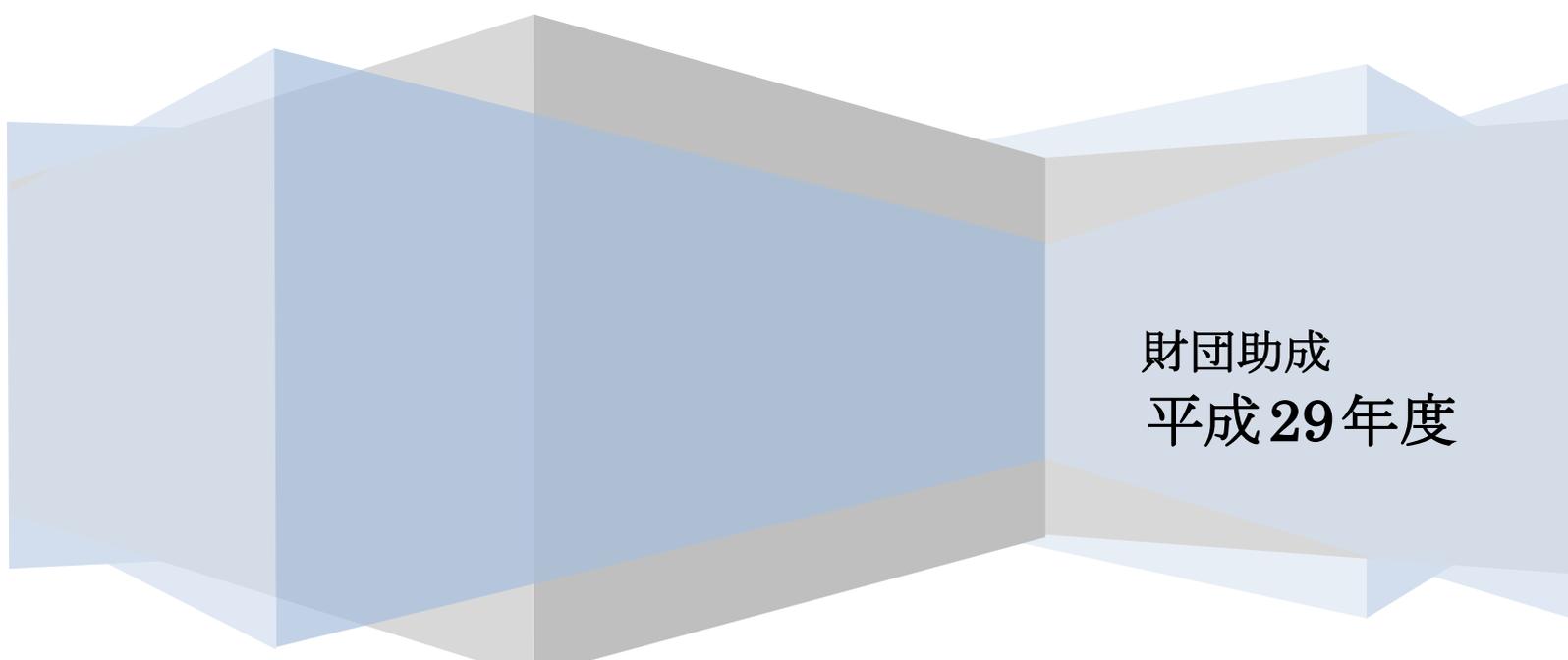


[目次へ戻る](#)

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・学術講演会助成報告書掲載



財団助成
平成29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29年度研究等報告書抄録集並びに学生自主的活動助成・学術講演会助成報告書を刊行いたしました。

学術講演会助成は「三杉記念医学教育研究基金」によるもので平成28年度から実施しております。これらの助成事業の成果をより広く周知するため、今回刊行した内容のほか、研究等報告書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としており、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29年度助成実績 9件（助成金 計900万円）

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、平成27年度及び28年度に継続助成が終了した研究について29年度に審査し、同年10月に第7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29年度助成実績 11件（助成金 計 600万円）

- 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、助成しています。

平成29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29年度助成実績 5件（助成金 計 193万円）

- 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29年度助成実績 1件（助成金 計 30万円）

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 12件（助成金 計 96.8万円）

- ⑦ 学術講演会助成 2件（助成金 計 8万円）

以上のとおり、平成29年度に研究等助成及び横浜市大教育等助成の2事業を行いました。

30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30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13グループ(平成27年度～29年度継続助成終了)

- ベーチェット病と成人スティル病における遺伝学的解析と自然免疫細胞の機能解析
[桐野 洋平](#)1
- 乾癬の慢性炎症病態における Caveolin-1 の役割と新規治療法開発
[山口 由衣](#)7
- 次世代シーケンサーを用いた多様な知的障害症候群の責任遺伝子の同定および病態
解明
[鶴崎 美徳](#)14

II わかば研究助成

- ゲノムワイド関連解析データを用いたベーチェット病の性染色体遺伝子解析
[竹内 正樹](#)21
- オートファジーにおける CRMP2 の機能解明に基づく神経変性疾患の治療法開発
[中村 治子](#)24
- 細胞外マトリックスタンパクを介した新規インスリン抵抗性制御機構
[奥山 朋子](#)29
- 膵癌起源細胞の獲得遺伝子変異が抗腫瘍免疫に与える影響の解析
[佐藤 高光](#)33
- 微生物由来製剤の革新的ドラッグデリバリーシステムによる次世代治療代の研究
[中島 健太郎](#)37
- LOTUS による神経突起伸長効果の分子メカニズムの解析
[栗原 裕司](#)41
- 非アルコール性脂肪肝炎病態に対する Faecalibacterium prausnitzii の効果の検討
[結束 貴臣](#)45
- 高悪性度 EGFR 変異型肺腺癌の 分子基盤の追求
[松村 舞依](#)48
- 心房細動に対する水溶性ビタミン誘導体の薬理的除細動効果の検討
[中村 隆](#)52

小児期発症の原発性硬化性胆管炎と炎症性腸疾患における口腔内細菌叢の比較と解析
[岩澤 堅太郎](#)55

頭頸部扁平上皮癌におけるHMGA1 とAP-1 タンパクの腫瘍浸潤、転移能の検討
[百束 紘](#)62

III 医療技術研究助成

肥満度に応じたフェンタニル貼付剤による疼痛管理方法の検討-皮膚内シトクロム
P4503A4 発現変動に着目して-
[前澤 美佳](#)67

Semaphorin3A を利用した疼痛ケア方法の開発-肥満者の皮膚内神経線維の形態変化と
その分子メカニズムの解析-
[大山 亜希子](#)71

地域がん診療連携拠点病院における看護師が行うがん患者就労支援の運用案の作成
[畑 千秋](#)74

多職種チームで行う植込型補助人工心臓退院支援プログラムの作成
鈴木 姿子(研究途中のため報告書提出は 31 年度予定)

急性期病院に転職した中堅看護師の組織間キャリア発達の認識
下川 都筆(研究途中のため報告書提出は 31 年度予定)

(平成 28 年度医療技術研究助成)
手術部位感染対策の強化にむけた取り組み
[中村 加奈](#)78

IV 医学・医療関連事業助成

神奈川県における若年性がん患者の治療前胚・配偶子凍結保存ネットワークの構築
[湯村 寧](#)82

第 3 回 BHD 交流会(遺伝性腎癌の全国患者会)
[古屋 充子](#)85

横浜市における妊産婦の精神疾患発生動向に関する実態調査
[垣内 康宏](#)88

Senning手術施行患者に対する遠隔期アンケート調査
小林 真里子(研究途中のため報告書提出は 31 年度予定)

中堅看護師の離職が同僚看護師のメンタリティに及ぼす影響～残された看護師に
焦点をあてて～

[永田 加奈子](#)91

V 指定寄附研究助成

(腎臓内科学関係)

新規血管増殖・リモデリング調節因子の2型糖尿病性腎症における意義の検討

[涌井 広道](#)94

(平成28年度腎臓内科学関係)

糖尿病性腎症患者の透析導入までの保存期の期間と自己管理に影響する要因

竹山 志津子 (助成期間中の研究未了のため助成中止)

VI 学生自主的活動助成

第68回日本東洋医学会学術総会への参加及び発表

[福田 紘之](#)103

第68回日本東洋医学会学術総会への参加及び発表

[布瀬 史哉](#)105

第68回日本東洋医学会学術総会への参加及び発表

[石川 晴哉](#)107

第68回日本東洋医学会学術総会への参加及び発表

[金田 賢一](#)109

Medical English Society 活動

[茂木 悠平](#)111

[小山 明日実](#)112

[権田 勇樹](#)113

[繁田 奈央子](#)114

[鈴木 崇文](#)115

[泊 卓志](#)116

[中村 創](#)117

[深沢 聖](#)118

[山本 奈央子](#)119

[末石 結衣](#)120

[田中 杏奈](#)121

[田邊 桃佳](#)122

[西川 文](#)123

[持田 響](#)124

ブラジル日系永住者巡回診療検診

[茂木 悠平](#)122

[上田 傑](#)123

10th international symposium advances in legal medicine におけるポスター発表 田邊桃佳	128
第5回看護理工学会集会への参加並びにポスター発表 前澤美佳	132
第5回看護理工学会集会への参加並びにポスター発表 堀井麻里子	136
第27回日本健康医学会総会への参加と発表 坂元一早	140
ConBio2017(生命科学系学会合同大会)の演題聴講を含む「MD 研究者育成プログラム 全国リトリート」への参加並びに発表 太田みのり	143
ConBio2017(生命科学系学会合同大会)の演題聴講を含む「MD 研究者育成プログラム 全国リトリート」への参加並びに発表 橘優汰	146
Orthopaedic Reserch Socity (ORS):NEW Orleans 学会におけるポスター発表 高橋実来	148
Orthopaedic Reserch Socity (ORS):NEW Orleans 学会におけるポスター発表 石田正一	150
Congnitive Neuroscience Society (CNS)2018Annual Meeting におけるポスター発表 長島朱里	152
VII 学術講演会助成	
第27回日本健康医学会総会 叶谷由佳	159
第6回神奈川県婦人科臨床病理研究会 古屋充子	160

< 推進研究助成 >

ベーチェット病と成人スティル病における遺伝学的解析と自然免疫細胞の
機能解析

桐野 洋平

仲野寛人、永井秀人、副島裕太郎、土田奈緒美、岸本大河、吉見竜介、
中島秀明

横浜市立大学医学部 幹細胞免疫制御内科学

抄録

本研究では自己炎症性疾患に含まれているベーチェット病と成人スティル病の病態解明を進めた。ベーチェット病に関しては、1) 過去 20 年間にわたり腸管型が増加し、完全型が減少してきていることを見いだした、2) 疾患感受性遺伝子 *ERAP1* の R725Q 多型を含むアロタイプ (hap10) が関連していることを報告した、3) 疾患感受性遺伝子 *IL10* と *CCR1* が M1 マクロファージ優位な炎症を引き起こしていることを突き止めた、4) 家族性ベーチェット病の次世代シーケンサーを用いた原因遺伝子の同定を試みた。成人スティル病に関しては血清ヘムオキシゲナーゼ 1 がバイオマーカーとなることを多施設共同研究を通じて明らかにした。現在これらのデータを基に、*ERAP1* 遺伝子改変マウスの解析、ベーチェット病の表現型クラスター解析、成人スティル病における M1/M2 マクロファージの機能解析などに着手している。今後ベーチェット病と成人スティル病の病態解明によって新規治療・診断法を開発したい。

<推進研究助成>

ベーチェット病と成人スティル病における遺伝学的解析と自然免疫細胞の機能解析
桐野 洋平

仲野寛人、永井秀人、副島裕太郎、土田奈緒美、岸本大河、吉見竜介、
中島秀明

幹細胞免疫制御内科学

1. 目 的

ベーチェット病と成人スティル病における遺伝学的解析と自然免疫細胞の機能解析を通じて、病態解明と最適化医療の開発に貢献する。

2. 方 法

①ベーチェット病の臨床像の解析：当院に過去 20 年間に通院歴のあるベーチェット病患者 578 例の表現型の経時的推移を観察した。②ベーチェット病患者における ERAP1 アロタイプの解析：トルコ GWAS データを用いて ERAP1 に存在する 10 の多型の頻度と組み合わせを患者および健常人で検討した。③CCR1/IL10 の e-QTL 解析：ベーチェット病患者および健常人末梢血単球より M1/M2 マクロファージを分化させて、それらの CCR1/IL-10 の発現、遺伝子型による発現量の差、患者組織中の M1/M2 マクロファージの発現を調べた。④家族歴のあるベーチェット病患者の全エクソーム解析をおこなった。⑤多施設共同研究を推進し、AOSD 患者約 100 名の血清ヘムオキシゲナーゼ 1 を測定して、その感度・特異度を計算した。

3. 結 果

<ベーチェット病患者臨床像の経時的推移の解析>

当院附属病院および関連施設に通院歴のあるベーチェット病患者 578 例を、発症年代別に A-C の 3 群に分けて、その臨床症状の推移を調べた（下図）。結果、完全型（眼、皮膚、陰部、口腔すべて有数患者）の患者が減少し、腸管型の患者が増加してきていることが判明した（Kirino et al, Arthritis Res Ther, 2016）。

Table 3 Evolution of clinical phenotypes of Behçet's disease in Japan after correction for the follow-up period

	Group A Pre 2000 (n = 293)	Group B 2000-2007 (n = 160)	Group C Post 2008 (n = 91)	P
Observation time (years)	3.52 ± 1.6	3.25 ± 1.7	3.7 ± 2.2	NS
Age at onset	36.4 ± 11.9	35.8 ± 13.0	37.6 ± 11.4	NS
Gender male, n (%)	121 (41.3)	74 (46.3)	37 (40.7)	0.81
HLA-B51, n (%)	103 (53.4)	47 (50.0)	16 (43.1)	0.031*
Complete type, n (%)	99 (33.8)	37 (23.1)	16 (17.6)	0.0008
Oral ulcer, n (%)	291 (99.3)	159 (99.4)	88 (96.7)	0.079
Genital ulcer, n (%)	219 (74.7)	112 (70.0)	55 (60.4)	0.0096
Eye involvement, n (%)	184 (62.8)	85 (53.1)	53 (58.2)	0.19
Skin involvement, n (%)	255 (87.0)	137 (85.6)	75 (82.4)	0.28
GI, n (%)	18 (6.1)	19 (11.9)	14 (16.5)	0.0036
CNS, n (%)	20 (6.8)	14 (8.8)	3 (3.3)	0.46
Vascular, n (%)	17 (5.8)	15 (9.4)	3 (3.3)	0.73
Complete type fulfilling, n ISG (%)	99/264 (37.5)	37/135 (27.4)	16/74 (21.6)	0.0037
Complete type w/o GI, n (%)	96/275 (34.9)	35/141 (24.8)	15/77 (19.5)	0.0030

Numbers of patients shown are different from Table 2 because 31 patients were excluded due to ambiguity of the date of phenotype expression. *Not all of the patients were typed for HLA-B51 positivity. GI gastrointestinal, CNS central nervous system, w/o without, NS not significant

図 1、ベーチェット病患者 578 例臨床像の変化 (Kirino et al, Arthritis Res Ther,

2016 より引用)

<ベーチェット病患者の遺伝子多型と e-QTL 解析>

ベーチェット病のゲノムワイド関連解析によって複数の疾患感受性遺伝子座が検出されたが、CCR1 というケモカイン受容体と抗炎症性サイトカイン IL-10 に注目して機能解析を行った。CCR1 はマクロファージに多く発現していることから、健常人の末梢血単球を M1 および M2 マクロファージに分化させて、機能解析を行った。下図に CCR1 と IL10 のベーチェット病関連 SNPrs7616215 および rs1518111 の遺伝子型と、CCR1 と IL10 mRNA の発現との関連を示す。ベーチェット病発症のリスクと関連する rs7615215 T と rs1518111 A で M1/M2 マクロファージでの発現量の差を確認した。さらに(Nakano et al, Arthritis Res Ther, 2018)。

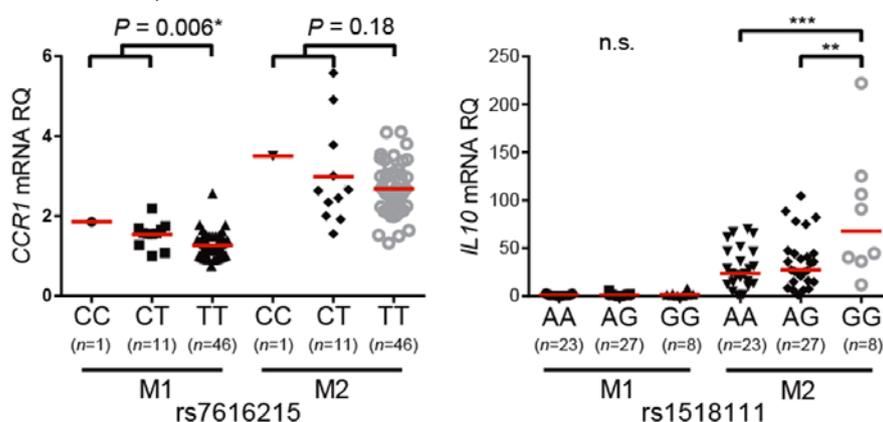


図2 GWAS で同定された SNP 型と、感受性遺伝子の発現量変化(Nakano et al, Arthritis Res Ther, 2018 より引用)

<ベーチェット病患者 ERAP1 のアロタイプの解析>

BD の GWAS データを基に、ERAP1 多型のアロタイプを解析した。結果 Hap10 という型 (R725Q/D575N を含む型) がベーチェット病と関連していること、さらに HLA-B*51 との遺伝子相互作用を認めることを報告した (Takeuchi et al, Ann Rheum Dis 2016)。

HLA-B*51/ Hap10ホモ	対照	患者	Odds Ratio	(95% CI)
-/-	1171	659	1.00	対照
-/+	21	13	1.10	(0.55 - 2.21)
+/-	557	1130	3.60	(3.14 - 4.14)**
+/+	12	74	10.96	(5.91 - 20.32)**

図3 HLA-B*51 と ERAP1 Hap10 の組み合わせによる BD 発症のオッズ比の差 (Takeuchi et al, Ann Rheum Dis 2016 より改変引用)

<家族性ベーチェット病における WES 解析>

下記の家系図に示すように、10 家系より DNA 検体を得て WES 解析を進めた。矢印で示したのが発端者であり、赤丸で囲ったものが WES 解析患者である。遺伝形式としては常染色体優性遺伝形式を想定したが、compound hetero の可能性も考慮した。下記に示す②、

⑥家系では炎症経路に存在する遺伝子変異を複数検出した。結果、②および⑥の家系より自己炎症性疾患で変異が報告されている遺伝子に、複数の変異を検出した。これらの遺伝子変異はサンガーシーケンスによっても確認された。現在さらなる *in vitro* による機能解析を行って、遺伝子変異の病的意義を確認作業中である。

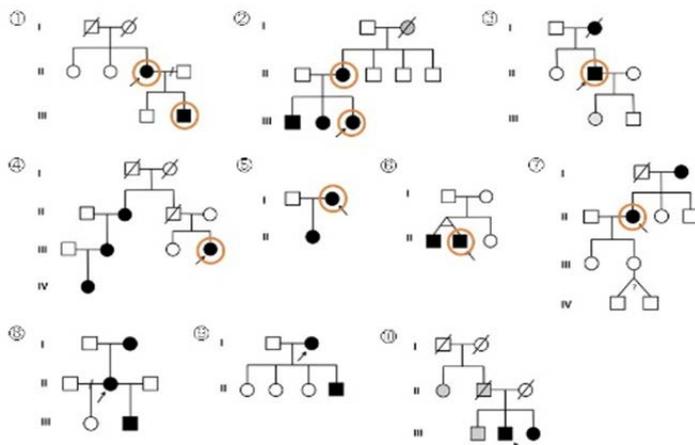


図4 現在解析中の家族性ベーチェット病の家系図

<AOSD 患者の新規バイオマーカーとしての血清ヘムオキシゲナーゼ 1>

145 例の AOSD 患者血清を用いて、血清ヘムオキシゲナーゼ 1 を測定した（下図）。結果血清フェリチン、ヘムオキシゲナーゼ 1 ともに活動期の患者で高値となり、寛解で低下することが確認された（Kirino et al, Mod Rheumatol, 2018）。

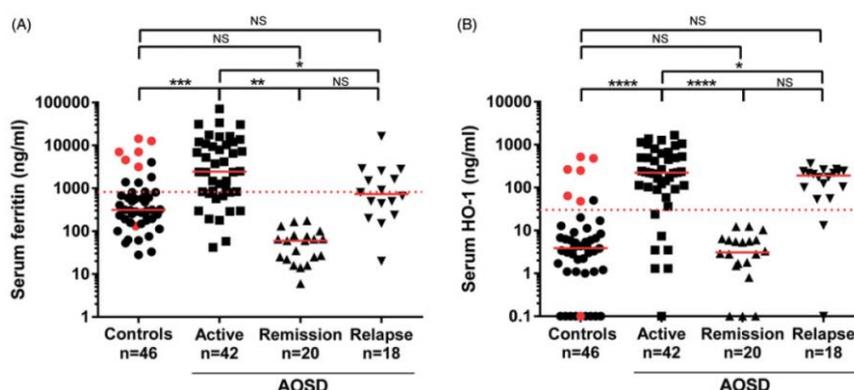


図5 成人スティル病における血清フェリチンおよびヘムオキシゲナーゼ 1 の測定（Kirino et al, Mod Rheum, 2016 より引用）

4. 考 察

今回の研究を通じて、自己炎症性疾患の病態の一部を解明することができた。まだまだ課題は多く、引き続きベーチェット病および成人スティル病の基礎・臨床研究を継続し、これらの患者の最適化医療の開発に貢献していきたい。

5. 論文及び学会発表（研究会を含む）

<論文>

1. Nakano H, Kirino Y, Takeno M, Higashitani K, Nagai H, Yoshimi R, Yamaguchi Y, Kato I, Aoki I, Nakajima H. GWAS-identified CCR1 and IL10 loci contribute to M1-macrophage predominant inflammation in Behçet's disease. Arthritis Res Ther, 20(1):124, 2018.

2. [Kirino Y](#), Kawaguchi Y, Tada Y, Tsukamoto H, Ota T, Iwamoto M, Takahashi H, Nagasawa K, Takei S, Horiuchi T, Ichida H, Minota S, Ueda A, Ohta A, Ishigatsubo Y. Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase 1 as biomarkers in adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective study. *Mod Rheumatol*, 2018, e-pub.
3. Hidekawa C, Minegishi K, Kobayashi K, Yoshimi R, [Kirino Y](#), Ohno S, Takeno M, Nakajima H. Successful treatment of extensive venous thrombosis with combination of immunosuppressants and a direct Xa inhibitor in Behçet's disease. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2017, e-pub.
4. Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, [Kirino Y](#), Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Sci Rep*, 2017,7:10196.
5. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, [Kirino Y](#), Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology*, 2017, 56:1918-27.
6. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, [Kirino Y](#), Satorius C, Le J, Blake M, Erer B, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sousa I, Davatchi F, Francisco V, Shahram F, Sadeghi AB, Nadji A, Mojarad SN, Ghaderibarmi F, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo I, Gadina M, Oliveira SA, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. Dense genotyping of immune-related 1 loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nat Genet*, 2017, 49:438-43.
7. [Kirino Y](#), Ideguchi H, Takeno M, Suda A, Higashitani K, Kunishita Y, Takase-Minegishi K, Tamura M, Watanabe T, Asami Y, Uehara T, Yoshimi R, Yamazaki T, Sekiguchi A, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H. Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):217.
8. Takeuchi M, Ombrello MJ, [Kirino Y](#), Erer B, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Özyazgan Y, Watts NR, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. A single endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 protein allotype is a strong risk factor for Behçet's disease in HLA-B*51 carriers. *Ann Rheum Dis*. 2016, 75:2208-11.

<学会発表>

1. 桐野洋平, 成人スティル病. 第 62 回日本リウマチ学会総会, 東京, 2018 年 4 月.
2. 桐野洋平, 遺伝学を用いたベーチェット病の最適化医療の確立. 第 62 回日本リウマチ学会総会, 東京, 2018 年 4 月.
3. 桐野洋平, 関節リウマチ患者の QOL 向上を目指した当院における内科・整形外科の連携. 第 62 回日本リウマチ学会総会, 東京, 2018 年 4 月.
4. [Kirino Y](#), Kawaguchi Y, Tada Y, Tsukamoto H, Ota T, Iwamoto M, Takahashi H, Nagasawa K, Takei S, Horiuchi T, Ichida H, Minota S, Ueda A, Ohta A, Ishigatsubo Y. Use of Including serum ferritin and heme oxygenase 1 in the Yamaguchi's classification for adult-onset Still's disease: A Multicenter retrospective study. *American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting*, San Diego, USA, 2017, 11.
5. 桐野洋平, 特殊型ベーチェット病の現状と新しい治療戦略. 第 61 回日本リウマチ学会総会, 博多, 2017 年 4 月.
6. [Kirino Y](#), Ideguchi H, Takeno M, Suda A, Higashitani K, Kunishita Y, Takase-Minegishi K, Tamura M, Watanabe T, Asami Y, Uehara T, Yoshimi R, Yamazaki T, Sekiguchi A, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Igarashi T, Nagaoka S, Ishigatsubo Y, Nakajima H. Transition of clinical manifestation in Japanese Behçet's disease: a retrospective study of 578 patients. *International Conference on Behçet's Disease*, Matera, Italy, 2016, 9.
7. 桐野洋平, 川口鎮司, 多田芳史, 塚本 浩, 岩本 雅弘, 大田俊行, 長澤浩平, 塚本浩, 武井修治, 堀内孝彦, 市田 久恵, 高橋裕樹, 上田敦久, 大田明英, 石ヶ坪良明. 成人スティル病における血清フェリチン, ヘム

オキシゲナーゼ1の診断への有用性:多施設共同研究の第2報. 第60回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2016年4月.

8. [Kirino Y](#), Remmers EF, Takeuchi M, Ombrello MJ, Erer B, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Gül A, Kastner DL. 単一の ERAP1 アロタイプが HLA-B*51 を保有したベーチェット病患者のリスクとなる. 第60回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2016年4月.
9. [桐野 洋平](#), [岳野 光洋](#), [出口 治子](#), [須田 昭](#), [杉山 裕美子](#), [土田 奈緒美](#), [國下 洋輔](#), [神山 玲光](#), [渡邊 俊幸](#), [上原 武晃](#), [峯岸 薫](#), [浜 真麻](#), [吉見 竜介](#), [山崎 哲](#), [浅見 由希子](#), [関口 章子](#), [井畑 淳](#), [大野 滋](#), [五十嵐 俊久](#), [長岡 章平](#), [上田 敦久](#), [石ヶ坪 良明](#). ベーチェット病特殊病型の診断の問題点: 590例の解析. 第60回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2016年4月.

< 推進研究助成 >

乾癬病態における Caveolin-1 の役割解明と新規治療法開発

山口 由衣

共同研究者：渡邊裕子・高村直子・渡邊友也・浅見美穂・
池田範子・相原道子

横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学

抄録

乾癬は表皮細胞の過増殖を特徴とする慢性疾患であり、免疫細胞と表皮細胞の活性化クロストークがその病態の主眼となる。我々は細胞膜タンパクのカベオリン-1 (Cav-1) に着目し、乾癬病態の解明や新規治療開発を試みた。乾癬炎症そのものは表皮における Cav-1 発現を低下させ、JAK-STAT シグナルの増強を介して、乾癬炎症の助長・維持に関与していた。乾癬マウスへの Cav-1 作用ペプチド (CSD) の局所投与は皮疹を有意に抑制した。さらに、肥満ホルモンのレプチンは、Cav-1 発現の低下した乾癬表皮に作用し IL-6 産生を増強させることから、肥満と乾癬における相互悪化ループの一端を担うと考えた。また、表皮だけではなく、乾癬患者の末梢血単球において Cav-1 発現が低下しており、それらの遊走能やサイトカイン産生能は増強していた。さらに、乾癬マウスに腹腔内投与した CSD は皮疹や単球の浸潤を抑制した。本研究により Cav-1 が乾癬病態形成に深く関与していることが示唆され、Cav-1 発現調節を目的とした治療法は乾癬に有用と考えた。そこで CSD をさらに短鎖化し、外用剤もしくは全身性投与のより良い条件を検討している。

<推進研究助成>

1. 目的

乾癬は表皮細胞の過増殖を特徴とする慢性の炎症性皮膚疾患であり、樹状細胞(DC)とTh17細胞を主体とした炎症細胞と表皮細胞の活性化クロストークがその病態の主眼となる。乾癬の典型的な皮疹は、境界明瞭な局面を呈することが多く、一度出現するとなかなか消えづらい。明らかな trigger は不明であるが、活性化した DC や Th1, Th17 細胞が放出する TNF- α 、IL-17、IL-22 などのサイトカインによって刺激された表皮細胞が STAT3 を介して活性化、増殖する。さらに、表皮細胞から産生される様々なサイトカイン、ケモカインによって更なる免疫細胞の浸潤が引き起こされることが慢性化メカニズムとして知られている。

カベオリン-1(Cav-1)は、細胞膜にフラスコ状に存在するカベオラを裏打ちする約 22kDa のタンパクである。Cav-1 は、脂質代謝や物質輸送に関与するほか、各種シグナル伝達因子に直接的に作用し抑制的に制御することが分かっており、悪性腫瘍や線維化疾患などの各種疾患で Cav-1 の発現異常が病態に関与する可能性が示唆されている。これまで我々は、乾癬の病態における Cav-1 の役割に着目し、乾癬表皮では、Cav-1 発現が有意に低下し、JAK-STAT シグナルを活性化することで、表皮細胞過増殖のほか、CXCL8,9,10, IL-6 などの産生を有意に増強させることを見出した。また、乾癬関連のサイトカインである TNF- α 、IL-17、IL-22 などが表皮細胞の Cav-1 発現を低下させることが分かり、乾癬の慢性炎症の助長・維持に Cav-1 が重要な働きをすることが示唆された。本研究では、肥満と乾癬の相互悪化ループにおける Cav-1 の関与や、乾癬免疫細胞での Cav-1 の働きなどを検討するほか、Cav-1 の作用部位を含む Cav-1 Scaffolding Domain(CSD)ペプチドを用いて Cav-1 機能を調節することが乾癬の治療の標的になり得ると考え、動物モデルでの検証および治療に適したペプチドの開発を目的とした。

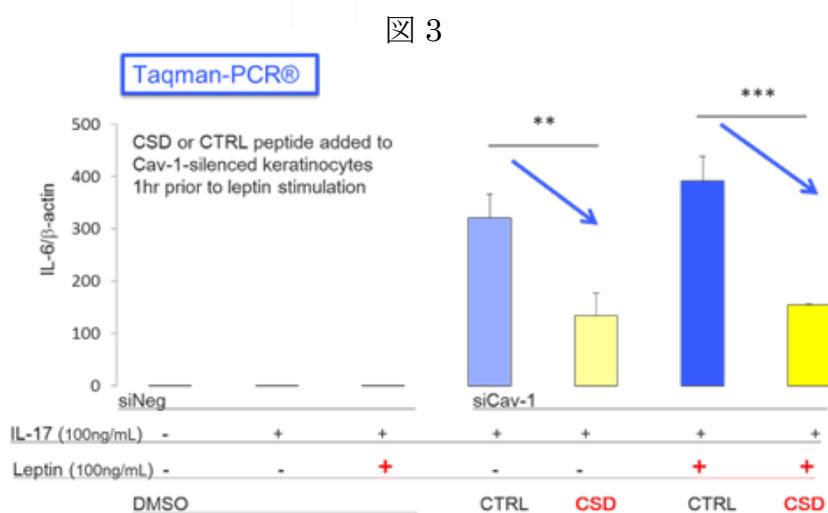
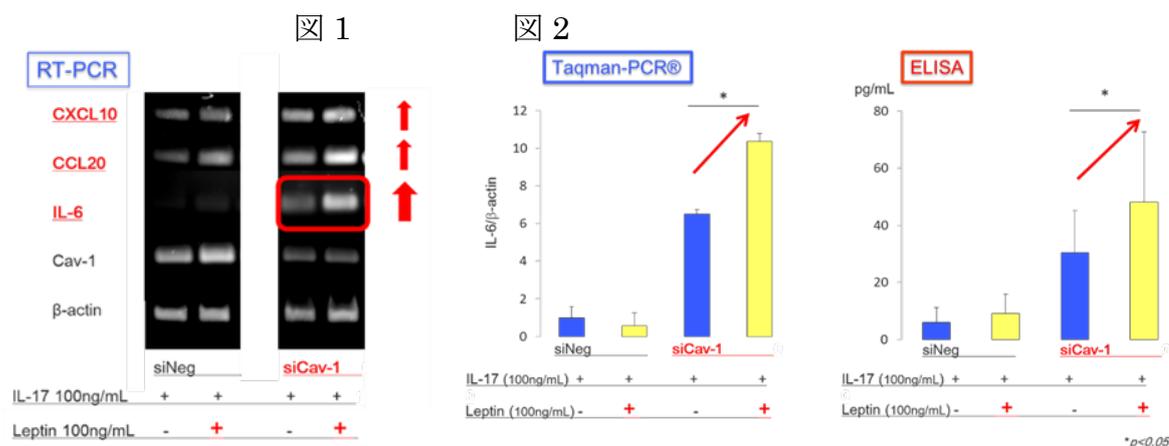
2. 方法

- 1) 肥満ホルモンのレプチンを、Cav-1 発現を低下させた表皮細胞に作用させ、サイトカイン産生などを検討した。
- 2) 乾癬患者もしくは健康人由来の末梢血免疫細胞における Cav-1 発現を解析し、そのサイトカイン産生、遊走能を検討した。イミキモド (IMQ) 誘発の乾癬モデルマウスに CSD を全身性に投与し、皮疹や浸潤細胞の解析を行った。
- 3) 米国サウスカロライナ医科大学の Prof. Hoffman との共同研究により、CSD をさらに短鎖化した CSD Short Peptide を用いて、IMQ 乾癬マウスに外用的もしくは全身的投与を行うことで、その機能を解析した。

3. 結果

1) 肥満-乾癬の相互悪化ループにおける Cav-1 の関与の検討

ヒト表皮細胞にレプチン受容体が存在すること、および、Cav-1 とレプチン受容体が結合することを蛍光染色および免疫沈降-IB 法で確認した。さらに、RNA 干渉法で Cav-1 発現を低下させたヒト表皮細胞では、レプチンによって CXCL10、CCL20、IL-6 などの発現が有意に増強した (図 1)。特に IL-6 は、定量的 PCR、ELISA でも有意な発現増強を認めた (図 2)。また、このレプチンによる IL6 産生増強は、CSD で抑制されることから、Cav-1 を介していることが示唆された (図 3)。よって、肥満患者において、より乾癬が悪化するメカニズムの一つとして、Cav-1 発現の低下した乾癬表皮細胞にアディポカインが作用することが影響する可能性が示された。



2) 乾癬患者由来末梢血単核球・単球における Cav-1 発現とその機能

患者由来 PBMC では健常人に比較して有意に Cav-1 発現が低下しており (図 4)、特に、MACS で分離した CD14 陽性単球で顕著な差を認めた (図 5) RNA 干渉法で Cav-1 発現を低下させた単球では、遊走能やサイトカイン産生能が亢進していた (図 6)。また、IMQ 誘発乾癬マウスでは、同様に PBMC で Cav-1 発現は有意に低下しており、CSD を腹腔内投与することで皮疹や単球の皮膚浸潤を抑制した (図 7)。本結果により、Cav-1 は表皮だけではなく、免疫細胞においても乾癬病態に関与することが示唆され、また、Cav-1 発現調節が乾癬治療に有用である可能性が明らかとなった。

図 4 PBMCs における Cav-1 図 5 単球における Cav-1

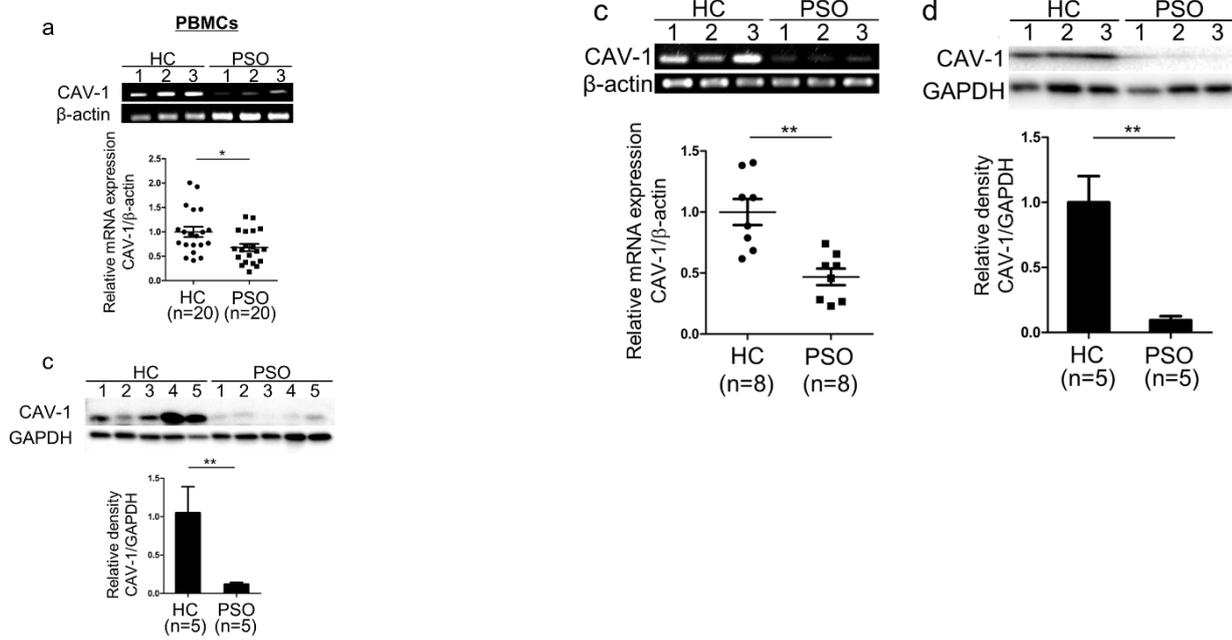


図 6 (左から、Cav-1 低下単球の遊走能・サイトカイン産生 IL-1β・IL-6)

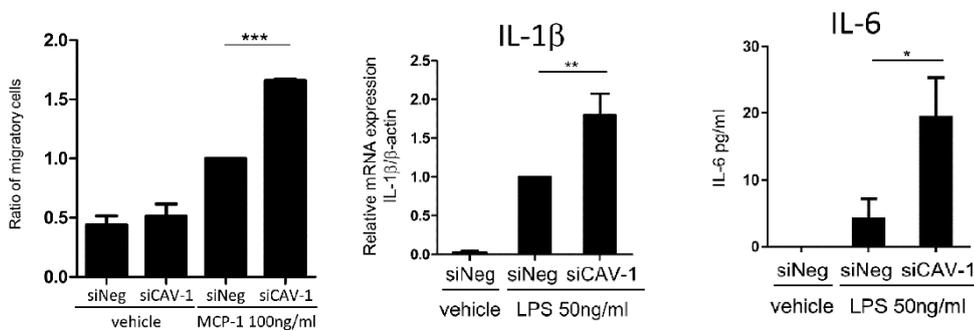
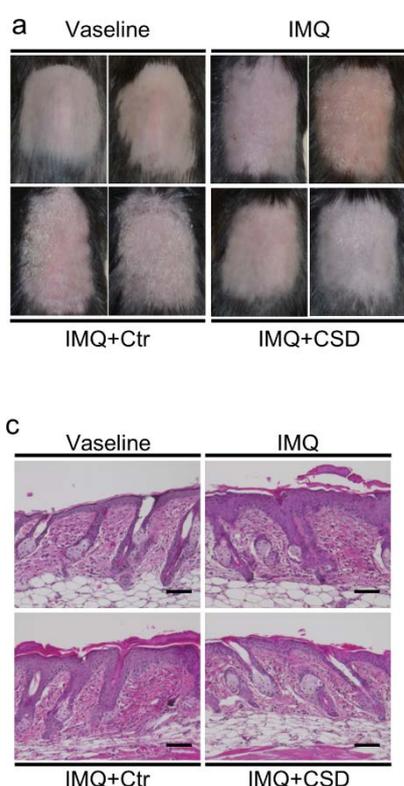
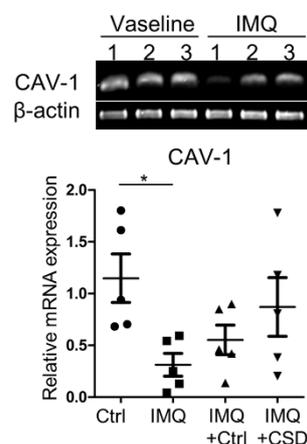


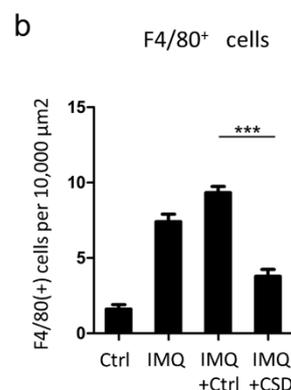
図7 乾癬マウス Phenotype



乾癬マウスの PBMCs における Cav-1



乾癬マウス皮膚における単球 M ϕ 浸潤



3) CSD short peptide を用いた新規治療法開発

共同研究中の Prof. Hoffman が作成した、CSD 短鎖ペプチド 4 種を使用し、皮疹部への局所注射、腹腔内投与、外用投与などの種々の投与法で乾癬マウス皮膚の検討を行った。ある短鎖 CSD において有意な効果を認めている。外用療法に関しては、基剤が刺激になった可能性や溶解による不安定さが影響を与えており、現時点では有意な結果を得られておらず、引き続き検討を継続している。

4. 考察

これまでの我々の検討結果によって、乾癬患者表皮における Cav-1 の発現低下が、乾癬病態の維持、増幅に関与することが示された。また、乾癬モデルマウスにおいて、Cav-1 の作用部位を含む CSD ペプチドの投与が乾癬皮膚を抑制することから、CSD ペプチドも用

いた Cav-1 発現調節が乾癬治療への応用につながる可能性があると考えている。今回、乾癬表皮細胞だけではなく、患者由来の末梢血免疫細胞、特に単球において、Cav-1 発現が低下しており、この低下は治療による病勢改善に伴って発現が上昇することが明らかとなった (Data not shown)。また、Cav-1 発現を低下させた単球では、刺激に対するサイトカイン産生や遊走能が顕著に上昇することから、Cav-1 発現異常が、乾癬炎症の直接的なエフェクターとなっていることが示唆される。さらに近年、乾癬は全身性炎症性疾患と認識され、肥満や心筋梗塞のリスクが高い事が分かっており、臨床的にも肥満と乾癬における相互悪化ループが経験される。今回、肥満アディポカインであるレプチンが Cav-1 の低下した表皮において炎症を助長することがわかり、この悪化ループのメカニズムの一端を担うと考えた。従来、糖尿病領域における Cav-1 とインスリン受容体安定性の関係や、Cav-1 ノックアウトマウスのインスリン抵抗性などの報告もあることから、乾癬における Cav-1 異常は、これら全身性炎症に直接的に関与している可能性がある。よって、Cav-1 の発現を調節する治療法は、全身性炎症性疾患である乾癬の有効な戦略になりうるかもしれない。現在進行中の共同研究では、CSD の短鎖ペプチドを作成し、詳細な作用部位の検討を行っている。より作用効果の強い、安定したペプチド鎖を使用することで、治療応用がより現実的なものになると考える。また皮膚科領域では、注射製剤だけでなく外用療法の可能性を考慮する場合、表皮を通過するサイズのペプチド鎖の開発も望まれ、現在さらに検討中である。

論文

Yamaguchi Y*, Watanabe Y, Watanabe T, Komitsu N, Aihara M. Decreased Expression of Caveolin-1 Contributes to the Pathogenesis of Psoriasiform Dermatitis in Mice. *J Invest Dermatol.*135(11):2764-74, 2015.

Watanabe Y, Yamaguchi Y*, Komitsu N, Ohta S, Azuma Y, Izuhara K, Aihara M. Elevation of serum squamous cell carcinoma antigen 2 in patients with psoriasis: associations with disease severity and response to the treatment. *Br J Dermatol.* 174(6):1327-1336, 2016.

山口由衣

カベオリンに着目した乾癬の病態解析

PSORIASIS vol.362016年6月3日発行

学会発表

Yamaguchi Y, Watanabe Y, Komitsu N, Watanabe T, Aihara M. Leptin induces secretion of IL-6 by human keratinocytes via decreased expression of caveolin-1. 45th Annual meeting of the European Society for Dermatological Research. (Rotterdam, Netherland), 2015.9.9-12.

Yamaguchi Y

Backseat players in the chronic inflammation of psoriasis. Luncheon seminar, 41st JSID, Sendai, 2016,12,9.

Takamura N, Yamaguchi Y*, Watanabe Y, Asami M, Komitsu N, Aihara M. Downregulated Caveolin-1 expression in monocytes may contribute to the pathogenesis of psoriasis. 47th Annual meeting of the European Society for Dermatological Research. 2017.9, Salzburg, Austria, Selected e-Poster.

渡邊裕子：表皮 Caveolin-1 の発現低下を介したレプチンによる乾癬増悪の機序について。
第 3 回春景会学術講演会, 横浜, 2016,1,9.

山口由衣：ランチョンセミナー乾癬病態をとりまく多彩な因子
第 278 回日本皮膚科学会東海地方会, ランチョンセミナー 2016,12,4.

山口由衣
乾癬慢性状態とカベオリン
第 80 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 シンポジウム 1
2017.2.11 横浜

山口由衣
乾癬診療 私のこだわり ～基礎編～
第 116 回日本皮膚科学会総会 イブニングセミナー6 2017.6.2 仙台

山口由衣
カベオリン発現異常と乾癬
第 16 回皮膚科 EBM フォーラム 2017.7.29 東京

山口由衣
乾癬慢性病態とカベオリン
第 13 回 TAP 研究会 2017.12.2 東京

< 推進研究助成 >

次世代シーケンサーを用いた多様な知的障害症候群の
責任遺伝子の同定および病態解明

鶴崎 美德

神奈川県立こども医療センター 臨床研究所

抄録

我が国を含む先進諸国の新生児の死因原因の第1位は、先天性奇形、および染色体異常が占めている。先天性奇形は知的障害 (Intellectual Disability ; ID) を伴う場合が多いとされている。先天性異常・ID 症候群として、Coffin-Siris 症候群などが挙げられ、多くのクロマチンレギュレーター関連遺伝子に変異が認められている。しかしながら、既知責任遺伝子に変異が認められない症例も多数あり、診断や治療方針の決定など、診療の様々な局面に大きな問題を与えている。本研究は、次世代シーケンサー (NGS) を用いて、先天性異常・ID 症候群に対して網羅的に遺伝子変異やコピー数異常を探索し、詳細な病態解明と診断法・予防法・治療法の確立を目的とする。本研究では ID 症候群を含む全 475 症例に対して、NGS を用いた網羅的遺伝子変異の探索、コピー数異常の解析を行った。その結果、142 症例 (29.9%) において、疾患の原因となる遺伝子に変異を認めた。本研究により、NGS を用いることにより、遺伝性疾患の分子診断が容易であることが証明され、今後の病態解明と治療・予防法の開発につながることを期待される。

<推進研究助成>

次世代シーケンサーを用いた多様な知的障害症候群の 責任遺伝子の同定および病態解明

鶴崎 美德

神奈川県立こども医療センター 臨床研究所

6. 目 的

先天性奇形は全出生の 2~3%に存在すると報告されており、我が国を含む先進諸国の新生児の死因原因の第 1 位は、先天奇形、変形および染色体異常が占めている。先天性奇形は知的障害 (Intellectual Disability ; ID) を伴う場合が多いとされている。ID は奇形などを伴う症候性 ID と、ID 以外に特徴的な症状を伴わない非症候性 ID に分類される。先天性異常・ID 症候群として、Coffin-Siris 症候群、CHARGE 症候群、Rubinstein-Taybi 症候群、Nicolaidis-Baraitser 症候群などが挙げられるが、これらの症候群で、多くのクロマチンレギュレーター関連遺伝子に変異が認められている。しかしながら、同定された責任遺伝子に変異が認められない症例も多数あり、診断や治療方針の決定など、診療の様々な局面に大きな問題を与えている。加えて、その病態を解明するための研究が進んでいないのが現状である。本研究は、次世代シーケンサー (NGS) を用いて、先天性異常・ID 症候群に対して網羅的に遺伝子変異やコピー数異常を探索し、詳細な病態解明と診断法・予防法・治療法の確立を目的とする。

7. 方 法

先天性異常・ID 症候群を含む全 475 症例に対して、NGS を用いた網羅的遺伝子変異の探索、コピー数異常の解析を行った。患児ゲノム DNA を、臨床に關与した包括的な 4,800 を超える遺伝子を網羅している TruSight One Sequencing Panel (Illumina 社) にてエクソームキャプチャーを行い、次世代シーケンサー MiSeq (Illumina 社) にてペアエンドリード解析を行った。TruSight One Sequencing Panel で変異を認めなかった症例に関しては、さらに SureSelect Human All Exon kit (Agilent Technologies 社) にて全エクソームキャプチャーを行い、次世代シーケンサー HiSeq (Illumina 社) にてペアエンドリード解析を行った。シーケンスデータは、Burrows-Wheeler Aligner プログラムにより参照配列にマッピングし、Picard による PCR 重複データの除去、Genome Analysis Toolkit により SNP や insertions / deletions をコールした。解析後は ANNOVAR により機能情報を付与した。検出されたバリエーションに関しては、通常のサンガーシーケンス解析により擬陽性、両親検体も得られた症例に関しては、*de novo* や変異の由来の確認を行った。

さらに、染色体構造異常の關与も考慮し、NGS データを用いたコピー数異常の同定を行った。解析プログラムとして、eXome-Hidden Markov Model (XHMM) を使用した。さらに、Read depth データを Copy number variants (CNV) に変換し評価した。CNV が認められた場合には、検出された領域に対し定量 PCR を用い、CNV の確認を行った。

8. 結 果

コールされた全バリエントから既知責任遺伝子の変異を確認した結果、142 症例（解析した全症例の 29.9%）において、疾患の原因となる遺伝子に変異を認めた。責任遺伝子が同定された症例の一例を以下に挙げる。

・裂脳症（論文 5）

胎児超音波検査、および脳 MRI 画像より裂脳症と診断された男児を対象に、TruSight One Sequencing Panel を用いて、ターゲットリシーケンス解析（TR）を行なった結果、IV 型コラーゲンの $\alpha 1$ 鎖をコードする遺伝子 *COL4A1* (c.2645_2646delinsAA, p.Gly882Glu) に *de novo* 変異を認めた（図 1a）。さらに、2 塩基で認められた変異が同アレル上の変異かどうかを確認するために、この 2 塩基を含む領域を PCR にて増幅し、増幅された PCR 産物を pCR4-TOPO ベクター（Thermo Fisher Scientific 社）にクローニング後、サンガーシーケンス解析を行った。その結果、同アレル上であることを確認した（図 1b）。コラーゲン分子のヘリックス部分には、(Gly-X-Y)_n の繰り返し構造がみられ、この領域にアミノ酸置換を認めると病的意義が高いとの報告があるが、本研究で認めたアミノ酸置換も繰り返し構造上に位置した（図 1c, d）。

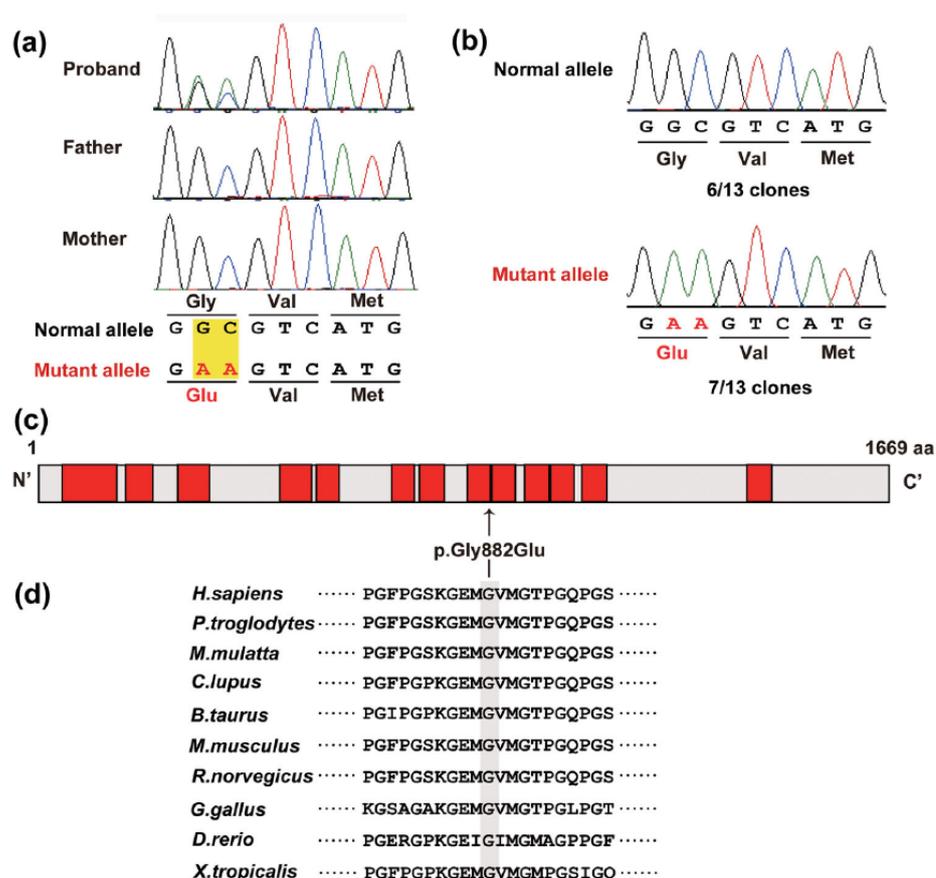


図 1 a. 患児とその両親でのサンガーシーケンスデータより確認された *COL4A1* の *de novo* 変異。b. 確認された同アレル上の 2 種類の塩基置換。c. 13 箇所 (Gly-X-Y)_n の繰り返し構造を含む *COL4A1* タンパク質 (red boxes : アミノ酸ポジション→46–160, 172–221, 275–331, 474–532, 541–590, 690–735, 743–796, 839–895, 885–937, 948–1005, 999–1056, 1058–1116, 1384–1440) d. 進化的に高度に

保存されたアミノ酸残基における変異。

・ X-linked intellectual disability type Nascimento (論文 7)

ID を伴う男児を対象に、SureSelect Human All Exon V5+UTRs Kit を用いて、全エクソームシーケンス解析 (WES) を行なった。男児の出生時の脳 MRI 画像では、脳梁、および橋底部の低形成が (図 2a)、生後 1 年と 8 ヶ月時の脳 MRI 画像では、白質異常が観察された (図 2b)。WES を行なった結果、H3K4me、H3K79me 等に必須の因子である *UBE2A* (c.76G>A, p.Gly26Arg) にヘミ接合性変異を認めた。そのアミノ酸置換は、機能性ドメイン (UBCc) に位置し、進化的に高度に保存されたアミノ酸残基における変異であった (図 3a, b)。患児と健常の母親のサンガーシーケンス解析の結果、本変異は母親から継承されていることを確認した (図 3c)。

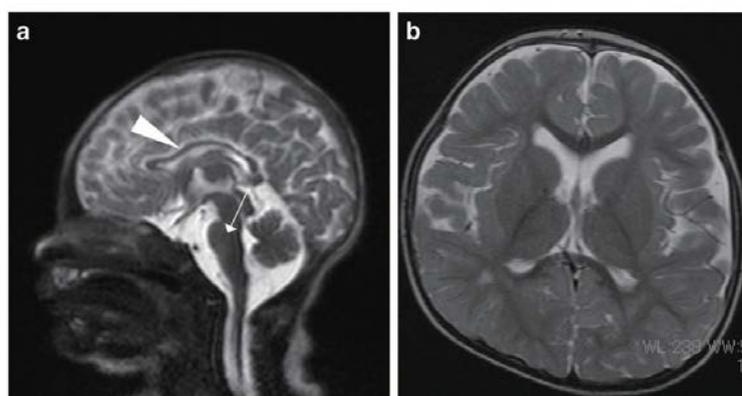


図 2 *UBE2A* 変異をもつ患児の脳 MRI 画像 a. 出生時。T2 強調画像で脳梁 (white arrowhead) と橋底部 (white arrow) の低形成が観察された。b. 生後 1 年と 8 ヶ月児。T2 強調画像で白質異常が観察された。

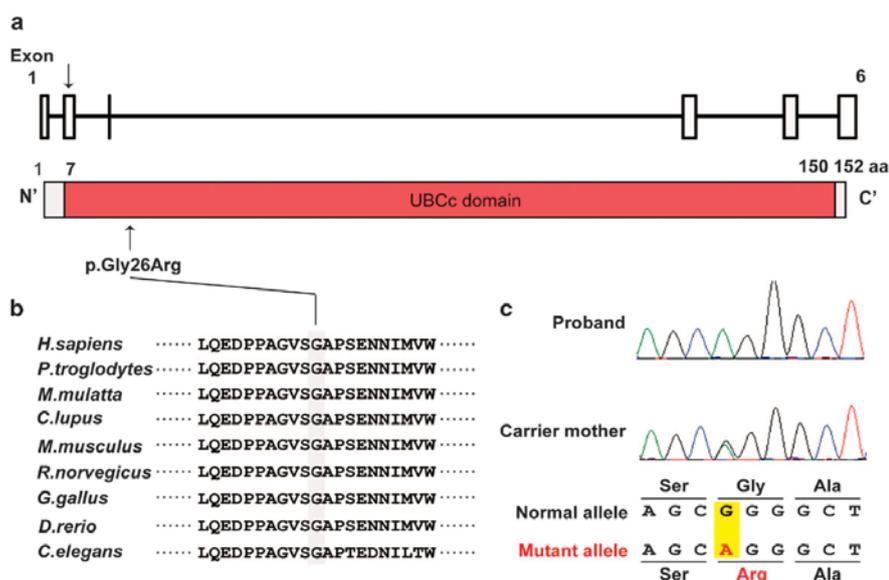


図 3 a. UBCc 機能性ドメインを含む *UBE2A* タンパク質。b. 進化的に高度に保存されたアミノ酸残基における変異。c. 患児とその健常の母親のサンガーシーケンスデータにより確認された *UBE2A* のヘミ接合性変異。

9. 考 察

我々はこれまでに、TR や WES を用いて疾患責任遺伝子の同定を試み、原因となる遺伝子異常を明らかにしてきた。メンデル遺伝性疾患の 85%はこの領域の変異が原因であるとされている。したがって、エクソン領域を集中的に解析するエクソームシーケンス解析を選択することは理にかなっている。しかし、疾患責任遺伝子と表現型の相関が明らかであるにもかかわらず、エクソン領域内の変異が認められない症例があることも事実である。本研究においても、TR や WES を行なっても、およそ 70%が未だ原因不明である。近年、エクソン領域のみならず、エクソンから離れたイントロン領域、転写調節領域、非翻訳領域 (untranslated region: UTR) といったノンコーディング領域が原因となる疾患も報告されている。今後は、これらの領域に対して有効な、全ゲノムシーケンス解析や RNA キャプチャーを用いた網羅的 RNA シーケンス解析などによる、疾患責任遺伝子の同定を行っていきたい。

10. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

論文

1. Kimura Y, Akahira-Azuma M, Harada N, Enomoto Y, **Tsurusaki Y***, Kurosawa K* ; A novel SYNGAP1 variant in a patient with intellectual disability and distinctive dysmorphisms. **Congenit Anom (Kyoto)**. 2018 Jan 30. (Published online), *Corresponding author
2. Yokoi T, Enomoto Y, **Tsurusaki Y**, Naruto T, Kurosawa K. ; Nonsyndromic intellectual disability with novel heterozygous SCN2A mutation and epilepsy. **Hum Genome Var**. 2018 Jul 20;5:20.
3. Enomoto Y, **Tsurusaki Y**, Harada N, Aida N, Kurosawa K. ; A novel AMER1 frameshift mutation in a girl with osteopathia striata with cranial sclerosis. **Congenit Anom (Kyoto)**. 2018 Jul;58(4):145-146.
4. Hayashi S, Yokoi T, Hatano C, Enomoto Y, **Tsurusaki Y**, Naruto T, Kobayashi M, Ida H, Kurosawa K.; Biallelic mutations of EGFR in a compound heterozygous state cause ectodermal dysplasia with severe skin defects and gastrointestinal dysfunction. **Hum Genome Var**. 2018 Jun 8;5:11.
5. Sato Y, Shibasaki J, Aida N, Hiiiragi K, Kimura Y, Akahira-Azuma M, Enomoto Y, **Tsurusaki Y***, Kurosawa K*; Novel COL4A1 mutation in a fetus with early prenatal onset of schizencephaly. **Hum Genome Var**. 2018 Apr 24;5:4. *Corresponding author
6. Akahira-Azuma M, **Tsurusaki Y**, Enomoto Y, Mitsui J, Kurosawa K.; Refining the clinical phenotype of Okur-Chung neurodevelopmental syndrome. **Hum Genome Var**. 2018 Mar 29;5:18011.
7. **Tsurusaki Y***, Ohashi I, Enomoto Y, Naruto T, Mitsui J, Aida N, Kurosawa K. ; A novel UBE2A mutation causes X-linked intellectual disability type Nascimento. **Hum Genome Var**. 2017 Jun 8;4:17019. *Corresponding author

学会発表

1. **鶴崎 美徳**、市川 和志、辻 恵、上原 朋子、武内 俊樹、榎本 友美、井田 一美、後藤 知英、小崎 健次郎、黒澤 健司；知的障害に関与する GNB1 遺伝子の *de novo* 変異、日本人類遺伝学会第 62 回大会、神戸、2017 年 11 月

2. 横井 貴之、赤平 百絵、湊川 真理、井田 一美、原田 法彰、齋藤 敏幸、永井 淳一、**鶴崎 美徳**、榎本 友美、成戸 卓也、黒澤 健司；未診断多発奇形・知的障害に対する診断アルゴリズムの再検討、日本人類遺伝学会第 62 回大会、神戸、2017 年 11 月
3. 赤平 百絵、黒澤 健司、**鶴崎 美徳**、榎本 友美、横井 貴之、湊川 真理；Spondyloepiphyseal dysplasia congenita (SEDC) の遺伝学的検査による診断例、日本人類遺伝学会第 62 回大会、神戸、2017 年 11 月
4. 榎本 友美、**鶴崎 美徳**、赤平 百絵、木村 雄一、成戸 卓也、黒澤 健司；*CHD8* 変異をもった自閉症スペクトラム患者、日本人類遺伝学会第 62 回大会、神戸、2017 年 11 月
5. **Y. Tsurusaki**, Y. Enomoto, K. Ida, K. Kurosawa ; Novel *AHDC1* mutations cause intellectual disability and developmental delay、American Society of Human Genetics 2017 Meeting、Orlando、2017 年 10 月
6. M. Akahira-Azuma, **Y. Tsurusaki**, Y. Enomoto, M. Minatogawa, T. Yokoi, K. Kurosawa ; *De novo* missense variant in *CSNK2A1* can cause intellectual disability, behavioral problem, and dysmorphic features: The first male child with Okur-Chung neurodevelopmental syndrome、American Society of Human Genetics 2017 Meeting、Orlando、2017 年 10 月
7. K. Kurosawa, M. Minatogawa, T. Yokoi, Y. Enomoto, K. Ida, N. Harada, J. Nagai, **Y. Tsurusaki** ; Microdeletion of 17q21.31 causes a novel malformation syndrome、American Society of Human Genetics 2017 Meeting、Orlando、2017 年 10 月
8. Y. Enomoto, **Y. Tsurusaki**, T. Yokoi, M. Minatogawa, M. Umegae, T. Naruto, T. Shimokaze, K. Kurosawa ; Homozygous deletion in *RECQL4* caused by the rare identical haplotype、The European Society of Human Genetics 2017 Meeting、Copenhagen、2017 年 5 月
9. **Y. Tsurusaki**, Y. Enomoto, T. Yokoi, M. Minatogawa, C. Hatano-Abe, K. Ida, T. Naruto, K. Kurosawa ; The new phenotype observed in Coffin-Siris syndrome patients with the mutations of the *ARID1B*、American Society of Human Genetics 2016 Meeting、Vancouver、2016 年 10 月
10. Y. Enomoto, **Y. Tsurusaki**, T. Yokoi, M. Minatogawa, C. Hatano-Abe, K. Ida, T. Naruto, J. Mitsui, S. Tsuji, S. Morishita, K. Kurosawa ; Whole exome sequence identified disease-causing CNVs off *VPS13B* responsible for Cohen syndrome in siblings with non-syndromic intellectual disability、American Society of Human Genetics 2016 Meeting、Vancouver、2016 年 10 月
11. C. Abe, T. Yokoi, M. Takagi, Y. Enomoto, **Y. Tsurusaki**, T. Naruto, T. Goto, H. Ueda, Y. Fujii, N. Aida, K. Kurosawa ; Cerebral vascular malformations in patients with *ACTA2* mutations、American Society of Human Genetics 2016 Meeting、Vancouver、2016 年 10 月
12. M. Minatogawa, C. Abe, T. Yokoi, Y. Enomoto, K. Ida, **Y. Tsurusaki**, N. Harada, T. Naruto, K. Kurosawa ; A double mutation including a novel mutation of *SLC9A9* gene and mosaic mutation of *PORCN* gene in a male patient with multiple congenital anomalies, intellectual disability, and autism spectrum disorder、American Society of Human Genetics 2016 Meeting、Vancouver、2016 年 10 月
13. T. Yokoi, M. Minatogawa, C. Abe, **Y. Tsurusaki**, Y. Enomoto, K. Watanabe, T. Naruto, K. Kurosawa ; Somatic mosaicism in Nemaline myopathy detected by next

generation sequencing, American Society of Human Genetics 2016 Meeting, Vancouver, 2016年10月

14. 湊川 真理、羽田野ちひろ、横井 貴之、大橋 育子、黒田友紀子、井田 一美、榎本 友美、鶴崎 美德、原田 法彰、齋藤 敏幸、永井 淳一、成戸 卓也、武内 俊樹、上原 朋子、小崎健次郎、黒澤 健司 ; double mutation による先天異常症候群の4例、第56回日本先天異常学会学術集会、姫路、2016年7月

15. Y. Tsurusaki, Y. Enomoto, T. Yokoi, C. Hatano, K. Ida, K. Kurosawa ; Next-generation sequencing identifies novel *ARID1B* mutations in patients with Coffin-Siris syndrome, The 13th International Congress of Human Genetics in 2016, Kyoto, 2016年4月

16. Y. Enomoto, T. Yokoi, C. Hatano, I. Ohashi, Y. Kuroda, Y. Tsurusaki, K. Ida, T. Naruto, K. Kurosawa ; The comprehensive genetic analysis of Rubinstein-Taybi syndrome (RSTS), The 13th International Congress of Human Genetics in 2016, Kyoto, 2016年4月

17. C. Hatano, T. Yokoi, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, T. Saito, J. Nagai, K. Kurosawa ; Dosage changes of *NIPBL* cause various types of neurodevelopmental disability, The 13th International Congress of Human Genetics in 2016, Kyoto, 2016年4月

18. M. Minatogawa, F. Iwasaki, K. Fukuda, C. Hatano, T. Yokoi, Y. Enomoto, K. Ida, Y. Tsurusaki, N. Harada, T. Saito, J. Nagai, H. Goto, K. Kurosawa ; Early development of rare tumors in individuals with congenital malformation syndrome, The 13th International Congress of Human Genetics in 2016, Kyoto, 2016年4月

19. T. Yokoi, C. Hatano, Y. Tsurusaki, Y. Enomoto, T. Naruto, K. Kurosawa ; Gross insertion in *FBN1* causes Marfan syndrome, The 13th International Congress of Human Genetics in 2016, Kyoto, 2016年4月

20. 横井 貴之、羽田野 ちひろ、鶴崎 美德、榎本 友美、成戸 卓也、林 至恩、小林 正久、井田 博幸、黒澤 健司 ; *EGFR* の機能喪失型変異の複合ヘテロ接合を有する一男児例、日本人類遺伝学会第60回大会、東京、2015年10月

21. 羽田野 ちひろ、横井 貴之、原田 法彰、井田 一美、榎本 友美、鶴崎 美德、永井 淳一、黒澤 健司 ; *KIRREL3* ハプロ不全は Jacobsen 症候群における精神遅滞をもたらす、日本人類遺伝学会第60回大会、東京、2015年10月

22. 湊川 真理、横井 貴之、羽田野 ちひろ、榎本 友美、井田 一美、鶴崎 美德、原田 法彰、齋藤 敏幸、永井 淳一、黒澤 健司 ; *KDM6A* に部分欠失を認めた歌舞伎症候群の一例、日本人類遺伝学会第60回大会、東京、2015年10月

<わかば研究助成>

ゲノムワイド関連解析データを用いたベーチェット病の性染色体遺伝子解析

竹内 正樹

横浜市立大学医学部 眼科学

抄録

ベーチェット病は全身の諸臓器に再発と寛解を繰り返す原因不明の炎症性疾患であり、口腔内アフタ、ぶどう膜炎、皮膚病変、外陰部潰瘍を4主症状とする。ベーチェット病の遺伝子解析研究では、これまでに複数の疾患感受性遺伝子を同定してきたが、対象は常染色体であり、これまでに性染色体については網羅的な解析は行われていなかった。私たちは、2010年に発表された日本人ベーチェット病患者608例、日本人健常者737例のGWASデータの性染色体に位置する10,514の一塩基多型（single nucleotide polymorphism: SNP）のシグナルを抽出し、性別ごとにクラスターを再構成し、ジェノタイプコールを行った。遺伝子型の対象とした網羅的な遺伝解析を行った。更に、インピュテーション法によって、性染色体の全域のより高密度な遺伝情報を得たのち、関連解析を行った。関連解析では複数の領域でベーチェット病に対する感受性を示すSNPが同定された。今後、これらの領域について、トルコ人やイラン人集団で再現性を検討し、ベーチェット病と性染色体の関連について研究を進めていく。

<わかば研究助成>

ゲノムワイド関連解析データを用いたベーチェット病の性染色体遺伝子解析

竹内正樹

横浜市立大学医学部眼科学 助教

目的

ベーチェット病は全身の諸臓器に再発と寛解を繰り返す原因不明の炎症性疾患であり、口腔内アフタ、ぶどう膜炎、皮膚病変、外陰部潰瘍を4主症状とする。ベーチェット病の有病率および臨床症状には性差がみられており、1972年に行われた全国疫学調査では男性の有病率が女性に比して高かった(男/女:1.19)。近年では、女性の患者数が増加し、1992~2012年度の医療費受給者全体では男女比(男/女)が0.73~0.76と女性が多い傾向が続いている。また、男性患者では重症化しやすく、特に眼病変や神経病変、血管病変を有する症例が多い。ベーチェット病の発症には遺伝要因と環境要因が重要であると考えられている。遺伝要因としては、6番染色体上の主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex: MHC)領域に強い疾患感受性がみられ、中でも *HLA-B*51* アリルはベーチェット病における最も強固な遺伝要因である。2000年代後半より全ゲノム領域を網羅する一塩基多型(singlenucleotide polymorphism: SNP)を対象としたゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)が可能となり、当教室では2010年に日本人集団を対象としたベーチェット病のGWASを行い、ベーチェット病の新規の疾患感受性遺伝子をMHC領域外に同定した(Mizuki et al., *Nat Genet*, 2010)。その後、他の人種を用いて実施されたGWASや、我々のグループが報告したImmunoChip(イムノチップ)による免疫関連遺伝子領域の網羅的な遺伝子解析研究(Takeuchi et al., *Nat Genet*, 2017)によりMHC領域外に多くの疾患感受性遺伝子が報告されてきた。しかしながら、これらの遺伝子解析は常染色体上の遺伝的多型のみを解析対象としたものであり、性染色体を対象とした遺伝子解析については現在までに十分に行われていない。したがって本研究では、日本人のGWASデータを基に性染色体の網羅的なSNP解析を行い、ベーチェット病の発症および臨床像と性染色体遺伝子多型の関連について検討を行った。

方法

2010年に発表された日本人ベーチェット病患者608例、日本人健常者737例のGWASデータを基に性染色体を対象とした網羅的な遺伝解析を行った。これらの遺伝情報はAffimetrix社のマイクロアレイ(GeneChip Human Mapping 500K Array)を用いて取得されたものである。本研究では、はじめに、①マイクロアレイから得られた性染色体上の10,514個のSNPのシグナルデータを用いて、性染色体情報に基づき患者・健常者の対象を男性と女性に分類した。続いて、②性別ごとに性染色体のSNPのシグナルプロットのクラスターを決定した。人種および性別で最適化されたクラスターファイルを用いることで性染色体上SNPの遺伝子型(ジェノタイプ)判定の精度を高めることが可能となる。男女別に新たに決定した性染色体ジェノタイプデータのquality controlを行い、③インピュテーション法によって、性染色体の全域のより高密度な遺伝情報を得た。インピュテーション法とは、同一人種集団の詳細なゲノム情報をリファレンスパネルとしてSNP間の連鎖平衡に基づいてGWASでジェノタイプ判定されていないSNPの遺伝情報を得る方法である。本研究ではヒトゲノム計画Phase 3の日本人を含む東アジア人のデータを男女別に分類したのち、それぞれの性別のリファレンスパネルとしてIMPUTE2を用いて性染色体のインピュテーションを行った。インピュテーションのquality control後に、X染色体については男女のデータを統合し、Y染色体については男性のデータのみをGolden Helix社のSVSを用いて、アリルモデルでの関連解析を行った。

結果

インピュテーション後のデータで関連解析を行った。X染色体については全体のデータ、Y染色体については男性集団で解析を行ったところ、それぞれの複数の集団で遺伝子領域にベーチェット病の感受性を示した($P < 0.05$)。本研究のように一度に多くのSNPを解析する場合、多重検定の補正を行

うが、補正後の P 値を超える有意な相関を示す SNP はみられなかった。また、GWAS のような大規模な遺伝子解析では、ゲノムワイドレベル (P 値 $<5 \times 10^{-8}$) を超える疾患感受性は日本人集団の性染色体の関連解析からは同定されなかった。

考察

ベーチェット病では男女によって疾患の特徴が異なっており、本研究では、遺伝要因として性染色体の関与を考え、GWAS データを用いた性染色体の解析を行った。それにより、複数の疾患感受性を示す遺伝子領域が見つかり、ベーチェット病の発症に性染色体が関与している可能性が示唆された。しかし、本研究からはゲノムワイドレベルを超える強い相関は同定されなかった。今後は、私たちの研究グループが所有するトルコ人 (患者 1,900 例、健常者 1,779 例) やイラン人 (患者 969 例、健常者 826 例) の DNA 検体やジェノタイプデータを用いて、他人種の集団での解析を計画している。これにより、サンプル数の増加および再現性の検討が可能となるため、性染色体のより強固な遺伝要因を同定することが期待される。本研究を推進することで、ベーチェット病の新規感受性遺伝子の同定や、性差と臨床像の関連および病態メカニズムの解明に繋がることが期待される。

<わかば研究助成>

オートファジーにおける CRMP2 の機能解明に基づく神経変性疾患の治療法開発

中村 治子

共同研究者：田中章景，竹内英之，川本裕子
横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学

抄録

Collapsin Response Mediator Protein2(CRMP2)は軸索ガイダンスの下流分子として同定された細胞質内リン酸化タンパク質であり,アルツハイマー病などの神経疾患との関連も指摘されている.今回我々は,神経難病である多系統萎縮症(MSA)の CRMP2 の発現について検討を行った.凍結脳の小脳では,リン酸化 CRMP1/2 の発現が有意に低下を認めた.一方で MSA に特異的なグリア細胞質内封入体(GCI)ではリン酸化 CRMP1/2 の蓄積を認めた. CRMP2 のオートファジーにおける機能検討において, CRMP2 欠損マウスにおいてオートファジーマーカーの LC3 の発現の低下,リソソーム輸送の亢進を認めており, CRMP2 がオートファジー・リソソームに関係していると考えられた. CRMP2 はオートファジー・リソソーム輸送を修飾することにより GCI に蓄積し,病態に関連する機序が考えられた.

<わかば研究助成>

【オートファジーにおける CRMP2 の機能解明に基づく神経変性疾患の治療法開発】

中村 治子

共同研究者：田中章景，竹内英之，川本裕子

所属部科：横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学教室

【目的】 神経細胞の遊走，輸送に関わる Collapsin Response Mediator Protein2 (CRMP2)は，アルツハイマー病の病理所見において異常リン酸化が報告されている．我々は，多系統萎縮症(MSA)の脳病理組織では，CRMP2 の発現が変化していることを見いだした．アルツハイマー病，MSA ではオートファジーの異常が認められており，CRMP2 の異常修飾が神経内輸送・オートファジー・リソソームの機能異常を引き起こし，神経変性疾患の病態に関与していると仮説を立てた．本研究では，MSA を中心とした神経変性疾患の病態を CRMP2 とオートファジー，神経内輸送の観点から検討し，MSA の治療法の開発につながる知見を獲得するとともに，他の神経変性疾患に展開することを目的とする．

【方法】

1. 凍結脳の brain lysate における CRMP2, リン酸化 CRMP1/2 の発現の検討

凍結脳(小脳)を図 1A のプロトコールに則り，S1-3,P1-3 に分け，それぞれの画分における total CRMP2, リン酸化 CRMP1/2 の発現を Western blotting にて MSA とコントロールで比較した．

2. 免疫組織染色による CRMP2, リン酸化 CRMP1/2 の染色性の検討

MSA の小脳における CRMP2 の染色性を免疫組織染色でコントロールと比較した．

3. CRMP 遺伝子変異マウスにおけるオートファジーマーカーの検討

CRMP2 欠損マウス，CRMP2 非リン酸化マウス(S522A)の脳におけるオートファジーマーカーLC3 の発現を Western blotting にて検討を行った．

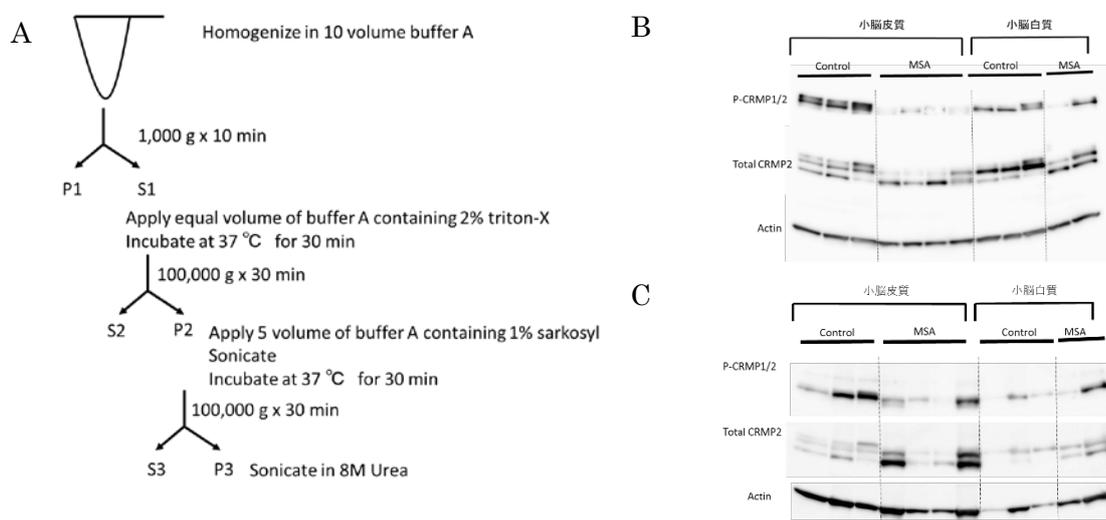


図 1:凍結脳における CRMP2 の発現の検討

(A):凍結脳のサンプル調整

(B)(C): (B)S1,(C)P3 における total CRMP2, リン酸化 CRMP1/2 の発現

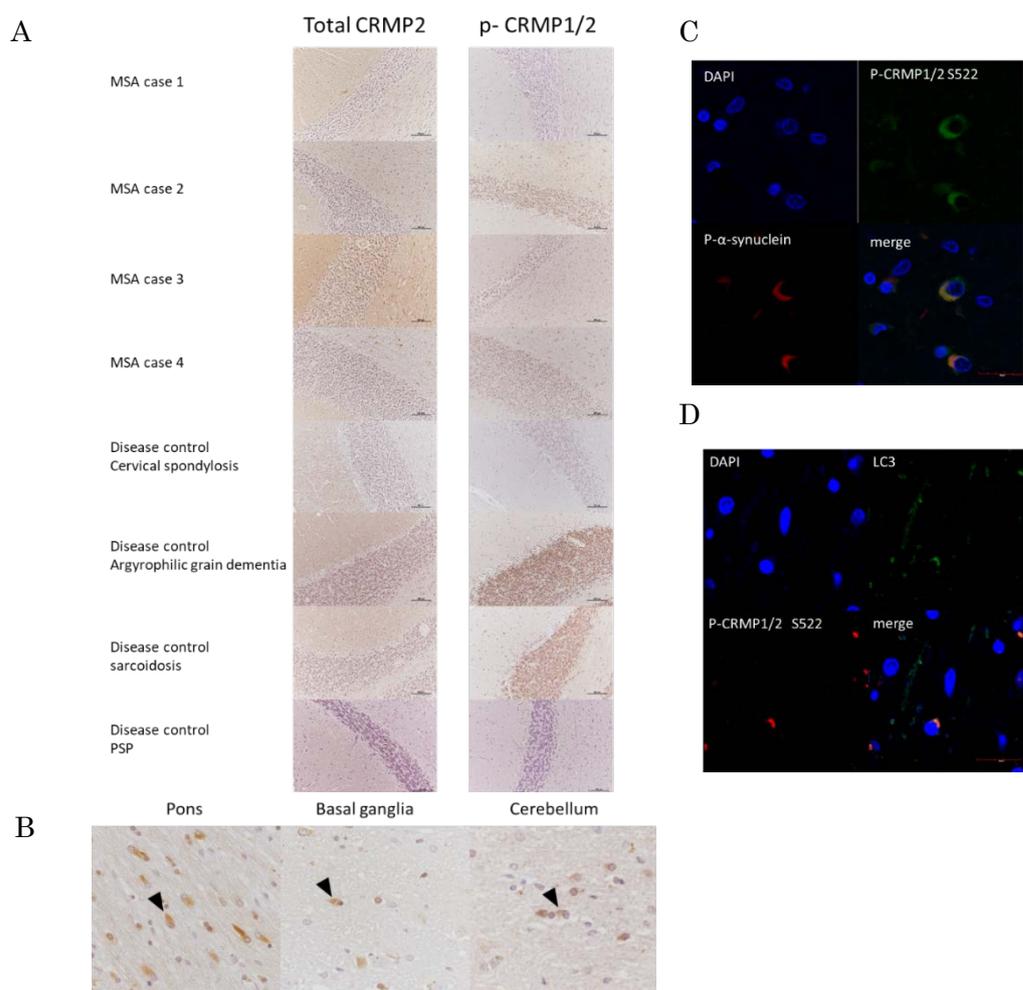


図 2:MSA における CRMP2,リン酸化 CRMP1/2 の免疫組織染色
 A:MSA case 1-4, 疾患コントロール (頸椎症, 嗜銀顆粒性認知症, サルコイドーシス,PSP) の小脳の免疫組織染色
 B:MSA の橋, 大脳基底核, 小脳の免疫組織染色 (矢頭: GCI)
 MSA の GCI においてリン酸化 CRMP1/2 は, (C)リン酸化 α シヌクレイン, (D)LC3 と共局在を示した.

4.

CRMP2

遺伝子変異マウスにおけるリソソーム輸送の検討

CM-DiI 染色で認識される粒子はリソソーム関連蛋白である Lysosome associated membrane protein1(Lamp1)と共局在を示す(図 5A). CM-DiI 染色の粒子の数をコンピューター解析により定量化する方法を確立しており,この方法を用いて CRMP2 遺伝子変異マウス大脳皮質神経細胞におけるリソソームの輸送の定量化を行った.

【結果】

1. MSA の凍結脳における Western blotting による total lysate でリン酸化 CRMP1/2 の検討

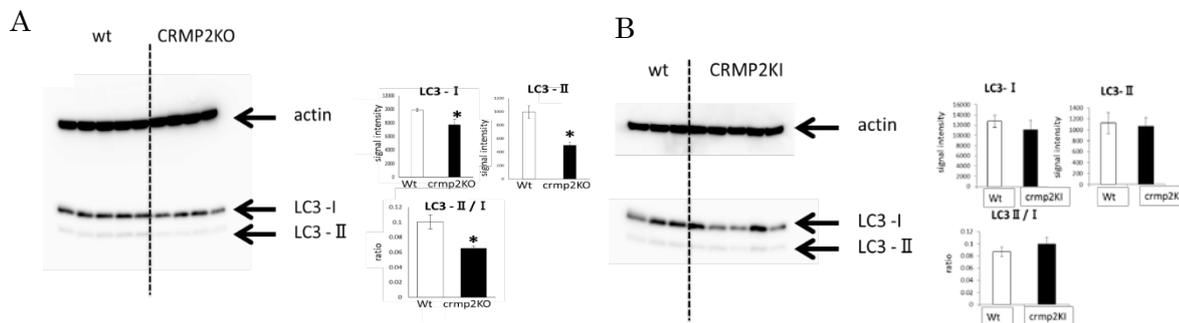


図 4:CRMP2 遺伝子変異マウスにおけるオートファジーマーカーの発現の変化 (A)CRMP2KO マウス(B):CRMP2KI マウスの前頭前野における LC3 の発現

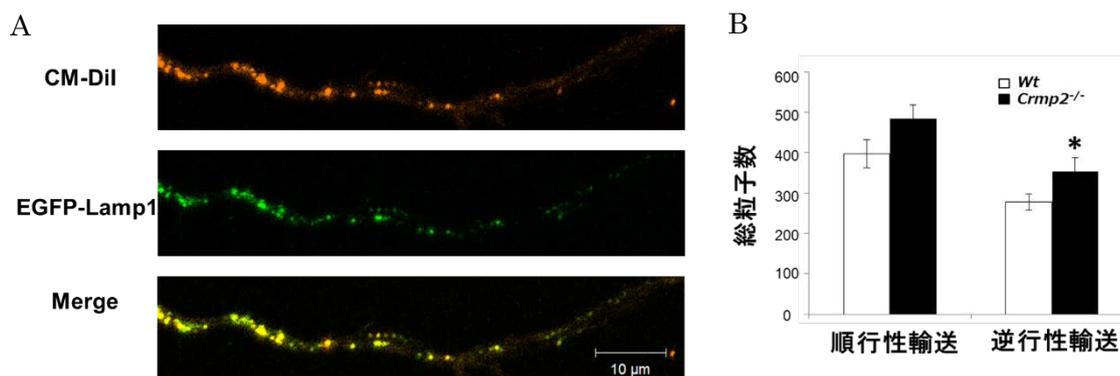


図 5:CRMP2 欠損マウスでは、大脳皮質神経細胞の逆行性輸送が亢進していた (A):大脳皮質神経細胞に EGFP-Lamp1 を遺伝子導入し、CM-DiI で染色したところ、共局在を示した。(B)CM-DiI の粒子をコンピューター解析で定量化したところ、逆行性輸送が亢進していた。

疾患コントロール（頸椎症、嗜銀顆粒性認知症、サルコイドーシス）と MSA の小脳皮質、白質の凍結脳を図 1A のプロトコールに基づいて画分に分けた。P3 ではコントロールと MSA で明らかな発現の差はみられなかった(図 1C)。一方で、MSA では小脳皮質の S1 画分でリン酸化 CRMP1/2 の発現が著明に低下していた。小脳白質については、明らかな差はみられなかった(図 1B)。

2. 免疫組織染色における MSA の total CRMP2, リン酸化 CRMP1/2 の発現の検討

頸椎症, PSP の小脳では total CRMP2, リン酸化 CRMP1/2 の染色性はほとんど認められず, MSA の小脳では白質を中心に, 頸椎症, PSP と比較し, total CRMP2, リン酸化 CRMP1/2 の染色性が上昇していた。一方, てんかん, 嗜銀顆粒性認知症では total CRMP2, リン酸化 CRMP1/2 の発現が小脳に認められたが, MSA と比較し, 小脳皮質で特に顕著だった(図 2A, B)。

3. MSA の小脳では CRMP2 はリン酸化 α シヌクレイン, LC3 と共局在を示した

蛍光組織染色では, リン酸化 CRMP2 とリン酸化 α シヌクレインが一部共局在を示した(図 2C)。一方オートファジーマーカーである LC3 とも total CRMP2, リン酸化 CRMP1/2 と共局在を示した(図 2D)。

4. CRMP2 欠損マウスでは, LC3 II / I 比の低下を認めた

CRMP2 欠損マウスでは, オートファジーマーカーである LC3 II / I の低下が認められた。一方で, CRMP2 非リン酸化マウスでは野生型と明らかな違いは認められなかった。

5. CRMP2 欠損マウスでは, リソソーム輸送が亢進していた

CRMP2 欠損マウスの大脳皮質神経細胞を培養し, CM-DiI で染色し, live imaging を行ったところ, リソソーム輸送を反映する CM-DiI 陽性の粒子数が逆行性輸送にて増加を認めた。

【考察】

今回我々は, MSA における CRMP2 の発現について検討を行った。凍結脳の total brain lysate と考えられる S1 におけるリン酸化 CRMP1/2 は, 小脳皮質で疾患コントロールと比較し, 明らかな低下を認めた。不溶画分である P3 では, S1 と比較し, MSA でリン酸化 CRMP1/2 の発現がみられており, MSA では不溶画分にリン酸化 CRMP1/2 が蓄積する傾向があると考えられた。免疫染色において, MSA におけるリン酸化 CRMP1/2 は一部リン酸化 α シヌクレインと共局在を示したことから, リン酸化 CRMP1/2 の一部はグリア細胞質封入体(GCI)に存在すると考えられた。CRMP2 遺伝子変異マウスでの検討では, CRMP2 欠損マウスでは, LC3 II / I が低下し, リソソーム輸送は亢進していた。MSA の小脳において, リン酸化 CRMP2 は LC3 とも共局在することから CRMP2 がオートファジー・リソソームの輸送を修飾し, GCI に蓄積する機序が考えられた。

【論文発表】今後データをまとめて, 発表する予定。

<わかば研究助成>

細胞外マトリックスタンパクを介した新規インスリン抵抗性制御機構

奥山 朋子

白川 純, 寺内 康夫

横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学

抄録

細胞外マトリックスの糖代謝制御への関与は明らかでなく、我々は細胞外マトリックス分子であり細胞外弾性線維形成に必須の分泌タンパクである **Fibulin-5** に着目し糖代謝への関与を検討した。**Fbln5** 欠損マウスの表現型を解析したところ、体重非依存性のインスリン感受性の亢進および体重増加の抑制を呈した。さらに **Fbln5** 欠損マウスでは高脂肪食誘導性の肥満・脂肪肝・脂肪細胞肥大化が抑制された。グルコースクランプによる解析では **Fbln5** 欠損マウスにおける全身性のインスリン感受性の亢進が示唆された。**Fbln5** 欠損マウスは弾性線維欠損による皮膚脆弱性を呈するが、寒冷刺激に対する易感受性を示し、皮膚と他臓器との相互作用あるいはシグナル伝達、熱・水分制御の変化が肥満抑制、インスリン感受性の改善に寄与している可能性も考えられた。これらの知見より細胞外マトリックスを介した糖代謝制御機構の存在が示唆された。今後さらなる解析を追加し組織周辺環境と糖代謝機構との関連性を解明することで、新たな糖尿病の病態解明および新規糖尿病薬開発に有用であると考えられる。

<わかば研究助成>

細胞外マトリックスタンパクを介した新規インスリン抵抗性制御機構

奥山 朋子
白川 純, 寺内 康夫

横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学

1. 目的

肥満およびインスリン抵抗性の形成は2型糖尿病発症に大きく寄与しており、これらの病態を回避することができれば、糖尿病治療のみならず、発症予防にも有用である。グルコキナーゼは膵β細胞においてグルコース代謝に関わりインスリン分泌に重要な役割を果たすが、我々はグルコキナーゼ活性化薬の標的分子として細胞外マトリックスタンパクである **Fibulin-5 (Fbln5)** を同定した。**Fbln5** は弾性線維形成に必須の分泌蛋白であり、**Fbln5** 欠損マウスは弛緩性皮膚や肺気腫、肛門脱などを呈する。皮膚や肝臓の線維化のほか、心血管および脳血管疾患の病態への関与についても報告されているが、糖代謝や肥満の病態における役割は不明である。**Fbln5** 欠損マウスの表現型を解析したところ、肥満の抑制およびインスリン抵抗性の改善を示した。さらに **Fbln5** 欠損により肝・脂肪・皮膚といった各代謝臓器における表現型の変化を認めており、本研究では細胞外弾性線維を介したインスリン抵抗性制御機構の分子メカニズムを解明し、肥満・糖尿病治療における新たな治療標的を創出することを目的とする。

2. 方法

1) **Fbln5** 欠損マウスの表現型解析

Fbln5 欠損マウスおよび野生型マウスに生後8週齢より通常食あるいは高脂肪食を20週間負荷し、体重・耐糖能・インスリン感受性・各種臓器の組織学的検討・各種遺伝子発現等の各種代謝表現型を解析した。生後8週齢の **Fbln5** 欠損マウスおよび野生型マウスを用いて、グルコースクランプを行い、各臓器におけるインスリン感受性を評価した。

2) **Fbln5** の発現制御機構の解析

マウス単離膵島を用いてグルコースシグナルによる **Fbln5** の発現制御機構を検討した。他臓器における **Fbln5** の発現制御機構の検討として、通常食および高脂肪食負荷時の肝や脂肪組織・皮膚における **Fbln5** の発現変化、また摂食や絶食に伴う発現変化を解析した。

3) **Fbln5** の皮膚および各代謝臓器における代謝制御機構

Fbln5 の皮膚における代謝制御機構の解明を目的として、**Fbln5** 欠損マウスおよび野生型マウスの皮膚の組織学的な解析を行い、また通常食・高脂肪食負荷マウスの皮膚の脂肪酸解析を行った。さらに **Fbln5-floxed** マウスおよび **KRT14-Cre** マウスを入手し、皮膚特異的 **Fbln5** 欠損マウスを作成し、インスリン感受性や耐糖能、体重などの表現型を解析した。

3. 結果

我々はマウス単離膵島において、グルコキナーゼ-カルシニューリン-NFAT シグナルを介した **Fbln5** の発現制御機構を見出した(Okuyama et al., *Sci Rep.* 2017)。また、**Fbln5** 欠損マウスでは通常食にて体重非依存性にインスリン感受性が亢進しており(図1)、高脂肪食誘導性の肥満、高インスリン血症、インスリン抵抗性、脂肪肝ならびに脂肪細胞の肥大化が抑制された(図2)。グルコースクランプでは、**Fbln5** 欠損により全身のインスリン抵抗性の改善傾向を認めた。以上より、**Fbln5** は全身の各臓器において代謝制御に関与していることが想定された。

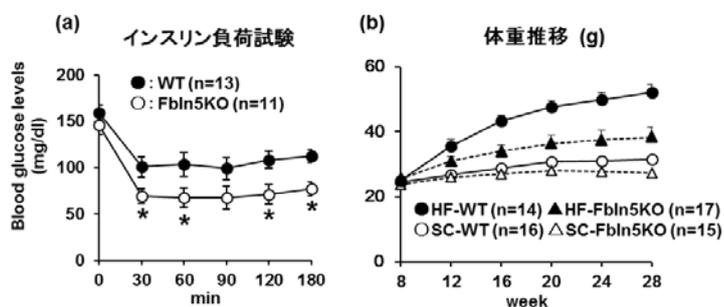


図 1. Fbln5 欠損マウスのインスリン感受性および体重変化

(a) 生後 8 週齢野生型マウス (WT) および Fbln5 欠損マウス (Fbln5KO) におけるインスリン負荷試験 (b) 通常食 (SC) および高脂肪食 (HF) 負荷時の野生型マウスおよび Fbln5 欠損マウスの体重推移

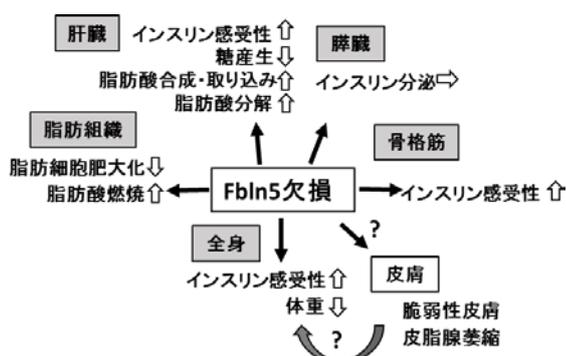


図 2. Fbln5 欠損マウスの各代謝臓器における表現型

また Fbln5 欠損マウスは弛緩性皮膚を呈し、寒冷刺激への易感受性 (図 3)、脂肪組織における熱産生・脂肪酸燃焼関連遺伝子の発現上昇を呈し、高脂肪食負荷マウスにおいて、皮脂腺は萎縮していた。さらに野生型マウスにおいて高脂肪食負荷により皮膚 Fbln5 の発現上昇を認めた (図 4) ことから、皮膚を介した全身性の熱代謝調節機構の変化が Fbln5 欠損マウスの体重減少・肥満抑制に寄与している可能性も考えられた。ガスクロマトグラフィーを用いた皮膚脂肪酸組成の解析では Fbln5 欠損により一部の脂肪酸組成に変化を認めたものの、KRT14-Cre および Fbln5-floxed マウスを用いた皮膚特異的 Fbln5 欠損マウスにおいては、皮膚全体における Fbln5 の有意な発現低下を認めず、今後 Fbln5 による皮膚を介した代謝制御に関してはさらなる検討を進める。

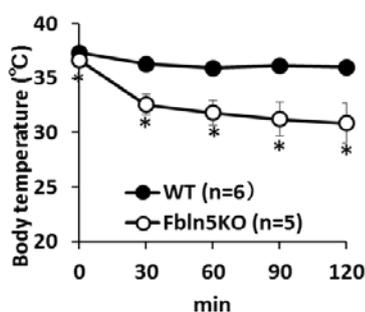


図 3. 通常食負荷マウスにおける寒冷刺激試験

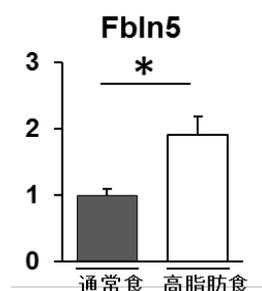


図 4. 通常食・高脂肪食負荷マウス皮膚における Fbln5 の遺伝子発現変化

4. 考察

本研究において Fbln5 欠損マウスは体重非依存性のインスリン感受性の改善および体重増加の抑制、高脂肪食負荷誘導性の脂肪肝の抑制や脂肪蓄積の抑制をはじめ種々の代謝表現型の変化を呈し、細胞外マトリックス分子である Fbln5 による多面的な代謝制御機構が示唆された。Fbln5 は弾性線維形成に必須の分子であり、我々は弾性線維に富む皮膚を介した代謝制御機構の関与を想定している。さらに、現

在肝特異的 Fbln5 欠損マウス、膵 β 細胞特異的 Fbln5 欠損マウスを樹立しており、今後各代謝臓器における Fbln5 の作用についてさらなる解析を追加することで、Fbln5 による代謝制御機構を解明していく。これまでに細胞外マトリックスによる糖代謝制御については報告が少なく未解明の部分も多いが、本研究で得られた知見は組織周辺環境と糖代謝制御機構の関連を示唆するものであり、新たな糖代謝制御機構の解明と、新規糖尿病治療薬の開発に有用である。

5. 論文および学会発表

<論文発表>

Okuyama T, Shirakawa J, Yanagisawa H, Kyohara M, Yamazaki S, Kazuki T, Togashi Y, and Terauchi Y: Identification of the matricellular protein Fibulin-5 as a target molecule of glucokinase-mediated calcineurin/NFAT signaling in pancreatic islets. *Sci Rep.* 7(1):2364, 2017.

<学会発表>

1. 奥山朋子, 白川 純, 柳沢 裕美, 寺内康夫: 細胞外弾性線維形成蛋白 Fibulin-5 によるインスリン抵抗性および肥満惹起機構の解明. 第 31 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 2017, 2.
2. 奥山朋子, 白川 純, 柳沢 裕美, 寺内康夫: 細胞外弾性線維形成蛋白 Fibulin-5 によるインスリン抵抗性惹起機構の解明. 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017, 5.
3. Okuyama T, Shirakawa J, Yanagisawa H, Terauchi Y: Identification of the matricellular protein fibulin-5 as a target molecule of glucokinase-mediated calcineurin/NFAT signaling in pancreatic islets. 77th American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions, San-Diego, 2017, 6.

<わかば研究助成>

課題名：膵癌起源細胞の獲得遺伝子変異が抗腫瘍免疫に与える影響の解析

佐藤 高光

共同研究者： 窪田 賢輔、細野 邦広、加藤 真吾、中島 淳

横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学

抄録

新しい抗腫瘍製剤である免疫チェックポイント阻害薬は、腫瘍細胞の免疫原性が高い症例に効果が高いことが知られている。そして、同部位に生じた癌であっても、遺伝子変異の相違により、免疫原性が異なる可能性が指摘されている。本研究の目的は、難治癌の代表と言える膵癌において、その獲得遺伝子変異の相違が、抗腫瘍免疫に与える影響を解析することを目的とする。

K-ras+p16 変異、K-ras+p53 変異、K-ras 変異+SMAD4 変異の3種類のマウス膵癌オルガノイド細胞株を作成し、同所移植モデルを確立した。3種類の細胞で同所移植モデルを作成し、2週間、4週間、6週間後の腫瘍重量を測定した。結果として、K-ras+p53 変異>K-ras 変異+SMAD4>K-ras+p16 変異の順に腫瘍重量が大きくなっていった。次にこれらの腫瘍中に浸潤した免疫細胞を解析したが、同所移植後4週の解析では、3種の細胞間で大きな差はなかった。腫瘍の重量自体が違うので、CD45 陽性細胞中の割合だけで議論してよいのか判断が難しい。腫瘍細胞に対する割合で議論することが妥当と考え、現在標識となる蛍光色素を導入することを検討している。

<わかば研究助成>

課題名：膵癌起源細胞の獲得遺伝子変異が抗腫瘍免疫に与える影響の解析

佐藤 高光

共同研究者

窪田 賢輔、細野 邦広、加藤 真吾、中島 淳

横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学

1. 目的

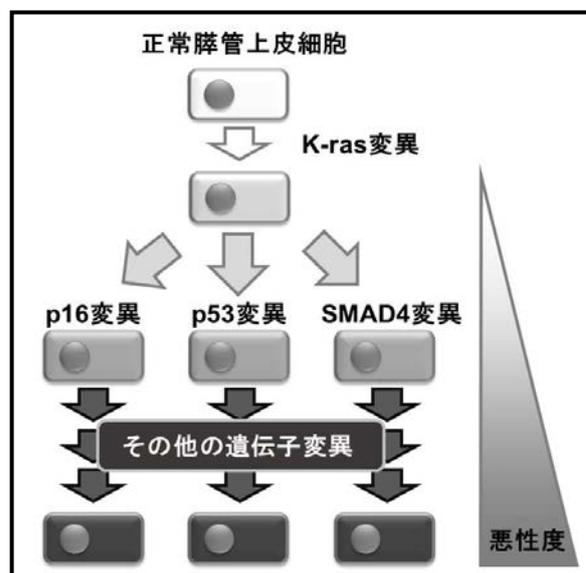
近年、難治癌への新たな治療選択肢として、免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれる新しいカテゴリーの抗腫瘍薬が期待されている。免疫チェックポイント阻害薬は、特に腫瘍細胞の免疫原性が高い症例に効果が高いことが知られており、腫瘍細胞の免疫原性の高さを反映する、単位塩基数当たりの腫瘍細胞のがん遺伝子変異数が、効果予測因子として注目されている。即ち、同部位に生じた癌であっても、遺伝子変異の相違により、免疫原性が異なる可能性が示唆される。

本研究の目的は、難治癌の代表とも言える膵癌において、その獲得遺伝子変異の相違が、抗腫瘍免疫に与える影響を解析することを目的とする。

2. 方法

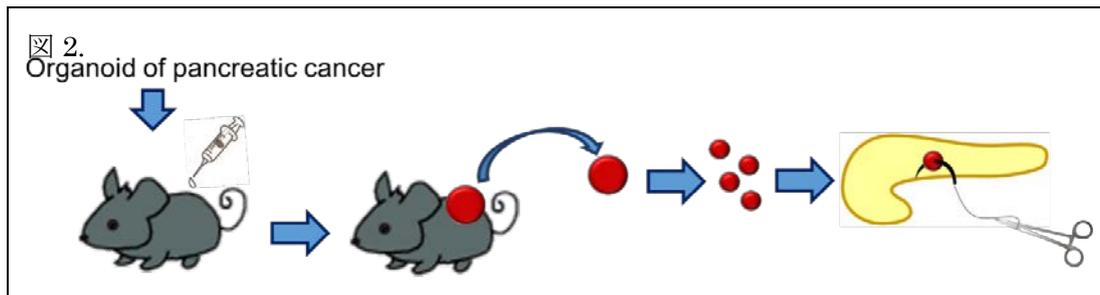
ヒト膵癌の遺伝子変異は、K-ras の変異が 90%以上とほぼ必発であり、p16、p53、SMAD4 がそれに次いで 40~60%程度の頻度で認められる。膵自然発癌マウスモデルの解析では、K-ras の変異だけでは浸潤癌を発生させることは困難であるが、p16、p53、SMAD4 の内、いずれか一つのノックダウンを加えることで、浸潤癌を生じさせることが可能であることが知られている。このことから、膵癌には K-ras に加えて、p16、p53、SMAD4 のいずれかの変異が入った細胞が起源となっているサブグループが存在すると考えられる (図 1.)。即ち、K-ras+p16 変異、K-ras+p53 変異、K-ras 変異+SMAD4 変異の 3 種類の膵癌起源細胞に、癌の進展の過程でその他の遺伝子異常が蓄積していき、heterogeneity を持った癌となると考えられる (図 1)。本研究ではこの仮説の基、これらの獲得遺伝子変異の違いが抗腫瘍免疫に与える影響を解析する。

本研究では、マウス膵癌オルガノイド同所移植モデルを用いる。マウス膵癌オルガノイドは、3次元培養により作成した野生型マウスの膵管オルガノイドに、レンチウイルスを用いて恒常的活性変異型 K-rasG12D を発現させたモデルである。K-ras 変異に加え、CRISPR CAS9 ベクターを用いて、p16、p53、SMAD4 をそれぞれノックアウトしたオルガノイド細胞株を新たに樹立した。この細胞株を用いて、同所移植モデルを作成し、腫瘍浸潤リンパ球の解析を行う。

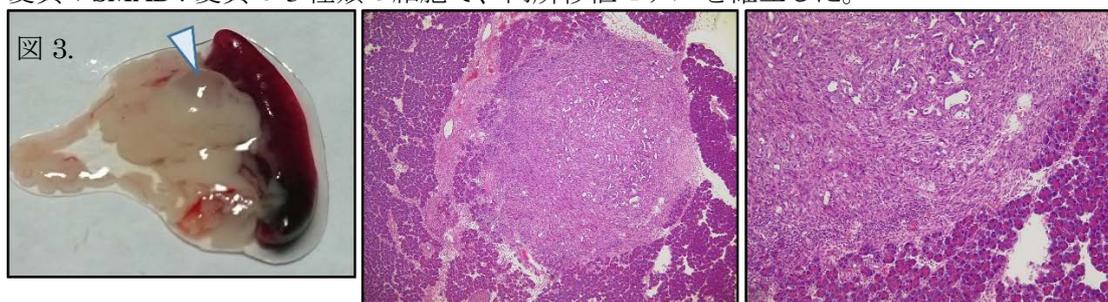


3. 結果

マウス膵癌オルガノイド同所移植モデルの作成を試みたが、直接細胞を膵臓へ注入すると、注入可能な液量の限界が 50 μ l と少なく、定着率が 60%程度であった。安定して腫瘍が得られる系を確立するため、一度皮下腫瘍を作成し、それを 3mm 大のダイスに刻んで、別のマウスの膵臓に直接縫い付ける系を確立した (図 2)。

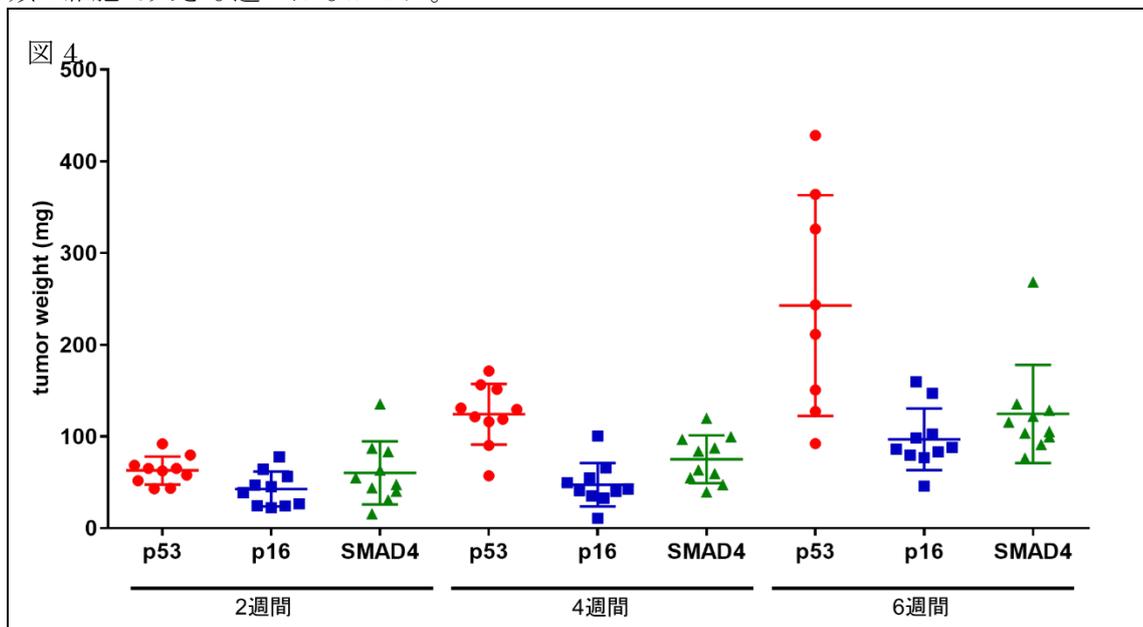


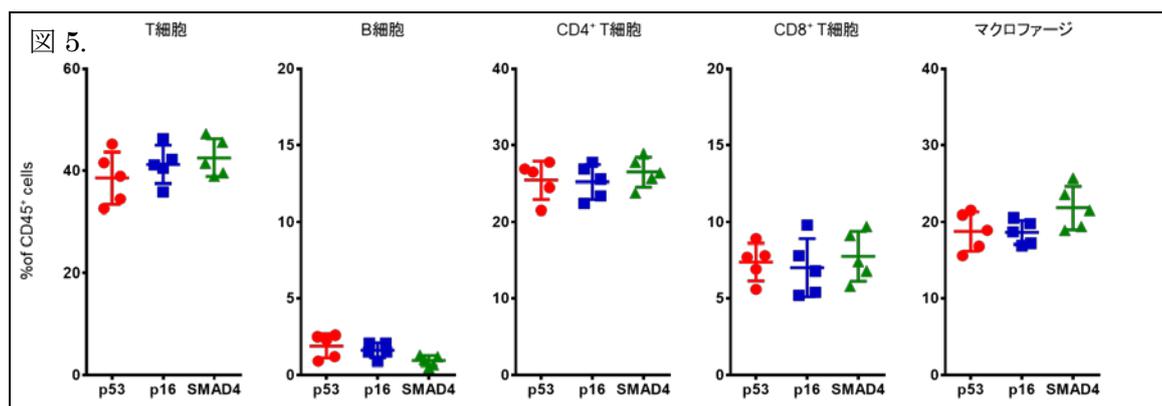
この系では、定着率は 100% となり、再現性の高い結果が得られた。野生型マウスの膵臓に、ヒト膵癌に類似した豊富な間質の増生を伴う腺癌を形成した (図 3)。K-ras+p53 変異、K-ras+p16 変異、K-ras 変異+SMAD4 変異の 3 種類の細胞で、同所移植モデルを確立した。



K-ras+p53 変異、K-ras+p16 変異、K-ras 変異+SMAD4 変異の 3 種類の細胞で同所移植モデルを作成し、2 週間、4 週間、6 週間後の腫瘍重量を測定した (図 4)。結果として、K-ras+p53 変異>K-ras 変異+SMAD4>K-ras+p16 変異の順に腫瘍重量が大きくなっていった。

次にこれらの腫瘍中に浸潤した免疫細胞を解析した。6 週の時点で K-ras+p53 変異の腫瘍は腫瘍中央の壊死部分が多くなっていたため、4 週の腫瘍を用いることとした。結果は、腫瘍中の全免疫細胞 (CD45 陽性細胞) 中の各免疫細胞の割合として示した。T 細胞 (CD45+CD3⁺)、B 細胞 (CD45+CD19⁺)、CD4⁺T 細胞 (CD45+CD3⁺CD4⁺)、CD8⁺T 細胞 (CD45+CD3⁺CD8⁺)、マクロファージ (CD45+CD11b⁺F4/80⁺MHC class II⁺) の数を解析した (図 5)。K-ras+p53 変異、K-ras+p16 変異、K-ras 変異+SMAD4 変異の 3 種類の細胞で大きな違いはなかった。





4. 考察

p53 変異を持つ膵癌は、p16 変異や SMAD4 変異を持つ膵癌よりも増殖が速い可能性が示唆された。同所移植後 4 週の時点での免疫細胞の解析では、3 種の細胞間で大きな差はなかった。腫瘍の重量自体が違うので、CD45 陽性細胞中の割合だけで議論してよいのか判断が難しい。腫瘍細胞に対する割合で議論することが妥当と考え、現在標識となる蛍光色素を導入することを検討している。

5. 論文及び学会発表

【論文】

1. Kato T, Honda Y, Kurita Y, Iwasaki A, Sato T, Kessoku T, Uchiyama S, Ogawa Y, Ohkubo H, Higurashi T, Yamanaka T, Usuda H, Wada K, Nakajima A: Lubiprostone improves intestinal permeability in humans, a novel therapy for the leaky gut: A prospective randomized pilot study in healthy volunteers. PLoS One, 2017 Apr 14;12(4):e0175626.
2. Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, Maguchi H, Mizuma M, Takahashi H, Wada K, Hosoi H, Yachida S, Suzuki M, Usui R, Furukawa T, Furuse J, Sato T, Ueno M, Kiyozumi Y, Hijioka S, Mizuno N, Terashima T, Mizumoto M, Kodama Y, Torishima M, Kawaguchi T, Ashida R, Kitano M, Hanada K, Furukawa M, Kawabe K, Majima Y, Shimosegawa T: Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. World J Gastroenterol. 2017 Feb 14;23(6):935-948. doi: 10.3748/wjg.v23.i6.935.

【学会発表】

1. 講演：第48回日本膵臓学会 Take Home Messegeセミナー3 「質の高いEUS-FNAを目指して」, 演者：佐藤高光, 演題：「若手にとって悩ましいEUS-FNA難症例のコツ」、京都、2017年
2. 佐藤高光、JDDW2017、デジタルポスターセッション43 EUSエラストグラフィを用いた膵実質硬度の客観的評価の試み、2017年

<わかば研究助成>

微生物由来製剤の革新的ドラッグデリバリーシステムによる次世代治療の研究

中島 健太郎

共同研究者： 佐藤 隆

横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学

抄録

有用なタンパク質を分泌するよう遺伝子組み換えされた、乳酸菌を含むプロバイオティクスの有用性に関して、動物モデルを用いた研究が行われている。我々は、抗炎症性タンパク質であるヘムオキシゲナーゼ (HO) -1 を産生するよう遺伝子組み換えした乳酸菌を構築した。今回、遺伝子組み換え乳酸菌を薬物キャリアーとして経気道投与することの安全性および有効性を検証することを目的に研究を行った。肺内に投与された乳酸菌の安全性を確認するために、インビボイメージングシステムを用いて、経気道投与された GFP 産生乳酸菌の肺内分布解析を行った。遺伝子組み換え乳酸菌は経気道投与後 48 時間で肺の末梢領域へ到達し、96 時間後には肺外へクリアランスされていることが判明した。また、HO-1 産生乳酸菌をナイーブマウスおよび疾患モデルマウスに経気道投与したところ、肺内で HO-1 が有意に上昇していることを確認した。また、血清中の HO-1 に関しても有意に増加していた。以上より、遺伝子組み換え乳酸菌の経気道投与は、肺局所への標的タンパク質の送達キャリアーにとどまらず、全身作用を期待しうる蛋白医薬品の投与経路としての可能性が示唆された。

<わかば研究助成>

微生物由来製剤の革新的ドラッグデリバリーシステムによる次世代治療の研究

中島 健太郎

共同研究者

佐藤 隆

横浜市立大学大学院 医学研究科 呼吸器病学

1. 目的

乳酸菌を含むプロバイオティクスは、ヒトの健康を維持・増進する利点を有し、一般的に腸管に到達させるために経口投与される。乳酸菌における遺伝子組み換え技術の発展を背景に病原体抗原タンパク質を産生する遺伝子組み換え乳酸菌をワクチンとして利用するアイデアが提唱された。それ以来、多種多様な生理活性タンパク質を産生する乳酸菌の構築が報告され、それらの経口投与による疾患の予防・軽減効果が疾患モデル動物を用いた研究において検証されてきた。重盛らは、抗炎症性タンパク質である生体内酵素ヘムオキシゲナーゼ (HO) -1 に着目し、マウス HO-1 を産生するよう遺伝子組み換えした乳酸菌を構築した。そして、HO-1 産生乳酸菌を大腸炎モデルマウスに経口投与することで、大腸炎症状が軽減することを示した (*Microbial Cell Factories* 2015;14: 189)。その結果に基づいて、今回我々は遺伝子組み換え乳酸菌を薬物キャリアーとして経気道投与することの安全性および呼吸器疾患モデルにおける有効性を検証することを目的に研究を行った。

2. 方法

ナイーブマウスと肺気腫モデルマウスを用いた以下の3つの実験を行った。

実験1：ナイーブマウスにおける遺伝子組み換え乳酸菌の経鼻投与試験

肺内に投与された遺伝子組み換え乳酸菌の安全性および有効性を確認するために、8～10週齢のBALB/c マウス（雌性）を用いて、遺伝子組み換え乳酸菌 ($5.0 \times 10^7 \sim 5.0 \times 10^9$ CFU/50 μ l PBS) の経鼻投与試験を行った。GFP 産生乳酸菌を経鼻投与したのち、インビボイメージングシステム (IVIS) を用いて、遺伝子組み換え乳酸菌経鼻投与後の肺内分布の解析を行った。また、HO-1 産生乳酸菌を経鼻投与したのち、ウェスタンブロッティングで肺内標的分子発現解析を、ELISA で血清中の HO-1 濃度測定を行った。

実験2：肺気腫モデルマウスにおける遺伝子組み換え乳酸菌の経鼻投与試験

8～10週齢のBALB/c マウス（雌性）に経気道的に豚膵エラスターゼ (PPE, 1 unit/body, endotoxin free) を投与し、肺気腫モデルマウスを作成した。その後、HO-1 産生乳酸菌を経鼻投与したのち、ウェスタンブロッティングで肺内標的分子発現解析を、ELISA で血清中の HO-1 濃度測定を行った。

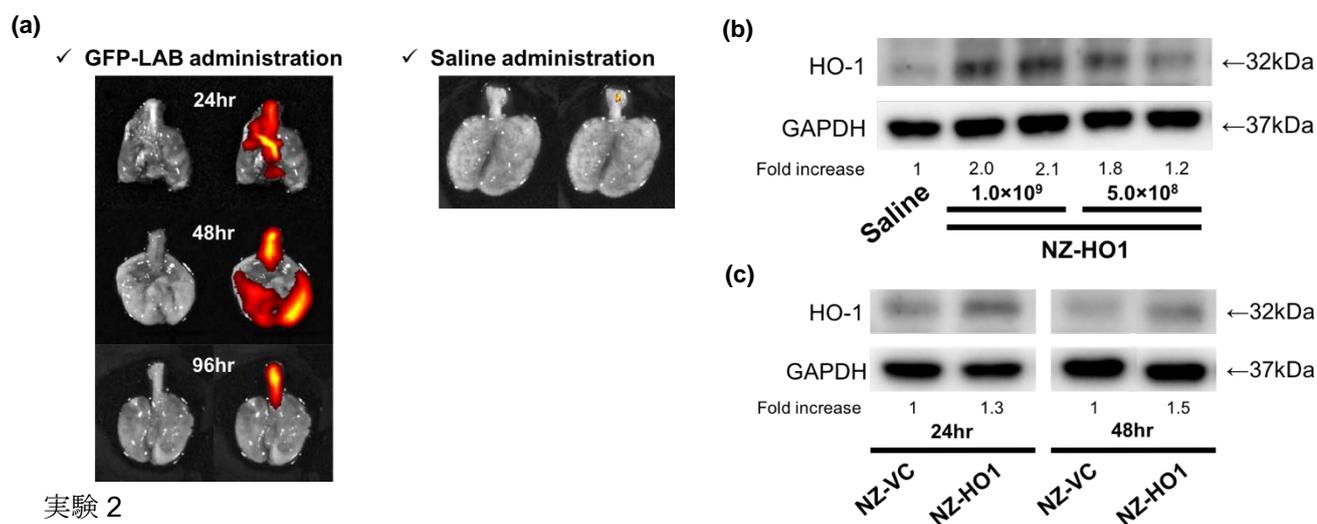
実験 3：肺気腫モデルマウスに対する遺伝子組み換え乳酸菌の治療効果検証

8~10 週齢の BALB/c マウス（雌性）に遺伝子組み換え乳酸菌を経鼻投与したのち、経気道的に PPE（1 unit/body, endotoxin free）を投与し、肺気腫モデルマウスを作成した。PPE 投与後 21 日目に呼吸機能を測定し、遺伝子組み換え乳酸菌の治療効果に関して検証した。

3. 結果

実験 1

まず、乳酸菌投与量の忍容性を決定するために 3 群の乳酸菌投与量（ $5.0 \times 10^7 \sim 5.0 \times 10^9$ CFU/50 μ l PBS）でマウスの体重変化に関して比較検討を行った。すべての群で乳酸菌投与後に体重減少を認めたものの、いずれのマウスも数日後には回復傾向にあった。また、乳酸菌投与量に応じて体重減少率も大きくなったが、いずれの群においても生存率は 100%であった。乳酸菌経鼻投与後の肺内分布に関しては IVIS を用いて解析した。GFP 発現乳酸菌投与後、24 時間では中枢気道を中心に分布し、48 時間後には肺の末梢へ分布していることが確認された。この結果から乳酸菌は経時的に肺の末梢へ移行していることが確認された。また、96 時間後には肺外へクリアランスされていることが判明した (a)。肺内標的分子発現に関しては、HO-1 産生乳酸菌投与群では肺内の HO-1 の発現が上昇しており、それは乳酸菌投与量依存的に上昇していることが確認された (b)。さらに、ベクターコントロール群と比較し、HO-1 産生乳酸菌投与群では、肺内の HO-1 の発現が上昇していた (c)。

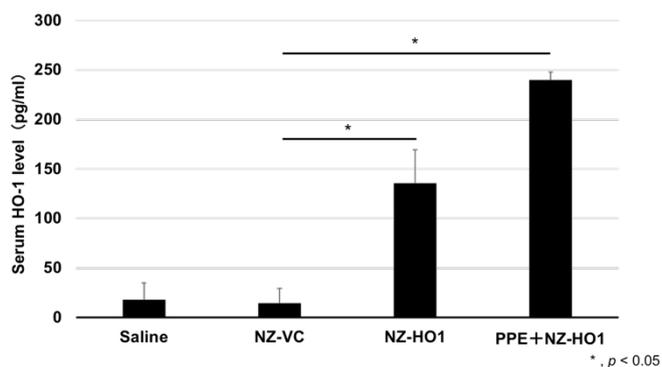
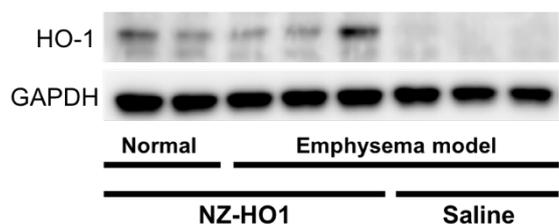


実験 2

肺気腫モデルマウスにおいても HO-1 産生乳酸菌を投与した群では肺内の HO-1 の発現上昇を認めた (d)。血清 HO-1 の濃度は HO-1 産生乳酸菌を経鼻投与することで有意に上昇した。これは肺気腫モデルにおいても同様であった (e)。

(d)

(e)

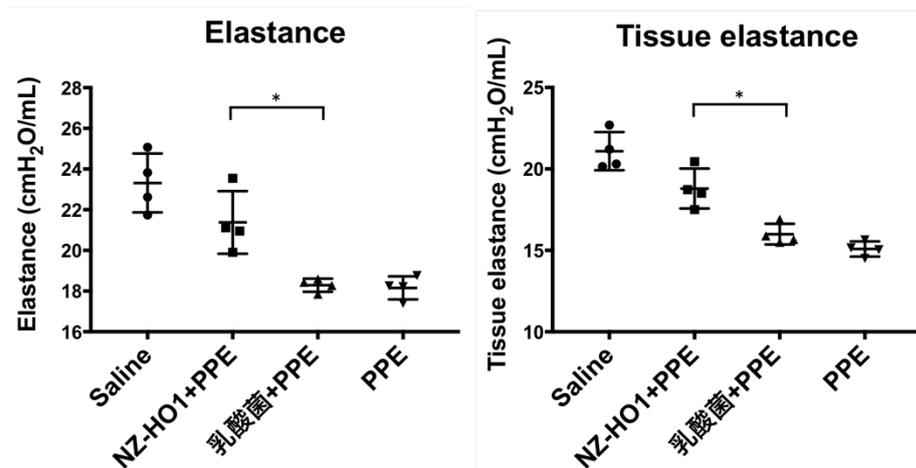


実験 3

PPE 投与によって作成された肺気腫モデルマウスではエラスタンスおよび組織エラスタンスの低下を認めたが, HO-1 産生乳酸菌を前投与することによりエラスタンスおよび組織エラスタンスの低下は有意に抑制された (f) . また, 肺気腫モデルマウスではコンプライアンスの上昇を認めたが, HO-1 産生乳酸菌を前投与することによりコンプライアンスの上昇も有意に抑制された.

4. 考察

(f)



本研究から, 遺伝子組み換え乳酸菌の経気道投与は, 肺局所への標的タンパク質の送達キャリアーにとどまらず, 全身作用を期待しうる蛋白医薬品の投与経路としての可能性が示唆された. また, HO-1 産生乳酸菌の経気道投与により, 肺気腫モデルマウスの呼吸機能の悪化を抑制したことから, 遺伝子組み換え乳酸菌が肺気腫の進行を抑制するなどの治療効果を示す可能性が示唆された.

5. 論文および学会発表

Kentaro Nakashima, Takashi Sato, Suguru Shigemori, Takeshi Shimosato, Masaharu Shinkai, Takeshi Kaneko. Intratracheal delivery of genetically modified lactic acid bacteria secreting therapeutic protein: A strategy of developing microparticle-containing probiotics for inhalation use. 14th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems, Maui, 2017, 12.

<わかば研究助成>

LOTUS による神経突起伸長効果の分子メカニズムの解析

栗原 裕司

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

脳や脊髄などの中枢神経系の再生は非常に困難であることが知られている。この要因の一つとして、Nogo 等の 5 種の神経再生阻害因子が、これらに共通する受容体である Nogo receptor-1 (NgR1) に結合することによって誘起される神経突起伸長阻害が考えられている。申請者らが発見した新規の神経回路形成因子 lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) は NgR1 に結合し、5 種全ての NgR1 リガンド分子の作用を抑制する。また一方で、申請者は、LOTUS が神経突起を伸長させることを発見し、この効果が NgR1 以外の未同定の LOTUS 相互作用分子によって媒介されることも見出した。LOTUS の神経突起伸長効果を媒介する相互作用分子を探索したところ、様々な膜タンパク質が LOTUS と相互作用することが示され、これらの候補分子の中に LOTUS の神経突起伸長効果を媒介する分子が存在する可能性が示唆された。

<わかば研究助成>

LOTUS による神経突起伸長効果の分子メカニズムの解析

栗原 裕司

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

脳や脊髄の外傷性損傷等による神経機能喪失に対する機能再建は高く切望されている課題の一つである。神経機能再建を目指すために、ES 細胞や iPS 細胞などの多分化能を有する細胞を移植し、失われた神経細胞を補填する再生医療戦略が現在最も注目されているが、補填した神経細胞に神経回路網を再形成させることも必須である。ところが、成体の中枢神経系には、神経突起を伸長させる因子が乏しく、神経突起伸長を阻害する因子（神経再生阻害因子）が発現しているため、神経回路網の再形成は困難となっている。神経再生阻害因子の代表格である Nogo は、Nogo receptor-1 (NgR1) (Fournier *et al.*, *Nature*, 2001) および Paired immunoglobulin-like receptor B (PirB) (Atwal *et al.*, *Science*, 2008) に結合することによって、神経細胞の突起伸長を阻害する。これらのことから、NgR1 および PirB は損傷や障害を受けた中枢神経系の再生を阻む要因の一つであると考えられている (Kim *et al.*, *Neuron*, 2004 ; Adelson *et al.*, *Neuron*, 2012)。

申請者らが発見した新規の神経回路形成因子 lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) は NgR1 に結合し、Nogo-NgR1 結合を抑制し、Nogo の作用を抑制することが判明した (Sato *et al.*, *Science*, 2011 ; Kurihara *et al.*, *Mol Cell Neurosci.*, 2014)。更に、申請者は、LOTUS が PirB とも相互作用することを発見し、LOTUS-PirB 相互作用は Nogo-PirB 結合を抑制することによって、Nogo の作用を抑制することを見出した (Kurihara *et al.*, 未発表)。また一方で、申請者は、LOTUS が神経細胞の突起を伸長させる効果を有することを発見し、この効果が NgR1 以外の未同定の LOTUS 相互作用分子によって媒介されることも見出した。本研究の目的は、LOTUS の神経突起伸長効果を媒介する相互作用分子を探索・同定し、その同定分子を介した LOTUS の神経突起伸長効果の分子メカニズムを解明することである。

2. 方法

(1) LOTUS による網膜神経節細胞の突起伸長に対する PirB 機能阻害抗体の効果の検討

申請者は LOTUS の新たな相互作用分子として PirB を発見した (Kurihara *et al.*, 未発表)。このことから、LOTUS は網膜神経細胞上の PirB と相互作用することによって神経突起を伸長させると予測した。そこで、LOTUS-PirB 相互作用を阻害する抗 PirB 抗体 (PirB 機能阻害抗体) を用いて、LOTUS の神経突起伸長効果を検討した。胎生 13 日目のマウスから眼球を摘出し、網膜神経節細胞を採取した。精製 LOTUS タンパク質をコートした培養皿上に、採取した網膜神経節細胞を播種し、培養液に PirB 機能阻害抗体を添加して、48 時間培養した。培養後に固定し、ニトロブルーテトラゾリウムとブロモクロロインドリルリン酸を添加し、内在性のアルカリホスファターゼ反応により神経突起を可視化して神経突起の長さを計測した。

(2) Neuro2A に発現する、LOTUS 相互作用分子の探索

申請者は、レチノイン酸処理により神経細胞様に分化したマウス神経芽細胞腫由来の細胞株 Neuro2A に対して、精製 LOTUS タンパク質が結合すること、および精製 LOTUS 基質上で神経突起が伸長することを見出している。そこで、Neuro2A に発現する、LOTUS と相互作用する分子の同定を試みた。Neuro2A に streptavidin-binding protein (SBP) タグ融合の LOTUS (SBP-LOTUS) を強制発現させ、細胞を可溶化した。この細胞可溶化液から LOTUS と相互作用する分子を、ストレプトアビジン樹脂を用いて精製した。この精製産物を SDS-PAGE により分離し、SYPRO Ruby を用いて染色した。染色により可視化された各々のバンドを切出し、そのアクリルアミドゲル片からの分子抽出液をプロテオーム解析した。

3. 結果

(1) LOTUS による網膜神経節細胞の突起伸長に対する PirB 機能阻害抗体の効果

精製 LOTUS をコートした培養皿にマウスの網膜神経節細胞を培養し、PirB 機能阻害抗体を添加して、神経突起の長さを計測した結果、神経突起伸長にほとんど影響しなかった (図 1)。

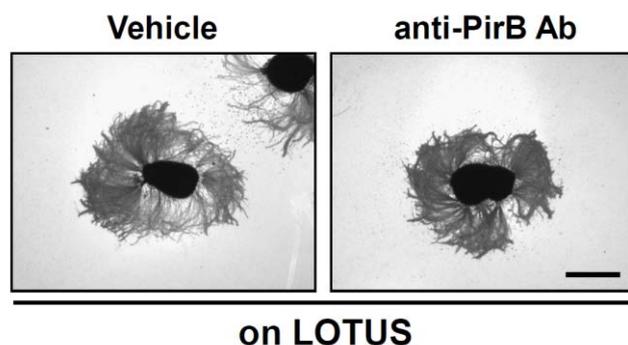


図 1 LOTUS の神経突起伸長効果に対する PirB 機能阻害抗体の影響。
Scale bar、200 μ m。

(2) Neuro2A に発現する、LOTUS 相互作用分子の探索

SBP-LOTUS を強制発現させた Neuro2A の細胞可溶化液からの精製産物を SDS-PAGE により分離し、SYPRO Ruby 染色した結果、空ベクター導入細胞 (Mock) では検出されない複数のバンドが検出された。これらのバンドを各々切出すことによって得られたゲル片からの抽出物を質量分析で測定した結果、LOTUS と相互作用する候補分子として種々の接着分子、トランスポーター、タンパク分解酵素、上皮成
与する
長因子ファミリータンパク質および免疫系に関
タンパク質などが検出された。

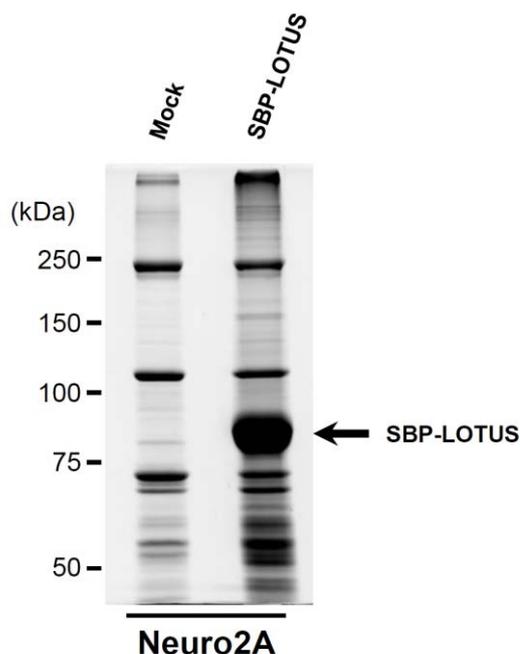


図 2 SBP-LOTUS を強制発現させた Neuro2A の細胞可溶化液をストレプトアビジン樹脂で精製し、SDS-PAGE により分離した LOTUS 相互作用分子の SYPRO Ruby 染色。

4. 考察

LOTUS は神経突起を伸長させる効果を有し、この効果は NgR1 以外の LOTUS 相互作用分子によっ

て媒介されることが判明した。本研究により、新たな LOTUS 結合分子として申請者が同定した PirB に対する機能阻害抗体を添加しても LOTUS による神経突起伸長効果に影響しなかったことから、LOTUS の神経突起伸長効果は PirB 以外の未同定の LOTUS 相互作用分子によって媒介されることが示唆された。更に、LOTUS と相互作用する分子を質量分析により探索したところ、神経突起伸長に関与すると報告されている分子を含め、様々な膜タンパク質を見出した。これらの研究成果は LOTUS による神経突起伸長効果に関する分子メカニズムの解明に重要な知見となる。

現在、質量分析において検出された LOTUS 相互作用候補分子が、LOTUS と相互作用するか否かを更に検証する実験、および神経突起伸長を媒介するか否かを検証する実験を遂行中である。

5. 学会発表

- ・ **栗原裕司**, 川上裕, 竹居光太郎. 神経回路形成因子 LOTUS は神経突起伸長を促進する. 第 60 回日本神経化学会大会仙台, 9, 2017.

<わかば研究助成>

非アルコール性脂肪肝炎病態に対する *Faecalibacterium prausnitti* の効果の検討

結束 貴臣

共同研究者名： 吉見 明香, 松浦 哲也, 日下部 明彦, 中島淳, 市川 靖史

横浜市立大学附属病院 緩和医療部

抄録

現在非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の治療は、高脂血症治療薬や糖尿病治療薬が主であり、NASH 特異的な治療薬の開発が急務である。我々は腸内細菌という新たな視点で NASH 治療の発展を検討している。従来の整腸剤による NASH への効果は乏しいとされていた。これらの研究の問題点として、ヒト NASH 病態における菌叢解析が発達していなかったことにより健常者と NASH 患者の菌叢の違いが不明確であったことが主な原因である。近年、次世代シーケンサーの開発により我々は世界で初めて *Faecalibacterium prausnitti*(FB)が NASH 病態進行に伴い低下していることを明らかにし、さらに血中の ET と有意な逆相関があることを世界で初めて証明した。In vivo で NASH に対する FB 投与を行ったところ、肝病態、特に肝脂肪化と線維化の予防効果を認めた。さらに肝臓中の TNF- α や IL-6 といった炎症性サイトカインや脂質代謝、糖代謝の改善を認めた。

<わかば研究助成>

非アルコール性脂肪肝炎病態に対する *Faecalibacterium prausnitzii* の効果の検討

結束貴臣

(共同研究者名) 吉見 明香, 松浦 哲也, 日下部 明彦, 中島淳, 市川 靖史

横浜市立大学附属病院 緩和医療部

1. 目的

現在非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の治療は、高脂血症治療薬や糖尿病治療薬が主であり、NASH 特異的な治療薬の開発が急務である。我々は腸内細菌という新たな視点で NASH 治療の発展を検討している。従来の整腸剤による NASH への効果は乏しいとされていた。これらの研究の問題点として、ヒト NASH 病態における菌叢解析が発達していなかったことにより健常者と NASH 患者の菌叢の違いが不明確であったことが主な原因である。近年、次世代シーケンサーの開発により我々は世界で初めて *Faecalibacterium prausnitzii* (FB) が NASH 病態進行に伴い低下していることを明らかにし、さらに血中の ET と有意な逆相関があることを世界で初めて証明した。本検討では In vivo で FB の NASH に対する効果を検討する。

2. 方法

(1) 食事負荷 NASH モデルマウスの便中細菌叢解析

高脂肪高果糖高コレステロール (HFCD) の食事を 20 週間負荷し NASH マウスモデルを作成し、糞便菌叢解析を行う。健常肝マウスモデルと比較することで便中細菌叢の分布の違いを検討するとともにヒト NASH 患者の細菌叢の分布 (特に FB) と類似するか検討する。

(2) 食事負荷 NASH モデルマウスを用いて単離した FB を投与し NASH 病態への影響を検討

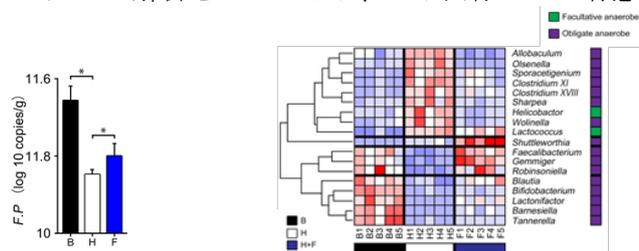
高脂肪高果糖高コレステロールの食事を 20 週間負荷した NASH モデルマウスにヒト糞便から単離精製した FB をマウスに経口投与することで起こる NASH 病態への影響を評価する。また血液中のエンドトキシン (ET) を測定することで血中 ET 濃度の亢進が起こっているか検討する。

(3) 分子機序を検討

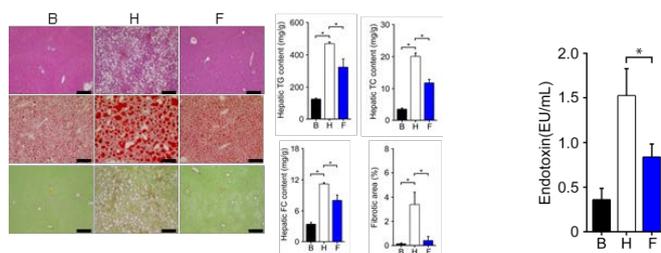
上記で採取した肝臓組織を RT-PCR を施行し、脂質代謝や糖代謝に関わる分子機序を検討する。

3. 結果

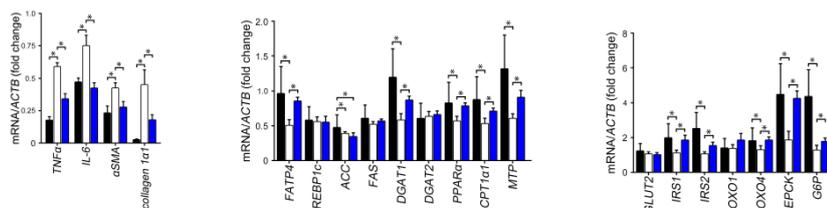
(1) 20 週間の普通食 (BD) 負荷マウスと HFCD 負荷マウスの盲腸内容物を次世代シーケンサー解析、リアルタイム PCR 解析をしたところ、ヒト同様に FB の有意な低下を認めた (図 1)。



(2) HFCD 負荷マウス (H 群) と HFCD 負荷マウスに FB 投与した (F 群) において F 群では、肝臓の脂肪化や線維化といった肝組織所見の改善を認めた。さらに F 群では血清中のエンドトキシンの低下を認めた (図 2、3)。



(3) H群と比較しF群ではTNF- α やIL-6といった炎症性サイトカインの改善や脂質代謝関連mRNA (PPAR α , CPT1a1, MTP) の改善、糖代謝関連mRNA (IRS1, IRS2, PEPCK, G6P) の改善を認めた。



4. 考察

本検討では、NASH患者に対するFB治療が肝病態、特に肝脂肪化、肝内炎症、肝線維化に有効であることが示された。また血液中のエンドトキシンが低下していることから腸内細菌や腸管透過性との関係が考えられ今後、FBがNASH病態改善する機序解明が必要である。

5. 論文及び学会発表

論文発表

- 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. PMID: 26911834
- 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. PMID: 26947328
- Honda Y, Kessoku T, Ogawa Y, Tomeno W, Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Takizawa T, Saito S, Nagashima Y, Nakajima A. Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator, improves the pathogenesis in a rodent model of nonalcoholic steatohepatitis. *Sci Rep.* 2017 Feb 14;7:42477. doi: 10.1038/srep42477. PMID: 28195199
- Kessoku T, Honda Y, Sumida Y, Kobayashi T, Kato T, Ogawa Y, Tomeno W, Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Kataoka K, Taguri M, Yamanaka T, Seko Y, Tanaka S, Saito S, Ono M, Oeda S, Eguchi Y, Aoi W, Sato K, Itoh Y, Nakajima A. *BMC Gastroenterol.* 2017 Aug 8;17(1):96. 査読有

学会発表

1. Takaomi Kessoku : Theroleofgut-microbiotaandmetabolomeinnonalcoholicfatty liverdisease. 第103回日本消化器病学会総会 The4thJSGEInternationalTopicConference, 新宿, 2017年, 4月.
2. 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代謝産物の検討. 第103回日本消化器病学会総会 シンポジウム3: 腸内細菌からみた消化器疾患の病態解析—基礎と臨床—, 新宿, 2017年, 4月.
3. 結束 貴臣, 今城 健人, 本多 靖, 小川 祐二, 留野 渉, 田 正人 嶋川 真木, 田中 良紀, 川原 知浩, 斉藤 聡, 臼田 春樹, 和田孝一郎, 中島 淳: (優秀発表者賞受賞) 非アルコール性脂肪肝疾患病態進展における腸内細菌叢と腸内代謝産物の役割. 第36回 アルコール医学生物学研究会学術集会 一般演題3, 横浜, 2017年, 1月. (優秀演題賞)

<わかば研究助成>

高悪性度 *EGFR* 変異型肺腺癌の分子基盤の追求

松村 舞依

共同研究者： 大橋健一・奥寺康司・荒井宏雅・関根朗雅

横浜市立大学医学部 病態病理学

抄録

EGFR 変異型肺腺癌の悪性度が微小乳頭状の組織亜型の有無によって規定されることから、微小乳頭状亜型に生じている遺伝子変異を網羅的に検索し、*EGFR* 変異型肺腺癌の悪性度を規定する分子基盤の解明に迫ることが本研究の目的である。外科的切除された *EGFR* 変異型肺腺癌の凍結材料 1 例からレーザーマイクロダイセクションを用いて微小乳頭型成分とそれ以外の組織亜型成分を採り分け、それぞれから DNA を抽出、次世代シーケンサーを用いた全エクソンの網羅的遺伝子変異検索を行い、21 万個の微小乳頭状亜型に特有の遺伝子変異を同定した。そのうち Sequence score 30 以上、read depth 100 以上、

タンパク質の一次構造に変化を来す 12 個の遺伝子を、微小乳頭状亜型の出現に関わる候補責任遺伝子として選抜した。今後は、50 例ほどの *EGFR* 変異型肺腺癌のホルマリン固定・パラフィン包埋材料からレーザーマイクロダイセクションを用いて微小乳頭型成分とそれ以外の組織亜型成分を採り分けそれぞれの成分で、先の解析で同定した遺伝子変異の有無を検証する予定である。

<わかば研究助成>

高悪性度 *EGFR* 変異型肺腺癌の分子基盤の追求

松村舞依

共同研究者： 大橋健一・奥寺康司・荒井宏雅・関根朗雅

病態病理学

1. 目 的

我々は先行研究において、*EGFR* 変異型肺腺癌の悪性度が微小乳頭状の組織亜型の有無によって規定されていることを突き止めている。本研究では、このような微小乳頭状亜型に生じている遺伝子変異を網羅的に検索し、*EGFR* 変異型肺腺癌の悪性度を規定する分子基盤の解明に迫った。

2. 方 法

肺腺癌はひとつの腫瘍内でも多彩な組織像を示し、細気管支肺胞上皮型、腺房型、乳頭型、微小乳頭型、充実型など複数の組織亜型が混在するため、従来のようなバルク検体を用いた解析では微小乳頭状亜型固有の遺伝子変異を同定することは困難である。本研究では、神奈川県立循環器呼吸器病センターで外科的切除された *EGFR* 変異型肺腺癌の凍結材料 1 例(同一切片)からレーザーマイクロダイセクションを用いて微小乳頭型成分とそれ以外の組織亜型成分(非微小乳頭型成分)、非腫瘍部を採り分けた(図 1)。この 3 成分それぞれから DNA を抽出、次世代シーケンサーを用いて全エクソン解析を行い、互いの遺伝子変異プロファイルを比較した。この方法は同一腫瘍内での比較によって、遺伝子多型やがん化に伴って偶発的に生じた重要度低い遺伝子異常の関与を除外することができる点で優れていると考えられる。(横浜市立大学医学部・研究倫理委員会・承認番号 A130926003)

3. 結 果

次世代シーケンサーを用いた全エクソンの網羅的遺伝子変異検索の結果、21 万個の微小乳頭状亜型に特有の遺伝子変異を同定した(図 2)。そのうち Sequence score 30 以上、read depth 100 以上で、アミノ酸置換がある 12 個の候補遺伝子(LAMTOR5, VME1, HHEX, OR4K15, ESR2, TRPV2, ZCCHC2, RASAL3, LYPD5, NEB, CPEB4, CUL7)を絞り込んだ。さらにウェブデータベースを用いて、183 例の肺腺癌の次世代シーケンスのデータ(lmielinski et.al, Cell, 2012)と比較し、変異の頻度が高い遺伝子 4 個(CPE4, HHEX, NEB, RASAL3)を抽出した。

4. 考 察

EGFR 変異を持つ肺腺癌はゲフィチニブをはじめとする分子標的療法に高感受性であるものの、一般に予後良好で、多くは外科切除で完治し分子標的療法の適応とはならない。しかし一部に分子標的療法を要する高悪性度病変が存在し、その病変の悪性度を規定する遺伝子変異が見つければ、将来的に新たな診断マーカーや分子標的薬の開発に繋がると考え、本研究を計画した。特に *EGFR* 変異型肺腺癌の悪性度は微小乳頭型亜型によって規定されているため、その成分に特異的な遺伝子異常を、次世代シーケンサーを用いた全エクソンの網羅的遺伝子変異解析で同定した。これら 12 個の候補遺伝子のうち、特に、CPE4 や HHEX は血管増生や浸潤に関係し、NEB は筋系の骨格形成、RASAL3 は T 細胞の分化に寄与しているという報告があり興味深い。

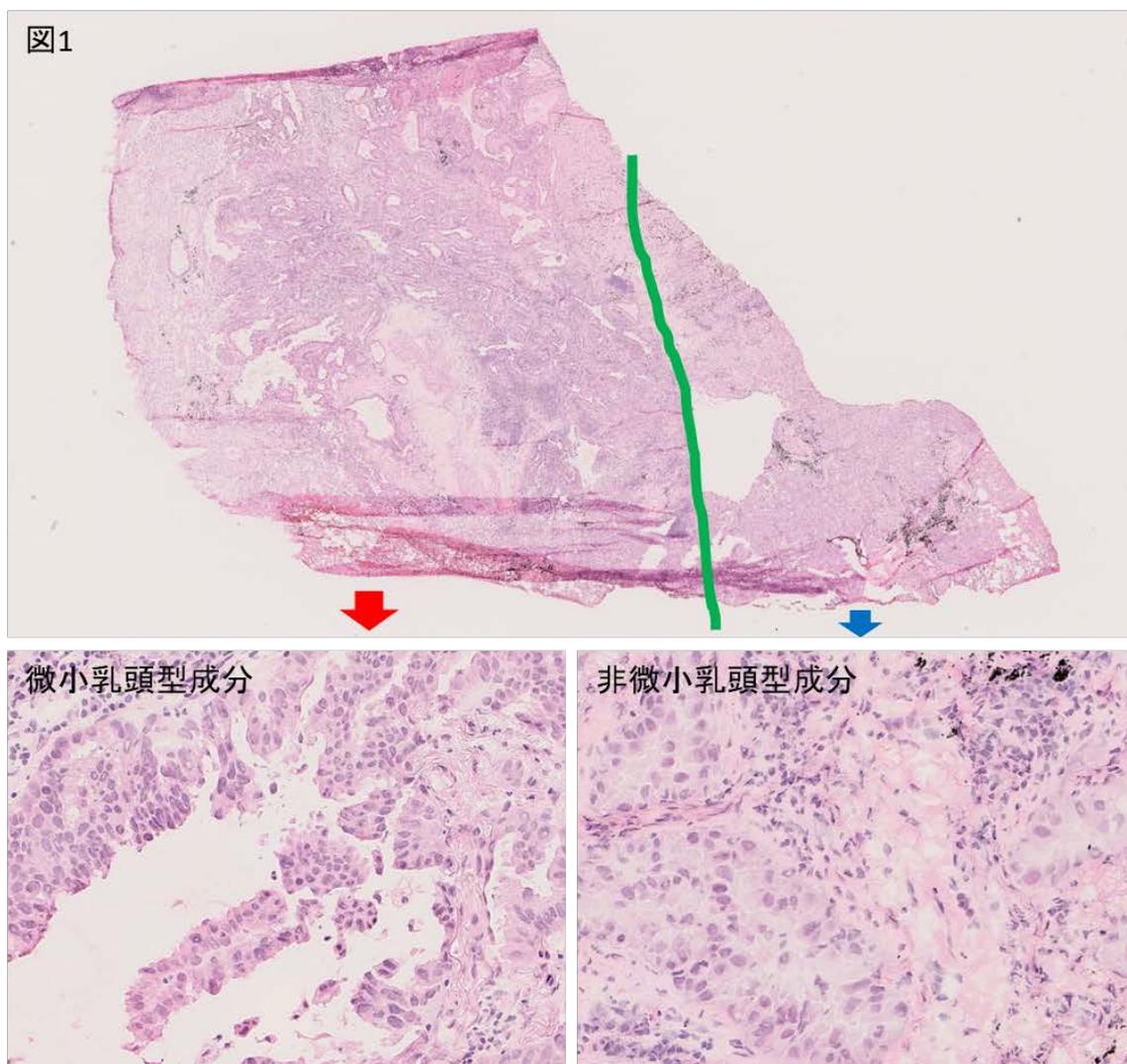
今後は、50 例ほどの *EGFR* 変異型肺腺癌のホルマリン固定・パラフィン包埋材料からレーザーマイクロダイセクションを用いて微小乳頭型成分とそれ以外の組織亜型成分を採り分け、それぞれの成分において、先の解析で同定した遺伝子変異の有無を検証する必要があると考えられた。

5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

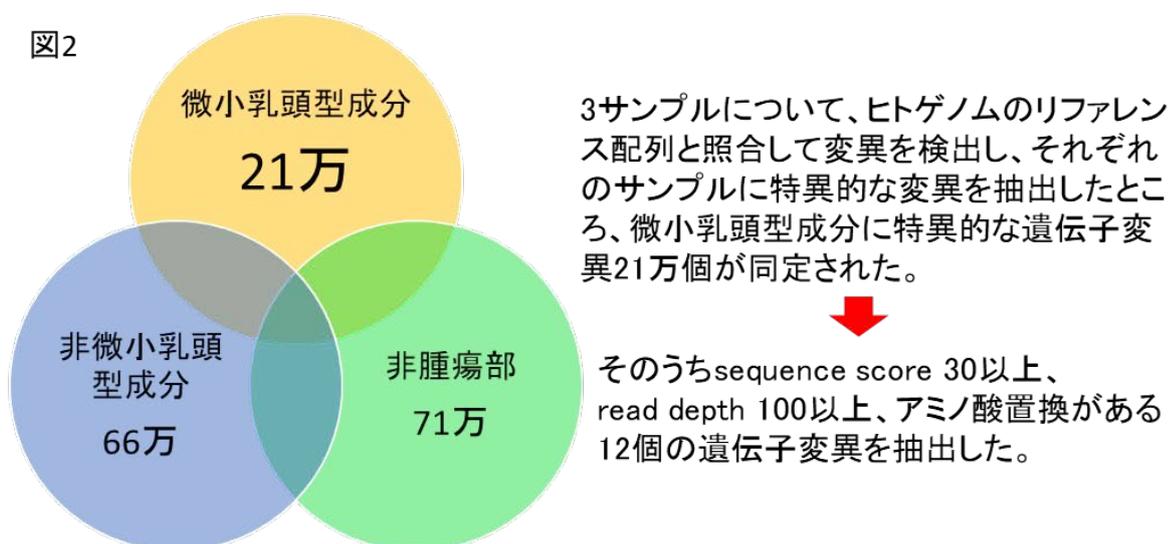
1. Matsumura M, Okudela K, Nakashima Y, Arai H, Kojima Y, Mitsui H, Suzuki T, Umeda S, Tateishi Y, Yamanaka S, Ohashi K: MUC21 expression in lung adenocarcinoma - its association with the micropapillary element -. 第 76 回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2017

年, 9月

2. **Matsumura M**, Okudela K, Mitsui H, Denda-Nagai K, Arai H, Umeda S, Tateishi Y, Yamanaka S, Irimura T, Ohashi K: Relationship between MUC21 expression and glycosylation status in EGFR-mutated lung adenocarcinoma. 第107回日本病理学会総会, 札幌, 2018年, 6月



EGFR変異型肺腺癌の凍結材料1例からレーザーマイクロダイセクションを用いて微小乳頭型成分(左下)と非微小乳頭型成分(右下)を採り分けた。



<わかば研究助成>

心房細動に対する水溶性ビダラビン誘導体の薬理的除細動効果の検討

中村 隆

横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学

抄録

心房細動は罹患率の高い不整脈である。我々の研究グループでは抗ウイルス薬として既に臨床応用されているビダラビンが、心機能抑制を示すことなく、心臓のアデニル酸シクラーゼ抑制作用を介して心房細動抑制効果を示すことを明らかにした。しかしながら、ビダラビンは難水溶性のため、中枢移行性による副作用や投与時に大量の溶質を必要とすることが問題となる。そこで我々は水溶性を高めたビダラビン誘導体 V2E を開発した。本薬剤は心臓におけるアデニル酸シクラーゼ阻害作用を有するとともに、中枢移行性が低いことが明らかとなっている。そこで本研究では V2E の心房細動に対する除細動効果を検討した。V2E はビダラビンに比較して生理食塩水への溶解性が 7 倍程度向上していた。また、野生型マウスに経食道バーストペーシングにて心房細動を誘導したのち、V2E を頸静脈より投与したところ、V2E は心房細動の持続時間を顕著に抑制した。以上のことから、ビダラビン誘導体である V2E は少ない水分量にて静脈投与可能な水溶性の高い心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害薬として心房細動に対して有用である可能性が示唆された。

<わかば研究助成>

心房細動に対する水溶性ビダラビン誘導体の薬理的除細動効果の検討

中村 隆

横浜市立大学大学院医学研究科・循環制御医学

1. 目 的

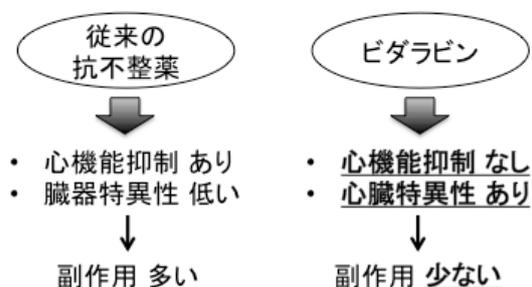
心房細動に罹患している患者は我が国に多く存在する。心房細動に罹患すると胸部不快感や倦怠感などの臨床症状を示すとともに、心拍出量の低下や血栓症発生リスクの増加を引き起こす。心房細動の除細動を目的として薬物治療がなされる。しかしながら、多くの既存の抗不整脈薬は心機能低下や心臓以外の臓器への毒性を示すなどの副作用を有するためしばしば使用が制限される。我々の研究グループではβアドレナリン受容体シグナル経路の下流の蛋白質であるアデニル酸シクラーゼに注目して研究を行なっている。中でも5型および6型のサブタイプは心臓に特異的に発現していることから、心疾患時の治療対象になりうると期待している。そこで、心臓におけるアデニル酸シクラーゼの抑制作用を有する薬剤をコンピューター解析手法にて同定したところ、抗ウイルス薬として既に臨床応用されているビダラビンが同定された。ビダラビンの心房細動への効果を動物実験にて検討したところ、ビダラビンが心臓のアデニル酸シクラーゼの抑制作用を介して心房細動持続時間を短縮させることを明らかにした [Pflugers Arch, 2018]。

また、ビダラビンは心機能抑制作用を示さなかった [Circ J, 2016]。さらに、ビダラビンは心臓以外のアデニル酸シクラーゼへの効果を

ほとんど認めないことから、心臓特異性が高く、その他の臓器への副作用が従来の抗不整脈薬に比較して少ないものと考えられた (図)。

しかしながら、本薬剤は難水溶性のため、中枢移行性による副作用の問題や、投与時に大量の溶質を必要とする特性が臨床応用を困難にしている。そこで我々は既存のビダラビンにジメチルグリシン保護基を付与し、水溶性を高めたビダラビン誘導体 V2E を開発した (日本、米国、欧州にて特許取得済み)。この水溶性ビダラビン誘導体は少量の溶質で投与することができるため、短時間で高用量の薬剤を投与可能である。また、神経症状などの副作用が少ないことが期待される。本研究室では V2E のアデニル酸シクラーゼ抑制効果および中枢への影響に関して研究を始めている。V2E のアデニル酸シクラーゼ活性への効果を評価するため、心室組織における Forskolin (アデニル酸シクラーゼ活性化薬) による cAMP の産生に対する V2E の効果を検討した。その結果、心室組織のアデニル酸シクラーゼ活性を V2E はビダラビンと同様に抑制することが明らかとなった。また、V2E の中枢移行性を評価するため、中枢神経に毒性を示す致死量のストレキニーネ投与によりマウスが死亡するまでの時間に対する V2E の効果を検討した。その結果、致死量のストレキニーネ投与によるマウスの死亡までの時間をビダラビンは顕著に延長させたが、V2E においてはその効果を認められなかった。これらの結果は、V2E が心臓におけるアデニル酸シクラーゼ抑制作用を有するとともに、ビダラビンに比較して中枢移行性が低いことを示唆しているものと考えられた。これらの研究結果を踏まえ、水溶性ビダラビン誘導体である V2E の心房細動に対する除細動効果を明らかにすることを本研究の目的とした。

図. 従来の抗不整脈薬の問題とビダラビンの利点



2. 方 法

マウスに対する V2E の投与実験を行うにあたって、V2E の生理食塩水に対する溶解性を検討した。次に、V2E の心房細動に対する除細動効果を検討するため、動物実験を行った。当研究室では従来の心房細動モデルマウスと比較して長時間の心房細動を誘導可能なモデルを確立している [Plos One, 2015]。従来のマウスを用いた心房細動モデルでは、心房細動の持続時間が短いため、心房細動誘発中における薬物投与は困難であり、薬物の除細動効果を検証することはできなかった。しかしながら、長時間誘導可能な心房細動モデルと頸静脈カテーテル設置を組み合わせることにより、心房細動誘発中に薬物の静脈投与が可能となった。頸静脈にカテーテルを挿入した野生型マウスに対して高用量のノルエピネフリンを腹腔内投与した後、経食道バーストペーシングを行うことにより心房細動を誘発した。心房細動持続中に V2E を経静脈的に投与し、その後の心房細動持続時間を評価した。

3. 結 果

V2E はビダラビンに比較して生理食塩水に対する溶解性が 7 倍程度向上していた。また、高用量のノルエピネフリン投与後に経食道バーストペーシングにて誘導した長時間持続する心房細動モデルにおいて、心房細動誘導後の V2E の経静脈投与は心房細動の持続時間を 7 分の 1 程度に短縮した。これらの結果は V2E が心臓におけるアデニル酸シクラーゼ抑制作用を介して心房細動に対して除細動効果を示す静脈投与可能な薬剤であることを示唆しているものと考えられた。

4. 考 察

従来の抗不整脈薬は心機能抑制作用を有する薬剤が多く存在するため、臨床使用において制限が存在した。そこで我々の研究室では心機能抑制を示さない抗不整脈薬としてビダラビンの効果を証明した。しかしながら、ビダラビンは難水溶性のため、本薬剤を投与する際には多量の溶質が必要になる。さらに、中枢移行性を示すことから神経系への副作用が問題となり、これら副作用がビダラビンの臨床応用を困難としていた。そこで我々のグループではビダラビンの臨床応用を目指して水溶性を高めた誘導體である V2E を開発した。

今回の我々の検討結果において、V2E は心臓におけるアデニル酸シクラーゼ阻害作用を介して心房細動に対する抑制作用を示すことが示唆された。また、水溶性を高めたことにより、ビダラビンでは困難であった短時間における静脈投与が可能になった。これらのことから、V2E は心臓に特異的なアデニル酸シクラーゼ阻害剤の臨床応用を加速する薬剤になりうるものとする。今後は、これらの結果を踏まえ、不整脈発症に関与する心筋細胞内の Ca^{2+} 動態に対する V2E の効果を検討するとともに、心室性不整脈への効果も検討していく予定である。

5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

今後、日本生理学会や日本病態生理学会にて発表を検討している。

<わかば研究助成>

小児期発症の原発性硬化性胆管炎と炎症性腸疾患における 口腔内細菌叢の比較と解析

岩澤 堅太郎

横浜南共済病院 小児科

研究分担者：須田 互（理化学研究所統合生命医科学研究センター）

抄録

原発性硬化性胆管炎 (PSC: Primary sclerosing cholangitis) は原因不明の慢性的な胆汁鬱滞 性の胆管炎で、最終的には肝硬変、肝不全へ至り、肝移植以外に救命方法がない難治性の疾患 である。炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎 (UC: Ulcerative colitis) の高頻度の合併が知られ、その発症要因に腸内細菌の関与も指摘されていた。しかし、これまでに口腔内細菌叢に関して の報告はなく、本研究では PSC 患者の口腔内細菌叢を健常者及び UC 患者との比較・解析を行 った。

発症時年齢が 18 歳未満であった PSC 患者 (PSC 群) 24 例、PSC 非合併 UC 患者 (UC 群) 16 例、および健常者 (HC 群) 24 例の 3 群の唾液を採取し、それぞれの唾液中の細菌由来 DNA を精製し、16S rDNA V1-V2 領域の分子系統関係に基づいた細菌叢構造を比較した。

PSC 群の口腔内細菌叢では、HC 群に比較して、*Rothia* 属と *Haemophilus* 属の有意な減少 を認め、UC 群と比較して、*Haemophilus* 属の有意な減少と *Oribacterium* 属の有意な増加を認めた。また、機械学習アルゴリズムであるランダムフォレストを用いて細菌属の組み合わせに よる診断能を Area under the curve (AUC)値で評価したところ、PSC 群と HC 群は AUC 0.7423、PSC 群と UC 群は AUC 0.8756 で分けることができ、口腔内細菌叢は診断に用いられ る非侵襲的なバイオマーカーとなりうることが示唆された。

<わかば研究助成>

小児期発症の原発性硬化性胆管炎と炎症性腸疾患における 口腔内細菌叢の比較と解析

岩澤堅太郎 横浜南共済病院 小児科

研究分担者：須田互（理化学研究所統合生命医科学研究センター）

1. 目的

原発性硬化性胆管炎（PSC: Primary sclerosing cholangitis）は原因不明の慢性的な胆汁鬱滞性の胆管炎で、最終的には肝硬変、肝不全に至り、肝移植以外に救命方法がない難治性の疾患である。炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎（UC: Ulcerative colitis）の高頻度の合併が知られ、その発症要因に腸内細菌の関与も指摘されている。我々も小児例の糞便細菌叢の特徴を報告したが、これまでに口腔内細菌叢に関する報告はなく、本研究では PSC 患者の口腔内細菌叢を健常者及び UC 患者との比較・解析を行うことで、PSC 患者の口腔内細菌叢の構造的特徴を解明する。

2. 方法

患者・健常者から採取した唾液を、採取後 24 時間以内に液体窒素で急速凍結し、その後は-80°C 以下で凍結保存する。凍結唾液を氷上溶解し、遠心して細菌ペレットを得る。細菌ペレットを酵素処理して細菌叢 DNA を調整する。これらを次世代シーケンサーによって網羅的かつランダムにシーケンスすることで構成細菌種のゲノム配列情報を大量に収集する。メタゲノム配列データを既知のヒト由来細菌のゲノムデータベースで相同検索し、定量性および制度の高い菌種特定や菌種組成解析を行った。また、主成分分析や階層式クラスタリング、機械学習アルゴリズム を行い、PSC 患者の口腔内細菌叢の構造的特徴（菌種・遺伝子組成や菌種多様性）の解明、細菌叢の dysbiosis（構造の異常）に寄与する細菌種を特定した。

3. 結果

1) 患者背景

済生会横浜市東部病院を受診し、発症時年齢が 18 歳未満であった、PSC 患者（PSC 群）、PSC 非合併 UC 患者（UC 群）および健常者（HC 群）の唾液を採取した。PSC 群は 24 例（男 16 例、女 10 例）で、唾液採取時の年齢中央値は 12.5 歳、診断時年齢中央値は 9 歳であった。PSC 群の全例に消化管病変を認め、UC 10 例（42%）、非特異的腸炎 14 例（58%）であった。UC 群 16 例（男 7 例、女 9 例、採取時年齢中央値 12.5 歳）、HC 群 24 例（男 10 例、女 12 例、採取時年齢中央値 11.5 歳）と比較した。

2) 薬剤による口腔内細菌叢への影響

PSC に対して投与しているサラゾスルファピリジン（SASP）は、消化管内で抗菌作用をもつスルファピリジンと抗炎症作用をもつメサラジンに代謝される。SASP の持つ抗菌作用を考慮し、腸内細菌叢において検討したところ、SASP 投与により腸内細菌叢の構造の変化が生じることが示されたため（Iwasawa et al. Gut 2017）、詳細な解析に入る前に、PSC 群において SASP やその他の薬剤の口腔内細菌叢に対する影響について検討した。SASP を投与していた 13 例と、SASP 非投与の 11 例を比較し、細菌叢構造の類似度を評価したところ、有意差は認めなかった。

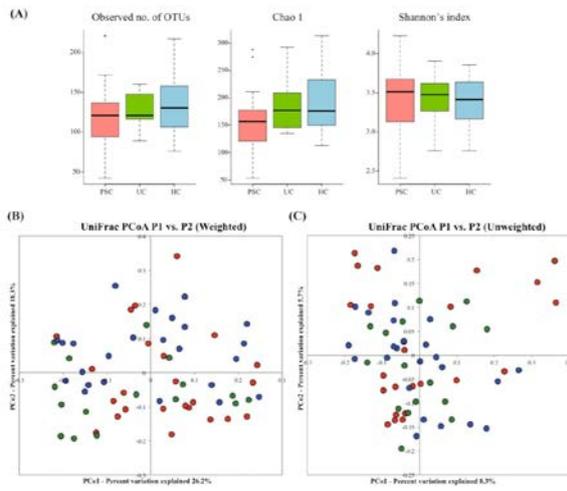
同様な検討をウルソデオキシコール酸、メサラジン、整腸剤の内服の有無に加え、合併する自己免疫性肝炎 (AIH) の有無や消化管病変の種類の違いでも検討したが、いずれの条件においても有意差を認めなかった。この結果を踏まえて、以降、全症例を含めた詳細な解析を行った。

3) 多様性

まず、細菌叢の α 多様性の評価として、それぞれの菌種の数近似値すなわち、Operational Taxonomic Units (OTU)数や Chao1 index、さらに、多様性の指標である Shannon's index を用いた (図 1A)。これらの指標では3群間で明らかな有意差を認めなかった。一方で、 β 多様性の評価として、UniFrac distance 解析を用いて細菌叢の系統樹に基づく菌叢構造の類似度を評価し、主座標分析によって細菌叢の違いを視覚表示したところ(図 1B, C)、PSC 群は、UC 群と HC 群と比較して特に Weighted UniFrac において有意に異なったクラスターを形成した (図 1B)。この結果は PSC 群で dysbiosis (細菌構造の異常)が存在し、UC 群と HC 群と細菌叢構造が異なることが示された。

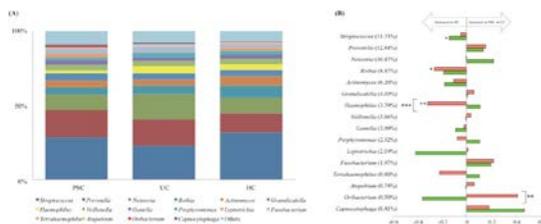
4) 菌の組成比

菌の属レベルでの3群それぞれの組成比の平均値で特に多かった16種類を示す(図 2A, B)。3群間で有意差を認めたのは4種類で、特にHaemophilus 属は PSC 群において、HC 群と UC 群の両群と比較して有意に低かった。また、PSC 群では Rothia 属が HC 群より低く、Oribacterium 属が UC 群より高かった。



Iwasawa, et al. Sci Rep 2018

図1. 原発性硬化性胆管炎(PSC;赤)、潰瘍性大腸炎(UC;緑)、健常者(HC;青)の口腔内細菌叢における(A) Operational taxonomic units (OTUs), Chao1 index, Shannon's index, また、(B)Weighted (C)Unweighted UniFrac distance の主座標分析。



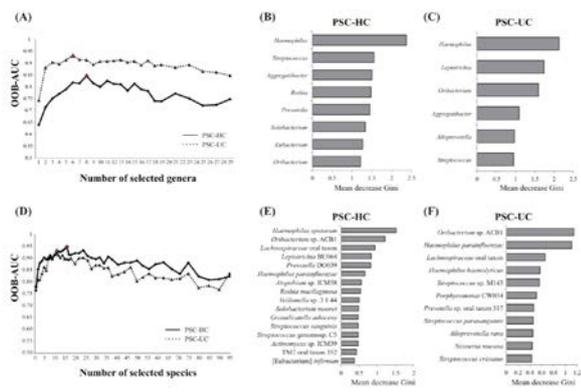
Iwasawa, et al. Sci Rep 2018

図2. (A) PSC, UC, HC の口腔内細菌叢の組成比における、上位16種類の菌属が占める割合。(B)上位16種類の菌属におけるPSCとUCのHCに対する比(PSC/HC(赤)とUC/HC(緑)) *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001。

5) 診断能

上記の通り、PSC において口腔内細菌叢の組成変化が明らかであったため、唾液の細菌叢を PSC の診断バイオマーカーとして使用する可能性を考え、その診断能を機械学習であるランダム フォレストを用いて評価した。解析ソフト R の AUC-RF パッケージを用いてランダムフォレストを行い、得られた Out-of-back (OOB) error rate により Receiver Operating characteristic curve(ROC;受信者動作特性) 曲線を作成し、その Area under the curve (AUC;曲線下面積)で診断能を評価した。

PSC と HC 間で 8 菌属、PSC と UC 間で 6 菌属を選択した時に AUC 値はそれぞれ最大となり、10 分割交差検証を 20 回行った後の AUC の平均値はそれぞれ 0.7423、0.8756 であった。また、菌種においても同様の検討を行ったところ、PSC と HC 間で 13 菌種、PSC と UC 間で 11 菌種を選択した時に、AUC 値はそれぞれ最大となり、10 分割交差検証を 20 回行った後の AUC の平均値はそれぞれ PSC と HC 間で 0.8011、PSC と UC 間で 0.7626 であった。



Iwasawa, et al. Sci Rep 2018

図 3 (A-C)菌属レベル、(D-E)菌種レベルで行った、ランダムフォレスト機械学習(RF)の結果。(A、D)RF で得られた、菌属/菌種の数に対するArea under the curve (AUC)値を PSC-HC は実線、PSC-UC は点線で示し、AUC 値が最高値であった点を赤丸(PSC-HC)、赤三角(PSC-UC)で示す。また、AUC 値が最高値であった際の、PSC-HC の菌属(B)と菌種(E)、およびPSC-UC の菌属(C)と菌種(F)のリストとその関与度を示す係数(ヨコ軸)。

Deleted: (A, D)

4. 考察 唾液細菌叢は、齲歯や口腔癌などの口腔内疾患のみならず、様々な全身疾患でもその関連が報

告されている。唾液細菌叢は糞便と比較して採取が簡易で、日内変動がある事も指摘されているが (Takayasu et al. DNA Res, 2017)、抗菌薬 (Zaura et al. MBio, 2015) を始めとする環境などの影響を受けにくく、侵襲性の低い病態バイオマーカーとして利用できる可能性が考えられている。我々の検討においても PSC と HC を 13 菌種により AUC 0.8011 で、PSC と UC を 6 菌属で AUC 0.8756 で区別することができ、腸内細菌叢において報告されている PSC と HC で AUC 0.78、PSC と UC で AUC 0.82 (Kummen et al. Gut, 2016) よりも AUC 値は概して高かった。また、これまでも肝癌と健常者を舌苔細菌叢で AUC 0.8137 で区別し (Bajaj et al. Hepatology, 2015)、膵癌と健常者を AUC 0.895 で区別できた報告もあり (Farrell et al. Gut, 2012)、内臓疾患において唾液細菌叢が診断的バイオマーカーとなりうることを示唆する。

ただし、細菌叢解析においては、同じ疾患における同じ検体からの細菌叢解析においても国や地域により増減する細菌種の違いや特徴が異なることがわかっている。今後、日本だけでなく様々な国や地域、合併する IBD の種類、食生活の違いや、また成人期発症の症例も含めた PSC 唾液細菌叢データの蓄積が望まれる。

5. 論文及び学会発表

<原著論文>

Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, Oikawa-Kawamoto M, Umetsu S, Takayasu L, Inui A, Fujisawa T, Morita H, Sogo T, Hattori M. Dysbiosis of the salivary microbiota in pediatric-onset primary sclerosing cholangitis and its potential as a biomarker. *Sci Rep*. 2018 Apr 3;8(1):5480.

Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, Oikawa-Kawamoto M, Umetsu S, Inui A, Fujisawa T, Morita H, Sogo T, Hattori M. Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2017 Jul;66(7):1344-1346

<わかば研究助成>

頭頸部扁平上皮癌における HMGA1 と AP-1 タンパクの腫瘍浸潤、
転移能の検討

百束 紘

澤熊 香衣, 折館 伸彦、 佐野 大佑

横浜市立大学大学院医学研究科 頭頸部生体機能・病態医科学

抄録

頭頸部扁平上皮癌は診断時に局所進行癌や頸部リンパ節転移、遠隔転移を伴っている場合も多く、予後不良である。我々は転移を制御する因子として **AP-1** 遺伝子群を同定、その中でも **FOSL1** に着目しヒト頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) を用いて機能解析および転移機構の解明を行った。HNSCC に対し **siRNA** を用いて **FOSL1** を一時的に発現抑制すると、遊走能および浸潤能の低下を認めた。さらに **shRNA** を用いて **FOSL1** を恒常的に発現抑制する細胞株を作成、遊走能の低下および細胞増殖能の低下を認めた。さらにマウス舌根部に前述の細胞株を移植すると、局所腫瘍形成能と頸部リンパ節転移を呈するマウス個体数が低下した。下流遺伝子探索のため HNSCC に **siRNA** を導入し **FOSL1** を発現抑制しプロテオーム解析を行った。**FOSL1** 制御遺伝子として **HMGA** を同定、機能解析を行った。HNSCC に対し **siRNA** を用いて **HMGA1** を発現抑制すると、遊走能および浸潤能の低下を認めた。さらに **shRNA** を用いて **FOSL1** を恒常的に発現抑制した細胞株を作成、遊走能の低下および細胞増殖能の低下を認めた。

<わかば研究助成>

(頭頸部扁平上皮癌における AP-1 タンパクの腫瘍浸潤、転移能の検討)

(百束 紘)

(澤熊 香衣, 折館 伸彦, 佐野 大佑)

(横浜市立大学大学院医学研究科 頭頸部生体機能・病態医科学)

1. 目的

頭頸部癌は高頻度に頸部リンパ節転移病変を有し、転移病変の制御が困難であり依然予後不良であるため、頭頸部癌頸部リンパ節転移のメカニズムを解明することは早急の課題である。我々はこれまでの研究で頸部リンパ節転移関連候補遺伝子として AP-1 遺伝子群を同定し、その中でも FOSL1 に着目した。

本研究の目的は、未だ明らかになっていない FOSL1 と頭頸部癌頸部リンパ節転移の機序との関連、およびその下流遺伝子を同定し機能解析を通して、頭頸部癌における頸部リンパ節転移機序を明らかにすることである。

2. 方法

頭頸部扁平上皮癌細胞株(以後 HNSCC)に siRNA を導入し一時的に FOSL1 発現抑制し、scrach assay および invasion assay 実施、遊走能および浸潤能を評価した。

HNSCC に対し shRNA を用いて安定的 FOSL1 発現抑制細胞株を作成し scrach assay を実施、遊走能を評価し、さらに同細胞株をマウスの舌根部に移植する同所性頭頸部癌モデルを実施し、舌腫瘍形成および頸部リンパ節転移の有無を評価した。

siRNA を用いて一時的に FOSL1 を発現抑制させた細胞からタンパク質を抽出し質量分析器にかけてプロテオミクスを実施し、発現変動をしていた遺伝子の中から HMGA1 を選出した。

HMGA1 の機能解析するべく HNSCC に siRNA を用いて一時的に FOSL1 を発現抑制し、scrach assay および invasion assay 実施、遊走能を評価した。

3. 結果

HNSCC の 2 種細胞株 (HN30 および KCC-T871) に対し、siRNA を用いて一時的に FOSL1 を発現抑制し遊走能および浸潤能の解析を行った。いずれの細胞でも FOSL1 発現抑制により遊走能および浸潤能が低下した。

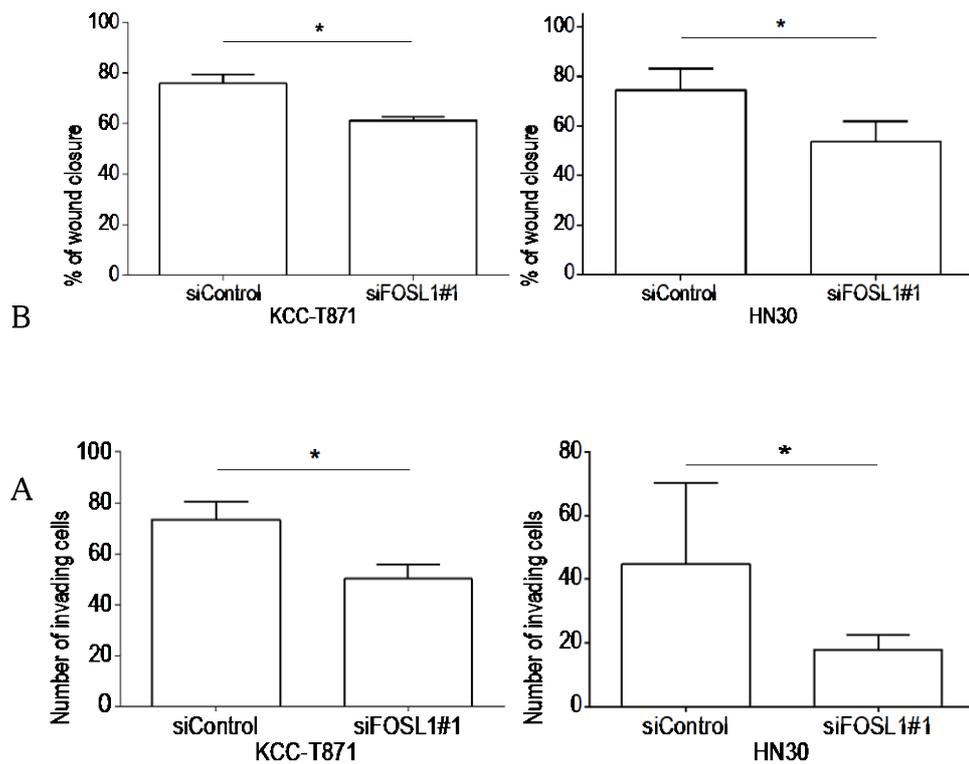
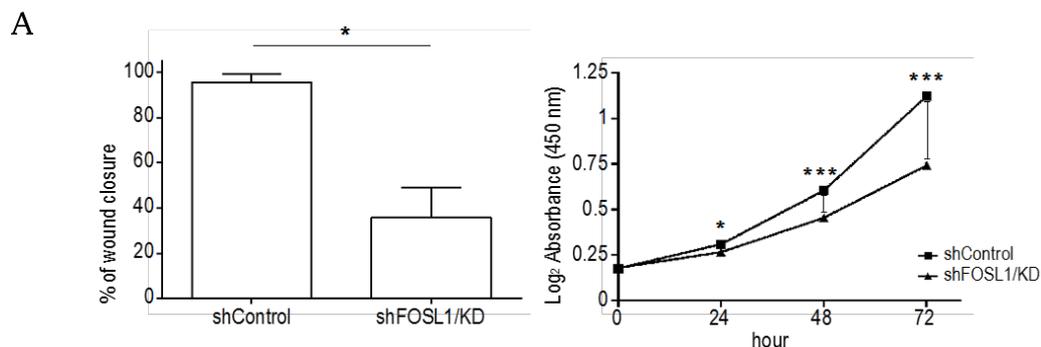


Fig 1
 A. 遊走能 : KCC-T871 および HN30
 B. 浸潤能 : KCC-T871 および HN30

HNSCC に対し shRNA を用いて恒常的に FOSL1 発現抑制した細胞株を作成し、scrach assay および invasion assay を行い遊走能および増殖能を評価した。その結果 FOSL1 発現抑制した細胞株で遊走能および浸潤能が低下した。さらに同細胞株をマウスの舌根部に移植する同所性頭頸部癌モデルを実施し、腫瘍形成および頸部リンパ節転移の有無を評価した。腫瘍体積は低下、生存率は上昇、頸部リンパ節転移を有する個体数は有意に減少した。



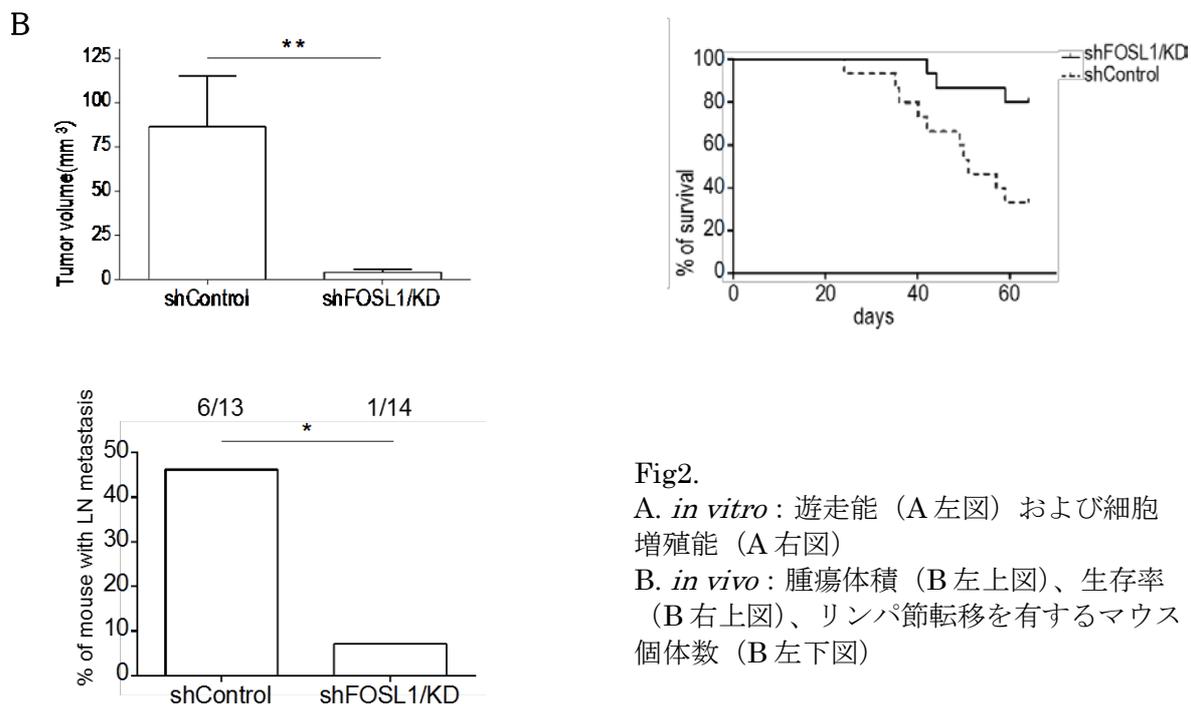


Fig2.

A. *in vitro*: 遊走能 (A 左図) および細胞増殖能 (A 右図)
 B. *in vivo*: 腫瘍体積 (B 左上図)、生存率 (B 右上図)、リンパ節転移を有するマウス個体数 (B 左下図)

siRNA を用いて一時的に FOSL1 を発現抑制した細胞からタンパク質を抽出し質量分析器にかけてプロテオミクスを実施し、発現変動を認めた遺伝子の中から HMGA1 を選出した。

HNSCC の 2 種細胞株 (HN30 および KCC-T871) に対し、siRNA を用いて一時的に HMGA1 を発現抑制させ遊走能および浸潤能の解析を行った。いずれの細胞でも HMGA1 の発現抑制すると遊走能は低下した。

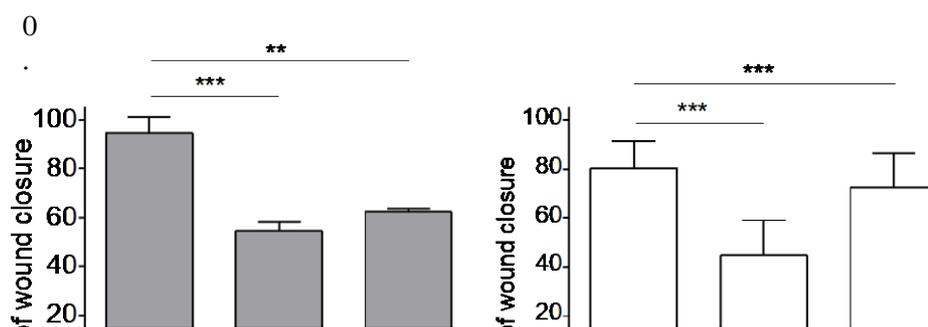


Fig3

A. 左図: KCC-T871 遊走能 右図: HN30 遊走能

4. 考 察

今回の実験から FOSL1 発現抑制により *in vitro* で遊走能および浸潤能の低下、*in vivo* で腫瘍増殖抑制およびリンパ節転移を抑制したことから、FOSL1 が転移に関与していることが示唆された。さらに下流遺伝子として HMGA

1 を同定し、HMGA1 発現抑制により *in vitro* で遊走能の低下を認めた。一方で予定していた FOSL1 抗体を用いた CHIP-PCR により HMGA のプロモーター領域に FOSL1 が直接結合の確認、および siRNA を用いた FOSL1 発現抑制にともなう HMGA1 発現変動および臨床検体を用いた病期および予後との相関について検討することができなかった。鋭意遂行し転移機序の解明を図りたい。

5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

1. Kae Sawakuma, Daisuke Sano, Takashi Hatano, Hiroshi Hyakusoku, Yasuhiro Isono, Shoko Shimada, Kentaro Takada, Nobuhiko Oridate
Fra-1 promotes cell invasion and migration of head and neck squamous cell carcinoma

The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 9, 27, 2017.

2. Daisuke Sano, Kae Sawakuma, Hiroshi Hyakusoku, Takashi Hatano, Yasuhiro Isono, Kentarou Takada, Kaname Sato, Tatsu Kuwahara, Yoshiohiro Aizawa, Nobuhiko Oridate,

The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 9, 27, 2018.

FOSL1 promotes regional metastasis of head and neck squamous cell carcinoma.

3. Hiroshi Hyakusoku, Daisuke Sano, Hideaki Takahashi, Takashi Hatano, Yasuhiro Isono, Shoko Shimada,

JunB promotes cell invasion, migration and distant metastasis of head and neck squamous cell carcinoma

Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (2016) 35:6

<医療技術研究助成>

肥満度に応じたフェンタニル貼付剤による疼痛管理方法の検討
—皮膚内シトクロム P450 3A4 発現変動に着目して—

前澤 美佳

赤瀬智子, 槇原弘子, 伊吹愛

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

薬物の体内動態は、BMI を始めとする患者の個体要因によって変動する。先行研究では、BMI の低下がフェンタニル貼付剤の吸収や血中濃度に影響を及ぼすことが報告されているが、肥満に関する知見は少ない。フェンタニルの代謝酵素 CYP3A4 は、表皮中での発現が示されており、フェンタニルは吸収の過程において、皮膚組織中で代謝を受けていると考えられる。本研究では、肥満に伴う皮膚内 CYP3A4 発現変動及びそのメカニズムを検証した。【方法】解析にはヒトの腹部皮膚組織を使用した。免疫組織染色法を用いて CYP3A4 のタンパクレベルを評価した。また RT-qPCR 法により、表皮の①CYP3A4、②CYP3A4 発現を制御する核内受容体 PXR、CAR、RXRA、皮下脂肪組織における③CYP3A4 の転写因子の発現を抑制する IL-6 の mRNA レベルをそれぞれ定量した。【結果・結論】表皮における CYP3A4 発現は肥満に伴いタンパクレベルで低下傾向を示した。肥満者では皮膚にけるフェンタニル代謝が減弱している可能性が示唆された。今後はウェスタンブロット分析を用いてタンパクレベルを定量的に評価していく。

<医療技術研究助成>

肥満度に応じたフェンタニル貼付剤による疼痛管理方法の検討 ー皮膚内シトクロム P450 3A4 発現変動に着目してー

前澤美佳

赤瀬智子, 榎原弘子, 伊吹愛

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

フェンタニル貼付剤 (FP) は、肝臓での初回通過効果を回避でき、薬効が長時間持続する等の利点を有し、疼痛を有する患者の QOL 向上に寄与することが期待される。しかしながら、現状では FP 使用による副作用の報告も多く、患者の個別性に応じた適切な与薬管理方法の確立は急務である。

FP の薬物動態を変動させる要因に BMI がある。先行研究では、BMI の低下に伴う FP 血中移行の低下が示されている。しかしながら、FP の薬物動態と BMI に関する報告の多くは低体重者を対象としており、肥満者に関する知見は少ない。FP が 2010 年より非がん性の慢性疼痛にも使用可能となり、本邦の肥満者の割合が 2 割を超えている現状を鑑みると、今後は肥満者への適用増加が予想される。したがって、肥満が FP の薬物動態に及ぼす影響について着目することは重要である。

本研究では、FP の皮膚組織中での動態に着目した。先行研究では、フェンタニルの主要な代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) 3A4 が健全なヒトの皮膚表皮層に発現し、活性を有することが示されている。更に、肝臓における CYP3A4 の発現は肥満に伴い低下すること、この CYP3A4 発現低下のメカニズムの一つとして、肥満により脂肪細胞からの分泌が増加する炎症性サイトカイン IL-6 が CYP3A4 の転写因子である核内受容体の発現を抑制することが報告されている。しかし、肥満に伴う皮膚内 CYP3A4 の発現変動について検証した研究は見受けられない。皮膚内 CYP3A4 発現が低下した場合、FP の吸収過程における皮膚代謝が減弱し、血中濃度の上昇につながると考えられる。

そこで本研究では、皮膚内 CYP3A4 発現が肥満によって低下するという仮説の下、ヒトの皮膚組織を用いて CYP3A4 の発現変動とそのメカニズムを検証することを目的とした。

2. 方 法

【対象】乳房再建術を受ける 40-59 歳の日本人女性のうち、術前に書面及び口頭での研究説明に同意の得られた方を対象とし、腹直筋皮弁法により生じた残余皮膚組織を解析した。糖尿病、皮膚疾患、感染症を有する者は除外とした。また日本肥満学会の基準に基づき、 $18.5 \leq \text{BMI} < 25$ を非肥満群、 $25 \leq \text{BMI}$ を肥満群とした。本研究は、横浜市立大学のヒトゲノム・遺伝子研究等倫理委員会の承認 (A170928016) を得て実施した。

【研究方法】

1) 免疫組織染色法による CYP3A4 タンパクレベルの評価 (各群 n=3)

ホルマリン固定後 30%スクロースに置換し凍結包埋保存した皮膚組織を、 $10\mu\text{m}$ に薄切し解析した。賦活化処理後、0.3%過酸化水素水で内在性ペルオキシダーゼを不活化し、5%ヤギ血清によるブロッキングを施した。抗 CYP3A4 抗体 (1 : 500, Abcam) を添加し 4°C で一晩反応させた後、ビオチン標識二次抗体 (1 : 500, VECTOR LABORATORIES) を [榎原1][前澤2][榎原3][前澤4] 室温で 2 時間反応させ、VECTASTAIN Elite ABC Kit (VECTOR LABORATORIES) を用いて増感させた。発色基質は 0.1%ニッケル含有 3,3'-Diaminobenzidine 溶液を使用した。標本は光学顕微鏡下で観察し、表皮における CYP3A4 シグナルの強度を複数の研究者で観察することにより評価した。

2) RT-qPCR 法を用いた各種 mRNA レベルの定量 (N=63)

表皮サンプルはディスペーゼで 1 晩処理後、表皮部位を剥離して-80°Cに保存した。皮下脂肪組織は RNAlater (invitrogen) で保存した。RNeasy Mini Kit (QIAGEN) を用いて各サンプルから Total RNA を抽出後、cDNA 合成し (PrimeScript™ RT Reagent Kit, タカラバイオ)、RT-qPCR 法で表皮の *CYP3A4* 及び転写因子である核内受容体 *PXR*、*CAR*、*RXRα*、皮下脂肪組織の *IL-6* を定量した。内部標準遺伝子には *ACTB* を使用した。

3. 統計学的解析

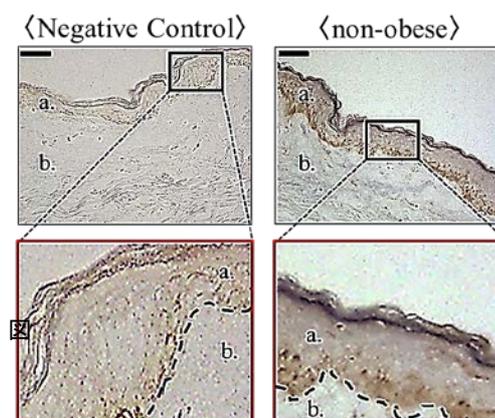
mRNA レベルの定量結果は SPSS ver. 24 (IBM) を用いて統計処理を実施した。BMI と各種 mRNA レベルの相関係数は Spearman's ρ を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

3. 結果

1) タンパクレベルの評価

皮膚における *CYP3A4* の局在を図 1 に示した。*CYP3A4* に対するシグナルは先行研究と同様に主に表皮において認められた。(a=表皮、b=真皮、Bar=50 μ m)

非肥満群と肥満群における *CYP3A4* タンパクレベルを比較した結果、肥満群では非肥満群と比較し、*CYP3A4* に対するシグナルの減弱傾向が認められた。



1. 皮膚における *CYP3A4* タンパクの局在

2) mRNA レベルの定量

表皮における *CYP3A4* mRNA レベルは BMI との間に弱い正の相関関係を示した ($p=0.04$, Spearman's $\rho=0.26$)。 *CYP3A4* の発現を制御する核内受容体 *RXRα* 及び皮下脂肪組織における *IL-6* の mRNA レベルは、BMI との間に有意な相関関係を示さなかった ($p=0.07$, Spearman's $\rho=0.23$; $p=0.67$, Spearman's $\rho=0.05$)。 *PXR*、*CAR* に関しては検出限界以下であった。

4. 考察

本研究は、肥満に伴う皮膚内の *CYP3A4* 発現の変動について検証した初めての研究である。本研究の結果、表皮における *CYP3A4* タンパクレベルは肥満群において低下傾向を示し、仮説と一致した。しかしながら、mRNA レベルの変動との間に差異があったため、BMI の上昇に伴う *CYP3A4* のタンパク発現減少には翻訳や翻訳後修飾の過程が関与している可能性が示唆された。今後はサンプルサイズを増やして定量することを目的として、ウェスタンブロット分析を用いて定量的評価を実施していく。

結論として、皮膚内 *CYP3A4* タンパクレベルは肥満に伴い減弱傾向を示し、FP の体内動態は肥満による影響を受ける可能性が示唆された。本研究の結果から、肥満度に応じた FP による適切な疼痛管理方法確立のためのエビデンスの一つが得られた。

5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

- 1) 肥満者に対する最適な経皮的与薬方法の検討—皮膚内シトクロム P450 発現変動の検証—, 第 5 回看護工学会学術集会, 金沢, 2017 年 10 月
- 2) 肥満者における薬物代謝酵素の発現変動—肥満を考慮した経皮的薬物投与を考える—, 第 27 回日本健康医学会総会, 神奈川, 2017 年 11 月
- 3) 肥満による *CYP3A4* とその転写因子の発現変動に関するヒト皮膚組織を用いた解析, 日本薬学会 第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月
- 4) 表皮におけるシトクロム P450 の BMI 上昇に伴う発現変動, 日本薬学会 第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月

- 5) BMI を考慮した適切な経皮的与薬方法の検討—肥満に伴う皮膚内薬物代謝酵素の発現変動に着目して—, 第 14 回大学院合同研究会, 岩手, 2018 年 3 月

<医療技術研究助成>

Semaphorin3A を利用した疼痛ケア方法の開発
—肥満者の皮膚内神経線維の形態変化とその分子メカニズムの解析—

大山 亜希子^{1,2)}

共同研究者： 榎原 弘子^{2,3)}, 堀井 麻里子³⁾, 赤瀬 智子^{2,3)}

1)横浜市立大学附属病院 麻酔科 周麻酔期看護師

2)横浜市立大学 大学院医学研究科周麻酔期看護学分野

3)横浜市立大学 大学院医学研究科看護生命科学分野

抄録

周術期において、質の高い術後疼痛管理が求められている。近年、術後疼痛と肥満の関連や、肥満が疼痛感度変動の重要な因子であるとの報告が増加しているが十分に解明されておらず、臨床上重要な課題である。そこで申請者は、疼痛感度変動に関与するメカニズムに着目して客観的な基礎的研究により解析を進めている。

本研究では、疼痛の受容を担う神経線維の形態変化とそれを制御する軸索ガイダンス分子に着目し、肥満が疼痛感度変動に関与するメカニズムとして解析することを目的とした。申請者はこれまで、肥満モデルマウスの背部皮膚組織を使用した解析により、肥満度の上昇に伴う神経線維密度の増加および軸索ガイダンス分子の発現量変動を明らかにしており、本研究では、モデルマウスで得られた結果をヒト組織で検証した。

ヒト組織では BMI と反発性の軸索ガイダンス分子である *SEMA3A* の遺伝子発現量の間に関係が認められ、神経が伸長している可能性が示唆された。今後は、神経線維密度の解析を進め、疼痛感度との関連を明らかにしていくことで、基礎的エビデンスに基づいた看護実践や、*SEMA3A* をターゲットとした疼痛ケア方法の開発を目指す。

<医療技術研究助成>

Semaphorin3A を利用した疼痛ケア方法の開発 —肥満者の皮膚内神経線維の形態変化とその分子メカニズムの解析—

大山 亜希子^{1,2)}

共同研究者： 榎原 弘子^{2,3)}, 堀井 麻里子³⁾, 赤瀬 智子^{2,3)}

- 1)横浜市立大学附属病院 麻酔科 周麻酔期看護師
- 2)横浜市立大学 大学院医学研究科周麻酔期看護学分野
- 3)横浜市立大学 大学院医学研究科看護生命科学分野

1. 目的

近年では、肥満が疼痛感度変動の重要な因子であるとの研究報告が増加しており (Guneli *et al.*, 2010; Okifuji & Hare, 2015; Price *et al.*, 2013; Torensma *et al.*, 2016)、临床上重要な課題であると考えられる。しかしながら肥満と疼痛の関係は十分に解明されていない。

本研究では、疼痛の受容・伝達を担う神経線維の伸長を制御する軸索ガイダンス分子、Semaphorin3A (Sema3A) と Nerve growth factor (NGF) に着目して解析を行った。NGF は神経成長因子の一つであり、Sema3A は、NGF 感受性後根神経節ニューロンを強力に退縮させる反発性のガイダンス分子である (Yamaguchi *et al.*, 2008)。これらの分子は皮膚においても、その発現バランスによって神経線維の表皮への侵入・増生を制御している (Kubanov *et al.*, 2015)。また、神経線維の表皮内への侵入・増生を制御することで感覚閾値が変動することが報告されている (Yamaguchi *et al.*, 2008)。

申請者は、肥満モデルマウスの皮膚組織を解析することによって、肥満度の上昇に伴い神経線維密度が増加すること、*ngf* と *sema3A* の両分子の mRNA 発現量が減少することを明らかにした。この結果は、肥満モデルマウスでは疼痛感度が上昇している可能性を示唆しており、さらに肥満モデルマウスの神経線維密度の増加には、反発性の *sema3A* の発現低下が主に制御しているのではないかと考えた。

そこで本研究では、肥満による Sema3A の発現低下を介した神経線維の形態変化を、ヒト皮膚組織を用いて検証することを目的とした。

2. 方法

A 病院で腹直筋皮弁法による乳房再建手術を受ける女性患者を対象とし、手術前に対象者へ研究の目的、方法を紙面と口頭で説明し、書面にて同意を得られた対象者の、腹部皮膚組織を解析に使用した。神経線維への加齢の影響を排除するため、20 歳以上 60 歳以下の者を対象とした (Verdú *et al.*, 2000)。また、乾癬やアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患、糖尿病や感染症を有する患者は除外した。対象者の基本属性は、電子カルテから収集し組織採取時の BMI (kg/m²) を算出した。

採取された残余皮膚組織より Total RNA を抽出し、cDNA を合成後、RT-qPCR 法によって、*SEMA3A* および *NGF* の mRNA 発現量を定量し、内部標準遺伝子である *ACTB* で補正して解析を行った。データは平均±標準誤差 (SE) として示した。関連遺伝子と BMI との相関はピアソンの積率相関係数を用いて解析し、有意水準は $p < 0.05$ とした。

本研究は、ヘルシンキ宣言に従い、横浜市立大学のヒトゲノム・遺伝子研究等倫理委員会の承認 (A170928016) を得て実施した。

3. 結果

対象者は47名であり、年齢は38歳から60歳の範囲であった。BMIは 23.8 ± 2.7 (kg/m²)、術前血糖値は 100.9 ± 17.2 (mg/dL)であった(表1)。

	N=47
BMI (kg/m ²)、平均 ± SE	23.8 ± 2.7
年齢(歳)、平均 ± SE	48.6 ± 5.4
術前血糖値(mg/dL)、平均 ± SE	100.9 ± 17.2
高血圧、n(%)	7 (14.9)
脂質異常症、n(%)	1 (2.0)
喫煙歴、n(%)	15 (32.0)

NGFとSEMA3AのmRNA発現量をRT-qPCR法によって解析した結果、神経成長因子であるNGFの発現量とBMIの間には相関は認められなかったが($p = 0.19, r = -0.20$)、神経反発因子であるSEMA3Aの発現量は、BMIとの間に有意な弱い負の相関関係を示した($p < 0.05, r = -0.37$)。

4. 考察

本研究は、ヒト組織を用いて肥満の皮膚においてSema3Aの発現が低下することを明らかにした初めての研究である。ヒト皮膚組織を用いて、軸索ガイダンス分子であるNGFおよびSema3AのmRNA発現量を解析した結果、BMIとSEMA3AのmRNA発現量の間には有意な負の相関関係が認められた。皮膚組織におけるSEMA3A発現量は動物実験で得られた結果と同様に、肥満により低下することが示され、神経線維密度の増加が示唆された。このことは、肥満により疼痛感度が上昇している可能性を示している。肥満そのものが臨床上の疼痛管理におけるリスク要因の一つであることを明らかにすることができれば、患者評価のアセスメント指標になり得ると考えている。今後は、神経線維密度の解析を進め、肥満者における新たな疼痛ケアの視点として、臨床に還元していく。

5. 論文及び学会発表

- ・ [大山亜希子](#), 堀井麻里子, 榎原弘子, 伊吹愛, 赤瀬智子: 肥満に対する疼痛看護ケア方法の開発①ー肥満モデルマウスを用いた皮膚神経線維の基礎的検討ー, 第5回看護理工学会学術集会, 金沢, 2017.10
- ・ 堀井麻里子, [大山亜希子](#), 榎原弘子, 伊吹愛, 赤瀬智子: 肥満に対する疼痛看護ケア方法の開発②ーヒト検体を用いた基礎的検討ー, 第5回看護理工学会学術集会, 金沢, 2017.10
- ・ 榎原弘子, [大山亜希子](#), 堀井麻里子, 木田真胤, 赤瀬智子: 肥満者における皮膚神経線維の形態変化とそのメカニズム解析, 第38回日本肥満学会, 2017.10, 大阪
- ・ [大山亜希子](#): 肥満と疼痛感度の変動に関する研究ー皮膚内神経線維の形態変化とその分子メカニズムの解析ー (修士論文), 2018

<医療技術研究助成>

地域がん診療連携拠点病院における
「社会保険労務士によるがん就労相談事業」導入後の現状分析と今後の課題

畑 千秋⁽¹⁾

齋藤幸枝⁽¹⁾、島田朋子⁽¹⁾、市川靖史⁽²⁾

横浜市立大学附属病院 看護部⁽¹⁾ がん総合医科学⁽²⁾

抄録

地域がん診療連携拠点病院である A 病院では就労支援の一環として、2017 年 1 月より社会保険労務士（以下社労士）の就労相談事業を導入した。広報活動、がん患者の苦痛のスクリーニングの活用などにより、社会的苦痛を拾い上げ就労相談に繋げる工夫を行い、相談時にごん看護専門・認定看護師が同席し、必要時看護相談も行っている。今回 2017 年 1 月～2018 年 6 月に社労士による就労相談を行ったがん患者 47 名を対象とし、現状と今後の課題について検討した。患者属性：男性 28 名、女性 19 名、年齢は 20～60 歳代で約 7 割が 40～50 歳代。就労中 37 名、がん診断後に離職 6 名、学生・無職 4 名。治療内容：手術 13 名、化学療法 26 名、放射線療法 2 名、その他 8 名。相談のきっかけ：看護師からの紹介 25 名が多かった。相談内容は社会保障制度 24 名、仕事の継続 22 名、職場への告知 8 名、今後の就職 6 名。41 名が相談事業に満足していたが、約 2 割ががん診断後に離職した患者や診断時に学生・無職の患者であり、就労問題を抱える患者を早期から相談に繋げる仕組みづくりの必要性が示唆された。また、今後の就職相談や仕事の紹介を希望する患者もいたため、就職支援ナビゲーターの導入が今後の課題となった。

<医療技術研究助成>

地域がん診療連携拠点病院における 「社会保険労務士によるがん就労相談事業」導入後の現状分析と今後の課題

畑千秋¹⁾

齋藤幸枝¹⁾ 島田朋子¹⁾ 市川靖史²⁾

1) 横浜市立大学附属病院 看護部 2) がん総合医科学

1 目的

がん医療の進歩により、我が国の全がん5年相対生存率は、56.9%（平成12年～平成14年）、58.9%（平成15～平成17年）、62.1%（平成18～平成20年）と年々上昇しており、がん患者・経験者が長期生存し、働きながらかん治療が受けられる可能性が高まっている。このため、平成29年に策定された第3期がん対策推進基本計画によると、がんになっても自分らしく生き活きと働き、安心して暮らせる社会の構築が重要となっており、がん患者の離職防止や再就職のための就労支援の充実が強く求められている。（厚生労働省 HP 第3期がん対策推進基本計画素案, 2017）

神奈川県地域がん診療連携拠点病院であるA病院でも就労支援の一環として、2017年1月より、社会保険労務士（以下社労士）の就労相談事業を導入した。ポスター等による広報活動、がんリンクナース会での周知、質問紙によるがん患者の苦痛のスクリーニングを行い患者のニーズを拾い上げる工夫を行い、社労士の就労相談に繋げている。また、相談時にはがん看護専門看護師や認定看護師が同席し、必要時看護相談も行っている。今回その経過を振り返り、がん患者の就労支援の現状と今後の課題について検討したので報告する。

2. 方法

1) 対象

地域がん診療連携拠点病院であるA病院に入院または外来通院しているがん患者のうち、本人の希望があり、社労士の就労に関する相談を行った患者を対象とした。

年齢、性別、がん種、病期は特定しない。

2) 研究期間 2017年1月～2018年6月

3) 研究方法 既存の診療録情報とアンケートを用いた単施設前向きコホート研究

4) 分析内容

患者の基本属性、がん病名、病期、治療内容、社会保険労務士相談の満足度、支援の要望、就労状況等について記述統計量を算出する。がんの就労支援に携わっているがん診療や相談業務に携わっている医療者で現状の支援体制を分析し、今後のがん患者への就労支援の課題について検討した。

3. 結果

1) 患者属性

男性28名（60%）、女性19名（40%）、年齢は20代2名（4%）、30代6名（13%）、40代11名（23%）、50代21名（45%）、60代7名（15%）であり、約7割が40～50歳代、就労中37名、がん診断後に離職6名、学生・無職4名であった。

2) がん罹患部位

頭頸部がん9名、血液がん8名、婦人科がん8名が上位を占め、乳がん5名、脳腫瘍4名、大腸がん4名、肝臓・胆嚢がん4名、膵臓がん2名、泌尿器がん2名、骨・筋肉系がん2名、肺がん1名、その他1名であり、抗がん剤治療等、長期治療を行うがん種が多くを占めた。

3) 治療内容(複数該当有)

手術19名（36%）、化学療法26名（49%）、放射線療法2名（4%）、その他8名（17%）であった。手術による機能障害、障害の程度の有無などにより保障や休暇制度が活用できるか、

復帰に対する不安などから就労相談を行うものがいた。入院・外来については、入院中の患者が24名（51%）、外来通院23名（48%）であった。

4) 就労相談を行ったきっかけ

がん患者スクリーニングよりニーズの拾い上げを行い、がん看護専門・認定看護師が情報提供を行ったパターンが11名（23%）、がんリンクナース会で就労相談を知り、部署看護師から情報提供が行われたパターン14名（30%）であった。医療ソーシャルワーカーからの紹介は4名（9%）、院内に掲示・設置してあるポスターやリーフレットは8名（17%）、がん患者や家族の集いの場であるがんサロンは3名（6%）、医師、がん相談支援センター、新聞・インターネット等メディアは1名（2%）、その他3名（6%）であった。

5) 相談内容(複数該当有)

社会保障制度24名（51%）、仕事の継続22名（47%）、職場への告知8名（17%）、今後の就職6名（13%）、仕事の紹介を希望する患者や精神的支援を求める患者もいた。

6) 相談後の満足度

41名（87%）が相談に「満足した」と答えていた。「もっと別の内容が聞きたかった」「前回の相談内容を踏まえてアドバイスをしてほしい」などの記載もあり、就労相談だけでなく、がん全般に関する相談ニーズも聞かれた。

4. 考察

今回の結果においてはがん患者の社労士相談事業は満足度も高く、A病院における就労支援のサービスのひとつとして効果的なシステムであることが確認できた。しかし、A病院実施しているがん患者スクリーニングでは、心配事に「仕事」を挙げている患者も多数存在し、今回就労相談に繋がったのは一部の患者と考えられ、潜在的なニーズはあると考えられる。今後もより治療と仕事の両立を推進していくために、次の段階としては以下の体制整備が課題である。

1) 広報の工夫と院内スタッフへの周知

本事業の開始当初はパンフレット、新聞、インターネット等のメディアをきっかけとした相談者が多かったが、今回の分析対象期間の相談者は、がん患者の苦痛スクリーニングでニーズやがんリンクナース会での周知によるものが多かった。メディアは効果的な広報手段ではあるが、一時的であることが多いので、病院のホームページの改訂なども検討しつつ、合わせて就労相談を病院内のサポート体制のひとつとして根付かせることが重要である。

今回就労相談のきっかけが医師からの紹介が1名と少ない現状であった。地域がん診療連携拠点病院として開催が必須である「がん診療に携わる医師等に対する緩和ケア研修会」等のプログラムのひとつに、就労相談の内容を含めるなど検討してもよいと思われる。就労については医療者自身も患者自身が解決すべき問題としてみなしてきた傾向がある。基本的な社会保障制度を知識として押さえて、患者へアドバイスを行うことができ、必要な場合は、タイムリーに相談窓口へ繋がられるようにしていく必要がある。

2) AYA世代に患者に対する対応づくり

今回AYA世代（15～30歳前後の思春期、若年成人）から8名の相談があった。うち、「就職先への病状の説明」など、病状を踏まえた個別対応が必要な内容もあった。この世代の患者は社労士相談に限らず、長期的な就労支援や晩期合併症への対応など小児がん体験者へ支援が必要となる可能性が高い。必要な時期に支援が受けられるような体制づくりを行う必要がある。

3) 就労支援ナビゲーターの出張相談の導入

今後の就職相談や仕事の紹介を希望する患者もいたため、現在はハローワークの「長期療養者就職支援事業」などを案内しているが、就職支援ナビゲーターの出張相談を導入している施設もあり、今後A病院での導入も検討していくべきであると考えられる。

4) がん診断期からの体制づくり

今回の研究機関内においては、抗がん剤治療中など、長期に治療を行う患者の相談が多く、がん診断後に離職した患者や無職の患者が2割を占めたことから、診断時、治療計画提示前、インフォームドコンセント時、治療選択決定の時等、早期から介入できる仕組みづくりを行う必要がある。がん診断期は、病気そのものが与える脅威と今後の見通しがつかない混乱の中、就労相談

に繋げるのは困難であるが、重大な決断は慎重に進める、がん相談支援センターを紹介する等、積極的にアドバイスを行うことだけでも早急に対応すべき課題とし取り組んでいく必要がある。

<平成28年度 医療技術研究助成>

手術部位感染対策の強化にむけた取り組み（業務改善）

中村 加奈

横浜市立大学附属病院 看護部

分担研究者：玉井ゆう子 永山容子 太田圭亮

横浜市立大学附属病院 手術部

抄録

取り組みの目的は、A病院における手術部位感染(Surgical Site infection：SSI)対策に対するスタッフの教育およびSSIリスク介入の実際を明らかにすることである。

A病院でSSIサーベイランスを行っている中で、B診療科においてSSIを疑う症例が続き、感染対策の強化が必要と考え、手術室看護師や診療科医師と協力し業務改善を行った。

A病院で作成したSSIチェックシートを活用して感染対策の実施状況を確認し、実施状況とSSI情報を分析した。その結果を基に「手術室環境・設備」、「SSI予防のための抗菌薬」、「手術用手袋」、について重点的に取り組んだ。

B診療科医師および手術室看護師に対する教育およびSSIリスク介入の取り組みを行うことにより、A病院の手術室全体の感染対策の業務改善を行うことができ、SSI対策への意識が高まった。

今後も感染ゼロを目標に、周術期に関わるスタッフへ感染状況をフィードバックし、徹底したSSI予防行動を取れるよう取り組みを継続していき、さらに患者教育も強化して周術期看護の質の向上を目指していきたい。

<平成28年度 医療技術研究助成>

手術部位感染対策の強化にむけた取り組み（業務改善）

中村加奈（横浜市立大学附属病院 看護部）

共同研究者

玉井ゆう子 永山容子 太田圭亮（横浜市立大学附属病院 手術部）

1. 目的

A病院では、手術部位感染(Surgical Site infection：SSI)の発生率の把握と、感染対策の課題を抽出し改善に取り組む目的でSSIサーベイランスを行っている。

今回、B診療科においてSSIを疑う症例が続き、感染対策の強化が必要と判断した。感染制御部が介入し、手術室看護師やB診療科医師と協力し業務改善を行った。

この取り組みは、SSI対策に対するスタッフの教育およびSSIリスク介入の実際を明らかにすることを目的とし、その報告を行う。

2. 方法

1) 取り組み期間

平成28年4月1日～平成30年8月31日

2) 取り組み方法

A病院で作成したSSIチェックシート（表.1）を活用して、手術患者入室前から退室までの感染対策の実施状況を確認した。SSIチェックシートは手術医療の実践ガイドライン¹⁾および病院感染対策ガイドライン²⁾に基づき作成したものである。

その実施状況とSSIの情報を収集・分析し、手術室看護師やB診療科医師と協力してSSI対策を検討し、以下の3項目の感染対策について重点的に実践した。

(1)手術室環境・設備 (2)SSI予防のための抗菌薬 (3)手術用手袋

3. 結果・考察

実践した3項目のSSI対策に対するスタッフの教育およびSSIリスク介入の実際について以下に述べ考察する。

1) 手術室環境・設備

手術室の清浄度が維持できているか、空調設備の点検状況やフィルターの交換頻度等を施設担当者に問い合わせ、設備に異常がないことを確認した。また、空調機の作動確認を、担当看護師だけでなく看護助手や当直看護師等の複数の目で確認できるシステムを作った。

しかし、空調機が正常に作動しているものの、排気口の前に医療機器や物品が配置され、適切な気流が維持できない状況があり配置の見直しが必要であるとわかった。排気口近くに設置してはいけない理由を掲示し注意喚起を行うとともに、清掃担当者や看護助手にも必要性を教育し協力を依頼した。ひきつづき手術環境を整えるコメディカルの協力も不可欠であるため、協働による環境整備を継続する。

2) SSI予防のための抗菌薬

SSIチェックシートの結果や手術記録から、抗菌薬は確実に投与できていたことがわかった。しかし、投与するまでの手順や作業動線が効率的でないことが顕在化された。

入室時の患者確認時に指示の抗菌薬の種類と投与量等を確認し、手術前のタイムアウトの際に手術にかかわるスタッフ全員が抗菌薬投与を確認しチェックできるように掲示物やタイムアウト

ト用紙の見直しをした。また、診療科医師が指示した抗菌薬を準備できるように、手術準備をする際に必ず目にする場所に抗菌薬を配置した。

その結果、ひきつづき、確実に抗菌薬は投与され適切な追加投与も実施されていた。

3) 手術用手袋

SSI チェックシートの結果により、医師の手袋装着に個人差がある事がわかり、術中の2重手袋や3時間毎の交換の必要性を手術部門の会議等で啓発した。3時間毎の交換においては、タイマーを活用し手術室看護師が声かけを行った。

2重手袋の重要性を周知した結果、SSI チェックシートによる感染対策の実施状況から、手術室看護師の2重手袋の装着は、ほぼ100%で実施されていたことがわかった。一方、診療科医師に関しては100%実施には至っておらず、ひきつづき啓発していく必要がある。

また、3時間ごとの手袋交換は、手術の進行状況により難しい場合が多く、実際には術操作が落ち着くタイミングをみて声かけをすることが多いという意見が挙げられた。手術進行状況により3時間毎の交換が困難な場合は、厳重な清潔操作が求められる場面や閉創前などのタイミングで交換を促すなど、手術の進行状況に合わせた対応が必要である。

手術用手袋の取り組みの中で、併せて手術用ガウンの選択も重要であると考え、手術手技や手術時間および予測される出血量等を考慮し、バリア性の高い手術ガウンを着用できるように配置し周知した。その結果、周知した診療科医師や介助する看護師が、自ら術式や出血予測量等を考慮して選択し着用していた。

出血量が多い場合や、長時間に及ぶ手術の場合にバリア性の高いものを着用することは、職業感染の予防の観点からも重要であるため、ひきつづき周知が必要と考える。

4. まとめ

今回、B診療科医師および手術室看護師に対しSSI対策に対する教育およびSSIリスク介入の取り組みを行うことにより、A病院の手術室全体の感染対策の業務改善を行うことができた。

また、多職種と対策を検討する機会が得られ、関連する病棟や外来の看護師からの情報も得ることができ協力体制が構築され、SSI対策への意識が高まった。さらに、SSI対策の標準化を図るために、院内共通の感染対策マニュアル内の「手術部位感染対策」の内容を修正し、新たに「手術時の予防抗菌薬投与規則」の項目を作成する事にもつながった。今後は、継続してSSI対策が実践できるように、かかわるスタッフにマニュアル等の内容を浸透させ、定期的に評価していく必要があると考えている。

A病院では、平成28年7月より周術期管理センターが開設され、手術室にかかわるスタッフだけでなく、外来や病棟看護師および多職種と連携を深め、手術患者を理解し協働することが重要となってきた。SSI発生ゼロの目標達成には、多職種と協働し対策を継続して実施する事や、携わるスタッフの教育とともに、周術期の患者教育を行う事も必要である。多職種でSSIサーベイランス結果を含め計画や成果を評価し継続して取り組む事が、SSI対策にとって有用であり、つまり看護の質の向上につながると考える。

4. 参考文献

1) 手術医療の実践ガイドライン改訂委員会編：手術医療の実践ガイドライン（改訂版）、日本手術医学会、2013）国公立大学附属病院感染対策協議会編：病院感染対策ガイドライン改訂第2版、じほう、2015

患者 ID
患者名

表. 1

SSI チェックシート

※終刀後は受付のファイルへ

平成 28 年 6 月 20 日作成

	○ ×	実施者	備考
入室前	空調のスイッチが『常時・運転』を確認したか		
	器械だし看護師は手指消毒を実施し器械展開をはじめたか		
	器械展開はドアを閉め切って実施したか		
	排気口の前に物品がおかれていないか		
	電子カルテのキーボードを清拭したか		
	ミキシングトレイを消毒して使用したか		
	点滴ライン準備時に手指衛生を実施したか		
入室く執刀まで	気管内挿管前に手指衛生を実施し手袋を着用したか		
	尿留置カテーテル挿入前に手指衛生を実施したか 手袋装着前に手指衛生を実施したか		
	CV 挿入時は MBE を実施していたか (ドレープで全身を覆う/キャップ・ガウン装着等)		
	除毛が必要であればクリッパーを使用したか		
	可能であれば遠隔感染部位の感染巣は覆ったか		
	術者の手袋を装着介助したか		
	術野消毒前に皮膚に汚染がないことを確認したか		
	術野消毒前に皮膚に汚染があれば清拭をしたか		
	消毒は2分以上待ったか		
	全身をしっかり覆い器械板が不潔になっていないか確認したか		
	術中	執刀前に SSI 予防のための抗菌薬を投与したか	
ドアは開けっ放しになっていないか			
2 重手袋をしているか			
3 時間毎の手袋交換の声かけを行なったか			
3 時間毎の手袋交換を実施したか			
術野に器械を出す際には手指衛生を実施したか			
SSI 予防のための抗菌薬の追加投与を 3 時間毎に実施したか			
閉胸時に『閉胸セット』を使用したか			
閉胸時に胸骨まわりを洗浄したか			
閉胸時に手袋交換をしたか			
閉創後	創部を指定のもの創傷保護材で覆ったか		
	創部ケアをする前に手指衛生を行なったか		

該当しない場合は【備考欄】に詳細を記載してください。実施者は本人が記載する必要はありません。確認した人が記載してください

<医学・医療関連事業助成>

神奈川県における若年性がん患者の治療前配偶子凍結保存支援ネットワークの構築

湯村 寧

村瀬真理子、竹島徹平、竹島和美

横浜市立大学市民総合医療センター生殖医療センター

抄録

がん治療を行う若年患者では、卵巣や精巣などの性腺機能低下・廃絶が問題となり治療後の不妊という問題が生じる。その予防のため近年、がん治療後の妊孕性温存のための配偶子(精子・卵子)凍結法が推奨されつつある。しかしがん治療の現場では、がん治療医と生殖医療との連携が乏しく、患者への十分な情報提供が難しい場合も多い。このような状況を改善させるため、都道府県ごとにがんと生殖医療を扱う医療機関が共同で「がん・生殖医療ネットワーク」を立ち上げ、若年がん患者をサポートする試みがいくつかの道府県ではじまっている。今回神奈川県でもこのネットワーク設立のため妊孕性温存に関する現状を各分野の6名の演者に話してもらいシンポジウムを開催した。128名のがん診療に携わる医師・看護師の参加が得られ、アンケートでは88.9%がよかったと回答、52.7%が今後患者へ情報提供を積極的に伝えてゆくと回答していた。がん治療医・看護師も妊孕性温存の重要性を感じており、情報を求めていることを認識した。多くの情報発信、多忙ながん治療医の負担を軽減、かつがん治療医と生殖医療医の「顔の見える連携」体制構築が重要である。

<医学・医療関連事業助成>

神奈川県における若年性がん患者の治療前配偶子凍結保存支援ネットワークの構築

湯村 寧

村瀬真理子、竹島徹平、竹島和美

横浜市立大学市民総合医療センター生殖医療センター

1. 目的

がん治療の飛躍的進歩により、がんを克服した患者の治療後の QOL にも目が向けられつつある。そのなかでがん治療を行う小児思春期・若年世代がん患者では、卵巣や精巣などの性腺機能低下・妊孕性の低下・廃絶が問題となりがんは治ったが不妊になってしまうという問題が生じる。それを予防するため近年、がん治療後の妊孕性温存のための前治療法が推奨されつつある。2006年の米国癌治療学会(ASCO)の勧告では、がん治療医は若年性がん患者の治療による不妊リスクを評価して患者に説明し、妊孕性温存を希望される患者に対しては妊孕性温存の専門家に紹介するのが望ましいとしている。現在妊孕性温存で最も有効かつ最も多用されているのは配偶子(精子・卵子)凍結ならびに胚凍結である。

平成 28 年、厚生労働省主導の妊孕性温存に関する全国調査が施行され、がん治療医と配偶子凍結を担当する生殖医療専門医の連携不足、がん治療医の配偶子凍結に対する認識不足などの問題点が示唆された。がん治療の現場においては、がん治療にかかわる医療従事者が生殖医療との連携がないことを理由に、患者への十分な情報提供が難しい場合が少なくない。このような状況を改善させるため、都道府県ごとにがんと生殖医療を扱う医療機関が中心となって動く「がん・生殖医療ネットワーク」を立ち上げ、若年がん患者の生殖医療をサポートする試みがいくつかの道府県ではじまっているが神奈川県ではまだこのような動きはみられていない。

しかしネットワーク構築以前にそもそも妊孕性温存に関する知識をがん治療医・看護師はどの程度有しているのかが不明な点であった。知識・認識が乏しいのであればまずはそれらを伝えてゆく必要があると思われる。

当センターは開設当初より若年がん患者に対する胚凍結・配偶子凍結を実施しており、県内では数少ない妊孕性温存治療可能ながん拠点病院として本治療の重要性を市内・県内のがん治療医・治療スタッフへ発信してゆく必要があると考えた。そこで今回我々は当院地域連携係と協力し、いただいた助成金を用いて妊孕性温存に関する情報について各分野の医師・看護師の方々にその現状を話してもらうシンポジウム形式の研究会を開催した。

2. 方法：シンポジウムの開催

シンポジウム「神奈川の妊孕性温存を考える会」は平成 30 年 5 月 24 日 18:30 より横浜市技能文化会館 2F 多目的ホールで開催された。事前に県内の癌拠点病院の診療科・がん治療支援室へはダイレクトメールを郵送させていただいた。開催にあたっては当院の地域連携室の多大なるご支援をいただいた。

シンポジウムのスケジュールは以下の通りである（演者敬称略）。

	司会 湯村 寧（生殖医療センター泌尿器科）・村瀬真理子（同 婦人科）		
1	竹島和美	横浜南共済病院婦人科	がん・生殖医療における妊孕性温存療法～女性編
2	竹島徹平	当院生殖医療センター泌尿器科	がん・生殖医療における妊孕性温存療法～男性編
3	星るりこ	当院不妊症看護認定看護師	生殖医療の看護師の立場から
4	田中正嗣	神奈川県立がんセンター血液内科	血液悪性疾患患者さんの妊孕性温存～血液内科医の立場から～
5	土井卓子	湘南記念病院乳がんセンター長	乳癌治療と妊孕性
6	和田伸子	当院がん化学療法看護認定看護師	がん治療側の看護師の立場から

前半は妊孕性温存治療を実際に行っている側から、妊孕性温存の方法や適応、患者さんへの対応

を、後半はがん治療側からの対応に関する発表をおこない、最後に6名の演者と司会、フロアを交えての総合討論を行った。

3.結果

参加者は演者を除き128名(医師40名 看護師55名 ほかに33名)で学外より105名の参加があった。医師は婦人科19名、乳腺外科・血液内科各々6名、ほか泌尿器科・外科・小児科といずれもがん診療に携わる科の医師であり看護師は患者支援室や診療科外来所属が多かった。開始前にアンケートを配布し今回の会の感想や妊孕性温存に関する事項を質問した。108名から回答があり内容に関しては88.9%に当たる96名がよかったと回答、52.7%(57名)が今後は患者へ妊孕性温存の情報提供を積極的に伝えてゆきたいと回答していた。また連携ネットワーク構築については96.3%(104名)が必要と答えていた。ネットワークで必要なシステムとしては患者への情報提供ツールの充実(85名)、煩雑な紹介システムの解消(44)、患者・がん治療医が直接妊孕性温存に関して生殖医療医と相談できる体制構築(40)などをあげていた。また配偶子凍結に関して知りたいこととして、配偶子凍結を考えている患者のサポート(40名)、依頼を行うタイミング(37)、保存を行っている施設(34)などがあげられた。総合討議でも「どこで行っているのか知らなかった、市大で行っているのであればこれから紹介してゆく」「顔の見える連携体制を作りたい」といった意見も見られた。

4.考察

シンポジウム開催前は県内連携ネットワークが本当に必要なのか自分自身も疑問視していたが今回、がん治療医・看護師もその必要性を感じており、情報を求めていることを改めて認識した。今後ネットワークを構築するため、多くの情報発信、各種勉強会や研究会などを開催し県内のがん治療施設の妊孕性温存に関する知識を充実させる必要がある。また参加者の意見にもあるように多忙ながん治療医の負担を軽減し、かつがん治療医と生殖医療医の「顔の見える連携」体制構築が重要であると考えている。

5.論文及び学会発表

● 会の開催

シンポジウム「神奈川の妊孕性温存を考える会」

平成30年5月24日横浜市技能文化会館2F多目的ホールにて開催

● 学会発表

竹島徹平、斎藤満里奈、西真裕子、上野寛枝、山本みずき、黒田晋之介、村瀬真理子、湯村寧 当センターにおける妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の現状 第8回日本がん・生殖医療学会総会 東京 2018/02/11

湯村 寧 第20回男性不妊フォーラム(シンポジウム) 男性癌患者サバイバーに対する妊孕性温存を考える 『本邦の精子凍結保存の実態調査(厚労科研研究成果)』第62回日本生殖医学会総会 下関 2017/11/16

湯村 寧 シンポジウム22 AYA世代の泌尿器科癌を考える 全国調査からみた我が国における若年がん患者治療前精子凍結治療の現状 第106回日本泌尿器科学会総会 京都 2018/4/21

● 論文発表

Yasushi Yumura, Akira Tsujimura, Hiroshi Okada, Kuniaki Ota, Masahumi Kitazawa, Tatsuya Suzuki, Tosiya Kakinuma, Seido Takae, Nao Suzuki, Teruaki Iwamoto Current status of sperm banking for young cancer patients in Japan. *Asian Journal of Andrology*(2017) **19**, 1-6; doi: 10.4103/aja.aja_74_17

湯村 寧. 生殖医療・妊孕性温存・出生前診断の今 2. 妊孕性確保の技術 若年がん患者に対する治療前精子凍結保存 CLINICAL REHABILITATION 6月号 560-566, 2018

<医学・医療関連事業助成>

第3回 BHD 交流会（遺伝性腎癌の全国患者会）

古屋 充子

横浜市立大学医学研究科 分子病理学

抄録

バート・ホッグ・デュベ (Birt-Hogg-Dubé [BHD]) 症候群は新しい概念の遺伝性腎癌で、フォリクリン(FLCN) と呼ばれる原因遺伝子変異を持ち、多発性腎癌を始め多臓器癌を高率に発症します。我々は全国唯一の BHD 専門医療と研究を遂行し、全国から患者さんとご家族が受診しています。遠方在住のため通院できない患者さんは最新の診療情報を入手できないため、2015年から横浜市内で患者会を開催するようになりました。毎回好評で、遠くは北海道や九州から患者さんたちが参加します。2017年7月14日も第3回交流会を通して患者さんやご家族たちの不安を軽減し、疾患の啓蒙活動を行いました。その模様は我々が運営する BHD ネットホームページ (<https://www.bhd-net.jp/>) のサイトにも報告しています(下記)。



お知らせ

昨年につづき2018年も当チームのメンバーがベストドクターイン・ジャパンに選ばれました。詳しくは[こちら](#)から。

BHD交流会(2018年夏)の開催をアップしました。詳しくは[こちら](#)から。

横浜市立大学附属病院BHD外来(月曜午後)の受診方法は[こちら](#)から。

横浜市立大学附属病院BHD外来へ受診される患者様へ：病院近くの宿泊施設でサービス料金が適用されます。詳しくは[こちら](#)から。

医療関係者の方へ：遺伝子検査などのお問い合わせは[こちら](#)から。

できました。またの機会に再会しましょう。暑い日が続きますが皆様どうぞご自愛ください。

BHD交流会が行われました(2017年)



2017年7月14日、科学研究費助成事業、横浜医学振興財団後援により、横浜駅前の崎陽軒本店会議室にて3回目のBHD交流会が行われました。今回は横浜市立大学市民総合医療センター呼吸器外科の西井鉄平先生から「気胸」の講演があり、続いて横浜市立大学医学部分子病理の古屋充子先生からBHDネット10年間分の診療情報まとめ報告がありました。その後は和やかな懇談会となりました。リピーターの方々も今回初めての方々も、楽しんでいただけましたでしょうか。この機会をご利用いただいて、リラックスした雰囲気でご疾患の専門家に直接ご相談されたり、ご家族同士で理解を深めていただければと願っております。限られた時間内ではございましたが、病院の診療だけではお話し合いしきれない部分を皆様と共有できますこと、スタッフ一同心より御礼申し上げます。またの機会に再会しましょう。皆様、どうぞお元気にお過ごしください。

本疾患の確定患者数は年間 30 家系ペースで増加しており、現在 200 家系近くに上ります。初めての出席者もリピーターも充実した時間を過ごせるよう、6名の医師と技師に加え、1名の横浜市大医学生も参加しました。診療に関する講演と歓談を織りまぜ、患者さんの病状ばかりでなく保因者の可能性があるご家族のご質問や悩みに各専門家が丁寧に対応し、今回も大変好評でした。

<医学・医療関連事業助成>

第3回 BHD 交流会（遺伝性腎癌の全国患者会）

古屋 充子

横浜市立大学医学研究科・分子病理

1. 目 的

バート・ホッグ・デュベ (Birt-Hogg-Dubé [BHD]) 症候群は新しい概念の遺伝性疾患で、フォリクリン(FLCN) と呼ばれる原因遺伝子変異を持ち、多発性腎癌を始め多臓器に癌や嚢胞を高率に発症します。代表者らは全国唯一の BHD 専門医療と研究を遂行しているため全国から患者さんご家族が受診しています。しかし遠方在住のため通院できない患者さんは最新の診療情報を入手できないため、数年前より横浜市で患者会を年1回、開催するようになりました。毎回好評で、遠くは北海道や九州から患者さんたちが参加します。今年も交流会を開催し、患者さんやご家族たちの不安軽減、疾患の啓蒙に貢献することを目的とします。

2. 方 法

過去に2014年、2015年と横浜駅前の崎陽軒本店にて患者会を開催して来ましたが、2016年は7月14日、崎陽軒本店にて開催となりました。本疾患の確定患者数は年間30家系ペースで増加しており、初めての出席者もリピーターも充実した時間を過ごせるよう、6-7名のチームドクターに加え、1名の横浜市大医学生有志も参加しました。診療に関する講演と歓談を織りまぜ、患者さんの病状ばかりでなく保因者の可能性があるご家族のご質問や悩みに各専門家が丁寧に説明する時間を設けました。

3. 開 催 報 告

第3回目のBHD交流会は2016年7月14日、崎陽軒本店にて開催しました。患者家族33名とスタッフ7名、医学生1名に加えて横浜総合医学振興財団からも1名ご参加いただきました。理事長の井出研様にご挨拶いただく予定でしたが、当日ご都合が悪くなったとのことで、急遽事務の上田様に総合医学振興財団の活動ご紹介を含めてご挨拶いただきました。続いて、横浜市立大学市民総合医療センター呼吸器外科の西井鉄平先生から「気胸」の講演をしていただきました。患者さんの殆どが気胸を契機に発見されるため、出席者の皆さんはたいへん熱心に聴講されていました。また、その後代表者古屋から「BHD ネット10年間分の診療情報まとめ報告」を行いました。ちょうど2017年は我々の活動10年目にあたり、集積家数も150程度に膨らみ、まとまった疫学報告を行うことができました。出席者の皆さんはスマホにスライドデータを取り込んだりして、聞き入っていました。その模様はBHD ネットホームページ(<https://www.bhd-net.jp/>)にも報告しています。終了後は30分ほど各テーブルで歓談し、リピーターも増えてきたためか盛り上がり、終了時間が過ぎても多くの方々が名残惜しそうにスタッフや家族同士で話あっていました。

4. 学 会 発 表 など

我々の社会活動は他の家族性腫瘍患者会の方々とも交流が広がり始めています。2018年6月に開催され学会において、患者会の取り組みの一つとして紹介する機会をいただきました。

「企画セッション PS-6 Birt-Hogg-Dubé 症候群情報ネット演者: 古屋充子 横浜市立

大学/医/分子病理」第24回家族性腫瘍学会（2018年6月8-9日神戸）

また参加されている患者様のご厚意で、指定寄附研究助成「腎臓がん関係」にご寄付もありました。この取り組みは、平日スケジュールをやり繰りして講演準備や参加に協力してくれる各スタッフの貢献も大きく、講座スタッフ、医学生などにも準備から後片付けまで献身的に支えてもらっています。崎陽軒本店宴会係の方々も良心的価格で会議室を提供してくださり、心地良い時間を過ごせるサービスをしていただきました。貴財団のご支援なくしてこのような社会福祉活動を継続することは極めて困難です。この場を借りて、協力して下さったすべての皆さまに感謝申し上げます。

<医学・医療関連事業助成>

横浜市横浜市における妊産婦の精神疾患発生動向に関する実態調査

垣内 康宏

東海大学医学部基盤診療学系法医学
前所属：横浜市医療局がん・疾病対策課

抄録

我が国では現在、悩みを抱え、支援を必要とする妊産婦が少なからずあり、その自殺予防対応が求められている。このような現状に対し、東京都23区では過去10年間の周産期自殺事例につき、その危険因子等の分析を行っている。しかしながら、我が国のほとんどの自治体では、東京都のように自殺事例の情報が監察医務院に集約されるようなシステムを有していない。そこで本事業では、横浜市消防局の協力を得て、市内の2011年4月～2016年3月の5年間における自損事例の救急搬送データ（2,196例）から、妊産婦症例（10例）を抽出した。抽出された全10例の属性は、年齢は19～38歳、平均値：28.5歳、中央値：29.0歳、職業は無職7人、会社員3人、搬送理由傷病名は、薬物中毒（過剰摂取含む）6名、手首切創1名、不明3名、重症度分類は、重症1名、中等症4名、軽症2名、不明3名、発生時間は、午後7時～午前5時の夜間帯発生が10例中9例、季節性は、11月～3月の発生が10例中7例、搬送先病院は10例中7例が市内大学病院又は地域中核病院であった。今後は、搬送先病院と連携し、搬送後の予後や再発等に関する発展研究を行う予定である。

<医学・医療関連事業助成>

1. 目的

我が国では、平成元年に合計特殊出生率が1.57と戦後最低となった、いわゆる「1.57ショック」を契機に、出生率の低下と子どもの数が減少傾向にあることが「社会問題」として認識されるようになり、仕事と子育ての両立支援など、子どもを生み育てやすい環境づくりに向けての対策の検討を政府が開始した。その後、四半世紀が経過し、「少子化危機突破のための緊急対策（平成25年、内閣府）」によれば、合計特殊出生率の低下は下げ止まってはいるものの、晩婚化の進展と生涯未婚率の上昇から、依然として我が国の少子化問題は厳しい状況にある。

このような我が国の危機的な人口減少を克服するためには、若い世代が安心して妊娠・出産、子育てができるような環境を整備することが必要である。しかし、現実には悩みを抱え、支援を必要とする子育て世帯が少なからずあり、早急な対応が求められている。特に、妊娠・出産期の女性は、ホルモンバランスや環境が急激に変化する時期であることに加え、出産後の育児への不安や重圧によって精神的に不安定になりやすいことが指摘されている。なかでも、出産後の「産後うつ」は約10人に1人が経験するといわれており、深刻化すれば虐待や育児放棄につながったり、自殺を招いたりする恐れがあり、不調の予兆を早期に発見することの重要性が指摘されている。特に、横浜市を含めた都市部では、女性人口比率が地方部より高い傾向にあり、より積極的に上記課題に取り組む必要がある。

このような現状に対し東京都23区では、順天堂大学産婦人科と東京都監察医務院が共同で「妊産婦の異常死の実態調査」を実施し、過去10年間の周産期自殺事例（全63例）につき、その危険因子等の分析を行っている。しかしながら、監察医制度施行地域以外の、我が国のほとんどの自治体では、東京都のような自殺事例の情報が監察医務院に集約されるようなシステムを有していない。そこで本事業では、横浜市消防局の協力を得て、市内の自殺事例に関する救急搬送データを入手し、妊産婦自殺事例（企図も含む）を把握することを目的とする。最終的には、得られた知見を行政機関の政策立案過程にフィードバックすることで、研究成果を地域社会に直接還元するとともに、エビデンスに基づいた予防対策の確立に貢献することも目指す。

2. 方法

横浜市消防局においては、2008年10月より119番救急通報時における緊急度・重症度識別（コール・トリアージ）システムの導入に基づいた「横浜型救急システム」の運用を開始し、タッチパネル端末を用いた被搬送者情報の入力により、既往症や初診時診断名を含めた救急搬送データの蓄積を行っている。そこで本事業では、横浜市消防局から自損行為（企図含む）例に関する救急搬送データの提供を受け、その分析を行った。対象期間は2011年4月1日～2015年3月31日の5年間、対象地域は横浜市内全域と設定し、事故発生場所が自宅内、女性で年齢が15～45歳（妊娠可能年齢）であった症例（2,196例）を抽出した。

3. 結果

抽出された妊娠可能年齢女性で、自損行為（企図含む）として救急要請があった2,196例のうち、妊産婦であった症例は10例であった。前述の東京都監察医務院の調査が、調査期間が10年と本調査の2倍、人口が約1,000万人と横浜市の約3倍で、63例であったことから、その約6分の1のサンプルサイズであったことは妥当と思われる。抽出された全10例の属性は、年齢は19～38歳に分布し、平均値：28.5歳、中央値：29.0歳であった。職業は無職（専業主婦含む）が7人、会社員（アルバイト・パート含む）が3人であった。搬送理由傷病名は、薬物中毒（過剰摂取含む）が6名、手首切創が1名、不明が3名であった。重症度分類は、重症が1名、中等症が4名、軽症が2名、不明が3名であった。発生時間は、午後7時～午前5時の夜

間帯の発生が10例中9例を占め、夜間に発生が集中していた。季節性については、11月～3月の発生が10例中7例を占め、冬季を中心に発生が比較的高率に認められた。また、搬送先病院は10例中7例が市内大学病院又は地域中核病院であった。

4. 考察

我が国の死亡診断書/死体検案書、そしてそれらを元にした死亡小票から作成される人口動態統計においては、死亡者が妊産婦か否かの情報は記載されておらず、東京都のように異状死事例情報が監察医務院に一元的に集約されるシステムがない限り、妊産婦の自殺事例（企図含む）の詳細情報を得ることは不可能であった。しかし、本事業によって、人口動態統計に代わり、救急搬送データから、妊産婦の自殺事例（企図含む）を、一定程度把握することが可能であることが実証された。

ただ、本事業にもいくつかの限界が存在する。第一に、今回の調査では、自宅での発生事例の提供に限られ、屋外での発生に関するデータが得られなかった点である。今後は、屋外発生事例も併せて把握すべく、関係諸機関と協議を重ねたい。第二に、本事業は救急搬送データを基礎にしているため、全く救急要請すらしなかったケースは、把握できていない可能性がある点である。しかしながら、消防・警察担当者に確認したところ、自殺事例の場合は、明らかに死亡していると思料される事例であっても、念のためほとんどの事例で救急要請自体は行われており、最終的に不搬送となってもそのデータ自体は残ることから、この点についての影響は小さいと思われる。第三に、症例数が比較的小規模にとどまり、有意な疫学分析が困難であった点である。我が国最大の都市である東京都23区ですら、10年間の調査で63例の集積であり、東京に次ぐ全国第二位の都市である横浜市でも10例の集積となるのは致し方ない面もあるが、この点については今後も調査を継続し、症例を蓄積していくことで解決したい。

最後に、本事業の今後の方向性であるが、搬送先病院は10例中7例が市内大学病院又は地域中核病院であったことから、可能であればそれら病院と共同研究を実施し、搬送後の予後や再発等に関する発展研究を行いたい。特に、10例中6例が薬物中毒（過剰摂取含む）事案であったことから、児への影響や事前の予防策の検討も併せて行っていきたいと考える。

5. 論文及び学会発表

本事業については、第103回日本法医学会総会（2019年6月12～14日）において、発表予定である。

<医学・医療関連事業助成>

中堅看護師の離職が同僚看護師のメンタリティへ及ぼす影響

永田 加奈子

共同研究者名 松下 年子

横浜市立大学大学院医学研究科 看護学専攻精神看護学分野

抄録

中堅看護師の離職が、同僚看護師のメンタリティにどのような影響を及ぼすかをストレス反応における認知的評価・コーピングの視点から明らかにし、誘発される新たな離職を防止するための支援の検討を目的とした。結果、【頼りになるスタッフを失うことの動揺】【離職の決断に対する陰性感情】【離職後起こりうる病棟の危機に対する危惧】【病棟の変化によるモラルの低下】【離職を受け入れ離職者の分まで奮起する気持ち】【離職に揺らがない気持ち】が抽出された。これらをストレス・コーピング理論に援用し以下の示唆を得た。①一次的評価では全て「ストレスフル」に該当し、【病棟の変化によるモラルの低下】は「ストレスフル」が長期化した結果起こり、【離職に揺らがない気持ち】は「適応」に該当②「ストレスフル」の一部は【病棟の変化によるモラルの低下】に陥り新たな離職を誘発③【離職を受け入れ離職者の分まで奮起する気持ち】【離職に揺らがない気持ち】は二次的評価とコーピングを示し、前者は情動中心型、後者は同コーピングの結果「適応」に至った状態④ストレス反応パターンに応じた支援や、コーピングのためのセルフケア支援、管理者への教育などが必要

<医学・医療関連事業助成>

中堅看護師の離職が同僚看護師のメンタリティへ及ぼす影響

永田 加奈子

松下 年子

横浜市立大学大学院医学研究科看護学専攻精神看護学分野

1. 目的

看護師の離職率は2007年の常勤12.6%、新卒9.3%のピーク時から2011年に常勤10.9%、新卒7.5%まで漸減したが、2011年から2015年の5年間は横ばいが続いており、離職防止対策が停滞している可能性がうかがわれる。先行文献では看護師の離職が同僚看護師の業務量や質に影響を及ぼし、新たな離職を誘発することが示唆された。そこで看護師の離職は同僚看護師のメンタリティにも影響を及ぼし、ストレスとなり得ることで新たな離職が誘発されるのではないかと考えた。本研究では離職に対する同僚看護師のストレス反応を認知的評価・コーピングから明らかにするためにラザルスのストレス・コーピング理論を用いた。さらに職場に多大な影響を及ぼすとされる中堅看護師の離職に焦点をあてて調査を行った。本研究は中堅看護師の離職が、同僚看護師のメンタリティにどのような影響を及ぼすかをストレス反応における認知的評価・コーピングの視点から明らかにし、誘発される新たな離職を防止するための同僚看護師に対する支援のあり方を検討することを目的とした。

2. 方法

大学病院3施設で病棟勤務する中堅レベル以上(4年以上)の看護師9名に、勤務していた病棟で中堅として働いていた看護師の離職について半構造化面接を行った。

3. 結果

分析の結果、6カテゴリと27サブカテゴリが抽出された。【頼りになるスタッフを失うことの動揺】は〈頼りになる存在の喪失に伴うショック〉〈思い入れ深いスタッフの喪失へのさみしさ〉〈頼りになる存在の喪失に伴う困惑〉〈離職前に抱く辞めないでほしいという願望〉〈離職者とのこれまでの関わり方を後悔する〉の6サブカテゴリから構成された。【離職の決断に対する陰性感情】は〈急な離職に対する苛立ち〉〈離職の仕方に納得できない気持ち〉〈期待を裏切られた気持ち〉の3サブカテゴリから構成された。【離職後に起こりうる病棟の危機に対する危惧】は〈病棟が変わってしまうのではないかと危惧する〉〈業務負担の増加を危惧する〉〈病棟の看護の質の低下を危惧する〉〈スタッフの精神的動揺を危惧する〉の4サブカテゴリから構成された。【病棟の変化によるモラルの低下】は〈業務量の増加に対するスタッフの負担感〉〈病棟における看護の質の低下に対するあきらめ〉〈離職者と親しいスタッフが離職意向を示す〉の3サブカテゴリから構成された。【離職を受け入れ離職者の分まで奮起する気持ち】は〈離職に至った経緯を共感する〉〈離職者をねぎらう気持ち〉〈離職者の存在感を認識する〉〈離職者へのネガティブな感情を切り替える〉〈離職者が果たしていた役割を担おうと奮起する〉〈離職者から得た学びを看護に活かしたい〉の6サブカテゴリから構成された。【離職に揺らがない気持ち】は〈業務面の影響はないと感じる〉〈信頼が薄い離職者に対する引き止めたくない気持ち〉〈離職の意向が喚起されない〉〈影響を受けることのないキャリア展望〉〈離職者との別れにさみしさを感ぜない〉〈離職後も低下しないモラル〉の6サブカテゴリから構成された。

4. 考察

ラザルスのストレス・コーピング理論によると、ストレスは①個人の価値観や信念、社会的・環境的背景による先行要因②外界の刺激であるストレスを有害、あるいは脅威的である

ととらえる過程(認知的評価)③有害や脅威に対する対処過程(コーピング)④情動的、生理学的な短時間の変化と身体変化やモラルなど長期的変化(適応)の4つの枠組みから構成されている。認知的評価には2種類あり、「一次的評価」はストレスを個人の価値観や目標、信念、生活などに照らし合わせて状況を判断すること、「二次的評価」は状況を処理するために何が必要か、どのような対処方法が可能か判断することとされている。この認知的評価を経て、コーピングすることでストレスを「再評価」し「適応」に至る、もしくはストレス反応を継続するというプロセスをたどるといわれている。そして「ストレスフル」の長期的な結果、身体的健康や身体的疾患・モラル・社会的機能に影響を及ぼすとされている。「一次的評価」は「無関係」「無害-肯定的」「ストレスフル」の3つの評価に区別され、「ストレスフル」はストレスによって自身の状況が「危うくなっている」「脅かされている」と判断される場合の評価である。さらに「ストレスフル」は「害-喪失」「脅威」「挑戦」の3つのタイプに分かれ、それぞれの評価は固有の情動的な反応によって表現される。(図1参照)

これらのカテゴリを理論に援用した結果、以下の示唆を得た。①中堅看護師の離職に伴う同僚看護師のメンタリティは一次的評価の「ストレスフル」における「害-喪失」「脅威」「挑戦」に該当し、【病棟の変化によるモラルの低下】は「ストレスフル」が長期化した結果起こり、【離職に揺らがない気持ち】は「適応」に該当した。これには中堅レベルの看護師の離職であることや看護師の職業特性が影響している可能性がある②「ストレスフル」を示した者の一部は【病棟の変化によるモラルの低下】に陥り、新たな離職が誘発されていた。③【離職を受け入れ離職者の分まで奮起する気持ち】【離職に揺らがない気持ち】は二次的評価とコーピングを示しており、前者は情動中心型、後者は同コーピングの結果、「適応」に至った状態である。離職に限らず看護師の一般的な職業性ストレスも情動中心型をとっており、これは両者とも特異的でなく、かつ問題のタイプが明確でなく、対処しづらい特徴があるからである。④中堅看護師の離職における同僚看護師への支援として、ストレス反応のパターンに応じた直接ケアや、コーピングがとれるためのセルフケア支援、管理者への教育などが考えられる。

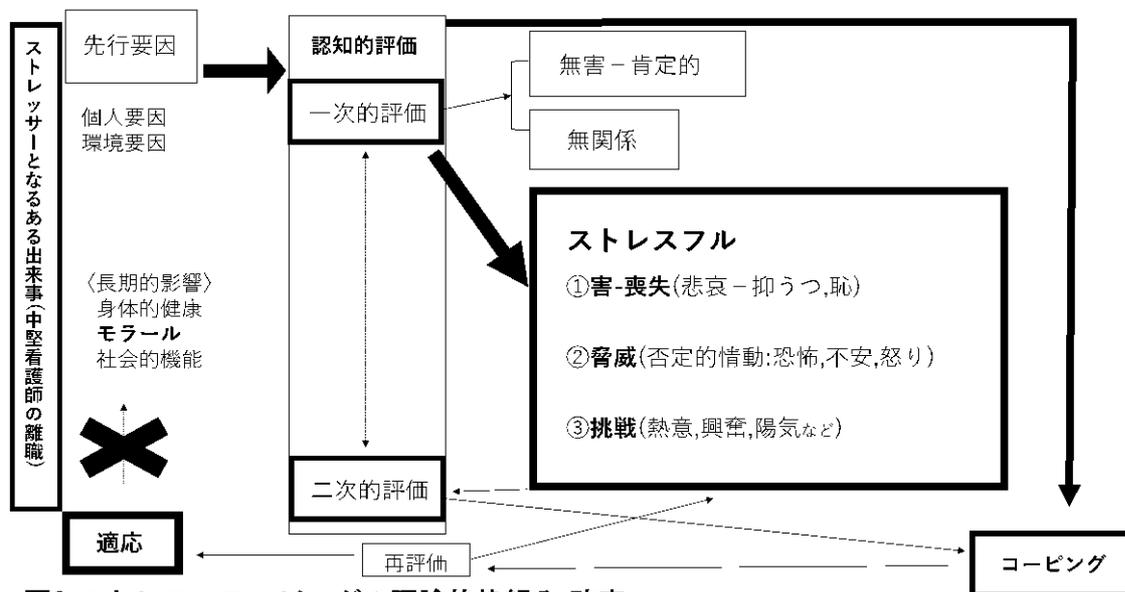


図1 ストレス・コーピングの理論的枠組み 改定
Lazarus,R.S.(1991)/本明恵ら(2004)を参考に神田(2016)が作成したものに作者が一部加筆修正

5. 論文及び学会発表

日本精神保健看護学会第28回学術集会にて一般演題にて発表

<指定寄附研究助成 腎臓内科学関係>

新規血管増殖・リモデリング調節因子の2型糖尿病性腎症における意義の検討

涌井 広道

横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学・講師

共同研究者

田村 功一 横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学・主任教授
小豆島 健吾 Cardiovascular and Metabolic Disorders Program, Duke-NUS Medical School, Singapore. Senior Research Fellow 横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高内科学・客員研究員
白 善雅 横浜市立大学大学院 医学研究科 病態制御内科学・大学院生
春原 浩太郎 横浜市立大学大学院 医学研究科 病態制御内科学・大学院生
山地 孝広 横浜市立大学大学院 医学研究科 病態制御内科学・大学院生

抄録

糖尿病性腎症の発症初期において、異常血管新生が関与しており、血管新生促進因子である vascular endothelial growth factor (VEGF) の病態形成への関与が知られている。ロイシンリッチ α 糖蛋白質 1 (Leucine-rich α -2 glycoprotein 1 : LRG1) は、血管内皮細胞において TGF- β シグナル系への調節作用を介して異常血管新生・増殖を促進することが報告された新規血管新生因子である (Wang X, et al. Nature. 2013)。しかしながら、腎臓における LRG1 の発現分布やその機能に関してはいまだ明らかではない。今回我々は、「LRG1 は腎糸球体内皮細胞において発現し、糖尿病性腎症において、VEGF よりも早期にその発現が増加し、異常血管新生の促進作用を介して糖尿病性腎症の発症・進展に関わる」という仮説をたてて検証した。16 週齢と 24 週齢の正常マウスと糖尿病モデルマウス (db/db マウス) の腎臓における LRG1 と VEGF の発現を比較した。16 週齢の糖尿病マウスでは、血管内皮細胞の増殖を特徴とする異常血管新生とともに糸球体腫大を認めた。同時に糸球体内皮細胞における LRG1 発現が増加していた。一方、腎糸球体での VEGF の発現は不変であった。24 週齢においては、糖尿病性腎症の病変はさらに進行し、糸球体内皮における LRG1 発現はさらに増加していた。さらにこの段階では、VEGF や TGF β などの線維化関連遺伝子発現増加も認めた。以上により、LRG1 は糖尿病性腎症において、異常血管新生として従来知られている VEGF よりも早期にその発現が増加し、病態形成に重要な役割を担っていることが示唆された。LRG1 の制御は糖尿病性腎症の新たな治療になる可能性があると考えられる。

<指定寄附研究助成 腎臓内科学関係>

新規血管増殖・リモデリング調節因子の2型糖尿病性腎症における意義の検討

涌井 広道

横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学・講師

田村 功一 横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学・主任教授

小豆島 健吾 Cardiovascular and Metabolic Disorders Program, Duke-NUS Medical School, Singapore. Senior Research Fellow 横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高内科学・客員研究員

白 善雅 横浜市立大学大学院 医学研究科 病態制御内科学・大学院生

春原 浩太郎 横浜市立大学大学院 医学研究科 病態制御内科学・大学院生

山地 孝拡 横浜市立大学大学院 医学研究科 病態制御内科学・大学院生

1. 目的

糖尿病性腎症では早期の段階から腎臓に異常血管新生が認められ、血管新生促進因子である vascular endothelial growth factor (VEGF)の病態形成への関与が明らかにされている。ロイシンリッチα糖蛋白質1 (Leucine-rich α-2 glycoprotein 1 :LRG1)は、血管内皮細胞において TGF-β シグナル系への調節作用を介して異常血管新生・増殖を促進することが報告された新規血管新生因子である (Wang X, et al. Nature. 2013)。しかしながら、腎臓における LRG1 の発現分布やその機能に関してはいまだ明らかではない。今回我々は、「LRG1 は糸球体内皮細胞において発現し、糖尿病性腎症において、VEGF よりも早期にその発現が増加し、異常血管新生の促進作用を介して糖尿病性腎症の発症・進展に関わる」という仮説をたてて検証した。

2. 方法

16週齢 (n=6)、24週齢(n=4)の糖尿病モデルマウス (db/db マウス) とその正常対照マウス (db/m マウス) を用いて、糖尿病性腎症の発症・進展に伴う腎 VEGF および腎 LRG1 の発現と分布を、免疫染色法およびレーザーマイクロダイセクション法 (糸球体を各個体 350 個ずつ抽出) により比較検討した。

3. 結果

糖尿病マウスでは正常対照マウスに比べて、16週齢、24週齢ともに体重、血糖、腎重量、尿中アルブミンは有意に高値であったが、血清クレアチニン値は同等であった。糖尿病マウスは正常対照マウスと比べて糸球体面積の増加を認めた (16週齢; $3974.0 \pm 117.6 \mu\text{m}^2$ vs 5359.0 ± 202.3 , $P < 0.01$, 24週齢; $3542.2 \pm 95.2 \mu\text{m}^2$ vs 5689.2 ± 182.5 , $P < 0.01$)。糸球体内皮細胞のマーカーとして知られる CD34 発現は、糖尿病マウスの糸球体において正常対照マウスに比べて有意に増加した (図1)。免疫組織学的検討の結果、正常対照マウスにおいて、腎血管の血管内皮細胞、糸球体内皮細胞、尿細管上皮細胞において LRG1 の発現を認めた。糖尿病マウスにおいては同部位において LRG1 発現強度の亢進と染色面積の増加を認めた (図2)。糸球体 LRG1 mRNA 発現レベルは、正常対照マウスに比べて糖尿病マウス 16週齢で 2.4倍と有意に増加した (1.0 ± 0.24 vs 2.4 ± 0.57 , $P < 0.05$)。一方、糸球体 VEGF mRNA 発現は、

16 週齢の糖尿病マウスでは増加を認めなかった (図 3). さらに, 24 週齢では, 糖尿病マウスにおいて糸球体内皮細胞における LRG1 発現はさらに亢進し, 糸球体 LRG1 mRNA 発現レベルは, 正常対照マウスに比べて糖尿病マウスにおいて約 3.5 倍まで増加していた (1.0 ± 0.21 vs 3.35 ± 0.48 , $P < 0.01$) (図 4). 糸球体 VEGF mRNA 発現は, 24 週齢においてのみ正常対照マウスに比べて約 2 倍に増加した (図 5). 糸球体 TGF β , T β R II, Collagen IV, PAI-1, ENG mRNA はいずれも 16 週齢では増加しておらず, 24 週齢の糖尿病マウスにおいてのみ有意な増加を認めた.

4. 考察

本研究において我々は新規血管新生因子である LRG1 が, 正常対照マウスの腎糸球体の血管内皮細胞, 糸球体内皮細胞, 尿細管細胞に発現しており, 糖尿病マウスにおいてその発現レベルが亢進していることを明らかにした. また, それは既存の血管新生因子である VEGF の発現よりも早期に起きており, 糖尿病性腎症における異常血管新生において重要な役割を担っていることが示唆される.

16 週齢, 24 週齢の糖尿病モデルマウスはアルブミン尿を呈しているが, 腎機能障害や結節性糸球体硬化は来しておらず, 早期の糖尿病性腎症の様相を呈していた. また糸球体面積と糸球体内皮細胞の増加により, 異常血管新生を認めた.

この糖尿病性腎症の早期の段階の腎糸球体において, LRG1 は VEGF の発現増加よりも早期に増加しており, この異常血管新生が LRG1 によって起きたことが示唆される.

VEGF と LRG1 の関連についてはまだ不明な点が多いが, これらの関連についていくつか報告がある. LRG1 ノックアウトマウスの網膜において野生型マウスと比べて VEGF 発現が有意に低下していた (Wang X, et al. *Nature*. 2013), 大腸がん細胞において LRG1 は直接 VEGF 発現を亢進し, 腫瘍の血管新生を促進した (J. Zhang, et al. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016). 今回我々の研究において, VEGF やその受容体である VEGFR-2 より先行して LRG1 が上昇していたことは, 糖尿病性腎症の早期の異常血管新生において, VEGF の経路とは独立して LRG1 が病態発生に関わっていることを示唆する.

また, LRG1 は TGF β シグナルのうち ALK1-Smad1/5/8 経路を活性化して血管新生を促進するが, これに拮抗するように Smad2/3 の経路が活性化され, 最終的に線維化にいたると考えられる. 今回我々の研究においても, TGF β をはじめとする線維化関連遺伝子は 16 週齢においては増加を認めなかったが, 24 週齢においてその発現の増加を認め, 16 週齢において観察された腎糸球体における LRG1 の発現増加が, 結果として糸球体硬化を来したことが示唆される.

今後, ヒト内皮細胞をもちいて, 高血糖による LRG1 の発現調節について検討中である.

5. 論文および学会発表

【原著論文】

Sonahaku, Hiromichi Wakui, Kengo Azushima, Kotaro Haruhara, Sho Kinguchi, Kohji Ohki, Kazushi Uneda, Ryu Kobayashi, Miyuki Matsuda, Takahiro Yamaji, Takayuki Yamada, Shintaro Minegishi, Tomoaki Ishigami, Akio Yamashita, Kenichi Ohashi and Kouichi Tamura. Early enhanced leucine-rich α -2-glycoprotein-1 expression in glomerular endothelial cells of type 2 diabetic

nephropathy model mice. Biomed Res Int. 2018, *in press*

【学会発表】

SonaHaku : Leucine Rich Glycoprotein-1: A Candidate Biomarker for Early Renal Function Decline in Type 2 Diabetes. American Society of Nephrology, San Diego, 2018, 10.

白善雅 : ロイシンリッチ α 糖蛋白質 - 1 (Leucine Rich Glycoprotein-1 : LRG-1) の糖尿病性腎症における病態生理学的意義 第 30 回明日の腎臓病糖尿病を考える若手の会, 横浜, 2016, 10

白善雅 : Leucine Rich Glycoprotein-1: 2 型糖尿病性腎症の早期診断における新たなバイオマーカー 第 58 回日本腎臓学会学術総会, 名古屋, 2015, 6.

6. 図の説明

Figure 1. *db/m*, *db/db* マウスにおける腎糸球体面積 CD34 発現. *db/db* マウスにおいて糸球体肥大と糸球体内皮細胞の増加を認めた.

(a) *db/m*, *db/db* マウスの 16 週齢, (b) 24 週齢の腎糸球体の PAS 染色. (25 個の糸球体面積を計測し平均値を比較). $\times 200$ 倍, bars = $20 \mu\text{m}$. * $P < 0.05$ vs *db/m* (c) *db/m*, *db/db* マウスの 16 週齢, (d) 24 週齢の腎糸球体の CD34 免疫染色. $\times 200$ 倍, bars = $20 \mu\text{m}$ (e) レーザーマイクロダイセクション法によって切り出した糸球体 (各個体 350 個ずつ抽出) における 16 週齢マウスの CD34 発現量. (f) 24 週齢マウスの糸球体 CD34 発現量. * $P < 0.05$ vs *db/m*

Figure 2. 16 週齢の *db/m*, *db/db* マウス腎糸球体 LRG1 免疫染色. *db/db* マウスの腎糸球体において LRG1 染色の増強を認めた. (a) *db/m* マウス, (b) *db/db* マウス. 上図: $\times 40$ 倍, bars = $20 \mu\text{m}$. 下図は糸球体の拡大, 糸球体内皮細胞において LRG1 の染色を認める. 下図: $\times 400$ 倍, bars = $40 \mu\text{m}$.

Figure 3. 16 週齢の *db/m*, *db/db* マウスの腎糸球体における血管新生関連, および線維化関連遺伝子発現. *db/db* マウスの腎糸球体において LRG1 mRNA 発現が亢進. (a) LRG1, (b) VEGF, (c) VEGFR-2, (d) TGF- β , (e) Collagen IV, (f) PAI-1, (g) ENG, and (h) TBR1. * $P < 0.05$, vs *db/m* マウス.

Figure 4. 24 週齢の *db/m*, *db/db* マウス腎糸球体 LRG1 免疫染色. *db/db* マウスの腎糸球体において LRG1 染色の増強を認めた. (a) *db/m* マウス, (b) *db/db* マウス. 上図: $\times 40$ 倍, bars = $20 \mu\text{m}$. 下図は糸球体の拡大, 糸球体内皮細胞において LRG1 の染色を認める. 下図: $\times 400$ 倍, bars = $40 \mu\text{m}$.

Figure 5. 24 週齢の *db/m*, *db/db* マウスの腎糸球体における血管新生関連, および線維化関連遺伝子発現. *db/db* マウスの腎糸球体において LRG1 mRNA 発現が亢進. (a) LRG1, (b) VEGF, (c) VEGFR-2, (d) TGF- β , (e) Collagen IV, (f) PAI-1, (g) ENG, and (h) TBR1. * $P < 0.05$, vs *db/m* マウス.

FIGURE 1

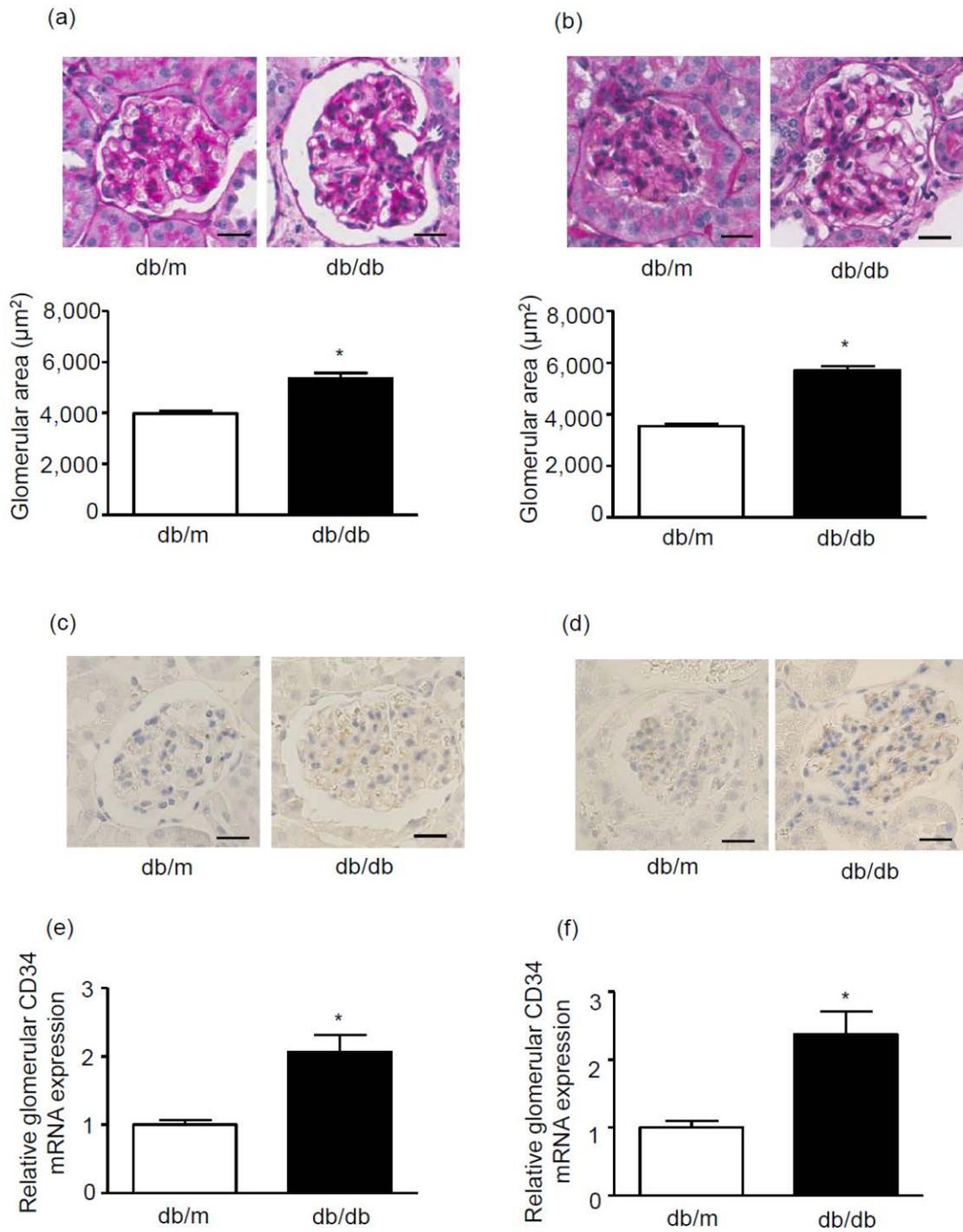


FIGURE 2

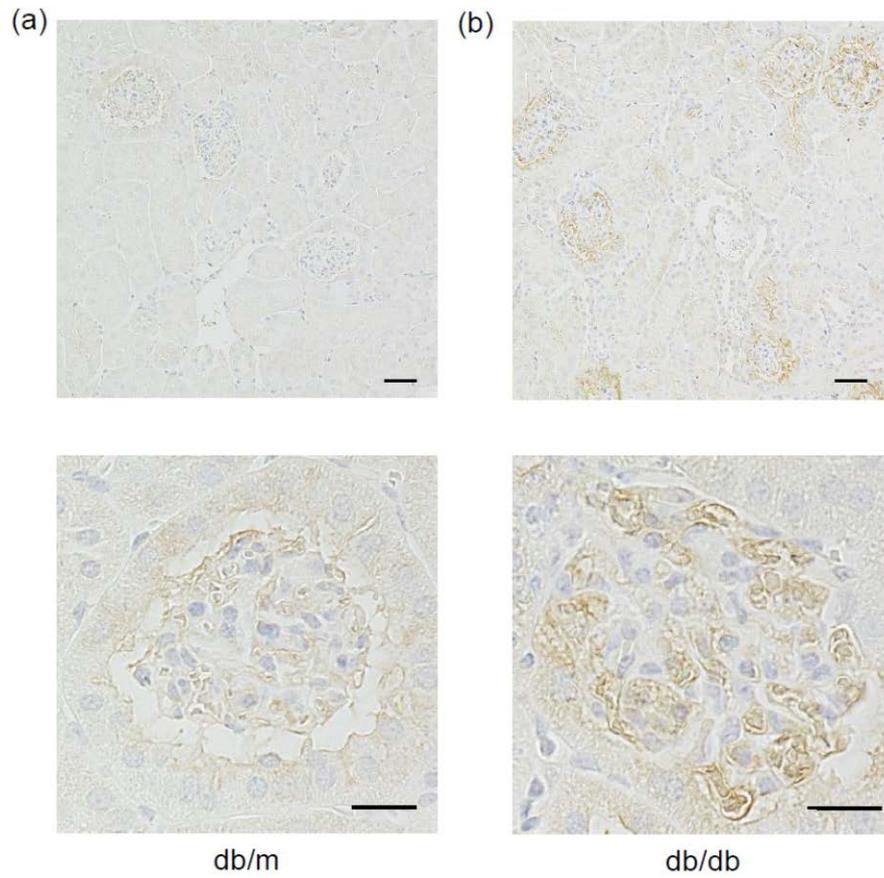


FIGURE 3

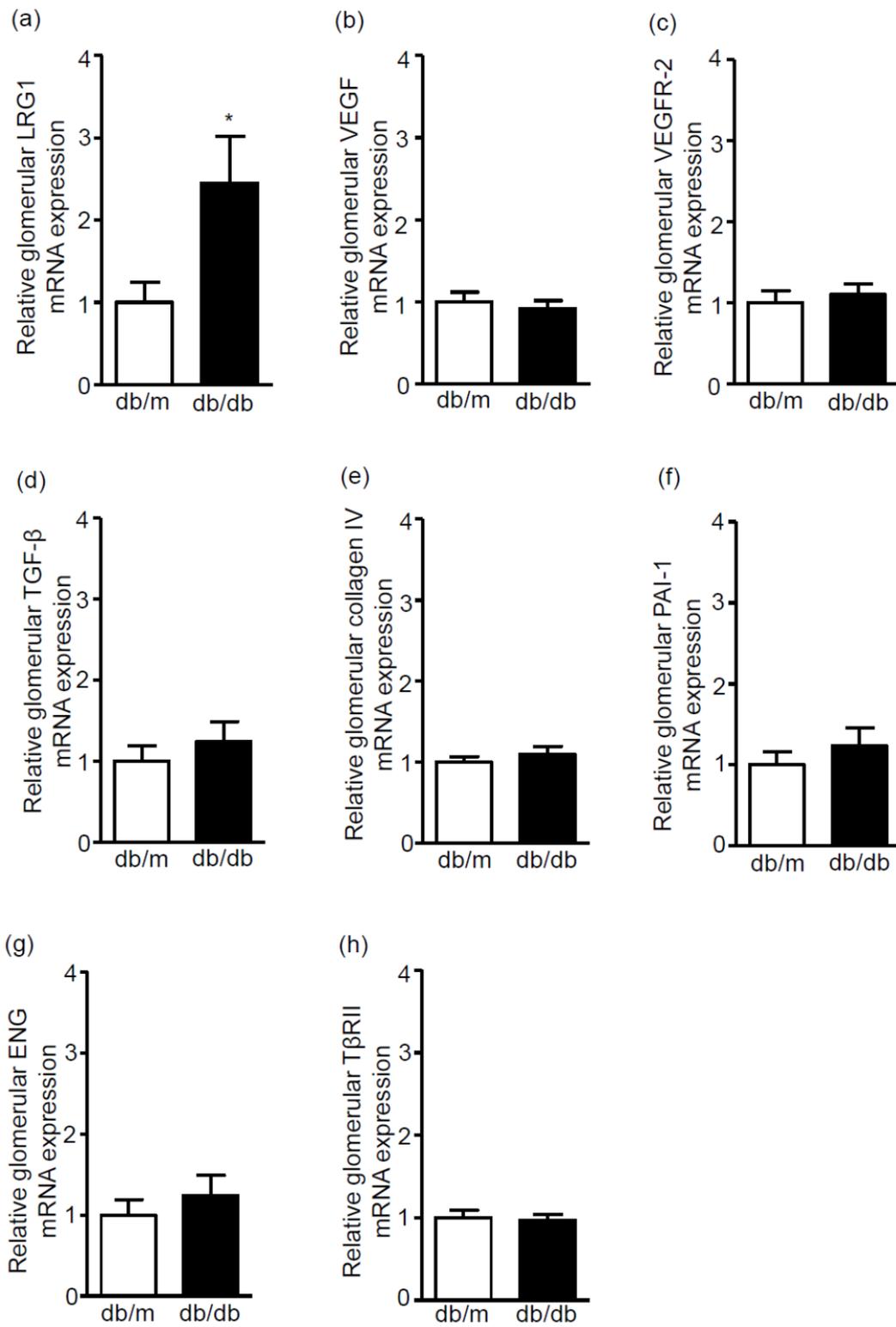


FIGURE 4

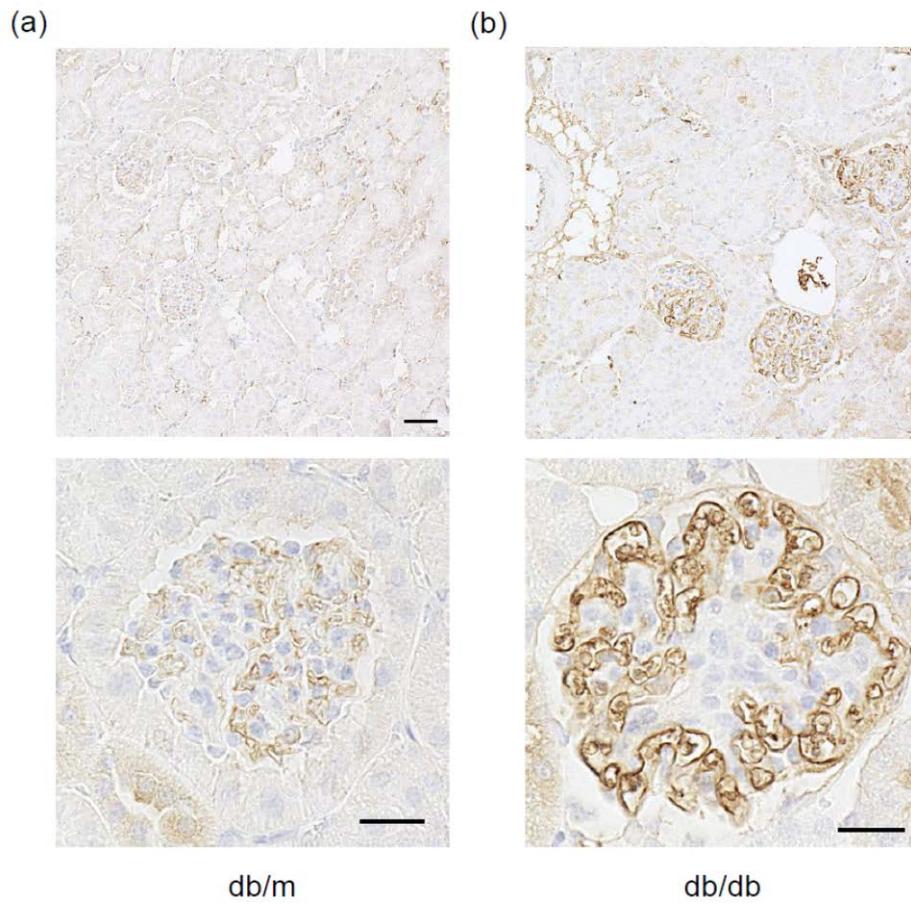
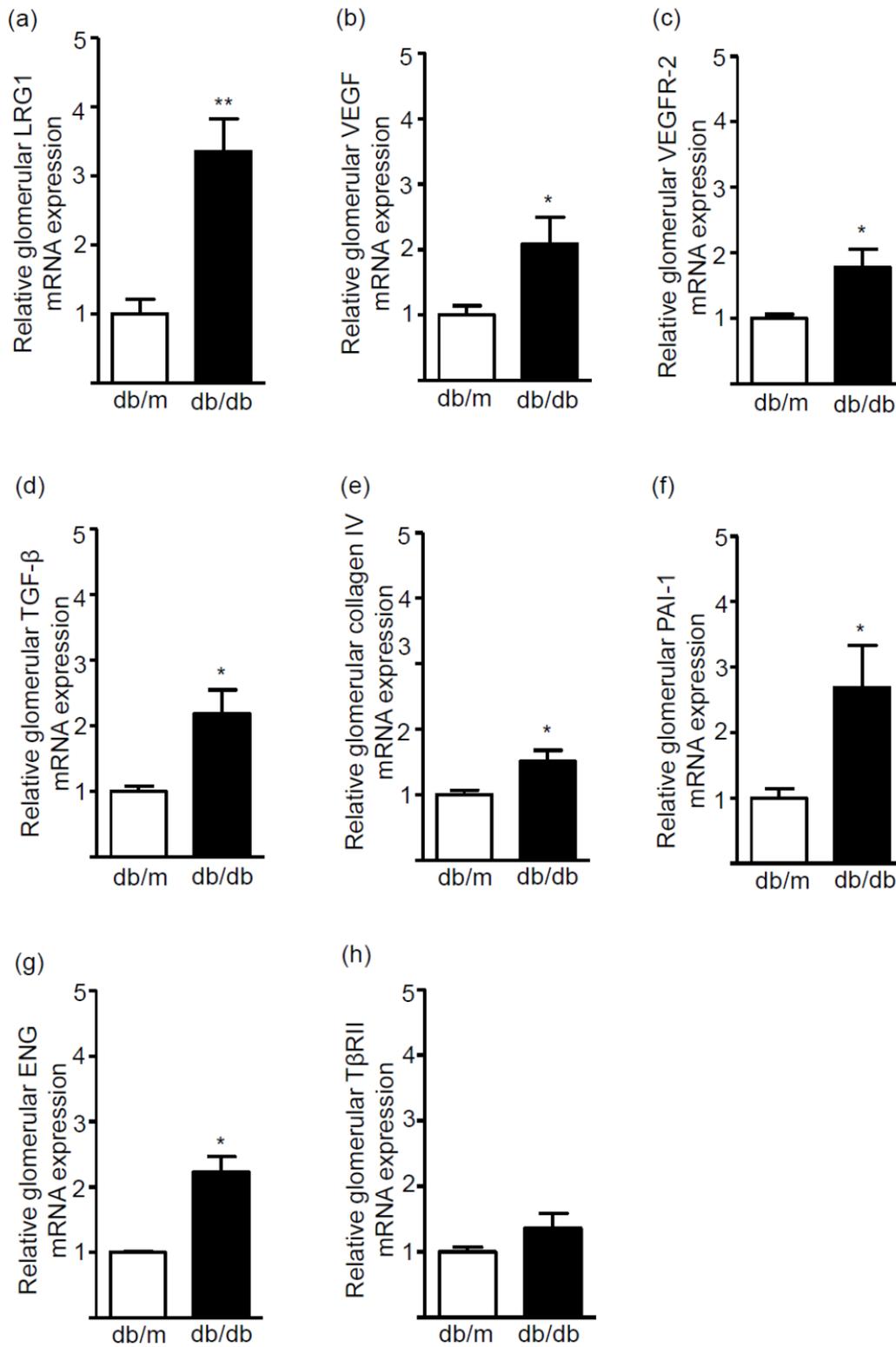


FIGURE 5



<学生自主的活動助成>

第68回日本東洋医学会学術総会への参加

横浜市立大学医学部医学科4年 福田 紘之

要約

私たちはこの度、東洋医学会に参加し、横浜市立大学東洋医学研究会として発表をさせていただきました。

今回の発表は、私たち東洋医学研究会が活動として実施している柔軟操法と呼ばれる手技が自律神経系にどのような影響を及ぼすかを検討したものであり、日頃の活動の集大成ともいえるものでした。学会という場で発表し、質疑応答を受ける中で、自分たちの活動を改めて客観的に確認することができ、今後の活動および研究の方針を考える機会も得ることができました。

<学生自主的活動助成>

第68回日本東洋医学会学術総会への参加

福田紘之

横浜市立大学 医学部医学科 4年

私たちはこの度、東洋医学会に参加し、横浜市立大学東洋医学研究会として発表をさせていただきました。

今回の発表は、私たち東洋医学研究会が活動として実施している柔軟操法と呼ばれる手技が自律神経系にどのような影響を及ぼすかを検討したものであり、日頃の活動の集大成ともいえるものでした。学会という場で発表し、質疑応答を受ける中で、自分たちの活動を改めて客観的に確認することができ、今後の活動および研究の方針を考える機会も得ることができました。

また、他大学の東洋医学研究会の発表を聞く中で、一口に東洋医学と言っても、その研究の切り口には実に様々なものがあること、自分たちが学んできたことも、新たな視点から見ることができるということ、を実感しました。

今回、東洋医学会で学んだことを活かし、今後の東洋医学研究会の活動を、より有意義なものにしたいと思います。この度は、私たちへの助成を、誠にありがとうございました。

<学生自主的活動助成>

第68回日本東洋医学会学術総会への参加

横浜市立大学医学部医学科3年 布瀬 史哉

要約

6/3,4の2日間、名古屋国際会議場で行われた日本東洋医学学会の学術総会に本学東洋医学研究会として参加して来ました。学会ではおもに学生セッションに参加し、数名の部員が発表を行いました。研究発表及び東洋医学研究会の部活紹介を行い、研究発表では東洋医学研究会の活動の中心となる柔軟操法に関して、施術効果を科学的に解析したデータを示し、その有効性を示しました。

<学生自主的活動助成>

第68回日本東洋医学会学術総会への参加

布瀬史哉

横浜市立大学 医学部医学科3年

6/3,4の2日間、名古屋国際会議場で行われた日本東洋医学学会の学術総会に本学東洋医学研究会として参加して来ました。学会ではおもに学生セッションに参加し、数名の部員が発表を行いました。研究発表及び東洋医学研究会の部活紹介を行い、研究発表では東洋医学研究会の活動の中心となる柔軟操法に関して、施術効果を科学的に解析したデータを示し、その有効性を示しました。また部活紹介では東洋医学研究会の1年間の成果(各勉強会や学園祭での一般客への施術など)を発表しました。今回学会に参加するにあたり、普段の部活動で感じていた非施術者側の漠然とした満足感を科学的に解析するという試みを初めて行い、その満足感が心理的なものだけでなく、交感神経系の抑制等客観的な根拠に裏付けられたものであるということが分かり、安心できただけでなく普段の活動に自信を持つことができました。また、他大の発表は非常に興味深い内容ばかりで、各大学の特色を知ることが出来ただけでなく自身の知見を深めることが出来ました。今回の学会参加の機会を無駄にすることなく、今後も医学その他の学習に邁進したいと思います。

<学生自主的活動助成>

第68回日本東洋医学会学術総会への参加

横浜市立大学医学部医学科2年 石川 晴哉

要約

今回は愛知県での東洋医学会に初めて参加させていただきました。

普段の東洋医学研究会の部活動の延長として参加させていただいた名古屋での学会でしたが、自分が普段授業で習っているような西洋医学でも部活動の中で学んでいるものでもない東洋医学を知ることができました。普段の部活では柔軟操法を中心として活動しておりますが他大の発表を通じて漢方や鍼灸について新たな知識や興味を得ることができました。

<学生自主的活動助成>

第68回日本東洋医学会学術総会への参加

石川晴哉

横浜市立大学 医学部医学科2年

今回は愛知県での東洋医学会に初めて参加させていただきました。普段の東洋医学研究会の部活動の延長として参加させていただいた名古屋での学会でしたが、自分が普段授業で習っているような西洋医学でも部活動の中で学んでいるものでもない東洋医学を知ることができました。普段の部活では柔軟操法を中心として活動しておりますが他大の発表を通じて漢方や鍼灸について新たな知識や興味を得ることができました。また学会が終わった後にほかの大学の医学生と交流することができより大きなネットワークを持つことができたと思いました。

そして今回の学会では、初めての参加でしたが畝田先生や医学科4年の張田さんそして多くの先輩たちや同期の積極的なサポートのおかげで普段の部活動の活動報告について発表させていただく機会を得ることができました。このような場での発表は初めてということもあり、パワーポイントの作り方や発表の手順などを一から教えていただき、無事に発表を終えることができました。

最後に学生という立場でありながら、このような興味深い学会に参加させていただけたのは、横浜市立大学東洋医学研究会の部員の方々や顧問の畝田先生など多くの方のご協力とご理解があったからにはほかありません。本当にありがとうございました。

今回の東洋医学会を通じて得ることができた経験をもとにこれからも精進していきたいと思えます。

<学生自主的活動助成>

第68回日本東洋医学会学術総会への参加

横浜市立大学医学部医学科2年 金田 賢一

要約

今回私は名古屋市で行われた東洋医学学会に参加させていただきました。

学会では主に私と同じくらいの年の学生の発表を聞きました。名古屋市立大学、九州大学など様々な大学の東洋医学研究会の学生がそれぞれ東洋医学に関係するテーマを決めて、実験、研究し、その成果を発表するのですが、どの大学も刺激的なテーマを設定し、それに対して独創的なアプローチをされていて大変面白く感じました。特に普段私たちが部活で扱わない漢方薬についての発表は新鮮でした。

<学生自主的活動助成>

第68回日本東洋医学会学術総会への参加

金田賢一

横浜市立大学 医学部医学科2年

今回私は名古屋市で行われた東洋医学学会に参加させていただきました。学会では主に私と同じくらいの年の学生の発表を聞きました。名古屋市立大学、九州大学など様々な大学の東洋医学研究会の学生がそれぞれ東洋医学に関するテーマを決めて、実験、研究し、その成果を発表するのですが、どの大学も刺激的なテーマを設定し、それに対して独創的なアプローチをされていて大変面白く感じました。特に普段私たちが部活で扱わない漢方薬についての発表は新鮮でした。

学生発表の他にもそれぞれの部活の活動報告も聞くことができました。他大学の東洋医学研究会の活動内容について、また九州の大学で定期的に近くの東洋医学研究会で集まって一緒に活動する会の存在を知り自分たちの部活をより活発にするためのアイデアを得ました。空いた時間に他大学の方とお話しすることもできました。私は熊本大学の方と話し、なかなか聞く機会のない他大学の様子について楽しく話しました。

私は今回初めて学会というものに参加させていただきました。参加できたのは学会のほんの一部かもしれませんが得たものは大変大きかったと思っています。このような貴重な機会を与えてくださりありがとうございました。

<学生自主的活動助成>

MES 感想文

横浜市立大学医学部医学科 6年 茂木 悠平

要約

MES に入って数年がたつが、毎年医学英語の重要さを色々な面で気づかされる。最終学年としては、国家試験が目前に迫っており、否が応でも意識せざるを得ない。近年、国家試験問題の中には少なからず英語を絡めた問題があり、出題形式は単語の意味を問う問題から臨床問題までで対象となる診療科もまんべんないことから、個人の力で対策をするのは難しい分野のように思う。そんな中、MES の授業はその対策としてとても助けられている。授業の前半は医学英単語を語幹ごとに分解して説明してもらうことで、授業で扱った単語はもちろん授業で扱っていない単語でも語幹から推測する力がつき、実際の試験にも柔軟に対応できるようになったと感じる。そして、授業の後半は英語の臨床問題を解くことで、国家試験の臨床問題形式に慣れていっているように思う。

留学準備、英語論文を読めるようにする、USMLE の受験をする、国家試験の対策のためなど学年、個人によって目的は違えど、医療英語はますます必要とされてくるであろう。横浜市立大学は国際化を主軸にしており、留学、臨床実習での英語教育、外国人を招聘して行う英語での講義など英語を使う機会ありがたいことに年々増えていっている。しかし、自分もそうであったように英語に苦手意識があり、そのような領域に一步踏み出せない人が多いと思う。そのような人には是非 MES で Dane 先生の楽しくわかりやすい授業を受け、MES の課外活動で英語でコミュニケーションをとることで英語を使う楽しみを知り、新たな領域へと羽ばたいてほしいと思う。

この活動は横浜総合医学振興財団様の支援のお陰で継続してこれました。ありがとうございました。

<学生自主的活動助成>

MES 活動報告書

横浜市立大学医学部医学科 6年 小山 明日実

要約

5年生の実習では英語論文を読んだり英語でプレゼンをしたりする機会が少なくなく、医学英語の知識がほとんどない中で大学受験の際に身につけた英語だけでは到底太刀打ちできないと痛感していました。MESには友人のお誘いがきっかけで参加させていただくことになりました。はじめは帰国子女であったり留学の経験があったりしてネイティブのようにスムーズに英語が話せる友人も少なくない中で、ほとんど英語初心者の自分が参加しているものなのか不安がありましたが、先生は単語1つ1つの意味から丁寧に解説してくださいました。医学用語の単語を先生との会話や講義の中で学ぶことができただけでなく、単語を細かく分解して意味を考える方法を繰り返し練習することができ、接頭語や接尾語の意味も自然と身につきました。万が一知らない単語でも、どういう病態のことを表しているのか想像して文章を読み進められるようになったと思います。また、私は会話を聞いてなんとなく理解することはできても、きちんとした文法で話すことはほとんどできないので、先生とスムーズに英語で話をするすることができる友人を間近で見られたことは大変刺激になりました。片言の英語しか話すことができないにも関わらず、新しいメンバーとして迎え入れてくれた先生と他のメンバーに本当に感謝しています。参加できた回数は決して多くはありませんでしたが、毎回毎回の活動がとても刺激的で、たくさんの経験を得ることができました。ありがとうございました。

<学生自主的活動助成>

Medical English Society での活動

横浜市立大学医学部医学科 6年 権田 勇樹

要約

大学に入り、中学高校のときとは違い定期的な英語の授業がなくなった。実習で論文を読むという機会はあったものの、実際に会話をするという場面はほとんどない。一方、先生方からは学生のうちに英語の勉強をしておいた方がいいよ、と言われることが多かった。英語を話すのが苦手なので、どうにかしなければという思いは常にある。そんなとき友人に、**Medical English Society(MES)**という勉強会があることを教えてもらった。**MES**は医学英語の読み書きだけでなく、実際に会話をしながら学ぶことができる会だった。正直なところまわりの英語力の高さにびくびくしながら参加したが、先生は丁寧に教えてくださり、楽しく医学英語の勉強をすることができた。ただ問題を解いて答え合わせというだけでは得られない、実践的なことも多く学ぶことができた。夏には横須賀海軍基地の見学もさせてもらった。海軍病院の中を案内していただき、基地内での **BBQ** にも混ぜてもらった。フレンドリーに話しかけてくれる方が多く、英語を話してコミュニケーションをとることは楽しいと改めて実感した。

低学年のころはあまり意識していなかったが、高学年になり研究室に通い、病棟実習をするようになって気づいたことがある。医学の世界では英語が当たり前で、論文、学会発表など英語でないと受け入れられないという場面は非常に多い。日本の学会でも、抄録やポスター発表は英語でなければならないものもある。今後社会人になると英語を使う場面はますます増えるだろう。これは医学の世界に限った話ではないと思う。**MES**のような英語に触れる機会は積極的に自分で見つけなければならない。学生のうちから英語を意識して使うという姿勢は重要だ。学年の違う人たちが集まり、みなで医学英語、英会話を学ぶことのできる**MES**はとても刺激的な環境だった。社会人になっても自ら英語を学び、積極的に使う機会を見つきたい。**MES**の活動もさらに発展することを願っている。

<学生自主的活動助成>

MES 感想文

横浜市立大学医学部医学科 繁田 奈央子

要約

今年のMESのクラスでは特に臨床問題を解く時間を通して、医学英語の理解を深めました。先生が生徒のレベルに合った問題を選んでくださり、それについてみんなで考えます。問題に付随して、その症状で先生が診察したことのある患者さんについて説明していただきます。また、治療について日本と比較したり、問診のポイントや身体診察のポイントなども教わったりしました。英語だけでなく、医学の勉強になりました。

加えて循環器、消化器、運動器、腎臓、眼科、泌尿器、皮膚科などのテーマ別に英単語を学びました。単語を分解して、少ない知識でより多くの英単語を覚えられるように教えてくださいました。初めて見る英単語の意味もある程度推測することができるようになりました。

授業は生徒全員が発言できるように時に指名されたり、また自主的に発言する機会があったりします。リスニングだけでなく、スピーキングも鍛えられ、正しい発音を学ぶことができます。このMESで学んだ勉強法と、鍛えた英語力はこの先必ず役立つと確信しています。

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 2017 年度活動報告

横浜市立大学医学部医学科 6年 鈴木 崇文

要約

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や **UCSD**での臨床実習を経験してきましたが、**MES**が海外での臨床に興味を持つようになったきっかけと言えます。

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。

<学生自主的活動助成>

MES 感想文

横浜市立大学医学部医学科 6年 泊 卓志

要約

私は六年生から初めて MES を受講した。理由は英語の勉強の必要性を感じたからだ。実際、最近の医師国家試験では英語の問題が問われている。さらにその難易度は徐々に上がっている。しかし、ただ国家試験で問われるからという訳ではない。五年生における病棟実習では、先生方が当たり前のように英語を交えたカンファレンスを行っていたりと現場での英語の必要性も感じたからである。さらに論文から最先端の医学に触れるには英語が必要不可欠だからでもある。

今までは意識して医学英語を勉強しようと思ったことがなかったので、一番初めは慣れない医学単語に苦戦を強いられた。しかし、先生の簡単な医学単語の由来から臨床の知識まで英語で解説をしていただいたおかげで徐々に理解度が上がった。また、同時期に参加し始めた同級生のおかげでお互いを高め合うこともできた。今では国家試験水準での医学英語はほとんど理解することが可能である。それもこの団体の活動で重ねた努力の結果であると思っている。

今回学んだ、医学英語の基礎をしっかりと維持しつつ、さらなる高みを目指して研修医になれるように研鑽を積んでいきたい

<学生自主的活動助成>

Medical English Society 活動報告

横浜市立大学医学部医学科 6年 中村 創

要約

Medical English Society (略称 MES)は医学を英語で学ぶ事を目的としたサークル活動です。普段は月一回、外部講師の方に英語で講義して頂くのが活動内容となっています。講師は横須賀海軍基地で勤務されている増田デイン先生という準医師の方でした。整形外科など各科についての一回完結型の授業となっており、時間の合わない日は欠席したとしても付いて行くことができます。授業の最初にミニテストを行い、理解度を確認の後、前半は解剖学と総論について、単語の穴埋めプリントをスライドに沿って穴埋めをしていくものとなっています。医学英語を学んでいて特に課題となるのが覚えるべき単語の多さですが、本講義では単語をその語源で分解して学ぶことで効率的に覚えることができます。

授業の後半では USMLE というアメリカの医師国家試験の過去問から講義内容に関連した臨床問題を実際にみんなで解いてみると言ったものです。ここでは、文中に出てくる診察手技のやり方について、生徒が患者役になって実際に先生にやってもらうこともあり、本だけでは学ぶ事のできない実践的な医療を習得することにもつながるため有意義だと感じました。

また、MES ではバーベキューやデイン先生が海軍病院を案内してくれると言ったサークルのメンバーでの交流もあり、楽しく仲間たちと医学英語を学ぶことができました。

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上げたいと思います、ありがとうございました。



<学生自主的活動助成>

MES 活動報告書

横浜市立大学医学部医学科 6年 深沢 聖

要約

医学英語を学び、英語でのコミュニケーション能力を身に付けるために始めた MES もついに最高学年としての参加となった。実習での経験や学んだ知識が少し増え、講義の理解度が上がり新しい発見があった。先生や学生同士でディスカッションしながら症例問題を考える過程は、語学力の向上に加え医学的知識の整理にも役立ったと思う。また、日本の診察とアメリカの診察の共通点や相違点も大いに学ぶことができた。

今後も MES で学んだ知識、語学力を生かして海外でも活躍できる医師を目指していきたい。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にこの場を借りて深く御礼を申し上げたいと思う。

<学生自主的活動助成>

MES 活動の感想文

横浜市立大学医学部医学科 6年 山本 奈央子

要約

英語、という言語の重要性について考えてみた。まずは外国人診療。今後ますますグローバル化が進み、大勢の外国人を受け入れればそれに比例して医師として外国語を母国語とする人を診療するはずである。もちろん英語を話すことができない患者も存在するが、日本語が話せる患者よりは英語が話せる患者のほうが圧倒的に多い。通訳を介するのではなく自分の言葉で直接患者と会話を交わすことが、患者にとって有益であることは疑いようがない。

さらに、日々進歩する医学の情報についていくための学習ツールとしても英語が欠かせないものとなってきている。同じインターネットを使った検索でも、日本語のサイトから得られる情報量と英語のサイトから得られる情報では明確な格差が生まれてしまう。

このほかにも英語を学ぶメリットは枚挙に暇がない。しかし現状、自分で意識して英語にふれなければ医学部生活の中で必要な英語力を身につける機会はほぼない。

よく言われるように日本の大学受験ではその受験制度から読解能力に特化した学習が進められており、実際に診療で使うリスニング、スピーキング能力といったものはあまり重要視されない。そのまま、なんとなく英語に苦手意識を持った医学生が量産されてしまう。私もそんな典型的な医学生であった。そのため、実際にアメリカ人医師と医学英語について学べる MES の活動に参加した。

MES では実際に英語圏の患者を日本で診療していらっしゃる医師の講師の職場を見学させていただいたり、普段日本語で授業しているような内容の授業を英語で受けたりすることで、参加しなければ得られなかったたくさんの機会を得た。もちろんそれで十分とはいわないが、医学英語を学ぶきっかけを得たこと、これから需要の増大が見込まれる外国人診療へのモチベーションを得られたことなど、参加した意義は非常に大きかった。

医師になる前に、英語ができないという漠然とした不安を、なぜ英語を学ばなくてはならないのかという明確なモチベーションに変えるためにも、ぜひ後輩にこの活動への参加を勧めたい。

<学生自主的活動助成>

MES 感想文

横浜市立大学医学部医学科 末石 結衣

要約

途中からの参加でしたが、非常にためになる活動に参加させていただきました。

MES の活動に参加させていただいて特に印象的だったのは、先生が質問して生徒がわからなかった時の先生の対応の仕方です。英語の授業に出るなんて大丈夫かなあと少し足踏みしていましたが、わからなくてどんなにとんちんかんな答えを言ってしまうても優しく根気強くヒントを下さいました。また、授業内容については単純に「医療英語を学ぶ」だけでなく、手技のやり方を教えていただいたり病気の鑑別について詳しく教えていただけたりして医学についての学びも深めることができました。毎回様々な分野からの確認問題も用意してくださったので、知識の確認もできてよかったです。

個人的には一月に一度だと頻度として少ないように感じました。参加できない月があると間がかなりあいてしまうので、もし可能なら2週間に1回くらいの頻度で授業を受けられたらいいなと思いました。

私は行くことができなかったのですが、横須賀海軍基地に見学に行くツアーやバーベキューといったイベントがあるというのもよかったと思います。座学だけでなく実際に肌で空気感を知ることができるのはとてもよい経験になるのではないかと思います。

<学生自主的活動助成>

MES 感想

医学科 5年 田中杏奈

MES の活動に参加し始めたのは今年度に入ってからです。前から英語が好きで、このような活動には興味があったのですが、参加を決めたのは4年生でのリサーチクラークシップを終えてからです。リサーチクラークシップの3ヶ月超、私は英語圏の海外大学の研究室に配属されました。幼少期に海外に住んでいたこともあり、日常会話はある程度話せたので英語に関してはそこまで心配していませんでした。が、そこで自分の英語力の低さゆえもどかしい思いを何度もしました。専門用語が分からない。聞き取れない。専門用語は話題のキーワードになるので、分からないと話全体が見えてきませんし、日常単語と違って類推するのは困難です。私は、自分の意見を言うのは愚かプレゼンを理解することすら出来ませんでした。その中で、自分と同年代の学生が意見をぶつけ質問しているのを目の当たりにしショックを受けました。これからどんなに知識を蓄えたとしても、英単語力と議論する力が無ければ海外では通用しないのだと実感しました。

また、その大学はアジア屈指の大学でしたので、世界のあちこちから先生が来て最近の知見を講義してくれます。もちろん講義は英語ですので単語力が必要です。また論文で最新の知見を得るのに英語は欠かせないですし、アカデミックなこの分野に携わる以上英語は不可欠なのだこの3ヶ月で痛感しました。

そんな訳で MES の活動に参加し始めましたが、期待を大きく上回る濃密で面白い授業でした。授業では海軍病院の先生がいらっしやり、テーマに沿って講義がされたあと USMLEstep1 の問題をみんなで解きます。講義では毎回書き込み式のプリントに沿って行われますが、書き込む部分が多すぎないので先生の話も聞き逃さずことがあります。USMLE の問題は難しく分からない単語がたくさんありますが、先生がひとりひとりに分からない単語がないか聞いてくれるのでとても気軽に質問できます。このとき英単語の意味を英語で学べるのがまた良いところだと思います。

2時間の授業はいつもあっという間で、頭からこぼれてしまいそうなほど単語を覚えます。病棟実習でも英語論文を読んだり、英語でプレゼンする機会がありますが、そこでとても役に立っていると実感します。加えて、新しい専門用語を覚えるのも前よりも早くなったように感じます。まだはじめて間もないですが、これからも授業をととても楽しみにしています。この活動を英語や留学に興味のある人に強く勧めたいです。

<学生自主的活動助成>

MES 活動報告

横浜市立大学医学部医学科 5 年 田邊 桃佳

要約

早いもので MES に所属して 2 年経ちました。今年度は月に一度のレッスンにあまり参加できず残念でしたが、どのレッスンもこれまで講義や実習で学んだことを復習できる大変有意義な機会でした。

MES の活動は月に一度、2 時間程度行われます。前半は **Neuroscience** など 1 つのテーマで解剖、生理、疾患を学びます。医学用語を英語で接頭語や接尾語に着目しながら勉強していく形式で、効率よく覚えることができます。後半は **USMLE** の形式の問題を解きます。学年が上がるごとに **USMLE** の問題に太刀打ちできるようになってきたという実感がもてるようになり、嬉しく感じています。

また今年度はデイン先生のご厚意で横須賀海軍病院の見学にも参加することができました。休日のため医療行為は見学できませんでしたが、病院の概要を説明していただきながら外来の診察室などを案内していただきました。見学後はデイン先生のご家族などとバーベキューをしたり、敷地内のスーパーマーケットやジムなどを案内していただいたりしました。私はこれまでアメリカに行ったことがありませんが、日本にしながらアメリカの医療や文化の一端に触れられた貴重な機会となりました。

今年度でデイン先生が異動となり残念ですが、来年度の新たな先生からも多くのことを学びたいと思います。また今年度から同期の参加者が増えましたが、来年度はさらに多くの同期や後輩に参加してもらい、ともに MES を盛り上げていきたいと思っています。

<学生自主的活動助成>

MES の感想

横浜市立大学医学部 5年 西川 文

要約

医療英語を学ぶ機会は国際化を目指している横浜市立大学にとっては必要不可欠な機会であると思うが、授業や実習の中で医療英語を学ぶ機会は非常に少ない。そんな中、MES の活動では実際に現役の医師であるアメリカ出身の先生が少人数でみっちり2時間教えてくださるので有意義な時間であった。

MES では、先生が学生に対して順番に質問する形式をとっているため、英語のできる学生だけが中心に発言したり、先生が一方的に講義する授業とは異なり、対話のような形で進めていくスタイルである。そのため、受身ではなく、主体的に学ぶことができると思われる。また、毎回先生がオリジナルの教材（プリント）を用意してくださり、英語も日本語と同様に接尾語や接頭語によって病気が推測できることが学べた。

このように、英語と身近に触れ合うことができる MES の活動はこれからの医学生にとって非常に大切な活動であると感じた。

<学生自主的活動助成>

MES 活動報告

横浜市立大学医学部医学科 5年 持田 響

要約

MES は、横須賀海軍基地の准医師である Dane Masuda 先生によって行われる、完全英語形式の講義です。授業の前には各々の自己紹介や雑談から始まり、次に各回のテーマに沿った講義が行われます(例えば循環器、呼吸器、消化器、など)。授業時間の半分ほどが過ぎると、先生と学生が対話しながらの問題形式の講義となります。自己紹介および、問題形式の講義時間には学生自ら英語で会話することが求められ、英語によるアウトプットの練習を行うことができます。またテーマ別講義の時間には、他ではあまり見られない英語による体系的な医学講義が受けられ、英語による知識の整理ができました。

私は4年次にリサーチクラークシップにてシンガポール国立大学に留学させていただいた経験がありましたが、帰国後には本格的な英語講義の機会が少なく感じていました。ただ英語でのコミュニケーションを学ぶだけではなく、実践的な医学の講義を日本でも受けてみたいと考えていたところに、同級生からの誘いがあり、参加することを決めました。初めてMESに参加したのは、5年生の春のことでした。4年次までには座学をすべて終えており、ちょうど臨床実習が始まったばかりのころからの参加でした。英語で行われる講義は徐々に、実習での知識もまだ定着していない初めは内容を理解するだけで精一杯でしたが、回を追うにつれ徐々についていけるようになってきました。このことで、実習で得た知識の復習や確認にもなり、また自信もついてくるようになりました。MESは講義の全てが英語で行われ、さらにはただの英会話ではなく実践的な医学教育であることが魅力であると感じました。月に一回と頻度はあまり多くありませんが、この講義があることによって英語力を保とうとするモチベーションにもつながりました。

グローバル化が叫ばれる現在、医学生、ひいては医師たちは日本だけにとどまらず、海外留学を行い広い知識やさまざまな視点を手に入れることが求められていきます。そのためにも、日ごろから英語を学習していくのは私たちの必須課題といえるでしょう。一人で学習しているだけでは、英語によるコミュニケーション習得、英語による医学英語学習は挫折してしまうこともあります。そんな中、MESに集う志高い仲間や先輩たちとともに学習してこられたのは、私にとって大きな経験となりました。今年の4月からは最高学年となりますが、病院実習・就職活動・国家試験に向かいつつも、このMESの活動を益々盛んなものとしていきたいと考えております。

最後に、このような貴重な期会を我々学生に与えてくださった横浜総合医学振興財団の皆様、この場を借りて深く御礼申し上げます。

<学生自主的活動助成>

ブラジル日系永住者巡回診療健診実習

横浜市立大学医学部医学科 茂木 悠平

要約

2017年7月22日～8月6日の約二週間の日程で、ブラジル連邦共和国リオグランデドスール連邦大学大学院教授森口秀幸先生、横浜市立大学医学部公衆衛生学教室水嶋春朔先生が主催する、サンタカタリーナ州、リオグランデドスール州の在ブラジル日系永住者を対象とした生活習慣予防のための保健事業「ブラジル日系永住者巡回診療健診実習」に参加いたしました。

<学生自主的活動助成>

ブラジル日系永住者巡回診療健診実習感想文

横浜市立大学医学部医学科 6年 茂木悠平

私はこの度、ブラジルの南日伯援護協会の主催する南ブラジル日系永住者を対象とした巡回診療健診実習に参加いたしました。

待望していた巡回診療健診実習はとても充実したものでした。概要としては、2週間で距離にして合計約2000kmをバスで移動し、南ブラジルの日系人入植地8か所で連日行われる健康診断のお手伝いであり、問診、血圧測定と心電図検査を手伝う、というものでした。診療は朝9時から始まり、終わる時間は夜23時を過ぎることもありました。時間的にはタイトでしたが、毎日が本当に楽しかったです。なぜなら、日系の方がバイタリティにあふれ、自分も感化されていたからだと感じます。断腸の思いでブラジルへ入植し、身一つから試行錯誤の末大成して現地の食文化に影響を及ぼすまでになった話など熱意にあふれ、輝いている話を沢山して頂くことで元気になりましたし、自分も頑張ろうという意欲もわきました。将来は患者さんに対しても病気だけを見るのではなく個々人の背景も考え、再び彼らが輝けるような手伝いをしたいと感じました。

そして、森口エミリオ先生の診察にも感銘を受けました。ブラジルは医療制度上健康診断の費用や診察料が高額であり医療へのアクセスは簡単ではないと聞きました。それ故、一年間で診察を受けるのは森口先生の1回だけという方も多くいらっしゃいました。そのような背景の中行われている巡回診療では森口先生は毎日朝から晩まで診察を行っておりました。疲れがたまってくる深夜でも、体調が悪いときであっても一人一人30分前後を費やし身体所見や悩み相談を含めじっくりと診察をする姿からは本当に日系人の方を大切に考え、決して手を抜かないプロ意識と思いやりの強さが感じられました。

これらの経験を踏まえ、将来は普段の患者の生活や仕事にも思いを巡らせ、診療を行いながらその話も聞き、患者さんが社会に戻って活躍できるような手伝いができるような医師になりたいと考えております。そしてどんなに忙しく、疲れていても森口先生のように患者さんのことを思いやり、毎回全力で向き合うような医者になりたいと強く思いました。

今回の経験を生かして医師や人間として精進すると共に、将来は医学的スキルを身につけ、皆さんのためにできることを増やして再び参加したいと思います。横浜総合医学振興財団様の援助のお陰で本活動に参加することができました。誠にありがとうございました。

<学生自主的活動助成>

ブラジル日系永住者巡回診療健診実習

横浜市立大学医学部医学科6年 上田 傑

要約

今回私は2017年7月22日から8月6日の16日間、横浜市立大学の水嶋春朔教授、同大学6年生の茂木悠平と共にブラジル日系永住者巡回診療健診に参加した。

巡回診療は1930年に外務省の嘱託医としてブラジルに派遣された細江静男先生によって始められ、現在は南日伯援護協会、森口エミリオ幸雄先生によりブラジル南部の日系移住者の健康管理を目的に行われている。

今回の巡回診療では13日間を現地で過ごし、ブラジル南部の8ヶ所の入植地で健康診断と健康状態の調査を行った。学生は会場の設営、問診、血圧測定、心電図検査、調査結果の集計を主に担当し、他にも受診者の方との交流や、森口先生の診察の見学を行った。

心電図の計測や判読、診察の見学など医学的な勉強は勿論、診療を通じた受診者の方々との交流や森口先生の献身的な医療に触れられたことは非常に良い経験となった。

実習を通して、日本とブラジルでは環境の違いから提供する医療は異なりますが、患者さんの生活を医療面からどう支えられるかという医療の根源的な部分は変わらないのだなと感じた。自分も将来、患者さんや周囲の人間を思いやり、実際に行動に移せる医師になりたいと感じた。

<学生自主的活動助成>

ブラジル日系永住者巡回診療健診実習
上田傑
横浜市立大学医学部医学科6年

背景

巡回診療は1930年に外務省の嘱託医としてブラジルに派遣された細江静男先生によって始められ、現在は南日伯援護協会、森口エミリオ幸雄先生によりブラジル南部の日系移住者の健康管理を目的に行われている。横浜市立大学医学部の学生は同学部教授の水嶋春朔先生の引率の元、巡回診療に参加している。

目的

森口エミリオ幸雄先生による保健指導、家庭訪問の支援を体験し、医療機関へのアクセスの制限された集団において、地域を基盤とした一次予防、二次予防の重要性を学ぶ。各地域においては公衆衛生、地域保健医療、地域看護の観点から地域の課題を考える。また、医療や看護の両面と地域における関係者とのかかわりを通じて、チーム医療の在り方や地域コミュニティとの協同を体験し、医療職としての連携の重要性について学ぶ。

日程

【全体行程表】

日	月日	行程	訪問地
7月22日(土)~8月6日(日) 13日間(現地)			【引率教員】 水嶋春朔教授 【参加者】 上田傑 茂木悠平 黒田大朗
1	7月22日	土 羽田空港集合(前日) 羽田発	
2	7月23日	日 ポルト・アレグレ着	ポルト・アレグレ (Hotel Ibis Porto Alegre)
		ポルト・アレグレ発 (8:30)	
3	7月24日	月 クリチバノス着 (18:30)	(Gaboardi Park Hotel)
		クリチバノス発 (6:55)	
4	7月25日	火 巡回診療健診	カサドル
		クリチバノス着 (23:50)	(Gaboardi Park Hotel)
5	7月26日	水 巡回診療健診	ラーモス①
		クリチバノス発 (7:00)	
6	7月27日	木 巡回診療健診	ラーモス②
		クリチバノス着 (0:10)	(Gaboardi Park Hotel)
7	7月28日	金 巡回診療健診	ラーモス③
		パソ・フンド着 (17:45)	(Hotel Itatiaia)
8	7月29日	土 巡回診療健診	パソ・フンド (Hotel Itatiaia)
		パソ・フンド発 (6:50)	
9	7月30日	日 巡回診療健診	クルス・アルタ
		サンタ・マリア着 (17:20)	(Hotel Morotin)
10	7月31日	月 巡回診療健診	サンタ・マリア
		カシヨエイラ・ド・スル 着 (22:40)	(Hotel Jacui)
11	8月1日	火 巡回診療健診	カシヨエイラ・ド・スル 発 (7:00)
		巡回診療健診	バジェ
12	8月2日	水 巡回診療健診	ペロッタス①
		ペロッタス着 (21:25)	(Hotel Manta)
13	8月3日	木 巡回診療健診	ペロッタス②
		ペロッタス発 (8:00)	(Hotel Manta)
14	8月4日	金 巡回診療健診	ペロッタス着 (12:20)
		ポルト・アレグレ着 (12:20)	(Hotel Ibis Porto Alegre)
15	8月5日	土	ポルト・アレグレ発
16	8月6日	日	機中 成田着

報告内容・感想

私は2017年7月22日から8月6日の16日間、横浜市立大学の水嶋春朔教授、同大学6年生の茂木悠平君と共にブラジル日系永住者巡回診療健診に参加しました。私が巡回診療を知ったきっかけは3年次の社会予防医学の授業で水嶋先生に見せていただいた過去の巡回診療の動画でした。当時は臨床実習も始まっておらず日本での医療も全く経験していない状態でしたが、動画から参加者が親身に日系永住者の方に接する様が伝わり、いずれ参加してみたいと思ったのを今でも覚えています。

今回の巡回診療では13日間を現地で過ごし、8ヶ所の入植地で健康診断と健康状態の調査を行いました。学生は会場の設営、問診、血圧測定、心電図検査、調査結果の集計を主に担当し、余裕のある時には受診者の方にお話を伺ったり、森口先生の診察の様子を見学させていただきました。

心電図の計測や判読、診察の見学などで医学的な勉強となったのは勿論ですが、それよ

りも巡回診療に参加して良い経験となったと感じたのは診療を通して受診者の方々と関わったことや森口先生の情熱的で献身的な医療に触れられたことでした。各入植地では受診者の方々に自分達がどのような思いでブラジルに来てどんな風に現地で生活してきたのかなど、たくさんのお話をいただきました。農業をするなら海外しかない！との強い思いで来た方から、ブラジルに着いてみると聞いていた話と違った…という方まで様々な人がおり、また現地でも日本では考えたこともなかったような苦労をされてきた方が多くいました。そのどれもが自分にとっては新しい世界で、その中でも一生懸命に生きてきた受診者のお話に刺激を受け、自分も頑張ろうと思うことができました。

森口先生は受診者の方の1年間の生活の様子を聞き、丁寧な身体診察を行って今後の方針を立てていました。診察は朝からはじまり時には夜中にまで及ぶこともありましたが、その中でも先生の献身的な姿勢がぶれることはありませんでした。日本の医学教育でも患者さんの話を良く聞き、一人ひとりに合わせた医療を提供することの重要性は強調されていますが、森口先生の受診者の方を思いやる気持ちは並外れて強く、衝撃を受けました。また、日本とブラジルでは環境の違いから提供する医療は異なりますが、患者さんの生活を医療面からどう支えられるかという医療の根源的な部分は変わらないのだなと感じました。巡回診療を通して自分も将来、森口先生のように患者さんや周囲の人間を思いやり、それを実際に行動に移せる医師になりたいと感じました。

横浜医学振興財団様の助成のおかげで今回の活動に参加することができました。ここに厚く御礼申し上げます。

参考文献

2015年海外フィールドワーク支援プログラム（ブラジル日経永住者巡回診療健診・家庭訪問実習）報告書

<学生自主的活動助成>

10th International Symposium Advanced in Legal Medicine におけるポスター発表

医学科 5年 田邊 桃佳

要約

2017年9月11日から15日まで、法医学の国際学会である10th International Symposium Advanced in Legal Medicine (ISALM 2017)がドイツ・デュッセルドルフで行われました。私は9月12日のポスターセッションで”An autopsy case of unexpected infant death with rare genetic disorder; cardio-facio-cutaneous syndrome”を筆頭演者として発表しました。本学会発表に際して横浜総合医学振興財団より助成金を支援していただきましたのでここに報告いたします。

< 学生自主的活動助成 >

10th International Symposium Advanced in Legal Medicine におけるポスター発表

田邊桃佳

医学科 5 年

1. はじめに

2017 年 9 月 12 日、法医学の国際学会である 10th International Symposium Advanced in Legal Medicine (ISALM 2017)にて”An autopsy case of unexpected infant death with rare genetic disorder; cardio-facio-cutaneous syndrome”のポスター発表を筆頭演者として行いました。本学会発表に際して横浜総合医学振興財団より助成金をいただきましたのでここに報告いたします。

2. 学会発表までの経緯

私は 4 年次のリサーチ・クラークシップ以来、本学法医学教室で解剖された未成年の死亡事例を分析し、その予防について検討しています。昨年は The 1st Japanese-German International Symposium Forensic Medicine & Sciences - Child Abuse and Domestic Violence という日本とドイツの法医学者の集まる国際シンポジウムで未成年の死亡事例の予防について口頭発表を行いました。今年は ISALM が開催される年であり、ポスター発表の機会をいただきました。そこで私がこれまで検討していた未成年の死亡事例のうち、特に興味深いと感じた 1 例についてポスター発表することに決めました。

3. 学会発表

ISALM 2017 は 2017 年 9 月 11 日から 15 日までドイツ・デュッセルドルフで開催されました。ヨーロッパやアジアから法医学者や学生が集まり活発な発表が行われました。

私は 9 月 12 日のポスターセッションで”An autopsy case of unexpected infant death with rare genetic disorder; cardio-facio-cutaneous syndrome”の発表を行いました。



Cardio-facio-cutaneous syndrome (CFC 症候群) は Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在する BRAF 遺伝子の先天的な異常が原因である極めて稀な先天奇形症候群です。名称の通り、主に心疾患、特異顔貌、皮膚疾患を伴います。ただし Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在する別の遺伝子の異常による類縁な症候群もいくつかあり、臨床症状のみでは区別が難しいとされています。本症例も生前は臨床症状から別の症候群が疑われていましたが、死因究明のために包括的な検査を行う中で、遺伝子診断により BRAF 遺伝子の変異が同定され、CFC 症候群と診断されました。

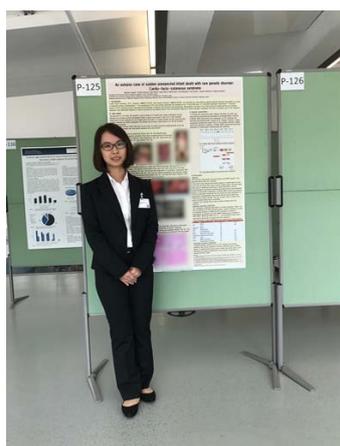
特に乳幼児の死亡事例において、本症例のように遺伝子診断を行うことは重要と考えています。生前の状況を把握したうえで、解剖、病理学的検査と段階的に検査を進めても死因が明らかにならない場合は少なくありません。遺伝子診断も行うことで生前に判明していなかった遺伝子疾患や突然死につながるような遺伝子変異が判明し、より正しく死因を検討できる場合があります。さらに遺伝子診断の結果が次子をもうけるかどうかの参考になる場合もあります。以上について本症例から考察し発表しました。

4. 感想

昨年始めたばかりの研究ですが、今年も学会発表の機会をいただき大変感謝しております。今回はポスター発表ということでこれまで研究で扱っていたうちの 1 例を選ぶことにしましたが、本症例は法医学の包括的な検査における遺伝子診断の重要性を強調するのにふさわしい発表であったと考えています。私は法医学の立場から未成年の死亡事例を分析し予防につなげるという研究を続けていきたいと考えており、これからもより多くの症例を通して遺伝子診断についてさらに理解を深め、その重要性を示していきたいと思っております。

5. 謝辞

本学会発表に際して助成金を支援していただきました横浜総合医学振興財団の皆様、また発表を丁寧にご指導してくださいました共同演者の皆様に改めて御礼申し上げます。



6. 収支報告

収入

横浜総合医学振興財団より助成金	150,000 円
計	150,000 円

支出

交通費(成田空港-デュッセルドルフ空港)	299,940 円
交通費(自宅-成田空港)	4,480 円
宿泊費	55,400 円
学会参加費	60.00 € (約 8,040 円)
海外旅行保険代	7,490 円
計	約 375,350 円

<学生自主的活動助成>

第5回看護理工学会学術集会への参加・発表

前澤 美佳¹⁾

榎原弘子^{1,2)}、伊吹愛^{1,2)}、赤瀬智子^{1,2)}

- 1) 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
- 2) 横浜市立大学大学院医学研究科看護学専攻周麻酔期看護学分野

要約

平成29年10月に開催された第5回看護理工学会学術集会において、「肥満者に対する最適な経皮的与薬方法の検討ー皮膚内シトクロム P450 発現変動の検証ー」という演題名でポスター発表をさせて頂きました。当教室の諸先生方より手厚いご指導を賜りながら実験や解析を進め、自身の研究の成果をこのような場で発表出来たことは、非常に貴重な経験となりました。第5回看護理工学会学術集会のテーマは「多分野融合型イノベーション看護学の躍進」です。高度・複雑化する医療現場において、理工学を始めとする多分野のテクノロジーを駆使し患者様の療養生活を支援することが看護師に求められるようになりました。そういった背景の中で、肥満が薬の体内動態に与える影響についてタンパク・遺伝子レベルで明らかにした本研究の発表には、多くの方々にお集まり頂いて活発なディスカッションを行うことが出来、本研究について興味・関心を持って頂けたと実感しております。このように、研究の成果を形にし多くの方々の関心を得られたのは、看護生命科学分野の先生方のお力添えと貴財団のご支援の賜物であり、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

<学生自主的活動助成>

第5回看護理工学会学術集会への参加・発表

前澤美佳¹⁾

共同研究者：榎原弘子^{1,2)}、伊吹愛^{1,2)}、赤瀬智子^{1,2)}

- 1) 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
- 2) 横浜市立大学大学院医学研究科看護学専攻周麻酔期看護学分野

1. はじめに

この度、平成29年10月14日-15日に金沢大学宝町・鶴間キャンパスで開催されました第5回看護理工学会学術集会において、貴財団のご支援を賜りポスター発表をさせて頂くことが出来ました。以下、この場をお借りして活動報告をさせていただきます。

2. 看護理工学会と本研究室の概要

「看護理工学会」とは、世界的な健康に関する意識の高まりや、本邦における少子化及び高齢化に伴い、人々の身体の管理・疾病のケアについて看護の視点を重視した研究と新たな開発へのニーズの高まりを背景に、優れた臨床行動を保ち続けるとともに、エビデンスに基づいた確かな看護の方法論の確立、チーム医療のシステム化、そして理学・工学の新たな科学的知見に基づく技術の導入を目指し、2013年に設立された学会となります。学会員は看護師のみならず、医師、各種コメディカルスタッフ、工学研究者、理学研究者など多領域の専門家で構成されており、理学・工学の専門分野と融合したイノベーションの創造を目指し活動しています。看護学を冠する学会の中で、これほど多くの多職種の専門家が所属する学会は稀であり、これまでの看護学ではあまり目を向けられてこなかった新たな領域の開拓に挑んでいる学会といえます。

一方、我々が所属する医学研究科看護学専攻 看護生命科学分野は、バイオリジカルサイエンスを基盤とし、医学・薬学・分子生物学などの多分野の知識・技術を応用して科学的根拠のある看護ケアを追究する看護学トランスレーショナルリサーチを展開しています。看護学トランスレーショナルリサーチとは「基礎から臨床への橋渡し研究」を指しますが、我々の研究室では「基礎と臨床の双方向から患者さんの問題を捉え、明確化し、追究し、患者さんへ還元する看護研究」をトランスレーショナルリサーチと捉え、看護師・医師・薬剤師・基礎研究者などの多職種連携によって研究を遂行しています。このような本研究

室の方針や研究内容が看護理工学会の理念や目的と合致しており、本研究室での研究活動を深める上で、当学会学術集会において研究成果を発表することは非常に重要であると考えます。

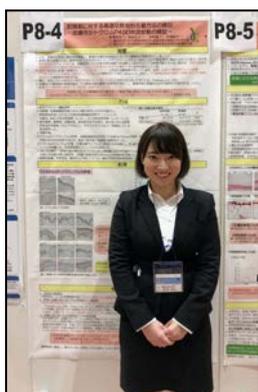
3. 第5回看護理工学会学術集会の概要

本年度の看護理工学会学術集会は、看護実践学会学術集会、国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会学術集会との3学会合同学術集会という形で、10月14日-15日に金沢大学宝町・鶴間キャンパスにて開催されました。看護理工学会学術集会としては、今年で第5回を数えます。今回の合同学術集会のテーマは、『多分野融合型イノベティブ看護学の躍進』であり、そのテーマ通り、シンポジウムや講演、一般演題などの各発表は、臨床の実態や知識・技術開発、教育など、非常にバラエティに富んだ内容となっていました。

4. 学会参加での学び

私は、『肥満者に対する最適な経皮的与薬方法の検討ー皮膚内シトクロム P450 発現変動の検証ー』をテーマに、肥満が経皮吸収製剤の体内動態に与える影響について皮膚における薬物代謝酵素の発現変動に着目し、非肥満者と肥満者の皮膚における薬物代謝酵素発現の差異を遺伝子・タンパクレベルで明らかにした研究について発表を致しました。発表に際しては多くの方々にお越し頂き、私の発表を受け、皮膚にける薬物代謝酵素の発現低下が実際の薬物の体内動態や作用に及ぼす影響や、多器官・臓器での薬物代謝酵素発現についてなど、多くのご質問を頂戴し、活発なディスカッションを行うことが出来ました。自身の視点では思いつかないようなご質問やご助言を多く頂けたことは、今後の研究活動の糧になると感じております。

また、学会参加を通じて、多くのシンポジウムや講演、一般演題を拝聴することが出来、私が普段行っている分子生物学的な基礎研究だけでなく、様々な分野の研究について学びを深めることが出来ました。特に印象的であったのは、企業とタイアップして知識・技術やデバイスの開発を行い臨床に応用する産学連携による発表が多く見られたことです。このような発表を通じて、自分が今行っている研究をどのような形で臨床に還元していくかという視点を得ることが出来、私の研究成果がいつか臨床の患者様の QOL に寄与できるよう努めていかなければならないと実感致しました。



5. おわりに

今回、学会参加を通じて様々な学びを得ることが出来、今後の研究活動や更なる学会発表へのモチベーションとなりました。また、発表において多領域の専門家の方々に沢山のご意見やご助言を頂いたことは、貴重な学びとなりました。

このように、研究の成果を形にし多くの方々の関心を得られたのは、看護生命科学分野の先生方のお力添えと貴財団のご支援の賜物であり、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。今後も研究活動に邁進し、自身の研究成果が臨床に還元されるよう努めて参ります。

写真. ポスター発表の様子

6. 収支報告

▶ 収入：横浜総合医学財団 学生自主的活動助成	¥25,000
▶ 支出：交通費	¥25,400
宿泊費	¥24,960
	<hr/>
計	¥50,360

<学生自主的活動助成>

第5回看護理工学会への参加・発表

横浜市立大学大学院医学研究科看護学専攻看護生命科 堀井 麻里子

要約

2017年10月、石川県金沢市で行われた第5回看護理工学会学術集会に助成金を利用して参加させていただきました。学会では、「肥満に対する疼痛看護ケア方法の開発②-ヒト検体を用いた基礎的検討-」についてポスター発表を行いました。研究、学習の成果を発表するとともに、研究について貴重なアドバイスを頂くことが出来る機会となりました。

発表は作成したポスターをもとに行い、その後質疑応答を行いました。発表を行うことで、自分の研究について客観的に見直し、深く考察をする機会となりました。質疑応答では、研究について第三者からご意見をいただくことで、新たな発見につながり、今後の研究の方向性を考える貴重な時間となりました。

また、看護理工学会は看護師、医師、工学研究者、企業など多くの職種から成り立っており、様々な視点から研究の発表が行われていました。最新の医学研究に触れることで新たな知見を得る機会となり、多くの刺激を受けることが出来ました。

今回学会に参加させていただいたことは、今後の研究を進めていくうえでの貴重な体験となりました。

ご支援いただいた横浜総合医学振興財団の皆様に心より感謝申し上げます。

<学生自主的活動助成>

第5回看護理工学会への参加・発表

堀井麻里子

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修士課程

この度、平成29年10月14日～15日に石川県金沢市で行われました第5回看護理工学会学術集会にて、「肥満に対する疼痛看護ケア方法の開発②-ヒト検体を用いた基礎的検討-」についてポスター発表を行いました。学会参加の詳細について、以下の通り報告いたします。

私が参加した看護理工学会学術集会は、「広がりつつある理工学、特に医用理工学・生体工学と看護学との関わりを、ケアに関する学術的進展を主眼においた学際的な取り組みとして強化する」ことを目的に設立された学会です。看護師、医師、理学療法士といった医療職だけではなく、理学、工学の専門家や企業研究者や開発者などさまざまな領域の職種で学会は構成されております。そのため、学会ではさまざまな分野の研究者が行っている多種多様な研究について触れることが出来ます。看護の学会の中では、理工学や工学と連携した学会は少なく、看護理工学会は、看護師と理工学や工学との連携を可能にしてくれる貴重な学会の一つとなっています。

私が所属する看護生命科学分野は、看護学トランスレーショナルリサーチを行っています。看護学トランスレーショナルリサーチとは、「基礎から臨床への橋渡し研究」を指し、基礎と臨床の両方向から患者の問題を捉えることを目的としています。そのため、看護理工学会のように基礎的検討から臨床まで横断的な研究者が参加する学会への参加は、看護学トランスレーショナルリサーチの実践を目指すうえで貴重な機会となりました。

第5回看護理工学会は、第11回看護実践学術集会と国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会第7回学術集会と合同で開催されました。合同学術集会のテーマは、「多分野融合型イノベティブ看護学の躍進」でした。合同学術集会であったため、臨床で働いている看護師、医師、理学療法士の方から企業、大学の研究者など、多種多様な分野の方が口演・ポスター発表を行っていました。発表内容も、臨床研究から基礎研究、商品開発まで幅広い内容となっており、多方面から改めて看護や医療を考え直す機会となりました。また、自分の専門領域外についての新たな知見を得ると同時に、臨床にいないと感じることができない、現在の医療現場で生じている臨床上の課題を知ることが出来ました。

口演・ポスター発表では、私が行っている研究と同様に「疼痛」という課題について扱っている研究が多くありました。私は普段「疼痛」について基礎研究を行っているた

め、臨床での疼痛について行っている研究は大変勉強になりました。同じ「疼痛」という課題で研究を行っていても、どの方面から考えるかによって研究の内容が異なるということを実感しました。また、実際に多くのかたが「疼痛」で苦しんでいるということを知り、自分の研究の重要性を理解することが出来ました。様々な視点から「疼痛」を考えることによって、学術的な広がりが生じ、「疼痛」という研究が深められていくことを改めて認識しました。

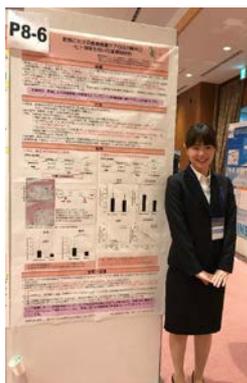
今回の学会で私は、「肥満に対する疼痛看護ケア方法の開発②-ヒト検体を用いた基礎的検討-」についてポスター発表を行いました。私は、肥満による皮膚の知覚の変化についてヒトの皮膚を用いて検討した基礎研究の、今までの成果を発表いたしました。私の研究のテーマである肥満は、近年、世界でも重大な健康問題の一つとなっています。様々な疾患・病態の基盤となっていることが報告されており、皮膚の疼痛などの知覚の変化についても影響を与えることが示唆されています。そこで、私は肥満の皮膚の知覚の変化についてヒトの皮膚を用いて解析を行うことで、今後の疼痛ケア方法の開発につなげることを目的に研究を行っています。

学会に参加するにあたり、自分が今まで行ってきた研究について振り返り、まとめるという作業を行いました。その過程は、改めて自分の研究の原点に立ち返り、深く考察を行うことが出来る時間となりました。また、研究を人に分かりやすく伝えるために、客観的に自分の研究を捉えて、発表のために準備を行いました。この過程の時間は、自分の研究の今後の課題について考察し、他者に自分の研究を分かりやすく伝える方法を取得する機会にもなり、私にとって重要な経験となりました。

ポスター発表は、発表4分質疑応答2分で行われました。発表には、多くの方が見に来てくださいました。発表の内容に関しても質問していただき、自分では気づくことが出来なかった点について、改めて考え直すことが出来る有意義な機会となりました。その後ポスターを見に来てくださった研究者の方とディスカッションする機会もあり、今後の研究へつながる貴重なアドバイスを頂くことが出来ました。

今回の学会への参加は私にとって看護という学問を見つめなおす有意義な機会となり、自分の今後の研究を進めていくうえでの重要な経験となりました。この学会での経験を必ず今後活かしていきたいと思えます。

最後になりますが、御指導くださった先生方、ご支援いただいた横浜総合医学振興財団の皆様に、心より感謝申し上げます。



・収支計算の報告

<支出>

交通費：東京-金沢往復新幹線（学割）25400 円

宿泊費：金沢市内の宿泊施設 2泊 24960 円

合計：50360 円

<学生自主的活動助成>

肥満者における薬物代謝酵素の発現変動-肥満を考慮した経皮的薬物投与を考える-

横浜市立大学医学部看護学科4年 坂元 一早

共同研究者：前澤美佳 榎原弘子 伊吹愛 赤瀬智子

要約

平成29年11月11日に開催された第27回日本健康医学会総会（メインテーマ：少子高齢社会における健康を考える）で、標題に関する学会発表を行って参りました。今回の学会発表の内容としては、肥満による薬物代謝酵素の発現変動に関する研究成果を口頭で発表いたしました。

日本健康医学会は、人間の健康について医学的に研究し、その成果を個人に適用し、健康の保全と増進に役立てるための学会です。医学・看護学のみならず、栄養学や農学など様々な分野の研究者が多角的な視点から健康医学に関する研究を行っており、他分野の方々との交流を通じて新たな視点からの気づきを得ることができました。今後の研究に活かすことのできる貴重な経験、そして学びになったと感じております。

また、本年度より創設された30歳未満の研究者を対象とした湖歩会藤原賞を受賞いたしました。

今回は、一般財団法人 横浜医学振興財団様にご支援いただきましたおかげで、大変有意義な活動を行うことができました。この場を借りて感謝申し上げます。

<学生自主的活動助成>

肥満者における薬物代謝酵素の発現変動-肥満を考慮した経皮的薬物投与を
考える-

坂元 一早

横浜市立大学医学部看護学科 4年

平成 29 年 11 月 11 日に開催された、第 27 回日本健康医学会総会（メインテーマ：少子高齢社会における健康を考える）に参加し、口頭での研究発表を行って参りました。学会参加の内容について、以下の通りご報告させていただきます。

日本健康医学会とは、個人を重視し、その健康に関わる諸問題を解決し、科学として解決することを目的とし、そのために人間の健康について医学的に研究し、健康の保全と改善、さらには増進に役立てることを理念とした学会です（日本健康医学会 HP より）。今回の学会では、医師や看護師のみならず、農学系や栄養系の研究者も参加しており、医療的な観点だけでなく多角的な視点から健康医学について研究が行われていることが特徴的であると感じました。

このような特徴のある本学会で、卒業研究として行っている「肥満者における薬物代謝酵素の発現変動-肥満を考慮した経皮的薬物投与を考える-」に関する発表を行って参りました。具体的な内容としては、表皮に発現が確認されている薬物代謝酵素である CYP3A4 が、肥満者の表皮ではどのように変動するかを解析したものであり、この結果は、現在臨床の現場で使用されているフェンタニル貼付剤を使用した際の経皮吸収にも関わってくることで予想されています。フェンタニル貼付剤は、主になんがん性疼痛に使用されているものです。

WHO による健康の概念とは、疾病の有無に関わらず、肉体的、精神的、社会的に満たされた状態であることを言います（公益社団法人 日本 WHO 協会 HP より）。すなわち、がん性疼痛を抱える患者が健康に過ごすためには、鎮痛薬の一種であるフェンタニル貼付剤の存在は欠かせないものであると考えました。そのような背景から、今回は日本健康医学会で研究結果を発表することを決めました。

当日は、医師や看護師の先生方をはじめとし、様々な分野の方に発表を聞いていただきました。そして、多くの質問やご感想を頂戴し、研究内容に興味を持っていただいたことから、今回の研究結果が様々な人々の健康につながり役

立つものであると改めて感じることができました。また、今回の学会発表で、30歳未満の若手研究者を対象とした日本健康医学会 湖歩会藤原賞をいただくことができました。

自身の発表以外では、特別公演である「VR 認知症体験会～認知症高齢者が暮らしやすい世の中の実現を目指して～」で VR 技術を用いた認知症体験をして参りました。少子高齢化が進み認知症の患者が増える一方で、認知症患者に対する世間の偏見の目が厳しいものであることや、当事者の方がどのような経験をしているのかを改めて知るきっかけとなりました。自身の研究と直接的に関わるものではありませんが、こういった現状をしっかりと見据え、健康医学と看護の発展のために今後も研究を行っていきたく強く感じました。

今回は学会への参加・発表という機会をいただき、とても貴重な経験ができました。今後の学生生活および研究に、必ず役立てていきたくと考えております。最後になりましたが、ご支援いただきました横浜医学振興財団様に感謝を申し上げます。

【収支報告】

支出

日本健康医学会年会費（学生会員） 3,000 円
第 27 会日本健康医学会参加費（学生会員） 2,000 円
交通費 480 円
計 5,480 円

収入

助成金 2,000 円

上記差額 3,480 円は自己負担といたしました。

<学生自主的活動助成>

2017年度 MD 研究者・育成プロジェクト全国リトリート

横浜市立大学医学部医学科 5年 太田 みのり

要約

医学科には、研究志望の学生がとても少なく、私の学年では5人にも満たない。医師免許を取るために6年の時間を費やしたのちに研究者になる、という道を歩む先輩との出会いも少なく、基礎研究者になりたいと考えている私はいったいどのようにキャリアを積みよいかわからなかった。今回研究者のキャリアも聞けるこの企画に参加して、初めてそういった道を具体的に知り、参考になった。

また、リトリートでは自分の研究のポスター発表を行った。私の研究は東工大大隅研で行っているもので医学部生にはあまりにもbasicなため、学内発表の時もあまり伝わらなかった思い出があった。しかし、今回は研究を目指す学生が集まっていたため、ポスター発表でも有意義な意見をもらえたり、興味をもって質問してくれたりしたために非常に励みになった。また、参加していた先生に興味をもってもらえ、ディスカッションも行えたため今後の実験の意欲が沸いた。授業や実習でなかなか時間の取れない中での基礎実験は、公の場で発表するほどまとめられていないが、こうして発表の機会に参加できて刺激を受けた。チャンスを下さった横浜総合医学振興財団の皆様に感謝申し上げます。

<学生自主的活動助成>

2017年度 MD 研究者・育成プロジェクト全国リトリート

太田みのり

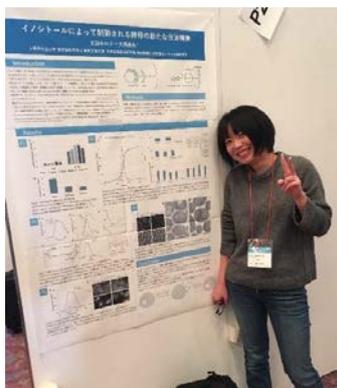
横浜市立大学医学部医学科 5年

医学科には、研究志望の学生がとても少なく、私の学年では 5 人にも満たない。医師免許を取るために 6 年の時間を費やしたのちに研究者になる、という道を歩む先輩との出会いも少なく、基礎研究者になりたいと考えている私はいったいどのようにキャリアを積みあげよいかわからなかった。今回 conbio2017 におけるフォーラムで MD 研究者のキャリアを聞き、もちろん「こういった方法がある」というには数がたりないが、そういった道を多少は知り、参考になった。

さらに、臨床系学会では見られない、自分の興味のある研究内容の発表があるだけでなく、ほかの分野との横断的なフォーラムやワークショップがたくさんあり、非常に勉強になった。分子と生化学が一体となった conbio2017 ならではの、参加できて幸運だった。

また、リトリートでは自分の研究のポスター発表を行った。私の研究は東工大大隅研で行っているもので医学部生にはあまりにも basic なため、学内発表の時も、何がポイントなのか、何に私がひきつけられているか、どんな魅力があるかが、あまり伝わらなかった思い出があった。しかし、今回は研究を目指す学生が集まっていたため、ポスター発表でも有意義な意見をもらえたり、興味をもって質問してくれたりしたために非常に励みになった。また、参加していた先生でポスターを見て下さった方と、ディスカッションも行えたため今後の実験の意欲が沸いた。授業や実習でなかなか時間の取れない中での基礎実験は、公の場で発表するほどまとめられていないが、こうして発表の機会に参加できて刺激を受けた。また、他の学生のポスターもピンキリではあるが、面白いものもあり、近い年齢なのでわからないことも恥ずかしくせずに質問したりディスカッションしたりできたため、別な分野の知識も獲得できた。他大学の口頭発表者は優秀で、研究内容も面白かった。

このようなリトリートに参加するチャンスを下さった横浜総合医学振興財団の皆様に感謝申し上げます。



横浜市立大学医学部医学科 5年太田みのり

収支報告領収書(医学科 5年橋とのまとめ)

交通費羽田→神戸 20580

神戸→羽田 27780

学会参加費 14000

宿泊費(2泊) 10600

合計 72960

収支報告領収書(個人)

交通費羽田→神戸 10290

神戸→羽田 13890

学会参加費 7000

宿泊費(2泊) 5300

合計 36480

<学生自主的活動助成>

MD 研究者育成プログラム全国リトリート（ConBio2017 の演題を含む）への参加と発表

横浜市立大学医学部医学科 5 年 橘 優汰

要約

私は『2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）』ならびに併催された『2017 年度世界をリードする次世代 MD 研究者・育成プロジェクト全国リトリート』に参加しました。ConBio2017 は日本分子生物学会と日本生化学会が中心となり 37 の協賛学会とともに開催された本邦初の生命科学系の合同大会です。また全国リトリートは基礎研究者を志す医学生の発表・交流の場として開催されてきたリトリート活動の初の全国版として企画されました。

全国リトリートでは私が本学免疫学教室の田村智彦教授の下で行ってきた研究内容をまとめ、ポスター発表しました。内容は医学科 4 年次の基礎配属から今まで継続している転写因子と樹状細胞分化の関係についてであり、これは免疫学の中でも近年急速に解明されてきた分野です。蓄積したデータをまとめ、わかりやすい資料を作り、説明するという過程を経ることは、自身の成長につながったと思います。

助成していただいた横浜総合医学振興財団の皆様を始めとして、多くの方にお世話になりました。この場を借りて御礼申し上げます。

<学生自主的活動助成>

MD 研究者育成プログラム全国リトリート (ConBio2017 の演題を含む) への参加と発表

横浜市立大学医学部医学科 5年 橘優汰

私は『2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)』ならびに併催された『2017年度世界をリードする次世代 MD 研究者・育成プロジェクト全国リトリート』に参加しました。ConBio2017は日本分子生物学会と日本生化学会が中心となり37の協賛学会とともに開催された本邦初の生命科学系の合同大会です。また全国リトリートは基礎研究者を志す医学生の発表・交流の場として地方毎に開催されてきたリトリート活動の初の全国版として企画されました。

全国リトリートでは私が本学免疫学教室の田村智彦教授の下で行ってきた研究内容をまとめ、ポスター発表しました。内容は医学科4年次の基礎配属から今まで継続している転写因子と樹状細胞分化の関係についてであり、これは免疫学の中でも近年急速に解明されてきた分野です。手法としてはバイオインフォマティクス的手法を用いて公共データベースのChIP-seqデータ(いわゆる次世代シーケンスデータ)やマイクロアレイデータを再解析することで候補の転写因子を予測し(dry解析)、細胞培養を用いた実験(wet実験)を行うことで検証しました。蓄積したデータをまとめ、わかりやすい資料を作り、説明するという過程を経ることで、成長できたと思います。また、多くの学生・研究者の方々と有意義なディスカッションができました。

最後に今回助成していただいた横浜総合医学振興財団の皆様、今回の学会・全国リトリート参加に関してお世話になりました分子細胞生物学教室の廣瀬智威先生、免疫学教室の田村智彦教授を始め教室員と学生の皆様に心から感謝申し上げます。

<学生自主的活動助成>

Orthopaedic Research Society ; New Orleans 学会におけるポスター発表

横浜市立大学医学部医学科5年 高橋 実来

抄録

私は昨年4月から4ヶ月にわたって横浜市立大学整形外科の股関節グループでAIISインピンジメントについて研究をさせていただき、その内容で”Orthopedic Research Society”にてポスター発表をするという貴重な経験ができましたので、以下に報告いたします。なお、最初にこの場をお借りして今回の発表にご支援いただいた財団の皆様、ご指導いただいた整形外科の先生方にお礼申し上げます。

ポスター発表では自分の発表に対してどの程度の関心を持って頂けるか不安でしたが、自分から積極的に話し掛け、視線を合わせて会話したところ、複数の方々に詳細な説明を求められ、評価の言葉やアドバイスをいただき、大変有意義な時間となりました。学会の発表を通じて更なる医学英語力の必要性を痛感しましたが、それ以上に研究して形にすることの楽しさに触れられたことが自分の一番の財産になったのではないかと思います。

次に参加できる学会はいつになるかはわかりませんが、今後はより多くの論文を読み、研究を重ね優れた成果を挙げ、機会があれば研究発表を通して多くの方々と会話し評価いただき成長したいと思います。

<学生自主的活動助成>

Orthopaedic Research Society ; New Orleans 学会におけるポスター発表

高橋 実来 医学科 5年

私は昨年4月から4カ月にわたって横浜市立大学整形外科の股関節グループでAIIS インピンジメントについての研究をさせていただき、その内容を”Orthopedic Research Society”にてポスター発表をするという貴重な経験ができましたので、以下に報告いたします。なお、最初にこの場をお借りして今回の発表にご支援いただいた財団の皆様、ご指導いただいた整形外科の先生方にお礼申し上げます。

ポスター発表では自分の発表に対してどの程度の関心を持って頂けるか不安でしたが、自分から積極的に話し掛け、視線を合わせて会話したところ、複数の方々に詳細な説明を求められ、評価の言葉やアドバイスをいただき、大変有意義な時間となりました。学会の発表を通じて更なる医学英語力の必要性を痛感しましたが、それ以上に研究して形にすることの楽しさに触れたことが自分の一番の財産になったのではないかと思います。

次に参加できる学会はいつになるかはわかりませんが、今後はより多くの論文を読み、研究を重ね優れた成果を挙げ、機会があれば研究発表を通して多くの方々と話し評価していただき成長したいと思います。

収支計算の報告

内訳

交通費

航空券運賃	228,000円
羽田空港施設利用料	2,570円
出入国税	7,930円
燃油付加特別運賃	15,000円

宿泊費

ホテル代	36,000円
ICN株式会社取扱手数料	5,500円
学会参加費用	43,622円

合計 338,622円

<学生自主的活動助成>

Orthopaedic Reserch society; New Orleans 学会におけるポスター発表

横浜市立大学医学部医学科、運動器病態学教室

石田 正一

青田洋一、山田勝崇、関屋辰洋、齋藤知行

要約

目的：成人脊柱変形症患者において、脊柱骨盤系のアライメント異常を評価する矢状面パラメーターに関し、グローバルパラメーターとして最も適しているパラメーターを調査すること。

方法：成人脊柱変形患者のEOS 側面撮影画像から、様々な矢状面パラメーターを計測し、パラメーター間の相関や、自己評価尺度による患者のQOL スコアとの相関を解析した。結果：この研究は、これまで様々な議論が繰り広げられてきた、脊柱骨盤系の矢状面の総合変形評価パラメーターについて、新しい観点から分析を行い、今まで考えられていた理論とは反対する理論を打ち立てた。考察：成人脊柱変形症の病態はアジア人とりわけ日本人と、欧米人では微妙に異なる。今回と同様の結果が、日本以外のアジア人や欧米人においても得られるか追加調査する必要がある。論文及び学会発表(研究会を含む):Orthopaedic Reserch society; New Orleans 2018

<学生自主的活動助成>

Orthopaedic Reserch society; New Orleans 学会におけるポスター発表

石田正一

青田洋一、山田勝崇、関屋辰洋、齋藤知行

(医学部医学科、運動器病態学教室)

1. 目 的

成人脊柱変形症患者において、脊柱骨盤系のアライメント異常を評価する矢状面パラメーターに関し、グローバルパラメーターとして最も適しているパラメーターを調査すること。

2. 方 法

成人脊柱変形患者のEOS 側面撮影画像から、様々な矢状面パラメーターを計測しパラメーター間の相関や自己評価尺度による患者のQOL スコアとの相関を解析した。

3. 結 果

この研究は、これまで様々な議論が繰り広げられてきた、脊柱骨盤系の矢状面の総合変形評価パラメーターについて、新しい観点から分析を行い、今まで考えられていた理論とは反対する理論を打ち立てた。

4. 考 察

成人脊柱変形症の病態はアジア人とりわけ日本人と、欧米人では微妙に異なる。今回と同様の結果が、日本以外のアジア人や欧米人においても得られるか追加調査する必要がある。

5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

Orthopaedic Reserch society; New Orlean

<学生自主的活動助成>

Cognitive Neuroscience Society におけるポスター発表

横浜市立大学医学部医学科 5年 長島 朱里

共同研究者：中井康雄、早川茜、大薄卓也、Jeong-won Jeong、神原利宗、杉浦綾香、
本井宏尚、浅野英司

Departments of Pediatrics and Neurology, Wayne State University, Children's Hospital of
Michigan, Detroit Medical Center

要約

2018年3月24日から27日の4日間にわたりボストンで開催された **Cognitive Neuroscience of society annual meeting 2018** にてポスター発表を行いました。私は2017年4月から3ヶ月間、リサーチクラークシップという研究実習を行う期間において、ミシガン州デトロイトにある **Wayne State University** の **Children's Hospital of Michigan** の **Departments of Pediatrics and Neurology** という教室で研究に携わりました。その成果を今回の学会で発表しました。

研究内容は、光刺激により引き起こされた神経活動についてです。光刺激により、ヒトの脳においてどの領域でどのタイミングでどのような変化が起こるか、すなわち4次元での変化を検証しました。

学会では、指定された時間にポスターの前に立ち、プレゼンテーションや質疑応答を行いました。学会への参加は初めてであり、しかも英語ということで非常に緊張しました。何とか乗り切ることができ大きな自信となりましたが、英語力の足りなさを痛感しました。また、学会は大盛況で、世界中の研究者達が熱い議論を繰り広げている様子は非常に刺激的でした。英語や医学をさらに勉強したいという大きなモチベーションが生まれる貴重な経験となりました。

ご支援いただいた横浜総合医学振興財団様、Wayne State University の皆様に感謝申し上げます。

<学生自主的活動助成>

Cognitive Neuroscience Society におけるポスター発表

長島朱里

横浜市立大学医学部医学科 5 年

共同研究者：中井康雄、早川茜、大薄卓也、Jeong-won Jeong、神原利宗、杉浦綾香、本井宏尚、浅野英司

Departments of Pediatrics and Neurology, Wayne State University, Children's Hospital of Michigan, Detroit Medical Center

1. 目的

頭蓋（ずがい）内脳波を分析して得られる成分のうち、**high-gamma activity** という 70-110Hz の周波数の高い成分がある。**high-gamma activity** の増大が神経活動の活性化、減弱が神経活動の抑制を表していると考えられている。

今回、私たちは、全視野の光刺激を行った時に生じる **high-gamma activity** が、ヒトの脳において、どの領域で、どのタイミングで、どのような変化をするかを検証した。

2. 方法

対象は薬物抵抗性の部分てんかん患者 6 3 名である。後頭葉てんかん患者は除外した。

薬剤抵抗性のてんかん患者に対する外科治療の一つに焦点切除術がある。焦点切除術は 2 回に分けて行われる。1 回目の手術では、脳表に直接電極を留置して脳波を測定し、てんかん焦点と機能的に重要な領域がどこにあるかを同定して、2 回目の手術で切除する範囲を決定する。これを脳機能マッピングと言う。

<電気刺激>

脳機能マッピングの一つに電気刺激がある。脳表に電気刺激を与え、視覚に関わる症状が誘発された領域を調べた。

<視覚刺激の方法>

もう一つの脳機能マッピングとして、視覚刺激がある。光刺激を暗室で与え、その際の頭蓋内脳波を 1 ms 毎に記録した。

<時間周波数解析>

視覚刺激の最中に得られた皮質脳波のデータを、コンピューターを用いて時間周波数解析した。周波数 70-110Hz の成分を **high-gamma activity** と定義した。刺激を 0ms とした時に-200ms から-100ms までの刺激を受ける前の振幅を基準として、光刺激後に **high-gamma activity** の振幅が、基準と比べてどのタイミングで何パーセント増減したかを調べた。

<電極の分布>

患者一人ひとりに置ける電極の領域は限られているが、63 名分の電極の位置情報を標準脳にまとめることで、脳表を広くカバーすることができた。

<アニメーション>

時間周波数解析で得られた **high-gamma activity** の変化を、5ms 毎に三次元の標準脳上に表示し、アニメーションを作成した。

3. 結果

<電気刺激>

まず、脳表を刺激して視覚に関わる症状を誘発した電気刺激の結果を Fig 1 に示す。左列が左脳、右列が右脳、上段が脳の内側面、中段が外側面、下段が底面である。電気刺激を与えた直後に、患者が単純な光を感じた領域 (**Phosphene**) が(1)で、視野が歪んで見えた領域 (**Visual distortion**) が(2)に示されている。**Phosphene** は低次の視覚野を中心に認められ、一方、**Visual distortion** はより高次の視覚野で認められた。

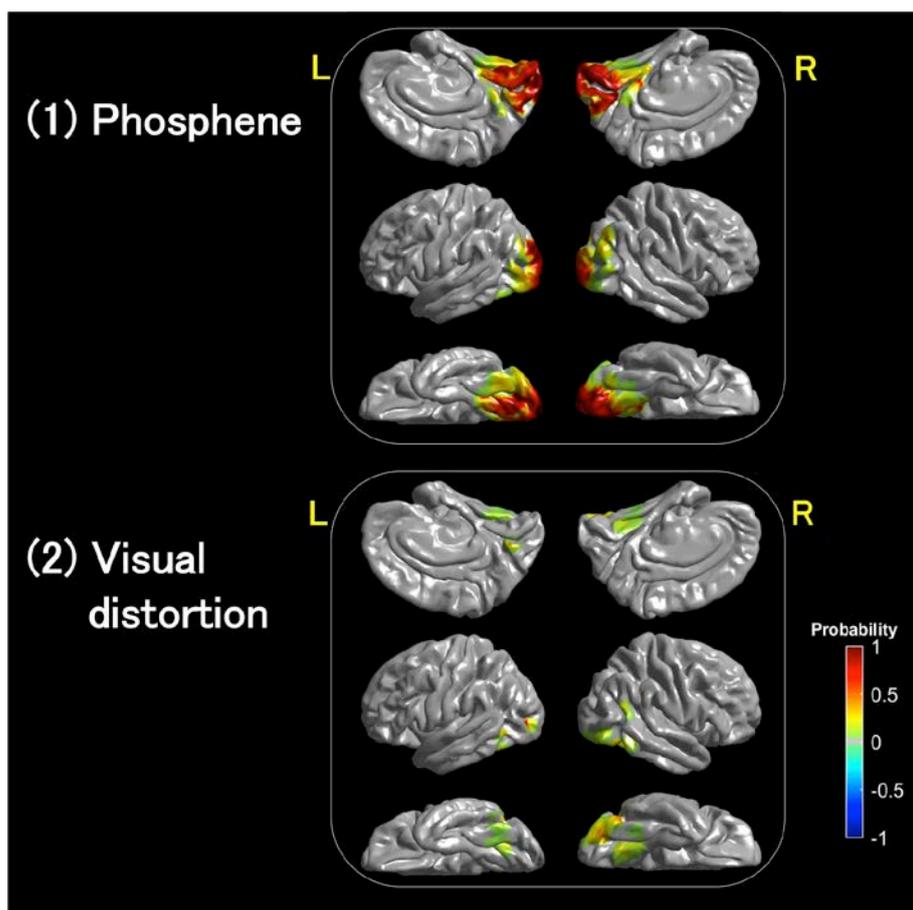


Fig 1. 電気刺激の結果

<Snapshots & ROI analysis>

次に、脳波解析の結果を Fig 2 に静止画で示す。一次視覚野の後頭極よりが中心視野、前方よりが末梢視野の領域と言われている。

High-gamma activity の増大は、刺激後約 30ms から後頭葉内側の舌状回と楔部で始まり、その後速やかに減弱に転じ、その減弱は後頭極に近い中心視野の領域でより長く続いた。

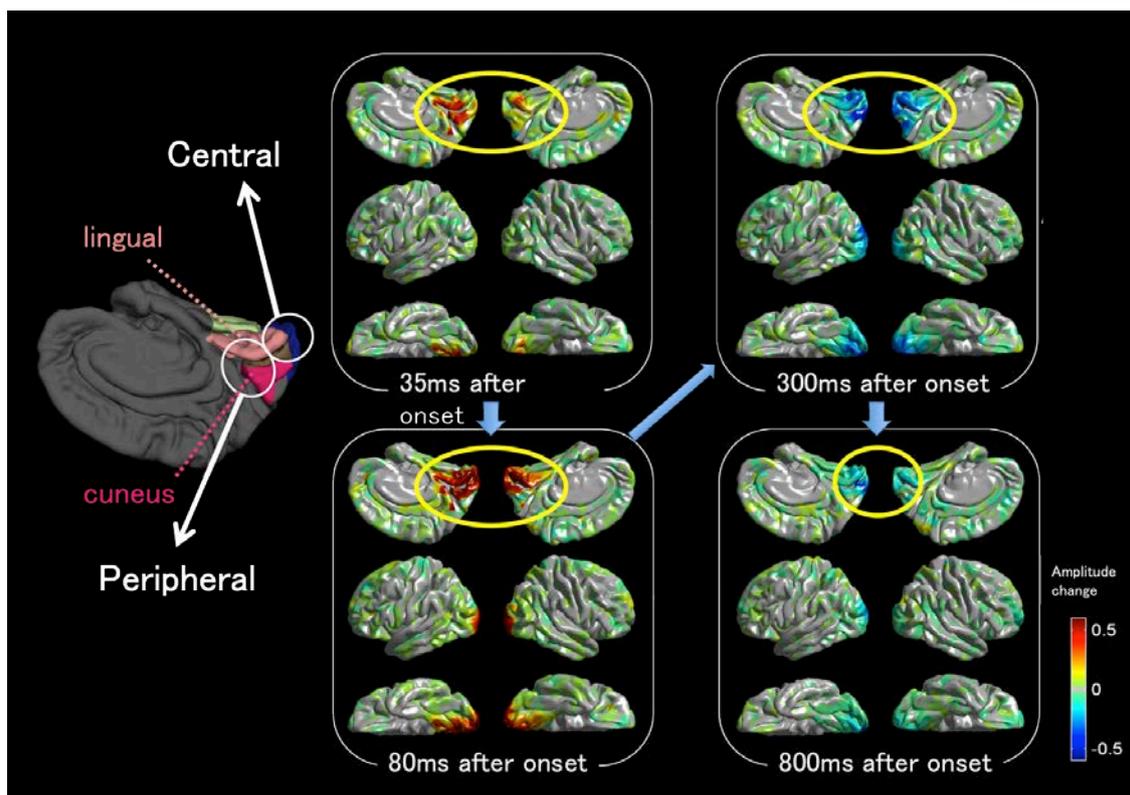


Fig 2. Snapshots

また、舌状回と楔部について、各電極の high-gamma activity の変化の平均を Fig 3 にグラフで示す。High-gamma activity の増大は、刺激後約 80ms で、舌状回と楔部でピークとなった。その後、high-gamma activity の減弱は、刺激後 200 から 1000ms にわたって認められた。

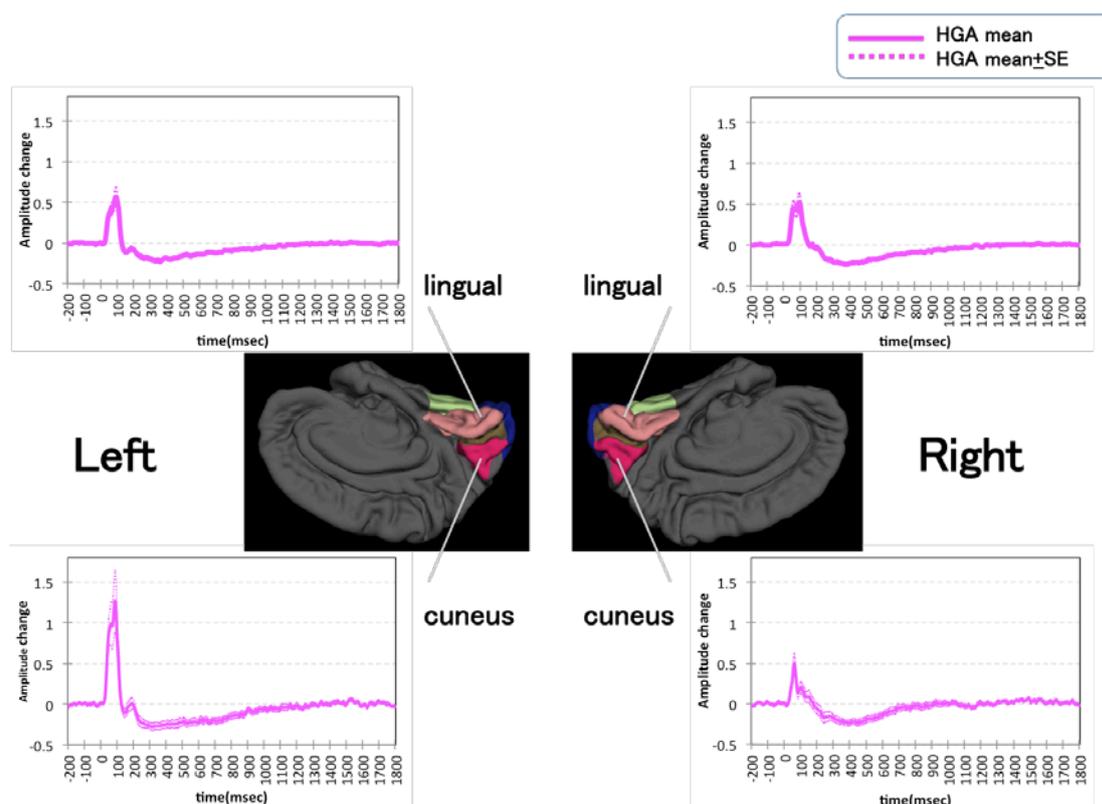


Fig 3. ROI analysis

アニメーションは省略する。

4. 考察

光刺激により引き起こされた神経活動は、低次の視覚野の末梢の領域から始まり、速やかに中心視野領域に広がった。その際、高次の視覚野では神経活動はほとんど認められなかった。その後、低次視覚野では長い活動抑制が起こった。

中心視野野の興奮後の長い抑制は、残像やサッカード抑制といった知覚現象を説明しうるかもしれない。

5. 論文及び学会発表

<論文>

“Four-dimensional map of the human early visual system”

Yasuo Nakai, Akari Nagashima, Akane Hayakawa, Takuya Osuki,

Jeong-won Jeong, Ayaka Sugiura, Erik C. Brown, Eishi Asano

Clinical Neurophysiology, January 2018, Volume 129, Issue 1, Page 188-197

<ポスター発表>

Cognitive Neuroscience of society annual meeting 2018, Boston (2018年3月24~27日開催)

<参考文献>

“Three- and four-dimensional mapping of speech and language in patients with epilepsy”

Y Nakai, JW Jeong, EC Brown, R Rothermel, K Kojima, T Kambara, A Shah, S Mittal, S Sood, E Asano

Brain, May 2017, Volume 140, Issue 5, Page 1351-1370

6. 収支報告

支出内訳

ホテル代+航空券代	234,470 円
学会参加費	33,709 円
ポスター印刷代	6,264 円
空港自宅間移動費	4,653 円
現地交通費	10,766 円
現地通信費	4,745 円
合計	294,607 円

<学術講演会助成>

平成 29 年度 学術講演会助成 報告書

叶谷 由佳

横浜市立大学医学部看護学科老年看護学領域

第 27 回日本健康医学会総会

- ・ 開催日：2017 年 11 月 11 日（土）9 時から 19 時
- ・ 場所：横浜市立大学金沢八景キャンパス
- ・ 参加者数：111 名

プログラムは以下の通り

メインテーマ「少子高齢時代における健康を考える」

9:00～	大会受付	【大会議室入り口】
9:30～ 9:40	開会の辞	【カメラアホール】
9:50～12:00	一般演題	【ビデオホール・カメラアホール】
12:00～13:00	評議員会	【大会議室】
13:00～13:30	総会	【カメラアホール】
13:40～14:40	特別講演	【カメラアホール】

「VR 認知症体験会～認知症高齢者が暮らしやすい世の中の実現を目指して～」

下河原忠道（株式会社シルバーウッド 代表取締役）

14:50～15:30	学会長講演	【カメラアホール】
	「少子高齢時代における健康を考える」	
15:40～16:40	一般演題	【ビデオホール・カメラアホール】
17:00～	懇親会	【6 号館 1 階 生協】

参加者数は 100 名を超え、各演題につき 2・3 件の質疑応答があり、大変活発な学術集会となった。参加者の研究分野は医学、看護学、農学、栄養学、その他と幅広く、学生から研究者まで様々な職種の者が意見交換を通し情報共有、連携方法の模索につながった。また、学会としては今後若手研究者の育成に励むことを確認し、健康に係る幅広い研究分野の発展に貢献していくことで一致した。

<学術講演会助成>

第6回神奈川婦人科腫瘍病理研究会

古屋 充子
横浜市立大学医学研究科分子病理学

- ・ 開催日：2018年1月27日14時より17時
- ・ 場所：横浜市立大学附属病院10階小会議室
- ・ 参加者数：26名

プログラムは以下の通り

開催のご挨拶：横浜市立大学医学部・産婦人科 宮城悦子 先生

演題1：子宮頸部原発LCNECの一例 聖マリアンナ
医科大学産婦人科学 山中弘之 先生

演題2：神経内分泌癌の成分を含む子宮体部癌肉腫の一例
東海大学医学部基盤診療学系病理診断学 梶原博 先生

演題3：診断に苦慮したAPAMを背景とする類内膜腺癌G1の一例 神奈
川県立がんセンター婦人科 上原 萌美 先生

演題4：子宮内膜癌疑いで子宮摘出された3年後、尿管狭窄を伴う後腹膜腫瘍を発症した一例
横浜市立大学附属病院病理診断科 松村舞依 先生

特別講演：胎盤は胎児の母子手帳：病理検体としての胎盤

神奈川県立こども医療センター 田中祐吉 先生

各演題につき4-5件の質疑応答があり、大変活発な研究会となった。また特別講演では充実した教育的知見を拝聴し、終了後も田中先生を囲んで長時間意見交換が行われた。

参加者からは好評を得ており、特に日ごろ発言や座長を経験する機会のない若手医師の育成や、直接意見交換しない臨床・病理医間の意思疎通を促すものになって定着してきた。

稀有症例についての研究情報交換や、少数症例の県内での情報共有に活用し、神奈川県全体の医学研究にも貢献する研究会に発展させていくことを確認した。

ご寄附のお願い

財団事業を資金面で支えているのは、皆様からのご寄附と財団経営売店の売上利益です。

ご寄附は、売店の利益全額と併せて、医学・医療の研究助成や医学教育の改善助成、学生の海外研修助成などに使われます。

「がんの研究のために」など、ご寄附の用途を限定することも可能です。(指定寄附)

ご寄附のお申込みは、随時、財団事務局でお受けいたします。

Tel.045-788-8635

メールアドレス : igakuz@af.wakwak.com

HP アドレス : <http://www.ysogoigaku.com/>



平成29年度財団助成
研究等報告書抄録集
学生自主的活動助成・学術講演会助成報告書掲載

発 行
平成30年11月

一般財団法人横浜総合医学振興財団

横浜市金沢区福浦3丁目9番地
横浜市立大学医学部内
電 話 045-788-8635
F a x 045-788-8640