

一般財団法人横浜総合医学振興財団

研究等助成報告書

(学生自主的活動助成報告集掲載)

財団助成
平成27年度

刊 行 に 当 た っ て

助成対象研究の成果である報告書をまとめた平成27年度研究等報告書抄録集並びに学生自主的活動助成報告書を刊行いたしました。

平成26年度から助成事業規模を縮小したことに伴い、従来、別々に刊行していた「研究等報告書抄録集」及び「医学教育・学生活動助成報告書」を平成27年度から1冊にまとめました。

研究等報告書抄録集については、平成26年度から研究成果をより広く周知するとともに経費節減を目的に、抄録及び本文の全文を財団ホームページに掲載しております。

以下、具体的な事業の概要を記しますが、「研究等助成事業」では、

- ① 推進研究助成は、梅原清氏御夫妻からの御寄附を財源として、相当の実績を有する研究者を対象として特に臨床応用が期待される優れた医学研究の推進を目的にしており、優れた研究に対しては3ヶ年度の継続助成を行っています。

平成27年度助成実績 10件（助成金 計1,000万円(梅原賞を含む)）

また、3ヶ年度継続助成を行った研究のうち、特に優れた研究に対して「梅原賞」を授与していますが、27年度に2か年分を併せて審査し第6回授与式を行いました。

- ② わかば研究助成は、将来を担う若手の医学研究者の育成を目的として大学院生を含む35歳以下の研究者が行う研究を助成しています。

平成27年度助成実績 17件（助成金 計 750万円）

- ③ 医療技術研究助成は、医師を除く医療従事者が行う実務的研究や業務改善の進捗を図ることを目的として、医師を除く医療従事者が行う研究等を助成します。

平成27年度助成実績 5件（助成金 計 100万円）

- ④ 医学・医療関連事業助成は、医学領域における社会的課題に対する組織的活動の支援を目的とし、啓発や研修事業などの組織としての取組みに助成します。

平成27年度助成実績 1件（助成金 計 50万円）

- ⑤ 指定寄附研究助成は、寄附者の意思によって指定された分野の研究に助成します。

平成27年度助成実績 5件（助成金 計 220万円）

次に、「横浜市大教育等助成事業」では、

- ⑥ 学生自主的活動助成として 8件、85.4万円。

以上のとおり、平成27年度は若手研究者に重点をおいた研究助成及び学生活動助成の2事業を行いました。

28年度以降も、若手研究者を中心にした助成など、当財団の特色を出しながら貴重な財源を有効に活用した助成を続けて参ります。

今後とも、関係皆様方のご支援、ご指導を賜りますようお願い申し上げます。

平成28年11月

一般財団法人横浜総合医学振興財団
理事長 井出 研

目 次

I 推進研究助成

第 11 グループ(平成 25 年度～27 年度継続助成終了)

非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis:NASH) の病態
進展における肥満と腸内細菌由来エンドトキシンの役割を解明する。

[今 城 健 人](#)1

動脈硬化症における炎症の永続性をもたらす自己抗体を介する自己免疫
基盤の解明と診療への応用

[石 上 友 章](#)14

ポリグルタミン凝集体プロテオーム解析から予測される新規 ALS 関連分子
の探索

[土 井 宏](#)18

II わかば研究助成

NFAT c 1 を介した去勢抵抗性前立腺癌に対する新規治療の試み

[河 原 崇 司](#)25

飽和脂肪酸経頸静脈投与モデルマウスによる NASH 病態解明および治療法
の検討

[小 川 祐 二](#)29

micro RNA を介した非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 発症、進展におけ
るメカニズムの解析

[結 束 貴 臣](#)35

ヒト微生物ペプチド LL-37 および人口抗微生物ペプチド innate
defense regulator-1018 が細菌感染における単球細胞の破骨細胞への
分化に及ぼす作用

[崔 賢 民](#)46

functional connectivity 解析を用いた脊髄小脳変性症の運動・認知
機能障害の病態解明

[東 山 雄 一](#)50

肥満症に対する漢方薬治療の機序解明および新規抗肥満薬の開発

[小豆島 健 護](#)54

正常上皮組織形成に必要な因子、PAR3 のシグナル伝達による制御機構
の解明

[山 下 和 成](#)58

HER2 陽性唾液腺癌に対する抗 HER2 療法の耐性機序の解明	
<u>高橋秀聡</u>	62
大腸発癌モデルマウスを用いた腸内細菌による大腸発癌関与についての研究	
<u>内山詩織</u>	66
骨巨細胞性病変の解析による、骨代謝シグナルネットワークの解析	
<u>加藤生真</u>	70
血圧概日リズム制御に関わる脂質代謝調節因子の病態解明と治療戦略の開発	
<u>藤田恵美</u>	74
軟骨再生医療:自家耳介由来軟骨前駆細胞を用いた臨床研究実施に向けた安全性評価	
<u>鍵本慎太郎</u>	78
神経回路形成因子 LOTUS 投与による脊髄損傷治療法の開発	
<u>廣川智子</u>	82
膵癌診断における超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (EUS-FNA) 検体中の Cancer - Associated Fibroblast 解析の有用性の検討	
<u>佐藤高光</u>	85
急性膵炎における炎症波及因子としての Granzyme の関与の検討	
<u>栗田裕介</u>	89
アンジオテンシン変換酵素 2 におけるアミノ酸吸収制御とアミノ酸欠乏症貧血および腎性貧血の原因解明	
<u>鈴木将太</u>	93
分子標的治療に向けた中枢神経系原発悪性リンパ腫における NF- κ B 経路に関わる CD79B/MYD88 遺伝子変異解析	
中村大志 (研究途中のため報告書掲載は 29 年度予定)	

III 医療技術研究助成

分子生物学的手法を用いた感染菌同定の検討	
<u>友山瑛人</u>	99
更年期障害女性のホットフラッシュに対するクラリセージ精油の経皮吸収効果の検討	
<u>伊吹愛</u>	103
入院がん患者の苦痛スクリーニングの有効性の評価	
<u>畑千秋</u>	109

	アトピー性皮膚炎患者への軟膏処置についての実態調査	
	松本裕	113
	統合失調症を対象とする健康自己管理プログラム (WSM) の導入と有効性の検討	
	藤田英美	118
IV	医学・医療関連事業助成	
	高齢者単独世帯の健康な生活を支援するテレビプログラム	
	菅野真奈	122
V	指定寄附研究助成	
	<心臓疾患助成>	
	心臓弁膜症に対する外科治療戦略 — 人工弁置換術後の遠隔成績 —	
	郷田素彦 (研究途中のため報告書提出は29年度予定)	
	<泌尿器科学関係>	
	男性不妊症精液のプロテオーム解析	
	三條博之	127
	<神経内科学関係>	
	成人白質脳症の遺伝的背景の解明と臨床病型の検討	
	國井美紗子	131
	<胆のうがん研究関係>	
	胆嚢癌の診断における体外式造影超音波検査の有用性を検討する前向きコホート研究	
	三輪治生 (研究途中のため報告書提出は29年度予定)	
	<血液内科学関係>	
	造血器疾患における血清フェリチンの病態解析	
	立花崇孝	135
VI	学生自主的活動助成	
	Medical English Society 活動	
	大島美音	141
	石渡麻衣	144
	稲垣里咲	145
	植田智美	146
	大貝明日香	147
	大桃すみれ	148
	鈴木崇文	149

関井隆介	150
田中亮嗣	151
藤江華子	152
宮沢あゆみ	153
赤木優	154
深沢聖	155
繁田奈央子	156
茂木悠一郎	157
田邊桃佳	158

ブラジル日系永住者巡回診療健診実習

森本美登里	159
-----------------------	-----

第121回日本解剖学会総会・全国学術集会 学生ポスター発表

藤岡舞	172
---------------------	-----

第121回日本解剖学会・全国学術集会

川村飛翔	174
荻窪まどか	176
祖父江瑤子	177
橘優汰	178
加藤伸忠	179
後藤希実	180
長谷川広大	181
張田佳代	182
藤本優	183
松沼まり	184
渡辺武俊	185

島根県立医大勉強会と活動報告会

大東杏	186
荒崎玲以	188
繁田奈央子	190
茂木悠平	192

アメリカでの学会発表 (ORS 2016Annual Meeting) での発表

中村 創194

上五島病院の病院見学

繁田 奈央子198

麴谷 典子200

岩井 麻樹203

山本 奈央子204

フィリピンにおける病院及び行政機関見学

深沢 聖207

赤木 雄213

岩井 麻樹217

佐々木 亮221

中村 創229

田邊 桃佳235

吉田 浩司240

[目次に戻る](#)

<推進研究助成>

非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis:NASH)の病態進展における肥満と腸内細菌由来エンドトキシンの役割を解明する

今城 健人

中島 淳、米田 正人、小川 祐二、結束 貴臣

所属部科名：肝胆膵消化器病学教室

抄録：

エンドトキシン(ET)は NASH 病態進展へ関与するとされる。我々はこれまで NASH 病態進展に ET への肝臓の過剰応答が関与することを報告した。さらに NASH では肝での脂質排泄の鍵である MTTP が低下することを報告した。今回、我々は微量の ET が肝臓由来 micro RNA-27b(27b)を介して肝 MTTP を低下させることで脂質排泄障害を生じ、NASH 病態を進展させる可能性を見出した。HepG2 細胞では炎症性サイトカイン添加により MTTP 発現が低下すると共に 27b の添加により細胞内脂肪蓄積を誘導した。また一回投与では肝障害が惹起されない微量の ET(超微量 ET)の投与にて高脂肪マウスの肝 MTTP を著明に低下させた。さらに、同マウスへ超微量 ET の 8 週間連日腹腔内投与を行うことでコントロールでは惹起されない肝線維化が惹起された。また、27b の長期投与でも同マウスは著明な肝線維化を惹起した。肝細胞特異的 MTTP KO マウスは高脂肪飼育によりコントロールと比し著明な肝線維化が惹起された。肝細胞特異的 27b Tg マウスではコントロールに比し著明な脂肪肝を呈した。以上より超微量 ET であっても過剰応答が契機となり肝での 27b の発現を介して肝 MTTP が抑制されることで肝脂質代謝障害が惹起され NASH 病態が進展する可能性が示唆された。

<推進研究助成>

非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis:NASH)の病態進展における肥満と腸内細菌由来エンドトキシンの役割を解明する

今城 健人

中島 淳、米田 正人、小川 祐二、結束 貴臣

肝胆膵消化器病学教室

1. 目的

内臓脂肪が肝臓へ沈着した病態である非アルコール性脂肪肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease:NAFLD)はメタボリック症候群における肝の表現型として注目されている。NAFLDの一部は肝臓に炎症を惹起しNASHに至る。NASHは動脈硬化や慢性腎臓病のように慢性持続性の炎症によるものと考えられ、軽微な異常反応が多段階に継続して進行することにより形成されることが考えられる。このような慢性炎症には腸管由来のendotoxin(ET)が関与することが予測されている。ET-NASHの分野に関しては、肥満者では腸管内における細菌の異常増殖が生じること、さらに腸管透過性亢進機序も伴いETの血中の絶対量が増加することで生じる炎症がNASH進展に関与すると信じられてきた。しかし、門脈中ET量は肥満者においてもせいぜい健常者の二倍程度でありこの現象のみではNASH病態を説明することはできない。ここで我々はNASH病態進展における、肝臓でのET過剰応答機序が関与する可能性を報告した(図1, *Imajo K et al. Cell Metab 2012. 表紙*)。しかしながらヒト肝臓で曝露されるET量は我々のマウスモデルに比し極めて微量であり、生理的ヒトNASH病態を説明するにはさらに微量のET(超微量ET)を用いた検討が必要と考えた。超微量ETではいかに脂肪肝で過剰応答が生じたとしても肝障害をきたすほどの炎症は生じない。即ち、ヒトではET過剰応答による炎症以外にもさらなる病態進展因子が存在すると考えられた。また、我々は以前に脂質代謝の分野においてヒトNASHでは肝における脂質排泄のkey factorであるmicrosomal triglyceride transfer protein (MTTP)が低下していることを報告した(*Fujita K et al. Hepatology 2009*)。今回、我々は微量の腸管由来ETによる肝MTTP発現抑制に伴う脂質排泄障害がNASH病態を悪化させるという仮説を立て検証するとともに、ETの肝MTTP発現抑制機序の解明を目指した。

図1. エンドトキシン感受性亢進機序



(Imajo et al. Cell metabolism 2012).

2. 方法

(A)ET による肝 MTTP 抑制実験

(In vitro)

肝細胞の細胞株である HepG2 細胞を用いて炎症性サイトカイン添加後の MTTP 発現を検討した。

(In vivo)

12 週間の普通食(basal diet:BD)及び高脂肪食(high-fat diet:HFD)飼育下 wild type(WT)マウスに対し、一回投与では肝障害が惹起されない超微量の大腸菌由来 Lipopolysaccharide(LPS: 0.001~0.01mg/kg)を投与し肝 MTTP 発現を検討した. さらに、12 週間 BD 及び HFD 飼育下 WT マウスに対して超微量 LPS(0.01mg/kg)を 8 週間連日腹腔内投与し肝病態が増悪するかを検討した。

(In human)

ヒト NAFLD 患者(n=60)及び健常コントロール(n=30)において、血中の ET 活性を測定した。

(B)肝 MTTP 抑制による NASH 病態への影響を検討

(In vivo)

MTTP 低下が肝臓に及ぼす影響を検討するために、肝細胞特異的 MTTP ノックアウトマウス(Alb-Cre+/MTPfl/fl マウス)を作成した。同マウスへ HFD4 週間投与し、肝障害が惹起されるかを検討した。さらに、同マウスへ HFD を 12 週間投与し肝線維化が惹起されるかを検討した。コントロールとして Alb-Cre-/MTPfl/fl マウスを使用した。

(C)ET の肝 MTTP 抑制機序の解明

ET による肝 MTTP 抑制機序の一つとして、micro RNA に着目した。

(In human)

(1). ヒト NAFLD 患者(n=4)において、肝臓中の micro RNA 発現について網羅的に遺伝子

解析を行った[対照は健常コントロール(n=2)]。さらに、validationとして、ヒトNAFLD(n=60)と健常コントロール(n=30)における肝臓中の microRNA-27b(mir-27b)発現を測定した。

(2). 肝臓中の mir-27b 発現と血中 ET 活性の相関を検討した。

(In vitro)

Hep G2 細胞に mir-27b を添加し、細胞内脂肪蓄積を検討した。

(In vivo)

(1). BD 飼育下 WT マウスへの超微量 ET(0.01mg/kg)の単回投与を行い、肝臓中の mir-27b 発現を検討した。また、BD 及び HFD 飼育下 WT マウスへ超微量 ET(0.01mg/kg)を腹腔内に 12 週間連日投与を行い肝線維化が惹起されるかを検討した。

(2). BD 飼育下 WT マウスへの mir-27b の単回投与による肝臓における脂質代謝の遺伝子発現の変化を検討し、さらに BD 及び HFD 飼育下で mir-27b 長期投与を行い、肝臓での表現型を検討した。

(3). HFD 飼育下 WT マウスにおいて上昇する mir-27b の起源を検討するために、各臓器の Primary mir-27b (Pri27b)、pre-mir-27b を検討した。

(4). 肝細胞特異的 mir-27b トランスジェニック(Tg)マウスを作製し、BD 及び HFD で飼育し、その表現型を検討した。

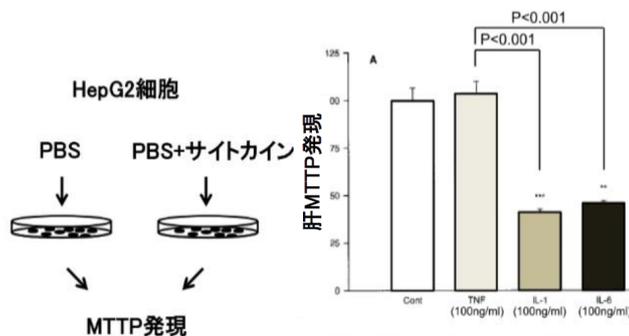
3. 結果

(A)ET と肝 MTTP 抑制実験

(In vitro)

HepG2 細胞では炎症性サイトカイン(IL-1, IL-6)添加により MTTP 発現が低下したが、TNF α は MTTP 発現を変化させなかった(図 2)。

図2. HepG2細胞への炎症性サイトカイン添加による肝MTTP発現の検討



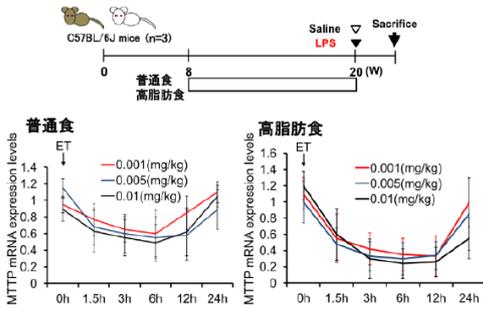
(In vivo)

超微量 LPS 一回投与では BD 及び HFD 飼育下 WT マウスの肝 MTTP を著明に低下させた。また、BD 及び HFD 飼育下 WT マウスへ超微量 LPS を 8 週間連日投与すると BD マウス

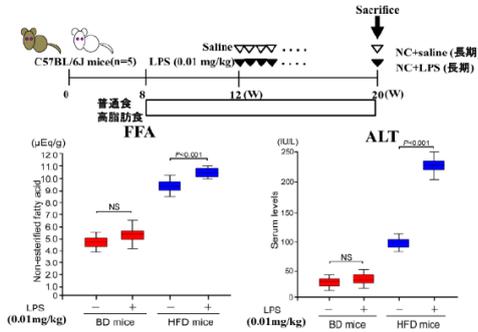
では肝障害を惹起しなかったが、HFD マウスでは PBS を投与した群に比し肝内遊離脂肪酸(free fatty acid : FFA)が増加し、有意に肝障害が増悪した(図 3)。

図3. WTマウスに対する超微量ET投与実験

超微量ETによるMTTP発現低下: *In vivo*



超微量ETによる脂肪酸増加及び肝障害

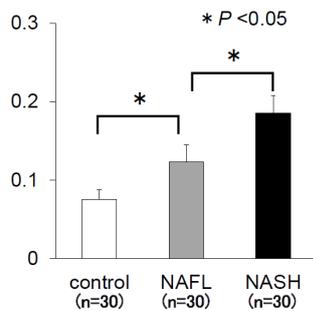


(In human)

ヒト NASH では単純性脂肪肝(NAFL)に比し、血中 ET 活性が高値であった(図 4)。

図4. ヒトNAFLDの血中エンドトキシン活性と肝MTTP発現

血中エンドトキシン活性



これらから、NAFLD、特に NASH では血中 ET 活性が上昇し、高サイトカイン血症が肝 MTTP を低下させることで脂質排泄を障害し、肝内に FFA を増加させるとともに肝障害を惹起する可能性が示唆された。

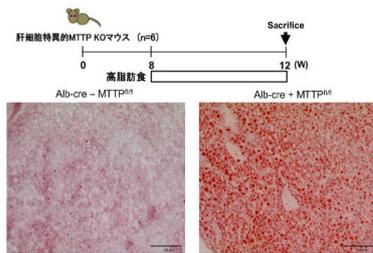
(B)肝 MTTP 抑制の NASH 病態への影響を検討

(In vivo)

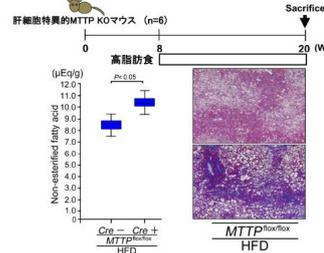
肝細胞特異的 MTTP ノックアウトマウスは HFD 飼育 4 週間でコントロールと比し有意に肝内脂肪蓄積が増加及び肝障害を増悪させ、さらには HFD 飼育 12 週間で肝内 FFA 増加と共に肝線維化が惹起された(図 5)。

図5. 肝細胞特異的MTTPノックアウトマウス

肝細胞特異的MTTP ノックアウトマウス:
脂肪蓄積評価: oil red染色



肝細胞特異的MTTP ノックアウトマウス:
FFA蓄積及び線維化評価



上記により、肝細胞の MTTP 低下が肝病態を進行させる可能性が示唆された。

(C)ET の肝 MTTP 抑制機序の解明

(In human)

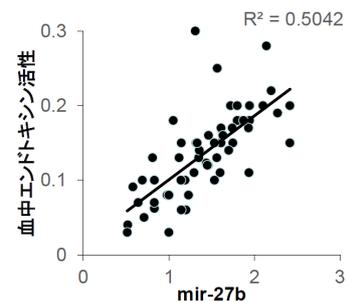
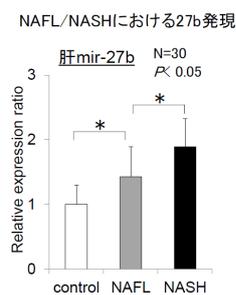
(1). まずヒト NAFLD 患者(n=4)において、健常コントロール(n=2)と比し肝臓で有意に上昇する micro RNA について網羅的に遺伝子解析を行ったところ、micro RNA の中でも mir-27b 発現がコントロールに比し NAFLD で有意に上昇していた。さらに、validation での検討では、コントロール、NAFL に比し NASH で mir-27b 発現は顕著に亢進していた(図 6)。(2). 血中 ET 活性は mir-27b 発現と有意な正の相関を示した(図 7)。

図6. ヒトNAFLDにおけるmicro RNAの網羅的解析

図7. ヒトNAFLDにおける血中エンドトキシン活性の検討

miRNA name	Fold change
MIR-122	0.808398
MIR-145	1.024805
MIR-148A	1.503913
MIR-15B	0.496316
MIR-23B	1.503979
MIR-25	0.745257
MIR-27A	1.472582
MIR-27B (27b)	2.175330
MIR-30A	1.785081
MIR-30C	1.377037
MIR-93	0.504308
MIR-103A	0.524497
MIR-107	0.551342
MIR-203	1.440256

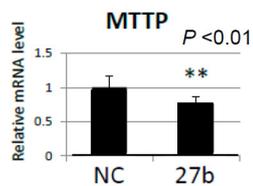
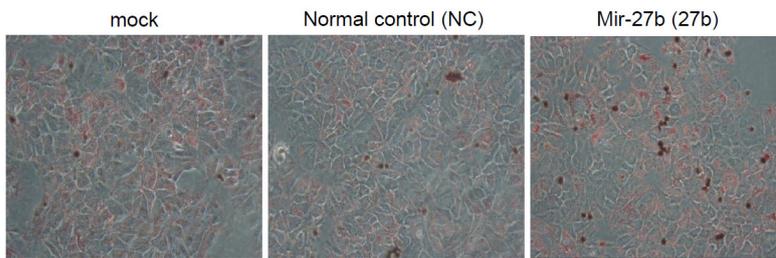
miRNA-27bは、PPAR α を制御する。
 (Pharmaceutical Research. 2011)
 miRNA-27bは、脂質代謝を調節する。
 (Hepatology. 2013)



(In vitro)

HepG2 細胞に mir-27b を添加したところ、コントロールに比し顕著な脂肪蓄積を認め、MTTP 発現を低下させた(図 8)。

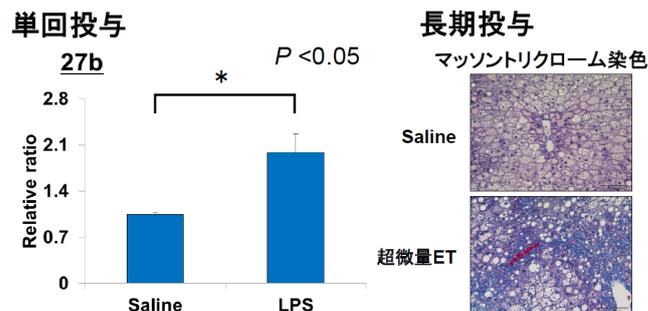
図8. HepG2細胞におけるmir-27bの影響



(In vivo)

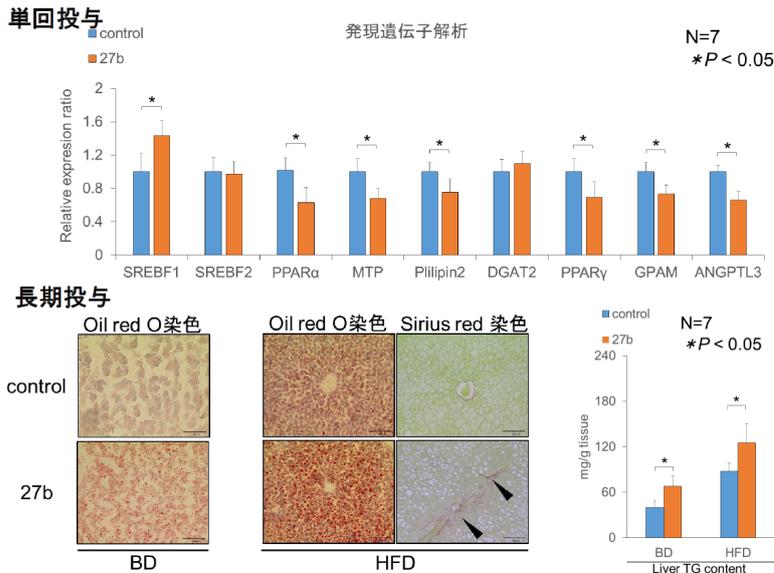
(1). BD 飼育下 WT マウスへの超微量 ET の単回投与によりコントロールに比し mir-27b が有意に増加し、また HFD 飼育下での超微量 ET 長期投与により BD では生じない著明な肝線維化を認めた (図 9)。

図9. 超微量ETによるmir-27b発現



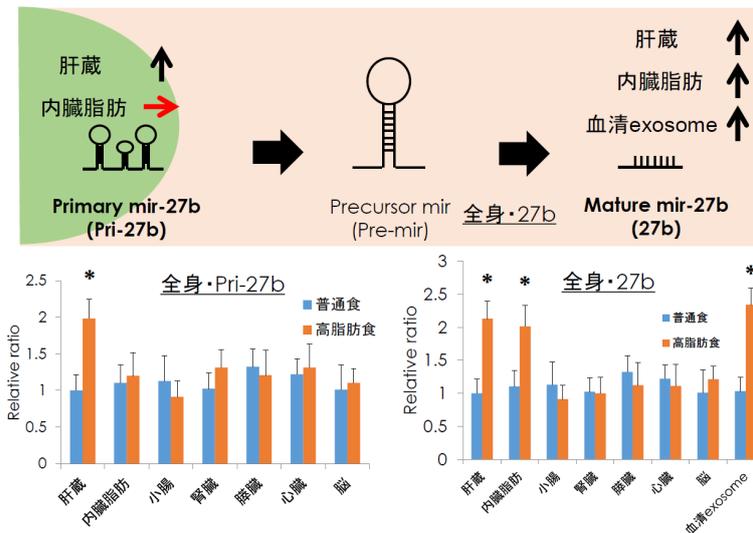
(2). BD 飼育下 WT マウスへの mir-27b の単回投与により MTPP 及び PPAR α 発現等を低下させた。また、HFD 飼育下で mir-27b を長期に投与することにより著明な肝脂肪化と共に顕著な肝線維化を認めた(図 10)。

図10. mir-27bの投与による肝臓への影響



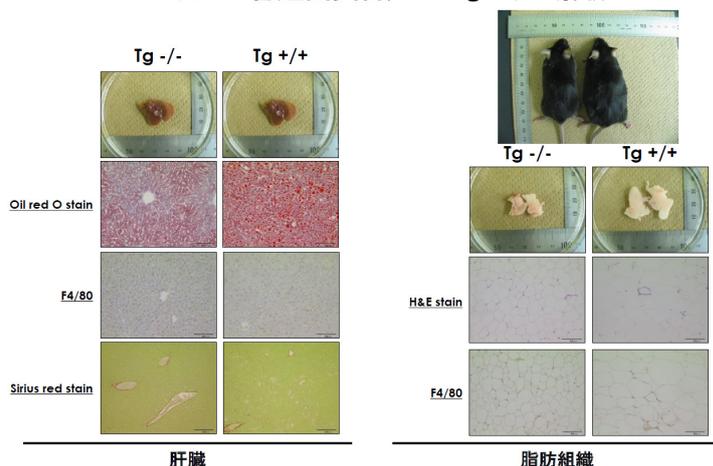
(3). HFD 負荷群に Pri・Pre の変化は、小腸では変化なく肝臓では共に有意に亢進していたが、内臓脂肪、血清 exosome 内では pre のみ亢進していた。Pri は核内のゲノムによって産生され酵素によって miRNA としての機能を有する pre となるため、この結果から、mir-27b は肝臓から作られ血中 exosome を介して内臓脂肪へ移行している可能性が示唆された(図 11)。

図11. 高脂肪食負荷時の臓器別mir-27b * P < 0.05



(4). 肝細胞特異的 27bTg マウスでは、コントロールに比し著明な脂肪肝及び内臓脂肪増加を呈し(図 12)、さらには肝 MTTP 発現低下・PPARα の低下など、脂質代謝障害を呈していた。また、血清 exosome・内臓脂肪中の pre27b は有意に亢進していた。

図12. 普通食負荷, 27b Tgマウス解析

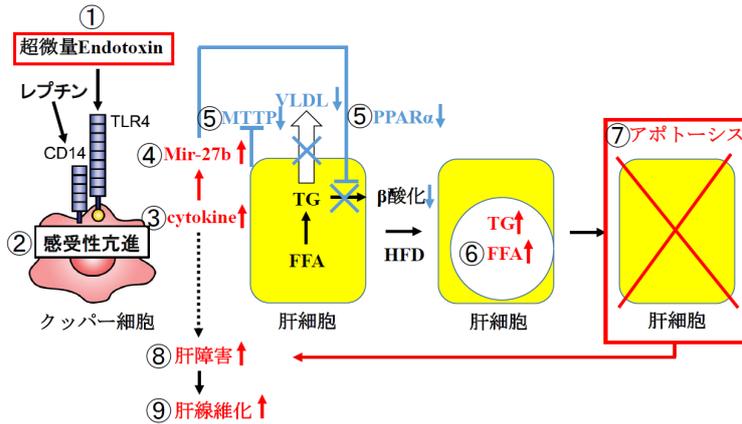


上記より、超微量 ET は肝細胞からの mir-27b 発現を誘導し、それにより肝 MTTP や PPAR α を低下させることで脂質代謝障害を惹起し、肝内脂肪蓄積や肝線維化を、またエクソソームなどを介して内臓脂肪へ移行し内臓脂肪の肥大化を起こす可能性が示唆された。

4. 考察

本研究では、ET 過剰応答により誘導される炎症性サイトカインが mir-27b を介して肝 MTTP や PPAR α 発現を低下させることで肝における脂質代謝を障害し、肝内に FFA の蓄積をきたし、肝障害を進展させるという極めて独創的な NASH 病態進展機序を解明している(図 12)。即ち、NASH においては①ET の絶対量の増加のみならず②ET への過剰応答を契機として、③炎症性サイトカイン→④mir-27b→⑤肝 MTTP、PPAR α 抑制→⑥肝細胞内 FFA 増加→⑦肝細胞のアポトーシス誘導→⑧肝障害→⑨肝線維化といった NASH 病態進展の一連の機序を示している。我々のグループでは短期間に上記を証明しつつあり、NASH 病態進展の解明に大きな役割を果たしている。また、これまで遅々として進んでいなかった創薬においても、腸内細菌への介入、脂質代謝異常への介入のみならず、micro RNA への治療介入など、新規の治療介入選択肢となる可能性があり、本分野において多大なる貢献ができていると考える。今後、本研究結果を創薬など治療への応用を行っていく予定である。また、本研究での NASH の病態解明のみならず、そこから波及して非侵襲的診断法開発の分野においても我々は一流誌で報告しており(Imajo K et al. *Gastroenterology* 2016.)、創薬と並行してさらなる研究を進めていく。

図13. 超微量ETによるmir-27bを介したNASH進展機序



5. 論文及び学会発表

英文論文(原著)

1. Imajo K, et al. LDL-Migration Index (LDL-MI), an Indicator of Small Dense Low-Density Lipoprotein (sdLDL), Is Higher in Non-Alcoholic Steatohepatitis than in Non-Alcoholic Fatty Liver: A Multicenter Cross-Sectional Study. PLoS One. 9(12):e115403, 2014.
2. Imajo K, et al. Oral choline tolerance test as a novel noninvasive method for predicting nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol. 49(2):295-304, 2014.
3. Imajo K, et al. Are platelets count useful for detecting the grade of steatosis?. Hepat Mon, 15(5):e28957, 2015.
4. Imajo K, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. Gastroenterology. 2016 Mar;150(3):626-637.

英文論文(review)

1. Imajo K, et al. Microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. Semin Immunopathol. 36(1):115-32, 2014.
2. Imajo K, et al. Rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Int J Mol Sci. 14(11):21833-57, 2013.

日本語総説

1. 今城健人ら. ワークショップ: プロバイオティクス・腸内細菌と消化器免疫 肥満はレプチンを介して肝臓におけるエンドトキシン感受性を亢進させることにより脂肪肝炎病態進展に関与する 消化器と免疫 No.50 2013 p.59-63 監修 三浦総一郎 編集 日比紀文、淀井淳司、渡辺守、清野宏、穂刈量太 発行 日本消化器免疫学会 2014年3月31

目.

2. 今城健人ら. 【NASH 発症機序】 NASH 発症とレプチン(解説/特集) 細胞 (1346-7557)46 巻 8 号 Page354-357(2014.07).
3. 今城健人ら. 【NAFLD/NASH;肝発癌に至る病態と対策】 診断 血中コリン値測定を用いた NASH 診断(解説/特集) 肝・胆・膵 (0389-4991)69 巻 3 号 Page379-384(2014.09).
4. 今城健人ら. I. 肝臓と慢性炎症 7. NASH と腸内 microbiome. 別冊 BIO Clinica, p.42-45,2015 年.
5. 今城健人ら. III When? 一肝疾患マネジメントにおける MRE の有用性 1 脂肪肝, NAS. 肝臓疾患診断における MRE ハンドブック. 株式会社 診断と治療社, p.40-45, 2015 年.
6. 今城健人ら. 特集 microbiome (腸内細菌) と肝胆膵領域の新世界 NAFLD と腸内細菌. 肝胆膵, Vol.70 No.6 : 863-871, 2015 年.
- 7.今城健人ら. 非アルコール性脂肪肝炎における腸内細菌由来エンドトキシンへの過剰応答性. 消化と吸収 日本消化吸収学会雑誌 Vol.37 No.2 : p.83-87, 2015 年.
8. 今城健人ら. 腸内細菌と非アルコール性脂肪肝炎 (NASH). 日本消化器病学会雑誌, 第 112 巻 第 11 号 : p. 1966(28)-1972(34), 2015 年.
9. 今城健人ら. NASH と腸内細菌. Mebio, 2016 January : p. 44-53, 2015 年.

学会発表

1. 今城健人ら. 微量エンドトキシンは肝 MTTP 抑制による脂質排泄障害を介して脂肪肝炎病態進展に関与する. 第 100 回日本消化器病学会総会 シンポジウム 8 生活習慣病と消化器疾患・病態生理学の新たな展開, 東京, 2014, 4.
- 2.今城健人ら. 脂肪肝形成とインスリン抵抗性, 双方を同時に惹起する microRNA27b の発見~NASH・DM 発症における新規メカニズムの解析~. 第 50 回日本肝臓学会総会 PD1-4 (追加発言) パネルディスカッション 1 DM と NAFLD・NASH の病態を考える : 診断と治療の新たな展開, 東京, 2014, 5.
3. 今城健人ら. 超微量エンドトキシンによる脂肪肝炎病態進展機序の解明. 2014 年度日本消化器関連学会週間 (JDDW 2014) ワークショップ 6(肝臓学会・消化器病学会・消化器外科学会合同) 腸肝相関からみた肝病態と治療の展開, 神戸, 2014, 10.
4. 今城健人ら. microRNA-27b が引き起こす NAFL, NASH 双方への発症メカニズム解明と治療への応用. 2014 年度日本消化器関連学会週間 (JDDW 2014) シンポジウム 4(肝臓学会・消化器病学会合同)NAFLD/NASH の病態解析と新規治療, 神戸, 2014, 10.
5. Imajo K, et al. MICRORNA-27B DEVELOP THE FATTY LIVER FORMATION AND INSULIN RESISTANCE AT THE SAME ONSET. 22nd United European Gastroenterology Week Poster Session Liver and biliary I Liver: Inflammation and fibrosis, Vienna, 2014, 10.

6. 今城健人ら. パルミチン酸と NASH 病態をつなぐ microRNA - 27b の位置づけ. 第 40 回日本肝臓学会東部会 シンポジウム 2 NAFLD/NASH の新展開, 東京, 2014, 11.
7. KentoImajo, et al. Magnetic resonance elastography is useful as non-invasive diagnostic method for predicting liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. AASLD in Boston from 6-11 November 2014.
8. KentoImajo, et al. MICRO RNA-27B PROMOTES NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS THROUGH THE INHIBITION OF PPAR α AND MTTP IN VIVO ANIMAL STUDY. EASL Monothematic Conference: Microbiota, Metabolism and NAFLD, Innsbruck Austria, February, 2015.
9. 今城健人ら. mir27b の発現制御による肝臓から脂肪組織への蓄積脂肪の再分配の破綻による NASH 発症新規メカニズム. 第 11 回酸化ストレス研究会, 福岡, 2015, 2.
10. 今城健人ら. エンドトキシンによる肝細胞の自然免疫応答において, microRNA 27b を介した NASH 進展メカニズムの解明. 第 51 回日本肝臓学会総会 パネルディスカッション 3 ModernImmunology からみた肝病態, 熊本, 2015, 5.
11. 今城健人ら. microRNA-27b の臓器相関が及ぼす NASH 進展メカニズムの解明. 2015 年度日本消化器関連学会週間 (JDDW 2015) パネルディスカッション 5 (肝臓学会・消化器病学会・消化器外科学会) 肝臓をめぐる臓器相関の病態に迫る, 東京, 2015, 10.
12. KentoImajo, et al. Overexpression of microRNA27b develop the steatosis and insulin resistance in mice model. 2015 年度日本消化器関連学会週間 (JDDW 2015) (第 19 回 日本肝臓学会) International Poster Session (JDDW). Liver: NAFLD, 東京, 2015, 10.

研究費

1. 今城健人(代): 非アルコール性脂肪肝炎の病態進展機序において、腸内細菌由来エンドトキシンがもたらす脂質代謝障害の役割を解明する. 平成 26 年度 (第 43 回) かなえ医薬振興財団 研究助成金(100 万円).
2. 今城健人(代): 非アルコール性脂肪肝炎の患者病態を反映した新規動物モデルの開発 2014 年度医学系研究奨励 (基礎) 公益財団法人武田科学振興財団 研究助成金(200 万円).
3. 今城健人(代): 非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) の病態進展における肥満と腸内細菌由来エンドトキシンの役割を解明する. 一般財団法人横浜医学振興財団推進研究助成(100 万円).
4. 今城健人(代): 非アルコール性脂肪肝炎進展機序における microRNA-27b の関与の解明. 平成 27 年度学術研究助成基金助成金 (若手研究(B)) (H27~28 年度), 195 万円.
5. 今城健人 (分): 局所感染により誘発される重度全身疾患発症メカニズムの解明とその治療薬の開発. 平成 27 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (B)) (H27~28 年度), 40 万円.
6. 今城健人(分): C 型慢性肝炎ウイルスによる脂質代謝異常に対する miRNAs の関与の解明. 平成 26 年度 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C) (H26~28 年度), 30 万円.

[目次に戻る](#)

7. 今城健人(代)：非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis:NASH)の病態進展における肥満と腸内細菌由来エンドトキシンの役割を解明する. 平成 27 年度 横浜総合医学振興財団 推進研究助成 継続 3 年度助成, 100 万円.
8. 今城健人(分)：micro RNA を介した非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 発症、進展におけるメカニズムの解析. 横浜総合医学振興財団 平成 2 7 年度 わかば研究助成, 50 万円.

受賞

- 1.肝臓における代謝に関する臨床研究、及び基礎研究. JDDW, 2012. 第 14 回 AJINOMOTO Award 最優秀研究賞受賞.
2. 今城 健人：第 101 回日本消化器病学会総会 消化器病学会奨励賞 2015 年 4 月 23 日
3. 今城 健人：第 12 回酸化ストレスと肝研究会最優秀奨励賞 2016 年 2 月 13 日

<推進研究助成>

動脈硬化症における炎症の永続性をもたらす自己抗体を介する自己免疫基盤の解明と
診療への応用

石上友章

陳琳

中島理恵・木野旅人・峯岸慎太郎・土肥正志・杉山美智子

公立大学法人横浜市立大学医学部循環器腎臓内科学

抄録

動脈硬化症は、生活習慣病の終末像であるが、脂質・血圧・血糖のコントロールだけでは制圧することができず、残余リスク(Residual Risk)とされている。これまでの研究から、動脈硬化症のヒトの血清中には、複数の自己成分に対する抗体(自己抗体)が存在することが明らかになった。(Ishigami T, et al. 2013, 米国特許 US 9,310,380 B2、日本特許特許第 5904553 号) 動脈硬化症の残余リスクは、全身性・局所性の炎症と考えられているが、我々の研究から、動脈硬化症における炎症の永続性をもたらしている生物学的基盤として、自己抗体の産生を伴う自己免疫現象が存在すると考えられた。本研究では、ApoE ノックアウトマウスを対象にした実験を行い、新たに腸内共生微生物による、脾臓由来の B 細胞サブセットの動脈周囲脂肪組織における異所性の活性化が認められることが明らかになった。抗生物質カクテルの投与および、B 細胞の表面抗原に対する抗体製剤の投与により、血清 IgG/IgG3 は低下し、血清脂質の変化を伴わずに動脈硬化症が抑制されることを明らかにした。動脈硬化症の抑制効果は、高脂質食を投与された ApoE ノックアウトマウスで認められたが、背景種である C57BL6/J マウスに高脂質食を投与した系では認められなかった。腸内共生微生物による、B 細胞の活性化は、動脈硬化症の炎症の永続性をもたらす生物学的基盤であると考えられる。腸内細菌の除菌および、B 細胞を標的にした抗体製剤は、この病態を制御することで、動脈硬化症の制圧を可能にする。生活習慣病の治療標的である、脂質、血圧、血糖のコントロールだけでは、動脈硬化症は十分にはコントロールすることができないことから、残余リスク(Residual Risk)に対する治療の必要性が求められている。腸内細菌および、B 細胞は、動脈硬化症診療における、脂質、血圧、血糖にかわる、新規の治療標的であり、未知の残余リスクであると考えられる。今後は腸内細菌・B 細胞を標的にした治療によって、動脈硬化症を根本的に制圧することが可能になると考えられた。

<推進研究助成>

動脈硬化症における炎症の永続性をもたらす自己抗体を介する自己免疫基盤の解明と
診療への応用

石上友章

陳琳

中島理恵・木野旅人・峯岸慎太郎・土肥正志・杉山美智子

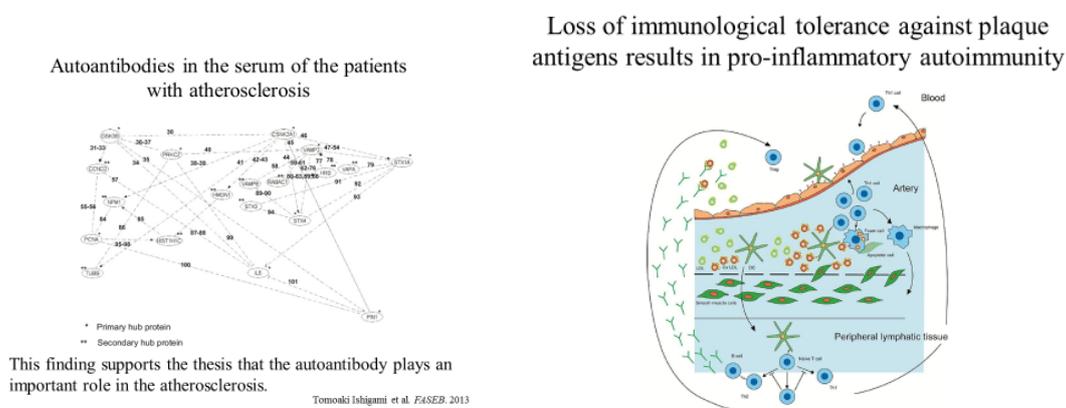
公立大学法人横浜市立大学医学部循環器腎臓内科学

1, 目的

- ・動脈硬化症は、生活習慣病の終末像であり、無症候性に進行する。
- ・動脈硬化症によって、虚血性心疾患、虚血性脳卒中が発症し、健康長寿に影響する。
- ・動脈硬化症は、全身・局所性の炎症性疾患と考えられているが、その成因は不明だった。
- ・臨床的に、炎症についての治療法が皆無で、残余リスクといわれる課題となっている。
- ・先行する研究で、本症に複数の自己抗原に対する自己抗体が関与することが分かった。
- ・本研究では、実験動物を対象にした実験で、その生物学的基盤を追求した。

動脈硬化症は、生活習慣病の終末像で、無症候性に進行し、ひとたび発症すると生活の質を著しく損なうばかりでなく、致死的である。動脈硬化症の成因には、脂質異常、糖代謝異常、血圧の亢進とともに局所性、**全身性の炎症**が深い関わりを持っていることが明らかになり、本症の制圧には炎症に対する理解が必須である。これまでに炎症の永続性をもたらしている病態生理については、活性酸素種(Reactive Oxygen Species)や、レニンアンジオテンシン(RA)系の最終産物であるアンジオテンシン II が関与しているとされていた。しかし、そのいずれも生体ネットワークがもたらす帰結(consequence)の一つではあり、動脈硬化症をもたらしている生物学的基盤であるとはまでは言えない。したがって RA 系の抑制による心血管イベントの制圧には限界があり、活性酸素種を除去するといわれている抗酸化剤(Vitamin E など)の薬効についても否定的な結果に終わっている。研究代表者は、動脈硬化症の炎症の永続性をもたらしている生物学的基盤を明らかにする目的で、冠状動脈硬化症・閉塞性動脈硬化症患者の血清を対象に、約 2000 種類のタンパク質に対する自己抗体を解析し、本症に複数の自己タンパクに対する自己抗体が関与することを明らかにした。この複数のタンパク質の中から、Th2 サイトカインである IL5 に着目して、さらなる解析を行ったところ、抗 IL5 抗体価は、血清に存在する IL5 の分泌型に対する抗体価が、有意に高値を示すことが明らかになった。閉塞性動脈硬化症患者 90 名、冠状動脈硬化症患 20 名、および年齢をマッチさせた健常成人 80 名に対して、抗分泌型 IL5 抗体価を測定し比較

したところ、統計学的有意差をもって、動脈硬化症患者血清中の抗体価が高値を示した。さらに、多変量回帰分析の結果、抗分泌型 IL5 抗体価は、血清 IL5 濃度と逆相関しており、患者血中の自己抗体が、IL5 の働きを抑制している可能性が示唆された。(Ishigami T et al. FASEB J, 2013、米国特許 US 9,310,380 B2、2010年11月17日出願、2016年4月12日登録；日本特許 特許第 5904553 号、2010/11/17 出願、2016/3/25 登録)



この結果から、**動脈硬化症における炎症の永続性をもたらしている本質に、自己抗体による自己免疫機序が関与する可能性が示された**。原則的に自己抗原は免疫寛容によって抗原化が回避されていることから、molecular mimicry (分子模倣) による自己タンパクの抗原化が、生活習慣によってもたらされる機序を、腸内細菌(commensal microbiota)由来の抗原が、自己の免疫系を異常に活性化する仕組みについて、実験動物を用いた本研究を計画した。

2、方法

遺伝子改変 ApoE ノックアウトマウスを 2 群にわけ、A 群は、抗生物質カクテル(AVNM)を、試験開始 1 週間前から投与を始めた。B 群とともに、western diet/normal diet を開始し 8 週間与えたあとに、sacrifice して大動脈、大動脈周囲脂肪(PVAT)、脾臓、血液を採取し、それぞれ Oil Red O 染色によるプラーク面積の評価、細胞を分離して表面抗原に対する FACS 解析、血清脂質、IgG、IgG3、内臓脂肪容積の評価を行った。その結果、A 群+western diet 群で、B 群+western diet 群に比較して、有意な大動脈でのプラーク形成の抑制を認め、PVAT、脾臓での B 細胞サブタイプの違いを明らかにした。

次に異なる B 細胞サブタイプ間の遺伝子の発現プロファイルを、RT2-PCR Microarray (Qiagen) を使って解析した。さらに B2 細胞の表面抗原に対する抗体を投与し、動脈硬化症の発症の程度を比較検討した。

3、結果

本研究の結果、動脈硬化症における炎症の永続性をもたらす免疫異常として、新たに腸内共生微生物による、脾臓由来の B 細胞サブタイプの動脈周囲脂肪組織における異所性の

活性化が認められることが明らかになった。抗生物質カクテルの投与および、B2 細胞の表面抗原に対する抗体製剤の投与により、血清 IgG/IgG3 は低下し、血清脂質の変化を伴わずに動脈硬化症が抑制されることを明らかにした。動脈硬化症の抑制効果は、高脂質食を投与された ApoE ノックアウトマウスで認められたが、背景種である C57BL6/J マウスに高脂質食を投与した系では認められなかった。

4、考察

腸内共生微生物による、B 細胞サブタイプの活性化は、動脈硬化症の炎症の永続性をもたらす生物学的基盤であると考えられる。腸内細菌の除菌および、B 細胞サブタイプを標的にした抗体製剤は、この病態を制御することで、動脈硬化症の制圧を可能にする。生活習慣病の治療標的である、脂質、血圧、血糖のコントロールだけでは、動脈硬化症は十分にはコントロールすることができないことから、残余リスク(Residual Risk)に対する治療の必要性が求められている。腸内細菌および、B 細胞サブタイプは、動脈硬化症診療における、脂質、血圧、血糖にかわる、新規の治療標的であり、未知の残余リスクであると考えられる。今後は腸内細菌・B 細胞サブタイプを標的にした治療によって、動脈硬化症を根本的に制圧することが可能になると考えられた。

5、論文及び学会発表（研究会を含む）

Commensal microbes-specific activation of B2 cell subsets contribute to atherosclerosis development independent of lipid metabolism

Lin Chen, Tomoaki Ishigami*(corresponding author), Rie Nakashima-Sasaki, Tabito Kino, Masashi Doi, Shintaro Minegishi, Satoshi Umemura, EBioMedicine, 2016 in press
第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢、2017) 海外留学生 YIA 発表予定

国内特許申請

国際特許申請検討中

[目次に戻る](#)

<推進研究助成>

ポリグルタミン凝集体プロテオーム解析から予測される新規 ALS 関連分子の探索

土井 宏
多田 美紀子
田中 章景

横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中医学

抄録

我々がポリグルタミン凝集体結合タンパク質 (PAIP) として同定してきた FUS/TLS、EWS、TAF15、ubiquilin2 などが近年、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や前頭側頭葉変性症 (FTLD) の責任遺伝子であることが次々に判明している。本研究では、未発表の PAIP、特に神経変性疾患の病態形成における役割に注目が集まっている RNA 結合蛋白について、ポリグルタミン病、ALS 病理組織における免疫組織学的検討を行うことにより、新規 ALS 病態関連分子を同定することを目的として研究を行った。結果として、本研究で対象とした PAIP のうち Matrin 3 が ALS の神経細胞封入体に存在することを明らかにした。孤発性 ALS 剖検 15 例の検討では半数以上の 9 例で Matrin 3 陽性封入体が認められることを明らかにし、同封入体を持つ症例は罹病期間が短いという特徴を示唆する所見を得た。ALS 症例、FTLD 症例、痙性対麻痺症例においてエクソーム解析を行い、PAIP をコードする遺伝子異常の検索を行ったが、変異を持つ例を認めなかった。

<推進研究助成>

ポリグルタミン凝集体プロテオーム解析から予測される新規 ALS 関連分子の探索

土井 宏
多田 美紀子
田中 章景

横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中医学

1. 目的

我々がポリグルタミン凝集体結合タンパク質 (polyglutamine aggregate interacting proteins: PAIPs) として世界に先駆けて同定してきた FUS/TLS、EWS、TAF15、ubiquilin2 など (Doi, H. *et al.*, FEBS let 571:171-6, 2004, Doi, H. *et al.*, J Biol Chem 283: 6489-500, 2008) が、近年、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や前頭側頭葉変性症 (FTLD) などの神経変性疾患において責任遺伝子またはタンパク質凝集に関与する因子であることが次々に判明している。本研究は、独自に同定してきた未発表の PAIP、特に RNA 結合蛋白である Matrin3、hnRNP U、hnRNP H1、hnRNP H2、hnRNP F、DDX5、DDX17、poly (rC) binding protein 1-3 について、ポリグルタミン病、ALS 病理組織における免疫組織学的検討を行うことにより、新規 ALS 病態関連分子を同定し、その機能解析を推進することを目的とした。また自見の運動ニューロン疾患例においてこれらタンパク質をコードする遺伝子異常例の検索を行った。

2. 方法

PAIP として我々が同定してきた Matrin3、hnRNP U、hnRNP H1、hnRNP H2、hnRNP F、DDX5、DDX17、poly (rC) binding protein1-3 について、R6/2 マウス (ポリグルタミン病モデルマウス) 凍結切片を用いて免疫染色の至適条件を検討したうえで、上記 PAIP に対する抗体を用いて、各種ポリグルタミン病ヒト剖検脳 (SCA1、SCA2、SCA3、DRPLA) および孤発性 ALS (Sporadic ALS: SALS) 剖検脳・脊髄 15 例、運動ニューロン疾患を持たないコントロール 5 例 (表 1) を用いてパラフィン切片に対する染色を行い、染色性を確認した。SALS 患者脊髄において運動神経細胞脱落、グリオーシスを 0: none, 1: mild, 2: moderate, 3: severe の 4 段階に評価し、代表的な ALS の凝集体結合タンパクである Trans-activating response region DNA-binding protein with molecular mass of 43 kDa (TDP-43) とともに本研究を開始した直後にそのコードする遺伝子の異常で家族性 ALS (Familial ALS: FALS) を発症するとの報告 (Johnson, JO. *et al.*, Nat Neurosci 17:664-666, 2014) があった Matrin3 についてその染色性について検討した。

ALS24 例および ALS と同様に運動ニューロン疾患である痙性対麻痺 46 例において次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行い、上記の遺伝子変異を持つ例の有無について確認した。

表 1

Table 1 Clinical findings

Disease	Case No.	Age at death (year)	Sex (M/F)	Clinical phenotype	Disease duration (months)
ALS	1	64	M	upper limb	30
	2	54	M	upper limb	24
	3	72	M	upper limb	3
	4	54	M	upper limb	48
	5	87	M	upper limb	29
	6	63	M	upper limb	12
	7	72	F	upper limb	31
	8	64	M	upper limb	23
	9	61	M	lower limb	8
	10	65	M	lower limb	48
	11	79	M	lower limb	75
	12	86	M	bulbar	21
	13	79	M	bulbar	22
	14	69	F	bulbar	7
	15	78	M	bulbar	9
Sarcoidosis	16	53	M		
DLBCL	17	37	M		
CCA	18	89	F		

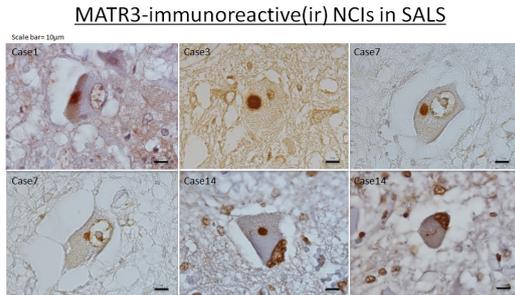
3. 結果

Matrin3、hnRNP U、hnRNP H1、hnRNP H2、hnRNP F、DDX5、DDX17、poly (rC) binding protein1-3 いずれについても、R6/2 マウス凍結切片、各種ポリグルタミン病ヒト剖検脳(SCA1、SCA2、SCA3、DRPLA)においては、凝集体染色性は認められなかった。ALS 症例における各種 PAIP 染色性の検討の結果、神経細胞細胞質内封入体(Neuronal cytoplasmic inclusion: NCI)で明らかに Matrin3 染色性を示す症例を認めた。その他の PAIP についても病理学的解析をおこなったが、これらについては、脊髄前角細胞 NCI の染色性が確認できなかった。DDX17 については染色性が一定でなく今後さらなる検討が必要であった。以上の結果から、Matrin3 に対象を絞り、さらに病理学的評価をさらに進めた。

ALS の剖検 15 例(全症例でリン酸化 TDP-43 (pTDP-43) NCI 陽性)のうち、

9 例で Matrin3 陽性 NCI が認められ(表 2)、ほとんどの場合 round inclusion であり、skein like inclusion はわずかであった(図 1 左)。また Matrin2 の核内染色性については運動神経細胞、グリア細胞ともに濃染するパターン(Strongly-stained nuclei)と核がほとんど染まらないパターン(mildly-stained nuclei)が見られることが分かった(図 1 右)。さらに一部の pTDP-43 陽性 NCI が Matrin 3 と共局在することを確認した(図 2)が、多くの pTDP-43 陽性 NCI は Matrin 3 と共局在しなかった(図 3)。pTDP-43 陽性かつ Matrin3 陽性 NCI は認められたが、pTDP-43 陰性かつ Matrin3 陽性 NCI は認められなかった。

図 1



Most of MATR3-ir NCIs were round shape.
A few of them were skein like shape.

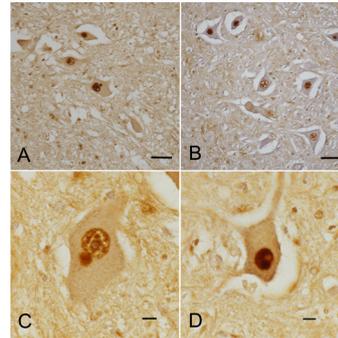


図 2

表 2

Pathological findings in ALS cases and control cases

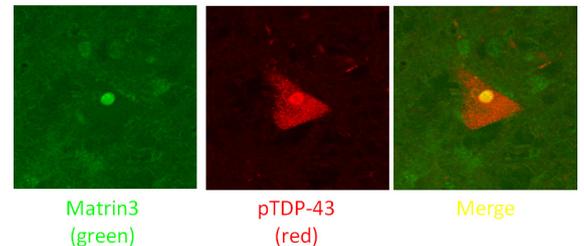
Case No.	Brain weight (g)	Stage of pTDP-43*	Neuronal loss & gliosis**	Frequency of AHC with NCI (%)		Frequency of mildly-stained nuclei of AHC (%)
				pTDP-43	MATR3	
1	1425	4	2	24	2	62
2	1230	1	3	22	0	47
3	1270	4	3	13	9	33
4	1530	4	3	14	0	3
5	1300		1	11	2	64
6	1500	2	1	47	8	45
7	1450	2	3	78	0	36
8	1320	4	2	38	3	26
9	1340	1	2	40	4	37
10	1440	3	3		0	
11	1440	4	2	14	3	43
12	1020	4	2	15	0	7
13	1350	4	2	5	0	16
14	1310	4	2	22	4	44
15	1160	2	2	12	5	42
16	1500		0	0	0	17
17	1055		0	0	0	49
18	1080		0	0	0	48
19	1390		0	0	0	39
20	1210		0	0	0	18

* Stages of pTDP-43 pathology:

** Neuronal loss and gliosis of anterior horn: 0= none, 1= mild, 2= moderate, 3= severe

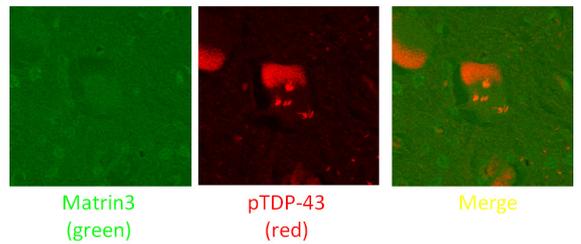
AHC: anterior horn cells

Immunohistochemical staining for MATR3 and pTDP-43



Some of pTDP-43-ir NCIs were double-labeled by MATR3.

Immunohistochemical staining for MATR3 and pTDP-43



Most of pTDP-43-ir NCIs did not co-localize with MATR3.

図 3

さらに Matrin3 陽性 NCI をもつ SALS 症例と陰性である SALS 症例の臨床的な特徴について比較したところ、Matrin3NCI 陽性症例では有意に罹病期間が短いことが示唆された(表 3)。

(表 3)

Clinical summary of SALS cases with/ without MATR3-positive NCIs			
	MATR3-positive NCIs		P value
	Positive Cases (n=9)	Negative Cases (n=6)	
Age at death (years)	71.22±16.99	70.67±13.65	0.86
Clinical phenotype (U/L/B)	5/2/2	3/1/2	0.80
Gender (male/female)	7/2	5/1	0.87
Disease duration (months)	14.22±10.28	36.83±21.22	0.03*

*P < 0.05

U/L/B: Upper limb/ Lower limb/ Bulbar

ALS24例および ALS と同様に運動ニューロン疾患である痙性対麻痺46例において次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析においては PAIP をコードする遺伝子の異常を発見できなかった。

4. 考察

本研究においてはポリグルタミン細胞モデルから同定し着目した PAIP のうち、Matrin3 が SALS の病態に関与していること

を示すことができた。近年、Matrin3 をコードする *MATR3* は FALS の責任遺伝子としての報告がなされ、さらに *C9orf72* 変異を持つ例において matrin3 陽性 NCI を持つ例があることが示されたが (Johnson, JO . *et al.*, Nat Neurosci 17:664-666, 2014.)、SALS において Matrin3 の関与を示した研究は見られていない。本研究においては SALS の半数以上において Matrin3 陽性 NCI が存在することを示すことができ、Matrin3 が特定の FALS だけでなく、より症例の多い SALS においても病態に関与するという重要な知見を得ることができたと考えられる。

pTDP-43 陽性かつ Matrin3 陽性 NCI は認められたが、pTDP-43 陰性かつ Matrin3 陽性 NCI は認められなかったが、このことは ALS の病理学的 Hallmark である pTDP-43 陽性 NCI は Matrin 3 と共局在するものとしなないものがあって一様でないこと、ALS における TDP-43 の凝集過程が様々であり、神経細胞障害機序も多様性があることを示している可能性があると考えられた。また Matrin 3 凝集が SALS の病態において、pTDP-43 凝集の下流に位置することを示唆する所見と考えられた。さらに我々は Matrin3 陽性 NCI をもつ症例は罹病期間が短く、進行が速い可能性を示唆する結果を得たことから ALS における Matrin3 凝集の重要性が今後さらに明らかになっていくものと思われる。

本研究の主旨は現在英文論文作成、投稿準備中である。

エクソーム解析にご協力いただいた本学遺伝学教室松本直通教授に深謝申し上げます。

5. 論文及び学会発表

1. Nakae Y, Kudo Y, Yamamoto R, Dobashi Y, Kawabata Y, Ikeda S, Yokoyama M, Higashiyama Y, Doi H, Johkura K, Tanaka F. Relationship between cortex and pulvinar abnormalities on diffusion-weighted imaging in status epilepticus. *J Neurology*.263(1), 127-32, 2016.
2. Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S,

- Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, Ishikawa K. A Novel Mutation in *ELOVL4* Leading to Spinocerebellar Ataxia (SCA) With the Hot Cross Bun Sign but Lacking Erythrokeratodermia: A Broadened Spectrum of SCA34. *JAMA Neurology*. 72(7), 797–805, 2015.
3. Kunii M, Doi H, Higashiyama Y, Kugimoto C, Ueda N, Hirata J, Tomita-Katsumoto A, Kashikura-Kojima M, Kubota S, Taniguchi M, Murayama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N, Tanaka F. A Japanese case of cerebellar ataxia, spastic paraparesis and deep sensory impairment associated with a novel homozygous *TTC19* mutation. *J Hum Genet.*, 60(4), 187–91, 2015.
 4. Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Yamada M, Miyazaki H, Akagi T, Hashikawa T, Doi H, Takumi T, Hicks GG, Hattori N, Shimogori T, Nukina N. FUS/TLS deficiency causes behavioral and pathological abnormalities distinct from amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun.*, 3(1), 24, 2015.
 5. Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Doi H, Tanaka F, Sobue G. Clinicopathologic features of folate-deficiency neuropathy. *Neurology.*, 84(10), 1026–1033, 2015.
 6. Doi H, Ushiyama M, Miyatake S, Yuzawa YF, Tsuji S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ikeda S, Tanaka F, Matsumoto N and Yoshida K. Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous *DDHD2* mutation. *Sci Rep.*, 4, 7132, 2014.
 7. Doi H, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyatake S, Miyake N, Saitsu H, Kawamoto Y, Yoshida T, Koyano S, Suzuki Y, Kuroiwa Y, Tanaka F and Matsumoto N. Identification of a novel homozygous *SPG7* mutation in a Japanese patient with spastic ataxia: efficient diagnosis by exome sequencing for autosomal recessive cerebellar ataxia and spastic paraplegia. *Intern Med.*, 52(14), 1629–1633, 2013.
 8. Higashiyama Y, Doi H, Wakabayashi M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ohba C, Fukai R, Miyatake S, Joki H, Koyano S, Suzuki Y, Tanaka F, Kuroiwa Y, Matsumoto N. A novel *SCARB2* mutation causing late-onset progressive myoclonus epilepsy. *Mov Disord.*, 28(4), 552–553, 2013.
 9. Dziejulska D, Doi H, Fasano A, Erro R, Fatehi F, Fekete R, Gatto EM, Pablos EG, Lehn A, Miyajima H, Piperno A, Pellechia MT, Wu YR, Yoshida K, Zarruk JG, Jingli S, Schrag A, McNeill A. Olfactory impairment and pathology in neurodegenerative disorders with brain iron accumulation. *Acta Neuropathol.*, 126(1), 151–153, 2013.
 10. Ravenscroft G, Miyatake S, Lehtokari VL, Todd EJ, Vornanen P, Yau KS, Hayashi YK, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Osaka H, Yamashita S, Ohya T, Sakamoto Y, Koshimizu E, Imamura S, Yamashita M, Ogata K, Shiina M,

- Bryson-Richardson RJ, Vaz R, Ceyhan O, Brownstein CA, Swanson LC, Monnot S, Romero NB, Amthor H, Kresoje N, Sivadorai P, Kiraly-Borri C, Haliloglu G, Talim B, Orhan D, Kale G, Charles AK, Fabian VA, Davis MR, Lammens M, Sewry CA, Manzur A, Muntoni F, Clarke NF, North KN, Bertini E, Nevo Y, Willichowski E, Silberg IE, Topaloglu H, Beggs AH, Allcock RJ, Nishino I, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Laing NG. Mutations in KLHL40 are a frequent cause of severe autosomal-recessive nemaline myopathy. *Am J Hum Genet.*, 93(1), 6-18, 2013
11. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nature Genet.*, 44(4), 376-378, 2012.

<わかば研究助成>

免疫抑制剤を用いた去勢抵抗性前立腺癌に対する新規治療の試み

河原 崇司

横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器腎移植科

抄録

免疫に関わる転写因子の一つである NFATc1 が、前立腺癌で多く発現しており、独立した予後因子である。本研究では、前立腺癌の発生・進展の抑制機構における NFATc1 の役割を解明するとともに、治療法が確立されていない去勢抵抗性前立腺癌の免疫抑制剤による新規治療の可能性を検討した。

免疫抑制剤を各種前立腺癌細胞株に刺激することで、前立腺癌細胞株の MTT アッセイ・創傷癒合アッセイ・細胞浸潤アッセイ・ゼラチンザイモグラフィを用いて検討した。またマウス移植片腫瘍モデルを用いて免疫抑制剤による腫瘍増殖抑制効果を検討した。

前立腺癌細胞株において、免疫抑制剤が NFATc1 の発現・活性を低下させた。また、免疫抑制剤の刺激により細胞増殖能（生存度の減少およびアポトーシスの増加）・創傷癒合能・細胞浸潤能の低下や MMP-2・MMP-9 の発現・活性の低下を認めた。しかし、免疫抑制剤の効果は、NFATc1-shRNA を強制発現させた細胞株では認められなかった。

本研究において免疫抑制剤は前立腺癌細胞株および去勢抵抗性前立腺癌細胞株において腫瘍の増殖を抑制していた。今後、NFATc1 を選択的に抑制する方法での去勢抵抗性前立腺癌に対する治療の可能性が示唆された。

<わかば研究助成>

免疫抑制剤を用いた去勢抵抗性前立腺癌に対する新規治療の試み

河原 崇司

横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器腎移植科

1. 目的

我々は、今までの研究から免疫に関わる転写因子の一つである NFATc1 が、前立腺癌で多く発現しており、独立した予後因子であることを見出してきた。本研究では、前立腺癌の発生・進展の抑制機構における NFATc1 の役割を解明するとともに、治療法が確立されていない去勢抵抗性前立腺癌の免疫抑制剤による新規治療の可能性を検討した。

2. 方法

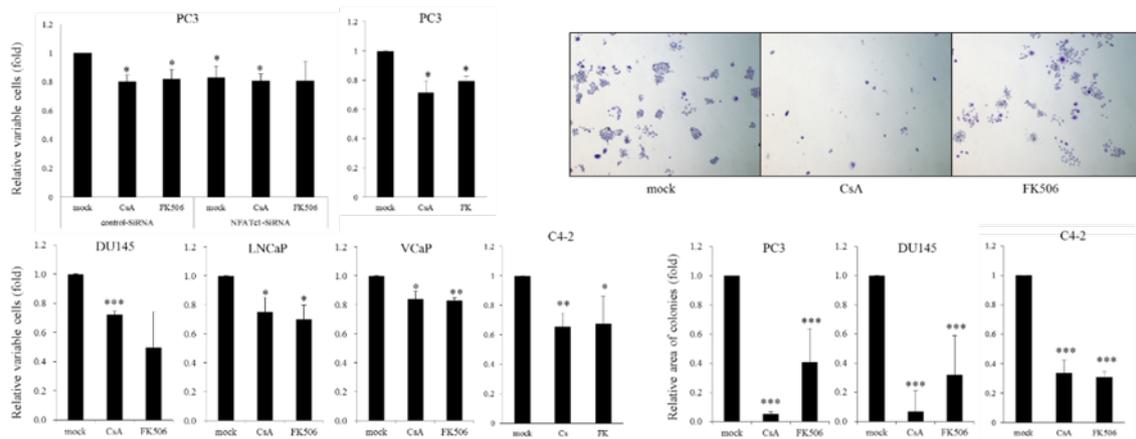
免疫抑制剤による腫瘍進展抑制の検討：前立腺癌細胞株を用いて、免疫抑制剤であるシクロスポリン・タクロリムス (FK506) による NFATc1 の標的分子発現を qPCR 法やウェスタンブロットによって検討した。また前立腺癌細胞の増殖抑制効果、浸潤抑制効果については MTT アッセイ・創傷癒合アッセイ・細胞浸潤アッセイ・ゼラチンザイモグラフィを用いて検討した。

マウス移植片腫瘍モデルを用いて免疫抑制剤による腫瘍増殖抑制効果を検討した。

3. 結果

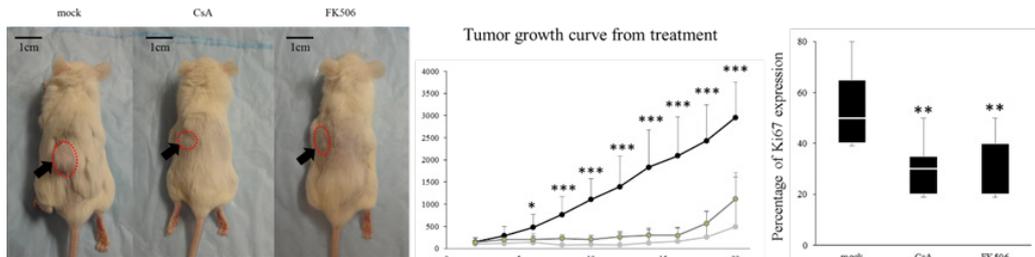
1. 前立腺癌細胞株において、免疫抑制剤が NFATc1 の発現・活性を低下させた。また、免疫抑制剤の刺激により細胞増殖能（生存度の減少およびアポトーシスの増加）・創傷癒合能・細胞浸潤能の低下や MMP-2・MMP-9 の発現・活性の低下を認めた。しかし、免疫抑制剤の効果は、NFATc1-shRNA を強制発現させた細胞株では認められなかった。これらの効果は、前立腺癌細胞のみならず、去勢抵抗性前立腺癌においても免疫抑制剤による腫瘍の増殖抑制を認めた。（図 1）

図 1



2. マウス移植片腫瘍モデルにおいて免疫抑制剤は、前立腺癌細胞の腫瘍増殖を有意に抑制した。また、増殖の指標である Ki67 の発現も有意に低下させていた。(図 2)

図 2



4. 考察

現在、国内外における前立腺癌の罹患率が急上昇している。その治療方法としてホルモン療法が効果的である一方、数年でホルモン療法の効果が消失する去勢抵抗性前立腺癌になるが、去勢抵抗性前立腺癌に対する治療法は確立されていない。その為、進行前立腺癌が去勢抵抗性前立腺癌へと進展する機構の解明とそれに基づく治療方法の開発が急務である。

NFAT は免疫に関わる転写因子として報告されており、主要な研究は免疫応答への関与についての検討のみである。また、免疫抑制剤であるカルシニューリンインヒビター（シクロスポリン・タクロリムス）は NFAT の核内移行を抑えることで転写活性を阻害し、免疫応答を制御している。NFAT と癌の関連性については、固形癌において NFAT 何らかの重要な役割を果たすことが報告されているが、詳細なメカニズムの解明には至っていない。更に、

シクロスポリン・タクロリムスを用いた前立腺癌治療の可能性についての検討は全くされていない。

本研究において免疫抑制剤は前立腺癌細胞株および去勢抵抗性前立腺癌細胞株において腫瘍の増殖を抑制していた。今後、NFATc1 を選択的に抑制する方法での去勢抵抗性前立腺癌に対する治療の可能性が示唆された。

5. 論文および学会発表

1. Kawahara T, Kashiwagi E, Li Y, Zheng Y, Miyamoto Y, Netto GJ, Ishiguro H, Miyamoto H. Cyclosporine A and Tacrolimus Inhibit Urothelial Tumorigenesis. *MolCarcinog.* 2015 Jan 15. doi: 10.1002/mc.22265.
2. Kawahara T, Kashiwagi E, Li Y, Zheng Y, Miyamoto Y, Netto GJ, Ishiguro H, Miyamoto H. Cyclosporine A and tacrolimus inhibit bladder cancer growth through down-regulation of NFATc1. *Oncotarget.* 2015 Jan 30;6(3):1582-93.
3. Kawahara T, Kashiwagi E, Ide H, Li Y, Zheng Y, Ishiguro H, Miyaoto H. The Role of NFATc1 in Prostate Cancer Progression: Cyclosporine A and Tacrolimus Inhibit Cell Proliferation, Migration, and Invasion. *Prostate.* 2015 May;75(6):573-84.

[目次に戻る](#)

<わかば研究助成>

飽和脂肪酸経頸静脈投与モデルマウスによる NASH 病態解明および治療法の検討

小川祐二

(共同研究者名) 本多靖, 結束貴臣, 今城健人, 中島淳

肝胆膵消化器病学教室

抄録

飽和脂肪酸は全身での慢性炎症を引き起こし、それらは“lipotoxicity”と称される。我々は、普通食負荷の C57BL/6 野生型マウスに飽和脂肪酸であるパルミチン酸を経内頸静脈的に持続投与したところ、TLR4 経路を介したケモカイン産生が肝臓への好中球およびマクロファージ浸潤を引き起こし、さらに線維化を起こすことを示した。これはヒトにおける非アルコール性脂肪肝疾患 (Nonalcoholic Fatty liver Disease : NAFLD) に類似した。今回の研究では、この脂肪肝疾患モデルマウスを用いて、肝臓における飽和脂肪酸の lipotoxicity に関して詳細な検討を行った。

高脂肪負荷マウスでは血中エンドトキシン上昇に伴いパルミチン酸による lipotoxicity が増強された。また、炎症細胞除去および各種ケモカイン KO マウスの検討から、パルミチン酸は肝星細胞への直接シグナルを起こすことが示唆された。

今回の検討では、腸内細菌からの微量なエンドトキシンとパルミチン酸の相互作用がある可能性が示唆された。NAFLD 治療においては、腸内細菌の是正と共に食事内容を加味した治療戦略が重要である。

<わかば研究助成>

飽和脂肪酸経頸静脈投与モデルマウスによる NASH 病態解明および治療法の検討

小川祐二

(共同研究者名) 本多靖, 結束貴臣, 今城健人, 中島淳

肝胆膵消化器病学教室

1. 目的

飽和脂肪酸は全身臓器での慢性炎症, インスリン抵抗性の増悪, 動脈硬化の進展などを引き起こし, それらは“lipotoxicity”と称され世界中で大きな注目を浴びている. 我々は, 普通食負荷の C57BL/6 野生型マウスに飽和脂肪酸であるパルミチン酸を経内頸静脈的に持続投与したところ, TLR4 経路を介したケモカイン産生が肝臓への好中球およびマクロファージ浸潤を引き起こし, さらに線維化を起こすことを示した. これはヒトにおける非アルコール性脂肪肝疾患 (Nonalcoholic Fatty liver Disease : NAFLD) に類似した. 今回の研究では, この脂肪肝疾患モデルマウスを用いて, 飽和脂肪酸の“lipotoxicity”が肝臓において NASH 病態の本幹部を引き起こすという仮説を立て, NAFLD/NASH 病態における飽和脂肪酸の役割を明らかにする.

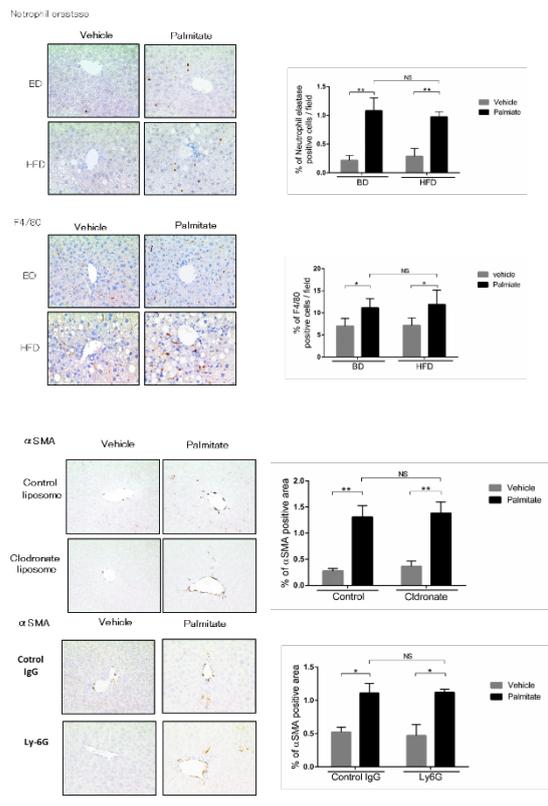
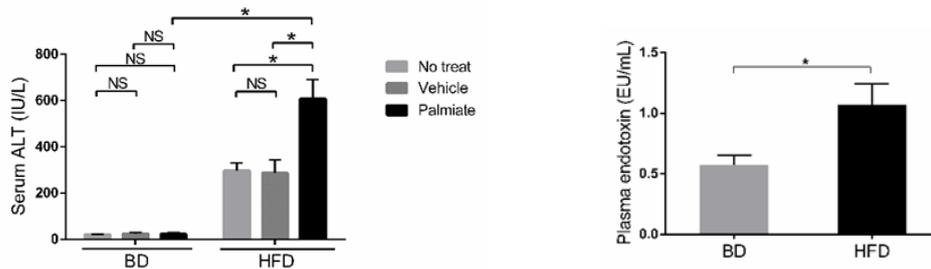
2. 方法

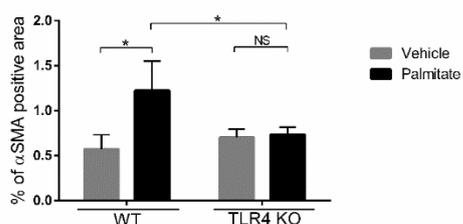
C57BL/6 の野生型マウス (普通食負荷および高脂肪食負荷), TLR4 KO, CCL2 KO, CCR2 KO, CXCL2 KO, CXCR2 KO マウスを使用した. 実体顕微鏡下にマウスの右頸静脈よりカテーテルを挿入して, ethyl palmitate, グリセロール, レシチンより作成した乳化パルミチン酸を投与した. 対照群にはグリセロール, レシチンより作成したものを投与した群もしくは PBS 投与群とした. 投与開始時にボラス投与し, その後は 3 時間~2 週間の少量持続投与として各種分子生物学的項目を解析した.

江口らは乳化させた Ethyl palmitate を経内頸静脈的に投与することで, これらが血中ですばやく水酸化されて血中遊離パルミチン酸を上昇させる方法を世界に先駆けて確立し, 膵臓における炎症惹起を介した β 細胞障害による lipotoxicity を証明した (Eguchi K, et al. Cell Metab. 15(4):518-533, 2012.). 我々は, この江口らの手法を導入することで, 世界に先駆けてパルミチン酸が引き起こす肝臓での lipotoxicity 解析を in vivo で行うことを可能とした.

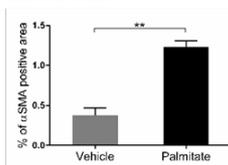
3. 結果

C57BL/6 野生型普通食負荷に対して野生型高脂肪食負荷はパルミチン酸投与で血清ALTの上昇を示した。両群において炎症細胞浸潤は同程度であったが、高脂肪食負荷ではもともと血中のエンドトキシンの上昇があり、パルミチン酸投与による相乗増悪作用が示唆された。肝線維化に重要な星細胞活性化を表す α SMA 発現の病理学的検討では、Ly6G 投与による好中球除去、clodronate 投与によるマクロファージ除去では抑制は起こらなかった。また、TLR4 KO では抑制されたが、CCL2 KO, CCR2 KO, CXCL2 KO, CXCR2 KO マウスでは α SMA 発現の抑制は起こらず、パルミチン酸による TLR を介した肝星細胞直接刺激の可能性が示唆された。

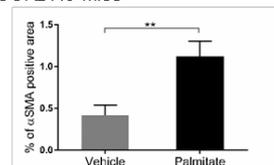




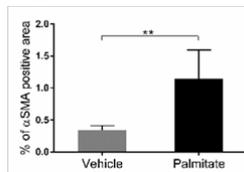
CCL2 KO mice



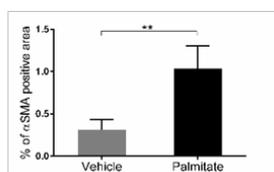
CCR2 KO mice



CXCL2 KO mice



CXCR2 KO mice



4. 考察

これまでの脂肪肝疾患モデルは、特殊食や種々の脂肪酸を含有した高脂肪食を負荷するモデルが多かった。これに対して我々のモデルは、パルミチン酸（飽和脂肪酸）というヒトの生理的状态でも暴露される外因性因子のみの投与で作成できる、他に類を見ない生理的な脂肪肝疾患モデルであり、重要性が高い。

今回の検討では、普通食負荷マウスと高脂肪食負荷マウスでは血中エンドトキシン濃度の違いからパルミチン酸への反応性が異なることを示した。また、パルミチン酸による星細胞の活性化が肝線維化を引き起こす可能性が示唆された。

腸内細菌からの微量なエンドトキシンとパルミチン酸の相互作用がある可能性が示唆された。NAFLD治療においては、腸内細菌の是正と共に食事内容を加味した治療戦略が重要である。

5. 論文及び学会発表

論文発表

1. Kessoku T, Imajo K, Honda Y, Kato T, Ogawa Y, Tomeno W, Kato S, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Nagashima Y, Saito S, Wada K, Nakajima A. Resveratrol ameliorates fibrosis

and inflammation in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis.

Sci Rep. 2016 Feb 25;6:22251.

2. Honda Y, Yoneda M, Kessoku T, Ogawa Y, Tomeno W, Imajo K, Mawatari H, Fujita K, Hyogo H, Ueno T, Chayama K, Saito S, Nakajima A, Hotta K. The characteristics of non-obese NAFLD: Effect of genetic and environmental factors. Hepatol Res. 2016 Jan 13.

3. Honda Y, Imajo K, Kato T, Kessoku T, Ogawa Y, Tomeno W, Kato S, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Saito S, Nakajima A. The Selective SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Has a Therapeutic Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice. PLoS One. 2016 Jan 5;11(1)

4. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Taguri M, Hyogo H, Sumida Y, Ono M, Eguchi Y, Inoue T, Yamanaka T, Wada K, Saito S, Nakajima A. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. Gastroenterology. 2016 Mar;150(3):626-637. e7.

学会発表

1. 小川祐二, 本多靖, 結束貴臣, 加藤真吾, 今城健人, 米田正人, 中島淳: パルミチン酸が引き起こす肝臓における自然免疫応答と肥満に伴う endotoxia の相互作用についての検討. 第 23 回 肝細胞研究会 シンポジウム 3, 大阪, 2016 7.

2. 小川祐二, 本多靖, 結束孝臣, 留野渉, 加藤真吾, 今城健人, 米田正人, 兵庫秀幸, 角田圭雄, 中島淳: 肥満に伴う endotoxia が引き起こす肝臓における lipotoxicity 増悪の機序解明についての検討. 第 3 回 肝臓と糖尿病・代謝研究会 ポスターセッション, 金沢, 2016 7.

3. 小川祐二, 本多靖, 結束貴臣, 加藤真吾, 今城健人, 中島淳: パルミチン酸単独が引き起こす NAFLD/NASH 病態における肝臓での炎症細胞浸潤と線維化についての検討. 第 29 回 肝類洞壁細胞研究会学術集会 セッション 4, 秋田, 2015 11.

4. Ogawa Y, Honda Y, Kessoku T, Tomeno W, Kato S, Imajo K, Mawatari H, Hujita K, Saito S, Nakajima A : SATURATED FATTY ACID, PALMITATE, INDUCED LIVER INFLAMMATION AND FIBROSIS IN VIVO. The International Liver Congress 2016, EASL Presentations: PAPER

[目次に戻る](#)

POSTER PRESENTATION, 16 April 2016.

5. Yuji Ogawa, Kento Imajo, Atsushi Nakajima: Obesity exacerbates lipotoxicity induced by saturated fatty acid. JDDW2015 International Session (Workshop) 1, Tokyo, 2015, 10.
6. 小川祐二, 加藤孝征, 廣田展久, 中島淳, 厚川和裕, 大澤仁: 経皮的胆嚢ドレナージチューブ長期留置が奏功した胆嚢結石胆嚢炎の2例. 第18回日本高齢消化器病学会総会 シンポジウム, 出雲, 2015 7.
7. 小川祐二, 今城健人, 中島淳: パルミチン酸単独投与による自然免疫応答を介した肝線維化についての検討. 第51回 日本肝臓学会総会 一般口演1, 熊本, 2015 5.
8. 小川祐二, 今城健人, 中島淳: パルミチン酸単独投与による自然免疫を介した肝臓における炎症細胞浸潤と線維化についての検討. 第101回 消化器病学会総会 ワークショップ12, 仙台, 2015 4.

[目次に戻る](#)

<わかば研究助成>

micro RNA を介した非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 発症, 進展におけるメカニズムの解析

結束貴臣

(共同研究者名) 本多靖, 小川祐二, 今城健人, 中島淳

肝胆膵消化器病学教室

抄録

非アルコール性脂肪肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis, NASH) の発症メカニズムに関してはいまだに不明な点が多い。そこで我々は NASH 患者の肝生検検体を用いて microRNA の網羅的解析を行ったところ、microRNA-27b が増加していることを見出した。そこでこの microRNA が NASH 発症の原因となるかどうかについて、病態モデル動物を用いて検討を行った。

本研究では 27b の機能解析を行うため in vivo 投与における表現型の確認と表現型に対する遺伝子発現解析を行った。その結果、27b 投与群では普通食負荷では著明な脂肪肝、さらに高脂肪食負荷では著明な線維化を認めた。さらに遺伝子解析の結果、肝臓中の PPAR α や MTP 遺伝子発現の低下を認めた。

本検討の結果から、27b が NAFLD や NASH 病態を引き起こす原因となることがわかり 27b を制御することで今後、新規治療薬となる可能性が示唆された。

<わかば研究助成>

micro RNA を介した非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 発症, 進展におけるメカニズムの解析

結束貴臣

(共同研究者名) 本多靖, 小川祐二, 今城健人, 中島淳

肝胆膵消化器病学教室

1. 目的

microRNA (miRNA) は, ゲノムの中でも 98% と大多数を占めるタンパク質に翻訳できない領域 (ノンコーディング領域) に存在する長さ 20-25 塩基ほどの RNA 分子であり 1993 年, Lee らのグループにより発見された⁽¹⁾. その機能として, 主に相補的配列をもつ mRNA の 3' -untranslated region (UTR) 部分に結合し, 翻訳の抑制または標的 mRNA の分解をすることが主な役割であることが報告されている. またヒトゲノムには約 1000 種類程の miRNA の存在が知られており, 約 60% の mRNA が miRNA のターゲットであると言われている⁽²⁾.

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は, 良性な経過をたどるタイプの非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver; NAFL) と肝硬変や肝臓がんに行進するタイプの非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic fatty steatohepatitis; NASH) に分類される⁽³⁾. その発症メカニズムとしては, Day らにより提唱された two hit theory が提唱されている⁽⁴⁾. 正常肝から脂肪肝を形成する因子 (first hit) には肥満や糖尿病, 高脂血症などのインスリン抵抗性によって肝臓に脂肪が蓄積し, 脂肪肝から NASH 進展への因子 (second hit) には脂質過酸化やサイトカイン, 鉄などの酸化ストレスが原因で NASH を引き起こすといわれている. しかしながら依然として詳細なメカニズムは解明がなされておらず, そのため治療法の開発も遅れているのが現状である. さらに miRNA と NASH との関連については未だ不明な点が多く病態解明が急務である.

そこで我々は NASH 患者の肝生検検体を用いて miRNA の網羅的解析を施行したところ, NASH 患者では肝臓中の miRNA-27b (27b) の発現が亢進していることが見出された. そこでこの 27b と NASH 発症との関連について, 培養細胞と動物モデルを用いて機能解析を行った

2. 方法

① ヒト肝細胞のcell lineであるHuH7に27bを添加し表現型を検討した.

②動物モデルの作成

まず初めに5週齢の雄C57/B6Jマウス(日本クレア)から購入し高脂肪食(high fat diet; HFD)を与えて飼育した群と、普通食(Basal diet; BD)を与えて飼育した群に分類した。BD群、HFD群各々に対してさらに、27b投与群とcontrol投与群に分類し検討した。肝組織はフォルマリンと凍結により固定しOil red O、Masson-Tricrome染色で組織学的に評価した。肝組織中の中性脂肪含量を酵素法測定キット(和光純薬社製)で測定した。また一部の肝組織は -80°C で保存し、RNA抽出に供した。

③miRNA-27b投与

The mirVana miRNA mimics (Life Technologies)は、InvivoFectamine 2.0 reagent (Invitrogen)と混合し、 0.7mg/ml の濃度に調整後マウス20gあたり200ulを尾静脈注射し検討した。

3. 結果

(1) ヒト肝細胞における27bの影響

まず我々は、In vitroにおいてヒト肝細胞cell lineであるHuH7を用いて27bを遺伝子導入しOil-Red O染色を行ったところ、27b投与群では著明な脂肪蓄積を認めた。また、inhibitorを導入したところ著明な脂肪蓄積はキャンセルされた(図1)。さらに脂肪蓄積関連遺伝子であるPPAR α とMTPの発現を調べたところ27b投与群では有意な低下を示していた(図2)。したがって、27bは肝細胞に作用してMTPやPPAR α といった脂肪蓄積関連遺伝子を制御し肝脂肪化に関与することが示唆された。

(2) 27b投与におけるBD負荷マウスに対する影響

In vivoの検討ではBD負荷マウスに対する27b投与群でOil red O染色、含量TG測定を行ったところ著明な脂肪蓄積を認めた(図3A、B)。したがって、普通食負荷における27bの投与は、培養細胞同様、肝脂肪化に関与することが示唆された。

(3) 27b投与におけるHFD負荷マウスに対する影響

HFD負荷マウスに対する27b投与群でOil red O染色、含量TG測定を行ったところ有意な脂肪蓄積の増加を認めた(図4A、B)。さらにMasson-Tricrome染色を行っ

たところ27b投与群では著明な繊維化を呈していた（図5A）。繊維化マーカーについても定量すると27b投与群ではcollagen 1a1と α -SMAにおいて有意な亢進を示していた（図5B, C）。したがって、高脂肪負荷マウスにおける27bの亢進は肝脂肪化を促進するとともに線維化に関与することが示唆された。

4. 考察

本検討の結果から、健常人における肝臓中の27bの亢進がMTP遺伝子やPPAR α といった脂肪蓄積関連遺伝子を制御することで脂肪肝を形成することが示された。miRNAは相補的配列を持つmRNAの3' UTRに結合することでそのmRNAの機能を制御または翻訳制御を行うことが一般的に知られている。以前の報告より、27bはPPAR α には相補的配列を含んでおり直接的に制御することが証明されている⁽⁵⁾。しかしながら、MTP遺伝子に関しては相補的配列を含んでおらず何らかの遺伝子を介して間接的に関与している可能性がある。また、脂肪肝において肝臓中の27bの亢進は有意な繊維化をきたしておりNASH病態発症に関与することが考えられた（図6）。

以前我々の報告では、ヒトNASH患者におけるmRNAの網羅的遺伝子発現解析を行ったところMTPやPPAR α 遺伝子が有意に低下していることを報告した⁽⁶⁾。そこで本検討によりNASH患者では27bが亢進しておりそのためPPAR α 遺伝子やMTP遺伝子といった脂肪蓄積関連遺伝子を制御している可能性がある。したがって、肝臓中の27b発現の亢進はマウス病態モデルにおいてもヒトNASHに非常に近い病態を引き起こすことが明らかとなり、NASH発症に密接に関与する可能性が示唆された。

Oil Red O染色

HuH7

Control

27b

27b+27b-inhibitor

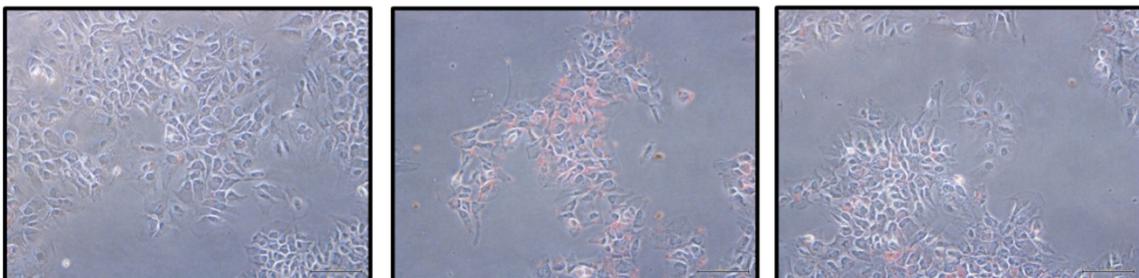


図1. HuH7細胞におけるmiR-27b遺伝子導入時の表現型

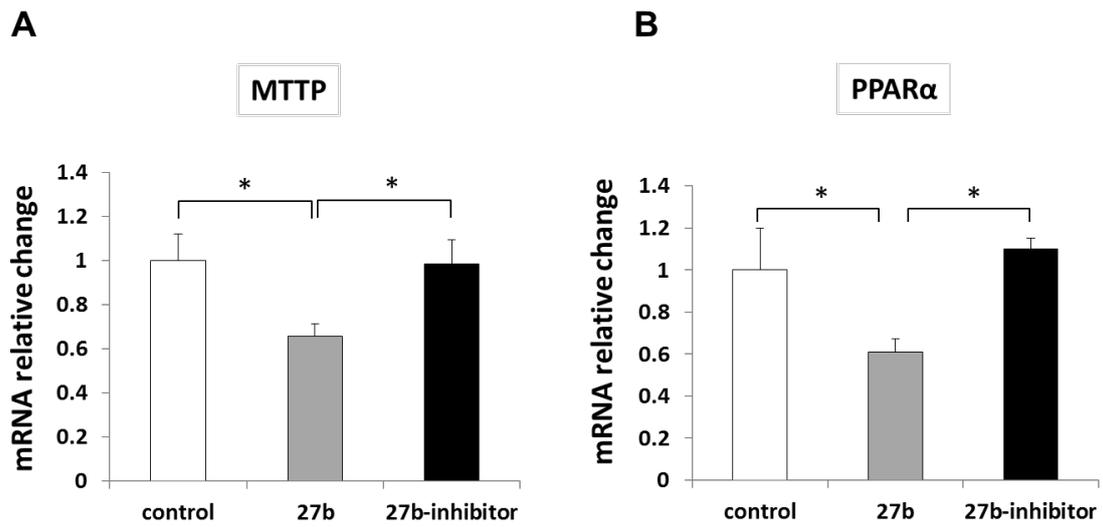


図2. HuH7にmiR-27b遺伝子導入時の発現遺伝子変化

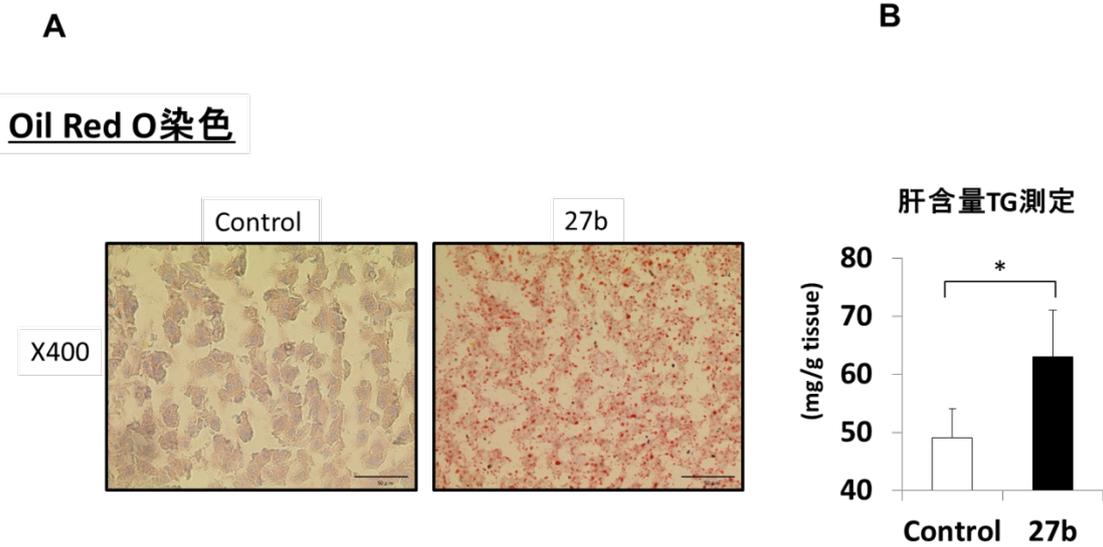


図3. 普通食負荷マウスにおけるmiR-27bの脂肪化への影響

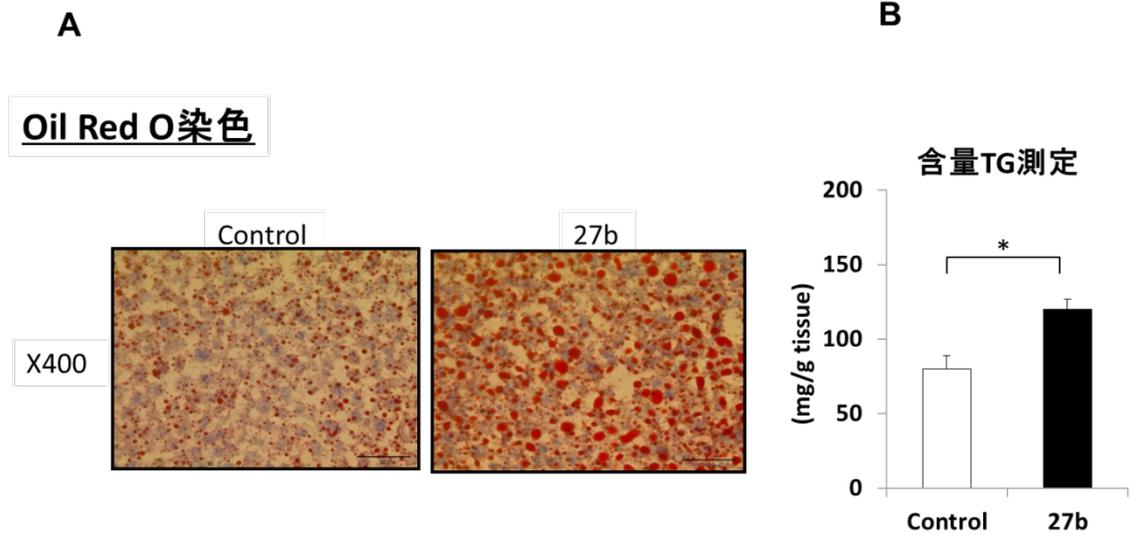


図4.高脂肪食負荷マウスにおけるmiR-27bの脂肪化への影響

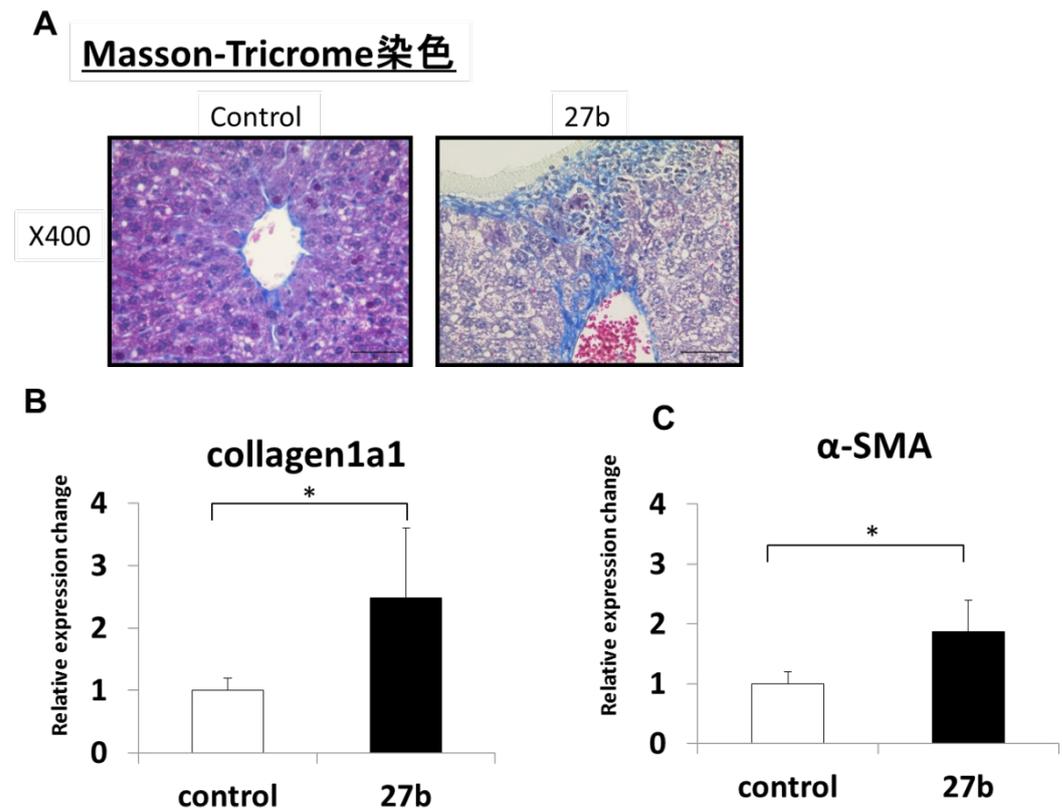


図5.高脂肪食負荷マウスにおけるmiR-27bの線維化への影響

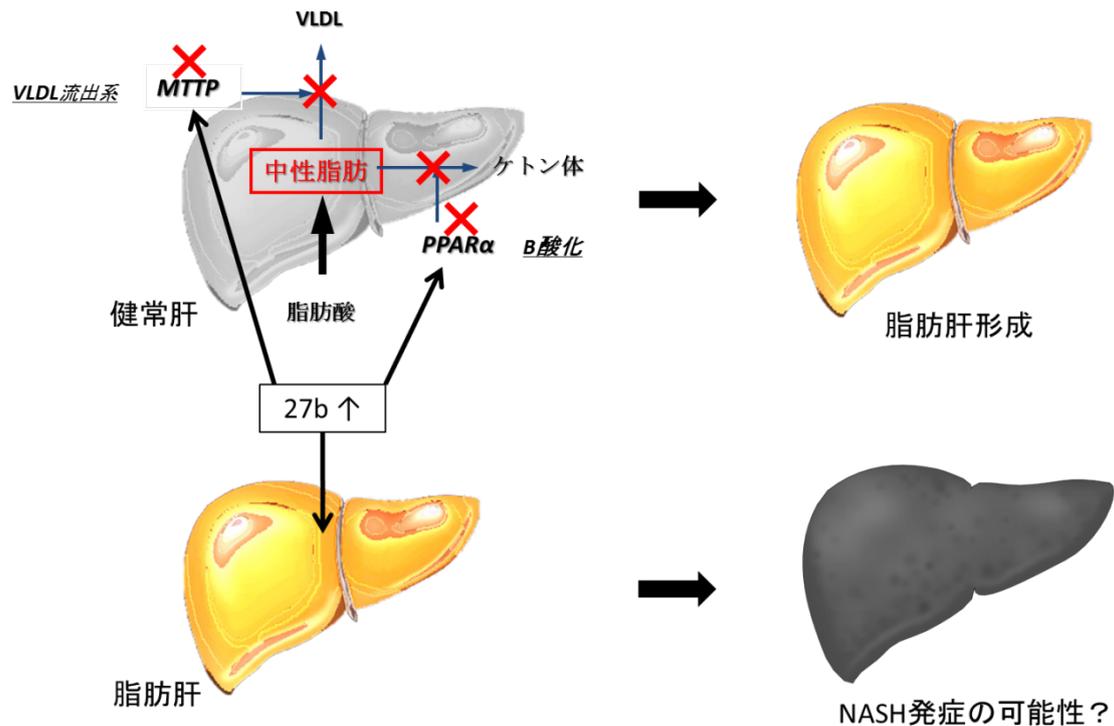


図6. 健康肝・脂肪肝におけるmiR-27bの役割

引用文献

- (1) Xu H, Barnes GT, Yang Q et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*, 112, 1785–1830, 2003.
- (2) Chitturi S and Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*, 21, 27–41, 2001.
- (3) Imajo K, Fujita K, Yoneda M, et al. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metab*, 16, 44–54, 2012.
- (4) Baur JA and Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol : the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*, 5, 493–506, 2006.
- (5) Capiralla H, Vingtdoux V, Venkatesh J, et al. Identification of potent small-molecule inhibitors of STAT3 with anti-inflammatory properties in RAW 264.7 macrophages. *FEBS J*, 279, 3791–3799, 2012.
- (6) Joseph AB, Kevin JP, Nathan LP, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444, 337–342, 2006.
- (7) Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*, 249,

1431–1433, 1990.

(8) Haziot A, Ferrero E, Lin XY, et al. CD14-deficient mice are exquisitely insensitive to the effects of LPS. *ProgClinBiol Res*, 392, 349–351, 1995.

(9) Ferrero E, Jiao D, Tsuberi BZ, et al. Transgenic mice expressing human CD14 are hypersensitive to lipopolysaccharide. *Proc Natl AcadSci USA*, 90, 2380–2384, 1993.

(10) Floreani AR, Buda A and Blasone, L. Increased risk of NASH in patients carrying the C(2159)T polymorphism in the CD14 gene promoter region. *Gut*, 1212, 2006.

(11) Roberto RA, MónicaMR, Bernardo F, et al. Attenuation of the cardiovascular and metabolic complications of obesity in CD14knockout mice. *Life Sciences*, 83, 502-510, 2008.

5. 論文及び学会発表

論文発表

1. Tomeno W, Kawashima K, Yoneda M, Saito S, Ogawa Y, Honda Y, Kessoku T, Imajo K, Mawatari H, Fujita K, Saito S, Hirayasu Y, Nakajima A. Non-alcoholic fatty liver disease comorbid with major depressive disorder: The pathological features and poor therapeutic efficacy. *J GastroenterolHepatol*. 2015 Jun;30(6):1009–14. doi: 10.1111/jgh.12897. PMID:25619308
2. Nozaki Y, Fujita K, Wada K, Yoneda M, Kessoku T, Shinohara Y, Imajo K, Ogawa Y, Nakamuta M, Saito S, Masaki N, Nagashima Y, Terauchi Y, Nakajima A. Deficiency of iNOS-derived NO accelerates lipid accumulation-independent liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis mouse model. *BMC Gastroenterol*. 2015 Apr 1;15:42. doi: 10.1186/s12876-015-0269-3.
3. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Taguri M, Hyogo H, Sumida Y, Ono M, Eguchi Y, Inoue T, Yamanaka T, Wada K, Saito S, Nakajima A. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016 Mar;150(3):626–637. e7.
4. Nozaki Y, Fujita K, Wada K, Yoneda M, Shinohara Y, Imajo K, Ogawa Y, Kessoku T, Nakamuta M, Saito S, Masaki N, Nagashima Y, Terauchi Y,

- Nakajima A. Deficiency of eNOS exacerbates early-stage NAFLD pathogenesis by changing the fat distribution. *BMC Gastroenterol.* 2015 Dec 17;15:177. doi: 10.1186/s12876-015-0409-9.
5. Honda Y, Imajo K, Kato T, **Kessoku T**, Ogawa Y, Tomeno W, Kato S, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Saito S, Nakajima A. The Selective SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Has a Therapeutic Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice. *PLoS One.* 2016 Jan 5;11(1)
 6. Honda Y, Yoneda M, **Kessoku T**, Ogawa Y, Tomeno W, Imajo K, Mawatari H, Fujita K, Hyogo H, Ueno T, Chayama K, Saito S, Nakajima A, Hotta K. The characteristics of non-obese NAFLD: Effect of genetic and environmental factors. *Hepatol Res.* 2016 Jan 13.
 7. **Kessoku T**, Imajo K, Honda Y, Kato T, Ogawa Y, Tomeno W, Kato S, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Nagashima Y, Saito S, Wada K, Nakajima A. Resveratrol ameliorates fibrosis and inflammation in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Sci Rep.* 2016 Feb 25;6:22251.
 8. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, Komiya Y, Umezawa S, Sakai E, Uchiyama T, Taniguchi L, Hata Y, Uchiyama S, Hattori A, Nagase H, **Kessoku T**, Arimoto J, Matsushashi N, Inayama Y, Yamanaka S, Taguri M, Nakajima A. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):475-83. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00565-3. Epub 2016 Mar 3.

学会発表

1. **結束貴臣**, 本多靖, 小川祐二, 留野渉, 今城健人, 馬渡弘典, 藤田浩司, 米田正人, 齊藤聡, 酒井英子, 水口裕之, 和田孝一郎, 中島淳. NASH/NAFLD における肝 microRNA-27b の臓器移行を介した肥満形成メカニズム 第 34 回アルコール医学生物学研究会学術集会, シンポジウム, 三重, 2015. 1
2. **結束貴臣**, 米田正人, 本多靖, 小川祐二, 今城健人, 藤田浩司, 角田圭雄, 兵庫秀幸, 川口巧, 小野正文, 中島淳, 江口有一郎. 簡便なバイオマーカーを用いた糖尿病内科医からの NAFLD/NASH 患者リクルートーIGT/DM 合併 NAFLD 438 症例における多施設検討ー. 第 34 回アルコール医学生物学研究会学術集会, 一般演題, 三重, 2015. 1.
3. **結束 貴臣**, 今城 健人, 中島 淳. mir27b の発現制御による肝臓から脂

- 肪組織への蓄積脂肪の再分配の破綻による NASH 発症新規メカニズム. 第 11 回酸化ストレス研究会. 福岡. 2015. 2.
4. Kessoku T, Honda Y, Ogawa Y, Tomeno W, Imajo K, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Saito S, Wada K, Eguchi Y, Nakajima A : MICRO RNA-27B PROMOTES NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS THROUGH THE INHIBITION OF PPAR α AND MTP IN VIVO ANIMAL STUDY. EASL Monothematic Conference: Microbiota, Metabolism and NAFLD, Innsbruck Austria, February 26-28, 2015. **Travel grant.**
 5. Kessoku T, Honda Y, Ogawa Y, Imajo K, Yoneda M, Sumida Y, Hyogo H, Kawaguchi T, Ono M, Eguchi Y, Nakajima A and Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD) : PLATELET COUNT FOR PREDICTING LIVER FIBROSIS IN NAFLD/NASH WITH TYPE 2 DIABETES. EASL Monothematic Conference: Microbiota, Metabolism and NAFLD, Innsbruck Austria, February 26-28, 2015.
 6. Kessoku T, Honda Y, Ogawa Y, Tomeno W, Imajo K, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Saito S, Wada K, Nakajima A : RESVERATROL IMPROVES THE PATHOGENESIS OF NASH/NAFLD VIA THE INHIBITION OF ENDOTOXIN-INDUCED LIVER INFLAMMATION AND FIBROSIS. EASL Monothematic Conference: Microbiota, Metabolism and NAFLD, Innsbruck Austria, February 26-28, 2015.
 7. 結束貴臣, 米田正人, 本多靖, 小川祐二, 今城健人, 中島淳 : 2 型糖尿病合併 NAFLD/NASH の肝線維化ステージを診断する血小板の有用性. 第 5 回肥満と消化器疾患研究会 特別企画 NASH の非侵襲的診断法 (共催 : 大日本住友製薬), 仙台, 2015 年 4 月 22 日.
 8. 結束 貴臣, 今城健人, 中島淳 : エンドトキシンによる肝細胞の自然免疫応答において, microRNA 27b を介した NASH 進展メカニズムの解明. 第 51 回日本肝臓学会総会 パネルディスカッション 3 Modern Immunology からみた肝病態, 2015 年 5 月 22 日, 熊本.
 9. Takaomi Kessoku, Kento Imajo, Atsushi Nakajima, The mechanism of nonalcoholic steatohepatitis progression through the organ correlation of microRNA-27b, 23rd Japan Digestive Disease Week 2015, Panel discussion 5, Tokyo, 2015. 10. 8
 10. Takaomi Kessoku, Kento Imajo, Atsushi Nakajima, Overexpression of microRNA-27b develops the steatosis and insulin resistance in mice model, 23rd Japan Digestive Disease Week 2015, Tokyo, 2015. 10. 9.

11. 結束 貴臣、今城健人、中島淳. microRNA-27b の臓器間連関からみた肥満・NAFLD 形成メカニズム. 第 46 回日本消化吸収学会. パネルディスカッション『臓器相関と消化吸収』. 2015 年 11 月 27 日. 千葉.
12. 結束貴臣, 今城健人, 本多靖, 加藤孝征, 小川祐二, 留野渉, 馬渡弘典, 嶋川真木, 田中良紀, 及川洋祐, 遠藤宏樹, 藤田浩司, 米田正人, 斉藤聡, 和田孝一郎, 中島淳. アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝疾患患者の腸内細菌叢に関する検討. 2016 年 01 月 22 日. 東京. 優秀演題賞受賞.
13. TakaomiKessoku, Yoshio Sumida, KentoImajo, Yasushi Honda, Yuji Ogawa, Masato Yonededa, Masafumi Ono, YuichiroEgushi, Atsushi Nakajima. Efficacy of Glutathione for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Open-label, Multicenter, Prospective Study. 51th Annual Meeting of the European Association for the Study of the liver (EASL), Poster presentation, 2016. 4.
14. TakaomiKessoku, KentoImajo, Yasushi Honda, Takayuki Kato, Yuji Ogawa, WataruTomeno, Hironori Mawatari, Hiroki Endo, Koji Fujita, Masato Yoneda, Satoru Saito, Koichiro Wada, Atsushi Nakajima. CHARACTERISTICS OF FECAL MICROBIOTA IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) PATIENTS: A CONNECTION BETWEEN ENDOTOXIN AND NAFLD. The International Liver Congress™ 2016 – 51st annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). The parallel session: “Fatty Liver Disease: Clinical” on Saturday 16 April. Travel grant 受賞
15. 結束貴臣, 今城健人, 中島淳. 非アルコール性脂肪肝炎の線維化進展に寄与する腸内細菌叢の検討. 第 102 回 日本消化器病学会総会. ワークショップ 3 W3 NAFLDNASH 研究の新知見から臨床への新たな戦略. 2016 年 04 月 21 日. 東京.
16. 結束貴臣、今城健人、加藤孝征、本多靖、小川祐二、遠藤宏樹、中島淳. 非アルコール性脂肪肝炎の進展に関与する Faecaribacterium とエンドトキシンの検討. 第 2 回 Gut microbiota 研究会. 2016 年 04 月 22 日. 東京.
17. 結束貴臣, 今城健人, 中島淳. 非アルコール性脂肪肝疾患患者の腸内細菌叢に関する検討. 第 52 回 日本肝臓学会総会. WS5 : NASH/NAFLD 研究の新展開. 2016 年 05 月 19. 幕張.
18. 結束貴臣, 今城健人, 本多靖, 小川祐二, 留野渉, 米田正人, 斉藤聡, 和田孝一郎, 中島淳. microRNA-27b 亢進は NASH 進展に関与し、臓器移行によって肥満を形成する. 第 3 回肝臓と糖尿病・代謝研究会. WS 2 : 「肝疾患と糖代謝異常の Crosstalk」. 2016 年 07 月 16 日. 金沢. 若手研究奨励賞受賞.

[目次に戻る](#)

<わかば研究助成>

ヒト微生物ペプチド LL-37 および人工抗微生物ペプチド innate defense regulator-1018 が
細菌感染における単球細胞の破骨細胞への分化に及ぼす作用

崔 賢民

横浜市大病院 整形外科

抄録

抗微生物ペプチドは細菌に対する殺菌作用および感染時における免疫活性化・抗炎症作用を有するペプチドである。本研究の目的は人工抗微生物ペプチド innate defense regulator (IDR)-1018 が、細菌刺激による単球細胞からマクロファージへの分化に与える影響を検証することである。単球に細菌刺激として LPS を投与したところ、形態に変化を認め、炎症性サイトカイン(IL-6 および TNF α) の産生が増加し、LPS により単球が M1 マクロファージへと分化していることが示唆された。IDR-1018 は LPS 刺激下における単球の形態変化および単球からの炎症性サイトカインの産生を抑制しており、単球の M1 マクロファージへの分化を抑制していることが示唆された。本研究から IDR-1018 は、細菌感染時の単球細胞からの炎症性サイトカインの産生を抑制する効果を持つことが示唆されており、炎症による骨破壊への抑制効果が期待できる抗菌薬であるといえる。

<わかば研究助成>

ヒト微生物ペプチド LL-37 および人工抗微生物ペプチド innate defense regulator-1018 が
細菌感染における単球細胞の破骨細胞への分化に及ぼす作用

崔 賢民

横浜市大病院 整形外科

目的:

本研究の目的は人工抗微生物ペプチド innate defense regulator (IDR)-1018 が、細菌刺激による単球細胞からマクロファージへの分化において、どのような影響を持つかを検証することである。

方法:

- 単球細胞を 5×10^4 cells/ml を 24well プレートに 2ml ずつ細胞培養液とともに加えた。
- 各 well に IDR-1018、negative control (細胞培養液) を加え 37°C にて培養を行った。
- 45 分後に細菌刺激として Lipopolysaccharide (LPS) from Escherichia coli を添加した。
LPS は培養液内濃度が 0.1 ng/ml-10 μ g/ml となるように加え、Negative control には細胞培養液を使用した。
- 培養中の細胞形態変化を倒立顕微鏡にて翌日調査した。
- 各 well の培養液は回収し、9000g にて 10 分間の遠心分離後、上清を採取する。上清は小分けにした後、速やかに -80°C にて保存し、適宜解凍後サンドイッチ ELISA 法を用いて炎症性サイトカイン (TNF α 、IL-6) の発現量を定量評価した。

結果:

LPS の投与により単球は形態に変化を認めた (図 1)。形態に変化を認めた単球からは IL-6 および TNF α の産生が増殖していることから、LPS により単球が M1 マクロファージへと分化していることが示唆された (図 2)。一方で、IDR-1018 の投与により単球の形態変化は抑制された (図 1)。また IDR-1018 の投与により、単球は集合体を形成した (図 1)。LPS 刺激による単球からの炎症性サイトカインの産生は有意な減少しており、IDR-1018 は LPS による単球の M1 マクロファージへの分化を抑制していることが示唆された (図 2)。

考察:

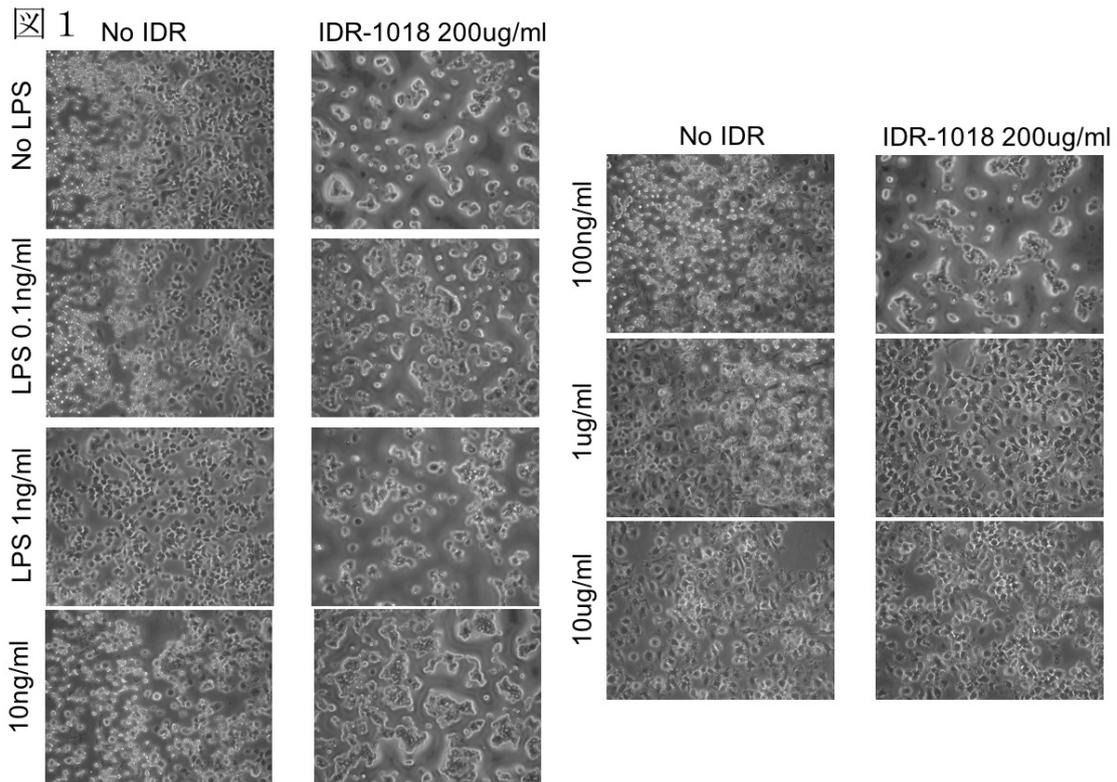
抗微生物ペプチドは生物が有する感染への先天的防御機構であり、菌の細胞壁の破壊や DNA 合成阻害作用による直接的な抗菌作用を持つ。また局所におけるマクロファージや好中球などヒ

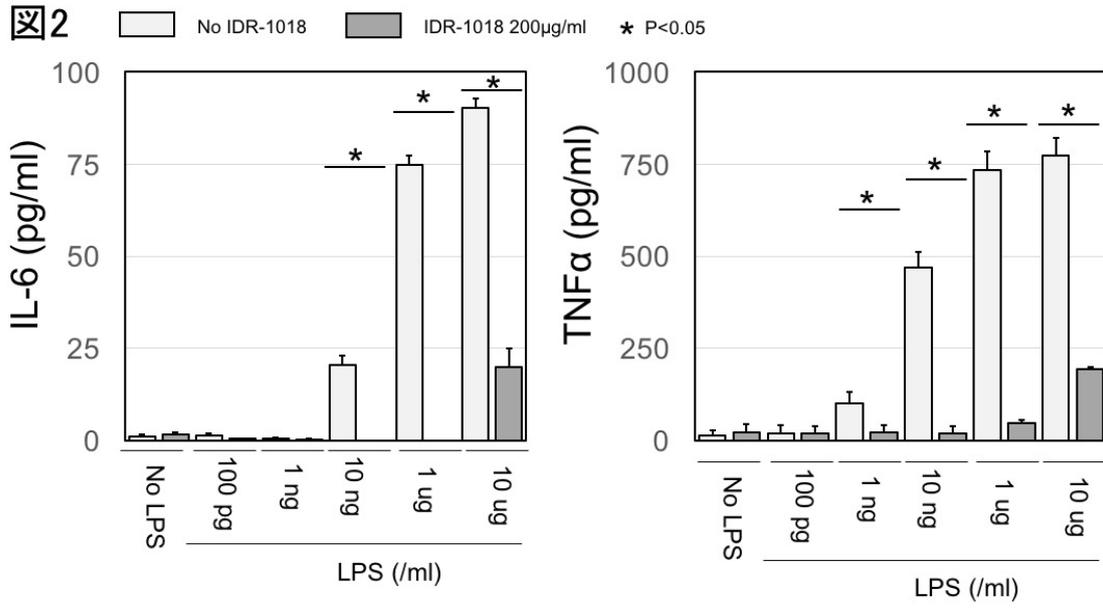
ト免疫細胞の活性化作用や局所感染部への免疫細胞の遊走化作用を持つ事も報告されている。人工抗微生物ペプチドは自然抗微生物ペプチドより分子量が少なく、作成が安価で簡易であることが特徴としてあげられる。このような人工的に生成された抗微生物ペプチドは、自然抗微生物ペプチドと同等の強い免疫活性化・抗炎症作用と殺菌作用を有している。

IDR はウシに存在する抗微生物ペプチドであるカテリシジンを元に作られた人工ペプチドである。IDR-1018 はその中でも強い免疫活性化・抗炎症・殺菌作用を有することが報告される。本研究で、IDR-1018 を単球細胞に先行した場合、単球細胞の形態に変化を認めており、IDR-1018 は単球細胞の分化方向を変化させる役割を持つことが示唆された。またIDR-1018は、単球からマクロファージへの分化に作用し、バクテリアや TLR ligand などの炎症刺激によるマクロファージの炎症性サイトカインの発現を抑制する作用を持つことが確認された。単球が集合体を形成した現象については今後のさらなる研究を要する。

骨関節領域の感染において、単球細胞から分化したマクロファージとマクロファージが産生する炎症性サイトカインは骨破壊を促進する効果を持つが、IDR-1018 が *in vivo* においても、細菌感染時の単球細胞からの炎症性サイトカインの産生を抑制する効果を持つ場合、IDR-1018 は炎症による骨破壊への抑制効果が期待できる抗菌薬であるといえる。

論文および学会発表:なし





<わかば研究助成>

functional connectivity 解析を用いた
脊髄小脳変性症の運動・認知機能障害の病態解明

東山雄一、田中章景

神経内科学・脳卒中医学

抄録

これまで運動機能との関連が研究されてきた小脳であるが、近年では認知機能障害との関連が注目されている。小脳梗塞や脊髄小脳変性症（SCD）では、“Cerebellar Cognitive Affective Syndrome”と呼ばれる注意・遂行機能、視空間認知機能、情動機能障害などを特徴とした認知機能障害がみられることが報告されているが、その発症メカニズムについては未だ解明されていない。そこで我々は、SCD を対象に、各種認知ドメインに関連した神経心理検査、さらに 3.0 テスラ MRI による Voxel-based morphometry、拡散テンソル画像や resting-state functional MRI を用いた解剖的・機能的神経ネットワーク解析を行うことで、小脳障害により生じる運動・認知脳機能障害の特徴と、それに関与する神経ネットワークを解明し、新たな疾患バイオマーカーとしての可能性について検討を行った。

対象は、遺伝性 SCD（SCA3、SCA31） 16 例、および健常ボランティア 24 例。全例を対象に各種認知ドメインに関連した神経心理検査を施行した結果、小脳変性症では健常群と比較して記銘力、遂行機能、視空間認知能力の低下を認めることが明らかとなった。既に全例を対象に各種 MRI 撮像を終えており、今後 SCD でみられる解剖学的・機能的神経結合性の異常を検出し、さらに各種認知機能障害との関連を検討していく。

<わかば研究助成>

functional connectivity 解析を用いた
脊髄小脳変性症の運動・認知機能障害の病態解明

東山雄一、田中章景

神経内科学・脳卒中医学

1.目的

これまで運動機能との関連が研究されてきた小脳であるが、症例研究の積み重ねや解剖学的知見、さらには健常者を対象とした脳機能画像研究から、近年では認知機能障害との関連が注目されている。小脳梗塞や脊髄小脳変性症では、Cerebellar Cognitive Affective Syndrome(CCAS)と呼ばれる特徴的な認知機能障害がみられることが報告されているが、その発症メカニズムについては未だ解明されていない。

そこで我々は、純粋小脳変性症とされる遺伝性脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)および SCA31 を対象に各種認知ドメインに関連した神経心理検査、voxel-based morphometry(VBM)、拡散テンソル画像(DTI)を用いた解剖学的神経結合性の検討、さらには resting-state functional MRI(rs-fMRI)を用いた機能的神経結合性の検討を行うことで、小脳障害により生じる認知機能障害の特徴と、それに関与する神経ネットワークの検索を行った。

2.方法

遺伝子検査で確定診断された SCA6 あるいは SCA31 患者 16 例、年齢・性別・教育歴をマッチさせた健常ボランティア（患者配偶者を含む）24 例を対象に、全般的注意、言語、空間認知、記憶、遂行機能、さらに情動機能など各種認知ドメインに関連した認知機能検査を施行し、両群の結果を統計比較する。

また、全例を対象に 3.0 テスラ MRI による VBM を用いた脳容積の定量解析、voxel-based analysis の一つである TBSS(Tract-Based Spatial Statistics)を用いた拡散テンソル画像解析、関心領域法および独立成分分析法を用いた安静時 fMRI による機能学的神経結合性の解析を行い、両疾患の解剖学的・機能学的神経結合性の差異を明らかにする。さらに各種認知機能障害・運動障害に関連のある脳領域および神経ネットワークを解明する。

3. 結果

各種認知機能検査の結果、健常群と比較して SCD 群では、遂行機能の検査である語流暢性テスト (animal test)、言語機能の指標である WAIS-III 類似課題、視覚性記憶力の指標である Rey 複雑図形 (遅延再生)、視覚認知機能の指標であるベントン線分傾き判断課題 (Benton Judgment of Line Orientation task)などで有意な成績低下を認めた。(図 1)

画像解析については、現在各 MRI シークエンスの撮像を完了しており、統計解析を行う準備を行っている。SCD9 例を対象に行った予備的検討では、語流暢性障害と小脳後下部萎縮との関連が、また記憶障害と小脳虫部萎縮との関連が示唆されている。(図 2)

図 1 各種認知機能検査の結果 (一部抜粋)

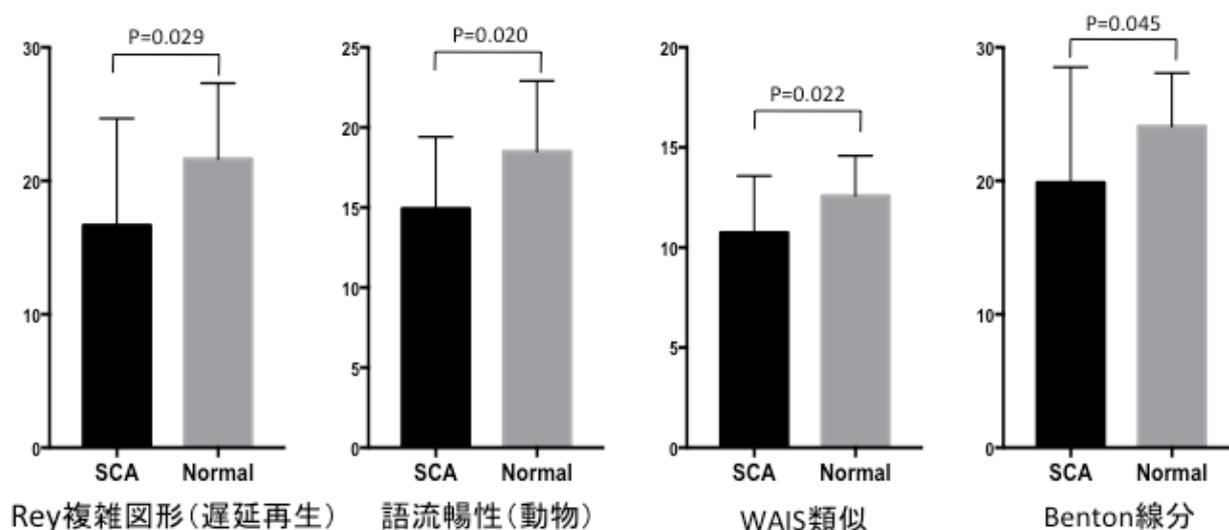
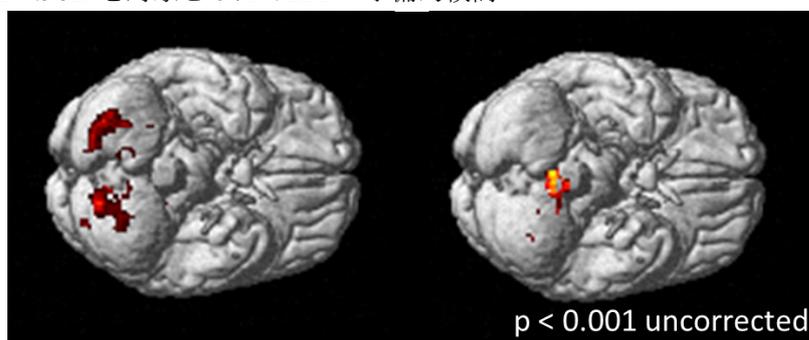


図 2 SCD を対象とした VBM の予備的検討



左: 語流暢性課題の障害と関連した小脳萎縮部位。
右: 記憶障害 (WMS-R) と関連した小脳萎縮部位。
SPM8 による VBM の結果

4. 考察

今回の検討結果から、純粋小脳失調症と言われる SCA6、31 でも過去の報告と同様に、遂行機能・言語・視空間認知障害などが見られた。また予備的検討の結果からは、小脳後葉萎縮と言語・遂行機能障害、記憶障害と小脳虫部萎縮との関連が示唆された。

これまで小脳は運動機能との関わりから捉えられてきたが、臨床研究の積み重ねや数々の解剖学的知見、さらには脳機能画像研究の進歩により、近年、高次脳機能障害と小脳の関係にますます注目が集まっている(東山ら, 2013)。解剖学的に単純な構造をとる小脳であるが、前頭前野や頭頂葉など運動野以外の脳領域とも神経結合をもっていることが動物実験により明らかとなっており(Kelly, 2003)、さらに健常人を対象とした DTI や rs-fMRI を用いた神経結合性の検討からも、前頭前野・頭頂葉と小脳との間に神経的結合があることがヒトでも確認されている(O'Reilly 2010, Randy 2011)。こうした知見は、運動系との関連でしか論じられていなかった小脳が、高次脳機能を営む前頭・頭頂連合皮質と結合をもつことを科学的に明らかにした点で、小脳が何らかの形で高次認知機能に関与する病態メカニズムを考える上で重要な基盤となる(Ramnani 2006)。一方、症例研究からは、小脳病変により生じる遂行機能・言語・空間認知障害、情動障害が、Cerebellar Cognitive Affective Syndrome(CCAS)として報告され注目されており(Schmahmann 1998)、特に小脳後葉損傷と遂行機能・言語・空間認知障害、小脳虫部損傷と情動機能障害という対応関係が多数の研究により示されている。こうした小脳の障害部位と障害機能の対応関係は、本検討の結果とも一致していた。

このように各分野から注目されている小脳の高次脳機能であるが、CCAS のような高次脳機能障害が、小脳障害そのものに直接起因しているのか、あるいは二次的な前頭・頭頂連合野の機能低下によるものなのかについては未だ解明されていない。また小脳後葉のいずれの部位が、記憶、注意・遂行機能、言語、視空間認知機能といった様々な認知ドメインと対応しているかについても明らかではない。

今後我々は、健常者の小脳研究で用いられている DTI および rs-fMRI を純粋小脳変性疾患である SCA6、SCA31 に応用することで、小脳変性による認知機能障害が、前頭・頭頂連合野と特定の小脳皮質との神経結合性の破綻によるものであることを検証していく。さらに、神経心理検査との相関分析を通して、各種認知ドメインの障害に対応する、より詳細な小脳変性部位を明らかにする。

本研究による網羅的な高次脳機能・画像検査は、SCA6、SCA31 に代表される純粋小脳失調症の新たな視点からの病態解明へとつながり、早期診断や病勢評価のための新規検査法の開発、および患者が社会生活を営む上で運動症状以外にどのような障害を有しているかの理解につながる。

5. 論文及び学会発表

論文・学会発表の準備中である。

<わかば研究助成>

肥満症に対する漢方薬治療の機序解明および新規抗肥満薬の開発

小豆島 健護、金口 翔、涌井 広道、梅村 敏、田村 功一

横浜市立大学附属病院腎臓・高血圧内科

抄録

近年,世界的に肥満症が急増しており,医療費抑制の観点からも肥満症治療は重要な課題である.しかしながら,実臨床では効果的に肥満症を改善させることは困難なことが多い.本邦では肥満症に漢方薬が処方され,効果を挙げたとする報告が多いが,その機序の大部分は不明である.最近,申請者の研究グループは防風通聖散(BOF)の多面的な抗肥満効果として,既報の褐色脂肪細胞刺激による基礎代謝上昇効果だけでなく,強力な食欲増進ホルモンであるグレリン系を抑制することによる食欲抑制効果を併せ持つ可能性を新たに見出した.本研究ではBOFの食欲抑制効果に焦点を絞り,その有効生薬の特定を目的とした.肥満モデルKKAyマウスに胃ゾンデを用いた生薬溶解液の腸管内直接投与を行った後に,24時間摂餌量を測定した.生薬は単独または複数混合して投与し,同量の蒸留水投与群をコントロール群として比較検討した.コントロール群と比較し,BOF投与群では有意に24時間摂餌量が低下した.また,荊芥・連翹・甘草投与群では24時間摂餌量が低下傾向にあった.本研究の結果,BOFに含まれる生薬の中でも特に荊芥・連翹・甘草が食欲抑制効果を有している可能性が示唆された.

<わかば研究助成>

肥満症に対する漢方薬治療の機序解明および新規抗肥満薬の開発

小豆島 健護、金口 翔、涌井 広道、梅村 敏、田村 功一

横浜市立大学附属病院腎臓・高血圧内科

1. 目的

近年、本邦でも食習慣や生活様式の欧米化により肥満症が急増している。肥満症患者は高血圧症、脂質異常症や糖尿病などを合併し易く、動脈硬化が急速に進展することによって、最終的に脳卒中や心筋梗塞といった心血管病を発症する。したがって、医療費抑制の観点からも、肥満症治療は本邦において重要な課題と言える。

肥満症治療は基本的に食事・運動療法からなるが、実際の臨床ではそれだけで効果的に肥満症を改善させることは困難なことが多い。そのため、最近になり様々な抗肥満薬が開発されるようになってきたが、そのほとんどが副作用から使用できない、もしくは使用がごく一部の重症肥満症に限られるものとなっている。一方で、本邦では以前より肥満症にいくつもの漢方薬（防風通聖散、防己黄耆湯など）が処方され、効果を挙げたとする報告も多い。しかし、漢方薬は多種生薬の混合製剤であるため、その薬効や作用機序は大部分が不明である上に、臨床研究に基づくエビデンスが不十分で個々の医師の治療経験に基づいて処方されているのが現状である。

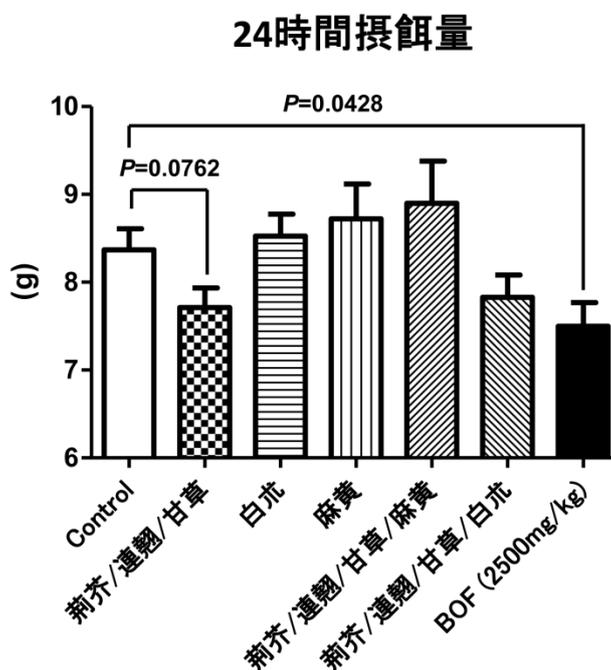
これまでに、申請者の研究グループは肥満症に対する漢方薬治療のエビデンス蓄積を意図し、厚生労働省・厚生労働科学研究費補助金による循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業の一環として、漢方薬「防風通聖散（BOF）」の抗肥満効果を臨床・基礎の両側面より検討を行ってきた。その成果として臨床研究では、BOFを用いた統合医療（東洋医学と西洋医学の併用療法）が肥満合併高血圧患者に対して抗肥満効果（体重減少や HbA1c 低下）だけでなく血圧変動抑制効果も発揮することを明らかにし（*Atherosclerosis*. 240: 297-304, 2015）、基礎研究では BOF の多面的な抗肥満効果として、既報の褐色脂肪細胞刺激による基礎代謝上昇作用だけでなく、強力な食欲増進ホルモンであるグレリン系を抑制することによる食欲抑制作用を併せ持つ可能性を新たに見出した（*PLoS One* 8: e75560, 2013）。しかしながら、現時点でその機序の大部分は不明のままである。

本研究ではBOFの食欲抑制効果に焦点を絞り、肥満症モデルマウスを用いて、その生理学的・薬理的機序を解明する。本漢方薬の食欲抑制作用を詳細に解析することにより、抗肥満作用を持つ新規成分およびその生理学的・薬理的機序が明らかになり、新たな抗肥満薬の開発につながる可能性がある。

2. 方法

BOFは18種類の生薬から構成されており、現時点ではどの生薬の成分が食欲抑制効果を発揮しているか不明であるが、これまでの知見により有効生薬の候補として麻黄、荊芥、連翹、甘草、白朮が挙げられている。そのため、肥満モデル KKAy マウスを用いて次の実験を行う。KKAy マウスに胃ゾンデを用いた生薬溶解液の直接投与を行った後に、24時間摂餌量の測定を行い、蒸留水投与群をコントロール群として比較検討する。生薬は単独または複数混合し投与する。

3. 結果



Data are presented as means±sem. n=5-6.

コントロール群と比較し、BOF投与群では有意に24時間摂餌量が低下した。また、荊芥・連翹・甘草投与群では24時間摂餌量が低下傾向にあった。

4. 考 察

本研究の結果, BOFに含まれる 18 種類の生薬の中でも特に荊芥・連翹・甘草が食欲抑制効果を有している可能性が示唆された. これらの生薬はこれまでの知見から比較的強いホスホジエステラーゼ阻害作用を有している (BOF 1 日内服量でカフェイン 280mg に匹敵) ことが判明している. また, カフェインの投与によりマウスの胃グレリン発現が減少する, という報告もあることから, 荊芥・連翹・甘草のホスホジエステラーゼ阻害作用による胃でのグレリン産生抑制が, 食欲抑制効果の機序の一つである可能性がある. 本仮説を検証するために, 今後, 荊芥・連翹・甘草を投与後に血液グレリン濃度および胃グレリン発現を測定する予定である. また, 本生薬中に多く含まれる成分を Three-Dimensional HPLC 法 (3次元糖鎖マップ法) により同定し, 同定された成分で同様の実験を行うことで有効成分を特定する予定である. 本実験により食欲抑制作用を持つ新規抗肥満成分が明らかになり, 新たな抗肥満薬の開発につながる可能性がある.

<わかば研究助成>

正常上皮組織形成に必須な因子、PAR3 のシグナル伝達による制御機構の解明

山下和成

横浜市立大学 大学院医学研究科 分子細胞生物学教室

PAR3 は上皮細胞内で細胞間接着部位に局在するアダプタータンパクで、細胞の非対称性（細胞極性）を形成するのに必須な因子である。PAR3 の欠失は癌の悪性化を引き起こすという報告もある。PAR3 の局在制御機構の解明は、上皮極性・組織形成を理解するにあたって重要な課題である。PAR3 と結合する ASPP2 というタンパクが、PAR3 の細胞間接着部位への局在に必要な因子であることがわかっていたが、ASPP2 がいかんして PAR3 の局在制御を行っているのかは不明であった。本研究では、ASPP2 が PP1 という脱リン酸化酵素とも結合することに着目し、ASPP2 と PP1 の結合は、PAR3 が細胞間接着に局在するために必要であることを示した。また、ASPP2-PP1 複合体が PAR3 を脱リン酸化しており、脱リン酸化した PAR3 は細胞間接着に強く局在することがわかった。最後に、脱リン酸化型 PAR3 は集積しやすい性質を持つことを明らかにした。以上の結果より、ASPP2-PP1 は、PAR3 を脱リン酸化することによって、PAR3 を集積しやすい性質にし、PAR3 を細胞間接着部位へ集積させるという機構が示唆された。

<わかば研究助成>

正常上皮組織形成に必須な因子、PAR3 のシグナル伝達による制御機構の解明

山下和成

横浜市立大学 大学院医学研究科 分子細胞生物学教室

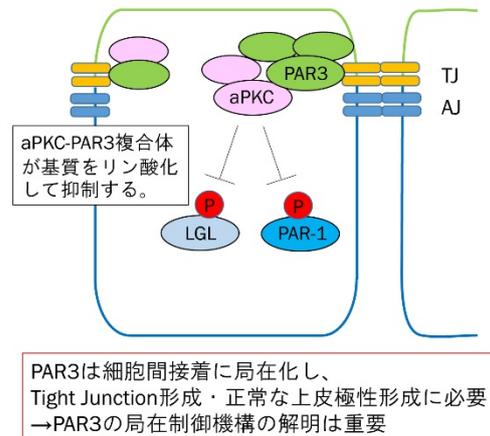
【目的】

PAR3 は上皮細胞内で細胞間接着部位に局在するアダプタータンパクで、細胞の非対称性（細胞極性）を形成するのに必須な因子である。PAR3 の欠失によってアピカル-ベーサル極性が破綻した上皮細胞は、余分な管腔を形成したり重層したりして異常な上皮組織を形成してしまう。また最近、PAR3 の欠失は癌の悪性化を引き起こすことが複数報告された。PAR3 は aPKC というキナーゼと結合して aPKC を細胞間接着部位において活性化することで極性形成を行うと考えられており、PAR3 の局在制御機構の解明は、上皮極性・組織形成を理解するにあたって重要な課題である（図 1）。

報告者所属の研究室では、PAR3 の結合タンパクとして同定した ASPP2 というタンパクが、PAR3 の細胞間接着部位への局在に必要な因子であることを報告している。しかし、ASPP2 の必要性はわかったが、ASPP2 がどのようにして PAR3 の局在制御を行っているのかは不明なままであった。

図. 1

本研究の目的は、ASPP2 が PP1 という脱リン酸化酵素とも結合することに着目し、ASPP2-PP1 複合体が PAR3 を脱リン酸化することによって PAR3 の局在制御を行っている可能性を検証し、また、そのリン酸化部位を同定することを目的とした。その詳細を解明することで、PAR3 が局在化する原理を明らかにすることができるかと予想される。



【方法】

・上皮細胞として、MDCK 細胞を用いた。ASPP2 のノックダウンには、shRNA を安定発現した MDCK を用いるか、siRNA をトランスフェクションした。

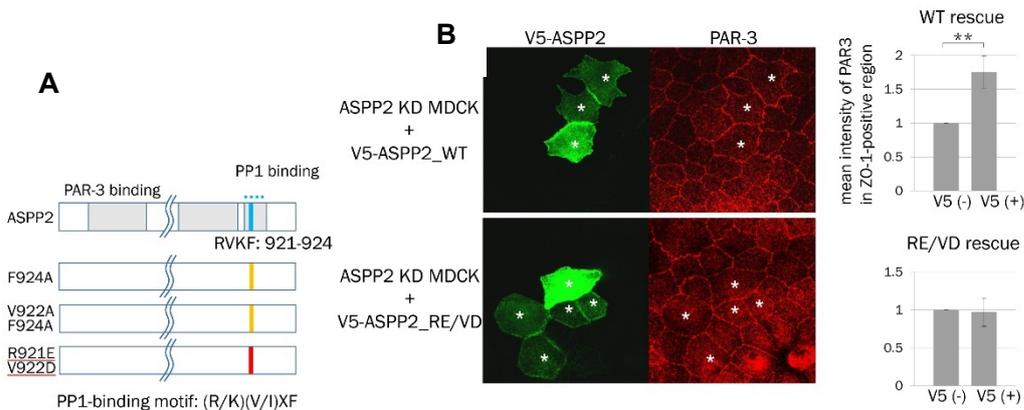
- ASPP2やPAR3の変異体はPCRによって作成した。
- PAR3のリン酸化は、リン酸化セリン残基とその周辺アミノ酸配列で構成されたペプチドを抗原として作成したポリクローナル抗体によって検出した。

【結果】

①ASPP2とPP1の結合は、PAR3が細胞間接着部位に局在するために必要である。

ASPP2にはPP1と結合するドメインがあり、PP1との結合に重要であると言われているアミノ酸残基を持つことが知られていた。報告者はこれらアミノ酸を置換したASPP2-RE/VD変異体を作成し、PP1との結合能が損なわれていることを確認した(図2A, データ省略)。ASPP2をshRNAでノックダウンした上皮細胞に、ASPP2_WTを発現させた場合、PAR3の局在が回復したが、RE/VD変異体ではPAR3の局在を回復しなかった(図2B)。

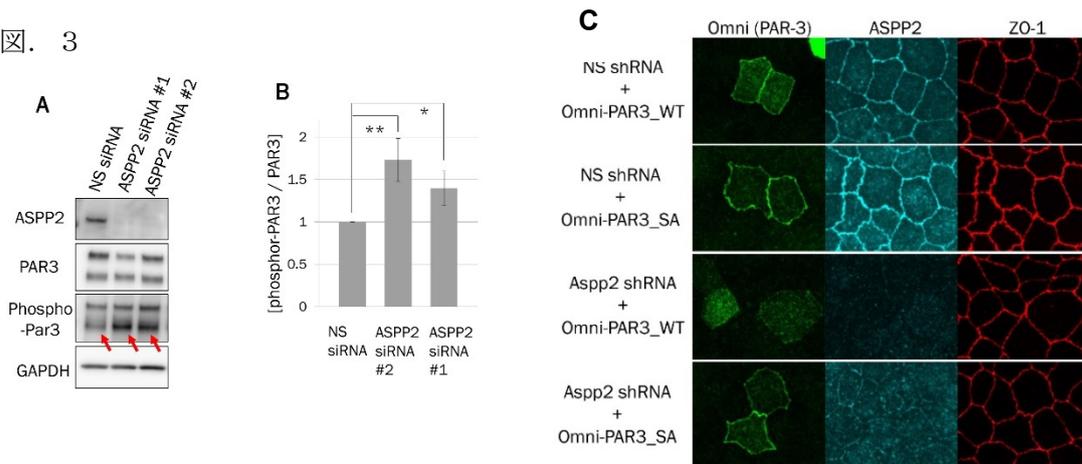
図. 2



②ASPP2-PP1複合体はPAR3を脱リン酸化しており、脱リン酸化したPAR3は細胞間接着に強く局在する。

詳細は割愛するが、14-3-3というリン酸化部位を認識するタンパクとPAR3との結合を指標にして、PAR3のあるセリン残基がリン酸化されることを明らかにした。このリン酸化は、ASPP2のノックダウンによって上昇した(図3A, B)。また、PP1特異的な阻害剤を細胞に作用させるとPAR3のリン酸化が上昇した(データ省略)。これら結果は、ASPP2がPAR3にPP1をリクルートすることで、PAR3を脱リン酸化する機構があることを示唆している。上述のように、ASPP2はPAR3が局在するために必要であるが、ASPP2がなくても、PAR3のリン酸化部位変異体(Ser→Ala)は細胞間接着部位に局在できることがわかった(図3C)。これらから、PAR3はASPP2-PP1複合体に脱リン酸化されることで、局在しやすくなるということが示唆された。

図. 3



③脱リン酸化型 PAR3 は、集積しやすい。

リン酸化不能になった SA 変異体を上皮細胞に発現させたところ、通常培養では WT の PAR3 と同様に細胞間接着部位に局在するが、培養液からカルシウムを除去することで細胞間接着を破壊した状態の上皮細胞では、PAR3_SA 変異体は集合体を形成していた (データ省略)。この結果から、詳細なメカニズムはわからないが、脱リン酸化状態の PAR3 はおそらく互いに結合して集積しやすい性質を持っていると考えられる。

【考察】

- ・以上の結果より、ASPP2-PP1 は、PAR3 を脱リン酸化することによって、PAR3 を集積しやすい性質にし、PAR3 を細胞間接着部位へ集積させるという機構が示唆された。
- ・リン酸化-脱リン酸化サイクルは、PAR-3 の局所集積と解離の動的性質を実現し、PAR3 の迅速な機能発揮に働いていると考えられる。
- ・今回、PAR3 の局在を制御する重要なリン酸化部位と、その脱リン酸化機構を明らかにしたが、この部位をリン酸化する酵素はいまだ不明である。この同定を今後の課題としたい。

【論文発表】

投稿準備中

【学会発表】

山下和成, 大野茂男. 細胞極性制御因子 PAR3 の細胞接着部位への局在化に働く、ASPP2 を介した新たなメカニズム. 第 68 回日本細胞生物学会大会. S17-6. 京都. 6 月 15-17 日. 2016

[目次に戻る](#)

<わかば研究助成>

HER2 陽性唾液腺癌に対する抗 HER2 療法の耐性機序の解明

高橋 秀聡

横浜市立大学附属病院 耳鼻咽喉科

抄録

唾液腺導管癌 Salivary duct carcinoma (SDC)は予後不良である。SDC が病理組織学的に乳癌と類似しており、human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)陽性率も40-50%と高い。我々はHER2 陽性切除不能 SDC に対して trastuzumab および docetaxel の併用療法による臨床第Ⅱ相試験を実施し、76%と高い奏効率を得た。一方で、一旦奏効しても多くの症例が1年以内に遠隔転移を来すことも判明した。そこで現在明らかになっていない抗 HER2 治療耐性の機序を解明することを本研究の目的とした。細胞株を用いた予備試験でHER2 の下流のシグナル伝達経路である PI3K/AKT pathway の活性化に AP-1 ファミリーである JUNB, FOSL1 が密接に関連していることが示唆され、かつそれらの分子が遠隔転移能の制御にも関連していることが分かった。今後は JUNB および FOSL1 の機能をさらに詳細に解析し、抗 HER2 療法治療抵抗性を克服する新しい治療法開発につなげたい。

<わかば研究助成>

HER2 陽性唾液腺癌に対する抗 HER2 療法の耐性機序の解明

高橋 秀聡

横浜市立大学附属病院耳鼻咽喉科

1. 目 的

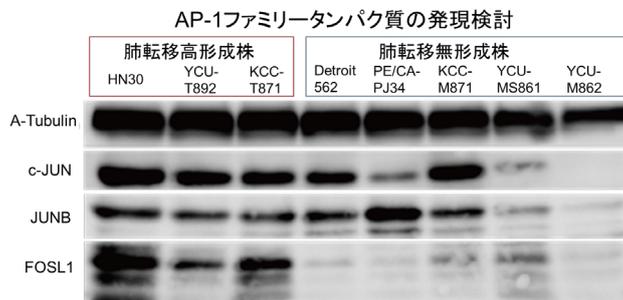
唾液腺導管癌 Salivary duct carcinoma (SDC)の予後は不良である。報告者らは病理組織学的に SDC と類似している乳癌でしばしば陽性となる human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)が 40%以上の症例で陽性となることを報告した (Masubuchi et al., 2014)。また HER2 陽性切除不能乳癌では HER2 を標的とした分子標的薬 (trastuzumab や pertuzumab) が標準治療として用いられていることを元に、報告者らは HER2 陽性切除不能 SDC に対して乳癌と同様のレジユメである trastuzumab および docetaxel の併用療法を行う臨床第Ⅱ相試験を行っており、中間解析で高い奏効率を報告した (Takahashi et al., 2016)。しかし、一旦奏効しても多くの症例が1年以内に再増悪することが判明し、その治療耐性の機序は不明である。治療後の再発形式としては遠隔転移再発が圧倒的に多く、抗 HER2 療法の治療抵抗性と遠隔転移能の増大が関連していることが示唆される。乳癌においては phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Protein Kinase B (AKT) pathway の活性化が trastuzumab の抵抗性に関与していることが知られているほか、近年、AP-1 ファミリーの JUNB が AKT promoter を直接活性化すること (Atsaves et al., 2015)や FOSL1 が PI3K/AKT pathway の活性を変化させることが判明している (He et al., 2015)。これらの知見から SDC においても、AP-1 ファミリーである JUNB および FOSL1 が HER2 を標的とした治療の抵抗性および遠隔転移能の増大に関与しているかどうかを検証することとした。

2. 方 法

HER2 陽性切除不能 SDC に対して trastuzumab および docetaxel の併用療法を行った患者の標本を用いて PI3K/AKT 関連遺伝子の変異の有無および PI3K/AKT 関連分子の発現を免疫組織化学的に検討することを予定していたが、該当患者がおらず検体を入手できなかった。そこで細胞株を用いた予備実験をすることとした。なお、唾液腺癌細胞株は現在信頼に足る細胞株が存在しないため、PI3K/AKT pathway 関連分子の遺伝子変異が高頻度で認められることが報告されている頭頸部扁平上皮癌細胞 8 細胞株 (HN30, YCU-T892, KCC-T871, Detroit562, PE/CA-PJ34, KCC-M871, YCU-M861, YCU-M862) を用いた。使用した細胞株は過去の我々の研究で網羅的な遺伝子発現解析がなされており、PI3K/AKT 関連分子と JUNB および FOSL1 の関連性について検討を行った。また、ウェスタンブロッティングおよび RT-PCR を実施し JUNB および FOSL1 発現と浸潤・転移能の相関を検討し、siRNA を用いて JUNB をノックダウンすることで遊走・浸潤能が制御できるかを検討した。

3. 結 果

JUNB および FOSL1 の発現レベルと PI3K/AKT pathway 関連分子の発現量の比較を行ったところ、両者の発現に相関が認められた。ウェスタンブロッティングおよび real time RT-PCR で JUNB および FOSL1 の発現量を検討したところ、浸潤・転移能が高い細胞株で高発現を認め、特に FOSL1 でその傾向が強かった。また、siRNA を用いて JUNB をノックダウンすると遊走・浸潤能は有意に低下し、JUNB の下流に位置し、浸潤能に深く関連する MMP-2 の発現量が減少することも確認された。



4. 考 察

抗 HER2 療法の標的である PI3K/AKT pathway に関連する分子のうち、AP-1 ファミリーである JUNB, FOSL1 が遠隔転移再発に密接に関連し、これらが抗 HER2 療法の治療抵抗性に関連する可能性が示唆された。今後は PI3K/AKT pathway と AP-1 ファミリーとの相互作用について詳細に解明するとともに、JUNB や FOSL1 を標的とした治療法開発を介し、抗 HER2 療法治療抵抗性を克服する新しい治療法開発につなげることで再発 SDC 患者の予後の改善に寄与すると期待される。また、乳癌に対する抗 HER2 療法の既知の耐性機序である PIK3CA (exon9, 30) および PTEN の変異の有無についても SDC の検体を用いて検討し、治療耐性機序の全容の解明につなげたい。

5. 論文及び学会発表（研究会を含む）

Takahashi H, et al: Trastuzumab and docetaxel for HER2-positive unresectable salivary gland carcinoma: Updated results of a phase II trial, 9th International Conference on Head and Neck Cancer, Seattle, July 18, 2016

Takahashi H, et al: Trastuzumab and docetaxel combined therapy for HER2-overexpressed unresectable or salivary gland carcinoma, The 12th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, July 17, 2014

高橋 秀聡: HER2 陽性切除不能唾液腺癌に対する trastuzumab および docetaxel の併用療法: 臨床第 II 相試験の経過報告. 第 59 回日本唾液腺学会学術集会, 2016,12

高橋 秀聡: アンドロゲン受容体陽性局所進行/再発転移唾液腺癌に対するアンドロゲン遮断療法. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会学術集会, 2014,5

高橋 秀聡: 進行頭頸部扁平上皮癌に対する DOC・CDDP・S-1 併用療法: 臨床第 II 相試験の経過報告. 第 52 回日本癌治療学会学術集会, 2014,8

<わかば研究助成>

大腸発癌モデルマウスを用いた腸内細菌による大腸発癌関与についての研究

内山 詩織、小宮 靖彦、梅沢 翔太郎、日暮琢磨、中島 淳

肝胆膵消化器病学

抄録：大腸癌は近年世界的に増加しており、原因やリスクについての研究が急務である。近年、FISH、定量的 PCR 法、16S rRNA などにより腸内細菌プロファイルが解明されるとともに様々な疾患との関連が明らかになり、大腸癌との関連性についても研究が進んできている。臨床の疫学研究から *Fusobacterium* 感染と大腸癌との関連性が報告されているが、大腸癌との因果関係は明らかにされていない。本研究は、*Fusobacterium* の感染経路を明らかにし、マウスに投与することにより大腸癌と *Fusobacterium* の因果関係を明らかにすることを目的とした。まず菌叢解析によりヒト大腸癌検体で *Fusobacterium* が多く存在することを確認した。また、口腔内と大腸癌検体の *Fusobacterium* 属細菌の検出率や AP-PCR 法にて相同性を検討し、口腔内からの感染が疑われた。現在マウスの大腸腫瘍モデルを作成し、分離・培養した *Fusobacterium* を経口、経静脈投与している。今後、腫瘍サイズの変化や BRAF 変異、MLH のメチル化、CIMP の高メチル化などの遺伝子変異を検討していく。

<わかば研究助成>

大腸発癌モデルマウスを用いた腸内細菌による大腸発癌関与についての研究

内山 詩織、小宮 靖彦、梅沢 翔太郎、日暮琢磨、中島 淳

肝胆膵消化器病学

1. 背景

大腸癌は近年世界的に増加しており、我が国では 2015 年のがん統計予測でついにがん罹患率第一位となった(国立がん研究センターがん対策情報センター2015)。内視鏡検査や健診などの普及により早期発見も増えているが、原因やリスクについての研究が急務である。

大腸癌と同様にわが国での罹患率の多い胃癌は *H.pylori* との関連が解明され、2014 年に WHO (世界保健機構) では除菌による胃癌予防対策を進めるよう報告を行っている。一方、大腸癌の発症には腸内細菌による代謝産物 (二次胆汁酸、コレステロール代謝産物など) の関与が示唆されているが明らかでない。

近年、FISH、定量的 PCR 法、16S rRNA 配列をターゲットにしたプローブやプライマーによって、多種に及ぶヒト腸内細菌が迅速かつ特異的に検出可能となり、腸内細菌プロファイルが解明されてきた。それに伴い肥満や認知症、アレルギーなどとの関連が明らかになりつつあり、大腸癌との関連性についても研究が進んできている。腸内細菌の中でも、臨床の疫学研究から *Fusobacterium nucleatum* (以下 Fn) 感染による大腸上皮の炎症と大腸癌との関連性が報告されている¹⁾²⁾。しかし、現時点では *Fusobacterium* の感染により大腸発癌が促進されるのか、また *Fusobacterium* 感染は原因であるのか結果であるのかということは明らかにされていない。

2. 目的

本研究は大腸発癌モデルマウスに *Fusobacterium* を感染させることによって、大腸癌と *Fusobacterium* の因果関係を明らかにすることを目的とする。

3. 方法

ヒト大腸癌検体と正常上皮検体の菌叢解析を行い、正常上皮と比較し大腸癌検体で *Fusobacterium* が多く存在し、既知の報告と同様であることを確認した。それらの大腸癌検体から *Fusobacterium* を分離・培養を行った。

また、感染経路についても明らかでないため、ヒトの口腔内と大腸癌検体の細菌を系統分類別に菌叢解析を行い、解析結果 (Fn の相対存在率、検出率) を比較した。そして大腸癌

に存在する Fn が口腔内の Fn と相関するかを検討した。

また、我々はこれまでマウスに化学発癌物質であるアゾキシメタン(AOM)を腹腔内投与し、大腸腫瘍を誘導するモデルを用いて大腸腫瘍のメカニズムについて報告してきた。それらのマウスの大腸腫瘍モデルにヒト大腸癌検体から分離・培養した *Fusobacterium* を投与し、コントロールと比較し腫瘍サイズの変化が認められるかどうかを検討する。

4 結果

【大腸癌における *Fusobacterium*】 ヒト大腸癌検体と正常上皮検体の菌叢解析を行い、正常上皮と比較し大腸癌検体で *Fusobacterium* が多く存在することを確認した (図 1)。

【感染経路についての検討】 口腔内と大腸癌検体の *Fusobacterium* 属細菌の検出率を検討したところ、Fn の検出率が高いことが分かった (図 2)。また、口腔内と大腸癌検体の Fn を培養し、AP-PCR 法にて相同性を検討したところ、5/10(50%)で相同性を認め、口腔内の Fn が関連している可能性が示唆された。

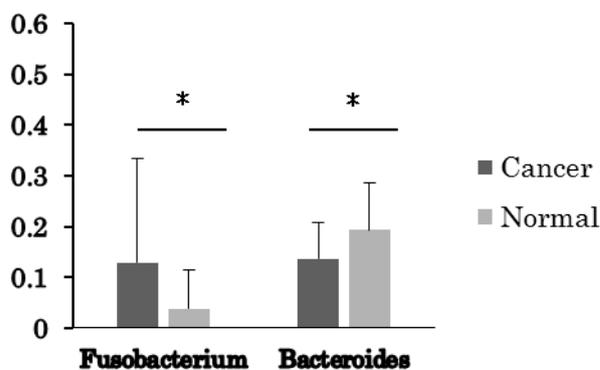


図 1

	Fusobacterium 属	Fusobacterium sp.	F.varium	F.periodonticum	F.nucleatum	F.necrophorum	F.hwasookii	F.gondaiiformans	F.canifelinum
唾液(25)	100%	100%	0%	100%	96%	0%	12%	0%	40%
健常部位 (26)	96%	69%	8%	81%	85%	4%	0%	4%	8%
病変部位 (27)	96%	74%	7%	70%	93%	4%	7%	4%	7%

図 2

4. 考察と今後の展望

現在マウスの大腸腫瘍モデルを作成し、分離した *Fusobacterium nucleatum* を経口、経静脈投与しコントロールと比較し腫瘍サイズの変化が認められるかどうかの実験を行っている。

また、ヒト検体において大腸癌検体は BRAF 変異、MLH のメチル化、CIMP の高メチル化などの遺伝子変異を認めており³⁾、*Fusobacterium* を感染させたマウスの腫瘍検体においても同様の遺伝子変異が確認できれば、*Fusobacterium* 感染は大腸発癌の原因であることが証明されると考えられる。因果関係が解明されることにより、*Fusobacterium* 感染が結果であれば大腸癌の早期発見への足がかりとなり、原因であれば胃癌における *H.pylori* 除菌のような予防治療などにつながると考えられ、大腸癌診療への新たな展開をもたらすと期待される。

5. 論文及び学会発表

学会発表

大腸癌患者における腸内細菌と口腔内細菌叢の検討 ワークショップ 7 第 12 回日本消化管学会総会学術集会 2016.2

6. 文献

- 1) Kostic et al, Genome Res. 2012 Feb;22(2):292-8
- 2) Castellarin et al, Genome Res. 2012 Feb;22(2):299-306
- 3) Ito et al, Int J of Cancer, 2015 Sep 15;137(6):1258-68

<わかば研究助成>

骨巨細胞性病変の解析による、骨代謝シグナルネットワークの解析

加藤生真¹

松尾光祐²、大橋健一³、山中正二³、青木一郎¹

横浜市立大学大学院医学研究科分子病理学¹、整形外科²、附属病院病理診断科³

抄録

【背景】骨巨細胞腫は破骨型巨細胞が多数出現することが特徴的な腫瘍性病変である。近年、抗 RANKL(receptor activator of NF- κ B ligand)阻害剤であるデノスマブにより病勢が沈静化することが判明しているが、治療後の病理組織像の報告はまだ少ない。我々はデノスマブ治療前後の骨巨細胞腫の組織像および骨代謝に関連する各種シグナル因子の比較をし、骨リモデリングにおけるシグナルネットワークの解析を試みた。

【方法】骨巨細胞腫と診断され、デノスマブによる治療が行われた後に病変の掻破をされた 7 例を用いて、組織像の再評価・免疫組織化学的検討（骨芽細胞マーカー Runx2、破骨細胞マーカー NFATc1）を行った。

【結果】治療後は、典型的な骨巨細胞腫の像は完全し、かわりに①紡錘形細胞が錯綜して増殖する像、②網目状の線維骨がひろがる像、が観察された。層板骨の形成はほとんど認められなかった。免疫組織化学的には、治療前後で Runx2 陽性細胞は同程度に認められたのに対し、NFATc1 は陽性から陰性へと変化した。

【考察】デノスマブにより、破骨細胞分化が著しく抑制されることが確認された。骨形成を認めるものの未熟な線維骨であり、リモデリングによる骨の成熟には破骨細胞が必要であることが示唆された。

<わかば研究助成>

骨巨細胞性病変の解析による、骨代謝シグナルネットワークの解析

加藤生真¹

松尾光祐²、大橋健一³、山中正二³、青木一郎¹

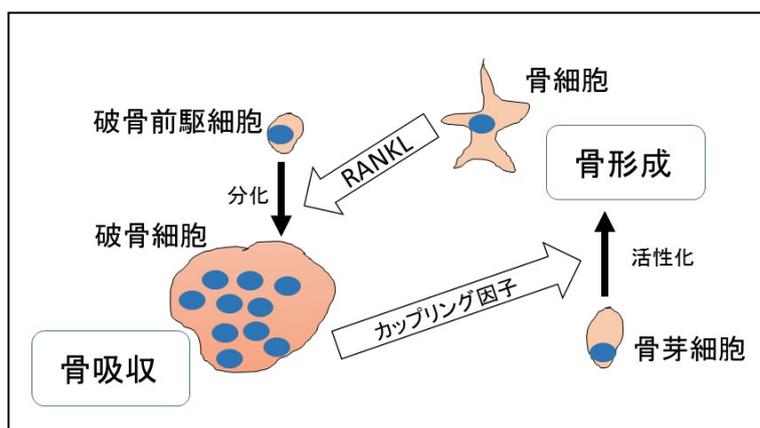
横浜市立大学大学院医学研究科分子病理学¹、整形外科²、附属病院病理診断科³

1. 目的

骨は骨芽細胞・破骨細胞・骨細胞の相互作用により絶えずリモデリング(骨吸収と骨新生)が繰り返され、生体内で一定の強度を維持している。リモデリングの変調は骨粗鬆症等の疾患を引き起こし、生体への影響は甚大である。高齢化社会において、その影響はより一層増しているが、骨代謝シグナルネットワークの解明は未だ十分ではない。

破骨細胞は、RANK(receptor activator of NF- κ B)を発現する単球系の前駆細胞がRANKL(RANK ligand)のシグナルを受け誘導される。破骨細胞の役割は骨吸収が主だが、骨芽細胞分化を促進し骨新生を誘導することで(カップリング現象)、骨リモデリングにおける起点としての役割も担っているとされる(図1)。

図1：骨リモデリングにおけるRANKLの作用機序



今回我々が着目した骨巨細胞腫は、破骨型巨細胞が多数出現することが特徴的な腫瘍性病変で、破骨細胞分化を抑制する抗RANKL(receptor activator of NF- κ B ligand)阻害剤により病勢が沈静化することが判明している。2014年には骨巨細胞腫に対する抗RANKL阻害剤デノスマブ投与が保険診療として承認されたが、治療後の病理組織像の報告はまだ少ない。自験例では破骨型巨細胞の消失と広範な線維骨形成がみられ、劇的な組織像の変化

と考えられたが、その機序は謎のままであった。我々はデノスマブ治療前後の骨巨細胞腫の組織像および骨代謝に関連する各種シグナル因子の比較によって、骨リモデリングにおけるシグナルネットワークの解明を試みた。

2. 方法

横浜市立大学附属病院で生検、掻破された検体のホルマリン固定パラフィン包埋材料を用いた。骨巨細胞腫の診断は生検材料でなされ、デノスマブによる治療が行われた後に病変の掻破がされた 7 例を用いた。まず、組織像の再評価を行った。次に、免疫組織化学的に骨芽細胞分化マーカー(**Runx2**)、破骨細胞分化マーカー(**NFATc1**)の治療前後での発現の変化を検討した。**RANK** の作用で活性化すると予想される **NFκB(p65)**の発現についても検討した。いずれの抗体も、核の陽性像を有意とした。

3. 結果

全例(7/7)とも、デノスマブ治療後の組織像は、骨巨細胞腫に特徴的な単核細胞および多核巨細胞が完全に消失していた。そのかわりに、①紡錘形細胞が錯綜するように増殖する線維組織球腫様の像、②網目状の線維骨がひろがる像、の 2 種類が主に観察され、両領域の移行像もみられた。層板骨の形成はほとんど認められなかった。免疫組織化学的には、治療前後ともに **Runx2** は半数程度の単核細胞に陽性を示した。**NFATc1** は治療前に単核細胞および多核細胞に陽性を示したものの、治療後は陰性であった。**NFκB(p65)**は治療後も陽性であった。

4. 考察

デノスマブにより、破骨型巨細胞の消失・破骨細胞分化マーカー**NFATc1** の陰性化がみられ、破骨細胞分化が著しく抑制されることが確認された。また、骨形成を認めるものの未熟な線維骨であり、成熟した層板骨がみられないことから、リモデリングによる骨の成熟には破骨細胞が必要であることが示唆された。**RANK** シグナルの下流で発現の影響を受けると予想された **NFκB(p65)**に関しては、予想に反して発現が保たれており、破骨細胞分化においては別の経路が存在する可能性が示唆された。

ごく近年、次世代シーケンサーによる骨巨細胞腫の解析により、感度・特異度ともきわめて高い特定の遺伝子変異(ヒストンタンパクをコードする **H3F3A** 遺伝子)が報告された。今後は治療前後での **H3F3A** 変異陽性細胞の有無を検討する予定である。デノスマブに殺腫瘍細胞効果があるのか、治療後の広範な線維骨形成は反応性変化か腫瘍細胞の形質変化か、に関して新たな知見が得られると予想される。

[目次に戻る](#)

また、シグナル発現に関しては、カップリング因子の発現解析も今後実施していく必要がある。

これら一連の研究により、腫瘍性疾患からみた骨代謝シグナルの一端が明らかになることが期待される。

5. 論文及び学会発表

加藤生真 シンポジウム 30 骨軟部 運動器領域で、今、話題の疾患 1)骨巨細胞腫の病理-最近の知見から 第35回日本画像医学会、東京、ステーションコンファレンス東京、2016年2月27日(26-27日)、シンポジウム **Jpn J Diagn Imaging 2016, 34(1), p75.**

[目次に戻る](#)

<わかば研究助成>

血圧概日リズム制御に関わる脂質代謝調節因子の病態解明と治療戦略の開発

藤田 恵美, 谷津 圭介, 奥山 由紀, 江原 洋介, 鍵本 美奈子, 涌井 広道

横浜市立大学 大学院 医学研究科 病態制御内科学

抄録

近年、時計遺伝子変異モデルにおいて高血圧を呈することが報告されており、血圧概日リズムの消失と高血圧発症との関連について注目されている。LPIN1 遺伝子は、糖代謝や脂肪細胞の分化に関与する遺伝子であり、その欠損モデルは脂肪萎縮、高トリグリセリド血症、耐糖能異常を呈することが報告されている。本研究では日内変動を有する脂質代謝関連遺伝子 LPIN1 に注目し、その破綻が血圧調節に及ぼす影響を LPIN1 遺伝子欠損モデルである FLD マウスを用いて解明することを目的とした。テレメリー法による血圧測定では、FLD マウスは日内変動の消失および血圧上昇を呈した。一方で、活動性の日内変動はコントロール群と比較して有意な差異を認めなかった。また、血圧上昇のメカニズムを明らかにするために尿中カテコラミンおよび肝臓でのアンギオテンシノーゲンの発現解析を行った。FLD マウスはコントロール群と比較して尿中カテコラミンの有意な上昇を認めたが、肝臓でのアンギオテンシノーゲンの発現量は両群に有意な差異は認めなかった。本研究では脂質代謝関連遺伝子 LPIN1 が血圧概日リズムに交感神経系の亢進を介して関与する可能性を示した。

<わかば研究助成>

血圧概日リズム制御に関わる脂質代謝調節因子の病態解明と治療戦略の開発

藤田 恵美, 谷津 圭介, 奥山 由紀, 江原 洋介, 鍵本 美奈子, 涌井 広道

横浜市立大学 大学院 医学研究科 病態制御内科学

1 目的

心血管機能を含む生体機能には概日リズムが存在することが知られており、その破綻は高血圧などの循環器疾患やメタボリックシンドロームの発症のリスクファクターとして注目されている。時計遺伝子を標的とした欠損モデルでは血圧の概日リズム異常と血圧上昇が報告されているが、概日リズムの破綻が血圧上昇を引き起こすメカニズムについては明らかになっていない。本研究では、発現量に概日リズムを有する脂質代謝関連遺伝子 **LPIN1** の欠損モデルを用い、**LPIN1** 遺伝子が血圧概日リズムへ果たす役割を解析した。

2 方法

実験はすべて同腹子、雄を使用した。**LPIN1** 遺伝子欠損マウス (**fld/fld** : **FLD** マウス)、コントロール群としてヘテロノックアウトマウス (**fld/+**) 及び **wild type(WT)**を用いた。

① telemetry 法による観血的血圧測定:

イソフルラン(1.5–3%)による麻酔下で、顕微鏡下で外科的に頸動脈へカテーテルを挿入、腹部へ送信器を植え込み閉創した。術後 7 日間の回復期間を置き、自由行動下での血圧および身体活動性 (**activity**) を測定した。

② 代謝ケージによる尿測定および尿中ホルモン測定

TECNIPLAST 社製の代謝ケージ内に 1 匹ずつ飼育し、24 時間畜尿による尿中カテコラミン量を測定した。

③ 発現解析

肝臓組織より **RNA** 抽出後に **RTPCR** を行い、アンジオテンシノーゲンおよび時計遺伝子 **BMAL1** の発現量を比較した。

3 結果

telemetry 法により測定した FLD マウスの血圧は、コントロール群と比較して有意な上昇を認めた。さらに FLD マウスには夜間血圧の低下がなく、血圧概日リズムの消失を認めた (図 1 n=5,6)。一方で身体活動性 (activity) には両群に有意差はなく、概日リズムの変化も認めなかった (図 2 n=5,6)。

通常食において,FLD マウスではコントロール群と比べ尿中アドレナリン・ノルアドレナリンの有意な上昇を認めた (図 3 n=7,9)。また、肝臓組織の RTPCR ではアンギオテンシンノーゲンおよび BMAL1 発現量に有意な差異は認めなかった (図 4 n=6)。

図 1

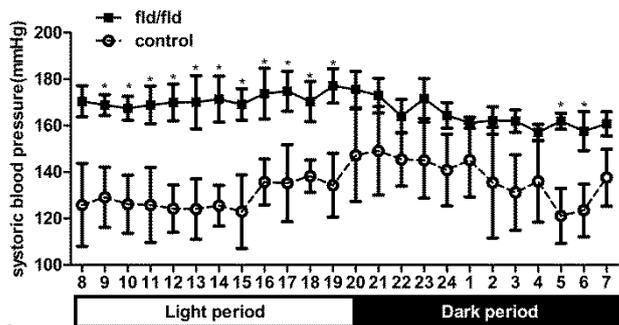


図 2

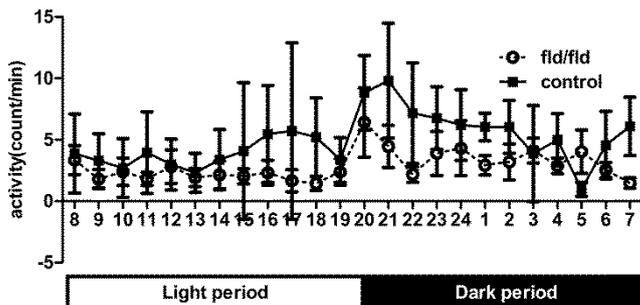


図 3

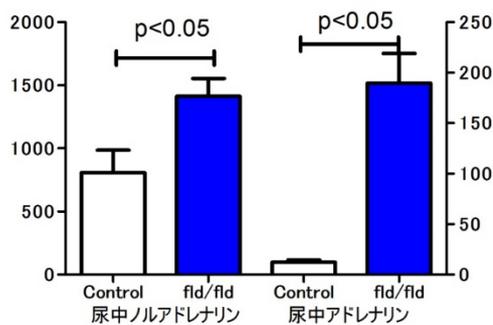
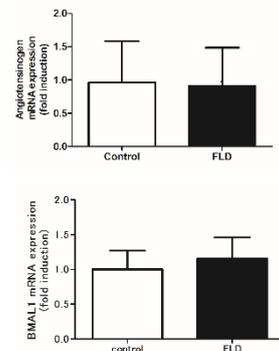


図 4



4 考察

トリグリセリドやリン脂質の生合成経路を促進するホスファチジン酸活性および核内共役因子としての2つの機能を有するLIPIN1蛋白質をコードするLPIN1遺伝子は、2001年にマウスにおける脂肪萎縮症の原因遺伝子として報告された。その発現は、肝臓や脂肪組織および骨格筋などの脂質代謝の盛んな臓器で確認され、発現量には概日リズムが存在することが報告されている(K. Oishi et al., DNA Research 2005)。本研究で用いたLPIN1欠損マウス(FLDマウス)は脂質代謝の分野で解析されており、低体重、短命、生殖能低下、脂肪萎縮、末梢神経障害、高トリグリセリド血症、インスリン抵抗性を呈することが知られている。本研究では、LPIN1の発現に概日リズムがあることからFLDマウスの血圧に着目し、LPIN1遺伝子欠損が血圧概日リズムの消失および血圧上昇を引き起こすことを明らかにした。さらに血圧上昇に交感神経系の亢進が関連する可能性を示した。一方でRAS系の亢進は認めなかった。

これまでに、時計遺伝子変異マウスとしてCRY1/CRY2ダブルノックアウトマウスを暗所飼育下で日内リズム変調をきたし、食塩感受性高血圧を呈することが報告された(Nat. Med.16:67-74, 2010)。さらに時計遺伝子BMAL1欠損マウスでは、FLDマウスと同様に脂肪萎縮、高トリグリセリド血症、血圧調整概日リズムの変調が報告されている。BMAL1遺伝子欠損によるLPIN1発現量の変調も報告されているが、本研究ではBMAL1発現量に有意な差異を認めず、BMAL1遺伝子の発現変動による表現型でないことを示した。LPIN1遺伝子の欠損によって時計遺伝子BMAL1遺伝子と同様な表現型を得たことは血圧概日リズム破綻が血圧上昇を起こすメカニズムを明らかにするために重要な結果であると考えられる。今後、すでに関連が報告されているPPARの発現やLPIN1遺伝子の機能回復による血圧の変化を解析することで、さらなる概日リズム破綻と高血圧発症のメカニズムの解明をめざすことができると考える。また、今回血圧以外の概日リズムについて解析を行っておらず今後脂質代謝においても概日リズムの変調の有無について解析することで概日リズムとメタボリックシンドロームの進展について明らかにすることが可能となる。

5 論文及び学会発表

奥山由紀;LPIN1欠損マウスを用いたLPIN1遺伝子の血圧の制御機能の解析. 日本高血圧学会総会, 2014.

藤田恵美;ゲノムワイド関連解析より同定された新規高血圧感受性遺伝子LPIN1のノックアウトマウスを用いた検討. 日本高血圧学会総会, 2011.

[目次に戻る](#)

<わかば研究助成>

軟骨再生医療：自家耳介由来軟骨前駆細胞を用いた臨床研究実施に向けた安全性評価

鍵本慎太郎

(共同研究者：三上 太郎，矢吹 雄一郎，武部 貴則)

横浜市立大学付属病院 形成外科

抄録

再生医療は新規治療法として世界的に注目を集め、日夜研究が進められている。その中で現状における重要な課題の一つが『安全性の確保』である。特に再生医療等製品**移植後の腫瘍形成の有無**は危惧すべき重要な問題であり、長期的な腫瘍形成の可能性について十分な評価が必須である。

われわれは自家耳介由来軟骨前駆細胞を用いた軟骨再生につき既に報告しており、(Kobayashi, Takebe, etc., **PLoS ONE**. 2011 / **PNAS**. 2011), ヒトへの臨床応用を目指している。今回、同細胞を免疫不全マウスに移植し、生体内で**再構築した軟骨組織の長期的な安全性評価を行った。**

本研究ではヒトへの臨床応用と同じプロトコールで移植し再構築した組織を、移植後 150 日以上経過後に回収した。計 20 個の再構築組織を回収し組織学的に評価したところ、目的とする弾性軟骨組織の再構築を認め、全割した**全ての切片において腫瘍形成などの明らかな有害事象を認めなかった。**以上により**移植後長期間における再構築軟骨組織の一定の安全性を確認しえた。**本研究成果は再生医療新法下での臨床研究実施に向けた申請項目の一つとして利用予定である。

<わかば研究助成>

軟骨再生医療：自家耳介由来軟骨前駆細胞を用いた臨床研究実施に向けた安全性評価

鍵本慎太郎

(共同研究者：三上 太郎, 矢吹 雄一郎, 武部 貴則)

横浜市立大学付属病院 形成外科

1. 目的

形成外科領域で軟骨移植は広く行われているが、組織採取に伴う侵襲や採取量の制限が問題となるため、再生医療による治療法が切望されている。われわれはヒト耳介軟骨膜から抽出された細胞に軟骨前駆細胞が含まれることを同定し、同細胞を増殖/分化誘導後、免疫不全マウスの皮下に移植することで軟骨再構築が得られることを既に報告しており (*PLoS ONE*. 2011 ;6(10): e26393 / *PNAS*. 2011 ; 108(35): 14479-84) 、そのヒトへの臨床応用を目指している。

一方で、国内の再生医療を取り巻く環境は現在急速に整備されてきており、特に平成26年11月の再生医療関連三法施行により、再生医療の臨床応用に向けた下地ができつつあるところである。われわれは本再生医療関連法案の下、特に安全性を充分担保した上での医師主導臨床研究の申請、そして実施にむけて準備している。

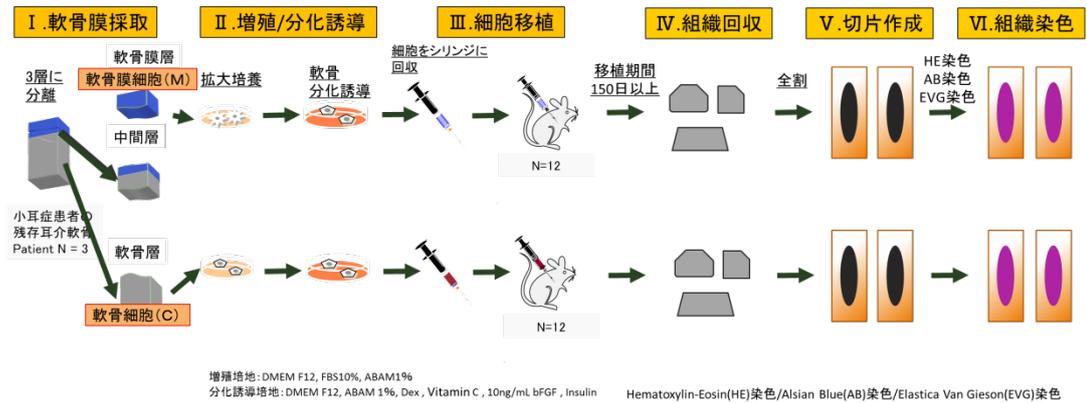
本研究は、免疫不全マウスに細胞移植後、再構築された軟骨組織の長期的な安全性評価を目的としており、医師主導臨床研究の申請準備の一つとして非常に重要な位置づけを占める。

2. 方法

横浜市立大学で初めて同定された軟骨前駆細胞を利用する研究である。小耳症患者の残存した変形耳介軟骨など、手術時摘出され破棄される予定の軟骨検体を研究に利用する。回収した軟骨組織から、軟骨膜細胞を分離し、臨床応用を予定しているプロトコールで増殖、分化積層化誘導させる。同細胞を、免疫不全マウスの皮下に移植する。移植後長期間を経過したところで(6ヶ月を目安)再構築軟骨を回収する。

回収後の軟骨は組織切片とし、組織学的解析を行い、顕微鏡的に腫瘍形成の有無を評価する。腫瘍形成を疑う場合は、免疫組織化学染色などを追加し、その原因を追究する。

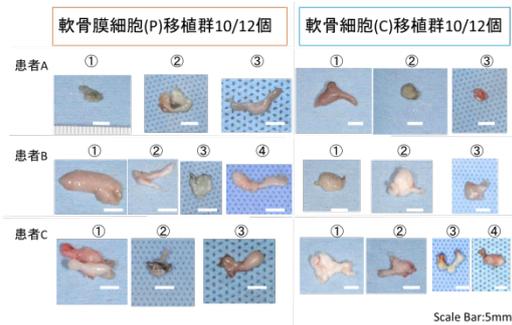
方法



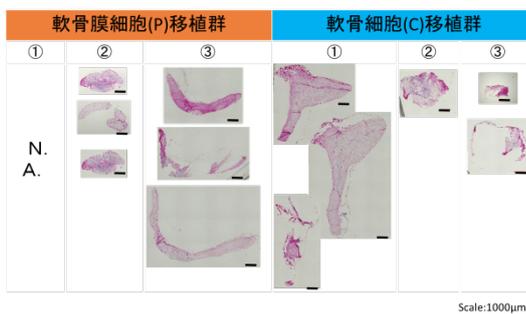
3. 結果

小耳症患者3名に残存した変形耳介軟骨を供与いただいた。軟骨膜細胞(以下P)、軟骨細胞(C)を分け、プロトコールどおりにそれぞれの細胞を培養/分化誘導後、免疫不全マウスへ各群12個ずつ計24個移植した。移植後、150日以上の観察を行い、移植組織を回収した。回収しえた組織はP移植群10/12個(83%)、C移植群10/12個(83%)と同様であった。回収組織は全割し組織切片としたところ、いずれの細胞移植群も弾性軟骨組織の再構築を認め、全ての切片において組織学的に腫瘍形成などの明らかな有害事象を認めなかった。以上により移植後長期間における再構築軟骨組織の安全性を確認しえた。

結果: 長期移植後回収組織の臨床所見

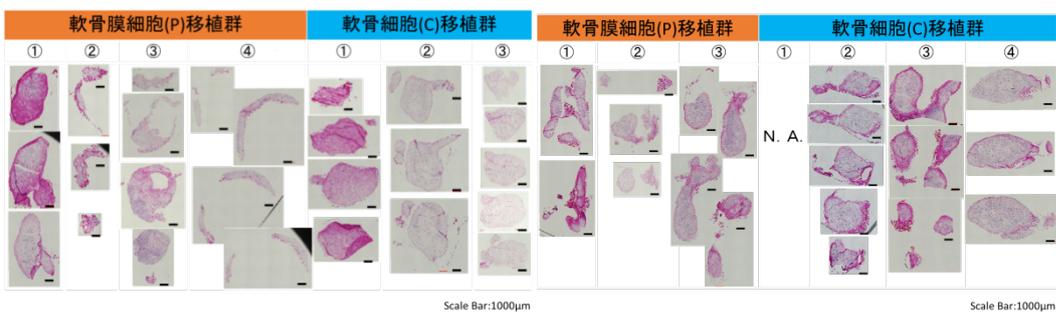


結果: 再構築組織の腫瘍形成評価(患者A)



結果: 再構築組織の腫瘍形成評価(患者B)

結果: 再構築組織の腫瘍形成評価(患者C)



4. 考察

細胞治療に使われる細胞の造腫瘍性試験のガイドラインは存在していない。Kawamata の報告 (S.Kawamata, J. Clin. Med. 2015, 4(1), 159-171) では、ヒトに外挿できる試験にするための試験デザインが重要であり、単純な免疫不全マウスへの細胞移植試験ではヒトへの投与結果を予想できないので造腫瘍性試験として不十分であると述べている。ヒトに外挿できる試験にするための試験デザインとは、①試験細胞の性状や遺伝子情報を評価しておくこと、②増腫瘍性の感度の良い動物種を選択すること、③臨床で用いる試験プロトコルを使用すること、などがある。当科の試験デザインもこれらに沿っており、ヒトに外挿する試験として適切と考える。

5. 論文及び学会発表 (研究機関中に発表した関連論文・発表)

論文

① Autotransplantation of monkey ear perichondrium-derived progenitor cells for cartilage reconstruction / Shintaro Kagimoto, Takanori Takebe, Shinji Kobayashi, Yuichiro Yabuki, Ayaka Hori, Koichi Hirotsu, Taro Mikami, Toshimasa Uemura, Jiro Maegawa, Hideki Taniguchi — Cell Transplantation (2016;25(5):951-62) IF 3.127

学会発表

- ① 荒井智弘, 鍵本慎太郎他, 軟骨再生医療の臨床研究に向けた取組み: ヒト耳介由来軟骨前駆細胞移植における長期移植組織の安全性評価, 第 24 回日本形成外科学会基礎学術集会, **特別企画**「学生・研修医によるスタートアップセッション」, 岩手, 2015, 10.
- ② 鍵本慎太郎他: 軟骨再生医療の臨床研究に向けた取組み: カニクイザル自家耳介由来軟骨前駆細胞における二期移植の検証, 第 24 回日本形成外科学会基礎学術集会, **一般口演**「再生 2」, 岩手, 2015, 10.
- ③ 鍵本慎太郎他: 軟骨再生医療臨床研究実施に向けた当施設での取組み, 第 24 回日本形成外科学会基礎学術集会, **主題演題**「再生医療」, 岩手, 2015, 10.
- ④ 鍵本慎太郎他: 形成外科分野への応用を目指した軟骨再生医療, 第 8 回日本創傷外科学会総会・学術集会, **パネルディスカッション**「再生医療の奥義を語る」, 東京, 2016. 7
- ⑤ 鍵本慎太郎他: 形成外科分野への応用を目指した軟骨再生医療研究, 第 25 回日本形成外科学会基礎学術集会, **パネルディスカッション**「骨・軟骨治療の基礎から臨床応用に向けて」, 大阪, 2016, 9.

[目次に戻る](#)

<わかば研究助成>

神経回路形成因子 LOTUS 投与による脊髄損傷治療法の開発

廣川智子

横浜市立大学大学院 生命医科学研究科 生体機能医科学研究室

抄録

脳や脊髄といった中枢神経系は、我々が生活する上で重要な役割を担っているが、一度損傷すると再生が非常に困難である。その主要因として神経再生阻害因子と、これら共通の受容体である Nogo 受容体 (NgR1) の相互作用が挙げられる。当研究室で発見した新規神経回路形成因子 Lateral Olfactory Tract Usher Substance (LOTUS) は NgR1 と結合し、神経再生阻害因子の内在性拮抗物質として機能することから、LOTUS によって神経再生を促進することができると考えられた。そこで本研究では、内在性 NgR1 拮抗物質である LOTUS の機能を利用した新しい神経再生治療法の創成を目的とし、脊髄損傷モデル動物を用いて LOTUS 投与による治療効果を検討した。脊髄損傷後急性期に LOTUS タンパク質を投与した群では、コントロール群に比べて運動機能の改善傾向が見られた。現在、詳細な解析を遂行中である。

<わかば研究助成>

神経回路形成因子 LOTUS 投与による脊髄損傷治療法の開発

廣川智子、竹居光太郎

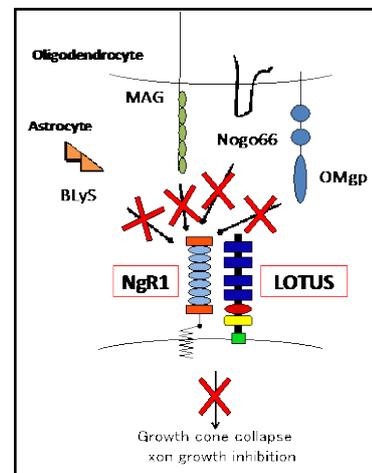
横浜市立大学大学院 生命医科学研究科 生体機能医科学研究室

1. 目的

脳や脊髄といった中枢神経系は、我々が生活する上で非常に重要な役割を担っているが、一度損傷すると再生が非常に困難であることが知られている。その主要因として神経再生阻害因子4種(Nogo protein; Nogo, myelin-associated glycoprotein; MAG, oligodendrocyte myelin glycoprotein; OMgp and B lymphocyte stimulator; BlyS)と、これら共通の受容体であるNogo受容体(NgR1)の相互作用が挙げられる。

当研究室で発見した新規神経回路形成因子 Lateral Olfactory Tract Usher Substance (LOTUS) は、NgR1 と結合することで、神経再生阻害因子の内 在性拮抗物質として機能する (Sato et al., 2011; Kurihara et al., 2012, 2014)。即ち、LOTUS によ って神経再生を促進することができると考えられ た。

そこで、本研究では、内在性 NgR1 拮抗物質である LOTUS の機能を利用した新しい神経再生治療法の創 成を目的とし、脊髄損傷モデル動物を用いて LOTUS 投与による治療効果を検討する。LOTUS は内在性物 質であることから、外来性に投与する場合、生体に 対する毒性や副作用の危惧は極めて少ないと期待さ れ、有用な治療戦略となる。



LOTUSはNgR1と結合することで、神経再生阻害因子4種とNgR1の結合を阻害する。

2. 方法

野生型マウスを用いて脊髄損傷モデル動物を作製し(下記)、精製 LOTUS タンパク質を患部に投与し、術後の処置効果を検討した。脊髄損傷モデルマウスは8週齢のメス成体マウスを使用し、麻酔下で胸椎レベル(Th7-8)の椎弓を切除し、脊髄背側を1mm半切断する方法で神経損傷を与えて作製した。脊髄損傷後は排尿障害をきたすため、術後より膀胱マッサージを行なった。

精製 LOTUS は Medgel に浸透させて、急性期にあたる損傷後 5 日目に患部に投与した。投与後の処置効果を検討するため、行動指標の一つである BMS スコア (Basso et al., 1995) を用いて 42 日間継時的にスコアリングを行い、さらに損傷後 42 日目に Foot print test, Grid walking test を行い、運動機能回復能の解析を行った。

3. 結果と考察

脊髄損傷後 LOTUS タンパク質を投与した群では、コントロール群に比べて運動機能の改善傾向が見られた。これまでの別の研究結果から、LOTUS は NgR1 と神経再生阻害因子に対する拮抗作用だけでなく、それとは独立に LOTUS 自身に突起伸長促進作用があることが判明し、これらの異なった 2 つの機序から神経再生を促進すると考えられた。現在詳細な実験を遂行中である。

4. 論文及び学会発表

- 廣川智子, 栗原裕司, 五嶋良郎, 竹居光太郎
内在性 Nogo 受容体アンタゴニスト LOTUS による脊髄損傷後の神経再生と機能回復
第 59 回日本神経化学会大会 (2016)
- 廣川智子, 栗原裕司, 五嶋良郎, 竹居光太郎
内在性 Nogo 受容体アンタゴニスト LOTUS は脊髄損傷後の機能回復能に寄与する
第 37 回日本神経科学会 (2016)
- 廣川智子, 榊原裕介, 栗原裕司, 五嶋良郎, 竹居光太郎
内在性 Nogo 受容体アンタゴニスト LOTUS による脊髄損傷後の神経再生
第 14 回日本再生医療学会 (2015)
- 廣川智子, 榊原裕介, 栗原裕司, 池谷真澄, 五嶋良郎, 竹居光太郎
脊髄損傷後の神経再生における内在性 Nogo 受容体アンタゴニスト LOTUS の役割
第 37 回日本神経科学会 (2014)

[目次に戻る](#)

<わかば研究助成>

膵癌診断における超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)検体中の Cancer-Associated Fibroblast 解析の有用性の検討

佐藤高光

肝胆膵消化器病学

抄録：膵癌は本邦における5年生存率が約7%と低く、2014年の癌死亡部位別集計で第4位に位置している。膵癌の早期発見・診断率の向上は予後改善のために急務である。しかし、膵癌は腫瘍内に占める癌細胞の割合が10%以下という特徴を持ち、このわずかな割合の癌細胞が病理診断可能な量得られなければ、癌の確定診断は得られない。そこで、本研究では、癌細胞ではなく、癌関連線維芽細胞(Cancer-Associated Fibroblast; CAF)に着目し、診断に寄与する膵癌特異的CAFを見出すことを目指した。ヒト手術検体を用いた解析を行う前に、ヒト膵癌組織像の豊富な間質を模倣したマウス膵癌オルガノイド同所移植モデルを確立し、このモデルでマーカーのスクリーニングを行うこととした。研究期間中に、モデルの確立と、複数の候補マーカーの免疫組織染色の染色条件決定まで到達した。引継ぎマウスの系で解析を行い、ヒト検体の解析に移行する予定である。

<わかば研究助成>

膵癌診断における超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)検体中の Cancer-Associated Fibroblast 解析の有用性の検討

佐藤高光

肝胆膵消化器病学

1. 背景

膵癌は本邦における5年生存率が約7%と低く、2014年の癌死亡部位別集計で第4位に位置している。膵癌の早期発見・診断率の向上は予後改善のために急務であり、そのための強力な診断法として超音波内視鏡下に腫瘍を穿刺し、組織を得る超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)が確立され、2010年に保険承認された。しかし、EUS-FNAによる膵癌の診断は、高い診断特異度(72-100%)に対し、感度は54-95%と施設によって差があるのが現状である。この要因の一つに、膵癌特有の腫瘍内の低い癌細胞含有率が挙げられる。膵癌は腫瘍内に占める癌細胞の割合が10%以下という特徴を持ち、このわずかな割合の癌細胞が病理診断可能な量得られなければ、癌の確定診断は得られない。本研究は、十分な量の癌細胞が得られなかった生検検体でも、間質の細胞は得られていることが多いことに着目し、解析を行う。一般に、癌間質には癌関連線維芽細胞(Cancer-Associated Fibroblast; CAF)と呼ばれる線維芽細胞のサブセットが存在することが知られており¹⁾、癌の確定診断が得られなかった検体でも、CAFを見出すことで癌の補助診断として用いることが出来る可能性がある。本研究は新たな視点からEUS-FNA検体を見直すことで、膵癌診断率の飛躍的な向上に寄与する可能性が期待できる。

2. 目的

膵癌診断を目的に採取した超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)検体において、癌細胞以外の部分である間質に着目して癌の診断が可能かを検討する。

3. 方法

当初は、膵癌切除検体癌部・非癌部、及び慢性膵炎切除検体を用いて、既知の線維芽細胞サブセットのマーカーの発現を免疫染色法により解析する方針であったが、研究期間開始直後に研究室内でマウス膵癌オルガノイドモデルが立ち上がったため、貴重なヒト検体を用いる前に、マウスモデルで解析を行う方針とした。

CAFの解析には、皮下移植モデルではヒトの像を反映していないと考えられるため、まずは膵臓に膵癌オルガノイド細胞株を移植する、同所移植モデルを確立することを目指した。

4.結果

Oncogenic Kras 導入+p16 ノックダウンにより作成したマウス膵癌オルガノイド細胞株 (図 1.) を野生型マウスの膵尾部に移植し、2週間後に解剖した。2週間で腫瘍を形成した (図 2.)。組織像では、ヒト膵癌を模倣して、豊富な線維芽細胞を認めた (図 3, 4)。



図 1. マウス膵癌オルガノイド

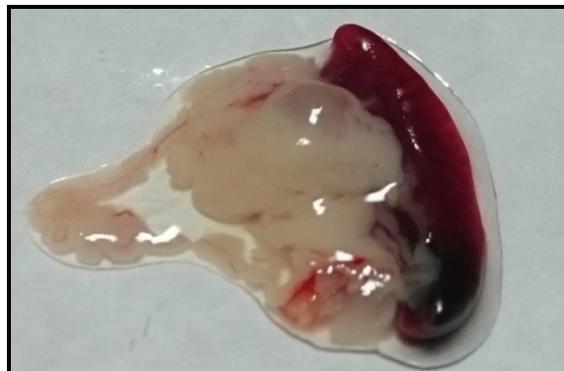


図 2. マウス膵癌オルガノイド同所移植モデル

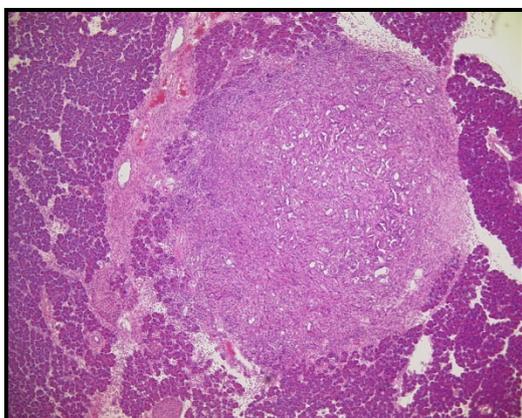


図 3 組織像 (弱拡大)

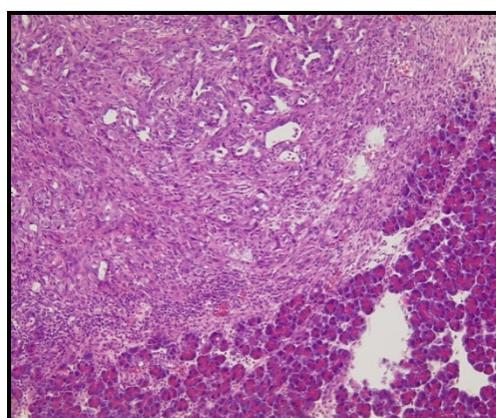


図 4 組織像 (強拡大)

5. 考察と今後の展望

今回の研究期間中に、CAFの解析が可能なマウス膵癌オルガノイドモデルを作成した。既報にあるマウス膵癌細胞株 (Panc02) 同所移植モデルでは今回のような豊富な線維芽細胞の集積は認められないことが知られている。さらに、LSL-Kras/Pdx1-cre などのマウス膵癌自然発症モデルでは、線維芽細胞の集積は認められるものの、解析に必要な n を得ることが難しい。我々が確立したマウス膵癌オルガノイド同所移植モデルは、2週間で容易に作成でき、解析に必要なサンプル数も容易に得られる点で有用性が高い。

現在、次の解析項目として、当初予定していた Vimentin、 α -Smooth-muscleactin、Desmin、fibroblast-specificprotein 1 (FSP1)、Discoidin-domainreceptor 2、Fibroblastactivation protein(FAP)、 $\alpha_1\beta_1$ integrin、Prolyl 4-hydroxylase、Pro-collagen I α_2 の免疫組織染色の条件出しを進めており、Vimentin、 α -Smooth-muscleactin、Desmin に関しては染色条件決定まで終了している。マウスの系でこれらのマーカーを解析後に、ヒト検体での解析を始める予定である。

6. 論文及び学会発表

なし。

7. 文献

- 1) Mueller, M. M. et al. Nature Rev. Cancer 2004, 4, 839–849.

[目次に戻る](#)

<わかば研究助成>

急性膵炎における炎症波及因子としての Granzyme の関与の検討

栗田裕介

肝胆膵消化器病学

抄録：セリンプロテアーゼの一種である Granzyme は、免疫細胞から放出され、標的細胞にアポトーシスを誘導する分子である。近年、Granzyme は細菌の細胞膜構成脂質である lipopolysaccharide (LPS) の感受性を増強させる機能を持つことが報告されている。本研究では、この Granzyme の新たな機能に着目し、急性膵炎重症化における機能を検討することを目的とした。本年度は、*in vivo* での解析の前に、*in vitro* の系を用いて、マウス腹腔内マクロファージの LPS に対する感受性を増強させる Granzyme の種類、量に関して解析を行った。結果として、Granzyme B では LPS 感受性増強効果が認められなかったが、Granzyme A では、LPS との同時投与で有意に $\text{TNF}\alpha$ の分泌刺激が増強された。今後は、まず Granzyme A に着目して *in vivo* の解析を進める方針とした。解析の前に、*in vivo* の系に用いる大量の Recombinant 蛋白質を用意できるように、自研究室で精製法を確立する方針とし、現在作業を進めている。

<わかば研究助成>

急性膵炎における炎症波及因子としての Granzyme の関与の検討

栗田裕介

肝胆膵消化器病学

1. 背景

急性膵炎は、様々な原因で活性化された膵酵素により膵臓に炎症が生じる疾患で、重症な症例は炎症が全身に波及し、多臓器不全に陥る。本邦における2003年の調査によると、重症例での死亡率は8.9%と、依然として高い死亡率である(急性膵炎診療ガイドライン 2010)。死亡に至る重症化の大きな要因の一つは種々の炎症波及因子により誘発される多臓器不全であり、急性膵炎における炎症の惹起、波及のメカニズムを詳細に解析することは、新たな治療法の開発に重要である。

Granzyme はセリンプロテアーゼの一種で、Natural Killer(NK)細胞や Natural Killer T (NKT)細胞、細胞障害性 T 細胞(CTL)などの細胞性免疫にかかわる免疫細胞から放出され、標的細胞にアポトーシスを誘導する分子である。Granzyme には様々な種類があるが、近年一部の Granzyme が古典的な標的細胞の細胞死を誘導する機能以外に、他の細胞、特に単球やマクロファージに働きかけて炎症性サイトカインの分泌を誘導することが報告された¹⁾。また、その機序の一つとして、Granzyme が、細菌の細胞膜構成脂質である lipopolysaccharide (LPS)の感受性を増強させることが報告されている²⁾。

セルレイン誘発急性膵炎ラットモデルでは、腹腔内マクロファージの LPS 感受性が増加し、LPS 投与により高サイトカイン血症を介して多臓器障害を呈することが報告されている。しかし、何故急性膵炎によってマクロファージの LPS 感受性が増加するのかという詳細な機序は明らかにされていない。本研究では、このマクロファージの LPS 感受性の増加が Granzyme を介するものであるという仮説を立て、検証する。

2. 目的

これまで、細胞性免疫における標的細胞にアポトーシスを誘導する分子であると考えられてきた Granzyme の新たな機能に着目し、急性膵炎重症化における機能を検討する。

3. 方法

Granzyme の LPS 感受性増加作用に関しては、文献 2)で報告されており、その機序としては、Granzyme が複数の LPS 分子と結合することで、力価を上げることにあるとされて

いる。そこで、まずは *in vitro* の系で、LPS の力価を最も上げる Granzyme とのモル比を求め、その値を用いて *in vivo* の解析に移る方針とした。

文献 2)では、感受性の反応を見る細胞としてヒトの単核球を用いていたため、まずマウスの細胞を用いてもこの現象が再現可能かを解析した。細胞は 8 週齢の B6/J 雄マウスの腹腔内マクロファージを調整し、使用した。LPS の濃度は、文献 2)で使用されている 5ng/ml に固定し、Granzyme の量を文献で示されている 500nM から titration した。96 well plate に腔内マクロファージを 1×10^5 /well で撒き (n=5)、LPS 及び Granzyme で刺激、48 時間後の上清を回収、上清中の TNF α 濃度を測定した。

4 結果

結果を図 1.に示す。LPS 単独刺激と比べて、Granzyme B の同時投与では TNF α の分泌刺激は増強されなかった。一方、Granzyme A では 500nM と 50nM で LPS との同時投与で有意に TNF α の分泌刺激が増強された。

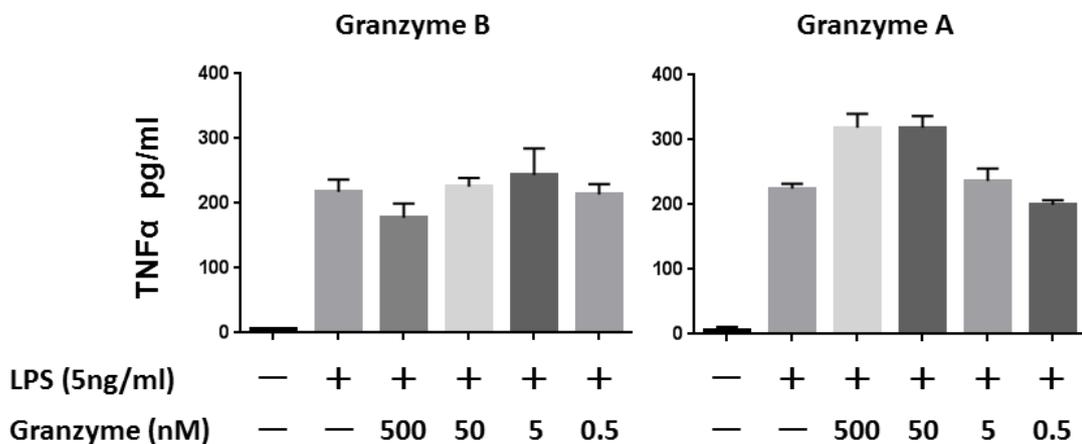


図 1. Granzyme 及び LPS のマウス腹腔内マクロファージに対する TNF α 誘導効果

4. 考察と今後の展望

今回の実験では、GranzymeB ではマウス腹腔内マクロファージの LPS 感受性増強効果が認められなかった。しかし、GranzymeA では、LPS と同時投与でマウス腹腔内マクロファージの TNF α 分泌が増加した。以上から、少なくとも Granzyme A はマウスの系でも LPS 感受性増強効果を有すると考えられ、以後の解析に用いることが可能であると考えられた。

今回の研究計画では、当初 *in vivo* の系を先行させる予定であったが、recombinant 蛋白質の値段が高く、事前の計画では膨大な研究費を必要とすることが発覚したため、まずは *in vitro* の系で、titration し、必要最小限の量を決定することとした。結果として、Granzyme A では、*in vivo* の系で解析可能であることが予想された。しかし、*in vivo* の系で必要な量を算出すると費用の面で現実的ではないことから、次の計画として、recombinant 蛋白質の

[目次に戻る](#)

調整を計画している。以降は、まず **positive** な結果が得られている **Granzyme A** に着目し、**in vivo** の解析を進める方針である。

5. 論文及び学会発表
なし。

6. 文献

- 2) Wensink AC et al. *Journal of Immunology*. 2015;194:491-7.
- 3) Wensink AC et al. *Proc Natl AcadSci U S A*. 2014;111:5974-9.
- 4) Sameshima H et al. *Int J Pancreatol*. 1993;14:107-15.

<わかば研究助成>

血漿アミノ酸が慢性腎臓病の病態形成へ与える影響についての検討

鈴木将太¹⁾、橋本達夫¹⁾、中森悠¹⁾、植田瑛子¹⁾、篠みどり¹⁾、伊藤陽子²⁾、藤川哲也¹⁾、
平和伸仁¹⁾、戸谷義幸¹⁾、梅村敏³⁾、田村功一¹⁾

1)横浜市立大学 医学研究科 病態制御内科学 2) 相武台ニーレンクリニック

3) 横浜労災病院

抄録

背景 トリプトファン(Trp)欠乏および低栄養状態では、ヘプシジン分泌増加による鉄利用障害が原因の貧血が引き起こされる。これは、炎症反応の亢進、ヘプシジン抑制因子であるヘモジュベリンの低下、エリスロポエチンの低下が主な原因と想定されている。しかし、これを *in vivo* で検討した報告はなく、詳細な機序は明らかになっていない。また貧血と低栄養はともに慢性腎臓病患者の主要な合併症であるが、その関連性は意外にも検討されておらず不明のままである。

本研究の目的は基礎検討によって Trp 欠乏性貧血の機序を明らかにし、また維持血液透析患者を対象とした後ろ向き観察研究によって腎性貧血と血漿 Trp との関連を解明することである。

Trp 無添加食を摂取した Trp 欠乏マウスは、ヘプシジン遺伝子発現が亢進し、鉄利用障害による小球性貧血を認めた。この Trp 欠乏マウスにおいては、炎症反応亢進およびヘモジュベリン低下、エリスロポエチンの低下は認めず、従来の仮説とは異なる結果であった。また、透析患者において血漿 Trp 濃度はヘモグロビン濃度と正の相関を、エリスロポエチン抵抗性とは有意な逆相関を有した。これは透析患者において、血漿 Trp 濃度が腎性貧血の病態形成へ関与することを示唆している。

<わかば研究助成>

血漿アミノ酸が慢性腎臓病の病態形成へ与える影響についての検討

鈴木将太¹⁾、橋本達夫¹⁾、中森悠¹⁾、植田瑛子¹⁾、篠みどり¹⁾、伊藤陽子²⁾、藤川哲也¹⁾、
平和伸仁¹⁾、戸谷義幸¹⁾、梅村敏³⁾、田村功一¹⁾

1)横浜市立大学 医学研究科 病態制御内科学 2) 相武台ニーレンクリニック
3) 横浜労災病院

1.目的

アミノ酸は生体内で一定量に保たれているが、ある種の疾患では特定のアミノ酸に異常が見られる。また、このアミノ酸プロファイルの異常自体が病態形成にも関与することが報告されている。その1つとしてトリプトファン(Trp)欠乏による貧血がある。Trp が欠乏するような低栄養状態が貧血を引き起こすことは古くから知られていた(Kornberg 1946)。この機序は長らく不明であったが、近年ではヘプシジンによる鉄利用障害が原因だと考えられている。

ヘプシジンは肝臓から分泌され、腸管での鉄吸収、マクロファージや肝細胞等からの鉄放出を抑制することで鉄代謝を制御する(Viarte and Vaulont 2009)。低栄養時のヘプシジン分泌増加のメカニズムは正確には明らかになっていない。ヘプシジンは主に賦活系である IL6/JAK/STAT 経路と抑制系である HJV/BMP/SMAD 経路によって制御され(Ganz 2011)、またエリスロポエチン(EPO)もヘプシジン発現を抑制することが知られる。低栄養時にはこれらを介してヘプシジン分泌が増加すると想定されている。しかし、これを *in vivo* 検討した報告はない。

一方、慢性腎臓病(CKD)患者および維持血液透析(HD)患者において腎性貧血は主要な合併症の1つである。加えてCKD患者は低栄養に陥りやすく、CKDおよびHD患者が血漿Trp欠乏を有することが近年報告された(Duranton, Lundin et al. 2014)。しかし腎性貧血と栄養との関連は意外にも報告がなく、血漿Trp濃度低下が腎性貧血に与える影響は不明である。

本研究の目的は、基礎検討によってTrp欠乏(低栄養)性貧血のメカニズムを明らかにし、また後ろ向き観察研究によってHD患者の血漿Trp濃度と腎性貧血との関連を解明することである。

2.方法

i 基礎検討

実験動物は 8 週齢 C57:BL 6J 系雄性マウス(日本クレア(株))、飼育環境は室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度約 50%、明暗サイクル 12 時間とした。7 日間の予備飼育の後、Trp 無添加食を 28 日間または 56 日間投与した。試験食摂取期間終了後にイソフルラン麻酔下で心臓より採血を行い、また臓器は凍結保存した。

臓器遺伝子発現はリアルタイム RT-PCR によって RNA 発現量を解析した。また、血清フェリチン濃度、EPO 濃度は ELISA kit で測定した。

ii 後ろ向き観察研究

過去に当院血液浄化センターで行われた臨床研究「維持透析患者における残腎機能に影響を与える因子についての検討」(2008 年 11 月 ~ 2012 年 10 月)に参加した患者 141 人を対象とし、先行研究で得た血漿 Trp 濃度(空腹時透析前)と貧血関連因子との関係を解析した。貧血関連因子は、血液ヘモグロビン濃度とエリスロポエチン抵抗性(ERI: 週当たり $\frac{\text{エポエチン投与量(U)}}{\{\text{透析後体重(kg)} \times \text{血液ヘモグロビン濃度(g/dl)}\}}$)とした。登録患者のうち、血漿 Trp 濃度測定時より過去 6 ヶ月以内に悪性腫瘍、血液疾患、出血、重篤な感染症の既往のあった患者、データの欠失した患者計 9 人を除外した。

本研究で解析に用いた患者背景、検査結果等はすべて連結不可能匿名化されたものである。

すべての結果は平均値±標準偏差で表し、統計学的有意差は $p < 0.05$ をもって有意とした。統計処理には SPSS24.0 (IBM)を用いた。

3.結果

まず、基礎検討の結果を示す。試験食摂取期間中、コントロール群と Trp 無添加食群(以下、Trp 0%群)の摂餌量は同等であった (2.5 ± 0.1 vs 2.4 ± 0.3 g/day, $p = 0.59$) が、Trp0%群は有意な体重減少を認めた (28.1 ± 1.9 vs 14.5 ± 0.5 g ; $p < 0.05$)。

Table 1 Anemia on TRP free diet

Variables	control	Trp 0%
Red blood cell ($10^4/\mu\text{l}$)	928 ± 39	$777 \pm 18^*$
Ht (%)	45.1 ± 4.5	$27.0 \pm 0.7^*$
MCV	48.6 ± 4.5	$34.6 \pm 0.57^*$
serum ferritin ($\mu\text{g/ml}$)	0.04 ± 0.01	$0.06 \pm 0.02^*$

control : n = 5 Trp0% : n

* p < 0.05

Figure 1 mRNA expression of *SAA* and *HJV* in liver

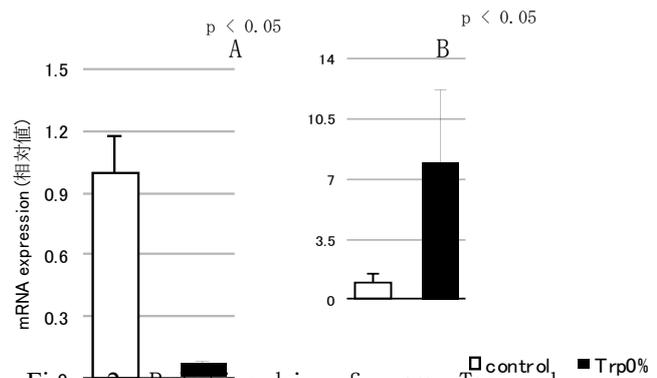
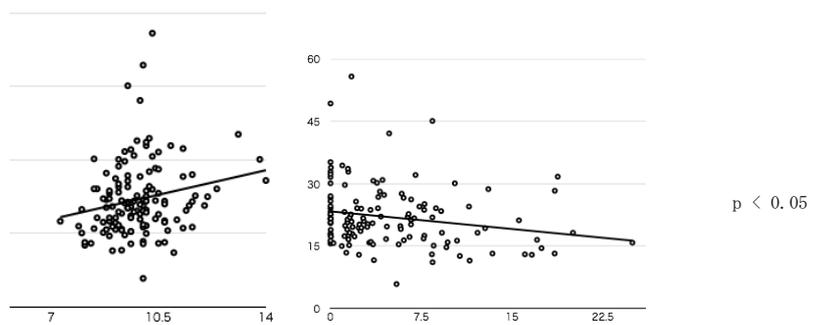


Figure 2 Relationship of serum Trp and anemia in HD patients



試験食摂取期間後に TRP0%群は肝臓でのヘプシジン mRNA 発現が有意に亢進し (1.0 ± 0.21 vs 6.0 ± 1.4 ; $p < 0.05$)、血清フェリチン濃度の上昇、脾臓での幼若赤血球の産生低下、小球性貧血を認めた (Table 1)。また、ヘプシジン制御機構に関して、Trp0%群では炎症マーカーである *SAAL2* の遺伝子発現の増加は見られず (Fig 1, A)、ヘプシジン制御の抑制系である *HJV* の遺伝子発現は有意に上昇していた (Fig 1, B)。また血清 EPO 濃度は Trp0%群で有意に高値であった (47.4 ± 14.8 vs 114.4 ± 78.9 $\mu\text{g/ml}$)。

次に後ろ向き観察研究の解析結果を示す。解析対象となった 132 人は平均年齢 65.1 ± 10.7 歳、男性 65%、透析歴 77 ± 77 ヶ月、ヘモグロビン濃度 9.7 ± 1.1 mg/dL、ERI 4.9 ± 5.2 であった。これらは本邦の透析患者平均と概ね同等である。また、空腹時透析前の血漿トリプトファンは 21.9 ± 7.5 $\mu\text{M/L}$ と、健常成人の基準値と比して低値であった。この患者群において、血漿トリプトファン濃度はヘモグロビン濃度と有意な正の相関を有し (Fig 2, A)、さらに ERI とは有意な負の相関を認めた (Fig 2, B)。

4. 考察

本研究では TRP 欠乏によって小球性貧血が引き起こされた。これは検査結果から、ヘプシジン発現亢進による鉄利用障害が原因と考えられ、既報と矛盾しない結果である (Sakata, Sasaki et al. 2014)。しかし、低栄養時のヘプシジン制御機構に関しては過去の報告とは異なる結果であった。これまで、低栄養状態では炎症性サイトカインの増加、抑制系 (*HJV*) の低下、血清 EPO 濃度の低下がヘプシジン分泌を促進すると考えられてきたが、本研究ではいずれも否定的であった (Fig 1)。

また、HD 患者においては、血清総蛋白、Alb といった一般的な栄養指標は貧血関連因子との関連をもたず (data not shown)、血漿 Trp 濃度はより正確に腎性貧血の病態を反映することが示唆された。

本研究の検討課題は、まず低栄養時のヘプシジン制御機構の解明である。近年、ヘプシジンの新たな制御機構が報告されるようになってきている (Mleczko-Sanecka, Roche et al. 2014)。それらの因子と栄養状態との関連は、今後解析を進める予定である。また *HJV* は肝臓の他、骨格筋でも多く発現しているが、本研究では骨格筋での遺伝子発現は未解析であり、今後の検討課題といえる。

次に腎機能障害とヘプシジン、低栄養の関連性の解明も課題として残る。本研究で、血漿 Trp 濃度と貧血との関連は明らかになったが、ヘプシジンとの関連を直接解明できたとは言いがたい。今後、腎機能障害モデル動物を用いた詳細な検討を進める予定である。

本研究は低栄養による貧血のメカニズムの一部を解明し、また HD 患者の栄養状態と腎性貧血との関連性を明らかにした。今後、さらに解析を進める。

5. 論文および学会発表

低栄養による貧血のメカニズム ; 第3回横浜CKD Symposium 2016.9.5

参考文献リスト

- Durantón, F., U. Lundin, N. Gayraud, H. Mischak, M. Aparicio, G. Mourad, J. P. Daures, K. M. Weinberger and A. Argiles (2014). "Plasma and urinary amino acid metabolomic profiling in patients with different levels of kidney function." Clin J Am Soc Nephrol **9**(1): 37-45.
- Ganz, T. (2011). "Hepcidin and iron regulation, 10 years later." Blood **117**(17): 4425-4433.
- Kornberg, A. (1946). "Amino acids in the production of granulocytes in rats." J. Biol. Chem **164**: 203-212.
- Mleczko-Sanecka, K., F. Roche, A. R. d. Silva, D. Call, F. D'Alessio, A. Ragab, P. E. Lapinski, R. Ummanni, U. Korf, C. Oakes, G. Damm, L. A. D'Alessandro, U. Klingmüller, P. D. King, M. Boutros, M. W. Hentze and M. U. Muckenthaler (2014). "Unbiased RNAi screen for hepcidin regulators links hepcidin suppression to proliferative Ras:RAF and nutrient-dependent mTOR signaling." Blood **123**(10): 1574-1585.
- Sakata, F., K. Sasaki, T. Uchida, K. Chiku and Y. Kohgo (2014). "Study of Iron Metabolism and Hepcidin Induction in Rats with protein-energy Malnutrition." J Jpn Soc Nutr Food Sci **67**(5): 245-253.
- Viatte, L. and S. Vaulont (2009). "Hepcidin, the iron watcher." Biochimie **91**(10): 1223-1228.

<医療技術研究助成>

分子生物学的手法を用いた感染菌同定の検討

友山瑛人¹

佐藤泰之¹、荏原茂¹、住友みどり¹、寒川整²、山崎悦子¹

横浜市立大学附属病院 1)臨床検査部、2)リウマチ・血液・感染症内科

抄録

抗菌薬選択には菌種の同定、薬剤感受性検査が必須である。しかし、従来法では3～4日要してしまう。今回、臨床検査部では短時間でDNAの増幅、検出が可能であるReal-time PCRなどの分子生物学的手法を用いることで細菌の有無や菌種の推定が培養と比べ、短時間行えるか、早期治療に貢献できるか検討する。

方法

当臨床検査部に提出された検体を用いてDNA抽出キットで細菌由来のDNAを抽出する。抽出した細菌由来DNAをテンプレートとしてReal-time PCRを実施する。

結果

臨床分離株を用いての検討では感度、特異度ともに100%であった。臨床検体からの検討では培養検査で陽性となった検体ではすべてでPCR法陽性となり、グラム陽性菌、陰性菌の判別も高精度な結果となった。また、細菌検査で培養陰性となった無菌材料の臨床検体の約9%でPCR法が陽性となった。

考察

2種類のプライマー、プローブを用い、細菌の検出が高感度かつ迅速に行えた。今回Real-time PCRは細菌の検出が培養と比べ同感度以上の性能があることが示唆された。Real-time PCRは細菌感染に対する診断ツールとしても有用であると考えられる。

<医療技術研究助成>

分子生物学的手法を用いた感染菌同定の検討

友山瑛人¹

佐藤泰之¹、荏原茂¹、住友みどり¹、寒川整²、山崎悦子¹

横浜市立大学附属病院 1)臨床検査部、2)リウマチ・血液・感染症内科

目的

細菌感染症では予後の悪化を防ぐ為に早期の適切な抗菌薬選択と投与が重要であり、それは血流感染症であればなお迅速性を要する。抗菌薬選択には菌種の同定、薬剤感受性検査が必須である。しかし、従来の検査方法としての培養検査では、血液培養が陽転するまでに約15時間を要し、さらに同定検査、薬剤感受性検査におよそ3～4日とかかるため、結果が判明するまでに時間を要してしまう場合がある。このため、より迅速な検査方法の開発が望まれている。さらに、抗菌薬の先行投与がある場合では、各種検体から菌が存在していても培養されない場合がある。また、血流感染症を疑っていても血液培養が陽転しない場合がある。ここで今回、臨床検査部では短時間でDNAの増幅、検出が可能であるReal-time PCRなどの分子生物学的手法を用いることで感染が疑われる無菌材料の検体、血液培養の偽陰性を避けられ、培養困難な菌種、培養に時間を要する菌種を短時間で検出することが期待できる。また、細菌の有無や菌種の推定が通常の培養と比べ、どの程度短時間行えるか、早期治療に貢献できるか検討する。また臨床分離株を用いての検出の検討を行い、菌種における検出範囲および検出限界を明らかにする。さらに、無菌材料における検討も同時に行い、Real-time PCRの有用性を検討する。

方法

当臨床検査部に提出された検体から培養された臨床分離株を用いてReal-time PCRを実施し、培養同定検査に対して感度および特異度を算出しReal-time PCRの実験系における有用性を検討する。また、検出限界の検討ではATCC株を用いてMcF0.5の菌液を調整しこの菌液を段階希釈しReal-time PCRを施行することで検出限界の検討をした。感染菌の同定の検討では当臨床検査部に提出された無菌材料の臨床検体を用いてDNA抽出キット(DNA Mini Kit (QIAGEN))で細菌由来のDNAを抽出する。抽出した細菌由来DNAをテンプレートとしてReal-time PCRを実施する。Real-time PCRの条件はLightCycler 2.0 (Roche Diagnostics)を使用し、最初95℃で600秒DNAの熱変性を行ったのち、55℃で10秒アニーリング、72℃で12秒伸長反応、95℃で10秒DNAの熱変性を合計45サイクル行った。プライマーとプローブは2種類を用いた。一つ目はMRS-PCR

で *mecA* 遺伝子を検出するもので、メチシリン耐性を規定する遺伝子であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) をはじめとするメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRS) を特異的に検出するものである。二つ目は Universal-PCR で *16SrRNA* 遺伝子を検出する。*16SrRNA* はすべての細菌が共通に保有している遺伝子であり、この遺伝子を検出することで検体中の細菌の存在の有無を調べることができる。また細菌を検出だけでなくグラム陽性、陰性を判別するために増幅させた DNA を、温度を徐々に上昇させることにより結合していたプローブが解離する温度を見極める融解曲線解析を行った。Universal-PCR の検査判定はネガティブコントロールとの差 (Δ CT) を定量評価し、receiver operating characteristic (ROC) 解析を用いカットオフ値を決定した。

この2種類のプライマー、プローブで用いて得られた Real-time PCR の結果と細菌培養の結果を比較し、検討する。

結果

臨床分離株を用いての検討では34菌種69菌株に対して Real-time PCR を実施した結果は感度、特異度ともに100%であった。また、Universal-PCR における融解曲線解析においても融解温度にばらつきはなく近似した結果となった。検出限界の検討では2種類のプライマー、プローブともに 1.5×10^3 CFU/ml の感度で検出することができた。

臨床検体の無菌材料からの検討では培養検査で陽性となった検体ではすべてで PCR 法陽性となり、融解曲線もばらつきなく近似し、グラム陽性菌、陰性菌の判別も高精度な結果となった。また、細菌検査で培養陰性となった無菌材料の臨床検体の約9%で PCR 法が陽性となった。

考察

mecA 遺伝子に特異的なプライマー、プローブを用い、臨床的に重要な MRS の検出が高感度かつ迅速に行えた。*16SrRNA* 遺伝子に対するプライマー、プローブを用いた Universal-PCR では以下の菌種 (表1) で検出することができた。また、融解曲線の解析でも融解温度のばらつきなく近似しており、高感度に行えた。

全ての細菌をターゲットとする Universal-PCR は一般に特異度が低く、コンタミネーションの問題を有する。われわれが用いている *16SrRNA* をターゲットとした Universal-PCR は、大腸菌の遺伝子を組み替えた構造物から精製した Taq polymerase を用いるため、大腸菌由来の DNA によるコンタミネーションが生じ得る。そのような“PCR 陽性、培養陰性”である例でも、PCR の定量評価の有用性が発揮される。すなわち、 Δ CT 値が高値であれば、培養陰性であっても細菌感染の可能性がより高いと考えられ、反対に Δ CT 値が低ければコンタミネーションによる偽陽性の可能性が考えられる。

今回の研究から Real-time PCR は細菌の検出が培養検査とほぼ同感度もしくは同感度以上の性能があることが示唆された。今後 Real-time PCR はこのような細菌感染に対する診

[目次に戻る](#)

断ツールとしても有用であると考え。さらに材料種別にもよるが DNA の抽出から結果の判定まで約 2～3 時間で行うことができた。

今後の課題は Real-time PCR の迅速検査としての導入、死菌の影響の軽減、臨床材料別の効率的な DNA 抽出の方法であると考え。

学会発表

2016年1月29日～31日 第27回日本臨床微生物学会総会・学術集会
仙台国際センター・新展示施設

2016年3月12日 第79回神奈川県感染症医学会
ソリッドスクエア川崎

表1. 検出範囲の検討に用いた菌種

MRS	グラム陽性菌		グラム陰性菌	
MRSA	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
MRSE	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. hominis-hominis</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>E. cloacae</i>
<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. captis-ureo</i>	<i>S. constellatus</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>C. freundii</i>
	<i>E. gallinarum</i>	<i>Micrococcus sp</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>M. morgani</i>
	<i>Leuconostoc sp</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>C. koseri</i>
	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. dysagalactiae</i>	<i>A. hydrophila</i>	
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecium</i>	<i>A. baumannii</i>	
	<i>E. faecalis</i>	<i>E. avium</i>	<i>S. liquefaciens</i>	
	<i>E. casseliflvus</i>	α -streptococcus	<i>P. fluorescens/putida</i>	
	<i>L. monocytogenes</i>		<i>H. parainfluenzae</i>	

<医療技術研究助成>

更年期女性のホットフラッシュに対するクラリセージ精油の経皮吸収効果の検討

伊吹愛、藤本千尋、松本裕、堀川和政、赤瀬智子

横浜市立大学医学研究科看護生命科学分野

抄録

【背景】閉経によるエストロゲンの分泌低下は種々の更年期症状を引き起こし、女性の QOL を損う原因の一つである。なかでも最も頻度の高い症状はホットフラッシュである。

西欧の民間療法であるアロマセラピーでは、更年期症状に対してクラリセージ精油が用いられる。クラリセージ精油はエストロゲンと分子構造が類似するスクラレオールを含有することで、経皮吸収によって効果を発揮するとされるが明確な科学的検証はなされていない。

【目的】本研究では、ホットフラッシュを訴える更年期女性に対して、クラリセージ精油の経皮吸収による症状緩和の有無を明らかにする。また、香りによる自律神経調整作用の影響を考慮し、芳香のみ行う場合との効果の差異について比較検討する。

【方法】試験は 2%濃度のクラリセージ精油を用いて 21 日間の経皮吸収または芳香を行った。

【結果と考察】経皮吸収群はホットフラッシュの回数・重症度ともに有意に減少し、芳香のみ群は回数のみ有意に減少した。ホットフラッシュに対するクラリセージ精油の有効性が明らかとなった。エビデンスに基づいた使用のため、今後経皮吸収後の体内動態について基礎研究を行う予定である。

<医療技術研究助成>

更年期女性のホットフラッシュに対するクラリセージ精油の経皮吸収効果の検討

伊吹愛、藤本千尋、松本裕、堀川和政、赤瀬智子

横浜市立大学医学研究科看護生命科学分野

1. 目的

更年期はすべての女性に訪れる生殖期から非生殖期への移行期であり、閉経前後 5 年間で指す(日本産婦人科学会、2008)。閉経に伴うエストロゲンの急激な分泌低下が引き起こす更年期症状のなかで、最も頻度の高い症状はホットフラッシュであり、治療の第一選択としてホルモン補充療法(HRT)が行われる(日本産婦人科学会診療ガイドライン、2014)。しかし、HRTの長期間投与は冠動脈疾患や乳がんのリスクが増加する副作用が報告されており、近年はこれらの副作用が起きにくい代替療法の有効性が検討されている。

クラリセージ精油は、西欧の伝統的な民間療法であるアロマセラピーに更年期症状の緩和目的で用いられる。クラリセージ精油はエストロゲンと分子構造が類似するスクラレオールを微量に含有しており、経皮吸収を介してエストロゲン様作用を発揮するとされているが、科学的検証はなされていない(Christine.F, 2014)。

そこで、本研究では、ホットフラッシュを訴える更年期女性を対象に、クラリセージ精油の経皮吸収による効果を検証することを目的とする。また、精油の香りによる自律神経調整作用の影響(近藤ら、2004)を考慮して、芳香のみ行う場合との効果の差異を比較検討する。

2. 方法

2-1. 研究デザイン

本研究では、ホットフラッシュを訴える受診者のほか、一般公募による受診歴のない更年期女性も対象とすることから、試験前のホットフラッシュ回数の差を考慮し、介入群と対照群の条件と揃えるため非ランダム化一重盲検試験とした。

2-2. 研究対象者

表 1 を参照。

2-3. 評価項目

- ① ホットフラッシュの回数変化:週ごとの合計数(試験前/試験 1 週後/2 週後/3 週後)
- ② ホットフラッシュの重症度変化:週ごとの合計点数(試験前/試験 1 週後/2 週後/3 週後)
重症度は 1<2<3 の 3 段階で評価し、算出方法は $1 \times (\text{週間回数}) + 2 \times (\text{週間回数}) + 3 \times (\text{週間回数})$ とした。
- ③ 尿 E2 の変化(試験前・試験後 24 時間以内)

2-4. 試験手順

- ① 神奈川県内のクリニック2施設の通院患者、同県内の病院・公共機関にて一般公募で参加者を募った。全試験期間は28日間で、最初の1週間はホットフラッシュの回数と重症度の記録のみ行い、記録を90%以上達成できた場合、本試験に参加した。
- ② 本試験は21日間とした。クラリセージ精油(健草医学舎(株)日本:Lot-No.BSSH105)をホホバ油(健草医学舎(株)日本:Lot-No.FD25)で2%濃度に希釈したものを使用して、次の2群のうち、割付けられた方法を毎日同じ時間帯に継続して行った。経皮吸収群は、上記クラリセージ精油1mlを下腹部に塗布し10分間経皮吸収させた。芳香のみ群は、経皮吸収できない素材のスチロール製フォームシートを用い、同濃度のクラリセージ精油1mlを滴下した後、下腹部にのせ10分間芳香を行った。記録は本試験期間中も継続して行った。
- ③ 試験前と試験後24時間以内に採尿を行い、RIA法で尿E2値を測定した。

2-5. 分析方法

基本属性の群間差をt検定で解析後、効果量を評価し、有意差がないことを確認した。2群間の尿E2値の平均値の差についてはt検定を用いた。ホットフラッシュの回数および重症度の平均値の差については、其々の群において、反復測定ANOVAを用いて分析後、多重比較検定によって各週の差を評価した。2群の各週の平均値の差の比較はMann-Whitney検定で分析した。

2-6. 倫理的配慮

個人が特定されないこと、研究への協力は自由意志であり協力の諾否によって不利益が生じないことを口頭ならびに文書にて説明し、書面による同意を得た。なお、横浜市立大学倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号:A150528005)。

3. 結果

3-1. 基本属性

全54名の適格性を確認後、34名の更年期女性が試験に参加した。経皮吸収群19名、芳香のみ群15名で割付けを行った(図1)。試験開始後に芳香のみ群4名が中断し、経皮吸収群に中断者はいなかった。試験完了者は、経皮吸収群19名(100%)、芳香のみ群11名(73.3%)だった。

2群を比較して、試験前の年齢・BMI・尿E2値に有意差はなかった。試験前に測定したホットフラッシュの週間平均回数は経皮吸収群 29.6 ± 24.9 、芳香のみ群 34.2 ± 32.3 だった。重症度の平均値は経皮吸収群 50.8 ± 53.9 、芳香のみ群 61.7 ± 60.5 だった。(表2)。

3-2. 試験結果

3-2-1. ホットフラッシュ回数

各群のホットフラッシュ回数について、試験前と比較した平均値の差を試験開始1週目から3週目まで経時的に示した(表3)。経皮吸収群では試験前と比較し、試験2週目 -7.13 ± 2.26 、3週目 -9.88 ± 2.26 と有意に減少した。芳香のみ群では、試験前と比較して、2週目 -7.82 ± 2.66 、3週目 -8.64 ± 2.66 と有意に減少した。なお、2群間では有意差はみられなかった。

3-2-2. ホットフラッシュ重症度

ホットフラッシュ重症度について、経皮吸収群では試験前と比較し週を追うごとに減少し、3週目に -18.21 ± 5.18 と有意な減少がみられた(表4)。芳香のみ群では有意な減少はみられなかった。また、2群間での有意な差はみられなかった。

3-2-3. 尿E2値

尿E2について各群の試験前と後の比較を行った。両群ともに有意差はなかった(表5)。

4. 考察

ホットフラッシュ回数については、経皮吸収群と芳香のみ群ともに有意に減少し、2群間に有意差はなかった。ホットフラッシュ重症度については、経皮吸収群では3週目に有意な減少がみられ、芳香のみ群ではいずれの週にも有意差はみられなかった。すなわち、クラリセージ精油の経皮吸収はホットフラッシュに対して回数・重症度ともに効果を示すことが明らかとなり、芳香のみ群と比較して重症度に対する効果が顕著であった。

クラリセージ精油を経皮吸収させた場合芳香も同時に行われている。今回の結果より、芳香による自律神経調整作用に加えて、経皮吸収の体内経路との相乗作用を発揮している可能性が考えられる。しかし、体内動態の詳細は解明されておらず、今後さらに基礎研究を行う必要があると考える。

5. 論文および学会発表

論文

1. 松本裕、日下真咲代、大久保みづき、藤本千尋、堀川和政、伊吹愛、赤瀬智子: クラリセージオイルの経皮吸収に対する検討—更年期症状に対する看護ケアの確立に向けて—, 日本未病システム学会雑誌 22(2): 72-76, 2016.

学会発表

1. 松本裕、堀川和政、藤本千尋、大久保みづき、日下真咲代、伊吹愛、赤瀬智子: 第22回日本未病システム学会学術総会(札幌)、2015
なお、今後、補完代替医療に関する雑誌への投稿および女性のヘルスケアに関する学会への発表1演題を検討している。

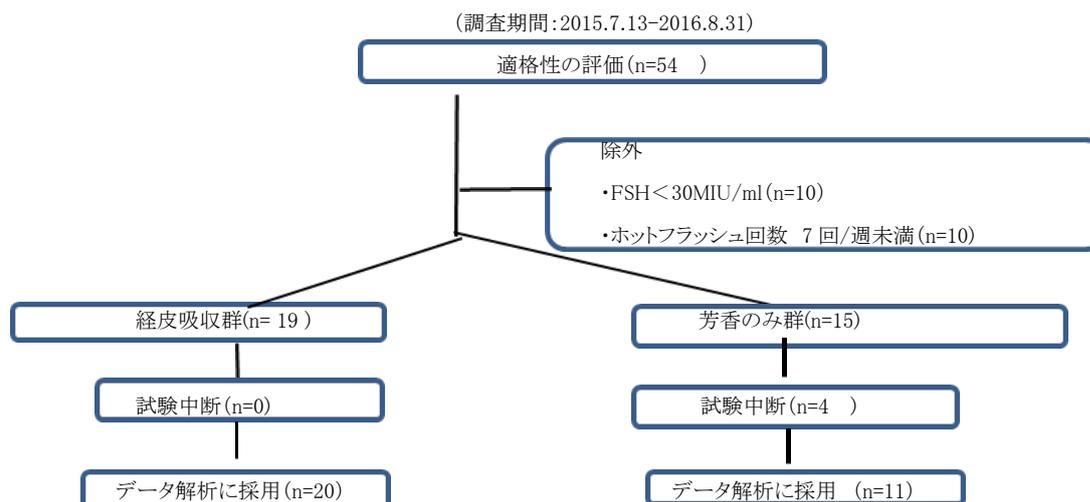


図1. フローチャート

表1. 対象者基準

選択基準	除外基準
1. 45歳以上60歳未満の女性	1. 試験開始前30日以内にHRTを施行
2. ホットフラッシュ回数7回/週以上	2. 使用する精油のアレルギー
3. 医師による更年期の診断ありもしくはFSH \geq 30MIU/ml	3. 全身性の皮膚疾患がある
4. クラリセージ精油に生理的嫌悪感を示さない	4. 外科的更年期治療を施行
	5. 重篤な他疾患がある(治療の有無に限らず)
	6. 試験開始前30日以内に他試験に参加

表2. 基本属性

		経皮吸収群 (n=19)	芳香のみ群 (n=11)	P	d
年齢	Mean(SE)	52.4(3.1)	52.3(2.8)	0.92	0.13
BMI (kg/m ²)	Mean(SE)	21.1(2.7)	22.2(2.8)	0.32	1.17
尿 E2 (ng/ml)	Mean(SE)	2.3(3.2)	1.5(1.2)	0.48	0.3
ホットフラッシュ平均回数(回/週)					
	Mean(SE)	29.6(24.9)	34.2(32.3)	0.69	0.17
	(range)	(8-101)	(7-100)		
ホットフラッシュ平均重症度(回/週)					
	Mean(SE)	50.8(53.9)	61.7(60.5)	0.61	0.19
	(range)	(12-201)	(13-222)		

[目次に戻る](#)

表 3. ホットフラッシュ回数

	経皮吸収群 (n=19) mean(SD)	芳香のみ群 (n=11) (meanSD)	P
1 週目	-3.08(2.26)	-5(2.66)	0.82
2 週目	-7.13*(2.26)	-7.82*(2.66)	0.63
3 週目	-9.88*(2.26)	-8.64*(2.66)	0.57

mean(SD): 各群の試験前との差 ANOVA *P<0.05
P:2 群間 Mann-Whitney 検定

表 4. ホットフラッシュ重症度

	経皮吸収群 (n=19) mean(SD)	芳香のみ群 (n=11) mean(SD)	P
1 週目	-6.18(5.18)	-9.22(6.80)	0.89
2 週目	-8.97(5.18)	-11.18(6.80)	0.43
3 週目	-18.22*(5.18)	-10.18(6.80)	0.57

mean(SD): 各群の試験前との差 ANOVA *P<0.05
P:2 群間 Mann-Whitney 検定

表 5. 尿E2

	経皮吸収群 (n=19) mean(SD)	芳香のみ群 (n=11) (meanSD)	P
試験前 (ng/ml)	2.30(3.20)	1.58(1.27)	0.4
試験後 (ng/ml)	2.65(2.79)	1.94(2.23)	0.4

t 検定

<医療技術研究助成>

入院がん患者の苦痛のスクリーニング有効性の評価
～全がん患者スクリーニング導入の前後での比較～

畑千秋¹⁾ 小林瑞穂¹⁾ 坂本京子¹⁾ 奥山裕子¹⁾ 齋藤幸枝¹⁾ 渡邊香織¹⁾
吉見明香²⁾ 根元明宣³⁾ 勝山貴美子⁴⁾

1) 横浜市立大学附属病院 看護部 2) 横浜市立大学附属病院 緩和医療部 3) 横浜市立大学附属病院 医療情報学 4) 横浜市立大学医学部看護学科

抄録

A 県下のがん診療連携拠点病院 (B 拠点病院) では 2009 年よりがん性疼痛患者に限定したスクリーニング(before Sc) を開始していた。2014 年から全がん患者に対するスクリーニングが必須となり、OPTIM プロジェクトで作成された「生活のしやすさに関する質問票」を一部改編し導入した(after Sc)。今回変更前後の比較と after Sc の結果を検討した。比較期間は before Sc が 2014 年 2-11 月、after Sc が 2015 年 2-11 月のそれぞれ 10 か月間とし、緩和ケアチーム看護師 (PN) のフィードバックに対する緩和ケアチーム (PCT) 介入率、薬剤変更率、看護計画立案率を比較した。Sc 件数は 403→3723 件、PN のフィードバック件数は 121→231 件、PCT 介入率は 28%(20/71)→16%(29/183)、薬剤変更率は 50%(20/40)→50%(10/20)、看護計画立案率は 50%(19/38)→59%(32/54)だった。after Sc のトリアージ基準陽性率は「心配事あり: 20%」「気持ちのつらさ 4 かつ生活の支障 3 以上: 27%」だった。PCT 介入、薬剤変更、看護計画立案については前後で大きな差はなく、PCT 介入率に関しては有意に減少していた(p=0.03)。この 3 点をアウトカムに設定すると before Sc の方が業務上は効率的である。しかし、after Sc の実施により、がん患者の精神的・社会的苦痛の実態が新たに明らかとなった。今後はアウトカム設定の見直しとこれらの患者に対する緩和ケア提供体制の改善を検討する予定である。

<医療技術研究助成>

入院がん患者の苦痛のスクリーニング有効性の評価
～全がん患者スクリーニング導入の前後での比較～

畑千秋¹⁾ 小林瑞穂¹⁾ 坂本京子¹⁾ 奥山裕子¹⁾ 齋藤幸枝¹⁾ 渡邊香織¹⁾
吉見明香²⁾ 根元明宣³⁾ 勝山貴美子⁴⁾

1) 横浜市立大学附属病院 看護部 2) 横浜市立大学附属病院 緩和医療部 3) 横浜市立大学附属病院 医療情報学 4) 横浜市立大学医学部看護学科

1. 目的

2012年に発令された厚生労働省健康局長通知「がん診療連携拠点病院（以下拠点病院）等の整備に関する指針」に「がん性疼痛をはじめとする様々な苦痛のスクリーニング（以下 Sc）を診断時から行うなど、がん診療に緩和ケアを組み入れた診療体制の整備」が明記された。がん苦痛の Sc が拠点病院の必須要件となり、全国で体制整備が開始されているが、方法については各施設に委ねられており、対象者の選定、周知の方法、Sc 陽性患者への対応等、試行錯誤で行われている。しかし、患者の苦痛を拾い上げ、必要な場合緩和ケアチーム（以下 PCT）や専門のスタッフに繋げることは、がん患者の QOL 向上に不可欠であると言われる一方で、医療者の業務負担も課題となっている。以上の背景から、拠点病院の必須要件である苦痛 Sc の有効性を検討し、示唆を得ることは意義あることと考えた。検討するにあたっては、A 県下の地域がん診療連携拠点病院（以下 B 拠点病院）を対象とし、導入した Sc の運用を評価することとする。

本研究の目的は B 拠点病院の入院がん患者の苦痛 Sc の有効性を評価することである。今回は、医療用麻薬を使用した患者に限定した場合 Sc と入院全がん患者を対象とした Sc の比較を行い、入院全がん患者の苦痛を早期に対応するための今後の課題について検討した。

2. 方法

1) 対象

B 拠点病院に入院中のがん患者で医療用麻薬を使用中または苦痛 Sc のトリージ基準陽性患者

2) Sc の方法

①医療用麻薬使用患者に限定した Sc : before Screening（以下 beforeSc）

<対象>医療用麻薬を使用している入院がん患者

<シート>疼痛アセスメント項目を中心とした自作の Sc を活用

<記載者>患者に問診して部署看護師が記載

<時期>入院時 医療用麻薬開始時

②全がん患者に対する Sc : after Screening (以下 afterSc)

<対象>すべての入院がん患者

<シート>OPTIM プロジェクト Outreach Palliative care Trial of Integrated regional Model, 厚生労働科学研究費補助金第3次がん総合戦略研究事業「緩和ケア普及のための地域プロジェクト」作成、「生活のしやすさに関する質問票」(以下質問票)を一部改編し使用

<記載者>患者が質問票を記載し、部署看護師が Sc シートを電子カルテに入力

<時期>入院時、医療用麻薬開始時、疼痛 STAS-J 2 以上

3) 期間

以下の各 10 ヶ月間を比較期間とした。

beforeSc 2014 年 2~11 月、afterSc 2015 年 2~11 月

4) 分析方法

Sc 結果に基づいた緩和ケアチーム看護師(以下 PN)のフィードバックに対する PCT 介入率、薬剤変更率、看護計画立案率を比較した。また afterSc ではフィードバックのためのトリアージ基準陽性率を算出し、今後の課題について検討した。尚、トリアージ基準陽性患者を以下の基準に満たす患者とした。

- ①症状スケール NRS 7 以上、または STAS-J 2 以上
- ②つらさの寒暖計 気持ちのつらさ 4 以上、生活の支障 3 以上
- ③専門スタッフへの相談希望あり
- ④気になっていること、心配事あり

3. 結果

1) beforeSc と afterSc の比較

Sc 件数は beforeSc403 件、afterSc3723 件と約 9.2 倍に増加した。PN のフィードバック件数は 121 件から 231 件と約 1.9 倍に増加していた。PN のフィードバックに対する実施率は、PCT 介入率は 28.1% (20/71 件) から 15.8%(29/183 件)と有意に低下 ($p=0.03$) していた。薬剤変更率は 50.0%(20/40 件)から 50.0%(10/20 件)、看護計画立案率は 50.0%(19/38 件)から 59.2%(32/54 件)であり、前後で大きな変化はなかった。

2) afterSc のトリアージ基準陽性患者の概要

男性 39.4% (1466 件)、女性 60.6% (2257 件)、治療方針 (複数該当あり) は手術 32.4% (1207 件)、化学療法 34.0% (1267 件)、放射線療法 6.2% (231 件)、緩和治療 6.6% (246 件)、精査目的 8.9% (332 件)、移植 0.8% (31 件)、その他 19.2% (716 件)であった。気になっていること、心配ごとについては、病状・治療に関すること 17.3% (647 件)、経済的なこと 5.0% (188 件)、日常生活について 8.4% (315 件)、通院に関すること 8.9% (332 件)であったが、医師以外のメディカルスタッフに自ら相談希望するものは、がん看護を

専門とする看護師 4.8% (182 件)、医療ソーシャルワーカー 3.0% (112 件)、退院調整看護師 1.8% (69 件) と少なく全体の 5% 以下であった。

3) PCT 介入のトリアージ基準陽性患者の概要

身体面の苦痛スケールが陽性である、「痛みのスケール NRS 7 以上、または STAS-J 2 以上」の患者は 17.4% (650 件) であり、このうち PN が身体症状を緩和するための PCT 介入を提案したのが 12.0% (78 件) で実際に PCT 介入したのは 26.9% (21 件) であった。精神面の苦痛スケールが陽性である「気持ちのつらさ 4、生活の支障 3 以上」である患者は 26.8% (998 件) であり、PN が精神症状を緩和するための PCT 介入を提案を行った件数は 9.5% (95 件) であったが、実際 PCT に依頼があったのは 2.1% (2 件) とわずかであった。

4. 考察

afterSc で対象者を拡大したが、PN の提案に対する PCT 介入率は有意に減少しており、PCT 介入を Sc のアウトカムとした場合は、効果的でないと考えられる。この要因として、B 拠点病院は以前より PCT 依頼が約 300 件/年あり、既に PCT への依頼システムが確立していた。つまり部署のスタッフが比較的 PCT への依頼のタイミングを判断出来ており、afterSc により対象者を拡大しなくてもよいと考えられた。その他薬剤変更、看護計画立案については前後で大きな差はなく、これら 3 点をアウトカムに設定にした場合は、beforeSc の方が業務上は効率的であることがわかった。

しかし、afterSc を実施することにより、B 拠点病院のがん患者の精神的・社会的苦痛の実態や苦痛があるにも関わらず、患者自ら専門スタッフに相談希望をする割合が少ない現状なども明らかとなった。これらの患者に対する緩和ケア提供体制の改善を検討していく必要がある。今後は、スクリーニング対象とする患者の設定方法、精神的・社会的苦痛に対する体制整備、部署スタッフの 1 次スクリーニング方法、PN が実施するトリアージ陽性基準の妥当性の検討、陽性患者への専門スタッフの介入を検討することが課題と思われる。

5. 論文および学会発表

演題名 「当院がん患者スクリーニング導入の前後での比較 ～全がん患者に対するスクリーニングで何が改善されたのか～」 第 21 回 日本緩和医療学会学術大会発表

開催日 平成 28 年 6 月 17 日

<医療技術研究助成>

アトピー性皮膚炎患者への軟膏処置についての実態調査

松本裕、赤瀬智子、伊吹愛、堀川和政

横浜市立大学大学院医学研究科看護学専攻 看護生命科学分野

抄録

アトピー性皮膚炎の治療では、ステロイド外用薬や保湿剤を含むスキンケアが治療の主軸となっている。本研究では、ステロイド外用薬の塗布量に及ぼす要因を明らかにするとともに、ステロイド外用療法に対する不安があっても正しく塗布できている患者の要因を明らかにすることを目的とする。3病院の皮膚科外来を受診した成人患者 50 名のうち、ステロイド外用薬の副作用に対して不安を感じている患者 31 名を解析対象とした。調査では、ステロイド外用剤を患者に塗布してもらい、軟膏使用量の測定を行った。また、軟膏指導等の状況についてアンケート調査を行った。

その結果、軟膏指導を受けたことのある者は 84.0%であった。ステロイド外用薬の塗布量および塗布回数の両者に対するアドヒアランスがよい者に共通する要因として“「大卒以上」以外の学歴”、“他疾患がある”、“副作用の不安を理由として塗布回数を減らしていない者”が明らかとなった。医療者による実演やフィードバックが重要であることや、理解力のある患者に対してはセルフケアの実現性も考慮して互いの合意形成に基づいた軟膏指導が必要であることが示唆された。

<医療技術研究助成>

アトピー性皮膚炎患者への軟膏処置についての実態調査

松本裕、赤瀬智子、伊吹愛、堀川和政

横浜市立大学大学院医学研究科看護学専攻 看護生命科学分野

1. 目的

アトピー性皮膚炎は慢性の経過をたどり、ステロイド外用薬や保湿剤を含むスキンケアが治療の主軸となっている。我々の研究グループが前年度に大学病院で実施した調査では、ステロイド外用薬の副作用に対する不安を訴える患者が約 8 割おり、外用薬のアドヒアランスに一定の影響を及ぼしていることが示唆された。そのため、本研究では、適切な軟膏指導につなげるために、ステロイド外用薬の塗布量に及ぼす要因を明らかにするとともに、ステロイド外用療法に対する不安があっても正しく塗布できている患者の要因を解析し、アドヒアランスがよい患者の背景を明らかにすることを目的とする。

2. 方法

1) 研究対象

3 病院（大学病院 1、皮膚科クリニック 2）の皮膚科外来を受診した成人患者 50 名のうち、ステロイド外用薬の副作用に対して「不安がある」・「やや不安がある」と回答した患者 31 名（男性 16 名、女性 15 名）を解析対象とした。なお、対象者には研究の趣旨等について文書と口頭による説明を行い、文書による同意が得られた者に調査を行った。ただし、認知症・精神疾患のある患者は除外した。なお、本研究は、横浜市立大学附属病院研究倫理委員会の承認のもと実施した。

2) 調査方法

(1) 軟膏使用量の調査

患者の前腕に手のひら大の病変（ステロイド外用薬 0.25g 相当の面積）を描いたサランラップを巻き、病変の写真を見せてイメージを共有したうえでチューブに充填されたステロイド外用剤を患者に塗布してもらい、塗布方法の観察および軟膏使用量の測定を行った。軟膏使用量については「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2015」に準拠して評価した。

(2) アンケート調査

患者の属性（年齢、性別、職業など）および疾患の経過や軟膏指導の状況（発症時期、軟膏指導歴、ステロイド外用剤への不安など）についてアンケート調査を行った。

3) データ収集期間

2015 年 5 月～2016 年 9 月

4) データ分析方法

ステロイド外用薬の副作用への不安のために「ステロイド外用薬の塗布回数（塗布量）を減らしている」と回答した群および「ステロイド外用薬の塗布回数（塗布量）を減らしていない」と回答した群と各因子の関連性の分析では χ^2 独立性の検定を行った。また、ステロイド外用薬の塗布量と関連する因子を検討するために、独立した 2 群間での差の検定

では F 検定で分散検定を行い、等分散の場合は Student の t 検定を行い、不等分散の場合は Welch の t 検定を行った。すべての統計学的解析には統計ソフト SPSS ver.24 を用い、有意水準を $p < 0.05$ とした。

3. 結果

軟膏指導を受けたことのある者は 84.0%であった (表 2)。ステロイド外用薬の塗布回数に対するアドヒアランスと有意な関連がみられた因子として「学歴 (大卒以上とそれ以外)」 ($p=0.04$)、「他疾患の有無」 ($p=0.04$)、「直近に受けた軟膏指導からの経過年数」 ($p=0.006$)、「ステロイド外用薬の副作用の不安のために塗布量を減らす」 ($p=0.003$) があり、“「大卒以上」以外の学歴”、“他疾患がある”、“直近の軟膏指導からの経過年数が 1 年以上” および “副作用の不安を理由として塗布回数を減らしていない者” ではアドヒアランスがよい者の割合が有意に高かった (表 3)。

ステロイド外用薬の塗布量に対するアドヒアランスも上記と同様の傾向がみられ、“「大卒以上」以外の学歴”、“他疾患がある”、“副作用の不安を理由として塗布回数を減らしていない者” ではアドヒアランスがよい者の割合が有意に高かった (data not shown)。

また、ステロイド外用薬の塗布量と関連がみられる因子として、「医療者による軟膏処置の実演を受けた者」 ($p=0.06$)、「自分で実際に塗り指導を受けた経験のある者」 ($p=0.09$)、「インターネットを情報源として活用している者」 ($p=0.72$) では軟膏使用量が多い傾向がみられた (data not shown)。

4. 考察

これまでに行われた RCT では多職種による複数回の患者集団教育プログラムにおいて効果が確認されているが (Coenraads PJ et al, 2001; Staab D et al, 2006)、短時間の 1 回のみでの教育では QOL や皮疹の重症度の改善はみられておらず (Chinn DJ et al, 2002; Shaw M, 2008)、適切な軟膏指導の確立が重要な課題である。本研究では対象者の軟膏塗布の様子を観察しているが、明らかな過剰あるいは過少量の外用薬を塗布した者もあり、長い経過 (表 1) のなかで自己流の手技となっている様子がうかがわれた。一方、「医療者による軟膏処置の実演を受けた者」、「自分で実際に塗り指導を受けた経験のある者」では軟膏使用量がより適切である傾向がみられたことから、医療者による見本やフィードバックが重要であることが分かる。不安があっても指導どおりの塗布量と塗布回数を実施できている要因として、“「大卒以上」以外の学歴”、“他疾患がある”、“副作用の不安を理由として塗布量 (回数) を減らしていない者” がみられ、セルフケアを要する他疾患があることが必ずしもステロイド外用療法に対するアドヒアランス低下にはつながらないことや、大卒以上の学歴の者は自己調節しやすいことが示唆された。さらに主治医の主観として「外来に定期的に受診している患者は皮疹の症状コントロールが良好である者が多いという印象がある」との声や患者側の声として「朝は忙しくて軟膏を塗れない」などの意見が聞かれたことから、理解力のある患者に対してはセルフケアの実現性も考慮して互いに合意を形成できる内容での軟膏指導が必要であると考えられる。

学会発表

1. **松本裕**、伊吹愛、赤瀬智子：アトピー性皮膚炎患者に対する軟膏指導とセルフケアの実態、第25回日本創傷・オストミー・失禁管理学会（金沢）、2016
2. 杉村篤士、**松本裕**、廣瀬幸美、赤瀬智子：アトピー性皮膚炎患児をもつ母親の軟膏処置の実際、第33回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会（仙台）、2016
3. **松本裕**、狩野美華、益田ゆず香、杉山紹美、杉村篤士、藤波富美子、伊吹愛、廣瀬幸美、赤瀬智子：アトピー性皮膚炎患者の外用アドヒアランスに及ぼす背景因子ーステロイド外用薬の塗布回数に着目してー、第23回日本未病システム学会（福岡）、2016
4. 赤瀬智子、**松本裕**、狩野美華、益田ゆず香、杉山紹美、杉村篤士、藤波富美子、伊吹愛、廣瀬幸美：アトピー性皮膚炎患者の外用アドヒアランスに及ぼす背景因子ーステロイド外用薬の塗布量に着目してー、第23回日本未病システム学会（福岡）、2016

表1 対象者の基本属性

	mean±SD	
	男性(n=27)	女性(n=23)
年齢(歳)	41.9±14.9	41.6±12.4
罹病期間(年)	25.0±14.9	32.0±13.0
発症年齢(歳)	17.0±19.1	9.7±14.4
直近の指導からの経過(年)	8.7±12.1	8.2±9.9
軟膏塗布量(g)	0.16±0.18	0.20±0.16

表2 対象者の基本属性

		(N=50) 度数 (%)	
		男性(n=27)	女性 (n=23)
他疾患	あり	9 (18.0)	7 (14.0)
	なし	18 (36.0)	16 (32.0)
就業	している	20 (40.0)	13 (26.0)
	していない	7 (14.0)	10 (20.0)
学歴	大卒以上	13 (26.0)	10 (20.0)
	それ以外	14 (28.0)	13 (26.0)
軟膏指導を受けた経験	あり	21 (42.0)	21 (42.0)
	なし	6 (12.0)	2 (4.0)
副作用の不安	不安あり	6 (12.0)	6 (12.0)
	少し不安あり	10 (20.0)	9 (18.0)
	あまり不安なし	4 (8.0)	3 (6.0)
	不安なし	7 (14.0)	5 (10.0)

表 3 ステロイド外用薬の副作用の不安により塗布回数を減らすかどうかと各因子の関連

		塗布回数を減らす		塗布回数を減らさない		P-value
		n	%	n	%	
性別	男	5	16.1	11	35.5	0.546 (N.S.)
	女	4	12.9	11	35.5	
学歴*	大卒以上	7	22.6	8	25.8	0.044 (p<0.05)
	それ以外	2	6.5	14	45.2	
医療者を情報源として活用	している	7	22.6	19	61.3	0.458 (N.S.)
	していない	2	6.5	3	9.7	
テレビを情報源として活用	している	2	6.5	5	16.1	0.681 (N.S.)
	していない	7	22.6	17	54.8	
インターネットを情報源として活用	している	5	16.1	10	32.3	0.454 (N.S.)
	していない	4	12.9	12	38.7	
本を情報源として活用	している	1	3.2	7	22.6	0.235 (N.S.)
	していない	8	25.8	15	48.4	
口コミを情報源として活用	している	1	3.2	7	22.6	0.235 (N.S.)
	していない	8	25.8	15	48.4	
他疾患の有無*	あり	0	0	8	25.8	0.041 (p<0.05)
	なし	9	29	14	45.2	
軟膏指導を受けた経験	あり	8	25.8	19	61.3	0.673 (N.S.)
	なし	1	3.2	3	9.7	
直近の軟膏指導からの経過年数**	1年未満	5	16.1	3	9.7	0.006 (p<0.01)
	1年以上	1	3.2	16	51.6	
パンフレットを用いた軟膏指導	あり	1	3.2	0	0	0.269 (N.S.)
	なし	6	19.4	19	61.3	
医療者による軟膏処置の実演	あり	1	3.2	5	16.1	0.471 (N.S.)
	なし	6	19.4	14	45.2	
自分で実際に塗り指導を受けた経験	あり	0	0	3	9.7	0.373 (N.S.)
	なし	7	22.6	16	51.6	
軟膏指導に納得できたか	できた	6	19.4	18	58.1	0.474 (N.S.)
	できない	1	3.2	1	3.2	
副作用が不安で塗布量を減らす**	該当する	7	22.6	4	12.9	0.003 (p<0.01)
	該当せず	2	6.5	18	58.1	
FTUの実践の有無	あり	4	12.9	14	45.2	0.279 (N.S.)
	なし	5	16.1	8	25.8	

χ^2 独立性の検定 N.S.: not significant. *p<0.05, **p<0.01

<医療技術研究助成>

統合失調症を対象とする健康自己管理プログラム（WSM）の導入と有効性の検討

藤田英美

横浜市立大学附属病院心理室

抄録

精神障害をもつ人の生活の質の改善には、健康を管理するための知識と技術が必要である。そこで、健康自己管理プログラム（WSM）の有効性を検討した（研究Ⅰ）。また WSM などのリカバリー志向のプログラムの普及を目指す研修会を開催した（研究Ⅱ）。

研究Ⅰでは、統合失調症患者7名を対象に WSM を実施し、実施前後に GAF、PANSS、精神の健康管理の積極性評価尺度、地域生活における自己効力感尺度、生活満足度スケールの評価を行った。その結果、全般的機能、精神症状、精神面の健康管理に必要な知識や技術、地域生活を行う自己効力感、生活の質が改善する可能性が示された。また、参加者の満足度が高いプログラムであることが確認された。

研究Ⅱでは研修会等を開催し（日本精神障害者リハビリテーション学会、IMR 全国研修会、リカバリー全国フォーラム）、参加者を対象にアンケート調査を実施した。その結果、参加者の満足度が高い一方で、より実践的な研修機会を求める意見が多く、普及には研修の充実が不可欠であると考えられた。

今後の課題は、WSM 参加者数を増やしより詳細な効果検討を行うことと、より充実した研修会の開催が挙げられる。

<医療技術研究助成>

統合失調症を対象とする健康自己管理プログラム（WSM）の導入と有効性の検討

藤田英美

横浜市立大学附属病院心理室

はじめに

「健康自己管理プログラム（Wellness Self-Management;以後 WSM）」は、重度精神障害をもつ人を対象として、疾病および健康を自己管理する技術の向上を目指したプログラムである。米国で開発され、日本語版が 2015 年 3 月に刊行された。WSM は 57 課から構成され、リハビリ、ストレングス、ソーシャルサポート、ストレス、治療、健康的なライフスタイル、利用できるサービス、運動、食事、アルコールや喫煙などについて学ぶプログラムとなっている。

WSM は、「疾病管理とリハビリ（Illness Management and Recovery;以後 IMR）」（日本精神障害者リハビリテーション学会、2009）を大きく修正して作成された。IMR は、精神疾患をもつ人が自らの人生の目標に向かうために疾病自己管理の知識と技術を獲得するためのプログラムで、WSM と共通点が多い。しかし、WSM は IMR と比べて、①疾病管理だけではなく、健康管理にも焦点をあてている、②マニュアル化されていて効率的、③参加者の相互作用による学習効果を高める工夫がされている、④ストレス脆弱性（病気になりやすさ）よりも、ストレス対処（立ち向かう力の向上）が強調されている、⑤健康的な行動を計画し行動するというパターンを形成しやすい、などの違いがある。

精神科領域においては、「入院医療中心から地域生活中心へ」という国の基本的方策を推し進めるために精神障害者退院促進支援事業などが進められているが、同時に精神障害を持つ人自身が、自らの健康を維持するための知識と技術を習得することが必要不可欠である。しかし、その技術の向上に有効なプログラムは普及していない。そこで、本研究では WSM を当院に導入し、有効性を検討した（研究 I）。また、医療従事者や当事者に WSM や IMR を普及させるための研修会等を実施し、実践を促進する要因を検討した（研究 II）。

研究 I 統合失調症患者を対象とした WSM の導入と有効性の検討

1. 目的

WSM を導入し、有効性を検討する。

2. 方法

横浜市立大学附属病院通院中の統合失調症患者 7 名（男性 4 名、女性 3 名、平均年齢 31.14 歳±6）を対象に WSM を実施した。実施期間は、2015 年 9 月～2016 年 7 月で、週 1 回、90 分のプログラムを計 43 回実施した。実施前後に、機能の全体的評価（GAF）、陽性陰性

症状評価尺度 (PANSS)、精神の健康管理の積極性評価尺度 (PAM13-MH) (藤田、2010)、地域生活における自己効力感尺度 (SECL) (大川、2001)、生活満足度スケール (LSS) (角谷、1995) を用いて有効性の検討を行った。本研究は横浜市立大学医学部倫理委員会の承認を受け、実施にあたり対象者に研究の主旨を十分説明し、書面による同意を得た上で行われた。

3. 結果と考察

プログラム開始後、3名の患者が中断となった。そのため、最後まで参加した4名について、プログラム実施前後の得点を検討した。その結果、全般的機能、精神症状、精神面の健康管理に必要な知識や技術、地域生活を行う自己効力感、生活の質が改善する可能性が示された (表1)。また、終了時のインタビュー調査では「薬は変わらなかったが幻聴が聞こえなくなった」「症状が前ほど気にならなくなった」「生活リズムが整った」「満足している」などの意見が多く、満足度の高いプログラムであることが確認された。しかし、中断者を3名認めたことに示されているように、プログラムが11ヵ月と長期間にわたって行われるために、最後まで参加できない参加者を認めた。必要な章のみを抽出して実施するといった柔軟な形式であっても有効性があることが確認されれば、実施施設の状況に合わせて取り入れやすいと考えられる。

尺度	施行前	施行後
	平均値(SD)	平均値(SD)
GAF	49.00(4.24)	57.50(3.54)
PANSS	73.00(18.38)	61.50(23.33)
PAM13-MH	38.90(3.87)	47.60(8.72)
SECL	104.50(14.20)	123.00(13.20)
LSS	-2.00(34.24)	11.75(23.96)

研究Ⅱ 医療従事者・当事者・家族を対象とした研修会・分科会・シンポジウムの開催

1. 目的

IMR や WSM に関する研修会・分科会・シンポジウムを開催し、実践を促進する要因を明らかにする。

2. 方法

日本精神障害者リハビリテーション学会自主シンポジウム(2015年12月4日高知)、IMR 全国研修会(2016年7月17日・18日横浜)、リカバリー全国フォーラム 2016 分科会(2016年8月18日東京)を開催し、参加者に対してアンケート調査を実施した。

3. 結果と考察

日本精神障害者リハビリテーション学会自主シンポジウムには、53名が参加し、アンケートを41部回収した(回収率80%)。IMRの概要の説明、実践報告、参加者との意見交換会を行った。参加者は、作業療法士が最も多く(20名)、精神保健福祉士(11名)、看護師(4名)、心理士(3名)、医師(1名)、保健師(1名)と多職種が参加した。シンポジウム全体の満足度については、「とても満足」「やや満足」「やや不満」「不満」の4段階で評価を行った結果、「とても満足」「やや満足」を合わせた評価が80%と高かった一方で、「各章の中身を詳しく聞きたかった」「成果判定基準を知りたい」などの意見も聞かれた。実施上の

障壁としては、「マンパワー（6）」「スタッフ側の知識や技量の不足（6）」が最も多く、次いで、「実施期間の長さ（4）」、「研修（2）」が挙げられた。

IMR 全国研修会は、71 名が参加し、アンケートを 56 部回収した（回収率 79%）。IMR の概要、リカバリー概念、当事者の体験、デモンストレーション、実践体験などから構成される研修会を行った。参加者は作業療法士（21 名）、看護師（14 名）、精神保健福祉士（9 名）、臨床心理士（7 名）など多岐に亘った。研修会全体の満足度は、「とても満足」「やや満足」を合わせた評価は 95% と高く、「実践的な内容で刺激になった」「実践に向けて参考になった」などの肯定的な感想を多く認めた。その一方で、「テキストを使ったレクチャーをもう少し組み込んでほしい」「回数を減らして行うプログラムを教示して欲しい」など、実践に繋げるための課題が示された。

リカバリー全国フォーラムの分科会には約 170 名の専門職、当事者、家族が参加し、IMR 総論、研究結果の報告、実践報告、実施に関する疑問をテーマとした講義や意見交換を実施した。アンケートは 134 部回収した（回収率約 79%）。専門職の参加は、精神保健福祉士（24 名）、作業療法士（18 名）、看護師（17 名）、心理士（6 名）などがあり、当事者（16 名）や当事者の家族（9 名）の参加も認めた。分科会の満足度は、「とても満足」「やや満足」を合わせた評価は 87% と高かった。実施上の障壁としては、「研修機会（18）」の記載が最も多く、その他には「他のスタッフとの連携（6）」「知識やスキルの不足（5）」が多く挙げられた。

これらのことから、IMR や WSM の実践を促進するためには、研修機会の提供が重要であり、実践に必要な知識やスキルを十分に学ぶことが出来るような実用的な内容で行うことが必要であるといえる。

総合考察

本研究の結果から、WSM の実施によって、全般的機能、精神症状、精神面の健康管理に必要な知識や技術、地域生活を行う自己効力感、生活の質が改善する可能性があること、参加者の満足度が高いプログラムであることが示された。また、WSM や IMR に関する研修会等に対する参加満足度は高く、研修会へのニーズが高いことが確認された。今後の課題としては、WSM 参加者数を増やしより詳細な効果検討を行うこと、より充実した WSM や IMR の研修会を開催することが挙げられる。

【発表】

内山繁樹、内野俊郎、加藤大慈、坂本明子、中村正子、中村亮太、藤田英美、吉見明香、渡辺厚彦、渡部亜矢子：自主シンポジウム「はじめよう！IMR」 日本精神障害者リハビリテーション学会第 23 回高知大会、高知、2015 年 12 月。
中村亮太、中村正子、塚田尚子、内山繁樹、渡辺厚彦、藤田英美、吉見明香、加藤大慈：分科会「IMR～いまからみんなでリカバリー」リカバリー全国フォーラム 2016、東京、2016 年 8 月。

<医学・医療関連事業助成>

高齢者単独世帯の健康な生活を支援するテレビプログラム

菅野 眞奈

横浜市立大学医学部看護学科

抄録

事業①として高齢者の個別性に応じたアクティビティ提案方法の開発、事業②として動画を用いたシニア向けチェア・ヨーガの効果の検証、を行った。事業①では、デジタル放送 d ボタンによる情報提供を想定してフローチャートとし、「体を動かすのが好き」「人と関わるのが好き」「健康には自信があるほうだ」の3問にはい、いいえで回答することで8種類のアクティビティから1つが提案される。事業②に関して、先行研究では比較的健康な高齢者を対象にヨーガが実施されていたため、テレビプログラムとして健康状態が様々な視聴者が実施することを想定し、介護予防事業に参加している高齢者9名を対象に、自宅にてDVDプレイヤーを用いて3週間毎日実施するよう依頼した。

その結果、事業①では提案されたアクティビティの妥当性および実施希望はそれぞれ60点を越えており、高齢者の個別性に合わせたアクティビティが提案されたと考えられた。事業②では、3週間の介入期間中、70%以上の実施率であり、転倒恐怖感も低下する傾向がみられた。

以上より、テレビプログラムとして、アクティビティの提案およびチェア・ヨーガプログラムは有用である可能性が示唆された。

<医学・医療関連事業助成>

高齢者単独世帯の健康な生活を支援するテレビプログラム

菅野 眞奈

横浜市立大学医学部看護学科

1. 目的

高齢者単独世帯の増加は日本が抱える社会的課題である。高齢者は加齢に伴う身体・精神的変化に伴い支援が必要、またはいずれ支援が必要な存在とされているが、その中でも高齢者単独世帯は閉じこもりがちであることが指摘されており、介入が難しい。高齢者単独世帯を支援する仕組みとして IT が注目されているが、費用・操作面から高齢者に適していると一概には言えない。その他家電の使用状況を利用した独居高齢者支援方法も開発されているが、生存確認以上の効果を期待することは難しい。一方でテレビは普及率が 100% であり、かつ高齢者にも馴染みがあるデバイスである。さらにテレビは視聴覚デバがイスとしての機能を活かすことで、生存確認だけでなく高齢者が健康に生活する上で必要な情報提供が可能である。したがって本事業ではテレビの活用を想定した高齢者単独世帯支援プログラム開発を行ったので報告する。

2. 方法

高齢者になると、身体活動量の低下や欲求の減退から閉じこもりがちになる。もともと行っていた趣味や生きがい活動ができなくなる。このような高齢者の特徴をふまえ、テレビの視聴覚デバイスとしての機能を活かすため、事業①：高齢者の個別性に応じたアクティビティ提案方法の開発、事業②：動画を用いたシニア向けチェア・ヨーガの効果の検証、を行った。

(1) 事業①：高齢者の個別性に応じたアクティビティ提案方法の開発

1) 開発方法：ICF(国際機能分類)および先行研究(杉浦、2015；福田、2002)をもとに「高齢者の個別性に応じたアクティビティの提案を行うためのフローチャート(以下フローチャート)」を開発した。開発にあたっては、老年看護学の研究者 3 名が担当し、デジタル放送の d ボタンによる情報提供ができるような形式にするためフローチャートとした(図 1)。フローチャート内の「体を動かすのが好き」の設問から計 3 問の問いに「はい」「いいえ」で回答しながら矢印にしたがって進み、8 種類の中から番号で示されたアクティビティ(図 2)がその高齢者に提案されるものを示す。

2) 効果の検証方法：A 市内の B 老人会の 65 歳以上の高齢者 18 名に対し、無記名でフローチャートおよび提案されたアクティビティへの興味や実施希望等を 100mm の直線を示して評価してもらう Visual Analog Scale(VAS)を使用した。なお、統計学的分析は IBM

SPSS23.0 を使用した。

(2) 事業②：動画を用いたシニア向けチェア・ヨーガの効果の検証

- 1) チェア・ヨーガ動画：先行研究(佐々木他、2015)をもとに、高齢者向けチェア・ヨーガの動画を作成した。このチェア・ヨーガは、座ったまま安全に簡便に実施できる約 20 分のプログラムで、柔軟性や転倒恐怖感の改善に効果があるとされるものである。
- 2) 効果の検証方法：先行研究では比較的健康な高齢者を対象に実施されていたため、テレビプログラムとして健康状態が様々な視聴者が実施することを想定し、A 市内の介護予防事業に参加している高齢者 9 名を対象に、自宅にて DVD プレイヤーを用いて 3 週間毎日実施するよう依頼した。3 週間のヨーガ実施前後での握力、生活の質(PCG モラールスケール)、転倒恐怖感(VAS)の変化を調査した。

3. 結果

(1) 事業①

フローチャートを実施した 18 名のうち、男性 4 名、女性 14 名であった。平均年齢は、男性 79.0 ± 5.9 歳、女性 76.3 ± 5.4 歳であった。フローチャートの結果は、「スポーツ系」男性 2 名、女性 8 名、「ボランティア系」男性 1 名、女性 3 名、「運動系」女性 2 名、「勝負事系」女性 1 名、「物づくり系②」男性 1 名だった。提案されたアクティビティへの興味は「スポーツ系」 71.5 ± 24.2 、「ボランティア系」 66.9 ± 22.8 だった。提案されたアクティビティを実施しようと思うかどうかについて、「スポーツ系」 73.3 ± 23.1 、「ボランティア系」 62.8 ± 31.3 、「運動系」 63.7 ± 12.6 となった。

(2) 事業②

対象者 9 名はすべて女性だった。平均年齢は、 76.9 ± 3.3 歳であった。3 週間(22 日間)の自宅でのヨーガ実施は平均 17.3 日間(78.8%)であった。脱落者はいなかった。ヨーガ実施前後で、握力は $18.9 \pm 3.5\text{kg}$ から $18.6 \pm 4.0\text{kg}$ とほぼ同じであった。生活の質でも 12.1 ± 3.9 点から 11.6 ± 5.1 点とほぼ変化がなかった。転倒恐怖感では、表 1 のようにヨーガ前後の変化が有意な低下傾向であった。

4. 考察

事業①では、フローチャート実施の結果、運動やスポーツに向いている、とされた者が最も多かった。これらの今回は、アクティビティの提案のみであったため、実際に実施できる環境を整えた上での提案が望まれた。事業②では、後期高齢女性を中心とした対象者にチェア・ヨーガ実施を試みた。高齢者の筋力低下の目安は女性では 18kg 未満とされ、今回の対象者の平均握力は 18kg 台であり、筋力低下が考えられる女性たちであった。しかし、3 週間の介入期間中、70%以上の実施率であり、転倒恐怖感も低下する傾向がみられた。そのため、筋力低下のある高齢女性に効果がある可能性が示された。以上より、テレビプログラムとして、アクティビティの提案およびチェア・ヨーガプログラムは有用である可能性が示唆された。

5. 論文及び学会発表
該当なし

表 1： ヨーガ前後での転倒恐怖感の変化

	ヨーガ前(n=9) 中央値(最小値-最大値)	ヨーガ後(n=9) 中央値(最小値-最大値)	p 値
転倒恐怖感(VAS;mm)	47.0(0.0-80.0)	36.5(0.0-59.0)	0.090

Wilcoxon 符号付き順位検定

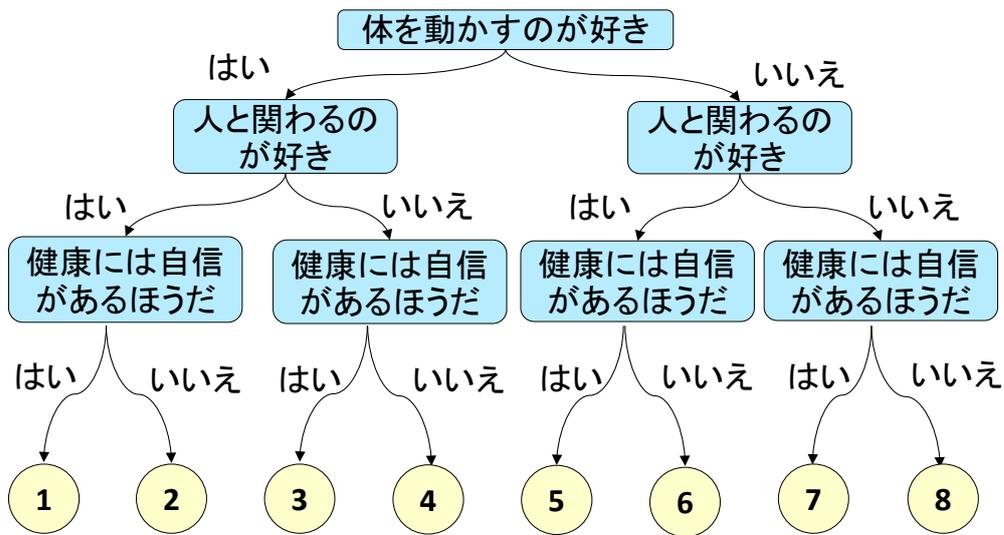


図 1： フローチャート

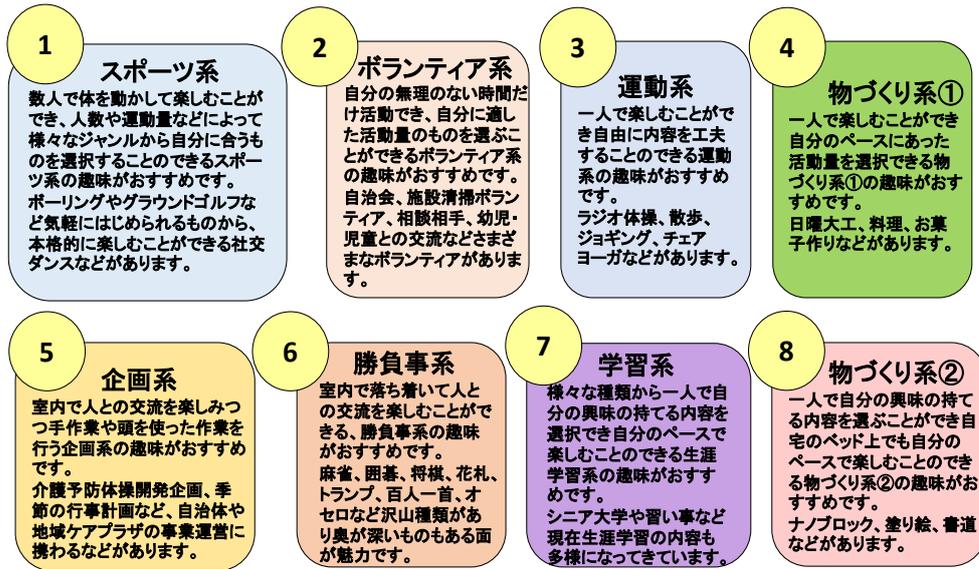


図 2：アクティビティ

<指定寄附研究助成 泌尿器科学>

男性不妊症精液のプロテオーム解析

三條博之、湯村寧、小川毅彦、荒川憲昭、竹島徹平

泌尿器科

抄録

【はじめに】男性不妊症診療で精液検査を行うが精液検査は再現性が低いという問題点がある。今回 iTRAQ(isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation)試薬によるプロテオミクス手法を用いて精子構成蛋白質を網羅的に解析した。【対象及び方法】正常群 4 例と OAT 症候群 (精子濃度・運動率ともに低下) 4 例を比較した。検体を遠心分離および PBS 洗浄で精漿と精子に分離し、精子成分を解析した。検体は iTRAQ 標識し、質量分析器にて解析した。次に正常群 9 例、精子無力症 (運動率低下) 12 例の計 21 検体に対し同様に比較を行った。【結果】正常群 4 例と OAT 症候群 4 例の比較では疾患群で低下した蛋白を 177 個認め、GO terms ではミトコンドリアや鞭毛関連蛋白が多く認められた。正常群 9 例と精子不動症患者群 12 例の比較では疾患群で減少する蛋白は 24 種であり、ミトコンドリアや鞭毛関連を多く認めた。【考察】精子運動性とミトコンドリアの機能は相関しているが、マーカーとして利用可能な大きな変動を認める蛋白は認めず、他のオミクス解析も併用する必要性があると考えられた。

<指定寄附研究助成 泌尿器科学>

男性不妊症精液のプロテオーム解析

三條博之、湯村寧、荒川憲昭、竹島徹平、小川毅彦

泌尿器科

1 目的

子供を授けずに悩む不妊症外来患者の半分は男性側に原因があるとされている。男性側に対して行う精液検査は、精子の濃度と運動率を指標としている。この検査は、過去には目視で行っていたが、現在ではより効率的かつ安定的な検査を求めて自動測定装置にて実施されている。しかしながら、精子の濃度や運動率そのものが日内変動や環境に依存した変動が大きく、再現性や客観性が低くなる問題がある。そのため男性側に原因があっても精液検査では正常判定を受けることもあり、男性不妊症の精液を詳細に分析し、新しい検査法を確立することが必要とされている。

申請者らは先に、濃度および運動率が正常である患者群の精子と、それらが異常である患者群の精子に対しプロテミクス手法を用いて比較解析した。その結果、異常群ではミトコンドリア関連タンパク質の発現が正常群に比べて著しく低下していることを見いだした。そこで本研究では、この分析結果を精査するために、精子濃度は正常であるにも係らず運動率が低い患者の精液検体を用いて、精子のプロテオーム解析を行い、「不妊症の精子がなぜ動かないのか」という原因を明らかにするとともに、精子の生殖能を判定する新しい診断法や不妊症治療法の開発に繋げることを目的とする。

2 方法

本研究で用いる精液検体は、横浜市立大学市民総合医療センターにて収集した。当施設における男性不妊外来患者数は一月に 50 例を超え、解析に十分な数の検体を集めることが可能であった。これらのサンプルを、研究分担者の小川と荒川が所属するプロテオーム科学研究室で分析を行った。まず正常群 4 例と疾患群（濃度・運動率ともに低下している OAT 症候群）4 例で解析を行った。精液サンプルを遠心分離器にて 10000g で遠心し、精漿と精子を分離、ペレット化した精子をさらに PBS で 3 回洗浄、遠心を繰り返して精製した。精漿の混入の有無は SDS-PAGE にてアルブミンバンドの消失をもって確認した。得られた精子サンプルは正常群と疾患群にそれぞれに iTRAQ(isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation)試薬を用いた kit で処理し、質量分析器で網羅的解析を行った。iTRAQ は分子量の同一の安定同位体を用いたラベリングにより、多検体間で検出されたペ

プチドの量的な比率を高い精度で測定することが可能である。その結果を受けて、運動率に特化した蛋白変動を確認すべく、正常群 9 例と疾患群（運動率低下のみの精子不動症）12 例に対して同様に iTRAQ を用いた網羅的解析を行った。

3 結果

実験 1 正常群と疾患群（OAT 症候群）

正常群 4 例の平均値は、精液量 2.2ml、精子濃度 $42.8 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率 46.0%、疾患群 4 例の平均値は、精液量 3.2ml、精子濃度 $2.82 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率 9.9%であった。

iTRAQ 試薬を用いた質量分析器での網羅的解析を実施した。比較定量的結果 177 個のタンパクが疾患群では低下していた。それらの蛋白質の GO term を確認するとミトコンドリア関連のタンパクが多数検出され、同時に鞭毛関連のタンパクも多数検出された。さらに Pathway 解析を行ったところ、ミトコンドリア内の電子伝達系を構成する複合体関連蛋白が低下していることが示された。ミトコンドリア内で分解される分枝鎖アミノ酸の分解酵素も同様に低下していた。ミトコンドリア以外では脂肪酸合成経路の酵素群に低下を認められた。精子の部位別に構成蛋白の比率をみると、主に尾部を構成する鞭毛関連のタンパクが低下していたが、先体や核といった頭部のタンパクも一部低下していた。

上記の結果を受けて、再度正常群 9 例と疾患群（精子不動症）12 例を iTRAQ 試薬を用いて解析した。正常群 9 例の平均値は、精液量 3.0ml、精子濃度 $48.6 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率 48.5%、疾患群 4 例の平均値は、精液量 3.0ml、精子濃度 $34.7 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率 10.6%であった。OAT 症候群の結果と比較すると、正常群と大きく比率が異なるタンパクは少なく、有意差のある減少を認めた蛋白は 24 種であった。

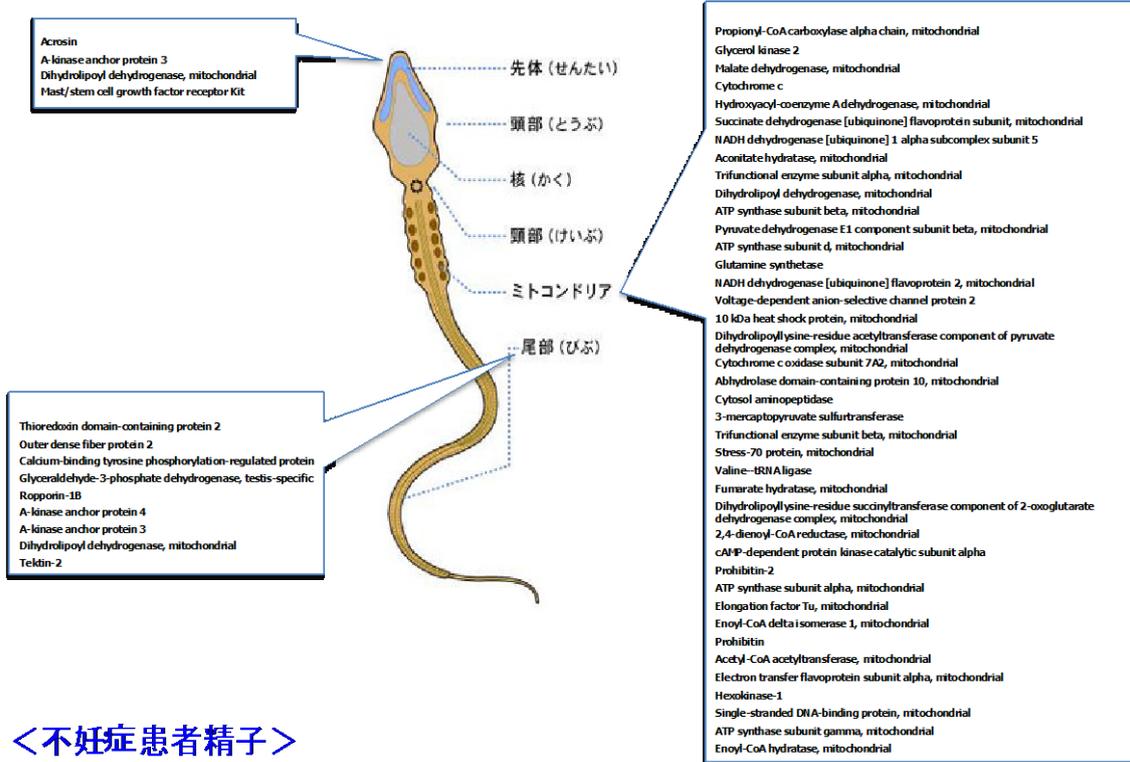
4 考察

精子のプロテオーム解析の報告は本邦ではまだ少なく、今回選択した症例は精子運動率が悪化しており、二群で蛋白質の発現に差が見られた。運動率低下に特異的に変化のみられるタンパクは見つかるが、ウェスタンブロットでは iTRAQ と同様の再現性は得られなかった。また低下するタンパク群も有意差は認めるが、10 倍以上の変化を認めるものは検出されず、単一の妊孕性マーカーとするには限界があるものと考えられた。また多くのオミクス解析と同様にメタボローム、トランスクリプトームといったトランスオミクス解析を総合して病態へ迫るアプローチを実施することで、より精子無力症の本質に迫ることが可能と考えられた。今回の解析では精子不動症の背景にミトコンドリア電子伝達系の異常が、構造的な面だけでなく機能的な面においても障害されている事が確認された点で有意義と考えられる。

5 論文及び学会発表

第 104 回日本泌尿器科学会総会 2016 年 4 月 23-25 日 仙台国際センター会議棟・展示棟

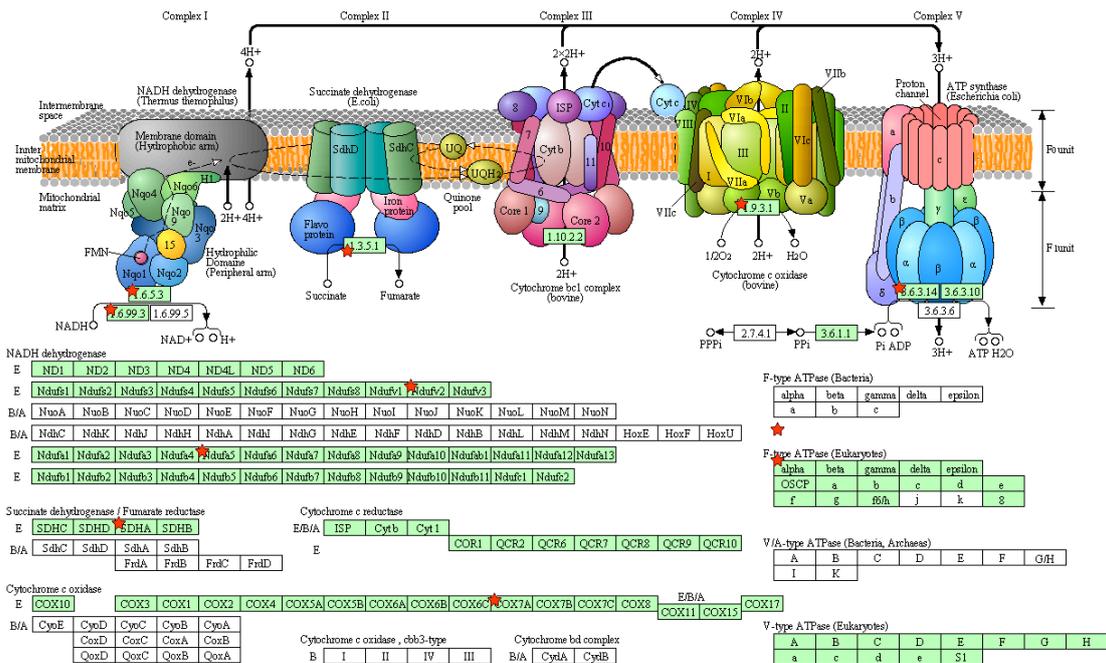
[目次に戻る](#)



＜不妊症患者精子＞

部位別にみた運動率低下に伴う減少したタンパク質

OXIDATIVE PHOSPHORYLATION



00190 5/01/4
(c) Kanehisa Laboratories

電子伝達系の障害 (★が低下している蛋白)

緑は human に発現している蛋白を指す

<指定寄附研究助成 神経内科学>

成人白質脳症の遺伝的背景の解明と臨床病型の検討

國井美紗子

横浜市立大学附属病院神経内科

抄録

白質脳症は大脳白質を病変の主座とする疾患の総称である。我々は 55 種類の白質脳症原因遺伝子を対象に、卓上型次世代シーケンサーMiSeqを用いた新しい白質脳症の診断方法を開発し、本邦の白質脳症の遺伝的・臨床的実態解明を目指した。成人白質脳症患者のうち、明確な原因診断が不可能であった 60 例において、MRIにより障害パターンを分類し、Fazekas scaleで重症度を評価した。また 55 遺伝子を対象としてエクソンキャプチャーキットを設計し、MiSeqを用いた塩基配列解析を行った。その結果、疾患原因として既報告、もしくは明らかに病的と判断できる変異としては *NOTCH3*変異 4 例(未報告変異 1 例を含む)、*EIF2B2*変異 1 例、*POLR3A* 変異 1 例が同定された。本研究の条件において収集した白質脳症においては 10%が確定診断され、CADASIL が最も多く、その他の稀少疾患も診断可能であることが示唆された。また、確定診断に至らなかった症例のうち 8.3%についても、既報告の変異ではないが表現型から原因である可能性のある変異が同定された。これらについては今後病的意義を検討する予定である。

<指定寄附研究助成 神経内科学>

成人白質脳症の遺伝的背景の解明と臨床病型の検討

國井美紗子

横浜市立大学附属病院神経内科

1, 目的

白質脳症は大脳白質を病変の主座とする疾患の総称である。背景疾患は非常に多岐にわたり、遺伝性の白質脳症に限っても 50 種類以上の疾患が知られている。同じ遺伝子異常に起因する疾患であってもその変異により発症年齢、症状、重症度などが異なるため、臨床所見や画像所見のみでの診断は容易ではない。一方、遺伝子解析を行うにしても既報告の多数の病因遺伝子を従来のサンガー法を用いて逐一検討することは現実的には困難である。このような遺伝子座多様性のある疾患の解析法として近年、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析が用いられるようになってきている。しかし、解析対象患者の数が多の場合、スクリーニングとしてエクソーム解析を施行することは未だ現実的ではない。本研究ではさらにその方法を発展させ、55 種類の白質脳症原因遺伝子を対象に、卓上型次世代シーケンサー MiSeq (Illumina 社)を用いた新しい白質脳症の診断方法を開発した。通常エクソーム解析でとらえにくかった微細構造異常を含めて検出することが可能であり、解析時間も短く、安価である点が大きなメリットである。この手法により、成人白質脳症の遺伝学的な背景を明らかにし、疾患の画像的特徴、頻度などの臨床的特徴を明らかにすることで、これまで不明であった白質脳症の実態解明を目指す。そして変異が同定された症例において遺伝子型-表現型の関連を検討し、白質脳症に対する理解を更に深めることが本研究の目的である。

2, 方法

成人白質脳症患者のうち、高血圧、糖尿病等のリスクに起因する血管障害症例、脱髄性疾患、中毒性、感染性、炎症性、腫瘍性白質病変を持つ症例など、明確な原因診断が可能な症例を除外した 60 例(男性 25 例, 女性 43 例, 平均年齢 53.6 歳)を解析対象とした。MRI により障害部位のパターンを diffuse cerebral, subcortical, periventricular, multifocal に分類し、重症度は Fazekas scale(PVH grade 及び DSWMH grade)で評価した。

変異により白質脳症の原因となりうる 55 遺伝子に対して、Agilent 社 SureSelect を用いてエクソームキャプチャーキットを設計し、卓上次世代シーケンサー MiSeq を用いた塩基配列解析を行った。従来の点変異、小欠失、重複だけでなく、解析対象サンプルと同時に解析した他のサンプルのカバー率を比較し、各々のゲノム領域についてカバー率の相対比を計算することで、エクソン欠失などの微細構造異常の検出が可能にする解析系の構築を行った。検出された多型・変異のうち、既

に国際的な一塩基多型 (SNP) データベース (dbSNP137) に 1%以上の頻度で見られると登録のあるものと、当大学の日本人 SNP データベースにおいて 1%以上の頻度で見られるものについては、病的でない判断した。本研究計画は「神経筋変性疾患、白質脳症の遺伝的背景の包括的な解析」(A130530002)として2014年11月27日の本学医学研究倫理委員会で承認されている。

3, 結果

白質脳症に関する遺伝子として知られる 55 遺伝子を選択し、5'-UTR, 3'-UTRを含めた転写産物上の全配列に対象領域を設定した。対象遺伝子のうち、46 遺伝子で解析対象領域の 100%をカバーするベイトの設計が可能であり、残る9遺伝子についても96%以上のカバー率で設計することができた。研究期間内に 60 例について、カスタムキャプチャーキットを用いた塩基配列解析を終了した。60 例における MRI の障害部位は、diffuse cerebral: 26%, subcortical: 15%, periventricular: 29%, multifocal: 30%であった。また Fazekas scale は PVH grade は 0: 8%, 1: 22%, 2: 24%, 3: 46%であり、DSWMH grade は 0: 2%, 1: 4%, 2: 22%, 3: 72%であった。

対象全遺伝子の depth of coverage は平均 200±5 (range 115-275)とコピーを数解析も十分可能なデータが得られた。また、30 遺伝子でターゲット部位 100%が 10x 以上のリード数であり、全遺伝子においても平均 98.8%の部位が 10x 以上のリード数で解析できた。既報告があるもしくは明らかに病的と判断できる変異としては *NOTCH3*変異 4 例(未報告変異 1 例を含む)、*EIF2B2*変異 1 例、*POLR3A* 変異 1 例が同定された。

Patient ID	Sex	Age at first exam	Pathological mutations				Fazekas grade		MRI Characteristics
			Gene	Nucleotide change	Protein change	frequency in our DB	PVH	DSWMH	
1	M	30	<i>NOTCH3</i>	c.598_610delins AGAACCC	p.P200_S204 delinsRTP	0/575	2	3	multifocal
8	F	58	<i>NOTCH3</i>	c.1261C>T	p.R421C	0/575	2	3	multifocal
34	F	59	<i>NOTCH3</i>	c.665G>A	p.C222Y	0/575	3	3	periventricular
47	F	75	<i>NOTCH3</i>	c.224G>C	p.R75P	0/575	3	3	periventricular
40	M	41	<i>EIF2B2</i>	c.254T>A c.268C>T	p.V85E p.R90W	3/575 0/575	2	1	periventricular
46	F	34	<i>POLR3A</i>	c.2668G>T c.2554A>G	p.V890F p.M852V	0/575 0/575	3	3	diffuse cerebral

4, 考察

本研究の条件において収集した白質脳症においては 10%が確定診断され、CADASIL が最も多く、その他の稀少疾患も診断可能であることが示唆された。診断された CADASIL の 4 例のうち 2 例については典型的な家族歴や片頭痛、側頭極の T2 高信号病変などを欠き、臨床的に CADASIL と診断することが困難で本解析にて初めて診断がついた例であった。非典型的な CADASIL については未診断例が多く存在する可能性が示唆された。また、確定診断に至らなかった症例のうち 8.3%についても、既報告の変異ではないが表現型から原因である可能性がある変

[目次に戻る](#)

異が同定された(*NOTCH3*変異 2 例, *CSF1R* 変異 1 例, *APP* 変異 1 例, *GLA* 変異 1 例). これらについては今後病的意義を検討する予定である.

5, 論文及び学会発表

Misako Kunii, Hiroshi Doi, Chihiro Ohba, Yoshito Ishii, Yosuke Kudo, Hitaru Kishida, Naohisa Ueda, Yasuhiro Ito, Hirotomo Saito, Naomichi Matsumoto, Fumiaki Tanaka: Genetic analysis of adult leukoencephalopathy patients using custom-designed exon capture library. 第 57 回日本神経学会学術大会, 愛媛, 2016.5

[目次に戻る](#)

<指定寄附研究助成 血液内科学>

造血器疾患における血清フェリチンの病態解析

立花崇孝・宮崎拓也・松村彩子

横浜市立大学病態免疫制御内科学

抄録

【目的】同種造血細胞移植におけるフェリチンおよび Suppression of tumorigenicity 2[ST2]の病態解析および予後因子解析を行うことを目的とした。【方法】多施設共同前向き観察研究により、初回同種造血細胞移植を実施する患者を対象とした。各ポイントにて、フェリチンおよび ST2 を測定した。【結果】30 例が解析対象となり、年齢中央値は 50 歳であった。移植 100 日急性 GVHD 発症率および移植 180 日非再発死亡率について、day14 ST2 高値群 (63%/42%) は、低値群 (23%/6%) と比べてそれぞれ有意に高くなった ($P=0.016/P=0.018$)。移植 180 日生存率について、移植前フェリチン高値群(61.5%)は、低値群(88.2%)と比べて、有意に不良となった($P=0.003$)が、day14-ST2 では有意差は見られなかった。【考察】同種移植症例における血清フェリチンと ST2 の比較検討がなされたはじめての研究報告である。フェリチンと ST2 は各測定ポイントにおいて、移植成績への影響が異なることが示唆された。今後、症例数の蓄積とさらなる検証が必要である。

<指定寄附研究助成 血液内科学>

造血器疾患における血清フェリチンの病態解析

立花崇孝・宮崎拓也・松村彩子

横浜市立大学病態免疫制御内科学

1. 目的

近年、フェリチンが同種移植や血液疾患の治療成績や予後に影響を及ぼすという研究が多数報告されている。当初は、輸血後鉄過剰症を反映すると考えられていたが、炎症性マーカーや肝機能障害、代謝性疾患といった複合的因子に影響を受けると考えられるようになった(Brisott et al, 2012)。つまり、フェリチンは予後予測因子となるにもかかわらず、その非特異的要素が臨床上的の問題となっている。一方、移植片対宿主病(GVHD)のリスクマーカーとして Suppression of tumorigenicity 2[ST2]が注目されている(Mark TVL et al., NEJM, 2013)。そこで、本研究では、造血器疾患患者の血清を採取し、フェリチンおよびST2をはじめ、種々のマーカーを測定する。これらのマーカーとフェリチンの経時変化や相関性を評価する。さらには、フェリチンおよびST2値による移植後合併症および移植成績を比較検討する。

2. 方法

多施設共同前向き観察研究として実施した。横浜市立大学附属病院および附属市民総合医療センターにて、造血器疾患に対して初回同種造血細胞移植を実施した患者31名を対象とした。移植前、移植日(day0)、14日(day14)、21日(day21)、28日(day28)に、フェリチンをはじめとする各種生化学マーカーを測定した。ST2については、保存血清を凍結保存し、後日ELISA法にて測定した。

3. 結果

移植前血清フェリチンが測定された30例を解析対象とした。年齢中央値は50歳(16-66歳)。急性骨髄性白血病17例、急性リンパ性白血病4例、骨髄異形成症候群4例、悪性リンパ腫2例、多発性骨髄腫1例、成人T細胞白血病リンパ腫1例、再生不良性貧血1例。移植時病期は12例が寛解期、18例が非寛解期。ドナーは非血縁骨髄18例、血縁骨髄3例、血縁末梢血5例、臍帯血4例。HLA血清6座適合21例、不適合9例。移植前処置は骨髄破壊的16例、非破壊的14例。観察中央期間は9.6ヶ月(0.8-24)。急性GVHD発症はI度4例、II度2例、III度6例であり、IV度は認めなかった。

ST2 および血清フェリチン(SF)の中央値は、それぞれ Pre-ST2: 4.1 ng/ml (range: 0-130), Pre-SF 962 ng/ml (100-2675), day0-ST2:59 ng/ml (0-686), day0-SF: 1334 ng/ml (257-7287), day14-ST2:60 ng/ml (0-420), day14-SF: 1862 ng/ml (432-5231), day21:89 ng/ml (0-420), day21-SF: 2537 ng/ml (859-9086), day28-ST2:361 ng/ml (0-419), day28-SF:2646 ng/ml (896-9795) となった。移植後推移を図1(A. B.)に示す。ST2はday0より高値が持続するが、フェリチンはday0より上昇し、day21でpeakとなった。各測定ポイントにおけるST2とフェリチンの相関関係は、 $r=0.46$ (移植前, $P=0.011$), $r=0.23$ (day0, $P=0.27$), $r=0.33$ (day14, $P=0.08$), $r=0.29$ ($r=0.21$, $P=0.14$), $r=0.29$ (day28, $P=0.14$)となり、移植前で moderate correlation ありと評価した(図2)。次に、ROC曲線を作成し、カットオフ値を設定した。Pre-SFの曲線下面積(AUC)は0.74であり、カットオフ値を1,000ng/mlに設定した。ST2では、day14-ST2のAUC0.81と最も良好であり、カットオフ値を100 ng/mlに設定した。

急性GVHD(grade II-IV)の累積発症を gray's 検定により解析すると、day14 ST2高値群のday100発症率は63%となり、低値群(23%)と比べて有意に高くなった(図3B, $P=0.016$)。一方、SF高値群(43%)とSF低値群(41%)では、有意差は見られなかった(図3A, $P=0.84$)。累積非再発死亡率を gray's 検定により解析すると、Day180発症率においてSF高値群(31%)と低値群(12%)では有意差は見られなかった(図4B, $P=0.20$)。day14-ST2高値群の発症率は42%となり、低値群6%と比べて有意に高かった(図4A, $P=0.018$)。同様にday0-ST2高値群46%も低値群5%より有意に高かった($P=0.010$)。累積再発率を gray's 検定により解析すると、day0-ST2, day14-ST2ともに差が見られなかったが、1年再発率は、SF高値群40%となり、SF低値群0%より有意に高かった($P=0.003$)。生存率を log-rank 検定により解析すると、day180生存率は、SF高値群61.5%となり、SF低値群88.2%と比べて、有意に不良となった(図5A, $P=0.003$)。day14-ST2高値群は58%となり、低値群89%と比べて、不良となる傾向がみられた($P=0.068$)。day0-ST2高値群は45.5%となり、低値群95%と比べて有意に不良となった(図5B, $P=0.005$)。

4. 考察

同種移植症例における血清フェリチンとST2の比較検討がなされたはじめての研究報告である。移植前SFとST2に適度な相関関係が見られたが、その他の測定ポイントでは相関が認められなかった。また、急性GVHD発症率では、day14-ST2高値群で有意に高くなったが、SFでは差が見られなかった。非再発死亡率では、day14-ST2高値群で有意に高くなったが、SFでは差が見られなかった。再発率では、SF高値群で有意に高くなり、

day14-ST2 では差が見られなかった。最終的に、全生存率では、SF 高値群で有意に不良となり、day14-ST2 高値群では不良となる傾向となった。

Limitation として、前向き研究ながらも症例数が 30 例と不十分であり、患者背景や移植レジメンが不均一である。また、生化学マーカーにも一部欠損値があり、すべての測定ポイントでの比較検討ができていない。統計解析は単変量解析にまでに留まっており、多変量解析による補正が必要である。

結論として、ST2 は移植後急性 GVHD を予測するマーカーとなる可能性が示唆された。また、移植前血清フェリチンは ST-2 と関連し、移植後生存率を予測する可能性が示唆された。今後、症例数の蓄積と多変量解析による検証が必要である。

5. 論文及び学会発表

第 78 回日本血液学会学術集会 平成 28 年 10 月 13 日～15 日

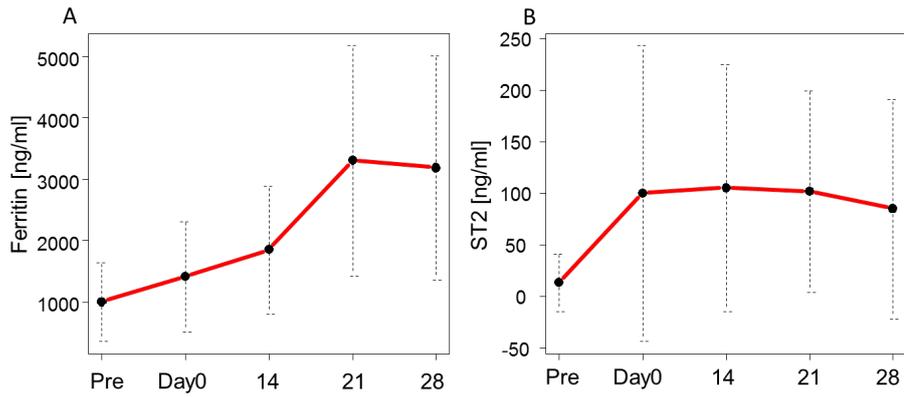


図1 マーカーの移植後推移(A. フェリチン B. ST-2)

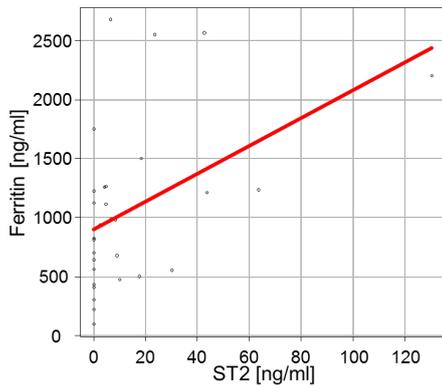


図2 移植前血清フェリチンと ST2 の相関関係

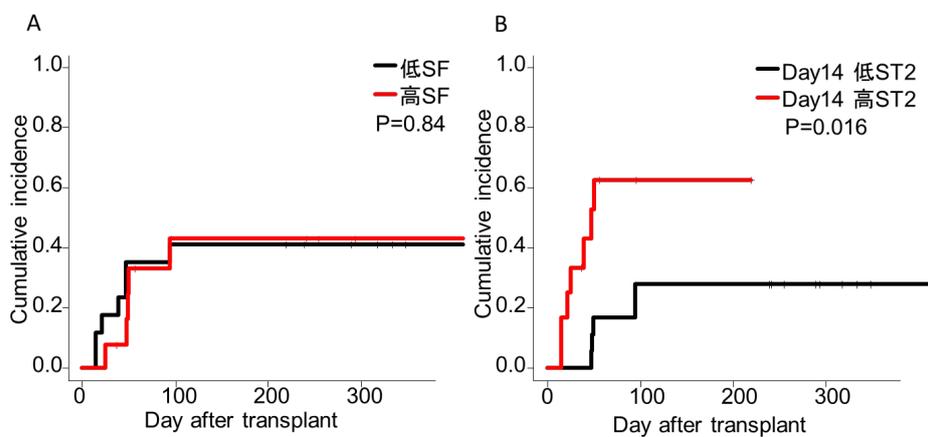


図3 移植後 Grade2-4 急性 GVHD 発症率
(A.フェリチン B.day14-ST2)

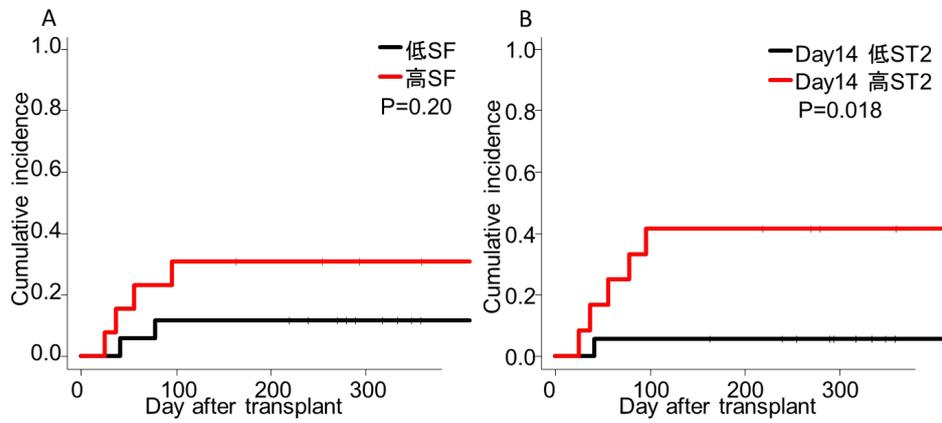


図 4 移植後非再発死亡率
(A.フェリチン B.day14-ST2)

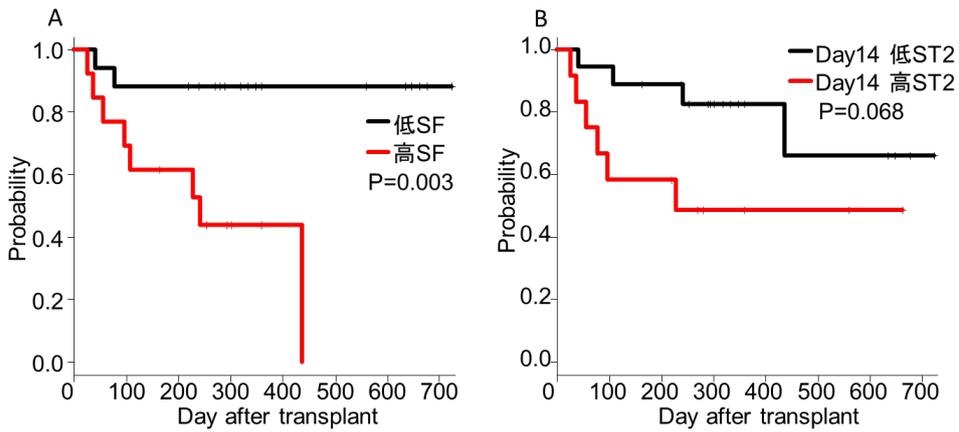


図 5 移植後生存率
(A.フェリチン B.day14-ST2)

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

大島美音

医学部医学科 5年

要約

【平成 27 年度 活動日程・内容・参加人数】

2015/4/17 Medical terminology #2	Human Body (参加者：9名)
2015/5/15 Medical terminology #3	The Skeletal System (参加者：6名)
2015/6/26 Medical terminology #4	The Muscular System(参加者：11名)
2015/7/17 Medical terminology #5	The Cardiovascular System(参加者：3名)
2015/9/18 Medical terminology #6	Case presentation(参加者：6名)
2015/10/30 Medical terminology #7	The Respiratory System(参加者：6名)
2015/11/24 Medical terminology #8	The Digestive System(参加者：8名)
2015/12/15 Medical terminology #9	The Urinary System(参加者：5名)
2016/2/22 Medical terminology #10	The Nervous System(参加者：10名)

本年度の Medical English Society 活動は横須賀基地米海軍病院から Dr. Dane T. Masuda,PA-Cをお呼びしての活動となりました。活動の目的は、医学英語を体系的に学び、将来の実臨床で生かせるようにすることであり、医学英語に興味のある医学科4・5年の学生を対象の勉強会として開催致しました。毎回約2時間、最初に前回内容の確認テスト、医学英単語の体系的な解説、臨床問題演習、会話練習という内容で行われました。英単語という基本的な知識を学ぶことはもちろん、臨床問題を考えながら解き、ロールプレイングにより会話することで、より実践的な学習ができたと考えております。将来海外での医療活動を考えている学生の意見交換の場や、勉強のペースメーカーとなる活動として、今後も継続的に活動できればと思っております。(469字)

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

大島美音

医学部医学科 5年

【平成 27 年度 活動日程・テーマ・参加人数】

2015/4/17 Medical terminology #2	Human Body (参加学生：9名)
2015/5/15 Medical terminology #3	The Skeletal System (参加学生：6名)
2015/6/26 Medical terminology #4	The Muscular System(参加学生：11名)
2015/7/17 Medical terminology #5	The Cardiovascular System(参加学生：3名)
2015/9/18 Medical terminology #6	Case presentation(参加学生：6名)
2015/10/30 Medical terminology #7	The Respiratory System(参加学生：6名)
2015/11/24 Medical terminology #8	The Digestive System(参加学生：8名)
2015/12/15 Medical terminology #9	The Urinary System(参加学生：5名)
2016/2/22 Medical terminology #10	The Nervous System(参加学生：10名)

※月ごとの各自の都合により（5年生の臨床実習など）、毎回の参加人数に差が生じてしまいましたが、欠席者には後日講義資料を共有し、自習により次回につなげるという措置をとりました。

【活動目的】

- 1 医学英語を体系的に学び、将来の実臨床で役立てられるようにすること
- 2 将来海外での医療活動を考えている学生の意見・情報交換や、勉強のペースメーカーとなる場をつくりだすこと

【活動内容、感想】

本年度の Medical English Society 活動は横須賀基地米海軍病院から Dr. Dane T. Masuda, PA-C をお呼びしての活動となりました。活動の目的は、上記の通りでありましたが、臨床的な知識も必要であると考え、主に医学科 4・5年の学生を対象の勉強会として開催致しました。

毎回約 2 時間、最初に前回内容の確認テスト、医学英単語の体系的な解説、臨床問題演習、会話練習という内容で行われました。確認テストにより、知識を定着させ、活動時間外も

継続的に自習するきっかけを得られました。英単語という基本的な知識は、覚えるだけでなく、知らない単語でも考えて類推できるよう、体系的に、臓器別に学びました。臨床問題演習では、米国医師国家試験である **USMLE** をベースにした問題を解きました。問題文を音読し、知らない単語については類推し、参加者全員で解答を考えました。このような過程の中で、英語で自らの意見を言い、相手の意見を聞く練習をすることが出来ました。会話練習では、患者役と医師役に分かれて、ロールプレイングにより会話をし、学んだ英語をアウトプットする練習をしました。

本学の現在の教育プログラムでは、必修の講義で医学英語を学ぶことのできる時間は少ないため、自習をしている学生が多いのが現状です。**Medical English Society** は、そのような学生が集まり、お互いに切磋琢磨しながら勉強をすすめられる絶好の場であり、活動の機会を頂けたことに改めて感謝致します。

実際に **Native Speaker** の医師の先生から教えて頂くことで、本当に現場に必要な知識や、会話の表現を学ぶことができたことも活動の大きな意義であったと思っております。現在、継続的に参加している学生は、**2015年3月**の講義からの参加者が多いのですが、1年経った今、全員がお互いの成長を感じつつ、次の1年間の学習に向けて日々精進しようという所存でございます。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

石渡麻衣

医学部医学科 5年

2015 年度に開催された MES の活動に参加した。活動内容は医学英語を学ぶことであり、横須賀海軍病院の Dane Masuda 先生を講師として月 1 回の授業を受けた。授業では、まず英単語の成り立ちを学んだ。覚えにくい英単語も、分解することにより単純になることがわかり、多くの単語を覚えるのに役立った。

授業は講師と学生の対話形式で進行し、毎回一つの分野に関する単語を学んでいった。その他、英語による問診のロールプレイや、症例問題を考える時間もあり、充実した授業だった。

MES の活動を通して、英語を話す機会を定期的に得られただけでなく、普段の実習とは異なる観点から医学の勉強をすることができた。また、他の参加者と共に楽しみながら英語で会話する時間をとれたのがよかったと思う。2016 年度も積極的に活動に参加していきたい。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

稲垣里咲

医学部医学科 5年

私は、以前から医学英語に興味はあったものの、部活と日程が重なっている回がほとんどであり、通常の授業に一度と、イベントに一度参加させていただきました。

MESの授業は大変素晴らしかったです。私の参加した回も、医学英語の単語の頭や尾の部分の意味を暗記し、それらで構成される単語を理解していくというものでした。単語を、日本語で言うところの2字熟語に置き換えて学習ができたため、大変覚えやすかったです。私はMESを、一部の生徒が受ける講習ではなく、横市の生徒全員が受けられるようにして欲しいと思いました。それだけ、受けていないことがもったいないと思える授業をしてくださいました。また、イベントでは、先生が私たちと同じテーブルに座り、お話をしてくださいることで、医学英語だけでなく通常の英語力を鍛えることにもつながりました。私はこのイベントに、短期留学前に参加させていただき、英語の会話のよい練習とさせていただけました。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

植田智美

医学部医学科 5年

MES では普段なかなか自分で勉強しにくい医学英単語について、単に暗記ではなく、単語の接頭語のような構造を理解して学んでいます。これまで自分は、消化器、整形、神経の分野の単語の会に参加しましたが、単純な暗記ではないのでしっかり定着でき、日常の臨床実習にも活用できています。また、先生も大変親しみやすく、授業の中で、アメリカの医療について教えてくれます。希望を出せば横須賀海軍病院の見学もさせてくれます。昨年度はバーベキューや新年会も行いました。このように、MES では医学英単語の勉強だけでなく、様々な楽しいイベントもあり部員一同楽しく医学英単語を勉強しています。今後とも可能な限り参加したいと思っています。

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

大貝明日香

医学部医学科 5年

グローバル化が進む現在、その対応へのプロセスとして国際化が急がれている印象があるが、医療の分野も同様で、国際的な取引などツールのな面はもちろん、言語を超えたコミュニケーションがさらに求められている。なかでも、国境をこえた人の動きは活発になっており、日本の医師が海外に出向くことも、外国人の患者さんが日本で受診することも多くなっている。そのなかで英語を自主的に取得しようとしたり、USMLE に挑戦する医師もいるが、現在の教育カリキュラムでは医学英語という科目において個人のレベルに合わせてその習得に取り組むことが難しい。例えば私は日本人に多いように英語の筆記はできるが会話が非常に苦手である。MES というサークルでは、意識のある仲間があつまって少人数で、講師が個人のレベルを把握しながら丁寧に指導してくれるのでその点非常に素晴らしいプログラムだと感じる。また指導内容は医学英語にとどまらず、英語から学ぶ医学知識、問診、英語でどのように患者さんに寄り添うのかと多角的であり、医学の理解も深まる。このようなプログラムが行われているおかげで、できないと逃げていた医学英語に少し向き合えるようになったのも大きい。このプログラムが今後も継続され、後輩たちも自分の契機を見つけ挑戦の気持ちを高めることができることを期待している。

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

大桃すみれ

医学部医学科 5年

MES は横須賀海軍病院のアメリカ人医師を月に1度呼び寄せて、福浦キャンパスで医療英語の学習をする部活です。学校にいながらにして、英語で医療を学ぶことができる、とても貴重な機会をいただいていると思います。

活動の流れとしては、まず、單元ごとに英単語を学びます。一方通行のレクチャーではなく、先生と会話を交えながら医学の知識について学習します。難しい概念については図表を描いて説明してくれることもあります。そして、応用編として、臨床問題を解いたり、問診を取る練習をしたりします。

毎回の活動のレベルが高く、とても刺激を受けます。また、学校の座学の講義を受けて理解が曖昧だった分野を、先生に英語で丁寧に説明してもらうことで理解できた時には、なんともいえない嬉しさもありました。

USMLE の受験を考えているような人にとっても、あるいは単純に英語が好きというような人も、また、普段の学校の授業とは違う形で医学を学んでみたいという人にも、どんな人にも MES はおすすめです。先生も気さくな方で、いつも笑顔で話しかけてくださいます。オフではバーベキューをしたり、新年会をしたり楽しく活動しています。低学年の方も気軽に参加していただければと思います。

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

鈴木崇文

医学部医学科 5年

私は2015年3月の初回より Medical English Society (MES) への参加を継続してきました。この活動は医学生にとり非常に有意義なものと感じた理由について以下の通り述べます。

まず、医学英語への学習の糸口として役立つと感じました。MES での講義は臓器別の Medical Terminology の学習を中心として行われます。これにより、単語の語幹から意味を推測し、効率的に学習を行う術を学ぶことができました。基礎的な医学知識を前提に進められるため、どの学年にとっても非常に理解がしやすく、基礎医学を学ぶ2年生の段階でも十分参加できます。また、講義の最後には USMLE step2 の問題を病態の把握をしつつ解くため、USMLE のみならず CBT や国家試験への学習にも有用であると感じました。

また、先生との意思疎通も基本的に英語で行われるため、普段英語を使うことのない学生にとって医学のみならず、英語を学び直すのに良い機会であると感じました。特に病態生理や身体所見について英語で理解し、また説明するプロセスは普段経験しないことであり、英語の良いトレーニングとなりました。

さらに、医学生の段階から医学英語を多く学ぶことは、将来医師や研究者として海外で活躍するための土台になると信じております。私自身、Monash University Medical Centre (Melbourne, Victoria, Australia) における臨床研究留学中に本報告を執筆しておりますが、MES が海外での研究に興味を持つようになった一因と言えます。

多くの横浜市大の卒業生が海外で活躍するような環境を整えるため、MES の継続を強く希望いたします。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

関井隆介

医学部医学科 5年

2015年度のMESに参加させていただいたのでその活動内容と感想について報告させていただきます。まずMESとは、毎月1度、横浜市大の行われている有志の課外活動であり、福浦キャンパスで米軍の横須賀基地に勤務されている先生をお招きして医学英語の語源の勉強や英語の臨床問題を解くなどして英語を学んでいる会の事で、私も参加できる範囲で出席しておりました。米軍からいらっしゃる先生はとても親切で、わからないことがあればいつでも質問に答えて下さり医学英語の単語を、語源をもとに分解して理解するという勉強は医学英語を勉強する上でとてもためになりました。また、大学に通っているだけでは疎遠になりがちな英語にも触れることができ、英会話の勉強としてもとてもいい機会となりました。今後もこのような機会がありましたら是非参加させていただきたいと思います。以上を持ちまして活動内容の報告と感想とさせていただきます。大島さんをはじめこの会にかかわった多くの方に感謝申し上げます。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

田中亮嗣

医学部医学科 5年

私が MES に参加した時のテーマは医学英単語の成り立ちについて、でした。そこでは医学英単語は接頭辞、接尾辞を学ぶことで丸暗記に頼らず効率よく英単語を暗記できるということを学びました。このことは、医学英語を始める初期の段階としてはとても有意義なものだったと思います。自分でも医学英語を勉強しておりますが、やはり語源に立ち返って意味を考える癖がついたのでとても助かっています。またメインテーマとは別に通常は、その回の終わりに英語による問診とプレゼンの練習をすることになっております。これはもはや医学英語の勉強というよりも実践的な医療の学習になっております。私たちは普段、問診の仕方やプレゼンの仕方について学ぶ機会は殆どありませんが、英語を通してそれらの基礎を学べたので、今後にも大変役に立つものだと思います。MES は英語の勉強になるだけでなく、医師としての成長にも大きく関わっているととても重要な活動だと思います。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

藤江華子

医学部医学科 5年

私が参加した回では、骨や関節の名称や、疾患名について、英語でどのように表すのかを学びました。ただ暗記する訳ではなく、接頭語や接尾語を学び、そこから類推することによって語彙を増やすことができるので、その後の学習にも無理なく役立てることができました。また、患者の問診の方法について、実際に 2 人 1 組となって練習しました。具体的には、患者の年齢・既往歴・主訴を聞くところから始め、SAMPLE・OPQRST といった頭文字に表される事項について聞いて行きました。質問することに手一杯になり、疾患を想起することが難しくなってしまったため、疾患を想起しつつ質問をすることをその後の課題としました。

このように MES の活動では、少人数で実践を交えながら活動できるというのがとても良いと思います。大学の授業では、少人数での英語学習の機会はほとんどないので、このような機会を生かして英語学習を進めていきたいと思っています。

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

宮沢あゆみ

医学部医学科5年

解剖的名称、病態、また検査法、治療法について英語で学び、隣の人と医療面接の練習をし、米国の国家試験の問題を解きました。英単語を文節に分けて教えてくださるので、とても覚えやすかったです。授業プリントは穴あきで、順番に生徒が当てられてプリントを埋めていく方式の、参加型の授業なので、とても楽しいです。次の授業では、はじめに前回の復習の小テストがあるので、復習のモチベーションになりました。

医学英語の勉強だけでなく、医学知識の復習にもなるので、とても有意義な時間です。検査法や治療法の中には、米国と日本で異なる部分があり、その相違を知ることができるのもこの授業の魅力だと思います。英単語だけ勉強したのでは、英語圏の人がどのような言い回しで症状を訴えるのかを学ぶことはできないので、とても貴重な機会です。

臨床実習でも、外来を英語でする機会があり、医学英語の必要性を実感しました。また、最近の（日本の）国家試験では、問題文が英語の問題があるようで、医療を英語で理解することの必要性が高まっていることを感じます。今後もこの活動に参加し、日本語が話せない患者さんや、英語の紹介状を持参した患者さんにスムーズに医療を提供できるようになりたいと思います。

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

赤木 優

医学部医学科 4年

MES には 5 回程度参加したように記憶しております。内容は前半で医学的用語についてレクチャーがありました。基本的なものでは、胃や食道などといった解剖学的なもので、発展的なものでは術式など様々でした。僕は英語の教科書を読んでいたため、単語に関しては復習というような授業でした。

後半はケーススタディでした。先生が持ってきてくれた症例に関する問題の答えを選択肢から選ぶといったスタイルでした。当時は CBT にむけて勉強している最中で、医学の広い範囲を復習しなくてはいけなかったため助かりました。毎回共通のテーマはなく、様々な範囲からの出題であったため、実力が試されました。結構勉強したつもりでしたが、わからない問題も多く、刺激になりました。一層普段の勉強に力が入ったようにおもいます。

先生は質問に親切に答えてくださり、ディスカッションをしてくださったため、決して先生からの一方的な授業ではなく双方向で授業を行え、実践的な英語の訓練にもなる貴重な場所でした。今後も積極的に参加してゆきたいと思っています。

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

深沢 聖

医学部医学科 4年

大学講義以外でも医学英語を学びたいと思い、四年次に初めて **MES** に参加した。5年生を中心とした勉強会であり、内容を理解できるか不安を抱えながら初回を迎えたが、先生が分からない単語を解説しながら講義をしてくださり、不安は一掃された。まず疾患名などの医学に関わる英単語の解説があり、その後症例問題を考えた。講義は英語で行われ、さらに医学的な解説もあり、英語と医学の復習を同時に行うことができた。さらに、少人数のアットホームな雰囲気勉強会で一人ひとり発言する機会があることにも魅力を感じ、継続して参加しようと決意した。

私は将来留学をし、日本の医療の長所や改善の余地がある部分を客観的に見つけ、海外の良さを持ち帰って、日本の医療に貢献したいと考えている。グローバル化が叫ばれる昨今、コミュニケーションツールとして英語を扱うスキルは不可欠である。そのため **MES** に参加し、語彙力をつけスムーズに会話できるよう努力し続けたい。日頃英語の医学書を読むなどして医学と並行して英語を学んでいるが、1人では英語を話す機会を設けにくく、挫折しそうなこともある。道のりは険しいが、**MES** で同じように海外に羽ばたきたいと考える先輩や同級生に出会い、刺激を受けている。このような貴重な機会をくださった横浜総合医学振興財団の皆様はこの場を借りて深く御礼を申し上げたいと思う。今後も参加し続けて、将来の夢に向かい多くを吸収していきたい。

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

繁田奈央子

医学部医学科 4年

私はMESの授業に一度参加しました。その授業ではまず、神経に関わる単語について教わりました。単語を成り立ちから理解し、接頭語や接尾語の意味を覚えることで、全ての単語の意味を理解するよりも効率よく単語の意味を理解できるようになることを学びました。それは神経の単語に限った話ではないので、他の分野についての単語の接頭語や接尾語のプリントも参考に単語の勉強を進めています。また、英語を使って反射などの基本的な神経に関する知識を復習しました。医学英語は1人で勉強するよりも授業の方が発言したりみんなで考えたりできるので、より印象に残りやすくなります。また、先生の正しい発音を聞くことができるので、とてもためになります。初めて医学英語の授業を受けられて、とても勉強になったので、これからも続けていきたいです。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

茂木悠一郎

医学部医学科 4 年

2 月 22 日、MES の医学英語の授業に参加させていただいた。先生は横須賀米海軍病院に勤務なさっている方であり、生徒は医学科の 3 年から 5 年生の 15 人ほどが受講しに来ているように見受けられた。授業は各々自己紹介した後で医学英単語をその語幹の意味から推測させ、その後解説する形式であった。普段医学英単語はどうしても丸覚えになってしまっていたが、語幹から推測するという方式を習ったことでこれから暗記の労力が格段に減るだろうと感じてとてもありがたかった。先生は人当たりの良い方で、生徒それぞれに話を振るなどしてクラスは終始和やかな雰囲気であった。

授業は終始英語で行われ、普段は臨床問題を扱うことも多いということであったので USMLE 対策も含めてこれからも積極的に受講していこうと思う。

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動

田邊桃佳

医学部医学科 3 年

私は 2016 年 2 月に行われた 2015 年度最終回の活動で、初めて MES に参加した。この日のテーマは Neuroscience、ちょうど神経内科と脳神経外科の試験を翌週に控えていた 3 年生の私にとって、大変有意義な復習の機会となった。

およそ 1 時間という普段の医学科の講義よりも短い時間ではあるが、解剖、生理、疾患の重要な部分をきちんとおさえ、また印象に残りやすい形式であった。特に疾患の解説では、疾患名の単語を分解し、それぞれの部分のもつ意味を捉えることで疾患名を理解し、それが病態や症状の理解にもつながっていたため、大変記憶に残りやすいと感じた。また疾患で重要な検査、例えば腱反射の検査を 4 年生や 5 年生の方々が実践し、適宜先生がアドバイスをなさることで、3 年生の臨床の講義で得た知識がどのように現場で活かされていくのかを垣間見ることができた。

今年度私は 1 回のみ参加で、まだ多くのことを得られているわけではない。来年度の活動は全参加を目標にして、これまでの臨床講義の復習にとどまらず、国内外で実習あるいは勤務する際に役立てられるよう、MES で自らの医学の学びを広げていくつもりだ。

<学生自主的活動助成>

在ブラジル日系永住者巡回診療健康実習

森本美登里

医学部医学科6年

要約

私は2015年7月12日～26日の約2週間、社会予防医学教室の水嶋春朔教授の引率の下、上記実習に参加した。ブラジル日系永住者巡回診療健診（以下、巡回診療）は、現地指導者である森口エミリオ秀幸先生（ブラジル連邦共和国リオグランデ・ド・スール連邦大学内科学教授、社会予防医学教室客員教授）が、昭和30年代に日本からブラジルに移住しポルトガル語での医療機関受診が制限される日系1世の方々を主な対象として行っている健診・保健活動である。今回は日本列島を縦断（1,500km）するほどの距離をバスで移動し、南ブラジルにある10～15ヶ所の居住地域を2グループで巡り、のべ約300人の日系永住者の方々の健診・健康調査を行った。

結果・考察としては、①高齢化が進んでいる、②生活習慣病が多く、その原因として高塩分・高脂肪な食生活が大きく関わっている、③巡回診療に経年的に受診している方が多く、そこでの指導により生活習慣の改善を意識する方が多い、ということが考えられた。

今後の課題としては、①巡回診療や保健指導を継続し、経年的にフォローアップしていくこと、②日本にいる我々もブラジルの日系永住者の方々へ関心を持ち続けることが大事だと考えられた。

<学生自主的活動助成>

在ブラジル日系永住者巡回診療健康実習

森本美登里

医学部医学科6年

1) 目的

医療機関へのアクセスが制限された集団において、地域を基盤とした生活習慣病対策の一次予防と、二次予防の重要性、地域保健医療サービスのアセスメント、公衆衛生学、地域保健医療学の視点から各地域における課題を学ぶ。

また、医療者と地域における関係者との関わりを通して、チーム医療のあり方や地域コミュニティの人々との協同を体験的に学び、医療職としての連携や協同の学びを得る。

2) 対象と方法

<調査対象>

ブラジル南部のリオグランデスール州、サンタカタリーナ州に在住の日系永住者のうち、南日伯援護協会（森口エミリオ秀幸副会長）が実施する巡回健診に参加し、アンケート調査に同意を得た、20歳以上の方。

調査期間：平成27年7月14-23日 8月4,5,9-12日

巡回診療健診地区	実施日	受診者数	解析対象者数	担当グループ	会場
カッサドル	7月14日	15	15	1	民家
ラーモス	7月14-17日	59	46	1	会館
パッソフンド	7月18日	16	12	1	民家
クルツアルタ	7月19日	6	6	1	民家
サンタマリア	7月20日	19	18	1	民家
カショエイラドスル	7月21日	10	9	1	民家
パジェ	7月22日	4	4	1	民家
ペロタス	7月22・23日	33	29	1	民家
ポルトアレグレ	8月4日	30	29	2	会館
イボチ	8月5日	36	25	2	会館
ラミ	8月9日	15	14	2	会館
ヴィアマン	8月10日	17	15	2	民家
サンレオポルド	8月11日	16	12	2	会館
イタチ	8月12日	17	17	2	会館
総計		293	251		

<方法>

【巡回診療健診実施担当者】

・現地指導者

森口エミリオ秀幸 ブラジル連邦共和国リオグランデスール連邦大学医学部大学院教授
横浜市立大学医学部社会予防医学教室客員教授 南日伯援護協会副会長

・参加者

第1グループ

水嶋 春朔 横浜市立大学医学部医学科社会予防医学教室教授 (医学科指導教員・1G引率者)

北岡 かおり 京都光華女子大学健康科学部健康栄養学科講師

森本 美登里 横浜市立大学医学部医学科6年

芹沢 悠介 防衛医科大学医学科6年

安武 新悟 防衛医科大学医学科6年

Francine Moriguchi University of Michigan, College of LSA, Health Sciences Scholars Program

第2グループ

菅野 眞奈 横浜市立大学医学部看護学科老年看護学助教 (看護学科指導教員・2G引率者)

児玉 光也 特任助教

足達 夏海 横浜市立大学医学部看護学科4年

田中 桃子 横浜市立大学医学部看護学科4年

中林 桜子 横浜市立大学医学部看護学科4年

若林 遥 横浜市立大学医学部看護学科4年

【巡回診療の流れ】

巡回診療は基本的に①～⑧の順序（図 6-1：巡回診療手順）で行われた。

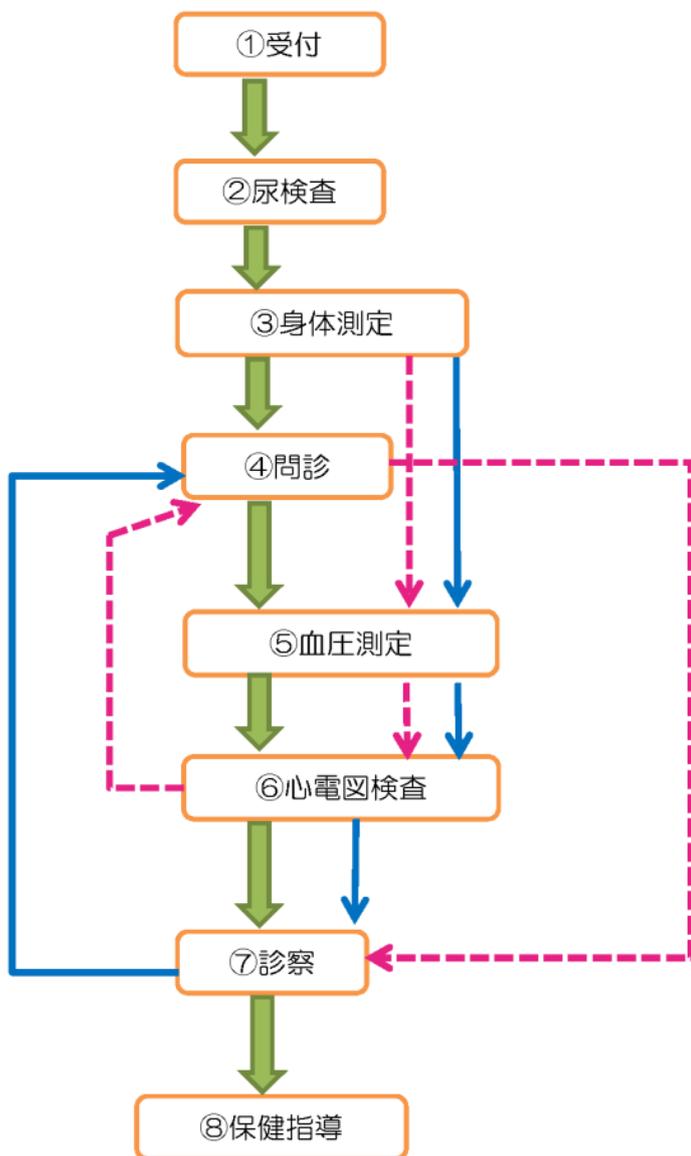


図 6-1：巡回診療手順

①受付

- 各健診会場で、来所順に受診者リストに氏名を記載し、受診者人数を把握した。
- 南日伯援護協会が準備した個人カルテ（経年的に健診結果などが記載されている）と健診用の番号札、問診表をバインダーにはさんで受診者にお渡しした。

②尿検査

- 尿検査は検体採取が簡便であり、その検査内容により糖尿病、腎疾患等の有無を検査することができる。
- 本年度健診も昨年度同様、夜間尿（約 8 時間分相当）を受診者に持参していただき、尿量、Na 排泄量（24 時間の塩分摂取量を推測したもの）を電子式塩分計（図 6-2：減塩モニタ®河野エムイー株式会社）を使用し測定した。
- 夜間尿を持参していただけなかった場合、会場で採尿し、試験紙による尿検査を行った。検査項目は比重、pH、尿蛋白、潜血、尿糖、白血球、尿沈査、ウロビリノーゲン、ビリルビン、Nitrate であった。

③身体測定

- 体重、身長から BMI（Body Mass Index. kg/m^2 ）を計算した。
- 体重（kg）は体重計に靴を脱いで乗っていただき測定した。着衣のまま測定し、測定値から着衣分 1 kg 引き記録した。
- 身長（cm）は、身長計測器を用いて計測した。
- 腹囲（cm）は心電図検査の後に測定し、問診表、カルテ、本日の健診結果に記入した。厚生労働省特定健診（メタボリックシンドローム）診断基準に含まれる腹囲（男性 85 cm、女性 90 cm が基準）を測定した。

④問診

- 本巡回診療において受診者の生活習慣、在ブラジル日系永住者と日本に暮らす日本人との生活習慣の違いを把握するために、問診票を用いたアンケート調査を行った。
- 問診票は、A4 印刷 4 枚とし、1 枚目には身長・体重・血圧等の「本日の健診結果」と、事前に採取された「血液検査・尿検査結果」を学生が記載した。質問項目に関しても問診担当の学生が患者さん一人一人の前で読み上げ、その場で答えていただいた結果を問診担当者が記載する形式をとった。
- 項目内容は、「厚生労働省標準的な健診・保健指導プログラム」の標準的な質問票を参考にし、生活習慣の質問項目を加えた。平成 22 年度の本実習の際に、水嶋春朔教授が森口エミリオ秀幸教授と共同で作成した物である。（問診票実物については付録参照）。最後に問診票の内容などについて、匿名化した上で集計結果などを報告書に使用し、発表することに関する同意を得るため文言を配し、署名を頂いた。
- 問診票の記載、質問項目に関しては担当の先生が伺い、その場で答えていただいた結果に対して相談、指導を適時行った。

⑤血圧測定

- 血圧は人体における重要な指標のひとつ、いわゆるバイタルサインの 1 つであり受診者の健康状態を把握する上で必要不可欠である。特に本健診対象であるブラジル日系永住者は日本在住の日本人と異なる肉中心の食生活習慣により高血圧症の受診者が多いと報告されている。また衣食住環境の違いが血圧に及ぼす影響を調査する上でも血圧測定は健診において必要な項目である。
- OMRON Digital Blood Pressure Monitor HEM-907（図 6-3）を用いた。血圧は測定前に 5 分安静とし、心臓と同じ高さで右腕にマンシェットを巻き測定した。3 回測定し血圧と脈拍の 2 回目の値、3 回目の値、平均値を問診票、カルテ、健診結果記入用紙に記入した。血圧測定を行う部屋はできるだけ暖房や毛布等により暖かくなるように会場を設営した。



図 6-3：OMRON Digital Blood Pressure Monitor HEM-907

※血圧測定者は受診者が持参した血液データを問診表、カルテ、本日の健診結果（付録参照）に記入した。記入した採血データ検査項目は RBC, Hb, Ht, MCV, WBC [Neu, Lymph, Mono, Eo, Baso], Plt, Glu, Cr, T-Cho, HDL-C, LDL-C, TG, ALT, PSA（男性のみ）である。

⑥心電図検査

- 心電図検査は循環器、心機能を検査する上で簡便かつ有用な検査であり、特に生活習慣病の 1 つである冠動脈疾患にともなう虚血性変化および不整脈の発見に有用である。
- 心電図検査機は三栄メディス ECG-Explorer500A（ノート PC で操作。図 6-4）を使用し、安静時及びマスターダブル負荷後に検査した。80 歳以下かつ負荷心電図検査に適応がある受診者に対してはマスター踏み台昇降運動法による負荷心電図検査を行った。踏み台昇降の回数は年齢と体重より決定した。





⑦診察

- 上記①～⑥の結果を、昨年までの結果と照らし合わせ、総合的に身体状況を診断し、適切な治療につなげるため、森口エミリオ秀幸教授による診察を実施した。
- 森口教授が1名で診察を実施した。個室（健診会場内、および健診バス後部）を診察用に確保し、プライバシーに配慮した。
- 診察では、毎年の健診結果が書かれている診察カルテ（南日伯援護協会管理）を用い、健診結果の経年的変化を確認した上で、今年の健診結果について判定して、詳しくわかりやすく説明した。
- さらに、本人の自覚症状や生活状態など健診データのみでは把握できない情報を、診察の中に注意深く聞き取り、今後の必要な治療の検討を行うと共に、具体的な保健指導も行った。
- また、受診者の状態によっては、紹介先の病院の検討から、薬の処方、役所に提出する書類の医師欄の記載等も行った。
- 学生も森口教授の診察に同席し、受診者一人一人の訴えを熱心に傾聴し、言葉に表せない受診者の心情にも配慮した診察を見学した。

3) 結果と考察

①健診の結果と考察

(1) 受付

- 受付は、南日伯援護協会が把握する事前登録者情報と受診者を照合し、協会が管理する健診カルテを個人に配布する関係から、ミルトン樋渡様（南日伯援護協会）、金福秀文様（南日伯援護協会）、ウィリアム・スミス・角様（南日伯援護協会）が担当した。
- 受付近くに疑似ホワイトボード（A3クリアファイルに進行表の紙を挟んだもの）を設置し、個別の健診の進行状況を明示化した。このことにより、健診を順番が乱れることなく、効率的かつ円滑に進めることができた。受診者の方からも、現在どれだけ待っているのか分かりやすく助かると好評であった。しかし、A3では小さく、遠くからではよく見えなかった。

番号	性別	健康状態	身体測定	問診	採血検査	心電図検査	診察	検便検査
41	F	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
42	F	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
43	F	121kg	✓	✓	✓	✓	✓	✓
44	F	121kg	✓	✓	✓	✓	✓	✓
45	M	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
46	F	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
47	F	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
48	M	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
49	F	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
50	M	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

- 受付が 1F、血圧測定・心電図が 2F でお互いの状況がわかりづらかったため、2F の準備が終わらないうちに受付を始めてしまい、受診者の方々を待たせることがあった。事前に開始時間などについて十分意思疎通を図っておくことが重要であると考えられる。

(2) 尿検査

- 検者はおおむね井村賢治様（南日伯援護協会）に務めていただいた。
- 平成 26 年度健診においては、昨年度同様、夜間尿全尿（夜間もしくは朝の尿の全て）を持参していただき、Na 排泄量を測定した。しかし一部の受診者は早朝尿の一部のみを持参、もしくは尿自体を持参されなかった方もおられ、尿中 Na 排泄量についてのデータの信頼性は確保できなかった。昨年度と同じことが考察で挙がってしまったので、来年度は健診の意義も含めて、援護協会との連携も含めた健診受診者へのわかりやすい説明と連絡を徹底する必要があると考えられる。

(3) 身体測定（身長・体重・腹囲）

- 測定は主にパウロ様（南日伯援護協会）、森口先生の姪御さんの森口フランシーニさんをお願いした。
- 身体測定においては、地面からの O 地点の設置、三角定規などを用いて正確に測定していたか、メジャーが垂直に設置されていたか等、体重においては衣服をどこまで脱ぐか、体重計は平面におかれていたか等、誤差を生む要因を充分に確認が必要になる。

(4) 問診

- 準備段階での予想以上に日本語（特に漢字）を読めない方が多く、引率教員・学生が言葉で説明する場面が多いということが前年度から言われており、事前に確認はしたが各質問者で聞き方の違いがあり、結果に影響した可能性がある（インタビューアーバイアス）。問診票に対する認識を、より統一しておく必要があると考えられる。
- 記入時間が長く疲れるといった声がかかれ受診者の方への負担がかなりあったと考えられる。
- また現地ではポルトガル語しかしゃべれないという方も何人かおられ、他の受診者の方や森口フランシーニさんに通訳をしていただき、案内表示のポルトガル併記を行うことで対応した。診察をされる森口先生以外はポルトガル語ができないため、今後も他の受診者の方にお手伝いいただく可能性が高い。また巡回診療健診中に水嶋先生がポルトガル語表記の問診票を作成し、この問診票を使用することで問診がかなりスムーズに進むようになった。しかし、問診票を受診者の方に自分で記入して頂くのではなくあくまで問診の助けとして使用することが望ましいと考えられる。
- 第 2 グループでは、一部の受診者の方には問診票を自分で記入して頂く形にしてしまったため、データの欠損が多くなってしまった。事前の打ち合わせでしっかり確認をすることが必要だと考えられる。

(5) 血圧測定

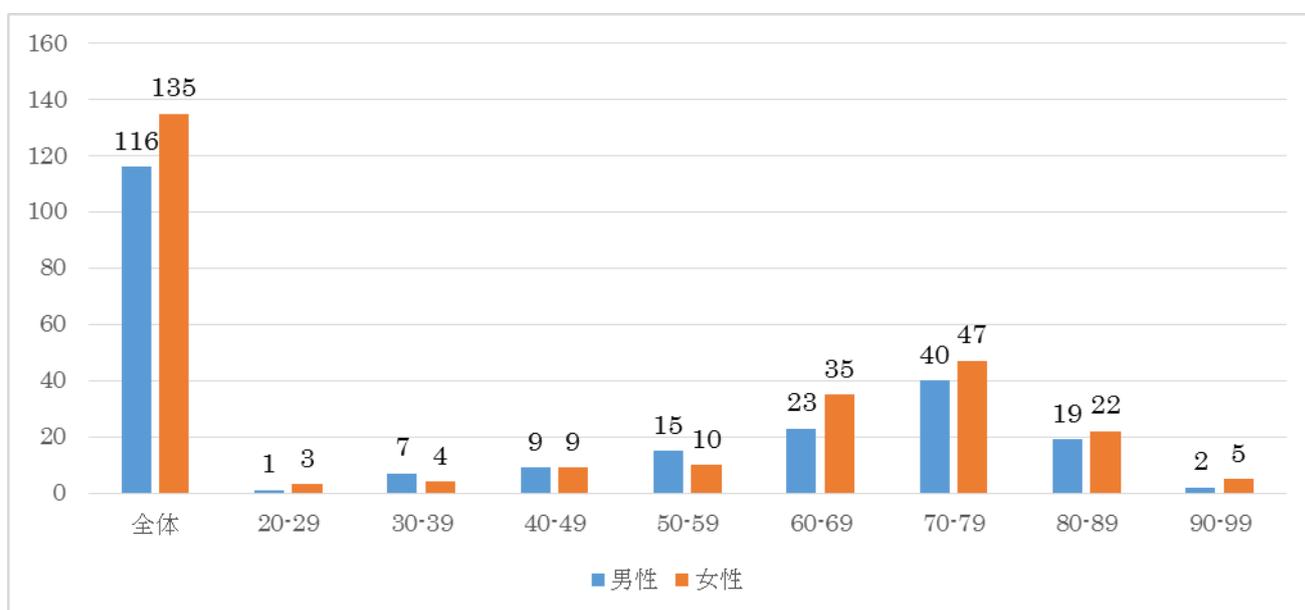
- 自動血圧計を用いての血圧測定であり、使用した機器 OMRON Digital Blood Pressure Monitor HEM-907 を用いた。巡回診療が始まって最初の 1,2 ヶ所の地区の健診では、血圧測定の条件が統一されていなかった。安静時間やマンシエットの高さなどを出発前、そして現地の事前の打ち合わせの際にしっかりと確認する必要がある。
- 白衣高血圧症候群の方がおられた。また普段の測定方法や検者が全く見知らぬ人ということで緊張される方も少なくなかった。普段の血圧を聞き、あまりにも違いがあれば更に時間を置いてから計測する必要もあると感じた。
- 測定の際に受診者の方があまり話し過ぎないように測定前にお願いをする必要があると感じた。

(6) 心電図測定

- 心電図の測定において第一に重要なことは部屋を十分暖めることであった。健診時期が冬であることもあり、特に日本人会館における健診は部屋が寒いことが多く、毛布のみでは十分暖かいとはいえないため、電気ストーブ、コンロで湯を沸かすといった工夫を行った。基準としてベッド周辺の室温が 14℃以上の環境下で測定し、やや暖かい日が続いたことも手伝い、震えによる心電図への影響はなかったと考えられる。
- 負荷心電図の適応を明確化しておいたため、滞りなく検査を進めることができた。
- 負荷心電図を膝の痛みなどで測定出来ない方もいた。

②問診票・検査の結果と考察

• 対象者の性・年代別構成 (n=251)



	人数	65歳以上の人数	65歳以上の割合
男性	116	78	67.2%
女性	135	95	70.4%
全体	251	173	68.9%

・メタボリックシンドローム・生活習慣病、医療情報、生活習慣問診票・検査の結果より、以下の傾向が見られた。

①65歳以上の方の割合が68.9%と高く、高齢化が進んでいる。

②肥満者の割合が日本人より高い男性42.6%、女性33.3%。

男性 日系永住者42.6%>日本人28.0%

女性 日系永住者33.3%>日本人18.9%

③メタボリックシンドローム・高血圧症・糖尿病・脂質異常症それぞれについて、強く疑われる方の割合が日本人より高い。

*メタボリックシンドローム

日系永住者				日本人			
		全年代	40-74歳			全年代	40-74歳
男性	メタボ（強く疑われる）	32.7%	35.8%	男性	メタボ（強く疑われる）	24.7%	26.6%
	予備群	39.3%	40.3%		予備群	23.6%	25.2%
女性	メタボ（強く疑われる）	14.4%	18.1%	女性	メタボ（強く疑われる）	9.4%	9.7%
	予備群	16.8%	19.4%		予備群	7.7%	8.3%

*高血圧症：男性 日系永住者62.6%>日本人55.5%

女性 日系永住者63.7%>日本人39.6%

*糖尿病：男性 日系永住者39.0%>日本人15.2%

女性 日系永住者28.8%>日本人8.7%

*脂質異常症：男性 日系永住者70.4%>日本人24.3%

女性 日系永住者65.6%>日本人18.9%

④生活習慣病が強く疑われる人が224人（89.2%）と高い。

⑤喫煙の習慣がある方の割合が日本人より低い。

男性 日系永住者6.0%>日本人34.1%

女性 日系永住者3.0%>日本人9.0%

- ⑥飲酒の習慣がある方の割合が日本人より低い。
 - 男性 日系永住者 26.7% > 日本人 34.0%
 - 女性 日系永住者 5.9% > 日本人 7.3%
- ⑦運動の習慣がある方の割合が日本人より高い。
 - 男性 日系永住者 44.0% > 日本人 36.1%
 - 女性 日系永住者 50.4% > 日本人 28.2%
- ⑧生活習慣の意思がある、または改善に取り組んでいる割合が高い（66.1%）。
- ⑨機会があれば保健指導の機会を利用したいと考えている方が 9 割を占める。
- ⑩服薬率が日本人よりも高い

②～⑦より、喫煙・飲酒・運動の習慣に関して、日系永住者では日本人と比べて良い指標を示しているにも関わらず、生活習慣病が多いという矛盾が生じる。その原因として、食生活が大きく関わっていると考えられる。問診票解析結果からも、7 割の方が週 3～4 割（うち 4 割の方がほぼ毎日）肉類を摂取していること、甘味料・塩分の摂取も多いことが分かる。(2010 年度報告書参照)肉類を多く摂取する要因の一つに、シュラスコという代表的な肉料理があるように、ありふれた食材として肉類があり、日本に比べ価格が安い(牛肉 1kg 300 円程度)ことが挙げられる。またご本人方の言葉として、日本食へのこだわりがやや強く、塩分の多い食事になってしまうことがあるとのことであった。食生活を大きく変えることは非常に困難であるので、保健指導の重要性が今後さらに高まってくると考えられる。

⑤～⑩より、日本と比較をしても健康に対する関心が高いことが考えられる。その要因として、社会での健康への高まりがある。

まず、喫煙については、箱の外装にタバコの害を視認できるような工夫がなされている。また、食生活では、コーヒーなどへの甘味料を使う量が多い傾向があり、その対策として、カロリーゼロの甘味料が飲食店や家庭で普及していた。さらに、ブラジル日系永住者の方々は、日本の NHK BS を視聴しており、日本での健康意識の高まりの影響も受けていると考えられる。ご本人のお言葉からも、健康を意識して体をよく動かすようにしているなどのお話がよく聞かれた。

また、森口教授が行われている巡回診療に経年的に受診している方が多く、そこでのご指導のおかげで服薬率の高さ、生活習慣の改善を意識する方が多かったと考えられる。さらには、昨年度より始めた、看護学科学生や地域看護領域教員による保健指導の成果も、この一年間での意識の向上から見て成果があったのではないかと考えられる。

また⑨より、保健指導を行えば成果を挙げやすいと考えられる。

今後の課題としては、ブラジル日系永住者 1 世の方が 8 割を占めており、これから高齢化・過疎化が進んでいくことが予想される。そうなればさらに医療アクセスが

悪くなり、健康管理も十分にできない可能性もある。それを防ぐためにも、巡回診療や保健指導を継続し、経年的にフォローアップしていく必要がある。また、健康増進をサポートする体制づくりも行っていく必要があると考えられる。

我々の課題として、ブラジル日系永住者の方々は祖国日本への関心は強い（NHK BSを毎日視聴しているなど）が、我々は日系永住者の方々のことを何も知らないことである。今後もこのような機会を通じて、日系永住者の方々を知ってもらうきっかけ作りが必要であると考えられる。そして、我々もブラジルにいる日系永住者の方々への関心を持ち続け、周りの人々にも広めていくことが大事だと考えられる。

4) 感想

ブラジル日系永住者巡回診療健診実習に参加して

私は2015年7月12日から26日までの約2週間、社会予防医学教室の水嶋春朔教授の引率の下、「ブラジル日系永住者巡回診療健診実習」に参加してきました。大学3年生の時に社会予防医学教室に通い始めてからこれまで、巡回診療の動画を何度も観たり、参加した先輩方から体験談を聞いたり、森口先生と日本でお会いする度に、巡回診療実習に参加したい！！という気持ちが強くなっていったことを今でも覚えています。今回待ち焦がれた巡回診療実習について自分も参加することができ、本当に多くの学びと一生の糧となる経験をさせて頂きました。

私が参加した第1グループは、7月に8ヶ所の地域を健診バスで合計約2,000kmを巡回して、約160人の日系永住者の方々の健診と健康調査をさせて頂きました。1日のスケジュールは、健診前には健診会場ごとで参加者の動線を考えて会場を設営し、健診中は問診、血圧測定、心電図検査を担当し、森口先生の診療を見学させていただき、終了後は会場の機材を全て片付けバスに積み、翌日の健診地域へ出発という流れでした。

最初に、サンタカタリーナ州フレイロジェリオ市のラーモスで健診を4日間連続して実施した以外は、ほぼ毎日違う地域で朝から健診を行い、終了後はバスで移動し、ホテルにチェックインして、次の日にチェックアウトして移動して、朝からまた健診・・・というハードなスケジュールでしたが、疲れはあまり感じていませんでした。それは、巡回診療中に日系永住者の方々と移住当初の苦労話や現地での暮らしなど様々なお話を伺う中で、多くのエネルギーを頂いていたからだと思います。例えばラーモスでは、最初に入植した際は荒れた土地を耕すというまさしく開墾から始め、もちろん医者にかかることもできなかったというお話を伺いました。そのような苦しい状況でも移住者同士で助け合い、努力し続け、また巡回診療も日系永住者の方々の健康を医療面だけでなく生活全般についても傾聴して、サポートし続けてきたことも一助となり、今ではニンニクや梨の産地、そして日本文化をブラジルに広める中心的場所にもなっているそうで

す。桜の季節には桜祭りを行ったり、ブラジル人向けにお寿司などの日本食を作って提供したり、剣道場を建て教室を開いたりもしているとのことでした。また長崎で被爆した故小川和己さんらが私財を投入して、平和原爆資料館、平和の塔を開設し、ブラジルにおける平和教育の拠点となっています。そこには、日本から遠く離れたブラジルで、日本に常に想いを馳せ、日本人であることに誇りを持ち、辛い時でも明るく逞しく生きる日系人の姿がありました。その姿に触れると共に、地域ごとで現地の日系永住者の方々の手作りのお寿司や味噌汁や納豆などの日本食やブラジルの肉料理など美味しく想いのこもったハレの料理を毎日頂き、そして「来てくれて本当にありがとう。」という感謝の言葉を何度もかけて頂いていたことも自分の活力になっていたと感じます。

本実習で、私は森口エミリオ秀幸先生という生涯のロールモデルとなる先生と出会いました。私が森口先生を尊敬する一番の理由は、その並外れた献身さと謙虚さです。巡回診療中は、連日朝の 8 時から夜の 23 時まで休みなく診察・往診を行う中、我々学生にも何か困ったことはないか、教えて欲しいことはないかと気を配って下さいました。先生は常に、「患者さんや学生さんと接することでいつもパワーを頂いているから、全然疲れない。」と仰っていました。私も先生のように、他の人からエネルギーを頂いているという謙虚な姿勢を持ち、心から患者さん、そして共に働くスタッフの方々を思いやることができる医療者になりたいと思いました。

そして今振り返ってみると、巡回診療という活動への参加を通し、究極の地域保健医療の姿を体験した気がします。医療へのアクセスが制限された方たちに目を向け、大病院の休みの時間を使って自ら患者さんの元へ赴く・・・日本においてもこれから先地域医療に貢献するには、病院で患者を待つだけでなく、そもそも病院を受診することができない方々の医療ニーズに気づき、自ら患者の元に行きそのニーズに応えていく姿勢が必要であり、自分もこの姿勢を持たなくてはいけないと感じました。

最後に、終始温かくご指導頂きました森口エミリオ秀幸先生、水嶋春朔教授、京都光華女子大学の北岡かおり先生、きめ細やかなサポートをして頂いた南日伯援護協会の皆様、現地で快く受け入れて下さった日系永住者の皆様、実習生として共に支えあった防衛医大6年生の芹沢くん、安武くん、森口先生の姪御さんのフランシーニさんに厚く御礼申し上げます。この実習に 1 人でも多くの後輩が参加し、一生の宝となる経験をしてもらえたら幸いです。ありがとうございました。

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会 学生セッションのポスター発表

藤岡 舞

横浜市立大学医学部医学科 5 年

要約

平成 28 年 3 月に行われました第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会にて、本大学神経解剖学教室の先生方のご指導のもと行っておりました研究の成果を発表致しました。演題名は「新生仔期脊髄損傷モデルラットにおける一次知覚線維の排尿機能代償へ与える影響の解剖組織学的解析」です。当教室にて丁寧にご指導下さった担当の滝口先生、また、学会発表や英語の論文としての投稿を勧め下さった船越教授のお陰で、貴重な経験をすることができました。また、約 1 年研究を続けてきた成果もあり、学会でのポスター発表では優秀発表賞の一つに選んで頂き、表彰して頂くまでに至りました。

今回活動させて頂くにあたり、全身麻酔下のラットに対して脊髄切断を正確に行うという極めて細やかな手技から始まり、ポスター発表での質疑応答に備え論文や **Review** を読み解き最新の情報を収集することなど、日頃の講義では知ることのできない様な研究の何たるかを僅かながらではございますが理解できたと感じております。

神経解剖学教室の先生方のお力添えと、横浜市学生振興財団より頂きましたご支援のお陰で研究の成果を形にすることができましたことをこの場をお借りして改めて御礼申し上げます。

● 収支報告

<支出>

宿泊費 4,600 円

交通費 8,000 円+7,680 円=15,680 円

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会 学生セッションポスター発表

藤岡 舞

横浜市立大学医学部医学科 5 年

1. 研究課題名：新生仔期脊髄損傷モデルラットにおける一次知覚線維の排尿機能代償へ与える影響の解剖組織学的解析
2. 期間：平成 28 年 3 月 28 日 ～ 3 月 30 日 (3 日間)
3. 場所：ビッグパレット福島
4. 活動報告書

この度、平成 28 年 3 月 28 日～30 日に行われました第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会にて、本大学神経解剖学教室の先生方のご指導のもと行っておりました研究の成果を発表致しました。これは、医学科 4 年 4 月～7 月のリサーチ・クラークシップの期間に携わっておりました研究を翌年の 3 月まで継続したものとなっております。本教室では以前から胸髄全切断を受けた新生仔期ラットにおいて運動障害と排尿障害の代償が確認されており、切断部よりも尾側の一次知覚線維が後肢の運動機能の代償に関わっていることを明らかにしていました。今回の研究では、排尿機能の代償もまた知覚神経線維と関係しているのではないかと考え、一次知覚線維の脊髄への投射を順行性トレーサーと免疫染色を用いて解剖組織学的に解析致しました。実習を始めた当初は研究の手順や手技を何一つ分からない状態であったのにも関わらず丁寧に指導して下さいました担当の滝口雅人先生、また、学会での発表や英語の論文としての投稿を勧めして下さいました船越健悟教授のお陰で、このような全国的な場で発表をするという貴重な経験をする事ができました。また、約 1 年間続けてきた成果もあり、学会でのポスター発表においては優秀発表賞の一つに選んで頂き、表彰して頂くまでに至りました。

今回研究分野で活動させて頂くにあたり、全身麻酔下のラットに対して出血を必要最低限にとどめ脊髄切断を的確に行うという極めて細やかな手技から始まり、ポスター発表での質疑応答に備え論文や Review を読み解き最新の情報を収集することなど、日頃の講義では知ることのできない様な研究の何たるかを僅かながらではございますが理解できたと感じております。特に、全身麻酔下のラットに脊髄損傷の処置を何度も行っていくうちに、細やかで集中力を要する手技に非常にやりがいを感じ、将来医師になった際にも今回の経験を活かし、医学に貢献してゆきたいと強く思いました。

最後になりましたが、神経解剖学教室の先生方のお力添えと、横浜市学生振興財団より頂きましたご支援のお陰で研究の成果を形にすることができましたことをこの場をお借りして改めて御礼申し上げます。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会参加報告書

記

日程 平成 28 年 3 月 28 日 (月)

場所 ビッグパレットふくしま

内容 13 : 10～13 : 50 学生セッションにてポスター発表

17 : 00～ 学生セッション交流会への参加

参加者

医学科 5 年 荻窪まどか

医学科 4 年 川村飛翔

祖父江瑤子

橘優汰

医学科 3 年 加藤伸忠

後藤希実

長谷川広大

張田佳代

藤本優

松沼まり

渡辺武俊

総勢 11 名

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会 参加報告書

川村飛翔

横浜市立大学医学部医学科 4 年

昨年に引き続き日本解剖学会総会に参加することができましたこと、多くの方々のご協力なしには叶わないことでした。発表に際してご協力をいただきましたご遺族の皆様、優美会、ご指導を頂いた大保先生、宮木先生、吉田先生、羽鳥様、氏様、共にポスターの作成に携わった先輩、後輩の皆様、そして助成金をご支援くださった横浜総合医学振興財団にこの場をお借りして感謝の意を示したいと思います。

このたび二回目の学会報告ということで、自らが主軸になりポスター作成を取りまとめるという光栄を賜りました。テーマは腓臓の低形成で、解剖実習の際に発見された変異の解析でした。腓臓自体に留まらず血管や腓管など解剖学的な特徴を調べるとともに、切片を作成し、組織学的な考察を行いました。生前の検査値を調べ、解剖学、組織学的な構造の違いが生理学的な Phenotype に影響を与えているかどうか仮説をもとに検証したりしました。情報量は膨大でひとつのポスターにまとめるのに難渋したのは言うまでもないことでした。共にポスターを作成することになった後輩たちは学業の負担が大きい二年生ばかりで草稿の作成を依頼する際にも慎重を要するだろうと思っていたのですが、当初の期待を越えて最後まで誰もリタイアせずに発表までこぎつけたのにとっても感慨深いものを感じます。先生方ともディスカッションを重ね、何とかひとつの形にまとめることはできましたが、期待に応えられるものだったのかは今一つ自信のないところです。

ご遺体はいつまでも保管しておくことができず、その期限もあつという間にやってくる中で効率よくしかも精確なデータを集めるというのは並大抵のものではありませんでした。またそもそも学問的な特徴として中々クリティカルな結果を期待するというのは難しいことは予めわかっていたことでしたが、やはり後悔するところが残ってしまったのは自らの至らなさを痛感させるものでした。

今後はこのように学会で報告をするという機会も増えていくと思いますが、後か振り返って今回の経験が活かされたなと懐かしむことができることを目指して今後とも精進して参りたいと思います。

最後に、改めまして、惜しみのないご協力・ご支援をいただいた方々に感謝の念を述べまして、報告を締めさせていただきます。

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会 参加報告書

荻窪まどか

医学科 5 年

2016 年 3 月、私たち医学科 2 年生から医学科 4 年生の学生 11 名(現医学科 3 年生から 5 年生)で、第 121 回日本解剖学会総会全国学術集会に参加し、二枚のポスターでの発表をして参りました。

私たちは 2014 年より組織学教室の先生方のご指導のもと「Dr.MIYAKI の解剖道場」という解剖研究会を立ち上げ、解剖に関する研究を日々行っておりました。2015 年 3 月に神戸にて行われました解剖学会への参加の際には昨年度と同じく助成金をいただき、2014 年度学生解剖実習の中で見つかった 1 例の変異について研究しポスター発表をすることができました。2015 年度は、2 年生の仲間も大変増え、より活気あふれる研究会になったかと思えます。

2015 年度の解剖学会では、私たちは医学科 2 年生による 2015 年度学生解剖実習の中で見つかった 2 例の変異について研究しポスターにまとめて発表いたしました。1 例は膵臓の奇形に関する研究であり、もう 1 例は腎臓に入り込む血管の奇形に関する研究でした。2014 年度の研究と比べ大変大きく変わったことは、今回は CT を積極的に活用し、臓器の構造を三次元的に捉えることを試みたことです。近年は画像データ解析における技術の進歩により、基礎や臨床どちらにおいても画像の三次元的な解析は大変重要視されているところだと思います。私たちは今回研究した腎臓において、本来ならば一本しかないはずの血管が複数あったことに着目し、その血管の腎臓内における分布の様子を造影 CT で撮影し、そのデータを元に 3D プリンターで本物とほとんど同じ腎臓の模型を作成しました。この模型を作成したことで、よりはっきりと臓器の内部の構造を正確に調べることができ、2015 年度解剖学会学生セッションにて優秀発表賞をいただくことができました。

二年間この活動に関わった中で、研究の世界を垣間見ながら、チームで研究していく醍醐味を味わえました。意欲あふれる後輩たちとともに活動する中で、上級生としてできることを探し、できるだけ「屋根瓦式教育」を実現できるような勉強会にしたいと思い、この活動に参加してきました。臨床の現場に足を踏み入れることができるようになった今、この活動を通して学んだリサーチマインドを忘れず、実習で出会う患者さん一人ひとりに向き合い、そして学んだことをさらに後輩に伝えることができればと考えております。

今回のような、大変充実した時間を過ごすことができましたのは、横浜市立大学組織学教室の先生方を始めとする多くの先生方のご指導とご鞭撻、後輩の協力、並びに横浜市学生振興財団よりいただきましたご支援のお陰と存じております。ご協力くださいました皆様への深い感謝をこめて、報告と致したいと思います。

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会 参加報告書

祖父江瑤子

横浜市立大学医学部医学科 4 年

第 121 回日本解剖学会の 1 日目に開かれた学生セッションに横浜市立大学医学部医学科の学生グループで参加し、解剖実習で見つかった膵臓の形態異常について解析した結果をポスターにて発表した。

学会に参加するのは今回が初めてであり、大学のカリキュラム内の実習では自分たちで解析方法を検討する機会があまりなかったため、なかなか思うように進まず苦戦した。昨年の学会に参加した友人に聞いたり、先生方にご指導いただいたりして発表資料を完成させることができたが、類似したテーマを扱った先行研究が少なく、得られた所見について考察するのも時間を要した。しかし、自ら試行錯誤しながらまとめたことで、今までの講義で学んだ知識を深め、補強したり、新しい知識を得たりすることができ、大変勉強になった。

学会当日は 40 分ほど各々のポスターの前で発表する機会が与えられ、数人の先生や学生に研究内容について説明した。自分の発表を聞いてもらったり、聞き手と意見を交わしたりすることで、新たな視点に気がつくことができ、大変有意義な時間となった。一方で、自分では研究内容について理解していたつもりでも、口に出すと途中で言葉に詰まったり話す順序を誤ってしまったりと、納得のいく発表をするのが難しく、口頭発表について話し合う時間を事前にもあまりとらなかつたことは反省すべき点であった。次に学会等に参加する機会が与えられた際は、今回の反省を踏まえ、アウトプットの練習も含めた理解に努めて臨みたいと思う。

学会では他の大学の学生のポスターを見て回ることもでき、ポスターのレイアウトの工夫や発表の仕方など、参考になる点が多くあった。同世代の学生の発表であるため、こんな研究ができるのか、と驚き感心するとともに、自分たちにも実現できそうな目標としても捉えることができ、自分も頑張ろうと奮起するきっかけになった。また学生セッションとは別に、いくつか講演を聴いたり、企業の方のお話を伺ったりする時間をとることができた。講演の内容を完全に理解することはできず、自分の勉強不足を悔やんでいる。しかし実際に参加してみて、学会がどのようなものなのか初めて知ることが多くあり、医師としての自分の将来像が少し明確になったように感じることもできたため、さまざまな話を聴くことができよかつたと思う。

学会についてよく知らなかつたり、同じグループの友人に頼ってしまつたりしたために、あまり主体的に活動できなかつたことが、学会参加までの活動全体を振り返つたときの一番の反省点である。しかし、研究、発表という一連の流れを学ぶことができたのはもちろんであるが、学会に参加しなければ前述の反省点に気付くこともできず、このような貴重な機会を与えていただいたことを改めてありがたく思う。この経験を無駄にせず、期待に応えるため、次の機会にはより一層能動的に研究、発表を行う所存である。最後になりましたが、貴財団のご支援により、課外活動としての研究及び学会への参加をすることができました。ここに感謝の意を表します。ありがとうございました。

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会 参加報告書

橋 優汰

横浜市立大学医学部医学科 4 年

平成 28 年 3 月 28 日の第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会に参加した。福島での開催だった今大会のテーマは「かたちから入るか、かたちに還るか」と題し、「かたち」を起点として様々な分野の発表が行われていた。解剖学会に参加するのは初めてだったので、てっきり形態学の研究が多いと思っていたのだが、かなり分子生物学・細胞生物学的な内容が多かったのは驚きだった。

シンポジウム「精巣研究の最前線」に参加した。精細管の三次元構造、精巣における免疫、クロマチンの核内分布、ゲノム修飾の視点からの分化、in vitro 精子形成といった内容で、最新の内容が盛り込まれていた。精巣に関しては素人なので分からないことが多かったが、異なる分野の話聞くのはとても新鮮だった。その中でも特に横浜市立大学の太保和之教授の演題は、ChIP-seq を駆使し、精巣幹細胞におけるエピジェネティックな変化を見た研究で非常に興味深かった。細胞分化は生物学における最も根源的な問いの一つである。幹細胞でもあり、生殖細胞でもある精巣幹細胞は非常に面白い研究対象であり、また将来的には不妊治療といったかたちで臨床に応用されることも期待できる。精巣幹細胞にも niche はあるのかと質問したところ、精巣幹細胞に関しては niche はないのではないかとの話であった。精巣幹細胞は造血幹細胞とは異なる部分も多いようである。一方向性と多方向性分化の違いを反映しているのだろうか。

顕微鏡も進歩が著しい。光学顕微鏡の限界を超えた超解像顕微鏡を用いた研究発表は驚きだった。イメージングの分野はこれから先も重要になるのだろう。骨形成イメージングの発表で見た破骨細胞の写真は本当に美しかった。まるで高画質なゲームの世界に入り込んだかのようなようだった。

ポスターセッションでは学部学生のポスター発表が非常に多く、印象的だった。ポスター前では活発な議論が繰り広げられており、学会の醍醐味を感じることができた。

最後になりますが、このような貴重な機会をくださった一般財団法人横浜総合医学振興財団に御礼申し上げます。

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会 参加報告書

加藤伸忠

横浜市立大学医学部医学科 3 年

今回の第 121 回日本解剖学会総会・全国学術総会に参加して貴重な経験をする事ができました。私たちは 1 年近くにわたり、腎臓班と膵臓班にわかれ変異の解析を行ってきましたが、私は膵臓班のほうで発生異常の疑われる膵臓の解析に携わりました。私たちが解析した膵臓は大きく分けて 2 つの異常が見受けられました。1 つ目は全体的な低形成で、2 つ目は 3 つの葉に分かれている点です。私たちの班ではこれらの異常がどのような原因によるものかを、切片作成による膵管走行の肉眼解剖学的観察や、ランゲルハンス島の分布調査などの組織学的観察を通じて、発生学的考察を交えた膵臓の形態異常の分析を行いました。これらの活動を通じて、限られた組織標本からどのように解析を行っていくかを考えることで研究時における工夫の仕方を学んだり、英語論文や様々な専門書籍にあたったりなど普段大学で行われている講義だけではなかなか経験できないような知的探究活動を行うことができ、今後の学習・研究活動などに役立つ多くの経験をする事ができました。しかし、これだけでは大学の中だけで活動がとどまってしまう。今回解剖学会に参加するということは、ポスター発表を通じてわたし達が行ってきた活動を他の方々に知っていただくという点で、また他の大学の方々がどのような研究活動を行っているのかを直接に知ることができたという点で大変有意義なものでした。特に私にとって刺激となったものは、他の大学の方々のポスター発表でした。例えば、自分たちで骨学実習のテキストを作るという大変興味深い試みをしている大学がありました。この大学では、各大学の骨学実習の現状を調査した上で、もっとわかりやすい、現代の大学教育のさきがけとなるような実習書の作成を試みていました。私たちの大学でも解剖学のアトラスを自分たちで作ろうという試みがあるので、似ている取り組みをしている大学の発表を見て、さらに実際にその大学の方々と話すことができたのは、非常に今後の参考になる経験だったと思います。また、学生のポスター発表にとどまらず、最先端の研究を行っている全国の様々な大学の先生方の生の講演を聴くことができたのも貴重な経験となりました。最先端の研究ですと、まだ医学の勉強を始めたばかりの私たちが理解するのは難しい内容も多かったですが、学生のうちからこのような専門的な内容に触れることができるというのは、とてもよい動機付けになるものだと思います。今後も研究活動が続けていき、機会があればこのような学会に積極的に参加していければと思います。これからも私たちの活動を支えてくださっている方々に感謝の気持ちを忘れず、活動が続けていきたいと思っています。

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会 参加報告書

後藤希実

横浜市立大学医学部医学科 3 年

3月28日に日本解剖学会に参加させていただきました。私にとって初めての学会だったため、学会がどのようなものなのかもわからない状態で郡山に行きました。今回、私たちは「腎臓において、過剰動脈および回転異常を呈した一例」というポスター発表をしました。これは、私が解剖実習で解剖させていただいたご遺体から見つかりました。解剖実習で左側の腎臓あたりを解剖していたときに、腎門の見え方に少し違和感をおぼえたことがきっかけで、回転異常が見つかりました。右側の腎臓からも過剰動脈が見つかったこともあり、一通り全身の解剖が終わった後、詳しく調べることになりました。私は、まさか自分が担当していたご遺体から変異が見つかると思っていませんでしたし、1人の身体から複数の変異が見つかるとも思ってなかったのも、とても驚きました。実際に腎臓の過剰動脈および回転異常について調べるとなったとき、当時の私は基礎医学を勉強してまだ数ヶ月しか経っておらず、医学的な知識が少ない状態でした。そのため、腎臓を前にして自分からあれこれできず、一緒に調べることになった上級生や先生の指示に従って動くことしかできませんでした。しかし、ポスター発表をした頃になると、わかることが増えていたので、嬉しかったです。

先生方による口演は、いくつか聞きに行ってみましたが、やはり私にはまだ難しい内容でした。しかし、学生によるポスター発表は、私たちと似たような内容の発表もあれば、全く違う臓器についての発表もたくさんあり、面白かったです。今回は私自身が腎臓についての発表をしたこともあって、腎臓についての発表に興味を持ちました。演題名を見て、自分から興味深いポスターのところに行ってその学生さんに説明してもらうのは初めて経験しました。私たちのポスターを立ち止まって見てくれる方に出会えたり、3D プリンターを用いて作った血管の走行に注目した腎臓の模型を会場さんをはじめ多くの方に褒めていただいたりした喜びは今でも覚えています。同じ「解剖」による発表でも、肉眼解剖学、神経系、細胞生物学・組織学の3の分野について、様々なテーマの発表があり、解剖学の世界が幅広いことを知りました。全国からいろいろな大学の学生が発表しに来ており、ポスター発表と懇親会を通して交流できたことも良い思い出です。私たちは1日目のみの参加でしたが、医学生として成長できたと感じています。最後に、解剖実習のために献体してくださった方とご理解・ご協力してくださったご遺族の方々・有美会の皆さま、腎臓を詳しく調べるにあたって、ご指導・ご協力してくださった横浜市立大学組織学教室の大保教授・吉田先生・尾野先生・富澤先生・羽鳥さん・氏さん、ご支援してくださった財団の皆さま、そして発表の機会をくださった日本解剖学会総会・全国学術集会実行委員会の皆さまに心より感謝申し上げます。

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会 参加報告書

長谷川広大

横浜市立大学医学部医学科 3 年

学生セッションに参加し、他の大学の学生の方々のポスターを見たり、交流会でふれあったりすることは大変な刺激になりました。他大学にも自分たちと同じようにポスター発表などの活動をしている多くの学生がいて、こうして発表する機会があることを知れ、今後の活動への明確な目標がイメージでき、励みになりました。

学生セッションで実際に発表を行うことから多くのことを学びました。これまでやってきたことを自分では分かっていたつもりでいても、いざそれを誰かに説明するとなるとなかなか思うように言葉がでてこなかったり、わかりやすく伝えられなかったりする歯痒さを肌で感じました。しかし、自分の話を真剣に聴いてくださる方々がおられて、たどたどしくではありますが発表していき、意見交換をしていく中で、徐々にその伝えることの楽しさを感じられるようになりました。

さらに作ったポスターに対し、賞もいただくことができ、これまでやってきたことに対して具体的な成果が出たことで味わえた達成感は忘れられません。

多くの先生方の最先端の研究に関する講演も聴くことができ、学会の雰囲気や直接体感するとともに、好奇心を大きく揺さぶられました。解剖学の研究の対象の広さ、深さを学ばばかりでした。

今回の解剖学会に参加させていただき、解剖学に対する見識が深まったと同時に、発表という機会をいただいたことから普段では出会えないような多くのことを学ぶことができました。

貴重な経験をさせていただき、ありがとうございました。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会 参加報告書

張田佳代

横浜市立大学医学部医学科 3 年

今回の学会で学んだこと、それは、自分が見て学んだことをひとつのものにまとめ、そして他人に伝えることはいかに難しいのか、ということです。大学の授業でも、PowerPoint を用いて発表をする機会がありますが、学会では知らない人に発表し、しかもそれが先生に対してであったりするので、新鮮な言葉で助言をいただくことができました。また、同年代の他の学生の発表やポスターのまとめ方を見て、こういう観点もあったのか、こういうまとめ方もできるのか、と刺激を受けました。特に、動脈の破格をまとめたスケッチは圧巻で、視覚的に訴えることはわかりやすさに直結するのだなと強く感じました。

わたしたちの発表では、よりわかりやすくするために腎血流の 3D 標本作製しました。それについては多くの方が「すごいね」と声をかけてくださいましたが、学会へ行った後、ポスターの方はもう少し伝わりやすくする余地があったのではないかと思ひ反省しました。来年度は、この反省を踏まえて、よりよい発表をしたいと思ひます。

このような貴重な経験を与えてくださった貴財団のご厚意に感謝いたします。

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会 参加報告書

藤本 優

横浜市立大学医学部医学科 3 年

私は、平成 28 年 3 月 28 日より開催されました第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会に学生セッション・ポスター発表で参加しましたことをここに報告いたします。

私たちの研究テーマは「Pancreas with aplasia of tail and uncinated process and triplelobulation」というものであり、解剖実習中に発見された異常に短い膵臓を持つご献体について、その膵臓の構造観察や組織観察、血管や膵管の走行から発生過程について考察したという内容でした。すでに固定処理をされてしまっている組織についてどのような方法で観察・考察していくかが研究中の大きな課題となり、ポスター発表では 1 つの仮説を提示することまでしかできませんでしたが、ポスターの前で立ち止まって興味深く発表を聞いてくださった方が研究の改善法や新しいアプローチを提示してくださったことが非常に印象に残っており、今後の研究に活かしていこうと思いました。

私たちの発表もさることながらより印象に残ったのはやはり他の研究発表でした。学生ポスターセッションでも clarity 法など聞いたことすらないような実験法や物質名に触れる機会も多く、まだ医学知識について勉強不足な身であることを思い知らされましたが、それでも普通の授業では触れることの無いような実験操作を教えていただいたり丁寧に作られたポスターを見たりすることで同じく医学を志し、学ぶものとして刺激を受けることができました。

もちろん、学生セッションではなく学術研究発表の方も見学しましたが、様々な研究施設・大学の先生方がオリジナリティに富んだアプローチで研究をし、それを順序立てて発表する様、さらにその発表に対して他の先生方がリスペクトを示したうえで質疑応答の時間にディベートする様子は圧巻でした。将来研究職に就こうとしている身としては自らが演台に立つ姿を想像しながら、そこには何が必要なのかを少しは吸収できたのではないかと思います。

学生セッション・学術研究発表のどちらにしても、すべてに長い時間と労力がかけられており、それ故に発表者は自らの発表に自信と誇りを持っていること、さらに発表者同士お互いがそのことを理解しているため相手の発表に対しリスペクトする、そんな中でお互いの研究を高めていく姿を今回の学会に見ることができ、今後の人生における学会参加へのモチベーションが大きく高まりました。

今回、私自身の今後の人生に大きな良い影響を与えてくれたこの学会に参加する機会を与えてくださった財団の皆様や先生方に感謝いたします。

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会 参加報告書

松沼まり

横浜市立大学 医学部 医学科 3 年

今回は福島県での解剖学会に初めて参加させていただきました。

学会では、先生方のお話を伺い、研究という観点からの医学に触れられただけではなく、学生が発表する場では同年代の人が医学を作っていく場を見られたような気がしました。とくに、同年代の人と話していると、同じくらいの年齢の人が医学にまっすぐに向き合い、ヒトの生命の不思議を探求していく姿に、大変刺激をうけ、励まされました。自分が実習で体験した内容をもとに、人に必要な医学を見つけていく姿はすごく印象的でしたし、医学生ならではの創造性に満ちた場であったと思いました。

このような学会に参加させていただけたのも、吉田先生、大保先生、富沢先生、尾野先生を初めとする、組織学教室の先生方のご理解とご協力があったおかげです。3D プリントなど、私たちが慣れないことを積極的にサポートしてくださり、ありがとうございました。また、学生に寄り添って協力していただいた、氏さん、羽鳥さん、そして、お忙しい中来てくださった宮木先生にも大変お世話になりました。

最後に、学生という立場でありながら、このような刺激的な学会に参加させていただけたのは、財団のご理解とご協力があったからに、他なりません。お世話になりました。ありがとうございました。

この経験を生かして、今後も医学に邁進していく所存です。

<学生自主的活動助成>

第 121 回日本解剖学会総会 参加報告書

渡辺武俊

横浜市立大学 医学部 医学科 3 年

私は横浜総合医学振興財団の助成を受け、2016 年 3 月 27-30 日に行われた、第 121 回日本解剖学会総会に参加した。本学会の学生セッションでは、解剖学実習で判明したご遺体の変異について、ポスター発表を行った。

私は、2015 年度解剖学実習で発見された「尾部欠損及び鉤状突起の低形成と三葉化を示した 1 例」のご遺体について、主に当時 2 年生及び 3 年生の 6 人の学生と共に、解剖学や組織学の手法を用いて研究を進めた。得られたデータを、先行文献や各種教科書と比較検討し、諸先生方と議論を重ね、英文のポスターにまとめた。

ポスター発表は来場者による質疑応答の時間が 1 時間というわずかな時間であったが、それでも多くの他大学の先生方や学生に関心を持ってくださり、様々な議論をすることができた。その中には、膵臓の発生異常という難しいテーマに取り組んだことへの努力を認めてくださった方もいれば、更なる手法を用いて研究を深め、より充実した成果を目指すべきだと助言をしてくださった方もいらっしやう。いずれも学会発表という場だからこそ頂けた意見であり、学ぶべき点が多くあった。同時に、自らの知識や議論の未熟さを痛感し、「他者の目にさらされる」ことを実感した。

また、自らのチームのポスター発表だけでなく、他大学のポスター発表や、シンポジウムを聞く機会もあった。研究の着眼点や実験にかけたであろう労力、発表のまとめ方など、他の発表の優れた要素は、我々の研究内容を振り返るための参考になった。シンポジウムでは、本学の大保先生や小川先生をはじめ、最先端かつプロフェッショナルな研究についてまとまったストーリーを知ることができ、貴重な経験となった。

ポスター発表に至るまで、未知の現象について、実際に手を動かしたり、時に何十年前もの文献まで調べて考察を深めたりするなど、科学のプロセスを体感することができた。その中には、思うようにいかず苦しい場面もあったが、やはり学会でのポスター発表という成果に残せたことへの感動は今でも鮮明である。今回の経験は、卒業後もリサーチマインドを持った医療従事者として活動するためのきっかけになるであろう。

最後に、この度の研究および発表に関して、参加費用を助成してくださった横浜総合医学振興財団、多くの助言や指導をくださった組織学教室の方々並びに技術員の方々、さらに度々遠方からお越しになり、ご指摘をくださった宮木先生に深く御礼を申し上げます、報告を締めさせていただきます。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

島根大学実習報告書

大東 杏

医学部医学科4年

要約

今回の二日間の島根での実習は4年前期でのリサーチクラークシップで大変お世話になった前横浜市立大学社会予防医学教室講師の神田先生の指導のもと行われたものである。具体的な実習内容としては、島根大学における地域診断を中心に考えた保健師を中心とした勉強会への参加およびリサーチクラークシップにおける研究報告会、さらには横浜市立大学の卒業生が中心となって働いている雲南市立病院見学である。地域診断という言葉は聞いたことがあったが、実際に現場でどのように行われているかを知るのは初めてであり、驚きが大きかったとともに実施の難しさが分かった。リサーチクラークシップの研究報告は、何度か練習していたこともあり、恙なく終えることができたが経験豊富な先生方から意見をいただき大変勉強になった。また雲南市立病院見学では日曜日であったこともあり閑散としていたが、救急の様子や先生の話をついじつくりと聞くことができ、必要とされている病院であることがよく分かった。また大学病院や都会の病院との違いを実感することができた。忙しい二日間であったがとても充実したものであり勉強になったと思う。

<学生自主的活動助成>

島根大学医学部実習報告書
大東 杏
横浜市立大学医学部医学科4年

実施期間：2月20日（土）、21日（日）

実習内容：島根大学公衆衛生学教室での勉強会、雲南市立病院見学

①島根大学公衆衛生学教室での勉強会

第一部：地域診断について

島根県内の主に、出雲と雲南において取り組みがある地域診断についての内容であった。保健師さんが主体となって、地域をよくするために地域診断を行っていた。地域診断という言葉は知っていたが、実際に行われているのを見るのはとても興味深かった。具体的には雲南市の取り組みがとても素晴らしく、アルコール依存症になる人を減らすために行われた取り組みであった。アルコールの適切な飲酒方法や、アルコール依存症を克服した人に実際にその大変さを話してもらおうといったような会を開き、地域住民の意識変容を調べた。やはり横浜などの都会とは比べ地域ごとの住民同士の結びつきも強く、とても影響力を持つ活動であると感じた。

第二部：千葉の柏市の取り組み、横浜市大生によるリサーチクラークシップ研究発表会

島根大学医学部6年生による実習報告であり、千葉県の柏市において東大と医師会が一段となって在宅などの取り組みを行っているということであった。身近にしながら、そのような取り組みは全く知らず、機会があれば柏市をぜひ訪れてみたいと思った。

②雲南市立病院見学

横浜市立大学OBの先生が働いている病院の見学をさせていただいた。雲南市の中核となる病院で、雲南市の人からとても大切にされている病院なのだということを実感した。ぎりぎりのお金で、最善の医療を行おうと奮闘している先生がとてもかっこよく見えたのと同時に、明らかに医療従事者の数が足りてないのではないかと感じた。ナースコールはずっとなりっぱなしであるし、看護師は忙しくて走り回っている。けれども、30分も車で走ればもっと高度な治療をしてもらえるのに、雲南市立病院で見てもらいたいと思う患者さんが大勢いると先生はおっしゃっていた。それほど地域住民にとってなくてはならない病院なのだと思う。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

出雲・島根大学訪問報告

荒崎怜以

医学部医学科 4年

要約

2月20日、21日の二日間、島根大学での勉強会参加を主にした出雲訪問を行った。今回の訪問では、島根大学医学部環境保健医学講座教授、神田秀幸先生のご紹介により、同講座にて行われた勉強会に参加し、昨年4月から7月までのリサーチ・クラークシップ期間中の研究結果を発表したほか、他の参加者の発表を拝見した。他の参加者は地域診断をテーマに発表され、普段なかなかうかがうことのできない内容のお話をうかがうことができ大変貴重な機会となった。その後行われた懇親会では、本勉強会に参加された方々から、今回の勉強会の内容にとどまらず、様々なお話をうかがうことができ、交流を深めることができた。

翌日は雲南市立病院を見学させてもらった。地方医療の最前線の現場を拝見し、横浜とは違った医療の姿を垣間見ることができた。

勉強会への参加、雲南市立病院の見学を通し、地域医療・地域診断の今を見、さまざまな方との交流を通して自分の視野を広げることができ、とても充実した2日間となった。今回の訪問に際し、ご支援いただいた横浜医学振興財団の皆様にご心より御礼申し上げます。

<学生自主的活動助成>

出雲・島根大学訪問報告

荒崎 怜以

医学部医学科 4 年生

2月20日、21日の二日間、島根大学での勉強会参加を主にした出雲訪問を行った。今回の訪問では、島根大学医学部環境保健医学講座教授・神田秀幸先生のご紹介により、同講座にて行われた勉強会に参加した。ここでは、私自身は昨年4月から7月までのリサーチ・クラークシップ期間中の研究結果を発表した。私の発表のテーマは、「地域住民におけるストレス解消法と高血圧の性差の検討」。地域住民に行われたアンケートを利用し、高血圧有病率とストレス解消法の選択の関係との検討を行った。私自身の発表はすでに昨年11月の学会で発表していた内容ではあったが、今回の勉強会でも、学会ではなかった視点からの質問やご意見をいただき、今後の研究活動に大変参考になるお話をいただいた。

そのほか、他の参加者の発表を拝見した。他の参加者の皆様は地域診断をテーマに発表されていた。保健師の方々の参加者が多く、普段なかなかうかがうことのできない保健師の方々の話をうかがうことができた。内容としても、地域診断という普段はなかなかうかがうことのできない内容の話であり、大変貴重な機会となった。勉強会の後に行われた懇親会では、本勉強会に参加された方々から、今回の発表に関する詳しいお話にとどまらず、今後のキャリア選択に関しても様々な話をうかがうことができ、交流を深めることができた。貴重なお話ばかりで、将来を考えるうえで大変参考になった。

翌日は雲南市立病院を見学し、病室やナースステーション、治療場を見学させてもらった。同病院は雲南市の医療の拠点となっている病院であり、今回の見学では、地方医療の最前線の現場を拝見し、横浜とは違った医療の姿を垣間見ることができた。

島根大学で行われた勉強会への参加、雲南市立病院の見学を通し、地域医療・地域診断の今を見、さまざまな方との交流を通して自分の視野を広げることができ、とても充実した2日間となった。今回の訪問で得られた経験・知見を今後の自分の学習やキャリア選択に生かしていきたいと思う。

最後になりますが、今回の訪問に際しご支援いただいた横浜医学振興財団の皆様、心より御礼申し上げます。

<学生自主的活動助成>

島根県立医大勉強会と活動報告会

繁田奈央子

医学科・4年

要約

2月21日、22日に島根県を訪れ、病院見学をしました。島根大学医学部附属病院と雲南市立病院を見学しました。島根大学にはかつて横浜市立大学にいらっしゃった恩師がおり、公衆衛生の勉強会にも参加できました。

島根大学の勉強会では医師や看護師、また多くの保健師の方が参加しており、それぞれの活動について発表しました。専門が違くと一つの活動についての考え方も変わってくることを実感しました。また、この場で自分が行った研究と留学について発表しました。医師、看護師や医学生からの質問をもとにディスカッションもしました。

雲南市立病院はそこで働いていらっしゃる横浜市立大学のOBの先生が案内や、説明をしてくださいました。決して大きな病院ではありませんでしたが、地域に根付いた地域の方に求められている病院でした。中堅病院の厳しさや課題を学びました。地域に密着した病院で、医療の質よりも住み慣れた土地の病院で診てもらいたいという患者に必要とされていることが分かりました。

今回の見学と勉強会への参加は、これから研究をする時や、これから自分が働く病院を考える上で貴重な体験となりました。

<学生自主的活動助成>

島根県立医大勉強会と活動報告会

繁田奈央子

医学科・4年

2月21日、22日に島根県を訪れ、病院見学をさせていただきました。島根大学医学部付属病院と雲南市立病院を見学しました。島根大学にはかつて横浜市立大学にいらっしゃった恩師がおり、公衆衛生の勉強会にも参加させていただくことができました。とても有意義な2日間になりました。

島根大学の勉強会では医師や看護師、また多くの保健師の方が参加しており、行っている活動について発表してくださいました。保健師の具体的な活動について話を聞いたのは初めてだったのでとても興味深かったです。また活動について医師の方が違う視点から意見を出していたりして、専門が違くと一つの活動についての考え方も変わってくることを実感しました。また、この場で自分が行った研究と留学について発表させていただきました。医師や看護師の方や島根県の医学生からの質問は鋭く、それらの質問をもとにディスカッションもすることができ、とても楽しかったです。

雲南市立病院は決して大きな病院ではありませんでしたが、地域に根付いた地域の方に求められている病院であることがよく分かりました。雲南市立病院で働いていらっしゃる横浜市立大学のOBの先生が案内したり、説明したりしてくださいました。中堅病院の厳しさや課題をお話してくださいました。今まで地方の病院を見学したことのなかった私にとって感じるものは多かったです。しかし横浜の大きな病院にないものもあるように思いました。地域のコミュニティに密着した病院で、医療の質よりも住み慣れた土地の病院で診てもらいたいという患者に必要とされながら働く先生はとても魅力的でした。

今回の見学と勉強会への参加は、これから研究をする時や、これから自分が働く病院を考える上で貴重な体験となりました。今回の島根実習は島根大学教授の神田先生や雲南市立病院の森脇先生を始めとする多くの方々の協力なしにはありえませんでした。本当にありがとうございました。また島根県を訪れたいと思います。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

島根県への見学、学習報告書

茂木悠平

横浜市立大学医学部医学科

要約

2016年2月20日から21日にかけて島根県内の島根大学医学部および雲南市立病院、よび島根県の都市を見学しに行った。一日目は島根で働かされている先生とともに島根県出雲市内を一周し、島根県の町整備、区画や生活状況などを見学した。午後は島根大学医学部公衆衛生学教室の勉強会に参加し、自身の行った研究発表を行い、いている保健師さんたちの活動報告およびこれからの計画、島根大学の医学生の臨床実習の発表を聴講した。二日目は横浜市立大学 OB である先生が働いていらっしゃる島根県内の雲南私立病院を見学した。

<学生自主的活動助成>

島根県への見学、学習報告書

茂木悠平

横浜市立大学医学部医学科

島根県出雲市は人口17万人と横浜市立大学のある金沢区の21万人より少ないのというのに島根大学医学部付属病院、島根県立中央病院と600床以上ある病院が2つも存在すること。また先生のおっしゃっていた言葉で、島根県の老人介護施設は空きがある状態なので他県から移住してくる人もままいるとのことであったので出雲市市民は都会に比べて医療へのアクセスが良好かもしれないと感じた。簡単な話ではないと思うが都会で老人ホームに困窮している人を比較的余裕のある地域に送るような制度や機関を整えれば今の老人ホームの問題は良くなるのではないかと感じた。

保健師さんの話では地域の問題であるアルコール中毒や喫煙にたいしてセミナーを開いたり自治会のリーダーシップを持つ人に働きかけていくなど、地域社会であがってきた諸問題をどうやって解決するか具体的なプロセスが見学できてよかった。自分の今までの考えだと医者は患者一人に対して直接解決策を練るのに対して保健師は地域の住民という多数相手に働きかけていくので普段では知りようがない考えやアイデアを知れて勉強になった。自分の目の前の患者に対応していくだけでは影響を与える集団が少なく、発症したあとの二次予防、三次予防という遅れての対応となってしまうので病を未然に防ぐという意味でも将来困ったときは保健師さんの力を借りようと思う。

研究発表では自分の発表の練習になるだけでなく、聞いていただいた先生から新しい角度の意見や研究の穴に対する鋭い指摘をいただけて次回研究する際の貴重な材料になった。雲南市立病院の見学では地方住民の医療の担い手として予算と住民が本当に必要としていることの板ばさみで奮闘している姿が垣間見れた。医療経済的には雲南市立病院を存続させるより車で1時間ほどで着く出雲市の大学病院に連れて行ったほうがいいのだろうが、地域の人々の病院への帰属意識、先生を含めた地域ぐるみでのつきあいやその便利さおよび豊かさを重視していた。それゆえに大学病院ほどの資金やきれいな設備はないけれども地域を存続させるための使命感を以って仕事をしているということを知って地域の病院の重要性を理解した。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

ORS 2016(アメリカの整形外科学会)での学会発表

中村 創

横浜市立大学医学部 5年

要約

2016年3月、フロリダ州オーランドで行われた ORS 2016 という整形外科学会に今回、助成金を利用して参加させていただきました。研究内容は FAI、borderline DDH という変形性股関節症の原因となる2つの股関節の疾患を 3D シミュレーションを行うことによって病態を比較、解明するというものであり、

4年生の前期にあった、リサーチ・クラークシップという3ヶ月の研究実習の期間を利用して横浜市立大学整形外科医局で行った研究を元に発展させていった結果、海外でのポスター発表という形までもっていくことができました。

学会の規模としては、参加者 3000 人、演題数 2200 個という驚愕の規模であり、世界中から整形外科医たちが集まっていました。ポスターの前に立って、質疑応答を受け付ける時間は1時間と短い時間でしたがそれでも多くの方に興味をもってください発表することができました。また、最先端の発表やディスカッションに触れることができ、自分がこれから研究をしていくうえでの刺激となりました。この度はご支援頂き誠にありがとうございました。

<学生自主的活動助成>

ORS 2016(アメリカの整形外科学会)での学会発表

中村 創

横浜市立大学医学部 5年

1. はじめに

今回、2016年3月アメリカのフロリダ州オーランドで開催された **Orthopaedic Research Society 2016** に参加させていただきました。学会参加の経緯、発表内容、発表の様子についてこの場を借りまして、述べさせていただきますと思います。

2. 学会発表までの経緯

まず、学会発表までの経緯について説明していきます。私は四年の前期に行われたリサーチ・クラークシップという研究実習のプログラムがあります。この、リサーチ・クラークシップでは自分の関心のある好きな科をまず選択し、そこで4月からの3ヶ月間配属先の先生の指導のもと、与えられたテーマを研究し、6月の終わりに同級生、先生方の前で発表を行うというものです。配属先には、基礎・臨床問わずほぼすべての科で選択でき、内部だけでなくセンター病院や他大や感染研などの施設、海外でも研究させていただくことが可能です。

自分は整形外科を選択し、その中の股関節グループを希望し、小林直実先生の指導のもと、3ヶ月間研究を行わせていただきました。小林直実先生をはじめとする股関節グループはリサーチ・クラークシップにおける研究テーマを学生レベルに留まらず国際学会でも通用するものにするという高い目標を設定しており、過去のリサーチ・クラークシップでも海外での学会発表を行っているという実績もある、非常に学生教育に熱心なグループです。そこで自分が行った研究(次項で詳しく説明します)は、ある股関節の変形に伴う病態をコンピューターを用いて、股関節の3Dモデルを作成し、動態シミュレーションを行い解析し、その衝突領域を分類するというものでした。シミュレーションの結果、一定の結果が得られたため、指導医であった小林直実先生に、リサーチ・クラークシップ終了後も研究を続けて症例数を増やし、2016年の3月に行われる、**ORS**(アメリカの整形外科学会)でポスター発表をしてみないかと、提案していただき、アメリカで発表させていただく運びとなりました。

3. 研究内容

まず、**Femoroacetabular Impingement**(通称 **FAI**)という病態について説明させていただきたいと思います。**FAI**とは、臼蓋または大腿骨頸部の変形により、股関節を屈曲状態で内旋したときに衝突が起きてしまう股関節の異常のことで、運動時の股関節の痛みが症状で、変形性股関節症の原因として知られています。大腿骨側に変形があるものを **cam FAI**、臼蓋側に変形があるものを **pincer FAI** と呼びます。次に、**DDH**(臼蓋形成不全)という疾患があります。**DDH**とは、先天的に骨盤の臼蓋という部分の骨形成が不良のため、股関節に関節不安定性が生じる疾患のことです。本邦において、股関節疾患患者は **DDH**を有する頻度が高く、それに対する治療法は確立されているが、**FAI**に関しては近年提唱された疾患概念であるため、まだその治療法に関してはコンセンサスが取れていません。また、形成不全が軽度の場合、症状が **DDH**によるものなのか、**FAI**に起因するものなのか診断に迷うのが現状である。今回私が行った研究は、**borderline DDH**とよばれる、軽度の形成不全を有する患者の股関節内における病態を調べるために、**cam FAI**患者と **borderline FAI**患者のCT画像をもとに **ZedHip**とよばれるソフトウェアを用い、骨盤と大腿骨の3Dモデルを作成し、そのデータを基に、**anterior impingement test**と呼ばれる前方の臼蓋と大腿骨頸部の衝突を見るための試験をパソコン上で行い、その衝突が起きるときの角度、また衝突部位に法則性があるかどうかということ調べました。

シミュレーションを行った結果、**cam FAI**は衝突領域に偏りが見られなかったのに対して、**borderline DDH**の中で、**cam FAI**のように大腿骨頸部に変形を有するものは、衝突領域が頸部の近位部に偏るという事実が判明しました。

これまで、**cam**変形を有する **borderline DDH**の病態は未だ解明されておらず、今回のように3Dモデルを作成し、衝突部位を明らかにする研究は世界初であり、実際の手術で変形部位を削る際に有用なデータになってくると言えます。

4. 学会発表について

ORSの会場はフロリダ州、オーランドにあるディズニー・コロナド・スプリングス・リゾートというホテルの学会場で2016年3月5日から8日まで行われました。今回、**American Academy of Orthopaedic Surgeons(AAOS)**という学会と同時期に行われたため、その参加者は3000人以上、演題数も2000を超えるという非常に大規模なものとなりました。学会場は自分の想像を超える広さ(写真1)で、ただただ圧倒されました。

ポスター発表は **Poster Session1**と **2**で分かれており私は後半の **Session2**で発表させていただきました。ポスターの2日間にわたって掲示され、**Session Time**は1時間でした。その間、自分のポスターの前で立って質疑応答や説明を行います。質問が専門的すぎる場合は指導医の小林先生に助けをいただくこともありましたが、『ポスターの内容について説明してくれないか』、と話しかけられることが多かったので、英語力には自信はありませんでしたが事前の準備が役に立ちました。

[目次に戻る](#)

写真 1:学会場の様子

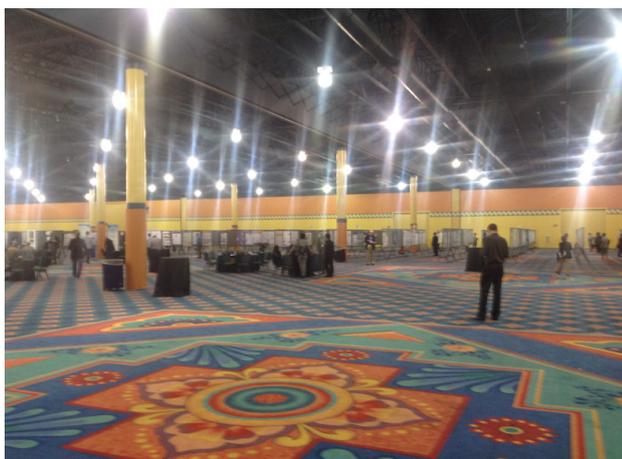
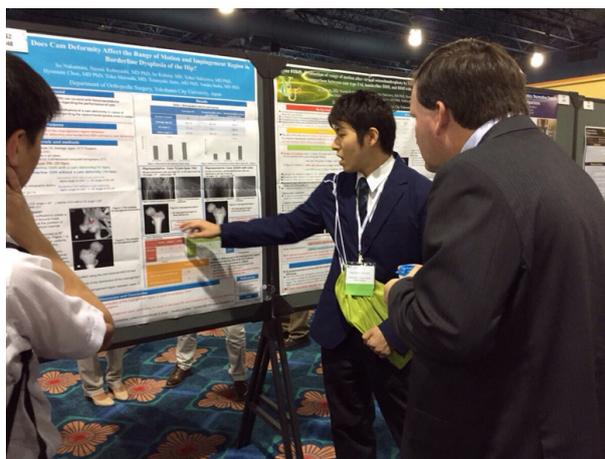


写真 2:UCSD の先生(右)にポスターの説明



5.発表を終えて

発表を終えて感じたことは **FAI** という疾患が世界的に **HOT** なテーマであるということです。自分が空いた時間に他のポスターを見て回っても、**FAI** をテーマとした研究がアメリカだけでなくドイツや韓国など世界中で行われており、大人数での白熱したディスカッションも数多く繰り広げられており、それは私にとって非常に刺激的なものでした。今回のことは将来、医師になり、海外で発表する際に大きなアドバンテージとなることは疑いもなく、また世界の大きな学会で発表できるよう努力していく上でのモチベーションにもなる貴重な経験でした。この経験を今後の糧として研鑽を重ねていきたいと思っております。

最後に、支援して下さった、横浜総合医学振興財団様に深い感謝を申しあげたいと思えます。誠にありがとうございました。

6.収支報告

収入横浜総合医学振興財団	15 万円
支出航空券	33 万円
滞在費	5 万円
学会参加費	4 万円

<学生自主的活動助成>

上五島病院の病院見学

繁田奈央子

医学科・4年

要約

- 1日目午前：訪問看護ステーションにて申し送りの見学と、訪問看護。
午後：内科病棟にて大腸カメラ、気管支鏡、注腸造影を見学。
- 2日目午前：有川医療センターにて外来見学。
午後：奈摩診療所にて外来見学。

離島医療について多くのことを学んだ。まず、上五島病院は島の他の病院と電子カルテを共有しているため、来院された患者さんが服用している薬や既往歴などについて漏れなく知ることができる。二つ目に、医師の数が十分でないため各科の垣根が非常に低い。その分他科にコンサルトしやすい環境になっており、加えて医師は自分の専門だけにこだわらずに勉強していた。これらの特徴は地理上の特徴と関係し、都市部が容易に模倣できるものではないが、患者さんのためになっていた部分に関しては近づけていくべきだと思った。

離島医療とは少し離れるが、私は今回の実習のようにじっくり病院を見学したのは初めてであり、教科書でしか知らなかった問診や検査を実際に見学できたことはとても勉強になった。今まで勉強してきた知識が臨床でどのように生きるのかを少し理解し、より一生懸命勉強しなくてはいけないと思った。また、離島医療を見たことで、将来的にどのような病院で働きたいのか考えるきっかけとなった。有意義な見学になった。

<学生自主的活動助成>

上五島病院の病院見学

繁田奈央子

医学科・4年

内容

- 1日目午前：訪問看護ステーションにて申し送りの見学と、訪問看護の体験。
午後：内科病棟にて大腸カメラ、気管支鏡、注腸造影を見学。
- 2日目午前：有川医療センターにて総合診療の外来見学。
午後：奈摩診療所にて外来見学。

離島医療について多くのことを学んだ。まず、この島では上五島病院にしか入院施設がない。そのため島の他の病院と電子カルテを共有している。情報を共有しているため、来院された患者さんが服用している薬や既往歴など、治療をする上で重要な情報について漏れなく知ることができる。二つ目に、医師の数が十分でないため各科の垣根が非常に低い。その分他科にコンサルトしやすい環境になっており、加えて医師1人1人が自分の専門だけにこだわらずに勉強していた。これらの特徴は地理上の島という特徴と密接に関係し、都市部が容易に模倣できるものではないが、患者さんのためになっていた部分に関しては離島医療を参考に近づけていくべきだと思った。

離島医療とは少し離れるが、私は今回の実習のようにじっくり病院を見学したのは初めてであり、教科書でしか知らなかった問診や検査を実際に見学できたことはとても勉強になった。自分の今まで勉強してきた知識が臨床でどのように生きるのかを少し理解できたように感じ、よりいっそう一生懸命勉強しなくてはいけないと思った。また、離島医療を見たことで、将来的にどのような病院で働きたいのか考えるきっかけとなった。非常に有意義な見学になった。

<学生自主的活動助成>

上五島病院の病院見学

麴谷典子

医学科 4年

要約

2016年3月10日～3月12日の3日間、長崎県上五島病院で病院見学をさせていただきました。私は、訪問看護ステーション、手術、内科外来、総合診療科、救急外来などの見学をした。見学では、患者さんの話をしっかり聴き、診察の結果を伝える際にも気遣いをしていて、患者さんの気持ちを尊重しているのがよく分かって、勉強になった。多くの患者さんが来院されて大変な時でも、丁寧に話を聞いたり診察をしたりしていて、丁寧さを忘れてはいけないなと思った。また、専門としている診療科にとらわれずに診療をしていて、地域医療に携わるためには幅広い知識が必要となることを感じた。

3日間の病院見学を通じて、座学だけでは知ることができなかったことに沢山触れられて、来年度からの病院実習のモチベーションが高まると同時に、勉強不足を痛感することが多々あり、きちんと勉強しようという思いが強くなった。また、地域医療のイメージが少し変わって、今まであまり興味がなかったけれど、重要性などを認識できて、少し関わってみたいと思うようになった。初めて臨床の現場を見学するような私に、沢山の貴重な経験をさせていただいたことを大変感謝している。

<学生自主的活動助成>

上五島病院の病院見学

麴谷典子

医学科 4年

2016年3月10日～3月12日の3日間、長崎県上五島病院で病院見学をさせていただきました。

1日目の午前中は訪問看護ステーションの見学をした。訪問看護ステーションは、病院に入院してはいないものの高血圧や糖尿病などの持病がある患者さんのご自宅に訪問して、バイタルの確認をしたり、血圧の記録や糖尿病手帳の確認をしたりして、健康管理を行っていた。また、軽い運動をやらしてもらったり、採血を行ったりしていた。ご自宅に訪問する前には看護師さんの話し合いが行われていて、訪問した方の健康状態は勿論、患者さんご家族との関係のことや患者さんの性格のことまで考えて意見を交換されていた。私は、訪問看護というものに触れたのが今回初めてで、具体的にどのようなことを行っているのかを知ったのと同時に、患者さんが、なるべく自宅で生活できるようにサポートすることの重要性が少し分かった。1日目の午後は外科の見学ということで、人工股関節置換術の見学をした。手術を実際に見学するのも初めてで、手術の規模などについてはよく分からないが、大きい手術でもできるように設備が整備されているのだなと思った。1日目の夜には、上五島地区離島医療研究会に出席させていただき、地域医療学を教えてらっしゃる先生方のお話を伺った。地域医療の重要性を伝え、地域医療に携わる人を増やすために、沢山の工夫や分析を行っていることが伝わってきた。

2日目の午前中は、内科の外来と総合診療科を見学した。内科の外来では、身体的に異常はないものの、心配性であったりして眩暈などの不調を訴える方が意外と多かった。そのような患者さんでも話をしっかり聴き、適当な検査をしてから心配がないことを伝えていて、患者さんの気持ちを尊重しているのがよく分かって、勉強になった。総合診療科では、内科の外来よりも長くお話を聴きながら病気を推測されていた。手早く病気を推測するには幅広い知識が必要なのだろうなと感じた。また、基本的診療技能の授業で習った神経診察などの手技を実際に使っているのを見て、OSCEは思っていた以上に大切だったのだなと思った。2日目の午後は、内科の見学をした。手技の見学はなかったが、内科の外来の診察を見たり、病棟の回診の見学をしたりした。救急車の対応も見学した。来院された時には意識がある状態の患者さんだったので、声をかけて安心させながらルートを確保したり、採血したりしていた。初めてこのような救急の現場に遭遇したので、特に何かする訳ではないのに私は内心すごく慌てていたが、先生方は落ち着いて対応されていて、今後実習や研修の時にこれくらい落ち着いて対応できるようになろうと思った。

3日目の午前中は、有川地区にある有川医療センターの透析室を見学させていただいた。

透析というと大量の透析液が必要で、そのためのタンクなどが沢山あるのかなと思っていたが、透析の装置は小さくて、透析液は、透析室全体に供給する装置によって一括されていて驚いた。透析の原理などは授業で教わって理解していたつもりだったが、実際に装置を見てみると分からない部分が多く、勉強不足を痛感した。見学させていただいたのは土曜日だったが、10人弱の患者さんがいらっしゃって、透析によって日常生活にかかる負担というのを感じた。午後は救急外来の見学をした。見学した時は先生が1人で担当されていて、継続して患者さんが来院されていたので、すごく大変そうだなと思った。そのような中でも、丁寧に患者さんのお話を聴いたり、診察したりしていて、大変な中でも丁寧さを忘れてはいけないのだなと思った。

3日間の病院見学を通じて、座学だけでは知ることができなかったことに沢山触れられて、来年度からの病院実習のモチベーションが高まると同時に、勉強不足を痛感することが多々あり、きちんと勉強しようという思いが強くなった。また、地域医療のイメージが少し変わって、今まであまり興味がなかったけれど、重要性などを認識できて、少し関わってみたいと思うようになった。

初めて臨床の現場を見学するような私に、沢山の貴重な経験をさせていただいたことを大変感謝しています。ありがとうございました。

<学生自主的活動助成>

上五島病院の見学

岩井麻樹

医学科4年

要約

CBTが終わった頃、横浜から離れた場所で病院実習したいと考え、長崎県五島列島にある上五島病院に3日間見学をお願いしました。

実習は朝8時から始まりました。個別のコースが用意されており、私のコースでは初日に外来と産業医、2日目に訪問看護と手術、3日目に透析と救急を見学させていただきました。

上五島病院は、島で一つの病院で、総合診療を重視していました。外来では担当の先生の専門以外の領域を診ることが多く、また、患者さんの訴えの多くは「お腹が痛い」などの **common disease** でした。外科では専門に分かれず、全ての手術を担っていました。私のコースで特徴的だったのは、産業医の先生に同行できたことでした。産業医の仕事は一次予防に近く、具体的には、職員からお菓子をなくす、インフルエンザの流行状況を社員に報告しマスク手洗いを促す、などを通して社員の健康に努めていました。

上五島病院での実習を通して感じたことを忘れずに4月からの実習に励んでいきたいと思えます。見学させていただいた上五島病院の皆様、支援していただいた横浜総合医学振興財団の皆様ありがとうございました。

<学生自主的活動助成>

上五島病院の病院見学

山本奈央子

医学部医学科 4 年

要約

2016年3月10日から12日にかけて、長崎県上五島病院にて病院見学をさせていただいた。上五島病院には、高齢化率の高い新上五島町の全地域から、およそ2万人のほぼ全島民が来院する。しかも本土とのアクセスが悪く、難しい症例や稀な疾患も島の中で解決しなければならない上五島病院は、まさに高齢化の進む島国日本の未来の縮図そのものなのではないかと感じた。そこで見出された課題は、間違いなく私が医師になったときに直面する課題になる。診療科の偏在、老々介護、終末期医療、認知症、高すぎる生活習慣病有病率などの問題に、今まさに直面している上五島病院で病院実習ができたことは、自分の将来だけでなく、日本の医療の将来を考える上で非常に有意義な体験であった。また、小さな島だからこそプライマリーケアが大きな役割を果たしているのかを知ることができた。最後に、今回のような実りある実習にご協力いただいた皆様、上五島病院の皆様、そして新上五島町の住民の皆様方にここで改めて御礼を申し上げます。

<学生自主的活動助成>

上五島病院の病院見学

山本奈央子

医学部医学科 4年

はじめに

私は2016年3月10日から12日にかけて、長崎県上五島病院にて病院見学をさせていただいた。上五島病院のある新上五島町とは、長崎県の五島列島の中で、有川町、上五島町、若松町、新魚目町、奈良尾町の5つの町が合併してできた町で、人口およそ2万人をかかえている。

見学内容

1)有川医療センター

初日の実習では有川医療センターにて外来診療を見学させていただいた。有川医療センターとは、上五島病院に附属している無床診療所である。そこでは上部消化管内視鏡を用いた健康診断をはじめ、頭部外傷後の皮膚縫合、オコゼ刺口症など、実に多様な診療を短時間のうちに経験することができた。印象的だったのは、健康相談などの予防医学と外科処置などの治療医学が同時行われていた点である。島内の主要な病院が全て電子カルテによってつながれているために真の意味での初診患者はほぼいないという利点を存分に活かし、ある疾患の治療と他の疾患の健康指導が同時に行なわれており、実に効率的であった。

2)訪問看護

上五島病院では通院が困難な患者や終末期を自宅で過ごすことを希望された患者に対して訪問看護を行っている。私は二軒の家に同伴させていただいた。患者本人やそのご家族は病気を抱え、非常に辛い状況にあるはずであったが、そんなことを感じさせないくらい明るく振舞っていた。しかし患者が席を外すと、ご家族の中には辛い状況をお話ししてくださる方もいて、教科書では学ぶことのできない終末期医療の厳しさの一端に触れることができたように感じる。指導してくださった看護師の方は、ご家庭の細やかな事情に精通し、患者、ご家族それぞれの感情に配慮した言葉がけや、言葉ではあらわすことのできない態度や雰囲気を持っており、患者にとってコメディカルが存在が以下にいかに大きいかを実感した。

3)外科手術

外科手術では、総胆管結石除去・胆嚢摘出術を見学させていただいた。手術を見学することは初めてだったので、一つ一つの手技の意味を理解することは大変難しかったが、先生方が丁寧に解説してくださったおかげでたくさん学ぶことができた。また、上五島病院には専門の麻酔科医がいないということで、外科、整形外科の医師が麻酔も同時に管理しているということが驚きだった。

4)救急外来

時間の都合上救急外来を見学できたのはおよそ2時間半程度であったが、眼瞼腫脹、嘔吐、外傷など多様な主訴の患者が来院した。救急外来では緊急度が比較的高く時間がないうちで、いかに適切に処置を進めるかという観点で説明をしていただいた。なぜその検査をオーダーしたのかなど、どのように臨床推論を進めながら診察をしているのかを見せていただくことができ、改めて医学の知識は表面的なことだけでなく病態生理まで理解することの重要性に気づかされた。

考察

上五島病院には、高齢化率の高い新上五島町の全地域からほぼ全島民が来院する。しかも本土とのアクセスが悪く、難しい症例や稀な疾患も島の中で解決しなければならない上五島病院は、まさに高齢化の進む島国日本の未来の縮図そのものなのではないかと感じた。そこで見出された課題は、間違いなく私が医師になったときに直面する課題になる。診療科の偏在、老々介護、終末期医療、認知症、高すぎる生活習慣病有病率などの問題に、今まさに直面している上五島病院で病院実習ができたことは、自分の将来だけでなく、日本の医療の将来を考える上で非常に有意義な体験であった。また、小さな島だからこそ、プライマリーケアが以下に大きな役割を果たしているのかを知ることができた。最後に、今回のような実りある実習にご協力いただいた皆様、上五島病院の皆様、そして新上五島町の住民の皆様方にここで改めて御礼を申し上げたい。

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

深沢 聖

横浜市立大学医学部医学科 5年

要約

本実習では、フィリピンの私立病院(University of Santo Tomas Hospital)、公立病院(Philippine General Hospital)を見学し、WHOの西太平洋地域事務局であり公衆衛生に関する情報の収集および解析、医療資源の分配などを行う World Health Organization Western Pacific Regional Office で WHO および国連の構成、食の安全、タバコ対策、母子保健、ワクチンなどのテーマについてレクチャーを受けた。フィリピンは公立病院と私立病院で設備や役割が大きく異なり、公立病院は限られた予算内で主に貧困層に安価な治療費で治療を施す。一方私立病院は、患者の負担額が大きい、清潔な環境で経験豊富な医師による治療を受ける病床が中心である。特に公立病院は日本の病院と設備、衛生面で大きな違いを感じた。その点は現地で働く医師の方々も感じ、歯がゆい思いをされているようであるが、モニターが少ない分医学生がバイタルをとる、看護師が少ない分患者の家族がケアをするなど工夫していることが分かった。公立病院も私立病院も患者のために最大限の治療をしたいという医師の思いは変わらず、ひいては日本とも同じであると強く思った。

また、WPRO でレクチャーを受けて、長寿国と言われる日本であってもタバコ対策、母子医療など改善の余地はまだあることが分かった。ワクチンプログラムを担当されている先生の言葉が心に残っている。ワクチンで疾病を撲滅するには多大な労力と資金が必要で、撲滅すべきなのかという議論もあるが、成功した地域があるのなら、諦めるべきではないとのことである。常に患者のことを想像し、国民のニーズに合った政策を打ち出すべきなのだと学んだ。

本実習では病院で医療現場の様子を見学しミクロの視点からフィリピンの医療について見識を深めたのち、行政を担う WPRO でマクロの視点からフィリピンの医療について考察を深め、客観的に日本の医療を見つめ直すことができた。最後に、横浜総合医学振興財団の皆様、病院を案内してくださった先生方、WPRO の先生方、病院見学の手配をしてくれた University of the Philippines College of Medicine の友人、We×Medicine 顧問である医療情報学准教授根元明宜先生に感謝の意を表し、ご報告とさせていただきたいと思う。

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

深沢 聖

横浜市立大学 医学部医学科5年

1. 実習の目的

フィリピンは総人口8900万の東南アジアに位置する国である。日本の医療制度との相違点について言及すると、まず医療保険による国民負担の違いが挙げられる。フィリピンは法律に基づき国民全員の公的保険への加入が義務付けられている。加入率は94%程度とされるが、実際には日本の国民皆保険より低いと言われている。日本との大きな違いは保険機関の負担する額である。日本は基本的に7割を保険機関が負担し、さらに患者の負担が限度額を超えた場合は超過分を保険機関が負担することになっている。それに比べてフィリピンでは、一回の診療や一回の入院に対して保険機関が負担する上限額が決まっており、それを超過した分を患者が負担する、いわば日本とは逆のシステムである。診療報酬も医師の裁量によって大きく変わることが常で、国民負担は日本に比べて多いのが現状のようである。医療資源も日本と状況を大きく異にする。日本の医師数は人口1000人当たり2.4人、病床数は人口1万人当たり127床である。フィリピンは人口1000人当たり医師が1.1人、病床は1万人当たり10.5床である。医師数は日本の半分で、病床は10分の1しかない。このような状況では入院できる患者は少数となり、本来入院すべき患者も帰宅を余儀なくされることがある。また疾病構造も大きく異なる。死因は多い順に心疾患、血管系疾患、悪性新生物、不慮の事故、肺炎、結核であり、結核が死亡原因の6位を占めている点は日本と明らかに異なる。平均寿命は67歳程度である。少ない病床数と医師数で貧困層に対してどのような結核治療を施し、患者教育を行っているのか興味深く思った。

以上に述べたとおり、日本とフィリピンの医療を比較すると、医療資源の不足、国民負担の重さ、疾病構造の違いが特に目立つ。これらは依然改善の余地があるものの、現地の医師や医療機関がこの現状を如何に工夫して対応しているのかという点について知りたく、現場においては病院見学を今回の実習のテーマとした。

また、これまで大学の講義やリサーチクラークシップなどを通じ、日本の医療行政

については学んできたが、栄養問題への対応は日本では焦点を当てられることが少ないので発展途上国への健康支援についてお話を伺いたいと思い、フィリピンおよび日本を含めた西太平洋地域の医療にかかわる行政を担う **World Health Organization Western Pacific Regional Office** でレクチャーを希望した。

2. 実習スケジュール

3月23日 マニラ着

University of Santo Tomas Hospital 見学

3月24、25日 現地祝日につき University of the Philippines College of Medicine の学生と交流

USMLE 勉強会

3月26、27日 Philippine General Hospital 見学

3月28日 World Health Organization Western Pacific Regional Office 見学

3月29日 University of the Philippines College of Medicine 学部長と面談

マニラ発

3. 実習内容

3月23日(水)

University of Santo Tomas Hospital(以下 USTH 見学)

USTH は聖トーマス大学附属の私立病院で、貧困層に医療を安く提供する **clinical teaching hospital** が 460 床、医療費が高額で主に中流～上流階級層が利用する **private hospital** が 352 床ある。まず **private hospital** の個室を見学した。こちらは一泊 9000 ペソ(約 22500 円)で、とても広く、来客用のソファーも用意されていた。その他の個室も清潔感があり、日本の病院と似ていた。また、がん患者のための **Tumor Clinics** も見学した。小部屋が多く用意されており、この部屋で患者と医師が治療方針について話し合うとのことだった。またフィリピンで最初のデジタルマンモグラフィーも見ることができた。**clinical teaching hospital** は日本の大部屋と同じような病室があり、入院費は一泊 800 ペソ(約 2000 円)で保険に加入していると無料になる。

日本と最も違いを感じたのが **Blood Bank** である。この病院では、献血、スクリーニング、輸血が院内で完結しており、**Blood Bank** に院内で献血された血液が保存されていた。日本では日本赤十字から血液を供給するのが一般的である。フィリピンにも赤十字は存在するが、緊急時以外は頼ることなく、患者が輸血したらその家族や知人が同じ分量だけ輸血して院内の全体量を保っている。また医師や医学生のボランティアからの献血もあるようだ。USTH は **Blood Bank** を除けば日本の同規模の病院と大きな違いは見

受けられなかった。

3月26日

Philippine General Hospital (以下、PGH) 見学

PGHは公立病院で、CharityとPay Floorに分かれる。Pay Floorは経験を積んだ医師が担当する。Charityは研修医や医学生が担当するが、患者はベッド代、医師への相談料を支払う必要がない。そのため毎朝患者が列をなして診察を待つそうである。まずはPGHの敷地内にあるFMAB(UPM-PGH Faculty Medical Arts Building)という私立病院を見学した。公立病院の敷地内に私立病院があるのは日本では珍しいが、設備が充実した私立病院と公立病院が連携することで双方の医療の質の向上を図るPPP(Public Private Partnership)という意図があるそうである。次にPGHのCharityの病室を見学した。まず小児科である。壁にはディズニーのキャラクターが数多く描かれており、感染症患者とがん患者などの免疫が低下している患者の病室を離して院内感染を防いでいた。また、母親が胸元で赤ちゃんを直接抱いて母子の結びつきを促進するカンガルーケアのための個室もあった。一方で大部屋に37床のベッドが並べられ、窓やドアは開放され、生後6日の新生児が保育器なしで寝かされていた。また、看護師が少ないためNICUを増やすことができず、大部屋にいる患者の半数はNICUに入るべきなのだと聞いた。さらに看護師が少ない中で患者により手厚いケアをするために、患者が入院すると必ず家族が常に付き添わなければならない決まりがあるそうだ。しかし家族が寝るベッドがなく、床にタオルを敷いて寝ている人を見受けられた。さらにモニターは追加料金がかかるためごく一部の患者のみが利用しており、他の患者は紙にバイタルが記録されていた。また、医療スタッフが少ないので研修医や医学生の力が不可欠だそうだ。次に内科病棟に向かった。感染症患者を隔離するためのIsolation Roomは本来二重扉にするべきであるが、一枚扉であったり、二重扉でも半開きであったりした。結核などの患者が入る陰圧室はないとのことだった。また隔離室が足りず、大部屋の窓側半分に感染症患者をまとめて寝かせていた。付き添いの家族の多くはマスクをしていなかったが、マスクを買うお金がないということだった。

その後Charityの院内全体を見学した。日本の大学病院と同じように、終末期患者のためのホスピスやスパイロメトリー、ECG、X線などの検査機器が揃っていた。ホスピスは小児用の部屋は新しそうだが、成人用の部屋は暗く、古かった。Charityのホスピスの運営の一部は寄付で賄われているが、小児のほうが寄付が集まりやすいためだそうである。

その後Pay Floorの病室を見たが、暗く、冷房のないCharityと異なり、USTHと同様広く明るく清潔感があつた。

3月27日

PGH 見学

まず Charity の産婦人科を見学した。ここでは毎日 25 人が分娩する。混雑しており、問診は待合室のようなベンチで行うそうである。また普通分娩は狭い部屋に多く並べられた分娩台で行われていた。高血圧、糖尿病などを持つ注意が必要な患者は別の病室に入院していたが、モニターは 10 床に一台しかなかった。また、帝王切開を見学させていただいた。手術室は冷房がないため室温が 29 度もあり、ドアが開放され虫が飛んでおり、日本との環境の違いを感じた。胎児を取り出した後はなるべく早く長く母親の肌に触れさせるという **early skin to skin contact** を徹底していた。また生まれてすぐにアフガースコアをつけるなど、産後のケアについては日本と変わらないと思われた。

PGH は研修医や医学生の教育も担っているが、人手不足のため研修医・医学生も即戦力として第一線で働くことができ、さらに大学病院であるためレアケースを見ることができるようである。

次に救急を見学した。救急は待合室でバイタルを取り、医学生のボランティアも担当するそうだ。患者は **Acute Care Unit** に運ばれて各科への入院を待つか、軽症であれば **Observation Unit** に回されて退院する。月に 3000-4000 人が救急に運ばれるそうだ。

Acute Care Unit は 50 人用だが、150 人が入っているそうだ。ECG は 10 年前には 20 台あったが現在は 3 台となり、予算がなく買えないという。そのため医学生が定期的に患者のバイタルを測定していた。

3月28日

World Health Organization Western Pacific Regional Office(以下 WPRO)見学

WPRO は WHO の西太平洋地域事務局であり、公衆衛生に関する情報の収集および解析、医療資源の分配などを行う。

WHO および国連の構成、食の安全、タバコ対策、母子保健、ワクチンなどのテーマについてレクチャーを受けた。その中でも特にタバコ対策が印象に残っている。レクチャーをされたのは弁護士の方だった。日本では公衆衛生の分野で弁護士が活躍するのは珍しいように思われるが、世界的には一般的と聞き驚いた。WPRO のタバコに関する業務内容としては国家がタバコ規制に関する法律を作る際に協力する、タバコ会社が政府に対し不平等な契約をさせた際に契約を破棄できるよう協力する、体に悪い食べ物を扱うマーケティング規制する際にアドバイスする、などである。各国のタバコに対する取り組みを聞くと、タイやオーストラリアのコンビニエンスストアではタバコは陳列せず、利用客が頼んだ場合のみ購入できるシステムになっている。視覚からの情報を遮断することで購買意欲を低下させる狙いがあるそうだ。また、韓国では WHO のタバコに対する取り組みを新聞紙に掲載したところ SNS で拡散され、韓国のタバコの価格が低いので上げるべきという世論が形成された。日本においても喫煙率は低下しつつあるが、

未だゼロではなく、広告や販売方法のあり方には疑問が残る。各国の対策で見習うべき点が多々あると感じた。

4. 感想

フィリピンは公立病院と私立病院で設備や役割が大きく異なる点が日本と医療システムとの最大の違いであると感じた。公立病院は限られた予算内で主に貧困層に最大限の治療を施す。一方私立病院は、患者の負担額が大きい、清潔な環境で経験豊富な医師による治療を受ける病床が中心である。特に公立病院は日本の病院と設備、衛生面で大きな違いを感じた。その点は現地で働く医師の方々も感じ、歯がゆい思いをされているようであるが、モニターが少ない分医学生がバイタルをとる、看護師が少ない分患者の家族がケアをするなど工夫していることが分かった。公立病院も私立病院も患者のために最大限の治療をしたいという医師の思いは変わらず、ひいては日本とも同じであると強く思った。

また、WPRO でレクチャーを受けて、長寿国と言われる日本であってもタバコ対策、母子医療など改善の余地はまだまだあることが分かった。ワクチンプログラムを担当されている先生の言葉が心に残っている。ワクチンで疾病を撲滅するには多大な労力と資金が必要で、撲滅すべきなのかという議論もあるが、成功した地域があるのなら、諦めるべきではないとのことである。常に患者のことを想像し、国民のニーズに合った政策を打ち出すべきなのだと学んだ。

本実習では病院で医療現場の様子を見学しミクロの視点からフィリピンの医療について見識を深めたのち、行政を担う WPRO でマクロの視点からフィリピンの医療について考察を深め、客観的に日本の医療を見つめ直すことができた。横浜総合医学振興財団の皆様、病院を案内してくださった先生方、WPRO の先生方、病院見学の手配をしてくれた University of the Philippines College of Medicine の友人、We×Medicine 顧問である医療情報学准教授根元明宜先生に感謝の意を表し、ご報告とさせていただきたいと思う。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

赤木 雄

医学部医学科五年生

要約

私たちはフィリピンの主都マニラにある病院およびWHOのオフィスを見学する機会を得た。その中でも特にフィリピンの医療事情をよく反映したPGHという病院での経験について書きたい。PGHは比較的安価に医療を提供する場であり、大多数の市民がこの病院に押し寄せる。病室が足りず結核の患者も一般病棟に入れざるを得ない、パルスオキシメーターや自動血圧計は限られた患者にしか装着できない、病棟内を野良猫が歩いている、患者が待合室待合室でまつ横で蘇生が行われる、看護師が不足しているのでその仕事を代わりに家族が任せられる。こんな光景がPGHでは見られた。彼らは炎天下で長い行列をつくってやっとこの病院を受診する。PGHをはじめ、フィリピンの病院にはまだ改善点が多いが、それでもできるだけ高い水準の医療をしようとする医療者の努力に大いに感銘を受けた。

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

赤木 雄

医学部医学科五年生

実習を通じて、医療資源不足が深刻なマニラで最善の医療を行おうとする医療従事者の工夫を垣間見ることができた。マニラはフィリピンの首都である。2004年の報告によるとフィリピンの人口は8900万人、医師数は1000人あたり1.14人、看護師は4.26人であり深刻な人材不足の状況が存在している。経済状況も日本と比べれば良好ではなく、国民保険の利用状況も望ましくない状況である。¹水道水からランブル鞭毛虫やクリプトスポロジウムが検出され²、コンビニエンスストアが並ぶような通りを歩いても野犬やとすれ違う。経済格差も厳しいようで、道を歩いていると何度も物乞いをされた。日本に比べたら物質的には恵まれていない環境であるが、医療スタッフは患者を助けるという目的のためにさまざまな工夫をして少しでもよい医療を提供するよう努力をしていた。

私たちが実習先として見学したのは University of Santo Tomas Hospital (USTH)、Philippine General Hospital (PGH)、WHO Western Pacific Regional Office (WPRO)の三か所である。USTH は設備が良く整うがベッド代金や専門家コンサルト量などが基本的に高く、どんな人でもかかれる病院ではない。実際に見学してみても、一般的な日本の病院と変わらない印象であった。こういった病院はフィリピン内に多数あり、private hospital と呼ばれる。それに対し、PGH は government hospital と呼ばれる病院の一つで、private hospital と対比される。government hospital はどんなひとでも受け入れる病院で、ベッドには大きく分けて二つの種類がある。一つは pay beds (以下ペイ) であり、これは基本的にベッドの料金が毎晩いくらかという具合にかかり、また医師に対する専門家コンサルト料が発生するため高い。その代わりにベッドはカーテンで仕切られたり、専門家の医師による治療が受けられたりといったメリットがある。一方で患者の大多数が入院するのが charity beds と呼ばれる病床である。(以下チャリティ) こちらはベッド料金がかからず、専門家コンサルト料金も発生しないため安い料金で治療を受けられる。その代わりとして、以下に述べるようにベッドや治療室の環境は決してよくなく、治療にあたる医師はレジデントや研修医、医学生が中心となっている。

PGH の小児科はチャリティベッドを 37 床所有している。小児 ICU のベッドが 11 床しかなくて足りないのが、この 37 床のうち 15 床は本来 ICU に入るような重症の小児患者が入院している。残念ながら、ICU に入った方がこの病棟に入るより明らかに予後がよいという。37 のベッドは全て一つの大部屋に四列に並べられており、ベッドとベッドの感覚は

¹厚生労働省 2010～2011 海外情勢報告 3 章

²Thulasi Kumar et al, 2016, *Infectious Diseases of Poverty*

人が一人通れる程度であってかなり窮屈な感じである。ベッドはカーテンなどで仕切られていないため、患者のプライバシーは守られていない様である。ベッドの横には患者の家族と思われる人が必ず付き添っていた。日本でも患者に面会する家族は頻りにやってくるが、マニラでは家族の誰かが付き添うことが義務となっているようだ。医師や看護師が不足しており、患者の世話や容体の変化を報告することを患者の家族に協力してもらわないと人員不足でやっていけないのだという。日本では一般的に入院患者には心電図や血圧、呼吸数などをはかるモニターが装着され、患者はステーションで監視されているが、PGHのチャリティベッドにはこのようなモニターはごく不安定な患者にしか装着されない。また料金もかかるために、装着できる患者は限られている。実際、私が小児科のベッドを見たときは37床のうち一人の患者しか装着されていなかった。機械で患者のバイタルサインをモニターできない代わりに、看護婦や医学生が患者一人ひとりをまわって血圧などのバイタルサインを測定し、患者のベッドにかけてある記録用紙に測定値と記録時刻を記入していた。だいたい1時間に1回患者を訪れるようであった。人も資源も足りていないが、このように家族に協力してもらい、マニュアルでバイタルサインをとってまわるなどして患者を管理するよう努力していた。病棟の中を野良猫が数匹歩いていたが、これは基本的に窓を開け放していたからではないか。チャリティベッドのある病棟は基本的に空調がないので、年間平均気温が30度を超えるマニラでは窓を大きく開けておかないと室内が非常に高温になってしまう。野良猫が病棟を歩いているというのは感染予防上よいことではないだろう。

その後私は内科の病棟に向かった。50床のチャリティベッドを有するが、小児科のベッドと同様に一室に窮屈に並べられていた。チャリティベッドはどこの病棟でも基本的にこのような配置で、空調がないことになっているようだ。病棟の入り口に **isolation room** という部屋が二つほどあった。一つは **protective isolation room** と言って、免疫力の低下した患者を感染症から守るための部屋であった。もう一つは **source isolation room** と呼ばれ、結核などの感染症の患者の病原体を他の人に広げてしまわないように患者を隔離する部屋であった。本来結核の患者であれば陰圧室に隔離するのが理想であるだろうが、そのような設備を有していないため、このような部屋を作ることで対応している。隔離する部屋といっても、ドアの上と下には隙間があって完全に密閉はできていなかった、患者の家族が出入りしているところも見したが、ドアが開け放たれたままだったり、家族がマスクをしていなかったりと不十分な対応も見られた。結核で入院する患者は残念ながら多く、隔離部屋が足りないことはしばしばある。そんな時は他の患者と同じ部屋に入院させざるを得ない。窓際にベッドをおくことで少しでも結核が患者に広がらないように対応するということである。

フィリピンの国民健康保険である **philhealth** についても内科の先生にお話を伺った。国民全員の加入が求められており、月に100ペソ(250円程度)と決して高い額ではない。日本の国民健康保険のように病期で受診した際に患者に皮つて政府が支払う制度だが、点

数制ではなく病気ごとに支払上限額が決まっており、これを超過した分を患者が支払うということになっている。不要な検査が多い、専門家のコンサルト料が高いなどの理由からしばしばこの上限額を超えた支払を患者が要求されてしまう事があるようである。また、月に 250 円でも高く払えないという人も少なからずおり、philhealth に対してはまだまだ改善点があるという印象を医師たちは持っているようであった。philhealth に加盟していない人は全額自分で支払うことになるが、貧困者に対しては PCSO という団体が代わりに支払っているようである。

産婦人科のチャリティー病棟で、帝王切開を見学する機会もあった。手術室は病棟と幾つかのドアを隔てて廊下で繋がっていた。空調はいのりで暑く、ハエも室内にといでいた。手術室は 2 部屋あり、ちょうどそのときは両方の部屋で帝王切開を行っていた。中にはベッドとその他必要な器具が並んでおり、術者含め 6 名程度が手術に関わっていた。ドアは開け放たれたままであり、我々もスクラブ姿で特に手洗いをせずにも中に勝手にはいって見ていいといわれた。医師や看護師はアクセサリーをつけたままであること、術者でない人が携帯を触っていたことが気になった。

救急外来の受付は比較的広いスペースが設けられていたが、これは患者の振り分けをするためである。患者が到着すると患者本人や家族がここで待っている職員によって面接を受けて、支払い様式や入と病棟などが決まる。例えば、この面接で子供と判断されれば小児救急外来へ送られる。一日 100 以上も来る患者を適切に振り分けるための工夫であった。驚いたことに、このように患者や家族が面接を受けている横に 1m50cm ほどの塀で囲まれた resuscitation room というスペースがあり、バイタルの安定しない患者はまずここで救命処置を受けることになっていた。room とは言うものの、ドアもなければ、背伸びしなくとも上からも覗き込める区画で、受付の横のスペースを利用しているという感じである。ここで処置を受けてバイタルが安定した後に、acute care unit と呼ばれる病室に患者が送られて治療を続ける。ここへ向かう途中にも廊下に猫がいた。この部屋もやはりベッドが敷き詰められていて家族が隣に寄り添っていた。室様々な患者がいて、インターンの学生が忙しそうに一人で患者のバイタルサインを確認していた。話を聞くと、医師や看護師が全く足りず、看護師一人当たり 8 人ほどの患者を担当するようになっている上にパルスオキシメーターや自動血圧計などのモニターをする機械は数台しかないためバイタルサインはほとんどマニュアルで行われており、患者の観察はインターンや付き添いの家族に任せることでその状況に対処していた。インタビューした医師は、一回 30 時間の勤務だと言っており、医師不足がやはり深刻なようである。

PGH のチャリティー病棟からフィリピンの医療事情を見て取ることができた。マニラ市民のほとんどはチャリティー病棟に医療を依存している。彼らは炎天下で長い行列をつくってやっとこの病院を受診する。しかし PGH をはじめ、フィリピンの病院にはまだ改善点が多いようである。それでもできるだけ高い水準の医療をしようとする医療者の努力に大いに感銘を受けた。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

岩井麻樹

医学科5年

要約

USTH(University of Santo Tomas Hospital)、PGH(Philippine General Hospital)という病院と、UPCM(University of Philippines College of Medicine)、WPRO(WHO Western Pacific Region)の4箇所を見学させていただきました。

フィリピンでは、高層マンションが建ち並ぶ一方路上生活者がいるなど、貧富の差が激しいです。お金を払える人は Pill Health という保険に加入し、日本同様の治療を受ける機会があります。しかし、貧困層はお金がないため、病院に行かず、行った時には手遅れであり、貧困層に対する医療が問題になっています。フィリピンでは病院の中を private(保険加入者用)と charity(お金がない人向け)に分けこの問題に取り組んでいました。Charityでは入院費用を無料にし、お金がない人も受け入れる体制となっています。また、charity自体の財源が不足しているため、人材、機材が不足していますが、若手医師や学生が中心となって治療をし、患者の親族が身の回りの世話をして不足を補っています。フィリピンでの経験を医師になって生かせればと思います。短い期間でしたが、フィリピンの大学と病院に掛け合ってくださいましたフィリピンの友人、WPROを見学させていただいた先生方、支援してくださいました横浜総合医学振興団体の皆様、ありがとうございました。

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

岩井麻樹

医学科5年

3年前横浜市立大学のサイエンス・サマープログラムで知り合ったフィリピンの医学生を介して、今回フィリピンの病院を見学させていただけることになりました。

日程が向こうの祝日と被り、3/23～3/29の6泊7日の長丁場となりました。見学場所はUSTH(University of Santo Tomas Hospital)、PGH(Philippine General Hospital)という病院と、UPCM(University of Philippines College of Medicine)、WPRO(WHO Western Pacific Region)の4箇所でした。初日にUSTH、2、3日目は祝日、4～7日目はPGH及びUPCM、6日目にWPROを見学しました。なお、PGHはUPCMの敷地内にあります。

インターネットが普及している今日この頃ですが、フィリピンの医療情報を検索しても渡航者関係のものばかりで、フィリピンに住んでいる人の医療というものはあまりありませんでした。向こうに行って初めてフィリピンの医療について知ることができました。この報告書では、フィリピンの医療について理解したことを述べさせていただきたいと思います。すべてが正確な訳ではありませんが、少しでも海外の医療について知るきっかけになれば幸いです。

まず、フィリピンについてですが、赤道に近く(北緯14°程度)季節は雨季と乾季のみで、年間を通して気温は日本の8月程度です。3月は乾季にあたり、湿度が低いため過ごしやすい気候(それでも昼は暑い)でした。空港についてマニラに向かいましたが、とにかく車、トラックばかりで、交通量が多く、渋滞も多く発生していました。信号がなかったり、何車線道路なんだろうと思うくらい車が並走していたりと、衝撃を受けるような交通事情でした。街並みは、アパートや1、2階建ての建物が多い点で日本と似ていましたが、非常に高い高層ビル群とスラム街も共存していた点は日本と異なりました。宿の近くにあったショッピングモールは非常に賑わっており、H&Mやスターバックス、日本のユニクロ、ダイソー、無印良品などが入っていました。日本と比べて給与は安いですが、その分物価も安いので、ショッピングモールを訪れている人々は日本人と同じような経済状態にあると思います。一方、ショッピングモールの隣はすぐスラム街があり、歩いていると小さな子供が手を出して小銭をせびってきました。野犬も数匹みえました。日本とは富裕層・中間層のレベルは似たり寄ったりかもしれませんが、貧困層のレベルが違うといえます。このような状況にあるフィリピンの医療とは日本と何が異なるのでしょうか。

医療制度の面から説明すると、フィリピンにも保険があります。公的な保険はPhil Healthと呼ばれています。ショッピングモールにいるような人々が保険に加入している一方、無保険の貧困層の人々が多くいます。お金が払える人に対して最先端の治療を提供する一方、

どのように無保険の貧困層の治療を行うかがポイントになります。

見学した病院では(公立私立に関わらず)、privateとcharityに分けて診療していました。privateは保険加入者用の意味合いが強く(富裕層向けというわけではありません)、病室も個室か少人数制かが用意されていました(ただし、extraのお金を払えば最上階の広い個室にも入れます)。charityは無保険者をはじめとする低所得者用で、無料で入院できる(薬剤費などはかかる場合がある)一方、機材、人材、諸々が不足していました。

話は変わりますが、フィリピンの人がフィリピンで医師になる方法を紹介します。まず5年の高校(日本の中学と高校を合わせたものに相当)を卒業します。その後、医学科以外の大学を4年卒業、または2年のpre medical schoolを卒業した後、UPCMなどのmedical schoolで4年勉強して医師になります。medical school卒業後はレジデントとして数年研鑽した後、各専門へと進みます。

横浜市立大学の医学生は横浜市立大学付属の病院で実習を行いますが、同様にフィリピンの医学生も付属の病院で実習を行います。この病院の名前がUSTHでありPGHです。また、別の見方として、病院にはpublic(公立)とprivate(私立)があります。PGHはpublicに属し、USTHはprivateに属します。日本ではあまり公立私立の差はありませんが、フィリピンでは貧富の差が激しいため大きな差があります。

初日に訪れた私立のUSTHは日本の病院と似ていました。綺麗で入院場所は各部屋に分かれていました。病院附属のクリニックが病院の隣に併設されており、クリニックで紹介された患者さんが病院に来る、というシステムでした(ERでは通院していない患者さんも来るため、クリニックで紹介されていない患者さんもいる)。4~7日目に訪れた公立のPGHは戦時中のアメリカ軍の病院として使われていたものが元になっているため、野戦病院に近い印象を受けました。

これら2つの病院を見学させて感じたのは、私立だから貧困層に対する医療がない、公立だから富裕層に対する医療がない、という訳ではないことです。基本的にPhil Health加入者向けの医療を提供することは一致しています。USTHは綺麗で個室が多かったですが、救急や分娩では低所得者用の診療を行う場所がありました。また、PGHは1、2階が低所得者用でしたが、高い階はPhil Health加入者向けの病院であり、最上階にはPrivate roomがあり、富裕層向けの医療も提供していました。

ただし、PGHの貧困層向けの場所(charity)はUSTHにはないものでした。各診療科(産婦人科、内科など)には大部屋がいくつかあり、各大部屋最大50人入院できます。大部屋はカーテンで仕切られている訳ではなく、ただベッドが左右2列ずつ並んでいました。結核を初めとする感染症の患者も入院してくるようですが、陰圧室はなく、隔離部屋が1、2部屋あるのみで、入りきらない時は窓際にベッドが集められるようです。見学した際も、ドアが開いているなど、衛生面に不足を感じました。Charityでは医療スタッフは不足しており、医師は若手のレジデントと病院実習に来るインターン(medical student 4年目)からなり、看護師などのコメディカルも不足していました。身の回りの世話をする医療スタッ

フはいないため、最低1人以上の親族が身の回りの世話をしていました。大部屋では、ベッド以外の機材は不足している模様でした。バイタルは、モニターがなかなか使えないため、一時間ごとに体温やGCSなどを計測し、紙に記録していました。内科や小児科ではICUベッドも不足しているため、本来ならばICUにいるはずが大部屋にいて、酸素マスクだけつけている、という患者さんも多くいました。

以上のように、フィリピンでは貧困層の医療をcharityという形で行っているとわかりました。Charityに来る人はお金をほとんど持っていないため、入院費用は無料、薬剤代や検査代にお金がかかります(薬剤によっては無料の事もある。例えば、結核の標準的な薬は無料)。逆に言うと、お金がかかる検査や機材、薬は治療に用いられません。先生が、貧困層はお金がないため、病院に来る頃には手遅れになっていることが多いとおっしゃっていました。Charityでは、治すというよりも如何に最期を楽に過ごすかそのお手伝いをしている、とおっしゃった先生もいました。

6日目に訪問できたWPROについてもご紹介したいと思います。WPROというとピンとこないかもしれませんが、WHOというと分かる方も多いと思います。WPROはWHO世界保健機関の6つの支部の一つで、西太平洋地域を担当しています。訪問した日はWHOの仕事の説明や、ワクチンについてのお話などを伺えました。WHOの仕事は、以前は紛争地域でワクチンを打つというようなイメージでしたが、それを行うのはNGOであり、どちらかというところらの団体や国の仲介役のようなイメージだとわかりました。病院が個人の疾患を治療するのに対し、集団を対象とする公衆衛生の仕事が多い印象を受けました。個人的にはとある先生の麻疹の撲滅運動の話が印象的でした。曰く、個人的な意見になるが、ある一つの病気をこの世からなくすには膨大な資金が要る、本当になくす必要があるのかから議論が始まるが、確かな方法と、成功している地域があるなら撲滅すべきだ、とおっしゃっていました。

フィリピンでは、日本で受けていた授業とは全く異なる体験をさせていただきました。将来医師になった時、どのように患者さんに貢献するのか改めて考えさせる機会になりました。最後になりましたが、フィリピンの大学と病院に掛け合ってくださいましたフィリピンの友人、WPROを見学させていただいた先生方、支援してくださいました横浜総合医学振興団体の皆様、ありがとうございました。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院と行政機関見学

佐々木 亮

医学科 4 年

要約

2016年3月23～29日の1週間、私は横浜市立大学の文化部 We×Medicine の活動の一環として、フィリピンの首都マニラの病院・行政機関を見学してきた。フィリピンは近年経済発展が進んでいるが、依然として貧富の格差が大きい。また、衛生環境の未整備や熱帯気候の影響もあり、**neglected tropical diseases** と称される多くの感染症が依然として蔓延していることでも知られる。このような国の首都における医療機関の実態を国立、私立両方の大学病院（University of Philippines 附属の **Philippine General Hospital (PGH)**、University of Santo Tomas 附属の **UST hospital**）の見学を通して垣間見ること、また、東アジア地域の医療・保健行政を司る **WHOWest Pacific Regional Office (WPRO)** の役割について学ぶことを目的に、マニラを訪れた。各大学病院の病床は患者の支払い能力に応じた二つの **division** に分かれ、特に **public hospital** である **PGH** は貧困層向けの病床が占める割合が高かった。特に貧困層向け病床では設備、人的資源両方が不足しており、患者家族や医学生の手を借りて現場を動かしている姿を目の当たりにした。**WPRO** では、加盟国への技術支援・専門家派遣や情報提供などの業務について、各部門の担当者から直接お話を伺い、公衆衛生の分野で国際保健に貢献する方法を学んだ。

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院と行政機関見学

佐々木 亮

医学科 4 年

1. 概要

2016 年 3 月 23～29 日の 1 週間、私は横浜市立大学の文化部 We×Medicine の活動の一環として、同級生、後輩合計 7 名でフィリピンの首都マニラにある病院・行政機関を見学してきました。

訪れたのは、University of Philippines の附属病院である Philippine General Hospital (PGH)、1611 年に設立され、東アジアで最も歴史のある私立大学である University of Santo Tomas の附属病院 (UST hospital) (※病院の設置は 1946 年)、そして WHO が世界に 6 か所設置している Regional office の一つである West Pacific Regional Office (WPRO) です。

2. 目的

フィリピンは、近年経済発展が進んできてはいるものの、依然として貧富の格差が大きい発展途上国です。また、衛生環境の未整備や熱帯気候・多発する台風などの影響もあり、結核・狂犬病・マラリア・HIV など、neglected tropical diseases と称される多くの感染症が依然として蔓延していることでも知られています。このような国の首都における医療機関の実態を、私立、国立両方の大学病院の見学を通して垣間見ること、また、東アジア地域の医療・保健行政を司る WHO WPRO の役割について学ぶことを目的に、マニラを訪れました。

3. 各施設での見学内容

現地での見学内容について時系列順に述べていきます。

(1) University of Santo Tomas Hospital (3 月 23 日午後)

私立大学の附属病院ですが、病院の部門は Clinical or Charity division (約 460 床)と Private division(約 350 床)に二分化されています。日本の保険診療と自由診療という区分とは異なり、どちらの division でも国民医療保険は適応されます。この二つの division で異なる点は、病室の質と価格、医師によるコンサルテーションや治療の費用などです。Clinical division は大部屋にベッドが並んでいる病室、Private division は日本の 4 人部屋あるいは一人個室、といったイメージです。Clinical division であれば、病室代は保険でカバーされる金額に設定されていますが、Private division の場合、保険ではカバーしきれない額のため、自己負担が発生します。また、Clinical division で患者を受け持つのは Resident(研修医)、Private division の場合は director(上級医)

という形でコンサルテーション費用が差別化されています。

ここでフィリピンの医療保険について簡単に触れておきます。フィリピンも、建前上は日本と同様の皆保険制度となっており、国民は PhilHealth とよばれる公的医療保険に加入しています。自営業者は実質的に任意加入となっているため、加入率は 2005 年時点では 65%と低い水準でしたが、2010 年に始まったアキノ政権の取り組みの影響もあり、2013 年時点では 80%台に増加しているようです。保険未加入者は全額自己負担となりますが、チャリティーの財団から補助が受けられる場合もあるようです。また、保険はケース(傷病・疾患)別の定額支払い(包括払い)方式となっており、超過分は患者の自己負担となります(それゆえ、患者の支払い能力に応じて治療内容は変わってきます)。

私たちは Medical Director の王先生などの案内のもと、Private Division の個室、Clinical Division の病室や、外来診療に用いられる Doctor's office を見学しました。Private Division の空間はきれいに整備され、絵画やキリスト教関係の像(Santo Tomas Hospital はカトリックの大学)が随所に飾られていました。また、救急外来の部屋も見学しました。結核疑い患者が一時的収容される隔離部屋(一人分)が救急外来内に設置されていることを説明されましたが、ちょうど患者がいらしたようで、部屋の構造などは見られませんでした。結核患者に対しては WHO のガイドラインに準じた診断・治療を行っているとのことでした。ただし、訪問時点での UST hospital には陰圧室は存在せず、排菌のある患者は、特別な構造のない隔離部屋に収容されるということが分かりました。2016 年秋完成予定の新たな病棟には、陰圧室が設置される予定とのことでした。また、救急における貧困層の医療費支払いに関して話を伺ったところ、生命にかかわる治療については支払い能力を見極める以前に治療するが、生命状態が安定した段階で、支払い能力のない患者は public hospital に転院してもらうと説明をいただきました。

その後、癌治療専門の病棟(Benavides Cancer Institute)を見学しました。デジタルマンモグラフィーの機器を誇らしげに見せていただいた他、consultation room や chemotherapy room、輸血用血液の管理室を見せていただきました。病室は、治療の結果免疫抑制状態となっている患者に配慮して衛生状態に気を配っている、とのことでしたが、具体的な話をきいてみると、通常の消毒を行っている以外の回答は得られませんでした。ただし、施設全体を一般の病棟から独立させることが、感染症患者との接触を予防する意味を持っているようです。輸血用血液の管理室では、輸血に関する話を伺いました。輸血用血液は、UST hospital が独自に献血を募って入手しているようです。また、医師や医学生に献血をしてもらう制度のようなものがあるとのことでした。これらの取り組みにより、普段は赤十字社などの外部組織に頼らず、輸血用

血液を確保しているようです。肝炎, HIVなどのウイルスの検出、放射線照射などの処理、そして患者血液との交差試験はきちんと行っているとのことでした。輸血用血液を独自に確保する取り組みは、のちに訪問した PGH でも行っているようで、PGH で案内してくれた医師によると、赤十字社から各種検査・処理を終えた血液を購入するよりも、自ら調達して検査・処理を行う方が低コストである、という利点があるようです(このほか、輸血用血液を安定的に確保できるという利点もあると思います)。

UST hospital の見学は以上で終了となりました。現地在が Holly Week というイースター祭関連の大型連休中であった関係で、翌日からの二日間は University of Philippines の医学生にマニラ市街地などを案内してもらって過ごしました。スラム街、路上の物乞いなどが目立つ反面、日本同様のショッピングモールやレジャー施設が存在し、貧富の格差を実感させられました。

(2) Philippine General Hospital (PGH) 3月26、27日

フィリピン国立大学の附属病院である PGH では、病院設備の見学、小児科、内科、産婦人科、救急(ER)、精神科の見学をさせていただきました。印象に残った点の一部を記していきます。

まず案内されたのは外来用の private clinic でした。国立大学病院に private clinic があるというのも奇妙な話ですが、public hospital では予算の関係で実現できないハイクオリティの医療を提供する、という観点からフィリピンの財閥 Ayala group がフィリピン全土で展開しているクリニック “Quali Med” を PGH の敷地内に併設したようです。この取り組みは Public-Private Partnership (PPP) という言葉で表現されていました。現地の医学生の話によれば、国立大学病院の敷地内で民間企業が利益追求型の医療を展開することに疑問の声もあったようです。敷地内にはこのほか、Public hospital としての外来 (UST hospital の clinical division 同様、安価な価格設定の代わりに研修医が対応する外来) があるほか、結核患者向けの DOTS 専門クリニックがありました。一つの建物が DOTS 専門クリニックのみに使用されていることが、フィリピンの結核罹患率の高さを物語っていました。Public hospital としての外来は、一日当たり 100 人の患者を診ていますが、需要はそれを上回り、患者は外来診療開始の 3~4 時間前、朝 5 時ころから列をつくっているとのことでした。外来の規模を拡大しようにも、医療従事者不足のため不可能なのだそうです。なお、フィリピンの医療従事者不足の一因は、医師・看護師の海外流出にあるとされています(フィリピンの公用語は英語であり、海外での資格取得・就業が容易)。最もひどい時はフィリピン国立大学の卒業生の 9 割がアメリカなどの海外に流出したとのこと、国立大学の学生は現在、フィリピンでの一定期間の労働を奨学金供与の条件として課されているそうです(日本の医学部の地域枠と同様)。

各診療科では主に、Clinical / Charity division を見学しました。Clinical division と Private(あるいはPayment)division が分かれている点は UST hospital と同様ですが、Clinical division が Private division の約 2 倍の病床数 (約 1,000 床) を占めているのは Public hospital ならではでしょう。PGH は 1907 年に設立されたが、Payment division は 1950 年に増設されたとのことでした。Payment division の病室を見せていただきましたが、UST hospital の private division と変わらない、もしくはそれ以上のクオリティーだと感じました。値段設定も UST と同等でした。

なお、Private division で得た収益は、Clinical division の維持に用いられているとのことでした。Clinical division は、設備の維持のための資金が不足しており、Private division の収益や寄付金が運営上重要なのだそうです。Clinical division の中では、小児科だけは寄付金に恵まれやすいとの話で、最近では寄付金によって小児がん治療の病室が整備されたとのことでした (詳しい案内はされませんでした。成人用のガン治療病室よりもきれいであることは一目瞭然でした)。小児癌の治療設備の他、NICU も寄付金で整備されたとのことでした。寄付金は、施設の整備の他、支払い能力の欠如した患者の医療費の補てんにもあてられているそうです。

Clinical division の病室は、約 50 床のベッドがひとつの大部屋に並んでいるという野戦病院のような構造でした (原則、カーテンなどの仕切りもない)。また、ICU の規模が不十分で、小児科や内科には本来は ICU で管理されるべき気管挿管された状態の患者が、一般病床の隅に集められて管理されていました。ICU で嚴重に管理された方が患者予後がよいという研究報告もあるが、看護師などの人材不足で ICU を拡大することができない、という話を Resident の先生はされていました。また、看護師不足のため、入院患者には家族の同伴が必須となっており、病室には床で寝たり、疲れた様子で看病する患者家族の姿がみられました。家族の同伴がないと身の回りの世話をしてもらえないばかりか、バイタルサインのモニターが取り付けられているのは一部の重症患者に限られるため、家族が見守っていないと急変時の対応が遅れてしまうようです。モニターなどの医療器具の不足は深刻で、救急の ER でさえも、モニターをつけられているのは一部の容体不安定の患者に限られていました。

ICU と共に設備の不足が深刻なのが感染症患者の隔離病室です。あふれた感染症患者は、一般病室の窓際に集められていました。PGH にも結核患者隔離のための陰圧設備は存在しないとのことでした。特別な設備のない隔離病室すら十分に確保できない現状において、陰圧設備に資金を投じることは不可能だろうと納得させられました。また、窓際のベッドの患者家族がマスクをしていない姿が目立ちましたが、これに関してはマスクを与える経済的余裕がないという説明を受けました。

結核についての説明の中では、フィリピンでは世界的には稀とされている結核の肺外病変 (例: リンパ節、胸膜、泌尿器) が common であること、従来の

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) に加えて Extensively Drug-Resistant tuberculosis (XDR TB) (一般的な結核治療の第一選択薬に加え、キノロン系などにも耐性を示す結核菌)が問題になっていることを説明されました。肺外病変については、結核性の心膜炎や胃腸炎が結核性と認識されずに一般病室で管理され、院内で結核が拡大するという事象も生じているそうです。

Emergency Room (ER)の見学では、入口にトリアージルームがあることが印象的でした。容体が非常に不安定な患者はトリアージルームの端にある Resuscitation Area でまずバイタル(救急医学でいう ABC)を安定させる治療をうけます。ほかの患者は成人・小児それぞれのためのトリアージを受け、必要であれば ER の病床に入ります。この間、患者家族はトリアージルームの隅にある Medical Social Service のコーナーで加入保険や支払い可能額を Medical Social Worker に伝えます。それもふまえて患者への対応が決定されるとのことでした。

ERは Charity division が30床、payment division が6床となっており、我々は Charity division を見学しました。ERでも医師・看護師が不足しており、患者家族に加え、医学生が重要な役割を担っていました。トリアージルームや病棟では、医学生がバイタルをとり記録するほか、患者の尿量測定は家族に任されていました。これもモニターが不足していることに起因していて、患者の状態に応じてバイタルをとる頻度は30分~4時間に1回と適宜変化させているとのことでした。心電図モニターはER全体に3台しかなく、冠動脈疾患の様に、特に必要度の高い患者に限定して使用しているそうです。10年前は10台あったが、故障によって3台しか稼働しておらず、追加購入する予算も承認されないと説明されました。隔離部屋に入れなかった感染症患者は、一般病床と同様、窓際に配置されていました。ERに収容された患者は、平均3日後には病態に応じて退院、もしくは各専門科病床への入院が決定し、ERを出ていくとのことでした。

PGHの見学とは別の日に、フィリピン国立大学の講義を1コマ聴講する機会を得ました。講義そのものは日本の講義とほとんど同じでしたが、Clinical Clerkshipの開始以前から講義の合間に病棟の見学や、割り当てられた患者に関するプレゼンテーションをする機会が与えられているとのこと、早い段階から病棟での戦力となるための教育が開始されていることが窺えました。

(3) WHO West Pacific Regional Office (WPRO) 3月28日

この日は、WPROの役割について各部署の担当者からお話を伺いました。WHOにはジュネーブの本部の他に6つのRegional Officeを保有しており、日本・フィリピンを含む東アジア地域を管轄しているのがWPROです。Regional Officeは加盟国の保健・福祉政策のサポートを行っており、加盟国を顧客とするコンサルタントのような

存在であるということが、一日の説明を通してよく分かりました。具体的には、世界の保健福祉政策に関する情報収集、解析などを行い、その情報を加盟国に提供したり、政策決定のための技術協力や専門家派遣を行っています。技術協力・専門家派遣の役割を担っているのが Country-Support Unit という部門で、担当者からは Regional Office と Country Office の間の Communication の重要性、他の国際機関（JICA, UNICEF など）の動きを把握したうえでの WHO としての支援方針(Country Cooperation Strategy)を決定することの重要性についても興味深い説明をいただきました。WPRO では、組織内の communication を円滑にするために、いわゆる縦割りの組織構造を近年になって変更したという話も伺いました。WHO は、いわゆるコンサルタントのような役割の他、国際保健規則(IHR)、たばこ規制枠組み条約(FCTC)を通して加盟国に保健・福祉行政の指針・規範を示すという役割を担っています。今回は、FCTC に関わる業務を担う、WPRO 所属の弁護士からも話を伺うことができました。加盟国では、たばこ会社が巧みに政府のタバコ規制の取り組みを制限する契約を締結させたり、たばこ会社が政府によるたばこ規制を違法行為として訴えるという事態が生じています。このような事態において、法律家の立場から政府側にアドバイスを提供するのが、WPRO に属する弁護士の重要な役割となっています。また、WPRO では、政府と協力してたばこの害に関する啓発活動を行っており、韓国では WPRO が政府と協力して行った啓発活動を機に世論が動き、たばこ規制強化が実現したと紹介されました。WHO では現在、ファストフードや清涼飲料メーカーのビジネスを加盟国が規制するためのサポートも始めているとのことでした。この取り組みに関しても法律が絡むことは不可避であり、弁護士が重要な役割を担うことになりそうです。公衆衛生における法律家の役割は日本ではあまり認知されていませんが、海外では弁護士が MPH(Master of Public Health)を取得するためのプログラムが充実しているとのことでした。

このほかにも、食品安全、Universal Health Care、ワクチンによる感染症根絶の取り組みなど、大変貴重なお話を伺うことができました。

4. 見学・旅行 全体を通しての感想など

今回のフィリピンでの見学は、自分にとって初の海外旅行でした。日本しか知らない自分にとって、異国の地に足を踏み入れること自体が刺激的な体験でした。フィリピンの街中の風景くらいは Google Street View などであらゆる角度から眺められるようになった昨今ですが、医療現場についてはやはり、実際に尋ねて現場の先生と話していくことで初めて学ぶこと、実感することの連続であったと思います。また、医療資源の違いはあるものの、医療の知識レベルや現場の先生の能力は日本に劣らない、むしろ、限られた資源の中で医療を成り立たせる力と熱意を持っている、という印象を受けました。実際、限られた医療資源の中で患者のための医療を提供していることへの誇り、やりがいを語って下さった先生も複数おられました。我々日本人の病院見学を受け入れて

[目次に戻る](#)

下さった UST hospital, PGH の先生方には、多忙な現場を拝見して改めて感謝の気持ちを抱きました。また、WPRO では国際機関レベルでの公衆衛生の業務について担当の方々から直接学ばせていただき、公衆衛生分野にも関心を持っている自分にとって大変貴重な機会となりました。我々の見学のための調整をしていただいた牧野先生（厚生労働省より WPRO に出向中）には、日本人が国際保健分野との関わるうえではどのような方法があるのか、など、キャリアに関する話も聞かせていただき、今回のフィリピン滞在を通して学んだことを将来につなげるうえでのイメージづくりにも役立ちました。

最後に、この場をお借りして、現地でお世話になった先生方、様々な調整を担ってくれた University of Philippines の医学生である友人の Margaret Javier、We×Medicine 顧問である医療情報学准教授 根元明宜先生、そして支援をしてくださった横浜医学振興財団に感謝申し上げます。ありがとうございました。

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

中村 創

横浜市立大学医学部 5年

要約

今回、2016年3月23日から1週間の間、フィリピンのマニラにある二つの病院とWPRO(WHO 西太平洋地域事務所)の見学を行った。最初に見学した病院はUSTH(University of Santo Tomas Hospital)という病院で、自己負担10割のprivate hospitalと呼ばれる区画を中心に見学した。二番目に見学した病院はPGH(Philippine General Hospital)というフィリピン大学マニラ校の附属病院で、病床数は1500というフィリピン最大の病院である。PGHは貧困層向けのcharityという区画をもっており、そこを中心に見学した。charityは病床数が多いのは利点だが、病室あたりの人口密度が高く、冷房もろくに効いていない、看護師の代わりに患者の家族がケアをしているなど、お世辞にも患者にとって良い環境とは言えず、結核などに対する衛生管理もずさんであった。WPROでは、職員の方々に自身の仕事内容について講義していただいた。

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

中村 創

横浜市立大学医学部 5年

(1)はじめに

今回、2016年3月23日から1週間の間、フィリピンのマニラにある二つの病院とWPRO(WHO西太平洋地域事務所)の見学をさせていただいた。

今回の活動は、私が所属している We×Medicine という部活動の一環として行ったものである。事の発端としては2年前に金沢八景キャンパスが主催したサイエンス・サマープログラムという海外の学生との交流プログラムに参加し、留学生の中でフィリピン大学の医学生と知り合ったことである。プログラムの中で、附属病院やセンター病院の見学を一緒に行ったため、フィリピンにも病院見学に来て欲しいという提案を受けており、部員達の中でも異国の医療の施設や人材、保険制度などに関心の強い部員が多く7人という大人数での参加を行う運びとなった。WPROの見学に関しては、部員の深沢聖さんが四年時の国立感染研究所で研究実習をしていた際にWPROの職員であり医系技官でもある牧野先生と知り合った事で可能となった。

(2)USTHの見学

我々が始めに見学したのはUSTH(University of Santo Tomas Hospital)という病院である(写真1)。USTHには、自費診療で診察、治療、入院を行う private hospital と、人材育成のため若い医療従事者が医療を行う代わりに安く医療サービスを受けられる clinical teaching hospital の二つの区画があり、我々は

[目次に戻る](#)

USTH の private hospital の病棟を主に見学させてもらった。一泊の値段はピンキリで平均的な価格は一泊 1,800PHP(約¥4,000)であり、一番高い部屋は 9,000PHP(約¥22,000)と日本でも高額だと感じられる値段だったが、内装は附属病院の個室病棟に負けず劣らず綺麗で患者の家族用のベッドやソファがあるほど広がった(写真 2)。



写真 1:USTH の外観写真



2:private hospital の最高価格の部屋

次に、救急病棟を見させてもらった。病棟内で問題になっていることとして、結核の院内感染が絶えないという話を伺った。というのも、結核患者の対応として、陰圧室での隔離が重要だが、この病院では部屋の隔離のみしか行っておらず、その病床数も少ないことが理由である。

次に clinical teaching hospital 内の産婦人科の見学をさせてもらった。clinical teaching hospital では、医療負担額が private hospital よりも安いというのは前述した通りだが Phil health という月 100PHP(約¥250)の健康保険に入っていると無料で入院ができるということだったが、当然一部屋にベッド 8 個で冷房もろくに効いていないと private hospital と比べて大分、劣悪な環境であった。

USTH の先生方の話では、月 250 円という我々の感覚からしたら安い保険料であっても払えない人が多いとのことで非常に衝撃をうけた。

その後、腫瘍科の設備を見学した。設備自体はデジタルマンモグラフィーや、CT や MRI など正確な診断を行う上で不足ないものが揃っていると感じた。

最後に輸血部門を見学した。赤十字をめったに利用せず、病院独自の献血で賄っており、医者や医学生も献血しているとのことだった、というのもより赤十字を頼らなければいけない地域、病院が数多く存在することが背景としてあると考えられた。

(3)PGH の見学

2 番目に我々が見学した病院は PGH(Philippine General Hospital)というフィリピン大学マニラ校の附属病院で、病床数は 1500 というフィリピン最大の病院である。PGH は charity

と呼ばれる貧困層向けのベッドが多く今回の見学ではそちらの病棟を中心に、各科の先生に案内していただいた。病棟は日本のように各部屋にベッドが数個という部屋が並ぶという構造とは違い、1~2個の大部屋にベッドが数十個敷き詰められているという構造だった。最初に訪れたのは小児科病棟で、まず衝撃をうけたのが、ICUに入るべき患者が十何人も一般病棟で挿管されていたことである。挿管は3日で8,400PHP(¥20,000)だが、そのような高額な医療費は一般人(平均月収約5,000PHP)に払えるはずもなく、DOHというファンドの支援があってなんとか利用できているとの話だった。また、日本なら当然どの病棟にもある血圧や心電図を映し出すモニターがほとんどなく、レンタルして使うようだった。次に見学したのは内科だったUSTHでもそうだったが、結核患者を隔離するための部屋のベッドの数は圧倒的に足りず、また、免疫力の低下した患者を保護するための部屋のベッドも足りておらず、部屋の左が非感染性、右が感染性患者のベッドという配置になっていたが、パーティションすらなかった。

また、親戚が常に付き添っており、患者の介護をしていた。マスクはつけてないので新たな感染源となるのではと感じた。また、驚いたのが大部屋をつなぐ通路に猫がいたことであり、感染防御に対する意識が低いのではないかと感じざるを得なかった。

次に産婦人科を見せていただくことになったが移動中、外来患者のことについて尋ねたところ、1日外来患者は人材や資源の都合で100人しか見れないので、患者たちは朝4時から並んでいるとのことだった。

産婦人科の受付は狭く、問診は個室ではなく受付近くのベンチで行っていた。

病棟を見学の後、スクラブに着替え、マスクを装着して、分娩をまもなく控えた患者たちのいる病室に案内された。

通常の出産ベッドは2個あり、帝王切開のための手術室は二つあり、我々が訪れた時はちょうど帝王切開が二件行われており、幸運にも手術に立ち会うことができた。

次に、見学したのは救急病棟だった。入り口は産婦人科と違って広く、受付すぐ近くの机で成人用と、小児用のトリアージ(医師が患者の病態や生活水準を聞いて、対応を決めること)がなされていたり、部屋の隅ではソーシャルワーカーが待機しているブースがあった。

救急は長くて3日ほどで退院を目安にしており、1日にトリアージされにくる患者は100人程度とのことだった。緊急性の高い患者はAcute Care Unitと呼ばれる病室に運ばれ治療を受けることになり緊急性が低くなった患者はObservation Unitと呼ばれる病室に待機することになる。ACUで感じたことは、バイタルを見るための機材などの物資やナースや医師などの人材が特に不足しているということだった、小児科同様、患者には付き添いの家族がいた。院内感染も珍しくなく、肺炎や結核が多いが予防らしい予防はベッドを感染患者で窓際に寄せる程度のことしかできないとのことだった。また、その先生の話聞いていて驚いたことが、銃で撃たれて運ばれてくる患者は珍しくなく3日に2~3人(救急全体では10人程度)はいるということである。

最後に見学したのは精神科だった統合失調症が一番多く、次いでうつ病が多い。運ばれて

くるのは家族に連れられて来るだけでなく、街でふらふらしているところをソーシャルワーカーに連れられて来ることもあるそうだ。入院の受け入れ基準は 4 つあり、自傷行為、他傷行為、薬のコンプライアンスが悪い場合、遠くから住んでいるため通院できない場合とのことだった。患者達が不安なのか数人集まって遠くからジッと見つめてきていたため、ストレスを与えないよう、早めに退散した。

全体的な感想としては患者にとって劣悪な環境であるということである。冷房は効いておらず、窓は開いていた。30℃近い。また、部屋の広さに対してベッドが多すぎることである(一部屋 40 床程度で、ベッド間の間隔も狭い)。そして医療資源が不足していることである。特に、看護師不足が深刻でどの病棟も患者の身内の助けは必要不可欠であった。

(4)WPRO の見学

WPRO では牧野先生の案内のもと、公衆衛生や食品安全、疫学、タバコ対策など部署で働く職員方々について、その活動内容について講義していただいた。そのなかでも私が特に印象に残ったのは西太平洋地域において麻疹排除に尽力されている高島先生の講義だった。麻疹ウイルスは感染力が強く、ワクチン接種率が 95%程度ないと排除できない。また、抗体価も一回でつきにくい事が問題としてあげられる。ベトナムで撲滅が目先の目標で中国、フィリピンは戸籍がない人が多く国民全員に打つのが困難とのことだった。ベトナムは技術的には、ワクチンを生産できるが国民が品質を信用していないため普及しないことが問題で、品質の保証や啓蒙活動、情報提供が高島先生の主な仕事だと伺った。



(5)最後に

今回、フィリピンでの実習を通して病院、街を歩いてみることで、貧富の差、そしてそれによって受けられる医療、生活の差が日本と比べはるかに大きいことが肌で目で実感することができた。フィリピンの医療従事者は日本と比べて数が少なく、十分な医療を提供することができないのは否めない。だが、それを補うべく看護師も必死で努力しているのが

[目次に戻る](#)

とても伝わってきたし、それはこれから私自身が医師として努力していく上でのモチベーションとなったといえるため、この実習は私にとって大変有意義なものになったと思う。

(5)収支決算

収入：助成金	¥ 21,400
支出：飛行機代	¥ 67,070

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

田邊桃佳

医学科 3年

要約

2016年3月23日から29日まで、フィリピンの病院(USTH、PGH)と行政機関(WPRO)を見学した。

まずフィリピンの **public hospital** と **private hospital** の比較を通して現地の医療について理解を深めるという目的を達成できたかを振り返ると、十分に比較できるほど **private hospital** を見学できなかつたように感じる。しかし **PGH** という国内最大級の **public hospital** をより詳細に見学できたからこそ、フィリピンの医療の抱える問題について理解を深められたと感じる。私にとって臨床医学の講義をおよそ半分終えたという時期に見学したため、理解の及ばなかつた点を含め、今後も医学の勉強に熱心に励みたい。

加えて、医系技官として国内外で勤務することを将来のキャリアの選択肢の一つとして検討し、**WPRO** の業務の内容や現在の西太平洋地域で対処すべき問題を伺うという目的は十分に達成できたと感じる。**WPRO** で伺ったどの分野のお話からも解決すべき問題が山積していることを実感し、それらの解決に尽力したいという気持ちがかき立てられた。公衆衛生の扱う分野は幅広く、**WPRO** が医学的アドバイスをする相手も幅広い。この幅広さにこそ私はおもしろさを感じるのだ。これからも自身のキャリアを考えながら、また公衆衛生への理解もより深めていきたい。

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

田邊桃佳

医学科 3 年

1. 目的

- フィリピンの病院は **public hospital** と **private hospital** に大別される。両方を見学し、病院経営、設備、扱う疾患、治療方法などの点から比較する。
- 私は医系技官として国内外で勤務することを将来のキャリアの選択肢の一つとして検討している。**WHO** の地域事務局の一つである **WPRO** にて、医系技官として勤務している方、様々な分野のスペシャリストの方々から、業務の内容や現在の西太平洋地域で対処すべき問題を伺う。

2. 期間

2016 年 3 月 23 日から 29 日まで

3. 実習先

- USTH (University of Santo Tomas Hospital)
- PGH (Philippine General Hospital)
- WPRO (World Health Organization Western Pacific Regional Office)
- UPCM (University of the Philippines Manila, College of Medicine)

4. 実習内容

4-1. USTH (University of Santo Tomas Hospital)

3 月 23 日 16 時から 17 時半まで、病院全体を見学した。

まず治療費を十分に支払える患者を治療する **private division** を見学した。1 泊あたり 9,000PHP (約 22,000 円) もする最も高価な病室から、それよりも安価な病室まで、様々な病室を回った。

次に貧しい患者を安価で治療する **clinical division** を見学した。救急外来の部屋には **holding area** と **isolation room** があるが、前者には感染の疑いのある患者を、後者には検査を経て感染が確認された患者を隔離するよう使い分けしているという説明を受けた。また救急外来ではすべての患者に最低限の治療を行い、必要であれば PGH などに患者を紹介しているようだ。

加えて、USTH に併設されている **Benavides Cancer Center** も見学した。デジタルマンモグラフィーがフィリピンで初めて導入されるなど、癌治療において国内では先進的な施設である。ここで見られた工夫として、癌治療を受け

る患者は免疫抑制状態で感染症に罹患しやすい場合もあるため、建物の入り口が別に設けられていたり、化学療法室は患者1人に対し付き添いは1人のみ入れるという貼り紙があったりした。また、輸血用血液を保存する部屋を見学した際、驚いたことに、輸血用血液は患者の親族や友人から得るようにしているというお話を伺った。フィリピンの赤十字も献血事業を行い、血液製剤を供給しているが、USTH はそれに頼らずに輸血用血液を賄っているそうだ。

4-2. PGH (Philippine General Hospital)

3月26日と27日の2日間、5つの診療科で実習し、また病院全体の見学もした。

26日はまず UPCM の学生の案内のもと、**Department of Outpatient Services** を見学しながら PGH の概要を説明していただいた。この日は **Holy Saturday** という祝日で外来はやっていなかった。

続いて **Department of Pediatrics** で実習した。一般的な疾患の患者のための病棟と、癌患者などのための病棟に分かれていた。前者では先天性胆道閉塞症、ヒルシュスプリング病、様々な先天性心血管疾患などの患者が入院していた。この病棟には重篤な結核患者を隔離する病室も併設されていた。これは免疫抑制の患者から最も離れた位置にあるものの、二重のドアではなく、そのうえドアが完全に閉まっておらず、感染拡大の危険があるように見えた。後者では白血病などの患者が入院していた。患者のバイタルは患者のベッドに貼られている紙に1時間ごとに記入することで管理されている。モニターにより管理されている患者も少なからずいたが、3日間で700PHP（約1,700円）の利用料がかかるそうだ。フィリピンの最低賃金が1日あたり400PHP（約970円）であることを考慮すれば、モニターを利用するのは容易ではない。

その後、**Department of Medicine** で実習した。病棟は男性患者と女性患者で分かれていた。結核患者も入院しており、結核について詳しい説明を受けた。フィリピンでは結核患者数が増加していることが深刻な問題となり、**Philhealth** という国の健康保険に加入し、**TB DOTS** という国の結核治療のプログラムで治療を受ける患者は治療費が無料となった。しかし、そうでない場合は1日あたり100PHP（約240円）かかるそうだ。

27日はまず **Department of Obstetrics and Gynecology** で実習した。3つの病棟を回ったのち、2件の帝王切開手術を見学した。新生児は生まれた直後、産科医によって **Apgar score** を評価され、すぐに母親の胸元に置かれる。これは **early skin-to-skin contact** と呼ばれ、新生児にとって重要なケアの一つとされている。しばらくして母親とは別室で神経学的検査や身体の成熟を診る検査

が行われ、これらのスコアと体重によって、妊娠週数を推定できるそうだ。続いて **Department of Emergency Medicine** で実習した。ここではフィリピンの医療の抱える問題点が露呈していた。医療従事者の不足により、医師の代わりにインターンが数時間ごとにバイタルを記録したり、看護師の代わりに患者の家族が常に患者の看病をしたりする様子が見られた。しかし、看病する家族の多くはマスクをしておらず、感染防止の対策が十分に講じられていないようだった。他にも、私たちを案内した医師は連続 30 時間労働と丸 1 日の休みを繰り返す生活をしているという話も伺った。

最後に **Department of Psychiatry and Behavioral Medicine** を見学した。1 つの大部屋に 23 のベッドがあったが、精神疾患をもつ患者であるから互いに問題を起こすことがないか疑問をもった。

4-3. WPRO (World Health Organization Western Pacific Regional Office)

3 月 28 日に実習した。WHO や WPRO といった組織から、保健システム、食品安全、世界疾病根絶事業といった専門的な取り組みまで幅広く伺った。中でも **Tobacco free initiative** の説明は私にとって有意義であった。私は 3 年生の社会予防医学実習で妊婦やそのパートナーの喫煙率を下げるための政策について研究した。たばこのマーケティングの工夫として、パッケージにたばこの危険性を訴える写真やキャッチコピーを載せるというものが外国では取り入れられていることは既に知っていたが、それに加えてオーストラリアではたばこを扱う店でもたばこをディスプレイしないようにしているそうだ。たばこが欲しいと店員に伝えた場合に限り、たばこを販売するのである。このような発想は新鮮で驚いた。

最後に WPRO に出向されている牧野友彦先生から、医師として国際的に働きたいという志をもつ私達に様々なアドバイスを頂戴した。医系技官として国内の省庁で勤務する経験が WPRO で勤務するのにも非常に活かされるとおっしゃっており、今後もそのようなキャリアを検討していきたいと感じた。

4-4. UPCM (University of the Philippines Manila, College of Medicine)

3 月 28 日 16 時から 17 時まで、腎臓のクリアランスに関する薬物動態学の講義を受講した。講義の内容に関して、私は 2 年生で生理学や薬理学、3 年生で腎臓内科学を学んだが、それらで得た知識のみで理解するのは極めて困難であった。4 年生で臨床薬理学の講義があるとのことなので、その際にきちんと理解できたらと思う。また学生に関して、先生が“Why?”と投げかければ生徒は各々の言葉ですらすらと説明し始め、日頃の講義で説明をただ覚えようとするばかりの自身を反省した。

5. 感想

まずフィリピンの **public hospital** と **private hospital** の比較を通してフィリピンの医療について理解を深めるという目的を達成できたかを振り返ると、十分に比較できるほど **private hospital** を見学できなかったように感じる。しかし **PGH** というフィリピン最大級の **public hospital** をより詳細に見学できたからこそ、フィリピンの医療の抱える問題について理解を深められたと感じる。私にとって臨床医学の講義をおよそ半分終えたというタイミングで本実習は行われたため、疾患については理解の及ばない点も多々あったが、今まで学んだ内容でも理解不足の点があり、今後も医学の勉強に熱心に励もうと決意を新たにしました。もう一つの目的である、医系技官として国内外で勤務することを将来のキャリアの選択肢の一つとして検討し、**WHO** や **WPRO** の業務の内容や現在の西太平洋地域で対処すべき問題を伺うというものは十分に達成できたと感じる。

WPRO で伺ったどの分野のお話からも解決すべき問題が山積していることを実感し、それらの解決に尽力したいという気持ちがかき立てられた。公衆衛生の扱う分野は幅広く、**WHO** が医学的アドバイスをする相手も幅広い。この幅広さにこそ私はおもしろさを感じるのだ。これからも自身のキャリアを考えながら、また公衆衛生への理解もよりいっそう深めていきたい。

6. 謝辞

本実習を計画、実行するにあたり、以下の皆様に大変お世話になりました。改めて御礼申し上げます。

- **UPCM (University of the Philippines Manila, College of Medicine)** の学生 **Marga Javier**、**Nathan Lacanilao**
- **USTH (University of Santo Tomas Hospital)**の先生方
- **PGH (Philippine General Hospital)**の先生方
特に **Department of Emergency Medicine**、**Department of Medicine**、**Department of Obstetrics and Gynecology**、**Department of Pediatrics**、**Department of Psychiatry and Behavioral Medicine** の先生方
- **WPRO (World Health Organization Western Pacific Regional Office)**の牧野友彦先生、その他各分野のレクチャーをしてくださった先生方
- **WexMedicine** より本実習に参加した部員
赤木雄さん、佐々木亮さん、中村創さん、深沢聖さん、吉田浩司さん
- その他本実習に参加した横浜市立大学医学部医学科の学生
岩井麻樹さん

[目次に戻る](#)

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

吉田浩司

医学部医学科 3年

要約

今回訪れたフィリピンは、古くから国際化の進んできた地域の一つである。「国際化」の進行する昨今、我々日本人がフィリピンから学ぶべきことは多いと考える。

フィリピンにおける医療の問題点として、現在でも結核などの感染症が身近な疾患であること、海外への頭脳流出等により人材や医療上の資源が不足していることなどがある。そのほかにも、公的保険の制度や言語の問題、伝統医療の存続など、多くの課題がある。

今回の実習では **Philippine General Hospital (PGH)**、**University of Santo Tomas Hospital (USTH)**、**WHO Western Pacific Region Office** の 3 施設を見学した。PGH では小児科、内科、産婦人科、ER、精神科などを見学した。USTH では **private division**、**ER**、**blood room**、がん治療施設などを見学した。

これらの体験をふまえ、フィリピンにおける医療の実態と、医療の「国際化」の意義について社会的・文化的な側面から考察を試みた。

<学生自主的活動助成>

フィリピンの病院および行政機関見学

吉田浩司

医学部医学科 3 年

はじめに

今、医療は「国際化」の時代である。医学教育認証制度においても国際基準が導入され、大学教育の「国際化」が促進されている。グローバル化の波に乗り遅れないためには、あらゆる分野において国際化が不可欠である。ところでこの「国際化」とは一体どういう意味だろうか。日本において「国際化」が負のイメージを伴うことは少ない。学術の中心は欧米、とりわけアメリカにあり、日本は欧米の進んだ知識を積極的に取り入れるべきとされている。日本における「国際化」には、どこか明治以来の脱亜入欧思想を思わせるものがある。我々が抱く華やかなイメージとは裏腹に、現実の「国際化」は深刻な問題を世界にもたらしつつある。ヒトやモノの流れも「国際化」し、欧州では数十万人規模の難民が流入している。一部の国では外国人排斥運動が起こるなど、大きな混乱を招いている。日本においても、外国人による犯罪や不法滞在などの問題が取り沙汰されることが多い。日本を含め、世界は「国際化」の実像を否が応にも思い知らされることとなった。

今回訪れたフィリピンは、古くから国際化の進んできた地域の一つである。交易の要衝として栄え、16世紀から約350年にわたるスペイン植民地時代、さらにその後のアメリカ植民地時代を経て独立国家となった。多くの国や文化の影響を受け続け、そのたびに上手く対応し困難を乗り越えてきた。様々な意味で「国際化」の進行する昨今、我々日本人がフィリピンから学ぶべきことは多いと考える。

実習に参加した時点ではまだ2年次を終えたばかりであり、臨床医学に関する知識は他の参加者と比べ未熟である。そこで、バイオメディカルな面だけでなく、社会や文化に対する視点を積極的に取り入れて考察したいと思う。

2. フィリピンの医療事情

2-1 概要

近年フィリピンでは感染症や栄養失調に起因する疾患から、生活習慣病や慢性疾患などへの疾病構造の転換が起こっている。しかし、フィリピンにおける死因の第6位が結核であり、依然として感染症は身近な疾患である。

医療資源や人材の不足も大きな問題である。フィリピンでは人口1000万人当たりの医師

数は約 1.1 人であり、日本の 1/2 以下である。様々な理由があるが、その一つに海外への頭脳流出がある。医療関係者に限らず、フィリピンではより条件のよい外国に職を求めるケースが非常に多い。1992 年以前はフィリピン大学医学部の卒業生の約 9 割が海外で就職していたが、その後の改革により国内に定着する医師は増加しているという。サウジアラビアなど、一部のアラブ諸国ではフィリピンの看護師資格が有効であり、多くの看護師が短期労働者として訪れている。日・フィリピン経済連携協定に基づき、日本でもごく少数ではあるがフィリピン人看護師を受け入れている。

2-2 保険制度

フィリピンでは、公的保険である PhilHealth への加入が義務付けられている。疾患に応じて支給額に上限があり、超過分は個人が負担する、という仕組みになっている。この制度には、費用やサービスの面で問題点が多い。特に地方では、より多くの診療報酬を受け取るために、本来必要のない過剰な診断を医師が行うことがあるという。結果として患者の負担が増え、さらに医療機関に対する信用の喪失という悪循環に陥る。また、失業率が高く、経済格差の大きいフィリピンでは毎月 100 ペソの保険料が払えず、公的保険のサービスが受けられない人が多い。住民登録を行っていない貧困層についても同様である。これらの問題は、ワクチン接種率の低さとも関係している。

2-3 言語の問題

フィリピンは国内で約 172 の言語が話される多言語社会であり、マニラ周辺ではタガログ語が主に話されている。一方、40 年にわたるアメリカ統治時代の影響から、フィリピンの医療現場は英語が公用語である。そのため、患者や治療に関する情報はすべて英語でやり取りされる。しかし、来院する患者がみな英語話者とは限らない。今回見学した 2 病院では、英語の話せない患者に対しては基本的にタガログ語で面接している。言語の相違は、患者とのコミュニケーションにおいて大きな障壁となっていると考えられる。実際、英語の専門用語を現地語でわかりやすく表現するのは医師にとって非常に大変な作業であるという。

2-4 伝統医療と西洋医学

特に地方では祈祷師や呪医による伝統的な医療が日常的に行われている。また、医療へのアクセスの問題から、信仰に関係なく伝統的な出産介助者（hilot と呼ばれる）によって自宅を出産するケースが多い。一部の少数民族では母親が立位のまま出産することがあり、こうした習慣が新生児死亡率の増加につながっているのではないかと懸念がある。伝統医療にはその地域固有の文化的・宗教的な要因に加え、医療機関に対する地元住民の不信感などが深くかかわっており、西洋医学の概念を一方的に押し付けても問題の解決にはつながらない。

4. 施設見学

4-1 Philippine General Hospital

Philippine General Hospital (以下 PGH) はフィリピン大学医学部の附属病院であり、アメリカ統治時代の 1910 年に開院した。フィリピンの総合病院は、高所得者向けの **private division** と低所得者向けの **public (charity) division** に分かれているのが一般的である。PGH にも **private division** が存在し、名門財閥である Ayala 財閥が経営している。公立病院であるのに民間経営であることに対しては矛盾を感じるが、潤沢な資金をもとに最先端の技術を取り入れられるという利点がある。研修医や医学生は主に **public division** で研修する。

以降は **public division** での見学内容である。小児科では患者の重篤度や感染の有無によって病床の割り振りが行われている。免疫不全患者と感染症患者は遠ざけるようにしているが、結核患者の隔離は不十分である。**Isolation room** は陰圧室になっておらず、さらに家族などがマスクを着用せずに入出入りしており、感染のリスクは高いと考えられる。PGH では医師・看護師ともに不足しており、介助者として家族の付き添いを義務化している。ICU では病床が不足しており、36 の病床を ICU の「かわり」に使用している。内科でも **isolation room** の設備が非常に不足しており、窓際に感染症患者、それ以外に非感染症患者を配置するといった措置をとっている。ER においてもほぼ同様である。患者のバイタルサインをとるのに必要な ECG モニターが不足しており、医学生や研修医が一定時間ごとにバイタルサインをとり、紙に記録している。ER の本来の収容人数は 50 人であるが、実際には毎日約 150 人が来院している。銃によるけが人も頻繁に搬送される。感染症としては肺炎、結核、髄膜炎の患者が多く、住血吸虫症も見られるという。

産婦人科外来では毎日約 25 人が来院し、そのうち 5 人は治療が必要な患者である。実習では、帝王切開の手術を見学した。スタッフは執刀医 2 名、モニター、記録、研修医、その他に各 1 名という構成で会った。手術室内の気温は 29℃、扇風機を回してドアを開け放した状態での手術であった。精神科の患者では統合失調症が最も多く、うつ病も多いという。受け入れの条件として、自殺企図、他傷、薬剤の **compliance** が悪いこと、通院が困難であることなどが挙げられる。貧困層では精神科医療へのアクセスが困難な人も多いため、Department of Social Welfare が精神科への受診を助ける活動を行っている。

4-2 University of Santo Tomas Hospital

サントトマス大学はスペイン統治時代の 17 世紀に設立され、University of Santo Tomas Hospital (以下 USTH) は 1946 年に開院した。もともとサントトマス大学はカトリック布教のための学校であり、USTH では廊下や診察室など、いたるところに聖母像や磔刑像が見られる。その歴史的意義に加え、宗教的イメージによる患者への心理的効果が重要であるという。これは PGH においても同様である。USTH はフィリピン国内でトップレベルの

技術水準を誇っている。例えば乳がん検査において **mammography** を導入したのは **USTH** が国内初である。また、輸血用の血液は基本的に自院で確保している。赤十字にはあまり頼らず、病院主導で献血活動を行っている。これには、報酬目的の献血を防止するためのキャンペーンとしての意味もある。

USTH は高所得者向けの **private division** と低所得者向けの **clinical division** とに分かれているが、**ER** では保険への加入や所得などに関わらず患者を受け入れている。低所得の患者に対しては救命と基本的な治療を行い、安定したら他の病院へ搬送する、という方針をとっている。

4-3 WHO Western Pacific Region Office

Western Pacific Region Office は世界の6地域事務局の一つであり、マニラに本部を置く。**WPRO** では、国際保健に関わる様々な分野の専門家の先生方からお話を伺うことが出来た。主な内容としては、**WHO** や **WPRO** の成り立ちや国際機関としての役割、組織の運営と体制の改革、母子保健、食品安全、タバコ対策と政策提言、高齢化社会における **universal health care**、ワクチン政策と感染症の排除・根絶などに関する講義であった。また、**WHO** 職員の実際の業務内容について、現場で活動されている先生方からの生の声を聴く機会にもなり、非常に有意義であった。

5. おわりに

フィリピンの医療には多くの課題が残されている。それは、社会制度の問題に加えて経済格差、物的・人的資源の不足など広範囲にわたっている。ただし、資源不足に対しては家族の付き添いを義務化する、バイタルサインをモニターのかわりに紙に記録するなどの対策をとっている。経済格差に対しては、慈善団体や寄付などにより医療へのアクセスを確保している。このように、様々な逆境の中にあっても現場では常に創意工夫し、最善の医療を提供できるよう努力している。最先端の技術ばかりを追っていても学ぶことのできない、大切なことがここにはある。自国の基準に当てはめて判断するのではなく、まずは現場をよく観察し、現地の人々が本当に必要としているものを見つけ出すことこそ本当に意味のある医療協力であり、「国際化」の時代に必要とされる視点であるということを学んだ。