

令和6年度財団助成

研究等報告書集

一般財団法人横浜総合医学振興財団

目 次

I わかば研究助成

- ① 下 田 愛 美 (令和5年度)(研究途中のため報告書掲載は令和8年度を予定)
「口腔癌微小環境オルガノイドを用いた再発メカニズムの解析」
- ② 松 村 怜 生 (令和5年度)..... 1
「自己免疫応答による心臓血管恒常性破綻メカニズムの解明」
- ③ 野 口 剛 5
「iPS 細胞由来腎癌オルガノイドによる腎腫瘍化機構の解明」
- ④ 加 納 麻弓子 9
「発生工学を応用した副腎疾患モデルラット作製技術の開拓」
- ⑤ 植 村 公 一 13
「がん化学療法の組織への影響を網羅的に解析する in vitro 精巣毒性評価システムの構築」
- ⑥ 塚 本 俊一郎 17
「尿細管での受容体結合性機能制御分子に着目した糖尿病性腎症の新規病態メカニズムの解明と新たな治療アプローチの創出」
- ⑦ 柴 田 智 博 21
「進行性甲状腺癌の発症メカニズムの解明と画期的治療薬の創出」
- ⑧ 池 田 拓 也 25
「神経再生因子 LOTUS を応用した ALS に対する遺伝子治療の開発」
- ⑨ 守 屋 正 道 29
「臨床妥当性の高い中枢神経系 PICS モデルによる全身炎症およびアセチルコリン系の病態解析」
- ⑩ 金 丸 栄 樹 34
「硫黄代謝によるミトコンドリア保護機能を介した ARDS に対する新たな治療戦略の探索」
- ⑪ 稗 田 裕 太 38
「ロングリード次世代シーケンサーによる骨軟部感染症の診断方法の確立および病態解明」

- ⑫ 魚本真理子 42
「卵巣明細胞癌の腫瘍マーカーTFPI2の発現メカニズムの解明と抗体薬物複合体の開発」

II 医療デジタル化助成

- ① 高田尚子(研究途中のため報告書掲載は令和8年度を予定)
「COVID-19 パンデミック下における虐待に関するオンライン関心動向についての検証」
- ② 三澤計治(研究途中のため報告書掲載は令和8年度を予定)
「次元圧縮技術を用いた高速ゲノム解析アルゴリズムの開発と応用」

III がん研究助成

- ① 加藤真吾(研究途中のため報告書掲載は令和8年度を予定)
「膵癌を対象とする高感度相同組換え修復異常検査の開発を目指した基礎的解析」
- ② 勝田絵里子 46
「膵癌におけるCD73の役割とその臨床的意義」

IV 医療技術研究助成

- ① 花城真理子(令和5年度) 51
「周術期患者の喉の渇きの要因を明らかにする研究」
- ② 脇山瑤子 55
「ローテーションを伴う手術体位において多層シリコンフォームドレッシング材の使用がずれ力に及ぼす影響」
- ③ 松尾大地(論文未発表のため公開され次第掲載予定)
「人口呼吸器を装着している超重症心身障害児の気管内吸引における訪問看護師の判断と評価」
- ④ 松尾由紀子 59
「肺癌液状化検体細胞診検体の新規保管法がRNAの品質保持に与える影響についての検討」
- ⑤ 長嶋遼 63
「Femoroacetabular impingement 患者を対象とした骨盤姿勢による仙腸関節ストレスへの影響:有限要素法を用いた力学的解析」

V 指定寄附研究助成(腎臓がん関係)

- ⑥ 長坂拓学 67
「腎腫瘍の patient-derived xenografts(PDX) ライブラリー作成」

VI 先導的教育事業助成

- ① 石塚晃介(令和5年度)..... 71
「臨床実習前の医学生の臨床推論教育におけるチーム基盤型学習(TBL)の効果: 混合研究」
- ② 石塚晃介(研究途中のため報告書掲載は令和8年度を予定)
「チーム基盤型学習(TBL)が成績下位または上位の医学生の臨床推論のパフォーマンスおよび自己調整型学習スキルに及ぼす影響: 混合研究」

VII 学生・研修医の学術活動等推進支援助成

- ① 梅林真依 76
「学生団体である解剖道場の第130会日本解剖学会への参加」
- 土江翼 76
- 赤澤悠 78
- 荒井萌香 81
- 加藤咲磨 83
- 神崎朱由 85
- 松嶋華子 87
- 梅林真依 90
- 杉田季穂 93
- 本山新菜 95
- 葉欣怡 97

- ② 谷口友理 100
「リサーチクラークシップの学会発表 ACNS2025 (American Clinical Neurophysiology Society) にてポスター発表」
- ③ 八百壮大 103
「University of Texas Medical Branch, Department of Family Medicine の視察並びに Visiting Osler Scholar に関する報告」

VIII 学術講演会開催助成

- ① 清水朋美 113
「第25回日本ロービジョン学会学術総会」
- ② 湯村寧 115
「第54回精子研究会」
- ③ 富澤信一 117
「Molecular timetable of human embryo development: Making the right cell at the right time」

※目次の課題名等は原則研究助成申請時のものです

(報告書 書式 1)

自己免疫応答による心臓血管恒常性破綻メカニズムの解明

松村 怜生

西井 基継

横浜市立大学大学院 医学研究科 救急医学

ウイルス性心筋炎に続発する拡張型心筋症 (DCM) は重篤な心不全に至るが、免疫抑制療法等の効果は限定的である。本研究では、血管内皮コクサッキーアデノウイルス受容体 (CXADR) が自己免疫応答を心臓恒常性破綻へ転換するスイッチとして機能すると仮説を立て、血管内皮特異的 CXADR 欠損マウス (eKO) を用いた自己免疫性心筋炎モデル (EAM) で検証した。EAM 慢性期において、対照群は著明な心機能低下と心拡大を呈したが、eKO 群では左室短縮率 (LVFS) が有意に保持され ($p=0.0256$)、心機能障害の進行が抑制された。組織学的解析でも、eKO 群では心筋線維化面積が有意に低減していた ($p=0.0056$)。RNA-seq 解析では、eKO 群の全トランスクリプトーム変動は極めて限定的であり、細胞骨格制御や DNA 修復に関連する特定の経路のみが変動していた。以上の結果から、血管内皮 CXADR は DCM 進展における核心的な分子スイッチであり、その阻害は広範な遺伝子発現変動を伴わずに心不全発症を特異的に抑制することが示唆された。血管内皮 CXADR を標的とした治療戦略は、難治性 DCM に対する安全かつ革新的なアプローチとなり得ると考えられる。

(報告書 書式 2)

自己免疫応答による心臓血管恒常性破綻メカニズムの解明

松村 怜生

西井 基継

横浜市立大学大学院 医学研究科 救急医学

1. 目 的

ウイルス感染に引き続く自己免疫応答は、心拡大及び心機能障害を特徴とする拡張型心筋症 (DCM) を引き起こすことが知られている。これは重症心不全に至る致命的疾患であるが、根本的治療法は確立されていない。我々はこれまでに、心臓・血管恒常性破綻において免疫細胞活性が重要であることを示してきたが、免疫抑制療法の実臨床での効果は限定的である。近年、コクサッキーAデノウイルス受容体 (CXADR) が、ウイルス感染受容体としての機能に加え、細胞間接着分子として免疫細胞の組織浸潤や炎症に関与することが報告されている。本研究では、血管内皮細胞における CXADR に着目し、血管内皮 CXADR が自己免疫応答シグナルを心臓恒常性破綻シグナルへ転換するという仮説を検証した。自己免疫性心筋炎モデル (EAM) を用いて、血管内皮特異的 CXADR 欠損が心不全病態に与える影響とその機序を解明し、新規治療標的の創出を目指すことを目的とした。

2. 方 法

- ① 血管内皮特異的 CXADR 欠損マウスの作製 CXADR flox マウスと血管内皮特異的に Cre リコンビナーゼを発現する Tie-2 Cre マウスを交配し、血管内皮特異的 CXADR ノックアウトマウス (eKO) を作製した。対照群として CXADR flox/flox (f/f) マウスを用いた。
- ② 自己免疫性心筋炎 (EAM) の誘導 6-8 週齢の雄性マウスに対し、心筋ミオシン重鎖ペプチドと完全フロイントアジュバント (CFA) のエマルジョンを day 0 と day 7 に皮下投与し、さらに百日咳毒素 (PTX) を腹腔内投与することで EAM を誘導した。
- ③ 表現型および機序解析 モデル誘導後、炎症極期 (day 21) および慢性期/拡張型心筋症期 (day 63) において心エコー図検査を行い、左室駆出率 (LVEF)、左室内径短縮率 (LVFS)、左室拡張末期径 (LVDd) 等を評価した。心臓組織の線維化は Sirius Red 染色を用いて定量化した。また、分子機序解明のため、心臓組織より抽出した RNA を用いて RNA-seq 解析を実施した。RNA の品質管理には Agilent TapeStation を用い、RIN 値 (RNA Integrity Number) により評価した。

3. 結 果

① 心機能の評価 (心エコー図検査) EAM 誘導後 63 日目 (慢性期) において、対照群 (f/f) では Sham 群と比較して著明な左室内径短縮率 (LVFS) の低下 (f/f $43.3 \pm 10.3\%$ vs sham $59.2 \pm 4.3\%$, $p=0.0016$) を認め、心機能障害を呈した。一方、血管内皮特異的 CXADR 欠損群 (eKO) では、f/f 群と比較して LVFS ($55.1 \pm 11.2\%$, $p=0.0256$) が有意に高く保たれており、心機能障害の進行が抑制されていた (図 1A)。

② 心筋線維化の評価 Sirius Red 染色による組織学的解析の結果、f/f 群では広範な心筋線維化 (線維化面積: $10.3 \pm 4.6\%$) が認められたのに対し、eKO 群では線維化面積の有意な低減が認められた ($4.9 \pm 2.5\%$, $p=0.0056$)。なお、Sham 群の線維化面積は $2.8 \pm 2.0\%$ であり、f/f 群とは有意差を認めた ($p=0.0012$) (図 1B)。

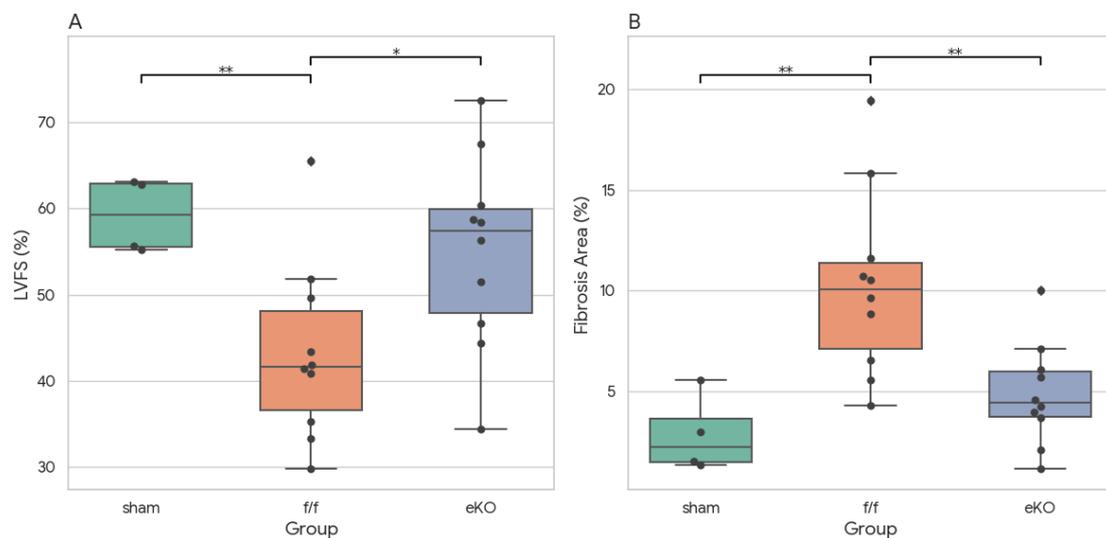


図 1. 慢性期における心機能および心筋線維化の評価

③ トランスクリプトーム解析 (RNA-seq)

摘出した心臓組織を用いた RNA-seq 解析により、Flox 群 (対照) と Eko 群 (実験群) の遺伝子発現プロファイルと比較した。統計解析 ($P < 0.05$, $|\text{Log}_2 \text{FC}| > 1$) の結果、Eko 群で有意に変動した遺伝子はわずか 3 遺伝子 (上昇: 4930486L24Rik、低下: Kif5a, Zfp78) に留まった (図 2)。さらに、機能的パスウェイ解析では、Eko 群において「細胞骨格制御および神経突起伸長 (Cdc42bpb, Camk2g)」や「DNA 修復

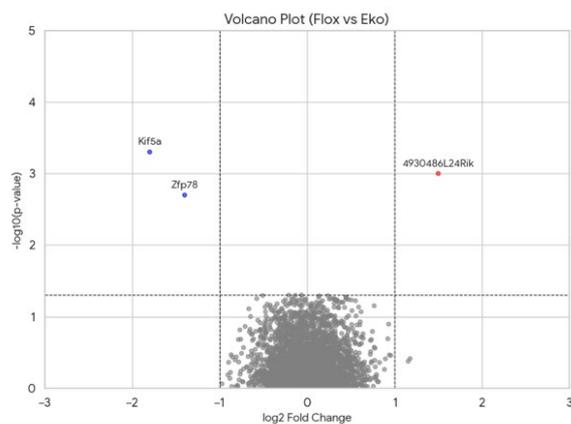


図 2. Flox 群と Eko 群における遺伝子発現変動の比較

(Alkbh2)」に関連する遺伝子群の上昇傾向、「クロマチン修飾・維持 (Nsd2)」や「感覚シグナル伝達 (Pirt)」関連遺伝子の低下傾向が認められた。これらの結果から、血管内皮 CXADR の欠損は、細胞全体のトランスクリプトームに広範な影響を与えることなく、特定の分子経路をピンポイントで制御している可能性が示唆された。

4. 考 察

本研究において、血管内皮細胞特異的に CXADR を欠損させることで、自己免疫性心筋炎 (EAM) の慢性期における心機能低下および心筋線維化が劇的に抑制されることが明らかとなった。通常、EAM モデルマウスは急性期の炎症を経て、慢性期には不可逆的な心室リモデリングと心不全 (DCM 様病態) を呈するが、血管内皮 CXADR 欠損 (eKO) マウスではこの病態進行が阻止され、心機能がほぼ正常範囲に保たれていた。

特筆すべきは、RNA-seq 解析により明らかとなった分子機序である。対照群 (f/f) と比較して、eKO 群では全トランスクリプトームレベルでの変動が極めて限定的 (有意変動遺伝子はわずか 3 つ) であった。この結果は、血管内皮 CXADR の欠損が、心臓全体の遺伝子発現恒常性を乱すことなく、特定の病態シグナルのみをピンポイントで制御していることを示唆している。具体的には、変動遺伝子として同定されたキネシンファミリー (Kif5a) やジンクフィンガータンパク質 (Zfp78) の低下、および機能解析で示唆された「細胞骨格制御」や「DNA 修復」関連パスウェイの変動は、CXADR が血管内皮の構造的・機能的バリア機能を調節し、炎症細胞の浸潤やその後の組織傷害の連鎖 (「負のスパイラル」) を最上流で遮断している可能性を支持するものである。

以上の結果から、血管内皮 CXADR は、ウイルス受容体としての役割を超え、自己免疫応答から心不全への進展を規定する核心的な分子スイッチであると結論付けられる。また、その阻害が広範な遺伝子発現変動を伴わないことは、従来の免疫抑制療法で見られるような全身的な副作用 (易感染性など) を回避しつつ、心不全発症のみを特異的に抑制できる可能性を示しており、CXADR を標的とした治療戦略は、難治性拡張型心筋症に対する革新的かつ安全なアプローチとなり得ると考えられる。

5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

Matsumura R, Nishii M, Usuku H, Nakayama M, Hachisuka M, Misawa N, Saji R, Ogawa F, Valaperti A, Ishikawa Y, Takeuchi I. Cxsackie and adenovirus receptor is a novel regulator of inflammatory response in endotoxin-induced failing heart. *J Mol Cell Cardiol Plus*. 2025;14:100496.

(報告書 書式 1)

(申請書記載の課題名)

iPS 細胞由来腎癌オルガノイドによる腎腫瘍化機構の解明

(報告者名)

野口 剛

(共同研究者名も併記)

軸屋 良介、長坂 拓学、川浦 沙知、入部 康弘、青盛 恒太、蓮見 壽史

(所属部科名)

泌尿器科

がん幹細胞の可塑性と発生プロセスの模倣は腫瘍内不均一性の主要因と考えられている。本研究は、ヒト iPS 細胞由来腎オルガノイドにドキシサイクリン依存的に遺伝子異常を誘導できる系を構築し、腎癌関連遺伝子が分化においてどのような役割を果たし腫瘍形成へ至るかを解明することを目的とした。VCL-ALK 融合遺伝子をはじめとする複数の腎癌関連遺伝子変異を導入し、HE/免疫染色、長期培養・低酸素耐性、免疫不全マウス腎被膜下移植、RNA-seq、deconvolution、single cell 解析で評価した。ALK 強制発現では成熟糸球体の消失と未熟な尿細管の増生による腫瘍形成が確認され、トランスクリプトーム解析によって、ALK の発現が成熟糸球体細胞への分化不全を引き起こすことがその発端である可能性が示唆された。他遺伝子でも異なる表現型の腫瘍が確認され、一部の系では腫瘍内に異なる病理型の腫瘍が混在しており、single cell 解析により腫瘍内不均一性の解明を進めている。以上より、本研究は腎癌の発生機構と腫瘍内不均一性の理解を目的とした新たな in vitro モデルとなりうる。

(報告書 書式 2)

(申請書記載の課題名)

iPS 細胞由来腎癌オルガノイドによる腎腫瘍化機構の解明

(報告者名)

野口 剛

(共同研究者名も併記)

軸屋 良介、長坂 拓学、川浦 沙知、入部 康弘、青盛 恒太、蓮見 壽史

(所属部科名)

泌尿器科

1. 目的

がんの heterogeneity の解明はがん研究の中心的な課題の一つであり、そのメカニズムとして近年注目されているのが Cancer stem cell の可塑性である。このモデルでは、がん細胞が、がん幹細胞と分化したがん細胞の間を行き来することで、腫瘍内の多様性が生まれると考えられている。近年では、がん幹細胞が分化する際に、正常細胞の発生過程を模倣していることが、肺がんや膵がんなど複数のがん種で報告される。腎癌においても本教室の軸屋良介が、single cell 解析の結果から家族性腎癌の一つである BHD 関連腎癌が集合管の分化経路を模倣して腫瘍内で 2 種類の癌細胞に分かれることを示した (Jikuya et al. EBioMedicine 2023)。このことから腎癌関連遺伝子が分化に与える影響を明らかにすることは、腎癌の多様性の理解や新たな治療標的の発見につながると考えられるが、これまで腎がんの遺伝子変異が分化に与える影響を解明するための in vitro・in vivo モデルは限られていた。

本研究の目的は、ヒト iPS 細胞由来腎オルガノイドに任意のタイミングで遺伝子異常を誘導できる系を構築し、腎癌関連遺伝子が腎分化に及ぼす影響を解明す

るとともに、腫瘍内不均一性の解明・新規治療ターゲットを同定することである。

2. 方 法

本研究では、ヒト iPS 細胞にドキシサイクリン (DOX) 依存的に遺伝子発現を制御できるベクターを導入し、既報の腎分化プロトコールに従って腎前駆細胞まで分化誘導させた後、様々な分化段階で DOX を添加して標的遺伝子異常を誘導しその表現型を比較解析した。最初の標的遺伝子として腎癌関連遺伝子である VCL-ALK 融合遺伝子を用い、分化軌道の変化と腫瘍性表現型の出現について解析した。形態学的評価は HE と免疫染色により行い、成熟糸球体・成熟尿細管マーカー (NPHS1・NPHS2・LTL・E-cadherin)、未熟ネフロンマーカー (JAG1、LHX1)、および Mesenchymal-Epithelial Transition (MET) マーカー (WT1) の発現・局在を解析した。機能的評価として長期培養および低酸素条件下での生存・増殖能を評価し、さらに免疫不全マウス腎被膜下への移植により、生着性・浸潤性を *in vivo* で確認した。分子レベルの解析は、DOX 添加の有無および時系列でトランスクリプトームを実施し、遺伝子発現プロファイルを解析した。あわせて、トランスクリプトームに基づく Deconvolution 解析により、オルガノイド内のネフロン構成細胞成分比を算出し比較した。また、ALK 以外に複数の DOX 依存的に腎癌関連遺伝子を過剰発現・ノックアウト (single ノックアウト, double ノックアウト, triple ノックアウト) する系を並行して樹立し、遺伝子ごとの差異を解析した。腫瘍化を確認できた一部の系では single cell 解析を行い、ネフロン構成成分ごとに DOX 有無での発現比較解析を行った。

3. 結 果

DOX により ALK 融合遺伝子の発現を誘導した腎オルガノイドでは、成熟糸球体構造が顕著に消失し、未熟な尿細管細胞の過形成が観察された。これらのオルガノイドは長期培養および低酸素環境に対しても生存・増殖能を維持した。免疫不全マウス腎被膜下への移植実験では、DOX 投与群でオルガノイド由来細胞が宿主腎実質内へ浸潤性に増殖する所見を認めた。トランスクリプトーム解析では、DOX 投与群で細胞周期や炎症・免疫関連経路の亢進と、腎発生過程の抑制が確認された。Deconvolution 解析は、成熟近位尿細管および成熟糸球体成分の低下と、未熟ネフロン成分の増加が確認された。免疫染色でも同様に、成熟糸球体マーカー NPHS2 の低下、未熟ネフロンマーカー JAG1 および LHX1 の上昇が確認された他、WT1 の間質優位の発現が確認された。これらの結果から、ALK の発現が成熟糸球体への分化不全を引き起こし、これによって未熟な尿細管の過剰増生が引き起こされると考えられた。さらに、間質での WT1 の発現上昇から、間質細胞が腫瘍細胞のリザーバーとなっている可能性が示唆された。(図 1-4)

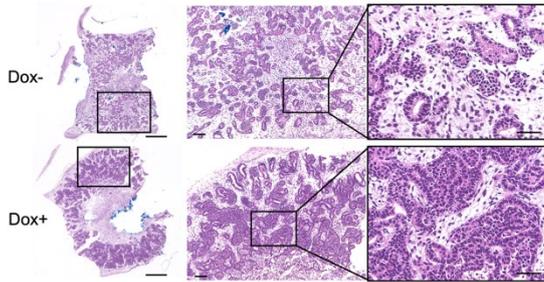


図1. VCL-ALKの強制発現は異常な尿管の増生と成熟した糸球体の消失を生じる

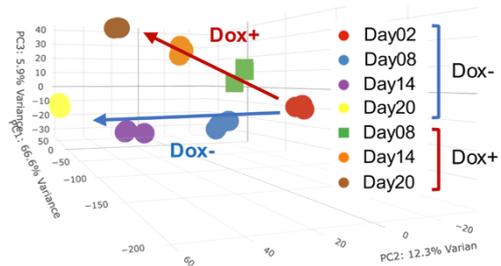


図2. VCL-ALKの強制発現は分化の方向軸を変化させる

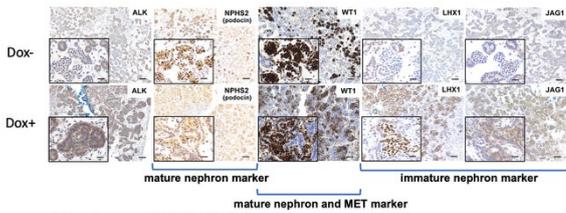


図3. VCL-ALKの強制発現は成熟糸球体マーカーの低下と、未熟な尿管マーカーの上昇を引き起こす

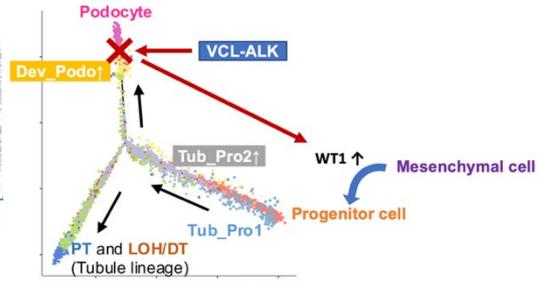


図4. VCL-ALKは糸球体への分化不全を起こし、未熟な尿管の増生を引き起こす

他系統の腎オルガノイドにおいても、過剰発現の 2 系統で腫瘍化が確認され、解析中である。興味深いことに、それぞれ ALK とは全く異なる表現型を示す腫瘍化が確認されており、各遺伝子によって異なる発生障害を元とする腫瘍化が引き起こされていることが示唆された。また、ノックアウトの系では 2 種類の腎癌関連遺伝子のシングルもしくはダブルノックアウトで異なる表現型が確認されており、また腫瘍内に異なる病理型の腫瘍が混在していた。こちらは single cell 解析を行い、各遺伝子の相互作用と腫瘍内不均一性の解明を目指し解析中である。

4. 考 察

本研究では、様々な分化段階で様々な組み合わせの遺伝子異常を導入できるヒト腎オルガノイドの実験系を世界に先駆けて確立した。腎癌のドライバー遺伝子変異が腎の発生過程を変化させ、多種多様な腎腫瘍化に繋がる可能性を示しており、腫瘍内不均一性の解明にも繋がる新たな実験系となりうる。

5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

- Go Noguchi et al. Genetically engineered human iPS cells-derived kidney organoid recapitulates an early stage of *ALK* fusion gene-associated renal tumorigenesis. (論文 in revision).

- Go Noguchi et al. A novel kidney cancer organoid model derived from human iPS cells recapitulates an early stage of renal tumorigenesis. 第 83 回日本癌学会 (2024/9/21)

- Go Noguchi et al. Genetically engineered human iPS cells-derived kidney organoid recapitulates an early stage of *ALK* fusion gene-associated renal tumorigenesis. 第 55 回腎癌研究会 (優秀演題) (2025/7/5)

(報告書 書式 1)

(申請書記載の課題名)

(報告者名)

加納 麻弓子^{1,2}

(共同研究者名も併記)

水谷 英二²

(所属部科名)

¹ 聖マリアンナ医科大学医学部 代謝・内分泌内科学

² 筑波大学医学医療系 幹細胞治療研究室

抄録 (500 字以内)

本研究課題では, *in vivo* 臓器作製技術である胚盤胞補完法を用い, 副腎欠損ラット体内でラット多能性幹細胞由来の副腎の構築を目指す. さらに, 受精卵ゲノム編集技術と胚盤胞補完法を融合することで, 短期間かつ高効率に副腎疾患モデルラットを作製し, 疾患モデルラット作製の新規基盤技術を構築する. はじめに, 受精卵ゲノム編集技術を用いて副腎を遺伝的に欠損するラットの作製を行った. *Nr5a1* は副腎発生に必須の遺伝子である. そこで, 受精卵ゲノム編集技術を用いてラット *Nr5a1* 遺伝子をノックアウトした. 体外受精により得られたラット前核核期胚を用いて CRISPR-Cas9 を行い, *Nr5a1* ホモノックアウトラットを 80%以上という高効率で得ることに成功した. 表現型解析の結果, 作製した *Nr5a1* ホモノックアウトラットでは両側副腎を欠損していることを確認した. ここまでの研究結果から, 胚盤胞補完法において受け皿となる副腎欠損ラット胚の作製技術が完成しつつある. 現在, qPCR や ELISA を用いた *Nr5a1* ホモノックアウトラットの表現型解析, ラット多能性幹細胞の新規樹立などの実験を進めている.

(報告書 書式 2)

(申請書 記載 の 課題名)

(報告者名)

加納 麻弓子^{1,2}

(共同研究者名も併記)

水谷 英二²

(所属部科名)

¹ 聖マリアンナ医科大学医学部 代謝・内分泌内科学

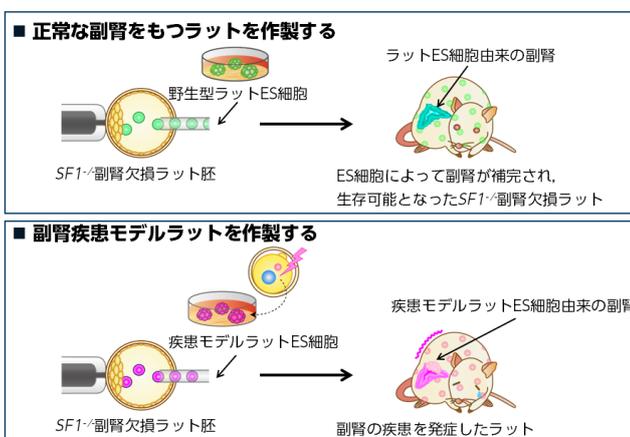
² 筑波大学医学医療系 幹細胞治療研究室

1. 目的

臓器再生の方法の一つに遺伝子ノックアウトを行った動物胚に多能性幹細胞を注入し、欠損した臓器を完全に多能性幹細胞由来に置換する胚盤胞補完法がある。我々のグループではそれまで同種に限定されていた胚盤胞補完法を異種間にも拡張し、膵臓欠損動物体内に異種多能性幹細胞由来の膵臓を作製することに成功

し、異種動物内でヒトの臓器を作るという再生医療への可能性を示した (Kobayashi T. *et al.*, *Cell*, 2010)。最近、我々は胚盤胞補完法を用いてカルシウム応答性を有した機能的な副甲状腺の作出に成功した (Kano M. *et al.*, *PNAS*, 2023)。胚盤胞補完法はマウスに限らずラット、ブタ、サルなどで応用可能である。本研究課題では胚盤胞補完法を用いてキメララット体内で多能性幹細胞由来の副腎の構築を目指す。さらに、受精卵ゲノム編集技術と胚盤胞補完法を融合することで、短期間かつ高効率に副腎疾患モデルラットを作製し、疾患モデルラット作製の新規基盤技術を構築することが目的である。

研究の概要



2. 方法

【1】受精卵ゲノム編集技術を用いて副腎欠損ラットを作製する

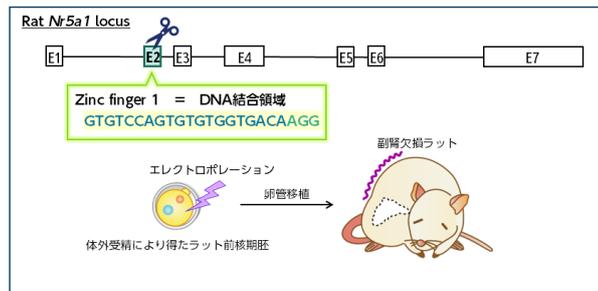
胎生期、副腎と性腺は共通原基から発生する。*Nr5a1* (別名 *SF1*) は副腎の発生に必須の遺伝子であり、*Nr5a1* ノックアウトマウスでは両側副腎が完全に欠損することが知られている (Luo X. and Parker KL. *et al.*, *Cell*, 1994). そこ

で体外受精によって得られたラット前核期胚において (Honda A. *et al.*, *Sci. Rep.*, 2019), CRISPR-Cas9 により *Nr5a1* をノックアウトし副腎欠損ラットを作製した。

CRISPR-Cas9を用いた副腎欠損ラット作出

- 胎生期、副腎は性腺との共通原基から発生する。
- *Nr5a1* (別名 *SF1*, *Ad4BP*) は副腎発生に必須の遺伝子である。
- *Nr5a1* ホモKOマウスでは副腎が完全に欠損する*。

*Luo X. and Parker KL. *et al.*, *Cell*, 1994.



【2】副腎欠損ラット体内でラット多能性幹細胞由来の副腎を構築する

副腎欠損ラット作製法が決定した後、CRISPR-Cas9 の条件を調整することでヘテロ変異個体を得る。*Nr5a1* ヘテロ変異ラットを交配することで得られたホモ変異ラット胚盤胞を回収し、ラット多能性幹細胞を注入しキメララットを得る。用いるラット多能性幹細胞は副腎を赤色蛍光標識するために *Nr5a1* 下流に *tdTomato* をノックインした細胞を用いる。

3. 結果

はじめに、【1】の工程を行った。自治医科大学分子病態治療研究センター 再生医学研究部・本多先生の協力を得て、ラット胚を用いた受精卵編集を行った。CRISPR-Cas9 を用いた受精卵ゲノム編集を行うにあたり、guide RNA をラット *Nr5a1* 遺伝子エキソン2 に設計した。体外受精によって得られた Wister ラット前核

副腎欠損ラットの遺伝子型決定

- E20 (通常の出産1日前) で帝王切開し、解析を行った。



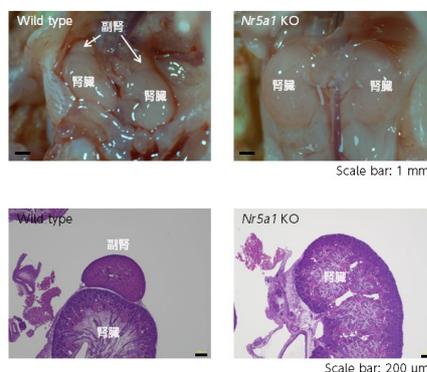
全ラット胎児のうち*Nr5a1*ホモKOが得られた割合: 83%

| Embryos transferred | Living fetuses (%) | Genotypes of <i>Nr5a1</i> mutants | | | | |
|---------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------|-----------|--------|------|
| | | Wild type | Monoallelic | Biallelic | Mosaic | n.d. |
| 186 | 47 | 2 | 1 | 39 | 3 | 2 |

期胚に、エレクトロポレーションによって Cas9 蛋白と guide RNA を導入し、同日中に仮腹となる雌ラットへ卵管移植を行った。合計 186 個の胚を移植し、47 匹のラット胎児を得た。全ての胎児について尾を採取し遺伝子型決定を行った。その結果、39 匹 (39/47, 83%) が両アリルに変異を認める *Nr5a1* ホモノックアウトであることがわかった。*Nr5a1* に変異を生じなかった個体と *Nr5a1* ホモノックアウト個体をそれぞれ解剖し、副腎の有無を確認したところ、*Nr5a1* ホモノックアウト個体では両側副腎が欠損していることがわかった。さらに、腎周囲の組織切片を作製して観察した結果でも両側副腎の欠損を確認した。現在、qPCR を用いて副腎酵素の mRNA 発現を解析する途中である。また、【2】で使用する *Nr5a1-tdTomato* ラット多能性幹細胞を樹立するために、大腸菌実験によりベクター作製途中である。

副腎欠損ラットの表現型解析

■ *Nr5a1* ホモ KO ラットにおいて両側副腎の欠損を確認した。



れ解剖し、副腎の有無を確認したところ、*Nr5a1* ホモノックアウト個体では両側副腎が欠損していることがわかった。さらに、腎周囲の組織切片を作製して観察した結果でも両側副腎の欠損を確認した。現在、qPCR を用いて副腎酵素の mRNA 発現を解析する途中である。また、【2】で使用する *Nr5a1-tdTomato* ラット多能性幹細胞を樹立するために、大腸菌実験によりベクター作製途中である。

4. 考 察

本研究助成により、副腎欠損ラット胚を高効率で得る技術が確立された。従来、遺伝子改変ラットの作製には、①ラット ES 細胞を *in vitro* で遺伝子改変する、②遺伝子改変 ES 細胞と野生型ラット胚からキメララット (F0 世代) を作製する、③キメララットを野生型ラットと交配した F1 世代において変異遺伝子の生殖系列への伝達を確認する、④ヘテロ変異 F1 ラット同士で交配してホモ変異ラット (F2 世代) を得る、という複数の工程を経る必要があった。交配を繰り返すために多くの時間と費用、飼育スペースを要し、また目的の変異遺伝子の生殖系列への伝達という関門を突破する必要がある。今回我々が行ったのは、ラット胚を直接ゲノム編集し、仮腹ラットへ胚移植することで、遺伝子改変ラットを得る方法である。短期間かつ簡便な方法で、変異遺伝子の生殖系列への伝達という障害も存在しない。副腎欠損ラットの表現型解析を継続するとともに、【2】の工程を進め、副腎欠損ラット体内でラット多能性幹細胞由来の副腎の構築を目指す。

5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

Mayuko Kano, *Endocr. J.*, 72(8):863-875, 2025 (doi: 10.1507/endocrj.EJ25-0069).

(報告書 書式 1)

(申 請 書 記 載 の 課 題 名)

がん化学療法の影響を網羅的に解析する

in vitro 精巣毒性評価システムの構築

(報 告 者 名)

植村公一

(共同研究者名も併記)

佐藤卓也、古目谷暢、小川毅彦、槇山和秀

(所 属 部 科 名)

泌尿器科

抄録 (500 字以内)

がん化学療法の一部は造精機能障害を引き起こし、治療後の生殖能力に深刻な影響を及ぼすことが知られている。抗がん剤により生殖細胞の一部はアポトーシスに至るが、生き残って成熟した精子細胞が本当に安全であるか、すなわち抗がん剤特有の遺伝子変異を保持していないかは、十分に解明されていない。そこで本研究では、造精機能障害を代表する薬剤であるシスプラチン (CDDP) およびシクロホスファミド (CPA) を用い、*in vitro* において精巣毒性を網羅的に解析できる評価系の構築を目的とした。具体的には、マウス精巣由来の器官培養系を用いて、薬剤曝露後の生殖細胞における遺伝子変異の有無を超高精度変異解析法 Nanorate Seq により検出する。本研究により、抗がん剤曝露後に生き残った生殖細胞のゲノム安定性を精密に評価する、新たなプラットフォームの確立を目指す。

(報告書 書式 2)

(申 請 書 記 載 の 課 題 名)

がん化学療法の影響を網羅的に解析する

in vitro 精巣毒性評価システムの構築

(報 告 者 名)

植村公一

(共同研究者名も併記)

佐藤卓也、古目谷暢、小川毅彦、槇山和秀

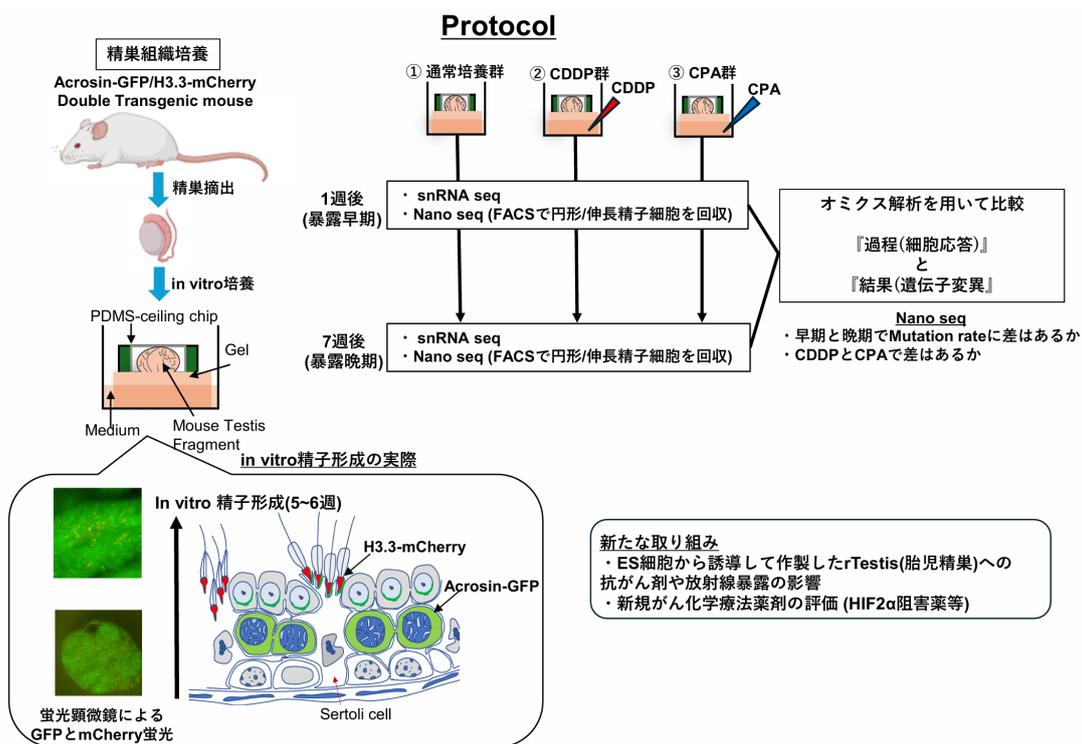
(所 属 部 科 名)

泌尿器科

1. 目 的

本研究の目的は、『抗がん剤投与後の精子に問題はないのか』という臨床疑問に対する、『期間を空ければ大丈夫ではないのか』という答えが正しいのかを分子レベルで解明することである。

2. 方 法

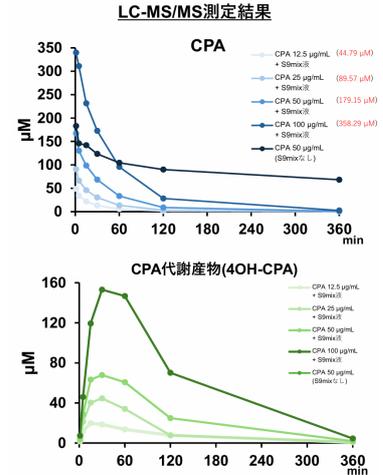


上記が本研究の Protocol である。Acrosin-GFP/H3.3-mCherry double transgenic マウスの精巣を用いて、in vitro で行う。本研究のポイントは2つある。1つ目は in vitro で肝代謝を再現することと、成熟精子細胞の DNA mutation を微量 DNA から高精度変異解析(Nano seq)を用いて評価することである。

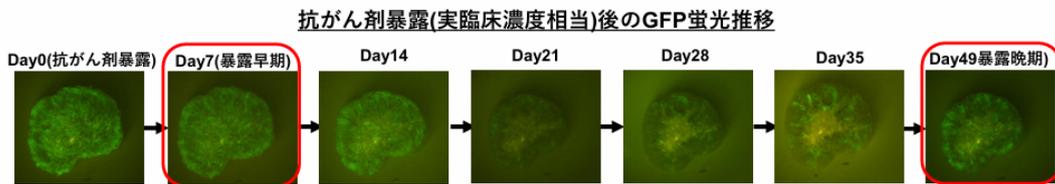
3. 結 果

●In vitro での肝代謝薬剤の毒性検出

CPA は、肝代謝により初めて毒性が出現するプロドラッグである。今回申請者は、肝臓由来生成物を用いて、CPA 代謝を in vitro で行い、その毒性を検知することに成功した。これは今まで報告がなく、初めての例といえる(未発表データ)。CPA 代謝は、約 30 分で peak となり、6 時間で失活していた。また、肝臓由来生成物を用いて、濃度依存性に CPA が代謝されていることも判明した。そこで、実臨床での血中 Cmax 程度の CPA 濃度を中心に濃度を割り振り、CPA による精巣毒性の検出を試みたところ、濃度依存性に生殖細胞への障害を引き起こすという結果を得た。

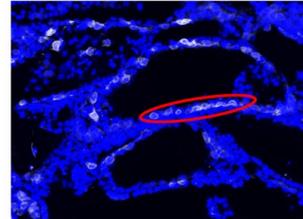


●実臨床で用いる抗がん剤濃度に近似させた培地濃度での精巣毒性検出



上記は、CPA を実臨床で使用した時の Cmax に匹敵する濃度で暴露した精子細胞の経時変化である。この GFP は精母細胞以降で蛍光してくるため、右図にあるように、Day21 では GS 細胞を含む未分化精原細胞のみが存在していることが分かった。この抗がん剤暴露後に生き残った精原細胞が成熟して精子細胞になった時に、抗がん剤特有の遺伝子変異が入っているのかを検出するために、再度 GFP が蛍光し十分に成熟した Day49 に cell sorting を行った。

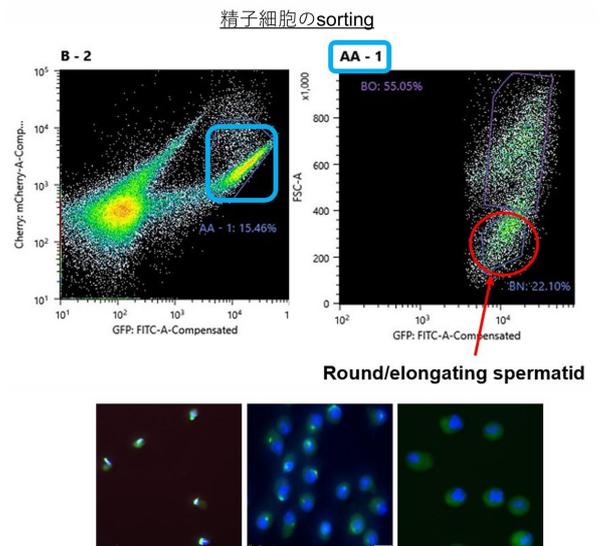
GFRα1による未分化精原細胞の染色像(Day21)



●FACS による精子細胞 gate の設定

培養した精巣組織は、細胞懸濁液にした後に、死細胞除去及び核染色をした上で、MA900 にて cell sorting を施行した。今回我々は、gate 作成を行い、生殖細胞の成熟度ごとに gate 設定することに成功した。(右下図は、左から順に伸長精子細胞、円形精子細胞、精母細胞)

Nano seq 用に、円形/伸長精子細胞を sorting した。



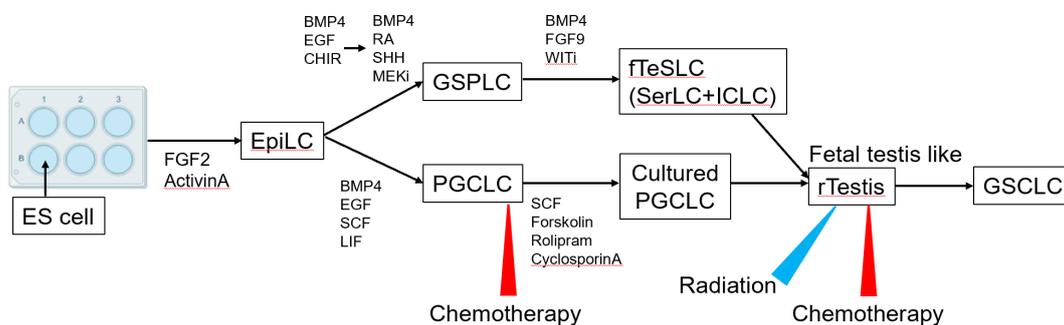
●Nano seq と scRNA seq

残念ながら、本報告書提出時は解析中で間に合わず、結果を載せることが出来なかった。

4. 考 察

CDDP や CPA は遺伝毒性が出現するのが特徴的である。がん細胞による CDDP の変異シグニチャ(SBS)で代表的なものが、SBS31 であり、C>A, T>A といった特定の塩基置換が生じることが分かっている。生殖細胞は、**polyclonality** かつ **low mutation rate** が特徴的であることから、従来の **whole genome/exsome seq** では、**mutation** の検出が困難とされていた。今回、**Nano seq** を用いることで、その克服を試みた。本研究の結果は出ていないが、**Sperm** を **Nano seq** で解析した報告がある (*Abascal et al,2021 Nature*)。それによると、精子細胞は、ドライバー変異の正の選択、すなわち、一部特定の **Mutation** を持った **Spermatogonia** が **clonal expansion** する。結果として、**1.67mutations/haploid genome/year** で **Mutation** が蓄積していくというものである。**CDDP**、**CPA** 共に、精子形成が回復してくる最大毒性濃度では、**Spermatogonia** 以外の生殖細胞が **Apoptosis** しており、**Spermatogonia** のみが回復途上で残っている **Figure** は前述の通りであり、化学療法特有の **Mutation** が検出されるか期待したいところである。

そして、次に探索すべきは、胎児精巣への抗がん剤や放射線の影響である。この研究も並行して立案している。**ES** 細胞から誘導し再構成した精巣オルガノイドを作製し、本研究と同じ検証を行う。精巣オルガノイドを現在作成中である。いずれは、ヒト **iPS** 細胞での精巣オルガノイドによる遺伝毒性について探索していきたい。



5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

第 19 回 日本泌尿器科学会 ヤングリサーチグラント受賞(2025/4 福岡)

(報告書 書式 1)

(申請書記載の課題名)

尿細管での受容体結合性機能制御分子に着目した糖尿病性腎症の
新規病態メカニズムの解明と新たな治療アプローチの創出

(報告者名)

塚本 俊一郎

(共同研究者名も併記)

豊田 一樹

(所属部科名)

腎臓・高血圧内科

抄録

糖尿病性腎症は末期腎不全の主要な原疾患であり、糸球体障害だけでなくアルブミン尿を介した尿細管障害も腎機能障害に関与していることがわかっている。本研究は、尿細管に発現する AT1 受容体結合蛋白 (ATRAP) に着目し、糖尿病性腎症病態における ATRAP の病態生理学的意義と治療標的としての可能性を解明することを目的とした。われわれの検討では近位尿細管特異的 ATRAP 高発現糖尿病マウスでは野生型糖尿病マウスと比較してアルブミン尿が抑制されていた。また糸球体肥大も抑制されており、腎糸球体の血行動態に影響を与えている可能性が示唆された。ヒト糖尿病患者の腎標本を用いた検討でも糖尿病下では尿細管における ATRAP 発現低下を認めており、糖尿病性腎症における腎尿細管 ATRAP 発現の低下を介した病態進展機序はヒト・マウスで共通である可能性が示唆された。今後、より具体的な分子メカニズムの解明にも挑戦していく予定である。

(報告書 書式 2)

(申請書記載の課題名)

尿細管での受容体結合性機能制御分子に着目した糖尿病性腎症の
新規病態メカニズムの解明と新たな治療アプローチの創出

(報告者名)

塚本 俊一郎

(共同研究者名も併記)

豊田 一樹

(所属部科名)

腎臓・高血圧内科

目的

糖尿病性腎症は末期腎不全による透析導入の主要な原因であり、慢性腎臓病（CKD）対策における最重要事項の一つである。糖尿病性腎症では糸球体障害だけでなく、顕性アルブミン尿への持続的な暴露が尿細管障害も惹起し、ネフロン喪失、やがて末期腎不全へと至る。またアルブミン尿の増加は心血管疾患の発症・進展に関連することや、糖尿病病態で生じるエネルギー代謝の変化が尿細管の機能不全を招き、腎機能低下に関与する可能性も報告されている(Kidney Int, 2020.)。我々は、これまで腎尿細管における I 型アンジオテンシン受容体結合性低分子蛋白(AT1 receptor-associated protein; ATRAP) の発現量が CKD 患者の腎機能に相関すること (Am J Physiol Renal Physiol, 2010.) や、全身の ATRAP の欠損が糖尿病性腎症の病態悪化に関連すること、および糖尿病性腎症モデルマウスの腎臓において尿細管 ATRAP 発現が減少することを報告してきた (Kidney Int, 2022.)。

これらの知見は尿細管における ATRAP 発現の変化が糖尿病性腎症の病態進展に重大に関与している可能性を示唆している。本研究の目的は、糖尿病性腎症病態モデル動物や発生病学的的手法により作製した組織特異的 ATRAP 発現制御動物およびヒト組織などを用いて、糖尿病性腎症における尿細管 ATRAP の病態生理学的意義を生体レベルで明らかにすることである。

方法

本研究では、糖尿病性腎症における尿細管 ATRAP の役割を以下のように動物実験およびヒト腎検体を用いて多面的に検討を行う。

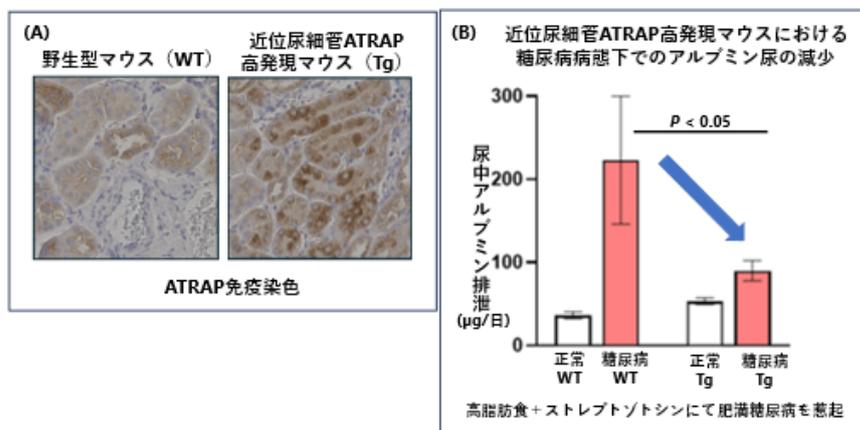
- ① STZ 投与、高脂肪食負荷+STZ 投与、db/db など複数の糖尿病性腎症マウスを用いて、病態進展に伴う尿細管セグメント毎の ATRAP 発現変化を解析する。すでに STZ 投与によって作成した糖尿病腎症モデルマウスにおいては近位尿細管の ATRAP 発現が減少することを報告している (Kidney Int, 2022.)。
- ② 近位尿細管特異的 ATRAP 高発現マウスおよび遠位尿細管特異的高発現マウスを用いて、糖尿病性腎症モデルでの腎表現型の違い (アルブミン尿の変化や組織学的変化) に関する検討を行う。
- ③ ヒト腎生検組織を用いて腎尿細管における ATRAP 発現量と臨床指標・腎予後との関連を横断的に解析する。

結果

既存の糖尿病性腎症に対する治療は尿細管のイオン輸送蛋白もしくは糸球体を介したアプローチがほとんどであり、ATRAP などのイオン輸送蛋白でない尿細管蛋白を標的にした治療で実用化されたものはまだ存在しない。本研究では糖尿病性腎症の新たな病態メカニズムの解明と ATRAP の治療標的としての可能性を検討することで独創的な研究成果が期待できる。

まず、近位尿細管特異的 ATRAP 高発現マウスを作製した。作製したマウスにおいて ATRAP の発現を免疫染色で検討したところ、近位尿細管での ATRAP 発現増強が確認できた [図 1(A)]。次にこのマウスを用いて高脂肪食負荷+STZ 投与による 2 型糖尿病性腎症モデルマウスを作製し、検討を行った。近位尿細管特異的 ATRAP 高発現糖尿病性腎症マウスでは野

図1. 近位尿細管ATRAP高発現は糖尿病性腎症におけるアルブミン尿を抑制



生型糖尿病性腎症マウスと比較して尿中アルブミン排泄が抑制されていた [図 1(B)].

また糸球体肥大も抑制されており，腎糸球体の血行動態に影響を与えている可能性が示唆された．ヒト糖尿病患者の腎標本を用いた検討でも糖尿病下では尿細管における **ATRAP** 発現低下を認めており，糖尿病性腎症における腎尿細管 **ATRAP** 発現の低下を介した病態進展機序はヒト・マウスで共通である可能性が示唆された．

考察

本研究結果からは近位尿細管 **ATRAP** は腎糸球体の血行動態の変化を介して，糖尿病性腎症病態におけるアルブミン尿の抑制に関与している可能性が示唆された．今後，ほかの糖尿病性腎症モデルマウスでも同様の検討を行い，本研究で示唆された知見が糖尿病性腎症に普遍的なものであるかどうかを検討する．また，より詳細な分子学的メカニズムの解明についても試みる．既存の報告では **ATRAP** はサーチュイン 1 や **NHE3** などの蛋白発現にも影響する可能性が報告されており，それらの蛋白発現の変動などについても検討していく予定である．

本研究ではまだ検討できていないが，遠位尿細管に発現する **ATRAP** についても同様の検討を行いたいと考えている．また，ヒト腎検体を用いた検討を行い，腎尿細管における **ATRAP** の発現量と様々な臨床パラメーターとの関連なども検討する予定である．

最終的には腎尿細管への **ATRAP** 発現変動に介入することで，治療標的としての可能性についても検討したい．研究代表者らの教室では，**ATRAP** の発現量を簡易に測定するハイスループットスクリーニングシステムの樹立に成功し，すでに **ATRAP** 発現活性化作用を有する低分子化合物 **X** を同定している．将来的には，生体に対してこの低分子化合物 **X** による **ATRAP** 活性化作用が糖尿病性腎症の進展抑制効果を示すか，についても検討を行う．

学会発表

第 68 回 日本腎臓学会学術集会（2025 年 6 月）

豊田一樹，塚本俊一郎，他

2 型糖尿病モデルマウスにおける近位尿細管 **ATRAP** の病態生理学的意義の検討

第 46 回 日本高血圧学会総会（2024 年 10 月）

久保英佑，塚本俊一郎，他

遠位尿細管特異的 **ATRAP** 高発現マウスの作製とアンジオテンシン依存性高血圧への影響の検討

(報告書 書式 1)

進行性甲状腺癌の発症メカニズムの解明と画期的治療薬の創出

柴田智博

横浜市立大学医学部薬理学

甲状腺癌は最も患者数の多い内分泌関連腫瘍であり、正常甲状腺細胞から発生することが知られている。甲状腺癌の 90% 以上は、高分化型の甲状腺乳頭癌 (papillary thyroid carcinoma: PTC) や甲状腺濾胞性癌 (follicular thyroid carcinoma: FTC) であり、5 年生存率が 98% 以上と予後良好である。また、PTC や FTC を含めた高分化型甲状腺癌の発症リスクが男性に比べて女性において 4 倍高いことが報告されている。一方、甲状腺未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma: ATC) は、甲状腺癌の中で 2-5% と患者数こそ少ないが、平均生存期間は約 6 カ月 (5 年生存率 5%) と非常に予後が悪く、治療が困難な甲状腺癌である。興味深いことに、未分化癌の発症率は男女間で差はないが、高分化型甲状腺癌から未分化癌が発生 (未分化転化) する確率は男性で 4 倍多いことが知られている。未分化転化に男性特有の因子が影響していると考えられるがそのメカニズムは明らかになっていない。本研究では細胞株及び臨床検体を用いて、男女の高分化癌及び未分化癌を比較することで、男性において未分化転化が起こるメカニズムを明らかにし、未分化転化の過程や未分化癌を標的とした治療薬を新たに創出することを目的とする。

進行性甲状腺癌の発症メカニズムの解明と画期的治療薬の創出

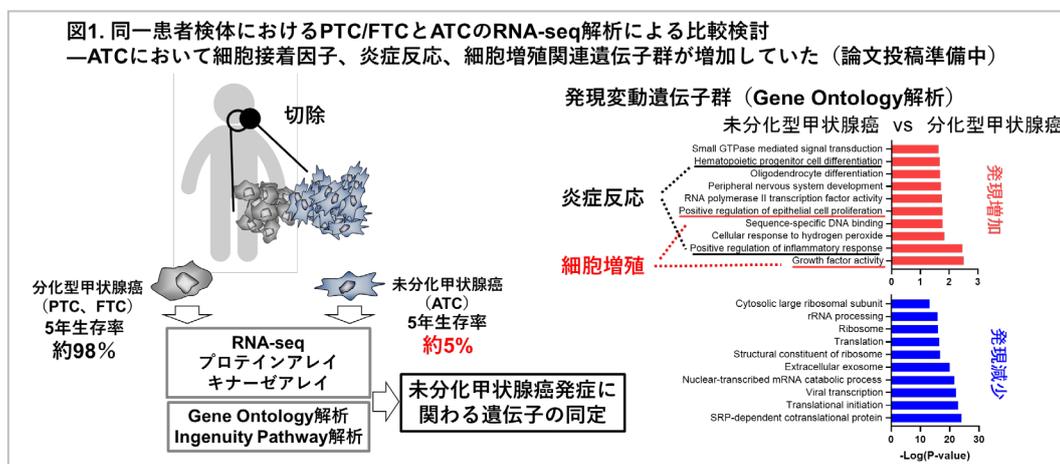
柴田智博

横浜市立大学医学部薬理学

1. 目 的

- 2016年にTCGAの大規模なデータ解析により、がん患者の男女間での遺伝的差異について解析が行われた。その結果、甲状腺癌は乳癌とならび最も性別による影響を受けるがん種であることが報告された。その中で78の遺伝子が性別特異的に発現変動し甲状腺癌のリスク因子となることが明らかにされ、そのうち40遺伝子が性染色体上に位置することが報告された (Yuan et al., 2016, Cancer Cell)。
- 甲状腺癌は、最も罹患数の多い内分泌関連腫瘍であり正常甲状腺細胞から発生することが知られている (Pozdeyev et al., Clin. Cancer Res. 2018)。甲状腺癌の90%は、高分化型の甲状腺乳頭癌 (papillary thyroid carcinoma: PTC) や甲状腺濾胞性癌 (follicular thyroid carcinoma: FTC) であり、5年生存率が98%以上と予後良好である。一方、甲状腺未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma: ATC) は、甲状腺癌の中で2-5%と罹患数は少ないが、平均生存率は約6カ月 (5年生存率5%) と非常に予後が悪く治療が困難な甲状腺癌である (Saini et al., Mol Cancer. 2018) [図1]。一般的に、未分化癌は高分化型癌から細胞の特性を変化させること (転化) で発症することが知られており、興味深いことに、高分化型甲状腺癌から未分化癌が発生 (未分化転化) する確率は男性で4倍多いことが報告されている (LeClair et al., JAMA Internal Medicine, 2021)。しかし、未分化転化が起こる確率が男性で高い要因は明らかでない。

そこで、本研究では女性の未分化癌と比較することで、男性において未分化転化が起こりやすいメカニズムを明らかにし、未分化転化の過程や未分化癌を標的とした治療薬を創出することを目的とした。



2. 方 法

● RNA-seq

甲状腺未分化癌手術検体の未分化癌部と分化癌部をレーザーマイクロディレクション法により切り出し、RNA抽出後にRNAマイクロアレイを行った。遺伝子発現解析を行い、Gene Ontology解析により未分化癌で発現が上昇している遺伝子群、発現が低下している遺伝子群の検討を行った。

● 細胞内シグナルの検討

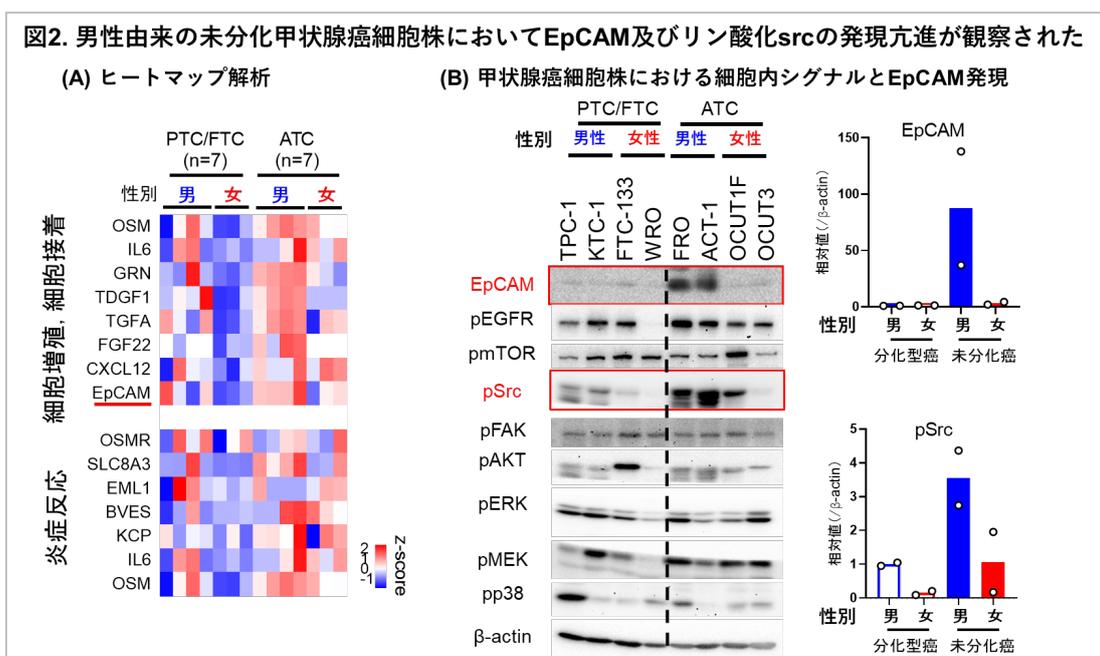
乳頭甲状腺癌細胞株 (TPC-1、KTC-1)、甲状腺濾胞癌細胞株 (FTC-133、WRO)、甲状腺未分化癌細胞株 (FRO、ACT-1、OCUT1F、OCUT3) を用い、通常培養条件下での細胞内シグナル分子及びEpCAM発現をウェスタンブロット法により検討を行った。

● 3次元培養条件下での増殖能の検討

96 ウェル丸底超低接着表面マイクロプレートに甲状腺がん細胞株を播種し (2.0×10^3 cells - 1.0×10^4 cells/well)、3次元スフェロイドを形成後に細胞内シグナルや増殖能を検討した。

● がん転移能の検討

ACT-1を用いEpCAM siRNAによりEpCAMをノックダウン後、Cell Tracker Green CMFDAにより蛍光標識。その後、 1.0×10^6 cell/mouse 尾静注により移植を行った。24時間後にマウスを3種混合麻酔下でPBSにより肺灌流を行った後に肺を摘出。摘出した肺を0.5% Collagenase A、20 unit/mL DNaseI処理を行い、single cell suspensionとしFACS解析により肺内部に浸潤したがん細胞数を定量解析。



3. 結 果

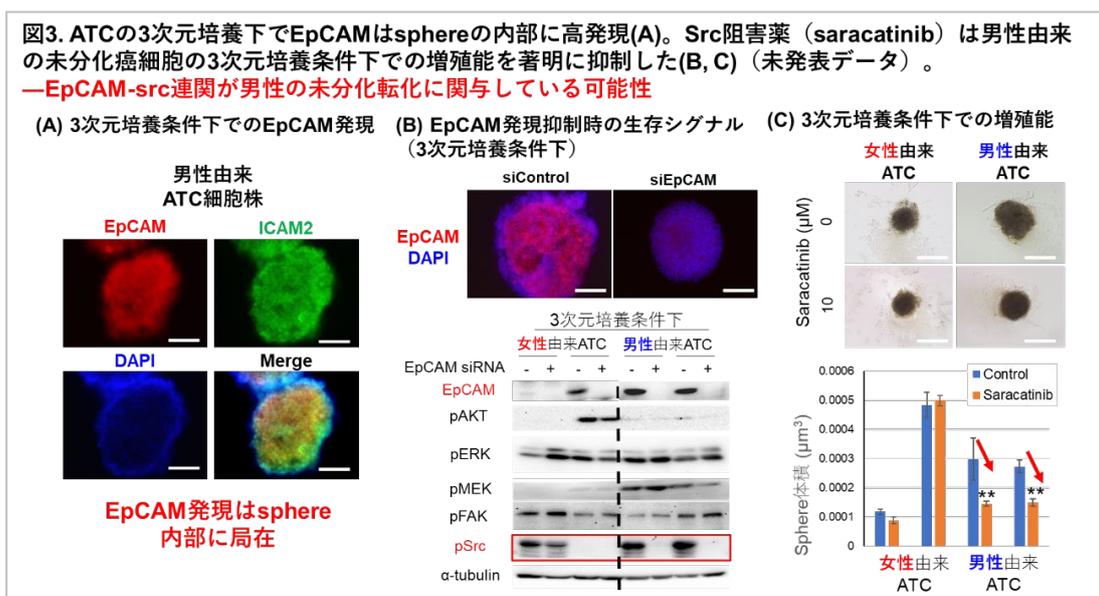
- ① 同一患者の高分化甲状腺癌と未分化甲状腺癌の RNA マイクロアレイ解析を行った。その結果、未分化甲状腺癌において、細胞増殖や炎症反応、細胞接着に関連する遺伝子群の発現が増加していた [図 1, 2]。
- ② 男性の未分化癌において発現が上昇している因子に着目したところ細胞の接着や増殖に関わる EpCAM の発現が男性の未分化癌で増加していた [図 2]。
- ③ 甲状腺癌細胞株を用い、細胞内の生存・増殖に関連するシグナル分子について検討を行ったところ、EpCAM 発現及び src リン酸化が男性の未分化癌で増加していた [図 2]。
- ④ 腫瘍の増殖環境に近い 3 次元培養条件下において増殖能や生存シグナルについて検討を行ったところ、EpCAM 及び src が細胞の増殖を制御していることを明らかにしている [図 3]。
- ⑤ 未分化甲状腺癌細胞株を用い、EpCAM の発現を抑制した際の肺への転移能についてマウス尾静注モデルにより検討を行った。その結果、EpCAM 発現抑制により肺内部への浸潤が有意に抑制された。

4. 考 察

これまでの甲状腺癌研究においては、十分な臨床検体数が得られる高分化型の甲状腺癌に対する研究が多く行われ、罹患数の少ない未分化甲状腺癌に着目した基礎及び臨床研究はほとんど行われてこなかった。現在までの検討により、EpCAM-src 連関が男性の未分化癌の進展に関与していることが明らかにされた。本研究のさらなる進展により、未分化甲状腺癌の発生機序を明らかにするとともに新たな治療戦略の創出につながると期待している。

5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

論文については現在投稿中である



(報告書 書式 1)

神経再生因子 LOTUS を応用した ALS に対する遺伝子治療の開発

池田 拓也

共同研究者：高橋 慶太, 田中 章景

横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学教室

抄録 (500 字以内)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、脳や脊髄の運動ニューロンが選択的に変性し、進行性の筋力低下によって、数年で死にいたる神経難病であり、現在も根本的治療法は存在しない。その病態の一つとして、神経軸索の伸長を阻害する Nogo 受容体シグナルが神経変性を惹起することが明らかにされ、治療標的として注目されている。申請者は、その内因性アンタゴニストである LOTUS に着目して研究を進めており、ALS 患者およびモデルマウスでは LOTUS 発現の低下が病態を増悪させ、また LOTUS 過剰発現マウスを用いた研究により、LOTUS の過剰発現が ALS モデルマウスの運動機能および生存期間を改善させることを明らかにした。本研究では、LOTUS 遺伝子を搭載した AAV ベクターを低力価量 (1/24 希釈量) で ALS モデルマウスに髄腔内投与し、その効果を解析した。その結果、低力価量のベクター投与であっても、13.6 倍の LOTUS 過剰発現が持続していることが明らかになり、また運動機能評価試験において有意な改善が認められた。今後は、高力価量のベクター投与による効果を解析することにより、その容量依存的な効果を確認し、実臨床で使用可能な ALS 遺伝子治療薬による臨床治験実施に向けた非臨床 POC の取得を進めていく。

(報告書 書式 2)

神経再生因子 LOTUS を応用した ALS に対する遺伝子治療の開発

池田 拓也

共同研究者：高橋 慶太, 田中 章景

横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学教室

本文には次の項目について記載して下さい。また、本文は（図表を含め）A4 の用紙 3 枚程度をお願いします。

1. 目 的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、脳や脊髄の運動ニューロンの選択的な変性により、筋力低下、筋萎縮が進行し、発症後数年で呼吸筋麻痺によって死に至る神経難病であるが、根本的な治療法は未だ開発されるに至っていない。ALS の主要な病態の一つとして、神経軸索の伸長を阻害する分子 Nogo を主としたリガンドが Nogo 受容体 (NgR1) に作用して神経変性を惹起することが明らかにされ、治療標的として注目されている。申請者は、NgR1 の内因性アンタゴニストとして本学で同定され、神経再生を強力に促進する機能分子 Lateral Olfactory Tract Usher Substance (LOTUS) に着目して ALS の新規治療法への応用研究を進めている。これまでに、ALS 患者およびそのモデルマウスの脊髄において、LOTUS の発現が低下することにより神経変性が加速することを見出している。さらに、ALS モデルマウスに LOTUS を過剰発現させたところ運動機能、生存期間、分子病態の改善がみられ、治療標的としての有用性を明らかにした (Ikeda et al. Cell Death Discov 2023)。そこで本研究では、LOTUS を標的とした新規治療法を早期に臨床治験へと展開し、横浜市立大学発の ALS 治療法を世界に発信することを目指し、LOTUS 遺伝子を搭載した AAV ベクターによる遺伝子治療の分子基盤の確立を試みた。

2. 方 法

1. ウイルスベクターの髄腔内投与

ALS モデルマウスである SOD1 G93A 変異マウスを用いて、LOTUS 遺伝子を搭載した AAV ベクター（以降、LOTUS ベクター）を髄腔内投与しその発現効果を解析した。髄腔内投与は、胸腰髄移行部付近である脊髄後弯の頂点部の椎弓切除を行い、マイクロインジェクターを用いて実施した。投与するベクターの力価は、ベクター原液 $2.8 \mu\text{L}$ を 1 倍量と定め、ベクター原液をベクター希釈用溶媒で希釈することで調整を行った。本研究では、低力価である 1/24 倍量に調整したベクター溶液の髄腔内投与を行い、同等の力価に調整した空ベクターを対照群として比較した。

2. LOTUS ベクター投与による発現効果の解析

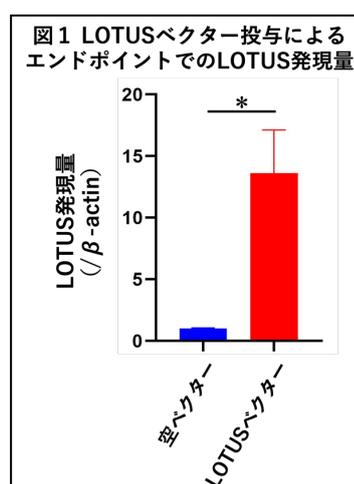
エンドポイントを定めるため、ベクター投与を行なったマウスの行動解析を毎週実施し、運動障害を生じ、その進行により歩行が困難となった時点で、マウスを背臥位にして起き上がるまでの時間を測定した。解析の結果から 3 回の測定を行い全ての測定で 10 秒以上を要する時点をエンドポイントと定め、SOD1 マウスの病変部位である腰髄を採取し、ウェスタンブロット法を用いて各個体の LOTUS 発現量を解析した（LOTUS ベクター投与群: n=6、空ベクター投与群:n=3）。

3. LOTUS ベクター投与による治療効果の解析

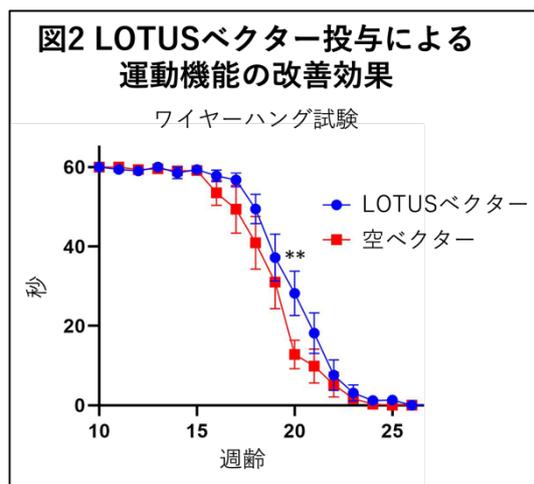
LOTUS ベクター投与群（n=13）と空ベクター投与群（n=10）の生存期間および運動機能の比較・解析を行い、LOTUS ベクター投与による治療効果の検討を行った。運動機能評価として、ローターロッドテストおよびワイヤーハングテストを施行した。ローターロッドテストは 8 週齢より開始し、またワイヤーハングテストは 10 週齢より開始し、開始後はエンドポイントまで 1 週毎に評価を実施した。

3. 結 果

LOTUS ベクターを投与した SOD1 マウスのエンドポイントにおける LOTUS 発現量は、空ベクター群と比較して有意に高く、平均 13.6 倍であった（図 1）。



次に、ワイヤーハングテストによる運動機能評価では、空ベクター群と比較して LOTUS ベクター投与群において有意な改善効果が示された (図 2)。一方、ローターロッドテストにおいては有意な改善が示されなかったが、改善傾向が見られた。また、生存期間の解析においては、2 群間に有意な差は認められなかった。



4. 考 察

LOTUS ベクターの単回投与により、SOD1 マウスのエンドポイントにおいて LOTUS の過剰発現が維持されていたことから、治療効果は投与後から長期に渡り持続すると考えられた。また、低力価のベクター量であっても 10-20 倍程度の LOTUS 発現が認められ、また死亡個体が無かったことから、本研究で使用した LOTUS ベクターの発現性能の高さ・投与方法の適切性・安全性が示され、臨床応用に向けた実用性が確認された。

ワイヤーハングテストでは LOTUS ベクター投与による運動機能改善効果が示された。ローターロッドテストでは LOTUS ベクター投与による有意な治療効果が示されなかったが、改善傾向が示されており、解析数がさらに進捗することで有意な治療効果の実証が期待される。生存期間においては個体差が大きいため、有意な治療効果を確認するためには解析数の進捗が必要であると考えられた。本研究では低力価のベクター量における解析に留まっており、今後は、高力価のベクター量を投与し、さらなる治療効果の獲得、分子病態の改善効果およびその安全性について解析を進め、臨床応用に向けた非臨床 Proof of concept の取得を目指す。

5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

なし

(報告書 書式 1)

臨床妥当性の高い中枢神経系 PICS モデルによる
全身炎症およびアセチルコリン系の病態解析

守屋 正道

東條 健太郎・新倉 怜

横浜市立大学 医学部 生体制御・麻酔科学講座

【背景】集中治療後症候群 (post-intensive care syndrome; PICS) は敗血症をはじめとする重症疾患生存者において身体・認知・精神機能の障害を残す重大な問題であるが、臨床的妥当性の高い動物モデルは確立していない。本研究では、臨床シナリオを反映した敗血症ラットモデルを作製し、PICS フェノタイプを包括的に解析した。

【方法】4 か月齢の Wistar 雄ラットに盲腸結紮穿刺術 (CLP) を施行し、テザリングシステムを構築し術後自由行動下での静脈輸液を可能な状態とした。同時に Nanotag を皮下に留置し、術後 0-96 時間の活動量を連続測定した。臨床的蘇生処置 (感染巣除去, 静脈輸液, 抗菌薬投与) を行う群と、従来型の最小治療群にランダムに割付けた。各群を 4 週まで追跡し、生存率, 体重・握力, 行動試験 (open field), 認知機能試験 (Y-maze, inhibitory avoidance) を評価した。

【結果】蘇生治療群は従来群に比べて生存率が高く, 長期観察が可能であった。握力や体重は有意に低下し, 運動機能障害を呈した。Y-maze 交替率や IA 潜時は低下傾向を示し, 認知機能障害が示唆された。OF 試験では前半に移動距離短縮とセンター滞在時間低下を認め, 不安・うつ様行動を反映した。さらに術後 0-2 時間の活動量は予後と関連し, 超急性期の活動動態が長期アウトカムを規定する可能性が示された。

【結論】本研究は敗血症後 PICS を多面的に再現するラットモデルを確立し, 急性期治療の差異や活動動態がその後の身体・認知・精神機能に影響することを明らかにした。本モデルは PICS 病態解明および治療戦略開発に有用な基盤となり得る。

(報告書 書式 2)

臨床妥当性の高い中枢神経系 PICS モデルによる
全身炎症およびアセチルコリン系の病態解析

守屋 正道・新倉 怜・東條 健太郎

横浜市立大学 医学部 生体制御・麻酔科学講座

1. 目 的

集中治療後症候群 (Post-intensive care syndrome; PICS) は、重症疾患からの回復後に身体的・認知的・精神的な障害が持続する多面的な病態であり、そのメカニズムの解明や治療法の検証において動物モデルが不可欠である。盲腸結紮穿刺 (cecal ligation and puncture; CLP) モデルは多菌性腹膜炎と多臓器不全を模倣できることから、敗血症研究の標準的モデルとされているが¹、臨床応用を目指すにはいくつかの限界が指摘されている。

まず、CLP モデルでは重症度と生存率のバランスを取ることが難しい点にある。すなわち、重症化モデルは高い死亡率を招き、軽症モデルは敗血症性ショックや多臓器不全の再現性が低下する可能性がある^{2,3}。また、従来の CLP では腹腔洗浄や壊死組織の切除といった感染源制御や、ガイドラインで推奨される静脈内急速輸液などの蘇生介入が省略されることが多く、実際には抗菌薬投与と皮下輸液のみを行う研究がしばしば見られる⁴。過去の研究においては、静脈内急速輸液は生存率を有意に改善し、CLP ラットにおいて 7 日や 4 日生存率を改善させる可能性が相次いで報告された^{5,6}。また近年では、呼気終末 CO₂ や平均動脈圧などの生理学的指標に基づく輸液管理の手法が提案され、重症 CLP モデルでの循環動態や生存率の改善にも寄与することが報告された⁷。以上より、CLP の重症度最適化や生理学的指標に基づく循環管理の有用性は示されているものの、CLP 研究の多くは抗菌薬や静脈内輸液、さらに感染源制御などが反映されていない場合が少なくない。これは臨床的妥当性・応用可能性を制限し、特に重症敗血症後に多発する PICS の病態研究や治療標的の探索においては、こうした蘇生介入を組み込んだ動物モデルの構築が不可欠である。

そこで本研究では、従来の CLP を改良し臨床的妥当性を高めた重症敗血症ラットモデルの構築を目的とした。リアルタイムの間欠的血压モニタリングに基づき、頸静脈からの急速輸液、その後 36 時間にわたる維持輸液を実施した。さらに、静

脈輸液中も自由行動を可能にする tethering システムを導入した。その結果、従来は致死性であった重症敗血症動物を生存可能とし、身体・認知・精神の3機能障害ドメインにおける PICS フェノタイプの評価が可能となった。本研究では、臨床妥当性の高い PICS モデルの構築法と PICS 表現型解析について報告する。

2. 方 法

1) 動物

本研究には 4 か月齢の雄 Wistar ラットを使用した。動物は 22–24°C の温度管理下および 12 時間明暗サイクル下で飼育し、水および標準飼料を自由摂取させた。すべての動物実験は横浜市立大学の動物実験倫理委員会の承認を受け（承認番号：F-A-24-066）、関連するガイドラインに準拠して実施した。

2) 敗血症モデルの作製

麻酔の導入はイソフルラン（2-3%）吸入下で行い、維持麻酔としてケタミン（50-100 mg/kg）およびキシラジン（5-10 mg/kg）を腹腔内投与した。頸静脈へカニューレションしたルートを経由して皮下から頸背部まで伸ばし Tethering システムを構築した。その際、皮下に小型加速度センサー（Nanotag, Kissei Comtec 社）を留置し、術後 1 週間にわたって自発活動量を連続的に記録した。その後、CLP を施行して敗血症を誘導した。開腹後盲腸を露出し、回腸と盲腸間の腸間膜を血管を避けて丁寧に切離した。盲腸の内容物を末梢側へ集めた上で、通過障害の発生しないことに留意し盲腸の最根部で結紮した。18 ゲージ針を使用し垂直に挿入し、反対側の盲腸へ貫通させた。閉腹後は覚醒するまで保温パッド上で観察し、その後ケージへ戻した。術後 4 時間の時点で動物を無作為に 2 群に割り付けた。

皮下輸液および抗菌薬投与のみを行う LIT (Low-Intensity Treatment) 群と、抗菌薬投与、壊死盲腸切除および腹腔洗浄を実施し、さらに血圧モニタリングに基づいて急速輸液を行い、その後 36 時間にわたり維持輸液を施行する HIT (High-Intensity Treatment) 群に無作為に分類した。対照群として、同週齢の無処置ラットを別群 (Ctrl 群) として設けた。

行動試験は 1) 運動機能：握力計（メルクエスト社製）を用いて前肢握力を測定した。2) 精神機能：オープンフィールド試験を行い、総移動距離およびコーナー滞在時間を解析した。3) 認知機能：Y 迷路試験により自発交替率を算出した。

本研究は以下の 2 つのスタディに分けて実施した。

[Study 1] 間欠的血圧モニタリングに基づく輸液調整

蘇生処置開始から急速輸液中はイソフルラン麻酔下で行った。頸静脈カテーテ

ルを通じて輸液を投与し、20分ごとに測定した血圧値に基づいて輸液量を調整した。急速輸液から維持輸液に切り替えるタイミングで麻酔を終了し、ラットをテザリングシステム下自由行動に移行した。その後36時間にわたり維持輸液を継続できるようにした。行動学的評価は術前 (Pre)、術後1週、術後4週の3時点で行い、身体機能 (握力)、精神機能 (オープンフィールド試験)、認知機能 (Y迷路) を評価した。活動量は1時間ごとに集計し、術後0–2時間の活動レベルに基づいて群間比較を行った。

[Study 2] 蘇生開始時血圧に基づく輸液調整

蘇生プロトコルは Study 1 と異なり、蘇生開始時に測定した血圧値に応じて急速輸液量を決定した。急速輸液は頸静脈カテーテルを介して実施し、この間ラットはテザリングシステム下で自由行動を維持した。その後、維持輸液を36時間継続した。Study1の結果、行動試験の繰り返しによる学習効果の影響が懸念されたため Study 2 ではデザインを修正し、行動試験は術後4週時点のみとした。

3. 結 果

[Study 1]

生存率は、HIT群60%、LIT群20%であった。握力はCLP後にHIT群・LIT群ともに顕著な低下を示し、Ctrlと同等まで回復するのにHIT群は3週、LIT群は4週を要した。OFではHIT群、LIT群ともにコーナー滞在時間は延長、移動距離は短縮し、特にLIT群で顕著であった。さらに4週後のY迷路試験ではLIT群は平均アーム移動回数が非常に低く評価が困難であったが、Ctrlの交替行動率85%に対して、HIT群では55%と認知機能の低下が示唆された。

[Study 2]

生存率はHIT群が37.5%、LIT群は全て死亡した。体重はCtrlが365gに対しHIT群は336g ($p < 0.01$)、握力もCtrlが1.92kgに対しHIT群は1.79kg ($p < 0.02$) と有意に低値であった。Y-maze交替率はCtrlが66.7%に対しHIT群は56.3% ($p > 0.05$)、IAの降台潜時はCtrlが572秒に対しHIT群は495秒 ($p > 0.05$) と認知機能は低下傾向であった。OFでは10分全体で群間差はないが、初期不安や探索行動を反映する前半 (1–4分) において、HIT群は移動距離が有意に短く ($p < 0.05$)、センター滞在時間も低値傾向 ($p < 0.1$) と不安・うつ様の症状が見られた。HIT群において蘇生終了時の血圧とY-maze交替率は正相関の傾向を示し ($r = 0.73$, $p = 0.10$)、初期の重症度が認知機能障害と関連することが示唆された。

4. 考 察

本研究では、従来の CLP モデルに蘇生介入を組み込むことで、重症敗血症後に長期生存可能なラットモデルを構築し、PICS の身体・認知・精神機能障害を再現し得ることを示した。HIT 群では生存率が改善した一方で認知機能障害が遷延し、LIT 群では活動性の著明な低下により評価自体が困難であった。これらは、蘇生の有無や質が PICS の表現型を大きく規定することを示唆する。また、Study 2 で蘇生時血圧と認知機能に関連が示されたことは、初期循環不全が長期的神経障害に結びつく可能性を示しており、臨床所見とも合致する。本モデルは、重症敗血症後 PICS の病態解明および治療戦略の検討に有用な基盤となり得る。モデル構築に時間を要してしまっただが、現在組織・血液を用いた（特にアセチルコリン系の）病態解析を進捗中である。

5. 論文及び学会発表

- 1) 守屋正道, 新倉怜, 東條健太郎: クリニカルシナリオを想定した敗血症モデルラットにおける PICS フェノタイプの包括的解析. 第 39 回日本 Shock 学会学術集会, 東京, 2025 年 5 月
- 2) 守屋正道, 新倉怜, 東條健太郎: 敗血症後超早期活動量と生命予後の関連性および臨床的介入を反映した新敗血症モデルラットの検証. 第 11 回日本呼吸理学療法学会学術大会, 京都, 2025 年 11 月 (採択済み・発表予定)

引用文献

1. DeJager L, Pinheiro I, Dejonckheere E, Libert C. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends Microbiol.* 2011;19(4):198-208
2. Ruiz S, Vardon-Bounes F, Merlet-Dupuy V, Conil JM, Buléon M, et al. Sepsis modeling in mice: ligation length is a major severity factor in cecal ligation and puncture. *Intensive Care Med Exp.* 2016;4(1):22
3. Rittirsch D, Huber-Lang MS, Flierl MA, Ward PA. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. *Nat Protoc.* 2009;4(1):31-6.
4. Lewis AJ, Seymour CW, Rosengart MR. Current Murine Models of Sepsis. *Surg Infect (Larchmt).* 2016;17(4):385-93.
5. Smith EF 3rd, Slivjak MJ, Egan JW, Gagnon R, Arleth AJ, Esser KM. Fluid resuscitation improves survival of endotoxemic or septicemic rats: possible contribution of tumor necrosis factor. *Pharmacology.* 1993;46(5):254-67.
6. von Allmen D, Hasselgren PO, Fischer JE. Hepatic protein synthesis in a modified septic rat model. *J Surg Res.* 1990;48(5):476-80.
7. Xu J, Zheng G, Wu L, Fang X, et al. Effects of End-Tidal Carbon Dioxide-Guided Fluid Resuscitation on Outcomes in a Cecal Ligation and Puncture Induced Rat Model of Sepsis. *Shock.* 2019;51(4):519-525

(報告書 書式 1)

硫黄代謝によるミトコンドリア保護機能を介した ARDS に対する
新たな治療戦略の探索

金丸栄樹

横浜市立大学附属病院 麻酔科

急性呼吸促迫症候群 (ARDS) は重篤な呼吸不全を呈し, 高い死亡率を伴うが, 有効な薬物療法は存在しない. 本研究では, 超硫黄分子 (Na_2S_3 , Na_2S_4) の肺保護効果と機序を検討した. *in vitro* で, LPS 刺激 MLE12 細胞とマウス好中球共培養モデルを用い, $\text{Na}_2\text{S}_3/\text{Na}_2\text{S}_4$ は用量依存的に細胞生存率, ミトコンドリア最大呼吸量・膜電位を改善し, S° 放出量と細胞保護効果が相関した. Na_2S_3 は早期 GDF15 発現を促進し, 24 時間後の過剰上昇を抑制, Slc7a11 および炎症関連遺伝子 ($\text{IL-1}\beta$, IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$) 発現を有意に低下させた. *in vivo* では, LPS 誘発 ARDS マウスにおいて Na_2S_3 投与が BAL 中炎症細胞数・タンパク質濃度を減少させ, 肺胞内炎症細胞浸潤を抑制した. 超硫黄分子はミトコンドリア保護, GDF15 介在抗炎症作用, フェロトーシス抑制を介し肺保護効果を発揮する可能性が示唆された.

(報告書 書式 2)

硫黄代謝によるミトコンドリア保護機能を介した ARDS に対する 新たな治療戦略の探索

金丸栄樹

横浜市立大学附属病院 麻酔科

1. 目的

急性呼吸促迫症候群 (ARDS) は感染症や外傷に伴う強い炎症を背景に、肺組織が傷害され、重篤な呼吸不全を生ずる病態であり死亡率は高い。ミトコンドリア機能障害が ARDS の肺胞毛細血管閉塞の破綻に寄与することがわかっているが、有効な薬物療法はなく、救命率を改善するために新たな薬物療法の探索は急務である。

近年、硫黄代謝が生体内の酸化ストレスや炎症制御、ミトコンドリア保護に大きく寄与することが明らかになってきた。生体内や腸内細菌から産生される硫化水素 (H_2S) を sulfide:quinone oxidoreductase (SQOR) が酸化することで、生理活性の高い persulfide が産生されるが、その過程で電子が coenzyme Q (CoQ) を介し電子伝達系に供与され ATP 産生に利用される(1)。さらに persulfide はタンパク質の翻訳後修飾 (persulfidation) を介し抗酸化作用や抗炎症作用などの細胞保護作用を示す。これまでに硫黄代謝を利用した ARDS に対する治療法を調べた研究報告はほとんどなく、また硫黄代謝が ARDS の病態形成にどのように関与しているのかはわかっていない。また、臓器保護の観点から超硫黄分子 (酸化数 0 のサルフェン硫黄 S_0 を含む, persulfide などの分子) を含めた硫黄代謝産物が生体ストレスに対し重要な役割を担っていることを示唆する報告があるが (2, 3), ARDS における超硫黄分子の役割は知られていない。本研究の目的は ARDS における超硫黄分子の肺保護効果とその機序を解明することである。

2. 方法

① in vitro 実験

C57BL/6J 雄マウスにカゼインナトリウム溶液を腹腔内投与し、腹腔内から採取・単離した好中球と、緑膿菌由来のリポポリサッカライド (LPS) を MLE12 肺胞上皮細胞に共培養することで ARDS 肺胞上皮傷害 in vitro モデルを作成する。超硫黄分子 (sodium trisulfide; Na_2S_3 、sodium tetrasulfide; Na_2S_4) の細胞保護効果、 S_0 放出量 (SSP4 蛍光マーカーによる定量)、ストレス応答因子 GDF15・フェロトーンシス関連遺伝子 Slc7a11・炎症関連遺伝子

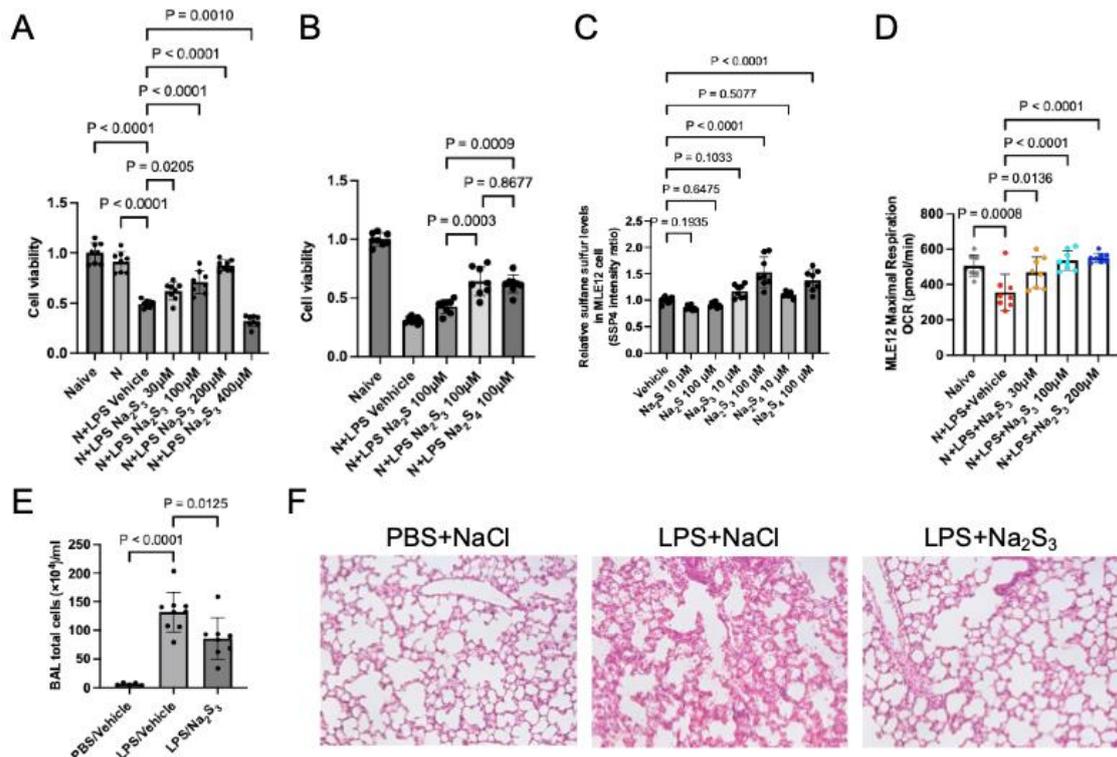
IL-6, IL-1 β , TNF- α 発現量 (qPCR による定量)、ミトコンドリア最大呼吸量 (Seahorse による定量), ミトコンドリア膜電位 (JC-1 による定量) を評価する.

② in vivo 実験

C57BL/6J 雄マウスを用い, 緑膿菌由来 LPS を気管内投与することで ARDS マウスを作成する. LPS 投与後 0, 4, 8 時間に, 治療群には Na₂S₃ を, 対照群には生理食塩水 (vehicle) を腹腔内投与する. LPS 投与 24 時間後に採取した気管支肺泡洗浄液を用いて, 炎症細胞数およびタンパク質濃度を測定する. さらに, 同時点で採取した左肺を用いて, ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色標本を作製し, 肺傷害の程度を組織学的に評価する.

3. 結果

Na₂S₃ は用量依存的に cell viability を改善し (図 A), Na₂S₄ も同様の細胞保護効果を示し, S0 を有さない Na₂S (sodium sulfide) より高い治療効果を示した (図 B). 超硫黄分子の細胞保護効果は S0 放出量と相関し, S0 を放つ Na₂S₃ や Na₂S₄ では高い細胞保護効果が確認された (図 C). Na₂S₃ は LPS 添加 2 時間後に GDF15 発現を上昇させた一方, 24 時間後に非治療群で有意に増加する GDF15 発現を抑制した. また, Na₂S₃ は Slc7a11 および炎症関連遺伝子 (IL-1 β , IL-6, TNF- α) の発現を有意に低下させた. 加えて, Na₂S₃ は用量依存的にミトコンドリア最大呼吸量およびミトコンドリア膜電位を改善した (図 D). LPS 誘発 ARDS マウスにおいても, Na₂S₃ は BAL 中の炎症細胞数およびタンパク質濃度を有意に減少させ (図 E), HE 染色組織図では, 肺胞内への炎症細胞浸潤を抑制する効果が確認された (図 F).



4. 考 察

実験結果より、超硫黄分子には肺保護作用があり、その作用にはサルフェン硫黄 S0 が重要な役割を果たすことが示唆された。超硫黄分子は、ミトコンドリア機能の保護、GDF15 を介した抗炎症作用、およびフェロトシスの抑制を通じて、ARDS に対し肺保護作用を発揮する可能性がある。

今後、ARDS 患者および ARDS マウス由来の検体を用いた硫黄メタボローム解析により、ARDS 発症に伴う超硫黄分子を含めた生体内硫黄代謝産物の変化と疾患重症度との関連を明らかにする。また、アデノ随伴ウイルスを用いた SQOR 遺伝子の過剰発現実験により、硫黄代謝修飾が ARDS 病態に与える影響を検討し、ARDS における硫黄代謝の生理的意義を明らかにする。さらに、GDF15 のノックダウン実験を行い、超硫黄分子の肺保護効果が GDF15 活性化依存経路によるものかを検証する。これらの追加実験を通じて、ARDS 病態形成における硫黄代謝の役割を解明し、硫黄代謝を標的とした新規治療戦略の確立を目指す。

5. 論文及び学会発表

本研究の成果は、第 53 回日本集中治療医学会学術集会（2026 年 3 月 5 日～7 日、横浜）において発表予定である。さらに、追加実験の結果を加え、査読付き英文誌への投稿を計画している。

<参考文献>

1. Kanemaru E, Shimoda K, Marutani E, Morita M, Miranda M, Miyazaki Y, et al. Exclusion of sulfide:quinone oxidoreductase from mitochondria causes Leigh-like disease in mice by impairing sulfide metabolism. *J Clin Invest.* 2024;134(15):e170994.
2. Kanemaru E, Miyazaki Y, Marutani E, Ezaka M, Goto S, Ohshima E, et al. Intranasal administration of polysulfide prevents neurodegeneration in spinal cord and rescues mice from delayed paraplegia after spinal cord ischemia. *Redox Biol.* 2023;60:102620.
3. Kanemaru E, Ichinose F. Essential role of sulfide oxidation in brain health and neurological disorders. *Pharmacol Ther.* 2025;266:108787.

(報告書 書式 1)

ロングリード次世代シーケンサーによる骨軟部感染症の
診断方法の確立および病態解明

稗田 裕太

崔 賢民、安部 晃生、霜田 将之、石川 喜美、稲葉 裕

横浜市立大学 運動器病態学教室

抄録 (5 0 0 字以内)

整形外科領域の骨軟部感染症における細菌培養検査では数日間の時間を要し、かつ細菌培養陰性の症例も多いとされる。そこで細菌培養のみに頼らない迅速遺伝子診断方法として、細菌特異的な 16srRNA 領域に対してロングリードの次世代シーケンサー(ナノポア NGS)の有用性を評価することを本研究の目的とした。2014 年から 2024 年に診断された脊椎疾患における感染症例 90 検体および無菌症例 17 検体を対象とし、臨床診断に対するナノポア NGS および細菌培養検査の感度と特異度を算出した。ナノポア NGS の感度・特異度はそれぞれ 0.80 および 0.84 で、細菌培養検査(0.66, 1.00)より感度が高かった。さらに細菌培養陰性の 31 検体中 21 検体(67.7%)で原因菌を疑う細菌を検出し、細菌培養陽性の 59 検体中 57 検体(96.6%)で菌属が一致した。ナノポア NGS は細菌培養陰性例の診断補助や混合感染の検出に有用であり、整形外科感染症の迅速診断に貢献する可能性が示唆された。今後、さらに研究をすすめることで患者内での感染動態の解明を目指す。

(報告書 書式 2)

ロングリード次世代シーケンサーによる骨軟部感染症の 診断方法の確立および病態解明

稗田 裕太

崔 賢民、安部 晃生、霜田 将之、石川 喜美

横浜市立大学 運動器病態学教室

1. 目 的

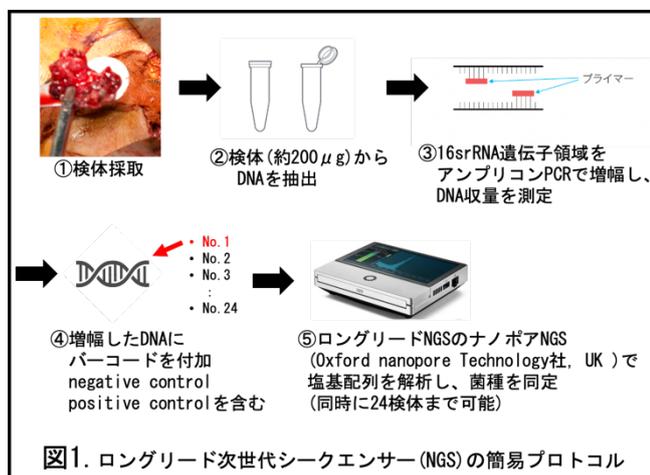
人工関節周囲感染(periprosthetic joint infection: PJI)および脊椎関連感染症、化膿性関節炎をはじめとした整形外科領域の骨軟部感染症は、整形外科領域の合併症の中で迅速な抗菌加療による対応が求められるが、従来の細菌培養検査では結果報告まで数日間の時間を要する。さらにこれらの感染症例の中には細菌培養が陰性を示す症例も一定数存在するため、診断および治療に難渋することが多い。そのため細菌培養検査のみに頼らない多角的な診断方法が重要視されており、その診断方法の一つに遺伝子診断が注目されている。¹

その中で、次世代シーケンサー(next generation sequencing: NGS)を用いた細菌性 DNA をターゲットとした遺伝子診断方法は、原因菌の迅速な同定への応用が期待されている。NGS にはロングリードとショートリードの 2 種類あり、ロングリード NGS は少数の種類菌種に対して同定精度が高く、ショートリード NGS は多数の種類菌属菌株の細菌解析に優れている。整形外科領域の骨軟部感染症は少ない種類の細菌が原因菌となる症例が多いため、前者が整形外科領域感染症の診断に有用であるが、骨軟部感染症の領域におけるロングリード NGS の遺伝子診断の検証を行った報告は少ない。本研究の目的は、脊椎疾患の穿刺液または組織検体に対して、ロングリード NGS による菌属菌株の同定の精度を検証し、骨軟部感染症患者に対する遺伝子診断の方法を確立させ、難治性と言われる骨軟部領域感染症の病態を解明の一助とすることで、今後の感染治療に大きく貢献することである。

2. 方 法

対象は、細菌培養検査とともに収集された穿刺液および術中組織検体から、細菌性 DNA を抽出され適正に Deep Freezer で冷却保存されている DNA のうち、2014 年 4 月から 2024 年 8 月までに診断され治療された感染症例 90 検体(脊椎手術後感染 48 検体、化膿性脊椎炎 42 検体)と、無菌性症例 17 検体を対象とした。検体採取当時に抽出された DNA を解凍し、

細菌が保有する特異的な 16srRNA 遺伝子領域の増幅(アンプリコン PCR)とそれぞれの DNA にバーコーディングを行った後に、ロングリードのナノポア NGS (Oxford nanopore Technology 社, UK)を施行した。(図 1) 得られた塩基配列を解析し、臨床診断に対するナノポア NGS 結果と細菌培養検査結果とをそれぞれ比較検討し、感度・特異度を算出し評価することを第一評価項目とした。細菌培養陽性検体のうち、ナノポア NGS での解析結果が異なる場合はナノポア NGS の偽陽性とした。また、原因菌が細菌培養検査で判明されている検体に対して菌属および菌株一致率を検証すること、増幅した細菌性 DNA 収量とナノポア NGS の解析結果との相関性を検討することを第二評価項目とした。



3. 結 果

臨床診断に対するナノポア NGS の感度と特異度はそれぞれ 0.80, 0.84 であった。一方で、細菌培養検査の感度と特異度はそれぞれ 0.66, 1.00 であった。臨床的に感染と診断された 90 検体のうち、59 検体(65.6%)で細菌培養検査が陽性であり(表 1)、31 検体(34.4%)は細菌培養陰性だった。この培養陰性の 31 検体のうち 21 検体(67.7%)で、ナノポア NGS で細菌 DNA が特定された。細菌培養検査で原因菌が同定できた 59 検体のうち、混合感染を含む 57 検体(96.6%)でナノポア NGS と細菌培養検査結果において菌属が一致し、41 検体(71.9%)で菌種まで一致した。さらに、細菌培養陽性検体の 59 検体のうち 19 検体(32.2%)において、ナノポア NGS で細菌培養とは異なる菌属が確認された。

また、感染症例の 90 検体のうち 75 検体(83.3%)、無菌症例の 16 検体のうち 6 検体(37.5%)において、アンプリコン PCR で DNA の増幅を認めた。アンプリコン PCR で細菌性 DNA が増幅可能であった 81 検体で評価した際、ナノポア NGS の感度と特異度はそれぞれ 0.88, 0.75 であった。

| 菌属 | (n) |
|--------------------------|-----|
| Staphylococcus | 37 |
| Escherichia | 7 |
| Streptococcus | 7 |
| Enterobacter | 4 |
| Propionibacterium | 2 |
| Pseudomonas | 2 |
| others | 5 |
| 合計 | 64* |

表1. 細菌培養で同定された原因菌一覧
* 59検体中 5検体で2種の細菌が同定された。

4. 考 察

本研究では、脊椎領域における感染症例に対して、ロングリード NGS であるナノポア NGS は細菌培養検査より高い感度を示した。ナノポア NGS によって細菌培養検査よりも

早期に原因菌が判明し抗菌薬の選択などに有用である可能性がある。また細菌培養陰性の検体に対しても原因菌の同定が可能であることが示唆された。従来報告では、化膿性脊椎炎は細菌培養での同定率は 31-91%であり²⁻⁴、海外の meta-analysis による同定率は 48%と低く偽陰性が多いことが課題として挙げられている。⁵ また脊椎手術における術後感染の完治率は 69.7%と低く、⁶ 原因としてインプラントが抜去しづらいという治療難治性の課題もあるが、他の原因の一つとして細菌培養検査で特定できていない混合感染の存在の可能性が示唆されており、本研究の結果でも細菌培養陽性検体の 32.2%において異なる複数の菌属が確認され混合感染の可能性を示すデータとなった。

また、過去の報告において脊椎領域感染症は、他の整形外科領域感染症と比較し、腸内細菌を原因菌とすることが多いとされ、⁷ 本研究でも *Enterobacter* 属や *Escherichia coli* を原因菌とする検体は、同定された 59 検体中 11 検体(18.6%)で認めた。そのため、糞便中の腸内細菌や皮膚常在菌の 16srRNA の可変領域や薬剤耐性遺伝子領域の相同性解析をすることで、脊椎領域のみならず PJI 患者での感染動態を特定および解明可能ではないかと考えている。当初の予定では前向き試験での応用まで研究の構想を得ていたが、今後の課題として引き続きナノポア NGS の研究を進めていきたいと考えている。

ナノポア NGS の Limitation としては、実験手技が煩雑なためコンタミネーションの存在があること、検体中の細菌遺伝子量が少ない場合は正確に遺伝子解析できないこと、高価であることが挙がる。現時点では、整形外科領域の疾患に対する遺伝子診断は保険適用が認められていないため、臨床応用として実施することはできない。しかし、今後のさらなる研究の進展によりこれらの課題を克服し、臨床実装への道を切り拓くことが期待される。本研究におけるナノポア NGS を用いた遺伝子診断は、その実現に向けた重要な基盤的研究であると認識している。

本研究の遂行に際し、横浜総合医学振興財団の皆様より多大なるご支援とご助成を賜りました。ここに謹んで深甚なる謝意を表します。

5. 論文及び学会発表（研究会を含む）

- ・第 39 回 日本整形外科学会基礎学術集会で、半分のデータで発表（2024 年 10 月）
- ・現在、解析検体数を倍にした上で、英語論文を作成中。

6. 参考文献

1. Parvizi J, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. J Arthroplasty. 2018.
2. Chew FS, et al. Diagnostic yield of CT-guided percutaneous aspiration procedures in suspected spontaneous infectious diskitis. Radiology. 2001.
3. Pull ter Gunne AF, et al. The presentation, incidence, etiology, and treatment of surgical site infections after spinal surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2010.
4. Sehn JK, et al. Percutaneous needle biopsy in diagnosis and identification of causative organisms in cases of suspected vertebral osteomyelitis. Eur J Radiol. 2012.
5. McNamara AL, et al. Yield of Image-Guided Needle Biopsy for Infectious Discitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2017.
6. Nohara Y, et al. Nationwide survey on complications of spine surgery in Japan. J Orthop Sci. 2004.
7. Katayama H, et al. Prediction of postoperative SSIs and causative organisms in the spine by measuring trophic factors using preoperative serum markers. J Orthop Sci. 2025.

(報告書 書式 1)

卵巣明細胞癌の腫瘍マーカーTFPI2 の発現メカニズムの解明と抗体薬物複合体の開発

魚本真理

小井詰史朗 永井康一 宮城悦子 宮城洋平

横浜市立大学 生殖生育病態医学教室

卵巣癌の中で卵巣明細胞癌はアジア人に多く認められる組織型であり、化学療法抵抗性を示すことから、新規治療法の開発が強く求められている。我々の研究室では、これまでに卵巣明細胞癌に特異性の高い血清腫瘍マーカーTFPI2 を同定・開発してきた。本研究では、卵巣明細胞癌における TFPI2 の発現メカニズムの解明と、TFPI2 を標的とした抗体薬物複合体 (ADC) 治療の概念実証 (proof of concept) の確立を目的とした。まず、TFPI2 遺伝子の発現調節領域を挿入したルシフェラーゼ発現プラスミドを作成し、レポーター遺伝子アッセイを実施した。その結果、TFPI2 遺伝子発現に重要な約 60bp の調節領域を同定した。JASPAR 2024(結合転写因子の公共データベース)を用いてこの領域に結合する可能性の高い転写因子を絞り込み、small interfering RNA (siRNA) を用いたノックダウン実験、Western blot 解析および定量的 RT-PCR により、卵巣明細胞癌において TFPI2 発現を上方制御する転写因子を同定した。次に、卵巣明細胞癌細胞株 2 種類において TFPI2 ノックアウト株を作成し、TFPI2 を標的とした ADC 薬による細胞傷害試験を行った。その結果、ノックアウトの有無による細胞生存率に有意な差は認められなかった。さらに、公共データベース検索では結合予測が困難な他の転写因子を探索するため、同定した 60bp の領域の 2 本鎖 DNA を磁気ビーズに結合させ DNA 固定化ビーズを作成し、本領域に結合するタンパクを抽出する実験系を確立した。今後この系を用いて TFPI2 の発現を制御する転写因子や複合体を同定し、転写制御メカニズムの詳細を解明していく。

卵巣明細胞癌の腫瘍マーカーTFPI2 の発現メカニズムの解明と抗体薬物複合体の開発

魚本真理

小井詰史朗 永井康一 宮城悦子 宮城洋平

横浜市立大学 生殖生育病態医学教室

1. 目 的

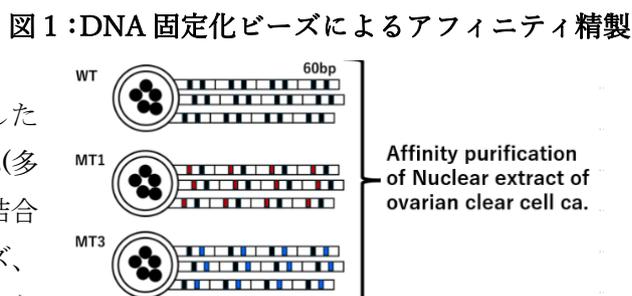
卵巣明細胞癌は化学療法抵抗性を示し進行再発例の予後不良な難治がんである。卵巣明細胞癌は世界的には希少だがアジア人に多く、その希少性から他の組織型を含めた卵巣癌全体を対象として臨床試験が実施される傾向があり、その結果に基づいてエビデンスが蓄積されていく。そのため個別の化学療法の選択肢はない。我々が報告した TFPI2 は 2021 年に明細胞癌(Clear Cell Carcinoma, CCC)の新規血清マーカーとして保険収載され、既存のマーカーよりも明細胞腺癌で特異的に上昇する優位性がある。一方、保険収載されてまだ日が浅く、その性質については未知の点が多い。本研究の目標は、①卵巣明細胞癌での TFPI2 をコードする *TFPI2* 遺伝子の発現メカニズムを分子レベルで解明し、②TFPI2 を標的とする抗体・薬物複合体 (antibody-drug conjugate, ADC) による卵巣明細胞癌に特異的な新規治療を開発することである。

2. 方 法

I. 卵巣明細胞癌における *TFPI2* 遺伝子の発現メカニズムの解明

卵巣明細胞癌の細胞株として、TFPI2 を高発現する OVI5E, RMG1, JHOC9 を用いた。Luciferase 発現ベクターである GL4.20 vector に *TFPI2* 遺伝子上流領域 2800bp を挿入した *TFPI2* 発現ベクターを作成した。これを元に部分特異的変異導入法(site directed mutagenesis)で部分的に欠失させたコンストラクトを作成し、各々のコンストラクトを細胞株にトランスフェクションした際の Luciferase 発光活性を比較し、ルシフェラーゼ活性が大きく低下する 60bp の領域を特定した。さらに点変異を導入した変異コンストラクトを 3 種類作成し(MUT1、MUT2、MUT3)、その変異コンストラクトを同様にトランスフェクションした際のルシフェラーゼ活性を検証した。JASPAR 2024(結合転写因子の公共データベース)により、この同定された領域に結合する可能性の高い転写因子を検索し、その中で文献検索により卵巣癌や卵巣明細胞癌、TFPI2 と関連の見込まれる転写因子を絞り込んだ。これらについて siRNA(単鎖干渉 RNA)によりそれぞれの転写因子をノックダウンした場合の TFPI2 の発現量を Western blotting, 定量的 RT-PCR にて検証した。ノックダウンはリポフェクタミン法、エレクトロポレーション法を用い、トランスフェクションから 48~72 時間後に細胞溶解液を調製あるいは mRNA を抽出し

さらに公共データベース検索では結合予測が困難な他の転写因子を探索するため、同定した 60bp の領域の 2 本鎖 DNA を FG plain beads(多摩川精機 Hiramoto 2018, Kinoshita 2021)に結合させ DNA 固定化ビーズを作成した(WT ビーズ、図 1)。この DNA 固定化ビーズを RMG1 細胞から

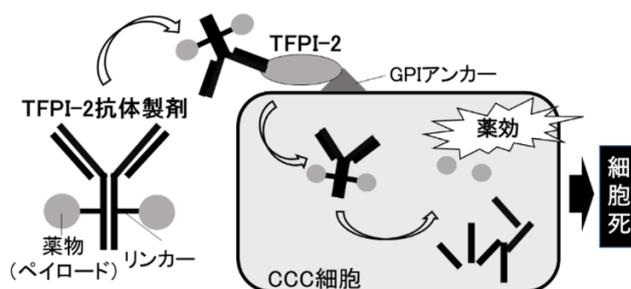


抽出した核タンパク質液と混合して結合反応させ磁気分離するアフィニティ精製を行うことで特定の 60bp に結合する転写因子を抽出した。特定された MUT1,3 に該当する変異を導入した 60bp の二本鎖 DNA をビーズに固定して同様のアフィニティ精製を行った(MUT1, MUT3 ビーズ、図 1)。この精製されたタンパクを SDS-PAGE で電気泳動し銀染色にて WT ビーズで精製されたタンパク質液のみ特異的に検出されるバンドを特定した。

II. TFPI2 を標的とした培養細胞での ADC 実験

Genovis 社あるいは Alpha Thera 社の ADC 作製キットを使用し、TFPI2 の抗体を用いた ADC を調製・作成した (図 2)。また OVISE、RMG1 の TFPI2 ノックアウト細胞株を作成した。コントロール細胞とノックアウト細胞について ADC 薬を添加した際の細胞生存率を cell counting kit-8 により比色定量し TFPI2 を標的とした ADC 薬の有用性を検討した。

図 2：TFPI2 を標的とした ADC 薬



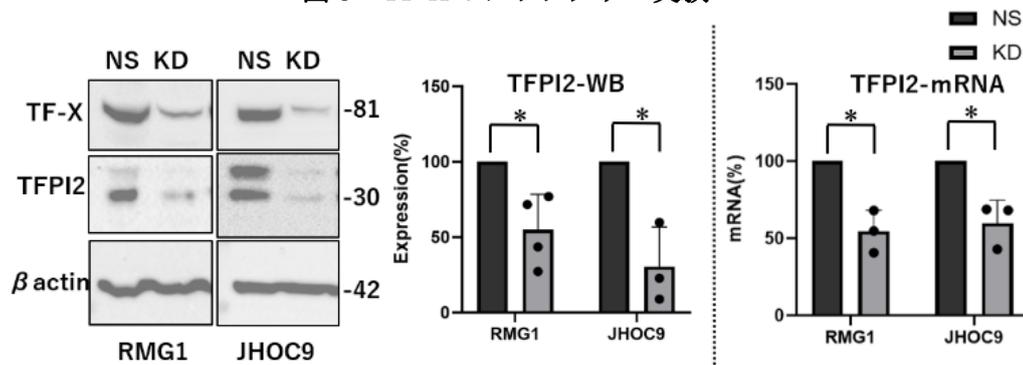
3. 結果

I. 卵巣明細胞癌における TFPI2 遺伝子の発現メカニズムの解明

レポーター遺伝子アッセイにより TFPI2 の特定のプロモーター領域 60bp を含むコンストラクトと含まないコンストラクトの間でルシフェラーゼ活性が有意に変化した。また変異なしのコンストラクトと MUT1, MUT2, MUT3 を比較すると、MUT1, MUT3 でそれぞれ約 75%、95%ルシフェラーゼ活性が低下した。この内 MUT1,3 に結合予測される転写因子 8 つについてノックダウン実験を行うと、MUT1 に結合予測される特定の転写因子(未公開データのため本報告書内では TF-X と表記する)をノックダウンした際に TFPI2 の発現量はタンパクレベル、mRNA レベル共に低下した(図 2、NS: Non-specific siRNA; KD: Knockdown)。他の 7 つの転写因子では TFPI2 の発現量に有意な変化は見られなかった。

DNA 固定化ビーズを用いた、RMG1 細胞の核抽出タンパクのアフィニティ精製では、WT ビーズを用いた実験では TF-X のバンドが検出されたものの、MUT3 ビーズを用いた実験では検出されなかった。すなわち TF-X が MUT3 に該当する遺伝子部位に結合し、TFPI2 の発現を上方制御している可能性が示された。現在は、MUT1 領域に結合するタンパク質を質量分析により同定する予定である。

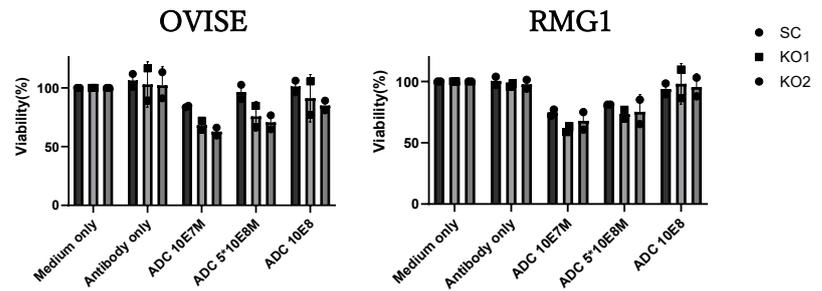
図 3：TF-X のノックダウン実験



II. TFPI2 を標的とした培養細胞での ADC 実験

OVISE 細胞と RMG1 細胞に TFPI2 抗体でラベルした ADC 薬を添加すると、48 時間後の細胞生存率はそれぞれ 86%、75% であった。TFPI2 ノックアウト細胞株(KO)とコントロール細胞株(SC)において ADC 薬添加後 48 時間後の生存率に有意差はみられなかった(図 4)。

図 4 : ADC 薬による細胞傷害実験



4. 考 察

本研究により *TFPI2* 遺伝子の発現に重要な 60bp の DNA 領域を同定した。また同定した領域内の *MUT3* に該当する遺伝子部位に転写因子 TF-X が結合し、*TFPI2* の発現を上方制御している可能性が示された。ADC 実験では、*TFPI2* 抗体でラベルした ADC 薬は卵巣明細胞癌に対する細胞毒性が想定していたよりも低く、*TFPI2* ノックアウト細胞株との比較においても、有意な細胞毒性は見られなかった。これらの結果から *TFPI2* を標的とした新規治療薬の開発は困難である可能性が示唆され、倫理上の観点からも当初計画していた動物実験は中止とした。

TF-X は癌細胞の増殖や浸潤・転移を促進する因子として知られており、今後の検証により *TFPI2* の卵巣明細胞癌における新たな機能を見つける手がかりとなる可能性がある。引き続き ChIP assay(クロマチン免疫沈降)により卵巣明細胞癌細胞株の *MUT3* に該当する遺伝子部位に実際に TF-X が結合することを実証する。さらにビーズ実験の質量分析の結果を元に、*MUT1*,*MUT3* の領域に結合する TF-X 以外の転写因子あるいは複合体を同定し、*TFPI2* 発現量への影響をノックダウン実験で検証していく。

本研究を通じて *TFPI2* が発現する転写制御メカニズムの詳細を解明し、その制御機構や関連する転写因子等の情報から、明細胞腺癌で高発現している *TFPI2* の機能、*TFPI2* を高発現する明細胞癌と高発現していない明細胞癌の病態の違いなどを明確化する研究の端緒を開くことができると考えている。*TFPI2* はディッシュや容器に接着しやすい性質があり臨床検体を扱う際に専用の採血管が必要であるなどの注意点があるが、本研究で見つかる *TFPI2* の上流に位置する因子がより取り扱い易い診断マーカーとなる可能性があると考えている。今後も本研究を精力的に継続していく。

5. 論文及び学会発表

Uomoto M, Ota Y, Suzuki Y, Yumori A, Narimatsu H, Koizume S, Sato S, Nakamura Y, Myoba S, Ohtake N, Saji H, Miyagi E, Miyagi Y. Tissue factor pathway inhibitor 2 as a serum biomarker for endometrial cancer: a single-center retrospective study. *BMC Cancer* 2024.

Ota Y, Uomoto M, Koizume S, Sato S, Hoshino D, Yoshihara M, Nakamura Y, Tadokoro H, Myoba S, Ohtake N, Miyagi E, Miyagi Y. Tissue factor pathway inhibitor-2 inhibits integrin $\beta 1$ activation and focal adhesion formation and suppresses peritoneal ovarian cancer dissemination in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2024.

本研究内容についても原著論文の執筆準備中である

(報告書 書式 1)

(申請書記載の課題名)
膵癌における CD73 の役割とその臨床的意義

(報告者名)
勝田絵里子

(共同研究者名も併記)
市川靖史、小林規俊、大久保直紀、露木翔、伴大輔

(所属部科名)
東京科学大学大学院 医歯学総合研究科 肝胆膵外科学

抄録 (500 字以内)

CD73 は細胞外アデノシン産生に関わる細胞表面酵素である。腫瘍微小環境でアデノシンは免疫抑制の誘導などを介して腫瘍の悪性度と関連しているが、膵癌におけるその働きは明らかでない。われわれは CD73 が膵癌の悪性度に寄与しているとの仮説をたて、CD73 の膵癌における役割を明らかにすることを目的とした。ヒト臨床検体の解析では、CD73 高発現膵癌は有意に短い無再発生存率、全生存率であり、deconvolution 解析では CD73 高発現腫瘍では有意に CD8 陽性 T 細胞の浸潤が少なかった。CD73 も発現の免疫応答における影響を調べるために、マウスモデルで検証を行った。CD73 高発現細胞の腹膜播種モデルでは、免疫不全マウスにおいては予後に影響をおよぼさなかったが、免疫正常マウスでは有意な予後延長が認められた。浸潤免疫細胞の解析では CD8 陽性 T 細胞の浸潤が、CD73 高発現腫瘍で有意に少なかった。以上より、膵癌において CD73 高発現は CD8 陽性 T 細胞の浸潤を抑制することにより予後不良に寄与することが示唆された。

(報告書 書式 2)

(申請書記載の課題名)
膵癌における CD73 の役割とその臨床的意義

(報告者名)
勝田絵里子

(共同研究者名も併記)
市川靖史、小林規俊、大久保直紀、露木翔、伴大輔

(所属部科名)
東京科学大学大学院 医歯学総合研究科 肝胆膵外科学

1. 目的

CD73 は CD39 と共に ATP をアデノシンに代謝する細胞表面酵素である。腫瘍微小環境において細胞外に蓄積したアデノシンは、免疫抑制を誘導することや血管新生の促進などにより、腫瘍の悪性度に寄与すると知られている。実際に、マウスを用いた実験で CD73 とアデノシン受容体である A2AR の阻害は乳がんとメラノーマで抗腫瘍効果を示すと報告されている。申請者らは膵神経内分泌腫瘍において、tumor initiating cell に CD73 が高発現していることを発見し、腫瘍の増殖や転移に関わっていることを報告した。さらには、米国で固形腫瘍に対してアデノシン受容体である A2AR を標的とした AZD4635 を用いた第 I/II 相臨床試験が行われ、前立腺癌でその有用性が認められている。しかしながら、CD73 の膵癌における働きは未だ明らかではない。

膵癌は、がん死亡率の中で男性で第 4 位、女性で第 3 位であり、予後不良の悪性腫瘍である。診断時に半数以上が遠隔転移を来しており、手術で切除可能な症例は 20-30%程度である。そのため膵癌の薬物療法は極めて重要である。膵癌の薬物療法は、日本では 2013 年に nab-Paclitaxel (nab-PTX) と Gemcitabine (GEM) の併用療法 (GEM+nabPTX 療法)、および 5-FU/LV, CPT-11, L-OHP の併用療法 (FOLFIRINOX 療法) が承認されたことにより、8%前後であった 5 年生存率が 12%前後まで上昇した。しかしながら、その予後は依然として悪く、多くの膵癌において標準治療は二次治療までしか存在しない。

膵癌は免疫チェックポイントである PD-L1 の発現が低く、リンパ球浸潤も少なく、腫瘍特異的変異抗原の発現も少ないため、免疫チェックポイント阻害薬が効きにくい癌種とされている。高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-high) の固形腫瘍には免疫チェックポイント阻害剤である pembrolizumab が有効であるが、膵癌における MSI-high の頻度は

5%未満と少ない。そのため、われわれは膵癌における CD73 の意義とその治療標的としての可能性に着目した、CD73 は膵癌の治療標的となる可能性があるとして仮説を立てた。本研究は膵癌における CD73 の役割を明らかにすることを目的とし、その治療標的の可能性を探索する。

2. 方法

公開されているデータベースを用いて、膵癌における CD73 発現の臨床学的役割を探索する。ヒト膵癌細胞株に CD73 をノックアウト、過剰発現させ、その役割を探索する。

3. 結果

TCGA データベースで CD73 高発現膵癌は低発現に比べて無再発生存期間(P<0.001)および全生存期間(P=0.002)は有意に短かった (Fig. 1A, B)。多変量解析にて CD73 高発現は、無再発生存期間および全生存期間における独立した予後規定因子であった(Fig. 1A, B)。

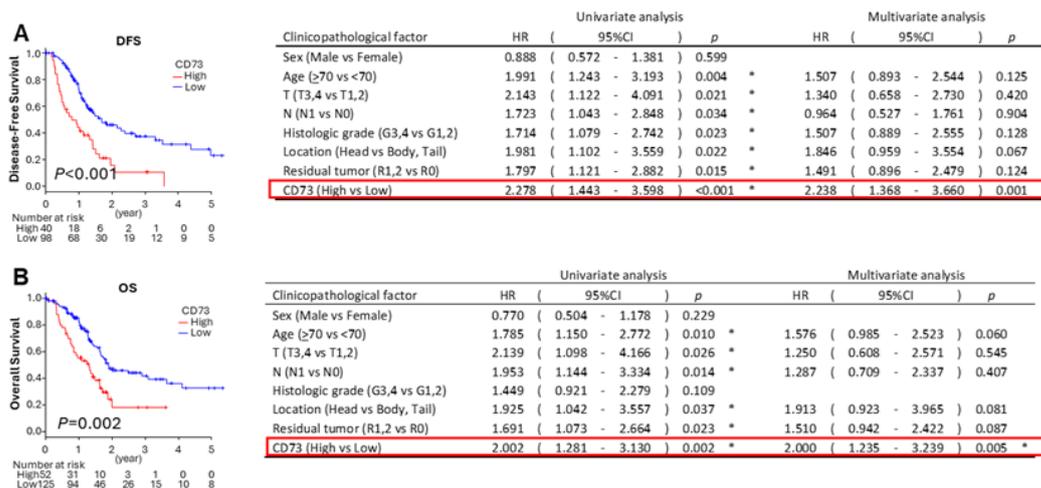


Fig. 1 TCGA 膵癌コホートにおける CD73 発現と予後解析。(A) 無再発生存期間、(B) 全生存期間。

CD73 の触媒により産生される細胞外アデノシンは免疫抑制に働くことが報告されている。既報ではマクロファージの M2 への polarization、樹状細胞の抗原提示能低下、骨髄由来抑制細胞の増殖と免疫抑制の向上、制御性 T 細胞の増加、細胞障害性 T 細胞の抑制、NK 細胞の細胞障害能低下に働くことが報告されている。TCGA 膵癌データセットの xCell アルゴリズムを用いた浸潤免疫細胞を解析すると、CD73 高発現の腫瘍は低発現の腫瘍と比較して有意に CD8 陽性 T 細胞が少なかった(Fig. 2)。一方、CD4 陽性 T 細胞、B 細胞、制御性 T 細胞、樹状細胞、NK 細胞、マクロファージには両群で差はなかった(Fig. 2)。

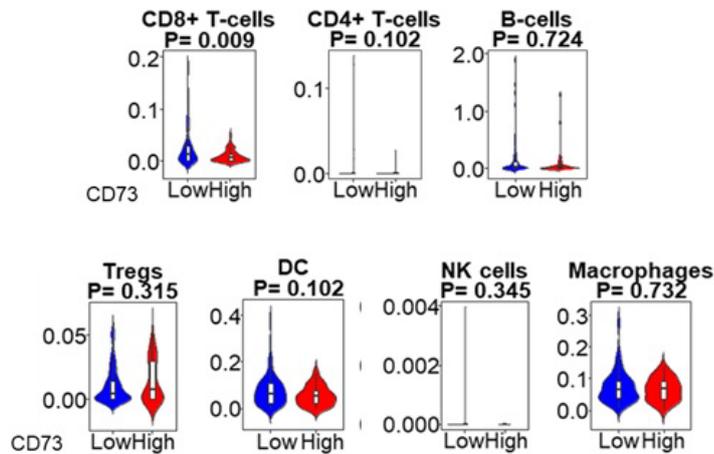


Fig. 2
TCGA 膵癌コホートの xCell アルゴリズムによる浸潤免疫細胞の解析

CD73 の高発現が CD8 陽性 T 細胞の浸潤に影響を与えるかどうか検証するために、マウス膵癌細胞の Panc02 に CD73 を高発現させた(Fig. 3A)。同細胞を用いて免疫細胞を有しない免疫不全マウス(NSG)に腹膜播種モデルを作成すると、生存に差はなかった(Fig. 3B)。しかしながら、正常免疫マウス(C57BL/6)での腹膜播種モデルでは、CD73 高発現腫瘍のマウスの生存は有意に短く(Fig. 3C)、細胞接種 4 日後の bioluminescence も有意に高かった(Fig. 3D)。マウスの腫瘍を flowcytometry を用いて解析すると、腫瘍内 CD8 陽性 T 細胞の浸潤は CD73 高発現腫瘍で有意に低かった(Fig. 3E)。

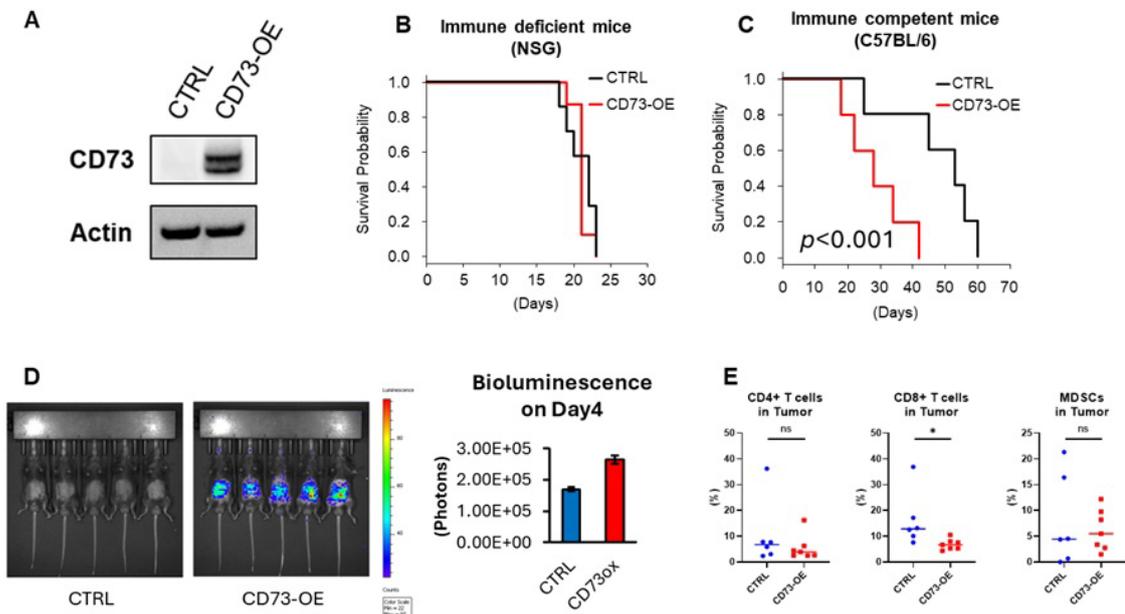


Fig. 3 マウス膵癌細胞 Panc02 を用いた腹膜播種モデル。(A) CD73 高発現 Panc02 細胞。(B) 免疫不全マウス (NSG)における CD73 高発現細胞腹膜播種モデルの生存解析。(C) 免疫正常マウス(C57BL/6) における CD73 高発現細胞腹膜播種モデルの生存解析。(D) 細胞接種 4 日後のマウスの bioluminescence。(E) 腹膜播種腫瘍の浸潤細胞の解析

4. 考 察

バイオインフォマティクスの解析で、CD73 の発現と細胞周期との関連も明らかになってきており、CD73 のさらなる役割を探索する。また、現在までの結果を学術誌に発表する投稿準備中である。本研究結果は治療選択肢が限定的かつ予後不良の膵癌において新たな治療標的となる可能性を秘めており、今後の膵癌患者の予後延長に寄与しうる。

5. 論文及び学会発表（研究会を含む）

- ・ 第 83 回日本癌学会学術総会、2024 年 9 月 19 日～9 月 21 日
- ・ 第 22 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2025 年 3 月 6 日～3 月 8 日
- ・ AACR annual meeting 2025、2025 年 4 月 25 日～4 月 30 日

周術期患者の喉の渇きの要因を明らかにする研究
喉の渇きの発生率とその関連因子の探索

報告者：花城 真理子^{1,2}

共同研究者：赤瀬 智子²

1. 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 高度臨床専門職センター
2. 横浜市立大学大学院 看護生命科学分野

抄録（500字以内）

本研究は、本邦における周術期患者の口渇感の発生率および関連因子を明らかにすることを目的とした前向き観察研究である。2025年5～9月に手術を受けた3,215例のうち、術前・術後・飲水再開時のNRSが揃っている714例を解析した。平均年齢62.4歳、女性55.2%であり、高血圧39.3%、脂質異常症27.0%、糖尿病16.7%を有していた。口渇感NRSは術前3.4、術後4.9、飲水再開時3.9と術後に最も高値を示した。現時点の解析では、高血圧（ $p=0.021$ ）および糖尿病（ $p=0.008$ ）を有する患者で術後NRSが高い傾向がみられた。また、口腔湿潤度を測定した80例のうち、飲水再開時においてNRSと湿潤度の間を負の相関傾向がみられた（ $r=-0.42$, $p=0.01$ ）。本結果は途中解析であり、今後は既往歴以外の因子（手術時間、輸液量、麻酔薬など）との関連を含めた多変量解析を行い、周術期口渇感に寄与する要因の全体像を明らかにしていく予定である。

周術期患者の口渇感の要因を明らかにする研究 周術期口渇感の発生率とその関連因子の探索

報告者：花城 真理子^{1,2}

共同研究者：赤瀬 智子²

1. 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 高度臨床専門職センター

2. 横浜市立大学大学院 看護生命科学分野

1. 目 的

周術期患者の 75.0~89.6% (Pierotti et al., 2018; Aroni et al., 2012) が術後 24 時間以内に強い口渇感を訴えており、術後痛や嘔気・嘔吐と同様に高い割合である。術後の口渇感患者にとって不快だけでなく、術後肺炎や感染、菌血症を生じるリスクがあり (Kishimoto., 2017) 改善すべき問題である。しかし周術期の口渇感、飲水制限の解除の伴い解決する問題でもあるため、医療者の中であまり重要視されてこなかった (Garcia et al., 2017; Hanashiro et al., 2024)。

Lee ら (2020) の研究では、術後口渇感、術式や手術時間、輸液量等に関わらず術中のグリコピルレート (抗コリン薬) 使用が術後口渇感と関連していることが示している。しかし本邦ではグリコピルレートの周術期使用は保険適用外であるため、違う要因が関連する可能性がある。よって本研究の目的は、本邦における周術期患者の口渇感の発生率と程度を、患者の主観的評価 (Numeric Rating Scale: NRS) と客観的指標 (口腔湿潤度) を用いて多角的に明らかにし、その関連因子を探索することである。本研究により、口渇のハイリスク患者を予測し、効果的な看護ケア介入の基盤を構築することを目指す。

2. 方 法

研究デザイン：前向き観察研究

対象：A 総合病院にて手術を受ける 18 歳以上の患者。ただし、指示の理解が困難な患者、術後に厳格な経口摂取制限が必要な患者、集中治療室で術後管理が必要な患者は除外した。

データ収集と処理：本報告は、2 つの研究から構成される。

・研究 1 (要因分析)：2025 年 5 月から 9 月までの手術症例 3,215 件を対象とした。電子カルテから①術中記録 (麻酔時間、手術時間、術前・術後 NRS 等)、②患者基本情報 (年齢、性別、既往歴等)、③病棟記録 (飲水再開時 NRS、術前後検査値等) の 3 つのデータソースを、患者 ID と手術日をキーとして統合した。口渇感 NRS は 0-10 の範囲とし、術前・術後・飲水開始時 NRS のうち 1 つでも欠損がある症例を除外した。

・研究 2 (客観的評価)：2025 年 10 月時点でサンプリング途中の 80 症例を対象とした。口腔湿潤計 (ムーカス®, ライフ) を用いて、①術前 (手術前日)、②手術室入室時、③手術室退

室時、④飲水再開時の4時点における口腔湿潤度を測定した。

統計解析: 記述統計量を用いて対象者の背景を要約した。NRS および口腔湿潤度の時点間比較には対応のある t 検定またはウィルコクソンの符号順位検定を用いた。2 群間の比較にはスチューデントの t 検定、カテゴリ変数の比較にはカイ二乗検定を用いた。NRS と口腔湿潤度の関連は、ピアソンの相関係数を用いて評価した。統計的有意水準は 5%未満とした。

倫理的配慮: 本研究は、所属施設の倫理審査委員会の承認（承認番号: 24-115、24-111）を得て実施した。対象者からは文書による同意を取得した。

3. 結 果

研究 1: 口渇感の要因分析

対象者の背景: 研究全体の分析対象者は 3,215 名であり、術前・術後・飲水開始時 NRS に欠損のない 714 名が解析対象となった。平均年齢は 62.4 歳 (SD 15.8)、女性が 55.2%であった。主要な既往歴は、高血圧症 (39.3%)、高脂血症 (27.0%)、糖尿病 (16.7%) であった。

口渇感 NRS の推移: 口渇感 NRS の平均値は、術前 3.40 (SD 2.06)、術後 4.89 (SD 2.58)、飲水再開時 3.86 (SD 2.45) と、術直後に最も高値を示し、その後低下する傾向が見られた (図 1)。

関連因子の探索: 術後 NRS (4 以上を高口渇とする) と背景因子との関連を検討したところ、高血圧症 ($p=0.021$) および糖尿病 ($p=0.008$) を有する患者において、有意に術後 NRS が高い傾向が見られた (図 2)。

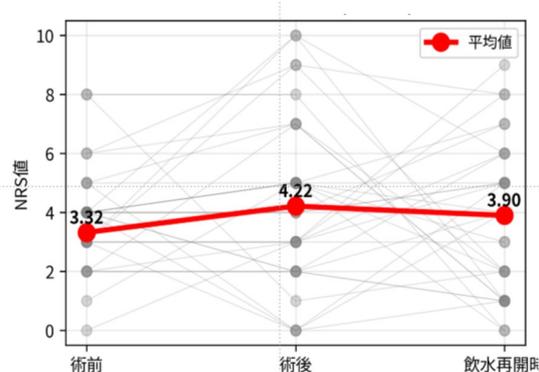


図1 術後口渇感NRSの時系列推移 (n=714)

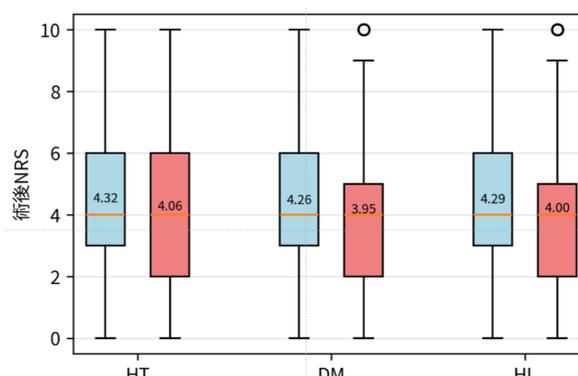


図2 術後口渇感NRS \geq 4と既往歴の関連
■ 既往あり ■ 既往なし

研究 2: 口渇感の客観的評価 (n=80)

対象者の背景: 80 症例のうち、4 時点すべてのデータが揃っているのは 37 症例 (46.2%) であった。欠損は退室時 (61.3%)、飲水再開時 (57.5%) で特に多かった。

NRS と口腔湿潤度の推移: 4 時点すべてのデータが揃っている 37 症例において、NRS は術前 2.38 から飲水再開時 6.46 へと経時的に上昇した。一方、口腔湿潤度は術前 30.96 から飲水再開時 29.00 へと経時的に低下する傾向が見られた (図 3)。

NRS と口腔湿潤度の相関: 各時点における NRS と口腔湿潤度の間には、弱い負の相関が見られ

た（術前: $r=-0.21$, $p=0.21$; 入室時: $r=-0.15$, $p=0.38$; 退室時: $r=-0.31$, $p=0.06$; 飲水再開時: $r=-0.42$, $p=0.01$ ）。特に飲水再開時においては、統計的に有意な負の相関が認められた（図 4）。

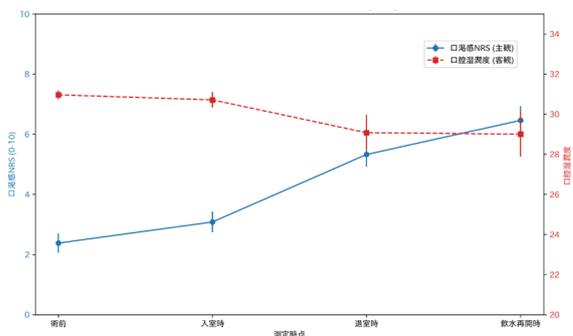


図3 口渇感NRSと口腔湿潤度の時系列推移 (n=37)

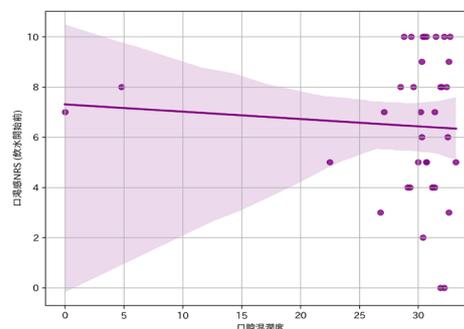


図4 飲水再開時における口渇感NRSと口腔湿潤度の相関 (n=37)

4. 考 察

本研究は現在遂行中であるが、2つの研究の途中解析から周術期患者の口渇感に関する重要な知見が得られた。

研究 1 では、3,000 例を超える大規模なデータから、本邦においても術後早期に口渇感がピークに達すること、また、高血圧症や糖尿病といった既往歴が口渇感の増強に関連する可能性が示された。これは、高血圧症や糖尿病といった疾患が自律神経機能や体液調節機構に影響を及ぼすことが一因と考えられる。

研究 2 では、主観的指標である NRS と客観的指標である口腔湿潤度の間には負の相関関係が認められ、特に飲水再開時においてその関連が強いことが示された。これは、口腔湿潤計が口渇感の客観的評価ツールとして有用である可能性を示唆するものである。さらに、測定不能を意味する「Lo」や「0」という値が、実際に NRS が高い症例で観察されたことは、極度の口腔乾燥状態を捉える臨床的に意義のある指標となりうることを示している。本研究の限界として、研究 2 のサンプルサイズがまだ小さいこと、および欠損値が多いことが挙げられる。また、観察研究であるため、因子間の因果関係を断定することはできない。

今後は、研究 2 のデータ収集を継続し、サンプルサイズを拡大することで、より信頼性の高い結論を導き出す。最終的には、交絡因子を調整した多変量解析を行い、口渇感の独立した予測因子を特定する。また、ROC 分析により口腔湿潤度のカットオフ値を算出し、臨床現場で口渇のハイリスク患者を簡易にスクリーニングするためのツールとしての応用を目指す。

5. 論文及び学会発表（研究会を含む）

論文：Hanashiro, M., Fukuda, M., & Akase, T. (2024). Nurses' Recognition and Care of Thirst in Perioperative Patients in Japan. *Cureus*, 16(12).

学会発表：●花城真理子、赤瀬智子. 周術期患者の口渇感有症率とリスク因子の探索—パイロットスタディの結果を踏まえて—. 第 45 回日本看護科学学会学術集会, 新潟, 2025 年 12 月 (採択)

(報告書 書式 1)

ローテーションを伴う手術体位において
多層シリコンフォームドレッシング材の使用がずれ力に及ぼす影響

脇山 瑤子

赤瀬 智子

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

抄録 (500 字以内)

【背景】褥瘡発生の外的要因として、圧力・ずれ力・摩擦・Microclimate が挙げられる。近年、ローテーションを要する手術で高い褥瘡発生率が報告されている。そこで、身体のずれを軽減する必要があると考え、ドレッシング材に着目した。近年、褥瘡予防としてドレッシング材の使用が推奨されているが、ローテーションを伴う手術体位への効果があるか否かは明らかではない。【目的】ローテーションを伴う手術体位において多層シリコンフォームドレッシング材の使用が、発生するずれ力と体圧を軽減することができるのかについて明らかにする。【方法】ドレッシング材貼付状態と非貼付状態を比較するクロスオーバー試験を行なった。健康な成人を対象として、砕石位かつ頭低位へのローテーションを伴う体位を取り、生じるずれ力と体圧を測定した。【結果】ドレッシング材の使用により、発生するずれ力と体圧を軽減する効果は認められなかった。体圧はローテーションに伴い変動が認められた。【考察】ドレッシング材を貼付していたことにより、摩擦係数が低い状態であったため、頭低位へのローテーションを行なった際に頭方向へずれる力が大きく働いたため効果が認められなかったと考えられる。

(報告書 書式 2)

ローテーションを伴う手術体位において
多層シリコンフォームドレッシング材の使用がずれ力に及ぼす影響

脇山 瑤子

赤瀬 智子

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

1. 目 的

褥瘡の発生要因は外的要因と内的要因の 2 つに分けられ、外的要因としては、圧力・ずれ力・摩擦・Microclimate の 4 因子が挙げられる (Coleman et al.,2014)。

近年、腹腔鏡手術およびロボット支援下内視鏡手術は広く普及している。これらの術式では、骨盤内の視野を十分に確保するため、手術中に高度の頭低位体位を必要とすることが多い。従来の手術では、麻酔下における患者の体圧は体位固定直後から変化しない (諸星ら,2002) とされていたが、手術台のローテーションを伴う手術の場合、ローテーションとともに骨突出部における体圧が変動すること (Harada et al.,2019)、ずれ力を生じる (原ら,2019) ことが明らかになっている。ずれ力が生じると体圧が小さくても褥瘡が発生することあり (片倉ら,2006)、ローテーションを伴う手術の場合、術中の体圧を低減させるのみならず、ローテーションに伴い生じるずれ力も小さくする必要がある。近年、褥瘡の要因である摩擦やずれを予防するために、ドレッシング材を使用することが推奨されており (日本褥瘡学会,2022)、ドレッシング材を使用した際に褥瘡発生を低減できたという報告がある (Imanishi et al.,2006)。しかし、多層シリコンフォームドレッシング材の使用が術中ローテーションに伴い発生するずれ力と体圧に効果があるかは明らかになっていない。そこで、本研究の目的は、ローテーションを伴う手術体位において、多層シリコンフォームドレッシング材の使用により、発生するずれ力と体圧を軽減することができるのか明らかにすることとした。併せて、Microclimate に影響するとされる皮膚温と角層水分量についても検討を行った。

2. 方 法

健康な成人を対象にクロスオーバー比較試験を実施した。主要評価項目は、肩

肩甲骨部におけるずれ力及び肩甲骨部と仙骨部における体圧、副次評価項目は、肩峰部、肩甲骨部、仙骨部における皮膚温と角層水分量を測定した。ドレッシング材を貼付していない状態（C 状態：Control 状態）とドレッシング材 Mepilex® Border Flex（メンリッケヘルスケア株式会社）を貼付した状態（M 状態：Mepilex® Border Flex を貼付した状態）の 2 状態間で比較を行った。状態間比較には、対応のある t 検定または Wilcoxon の符号付順位和検定を用い解析した。

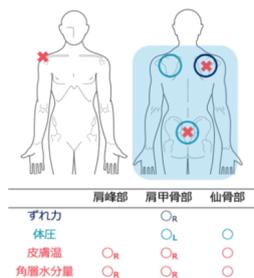


図 1. 評価項目

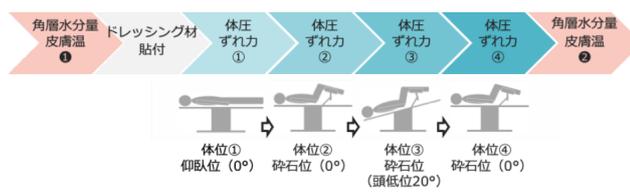


図 2. 調査の手順

3. 結 果

C-M 群 5 名、M-C 群 6 名の計 11 名が解析対象者となった。両群間の基本属性と測定環境に統計学的に有意な差は認めなかった。また、持ち越し効果及び時期効果は認められなかった。

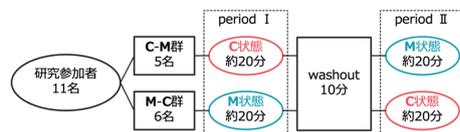


図 3. 対象者の群分け

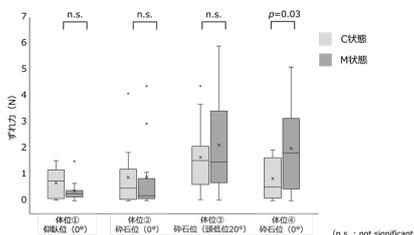


図 4. 右肩甲骨部に生じたずれ力

C 状態と M 状態において肩甲骨部に生じたずれ力は、体位④の砕石位 (0°) において、統計学的有意差を認めた ($p = 0.03$)。C 状態と M 状態において左肩甲骨部と仙骨部に生じた体圧は、いずれも C 状態と M 状態で統計学的有意差を認めなかった。

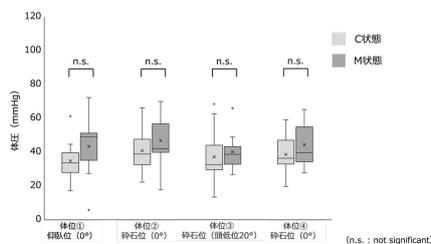


図 5. 左肩甲骨部のドレッシング材貼付部位に該当するマスに生じた体圧 (左)

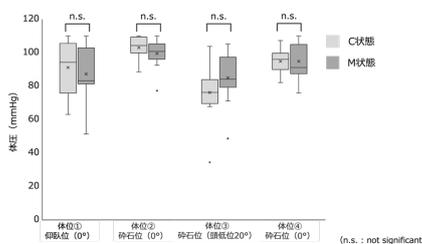


図 6. 仙骨部のドレッシング材貼付部位に該当するマスに生じた体圧 (右)

C状態とM状態における皮膚温と角層水分量の変化量は、右肩峰部の皮膚温でC状態とM状態で統計学的有意差を認めた。 $(p = 0.02)$ 右肩甲骨部と仙骨部の皮膚温の変化量、右肩峰部、右肩甲骨部、仙骨部の角層水分量の変化量は、それぞれC状態とM状態で統計学的有意差を認めなかった。

4. 考 察

本研究は、実際の手術に即したローテーションを伴う手術体位に対して、褥瘡発生の4つの外的要因から多層シリコンフォームドレッシング材の効果を検討した初めての研究である。

本研究のM状態では、体位③の砕石位（頭低位 20° ）から体位④の砕石位（ 0° ）へ水平位への復帰を行ったことに際してずれ力が残存したのに対し、C状態ではずれ力が減少した。これは、本研究で使用した多層シリコンフォームドレッシング材の構造が影響していると考えられる。本研究のM状態では、低摩擦係数の表層フィルムを持つドレッシング材を貼付していたことにより、C状態よりも摩擦係数が低い状態であった。そのため、体位③の砕石位（頭低位 20° ）において、頭低位へのローテーションを行なった際に、摩擦力が小さくなり、頭方向へずれる力がC状態よりも大きく働いたと考えられる。また、本研究では、ドレッシング材を貼付した上からのずれ力を測定しているため、皮膚に直接かかるずれ力に関して測定は行っていない。先行研究では、多層構造のドレッシング材を用いた場合、ドレッシング材の表面にかかるずれ力と皮膚に生じるずれ力は異なると報告されており（Kohta et al.,2024）、本研究においても同様に異なっていた可能性が考えられ、今後他のドレッシング材を用いた場合にも同様の結果が得られるか検証が必要と考えられる。

また、本研究において生じた体圧は、いずれの状態や体位においても非常に高い値であった。体圧に加えてずれ力が生じると、体圧とずれ力の相乗効果により、褥瘡発生リスクは非常に高くなると考えられている。本研究では、C状態とM状態間で有意な差は見られず、ドレッシング材を貼付したことによる体圧分散効果や減圧効果はなかったと考える。

さらに、本研究は、基礎的な知見を得るため、非麻酔下で健康な成人を対象としている。そのため、全身麻酔に伴う筋弛緩薬の使用による高度な不動状態がずれ力や体圧に及ぼす影響、手術時間によって長時間ローテーションを継続することに伴うずれ力や体圧の変動、主な手術患者である高齢者層の皮膚にずれ力や体圧がどのように作用するか、などの課題は今後の検討事項である。

5. 論文及び学会発表（研究会を含む）

本研究に関して、本調査終了後に学会での発表及び学会誌への投稿を予定している。

(報告書 書式 1)

肺癌液状化検体細胞診検体の新規保管法が RNA の品質保持に与える影響についての検討

松尾 由紀子¹

吉田 功²、山下和也³、佐藤 之俊^{1,4}

1. 北里大学医学部呼吸器外科学
2. 北里大学医学部附属新世紀医療開発センター 横断的医療領域開発部門
3. 北里大学病院 病院病理部
4. 丸子中央病院

液状化検体細胞診 (Liquid-based Cytology: LBC) は採取した細胞を保存液に懸濁し、スライドガラスに均一に塗布する細胞診検査法の 1 つである。この方法はブラシなどで直接塗抹する従来法より不適正検体が少なく、残余細胞を遺伝子検査へ利用できる利点がある。進行・再発肺癌の治療では、薬剤選択に遺伝子検査が不可欠で、近年は次世代シーケンサーによる遺伝子パネル検査が主流となっている。高精度な遺伝子解析には、高品質な核酸の確保が必要であるが、LBC 保存液に含まれるホルマリンは核酸を劣化させるため、特に長期間の検体の保管には注意が必要である。本研究では、細胞固定後に保存液を除去し、細胞ペレットのみで保管する新たな方法 (ペレット保管法) が RNA 品質に与える影響を検討した。その結果、ペレット保管法は従来法より RNA の分解が有意に進行し、品質低下が認められた。一方、冷凍保管を併用することで、ペレット保管法でも RNA の品質低下を抑えられる可能性が示された。今後さらに LBC 検体の RNA 品質を保つ新たな保管方法の検討が必要であると考えられた。

(報告書 書式 2)

肺癌液状化検体細胞診検体の新規保管法が RNA の品質保持に与える影響についての検討

松尾 由紀子¹

吉田 功²、山下和也³、佐藤 之俊^{1,4}

1. 北里大学医学部呼吸器外科学
2. 北里大学医学部附属新世紀医療開発センター 横断的医療領域開発部門
3. 北里大学病院 病院病理部
4. 丸子中央病院

1. 目 的

液状化検体細胞診 (Liquid-based Cytology: LBC) は採取した細胞検体を専用保存液で固定し、懸濁した状態でスライドガラスに塗布する細胞診検査法の一つである。この方法は、従来の直接塗抹法に比べて検体の均一性が高く、不適正検体が少ないことに加え、保管した残余細胞を遺伝子検査に利用できる利点がある。

近年、進行・再発肺癌の治療における分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の選択には遺伝子検査が必要不可欠である。現在は次世代シーケンサーによる遺伝子パネル検査が主流であり、高精度な解析には高品質な核酸の確保が重要である。LBC 保存液にはホルマリンを含む製品があり、ホルマリンは細胞形態の保持や構造安定化に有用である一方、核酸の品質を劣化させることが知られている。そのため、ホルマリンを含む LBC 保存液を用いた検体を遺伝子検査へ使用する際には注意が必要であり、核酸品質を保持するための保管方法の改善が重要な課題となっている。

我々の先行研究では、保存液に浮遊させた状態で保管する従来の方法と比較し、固定後に保存液を除去して細胞ペレットのみで保管する新規保管法が DNA 品質の保持に有用であることを報告した。そこで本研究では、低濃度のホルマリンを含む保存液を用いて、従来法 (浮遊状態での保管) と新規保管法 (ペレット状態での保管) を比較し、RNA 品質の保持に及ぼす影響を検討することを目的とした。

2. 方 法

ホルマリンを含有する LBC 保存液 (ベクトン・ディッキンソン社 サイトリッチ・レット保存液) を用いて、肺腺癌細胞株 (H1975) を 1×10^6 個/mL の濃度で固定後、「保存液に浮遊した群 (浮遊群)」と「細胞ペレットのみにした群 (ペレット群)」の 2 群に分けて室温で保管した (day 0, 1, 4, 7, 14, 28, n = 6)。ペレット群は固定 30 分後に 5,000rpm

で遠心し、LBC 保存液を除去した後、リン酸緩衝液で 1 回洗浄し、ペレットのみの状態にして保管した。保管した細胞からキアゲン社の RNeasy Mini kit を用いて RNA を抽出し、品質を評価した。なお、サイトリッチ・レッド保存液の最低固定時間が 30 分であるため、day 0 は固定 30 分後に RNA を抽出した。

品質の評価は吸光度法（DeNovix 社微量分光光度計）と蛍光法（サーモフィッシャー社 Qubit アッセイ）で RNA 量を測定し、さらにバイオアナライザー（アジレント社 4200 TapeStation System）で RNA の分解度を評価した。分解度は RNA Integrity Number (RIN, 1~10 で評価、低値ほど分解が進行) と、200 ヌクレオチド以上の RNA 断片の割合を示す DV200 (%) を指標とし、これらの結果を両群で比較した。

さらに、検体の保管温度を室温、冷蔵 (4°C)、冷凍 (-20°C, -80°C) に分けて保管し (day 1, 4, 7, n = 1)、抽出した RNA 量と品質を浮遊群とペレット群で比較した。データは平均値 ± 標準誤差で示し、解析は JMP Pro 18 ソフトウェア (SAS Institute Japan 社) を用いて実施した。群間比較には両側 Student's t 検定を用い、有意水準は P < 0.05 とした。

3. 結 果

各保管期間終了時に RNA を抽出し、抽出当日に RNA 量と分解度を測定した。その結果、吸光度法による RNA 量は、全保管期間でペレット群より浮遊群で高値を示す傾向があり、day 7 のみ有意差を認めた (図 1)。一方、蛍光法では、全保管期間で浮遊群よりペレット群が高値を示す傾向があり、day 4 と day 14 で有意差を認めた (図 2)。

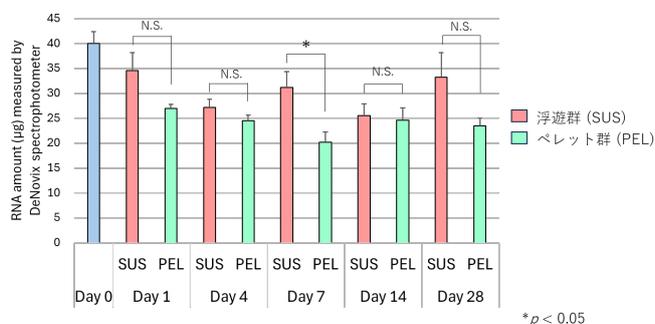


図1 吸光度法によるRNA量の経時的変化

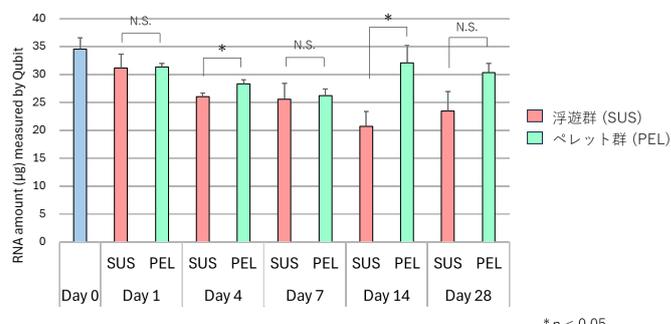


図2 蛍光法を用いたRNA量の経時的変化

次に、RNA の分解度の指標である RIN と DV200 を測定したところ、RIN は全保管期間でペレット群より浮遊群が有意に高かった。浮遊群の RIN は day 4 以降に保管期間の経過に伴って減少し、day 28 では day 0 と比較して約半分まで低下したが、ペレット群は全期間で同程度の値を示した (図 3)。DV200 も全保管期間でペレット群より浮遊群が有意に高く、浮遊群の DV200 は day 28 まで day 0 とほぼ同等であった (図 4)。

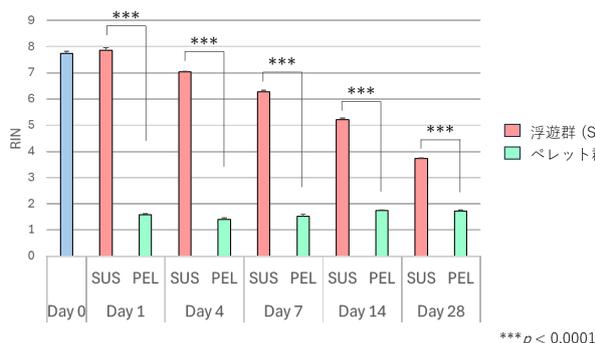


図3 RINを指標としたRNA分解度の経時的変化

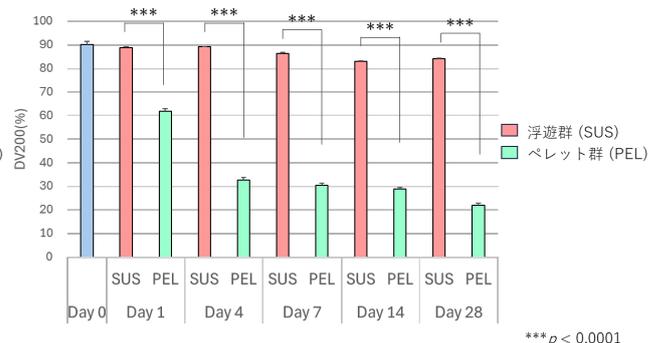


図4 DV200を指標としたRNA分解度の経時的変化

最後に、保管温度の違いがRNA量と分解度を与える影響を比較したところ、ペレット群では、全保管期間で室温と比べて冷蔵または冷凍保管でRINやDV200の値が高く、品質低下を抑制する効果が示唆された(図5, 6)。一方、RNA量については明確な傾向は認められず、浮遊群とペレット群における保管温度の違いで顕著な差は示されなかった(データ未掲載)。

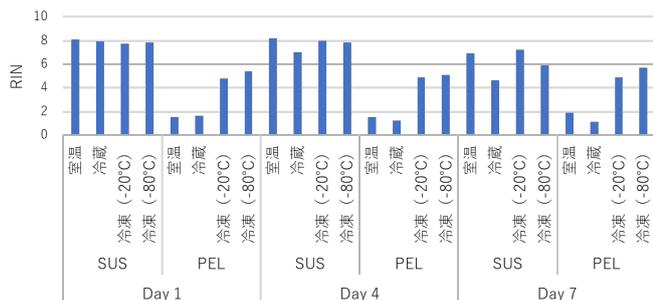


図5 保管温度の違いとRINを指標としたRNA品質の経時的変化

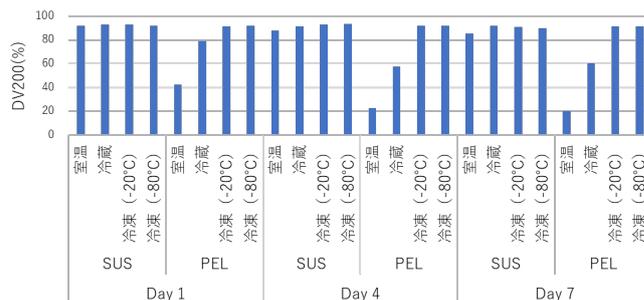


図6 保管温度の違いとDV200を指標としたRNA品質の経時的変化

4. 考 察

従来のLBC検体の保管法とペレット保管法では、RNA収量に一部の保管期間で有意差を認めたが、全体として明確な差はなかった。しかし、分解度を示すRINおよびDV200は従来法の方が有意に高く、保存液に浮遊した状態で保管する従来法の方が、RNAの品質を長期間保持できることが示唆された。DNAでは固定後にホルマリンを除去することで分解を防げたが、RNAでは同様の効果は得られなかった。一方、保管温度を室温ではなく冷蔵または冷凍することで、RNAの分解を抑制できる可能性が示された。本研究により、遺伝子検査で使用するDNAとRNAでは、適したLBC検体の保管方法が異なることが明らかとなった。なお、温度の影響については検体数n=1と限られていたため、今後は検体数を増やした再検討や、新たな保管方法の開発が必要であると考えられる。

5. 論文及び学会発表 (研究会を含む)

本研究結果は未発表であるが、学会発表もしくは論文投稿を予定している。

(報告書 書式 1)

Femoroacetabular impingement を対象とした姿勢変化、Cam 切除前後における仙腸関節ストレスへの影響：有限要素法を用いた力学的検証

長嶋 遼^{1,2}

小林 直実¹、雪澤 洋平¹、東平 翔太¹、崔 賢民²、稲葉 裕²

1 横浜市立大学附属市民総合医療センター 整形外科

2 横浜市立大学 医学研究科 運動器病態学

抄録

目的：**Femoroacetabular impingement (FAI)** 患者は、仙腸関節 (SIJ) 痛を伴うことが多い。本研究の目的は、FAI 患者における仙腸関節応力が姿勢や cam 切除によって変化するか検討することである。

方法：cam 切除を行った FAI 患者 33 例の術前後の CT 画像から仙腸関節軟骨および周囲靭帯を含むモデルを構築した。立位、座位、および 10° 後傾座位の三つの姿勢モデルを構築し、600N 荷重下における仙腸関節前部、上部、下部の相当応力を測定した。

結果：術前では、立位に比べ、座位の仙腸関節下部相当応力が有意に高く ($p<0.0001$)、立位と 10° 後傾座位との間に有意差はなかった。cam 切除後、座位における仙腸関節下部相当応力は有意に低下した ($p<0.0001$)。また、術前の座位における仙腸関節下部相当応力と術前 α 角との間に正の相関が認められた ($r=0.40$ [95%CI : 0.04-0.66])。

結論：FAI 患者では、仙腸関節下部相当応力は座位で増加していた。cam 切除により、座位での仙腸関節下部相当応力は術前の 10° 後傾座位と同程度まで低下した。

Femoroacetabular impingement を対象とした姿勢変化、Cam 切除前後における仙腸関節ストレスへの影響：有限要素法を用いた力学的検証

長嶋 遼^{1,2}

小林 直実¹、雪澤 洋平¹、東平 翔太¹、崔 賢民²、稲葉 裕²

1 横浜市立大学附属市民総合医療センター 整形外科

2 横浜市立大学 医学研究科 運動器病態学

1. 目的

Femoroacetabular impingement (FAI) は Ganz により提唱された概念であり、大腿骨頭頸部と寛骨臼の衝突（インピンジメント）が主たる病態であり、変形性股関節症の原因の一つとして近年注目されている。FAI に対する外科的治療の一つに大腿骨頭頸部を部分的に切除する cam 切除術があり、良好な成績が報告されている。しかし、腰背部痛を有する例は術後の満足度が低いことが報告されており、臨床場面では仙腸関節周囲の疼痛に難渋することがある。しかし FAI 患者における仙腸関節痛発生のメカニズムは明らかにされていない。本研究の目的は FAI 患者における姿勢変化や Cam 切除術前後で仙腸関節応力がどのように変化したのか明らかにし、手術戦略およびリハビリテーションアプローチの最適化に資する情報を提供することである。

2. 方法

本研究は後ろ向きケースシリーズである。当院を受診し FAI と診断され Cam 切除を行った 33 例を対象とした。三次元有限要素モデルは Mimics と Mechanical Finder を用いて構築した。仙骨、寛骨、大腿骨を CT 画像から再構築し、皮質骨と海綿骨に分割したうえでメッシュを生成した。仙腸関節軟骨は CT 上の関節面に沿って再構築した。仙腸関節周囲の靭帯をモデル化し、いずれも引張のみを負担する三次元トラス要素として設定した。各靭帯の付着範囲、材料特性は先行研究を基に設定した。仙腸関節面は摩擦係数 μ を 0.4 に設定した。姿勢条件は、仙腸関節痛が屈曲課題で誘発されやすいことから、股関節屈曲 90° のモデルを採用した。股関節屈曲角度を 90° に設定し、坐骨結節遠位部および大腿骨後面の並進自由度を拘束したうえで、第 5 腰椎に 600 N の圧縮荷重を鉛直方向から付加した。仙腸関節表面を三分割し、各区画における von Mises 応力を算出した。さらに、股関節形態指標として Center-Edge 角 (CE 角)、Acetabular Roof Obliquity (ARO)、 α 角を用いた。各姿勢後の変化は反復測定分散分析、術前後の比較は

対応ある t 検定、仙腸関節 von Mises 応力と X 線パラメータとの関連は Pearson の相関係数を用いて解析した。有意水準は 5%とし、統計解析には JMP Pro version 15 を用いた。

3. 結 果

術前の仙腸関節下方 von Mises 応力は、立位で 2.32 ± 1.36 MPa、座位で 6.62 ± 5.41 MPa、骨盤後傾座位で 2.35 ± 1.42 MPa であり、座位では立位の約三倍の応力が下方に集中していた。三姿勢間の比較では、座位の仙腸関節下方 von Mises 応力は立位に比べ有意に高値であり ($p < 0.0001$)、骨盤後傾座位では立位と有意差のないレベルまで減少した。術前座位での仙腸関節下 von Mises 応力と α 角の間には正の相関が認められ、 α 角が大きいほど座位での仙腸関節下方 von Mises 応力が高くなった ($r = 0.40$, [CI: 0.04 - 0.66], $p = 0.0294$)。cam 切除術前後の解析では、 α 角は平均 $69.1 \pm 9.5^\circ$ から $42.5 \pm 5.7^\circ$ へ有意に減少した ($p < 0.001$)。座位における仙腸関節下方 von Mises 応力は、33 例中 26 例で術後に減少していた。群全体では、術前座位と比較して術後の座位および骨盤後傾座位の仙腸関節下方 von Mises 応力はいずれも有意に低値を示した ($p < 0.0001$)。

4. 考 察

本研究では、FAI 患者は股関節屈曲位で仙腸関節下方の応力が上昇し、骨盤後傾や cam 切除によってその応力が軽減することが明らかとなった。これは cam impingement によって股関節から骨盤後方への荷重伝達が変化し、特に仙腸関節下方に応力が集中することが原因と考える。仙腸関節障害は、座位での疼痛増悪、後上腸骨棘周囲の限局性圧痛、仙結節靭帯付着部の圧痛などが特徴とされている。本研究の結果はこれらの臨床症状と整合しており、FAI に随伴する仙腸関節痛の一部が、座位や前屈姿勢において仙腸関節下方に過剰な圧縮応力が加わることにより生じている可能性を支持する。骨盤後傾や Cam 切除により仙腸関節応力が減少することから、これらの治療戦略が仙腸関節痛の改善に有効な可能性がある。しかしながら一部の例で Cam 切除後も仙腸関節応力が残存しており、その因子を明らかにすることはできなかった。今後はウェアラブルセンサによる患者固有の動作や統計的形状モデリングを用い、これらの因子を明らかにしたい。

以上の結果により、FAI 患者にみられる仙腸関節痛の一部は、座位などの股関節屈曲における仙腸関節下方への過剰な応力が関与している可能性があり、cam 切除や骨盤後傾を含みハビリテーションが痛みの軽減に寄与する可能性が示された。

5. 論文及び学会発表

(学会発表)

・ 長嶋 遼, 小林 直実, 雪澤 洋平, 東平 翔太, 齊藤 昌愛, 稲葉 裕、Femoroacetabular impingement 患者における姿勢ごとの仙腸関節ストレス変化,

第 19 回日本股関節鏡研究会, 2024

・長嶋 遼, 小林 直実, 雪澤 洋平, 東平 翔太, 齊藤 昌愛, 稲葉 裕、姿勢による仙腸関節ストレスへの影響 -有限要素法を用いた Femoroacetabular Impingement 患者のケースシリーズによる力学的検証-, 第 52 回日本股関節学会, 2024

・長嶋 遼, 小林 直実, 雪澤 洋平, 東平 翔太, 齊藤 昌愛, 稲葉 裕、Femoroacetabular impingement において姿勢の変化や cam 切除は仙腸関節ストレスに影響を与えるか? : finite elemental analysis, 第 53 回日本関節病学会, 2025

・長嶋 遼, 小林 直実, 雪澤 洋平, 東平 翔太, 齊藤 昌愛, 稲葉 裕、FAI リハビリテーションにおけるバイオメカニクス的アプローチの解説, 日本スポーツ整形外科学会 2025, 2025

・Ryo Nagashima, Yohei Yukizawa, Shota Higashihira, Masayoshi Saito, Kazunari Ogura, Hyounmin Choe, Ken Kumagai, Emi Kamono, Yutaka Inaba, Naomi Kobayashi, Sacroiliac joint stress is affected by postural change or cam resection in cases of femoroacetabular impingement syndromes: a finite element analysis study, ISHA 2025 Annual Scientific Meeting, 2025

・Ryo Nagashima, Yohei Yukizawa, Shota Higashihira, Masayoshi Saito, Kazunari Ogura, Hyounmin Choe, Ken Kumagai, Emi Kamono, Yutaka Inaba, Naomi Kobayashi, Acetabular rim and Sacroiliac joint stress, ISHA 2025 Annual Scientific Meeting, 2025

(論文発表)

・長嶋 遼, 小林 直実, 雪澤 洋平, 東平 翔太, 崔 賢民, 稲葉 裕。Femoroacetabular impingement 患者を対象とした姿勢による仙腸関節ストレスへの影響 : 有限要素法を用いた力学的検証、Hip Joint, 51, pp186-190, 2025

(報告書 書式 1)

(申請書記載の課題名)

腎腫瘍の Patient-derived xenograft (PDX) ライブラリー作成

(報告者名)

長坂拓学

(共同研究者名も併記)

青盛恒太・入部康弘・川浦沙知・軸屋良介・野口剛・村岡枝里香・藤井誠志・ELHELALY

ABDELAZIM ELSAYED・兵藤文紀・松尾政之・蓮見壽史・槇山和秀

(所属部科名)

横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科学

腎癌は多様な病理組織型を有し、術前画像による正確な鑑別が困難である。特にフマル酸ヒドロゲナーゼ (FH) 欠損腎癌は極めて高悪性度であり、適切な診断が予後改善に直結する。本研究では、FH 欠損腎癌の患者由来異種移植モデル (PDX) を構築し、代謝特徴を利用した新規診断法の開発を試みた。腎皮膜下移植により 4 系統の PDX を樹立し、そのうち 1 系統が FH 欠損腎癌であった。次に、超偏極 ^{13}C フマル酸を用いた核磁気共鳴分光法 (MRS) により腫瘍代謝を評価した。その結果、FH 欠損腎癌ではリンゴ酸シグナルが有意に低下し、フマル酸からリンゴ酸への代謝障害が明確に示された ($p=0.00018$)。この知見は FH 欠損腎癌を術前に同定しうる可能性を示唆する。今後、さらなるコホート拡大と解析を進めることで、 ^{13}C MRS が腎癌の分子病態に基づく新たな画像診断ツールとなり、個別化治療戦略の発展に寄与することが期待される。

(報告書 書式 2)

(申請書記載の課題名)

腎腫瘍の Patient-derived xenograft (PDX) ライブラリー作成

(報告者名)

長坂拓学

(共同研究者名も併記)

青盛恒太・入部康弘・川浦沙知・軸屋良介・野口剛・村岡枝里香・藤井誠志・ELHELALY

ABDELAZIM ELSAYED・兵藤文紀・松尾政之・蓮見壽史・槇山和秀

(所属部科名)

横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科学

本文には次の項目について記載して下さい。また、本文は（図表を含め）A4の用紙3枚程度にお願いします。

1. 目的

腎癌は20を超える多様な病理組織型に分類される極めて複雑な腫瘍であり、それぞれが異なる臨床的特徴や生物学的性質を有する。しかしながら、術前の画像診断においてそれらを明確に区別することは容易ではなく、臨床現場では大きな課題となっている。腎癌の標準治療は主として外科的切除であるが、腫瘍の組織型や悪性度に応じて最適な術式は大きく異なる。例えば、境界明瞭で比較的低悪性度の腫瘍では核出術や小さなマージンを伴う部分切除術が適応となり得る一方、より浸潤性の強い腫瘍では広いマージンを確保した部分切除や腎摘除が推奨される。このように腫瘍ごとに治療方針が大きく変動するため、術前に正確な層別化を行うことは極めて重要である。特にHLRCCに代表されるフマル酸ヒドロゲナーゼ (FH) 欠損腎癌は臨床的に最も注目される腫瘍型の一つであり、極めて高い悪性度を示すことが知られている。この腫瘍では、治療方針を誤れば容易に過小治療となり予後を著しく悪化させる危険があるため、適切な診断技術の開発が急務とされている。FH欠損腎癌は、フマル酸の細胞内蓄積に伴ってHIFやNRF2の恒常的な活性化を引き起こし、さらにエピゲノムの過剰なメチル化を介して腫瘍形成が進行すると考えられている。本研究では、この病態に着目し、FH欠損腎癌患者由来の腫瘍組織を免疫不全マウスへ移植して、マウス体内で腫瘍を再現する患者由来異種移植モデル(PDX)を構築した。さらに、このモデルを用いて、FH欠損腎癌を画像検査によって同定する新

たな方法を検討した。我々は FH 欠損腎癌のフマル酸の代謝低下に着目し、¹³C フマル酸を超偏極状態にし、体内に注入し体内での代謝低下を核磁気共鳴分光法 (MRS) で可視化することを目的とした。

2. 方 法

PDX モデルの樹立

本研究では、当研究室で診断された FH 欠損腎癌の組織を用いた。摘出した腫瘍組織は、Dulbecco' s Modified Eagle' s Medium (DMEM) に浸漬し、4°Cで保存した。移植前に、組織片を Phosphate-buffered saline (PBS) で洗浄し、2-3 mm 角に細切した後、マウスの腎皮膜下へ 1 匹あたり 2-3 片を移植した。腫瘍径が長径 5-8 mm に達した時点でマウスを安楽死させ、同様の方法で継代を行った。3 回目の継代に成功した場合をもって、PDX が樹立されたと判断した。

超偏極 ¹³C MRS による代謝評価

腫瘍を移植したマウスに対し、¹³C 核種を超偏極装置にて低温・高磁場条件下で超偏極状態とした。これにより、MRI での検出感度が飛躍的に上昇する。得られた超偏極 ¹³C フマル酸を移植マウスの尾静脈へ投与し、MRS 測定を行った。得られたスペクトルから、フマル酸およびその代謝産物であるリンゴ酸のシグナルを解析し、濃度差や比率を算出した。

その結果を、FH 欠損腎癌モデルと他の腎癌モデルとで比較し、有意差の有無を検討した。

3. 結 果

PDX は淡明細胞型腎癌(ccRCC)2 系統 (PDX1,2)、FH 欠損腎癌 (FH-dRCC) が 1 系統 (PDX3)、分類不能型 (uRCC) が 1 系統 (PDX4) の計 4 系統を樹立することができた (図 1)。超偏極 ¹³C C-MRS では FH 欠損腎癌でリンゴ酸シグナルの減少が見られ、フマル酸のリンゴ酸への代謝低下を認めた (図 2)。リンゴ酸とフマル酸の比 (Mal/Fum) を統計学的に処理を行うと有意差が見られた (図 3) ($p=0.00018$)

図 1 樹立した PDX

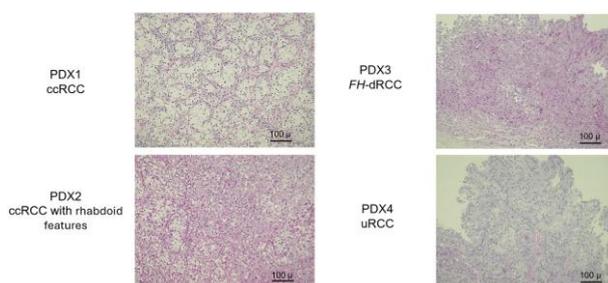


図2 代表的な超偏極 ^{13}C MRS の結果

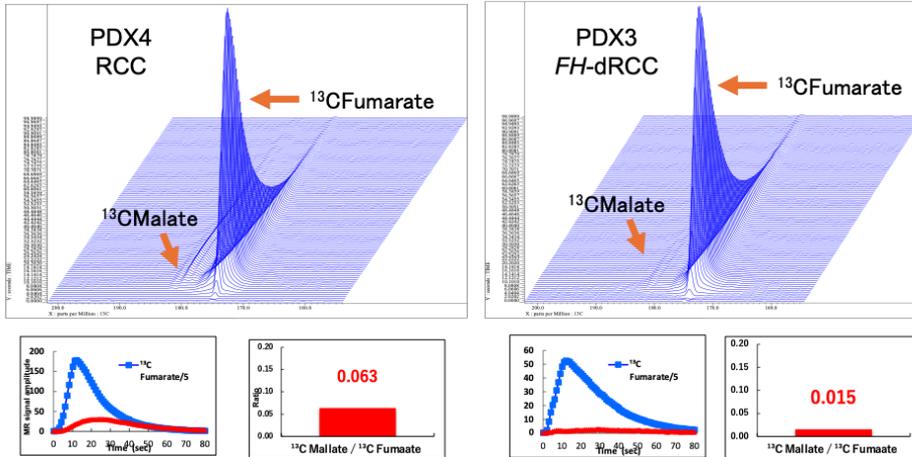
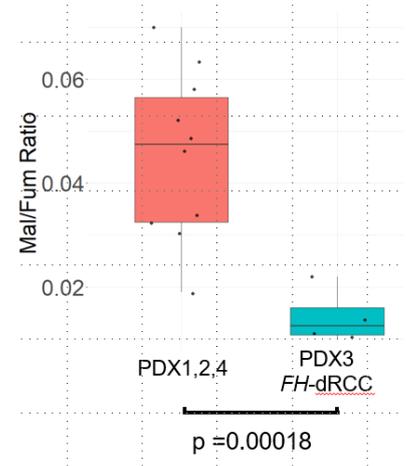


図3 リンゴ酸・フマル酸比



4. 考 察

FH 欠損腎癌の PDX モデルに対して *in-vivo* 超偏極 ^{13}C MRS によりフマル酸代謝の低下を可視化することができた。この所見の再現性を確認するためには、さらなる PDX コホートの拡充や、*vitro* 系での ^{13}C MRS による詳細な代謝解析といった追加実験が必要であり、現在取り組んでいる。 ^{13}C MRS はすでに他臓器癌ではヒト臨床において実証実験が行われており、腎癌領域においても手術療法の最適化や個別化治療戦略を進める上で、FH 欠損腎癌の診断ツールとして応用されることが強く期待される。また、多くの腎癌関連遺伝子が代謝経路に位置することは広く知られている。FH 欠損腎癌におけるリンゴ酸の蓄積のように、遺伝子異常に対応する特徴的代謝産物を可視化することで、画像所見とゲノム異常を直接的に結びつける可能性が示唆され、腎癌研究に新たな展開をもたらすと考えられる。

5. 論文及び学会発表（研究会を含む）

本研究成果は第 55 回腎癌研究会において発表し優秀演題賞を獲得した。今後は症例数を増やし更にデータを蓄積した後に国際論文に提出する予定である。

(報告書 書式 1)

(臨床実習前の医学生の臨床推論教育におけるチーム基盤型学習(TBL)の効果:
混合研究)

(石塚晃介)

(鋪野紀好, 高田尚子, 酒井洋平, 小林貴, 井上徹彦, 軸屋良介, 岩田悠里,
西村謙一, 吉見竜介, 大井康史, 渡邊裕子, 富樫優, 小川史洋, 佐野大輔,
浅見剛, 今井雄一, 竹内一郎, 船越健悟, 太田光泰, 稲森正彦, 日下部明彦)

(医学部総合診療医学/附属市民総合医療センター総合診療科)

抄録 (5 0 0 字以内)

本研究の目的は、医学生の臨床推論教育における TBL の長所を調査することである。対象者は横浜市立大学医学部の「症候と病態」の TBL 授業に参加した医学部 4 年生 89 名とした。量的アウトカムは、教育介入前後での script concordance test(SCT)を用いた各学生のパフォーマンスおよび臨床推論に関するコンピテンシーの自己評価である。質的アウトカムは、内容分析を用いて TBL での臨床推論学習における利点について調査した。SCT を用いた各学生のパフォーマンスおよび臨床推論に関するコンピテンシーの自己評価は、教育介入後に有意に向上した。内容分析では、Fink のタキシノミーに対応する TBL の利点について 24 つのサブカテゴリーが抽出された。TBL を用いた医学生の臨床推論教育は、臨床推論の過程における実践的な知識の獲得や理解の深化に加えて、臨床推論に関するいくつかの重要なスキルの向上にも有効であった。さらに、ピア支援学習やチューターからの効果的なフィードバックを通じて、医学生が臨床推論の過程における自らの知識やスキルについて振り返りができる点も TBL の長所であると考えられた。TBL は、医学生の臨床推論能力獲得のための有効な教育方略となりうることが本研究から示唆された。

(報告書 書式 2)

(臨床実習前の医学生の臨床推論教育におけるチーム基盤型学習(TBL)の効果: 混合研究)

(石塚晃介)

(鋪野紀好, 高田尚子, 酒井洋平, 小林貴, 井上徹彦, 軸屋良介, 岩田悠里,
西村謙一, 吉見竜介, 大井康史, 渡邊裕子, 富樫優, 小川史洋, 佐野大輔,
浅見剛, 今井雄一, 竹内一郎, 船越健悟, 太田光泰, 稲森正彦, 日下部明彦)

(医学部総合診療医学/附属市民総合医療センター総合診療科)

1. 目 的

臨床推論能力習得のためには, 自己学習を中心とした知識の習得のみならず, 綿密な症例検討を通じた問題解決能力の養成が重視される. 医学生の問題解決能力の養成に有用な学習方略の1つとして, **Team-Based Learning (TBL)** が注目されてきた. TBL は 1 人の教員が大教室で 100~200 人の学生を対象に授業する際, 効果的に少人数グループ学習をさせることができる教育方略で, 予習, 個人テスト, グループテスト, アピール, フィードバック, ピア評価の 6 つのステップがある. TBL は, 講義と臨床現場をつなぐ実践的な知識の習得に有効な手法として, 多くの医学部で卒前教育に取り入れられており, 教員一人当たりの学生数が多いクラスで高い教育効果をもっている.

本学では, 医学教育モデル・コア・カリキュラム (令和 4 年度改訂版) で扱われている症候から 10 症候を選択し, 臨床実習前の医学部 4 年生に対して TBL course(症候と病態)を実施している. 先行研究では, 臨床実習前の医学生の臨床推論教育における TBL 群と講義(通常型講義, 対話型講義)群や, 対面型 TBL 群とオンライン TBL 群で客観テストによるパフォーマンスの比較による調査等が行われてきたが, TBL が臨床推論のコンピテンシーのどの領域に影響を与えるのか, TBL のどのような要素が, 臨床推論の向上に影響を及ぼすのかについては広く調査されていない.

本研究の目的は, 教育介入前後で各学生の客観テストによるパフォーマンス, 臨床推論におけるコンピテンシーの自己評価を比較し, 臨床実習前の医学生の臨床推論教育における TBL の長所を調査することである.

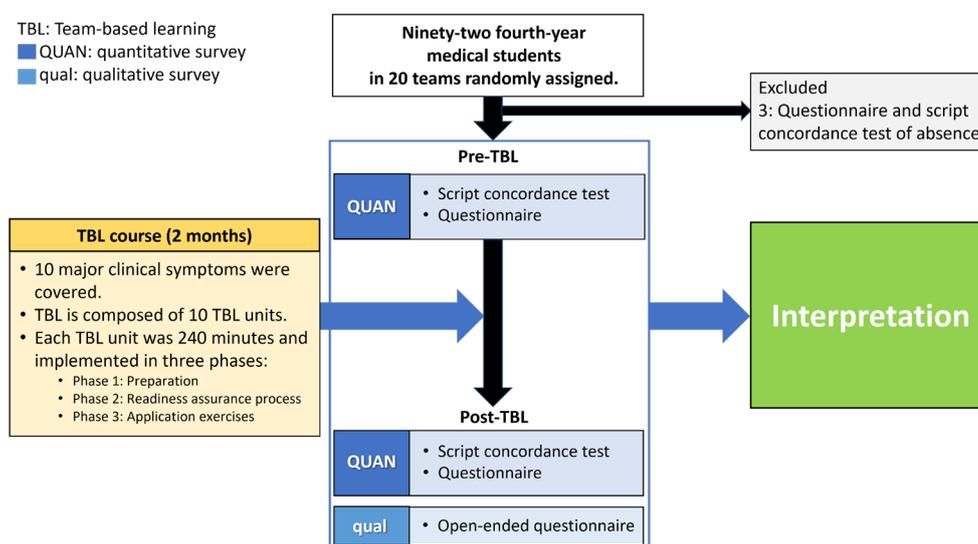
2. 方 法

・ Study design

医学生の臨床推論教育における TBL の効果を調査するために, 客観テストおよびアンケートを用いた横断研究を実施した. 本研究の量的データでは, TBL による教育介入前後での **script concordance test (SCT)**形式による各学生のパフォーマンスおよびアンケートによる臨床推論に関するコンピテンシーの自己評価を検証した. 本研究では, SCT は 2 セット(A test と B test)作成し, 参加者には 2 セットのうち一方のセットをプレテストに, もう一方のセットをポストテストにランダムに割り当てられた. SCT の問題は医学教育モデル・コア・カリキュラム (令和 4 年度改訂版) で扱われている疾患を基に, 本学の総合診療科に所属する教員間でフォーカスグループディスカッションを行い決定した. TBL 実施前と実施後に, 1. 疾

患仮説に基づいた適切な身体診察・検査を想起できる, 2. 主訴から適切な鑑別診断を想起できる, 3. 想起した鑑別疾患に合う点や合わない点を適切に言語化できる, 4. 自分の陥った誤りについて適切に言語化して振り返ることができる, 5. 患者の全体像からキーワードを選定できる, 6. 臨床推論を診察で適切に実践できる, の6項目の臨床推論のコンピテンシーの自己評価を調査した. また, 量的評価しにくい高次の知的技能修得の評価のため質的評価も行い, 混合研究として統合した. 量的評価と質的評価の統合のため, 説明的順次デザイン (explanatory sequential design) として混合研究をデザインした(Figure 1). 質的データでは, 自由記載式の質問紙調査を実施し, 内容分析を用いて TBL による医学生への臨床推論教育の利点について検討した.

Figure 1. Visual diagram (Mixed method experimental design).



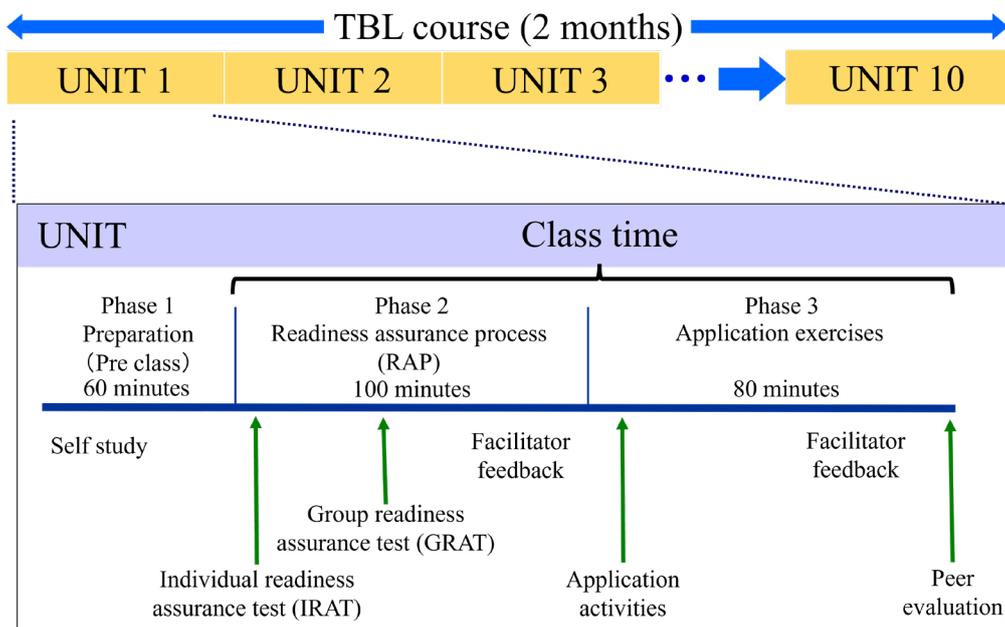
Context and Participants

本研究は自施設単一で実施した. 2023年9月から10月に本学の「症候と病態」のTBL courseに参加した医学科4年次学生92名を対象とした. 対象者は, 1グループあたり4-5名の20グループに無作為に割り当てられた. また, 「症候と病態」のTBL courseは全員必修の授業で, 2か月の間, 主要な症候について学ぶ.

Instruction design and procedures

本学の「症候と病態」のTBL courseは, 医学教育モデル・コア・カリキュラム(令和4年度改訂版)で扱われている症候から10症候を本学の医学教育推進部門委員会で各診療科と調整し選択したものである. 1症候につき1UNITが設定され, 2か月の間, 全10UNITが実施される(Figure 2).

Figure 2. TBLのステップ

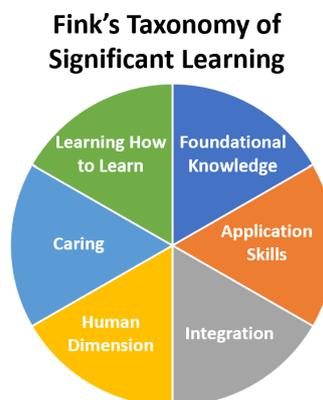


3. 結 果

SCT を用いた各学生のパフォーマンスは教育介入前後で有意に向上した(pre-test: 17.3 ± 4.1 , post-test: 19.3 ± 4.5 , $p < 0.001$). 臨床推論に関するコンピテンシーの自己評価は「疾患仮説に基づいた適切な身体診察・検査を想起できる」, 「主訴から適切な鑑別診断を想起できる」, 「想起した鑑別疾患に合う点や合わない点を適切に言語化できる」, 「自分の陥った誤りについて適切に言語化して振り返ることができる」, 「患者さんの全体像からキーワードを選定できる」, 「臨床推論のプロセスを適切に実践できる」は, 教育介入後に有意に向上した(All, $p < 0.001$). 内容分析では, Fink のタキソノミーに対応する TBL の利点について 23 つのカテゴリーが抽出された(Figure 3).

Figure 3. TBL による臨床推論教育の利点

| Theme | n | Subcategory | n |
|------------------------|------|--|------|
| Learning How to Learn | (20) | Team-based clinical reasoning learning | (8) |
| | | Problem-based clinical reasoning learning | (7) |
| | | Interdisciplinary multi organ system-based learning | (4) |
| | | Efficient learning style | (1) |
| Caring | (8) | Inspiration from learning with peers | (3) |
| | | Self-regulated learning attitude | (3) |
| | | Enjoy learning | (1) |
| | | Critical thinking | (1) |
| Human Dimension | (89) | Active discussion in clinical reasoning | (22) |
| | | Sharing of clinical reasoning processes | (22) |
| | | Collaborative learning with peers | (16) |
| | | Realizing the gaps in one's own knowledge | (13) |
| | | Reflection on clinical reasoning processes | (8) |
| | | Learning opportunities with peers | (8) |
| Integration | (69) | Discussion from diverse perspectives on clinical reasoning | (41) |
| | | Discussion on the validity of clinical reasoning processes | (18) |
| | | Verbalization on clinical reasoning processes | (10) |
| Application Skills | (40) | Acquisition of clinical reasoning process | (17) |
| | | Recall strategy for the differential diagnosis | (9) |
| | | Practical clinical judgement | (7) |
| | | Prioritization of clinical information | (5) |
| | | Application of knowledge | (2) |
| Foundational Knowledge | (7) | Knowledge retention | (7) |



4. 考 察

本研究の量的データは、SCT を用いた各学生のパフォーマンスは TBL による教育介入前後で有意に向上することを示した。また、臨床推論に関するコンピテンシーの自己評価はいずれも教育介入後に有意に向上した。質的データからは、TBL による医学生への臨床推論教育の利点について、Fink のタキソノミーの 6 つの認知過程次元に対応するテーマが同定され、内容分析のサブカテゴリーでは、「Discussion from diverse perspective on clinical reasoning (41)」が最多を占め、「Active discussion in clinical reasoning (22)」、「Sharing of clinical reasoning processes (22)」、「Discussion on the validity of clinical reasoning processes (18)」、「Acquisition of clinical reasoning process (17)」、「Collaborative learning with peers (16)」、「Realizing the gaps in one's own knowledge (13)」、「Verbalization of clinical reasoning processes (10)」が続いた。量的データと質的データの結果を統合すると、TBL を用いた医学生の臨床推論教育は、臨床推論の過程における知識の獲得や理解の深化に加えて、自らの誤りの過程や全体像を言語化し振り返ることや適切なキーワードの選定などの臨床推論に関するいくつかの重要なスキルに関する自信度の向上にも有効であることが示唆された。さらに、ピア支援学習や教員からの効果的なフィードバックを通じて、医学生が臨床推論の過程における自らの知識やスキルについて振り返りができる点も TBL の長所であることが示唆された。

5. 論文及び学会発表（研究会を含む）

本研究の概要は欧州医学教育学会(2024 年 8 月 26 日開催)の国際学会の一般口演(Short Communication)に採択頂き発表した。また、本論文の詳細の内容は、Enhancing clinical reasoning skills in medical students through team-based learning: a mixed-methods study. というタイトルで国際学術誌 BMC Medical Education に原著論文として提出し、採択された(Ishizuka K, Shikino K, Takada N, Sakai Y, Ototake Y, Kobayashi T, Inoue T, Jikuya R, Iwata Y, Nishimura K, Yoshimi R, Oi Y, Watanabe Y, Togashi Y, Ogawa F, Sano D, Asami T, Imai Y, Takeuchi I, Funakoshi K, Ohta M, Inamori M, Kusakabe A. Enhancing clinical reasoning skills in medical students through team-based learning: a mixed-methods study. BMC Med Educ. 2025; 25: 221.)。

(報告書 書式 2)

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加

土江 翼

横浜市立大学 医学部 医学科 1年

2025年3月17日、幕張にて開催された第130回日本解剖学会に参加した。本学会では、解剖道場に所属している3年生の先輩方が中心となって、「解剖実習におけるデローテーション法導入の有用性の検討」というタイトルでポスター発表を行った。ポスター発表以外の時間には、他大学・他団体によるポスター発表や様々な演題を拝聴した。本学会には、先輩方の発表を聞くためだけでなく、様々な医学研究について臨場感をもって知るために参加した。全体を通じて、医学への興味・関心がより深まった良い経験となり、新年度から始まる基礎医学の学習へのモチベーション向上につながった。今回の発表のテーマとなったデローテーション法については、今後実際の実習での導入が進むなどして発展していく予定である。今後の学会で良い報告ができるよう、誠心誠意実習に取り組みたい。

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加

土江 翼

横浜市立大学 医学部 医学科 1年

2025年3月17日、幕張にて開催された第130回日本解剖学会に参加した。本学会では、解剖道場に所属している3年生の先輩方が中心となって、「解剖実習におけるデローテーション法導入の有用性の検討」というタイトルでポスター発表を行った。ポスター発表以外の時間には、他大学・他団体によるポスター発表や様々な演題を拝聴した。全体を通じて、医学への興味・関心がより深まった良い経験となり、新年度から始まる基礎医学の学習へのモチベーション向上につながった。私の本学会への参加目的は主に2つある。1つ目は、様々な基礎医学研究に触れることで、それらの学問の一端を知るためである。座学での学習や関連本の通読等でも同様のことができるが、実際の発表の場に赴いて話を聞くことで、より臨場感をもってその学問分野や研究について知ることができると考えた。2つ目は、医学部の学生が如何にして高い熱量で医学研究に打ち込んでいるかを知るためである。横浜市立大学では学生のうちから医学研究に触れることのできる機会と環境が充実しているものの、ずっと同じ環境にいては「井の中の蛙」の状態になってしまいかねない。外の世界、すなわち他大学の熱意ある学生の姿を目の当たりにし、実際の発表を聞くことで、今後の学習や研究の原動力にしたいと考えた。

実際に学会に参加し、目的は十分達成されたように感じる。以前より、生命の発生（発生学）やそれを司る遺伝子（遺伝学）、さらには人類進化に興味があったのだが、これらに関する研究や、解剖学からアプローチしている研究も目にすることができ、驚きながらも興味深く勉強することができた。精悍な顔つきで発表を行う学生が多く、気の引き締まる思いであった。また、今回解剖道場が発表したデローテーション法については、横浜市立大学において新年度（2025年度）の解剖実習で導入されるとのことである。来年度以降の学会で良い報告ができるよう、精一杯実習に取り組みたい。

最後になりましたが、本学会参加にあたって様々にご支援いただいたすべての方々に心から感謝申し上げます。ありがとうございました。

(報告書 書式 2)

(学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表)

(赤澤 悠)

(医学科 ・ 2年)

私は、横浜市立大学医学科学生・「解剖道場」部員として、第 130 回日本解剖学会に参加しました。ポスター発表では、他団体の発表を聴講し、他大学における解剖実習・解剖学習への特徴的な取り組みや、破格 anomaly の事例を知り、今後の自己および「解剖道場」部員の学習・活動の参考を得ました。企業ブース見学では、主に顕微鏡と細胞培養ディッシュの製品に関する説明を受け、普段の実習・実験で利用している器具の原理について理解を深めました。解剖学会と合同で開催されている薬理学会・生理学会のシンポジウムを聴講し、2年次で学習した「薬理学」「生理学」「循環制御医学」に関する知識を整理するとともに、最新の研究内容の背景を理解できることを確認しました。学会参加全体を通して、今後の医学科カリキュラムにおける学習、「解剖道場」における課外活動、および大学院微生物学教室における自主研究活動に臨む上で、有意義な知識と展望を得ることができました。

(報告書 書式 1)

(学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表)

(赤澤 悠)

(医学科 ・ 2年)

私は、横浜市立大学医学部医学科に在籍する学生として、また学内の課外活動団体である「解剖道場」の一員として、第 130 回日本解剖学会に参加する機会を得ました。この学会への参加は、私にとって非常に貴重で有意義な学びの場となりました。ポスター発表のセッションでは、自団体の活動紹介だけでなく、他大学・他団体のポスターも積極的に聴講しました。特に、各大学での解剖実習の進め方や、解剖学教育における独自の工夫、さらに破格 (anomaly) と呼ばれる解剖学的な異常例に関する報告など、興味深い事例に数多く触れることができました。これらは、今後の自身の学習や、所属する「解剖道場」の活動の方向性を考えるうえで、非常に参考になるものであり、学びの幅が広がったと実感しました。

また、学会会場内に設けられていた企業ブースも訪問し、実際に医療や研究の現場で用いられている最先端の機器や製品について、各企業の担当者から直接説明を受けました。特に、日頃の実習で頻繁に使用している顕微鏡や細胞培養ディッシュに関連するブースでは、それらの器具の構造や使用原理、最新の技術的進歩について学ぶことができ、実習や研究への理解がより深まりました。普段何気なく使用している器材の背後にある理論や工夫を知ること、日常の学びにも新たな視点を加えることができました。

さらに、今回の学会では解剖学会だけでなく、薬理学会や生理学会との合同開催であったため、各学会のシンポジウムにも参加することができました。これらのセッションでは、2 年次に学んだ「薬理学」「生理学」「循環制御医学」などの基礎知識をもとに、より発展的で専門性の高い研究発表を聴講し、過去の学習内容を整理・再確認するよい機会となりました。さらに、第一線で活躍する研究者たちによる最新の研究成果や、その背景にある臨床的・基礎的意義について触れることで、今後の自分の進路や研究活動への関心も一層高まりました。

このように、第 130 回日本解剖学会への参加を通して、私は医学部のカリキュラム内での学習にとどまらず、「解剖道場」での課外活動、さらには大学院で取り組んでいる微生物学教室での自主研究活動にもつながる、多くの知識・視点・刺激を得ることができました。学会参加という貴重な経験は、私の医学的視野を広げるとともに、今後の学修や研究へのモチベーションを一層高めてくれるものとなりました。

(起生書 書式)



P-364 解剖実習におけるデローテーション法導入の有用性の検討

研究員: 藤田 隆雄, 藤田 隆雄, 木下 真司, 藤田 隆雄, 藤田 隆雄
所属: 1. 鹿児島大学医学部解剖学, 2. 鹿児島大学理学療法士学科, 3. 鹿児島大学理学療法士学科(解剖学)

序論
解剖実習は、医学教育において重要な役割を果たす。従来の解剖実習は、主に観察と触診による学習が行われてきた。しかし、近年では、デローテーション法（脱離法）が導入され、解剖実習の効率化と学習効果の向上が期待されている。本研究は、デローテーション法導入の有用性を検討する。

方法
本研究は、鹿児島大学医学部解剖学実習室において実施された。対象は、解剖実習生10名（平均年齢21.5歳）であった。デローテーション法導入前後の解剖実習時間と学習効果（解剖学的知識の習得率）を比較した。デローテーション法は、解剖学的知識の習得率を向上させることが期待される。本研究は、デローテーション法導入の有用性を検討する。

結果
デローテーション法導入前後の解剖実習時間と学習効果（解剖学的知識の習得率）を比較した。デローテーション法導入後、解剖実習時間は短縮され、学習効果は向上した。デローテーション法導入の有用性を検討する。

考察
デローテーション法導入の有用性を検討する。デローテーション法導入後、解剖実習時間は短縮され、学習効果は向上した。デローテーション法導入の有用性を検討する。

参考文献
1. 藤田 隆雄, 木下 真司, 藤田 隆雄, 藤田 隆雄, 藤田 隆雄. 解剖実習におけるデローテーション法導入の有用性の検討. 解剖学雑誌, 2025, 130(1), 1-5.
2. 藤田 隆雄, 木下 真司, 藤田 隆雄, 藤田 隆雄, 藤田 隆雄. 解剖実習におけるデローテーション法導入の有用性の検討. 解剖学雑誌, 2025, 130(1), 1-5.
3. 藤田 隆雄, 木下 真司, 藤田 隆雄, 藤田 隆雄, 藤田 隆雄. 解剖実習におけるデローテーション法導入の有用性の検討. 解剖学雑誌, 2025, 130(1), 1-5.

謝辞
本研究は、鹿児島大学医学部解剖学実習室の先生方のご協力により実施することができました。ここに感謝いたします。

連絡先
〒890-0055 鹿児島県鹿児島市中央1-1-1 鹿児島大学医学部解剖学実習室
TEL: 099-238-7111 (内線2387)

(報告書 書式 2)

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表

荒井萌香

医学科・2年

要約 (400字以内)

私は 2025 年 3 月 17 日に第 130 回日本解剖学会に参加しました。ここでは、所属する解剖道場として、「解剖実習におけるデローテーション法導入の有用性の検討」というテーマでポスター発表を行いました。また、他のポスター発表を見たり、発表者と意見交換をしたりして、新たなことを学ぶこともできました。さらに、講演やシンポジウムに参加することで、今までの学習の成果を実感したり、英語の学習の大切さを感じたりしました。学会は自分の視野を広げる良い機会となりました。

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表

荒井萌香

医学科・2年

私は 2025 年 3 月 17 日に第 130 回日本解剖学会に参加しました。ここでは、所属する解剖道場として、その活動の成果についてポスター発表を行いました。解剖道場では、実習時間外に解剖を行うなどして人体構造への理解を深めるとともに、活動成果を学会で発表することなどを目標に活動しています。今回の学会での具体的な発表内容は、2 年次に行う解剖実習において腹部解剖の際に用いられている「一括取り出し」に代わる方法として、「デローテーション法」と呼ばれる方法を用いて解剖を行い、一括取り出しと観察のしやすさ等を比べた結果についてでした。デローテーション法とは発生過程において回転した腸管を発生前の状態に戻す手法であり、発生の過程についても学べるだけでなく、上腸管膜動脈などを観察しやすくなるメリットがあることなどを発表しました。学会では、発表は主に 3 年生が行いましたが、私は来年の学会発表に向けてその様子を見て学んだり、他のポスター発表を見て回ったりしました。他の発表の中では動脈と静脈のシャントがある破格についての発表が特に興味深く、それを発表していたグループの学生と交流することで新たな知見や研究方法を学ぶことができました。

また、ポスター発表の前には時間があったので、講演を聞いたり、循環制御医学教室の梅村先生が座長を務められたシンポジウムに参加したりしました。第 130 回日本解剖学会は薬理学会や生理学会などと合同で開かれていたこともあり、薬理学会の「薬がわかるシリーズ」の教育講演を聞いたのですが、知らなかったことを学べただけでなく、2 年生で学んだことも多く出てきて学習の成果を実感し、今後の学習のモチベーションにもなりました。シンポジウムは英語で行われていて、また、専門的なことも多く私には難しいと感じましたが、日本人だけでなく海外の研究者もいて、その間で情報をやり取りするために英語の学習が大切だということもよくわかりました。

私は今回初めて学会に参加しましたが、学会は議論を通して新しい知識、考え方を知り、自分の視野を広げるのにとっても良い機会だと感じ、大変勉強になりました。日頃より解剖道場の活動をご指導いただいている組織学教室の先生方や、学会参加のご支援をいただいた横浜総合医学振興財団の皆様へ感謝申し上げます。今後も解剖道場として活動の成果を発表するなどの機会を通してまた学会に参加したいですし、そのためにも今後の活動および勉学に励んでまいります。

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表

加藤咲磨

医学科 2 年

要約 (400 字以内)

私たちは解剖道場という学生団体の活動の一環として、日本生理学会および日本薬理学会と合同で行われた第 130 回日本解剖学会に参加し、学生ポスターセッションにて発表を行った。学生ポスターセッションでは解剖道場として発表を行うだけでなく、私自身は特に他の学生によるポスター発表を見て回ることに重点を置いた。これを通して、他大学での解剖実習の在り方を知って自分たちの経験した実習と比較・対比したり、あまり焦点を当てて学習していなかった内容についても知識を増やしたりすることができた。それだけでなく、他の学生が取り入れていた研究上の手法や発表上のテクニックを吸収することで、次回以降の学会発表につながる経験を積めたと考える。さらに、今回は 3 学会の合同大会だったため、日本生理学会や日本薬理学会の企画も聴講することができ、解剖学に限らず学際的な学びを得られる大変貴重な機会となった。

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表

加藤咲磨

医学科 2 年

私たちは解剖道場という学生団体の活動の一環として、第 130 回日本解剖学会に参加し、3 月 17 日の学生ポスターセッションにて発表を行った。今回は日本生理学会および日本薬理学会との合同大会として、同会場で 3 学会のポスター発表やシンポジウムが行われていたため、学生ポスターセッション以外の時間帯では日本生理学会や日本薬理学会の企画も聴講した。本報告書では私たちが聴講した、日本解剖学会以外の企画についてまずまとめてから、合同大会に赴いた主たる目的であった学生ポスターセッションについて説明する。なお、合同大会の会場であった幕張メッセまでの交通費に関しては、財団の助成を受けた。

日本薬理学会の企画としては、「クスリが見える」と題して臨床の場面で用いられている薬剤やその用法などについて分かりやすく解説しているものがあつた。この企画のうち、疼痛管理と泌尿器薬理に関する解説を聴いた。2 年次の講義でちょうど薬理学は履修したばかりだったこともあり、聞き覚えのある薬剤も多く登場したため、内容には親しみを持つことができ、既に学習していた内容を復習する良い機会にもなつた。また、痛覚変調性疼痛という種類の痛みに対する治療法はまだ分かってないというお話があつたように、現段階で何が分かっていて、これから研究が必要な領域はどこなのか、最新の状況も知ることができ、講義レベルに留まらない学びに対する興味にもつながつた。

日本生理学会に関しては、2 年次の講義でお世話になつた先生が座長を務められていたシンポジウムを聴講した。計 4 名の方が発表されていたが、工学系と医学系の研究者が集まつた形となつていて、双方の立場から新しい医療技術の開発や応用を議論されているのは学際的な連携という点で非常に有意義な場だと感じた。

学生ポスターセッションでの発表の際には、解剖道場からの参加者数が比較的多かつたことや、先輩方が主に発表は担当して下さつたため、私自身は他の学生ポスター発表も見て回ることができた。その中でも特に印象に残つたのは、解剖実習で発見された破格に関する発表であり、本来存在しないはずのシャントが形成されていたことを示す過程が特に良く検討されていると感じた。具体的には、肉眼解剖にて発見されたシャントと思われる血管が本当にそうなのか検証するために、血球の存在を顕微鏡で組織学的に確認していた点が、「解剖学」にマクロとミクロの両視点からアプローチして理想的な形なのではないか、と思った。さらに、他大学の同年代の学生と会話を交わす中で、実習の進め方が多様であることを知つたり、各々が重点的に学習していた内容が異なることから、それを共有してお互いのさらなる学びにつながる貴重な機会を得たりできた。他の学生ポスター発表を見て回るだけでなく、私たちの発表内容に興味を示して下さつた方には自分でも説明を行うことがあつたが、発表ほどしっかりとした構成での説明を行う機会は無かつた一方で、次回以降の学会発表に向けた良い経験を積めたのではないかと感じる。

(報告書 書式 2)

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加及び発表

神崎朱由

医学部医学科 2 年

要約 (400 字以内)

3 月 17 日、解剖道場の活動の一環として APPW2025 に参加しました。私はポスター発表には携わりませんでしたが、先輩方の発表を見学し、来年度の発表に向けたイメージを得ることができました。また、本学会は解剖学のみならず生理学や薬理学の研究も含まれており、多くの学生が研究に励んでいることを知り、刺激を受けました。さらに、疼痛緩和に関するシンポジウムでは、痛みの種類と適切な治療法について学び、基礎医学の重要性を再認識しました。学会を通じて得た知識を今後の学習や活動に活かし、理解を深めていきたいと思えます。最後に、助成をいただいた横浜医学振興財団に感謝申し上げます。

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加及び発表

神崎朱由

医学部医学科 2 年

解剖道場の活動の一環として、3 月 17 日、幕張メッセで開催された APPW2025 に参加しました。解剖道場では例年、解剖学会にてポスター発表を行なっています。私は今回のポスター発表には携わっていませんが、先輩方のポスター発表の様子を見学するため参加しました。先輩方がポスターの内容について説明しているのを見たり、他のポスター発表も見学したりして、来年度のポスター発表に向けて明確なイメージができ有意義な時間となりました。特に自分たちが行なった研究について、色々な方々と意見を交換することは非常に意味のある時間だと感じました。また本学会は解剖学会だけでなく生理学会、薬理学会との合同開催で、解剖学以外にも様々な分野において全国の多くの学生が研究を行っていることを知り、刺激を受けました。

ポスター発表に加えて、いくつかのシンポジウムにも参加しました。印象的だったのは、「オピオイド、非オピオイド、鎮痛補助薬の基礎的な理解と臨床的な実践」という疼痛緩和についてのシンポジウムです。ご講演の中では、痛みの種類として侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、痛覚変調性疼痛の 3 種類が紹介されました。最も一般的なものは侵害受容性疼痛であり、侵害受容器を介して伝えられます。一方、神経障害性疼痛は痛みを感じる場所には問題がなく、神経細胞が障害されることにより生じるものです。また痛覚変調性疼痛は、痛い場所にも神経細胞にも問題はなく、繰り返しの痛みで神経が感作され、痛みを感じやすくなることで生じます。痛みの 8~9 割は侵害受容性疼痛であり、この場合 NSAIDs やアセトアミノフェンなどにより痛みを抑えることが可能です。しかし 1~2 割は神経障害性疼痛や痛覚変調性疼痛であり、NSAIDs やアセトアミノフェンでは効果があまり見られません。私自身、痛みの種類については初めて聞いた内容でした。臨床において NSAIDs やアセトアミノフェンが効かなかった場合に、正しく治療を行うにはきちんと痛みの発生機序を理解しておく必要があることを学びました。

今回、学会に参加して、基礎医学の重要性を改めて感じました。今まで大学では基礎医学を学習してきましたが、実際に医師として活躍する先生方の臨床に基づいたお話を学会で聞いて、臨床には基礎医学の知識が必須であることを改めて感じました。今後も解剖道場における活動や学会への参加を通じて、基礎医学の理解をより一層深めていきたいと思えます。

最後に、活動に際して助成をくださった横浜医学振興財団に心より感謝申し上げます。

(報告書 書式 2)

(学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表)

(松 嶋 華 子)

(医 学 科 ・ 2 年)

今回の学会では、デローテーション法を解剖実習に導入する提案をポスター発表として行い、他の大学の学生や先生方から貴重な意見をいただきました。発表を通じて、ポスターのまとめ方や研究の進め方について学び、他の方法の提案を受けることで今後の研究の方向性を見直すことができました。また、シンポジウムでは最先端の研究に触れ、特に「くすりが見える」のセッションでオピオイド鎮痛薬や疼痛管理の重要性を再認識しました。脳腫瘍治療に関する新しいデバイスの研究にも強い興味を持ち、研究者としての視野が広がりました。これらの経験を活かし、リサーチクラークシップを通じてさらなる研究活動に挑戦し、今後の学びに繋げていきたいと思えます。

(報告書 書式 1)

(学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表)

(松 嶋 華 子)

(医 学 科 ・ 2 年)

今回私は、デローテーション法の解剖実習への導入の提案についてポスター発表をするために学会に参加させていただきました。先輩方の発表を傍らで見ている形にはなったものの、ポスターの前に足を止めてくださりデローテーション法に興味を示して下さったり、他の方法を提案して下さったりした先生方からのお話は非常に興味深くまた今後の活動の指針ともなりました。

ポスターセッションでは他の大学の同世代の学生の発表を拝聴することもできました。同世代でも研究に熱心に取り組み、ポスターにまとめて発表をしている学生の存在に勇気付けられるとともに、自らを奮い立たせる良い機会ともなりました。私にはリサーチクラークシップの機会がまだあるので、本日学んだポスターへのまとめ方、研究の手法などを積極的に活かしていきたいと考えています。

さらにシンポジウムを拝聴する機会にも恵まれました。英語での発表においては聞きとることができないところもありましたが、最先端の研究に触れその手法や臨床への応用について理解することができました。「くすりが見える」のシンポジウムではちょうど薬理学の講義で学んだオピオイド鎮痛薬の話の話を拝聴し、疼痛が生命予後にも関連しているということから疼痛管理の重要性を学びました。特に、帯状疱疹における疼痛は苦しんでいる患者さんが多いという話を講義で聞いたことがありましたが、病的に変性した神経がシグナルを増幅しているという話は初めて聞

(報告書 書式 2)
いたので興味を惹かれました。また、脳解析や脳腫瘍の治療のデバイスについてのシンポジウム
では、英語での発表に戸惑いはあったものの最先端の研究に触れて知見を深めることができまし
た。特に交流磁場によって腫瘍が縮小していくさまは見事で、ヒトへの安全性が確かめられれば
非常に有用な治療法になると思いました。

今回の学会で私は、さまざまな刺激を受けました。それは同世代の学生の研究や最先端の研究
に触れることができたからであり、このような貴重な機会をくださったことに深く感謝しており
ます。今日得た学びや刺激を無駄にせず、今後の研究活動へのモチベーションにしていこうと思
います。ありがとうございました。

(報告書 書式 2)

学生団体である解剖道場の第 130 会日本解剖学会への参加

梅林 真依

医学部医学科 3年

要約 (400字以内)

私達解剖道場は、2025年3月17～19日に開催された第130会日本解剖学会に、ポスター発表という形で参加した。なお、学会への参加にあたり、横浜医学振興財団より助成を頂いた。

ポスター発表では、「解剖実習におけるデローテーション法導入の有用性の検討」というテーマで、外科手術において使用される腸管回転手技であるデローテーション法を腹腔解剖に取り入れることで、学生実習では観察を行いにくい上腸間膜動脈の生体内での走行を観察しやすくなることを主な結果として発表した。他の学生のポスター発表も聞き、自分達と似たような研究をしている学生に出会ったり、次年度からのポスター発表に参考になりそうな発表を見つけることができた。

また、本学会は日本生理学会と日本薬理学会との合同開催であったため、解剖学以外のシンポジウムなどにも多数参加できた。大学の授業では詳しく扱われていない領域について知ることができ、有意義な時間を過ごした。

学生団体である解剖道場の第 130 会日本解剖学会への参加

梅林 真依

医学部医学科 3年

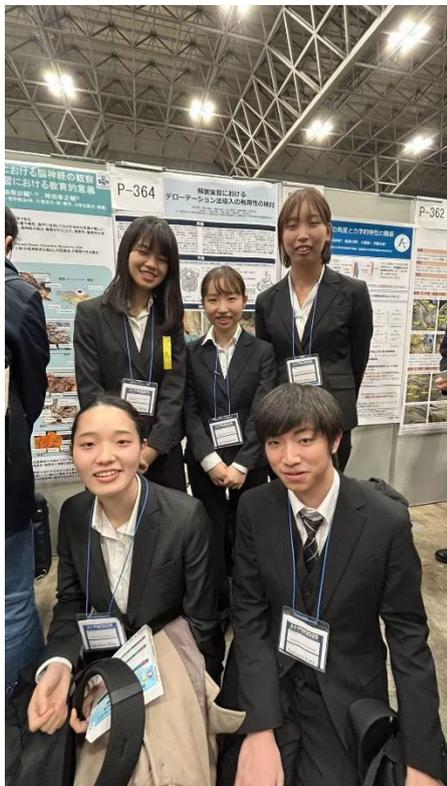
私は、学生団体である解剖道場の一員として 2025 年 3 月 17～19 日に開催された第 130 会日本解剖学会に参加しました。なお、学会への参加にあたり、横浜医学振興財団より助成を頂きました。私が参加したのは学会 1 日目の 17 日であり、ポスターセッションにて口頭発表を行う他、様々なシンポジウムや講演を聴くことが出来ました。

ポスターセッションでは、「解剖実習におけるデローテーション法導入の有用性の検討」というテーマで発表を行いました。私達は、生体内での上腸間膜動脈の走行やその付近の血管や臓器との位置関係が、解剖実習で用いられている方法では理解しづらいことに着目し、これを解決するために臨床の先生から提案を頂いたデローテーション法という腸管回転手技の導入について検討しました。上腸間膜動脈の生体内での走行がより観察しやすくなったという結果が得られたものの、従来の方法と並行して比較を行ったり、実際の実習に導入して学生からの意見を集めるといったことは今年ではできなかったのも、来年度以降もこの研究を引き継いでいきたいと考えています。実際に口頭発表を行って、少ない時間で重要な点を漏れなく伝えること、そして相手に理解してもらうことの難しさを感じました。

本学会は日本生理学会と日本薬理学会との合同開催であったため、解剖学以外のシンポジウムなどにも多数参加できました。がんに対する医薬品開発についてのシンポジウムでは、がん領域ではヒトとマウスなどの動物モデルとの違いが顕著であるため、バイオバンクなどを通じてヒトの腫瘍組織を簡便かつ適切に扱うことのできる仕組みを整えていくべきだと言うことを知りました。また、脳の機能解析デバイスや脳腫瘍治療デバイスの開発についてのシンポジウムにも参加しましたが、こちらは全て英語の発表だったため、初めて知る内容を英語で理解することは非常に難しかったです。しかし、学会発表でどの程度のレベルの英語が使われているのか、日本人が英語で発表を行う際の発音やスピードはどうなのかといった、内容以外にも多くのことを学ぶことが出来ました。これらのシンポジウムに参加したことによって、大学の授業では詳しく扱われていない領域について知ることができたことに加え、医者が研究を行うことの重要性を非常に強く実感するとともに研究に対する興味が湧きました。

最後に、忙しい中ご指導を下さった先生方、そして学会に参加するにあたり活動費を助成して下さいました横浜医学振興財団の皆様へ心より感謝申し上げます。

(活 報 告 書 子 写 畫 式 2)



(報告書 書式 2)

(申請書記載の課題名)

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表

(報告者名)

杉田季穂

(所属学科・学年)

医学部医学科・3年生

要約 (400字以内)

2025/03/17-19 にかけて開催された「第 130 回日本解剖学会・第 102 回日本生理学会・第 98 回日本薬理学会合同大会」に参加した。今学会の参加にあたっては、横浜医学振興財団より助成をいただいた。

今学会では、3つのシンポジウムに参加した。医師の先輩方が疾患の治療につなげるべく取り組んでいらっしゃる研究について知ることができた。工学系、理学系研究者の方の発表も多くあり、医療が様々な科学分野・国のスペシャリストによって成り立っていることを実感した。3学会合同の大きな学会だったため、3つとも英語でのシンポジウムだった。医師としてキャリアを確立し、医師として学び成長していくために国際性が必須であることを痛感し、英語学習に対するモチベーションが上がる機会となった。

セミナーについては、2つのものに参加した。女性医師がキャリアを確立していくための示唆に富んでいて、研究者のキャリアを築く可能性を思い描くことができた。

(報告書 書式 1)

(申請書記載の課題名)

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表

(報告者名)

杉田季穂

(所属学科・学年)

医学部医学科・3年生

2025/03/17-19 にかけて、幕張メッセで「第 130 回日本解剖学会・第 102 回日本生理学会・第 98 回日本薬理学会合同大会」が開催された。私は、17,18 日の 2 日間に、横浜医学振興財団より助成をいただいて参加した。

今学会では、「大動脈疾患の分子病態解明と新たな予防・治療戦略」「脳の機能解析デバイス及び脳腫瘍治療デバイス」「ワンヘルスの実現を見据えた喫煙のハームリダクション」の 3 つのシンポジウムに参加した。基礎研究と臨床業務を両立する研究者が行っている研究活動の一端にふれることができた。工学系、理学系研究者の発表も多くあり、医療が様々な科学分野の連携の上に成り立っていることを実感した。今学会は、3 分野の学会が合同して開催する大規模なものだったため、3 つともシンポジウムは英語で進行されていた。口演スライドの図や文章、前もって読んでいた抄録を参考にして、辛うじて論旨だけは把握できる、という程度しか聞き取れなかった。医師としてキャリアを確立するためだけでなく、医師として学び、成長していくためには英語力を基礎とした国際性が必須であることを痛感した。臨床医学・基礎医学の講義を中心とする毎日では、英語力を伸ばそうと思うきっかけも少なかったため、英語学習に対するモチベーションが上がる機会となった。

セミナーとしては、「研究者の水漏れパイプ問題 (男女共同参画企画)」、「meet the professor 2」の 2 つに参加した。前者では、女性医師が臨床業務・基礎研究と私生活を両立させながらキャリアを確立していく上での障害を、女性医師・男性医師・女性研究者の立場から捉えた口演を聴くことができた。「時間の有効な使い方を意識する」というアドバイスは、非常に的を射ていた。これは、キャリア設計だけに限らず、自分の能力を伸ばし、成果を上げるためには共通して必要となることだと思うので、今まで以上に効率的な時間の過ごし方を意識したい。meet the professor では、お二人の教授から、教授としてのポストを得るまで・得てからの過程を伺った。研究者としてのキャリアの築き方にも、医科系の研究者として留学についても全く知識がなかったので、とても参考になった。

医師として臨床業務を行うだけでなく、研究者として社会の知の拡大に貢献することも、現在の日本の医科学生に期待されていることは強く感じてきた。そうは言っても、今までは、研究職について何も知識がなかったため、将来像としてのイメージが沸かず、「結局は臨床に行くだろう」という感覚が常に私の中にあった。今回の学会参加を通じて研究者の仕事の一端を見て、キャリア形成の過程を知ったことで、将来のキャリア形成の中で私が研究職になることもありうる、と思えるようになった。

(報告書 書式 2)

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表

本山新菜

横浜市立大学医学部医学科 3 年

要約 (400 字以内)

私は 2025 年 3 月 17 日から 3 月 19 日にかけて開催された APPW2025 に参加し、学部生のポスターセッションで発表を行いました。また、シンポジウムや講演をいくつか拝聴し、大変勉強になりました。

ポスターセッションでは、デローテーション法という解剖方法を検討・提案する発表を行いました。この方法は、ヒトの発生過程において上腸間膜動脈を軸に回転した腸を逆向きに回転させるものであり、これにより血管の走行の観察が容易になることを提案いたしました。来場者に内容をご説明する中で、新たな指摘やアドバイスをいただき、大変勉強になりました。また、他大学の学生とも交流することができました。

この度は、学会に参加し、ポスター発表を行う他、学術的な講演や議論を拝聴し、医学的知識や研究者ならではの視点を学ぶことができました。この貴重な経験を活かし、今後、より一層精進して参りたいと考えております。

(報告書 書式 1)

(申請書記載の課題名)

学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加および発表

(報告者名)

本山新菜

(所属学科・学年)

横浜市立大学医学部医学科 3 年

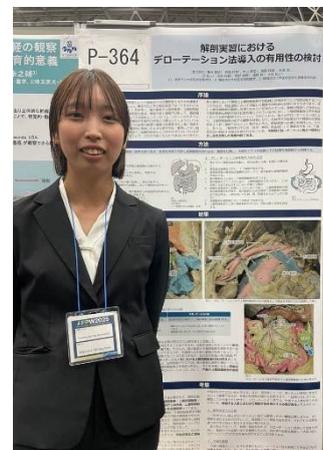
私は 2025 年 3 月 17 日から 3 月 19 日にかけて開催された APPW2025 に、横浜総合医学振興財団の助成金を頂いて参加し、学部生のポスターセッションで発表を行う他、解剖学・生理学・薬理学に関するシンポジウムや講演をいくつか拝聴いたしました。

ポスターセッションでは、デローテーション法という解剖方法を検討・提案する発表を行いました。この方法は、ヒトの発生過程において上腸間膜動脈を軸に 270 度反時計回りに回転した腸を、逆向きに回転させるものであり、これにより血管の走行の観察が容易になることを提案いたしました。来場者に内容をご説明する中で、新たな指摘を受けたり、アドバイスをいただいたりして、大変勉強になりました。また、他大学の学生のポスター発表を聞いて、自分の考えを話し、交流することができ、とても有意義な時間となりました。

さらに、「医薬品開発におけるヒトがん組織を活用したトランスレーショナルリサーチ」というシンポジウムでは、バイオバンクの研究における有用性、歴史、地域性、今後の課題について学び、PDX マウスについてのお話を伺い、がん領域の創薬における他の動物モデルについての総括的なお話を伺うことができ、非常に勉強になりました。

他に聴講したシンポジウムとして「脳の機能解析デバイス及び脳腫瘍治療デバイスの開発」をテーマにしたものがありました。こちらのシンポジウムでは、全て英語での進行となっており、工学系や医学系の研究者が英語を用いて学術的な議論を行っている様子を目の当たりにしました。学会への参加経験や海外での経験が少なかった私にとって、この経験は非常に刺激的であり、今後の大きなモチベーションとなりました。

最後に、この場を借りまして、今回の学会参加とポスター制作に際し、図表の作成や考察の内容に関して丁寧にご指導くださった組織学教室の先生方、そして助成金の交付という形でご協力いただきました横浜総合医学振興財団の皆様へ深く感謝申し上げます。医学に関わる一員として、将来の医学の発展に貢献できるよう、今回の貴重な経験を活かし、精進して参りたいと考えております。



(報告書 書式 2)

(学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加)

(葉欣怡)

(医学部医学科・3年)

要約 (400字以内)

この度は、2025年3月17日～19日にかけて千葉県幕張メッセで行われた APPW2025 第130回日本解剖学会/第102回日本生理学会/第98回日本薬理学会合同学会に、横浜総合医学振興財団の助成金の交付を得て参加した。今回の学会参加の目的は、「解剖実習におけるデローテーション法導入の有用性の検討」についてのポスター発表である。本学会では、シンポジウムやポスター発表を聞いた。今まで考えたことのない視点などがあったので、とても有意義な勉強になった。特に、合同学会であるため薬理学や生理学の発表についても聞くことができた。知識が不十分のため理解が難しかったが、今後色々なことを学び再び学会に参加したいと思う。また、多くの企業展示があり、様々な支えによって研究が成り立っていると実感した。最後に、学会に参加し、発表するための助成金を交付してくださった横浜総合医学振興財団に感謝の意を申し上げたい。

(報告書 書式 1)

(学生団体である解剖道場の第 130 回日本解剖学会への参加)

(葉欣怡)

(医学部医学科・3年)

この度は、2025年3月17日～19日にかけて千葉県幕張メッセで行われた APPW2025 第130回日本解剖学会/第102回日本生理学会/第98回日本薬理学会合同学会に、横浜総合医学振興財団の助成金の交付を得て参加した。

今回参加した目的は、「解剖実習におけるデローテーション法導入の有用性の検討」についてのポスター発表である。我々は今年度の解剖道場の活動において、上腸間膜動脈からの破格を観察するために、膝頭十二指腸切除術に用いられるデローテーション法を行った。その際に、このデローテーション法が腹部解剖実習において導入することがより深い理解につながるのではないかと考え、今回のテーマについて発表した。腹部解剖を行う際に、いつデローテーション法を導入するのか、従来の横浜市立大学で行われていた一括取り出し法との比較を行った。しかし、今年度は方法の発表および比較しかできなかつたので、来年度はもっと良い発表ができるようにしたい。

ポスターが一日中展示され、午後に一時間発表という形だった。発表のため他の発表をきちんと聞くことができなかつたが、事前にみたポスターを見るだけでもとても有益だった。同じ解剖の発表でもかなり差があると思った。特に、記憶に残ったのは半腱様筋中間腱膜の角度と力学的特性の関係というテーマだった。力学と解剖を結び付けていたことに驚いた。解剖学なので医学と結びつけることしか自分は思いつかなかつたので、新しい視点だった。

また、今回は生理学会と薬理学会との合同学会であったため、去年の解剖学会と異なり、色々な発表を聞くことができた。個人的にシンポジウムを聞くのが初めてだったのでとても新鮮だった。バイオバンクの話やがん創薬に関する内容に興味があった。しかしながら、知識が不十分なため理解するのがとても難しかった。今後、色々なことを学んだ上でこのような学会に再び参加し、理解できるようになりたいと思う。

本学会では、企業展示の数もとても豊富であり、様々な企業の努力を感じられた。研究を行うにおいて、決して一人ではできない、研究室内で完結することはない、多くの協力を得て初めて研究ができると痛感した。

最後に、学会に参加し、発表するための助成金を交付してくださった横浜総合医学振興財団に感謝の意を申し上げたい。

収支報告書 書式 2)

・頂いた助成金

21000 円

・支出 (学年は学会当時のもの)

| | 学科 | 学年 | 氏名 | 学籍番号 | 17 日 | 18 日 | 19 日 | 片道 (円) | 計 (円) |
|------|-----|----|------|--------|------|------|------|--------|-------|
| | 医学科 | 1 | 土江翼 | 243054 | ○ | × | × | 1700 | 3400 |
| | 医学科 | 2 | 赤澤悠 | 233001 | ○ | × | × | 1100 | 2200 |
| | 医学科 | 2 | 荒井萌香 | 233002 | ○ | × | × | 1757 | 3514 |
| | 医学科 | 2 | 加藤咲磨 | 233026 | ○ | × | × | 1170 | 2340 |
| | 医学科 | 2 | 神崎朱由 | 233029 | ○ | × | × | 1275 | 2550 |
| | 医学科 | 2 | 松嶋華子 | 233070 | ○ | × | × | 1451 | 2920 |
| | 医学科 | 3 | 梅林真依 | 223018 | ○ | × | × | 1034 | 2068 |
| | 医学科 | 3 | 杉田季穂 | 223046 | ○ | ○ | × | 1460 | 5840 |
| | 医学科 | 3 | 本山新菜 | 223081 | ○ | × | × | 1400 | 2800 |
| | 医学科 | 3 | 葉欣怡 | 223088 | ○ | × | × | 1400 | 2800 |
| 合計金額 | | | | | | | | | 30432 |

印刷代

5040 円

・支出合計

5040 + 30432 = 35472 円

(報告書 書式 1)

(申請書記載の課題名)
ACNS (American Clinical neurophysiology Society) 2025

(報告者名)
谷口友理

(所属学科・学年)
横浜市立大学医学部医学科・4年

要約 (400字以内)

研究対象は結節性硬化症で慢性頭蓋内脳波を施行し CCEP を行った 2017 年からの連続 5 症例です。CCEP 波形のうち、刺激後 11ms~50ms に生じる波形の頂点を N1、51ms~799ms の間に生じる波形の頂点を N2 と定義し、N1 と N2 の振幅を測定しました。なお、刺激前 50~200ms の電位を標準値と設定することで N1 と N2 の振幅を Z 値として表しました。本研究では、「発作起始部の単発刺激によって引き起こされる CCEP は、起始部外の刺激によって起こるものよりも、大きな N1 および N2 振幅を呈する」という仮説をたてました。その結果、発作起始部の単発刺激によって引き起こされる CCEP は、起始部外の刺激によって起こるものよりも、大きな N1 および N2 振幅を示すことが分かりました。この結果から、てんかん発作起始部は他の脳皮質と病的なネットワークを形成している可能性が示唆され、さらに N1、N2 振幅に注目することでてんかん発作起始部の同定に役立つ可能性があるかと結論づけられました。

(報告書 書式 2)

(申請書記載の課題名)

ACNS (American Clinical neurophysiology Society) 2025

(報告者名)

谷口友理

(所属学科・学年)

横浜市立大学医学部医学科・4年

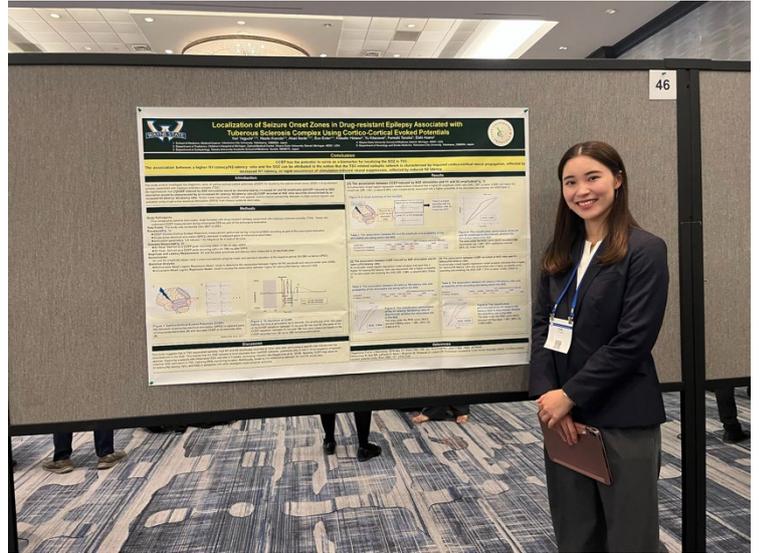
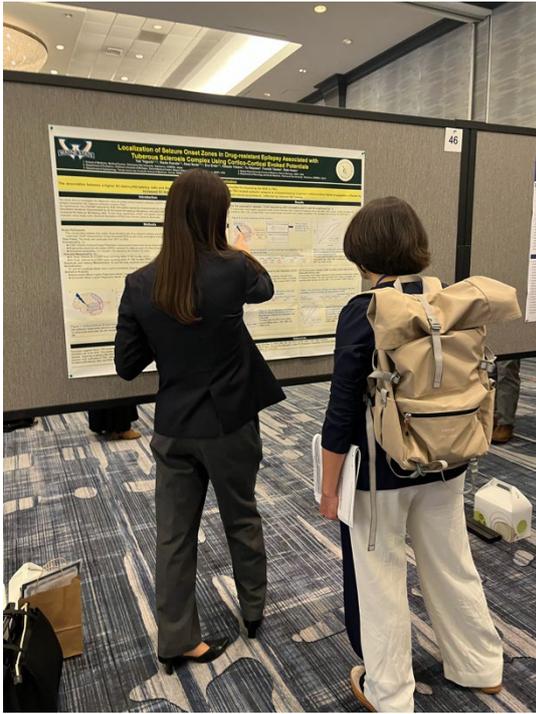
このたび、貴財団にご支援を賜り、ボルチモアで行われました ACNS (American Clinical neurophysiology Society) 2025 で発表させていただきました。

昨年度、3ヶ月間、アメリカ合衆国ミシガン州デトロイトにあるウェイン州立大学にて、リサーチクラークシップに参加しました。浅野英司教授のご指導のもと、てんかん患者の脳内ネットワークを解明する足がかりとなる研究をおこない、本学会では Localization of Seizure Onset Zones in Drug-resistant Epilepsy Associated with Tuberos Sclerosis Complex Using Cortico-Cortical Evoked Potentials というタイトルでポスター発表をさせていただきました。

初めての国際学会でとても緊張しておりましたが、無事にポスター発表を終えることができました。学会発表を通して、神経内科学や統計学に対する理解が深まったことはもちろん、様々な国から来た学会参加者たちと話を交えることで新しい知見を得ることができました。学会会場には医者や医療者だけではなく、企業の方やエンジニアの方もたくさんいらしていました。以前までは、学会会場は医療者が最新のトピックや研究に対して学びを深める場だと思っていました。しかし、実際は企業の方やエンジニアなど様々な職種が集まり症例や研究について意見を交わし、よりよい医療になるように様々な観点からディスカッションをする場であるということに気が付きました。そのような場に学生という立場で参加できたことは今後の糧になると思っております。今回の貴重な経験を通じて、今後もさらに積極的に自分の興味のある学術活動に取り組み、医学に貢献していきたいという気持ちが強まりました。学会発表を支えてくださった皆様への感謝の気持ちを胸に、今後も日々精進してまいりたいと思います。

最後になりましたが、ご支援いただきました貴財団に重ねて厚く御礼申し上げます。

活動の写真を送付いたします。



収支報告

学会参加費：\$ 570 (88,350 円 155 円/\$)

宿泊費：148,454 円

航空券：239,330 円

合計：476,134 円

(報告書 書式 1)

(申請書記載の課題名)

University of Texas Medical Branch, Department of Family Medicine の視察並びに Visiting Osler Scholar に関する報告

(報告者名)

八百 壮大

(所属学科・学年)

横浜市立大学大学院医学研究科医学教育学専攻 (博士課程後期)

要約 (400字以内)

2025年3月17日から21日まで、テキサス州ガルベトンにある University of Texas Medical Branch(UTMB)において、同大学の John. P. McGovern Academy of Oslerian Medicine¹⁾が主宰する Visiting Osler Scholar (VOS) の学外講師として、現地の医学生や家庭医療科 (Family Medicine) レジデントにレクチャーをする機会を頂いた。McGovern Academy of Oslerian Medicine は米国の医師兼慈善家である John. P. McGovern (1921-2007) が、米国の臨床研修制度や医学教育の発展に大きく貢献した William Osler 医師 (1849-1919) の説く、医療におけるヒューマニズムや倫理、共感的なケアについての教えを、大学の医学教育カリキュラムに組み込む目的で設立した部門である。毎年、国内外からの学外講師 (VOS) を招聘した教育イベントを行っており、筆者は 2025 年度の VOS として、家庭医療科の視察も含めて現地参加をした。同大学の家庭医療科は、多職種で地域の生活困窮者への支援を行う等、アドボカシーに関して先鋭的な卒前・卒後教育の取り組みをしていた。今回の視察や VOS での経験を報告し、今後の日本の臨床医学教育に活かせる視点について述べる。

(報告書 書式 2)

(申請書記載の課題名)

University of Texas Medical Branch, Department of Family Medicine の視察並びに Visiting Osler Scholar に関する報告

(報告者名)

八百 壮大

(所属学科・学年)

横浜市立大学大学院医学研究科医学教育学専攻 (博士課程後期)

背景

William Osler 医師(1849-1919)は、19 世紀の西洋医学の発展において、内科学や病理学の分野で多大な貢献をしたのみならず、共感的態度やヒューマニズムにあふれた臨床医、医学教育家、作家としても知られている。その幅広い教養と学際的な知識をもって、マギール大学 (カナダ) や、ペンシルベニア大学 (米国)、ジョンズホプキンス大学 (米国)、そしてオックスフォード大学 (英国) で教授職に歴任し、臨床、医学研究、医学教育分野で功績を残した。延べ 1000 以上の出版物は医学論文や教科書のみならず、エッセイや講演集等、多岐にわたって記録されている。現代の臨床実習制度 (クリニカルクラークシップ) の基礎となったベッドサイドティーチングの創始者であり、多くの医学生や研修医を臨床現場で育てたとされている。

Osler の講演集である *Aequanimitas* (平静の心) は、日本の臨床医・医学教育者の日野原重明医師 (1911-2017) の「座右の書」であり²⁾、同氏はその翻訳本を医学書院から出版³⁾し、Osler の教えを、熱意をもって日本の医師達に伝え続けた。その日野原医師の旧友 John. P. McGovern 医師 (1921-2007) もまた、Osler の説く医学におけるヒューマニズムに魅せられた一人である。1969 年に米国オスラー協会が設立され、科学 (science) と両立すべき技術 (art) について、Osler の教えを伝承する場を設け、その流れは日本や英国にも派生した。同氏はその後、Osler の教えの継承、ならびに医学教育カリキュラムへの導入を目的として、2001 年に University of Texas Medical Branch (UTMB) に、John. P. McGovern Academy of Oslerian Medicine という部門を設立した。

同部門では、Osler も重視していた医師同士の国際的な交流も兼ねた、Visiting Osler Scholar (VOS) という、UTMB の医学生や若手医師達に向けた 1 週間の教育イベントを毎年主催している。筆者は 2025 年度の VOS として推薦・招聘を頂き、2025 年 3 月 17 日から 21 日までの 1 週間を現地 UTMB で、主に家庭医療科 (Department of Family Medicine) のサポートを得て過ごした。



John. P. McGovern Academy of Oslerian Medicine の入り口の肖像画（右に McGovern 医師）

本報告書の目的

VOS2025 への参加を通して学んだ、UTMB の卒前教育や家庭医療（Family Medicine）レジデンシーの教育現場視察から、今後の日本の卒前・卒後教育に取り入れたい視点について述べる。

VOS2025 スケジュールとその概要について

UTMB での 1 週間は、大学構内の家庭医療クリニックでの外来診療やティーチングの視察の他、病棟ラウンドやカンファレンス、訪問診療や老人ホームへの出向、そして地域のアウトリーチ活動（無料診療所）などが予定されており、その合間の時間に医学生へのレクチャーや、家庭医療レジデントへのレクチャー、そしてオスラークラブと呼ばれる交流の場で基調講演を行った。その他、空き時間には地域の特徴である観光業についてなど、ドライブをしながら紹介して頂いた。ランチタイムにはテキサスらしい食事も用意して頂いた。

VOS2025 のスケジュールを以下に示し、レクチャーや講演内容の要約とその反響について後述する

● 3月17日（月）

朝：家庭医療科部門や研究室の紹介／学生レクチャー”Shinjuku Night Round”

昼：ランチタイムレクチャー ”Meat & Meet Project”

午後：レジデント外来とティーチング見学

● 3月18日（火）

朝～昼：Grace Clinic (Student-run clinic)

夕方：Osler Club Grand Rounds Presentation ”Insights from My Medical Education: Journey from Patient to Physician”

● 3月19日（水）

朝：レジデント外来とティーチングの見学、Sports Medicine fellowship の紹介

昼：ランチタイムレクチャー “Caring foreigners living in Japan”

午後：Alternative Medicine fellowship の紹介

夕方：家庭医療レジデンスシープログラムディレクターとのミーティング

● 3月20日（木）

朝～昼：Grace Clinic (Student-run Clinic)

午後：Family Medicine Grand Rounds “Urban Primary Care and Community Outreach in an Aging and Declining Society: Looking for Deep End in Yokohama”

夕方：レジデント Didactics, 公衆衛生医学教室研究室や先端医学研究室案内

● 3月21日（金）

朝：Family Medicine Hospital Service (病棟入院診療のカンファレンスや回診への同行)

昼：入院チームとのランチ

午後：ナーシングホーム訪問・在宅医療同行

【学生レクチャー”Shinjuku Night Round”】

筆者が、新宿歌舞伎町の路上に立つ女性を支援している団体と協力して診療をした事例について、ディスカッションを行い、逆境的小児経験 (ACEs: Adverse Childhood Experiences) と成人メンタルヘルスに関してディスカッションを行った。学内にあるという Street Medicine Interest Group (路上生活者診療インタレストグループ) の学生や教員、行動医学研究室の研究者などが参加し、グローバルヘルス上の課題である人身取引問題について、国による違いから学び合うような研修協力の可能性についての意見を頂いた。さらに、行動医学研究室で路上生活者を研究している研究者の方を紹介してもらった。後日、The World Congress of Psychiatry 2025 (プラハ大会) において、日米の路上生活者のトレンドと政策レスポンスについての比較分析をし、e ポスター発表にまとめることができた。

【ランチタイム学生レクチャー ”Meat & Meet Project”】

「みーとみーとプロジェクト」は、横浜国立大学の卒業生らが主導し、空き家 (元精肉店) を活用したスペースで地域住民の方と、学習や世代間交流をテーマにした出会いの場を提供しているプロジェクトである⁴⁾。2025年に横浜市が主催する「ヨコハマまち普請事業」で審査員の満票一致で採択され、地域の様々な方が参加し作り上げている最中である。横浜保土ヶ谷中央病院の総合診療科も医療と地域の接続役として、支援している現状を紹介した。高齢化の進む地域は縮絨の段階に入り、孤独・孤立予防が重要であるという日本の都市部の現状を伝えた。こういった地域の共有スペースを作ることや、既にある場所へアウトリーチをするという事について、現地医学生から「図書館を活用した取り組みについて聞いた事があるが、どうか？」という意見を貰い参考になった。

【Osler Club Grand Rounds Presentation ”Insights from My Medical Education: Journey from Patient to Physician”】

UTMB 側から医療倫理とヒューマニズムについて講演をしてほしいと依頼を受けていた。医学生や教員 30 名弱と対面で、オンラインでも同規模の人数に対し、筆者が幼少期から医師を目指すまでの生活史 (biography) について、家族ライフサイクル等の近位コンテキストと、その時代の社会の状況、科学技術の発展、メディア等の遠位コンテキストを省察しながら、現在の家庭医としての立場からの分析を行い、医療倫理と病歴聴取 (biology と biography の双方を重視した医療面接) の親和性について講演を行った。また、日野原重明医師と Osler に関するエピソード、”平静の心”の翻訳者の仁木久恵先生からの激励の言葉を頂いたエピソード等を紹介した。参加者や米国オスラー協会のスタッフから称賛を頂いた。引退した教員の方からは、医科学技術の最先端 (遺伝学) との対比として、ヒューマニズム教育の重要性についての感想を頂いた。後日、この講演の内容は、日野原重明医師が創設した日本オスラー協会の再始動の会で話す機会を頂いた。

【Caring foreigners living in Japan】

日本で在留外国人の方々が医療アクセスに苦しんでおり、それを支援する無料健康相談会や、支援団体の方の取組を紹介した。支援者がどういう事に着目しているのか解説をした。歴史的に古くから移住している方が、公的な制度 (介護保険等) の利用を巡って言葉の壁を乗り越えるための工夫をしている現状を伝えた。また、国際社会に一步踏み出した日本が現在受け入れている新しい労働者の人々にはどのような方がいるのか、政府統計などから今後予想される未来につい

て伝えた。日本で研修をしたいという学生と連絡先を共有した。

【Family Medicine Grand Rounds : “Urban Primary Care and Community Outreach in an Aging and Declining Society: Looking for Deep End in Yokohama”】



レジデントへの講演の風景

日本の都市部で起きている少子高齢化や孤立の現状と健康格差に対する家庭医の取り組みについて話した。横浜市中区寿町を例に、労働者の町から福祉の町に変貌している現在地に至るまでの歴史、また、診療所診療や支援者・行政担当者との路上アウトリーチ活動を教育と研究と結びつける取組について、横浜市立大学教員の金子惇医師とその仲間達と進めている現状⁵⁾を報告した。英国グラスゴー大学が発する **Deep End Project** という貧困地区での総合診療医達の診療・教育・研究活動⁶⁾に習いながら、プロジェクトにどのような骨格が必要か、等について話した。レジデントや医学生からは、米国との医療制度や卒前・卒後教育制度の違い、医学部の仕組みや学費の違いについてなど、様々な質問があった。また、“福祉の町”をテキサス州で作る事は制度上、現実的に難しいのではないかという趣旨の意見もあった。

後日談として、この講演を聴講していた、UTMBの医学生の一人在、**Street Medicine Institute** という路上生活者に関する小規模国際学会の勉強会の講師として、筆者を推薦していた縁で、同学会から **Homelessness in Japan** というタイトルでの講演依頼がありウェビナー講演を行った。そのウェビナーを聴講していた家庭医療科や精神科の教員の方々と、同学会のハワイでのシンポ

ジウムで合流し、日米の路上生活者対策について議論をする機会が得られた。また、UTMBの教員の一人が、横浜での診療について、人材交流の打診をしてくださり、今後に活かす予定である。

グレースクリニック (Grace Clinic) での無料診療と教育について

UTMB の敷地から車で 15 分ほど離れたところに、路上生活者の多い貧困地区があり、その地区のキリスト教会を活用した無料診療所(グレースクリニック)を視察した。そこは Student-run clinic という、医学生が主導する仮設診療所であり、週に 2 回ほど開かれていた。生活支援の共有スペース(シャワーやトイレ、衣類や食器の寄付、食事の炊き出し)や、弁護士やソーシャルワーカーとの相談など、社会資源の提供やその窓口と一体になっていた。ボランティアスタッフには当事者も含まれていた。医学生の他に薬学生や看護学生もおり、その指導をする専門職も少数加わっており、多職種連携教育の場にもなっていたのである。家庭医療レジデントが学生の指導にあたっており、医学生達は限られた医療資源の中で、病歴聴取、身体診察からアセスメントを行い、上級医にプレゼンテーションをし、その後に上級医とともに再度患者を診察する。病気の鑑別診断やプロブレムリストの作成の他、必要な医療や社会資源について助言を得ることができる。寄付等によって得られた薬剤も少数あり薬剤師と情報共有しながら薬の提供をすることもある。

最も脆弱な人々をケアする事を学び、責任を持って診療に参加する学生達はたくましく、ここで疾病のみならず共感的態度や社会資源の活用も学ぶことができる。米国の社会的実状を反映して、物質依存症の方も多く、グレースクリニックではハームリダクション診療も行われるという。一筋縄ではいかない困難な事例に早期から関わることを、教育に活かしている現状に驚愕した。



グレースクリニックの事務エリア、学生やレジデント、多職種がいる。病院の電子カルテにもつながっている。奥の棚は薬品庫である。

日本の医学教育カリキュラムへの示唆

日本の医学教育モデルコアカリキュラムでは、「人々の暮らしの現場において病気・健康がどのようにとらえられているかを説明できる。」「人の言動の意味を、その人の人生史や社会関係の文脈の中で説明することができる。」「経済的側面や制度的側面をふまえた上で、医療現場の実践を評価できる。」「多職種の医療・保健・福祉専門職、患者・利用者、その家族、地域の人々など、様々な立場の人が違った視点から医療現場に関わっていることを理解する。」「具体的な臨床事例に文化・社会的課題を見いだすことができる。」といった、家庭医療学や健康の社会的決定要因に直結する学習目標が複数掲げられるように進化してきた。これを教育に実装するためには、座学では難しく、早期体験(early exposure)が重要とされているが、教育構造が縦割りの場合、医療・福祉・行政と生活者の関わりの相互の関連性が見えず、効果的学びが得られにくい可能性がある。今回視察したグレースクリニックの取組は、診療と一体となった社会医学教育が提供されており、問題構造が複雑かつ未分化な段階の人々に対して、学生のうちから参画できるアドボカシー教育として、体系的に行われていると感じた。最も困難な事例こそ、支援が届きにくい現状があるが、それを効率的に教育に活かす取り組みが多職種で行われていたのである。学生の年次や経験に沿ってどこまでの内容に関わってもらうかのガイドラインや、安全性の保障や免責事項、倫理的側面など、整備すべき課題は多いと思うが、医学生のうちから、疾病の診断と治療と並行して、生活の破綻をアセスメントし支援するという、格差社会の現状について学ぶ機会を多職種と行う方法からは、学ぶべき事が大きかった。

Osler の説く、「医学は患者とともに始まり、患者とともにあり、患者とともに終わる」「医学は科学に基づいたアート（ただの手仕事ではない）である」といった言葉から、19世紀に講義室を出てベッドサイドで教育を行った臨床教育の精神が、現代では最も脆弱な人々に直接アウトリーチする教育活動の中に、活かされているのではないかと考えた。日本でも直接診療に向くとする在宅医療は類似の教育効果が期待されるが、そもそも医療にアクセスできない人々を支援するという機会が、もっと日本の医学教育の中にあっても良いのではないだろうか。大学と地域の医療・福祉・行政機関が協力して、培っていききたい教育の精神を再考する機会となった。

謝辞

VOS2025 への推薦をしてくださり、現地での生活をサポートしてくださった現 Houston Methodist Primary Care Group の Sagar Kamprath 医師、手続きや現地の案内で協力してくださった UTMB の事務スタッフの皆様、様々なつながりを生んでくれた UTMB の医学生や家庭医療科のスタッフ・教員の皆様、日本オスラー協会の再始動の機会にお声がけを頂いた医学書院の皆様、本当にありがとうございました。またとない経験を支援してくださった横浜総合医学振興財団の皆様、本当にありがとうございました。

参考

1. UTMB John. P. McGovern of Oslerian Medicine
<https://www.utmb.edu/osler/about/home>

2. 日野原重明. 医学するところ：オスラー博士の生涯. 岩波書店.1991.
3. 日野原重明, 仁木久恵 訳. 平静の心：オスラー博士講演集. 新訂増補版. 医学書院.2003.
4. ヨコハマ市民まち普請事業について
<https://www.city.yokohama.lg.jp/kurashi/machizukuri-kankyo/toshiseibi/suishin/machibusin/machibusin.html>
5. Makoto Kaneko et al. Deep End Kawasaki/Yokohama: A New Challenge for GPs in Deprived Areas in Japan. The Annals of Family Medicine September 2024, 22 (5) 456; DOI: <https://doi.org/10.1370/afm.3146>
6. The University of Glasgow. Scottish Deep End Project.
<https://www.gla.ac.uk/schools/healthwellbeing/research/generalpractice/deepend/>

収支報告

助成額：100,000 円

航空券費用：111,787 円

令和6年度 学術講演会開催助成 報告書

一般財団法人 横浜総合医学振興財団

理事長 後藤英司 様

貴財団の助成を賜り、学術総会が終了いたしましたので、下記の通り報告いたします。

令和 7 年 1 月 8 日

| | |
|----------|--|
| フリガナ | シミズ トモミ |
| 申請者氏名 | 清水 朋美 |
| 所属機関・職名 | 国立障害者リハビリテーションセンター病院・第二診療部長 |
| 所属機関所在地 | 〒359-8555 埼玉県所沢市並木 4-1 電話 04-2995-3100 |
| 助成金額 | 3 万円 (1 件 3 万円以内 主として講師謝金に助成) |
| 講演会名と開催地 | 講演会名： 第 25 回日本ロービジョン学会学術総会 開催地： 埼玉会館 (〒330-8518 埼玉県さいたま市浦和区高砂 3-1-4) |
| 企画の概要 | 特別講演 2 題 (ロービジョンが高齢者の QOL に及ぼす影響、リハビリテーション医療における多職種連携)、シンポジウム 5 つ (リハビリテーション医療との連携、パラスポーツとの連携、産学・工学との連携、介護従事者との連携、産業保健との連携)、特別教育講演 (日本ロービジョン学会 25 年の歴史とロービジョン連携手帳の活用)、まなび塾 3 つ (ロービジョンって何だろう、発達障害を知ろう、患者さんへの説明と同意を考える)、その他は企業系セミナー、一般演題、市民公開映画上映会、能登半島地震チャリティーコンサートを実施した。このうち、特別講演「ロービジョンが高齢者の QOL に及ぼす影響」は、桜美林大学の渡辺修一郎教授に講師を務めていただき、その講師謝金の一部について貴団体からの助成を使用させていただいた。学術総会では、計 686 名の現地参加者、オンデマンドまで入れると計 1,173 名の参加者を得ることができた。 |
| 予算の使途 | 第 25 回日本ロービジョン学会学術総会収支決算書を別紙資料として添付するが、このうち人件費内の講師謝礼に助成金を含む。 |

おかげさまで無事に会を終えることができました。この度は助成いただき、誠にありがとうございました。心より御礼申し上げます。

写真

特別講演 講師：渡辺 修一郎教授（桜美林大学）

演題名：ロービジョンが高齢者の QOL に及ぼす影響



講演を終えられた渡辺教授と特別講演の座長を務めた清水朋美大会長



第 54 回精子研究会報告書

市民総合医療センター 生殖医療センター泌尿器科 湯村 寧

9月28日(土)14時から東京のJR大崎駅直結 ニューオオタニイン東京にて第54回精子研究会が開催されました。私は本会の当番世話人を今回担当しました。

まずはじめに精子研究会について少々説明させていただきます。

本会はその名のごとく、精子に関する研究を行う研究者のみなさんが年に一回あつまって研究成果を発表する会です。「第54回」という名の通り、かなり歴史は古く、横浜市大主催で開催されるのは初めてです。

医学部に勤める人間としては精子と言いますとヒト精子を連想しますが、他の生物の精子研究者も対象であり後述しますが今回のプログラムでもソテツ(裸子植物です)の精子の研究発表があったように本当に多岐にわたる生物の専門家が参加されています。医学・農学・理学の三分野の精子研究に携わる方々が集う会となります。

今回は第37回関東アンドロロジーカンファレンスと合同開催ということで精子研究会参加者以外に関東近郊の男性不妊、アンドロロジーの専門家の先生方も集まって参加者50名の大きな会になりました。例年この会は30名程度の参加なのですがここまで多くの方が集まったのは珍しいようです。

精子研究会のプログラムとしては以下の通りです。

1. 裸子植物ソテツの精子から探る陸上植物の雄配偶子の進化的変遷

外山侑穂 東京大学 理学系研究科 生物科学専攻,

2. 卵外被における多精子拒否応答の構造生物学的基盤：ZP2 タンパク質の機能解明

西尾俊亮 福島大学食農学類附属発酵醸造研究所

3. ヒト胚第一体細胞分裂紡錘体の形態異常は精子中心体の局在が強く

関連する

小野有紀 秋田大学医学部附属病院産婦人科

4. 低侵襲イメージングで見た配偶子が織りなすダイナミクス

佐藤裕公 群馬大学 生体調節研究所

5. マウス体内受精から見えてきた自然免疫による精子選択システム

河野 菜摘子 明治大学・農学部

1 演題質疑応答も含め 25 分でしたがいずれの演題も活発なディスカッションが繰り広げられ、最終的には 25 分ほど遅れて終了、その後関東アンドロロジーカンファレンスに引き継がれました。基礎系の先生の精子研究のお話を聞ける機会はなかなかないので非常に楽しかったです。また臨床の中での疑問などについての「気づき」もあり、このように基礎と臨床の人間が一堂に会し精子について語る会は非常に貴重ななと感じました。

次回は来年 6 月、神戸にて日本アンドロロジー学会学術講演会と合同開催です。関東での開催は 3 年後ですのでご興味のある方々、センター病院の湯村までご連絡いただければ幸いです。

令和 6 年 10 月 1 日

横浜市立大学附属市民総合医療センター 生殖医療センター泌尿器科
診療教授 湯村 寧

学術講演会開催報告書

提出日： 2024 年 12 月 17 日

| | |
|-------|---|
| 講演会名 | Molecular timetable of human embryo development: Making the right cell at the right time |
| 開催日時 | 2024 年 12 月 16 日(月) 17:30~19:00 |
| 講師 | Senior Scientist, The Babraham Institute Maria Rostovskaya, Ph.D. |
| 会場 | 横浜市立大学附属病院 10F 修士講義室 |
| 開催担当 | 横浜市立大学医学部組織学 講師 富澤信一 |
| 講演要旨 | <p>The entire human body emerges from a small group of equivalent epiblast cells during development. Differentiated lineages sequentially segregate from the epiblast at specific time points and in a defined order. How this timetable is controlled has been unknown. I established a pluripotent stem cell-based model of human epiblast development. Through single-cell sequencing and mathematical modelling, I proposed a molecular mechanism governing timing in human embryo. Additionally, this system allows to understand the evolutionary origin of human-specific features of embryogenesis.</p> |
| 講演の概要 | <p>受精に始まる人体の発生の仕組みを正確に理解することは、医学の発展に欠かせない重要な課題である。しかし、その巧妙で複雑な様式の多くはいまだ謎に包まれている。これまでに、世界中であらゆる動物実験や遺伝子改変実験が行われ、初期発生の分子メカニズムに関する重要な知見が報告されてきた。ところが、近年の研究により、多くの実験で用いられているマウスやラットと比較して、ヒトの初期発生メカニズムには多くの違いがあり、動物実験の知見をそのままヒトに当てはめることができないという事実が明確になってきた。しかし、倫理的な問題や法規制などの制限により、ヒトの受</p> |

精卵を用いて分子的な解析を実施することは極めて困難である。

そのような中、胚性幹細胞(ES 細胞)や iPS 細胞の登場はヒトの発生メカニズムを研究するうえで極めて有用な転換点となった。イギリス、ケンブリッジ大学の関連研究施設である Babraham 研究所では多能性幹細胞を活用した発生メカニズムの研究や、発生、遺伝子発現制御機構に関わるエピゲノムの研究において世界をリードする成果を挙げてきた研究所である。本講演会の講師である Babraham 研究所の上級研究員である Rostovskaya 博士も、これまでに初期発生メカニズムに関わる多くの知見を報告してきた研究者の一人である(*Cell Stem Cell*, 29(5):744-759, 2022; *Cell Stem Cell*, 29(3):449-459, 2022 など)。特に、生物種間の発生メカニズムの違いに着目し、ヒト多能性幹細胞の発生誘導システムを構築し、最先端の解析技術を用いて研究を推進してきた。今回の講演会では、ヒトの初期発生に関与する重要な転写因子を網羅的に解析し、それら転写因子の発現タイミングやパターンを詳細に明らかにした最新の高精度な成果を、極めてわかりやすい効果的なプレゼンテーションにて紹介していただくことができた。最新のシングルセル解析技術によると、発生時には段階的に一気に転写因子の一群が発現を始めるタイミングが存在するという。また、遺伝子発現と密接な関係性を持つオープンクロマチンのゲノム領域やヒストン修飾状態も関連したダイナミクスを示すことが明らかになったという。特筆すべきは、このような遺伝子発現様式に基づくヒトの初期発生を数理モデルに落とし込むことに成功したことである。これにより、コンピュータによる計算だけで各転写因子の機能や影響をシミュレーションすることが可能となったという。世界トップレベルの研究内容に会場からは様々な質問が出され、参加した教職員や学生にとって非常に刺激的で有意義な講演会となったといえる。

講演会の様子

