NEC 社との共同研究で沖縄 ATL/HTLV-1 バイオバンクの血漿試料を用いて網羅的蛋白解析を行い、HTLV-1 キャリアと ATL 患者との間で比較検討した。1,305 の蛋白を解析し、631 に両者間で有意差を認めた。そして HTLV-1 キャリアと比べ ATL 患者で有意に上昇していた 333 蛋白のうち、トップ 10 の蛋白について ELISA 法による検証を行い、ATL 発症予測新規バイオマーカー候補として soluble tumor necrosis factor receptor 2 (sTNFR2) を同定した。本研究成果は *Blood Advances* (IF = 4.910) に採択されるとともに、特許申請、そしてプレスリリースを行った。

血中 sTNFR2 濃度の測定が ATL の診断や発症予測に有用かどうかを探るために、ATL 患者 136 例および HTLV-1 キャリア 122 例の血漿を用い、sTNFR2 に加え、既存のバイオマーカーである可溶性 (s) CD25, sOX40, IL-10 濃度、HTLV-1 プロウイルス量 (PVL) を測定し、比較検討した。急性型 ATL 患者の sTNFR2 濃度は、HTLV-1 キャリア、またはくすぶり型、慢性

型, リンパ腫型 ATL の患者と比較して有意に高いことが確認された。さらに, sTNFR2 濃度は sCD25, sOX40, IL-10 濃度, PVL のいずれとも有意な正の相関を示し, sTNFR2 と既存のバイオマーカーとの併用は急性型 ATL の診断に有用であると考えられた。本研究成果は *Viruses* (IF = 4.911) に掲載された。

5. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における sTNFR2 測定の有用性の検討 (福島卓也)

HAM は HTLV-1 キャリアの約 0.3% が発症する慢性炎症性疾患である。HAM 患者の経過は個人差が大きく, 発症から 2 年以内に歩行不能になる急性進行例も報告されており, 適切な治療介入を行なうための早期診断, および病勢の把握に有用なバイオマーカーの確立は重要な課題である。そこで, HAM 患者の血漿検体を用い, sTNFR2 のバイオマーカーとしての有用性探索を目的として, HTLV-1 プロウイルス量 (PVL) および sCD25 濃度といった既存のバイオマーカーや, 運動障害重症度との関連性を比較検討した。その結果, HAM 患者における sTNFR2 濃度と既存のバイオマーカー, および運動障害重症度との間に相関が見られ, sTNFR2 が HAM 患者の病勢把握にも有用である可能性が示された。そして, 本研究成果は第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会で発表され, 現在論文投稿に向けて準備中である。

6. HTLV-1 および ATL に対する新規免疫療法としての抗体薬の開発 (福島卓也)

琉球大学名誉教授 田中勇悦先生を研究代表者とする AMED 研究班で抗 HTLV-1 抗体薬の開発研究を行っており, 研究分担者として参画している。また先に紹介した新規バイオマーカー sTNFR2 の発見を基に, TNFR2 を標的とした抗 TNFR2 抗体の開発を進めている。

7. aggressive ATL の予後予測モデル確立を目指した

研究 (福島卓也, 崎浜秀悟)

Aggressive ATL の予後予測モデルとして, ATL-prognostic index (PI) および JCOG-PI が提唱されている。ATL-PI は臨床病期, performance status (PS), 年齢, 血清アルブミン値, 可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) 値をスコア化し, low/intermediate/high risk の 3 群に分類する。一方, JCOG-PI では PS および補正 Ca 値により, moderate-/high-risk の 2 群に分けられる。現在この 2 つが予後を高精度に予測する臨床的指標として活用されているが, 予後良好群においても 5 年生存割合は 15% 未満であり, 毒性が高い治療を行わずにすむ患者を抽出することはできていない。

近年, 大規模な網羅的ゲノム解析により, ATL の遺伝子異常の全体像が明らかにされた。そして, 遺伝子異常および臨床情報を統合した多変量解析により, *PRKCB* 変異および *PD-L1* コピー数増幅が aggressive ATL の予後不良因子として同定された。しかし多くの施設では, これら遺伝子異常を解析して診療に用いることは困難であり, 臨床的 PI が抱える課題も解決できていない。簡便に検査可能な予後因子を同定し, 毒性が高い治療介入が不要な患者を抽出できる予後予測モデルの確立が求められる。そこで, 当研究室で見出した予後因子候補である HTLV-1 *tax* 遺伝子型と, sTNFR ファミリーの sOX40 および sTNFR2 を従来の予後因子と併合して解析し, 新たな ATL 予後予測モデルの確立に取り組んでいる。

8. 東南アジアにおける HTLV-1 キャリア調査 (福島卓也, 崎浜秀悟)

HTLV-1 は LTR 領域の塩基配列の違いにより 7 つの subtype と 4 つの subgroup に分類され, その分布は地域により異なる。HTLV-1 の主要な endemic area および subtype/subgroup として, 中央アフリカの Subtype B, カリブ海沿岸や南米, 沖縄に多い Transcontinental subgroup, 九州を中心とする西南日本の Japanese subgroup, そしてメラネシアの Subtype C が知られている。しかしながら, 東南アジ

ア諸国における HTLV-1 調査の報告数は少なく、少数の HTLV-1 キャリアの存在は報告されているものの、未だ調査が実施されていない地域も多く存在する。そこで当分野では、東南アジアにおける HTLV-1 キャリア調査を行なっている。今年度はインドネシアにおける HIV キャリア検体を用いた調査を実施し、3/522 例で HTLV-1 の感染を確認した。現在、subtype/subgroup の解析を進めているところである。

9. ATL における遺伝子異常の解析 (崎浜秀悟, 加留部謙之輔, 福島卓也)

以前、我々は沖縄 ATL/HTLV-1 バイオバンクに保存されている aggressive ATL 患者検体を用い、次世代シーケンサーおよび SNP アレイにより 89 例の遺伝子異常を調べ、臨床経過、および HTLV-1 *tax* 遺伝子型 (*taxA/taxB*) との関連を解析した。*GATA3* および *RHOA* 遺伝子変異の発生頻度は *taxA* 型 HTLV-1 に感染した患者で高く ($P < 0.05$)、一部の変異遺伝子と HTLV-1 *tax* 遺伝子型との関連が示唆された。また、生存解析では *PRKCB*, *CD58*, および *PRDM1* の遺伝子異常が患者の予後に関連することが示唆された ($P < 0.05$)。本研究成果は学術的価値が認められ、第 61 回日本リンパ網内系学会総会における優秀演題賞に採択され、*Cancer Science* (IF: 6.716) に掲載された。

現在、本研究で見いだされた ATL における重要な分子経路について機能実験を実施するとともに、未だ研究が不十分な ATL における皮膚病変の遺伝子異常解析に取り組んでいる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I22001:	Megumi Kato, Naoki Imaizumi, <u>Reiko Tanaka</u> , Mariko Mizuguchi, Masaki Hayashi, Takashi Miyagi, Junnosuke Uchihara, Kazuiku Ohshiro, Junpei Todoroki, <u>Kennosuke Karube</u> , Hiroaki Masuzaki, <u>Yuetsu Tanaka</u> , and <u>Takuya Fukushima</u> . Elevation of the plasma levels of TNF receptor 2 in association with those of CD25, OX40, and IL-10 and HTLV-1 proviral Load in Acute Adult T-Cell Leukemia. <i>Viruses</i> 14: 751, 2022. DOI: 10.3390/v14040751	(A)	○
0I22002:	<u>Yuetsu Tanaka</u> , <u>Reiko Tanaka</u> , Naoki Imaizumi, Mariko Mizuguchi, Yoshiaki Takahashi, Masaki Hayashi, Takashi Miyagi, Junnosuke Uchihara, Kazuiku Ohshiro, Hiroaki Masuzaki and <u>Takuya Fukushima</u> . A protective role of HTLV-1 gp46-specific neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies in progression to adult T-cell leukemia (ATL). <i>Front. Immunol.</i> 13: 921606, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.921606	(A)	○
0I22003:	Sawako Nakachi, Shiki Okamoto, Keita Tamaki, Ikumi Nomura, Mamiko Tomihama, Yukiko Nishi, <u>Takuya Fukushima</u> , <u>Yuetsu Tanaka</u> , Satoko Morishima, Minako Imamura, Shiro Maeda, Masato Tsutsui, Masayuki Matsushita, Hiroaki Masuzaki. Impact of anti-diabetic sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on tumor growth of intractable hematological malignancy in humans. <i>Biomed. Pharmacother.</i> 149: 112864, 2022. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112864.	(A)	○
0I22004:	Mariko Mizuguchi, Mitsuyoshi Takatori, <u>Shugo Sakihama</u> , Manami Yoshita-Takahashi, Naoki Imaizumi, Yoshiaki Takahashi, Hiroo Hasegawa, <u>Kennosuke Karube</u> , <u>Takuya Fukushima</u> , Masataka Nakamura and <u>Yuetsu Tanaka</u> . Acute type adult T-cell leukemia cells proliferate in the lymph nodes rather than in peripheral blood. <i>Cancer Gene Thera.</i> 29: 1570 - 1577, 2022. DOI: 10.1038/s41417-022-00475-0.	(A)	○
0I22005:	Terufumi Kubo, Yasuo Hirayama, <u>Shugo Sakihama</u> , Tomoki Kikuchi, Yoshihiko Hirohashi, Mitsuhiro Tsujiwaki, <u>Kennosuke Karube</u> , Tadashi Hasegawa, Toshihiko Torigoe. Spindle cell tumor with histiocytic and myogenic marker expression in the lymph node of a human T-cell leukemia virus type 1 carrier. <i>Pathol. Res. Pract.</i> 234: 153935, 2022. DOI: 10.1016/j.prp.2022.153935.	(A)	○

- OI22006: Urano E, Ueda K, Higuchi M, Furukawa M, Okamura T, Tanaka Y, (A) ○
 Yasutomi Y. Establishment of a Cynomolgus Macaque model of human T-
 cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) infection by direct inoculation
 of adult T-cell leukemia patient-derived cell lines for HTLV-1
 infection. *J. Virol.* 96(22): e0133922, 2022. DOI: 10.1128/jvi.01339-
 22.
- OI22007: Kiik H, Ramanayake S, Miura M, Tanaka Y, Melamed A, Bangham CRM. (A) ○
 Time-course of host cell transcription during the HTLV-1
 transcriptional burst. *PLoS. Pathog.* 18(5): e1010387, 2022. DOI:
 10.1371/journal.ppat.1010387.
- OI22008: Ramanayake S, Moulding DA, Tanaka Y, Singh A, Bangham CRM. Dynamics (A) ○
 and consequences of the HTLV-1 proviral plus-strand burst. *PLoS.*
Pathog. 18(5): e1010387, 2022. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010387.
- OI22009: Nakano K, Karasawa N, Hashizume M, Tanaka Y, Ohsugi T, Uchimaru K, (A) ○
 Watanabe T. Elucidation of the mechanism of host NMD suppression by
 HTLV-1 Rex: Dissection of Rex to identify the NMD inhibitory domain.
Viruses. 14(2): 344, 2022. DOI: 10.3390/v14020344.

症例報告

- CI22001: Riko Miyagi, Sawako Nakachi, Yasutaro Tamaki, Mototsugu Doi, Tomo (A) ○
 Nakajima, Sakiko Kitamura, Shohei Tomori, Taeko Hanashiro, Keita
 Tamaki, Kazuho Morichika, Yukiko Nishi, Satoko Morishima, Takuya
Fukushima and Hiroaki Masuzaki. Clinically amyopathic
 dermatomyositis manifested after the allogeneic haematopoietic stem
 cell transplantation: Case presentation and literature review. *Mod.*
Rheumatol. 7 (1), 102-107, 2023. DOI: 10.1093/mrcr/rxac060.

総説

- RI22001: Shugo Sakihama, and Kenosuke Karube. Genetic alterations in adult (A) ○
 T-cell leukemia/lymphoma: Novel discoveries with clinical and
 biological significance. *Cancers* 14: 2394, 2022. DOI:
 10.3390/cancers14102394.

国内学会発表

- PD22001: 沖縄 HTLV-1/ATL 研究—沖縄バイオバンクを基盤として— 福島卓也. 第 8
 回日本 HTLV-1 学会学術集会 (口演), 東京, 2022 年 11 月 5-6 日.
- PD22002: ATL 感染病態進行に対する抗 HTLV-1 gp46 中和および ADCC 抗体の制御的役
 割. 田中勇悦, 田中礼子, 今泉直樹, 水口真理子, 高橋良明, 福島卓也. 第
 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会 (口演), 東京, 2022 年 11 月 5-6 日.
- PD22003: HTLV-1 関連脊髄症/熱帯性瘧疾性対麻痺 (HAM/TSP) の新規バイオマーカー候
 補: 血漿 sTNFR2. 上原亜伊佳, 今泉直樹, 齊藤峰輝, 田中礼子, 加藤愛美,

- 崎浜秀悟, 田中勇悦, 福島卓也. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 東京, 2022 年 11 月 5-6 日.
- PD22004: ATL における OX40/OX40L の役割. 水口真理子, 高橋良明, 田中礼子, 今泉直樹, 山下暁朗, 福島卓也, 田中勇悦. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 東京, 2022 年 11 月 5-6 日.
- PD22005: HTLV-1 感染細胞で形成される Tax-転写因子複合体の同定と機能的意義の検討. 登坂充, 山岸誠, 水池潤, 草柳世奈, 久世裕太, 田中勇悦, 渡邊俊樹, 鈴木穰, 内丸薫. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会 (口演), 東京, 2022 年 11 月 5-6 日.
- PD22006: シングルセル RNA/エピゲノム解析で得た HTLV-1 感染初期の知見. 草柳世奈, 山岸誠, 久世裕太, 鈴木佳子, 水池潤, 登坂充, 田中勇悦, 中野和民, 渡邊俊樹, 鈴木穰, 内丸薫. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会 (口演), 東京, 2022 年 11 月 5-6 日.
- PD22007: 同種造血幹細胞移植後に発症した間質性肺炎合併無筋症性皮膚筋炎の 2 例. 仲地佐和子, 宮城理子, 玉城泰太郎, 中島知, 北村紗希子, 友利昌平, 花城多恵子, 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 44 回日本造血・免疫細胞療法学会総会 (ポスター), 横浜, 2022 年 5 月 12-14 日.
- PD22008: Expression of HLA class II on HTLV-1 infected cells in patients with ATL and HTLV-1 carriers. 森島聡子, 椎名隆, 玉城啓太, 島袋康貴, 鈴木慎吾, 重成敦子, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 友利昌平, 花城多恵子, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 福島卓也, 益崎裕章. 第 84 回日本血液学会学術集会 (口演), 福岡, 2022 年 10 月 14-16 日.
- PD22009: Comparison of removal events by type of central venous catheter. 友利昌平, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 花城多恵子, 玉城啓太, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章. 第 84 回日本血液学会学術集会 (口演), 福岡, 2022 年 10 月 14-16 日.
- PD22010: A senolysis-based therapeutic experimental model to reduce adverse effects in aged mice. 西由希子, 島袋康貴, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 友利昌平, 花城多恵子, 玉城啓太, 森近一穂, 仲地佐和子, 岡本土毅, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章. 第 84 回日本血液学会学術集会 (口演), 福岡, 2022 年 10 月 14-16 日.
- PD22011: Primary bone marrow lymphomas following immunosuppressive therapies against auto immune diseases. 北村紗希子, 友利昌平, 森近一穂, 花城多恵子, 中島知, 西由希子, 宮城理子, 玉城啓太, 仲地佐和子, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章. 第 84 回日本血液学会学術集会 (ポスター), 福岡, 2022 年 10 月 14-16 日.

PD22012: A pregnant woman with PNH successfully managed with eculizumab and anticoagulants. 宮城理子, 仲地佐和子, 中島知, 北村紗希子, 友利昌平, 花城多恵子, 玉城啓太, 森近一穂, 西由希子, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章. 第 84 回日本血液学会学術集会 (ポスター), 福岡, 2022 年 10 月 14-16 日.

PD22013: An elderly case of HIV-HHV8+MCD like manifestations successfully treated with antiviral drugs. 玉城啓太, 友利昌平, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 花城多恵子, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 森島聡子, 福島卓也, 益崎裕章. 第 84 回日本血液学会学術集会 (ポスター), 福岡, 2022 年 10 月 14-16 日.

先端医学研究センター

共通機器・RI 研究支援分野

[\(実験実習機器センターの頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

1. 強固な骨接合を促進する軟骨再生マイクロパターン基材の開発 [科研費基盤 B] (代表: 角南寛)

本研究は、軟骨と骨を強固に接合させるマイクロパターン基材を開発するものである。関節軟骨の欠損部を再生治療する場合、軟骨と骨を強固に接合させることが重要である。我々はこれまでに基材のマイクロパターン形状を調節することにより、単層に播種された脂肪幹細胞から 2 週間の分化誘導で 100 μm を超える厚さの軟骨組織を形成させることに成功している。適切な形状を持ったマイクロパターン基材上で脂肪幹細胞を培養すれば、軟骨と骨が強固に接合した軟骨-骨組織を作製できると考えられる。本研究では、この軟骨-骨組織の強固な接合を創出する、軟骨再生マイクロパターン基材を開発する。将来的には、関節軟骨欠損部の骨表面を直接マイクロパターン化し、軟骨と骨を強固に接合させる新しい軟骨再生治療技術の開発を目指す。こういった骨接合を重視した新しい軟骨再生治療技術は、腱や靭帯と骨を強固に接合させる再生治療にも応用できると期待される。

2. 生きた細胞膜構造を断面観察する新しい顕微観察法の開発 [挑戦的研究 (萌芽)] (代表: 角南寛)

生命現象を律する細胞膜には、微細な陥入構造や突出構造がいくつも存在する。陥入構造としては筋横行細管やエンドサイトーシス、エクソサイトーシス、突出構造としては微絨毛などが挙げら

れる。しかし、こういった膜の陥入や突出を引き起こすメカニズムや、その構造の持つ生化学的機能の解明については、困難に直面しているものが多い。その理由はたった一つではないかと考えられる。それは、生きた細胞膜の断面を鮮明に観察できないためである。このことが、生命現象を律する細胞膜の動作原理の解明を妨げ、生命科学の発展を遅らせているのではないだろうか。そこで我々は、生きた細胞膜の断面を高解像度で観察できる、新しい顕微観察法を提案したい。この方法は、安価に量産できるシリコン製のマイクロパターン基材あれば、特別な顕微鏡や装置を必要とせず、誰でも気軽に生きた細胞膜の断面を鮮明に観察できる画期的なものである。(特許出願を予定しているため、具体的な構造の記述は控える)

3. 機能性および汎用性の高い培養容器の開発 [企業との共同研究] (代表: 角南寛)

これまでに、我々は、ストライプ状の凹凸構造を有する培養容器を試作し、細胞の形態や増殖、遊走、代謝、分化、組織形成などを促進させる技術を開発してきた。この独自技術を武器に、我々は、機能性および汎用性の高い培養容器(ストライプシャーレ)の開発を目指す。ストライプシャーレは、そのストライプ状構造を調節すれば、細胞の形態や増殖、遊走、代謝、分化、組織形成を制御できる。つまり、用途に応じたストライプ状構造をラインナ

ップすることで、あらゆる培養系に対応した機能性の高い製品を提供できる見込みである。既に、新規性および進歩性の高い研究成果が得られており、琉球大学特許発明委員会の審査承認を得て、特許出願することが決定している。共同研究先の阪神化成工業(株)は、既にシャーレの製造と販売を行っており、本研究課題で開発されるストライプシャーレは、スムーズに阪神化成工業(株)で製造され上市される予定である。

4. 琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装 [AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業] (分担: 角南寛)

本事業の中で、臍帯、羊膜、臍帯血、歯髄、滑膜、骨髄、骨髄液、脂肪、皮膚などの採取組織の処理技術の開発とこれらから体性幹細胞の抽出および培養技術の開発を実施し、その技術をまとめた標準操作手順書(SOP)の作成を担当している。また、各組織で採取される細胞原料情報を管理するための原料管理システム(琉球大学細胞原料管理システム: RCS-MS)の構築を担当し、これを琉球大学病院の電子カルテサーバールームに設置して運用可能な状態にした。電子カルテとの情報連携も達成した。これらのシステムの運用を担う培養士の教育も担当した。

5. 再生治療用ナノファイバー素材の開発と幹細胞抽出培養キットの高機能化 [企業との共同研究] (代表: 角南寛)

我々は、ORTOReBIRTH(株)と「生分解性を有する幹細胞抽出培養シート(特許登録済)」の開発に成功した。このシートは、既にフナコシ(株)より研究用に販売されている。この幹細胞抽出培養シートを用いて患者の脂肪組織から脂肪幹細胞を非常に簡便かつ低コストに抽出培養できることは、既に実証されている。そこで、次のステップとして、本シートを用いて様々な組織から幹細胞を抽出培養し細胞シートを作製する検討を行っている。現在、皮膚

のシート、毛髪のシート、血管のシート、骨のシート、軟骨のシート、神経のシート、肝臓のシート、膵臓のシート、癌治療用の免疫細胞シートなどの研究開発も進めている。本研究成果の論文発表は、令和4年に1報アクセプトされ、更に1報投稿中の状態である。このシートは医療グレードの生分解性高分子を用いて作製されており、医療機器として認可を受けることを目指している。

6. 体性幹細胞を安全かつ高品質にストックし企業や研究機関に供給する技術の開発 [多施設共同研究] (分担: 角南寛)

体性幹細胞の収集および保管を継続し、その技術を改良することで、品質の担保された体性幹細胞を確実に企業に供給できる体制を構築する。本事業は、脂肪幹細胞だけでなく、企業ニーズの高い歯髄や臍帯由来の体性幹細胞の収集および品質評価、保管技術を開発する。品質評価技術としては、メタボローム解析やDNA発現解析を中心に研究開発中である。更に、製薬企業や医療機器関連企業、バイオ産業関連企業に対して積極的にアプローチし、体性幹細胞を用いた共同研究を実施する。この共同研究は、収集から品質評価、輸送までの企業に体性幹細胞を供給する一連の流れを対象にする。最後に輸送試験までを実施することで、琉球大学から企業へ対して企業が望む品質の体性幹細胞を供給する一連の技術を確立する。この共同研究は企業に対するプロモーションを兼ねている。

本事業の最終的な目的は産業利用倫理審査委員会の承認の後、体性幹細胞を有償で企業に供給する新しい試みを開始するものである。これは、品質の担保された多種類の体性幹細胞を正しい手続きを踏んで安定的に企業に供給し、医療機器や再生医療等製品の開発を促進すると共に、再生医療の産業化に大きく貢献するものである。

7. 沖縄を拠点とするエクソソーム精製事業の発展と医療機器・医薬品産業への応用 [沖縄イノベーション]

ョン・エコシステム共同研究推進補助金] (分担：角南寛)

琉球大学が開発するエクソソーム大量生産技術とヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ(株)が開発するエクソソーム精製技術を併せて、高純度のエクソソームを迅速かつ低コストに大量生産するシステムを開発する。エクソソームの将来的な臨床応用および化粧品原料として生産も見据えて研究を実施する。着実に知的財産権化するとともに、エクソソームの大量生産および高純度精製のキットとしての普及を目指す。既に十分な研究成果が得られており、令和4年に、特許出願および特許登録、上市を達成し、プレスリリースを行った。

8. 長くて厚みのある培養肉製造に特化した培養容器の開発 [沖縄イノベーション・エコシステム共同

研究推進事業] (代表：角南寛)

我々は、長くて厚みのある培養肉を製造できる培養容器の開発に着手した。この培養容器は、その構造により力学的な刺激を細胞や組織に与えると同時に、長くて厚みのある培養肉を製造できると期待される。本研究で開発される長くて厚みのある培養肉を製造する一連の技術は、そのまま、長さや厚みが必要な再生医療用の組織(腱や靭帯、筋肉、血管など)の作製にも応用できると考えており、波及効果は非常に大きいと考えている。本研究実施後、我々は得られた知的財産を、確実に特許出願するとともに、新規開発された培養容器の商品化することを目指す。本研究で研究開発される培養容器は、金型を使って容易に大量生産できるため、価格競争力が非常に高く、国内外の市場での優位性を期待できる。(特許出願を予定しているため、具体的な構造や使用方法の記述は控える)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI22001:	Shimizu Y, Ntege E, <u>Sunami H</u> . Adipose tissue-derived regenerative cell-based therapies: Current optimisation strategies for effective treatment in aesthetic surgery, Handbook of Stem Cell Therapy (editor: K. H. Haider), Springer Nature Singapore Pte Ltd., June 22, 2022. DOI: 10.1007/978-981-19-2655-6_35	(A)	
原著			
OI22001:	Taki Y, Fuku A, Nakamura Y, Koya T, Kitajima H, Tanida I, Takaki T, Nozaki K, <u>Sunami H</u> , Hirata H, Tachi Y, Shimasaki T, Masauji T, Yamamoto N, Ishigaki Y, Shimodaira S, Shimizu Y, Ichiseki T, Kaneuji A, Osawa S, Kawahara N. A morphological study of adipose-derived stem cell sheets created with temperature-responsive culture dishes using scanning electron microscopy, <u>Medical Molecular</u>	(A)	○

- Morphology, 55(3), p187-198, 2022. DOI: 10.1007/s00795-022-00319-8
- OI22002: Sunami H, Shimizu Y, Futenma N, Denda J, Nakasone H, Yokota S, (A) ○
Kishimoto H, Makita M, Nishikawa Y. Rapid Stem Cell Extraction and
Culture Device for Regenerative Therapy Using Biodegradable Nonwoven
Fabrics with Strongly Oriented Fiber, *Advanced Materials Interfaces*,
Volume 9, Issue 16, e2101776, 2022. DOI: 10.1002/admi.202101776
- OI22003: Fuku A, Taki Y, Nakamura Y, Kitajima H, Takaki T, Koya T, Tanida I, (A) ○
Nozaki K, Sunami H, Hirata H, Tachi Y, Masauji T, Yamamoto N,
Ishigaki Y, Shimodaira S, Shimizu Y, Ichiseki T, Kaneuji A, Osawa S,
Kawahara N. Evaluation of the Usefulness of Human Adipose-Derived
Stem Cell Spheroids Formed Using SphereRing((R)) and the Lethal
Damage Sensitivity to Synovial Fluid In Vitro, *Cells*. 2022 Jan
20;11(3). DOI: 10.3390/cells11030337

総説

- RI22001: Yusuke Shimizu, Edward H. Ntege, Hiroshi Sunami, Yoshikazu Inoue. (A) ○
Regenerative medicine strategies for hair growth and regeneration: A
narrative review of literature, *Regenerative Therapy*, 21, 527-539,
2022. DOI: 10.1016/j.reth.2022.10.005
- RI22002: Edward H. Ntege, Hiroshi Sunami, Yusuke Shimizu. (A) ○
*Current regenerative medicine-based approaches for skin regeneration:
A review of literature and a report on clinical applications in Japan*,
Regenerative Therapy, 21, 73-80, 2022. DOI:
10.1016/j.reth.2022.05.008
- RD22003: 角南 寛, 細胞の遊走方向をコントロールする足場の形, *生物物理*, 2022 (B) ○
年, Vol. 62 No. 1, 62-65. DOI: 10.2142/biophys.62.62

国際学会発表

- PI22001: H. Sunami. The shape of a microfabricated scaffold can control cell
protrusion and migration direction, *Cell Bio 2022 (Washington DC, USA)*
12/3-12/7, 2022.

国内学会発表

- PD22001: 春川 慧, 角南 寛, 牧谷 修治, 土田 龍太郎, 井浦 陽介, 石田 肇, 凹凸表面を有する培養基材の開発とそれをを用いた細胞機能制御, 第 21 回日本再生医療学会総会, 2022 年 3 月 17 日.
- PD22002: 角南 寛, 清水 雄介, 播種から移植まで使い勝手重視の細胞シート, 13th バイオメディカルインタフェース・ワークショップ, 2022 年 3 月 6 日.

動物実験分野

A. 研究課題の概要

1. 表皮ケラチノサイトにおけるCBP/p300の機能解析 (市瀬 広武, 市瀬 多恵子 (病院・形成外科))

CBP/p300は、ヒストンや転写因子などのリシン残基をアセチル化することでクロマチン構造の弛緩や転写活性化に寄与する、エピジェネティック制御因子である。CBP/p300は細胞増殖やがん化シグナル下流の転写活性化を促進すると考えられているが、がん、たとえばヒト皮膚扁平上皮癌でCREBBP/EP300の機能喪失変異が高頻度に見つかることから、機能喪失変異ががん化を促進する可能性も示唆されている。そこでわれわれは、Ras/Erk MAPキナーゼ経路の活性化に起因するマウスの表現型異常を指標にして、表皮ケラチノサイトにおけるCBP/p300の役割を解析している。

2. リンパ浮腫治療のための、リンパ管新生の制御に関する研究

(市瀬 広武, 市瀬 多恵子 (病院・形成外科), 清水 雄介 (医学研究科・形成外科学講座))

内皮細胞が内皮としての性質を失って線維芽細胞に転換する内皮間葉移行 (EndMT) は、血管系の正常発生や疾患に関与する現象として注目されている。リンパ管形成に関する、遺伝子改変マウスを用いた研究による独自の知見を基に、リンパ浮腫にリンパ管内皮細胞のEndMTが関与する可能性に着目して研究に取り組んでいる。形成外科学講座との共同研究として進めており、動物実験分野では、遺伝子改変マウスを用いた実験的リンパ浮腫モデルの作出および解析を担当している。

3. マウスおよびヒト細胞の遺伝子改変技術の開発 (市瀬 広武, 市瀬 多恵子 (病院・形成外科))

遺伝子導入やゲノム編集によるマウスや培養細胞の遺伝子改変技術の開発とその利用を進めている。また、マウスやヒトの初代細胞の本来の性質を保持した不死化細胞の作製も進めている。

4. 生殖工学研究支援 (中島竜之)

マウス胚および精子の凍結保存、凍結胚からの個体作出などの生殖工学技術を活用し、学内における遺伝子改変マウスの効率的な系統維持や保存、および輸送を支援している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD22001:	市瀬多恵子、市瀬広武、清水雄介：リンパ浮腫におけるリンパ管内皮細胞の内皮間葉移行（一般演題，口頭発表）．日本形成外科学会基礎学術集会．岡山．2022		

バイオバンク分野

[\(皮膚科学講座の頁へ\)](#)

[\(先進ゲノム検査医学講座の頁へ\)](#)

[\(育成医学講座の頁へ\)](#)

再生医療分野

[\(再生医学講座の頁へ\)](#)

臨床研究総合支援分野

[\(臨床薬理学講座の頁へ\)](#)

生物統計・産学連携分野

[\(生物統計学分野の頁へ\)](#)

医学部附属施設

附属実験実習機器センター

A. 研究課題の概要

1. 医学部・医学研究科内の基礎医学・先端医学研究支援（佐藤行人、嘉陽進、藤本真吾）

当センターでは、当医学部および医学研究科の教員をはじめとする構成員によって行われる基礎医学研究、先端医学研究について、機器使用、研究相談、各種実験、データ解析の面からの支援活動を推進し行っている。令和4年度は、医学研究科・細菌学講座およびスリランカ・ペラデニヤ大学による河川レプトスピラおよび細菌叢の環境DNA分析研究、琉球大学医学部附属病院・第一外科によるリキットバイオプシー・デバイスの捕捉物DNA分析による実証研究、医学研究科・女性・生殖医学講座／大学病院・産婦人科によるヒト細菌叢解析、医学研究科・先進医療創成科学講座によるバイオ資源ストックの大量自動分注分析について共同研究および研究実施支援を行った。また学外との共同研究として、パラオ共和国農務省および在米パラオ大使館と、パラオ国内のレプトスピラおよび宿主動物候補についての環境DNA分析を実施し、論文を作成している。また、宮城県塩竈保健所、仙台大学、宮城県立がんセンターと、食用カキのノロウイルス発生時における宿主動物候補についての環境DNA分析研究を行い、論文を投稿している。

2. 環境DNA解析に基づく感染症病原体の検

出および宿主動物の推定による生態疫学研究（佐藤行人、トーマ・クラウディア、櫻井雅浩、安田純、チャンディカDガマゲ、梶田忠、鈴木良）

沖縄県などの亜熱帯および熱帯地域に分布する人獣共通感染症の病原体レプトスピラ、三陸沿岸で食用カキから検出されるノロウイルス、パラオ共和国の内陸水域で2021年以後に感染が増加したレプトスピラ、スリランカの飲用水源河川の病原体叢について、環境DNA解析に基づいた病原体検出と宿主動物の推定による生態疫学研究を行っている。レプトスピラ属やヘリコバクター・ピロリなどの病原細菌について、河川水・灌漑用水などから抽出した環境DNAからの直接検出に成功している。ノロウイルスについては、抗原検査による検出パターンと、環境DNAによる宿主候補動物の検出パターンに基づき、相互相関解析による宿主推定を行っている。自然界には多くの潜在的病原体がおり、宿主動物もまた未知であることが多い。そのため本研究のように、メタDNAによる網羅的分析から病原体の宿主動物を推定する手法を開発し、実践することには、新奇性の高い学術的・応用的意義があると考えられる。

3. 国内の希少両生類・爬虫類を対象としたゲノム脆弱性・多様性評価解析（戸田守、栗田隆気、和智仲是、佐藤行人、鈴木大、西川

完途)

沖縄県を始めとする日本列島は、東アジア地域でも南北に長い島嶼として独特な生物相を保持しており、多くの在来希少種を擁する。そうした国内の希少生物のうち、両生類・爬虫類について、環境省のレッドリスト（レッドデータブック）による絶滅危惧種の指定や保全優先度の評価・提示がなされてきた。しかしこれらの評価に、遺伝的な多様性や脆弱性のような、ゲノムからの評価基準を取り入れる試みは未だなされていない。本研究では、ここ数年の間に実現してきた、次世代シーケンシングの普及と大出力・低コスト化に立脚し、国内の希少両生類・爬虫類百数十種について、ショートリードシーケンスを主体とした大量 DNA 配列決定と大規模計算によるゲノムアッセムブリのワークフロー化を進めている。これにより、国内希少種の遺伝的多様性・脆弱性の評価をゲノムレベルで実現する手法開発と定型化を試みている。その検討・改良によって、近い将来の希少種評価や保全へと応用していくことを目指している。同時に、取得したデータからミトコンドリアゲノム配列の全長も簡便・高速に推定する手法開発を行っており、進化系統解析や雑種判別、迅速な種判定による違法取り引き抑制などへと応用する試みも進めている。

4. 畜産動物の腸内細菌叢分析とエコフィード改良および環境中の薬剤耐性分布の研究 (平良東紀、平井到、安元純、佐藤行人、伊

村嘉美、和智仲是)

琉球在来の豚品種アグーは、第二次世界大戦によって失われたとされるものの、戦後に行われた残存品種の交配などの努力によって再品種化され流通している。アグー豚は、粗食によって良好に発育する点、アミノ酸や脂肪酸の組成・芳香などの点に特徴があるとされ、それらが実際に、本研究のメンバーにより定量化されている。本研究では、上記のような特質と腸内細菌叢の関連性について分析を進めている。また、メンバーによってすでに開発が進められている泡盛蒸留粕の再活用餌（エコフィード）による腸内細菌叢の変化・改善についても解析している。さらに、豚舎浄化槽や周辺河川などの畜産関連環境を対象とした薬剤耐性菌の培養、薬剤耐性遺伝子の検出・評価についても研究開発を進めている。以上により、沖縄県アグー豚を中心とした畜産動物と細菌叢に関連した持続可能な生産および環境衛生管理を目指す総合的研究を進めている。

5. 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。

6. 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

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI22001:	Sato Y, Hermawan I, Kakita T, Okano S, Imai H, Nagai H, Kimura R, Yamashiro T, Kajita T, Toma C. Analysis of human clinical and environmental <i>Leptospira</i> to elucidate the eco-epidemiology of leptospirosis in Yaeyama, subtropical Japan. PLOS Negl Trop Dis 16: e0010234, 2022.	(A)	○
OD22002:	Tanaka Y, Yamashita R, Kawashima J, Mori H, Kurokawa K, Fukuda S, Gotoh Y, Nakamura K, Hayashi T, Kasahara Y, Sato Y, Fukudo S. Omics profiles of fecal and oral microbiota change in irritable bowel syndrome patients with diarrhea and symptom exacerbation. J Gastroenterol 57: 748-760, 2022.	(A)	○
OD22003:	Tominaga A, Yoshikawa N, Matsui M, Nagata N, Sato Y. The emergence of a cryptic lineage and cytonuclear discordance through past hybridization in the Japanese fire-bellied newt, <i>Cynops pyrrhogaster</i> (Amphibia: Urodela). Biol J Linn Soc 137: 651-666, 2022.	(A)	○
OD22004:	Fujimoto S, Yaguchi H, Myosho T, Aoyama H, Sato Y, Kimura R. Population admixtures in medaka inferred by multiple arbitrary amplicon sequencing. Sci Rep 12: 1-12, 2022.	(A)	○
国内学会発表			
PD22001:	栗田隆気, 和智仲是, 佐藤行人, 戸田守. どこまで少ない個体数から遺伝的多様性は推定できるのか: トカゲモドキの例. 日本爬虫両棲類学会・第61回大会(一般口演発表), 2022.		

附属動物実験施設

[\(動物実験分野の頁へ\)](#)

受入研究費による研究課題

1. 令和4年度日本学術振興会 科学研究費補助金による研究

研究代表者	研究種目	助成金額 (千円)	研究課題
宮里実	基盤研究(C)	4,160	加齢膀胱の神経ネットワーク変化とニューロモデュレーションによる脳内可塑性誘導
細川浩	基盤研究(C)	440	耳鳴モデル動物の皮質可視化による聴覚野の皮質過剰補正の検証
嘉手川豪心	基盤研究(C)	3,250	実験的自己免疫性膀胱炎ラットを用いた間質性膀胱炎・膀胱痛症候群の病態解明
宮里実(代表者:腎泌尿器外科 芦刈明日香)	基盤研究(C)	200	<u>女性骨盤底機能障害のレジストリ作成に基づいた予防・先端治療の確立</u>
宮里実(代表者:腎泌尿器外科 大城琢磨)	基盤研究(C)	100	低出力体外衝撃波治療による膀胱アンチエイジング効果—排尿障害への新しい展望—
西江昭弘	基盤研究(C)	1,170	APT イメージングに基づく肝細胞癌の悪性度および予後推定法の確立
與儀彰	若手研究(A)	2,600	SafeCT のノイズ除去処理による early CT sign の描出改善の検討
土屋奈々絵	若手研究(B)	130	4D-flow MRI を用いたバッド・キアリ症候群の血流定量解析
前本均	若手研究(B)	390	子宮頸癌の網羅的ゲノム解析による放射線治療効果の予測因子の探索
平安名常一	基盤研究(C)	1,040	腎癌骨転移の骨関連有害事象(SRE)低減に向けた治療法の開発
片桐 千秋	基盤研究(C)	1,560	放射線療法における高気圧酸素併用の分子機構の解明
西村 正彦	基盤研究(C)	520	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
上 薫	若手研究	520	小脳腫瘍摘出前後での fMRI と脳波の同時計測によるバイオマーカー同定
宇杉 竜一	研究活動スタート支援	520	人名想起に関与する脳内ネットワークの基盤解析

古泉英貴	基盤研究(C)	1,170	加齢黄斑変性の病態メカニズム解明～沖縄固有因子からの臨床的・遺伝学的アプローチ～
今永直也	若手研究	800	強膜断層像に着目した黄斑疾患の病態解明
中西 浩一	基盤研究(C)	4,290	組織トランスグルタミナーゼに着目した多発性嚢胞腎病態に基づく疾患特異的治療の開発
金城 紀子	基盤研究(C)	3,900	小児期シェーグレン症候群におけるCD38による腺外組織障害への進展機序の解明
浜田 和弥	若手研究	4,550	腸内細菌叢に着目した食物アレルギー寛解機序の解明
浜田 聡	基盤研究(C)	2,210	CD4+CD28-T細胞を標的としたステロイド抵抗性慢性GVHDの治療開発
中西 浩一 (代表者:琉球大学 金城 紀子)	基盤研究(C)	50	小児期シェーグレン症候群におけるCD38による腺外組織障害への進展機序の解明
中西 浩一 (代表者:琉球大学 浜田 聡)	基盤研究(C)	50	CD4+CD28-T細胞を標的としたステロイド抵抗性慢性GVHDの治療開発
山下 懐	基盤研究(C)	780	鼻副鼻腔内反性乳頭腫の診断,再発,悪性転化のバイオマーカー探索と機序の解明
鈴木 幹男	基盤研究(C)	1,430	PI3K/Akt/mTOR経路を標的とした頭頸部癌低侵襲治療の開発
池上 太郎	基盤研究(C)	1,690	喉頭乳頭腫形成機構の解明
平川 仁	基盤研究(C)	1,300	頭頸部癌におけるctDNA検出法の確立および臨床応用
比嘉 朋代	基盤研究(C)	1,300	頭頸部癌発症に関する遺伝子多型と生活習慣
喜瀬 乗基	基盤研究(C)	1,040	頸部干渉波刺激と脳機能画像評価を用いた嚥下障害の新規リハビリテーション開発
當山 昌那	若手研究	1,430	酸球性副鼻腔炎と短鎖脂肪酸による炎症制御機構
上原 貴行	若手研究	1,040	HPV関連頭頸部癌におけるmTOR経路Raptorを標的とした新規治療の開発
安慶名 信也	若手研究	1,300	ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌の低酸素状態の分子機構に着目した低侵襲治療開発
小杉 隆誠	若手研究	650	Novel viral noncoding RNAs in head and neck cancers
普天間 国博	若手研究(B)	3,900	社会的ジェットラグが沖縄県の中学生に与える負の影響とその対応策に関する検討(課題番号:

			21K13703)	
高江洲 義和 (代表者：杏林大学 早坂友成)	基盤研究(C)	10	難治性うつ状態の治療における多職種チーム医療を用いた再発の予測と予防に関する検討	
高江洲 義和 (代表者：聖路加国 際大学 青木裕見)	基盤研究(C)	100	出口を見据えた不眠医療の確立をめざす SDM の臨床実装と普及にむけた検討	
野口 洋文	基盤研究(B)	6,370	ブタを in vivo bioreactor として用いた, ヒト臍島再生療法の開発	
野口 洋文	挑戦的研究(萌芽)	1,950	新規遺伝子や低分子化合物を用いた組織特異的幹細胞の人工作製	
野口 洋文 (代表者：岡山大学 ・渡部昌実)	基盤研究(A)	1,300	細胞骨格ダイナミクスに基づく分子輸送制御システムの解明と革新的癌創薬への新展開	
野口 洋文 (代表者：朝日大学 ・齊藤陽子)	基盤研究(C)	130	低ホスファターゼ症の遺伝子治療へ向けた分子生物学的アプローチ	
野口 洋文 (代表者：鹿児島大 学・窪田直子)	基盤研究(C)	195	幹細胞マーカーであるアルカリホスファターゼのヒト乳歯歯髄細胞における機能的解析	
野口 洋文 (代表者：鹿児島大 学・稲田絵美)	基盤研究(C)	195	歯の再生を目指したヒト乳歯歯髄管細胞濃縮と機能解析	
野口 洋文 (代表者：朝日大学 ・齊藤一誠)	基盤研究(B)	130	新規器官培養法による乳歯由来ヒト iPS 細胞を経由したインスリン分泌細胞形成の誘導	
潮平 知佳	基盤研究(C)	1,300	人工間葉系幹細胞を用いた肺線維症モデルマウスに対する効果	
今村 美菜子	基盤研究(C)	1,170	新たなゲノム創薬手法により同定された KIF11 阻害薬の耐糖能改善機序の解明	
松波 雅俊 (代表者：国立遺伝 学研究所 齋藤成 也)	新学術領域研究	3,000	現代人ゲノム配列解析にもとづくヤポネシア人進化の解明	
松波 雅俊 (代表：富永 篤)	基盤研究(C)	300	複数の小規模・大規模交雑がもたらすイモリの網状進化とモザイク的な集団構造の検証	

高山 千利	基盤研究 (C)	1, 329	GABA/グリシンの興奮性応答を介した神経再生カスケードの解析と治療法への応用
小坂 祥範	若手研究	257	脛骨神経損傷マウスを用いた神経障害性疼痛の慢性化メカニズムと改善する運動療法開発
小林 しおり	若手研究	1, 410	脳幹における抑制性神経細胞の発生
清水 千草 (代表者：琉球大学 高山千利)	基盤研究 (C)	200	GABA/グリシンの興奮性応答を介した神経再生カスケードの解析と治療法への応用
木村 亮介	基盤研究 (B)	4, 800	顔面形態関連遺伝子多型の探索および人類学的応用
木村 亮介	新学術領域研究 (研究領域提案型)	3, 900	頭顔部における硬組織および軟組織形態の共変化とその集団間差異
木村 亮介	新学術領域研究 (研究領域提案型)	3, 700	琉球列島集団における遺伝的および言語的近縁性の比較
木村 亮介 (代表者：北海道大学・加藤博文)	基盤研究 (A)	750	先住性と集団帰属意識の歴史的形成過程の検討
木村 亮介 (代表者：東京大学・海部洋介)	基盤研究 (A)	700	4 万年のアジア人類史から読み解く「ヒト多様性のパラドックス」
松下 正之	基盤研究 (C)	1, 690	ミトコンドリア機能異常による双極性障害の病態基盤解明
高松 岳矢	若手研究	1, 690	細胞内カルシウム動態に着目した双極性障害病態モデル iPS 細胞の作成
筒井 正人	基盤研究 (C)	1, 430	「肺高血圧症に対する CARS2 遺伝子治療法の確立」
山下 弘高	基盤研究 (C)	1, 055	「消化管からはじまるアレルギー」と「皮膚からはじまるアレルギー」
山下 弘高 (代表者：神戸女子大学 木村万里子)	基盤研究 (C)	200	新規食品素材「アクアファバ」に含まれる遊離型オリゴ糖・ペプチドの構造と機能解析
喜瀬勇也	若手研究	4, 680	脊髄供血環境の新たな評価法と脊髄虚血障害予防への応用
古川浩二郎 (代表者：長崎大学 医師薬学総合研究科 三浦 崇)	基盤研究 (C)	5, 000	重症二次性三尖弁逆流に対するスパイラル・サスペンション法の有効性に関する臨床研究
神里興太 (代表者：琉球大学 清水雄介)	基盤研究 (C)	400	エクソソームを用いた胸腹部大動脈術後対麻痺に対する新たな予防法の開発
林 美鈴	基盤研究 (C)	1, 820	血管内皮細胞機能の補完は腸管虚血の予後を改善するか：新規マウス虚血モデルでの検討

潤上竜也	基盤研究 (C)	1, 430	抑制性伝達物質発現調整によるジストニア改善の試み; GAD65 と VGAT 過剰発現
神里興太	基盤研究 (C)	1, 300	沖縄型 ALS の脊髄局所モデル動物作成と外科的治療法の探索; 変異型 TFG 発現制御
垣花学 (代表者: 国際ナノ アーキテクニク ス研究拠点石原伸 輔)	挑発的研究 (萌芽)	1, 040	人口副鼻腔による呼吸器機能の増強
當銘 保則	基盤研究 (C)	4, 030	骨肉腫における抗がん剤耐性や肺転移に関するマイクロ RNA の解析
比嘉 浩太郎	若手研究 (B)	3, 900	脂肪由来幹細胞の三次元細胞構造体を用いた ACL 再建術の骨-移植腱結合部の研究
西田 康太郎 (代表者: 琉球大学 當銘保則)	基盤研究 (C)	100	骨肉腫における抗がん剤耐性や肺転移に関するマイクロ RNA の解析
東 千夏 (代表者: 佐賀大学 村田大紀)	基盤研究 (B)	430	iPS 細胞由来中胚葉系細胞を用いて新たな靭帯再建法の確立を目指す研究
大城 裕理 (代表者: 琉球大学 當銘保則)	基盤研究 (C)	100	骨肉腫における抗がん剤耐性や肺転移に関するマイクロ RNA の解析
清水 雄介	基盤研究 (C)	740	脂肪幹細胞由来神経細胞による胸腹部大動脈術後虚血性対麻痺に対する新規治療法の開発
清水 雄介	基盤研究 (C)	1, 560	エクソソームを用いた胸腹部大動脈術後対麻痺に対する新たな予防法の開発
清水 雄介 (代表者: 先端医学 研究センター 角南 寛)	挑戦的研究 (萌芽)	100	生きた細胞膜構造を断面観察する新しい顕微観察法の開発
清水 雄介 (代表者: 先端医学 研究センター 角南 寛)	基礎研究 (B)	200	強固な骨接合を促進する軟骨再生マイクロパターン基材の開発
笠井 昭吾	若手研究	1, 300	磁性アタッチメントを用いた簡便かつ低侵襲なエピテーゼ装着法の開発
清水 雄介 (代表者: 市瀬 多 恵子)	基盤研究 (C)	100	リンパ浮腫治療のための脂肪間質細胞改変型 ” Designer Cells ” の開発
芦刈 明日香	基盤研究 (C)	650	女性骨盤底機能障害のレジストリ作成に基づいた予防・先端治療の確立
木村 隆	若手研究	2, 210	糖尿病による排尿障害の克服、低出力体外衝撃波による新規治療法の確立
須田 哲司	基盤研究 (C)	910	前立腺癌の悪性度に関わる幹細胞マーカーSSEA-4 の役割
大城 琢磨	基盤研究 (C)	650	低出力体外衝撃波治療による膀胱アンチエイジング効果—排尿障害への新しい展望—
斎藤 誠一 (代表者: 琉球大学 須田哲司)	基盤研究 (C)	100	前立腺癌の悪性度に関わる幹細胞マーカーSSEA-4 の役割

宮本昇	若手研究 (B)	4, 290	口腔がん再発予防ペプチドカクテルワクチンの樹立に関する基礎的研究
白川純平	スタートアップ	3, 120	FLRT2 を介した癌骨浸潤・転移機構の解明とその制御による骨転移予防の可能性
植田 真一郎	基盤研究 (C)	1, 030	抗がん剤心血管毒性の克服とがんサバイバーの心血管リスク低減を目指した臨床研究
三輪 宜一	基盤研究 (C)	1, 560	血管炎症に対するコルヒチンの作用機序およびその情報伝達系の解明
徳重 明央	若手研究	1, 603	がん患者におけるミトコンドリア関連 miRNA を介した心血管機能への影響の解明
海川 正人 (代表者: 琉球大学 武居公子)	基盤研究 (C)	300	腫瘍微小環境における Rap2 の機能解析
黒柳 秀人	基盤研究 (B)	4, 300	動物の生体における組織特異的 mRNA プロセシングの進行過程の解明
鳥原 英嗣	基盤研究 (C)	1, 170	リボソームタンパク質のリン酸化を介した先天性貧血における造血制御機構の解析
黒柳 秀人 (代表者: 大阪大学 眞田 文博)	基盤研究 (C)	200	疾患特異的スプライシングバリエントをターゲットにした乳がん治療・診断法の確立
中村 幸志 (代表者: 琉球大学 井岡亜希子)	基盤研究 (C)	100	保健医療情報のレコード・リンケージからデータ提供までの自動処理化に関する研究
池松 夏紀	若手研究	752	腐敗剖検試料におけるエタノール死後産生の評価に有用な揮発性成分の定量解析
池松 夏紀 (代表者: 福岡大学 久保真一)	基盤研究 (C)	150	尿毒素としての腸内細菌産生フェニルアセチルグルタミンの法医剖検診断の意義の解明
益崎 裕章	基盤研究 (C)	1, 430	玄米機能成分による脳内アセチルコリンシグナル制御と依存症・認知症改善の分子機構
岡本 士毅	基盤研究 (C)	1, 430	動物性脂肪の過剰摂取を抑制する『足る知る脳』の構築
森島 聡子	基盤研究 (C)	910	HLA の異常に基づく成人 T 細胞白血病リンパ腫の個別化免疫療法を目指した基礎的研究
森島 聡子	基盤研究 (C)	910	潜伏感染ウイルスが関与するリンパ系腫瘍の発症と進展における HLA の意義の解明
仲地 佐和子	基盤研究 (C)	1, 950	グルコース輸送体標的化イムノトキシンによる成人 T 細胞白血病の新規治療法開発
西 由希子	若手研究	2, 470	老化細胞除去で有害事象軽減と治療効果増強を実現する高齢血液悪性疾患の新治療戦略
西 由希子	若手研究	1, 820	GVHD 関連骨髄不全の脂肪組織由来間葉系幹細胞エクソソームによる治療開発
森近 一穂	若手研究	260	成人 T 細胞性白血病リンパ腫における STAT3 活性化とインターフェロン療法の関連性
森島 聡子	新学術	980	造血細胞移植に関わる新たな免疫認識機構の解明
益崎 裕章 (代表者: 琉球大学 中村克徳)	基盤研究 (C)	150	フツ化ピリミジン系抗がん剤併用時における経口抗凝固薬の使い分けに関する研究

益崎 裕章 (代表者：琉球大学 仲地佐和子)	基盤研究 (C)	100	グルコース輸送体標的化イムノトキシンによる成人 T 細胞白血病の新規治療法開発
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 岡本土毅)	基盤研究 (C)	200	動物性脂肪の過剰摂取を抑制する『足る知る脳』の構築
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 森島聡子)	基盤研究 (C)	100	HLA の異常に基づく成人 T 細胞白血病リンパ腫の個別化免疫療法を目指した基礎的研究
岡本 士毅 (代表者：琉球大学 仲地佐和子)	基盤研究 (C)	100	グルコース輸送体標的化イムノトキシンによる成人 T 細胞白血病の新規治療法開発
岡本 士毅 (代表者：琉球大学 益崎裕章)	基盤研究 (C)	100	玄米機能成分による脳内アセチルコリンシグナル制御と依存症・認知症改善の分子機構
石田 明夫	基盤研究 (C)	1, 200	環境要因による腸内フローラの変化が認知機能に影響するか
山里 正演	基盤研究 (C)	1, 200	肥満高血圧の中枢性機序における脳脊髄液中マクロファージの役割の検討
古波蔵 健太郎	基盤研究 (C)	780	慢性腎臓病における運動、身体活動量と腎微小循環の関連に関する探索的研究
高槻 光寿	基盤研究 (C)	1, 000	生体肝移植における腸内細菌併用とその免疫学的効果についての研究
金城 達也	基盤研究 (C)	1, 513	銀ナノ錯体 ^{バ イチップ} を活用したヌクレオソーム解析による新規大腸癌診断法の確立
山城 哲	基盤研究 (C)	1, 200	紅麹菌発行物の動物細胞に対するコレラ毒素活性の滅殺機序と原因物質解明に関する研究
トーマ クラウディア	基盤研究 (B)	5, 590	病原性レプトスピラによる細胞間接着装置の破壊戦略の解明
岸本 英博 (代表者：東京理科大学曾我公平)	基盤研究 (A)	260	OTN-NIR 蛍光による DDS ナノキャリアの動的三次元追跡
谷口 委代	特別研究員奨励費	1, 560	腸内環境理解に基づく新規マラリア感染防御機構の解明
大嶺 卓也	若手研究	2, 210	沖縄に多発する化膿性汗腺炎に生じる線維化や疼痛の理解と治療標的の網羅的探索
高橋 健造	基盤研究 (C)	780	霊長類や齧歯類と比べて、ヒトの皮膚の創傷治癒が著しく遅延する進化的必然性の探求
内海 大介	若手研究	2, 210	斑状強皮症型基底細胞癌の高悪性度特性を規定する背景因子解明のための遺伝子発現解析
栗澤 遼子	若手研究	2, 210	沖縄県に好発する血管肉腫の免疫微小環境の理解と治療標的となる腫瘍ゲノム変異の探索
武居 公子 内海 大介 (代表者：筑波大学 加藤大智)	基盤研究 (C) 国際共同研究強化 (B)	1, 560 260	腫瘍微小環境における Rap2 の機能解析 流行地で実施できる皮膚リーシュマニア症の高感度迅速診断法・感染リスク評価系の構築
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への応用について

山下 暁朗	挑戦的研究(萌芽)	2,500	がん抗原の発現増強の新技术としての mRNA 監視機構阻害
山下 暁朗	基盤研究(B)	4,200	ポスト翻訳終結イベントの調節機構及びその生理病理的意義の解明
水口 真理子	基盤研究(C)	1,170	ATL における制御性 T 細胞の選択的な増殖機構:OX40L/OX40 に着目して
今井 大達	若手研究	1,690	リボソームストークをハブとする翻訳関連因子プールの機能動態解明
金城武士 (代表者:大阪大学 中村昇太)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化B)	1,000	インドネシアに流行する抗酸菌のゲノム疫学研究
山本和子 (代表者:富山大学 土谷智史)	基盤研究(B)	53	組織骨格を利用した再生臓器におけるハイブリッド型血管ニッチの確立と移植研究
山本和子	基盤研究(C)	861	hsdS 遺伝子組換え膜光透過性固定株を用いた侵襲性肺炎球菌感染症のメカニズム解明
渡部 匡史	基盤研究(C)	1,430	がんウイルスが形成するハイブリッド転写開始前複合体の全体構成解明と創薬シーズ探索
斉藤 美加	挑戦的研究(萌芽)	1,300	八重山のマラリア撲滅に果たした「サイエンス」の役割の社会学的調査と検証
斉藤 美加	基盤研究(C)	31	沖縄のコウモリに關与する感染症生態学の高感度網羅的遺伝子探索による解析
大野 真治 (代表者:九州大学 大賀 正一)	基盤研究(B)	500	小児期に発症する心筋炎の病因と心筋障害機構の解析
渡部 匡史 (代表者:京都薬科 大学 松本崇宏)	基盤研究(B)	30	がん化学療法抵抗性改善機能に基づく天然由来新規医薬品シーズの開拓
斉藤 美加 (代表者:琉球大学 小林 潤)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	300	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時の Dengue 熱発生リスク評価の研究
名嘉地 めぐみ	基盤研究(C)	4,030	沖縄の保育所健診データを活用した親子の食事摂取の向上を目指す無作為化介入試験
名嘉地 めぐみ (代表者:琉球大学 等々力英美)	基盤研究(C)	4,160	沖縄の母子の食習慣が腸内環境に与える影響:家庭・地域の側面から
今村 美菜子	基盤研究(C)	1,170	新たなゲノム創薬手法により同定された KIF11 阻害薬の耐糖能改善機序の解明
中島 信久	基盤研究(C)	4,200	がん診療病院において「がん治療と緩和ケアの統合」を実践するためのプログラムの開発
金城 隆展 (代表者:大阪市立 大学 服部俊子)	基盤研究(C)	4,290	医療組織倫理学の構築に向けて
増田 昌人 (代表者:琉球大学 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)	1,430	フッ化ピリミジン系抗がん剤併用時における経口抗凝固薬の使い分けに関する研究
古波蔵 健太郎	基盤研究(C)	780	慢性腎臓病における運動、身体活動量と腎微小循環の関連に関する探索的研究

豊里 竹彦	基盤研究(C)	1, 257	ソーシャルキャピタルを基盤とした看護師のワークライフバランス推進モデルの構築
眞榮城 千夏子	基礎研究(C)	800	地域在住高齢者に対するミニトランポリンを用いたフレイル予防プログラムの検討
眞榮城 千夏子 (代表者: 琉球大学 遠藤 由美子)	基礎研究(C)	40	離島で働く看護師の未病およびストレスコーピングに関する研究
眞榮城 千夏子 (代表者: 琉球大学 豊里 竹彦)	基礎研究(C)	30	ソーシャルキャピタルを基盤とした看護師のワークライフバランス推進モデルの構築
高倉 実	基盤研究(C)	1, 300	青少年の社会経済的不利と健康の関係に対する学校・地域の集合的効力の同時的修飾効果
高倉 実 (代表者: 文教大学 小林稔)	国際共同研究強化(B)	150	健康・学力格差の是正をねらった幼少期教育プログラム(沖縄-マオリ)モデルの開発
高倉 実 (代表者: 東京家政学院大学 田中千晶)	基盤研究(B)	150	全国大規模調査による幼児期の身体活動、座位行動、睡眠と発育・発達指標との関連
照屋 典子	基盤研究(C)	300	がん体験者を活用した児童へのがん教育普及のための授業支援プログラムの構築
前田 縁子	若手研究	400	島嶼地域におけるがんサバイバーの就労支援の現状とサポート体制の構築
前田 縁子 (代表者: 琉球大学 小林 潤)	基盤研究(B)	100	低中所得国貧困僻地でのライフコースアプローチによる母子保健戦略策定の為の評価研究
関口 浩至	若手研究	1, 400	表面筋電図を用いた呼吸補助筋の活動分析は人工呼吸器離脱の予測指標となりうるのか?
國吉 緑	基盤研究(C)	288	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的プログラムの開発
國吉 緑 (代表者: 沖縄県立看護大学 宮城裕子)	基盤研究(C)	200	孤立離島に居住する糖尿病患者の心理的自己管理促進要因の探索的研究
東恩納 美樹	若手研究	期間延長	パートナーシップ・ナーシング・システムと患者アウトカムの関連
遠藤 由美子	基盤研究(C)	700	離島で働く看護師の未病およびストレスコーピングに関する研究
玉城 陽子	基盤研究(C)	910	父親が必要とする支援の時期と支援内容-パートナーの妊娠期から産後1年まで-
遠藤 由美子 (代表者: 山形大学 山口咲奈枝)	基盤研究(C)	20	成人学習理論に基づく父親の育児行動促進のための周産期の看護介入プログラムの開発
遠藤 由美子 (代表者: 琉球大学 玉城陽子)	基盤研究(C)	50	父親が必要とする支援時期と支援内容-パートナーの妊娠期から産後1年まで-
玉城 陽子 (代表者: 琉球大学 遠藤由美子)	基盤研究(C)	40	離島で働く看護師の未病およびストレスコーピングに関する研究

嵩元 リカ (代表者：琉球大学 玉城 陽子)	基盤研究(C)	50	父親が必要とする支援時期と支援内容－パートナーの妊娠期から産後1年まで－
小林 潤	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B))	2,700	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時のデング熱発生リスク評価の研究
小林 潤	基盤研究(B)	3,700	低中所得国貧困僻地でのライフコースアプローチによる母子保健戦略策定の為の評価研究
小林 潤 (代表者：帝京大学 高橋謙造)	基盤研究(C)	200	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
小林 潤 (代表者：琉球大学 當山紀子)	基盤研究(C)	0	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
小林 潤 (代表者：信州大学 友川幸)	基盤研究(C)	400	ケイパビリティ(潜在能力)の保障のためのアジアの就学前児の発育発達評価方法の開発
竹内 理恵 (代表者：琉球大学 小林 潤)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B))	100	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時のデング熱発生リスク評価の研究
カルビン レイエ ス(代表者：琉球 大学 小林 潤)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B))	100	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時のデング熱発生リスク評価の研究
小林 潤 (代表者：琉球大学 斉藤美加)	挑戦的研究(萌芽)	100	八重山のマラリア撲滅に果たした「サイエンス」の役割の社会学的調査と検証
竹内 理恵 (代表者：信州大学 渡辺 隆一)	基盤研究(B)	100	途上国における e エコヘルスリテラシー尺度と SNS を活用した e エコヘルス教育開発
野中 大輔 (代表者：琉球大学 小林 潤)	基盤研究(B)	100	低中所得国貧困僻地でのライフコースアプローチによる母子保健戦略策定の為の評価研究
當山裕子	基盤研究(C)	771	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)	508	ラオス国少数民族の母子保健継続ケアの利用と関連する要因に関する介入研究
當山裕子 (代表者：活水女子 大学 山口智美)	基盤研究(C)	242	高齢期、慢性・虚弱化、終末期患者家族支援としての介護者 QOL の定量化に関する研究
當山紀子	基盤研究(C)	1,310	沖縄県における新型コロナウイルス流行後の母親の育児ストレスと精神保健に関する研究
當山裕子 (代表者：琉球大 学・當山紀子)	基盤研究(C)	50	沖縄県における新型コロナウイルス流行後の母親の育児ストレスと精神保健に関する研究
外間知香子 (代表者：琉球大 学・當山紀子)	基盤研究(C)	50	沖縄県における新型コロナウイルス流行後の母親の育児ストレスと精神保健に関する研究
當山裕子	基盤研究(C)	100	小離島勤務保健師への IT を活用した継続教育プログラムの開発

(代表者：沖縄県立看護大学 知念真樹)

伊藤 早苗	若手研究	260	将来の肥満・生活習慣病のリスク「小さく生まれ大きく育つ」要因の解明
伊藤 早苗 (代表者：琉球大学 名嘉地めぐみ)	基盤研究 (C)	2,730	沖縄の保育所健診データを活用した親子の食事摂取の向上を目指す無作為化介入試験
伊藤 早苗 (代表者：琉球大学 等々力英美)	基盤研究 (C)	3,120	沖縄の母子の食習慣が腸内環境に与える影響：家庭・地域の側面から
金城貴夫	基盤研究 (C)	800	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への応用について
金城貴夫 (代表者：琉球大学 仲宗根敏幸)	基盤研究 (C)	50	抗癌剤耐性高分化型口腔癌に対する EphA4 を標的とした分子生学的メカニズムの解明
福島卓也	基盤研究 (C)	2,200	アジア・太平洋地域の HTLV-1 分布調査および genotype 解析
福島卓也 (代表者：沖縄大学 宮良恵美)	基盤研究 (C)	100	機能性食品素材フコイダンの HTLV-1 感染抑制作用機構と腸管吸収
田中勇悦 (代表者：医薬基盤・健康・栄養研究所 浦野恵美子)	基盤研究 (C)	650	霊長類モデルによる HTLV-1 感染制御免疫の解明
角南寛	基盤研究 (B)	2,550	強固な骨接合を促進する軟骨再生マイクロパターン基材の開発
角南寛 (代表者：琉球大学 清水雄介)	基盤研究 (C)	100	エクソソームを用いた胸腹部大動脈術後対麻痺に対する新たな予防法の開発
角南寛	挑戦的研究(萌芽)	1,460	生きた細胞膜構造を断面観察する新しい顕微観察法の開発
市瀬 広武 (代表者：琉球大学 市瀬多恵子)	基盤研究 (C)	170	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)	500	リンパ浮腫治療のための脂肪間質細胞改変型 "Designer Cells" の開発
佐藤 行人	基盤研究 (C)	800	環境 DNA バンク：動植物相から病原細菌までトランスキングダムな DNA 同時分析試行
佐藤 行人 (代表者：琉球大学 辻 瑞樹)	基盤研究 (B)	500	行動群集生態学アプローチによる適応荷重理論の実証研究
佐藤 行人 (代表者：富山大学 横畑 泰志)	基盤研究 (C)	272	衛星画像と環境 DNA による尖閣諸島魚釣島の野生化ヤギの影響の評価の試み
佐藤 行人	国際共同研究強化(B)	19,110 (総額)	マングローブ生態系の全球的生物多様性観測の完成に向けた国際共同研究

(代表者：琉球大学
梶田 忠)

2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	研究事業名	助成金額 (千円)	研究課題
古泉英貴 (代表者：鹿児島大 学 坂本泰二)	難治性疾患政策研究事 業	200	網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究
中西 浩一 (代表者：北里大学 石倉健司)	難治性疾患等対策研究 事業	450	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診察・研究体 制の発展
鈴木 幹男 (代表者：国立大学 法人信州大学 宇佐 美真一)	難治性疾患等政策研究 事業（難治性疾患政策 研究事業）	500	難治性聴覚障害に関する調査研究
高江洲 義和	障害者政策総合研究事 業	9,500	睡眠薬・抗不安薬の処方実態調査ならびに共同意 思決定による適正使用・出口戦略のための研修プ ログラムの開発と効果検証研究
木村 亮介	厚生労働省 社会・援 護局	561	沖縄県内において収容された遺骨の鑑定
神谷 武志	厚生労働省（補装具装 用訓練等支援事業）	4,967	令和4年度障害者総合支援事業費補助金
仲宗根 哲 (代表者：大阪大学 菅野伸彦)	厚生労働科学研究費補 助金（難治性疾患政策 研究事業）	200	特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者のQOL 向上に関する大規模多施設研究
益崎 裕章 (代表者：日本医学 連合会 門田 守 人)	厚生労働行政推進調査 事業	280	COVID-19感染が内分泌・代謝疾患診療に及ぼすイ ンパクトに関する全国規模調査研究
古波蔵 健太郎 (代表者：川崎医 科大学 柏原 直 樹)	令和4年度厚生労働省 行政推進調査事業費補 助金（腎疾患政策研究 事業）	300	腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理 および新たな対策の提言に資するエビデンス構築
高槻 光寿（代表 者：長崎大学 江 口 晋）	厚生労働行政推進調査 事業費	200	血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝 移植を含めた外科治療に関する研究

仲村秀太 (代表者：大阪青山 大学 塩野徳史)	エイズ対策政策研究事業	1,000	MSM に対する有効な HIV 検査提供とハイリスク層への介入に関する研究
前城達次 (代表者：ロコモデ ィカル総合研究所 江口有一郎)	肝炎等克服政策研究事業	1,500	肝炎 C0 の配置と効果検証の全国展開および非ウイルス性肝疾患に対するトータルケアに資する人材育成等に関する研究
仲村秀太 (代表者：国立感染 症研究所 海老原 秀喜)	厚生労働科学指定研究事業	3,985	バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等、バイオテロ病原体への検査対応、公衆衛生との関連のあり方に関する研究
仲松正司 (代表者：国立感染 症研究所 明田幸 宏)	厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症及 び予防接種政策推進研 究事業)	450	成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス強化のための研究
中島 信久 (代表者：国立がん 研究センター 若 尾文彦)	がん対策推進総合研究事業	200	科学的根拠に基づくがん情報の迅速な作成と提供のための体制整備のあり方に関する研究
前城達次 (代表者：ロコモディカ ル総合研究所 江口有 一郎)	肝炎等克服政策研究事業	1,500	肝炎 C0 の配置と効果検証の全国展開および非ウイルス性肝疾患に対するトータルケアに資する人材育成等になどに関する研究
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	300	次期がん対策推進基本計画に向けた新たな指標及び評価方法の開発のための研究
増田 昌人 (代表者：国立がん 研究センター 若尾 文彦)	がん対策推進総合研究事業	500	がん診療連携拠点病院等における情報提供の適切な方法・項目の確立に資する研究

増田 昌人 (代表者: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	配分なし (代表者一 括)	全国がん登録の円滑な運用のための検証に関する 研究
増田 昌人 (代表者:国立がん 研究センター 塚田 庸一郎)	がん対策推進総合研究 事業	配分なし (代表者一 括)	施設をベースとしたがん登録情報の収集から活 用・情報発信までの効果と効率の最大化モデル構 築のための研究
増田 昌人 (代表者:九州がん センター 藤 也 寸志)	がん対策推進総合研究 事業	配分なし (代表者一 括)	がん診療連携拠点病院等におけるがん診療の実態 把握に係る適切な評価指標の確立に資する研究
古波蔵 健太郎 (代表者:川崎医 科大学 柏原直 樹)	令和4年度厚生労働省 行政推進調査事業費補 助金(腎疾患政策研究 事業)	300	腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理 および新たな対策の提言に資するエビデンス構築
當山紀子 (代表者:甲南女子 大学 中村安秀)	健やか次世代育成基盤 研究事業	0	母子健康手帳のグローバルな視点を加味した再評 価と切れ目のない母子保健サービスに係る研究

3. 日本医療研究開発機構 (AMED) による研究

研究代表者	研究事業名	助成金額 (千円)	研究課題
宮里実	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	10,000	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
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および診療体制の開発
前田 士郎 (代表者：独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 浅原 哲子)	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業	1,000	肥満症における減量治療反応性・抵抗性に関連する遺伝素因の同定と精密医療の確立
前田 士郎 (代表者：琉球大学 宮里 実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	3,000	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
垣花学	難治性疾患実用化研究事業	1,600	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する遺伝子治療法
西田 康太郎 (代表者：琉球大学 宮里実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	190	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
清水 雄介	再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生医療等製品用ヒト (同種) 体性幹細胞原料の安定供給促進事業)	46,800	琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装
斎藤誠一	橋渡し研究プログラム	3,000	去勢抵抗性前立腺癌患者における血清マーカーの探索
芦刈明日香 (代表者：琉球大学 宮里実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	100	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略

中村博幸 (代表者：琉球大学 清水雄介)	再生医療・遺伝子治療 の産業化に向けた基盤 技術開発事業（再生医 療等製品用ヒト（同 種）体性幹細胞原料の 安定供給促進事業	117,000	琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実 装
植田 真一郎	臨床研究・治験推進研 究事業	1,431	病院外療養患者に対応可能なハイブリッド型バー チャル試験の手法を取り入れた COVID-19 患者に おけるコルヒチン第3相試験プロトコルコンセプ ト作成
植田 真一郎 (代表者：琉球大学 宮里実)	女性の健康の包括的支 援実用化研究事業	100	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づ いた選別化と個別化治療戦略
植田 真一郎 (代表者：東京大学 小室一成)	ゲノム医療実現バイオ バンク利活用プログラ ム	6,900	マルチオミックス連関による循環器疾患における 次世代型精密医療の実現
植田 真一郎 (代表者：兵庫医 科大学 森本剛)	研究公正高度化モデル 開発支援事業	520	臨床研究者による活用を目指した臨床研究技能と 研究公正の統合学修の実用化
植田 真一郎 (共同代表者：琉球 大学 金城武士)	新興・再興感染症に対 する革新的医薬品等開 発推進研究事業	50,991	病院外療養の新型コロナウイルス（COVID-19）患 者における抗炎症薬コルヒチンによる重症化予 防：DCT の主要による第3相二重盲検プラセボ対 照ランダム化比較試験
中村 幸志 (代表者：福岡大学 有馬久富)	予防・健康づくりの社 会実装に向けた研究開 発基盤整備事業	250	デジタル技術を活用した生涯にわたる血圧管理に 関する指針の研究開発
益崎 裕章 (代表者：千葉大学 横手幸太郎)	難治性疾患実用化研究 事業（希少難治性疾患 に対する画期的な再 生・細胞医療・遺伝子 治療の実用化に関する 研究分野）	1,950	家族性 LCAT 欠損症を対象とした LCAT-GMAC 治療 実用化に向けた医師主導治験
森島 聡子 (代表者：滋賀医 科大学 村田誠)	移植医療技術開発研究 事業	650	ゲノム情報により造血幹細胞移植の最適化を目指 す研究

大屋 祐輔	予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業	600	デジタル技術を活用した生涯にわたる血圧管理に関する指針の研究開発
青木 陽一（代表者：昭和大学 松本光司）	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	260	思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後における子宮頸癌の HPV16/18 陽性割合の推移に関する疫学研究
青木 陽一（代表者：北海道大学 渡利英道）	革新的がん医療実用化研究事業/領域 5: 新たな標準治療を創るための研究/科学的根拠に基づくがんの支持療法/緩和療法の開発に関する研究	520	シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の嘔気・嘔吐に対する六君子湯の効果—プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験
青木 陽一（代表者：筑波大学 佐藤豊実）	革新的がん医療実用化研究事業	975	上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化検証試験
銘苺桂子（代表者：琉球大学 宮里 実）	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	200	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
銘苺桂子（代表者：琉球大学 清水 雄介）	AMED 研究事業	300	臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方法の検討
銘苺桂子（代表者：地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 光田信明）	AMED 研究事業		合併症妊娠、異常妊娠・分娩、NICU 入院等における妊産婦健康診査体制構築
許 駿	地球規模保健課題解決推進のための研究事業	2,756	Study of filamentous <i>Vibrio cholerae</i> : bacterial motility and infection strategy
山本和子	地球規模保健課題解決推進のための研究事業	10,000	COVID-19 における SARS-CoV-2 特異的な気道粘膜免疫システムと重症度との関連性の解明
仲村秀太（代表者：国立感染症研究所 菊池 正）	感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究事業	517	国内流行 HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究

金城武士	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進事業	157,365	病院外療養の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者における抗炎症薬コルヒチンによる重症化予防：DCTの手法による第3相二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験
前田 士郎 (代表者：独立行政法人 国立病院機構京都医療 センター 浅原 哲子)	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業	1,000	肥満症における減量治療反応性・抵抗性に関連する遺伝素因の同定と精密医療の確立
前田 士郎 (代表者：琉球大学 宮 里 実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	3,000	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
中島 信久 (代表者：大阪公立 大学 西山菜々子)	革新的がん医療実用化研究事業	100	緩和ケア病棟入院中のがん患者に対するリハビリテーションの有効性検証ならびに普及実装に向けた研究
銘苺桂子 (代表者：琉球大学 宮里 実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	200	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
銘苺桂子 (代表者：琉球大学 清水 雄介)	AMED 研究事業	300	臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方法の検討
銘苺桂子 (代表者：地方独 立行政法人 大阪府 立病院機構 大阪 母子医療センター 光田信明)	AMED 研究事業		合併症妊娠、異常妊娠・分娩、NICU 入院等における妊産婦健康診査体制構築
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	5,000	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・池原 由美 (代表：琉球 大学 金城武士)	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	6,350	病院外療養の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者における抗炎症薬コルヒチンによる重症化予防：DCTの手法による第3相二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験

東恩納 美樹 (代表者：兵庫医科大学 森本剛)	研究公正高度化モデル 開発支援事業	390	臨床研究者による活用を目指した臨床研究技能と研究公正の統合学修の実用化
田中勇悦 (代表者：聖マリアンナ医科大学 山野嘉久)	難治性疾患実用化研究 事業	2,300	新規 HTLV-1 感染モデルを用いた HAM の発症予防法・治療法の開発
角南寛 (代表者：琉球大学 清水雄介)	AMED・再生医療・遺伝子 治療の産業化に向けた 基盤技術開発事業	5,000	琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装

4. その他の公的機関からの研究費

研究代表者	助成事業者名	助成金額 (千円)	研究課題
宮里実	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	1,200	老化メカニズムの理解に伴う加齢膀胱ロバストネス変容解明と新規治療標的開発
鶴岡マリア	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	800	沖縄 RWD メタデータのカatalog整備と DX 促進による排尿研究の基盤創出
上條中庸	令和4年度 琉球大学若手・女性・外国人研究者支援研究費	1,000	母子隔離ストレスモデルによる膀胱機能障害の中枢神経変化と神経可塑性誘導
上條中庸	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	500	幼少期ストレスモデル末梢器官に対する低出力体外衝撃波治療に対する末梢及び中枢への影響
石内 勝吾	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	1,200	革新的次世代型医療技術開発 -最先端リハビリテーションの診断および治療技術の創出- PARTIV 記憶痕跡の脳内機序解明をめざして
古泉英貴 (代表者：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・山中行人)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター	500	視機能/加齢性疾患が高齢者の身体機能に与える影響および予防・治療法の開発に関する研究
中西 浩一	環境省	37,752	子どもの健康と環境に関する全国調査
近藤 俊輔	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	1,200	頭頸部癌幹細胞に対する新規治療薬の開発
金城 秀俊	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	300	ヒト乳頭腫ウイルス持続感染の解明:TLR の関与
野口 洋文	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	4,000	量子ドットを用いた移植細胞の in vivo イメージング
前田 士郎	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業	44,000	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム情報の実装事業
木村 亮介 (代表者：琉球大学・前田士郎)	沖縄県	2,956	先端医療実用化推進事業(イノベーション・エコシステム共同研究推進事業)
筒井 正人	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	1,200	代謝症候群の成因における超硫黄合成系の意義の解明

大城 裕理	整形災害外科研究助成財団	500	Green fluorescent protein (GFP) を形質導入した Ewing 肉腫の高肺転移細胞株を用いた肺転移能力の解析と新規治療薬の探索
青木 佑介	ふくおか公衆衛生推進機構	500	骨肉腫細胞におけるメチオニン依存度と細胞悪性度との関係性と機序の解明
清水 雄介	バイオ関連産業事業化促進事業	4,000	沖縄を拠点とするエクソソーム精製事業の発展と医療機器医薬品産業への応用
清水 雄介	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業（先端医療）	21,522	幹細胞治療を通じた沖縄再生医療・スポーツ産業の発展
清水 雄介	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業 （大学共同研究推進）	3,663	液性因子の機能を保持した乾燥粉末化技術の確立と製造ラインの県内構築
清水 雄介	公益財団法人 SBC 医学振興財団	1,000	「生体吸収性幹細胞シート」開発のための基礎研究
植田 真一郎	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業（先端医療）委託業務	8,000	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム情報の実装事業
植田 真一郎	沖縄イノベーション・エコシステム共同水神事業（共同研究）委託業務	5,000	沖縄県での臨床試験推進に資する Decentralized Clinical Trial (DCT) システムの開発
益崎 裕章	令和4年度 沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業(琉球大学)	5,000	タバコ・アルコールの接種過剰を緩和する新規機能性食品の開発に向けた分子基盤の解明と社会実装
森島 聡子	日本血液学会 2022 年度研究助成	1,000	HTLV-1 の制御と成人 T 細胞白血病リンパ腫の発症に関わる免疫遺伝学的背景因子の解明
岡本 士毅	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	1,200	アルコール依存脳と脂肪依存脳の病態クロストーク
玉城 啓太	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	500	ミトコンドリアバイオロジーに着目した難治性造血器腫瘍の新規治療戦略構築の試み
森近 一穂	令和4年度 戦略的研究推進経費等事業(若手・	1,000	慢性高血糖環境による白血病誘導の新規分子メカニズム

女性・外国人研究者支援
研究費)

高槻 光寿 (代表 者：琉球大学 黒 柳秀人)	武田科学振興財団研究 助成	4,000	mRNA プロセッシング制御を標的とした病態の解明と 治療法の開発
山城 哲	沖縄イノベーション・ エコシステム共同研究 推進事業	5,000	紅麹抽出物中の下痢抑制を示唆する有効成分に関 する研究
トーマ クラウドニア	公益財団法人 武田科 学振興財団	10,000	人獣共通病原菌レプトスピラの皮膚突破戦略の解 明：早期診断と予防への応用
岸本 英博	令和4年度沖縄イノベ ーション・エコシステム 共同研究推進事業(感染 症分野)	2,035	免疫動物に対する安全性と抗体産生能の評価 感染豚回復後の血清精製 IgG を用いた候補ワクチ ンタンパク質の評価
岸本 英博	令和4年度琉球大学先 端医学研究支援事業	1,200	SARS-CoV-2 の構造変化を阻止する新規汎コロナウ イルス二重特異性中和抗体の開発
當眞 弘	令和4年度琉球大学先 端医学研究支援事業	500	沖縄県産魚介類に寄生するアニサキスについて
中島 雄介	令和4年度琉球大学先 端医学研究支援事業	500	VHH 抗体提示ファージライブラリ法による新規抗 麻疹ウイルス VHH 抗体の取得
谷口 委代	琉球大学(令和4年度国 際学会派遣費用補助事 業)	50	Gut microbiota and malarial pathology in C57BL/6N mice with ameliorated experimental cerebral malaria
高橋健造	公益財団法人琉球大学 後援財団「大学発ベン チャー創出助成」	400	標的疾患を絞り込んだ専門医向けの、AI 病理細胞 診システムの開発
大嶺卓也	令和4年度琉球大学先 端医学研究支援事業	500	沖縄に多発する化膿性汗腺炎に生じる線維化の理 解と治療標的の網羅的探索
山口さやか	令和4年度琉球大学先 端医学研究支援事業	1,200	ハンセン病既存検体を用いた遺伝子発現解析によ る各病型の発症機序の解明
山下 暁朗	内閣府	11,000	難治性がんにおけるがん抗原の発現制御機構の理 解と医療開発
山本和子	長崎大学	1,000	ELISPOT を用いた COVID-19 患者の末梢血単核球イ ンターフェロン γ 遊離解析と SARS-CoV2 ウイルス のもつ抗酸菌特異抗原類似蛋白の同定
仲村秀太	沖縄県	917	沖縄県エイズ治療拠点病院研修委託事業

仲村秀太	沖縄県	6,006	沖縄県感染症診療ネットワーク事業
仲村秀太	国立病院機構九州医療センター	179	HIV 診療医師情報網支援事業
前城達次	沖縄県	10,382	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	801	肝炎情報センター戦略的強化事業
金城武士 (代表者:大阪大学 中村昇太)	大阪大学微生物病研究所共同研究課題(特定課題)	1,500	非結核性抗酸菌症の迅速・高精度同定法の臨床応用
渡部 匡史	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	1,200	AI 予測モデルを利用したウイルス複合体形成阻害を機序とするペプチド医薬創生
斉藤 美加	琉球大学 国際学会派遣費用補助事業	50	THE POTENTIAL OF ON-LINE CITIZEN SCIENCE APPLICATION FOR COMMUNITY-PARTICIPATORY MONITORING OF MOSQUITOES, DEVELOPED IN THIS STUDY.
前田 士郎	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業(先端医療)	44,000	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム情報の実装事業
中島 信久	笹川保健財団研究助成	500	がん診療連携拠点病院において「がん治療と緩和ケアの統合(Integration of Oncology and Palliative care: IOP)」を実践・普及させるための取り組み-ESMO-DCに基づく made in Japan モデルの作成
前城達次	沖縄県	10,382	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	801	肝炎情報センター戦略的強化事業
増田 昌人	沖縄県	8,800	地域統括相談支援センター事業
増田 昌人	沖縄県	9,200	がん患者等支援事業
増田 昌人 (代表者:国立がん研究センター長 東尚弘)	国立がん研究センター NCC 研究開発費	400	がん医療均てん化に向けた情報基盤の発展と根拠に基づく体制整備に向けた研究
植田真一郎・池原由美	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業	4,550	沖縄県での臨床試験推進に資す Decentralized Clinical Trial (DCT) システムの開発

関口 浩至	国立大学法人琉球大学	1,000	災害・感染症等の脅威に備える健康な島づくりに関する研究：津波から学校へ逃げる with 感染対策 学校と地域社会が連携した防災・感染症対策 共助モデルの構築
関口 浩至	沖縄県	1,100	沖縄・アジア太平洋島嶼地域における安全・健康な島づくり -津波災害要支援者に対する島嶼国の経験と実績の集結に関する研究交流-
遠藤 由美子	琉球大学 戦略的研究 推進経費等事業	500	沖縄県民の生活・保健行動特性に応じたプレコンセプションケア支援体制構築に向けた予備的研究
玉城 陽子 (代表者：琉球大学 遠藤由美子)	琉球大学 戦略的研究 推進経費等事業	0	沖縄県民の生活・保健行動特性に応じたプレコンセプションケア支援体制構築に向けた予備的研究
遠藤 由美子 (代表者：琉球大学 嵩元リカ)	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	0	Post コロナを見据えた妊産婦を孤立させない女性と助産師のパートナーシップとは何か？
玉城 陽子 (代表者：琉球大学 嵩元リカ)	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	0	Post コロナを見据えた妊産婦を孤立させない女性と助産師のパートナーシップとは何か？
嵩元 リカ	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	500	Post コロナを見据えた妊産婦を孤立させない女性と助産師のパートナーシップとは何か？
小林 潤	文部科学省・日本型教育の海外展開	5,000	アジア太平洋島嶼のポストコロナの健康・安全な学校に関する研究
小林 潤(代表者：国立国際医療研究センター 早川哲郎)	国立国際医療研究センター・	1,600	アジア・太平洋地域における児童・青年期の精神保健支援に資するアプローチ開発に関する研究
宮城 和文	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	500	<i>Aeromonas hydrophila</i> 及び <i>A. veronii</i> biovar <i>sobria</i> の <i>flaA</i> 遺伝子による臨床と環境由来株の迅速鑑別法の開発
今泉 直樹	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究 推進事業	5,000	ミトコンドリア機能をターゲットとする宮古島産農水産物精油成分を用いた肌トラブル改善製品の開発
福島卓也	令和4年度琉球大学先端医学研究支援事業	1,200	ヒト Tumor necrosis factor receptor 2 型 (TR2) を標的とした ATL の病態解析と新規 ATL 診断キット・抗体医薬候補作出

崎浜秀悟	若手・女性・外国人研究者支援研究費	1,000	ATLL における PRKCB・CARD11 共変異の臨床的／機能的意義
角南寛	沖縄科学技術イノベーション・エコシステム共同研究推進事業	5,000	長くて厚みのある培養肉製造に特化した培養容器の開発
佐藤 行人 (代表者：琉球大学 戸田 守)	(独) 環境再生保全機構 (ERCA)	2,830	両生爬虫類をモデルとした希少種選定の基礎資料整備と保全対象種の簡易同定法の確立およびそれらのワークフローの提案
佐藤 行人 (代表者：琉球大学 平良 東紀)	JST 共創の場形成支援プログラム 育成型	300	フード・トランスフォーメーションが結ぶ環境・観光アイランド実現拠点

5. その他の民間機関からの研究費

研究代表者	助成事業者名	助成金額 (千円)	研究課題
西江昭弘	キヤノンメディカルシステムズ株式会社	10,000	320 列 ADCT を用いた動態画像および高精細 CT による高分解能画像の研究
西江昭弘	株式会社ネット・メディカルセンター	330	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
石内 勝吾	大塚製薬株式会社	1,000	非開示
石内 勝吾	エーザイ株式会社	500	非開示
石内 勝吾	中外製薬株式会社	300	非開示
石内 勝吾	塩野義製薬株式会社	300	非開示
石内 勝吾	株式会社ベアーマディック	250	非開示
石内 勝吾	KM バイオロジクス株式会社	200	非開示
古泉英貴	中外製薬株式会社	500	強膜断層撮影を応用した滲出型加齢黄斑変性の病態解明
古泉英貴	エイエムオー・ジャパン	1,000	Pachychoroid 関連疾患の適正医療を目指したバイオマーカー解析
古泉英貴	参天製薬株式会社	2,200	強膜断層撮影を応用した黄斑疾患の病態解明と最適治療開発
古泉英貴	(有)ファーストメディカル	440	狭隅角眼への眼内レンズ挿入術前後の屈折
今永直也	バイエル薬品株式会社	500	前眼部 OCT を用いた強膜断層像と脈絡膜循環との関連の検討
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
近藤 俊輔	一般財団法人曾田豊二記念財団	1,000	頭頸部癌における癌幹細胞研究
清水 千草	公益信託 宇流麻学術研究助成基金	280	胎児の運動機能発達とグリシン濃度調節機構の形成
松下 正之	小野薬品工業株式会社	800	統合失調症双子家系 iPS 細胞を用いた病態解析
當銘 保則 (代表者：琉球大学 西田康太郎)	旭化成ファーマ	500	Green fluorescent protein (GFP) を形質導入した Ewing 肉腫の高肺転移細胞株を用いた肺転移能の解析と新規治療薬の探索

當銘 保則	中外製薬	300	骨肉腫の肺転移能獲得・抗がん剤耐性獲得におけるマイクロ RNA に関する基礎研究
清水 雄介	富士フイルム株式会社	7,018	ヒト滑膜組織の採取、単離・培養方法の検討
清水 雄介	京セラ株式会社	9,750	ヒト脂肪組織の採取、有効性および安全性に係る研究
清水 雄介	株式会社金太郎 Cells Power	1,320	間葉系幹細胞を用いた再生治療の産業化研究
清水 雄介	第一三共株式会社	2,623	臍帯・臍帯血・羊膜（臍帯関連組織）からの各種細胞の単離と輸送による影響に関する研究
清水 雄介	ロート製薬株式会社	2,647	「包括的高度慢性下肢虚血患者を対象とする ADR-001 の第 I / II 相試験（仮）」の準備業務
清水 雄介	タカラバイオ株式会社	875	研究用製品・受託研究サービスへの利用を目的とした日本人由来ヒト初代細胞の品質および機能の評価
清水 雄介	株式会社生命科学 インスティテュート	3,799	体性幹細胞原料からの間葉系幹細胞・Muse 細胞の単離とその性質および輸送による影響に関する研究
清水 雄介	ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社	997	中胚葉性幹細胞由来エクソソームの産生量向上およびエクソソーム精製技術確立に向けた研究
清水 雄介	JCR ファーマー株式会社	3,500	ヒト骨髄由来間葉系細胞の抽出培養技術および輸送技術の開発
清水 雄介	帝人ファーマー/ JCR ファーマー株式会社	570	歯髓組織由来間葉系幹細胞の抽出培養技術、輸送技術及び品質評価技術の開発研究
清水 雄介	株式会社 Grancell	2,327	脂肪組織由来幹細胞を用いた再生医療の産業化研究
清水 雄介	株式会社インテリウム	2,200	再生医療等安全性確保法に基づき実施される特定細胞加工物の製造に係る手順等の監修
斎藤誠一	中外製薬株式会社	200	前立腺癌における薬剤耐性とシアル酸転移酵素 ST3GAL2 との関連
梅村 武寛	旭化成ファーマ	1,000	
梅村 武寛	大浜第一病院	600	
梅村 武寛	北部地区医師会病院	1,000	
植田 真一郎 (代表者：琉球大学・古川浩二郎)	ロート製薬株式会社	4,404	包括的高度慢性下肢虚血患者を対象とした ADR-001 の安全性および有効性を検討する第 I 相試験

植田 真一郎 (代表者：信州大 学・桑原宏一郎)	興和株式会社	1,500	2型糖尿病を有する慢性腎臓患者における SGLT2 阻害薬トログリフロジンのアルブミン尿に及ぼす 効果の検討
黒柳 秀人	武田科学振興財団	36,000	mRNA プロセッシング制御を標的とした病態の解明と 治療法の開発
益崎 裕章	2022 年度特定研究助成 (株)玄米酵素 共同研究	1,280	マウス病態モデルにおける FBRA による認知機能改善効 果・老化抑制効果の検証
益崎 裕章 中山 良朗	H.U 財団	500	①沖縄県久米島デジタルヘルス介入研究の長期フォローア ップ ②先進的 ICT システム活用による減量・代謝改善手術 の術前・術後の肥満者の体重管理
岡本 士毅	一般財団法人田沼グリ ーンハウス財団	1,000	アセチルコリン分解酵素に着目した玄米機能成分γ-オリザ ノールによる肥満症改善効果のターゲット臓器探索
岡本 士毅	2021 年度医食同源生薬 研究財団	3,000	全身臓器のアセチルコリンバランスに着目した玄米機能成分 γ-オリザノールによる健康向上効果の機序解明
玉城 啓太	公益信託 宇流麻学術研 究助成基金	280	メホルミンのインフラマソーム誘導抑制作用に着目した急性骨 髄性白血病の新規治療法開発
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 黒柳秀人)	2022 年度武田科学振興 財団特定研究助成	4,000	mRNA プロセッシング制御を標的とした病態の解明と 治療法の開発
大屋 祐輔	鳥居薬品株式会社	1,000	血管病変モデルの開発とステントおよびバルーン 特性の研究
石田 明夫	大塚製薬株式会社	500	脳小血管病における血圧と動脈スティフネスの相 対的影響に関する観察研究
青木 陽一	科研製薬株式会社	150	サルコペニアが子宮頸がん治療に与える影響
青木 陽一	中外製薬株式会社	300	同時化学放射線療法で治療した子宮頸癌患者にお けるサルコペニアと治療成績
青木 陽一	あすか製薬株式会社	300	沖縄の子宮頸癌発生に特有の腔内マイクロバイオ ーム分布の解析
許 駿	宇流麻学術研究助成基 金	280	豆腐よう原料の紅麹菌からの、細菌が有する病原 性を抑制する有効成分の精製
岸本 英博	RePHAGEN 株式会社	440	抗体性能向上システムの汎用性確認
谷口 委代	公益財団法人 内藤記 念財団	904	腸内環境理解に基づく新規マラリア治療・予防法 の開発
谷口 委代	公益財団法人 武田科 学振興財団	423	マラリア感染の免疫記憶形成に果たす腸内細菌の 役割

岸本 英博 (代表者：琉球大学 黒柳秀人)	公益財団法人 武田科 学振興財団	4,000	
高橋 良明	公益財団法人 沖縄県国 際交流・人材育成財団	250	成人 T 細胞白血病 (ATL) の診断や治療に資する各 種モノクローナル抗体の機能解析
山本和子	キリンホールディング ス株式会社	85,300	新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者に対 する L. lactis strain Plasma (プラズマ乳酸菌) を用いた症状緩和効果についての検証～無作為化 二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験～ (PLATEAU study)
山本和子 (代表者：長崎大学 迎 寛)	大正製薬	51,210	酸素投与不要な COVID-19 肺炎患者に対するクラ リスロマイシンの有効性を探索するランダム化非 盲検 3 群間比較試験 (CAME COVID study)
山本和子	Fisher & Paykel Healthcare	7,660	COVID-19 呼吸不全患者の予後および合併症回避に おける high flow nasal cannula (HFNC) 療法の 有効性の検討 (SAVE COVID study)
山本和子	NPO 法人「長崎県地域医 療の研究支援を目的と した医師団」研究助成 金	500	長崎県の重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) とそ れ以外のダニ媒介感染症の鑑別スコアリング法の 確立と予後因子を明らかにする研究
金城武士	有限会社マイテック	100	患者由来検体を用いた新型コロナウイルス新規検 出法の性能評価
金城武士	株式会社リニカル	907	SARS-CoV-2 感染者に誘導された抗体の感染防御能 と交叉免疫性解析 (研究プロジェクト)
斉藤 美加	Campfire good morning	1,526	ゼロマラリア達成から 60 年 ―八重山の歩みを 未来へ―
大野 真治	乳酸菌研究会	300	麻疹ウイルスゲノムの両端の配列が転写・複製に 与える影響
屋良さとみ (代表者：長崎大学 迎 寛)	日本ベーリンガーイン ゲルハイム株式会社	1 症例あ たり 100	早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ 投与の有効性と安全性に関する解析
Nobuhisa Nakajima	日本癌治療学会/ファイ ザー米国本社	4,200	Comprehensive education on palliative care for multidisciplinary medical professionals to “Disseminate”, “Enhance”, “Deepen” and “Collaborate” in Okinawa prefecture.

金城貴夫	臨床病態医学研究所	4,780	沖縄県の疾病構造の変遷に関する病理学的解析と検討(1)
平井 到	公益財団法人 発酵研究所	3,000	制限酵素断片のエンドシーケンシングによる細菌のハイスループット系統解析法の確立
福島卓也		3,500	HTLV-1 既感染者血液検体を用いた免疫応答評価に関する臨床研究と HTLV-1 に対する試作ワクチンの非臨床薬理評価
角南寛	オルソリバーズ株式会社	600	再生治療用ナノファイバー素材の開発と幹細胞抽出培養キットの高機能化

研究成果による産業財産権

【出 願】 計(5 件)

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	出願年月日	国内・外国の別
膀胱機能障害を有する生体に対する低出力体外衝撃波による治療装置及びこれに使用する衝撃波照射プログラム	宮里実, 大城琢磨, 上條中庸	琉球大学	特願 2022-135480	平成 4 年 8 月 29 日	国内
認知機能障害の予防または治療用組成物およびその製造方法	石内 勝吾	石内 勝吾	特願 2022052059	2022 年 3 月 28 日	国内
脂質二重膜に覆われた微粒子又は細胞外小胞の回収方法および脂質二重膜に覆われた微粒子又は細胞外小胞の回収キット	清水雄介、角南寛（ほか外部機関等発明者 7 名）	・ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社 ・琉球大学	特願 2022-057872	2022 年 3 月 31 日	国内
抗 CADM1 抗体	高橋良明、中野和民、田部亜季、渡邊俊樹、津本浩平	琉球大学、東京大学	PCT/JP2022/019787	2022 年 5 月 10 日	外国
転写後制御剤のスクリーニング方法及びシステム	山下暁朗、大野茂男	横浜市立大学	特願 2022-114033	2022 年 7 月 15 日	国内

【取得】 計(5件)

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	取得年月日	国内・外国の別
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	宮里実, 芦刈明日香	琉球大学	特許第 7176733 号 特願 2018-229643	令和 4 年 10 月 31 日	国内
画像処理装置および画像処理装置の作動方法並びに画像処理プログラム	西江昭弘/赤堀貞登	国立大学法人九州大学/富士フィルム株式会社	特許第 7153261 号	令和 4 年 10 月 5 日	国内
海馬機能を評価するための資料作成方法および海馬機能評価システム	石内 勝吾	石内 勝吾	特許第 7109757 号	2022 年 7 月 22 日	国内
脂質二重膜に覆われた微粒子又は細胞外小胞の回収方法および脂質二重膜に覆われた微粒子又は細胞外小胞の回収キット	清水雄介、角南寛（ほか外部機関等発明者 7 名）	・ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社 ・琉球大学	特許第 7160294 号 願 2022-057872	2022 年 10 月 17 日	国内
脂質二重膜に覆われた微粒子又は細胞外小胞の回収方法および脂質二重膜に覆われた微粒子又は細胞外小胞を回収するための回収キット	堀尾裕人, 藤本哲太, 本間リナ, 橋爪克仁, 氏原大, 水口博義, 皿良剛, 清水雄介, 角南寛	ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社および琉球大学	特許第 7160294 号	令和 4 年 10 月 17 日登録	国内

ベンチャー企業等の立ち上げ

企業等の名称	代表者	設立年月日	業種	備考
一般社団法人チームがじ やん	斉藤 美加	2022年8月10 日	感染症対策	