

一般演題

1. 解離によって誘導されるMaffおよびEgr1発現上昇がポドサイト脱分化を惹起する

¹東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

²東海大学医学部

岡部 匡裕¹・宮崎 陽一¹

松阪 泰二²・横尾 隆¹

1. Dissociation-induced Maff and Egr1 upregulation triggers dedifferentiation of podocytes. Masahiro OKABE, Yoichi MIYAZAKI, Taiji MATSUZAKA, Takashi YOKOO

ポドサイト（糸球体足細胞）は糸球体基底膜（GBM）に接着し、ポドサイト間でスリット膜を形成し血中のタンパクが尿へ漏れ出るのを防いでいる。ポドサイトは最終分化細胞であり増殖することができず、傷害を受けると脱落あるいは細胞死に陥る。大多数のポドサイトを喪失すると糸球体硬化となり、腎不全へと進行していく。一方、*in vitro*で糸球体を培養すると、GBMから剥がれ、増殖するようになるが、その際スリット膜タンパクを失う。GBMからの解離により形質変化が生じると考えられるため、今回我々はこの際生じる遺伝子変化を観察することとした。

2種類の方法で得たポドサイト遺伝子発現プロフィールを比較した。第一に、ポドサイトを蛍光標識したトランスジェニックマウスから得た糸球体を解離し、FACSで単離、ポドサイトRNAを得た。第二に、ポドサイトのみのリボゾーム蛋白へHAタグが付加されるRiboTagマウスを利用し、糸球体ホモジネートからの免疫沈降によりポドサイトRNAを得た。後者では糸球体の解離は行っていない。

両法ともポドサイト遺伝子が濃縮していた。39,430プローブのうち554が細胞解離により発現低下（<0.125倍）し、その中にはItga8, Icam2（各0.019, 0.12倍）が含まれた。一方、1013プローブが細胞解離により発現上昇（>8倍）し、Fos, Fosb, Junb（各720, 2000, 120倍）が含まれた。解離で発現上昇した遺伝子のうち55遺伝子はポドサイト傷害時に16倍以上に増加していた。これらに含まれる転写因子Egr1, Maffはそれぞれ

Wt1, Mafbと競合するため、ポドサイト傷害時のポドサイト脱分化に関与する可能性がある。培養ポドサイトにおいて、MaffおよびEgr1 RNAはRiboTagマウスの*in vivo*ポドサイトのそれぞれ15および4.2倍に増加していた。MaffをsiRNAでノックダウンしたところ、MafbのターゲットであるNphs2の発現上昇（2.4倍）が認められた一方、Mafbに変化は認められなかった。同様にEgf1をsiRNAにてノックダウンしたところ、Wt-1のターゲットであるPtproの発現上昇（2.2倍）が認められた一方、Wt1に変化は認められなかった。

これらよりGBMからの解離がMaff, Egr-1を活性化させ、それぞれMafb, Wt-1と拮抗することでポドサイトの脱分化を引き起こすことが示唆された。これらの分子が新規創薬ターゲットと成る可能性がある。

2. 心筋過伸展は筋発生張力を減弱し、線維化関連因子発現を増加する

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科6年

²東京慈恵会医科大学医学部医学科6年

³東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

碓井 文雄¹・山田 祐揮²

草刈洋一郎³・南沢 享³

2. Diastolic overstretch of isolated rat papillary muscle reduced force development and increased gene expression of fibrosis-related factors. Fumio USUI, Yuki YAMADA, Yoichiro KUSAKARI, Susumu MINAMISAWA

目的:過度な容量負荷は、心不全の原因となり、心筋の線維化をもたらすことが知られている。過度な容量負荷が原因で心筋は過伸展されるが、心筋過伸展による線維化発症の詳細なメカニズムは解明されていない。我々は、ラット右心室から摘出した乳頭筋標本を用いて、等尺性収縮時の過伸展による心筋線維化関連因子の変化について調べた。

方法:SDラット（♂, BW>350 g）の右室乳頭筋を摘出し、Tyrode液灌流下で、36℃, 1Hzにて電気刺激し、Lmax（発生張力が最大となる長さ）まで伸展した。その後、Lmaxから110% Lmaxまで過伸展し（110% Lmax, n=6）、4時間維持した。

同様の実験を, 115%Lmax (n=8), 120%Lmax (n=5), Lmax (過伸展無し, n=5) についても行い, 過伸展直後の発生張力について比較した. 張力測定後, 乳頭筋を凍結保存し, qRT-PCR解析を行った. 心不全関連因子として知られるANPとBNP, ならびに線維化関連因子として知られる, TGF- β , Connective tissue growth factor (CTGF), TNF- α , pro-collagen III (PC-3), これらのmRNA発現が過伸展後どのように変化を示したかを解析した.

結果: 張力は過伸展後, Lmaxに比較して, 110% Lmaxで67%, 115% Lmaxで40%, 120% Lmaxで17%まで低下した.

ANPとBNPのmRNA発現は, 115% Lmaxで上昇傾向にあったが, 有意差はなかった. 一方でCTGFは110% Lmax (2.8倍)と, 115% Lmax (5.0倍)で有意差を持って発現上昇したが, 120% Lmax (0.8倍)では変化がなかった. 同様にPC-3は, 110%Lmaxで46.3倍, 115%Lmaxで33.9倍に発現が有意に上昇したが, 120% Lmaxでは変化がなかった (3.0倍, 有意差なし). TGF β , TNF α は, Lmaxから120% Lmaxの間で発現の変化はほとんどなかった.

結論: 心筋を過伸展すると, 過伸展の程度に相関して張力は減弱し, 線維化関連因子のmRNA発現は115%内での過伸展によって上昇した. ラット右室乳頭筋を使った本実験系は, 生体での過度な容量負荷の際に生じる心筋線維化の機序を調べる上で有用と考えられた.

3. オープンフィールド試験を用いた亜鉛欠乏/過剰ラットの行動変化の評価と神経伝達物質の測定

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

²東京慈恵会医科大学医学部医学科5年

³東京慈恵会医科大学医学部医学科6年

⁴東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

⁵東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

⁶防衛医科大学校

○石田 勇人¹・市川 瑛美²

飯田 健介³・木戸 尊将⁴

小林 伸行⁵・菅谷ちえ美⁶

角田 正史⁶・近藤 一博⁵

柳澤 裕之⁴

3. Behavior of rats fed a zinc-deficient or a zinc-excess diet evaluated by the open field test and neurotransmitter. Yuto ISHIDA, Emi ICHIKAWA, Kensuke IIDA, Takamasa KIDO, Nobuyuki KOBAYASHI, Chiemi SUGAYA, Masashi TSUNODA, Kazuhiro KONDO, Hiroyuki YANAGISAWA

目的: 現在の日本人は亜鉛の摂取が不足しており, 亜鉛の摂取不足が起因し精神神経症状の発症や悪化を引き起こすことが報告されている. しかし, これら報告は疫学研究であり, 治療に繋げるには, 基礎的研究により亜鉛欠乏がどのような関与で精神神経症状を発症または悪化させるのか解明する必要がある. そこで本研究では, 精神神経症状の一つである「活動性の低下」をオープンフィールド試験で評価し, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて脳の神経伝達物質濃度を測定した. また, 亜鉛過剰摂取ラットも同時に研究し, 精神神経症状に対する亜鉛の効果について検討した.

方法: オープンフィールド試験; 5週齢のSDラット (n=9: 雄) に亜鉛欠乏食 (亜鉛無添加), 標準食 (亜鉛含有量0.01%), 亜鉛過剰食 (亜鉛含有量0.2%) を毎日17gずつ4週間与え, 週一回オープンフィールド試験を行い, 行動を評価した. 評価項目は, 底面の中心区域20%および70%, それ以外の領域 (周り), 全体 (合計) における移動距離, 静止時間, 立ち上がり回数を計測した. 神経伝達物質の測定; 飼育終了後, 大脳を採取し神経伝達物質 (Norepinephrine, Serotonin, Homovanillic acid (HVA), 3,4-dihydroxy-phenylacetic acid (DOPAC)) を抽出しHPLCを用いて定量した.

結果：オープンフィールド試験；亜鉛欠乏ラットの4週目では、周り、総移動距離が有意に低下した。亜鉛過剰ラットでは、2, 3週目において周り、中心区域20%および70%、総移動距離、立ち上がり回数が有意に上昇した。神経伝達物質の測定；亜鉛過剰ラットにおいて、HVAが有意に増加し、DOPACも高値を示した。

考察：本研究により亜鉛欠乏状態が活動性を低下させることが示唆された。しかし、神経伝達物質の測定では、有意な変化は観察されなかった。このことから、亜鉛欠乏の活動性の低下は別の要因もしくは他の神経伝達物質が影響しているかもしれない。亜鉛過剰ラットについては活動性が上昇し、神経伝達物質の測定においても、行動と関係あるドーパミン代謝産物（HVA, DOPAC）が上昇した。結論として、亜鉛過剰ラットの活動性の上昇は脳のドーパミン代謝の変化により生じている可能性がある。

4. 虚血再還流モデルを用いたマウス腎臓におけるGcm1遺伝子の機能解析

¹東京慈恵会医科大学解剖学講座（組織・発生）

²東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○亀島佐保子^{1,2}・辰巳 徳史¹

安楽 茜¹・鈴木 英明¹

内山 威人²・大城戸一郎²

横尾 隆²・岡部 正隆¹

4. Functional analysis of Gcm1 in mouse kidney using ischemia-reperfusion injury mode. Sahoko KAMEJIMA, Norifumi TATSUMI, Akane ANRAKU, Hideaki SUZUKI, Taketo UCHIYAMA, Ichiro OHKIDO, Takashi YOKOO, Masataka OKABE

目的：転写因子Gcm1はおもに胎盤および腎臓に発現する。Gcm1は、胎盤の分枝絨毛の形成および脈管形成に影響を及ぼし、その異常は胎盤虚血および子癩前症の発症をもたらす。Gcm1 knockoutマウスは胎盤形成不全により胎生10.5日で致死となるため、胎盤以外の臓器におけるGcm1の機能はほとんど知られていない。Gcm1の発現部位である近位尿細管S3セグメントは腎虚血に脆弱である一方、尿細管再生過程で重要な役割を果たす事が知られている。胎盤では、Gcm1は虚血状態

における胎盤修復と関連することが報告されており、本研究では、Gcm1 conditional knockout (cKO) マウスを作成し、S3セグメントにとくに障害をきたしやすいとされる虚血再還流モデルを作成し、Gcm1の腎臓における機能解析を行う。

方法：Gcm1遺伝子にloxPを組み込んだFloxマウスを作成し、腎発生において後腎間葉にCreを発現するWT1-Creマウスと交配する事で、腎臓特異的なGcm1 cKOマウスを作成し、虚血再還流処置を加えて、組織学的形態評価、採血検査、realtime RT-PCR、免疫染色等を用いて解析した。

結果：野生型マウスで虚血再還流処理を行うと、定常状態では微量である腎臓におけるGcm1の発現は、虚血障害後直後では一過性にほとんど認めなくなったが、その後腎機能障害回復期である処理3日目以降で、定常状態よりも有意に発現上昇を認めた。

虚血再環流処置後に生じる線維化の形態学的変化をSirius Red染色などを用いて比較した所、コントロールマウスと比較してcKOマウスは有意に線維化が軽度であった。そして虚血再還流後の腎機能障害回復期にはコントロールマウスでは線維化マーカーである α SMA, fibronectinやMMP-7などの発現上昇が観察されたが、コントロールマウスと比較してcKOマウスでは有意に上昇を認めず、cKOマウスは線維化の程度が軽度であった。

結論：Gcm1 cKOマウスは虚血再環流処置後の線維化の程度が有意に軽度であり、Gcm1は腎臓の組織傷害後の修復・再生過程で機能している可能性が示唆された。

5. DYRK2の活性制御機構に関する研究

東京慈恵会医科大学学生化学講座

○木澤 隆介・青木 勝彦

多胡 直子・吉田 清嗣

5. Regulation of the DYRK2 Activity. Ryusuke KIZAWA, Katsuhiko AOKI, Naoko TAGO, Kiyotsugu YOSHIDA

リン酸化酵素であるDual specificity tyrosine-phosphorylation regulated kinase 2 (DYRK2)は、がん抑制遺伝子産物p53の46番目のセリン残基

(S46) をリン酸化することで、過剰なDNA損傷を受けた細胞をアポトーシスへ導く。DNA損傷を有した細胞がアポトーシスを起こさずに増殖した場合、それは発がんの原因となるため、DYRK2活性の適切な調節は生体における恒常性の維持に重要であると考えられる。しかしながらDYRK2の活性調節機構は不明である。構成的なDYRK2の活性化は細胞にアポトーシスを誘導すると考えられることから、我々はDYRK2が他のリン酸化酵素による活性制御を受けているとの仮説をたて、それを検証するための実験を行った。

一般的に、リン酸化酵素の活性は他のリン酸化酵素による活性化ループへのリン酸化で制御されることが多い。そこで我々は、DYRK2の活性化ループへ部位特異的変異を導入し、DYRK2変異体をGFP融合タンパク質として発現することが可能なベクターを作製した。野生型のDYRK2発現ベクターをCOS7細胞に導入した結果、細胞は上皮細胞様に進展した状態から球状に変化した。同様の結果はY380FとT381Aで観察された。一方、その自己リン酸化がDYRK2の活性発現に重要だと考えられているY382の変異体(Y382F)では、細胞の形態は上皮細胞様のままであり、GFP-DYRK2は細胞質に局在していた。同様の結果はS385Aで観察された。以上より、DYRK2の活性が残存している変異体では細胞内の何らかのタンパク質がリン酸化された結果として細胞形態が球状に変化するが、活性を失った変異体ではそのリン酸化が起こらないため形態が変化しないのではないかと考えられた。

つぎに、この細胞の形態変化とDYRK2のリン酸化活性の有無との関連性を明らかにするために、DYRK2導入細胞におけるp53のS46のリン酸化をウェスタンブロッティングにより解析した。p53が欠損しているNCI-H1299細胞にDYRK2とp53の発現ベクターを同時に導入することで、S46のリン酸化を明確に検出することが可能であった。現在はDYRK2の活性化ループ変異体のリン酸化活性を評価中であり、その結果も含めて、DYRK2の活性制御機構について議論する予定である。

6. 腱・靭帯における運動応答性遺伝子Mohawk (Mkx)の機能解析

¹東京慈恵会医科大学整形外科科学講座

²東京医科歯科大学システム発生・再生医学分野

○嘉山 智大^{1,2}・森 雅樹²

伊藤 義晃²・鈴木 英嗣²

中道 亮²・斎藤 充¹

丸毛 啓史¹・浅原 弘嗣²

6. Elucidating the transcriptional network of mechanosensitive tendon/ligament-specific Mohawk homeobox gene. Tomohiro KAYAMA, Masaki MORI, Yoshiaki ITO, Hidetsugu SUZUKI, Ryo NAKAMICHI, Mitsuru SAITO, Keishi MARUMO, Hiroshi ASAHARA

背景・目的：Mohawk (Mkx) 遺伝子は腱・靭帯の発生に重要とされており、アダルトマウスの成熟した腱・靭帯でも発現が確認されている。Mkxノックアウトマウスでは腱・靭帯の低形成と菲薄化が見られ、腱・靭帯の成熟に重要である事が知られている。さらにMkxは骨髄由来の間葉系幹細胞の腱分化を誘導することが報告されている。本研究ではMkx遺伝子の分化制御や運動応答における役割の解析を目的とした。

方法：ノックアウトマウスとノックアウトラットを用いて遺伝子解析と組織切片の作成、染色を行った。さらに間葉系幹細胞を用いた骨、軟骨、脂肪の分化誘導実験を行った。運動機能解析のため*in vivo*トレッドミル運動や*in vitro*の腱細胞機械刺激を行い、電子顕微鏡を用いコラーゲン繊維の観察を行った。遺伝子ライブラリーを用いたスクリーニングやdeletion constructを作成することで上流候補遺伝子を解析した。

結果：ノックアウトマウスでは線維輪の異常による椎間板の変性、ノックアウトラットではアキレス腱の内軟骨骨化がみられた。さらに、分化誘導実験の結果、Mkxは軟骨分化の抑制に関わる因子であることが示唆された。これらのことからMkxは腱以外への分化を抑制することで間葉系幹細胞の腱細胞への分化に重要であることが明らかとなった。

さらに運動刺激がMkxの発現上昇に関与することが明らかとなり、Mkxの上昇が腱のコラーゲン線維径の増大と線維密度の上昇に繋がることを

電子顕微鏡で確認した。それに加え、スクリーニングにより今まで不明であった上流遺伝子を同定し、その遺伝子メカニズムについても解析した。その結果、運動応答遺伝子が核内移行することでMkx上流に結合し、Mkxの発現を制御することが示唆された。

結論：Mkxは腱・靭帯の分化を制御する遺伝子であることを示した。そしてMkx遺伝子を介した運動応答性の遺伝子ネットワークが正常な腱の成熟に重要であることを明らかにした。今後は、Mkxを中心とした遺伝子解析が腱・靭帯の修復、そして再生に繋がることが期待される。

7. 致死性肝性脳症において α 1-アンチキモトリプシンはバソプレシンと協調してアストロサイト障害を惹起する

¹東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

²東京慈恵会医科大学薬理学講座

○朴 ジョンヒョク¹・政木 隆博¹

目崎 喜弘¹・横山 寛¹

中村まり子¹・前橋はるか¹

木村 直史²・松浦 知和¹

7. Alpha1-antichymotrypsin is involved in astrocyte injury in concert with arginine-vasopressin during the progression of lethal hepatic encephalopathy. Jonghyuk PARK, Takahiro MASAKI, Yoshihiro MEZAKI, Hiroshi YOKOYAMA, Mariko NAKAMURA, Haruka MAEHASHI, Naofumi KIMURA, Tomokazu MATSUURA

背景：劇症肝炎などの急性肝不全に伴う肝性脳症は、急速な脳浮腫により昏睡から呼吸停止、死亡に至る重篤な病態である。我々はバイオ人工肝臓を開発し、急性肝不全モデル動物が、バイオ人工肝臓での体外循環治療で、致死性肝性脳症を回避できることを報告してきた (Kanai H, et al. 2007)。急性肝不全で惹起される脳浮腫の本態は、星状膠細胞（アストロサイト）の細胞浮腫と言われている。アストロサイト浮腫を引き起こす原因物質として、いまだ原因となる蛋白質の存在は明らかになっていない。

目的：本研究では、肝性脳症惹起候補蛋白質を同定し、アストロサイト浮腫との関連を明らかにする。

方法：急性肝不全を惹起したミニプタモデルを用いて肝性脳症惹起候補因子を同定するために、肝不全発症前の血漿、急性肝不全に伴う脳症出現時の血漿、バイオ人工肝臓を装着し体外循環を行った後の血漿を用いて比較プロテオーム解析を行った。同定された候補蛋白質を培養ヒトアストロサイトに添加し、細胞障害性、アクアポリン4 (AQP4) 発現への影響、バソプレシンとの協調作用について検討した。

結果：プロテオーム解析により肝性脳症出現時に血中で上昇し、体外循環後減少する蛋白質として α 1-アンチキモトリプシン (ACT) を同定した。このため、培養ヒトアストロサイトにACTを添加したところ、有意な細胞障害が惹起された。また、アストロサイトの細胞浮腫に関与する水チャネルタンパク質であるAQP4の発現量増加が認められた。さらに、バソプレシンレセプター阻害剤の添加によって細胞障害性、AQP発現は低下した。

結論：急性肝不全ミニプタモデルを用いたプロテオーム解析により肝性脳症発症への関与が示唆されるACT蛋白質を同定した。ACTはバソプレシンと協調してアストロサイト障害を惹起する可能性が示唆された。急性肝不全動物モデルや臨床例でACTと肝不全時の病態との関係を解析することにより、致死性肝性脳症の発症機序解明、新規診断・治療法の開発へと繋がる可能性が示された。

8. マンガン造影MRIを用いたDravet症候群モデルラットにおけるてんかん責任脳領域の解剖学的探索

¹東京慈恵会医科大学小児科学講座

²理化学研究所脳科学総合研究センター

³東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

再生医学研究部

○田原 麻由^{1,3}・日暮 憲道¹

畑 純一²・岡野ジェイムス洋尚³

8. Detection of epileptic focus in the rodent model of Dravet syndrome using manganese-enhanced MRI. Mayu TAHARA, Norimichi HIGURASHI, Junichi HATA, James Hirotaoka OKANO

背景：マンガン造影MRI (Manganese-Enhanced

Magnetic Resonance Imaging, MEMRI) は、マンガニオンの陽性造影剤としての性質を利用し、様々な脳機能研究に用いられている撮像手法である。マンガニオンは脳組織内での安定性が高く、神経細胞の興奮時に細胞内に流入するため、てんかんモデル動物において、その発作原性領域を解剖学的に可視化できる可能性がある。Dravet症候群は乳児期に発症する難治てんかんの一つで、SCN1A 遺伝子の機能喪失異常に起因するが、その分子病態や有効な治療法は解明されていない。

目的：ヘテロの Scn1a ノックアウトラットにおけるてんかん責任領域を、MEMRI を用いて解剖学的に解明する。

方法：疾患群 (F344-Scn1a+/-雄ラット)、コントロール群 (正常 F344 雄ラット) に塩化マンガンを腹腔内投与し、24 時間後に MRI T1 強調画像を撮像し、得られた画像から T1[ms] を計算した。まず撮像条件の検討のため、4 週齢のコントロールラットを用いて、塩化マンガンの至適投与量 (33, 66, 99 mg/kg)、および撮像状況 (生体と固定標本脳) の比較を行った。その後、2~8 週齢のラットを用い、脳内に設定した各関心領域における T1 値を、疾患群とコントロール群とで比較した。

結果：マンガン増強効果は投与量依存的に上昇し、各関心領域における T1 値の変化率は *in vivo* でより高かったため、塩化マンガンの投与量を 99 mg/kg、撮像状況を *in vivo* と決定した。この条件で撮像した結果、大脳皮質と海馬の T1 値は、疾患群でコントロール群と比較して有意に低値であり、この所見はラットの成熟とともに変化した。

結論：T1 値の低下はマンガン増強効果を示すため、Dravet 症候群では大脳皮質や海馬の神経興奮性の増強が、てんかん病態と関連していることが示唆された。ただし、撮影画像の感度差や関心領域の設定誤差など、解決すべき問題点があるため、感度差補正の強化方法や、関心領域設定における解析ソフトの活用を検討している。

9. ポリアミン誘導型+1翻訳フレームシフトの解析

¹東京慈恵会医科大学分子生物学講座

²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
基盤研究施設(分子細胞生物学)

³兵庫県立大学 大学院工学研究科

○小黒 明広¹・岩本 武夫²

今高 寛晃³・松藤 千弥¹

9. Analysis of +1 ribosomal frameshift induced by polyamines. Akihiro OGURO, Takeo IWAMOTO, Hiroaki IMATAKA, Senya MATSUFUJI

真核細胞のアンチザイム (AZ) は、翻訳時に最初に現れる終止コドンの位置でコドンの読み枠がプラス方向に 1 塩基分シフトし、異なるフレームでの翻訳を継続することで完全長のタンパク質が合成されてくる (Matsufuji et al., Cell, 1995)。この+1 翻訳フレームシフトはポリアミンにより誘導され、合成されてきた AZ はポリアミン代謝の律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素を分解に導く。これにより細胞内のポリアミン量は、AZ の発現調節を介した負のフィードバック系で調節されることになる。AZ のフレームシフトには、シフト部位の上流に存在する上流促進配列、シフト部位下流に存在するシュードノット構造、シフト部位の終止コドンが mRNA 上のシス作用因子として重要であることが報告されている。しかし、フレームシフト機構の詳細な分子メカニズムは未だ明らかになっていない。

我々はポリアミンによる AZ の+1 翻訳フレームシフトの誘導メカニズムを解明する目的で、ヒト無細胞翻訳系を使って解析を行なっている。シフト部位の終止コドン (UGA) をセンスコドン (UUC, UAU または GGA) に置換した変異レポーターを作製してフレームシフト解析を行なったところ、シフト部位が終止コドンでなくても+1 フレームシフトが誘導されてきた。この変異レポーターのシフト部位を質量分析で決定したところ、オリジナルと同じ位置でフレームシフトが起きていることが確認できた。一方、使用頻度の異なるロイシンのコドン (CUG, CUA, UUA, 使用頻度はそれぞれ 4%, 0.7%, 0.8%) でのシフト効率を比較したところ、いずれのコドンでも差は見られず、シフト部位でのリボソームの停滞とフレームシフト

効率には関連性が見いだせなかった。

これらの結果は、従来の説と異なり、ポリアミンで誘導されるフレームシフトは必ずしも終止コドンを必要とせず、AZに限らず既存のmRNA中にもポリアミンで誘導される潜在的なフレームシフト部位が含まれている可能性を示唆するものである。現在、新規のポリアミン誘導型フレームシフト部位を探索しているところである。

10. 侵害受容性扁桃体中心核における高速・広域カルシウム動態制御機構の解明

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
神経科学研究部

²東京慈恵会医科大学先端医学推進拠点
痛み脳科学センター

³東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

○永瀬 将志^{1,2}・鈴木 二郎^{1,2,3}

加藤 総夫^{1,2}

10. Fast and spatially distributed calcium dynamics in the nociceptive amygdala. Masashi NAGASE, Jiro SUZUKI, Fusao KATO

背景と目的：痛みはその苦痛情動によってQOLを著しく低下させる。痛みの負情動の形成には、扁桃体中心核(CeA)が重要な役割を演じる。我々はこれまでに、疼痛モデルにおけるCeAシナプス伝達の増強、および、CeAにおける神経ペプチド受容体による疼痛行動変容機構を明らかにしてきた。シナプス伝達の可塑的変化や神経ペプチドの作用は、いずれも細胞内カルシウム濃度変化を介しているが、従来の方法では、シナプス伝達に関連した高速のカルシウム動態、および、脳局所回路広域のカルシウム動態の観察は不可能であった。そこで本研究では、扁桃体脳スライスでの高速カルシウムイメージングを用い、(1)興奮性シナプス伝達、および(2)神経ペプチド、オキシトシンがカルシウム動態に及ぼす影響の解明を試みた。

方法：(1)興奮性シナプス伝達に伴う細胞内カルシウム動態を解析するために、ホールセル・パッチクランプ法によって単一ニューロンにカルシウム指示薬を導入し、細胞膜下微小構造におけるカルシウム動態を可視化した。(2)広域のニューロンおよびグリア細胞にカルシウム指示薬

を導入し、CeA内カルシウム動態を多細胞レベルで解析した。

結果：(1)単一のCeAニューロンに収斂する異起源の興奮性シナプス入力は樹状突起の異なる部位で一過性かつ局所的カルシウム上昇を誘発した。樹状突起上の近接部位で発生した局所的カルシウム上昇が同一部位にまで伝播し、入力部位依存的に相互作用してカルシウム動態を制御することを直接示す知見を得た。(2)オキシトシンはCeAの多くの細胞に一過性、持続性あるいは振動性のカルシウム上昇を誘発した。これらには、発生潜時、持続、細胞種などの多様な特徴が見られた。生体内オキシトシン分泌が激しい痛みを伴う陣痛時に劇的に変化することに着目し、周産期におけるオキシトシン誘発カルシウム上昇の変容の解析を進めている。

結論：CeAのカルシウム動態が細胞のさまざまなレベルにおいて多様に制御されている事実が示された。その制御機構の詳細な解明は、持続的な慢性痛や分娩時の陣痛に関連した負情動の成立過程の理解と制御方法の開発につながると期待される。

11. プロゲステンの新たな効果の発見—黄色ブドウ球菌に対するバイオフィーム形成阻害とβ-lactam系抗菌薬への感受性向上効果

¹東京慈恵会医科大学細菌学講座

²東京大学創薬機構

³東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
基盤研究施設(分子細胞生物学)

⁴東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

○奥田 賢一¹・吉井 悠¹

山田 聡美¹・永倉 茉莉¹

杉本 真也¹・長野 哲雄²

岡部 隆義²・小島 宏建²

岩本 武夫³・桑野 和善⁴

水之江義充¹

11. Norgestimate inhibits staphylococcal biofilm formation and resensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to β-lactam antibiotics. Kenichi OKUDA, Yutaka YOSHII, Satomi YAMADA, Mari NAGAKURA, Shinya SUGIMOTO, Tetsuo NAGANO, Takayoshi OKABE, Hirotatsu KOJIMA, Takeo IWAMOTO, Kazuyoshi KUWANO, Yoshimitsu MIZUNOE

目的：黄色ブドウ球菌は様々な医療用デバイス表面でバイオフィームと呼ばれる集合体を形成し、バイオフィーム感染症を引き起こす原因となる。バイオフィームを形成した細菌は、多くの抗菌薬の作用から逃れる性質を持つため、バイオフィーム感染症の治療は極めて困難であり、有効な治療法・予防法の開発が求められている。本研究では、東京大学創薬機構が保有する化合物ライブラリーからバイオフィーム形成阻害剤のスクリーニングを行い、その作用機序を解析した。

方法・結果：約6万化合物からスクリーニングを行った結果、プロゲスチンの一種である norgestimate (NGM) が黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害することを見出した。バイオフィームの構成成分である細胞外マトリックス (ECM) の成分を解析した結果、NGMはECMに含まれる多糖とタンパク質の量を減少させることが明らかになった。また、黄色ブドウ球菌のタンパク質合成に与える影響をプロテオーム解析により評価したところ、NGM存在下ではバイオフィーム形成への関与が報告されている細胞壁アンカータンパク質やenolaseの発現が低下することが示された。続いて、細胞壁合成への影響を透過電子顕微鏡観察により調べた結果、NGM存在下では細胞壁の肥厚化や異常な隔壁合成が認められた。さらに、トランスクリプトーム解析の結果から、細胞壁の合成と分解に関与する複数の遺伝子の発現がNGM存在下で上昇することが明らかになった。加えて、NGMが抗菌薬の活性に与える影響を調べたところ、 β -ラクタム系抗菌薬に対する黄色ブドウ球菌の感受性を有意に上昇させることが明らかになった。

結論：NGMは黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成に重要なECM成分の産生を抑制することが明らかとなった。また、細胞壁の恒常性に影響を及ぼすことで β -ラクタム系抗菌薬に対する黄色ブドウ球菌の感受性を向上させることが示唆された。

12. 腸管出血性大腸菌O157の病原性とストレス感受性に影響を与える新規ファージ媒介性遺伝子pmoABの解析

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科3年

²東京慈恵会医科大学医学部医学科5年

³東京慈恵会医科大学細菌学講座

○花輪 和¹・岡井 智瑛²

田嶋亜紀子³・水之江義充³

岩瀬 忠行³

12. Role of prophage-encoded pmoAB in enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157. Yamato HANAWA, Chiaki OKAI, Akiko TAJIMA, Yoshimitsu MIZUNOE, Tadayuki IWASE

我が国で毎年のように頻発する腸管出血性大腸菌O157による集団食中毒は、その症状の重篤さに加え、食の安全性も脅かすものとして、大きな社会問題となっている。汚染食品からの原因菌の速やかな分離同定は事態収束の要であるが、スプラウト（カイワレ大根や野菜の芽生え）や井戸水等のストレス条件下からの病原細菌の分離は困難である場合が多い。事実、2011年に欧州で発生したスプラウトが原因とされる集団食中毒では、原因食材からは汚染菌が分離されず、最終的に50名の死者を含む3,000名の患者を出す大惨事となった。O157の低温・低栄養ストレスに対するサバイバルメカニズムの解明は細菌学のみならず公衆衛生や食品安全分野においても重要な課題である。

腸管出血性大腸菌O157は、志賀毒素をコードする遺伝子等の病原性因子をコードする数多くのファージ感染により、病原性の低い大腸菌から進化したと考えられている。実際、O157には他の病原性大腸菌に比べてゲノムに組込まれたファージ（プロファージ）の数は多く、その数は18にもおよぶ。

今回我々は、O157のストレス感受性と高病原化を規定する因子pmoABをO157に組込まれたプロファージから見出した。おもな知見は以下の4点である。①pmoABはO157に存在するが、その祖先株であるO55（弱毒株）では検出されない。②pmoABは病原性因子（毒素系タンパク質やバイオフィーム関与因子）の発現を上昇させる一方、ストレス応答制御因子RpoSの発現を抑制し、

O157のストレス感受性を増大させる。③ストレスに曝されたO157は、鉄依存性の細胞死を引き起こす。④本知見に基づいて、ストレス障害O157の細胞死を回避する効率的な分離方法を開発した。

本研究によって得られた知見は、ストレス環境下での細菌の生存戦略の理解、腸管出血性大腸菌O157の感染症対策および早期汚染源の同定に役立つものと考えられる。

13. 原始的魚類ポリプテルスの発生過程に観られる体軀側線感丘下の無細胞領域のMALDI-TOF質量分析

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

²東京慈恵会医科大学解剖学講座（組織・発生）

³東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

基盤研究施設（分子細胞生物学）

○井上龍太郎¹・重谷 安代²

岩本 武夫³・岡部 正隆²

13. A MALDI-TOF mass spectrometric analysis of acellular zones below the developing lateral line neuromasts in a primitive fish *Polypterus senegalus*. Ryutaro INOUE, Yasuyo SHIGETANI, Takeo IWAMOTO, Masataka OKABE

背景：哺乳類を除く水棲脊椎動物の体表には、側線と呼ばれる特殊な機械刺激受容器である感丘（neuromast）が存在する。しかしその形成機構に関してはゼブラフィッシュを除いて詳細に研究されていない。我々は、原始的な魚であるポリプテルスを用いてその根本的な形成過程を明らかにしようとしている。本研究は、ポリプテルスの側線感丘形成過程で観察された表皮下の無細胞領域の構成成分を明らかにするため、Autoflexを用いたMALDI-TOFによる質量分析を行った。

方法：4%PFAに固定された受精後5.25日と6日のポリプテルス幼生の水平断の連続凍結切片をクライオスタットを用いて作製した。切片上にCHCA（脂質・糖の検出）およびDHB（脂質・糖ほかの検出）マトリックスをエアブラシで均一に噴霧した後、デシケーター内で半日ほど乾燥させた。その後、Autoflexに挿入して表皮下の無細胞領域に対するMALDI-TOF質量分析を行った。

結果：CHCAマトリックスを噴霧した2つの凍

結切片には、それぞれ2つの異なるピークが無細胞領域を含む真皮、筋肉、脊索それぞれの一部に検出された。HMDB Browser解析の結果、それぞれのピークに数十種類の代謝産物の候補が挙げられた。同じ切片でマトリックスをDHBに変えて同様の分析を行ったが、有意なスペクトルは検出されなかった。さらに別の切片のCHCA噴霧の解析では、これまでとは別のピークが無細胞領域特異的に複数検出された。興味深いことに、2つの分子量の候補群のいずれにおいてもステロイドホルモンの中間体や代謝産物が複数発見された。

考察：ヒトにおいては生理活性物質として恒常性を維持するために様々な作用を及ぼす。魚類、ことポリプテルス幼生においても同様かは断定できないが、単純に情報伝達物質として感丘形成に影響を及ぼしている可能性も考えられる。他の脂質が数種類見つかったことから、無細胞領域内に細胞膜が存在することを示唆している。この見かけ上の無細胞領域は、表皮下基底膜の直下に存在しており、上皮間葉転換（EMT）を起こした上皮細胞の通り道であることや、神経線維束が存在することが想定された。尚、他にも無細胞領域特異的なピークが数種類見つかっており、目下解析中である。代謝産物の候補を限定することができれば、無細胞領域の実態への解明に向けて大きな進展が期待される。

14. チョウザメの浮き袋は鰾（ウキブクロ）なのか？

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科3年

²東京慈恵会医科大学解剖学講座（組織・発生）

³日本学術振興会特別研究員

○姫岩 翔子¹・辰巳 徳史²

長澤 竜樹^{2,3}・矢野 十織²

岡部 正隆²

14. Is the sturgeon's air-filled organ really a swim bladder? Shoko HIMEIWA, Norifumi TATSUMI, Tatsuki NAGASAWA, Tohru YANO, Masataka OKABE

背景・目的：デボン紀に湖や浅い河川で生活していた魚類は、乾季を生き残るために空気呼吸が可能な原始的な肺を獲得したと想像されている。実際この時代の古い形質を残しつつ現存するポリ

プテルス目、ガー目、アミア目などの魚類は空気呼吸を行う。その後、生息域を海へと拡大した魚類たちは乾季とは無縁となり、空気呼吸のための肺は無用となった。ところが水中生活する彼らの体は、水よりも比重が重く、泳ぎ続けなければ沈んでしまう。ここで、肺を「浮き袋」に作り変えたのが鰾（ウキブクロ）の起源とされている。近年の研究では肺発生に関連する遺伝子が鰾の発生でも重要であることなどが示されており、このことはこの説に矛盾しない。さらに辰巳、矢野、岡部らは、もっとも原始的な条鰭類であり肺を持つポリプテルスに四肢動物を含めた肉鰭類に存在するTbx4遺伝子の肺エンハンサーが存在していることを突き止め、直接的な証拠をもって進化的に肺が先に存在し、鰾が後から獲得されたことを示した。最近国立遺伝研究所の城石らにより、Shh遺伝子の発現部位が腹側から背側に移ることが肺を鰾に転換する重要なイベントであったことを示唆する報告がなされた。しかしながらポリプテルス以降、条鰭類はどの時期に肺から鰾を獲得したのかはわかっていない。そこで、現存する条鰭類の中でポリプテルスの次に原始的なチョウザメが持つ背側の含気器官が鰾であるかどうかを発生学的・分子生物学的な解析により明らかにすることにした。

方法：固定したチョウザメ稚魚の切片を作成し鰾の形態観察を行った。また、肺、鰾関連の遺伝子をクローニングし遺伝子発現の確認をin situ hybridizationを行なった。

結果・考察：ゼブラフィッシュの鰾が扁平上皮で覆われているのに対し、チョウザメの浮き袋は多列線毛上皮様の上皮構造が観察され、四肢動物の呼吸器系のような上皮の形態を示していた。同じような上皮構造が食道や胃と思われる組織にも見られたことから、クローニングしたペプシンやサーファクタント遺伝子を用いて、胃、食道、浮き袋が分けられるのか検証した。得られた様々な結果を踏まえて、ポスターでディスカッションする。

15. 疲労を引き起こす分子メカニズムの解明

東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

°小林 伸行・岡 直美

高橋 麻弓・嶋田 和也

近藤 一博

15. Investigation of molecular mechanism causing fatigue. Nobuyuki KOBAYASHI, Naomi OKA, Mayumi TAKAHASHI, Kazuya SHIMADA, Kazuhiro KONDO

疲労は誰しも経験する生理現象であるが、疲労が過度に蓄積すると、労働効率の低下を引き起こすだけでなく、精神疾患やストレス関連疾患の発症危険因子にもなる。しかし、今までその分子メカニズムは明らかにされていなかった。我々はヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)の研究から、真核生物型翻訳開始因子 (eIF) 2 α のリン酸化がHHV-6の再活性化の誘導に重要な働きをもつことを明らかにした。さらに、HHV-6は宿主であるヒトの疲労を感知して唾液中に再活性化することを見出した。そこで、本研究では、これらの現象を手掛かりに、疲労を引き起こす分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

我々は疲労負荷によって、各種臓器において、eIF2 α のリン酸化が生じ、ERストレスや酸化ストレスなどのストレスに反応する機構として知られるintegrated stress response (ISR)が誘導され、それによって炎症性サイトカインが産生されることで疲労が誘導されることを明らかにした。また、ISR阻害剤 (ISRIB)を投与し、この経路を阻害することで、疲労様行動と炎症性サイトカイン産生が抑制されたことから、ISRが疲労を引き起こす経路として重要であることを示した。

さらに、疲労負荷により、eIF2 α のリン酸化と同時に、それを阻害するeIF2 α の脱リン酸化酵素であるGADD34の誘導が観察された。疲労負荷に対して、GADD34の阻害剤であるsalubrinalを投与することにより、疲労様行動が増強したことから、GADD34は疲労回復因子として重要であることが示唆された。

以上のことから、疲労の本態は、ISRの誘導と炎症性サイトカインの産生であると考えられた。ISRは細胞機能低下やアポトーシスを誘導し、炎症性サイトカインは組織障害を引き起こすことが

知られており、これらは疲労による疾患誘導のメカニズムとしても重要と考えられた。

16. スギ花粉症治療米に発現する免疫寛容抗原

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

分子免疫学研究部

高石 慎也・津田真由美

秋山 暢丈・齋藤 三郎

16. Immune tolerance antigen in the transgenic rice seeds expressing polypeptides of Cry j 1 and Cry j 2. Shinya TAKAISHI, Mayumi TSUDA, Nobutake AKIYAMA, Saburo SAITO

目的：近年スギ花粉症に対する副作用の少ない新たな免疫療法として、スギ花粉抗原のT細胞エピトープ・ペプチドを含んだスギ花粉米が注目されている。スギ花粉米には、おもにスギ花粉症緩和米とスギ花粉症治療米の2種類がある。緩和米は、スギ花粉抗原であるCry j 1およびCry j 2由来の主要な7つのT細胞エピトープ・ペプチドを含む米である。これに対して治療米はCry j 1とCry j 2の全領域を断片化して発現させた米である。緩和米は主要なT細胞エピトープのみで構成されるため、標的となるT細胞は限定される。一方治療米は、すべてのT細胞エピトープ・ペプチド領域を含むため、スギ花粉アレルギー特異的T細胞のすべてを標的にできる。しかし、治療米の免疫寛容抗原の解析は十分ではない。今回、治療米抽出抗原と、Cry j 1あるいはCry j 2で感作したマウスの特異的T細胞との反応性から治療米の抗原性を調べたので報告する。

方法：治療米から抽出した抗原成分が、Cry j 1あるいはCry j 2特異的T細胞を活性化できるか、感作した4系統のマウスのspleen cellを用い、T-cell proliferation assayにより検討した。また、5種類のスギ花粉アレルギー特異的T-cell lineを樹立し、各T-cell lineと治療米抽出抗原との増殖反応性から、治療米がすべてのT細胞エピトープを含むポリペプチドを発現しているかの検証を試みた。

結果：スギ花粉アレルギーCry j 1あるいはCry j 2で感作されたマウスのT細胞は、治療米抽出抗原に反応した。これに対しコントロール米には反応しなかった。さらに、樹立した各T-cell lineと

治療米抽出抗原との反応性から治療米はCry j 1およびCry j 2の全てのアミノ酸配列を含むポリペプチドを発現していることが明らかとなった。

結論：これらの結果は、治療米を用いた免疫療法がスギ花粉アレルギー特異的T細胞のすべてを標的としうることを示唆している。

17. 小児食物アレルギー患者におけるアトピー性皮膚炎及び好酸球性食道炎関連バリエーションの関連解析

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

基盤研究施設（分子遺伝学）

²理化学研究所統合生命医科学研究センター

呼吸器・アレルギー疾患研究チーム

玉利真由美¹・広田 朝光²

17. Association study of childhood food allergy with genomewide association studies: discovered loci of atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis. Mayumi TAMARI, Tomomitsu HIROTA

目的：近年、食物アレルギーは増加の傾向にあり、科学的な病態解明が待たれている。一方、アレルギーのゲノムワイド関連解析（GWAS）が世界中で行われ、その遺伝要因の解明が進んでいる。食物アレルギーはその成因として経皮感作の重要性が注目されている。本研究ではこれまでアトピー性皮膚炎及び好酸球性食道炎のGWASで同定された遺伝バリエーションと食物アレルギーとの関連を検討した。

方法：アトピー性皮膚炎の19個、および好酸球性食道炎の7個のバリエーションについて、独立に収集された2集団（計872ケース、1871コントロール）でメタ解析を行い、関連を検討した。

結果：その結果、14箇所の領域（C11orf30/LRRC32, TMEM232/, SLC25A46, TNFRSF6B/ZGPAT, OVOL1, KIF3A/IL13, GLB1, CCDC80, ZNF365, OR10A3/NLRP10, IL2/IL21, CLEC16A/DEXT, ZNF652, TSLP/WDR36, STAT6）で有意な関連を認めた。このうち、6領域は他のアレルギー疾患や抗原感作との共通関連領域であった。もっとも強い関連はIL13(rs1295686) (Pcombined = 0.000000067; OR, 1.40; 95% CI, 1.24-1.59) で認められた。フィラグリンについては日本人で頻度が高い6つの変異 (c.3321delA, p.Q1701*, p.S2554*, p.S2889*,

p.S3296*, p.K4022*) について検討を行い, 有意な関連 (Pcombined = 0.000055; OR, 1.63; 95% CI, 1.28-2.07) を認めた.

結論: これまでの遺伝バリエーションの機能解析の結果から, IL13 機能亢進がリスク要因として示唆された. またフィラグリンの機能低下が食物アレルギー発症のリスク因子であることが示された.

18. RNA代謝異常により引き起こされる神経変性疾患の機序解析

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
再生医学研究部

²順天堂大学大学院医学研究科神経疾患病態構造学

³東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
基盤研究施設 (分子遺伝学)

○小川 優樹¹・山口 隼司²

鐘ヶ江裕美³・内山 安男²

岡野ジェイムス洋尚¹

18. Hu protein is important for the maintenance of neurons. Yuki OGAWA, Junji YAMAGUCHI, Yumi KANEGAE, Yasuo UCHIYAMA, James Hiroataka OKANO

目的: 現在日本は世界に類を見ない超高齢化社会を迎えており, それに伴い神経変性疾患の患者が増え続けている. 神経変性疾患の根本的な原因を解明し, 治療法を確立することが急務である. 最近になり, アルツハイマー病患者の脳内において, Huタンパク質という神経特異的RNA結合タンパク質の機能低下が生じていることが明らかとなった (Scheckel et al., eLIFE, 2017). 我々のこれまでの研究からも, Huタンパク質の機能低下は神経変性疾患の根本に深く関わっている可能性が示唆されている. そこで本研究では, この関連を調べるために, HuC KOマウスを用いた解析を行った.

方法: HuC KOマウスの行動解析や, その脳を用いた分子生物学的な解析を行った. 同定された原因因子を培養ニューロンに強制発現することで, その影響を評価した.

結果: HuC KOマウスは遅発性の小脳失調症状を示した. 小脳の解剖所見からは, プルキンエ細胞の軸索に特徴的な変性像が認められた. この原因を探索したところ, HuC KOマウスではankyrinG

の選択的スプライシングに異常が起きていることが分かった. AnkyrinGは神経軸索の形態維持において極めて重要な因子である. そこでWT型およびHuC KO型のankyrinGを作製し, 培養ニューロンに遺伝子を強制発現させたところ, HuC KO型のankyrinGはニューロンの軸索に異常をきたすことが明らかとなった.

結論: HuC KOマウスに認められた神経変性の一部は, ankyrinGの選択的スプライシングの異常により誘導されている可能性が示唆された. 現在は, 実際にこのようなスプライシング調整機構の異常がどのような神経変性疾患と関連が深いのか, ヒト患者脳を用いた次世代シーケンス解析のデータベースから検討を進めている. 将来的には神経変性疾患の新たな治療法開発へと発展させていきたい.

19. 芳香族炭化水素受容体活性化が引き起こす脂肪肝におけるcPLA2 α の役割

¹東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

²東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター

○吉岡 亘^{1,2}・梶山くるみ¹

藤澤 希望²・遠山 千春²

柳澤 裕¹

19. Role of cPLA2 α in the onset of fatty liver induced by AhR activation. Wataru YOSHIOKA, Kurumi KAJIYAMA, Nozomi FUJISAWA, Chiharu TOHYAMA, Hiroyuki YANAGISAWA

芳香族炭化水素受容体 (AhR) は, タバコ中の発癌物質benz[a]pyrene・環境汚染物質ダイオキシン・紫外線や腸内微生物により生成されるトリプトファン誘導体といった環境由来の物質や, 生体内で産生される内因性の物質と結合することで活性化される. AhRの活性化は薬物代謝酵素CYP1A1の転写量増大, フォスホリパーゼcPLA $_2\alpha$ の誘導, 消耗性症候群と呼ばれる持続的な体重減少, 肝障害を引き起こすことが, マウスを用いた実験研究で判明している. 本研究では, AhR活性化が下流で引き起こす現象の分子メカニズムを解明するために, AhRリガンドとして2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) を用いてcPLA $_2\alpha$ 遺伝子欠損マウスに対する曝露実験

を実施した。具体的には、C57BL/6J系統のcPLA₂α欠損型および野生型マウスに50 μg/kg体重のTCDDを腹腔内投与して8日間の体重とALTの推移を解析した。また、投与後8日時点で肝臓を採取し、組織学的解析としてHE染色およびOil Red Oを用いた脂肪染色、遺伝子発現解析としてRT-qPCRおよびウェスタンブロットングを実施した。

TCDD曝露2日目以降にcPLA₂α野生型マウスの体重は有意に減少したが、cPLA₂α欠損型マウスの体重に変化はなかった。このことから、AhR活性化による体重減少はcPLA₂α依存的に生じると考えられた。血漿ALT活性はcPLA₂α野生型と欠損型で同様に6日目以降に増加した。これに対応して、炎症系細胞の浸潤ならびに空胞変性が野生型と欠損型で同様に生じること、マクロファージマーカーであるF4/80 mRNAが野生型と欠損型において同様にTCDD曝露で増加した。相対肝重量については、非曝露のcPLA₂α欠損マウスは同野生型マウスに比して小さかったがTCDD曝露されたcPLA₂α欠損型マウスと同野生型マウスに有意な差はなかった。これらの結果から、AhR活性化により生じる肝臓における炎症反応はcPLA₂α非依存的に生じると考えられた。Oil Red Oの染色度合いはTCDD曝露されたcPLA₂α野生型において著しかったのに対して、同cPLA₂α欠損型においてはやや弱かった。脂肪滴構成タンパク質であるPlin2は、cPLA₂α野生型において曝露により4.6倍増加したのに対して、cPLA₂α欠損型においては1.4倍であり曝露による増加は有意でなかった。本研究の結果から、AhR活性化による体重減少ならびに脂肪肝はcPLA₂αを介して生じることが判明した。

20. 鉄依存性細胞死フェロトーシスのCOPD病態への関与

¹東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

²東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科

○吉田 昌弘¹・皆川 俊介¹

荒屋 潤¹・原 弘道¹

保坂 悠介¹・市川 晶博¹

斉藤那由多¹・坪内 和哉¹

小林 賢司¹・内海 裕文¹

柳澤 治彦¹・和久井 大¹

沼田 尊功¹・石川 威夫¹

金子 由美¹・森 彰平²

浅野 久敏²・山下 誠²

尾高 真²・森川 利昭²

中山 勝敏¹・桑野 和善¹

20. Involvement of ferroptosis in COPD pathogenesis. Masahiro YOSHIDA, Shunsuke MINAGAWA, Jun ARAYA, Hiromichi HARA, Yusuke HOSAKA, Akihiro ICHIKAWA, Nayuta SAITO, Kazuya TSUBOUCHI, Kenji KOBAYASHI, Hirofumi UTSUMI, Haruhiko YANAGISAWA, Hiroshi WAKUI, Takanori NUMATA, Takeo ISHIKAWA, Yumi KANEKO, Shohei MORI, Hisatoshi ASANO, Makoto YAMASHITA, Makoto ODAKA, Toshiaki MORIKAWA, Katsutoshi NAKAYAMA, Kazuyoshi KUWANO

目的：肺上皮細胞におけるプログラム細胞死(PCD)の亢進は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の病態進展上重要である。近年、鉄依存性、カスパーゼ非依存性の新規PCDの存在が報告された。細胞内遊離鉄の蓄積からフェントン反応により生成されるヒドロキシラジカルが、生体膜リン脂質酸化を亢進させることに起因する細胞死であり、フェロトーシスと命名された。COPDでは肺組織への鉄の過剰な蓄積が報告されており、我々はCOPD病態形成におけるフェロトーシスの関与について検討した。

方法：肺手術検体より分離した気道上皮細胞をタバコ煙抽出液(CSE)で刺激し、誘導される脂質酸化および細胞死を検討した。鉄キレート剤や、Ferrostatin-1(Fer-1)、フェロトーシスの主要制御因子であるグルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)4のsiRNAを用いてフェロトーシスを確認した。またGPx4強発現マウスおよびGPx4ヘテロKOマウスに全喫煙暴露を行い、COPD病態に

おけるフェロトシスの関与を検討した。さらに COPD 患者肺組織を用いて、鉄および脂質酸化の COPD 病態への関与について検討した。

結果：鉄キレート剤や Fer-1 は、気道上皮細胞における CSE 誘導性の脂質酸化および細胞死を抑制し、GPx4 siRNA はいずれも増悪させた。GPx4 ヘテロ KO マウスにおいては、喫煙誘導性の肺組織の過酸化脂質および細胞死が増加し、COPD 病態が増悪した。一方、強発現マウスでは過酸化脂質の減少とともに COPD 病態と炎症性変化が改善した。COPD 患者肺組織では気道への鉄沈着と共に脂質過酸化が亢進しており、後者は一秒量の低下と負の相関を示した。

結果：肺上皮細胞のフェロトシスは、喫煙により誘導される COPD 病態形成に関与する。

21. マゴットセラピーに用いるデブリードマン効果の高い新規医療用ウジ系統の樹立

¹東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

²東京慈恵会医科大学形成外科学講座

³東京慈恵会医科大学先端医学推進拠点群衛生動物学研究センター

⁴東京慈恵会医科大学法医学講座

○吉田 拓磨^{1,2,3}・青沼 宏佳^{1,3}

杉本 紗里⁴・大塚沙緒里^{1,3}

岩橋 公晴⁴・宮脇 剛司²

嘉糠 洋陸^{1,3}

21. Establishment of blow fly (*Lucilia sericata*) strains highly effective for debridement in maggot debridement therapy. Takuma YOSHIDA, Hiroka AONUMA, Sari MATSUMOTO, Saori OTSUKA, Kimiharu IWADATE, Takeshi MIYAWAKI, Hirotaka KANUKA

目的：マゴットセラピー（MDT）は、ヒロズキンバエの幼虫を医療用ウジとして用いた慢性創傷に対する治療法である。MDTは、おもに①デブリードマン効果、②抗菌ペプチド等による殺菌、③肉芽増生促進がその効果として挙げられる。ハエ目昆虫種の中で、MDTに用いられているのは、壊死組織を摂食する性質を持つヒロズキンバエである。自然界では、ヒロズキンバエ幼虫は、動物の死体、排泄物、遺体、感染したヒトの傷等に認められる。これまでに、MDTにより適した系統

の確立や選抜等は行われていない。本研究では、ヒト壊死組織摂食機能の高い系統作出のため、ヒト遺体から採取したヒロズキンバエの系統樹立を試み、ヒト廃棄組織を用いてそれらの摂食機能を評価した。

方法：法医学解剖検体より採取したウジを個体別に飼育し、成虫化後に種同定を行い、それらの交配により、ヒロズキンバエ系統を樹立した。手術中に廃棄されたヒト組織検体を機械的に粉碎し、ヒロズキンバエ幼虫用飼料とした。MDTに使用される治療用標準系統を対照とした。新たに樹立した系統をヒト廃棄組織飼料にて飼育し、超微量天秤による個体別摂食量評価、凍結乾燥重量評価、幼虫の成長評価等を実施した。

結果と考察：ウジの発生した法医学解剖検体43例中、23例から複数のハエ目成虫を得た。そのうち、14例がヒロズキンバエで占められ、交配後4例由来の系統を樹立した。合挽肉を用いた摂食実験において、もっとも成績が良好だった系統では、標準系統と比べ摂食後体重が1.85倍に達した。また、その系統では、摂食量が多く幼虫成長速度が速いこと、ヒト皮膚組織およびヒト壊死組織の摂食後の体重が約1.5倍であること等が観察された。これらの結果は、この系統をMDTに用いることで、治療用標準系統と比べ、短期間に効果的なデブリードマンを実施できる可能性を示す。現在、新東京病院にて安全性評価の臨床試験を準備中である。

22. プロテアソーム阻害剤に耐性を獲得したがん細胞におけるEMT誘発機構

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

アイソトープ実験研究施設

○朝倉 正・箕輪はるか

堀内 公子・吉川 英樹

岸本 充弘・小山 由起

池内 新司

22. Mechanism of epithelial-mesenchymal transition (EMT) induction in proteasome inhibitor-resistant cancer cells. Tadashi ASAKURA, Haruka MINOWA, Kimiko HORIUCHI, Hideki YOSHIKAWA, Atsuhiko KISHIMOTO, Yuki OYAMA, Shinji IKEUCHI

目的：E-Cadherinの発現抑制調節は上皮間葉転換（EMT）における重要な役割を演じており、いくつかの転写抑制因子による調節が知られている。転写抑制因子のsiRNAを用いた実験から、プロテアソーム阻害剤であるEpoxomicin（EXM）に耐性を獲得したヒト子宮内膜がんIshikawa細胞においては転写抑制因子ZEB1の発現亢進に伴いE-Cadherinの発現が消失し、EMTが誘発されることが観察された。そこで、薬剤耐性獲得に伴うEMT誘発機序を調べた。

結果：EMT誘発にはいくつかのmicroRNAの関与が知られており、感受性細胞と耐性細胞との比較から、miR200 family（miR200a, miR200b, miR200c, miR141）に変動がみられ、いずれも耐性細胞でその発現が消失した。そこで、耐性細胞にpre-miR200を導入しmiR200の発現を誘発すると、ZEB1の発現消失を伴いE-Cadherinの発現が回復した。もちろん、感受性細胞へのanti-miR200の導入でmiR200発現を抑制すると、ZEB1が発現しE-Cadherinの発現が消失した。この発現調節は、miR200がZEB1の上流に位置しZEB1によるmiR200の発現の調節はなかった。

一方、このEXM耐性細胞はCD44が発現しがん幹細胞様性格を呈していることを見出したので、その関与を調べた。感受性細胞にCD44を過剰発現させると、miR200の消失とZEB1の発現が誘発され、それに伴いE-Cadherinの発現が抑制された。逆に、EXM耐性細胞のCD44の発現を抑制すると、miR200の発現とZEB1の抑制、E-Cadherinの発現回復が観察された。さらに、CD44はERK1/2を抑制し、その抑制がmiR200の発現を抑制した。

結論：これらのことから、EXM耐性獲得はCD44出現に伴いERK1/2を介したmiR200の発現が抑制されることで、転写抑制因子ZEB1の発現亢進に伴いE-Cadherinの発現が消失し、EMT誘導を促進することが示唆された。

23. エトポシドのばく露によるヒト大腸がん細胞HT29が分泌する細胞外分泌小胞の構成タンパクの変化

¹東京慈恵会医科大学医学科4年

²東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

○佐藤 俊之¹・西ヶ谷温希¹

与五沢真吾²・柳澤 裕之²

23. Changes of protein components of the extracellular vesicles secreted by human colon cancer HT29 cells treated with etoposide. Toshiyuki SATO, Atsuki NISHIGAYA, Singo YOGOSAWA, Hiroyuki YANAGISAWA

背景・目的：細胞外分泌小胞（extracellular vesicles：EV）とはさまざまな核酸やタンパクを含む膜小胞であり、サイトカインやホルモンとは異なる新しい細胞間コミュニケーションの手段として注目されている。そして、環境の変化に対応して細胞から分泌されるEVも変化することが報告されている。そこで、抗腫瘍性物質としてエトポシドとレスベラトロールを取り上げ、これらにばく露されたがん細胞が放出するEVと、ばく露していない細胞の放出するEVのタンパク質組成を比較する。

方法：ヒト大腸癌由来HT29細胞を、エトポシド、レスベラトロールを含む培地で培養し、培養上清を回収した。培養上清を直径200nmのフィルターで濾過し、ろ液を超遠心法または回収キット（Total Exosome Isolation Kit, Invitrogen）を用いて精製した。このサンプルをSDS-PAGEにより解析した。ばく露させる物質の濃度については細胞増殖抑制試験（細胞増殖測定用試薬（CCK-8）（同仁化学）を使用）を行なって設定した。ばく露させた時間は1日、および3日とした。

結果：エトポシドばく露を3日間行った細胞培養上清を超遠心して得られたEV試料をSDS-PAGEすると特異的なバンドが検出された。しかし、同様の細胞培養上清からキットを用いて回収されたEV試料においては該当するバンドは検出できなかった。エトポシドばく露1日やレスベラトロールばく露細胞の培養上清より得られたEV試料についてはバンドパターンに変化が見られなかった。

結論：HT29細胞がエトポシドの3日間ばく露

により放出するEVについては、タンパク質組成の変化が示唆された。放出されるEVが変化している可能性が考えられる。

24. 膵癌細胞に対する免疫調節薬併用抗癌化学療法の抗腫瘍効果増強作用の検討

¹東京慈恵会医科大学附属病院消化器外科
²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
遺伝子治療研究部

○齋藤 庸博^{1,2}・白井 祥睦¹
菅野 宏^{1,2}・堀内 堯¹
春木孝一郎¹・柴 浩明¹
宇和川 匡¹・大橋 十也²
矢永 勝彦¹

24. IMiDs enhanced antitumor effect of combination treatment with gemcitabine and nab-paclitaxel for pancreatic cancer cells. Nobuhiro SAITO, Yoshihiro SHIRAI, Hiroshi SUGANO, Takashi HORIUCHI, Koichiro HARUKI, Hiroaki SHIBA, Tadashi UWAGAWA, Toya OHASHI, Katsuhiko YANAGA

目的：膵臓癌は本邦において癌関連死の4位を占め、増加している。近年、非切除例に対する塩酸ゲムシタピン／ナブパクリタキセル療法（GN療法）が従来療法と比して奏効率および生存期間が延長し注目されている。しかし生存期間中央値は8.5ヵ月と依然として予後不良で新たな治療法の開発が望まれる。治療抵抗性の原因として、抗癌剤によるI κ B α の不安定化に伴うNF- κ Bの活性化が挙げられる。NF- κ Bは種々の癌細胞で増殖やアポトーシス抑制、抗癌剤耐性に働くという報告があり抗癌剤によっても活性化される。そのためNF- κ Bの活性化を抑制することは抗癌剤抵抗性を改善すると考えられる。一方、ボマリドミドはサリドマイド誘導体の新規免疫調節薬であり、多発性骨髄腫において、アポトーシス誘導作用、細胞周期停止効果、そして血管新生阻害作用が報告されている。また、サリドマイドは消化器癌においてNF- κ Bの活性化を抑制する働きがあり、ボマリドミドにも同様の作用が期待される。今回、我々は膵癌細胞に対してGN療法にボマリドミドを併用し抗腫瘍効果を検討したので報告する。

方法：ヒト膵癌細胞株（PANC-1, MIAPaCa-2）

を用いてボマリドミド併用GN療法の細胞増殖効果、アポトーシス誘導、NF- κ B活性化抑制、および血管新生抑制を各種アッセイおよび動物実験で評価し、ボマリドミドを併用しない対照群と比較した。

結果：ボマリドミド併用によりGN療法により活性化されたNF- κ Bが有意に抑制され、アポトーシス誘導増強効果を認めた。さらに、ボマリドミド併用により細胞増殖抑制、細胞周期停止シグナルの発現増強、ならびに血管新生抑制効果を認めた。*In vivo*においても、有意な腫瘍増殖抑制効果を認めた。

結論：GN療法にボマリドミドを併用することにより、膵癌細胞の抗癌剤感受性が有意に増強された。

25. 日本人肺癌患者における3番染色体短腕にあるヘテロ接合型マイクロサテライトマーカーの選択と意義

¹東京慈恵会医科大学病理学講座
²慈恵看護専門学校

○鹿 智恵¹・濱谷 茂治¹
池上 雅博¹・羽野 寛²

25. Identification of informative microsatellite marker at the short arm of chromosome 3. Tomoe LU, Shigei haru HAMATANI, Masahiro IKEGAMI, Hiroshi HANO

肺癌とくに喫煙関連肺癌の発生に関する最近のもっとも有力な説は、3番染色体短腕領域（3p）にある未知の腫瘍抑制遺伝子の不活化は初期に起こり、ほかの染色体変化や遺伝子変化は比較的に進行してから起こるといふ説である。しかし、3pにある肺癌の発生・進展に関連する責任遺伝子は、いまだに明らかにされていない。マイクロサテライト解析法は、染色体上にある既知のマイクロサテライトマーカーを用い、網羅的に染色体の不安定性を解析することによって、新規の責任遺伝子をスクリーニングする方法として以前から知られている。本研究は、日本人肺癌患者におけるマイクロサテライト解析に応用できるヘテロ接合型のDNA多型マーカーの選出を目的とした。そのために、16症例の日本人肺癌患者の正常肺組織を

用い、3番染色体短腕全領域(3p12-26.3)に存在する321の既知の遺伝子に関連するマイクロサテライトマーカー(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome>より)を解析対象とし、PCR法にて網羅的解析を行った。その結果、321のDNA多型マーカーのうち、PCR産物として検出できる多型マーカーは312(97%)であった。さらに、この312のDNA多型マーカーのうち、ヘテロ接合型であるのは、わずか118(38%)しかないことが明らかとなった。欧米人に比べ、日本人においてinformative microsatellite markerが少ない現象は、4p, 6q, 8p, 9q, 10qおよび13qなどほかの染色体領域においても観察されることから、これは日本人もしくはアジア人のゲノムの特徴であると推測される。このゲノムの特徴を利用し、日本人癌患者の癌組織を使用することにより、より効率的に候補染色体領域にある責任遺伝子を突き止めることができると考えられた。

26. FOXL2 copy numberは卵巣顆粒膜細胞腫の早期再発マーカーになり得る

東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

○柳田 聡・井上 桃子

飯田 泰志・岡本 愛光

26. FOXL2 copy number is predictive of early recurrence of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. Satoshi YANAGIDA, Momoko INOUE, Yasushi IIDA, Aikou OKAMOTO

背景：成人型卵巣顆粒膜細胞腫(aGCTs)は、再発までの期間が平均5年以上と長く、再発に対して手術以外に有効な治療法が確立されていないことから、再発に対する早期診断マーカーや新規治療法の確立が必須である。また、aGCTsの90%以上にFOXL2遺伝子の体細胞性変異が同定され、その機能が注目されている。

目的：先行研究において、慈恵医大にて手術が行われた56例のaGCTsの臨床データ解析から初回手術における残存腫瘍の有無のみが再発予後因子として抽出された。本研究においては、初発と再発症例におけるFOXL2遺伝子の発現をゲノムレベルで比較し、FOXL2変異の造腫瘍性の維持における意義および再発に関連する因子の同定を

目的とした。

方法：同一症例の初発および再発aGCTsのFFPE検体(全5症例, 7再発, 19部位, 再発までの最長期間172ヵ月)よりDNAを抽出し、FOXL2変異の有無、およびコピー数と再発までの期間をTaqman allelic discrimination assay, Taqman copy number assayにて比較した。また、FOXL2の免疫染色における発現と再発までの期間を比較した。

結果：全検体においてFOXL2変異と免疫染色における発現を認めた。FOXL2の免疫染色所見と再発までの期間に相関を認めなかった。FOXL2コピー数が2の症例と比較し、3-4に変化している症例では再発までの期間が有意に短かった(122.3ヵ月, 23.25ヵ月 $p < 0.01$)。 (結論) aGCTsにおいて、FOXL2変異は腫瘍性の維持に重要な働きを持つ事が示唆された。また、FOXL2コピー数が増加する事により腫瘍増殖が加速され、早期に再発する可能性が示唆された。

結論：FOXL2 copy numberはaGCTsの早期再発を予知するマーカーになり得ると考える。

27. 進行肺癌における血中可溶性Programmed cell death ligand 1高値は予後不良を予測する

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

悪性腫瘍治療研究部

²東京都立駒込病院呼吸器内科

○大熊 裕介¹・細見 幸生²

中原 喜朗²・渡邊 景明²

佐川由紀子¹・本間 定¹

27. High plasma levels of soluble programmed cell death ligand 1 are predictive for poor survival in advanced lung cancer. Yusuke OKUMA, Yukio HOSOMI, Yoshiro NAKAHARA, Kageaki WATANABE, Yukiko SAGAWA, Sadamu HOMMA

目的：腫瘍細胞に発現するprogrammed cell death-ligand 1 (PD-L1)は腫瘍細胞を攻撃するTリンパ球のPD-1と結合してこれらの細胞を不活化し、腫瘍の免疫逃避に深く関与する。PD-L1には血中に放出される可溶性PD-L1 (sPD-L1)の存在が知られている。肺癌におけるsPD-L1の臨床的意義を検討した。

方法：進行肺癌患者の血漿サンプルを前向きに収集し、血中sPD-L1濃度をELISA法で測定した。

臨床的背景, 血液データ, 生存期間を収集し, sPD-L1濃度との関連性を解析した。

結果:対象は96名の進行肺癌患者で, 腺癌73名, 扁平上皮肺癌12名, 小細胞癌7名であった。65名が化学療法未治療であり, 20名が2次治療以降であった。血中sPD-L1濃度の中央値は 6.95 ± 2.90 ng/ml (範囲: 2.30-20.0 ng/ml) であり, 他癌種の既報の値よりも高値であった。単変量解析では, 組織型, ドライバー変異, 喫煙歴, 臨床病期, 血液データとsPD-L1との関連は見られなかった。しかし, 生存期間との関連については, ROC曲線から算出した高値群 (≥ 7.32 ng/ml) と低値群 (< 7.32 ng/ml) では, 高値群が有意に予後不良であった (13.0 vs. 20.4 months, $p=0.037$)。多変量解析では, 血中sPD-L1高値は統計学的に有意に予後不良と関連していた (hazard ratio 1.99, $p=0.041$)。

結論: 血中sPD-L1高値の進行肺癌症例は低値例に比較して予後不良であり, sPD-L1の抗腫瘍免疫抑制への関与が示唆された。Clinical trial register and their clinical registration number: UMIN000014760。

28. 当院における肝細胞癌に対する手術成績の検討

¹東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科

²東京慈恵会医科大学附属病院消化器外科

○恒松 雅¹・後町 武志¹

丸口 壘¹・岩瀬 亮太¹

安田 淳吾¹・春木孝一郎¹

鈴木 文武¹・恩田 真二¹

畑 太吾¹・脇山 茂樹¹

石田 祐一¹・矢永 勝彦²

28. Surgical Outcome of Hepatocellular Carcinoma at Jikei University Hospital. Masashi TSUNEMATSU, Takeshi GOCHO, Rui MARUGUCHI, Ryota IWASE, Jungo YASUDA, Koichiro HARUKI, Fumitake SUZUKI, Shinji ONDA, Taigo HATA, Shigeki WAKIYAMA, Yuichi ISHIDA, Katsuhiko YANAGA

目的: 当院で施行した肝細胞癌手術症例の治療成績について検討した。

方法: 2003年4月から2015年12月までに本学附属病院で初回肝切除術を施行した218例の肝細胞癌症例について患者因子, 手術因子, 再発形式・治療, 無再発生存率, 全生存率について検討した。

当院での手術適応は日本肝臓学会の肝細胞癌治療アルゴリズムに従い, 切除範囲は肝障害度とICGを参考に決定した。

結果: 手術時年齢中央値66歳 (29-90), 男性: 女性 187:31, 単発: 多発 178:40, 切除術式: 三区域切除 3, 葉切除 28, 中央二区域切除 6, 区域切除 43, 亜区域切除 45, 部分切除 93, Child-Pugh分類 A/B/C 202/16/0, 肝炎ウイルス B/C/非B非C 50/80/88, 肝硬変合併 81例 (37.2%) であった。再発は54%に発生し, うち肝内のみに再発を来した症例は105例 (89%), 肝内・肝外再発5例 (4.2%), 肝外再発のみ7例 (6.8%) で, 再発症例に対する治療法は再肝切除37例, ラジオ波焼灼術8例, 経皮的エタノール注入術1例, 肝動脈塞栓化学療法52例, その他12例, 無治療8例であった。5年無再発生存率は36%, 5年全生存率は74%であり, 日本肝臓学会の全国調査結果における5年全生存率57%と比較して良好であった。

結論: 適切な病態・肝機能評価と, 肝画像ナビゲーションシステムによる脈管を含んだ肝臓の3次元画像をもとにした肝切除範囲と容積を参考にした手術適応・術式決定と術後のきめ細やかな管理が良好な成績に重要と考えられ, 今後もさらなる治療成績改善に取り組む予定である。

29. 東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科における胸腔鏡下手術の取り組み

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科

○野田 祐基・塚本 遥

柴崎 隆正・森 彰平

浅野 久敏・山下 誠

尾高 真・森川 利昭

29. Efforts of thoracoscopic surgery in The Jikei University School of Medicine Hospital's Department of Thoracic Surgery. Yuki NODA, You TSUKAMOTO, Takamasa SHIBASAKI, Shohei MORI, Hisatoshi ASANO, Makoto YAMASHITA, Makoto ODAKA, Toshiaki MORIKAWA

呼吸器外科領域では昨今の手術手技の低侵襲化の観点から, 内視鏡を用いた手術があらゆる場面で増えている。

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科(当科)では原発性肺癌、転移性肺腫瘍の手術をはじめ、肺気腫合併例や難治性症例を含む自然気胸、嚢胞性肺炎や縦隔腫瘍、膿胸、胸壁腫瘍などあらゆる呼吸器疾患を対象としており、この多くを開胸手術ではなく完全胸腔鏡下手術で遂行している。他施設で胸腔鏡下手術とされているものの中には、小開胸や術野の直視下観察に補助として胸腔鏡を併用するというものが見受けられるが、当科の完全胸腔鏡下手術では術野は内視鏡のみで観察され、創は小さく、特別な器具を用いて開胸時と同質の手術を可能としている。また当科の方法では内視鏡の特性を利用し、拡大視のみならずあたかも胸壁に開けた小孔から直接覗くような開胸時に近い広い視野で手術を行うことを可能としている。小さな創で施行されるこの手術は侵襲が少なく、早期退院や術後合併症の低減に貢献している。また低侵襲であることから従来では手術不可能または手術困難とされる合併症のある症例に対して治療した例も多数経験してきた。

完全胸腔鏡下手術は技術的難度が高いという医療者側に大きな負担があり、これに対して熟練した指導者の下、安全性に配慮し正確な手術遂行のための修練や手術方法や器具の開発を続け、多くの患者に有益となる治療を提供できるよう奮励している。「慈恵医大式」とも言えるこの完全胸腔鏡下手術を発展させる事が我々の使命である。

また当科では今年から自然気胸に対して単孔式による手術(従来通常3ヶの孔を使用)を行っている。単孔式手術は術後の疼痛に加え整容性の面でも優れており、従来法に遜色なく安全にできる手技である。当科での本術式の工夫及び方法を報告する。

30. 術後放射線療法のための乳房インプラントによる一次一期再建の有用性

東京慈恵会医科大学附属病院形成外科学講座

○吉田 拓磨・富田 祥一

波田野智架・佐々木麻弥

野嶋 公博・宮脇 剛司

30. Benefit of one-stage Implant-based Breast Reconstruction in patients undergoing Post-mastectomy Radiation Therapy. Takuma YOSHIDA, Shoichi TOMITA, Tomoka HATANNO, Maya SASAKI, Kimihiro NOJIMA, Takeshi MIYAWAKI

目的:乳房全摘後の放射線治療(以下PMRT)は、リンパ節1~3個陽性患者の局所再発率を下げ、全生存期間を延長する事が明らかとなり適応が拡大している。シリコンインプラント(以下SBI)による乳房再建は低侵襲で需要が高い。一次二期再建でSBI挿入後のPMRTは、テッシュエクスパンダー(以下TE)拡張期間が必要なため開始が遅れる。TE挿入中のPMRTは早期に開始できるが、合併症が多く、メタリックポートの干渉で照射線量が低下する。形成外科医は癌治療を妨げず患者のQOL向上のために再建を行うことが使命でありPMRTとSBI再建の両立は課題である。我々は術前化学療法(以下NAC)後で術後早期にPMRTが必要な症例に対し、癌治療を中断させないために一次一期再建を積極的に行っている。当院におけるPMRT症例を紹介する。

方法:2013年4月から3年間で、SBI再建後にPMRTを行った14症例を対象とした。

NAC後症例は一次一期再建を計画し、乳房切除後の皮膚の緊張が強くとSBIを挿入不可能な症例と、非NAC症例は一次二期再建とした。一次二期再建は早期にTEを拡張し、術後化学療法適応症例はTE拡張中に化学療法を行った。乳房全摘からPMRTまでの期間、周術期合併症等を検討した。

結果:一次一期は8例で、一次二期は6例であった。乳房全摘からPMRTまでの期間は一次一期が一次二期より平均で4ヵ月早かった(P>0.001)。SBI抜去や再手術を要した症例はなく、漿液腫、血腫、表皮壊死が認められたが全例保存治療で改善した(最大治療日数41日)。

考察:今回一次一期再建を含めたSBI再建で、

SBI抜去や治療中断に陥る症例はなかった。一次二期再建は皮膚切除量等に左右され、形成外科医と乳腺外科医の綿密な連携が必要であるが、一次二期と比べPMRTを早期に開始可能で癌治療を妨げないために有用であると考えられた。

31. 冠動脈圧測定によって証明された心筋虚血とBNPの相互作用

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

板倉 良輔・井上 康憲
森本 智・田中 寿一
小川 和男・名越 智古
南井 孝介・小川 崇之
川井 真・吉村 道博

31. A highly sensitive regulatory system of B-type Natriuretic Peptide to Cardiac Ischemia Determined by Intracoronary Pressure Measurement. Ryosuke ITAKURA, Yasunori INOUE, Satoshi MORIMOTO, Toshikazu TANAKA, Kazuo OGAWA, Tomohisa NAGOSHI, Kosuke MINAI, Takayuki OGAWA, Makoto KAWAI, Michihiro YOSHIMURA

背景：血漿B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値は、心不全や急性心筋梗塞の重症度に伴い上昇する。また、BNPは血管拡張やナトリウム利尿、RAASや交感神経系の抑制など、多彩な作用を有する心臓ホルモンである。一方で、冠動脈虚血の重症度によるBNPの分泌刺激は不明である。本研究では、虚血性心疾患（IHD）の疑いのある患者の冠動脈内圧測定を行う事により、血漿BNP値と冠動脈虚血の関係を検討する。

方法：2014年3月から2016年7月までに心臓カテーテル検査を行った1930例の患者で、冠動脈に中等度病変を有した167例を対象とした。167例の血行動態パラメーター、検査当日の血液生化学検査、冠動脈内圧測定により得られた安静時distal-to-aortic pressure ratio (Baseline Pd/Pa) および冠血流予備量比 (FFR)、定量的冠動脈造影所見を用いて解析した。

結果：すべての研究集団では単回帰分析においてLog BNPが、Baseline Pd/Paと逆相関していた(N=167, P = 0.003, R=-0.228)。また、FFR < 0.8の冠動脈虚血を有する集団ではさらに強い逆相関

を示した (N = 64, P < 0.001, R = -0.453)。しかし、FFR ≥ 0.8の非冠動脈虚血の集団では有意な相関は認められなかった (N = 103, P = NS)。一方、Log BNPは、いずれの集団においてもFFRとは有意な相関を認めなかった。FFR < 0.8の患者におけるBaseline Pd/Paに対するLogBNPを含めた複数の構成概念間の関係を検討するために共分散構造分析を行った。Baseline Pd / Paは、LogBNPに負の影響を与え（標準回帰係数： $\beta = -0.458$, $p < 0.001$ ）、左室駆出率に正の影響を及ぼした（ $\beta = 0.394$, $p < 0.01$ ）。つぎに冠動脈拡張に対するBNPの役割を調べるために、FFRをBaseline Pd / Pa (FFR / Baseline Pd / Pa) で除した値を冠動脈拡張の指標として使用した。LogBNPはFFR / Baseline Pd / Pa比に有意に正の相関を示した（ $\beta = 0.353$, $p = 0.045$ ）。つまり、LogBNPが増加するにつれて、FFR / Baseline Pd / Pa比が1.0に近づいたため、BNPには冠動脈拡張作用があると考えられた。しかしながら、Baseline Pd/PaとLogBNPには単回帰分析で負の相関を示していることを考えると、冠動脈虚血によって誘発されたBNP分泌は、完全な冠動脈の血管拡張を引き起こすには不十分であったと考えられた。

結論：BNPの分泌は心筋虚血の程度に影響され、その分泌されたBNPは狭窄冠動脈の緊張を緩和し心筋保護に働いている。

32. 高齢者における血糖降下剤減量の試み

¹医療法人社団翠会 精神医学研究所

²医療法人社団翠会 介護老人保健施設蓮根ひまわり苑

吉田 吏江¹・小川 康恭²

32. The reduction of dose and/or number of prescribed oral antidiabetics among elderly people. Rie YOSHIDA, Yasutaka OGAWA

目的：利用者の処方薬剤の減数・減量は、利用者に対する無用な薬剤投与を防止するとともに、誤薬時の薬剤負荷の軽減、介護ケアの費用対効果の面からも試みる必要がある。我々は日頃より、入所時血糖降下剤が処方されている利用者の処方薬剤の減数・減量を試みている。今回その結果を解析したので報告する。

対象：私どもの介護老人保健施設に昨年4月か

ら本年3月までの期間に入所された利用者で糖尿病を既往とされていた方は23名であった。その内9名は糖尿病治療薬を処方されておらず、14名が経口血糖降下剤を処方されていた。今回解析対象としたのは調整期間に余裕があった11名(男6名, 女5名)の方々である。

方法: 薬剂量あるいは数を変更する前, そして変更して3ヵ月以上経過後に静脈血採血を行いHbA1c値を測定し変更の効果を評価した。調整終了の基準をHbA1c値7以下とした。変更薬剤は, 歴史があり評価がある程度確立している薬価も安価なスルホニル尿素剤(SU), ビグアノイド剤(BG)とした。SU, BGの選択では, 欧米で広く安全性及び有効性のエビデンスが集積しているBGを優先とした。

結果: 対象となった利用者11名において, 2剤以上処方者4名, 残り7名は単剤処方者であった。年齢, BMI, HbA1cに処方状況による差は認められなかった。処方変更の試みにより11名中9名は調整が終了した。処方剤数は, 0にできたもの6名, 残り3名は減数できなかった。しかしながら複数剤投与者の1名は3剤を2剤に減量できた。薬剤の種類はSU剤とBG剤で調整できた。調整によるHbA1cの有意な悪化は認められなかった。

考察: 介護老人保健施設の利用者はほとんどが70歳以上の高齢者であり, また独居者も多くBMI値でも分かる通り過栄養の者はいない。施設では提供食事量, 摂取量, 間食が管理されているので血糖降下剤を服用せずとも自ずと血糖は正常化するものと思われる。血糖降下剤が必要な場合もSU剤もしくはBG剤で足りることが分かった。他方, 血糖降下剤処方を止めて3ヵ月経過しHbA1cが6台で安定していたにもかかわらず4ヵ月経過後突然8台へ上昇した方がいた。少なくとも6ヵ月は経過を見る必要があるかも知れない。

33. 厚木市立病院における尿酸結石患者の特性解析

¹厚木市立病院内科

²東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

³厚木市立病院泌尿器科

○本田 康介¹・新倉 崇仁¹

中田 泰之¹・小林 賛光²

山本 裕康¹・畠 憲一³

鈴木 正泰³・横尾 隆²

33. Clinical characteristics in patients with uric acid ureteral calculi: a single-center retrospective analysis. Kosuke HONDA, Takahito NIIKURA, Yasuyuki NAKADA, Akimitsu KOBAYASHI, Hiroyasu YAMAMOTO, Kenichi HATA, Masayasu SUZUKI, Takashi YOKOO

背景: 尿酸結石は尿路結石症の一つであり, メタボリックシンドロームとの関連性が報告されている。本邦において全結石の約5.3%と現状では低頻度であるものの, 食生活の欧米化に伴い, 今後欧米の水準(ドイツ: 17~25%, 米国: 9.4%)に増加することが懸念されている。尿酸結石は外科的処置に依らない溶解療法が可能であり, 酸性尿が発症に強く寄与していることから, 尿アルカリ化療法により著しく再発を予防でき得る。ゆえに, 結石分析により同結石を診断し治療にあたるのが肝要である。このような背景から, 今回, 当院における尿酸結石患者の動向を評価することは, 尿路結石診療の対策を検討するうえで重要であると考えられる。

目的: 厚木市立病院における尿路結石症の現状, および尿酸結石患者の臨床的特徴を評価する。

方法: 2011年10月31日から2017年1月31日まで尿路結石症にて厚木市立病院を受診し, かつ結石分析をされた症例を対象とし, 尿酸成分を認めた患者(尿酸結石群)の臨床的特徴を, 同成分を認めなかった患者(非尿酸結石群)と比較し評価した。

結果: 対象患者は235名で, うち男性153名, 女性72名であった。平均年齢はそれぞれ57.2 ± 14.9歳, 59.5 ± 13.8歳であった。尿酸結石群は9例(3.8%)で全例男性であった。非尿酸結石群に比べ, 尿酸結石群は尿pH値が有意に低値であった(5.50 ± 0.35 vs. 6.37 ± 0.71, p < 0.01)。一方でBMI(24.0 ± 3.2 kg/m² vs. 23.9 ± 4.0 kg/m², p = 0.67)

と、男性のみを対象とした血清尿酸値 (6.48 ± 1.81 mg/dl vs. 5.99 ± 1.29 mg/dl, $p = 0.15$) は両群で差を認めなかった。なお、尿酸結石群のうち1例は、血清尿酸値が抗尿酸薬非使用下で異常低値 (2.5 mg/dl) であるにもかかわらず、複数回の尿酸結石・膀胱内結石歴を認め、腎性低尿酸血症の関与が推察された。

結論：当院における尿酸結石患者は、非尿酸結石患者に比べ酸性尿であり、尿アルカリ化療法の重要性が改めて示唆された。尿酸結石を認めた際には、腎性低尿酸血症の関与の可能性も念頭においた診療が肝要である。

34. 皮膚筋炎/多発性筋炎に特徴的な骨格筋MRI所見について

¹東京慈恵会医科大学内科学講座リウマチ・膠原病内科

²東京慈恵会医科大学放射線医学講座

○浮地 太郎¹・吉田 健¹

松島 理士²・川上 剛²

野田健太郎¹・古谷 和裕¹

黒坂大太郎¹

34. Magnetic Resonance Imaging of Skeletal Muscles in Patients with Dermatomyositis and Polymyositis: Novel and Distinctive Characteristic Findings. Taro UKICHI, Ken YOSHIDA, Satoshi MATSUSHIMA, Go KAWAKAMI, Kentaro NODA, Kazuhiro FURUYA, Daitaro KUROSAKA

目的：皮膚筋炎/多発性筋炎に特徴的な骨格筋MRI所見を明らかにすること。

方法：当科に2007年4月1日から2016年3月31日まで入院し、上腕または大腿の骨格筋MRIを撮影した皮膚筋炎(Dermatomyositis; DM) 53例、多発性筋炎(Polymyositis; PM) 32例を対象に、様々な特徴的MRI所見の出現率をDM/PM間で比較した。また、自己抗体陽性PM群と自己抗体陰性PM群で、様々な特徴的MRI所見の出現率を比較した。

結果：STIR (short-tau inversion recovery) およびGd-T1WI (gadolinium-enhanced fat-suppressed T1-weighted imaging) において、PM群に比しDM群で出現率が有意に高かったMRI所見は、皮下脂肪織の高信号、筋膜の高信号、筋辺縁に分布す

る高信号、筋内の蜂巢状の高信号であった。DM群に比しPM群で出現率が有意に高かったMRI所見は、筋内に斑状に分布する高信号および筋内の霧状の高信号であった。STIRおよびGd-T1WIにおいて、自己抗体陰性PM群に比し自己抗体陽性PM群で出現率が有意に高かったMRI所見は、皮下脂肪織の高信号と筋膜の高信号であった。Gd-T1WIにおいて、自己抗体陽性PM群に比し自己抗体陰性PM群で出現率が有意に高かったMRI所見は、筋内に斑状に分布する高信号であった。

結論：DMに特徴的な骨格筋MRI所見は、皮下脂肪織の高信号、筋膜の高信号、および筋辺縁に分布する高信号と筋内の蜂巢状の高信号である。PMに特徴的な骨格筋MRI所見は、筋内に斑状に分布する高信号と筋内の霧状の高信号である。骨格筋MRIは、DMとPMを区別するのに有用な手段となり得る。

35. 乾癬のかゆみ～乾癬患者における血清中Lipocalin-2とかゆみの関係～

¹東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

²順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所

³順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科

○相澤 紀江¹・石氏 陽三¹

井ノ口早苗¹・築場 広一¹

梅澤 慶紀¹・朝比奈昭彦¹

高橋 伸明²・富永 光俊²

高森 健二^{2,3}・中川 秀己¹

35. Itch in psoriasis: Relationship between pruritus and serum lipocalin-2 in patients with psoriasis. Norie AIZAWA, Yozo ISHIIJI, Sanae INOKUCHI, Koichi YANABA, Yoshinori UMEZAWA, Akihiko ASAHINA, Nobuaki TAKAHASHI, Mitsutoshi TOMINAGA, Kenji TAKAMORI, Hidemi NAKAGAWA

背景：Lipocalin-2 (LCN2) は好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリンとしても知られる分泌型タンパク質である。おもに活性化した好中球より分泌され、神経変性、悪性腫瘍の転移、炎症反応に関連することが知られている。乾癬患者では血清中LCN2濃度が増加していること、アトピー性皮膚炎患者では血清中LCN2濃度が減少していることが明らかにされている。また近年、乾癬患者において血清中LCN2濃度とかゆみのvisual analog

scale (VAS) の関係が報告された。

方法:血清中のLCN2濃度を乾癬患者,アトピー性皮膚炎患者,健常人においてEnzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)を用いて測定した。かゆみの評価はVASを,疾患重症度としてはpsoriasis area and severity index (PASI)とscoring atopic dermatitis (SCORAD)を測定し,相関の有無を検討した。

結果:血清中LCN2は健常人と比較して乾癬患者,アトピー性皮膚炎患者で有意に上昇を認めた。乾癬患者で血清LCN2濃度とVASに相関関係を認めたが,PASIとの相関は認めなかった。一方,アトピー性皮膚炎患者では血清LCN2濃度とVAS,SCORADとの相関は認めなかった。

結論:LCN2は乾癬患者のかゆみの病態と関連し,血清中LCN2濃度はかゆみ評価において有用である可能性が示唆された。

36. 腹腔リンパ節廓清後下肢浮腫のRetinol palmitateによる軽快の一例

ホームクリニックなかの
 °今泉 忠芳

36. Case with lightening of leg edema after abdomen lymph nodes resection by Retinol palmitate. Tadayoshi IMAIZUMI

婦人科悪性疾患(子宮)手術時に傍大動脈周囲リンパ節の廓清がおこなわれることがあり,術後合併症の一つとして,乳糜腹水の生ずる例のあることが報告されている。

子宮頸癌手術リンパ節廓清後下肢浮腫を生じた一例にレチノールパルミチン酸エステル(Retinol Palmitate;以下レチノール)を投与しているうちに下肢浮腫の軽快した一例を観察したので報告する。

症例:A.A. 50歳女性. 診断:子宮頸癌脳転移.
 経過:1999年4月 子宮頸癌(Stage II)手術
 所属リンパ節廓清
 2002年9月 転移性脳腫瘍手術
 2003年2月 同上再発
 2005年1月 死亡
 症状:2004年3月 視力障害 右上肢不全麻痺
 両下肢浮腫

両下肢浮腫の経過

2004年3月 両下肢著明な浮腫
 3月26日レチノール3万単位/日開始
 4月16日大腿中ほど左50cm 右40cm
 5月13日浮腫増強 左51.6cm右43.5cm
 9月2日 浮腫減退
 10月8日浮腫消失

考察:子宮頸癌の約80%は扁平上皮癌である。レチノールは角化性皮膚疾患に有効とされている。また,レチノールには抗腫瘍性作用がみられるとの報告がある。本例は角化性変化,扁平上皮癌に作用したということではないが,下肢浮腫の軽快にはレチノールが関与したとおもわれる。廓清により消失したリンパ流がレチノールにより再生され,下肢浮腫が軽快したのではないかとおもわれる。腹腔リンパ節廓清後の腹水や浮腫の医療において参考となる症例とおもわれる。

結論:子宮頸癌手術所属リンパ節廓清手術後の下肢浮腫にレチノールパルミチン酸エステル投与により下肢浮腫の軽快のみられた一例を提示した。

37. 基盤研究施設(分子細胞生物学)の電子顕微鏡受託業務について

東京慈恵会医科大学総合医学研究センター
 基盤研究施設(分子細胞生物学)
 °立花 利公・斉藤 英希
 菊地 恵美・浅野 友希

37. The electron microscope control service of the Core Research Facilities for Basic Science (Division of Molecular Cell Biology). Toshiaki TACHIBANA, Hideki SAITO, Emi KIKUCHI, Yuki ASANO

当研究施設は研究支援部門ということで,様々な研究機器があり,年間1万円を払えばすべての機器を使用することができるシステムになっているが,試料作製については基本的に研究者本人あるいは各研究室の技術員が行うことになっている。しかし,試料作製は非常に手間のかかることであり,時間も必要である。当施設ではその手間を少しの研究費を使うことによって,先生方に代わって試料を作製するという受託業務(電子顕微

鏡受託と生化学分析受託)を行っている。今回はそのうちの電子顕微鏡受託について皆様にご案内を目的として、今回成医会で発表する。電子顕微鏡には2種類あり、一つは透過電子顕微鏡、この顕微鏡は薄い切片を観察することで細胞内の小器官を観察することが得意であり、もう一つは走査電子顕微鏡、この顕微鏡はおもに細胞などの表面構造を観察するのが得意である。透過電子顕微鏡の試料作製は通常固定、脱水、包埋、光顕切片作製、試料を出された先生と相談の上電顕用の切片を作製する場所などを選択、超薄切片作製、電子染色、検鏡という工程をたどるため、試料が出来上がるまでに最低1週間程度必要である。当施設では透過電子顕微鏡の試料作製は一件6,000円程度で行っており、非常にリーズナブルであるが、外部に頼むとその10倍程度の金額が必要である。走査電子顕微鏡の試料作製については様々な試料があり、その試料にあった作製法を用いないといけないが、培養細胞や浮遊細胞などの表面構造を観察する場合、一件あたり3,600円程度で行っている。現在当施設にある走査電子顕微鏡は約20年前のものであり、すでにメーカーによる部品の保存期間も過ぎ、もし故障した場合部品の調達も難しくなっている。現在市販されている走査電子顕微鏡であれば、たとえば超薄切片を観察することも可能となっており、細胞の表面に存在するあるタンパク質を検出することも可能である。できれば特別研究設備費で当施設に新しい走査電子顕微鏡を設置することを切に願う。

38. 東京慈恵会医科大学における献体制度「慈恵白菊会」

東京慈恵会医科大学解剖学講座 (肉眼・神経)
 根岸 義勝・浅尾 康隆
 村端志奈子・山口 理
 橋本 透・河合 良訓

38. Body donation at Jikei University School of Medicine. Yoshikatsu NEGISHI, Yasutaka ASAO, Shinako MURAHATA, Osamu YAMAGUCHI, Tohru HASHIMOTO, Yoshinori KAWAI

医学部での解剖実習を毎年継続して行うためには実習用ご遺体の安定確保が必須であるが、それ

を可能にする制度が献体制度である。しかし、東京慈恵会医科大学および附属病院の教職員の多くにとって、その実態を知る機会は少ない。

本学は、現在8大学(11医・歯学部)で構成される白菊会連合会(篤志献体組織)に加盟している。毎年開催される「白菊会連合会総会」では、約1000人の白菊会会員が参加し、行政機関および学術関係者の挨拶や会務報告が行われるが、2017年は、本学が9年ぶりに当番校の役割を果たす特別な年でもある。そこで、本学および附属病院における篤志献体についての認識を高めることを目的とし、「慈恵白菊会」に関して報告する。

まず、本学への献体希望者は、本学独自の3条件(①60歳以上、②関東近郊在住、③遺骨を引き取る家族がいる)を満たしている必要があり、さらに登録プロセスを経た後「慈恵白菊会」への会員登録となる。「慈恵白菊会」は、登録者死亡の連絡を受けると、ご遺体を引き取り大学へ搬送する手続きをとる。ご遺体は、本学にて組織固定処置後約2~3年以内に解剖され、都内の斎場にて火葬される。ご遺族へは、骨壺に納められたご遺骨が返却され、故人に対する文部科学大臣からの感謝状が本学学長により伝達される。

「慈恵白菊会」の2016年(1月1日~12月31日)の統計をみると、新規献体登録者は37名、篤志献体数は56体、火葬された[0][0]ご遺体数は33体であった。この33体のご遺体から学んだ本学関係者の所属は、学士課程第2~4学年、再生医学研究部、リハビリテーション科、整形外科学講座および泌尿器科学講座であった。

このように、本学の献体に関する問い合わせ窓口は「慈恵白菊会」であり、また、本学では、学生にとどまらず、広い分野での学びにおいて、この献体制度の恩恵を受けていることに気づかれたい。この事実の周知は、臨床医学と基礎医学の発展に繋がる可能性がある。

39. トリートメントシートを用いたがんの栄養管理

¹東京慈恵会医科大学附属病院栄養部

²東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座

°石井 克己¹・杉原 聡子¹

佐藤 雅也¹・小林 明美¹

濱 裕宣¹・村上 雅哉²

39. The useful checklist system of nutritional management under cancer chemotherapy. Katumi ISHII, Satoko SUGIHARA, Masaya SATO, Akemi KOBAYASHI, Hironobu HAMA, Masaya MURAKAMI

緒言：がん化学療法においては、副作用に対応した食事調整や低栄養の予防・改善を目的とした栄養管理が必要となる。

2016年よりがん患者に対する栄養指導料が算定可能となり、がん化学療法中の栄養管理の重要性が高まっている。

目的：がん化学療法患者の状況を医師、看護師、薬剤師、管理栄養士が共有し、きめ細やかな対応がとれるよう（仮名称）Treatment Sheet：TSの運用が本院のがん薬物療法Quality Control Working Groupで決定され、2017年1月よりモデル事例として泌尿器科病棟で開始された。

方法：医師が選定した泌尿器癌化学療法患者を対象とした。TSは、各職種が介入後に必要事項を記入し、温度板に保管し情報共有に用いた。化学療法開始前に、食習慣や喫食状況から栄養評価を行い、化学療法施行中は、食事摂取状況と副作用を確認し、必要あれば面談を行い食事調整を行った。

結果：運用開始6ヵ月経過し、膀胱癌：10例、腎盂癌：4例、尿管癌：3例、精巣腫瘍：1例の18例に介入した。今回、膀胱癌の1例を報告する。

【症例 70歳，男性】

身長161cm，体重66.8kg（BMI25.8）。

2008年 経尿道的膀胱腫瘍切除術施行。

2010年 膀胱癌肺転移に対してGC療法開始。

2017年4月GC療法8コース目的に入院。

2017年5月GC療法9コース目的に入院。

8コース目のゲムシタピン投与後は食欲不振と便秘が出現，シスプラチン投与後は吐き気と食欲不振，味覚障害が出現し喫食量の低下が見られた。9コース目入院時は，入院前の栄養評価と8コース時の副作用の発現時期と対応内容を参考に随時

食事調整を行なうことで，栄養指標であるAlb，ChE，TTR，体重などに大幅な低下は起こらなかった。

結論：TSにより副作用の種類や発現時期が予測でき，個別調整による栄養管理が可能であった1例を経験した。複数回施行する化学療法において，きめ細かい副作用・栄養管理ががん患者のQOL，治療コンプライアンスに寄与すると考えられ，今回使用したTSは有用であると考えられた。

40. 救急部における画像診断報告書に対する新たな取り組みについて

東京慈恵会医科大学救急医学講座

°松本 千夏・亀岡 佳彦

芹沢 直輝・大木 芳美

桐山 信章・大塚 洋平

大瀧 佑平・古西 英央

佐藤 浩之・武田 聡

40. New approach with diagnostic imaging reports in the emergency room. Chinatsu MATSUMOTO, Yoshihiko KAMEOKA, Naoki SERIZAWA, Yoshimi OKI, Nobuaki KIRIYAMA, Yohei OTSUKA, Yuhei OTAKI, Hideo KONISHI, Hiroyuki SATO, Satoshi TAKEDA

近年，画像検査の進化に伴い，救急診療の手順も変わりつつある。

たとえば，CT検査は「死のトンネル」と呼ばれ，患者のバイタルサインが安定してから施行すべきものであった。しかし，現在ではFACT（Focused Assessment with CT for Trauma）という概念が登場し，救急来院後即座にCT検査を行うような手順も考慮されるようになってきている。

そういった背景で救急診療におけるCT撮影量も増加し，医療情報も飛躍的に伸びている。

救急外来においては，患者の状態によっては時間的猶予がなく，救命救急のための精査・治療に専念するあまり，主訴に関連した部位以外の異常所見の発見・伝達が遅れることがある。

また，救急部は再診がない患者がほとんどであり，画像診断報告書の結果を患者に伝える機会がない。

これまでは放射線科読影医による読影結果が報告されるまでに時間を要していたため、撮影から数ヵ月後に医療安全推進室から読影結果未確認の一覧を得て、救急医が画像診断報告書を確認し、異常所見がある患者に電話連絡で伝えていた。

しかし、この方法では患者に伝わるまで数ヵ月のタイムラグが発生し、その間に病状が進行する可能性がある。

この状況を打開するため、本年6月より放射線科読影医の協力を得て、救急外来受診時に施行した画像を翌日までにすべて読影してもらい、その結果をその日のうちに救急部で確認し、異常所見があればただちに患者に連絡するという方法を取り始めた。

救急部に限らず、臨床医の主訴に対する画像所見の見落としや悪性所見の早期発見につながり、医療の質および医療安全の向上にも寄与すると考えられ、この取り組みについて報告する。

41. 東京慈恵会医科大学疫学研究会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善の取り組み（第10報）

¹東京慈恵会医科大学疫学研究会

²大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科

³茨城県常陸太田市保健福祉部健康づくり推進課

⁴茨城県常陸大宮保健所

⁵中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター

⁶環境保健医学講座

〇西ヶ谷温希¹・知野 俊文¹

沼賀 由佳¹・花輪 和¹

山崎 眞理¹・佐野 瞳¹

矢崎 智恵¹・太田 眞²

佐藤 芳孝³・藤枝 隆⁴

清水 英佑⁵・柳澤 裕之⁶

41. Health survey and improvement of lifestyle habits in Hitachiota City, Ibaraki Prefecture (tenth edition). Atsuki NISHIGAYA, Toshifumi CHINO, Yuka NUMAGA, Yamato HANAWA, Mari YAMAZAKI, Hitomi SANO, Tomoe YAZAKI, Makoto OTA, Yoshitaka SATO, Takashi FUJIEDA, Hidesuke SHIMIZU, Hiroyuki YANAGISAWA

背景・目的：疫学研究会は、東京慈恵会医科大学の学生によるクラブ活動団体であり、医学生・看護学生が所属している。当研究会では活動目標

の一つに、「医療過疎地域の特性を考え、住民自らが健康意識を持ち、健康管理が出来るように働きかけるとともに健康寿命が延長するようお手伝いする」ことを掲げている。2007年夏季より茨城県常陸太田市下宮河内町で活動しており、2016年度（昨年度）で10年を迎えた。住民の方から頂いた10年のデータをもとに疫学研究会の活動の効果について検証する。

【対象・活動方法】下宮河内町は、総世帯数約150世帯、人口400余名である。昨秋この町の住民の中で訪問を受入れた32世帯38人を対象に健康相談を行った。学生3~4名と同窓（医師・看護師）1名という班構成で家庭訪問を行い、学生が主導の立場で健康診査結果の説明と健康相談活動を行った。

【検証の方法】おもな健康診査データ集計し、BMI、収縮期血圧、HDL-C、HbA1cについて年齢区分別に過去10年間の変動、全国平均値との比較を行った。

結論：70歳以上において、過去3年間の変動を見ると、(1) BMIは女性でやや改善、(2) 収縮期血圧は男性でやや悪化、女性では改善、(3) HDL-Cは男性で悪化、女性で改善、(4) HbA1cは女性でやや悪化していた。悪化している項目がいくつかあるものの、全体的に見れば改善傾向が見られた。また、全国平均と比べると、(1) BMIは男性でやや高値、女性でやや低値、(2) 収縮期血圧は男女共に低値、(3) HDL-Cは男女共に低値、(4) HbA1cは男女共にやや低値となっており、HDL-C以外の項目はほとんど全国平均より健康的な数値であった。

【結論と考察】いくつかの項目で全国平均より健康的な値を維持しており、学生を主体とした健康指導による成果があったと言える。今後の課題としては、訪問家庭を増やしてデータをより多く集めること、健診を受けなくなってしまっている家庭に対し、健診を受けていただけるように努力する必要がある。

42. TeamSTEPSの活用は労働生産性の向上につながる

¹東京慈恵会医科大学附属病院臨床工学部

²東京慈恵会医科大学附属病院医療安全管理部

◦川崎 淳一¹・佐々木雄一¹

滝澤 啓太¹・渡邊 尚¹

岩谷理恵子¹・平塚 明倫¹

海渡 健²・谷 諭²

42. Utilization of TeamSTEPS improves labor productivity. Junichi KAWASAKI, Yuichi SASAKI, Keita TAKIZAWA, Nao WATANABE, Rieko IWAYA, Akinori HIRATSUKA, Ken KAITO, Satoshi TANI

【はじめに】

医療安全を支えるスキルには、テクニカルスキルとノンテクニカルスキル（以下NTS）が車の両輪のごとく存在する。専門性の高いテクニカルスキルに比べ、NTSは業種や職種を問わずすべての業務に共通のスキルである。チーム医療の安全レベルを高め、NTSを効果的に活用できる戦略・方法にTeamSTEPS（チームステップス、以下、TSとする）があり、当院でも医療安全文化の醸成を目的として2011年より取り組みを開始している。臨床工学部は当初よりモデル部署として活動し、医療安全の向上とともにNTS向上のための戦略として活用してきた。一方、TSの活用は安全性の向上だけではなく医療の成果向上につながる事もそのロゴマークに示されている。そのため今回、我々の取り組みが部署の労働生産性の向上につながるか否かについて検討したので報告する。

方法：平成28年度の労働生産性向上活動（現状把握、対策立案、対策実施、効果確認、標準化、反省と課題）において活用したTSツールについて調査を行った。

結果：活用したTSツールは、「STEP」、「クロスモニタリング」、「ブリーフ」、「デブリーフ」、「CUS」、「スピークアップ」であった。

【考察・まとめ】

臨床工学技士は医療機器安全管理における実務を担当しており、医療安全とのかかわりが深いため、医療安全に対する意識を高める必要がある。よって危機意識を共有し、TSを推進していくことの受け入れは良好であった。これまでの6年間の活動において、推進チームの形成、行動しやす

い環境の整備、短期的な成果の産生を繰り返し、体得してきたことが、今回労働生産性向上という視点においても無意識のうちに多くのTSツールを活用することにつながった。中でも「STEP」「クロスモニタリング」「スピークアップ」といった「状況モニタリング」は現状把握に有用であり、「CUS」は対策立案の精度向上に寄与した。また、「ブリーフ」、「デブリーフ」を主とした「リーダーシップ」がうまく機能したことが活動成果報告会本選の優勝にもつながった。今後はTSのツールにこだわることなくNTSを発揮できる真の高信頼性組織構築を目指していきたい。

43. 認知症ケアチームの活動報告と今後の課題について

¹東京慈恵会医科大学附属病院看護部

²東京慈恵会医科大学附属病院

患者支援・医療連携センターソーシャルワーカー室

³東京慈恵会医科大学精神医学講座

◦朝倉真奈美¹・赤間 美穂¹

中島 朋²・品川俊一郎³

43. The current status and future prospect of the dementia-care team. Manami ASAKURA, Miho AKAMA, Tomo NAKAJIMA, Shunichiro SHINAGAWA

はじめに：2016年4月の診療報酬改定において認知症ケア加算が新設され、当院においても認知症ケアチームを2016年7月より活動を開始した。チームの目的は、認知症による行動・心理症状や意思疎通の困難さがみられ、身体疾患の治療への影響が見込まれる患者に対し、病棟の看護師や専門職を有した多職種が適切に対応することで、認知症の悪化を予防し、身体疾患の治療を円滑に受けられるように支援することである。

目的：認知症ケアチーム活動の成果と今後の課題について報告する。

結果：チーム介入患者数は2016年度（9ヵ月間）でのべ76名算定は1,343件であり、平均年齢は83歳であった。科別患者数は、腎臓・高血圧内科11名14.5%、整形外科9名11.8%、神経内科7名9.2%であった。疾患は慢性腎不全、大腿骨骨折、脳梗塞、脳出血が多かった。依頼者は、病棟看護師がもっとも多く43件（57%）、身体抑制は全体

の約7%で行われており、在宅復帰率は60.8%であった。

依頼内容は、BPSDやせん妄の症状への対応、治療を安全に安心して受けられるようにするにはどうすればいいか、家族の抱える心配ごとや不安への対応、薬物使用方法、退院調整、家族支援などであった。

考察：チーム活動により期待される結果としては、認知症高齢者が予定どおり治療を終え、元の生活にもどることができる、ADLが低下せず、元いた場所に戻ることができる、入院中BPSDを緩和することができるなどである。今後、チーム介入により病棟看護師の負担感が軽減し、身体抑制の件数を減らすことにさらに取り組む必要がある。また、病棟では認知症とせん妄の区別がつかず、高齢者がせん妄になってから依頼となっているケースが散見された。せん妄について、すべての成人病棟でせん妄ケアの質を向上させていくことが今後の課題である。

44. 学校法人20大学の事業活動収支差額比率に影響する要因の検討

東京慈恵会医科大学附属病院医療保険指導室

○中島 尚登・加藤 里香
松川 晃子・鳥海弥寿雄

44. Examination of Factors that Influence the Operation Income and Expenditure Balance Difference Rate of 20 Educational Foundation Universities. Hisato NAKAJIMA, Satoka KATOU, Akiko MATSUKAWA, Yasuo TORIUMI

目的：診療実績、機能評価係数Ⅱおよび経営指標を用いて事業活動収支差額比率に影響する要因を検討した。

方法：対象は、大学病院を運営する学校法人であり、平成26年度「DPC導入の影響評価に関する調査」データ、平成28年度の機能評価係数Ⅱと8指数および平成27年度の財務比率5項目を用いて以下の検討を行った。

- ①階層クラスター分析による学校法人の類型分類
- ②総合大と医科大の各項目に対するMann-Whitney検定
- ③事業活動収支差額比率、調査データ、機能評価

係数ⅡのSpearman順位相関係数検定

④事業活動収支差額比率を目的変数とした重回帰分析

結果：①階層クラスター分析による学校法人の類型分類結果

学生生徒等納付金比率と医療収入比率を用いた階層クラスター分析により20医科大、7総合大、その他2大学に分類した。

②総合大と医科大の各項目に対するMann-Whitney検定結果

救急医療指数は総合大平均0.00672、医科大0.00492と総合大 ($p=0.059$) で高く、負債比率は総合大21.3%、医科大37.3%と医科大 ($p=0.098$) で高く、学生生徒等納付金比率は総合大34.2%、医科大10.3%と総合大 ($p=0.0001$) で高く、医療収入比率は総合大39.7%、医科大74.6%と医科大 ($p=0.0002$) で高かった。

③事業活動収支差額比率、調査データ、機能評価係数ⅡのSpearman順位相関係数検定

事業活動収支差額比率は、救急医療入院 ($r=0.379$, $p=0.098$) と効率性指数 ($r=0.435$, $p=0.058$) とは正の相関、重症度指数 ($r=-0.428$, $p=0.062$) とは負の相関を認めた。

④事業活動収支差額比率を目的変数とした重回帰分析結果

回帰係数が正である救急医療入院有、手術有、放射線療法有、救急車搬送有、複雑性指数は事業活動収支差額比率を増やし、回帰係数が負である全身麻酔、カバー率指数、救急医療指数は事業活動収支差額比率を減らす結果であった。

結論：結果③と④を踏まえることで医療機関の事業活動収支差額比率を増やし、質の良い医療の提供につながる。