

一般演題

1. 医薬品副作用データベースを用いた薬剤性QT延長とTorsade de Pointesの解析

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臨床薬理学講座

○内川 真優¹・橋口 正行²

志賀 剛²

Analysis of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes using the Japanese Adverse Drug Event Report database. Mayu UCHIKAWA, Masayuki HASHIGUCHI, Tsuyoshi SHIGA

目的：新しい作用機序の薬が次々と開発されているが、前臨床試験や承認前の臨床試験において、各々の薬によるQT延長/Torsade de Pointes (TdP) のリスクを捕らえることは困難である。そこで日本の医薬品副作用データベースを用いて、薬剤誘発性QT延長・TdP報告に関連する患者特性および医薬品について検討した。

方法：医薬品医療機器総合機構が提供しているJapanese Adverse Drug Event Report (JADER) データベースからQT延長とTdPを検索した。該当する報告症例を収集し、解析は記述統計ならびにリスク評価に報告オッズ比 (Reporting Odds ratio, ROR) を用いた。

結果：報告症例4,326,484件のうち、医薬品の関与が疑われたQT延長/TdP症例は3,410例 (QT延長2,707例, TdP703例) であった。報告数は70~79歳の年齢層で最も多く (24.7%)、女性が54%であった。被疑薬の種類は、循環器系薬剤、中枢神経系薬剤、抗がん剤、感染症治療薬が多く、薬剤個別でRORが最も高かったのはニフェカラン (351.4, 95%信頼区間235.85-523.9) であり、次いでバンデタニブ (182.55, 95%信頼区間: 108.11-308.24), エボカルセット (181.59, 95%信頼区間: 132.96-248.01), ペプリジル (160.37, 95%信頼区間: 138.17-186.13), 三酸化二ヒ素 (79.43, 95%信頼区間: 63.98-98.63), グアンファシン (78.29, 95%信頼区間: 58.51-104.74) の順であった。過去10年以内に日本で新規発売された薬剤の中で、QT延長/TdPのRORが最も高かつ

たのはバンデタニブであった。全報告症例のうち、死亡または後遺症などの重篤な副作用は約7%であった。過剰投与の割合は1.6%と低かった。

結論：日本の医薬品副作用データベースを用いた本研究から、QT延長/TdP報告は患者年齢層として70~79歳が多く、被疑薬として抗不整脈薬、分子標的薬、カルシウム受容体作動薬、中枢神経系薬の多ことが示された。

2. コロナ禍で影響を受けた死因—エコロジカル研究

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総合医科学研究センター分子疫学研究部

○田中英美理^{1,2}・浦島 充佳²

Causes of death affected by the COVID-19 pandemic: an ecological study. Emiri TANAKA, Mitsuyoshi URASHIMA

背景・方法：2019年に発生した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2022年現在に至るまで世界各地で猛威をふるい続けている。日本国内においても、3万人を超える死者をもたらした。我々は、コロナ禍、健診・検診の受診率低下や通院控え等による悪影響が予想される悪性腫瘍・心疾患に加え、呼吸器系疾患・肝疾患・自殺の死亡率に影響したのではないかと研究仮説を立てた。そこで、コロナ禍における各疾患への影響を見出すため、国内でも特に長期間緊急事態宣言下にあった東京都と日本全国に関して、政府統計の公表データを用いてコロナ流行前・中の月別死因別死者数の総死亡に占める割合の推移を分析することを研究目的とした。

結果・考察：

1. インフルエンザおよび肺炎による死亡割合

コロナ禍、明らかな減少がみられた。コロナ禍ではインフルエンザなど他の急性気道感染症が減少したと関係すると思われる。

2. 誤嚥性肺炎による死亡割合

コロナ禍前から増加傾向にあった。高齢者数および割合が毎年増え続けているため、コロナ禍の影響というわけではないと考えた。

3. 心疾患による死亡割合

急性心筋梗塞・不整脈・心不全において、コロ

ナ禍による明らかな影響は認められなかった。

4. 悪性腫瘍による死亡割合

コロナ禍による明らかな影響は認められなかった。

5. 肝疾患による死亡割合

コロナ禍において一過性の増加がみられた。

6. 自殺による死亡割合

自殺者数は、2020年上半期にて減少、下半期にて増加がみられ、その後はコロナ前の水準へ戻った。

3. 気候変動が心血管死亡に与え得る影響についての系統的文献レビュー

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臨床検査医学講座

○牟田 窓夏^{1,2}・宮坂 政紀¹

永森 收志¹・越智 小枝¹

A systematic literature review of the effect of climate change on cardiovascular mortality. Madoka MUTA, Masaki MIYASAKA, Shushi NAGAMORI, Sae OCHI

目的：気候変動は人類が現在直面している重大な問題である。特に気候の極端化による外気温の変化は人体に様々な健康被害をもたらすと考えられ、早急に対策を講じる必要がある。しかし気温変化による間接的な健康被害の全体像は未だ明らかになっていない。そこで我々は、様々な健康被害の中でも最も死に直結しやすく、かつ予防・介入が比較的容易であると考えられる心血管疾患への影響に注目し、気温変化が心血管死亡に与える影響についてその全体像とメカニズムにつき知見を得ることを目的とし、系統的文献レビューを行った。

方法：1999年から2021年7月までの間に英文で発表された関連研究につき、PubMedを用いたシステマティックレビューを行った。気温変化の定義を「熱波、寒波、高温曝露、低温曝露、気温変動、長期的な気温上昇」の6つのカテゴリーに分類し、各カテゴリーについて数値データを要約した。

結果：スクリーニングした204の論文のうち、49報が選択基準を満たした。①49の研究のうち

17報（35%）が中国、9報（18%）が北米、8報（16報）がヨーロッパで実施されたものであり、地域によって特徴的な論文数の推移が見られた。②熱波、寒波いずれの場合においても心血管疾患による死亡は増加するという結果が見られた。③高温曝露と低温曝露が心血管疾患に影響を及ぼすメカニズムについては、低温曝露では血圧や血行動態の長期的な変化、高温曝露では短期的な変化が生じることにより、致死的な心血管疾患の発症に至ると分かった。

考察：地域による論文数の違いについては、各地域における研究者の人数や社会的・政治的理由などによる研究活動の活発性との関連が示唆される。また、気温変化や死亡を測る指標については論文間で大きく異なっており、今後多くの研究データを集約し有効活用するためには、世界各国共通の指標作成が急務であると考えられる。

4. 東日本大震災の避難所データを用いた医薬品ニーズ分析

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臨床検査医学講座

○菊川 皓紀^{1,2}・宮坂 政紀¹

永森 收志¹・越智 小枝¹

Analysis of medication needs with data of evacuation shelters after the Great East Japan Earthquake. Hiroki KIKUKAWA, Masaki MIYASAKA, Shushi NAGAMORI, Sae OCHI

目的：東日本大震災において通信・運送手段並びに現地医薬品の卸倉庫が壊滅の打撃を受け、避難所などの前線に部隊を送っている現地地域病院においては医薬品の不足が深刻化し、薬剤の消費削減を行わなくてはならなかったという記録が残っている。

一方で、災害時の救援物資において参考になる災害時に必要とされる医薬品についての包括的な分析はあまり多くはなされていないという現状がある。

そこで今回の研究では、避難所にいる被災者が罹患する疾患の全体像、多く処方された医薬品を分析し、避難所で必要とされている医薬品を明らかにすることを目的とした。

方法：石巻赤十字病院・DMATによる東日本大震災の活動記録を用いて、避難所を選択し患者の基本データ・疾患名・処方された医薬品の情報から、避難所で発生する疾患と必要とされる医薬品について分析を行った。

結果：受診者の50%以上が60歳以上であり、年齢を重ねるごとに慢性疾患を罹患している人の割合が顕著に増加した。時系列でみると、慢性疾患は災害発生初期に割合が高く、週数を重ねるごとに減少することがわかった。また疾患名としては、高血圧症や風邪症候群・アレルギー性疾患・不眠症や外傷が上位であり、多く処方された薬は、罹患した疾患の上位とほぼ一致し、高血圧症や風邪症候群・アレルギー性疾患、外傷、胃炎に対する物が多いことが判明した。

結論：大災害後の避難所では災害で発生する急性疾患だけでなく慢性疾患に対する医薬品のニーズも高い。これらのことから避難所で多く罹患者がいる高血圧やアレルギー性疾患、風邪などの疾患に適用される医薬品の備蓄と外部からの提供が重要であると結論付けた。今後の研究の課題としては処方日数などを考慮に入れ、備蓄・支援に必要な薬の量を把握することが必要である。

5. 亜鉛欠乏ラットにおける小腸粘膜固有層内の免疫細胞の動態

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環境保健医学講座

○林 星華¹・木戸 尊将²

中村 杏菜²・須賀 万智²

Analysis of immune cells within the lamina propria of the small intestine in rats with zinc deficiency. Seika HAYASHI, Takamasa KIDO, Anna NAKAMURA, Machi SUKA

目的：日本の成人には必須微量元素「亜鉛」の摂取不足が多い。亜鉛欠乏ラットを用いた先行研究において、腸管バリアである分泌IgAとその産生に関与するTリンパ球数の減少を認めた。本研究では、亜鉛欠乏ラットを作製し、小腸粘膜固有層内の免疫担当細胞（樹状細胞、マクロファージ、好中球）の変化を調べた。

方法：SDラット（各群N=5）に標準食（0.01%

亜鉛含有）または亜鉛無含有食を毎日17gずつ6週間与えた群と、6週間亜鉛無含有食で飼育した後4週間標準食を与え亜鉛の補充療法を行った群の計3群を設定した。小腸粘膜固有層内に分布する免疫担当細胞に注目し、免疫組織化学染色を用いてCD11（食系細胞）、myeloperoxidase（好中球）、CD68（マクロファージ）、CD103（樹状細胞）陽性細胞数を計測した。

結果：亜鉛欠乏群では、体重増加が抑制され、血清亜鉛値が有意に低下した一方、血清銅値が有意に上昇した。免疫組織化学染色において、亜鉛欠乏群でCD11、myeloperoxidase、CD103陽性細胞数が有意に増加したが、CD68陽性細胞数は有意な変化を認めなかった。亜鉛補充群は、全ての評価項目で標準食ラットと同等の結果であった。

考察：亜鉛欠乏ラットの腸管粘膜固有層内では、好中球と樹状細胞数が増加した。腸管内で感染による急性炎症が生じたことで、好中球が増加し、免疫寛容型の樹状細胞が抗原提示を行うために増加したと考えられる。亜鉛補充ラットは標準食ラットと同等であったことから、亜鉛欠乏による影響は亜鉛補充により改善することが明らかとなった。

6. Nkx2-5系譜マクロファージは心臓弁リモデリングを促進する

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細胞生理学講座

³カリフォルニア大学ロサンゼルス校分子・細胞・発生生物学

○多田 祈¹・劉 孟佳^{2,3}

南沢 享²・中野 敦^{2,3}

Nkx2-5 lineage macrophages promote cardiac valve remodeling. Amane TADA, Norika LIU, Susumu MINAMISAWA, Atsushi NAKANO

目的：胎生期の心内膜床内皮細胞では一過的に造血が起こる。我々は以前に、この内皮造血はNkx2-5転写因子依存的であること（Nakano et al, Nat Commun 2013）、また造血性心内膜に由来するマクロファージ（MΦ）は心臓弁の成熟に必須であること（Shigeta et al, Dev Cell 2019）を先行研究において明らかにした。これらの研究から一過性の内皮造血が局所の形態形成に寄与すること

が示唆された。しかしながら、造血性心内膜由来Mφのリモデリング初期における役割は全く不明である。本研究は、心内膜床から心臓弁原基へとりモデリングする過程におけるMφの役割を明らかにすることを目的とする。

方法:Nkx2-5系譜Mφ欠損マウス(Nkx2-5cre/+; Csf1rflox/flox)の表現型解析を行った。この変異マウスは一部胎生致死であり、胎生10.5日(E10.5)とE13.5のステージに対し、光学顕微鏡下における外観の観察とHE染色・Pentachrome染色・免疫染色による組織観察を行った。

結果:心臓のloopingが完了するE10.5では、外観の観察において変異マウスの心臓のloopingに異常な傾向が見られ、免疫染色からは心内膜床の細胞が増加していることがわかった。E13.5で心臓弁原基を観察したところ、変異マウスの生存胚では房室弁が大きく、左右非対称であった。また、Pentachrome染色で、変異マウスの弁周囲のMφに注目すると、紅鮮色に染まる細胞質をもつMφがほぼ全数を占めていた。一方、野生型では弁周囲のMφのうち、紅鮮色の細胞質をもつMφよりも白色細胞をもつMφの割合が高く、さらに弁周囲のMφの全体の総数が変異マウスと比べて多いという傾向があった。

結論:Nkx2-5系譜Mφの欠損により心内膜床細胞の増加および弁原基の肥大が認められた。これは、心内膜床が弁原基へとりモデリングする際に局所の細胞の除去に造血性心内膜由来Mφが必要であることを示唆する。変異マウスのE13.5の心臓弁付近のMφは、Pentachrome染色の結果から、Fibrinを貪食した可能性が高く、今後は弁周囲のMφの細胞質の色の違いと各部位特異的なMφの役割に注目する必要がある。

7. 悪性高熱症モデルマウスの骨格筋細胞におけるCa²⁺動態

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科5年

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

³国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

⁴東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

⁵順天堂大学細胞・分子薬理学講座

⁶国立精神・神経医療センター神経研究所

⁷東京医科歯科大学生体材料工学研究所

⁸大阪大学蛋白質研究所

○坪井 義高^{1,2}・大山廣太郎^{3,4}

小比類巻生⁴・村山 尚⁵

呉林なごみ⁵・立花 利公²

馬目 佳信²・菊地 恵美²

野口 悟⁶・井上 高良⁶

井上由紀子⁶・西野 一三⁶

森 修一⁷・石田 良典⁷

影近 弘之⁷・鈴木 団⁸

福田 紀男⁴・山澤徳志子²

Ca²⁺ dynamics in primary skeletal myocytes from a mouse model of malignant hyperthermia .
Yoshitaka Tsuboi, Kotaro Oyama, Fuyu Kobirumaki-Shimozawa, Takashi Murayama, Nagomi Kurebayashi, Toshiaki Tachibana, Yoshinobu Manome, Emi Kikuchi, Satoru Noguchi, Takayoshi Inoue, Yukiko U. Inoue, Ichizo Nishino, Shuichi Mori, Ryosuke Ishida, Hiroyuki Kagechika, Madoka Suzuki, Norio Fukuda, Toshiko Yamazawa

1型リアノジン受容体(RYR1)は骨格筋の小胞体中存在するCa²⁺放出チャネルで興奮収縮連関に重要な役割を担っている。RYR1遺伝子変異によりCa²⁺によるCa²⁺放出機構(CICR)が過剰に活性化され、悪性高熱症(MH)を引き起こすことが知られている。我々は最近、新規のMHモデルマウス(R2509C-RYR1マウス)を作成し、ヘテロマウスはイソフルラン吸入麻酔により体温上昇を引き起こすことを示した。一方、ホモマウスは胚後期に死亡した。本研究ではホモマウスの機能的特徴を調べるためにR2509C-RYR1マウスの骨格筋培養細胞でCa²⁺動態を解析した。野生型に比べてホモ骨格筋細胞の静止時細胞内Ca²⁺濃度が上昇したことにより小胞体内腔のCa²⁺の減少が明らかになった。また、透過型電子顕微鏡でホモの骨格筋細胞の微細構造を解析するとサル

コマ長長の異常な短縮が観察された。これらの結果から、ホモ細胞におけるCa²⁺動態の破綻がホモマウスの胎生致死の原因の一つであることが示唆された。

8. COVID-19流行下におけるホワイトカラー労働者の主観的健康度向上に関連する生活習慣および労働環境の変化

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環境保健医学講座

○高橋 佑太¹・宗田 美友¹

島崎 崇史²・山内 貴史²

須賀 万智²

Association of changes in lifestyle and work environment and increased subjective health among white-collar workers during the COVID-19 pandemic. Yuta TAKAHASHI, Miyu SODA, Takashi SHIMAZAKI, Takashi YAMAUCHI, Machi SUKA

目的：本研究では、ホワイトカラー労働者を対象とし、主観的健康度の向上と関連する生活習慣および労働環境の変化について検討した。

方法：新型コロナウイルス流行に伴う健康影響に関するWebアンケート調査（2020年11月）に回答した25歳から64歳の男女8,000人のうち、流行以前から同じ仕事を続けているホワイトカラー労働者3,851人を対象とした。まず、新型コロナウイルス流行前後の主観的健康度を目的変数、生活関連要因を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った（解析1）。次に、生活関連要因それぞれを目的変数、テレワーク導入の有無及び時間外労働の増減を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った（解析2）。

結果：解析1では、生活関連要因に変化のなかった同程度群を参照カテゴリとした際、睡眠時間増加群、運動頻度増加群、朝食頻度増加群、および飲酒頻度減少群において、主観的健康度改善者の割合が有意に高かった。解析2における運動頻度増加群を対象とした分析の結果、テレワーク導入（参照カテゴリ：非導入）のオッズ比が1.94（95% CI 1.52-2.48）と高かった。睡眠時間増加群を対象とした分析の結果、テレワーク導入のオッズ比

が、4.64（95% CI 3.69-5.84）と高かった。時間外労働については、減少によるオッズ比が1.85（95% CI 1.49-2.30）と高かった。一方、時間外労働増加においてもオッズ比は、1.28（95% CI 1.01-1.63）であった。

結論：新型コロナウイルス流行下において労働者の健康の維持増進を考えた時に、生活習慣の改善と合わせて、働きやすい労働環境づくりが大切である。労働環境づくりにおいては、テレワークを導入することは大切だが、時間外労働の増加も懸念されるため、労務管理の必要性が考えられる。

9. 野生型トロポニンT過剰発現は、トロポニンT変異型拡張型心筋症を改善する

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科5年

²東京慈恵会医科大学細胞生理学講座宇宙航空医学研究室

³東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

⁴国際医療福祉大学

○前谷 浩史¹・山口 裕也^{2,3}

谷端 淳^{2,3}・馬場 俊輔³

森本 幸生⁴・南沢 享^{2,3}

Wild-type troponin T overexpression ameliorates troponin T mutant-induced dilated cardiomyopathy. Hirofumi MAETANI, Yuya YAMAGUCHI, Jun TANIHATA, Shunsuke BABA, Sachio MORIMOTO, Susumu MINAMISAWA

目的：拡張型心筋症（DCM）は左室のびまん性収縮障害と拡張を特徴とする心筋疾患である。慢性心不全や突然死を誘発する予後不良の疾患であるが、根本的な治療法はまだない。これまでに正常筋原線維は変異トロポニンTタンパク質を過剰投与すると心筋症の特徴を示すことが知られている。また、マウス心筋に変異トロポニンT遺伝子（TNNT2）を過剰発現すると正常TNNT2と置き換わり心筋症を発症するという報告がある。そこで、変異TNNT2が原因でDCM病態を示すマウス心筋に正常TNNT2を過剰発現し、変異型から正常型に置換することでDCM病態の改善を目指している。我々はこれまでTNNT2にΔK210変異をもつDCMモデルマウスに対して正常型ヒトTNNT2を過剰発現させるとDCMモデルマウスの寿命が顕著に延長する一方、心機能や左室壁厚に著明な改善が認められないことを報告してきた。

本研究は、このモデルマウスでの致死性不整脈死の頻度が高いことに着目し、正常型ヒトTNNT2過剰発現DCMモデルマウスの寿命の延長についてその原因を明らかにすることを目的とした。

方法：ヒトTNNT2過剰発現マウス (hTNNT2 Tg; Tg) とDCMモデルマウスを交配し、Tg/DCMマウスを作出した。野生型、DCMマウス、Tg/DCMマウスの組織重量、心筋障害マーカーmRNAの発現解析を行った。さらに、各マウスの体内にテレメトリー心電図計測機器を埋め込み、取得した24時間分の心電図データに含まれる不整脈を目視で計測した。

結果：若年Tg/DCMマウスではDCMマウスと比較して心筋重量、心筋障害マーカーmRNA発現レベル共に若干の改善傾向が見られた。心電図解析では、単発・2連発の心室性期外収縮、および3連発以上の心室頻拍発症頻度の著明な低下を認めた。心房性期外収縮・洞停止・房室ブロックの頻度には有意差を認めなかった。

結論：Tg/DCMマウスはDCMマウスと比較して明らかな寿命延長が認められたが、組織重量、心筋障害マーカーへの効果は部分的であった。一方、心室性不整脈の頻度は著明な減少を示したことから、Tg/DCMの寿命延長は重篤な経過をたどりやすい心室性不整脈頻度の減少に起因すると考えられる。

10. アフリカ睡眠病診断 LAMP 法の高速度化

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科5年

²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター実験動物研究施設

○小竹 泰文^{1,2}・櫻井 達也²

Improvement of the loop-mediated isothermal amplification method for rapid and accurate diagnosis of African sleeping sickness. Yasufumi KOTAKE, Tatsuya SAKURAI

アフリカ睡眠病は、アフリカトリパノソーマ原虫によって引き起こされるサハラ砂漠以南に固有の顧みられない熱帯病である。アフリカ睡眠病は、適切な治療を施さなかった場合の致死率がほぼ100%であり、また、治療薬も重篤な副作用を伴う。そのため、正確なアフリカ睡眠病の診断法が必要

不可欠である。アフリカ睡眠病の診断は、従来、患者血液からの直接的な虫体の検出によって行われるが、感度や効率の面で限界があるため、現在では分子生物学的手法等も利用されている。特にLAMP (Loop-mediated isothermal amplification) 法は、鎖置換活性を持つBst DNAポリメラーゼにより等温で増幅反応が進行する簡易性、4種類のプライマーの使用による高い特異性、反応液の濁度等を指標に目視で結果判定が可能な利便性等を兼ね備えており、アフリカ睡眠病の遺伝子診断法として期待されている。我々は、アフリカ睡眠病診断LAMP法の高速度化を試みている。今回、従来型の酵素と比較して高効率に遺伝子増幅が可能とされるNew England Biolabs社およびJena Bioscience社の改変型Bst DNAポリメラーゼを用いた検討を行った。アフリカトリパノソーマ原虫の一種である*Trypanosoma congolense*のゲノムDNAを特異的に検出するLAMP法をモデルとして、各酵素の評価を行なった。比較対象には、LAMP法に広く用いられる栄研化学社のDNA増幅試薬キットを用いた。LAMP反応液の濁度測定および電気泳動を行い、検出までに要する反応時間を比較した。その結果、いずれの改変型酵素でも検出までに要する時間を短縮可能であることが示唆され、最大で50%の短縮(15分→7.5分)が認められた。しかし、反応時間が長くなると、バックグラウンドの上昇が起こる傾向が認められた。そこで、LAMP反応産物を特異的に検出する蛍光標識プローブ (Molecular Beacon) を用いた検出法の検討を行った。その結果、特にJena Bioscience社のSaphir Bst2.0 Turbo PolymeraseとMolecular Beaconを組み合わせることで、反応時間の短縮とバックグラウンドの低減を両立できる可能性が示された。アフリカ睡眠病では、原虫種の鑑別が治療薬の選択に重要であるため、現在、複数種のアフリカトリパノソーマ原虫に特異的なMolecular Beaconを用いた高速かつマルチプレックスなLAMP法について検討を行っている。

11. レスベラトロールの母体投与はラット胎仔動脈管収縮を誘発する

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科5年

²東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

○向後 雅史¹・井上 天宏²

赤池 徹²・南沢 享²

Maternal administration of resveratrol constricts the ductus arteriosus in rat fetuses. Masashi KOGO, Takahiro INOUE, Toru AKAIKE, Susumu MINAMISAWA

背景：ポリフェノール的一种であるレスベラトロールを妊娠中に多量に摂取すると胎児の動脈管早期収縮を誘発されたという症例報告がある。一方でレスベラトロールが実際に動脈管収縮を誘発するかについての動物実験は少なく、また収縮の機序に関しても不明である。

目的：妊娠期のレスベラトロール摂取がラット胎仔動脈管の早期収縮を促進する機序を検討することを目的とした。

方法：妊娠期ラットにレスベラトロールを50 mg/kg, 一日一回, 計4日間(妊娠期17日~20日)に腹腔内投与した。そして, 20日目に母体ラットを帝王切開し, ラット胎仔を取り出し, 急速凍結断法にて切片を作成し, 動脈管DAと大動脈Aoの断面積比DA/AoをImage Jを用いて測定した。

次に培養DA平滑筋細胞にレスベラトロール(10, 50, 100 μM)を添加し, そのmRNAを採取した。qPCR法にてシクロオキシゲナーゼ2(Cox2)とDA特異的に発現するプロスタグランジン受容体EP4のmRNA発現量を測定した。

結果：母体にレスベラトロールを投与すると胎仔ラットのDAが有意に収縮した(DA/Ao比は対照群0.80, レスベラトロール投与群0.54, $p < 0.0001$)。

またDA平滑筋細胞でのCox2およびEP4のmRNA発現量がレスベラトロール群で有意に減少した($p < 0.05$)。

結論：ラット母体へのレスベラトロール投与は胎仔DAにおけるCox2およびEP4のmRNA発現量を低下させ, DA早期収縮の一因となることが示唆された。

12. ヒトサイトメガロウイルス(CMV)潜伏感染関連タンパク質ORF152は先天性CMV感染症において神経病原性を誘導する

東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

○嶋田 和也・小林 伸行

岡 直美・石井 梓

近藤 一博

Human cytomegalovirus latency-associated protein induces the neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection. Kazuya SHIMADA, Nobuyuki KOBAYASHI, Naomi OKA, Azusa ISHII, Kazuhiro KONDO

目的：妊婦がヒトサイトメガロウイルス(HCMV)に初感染すると, 胎盤を經由して胎児にウイルスが移行し, 胎児は子宮内発達遅延, 小頭症, 脳内石灰化, 難聴などの神経学的異常を呈する重篤な先天性CMV感染症を発症する。しかしながら, 先天性CMV感染症の発症機序は不明な点が多い。これまでに, HCMVの潜伏感染関連タンパク質ORF152がカルシウムの細胞内への流入を促進するタンパク質calcium modulating cyclophilin ligand (CAML)と相互作用し, 神経系細胞内カルシウム濃度を上昇させることを見出している。カルシウムは神経機能に多大な影響を及ぼすため, HCMVの胎内感染と先天性CMV感染症の発症機序を解明する手がかりとなることが期待される。

方法：神経系細胞内カルシウム濃度上昇の生物学的意義を検討するために, ヒトアストロサイトーマ細胞株U373MGと分泌型アルカリフォスファターゼ(SEAP)を用いたレポーターアッセイを行った。また, ORF152による*caml* mRNAの発現量に与える影響をrealtime RT-PCR法を用いて検討した。

結果：SEAPアッセイの結果, U373MG細胞において, ORF152によりカルシウムシグナル伝達に関連するAP-1とNFATのプロモーターが活性化された。また, CAMLとORF152を共導入することで, 相乗効果も観察された。さらに, ORF152安定発現する神経系細胞株において, *caml* mRNAの発現量はコントロールと比較して顕著な差は観察されなかった。

結論：ORF152とCAMLの協調作用により,

AP-1とNFATのプロモーターが活性化された。また、ORF152による *caml* mRNA の発現量に与える影響は限定的であることが示された。このことから、ORF152とCAMLの相互作用による様々な影響は、CAMLの量的な変化よりも、質的な変化がカルシウムシグナル伝達に関与していることが示唆された。以上のことから、サイトメガロウイルスORF152はCAMLと相互作用することで、カルシウムシグナル伝達を修飾し、神経変性を引き起こしていることが示唆された。

13. 要介護高齢者の脳梗塞と歯 第一部 歯と脳梗塞 第二部 脳梗塞と歯

御津医科学研究所
◎今泉 忠芳

Cerebral infarction and teeth in elderly patients: part I, teeth and infarction; part II, infarction and teeth. Tadayoshi IMAIZUMI

第1部 歯と脳梗塞

目的：要介護高齢者の原因疾患として脳血管障害（脳梗塞、脳出血など）がみられる。歯の欠損のみられる例が多い。脳血管障害例の歯の観察を行った。

方法：対象：要介護高齢者46例（男性M11，平均年齢85.4，女性F35，平均年齢87）。

栄養：経口20例，経管26例。脳梗塞後遺症（脳梗塞）をマークした。

方法：歯の数，歯の数を14以下と15以上にわけた。

結果：1. 経管，経口とも歯14以下74%。2. 脳血管障害25例の内歯14以下88%，脳梗塞100%。脳梗塞心電図：心房細動AF，sinus）両方。歯0：39%。3. 脳梗塞発症から5ヵ月以内に歯の所見が行われている。3ヵ月以内62%。

考察：1. 脳血管障害に歯は少なく脳梗塞に多くに少ない。2. 脳梗塞の原因AF，sinusによる差はない。3. 脳梗塞は既に歯の欠損例に発症。4. 歯の欠損が脳梗塞のリスクの一つであることが推測される。

要約：脳梗塞後遺症例に歯が少ない。歯の欠損と脳梗塞発症との関わりを推測。

第2部 脳梗塞と歯

目的：要介護高齢者には脳血管障害後遺症例があり，それらには歯の欠損のみられる例が多い。今回は脳梗塞後遺症（脳梗塞）の歯の観察を行なった。

方法：対象：要介護高齢者76例（男性M35，女性F45），年齢80才台65例，70才台11例。対象の疾患を脳梗塞後遺症（脳梗塞）とそれ以外（脳梗塞以外）に分けた。

歯の数の観察を行った。歯の数の少ない例（0～6）を検索した。

結果：1. 脳梗塞例80才台23例，歯の数の少ない例21例（91%），歯0例9例（39.1%）。

2. 脳梗塞以外例80才台42例，歯の少ない例15例（35.7%），歯0例7例（10.7%）。

3. 70才台例：例数少ない（13例）ので比較は困難であるが，歯の数13，27（M），18，28（F）がみられた。脳梗塞以外例：歯の数18，19，28（M），0，4，9（F）。

考察：1. 脳梗塞80才台において，歯の数少ない。女性では100%。2. 脳梗塞例80才台では発症時に既に少ない。3. 歯の数の少ないことが脳梗塞のリスクに関連が考えられる。4. 脳梗塞70才台男性では歯の数が残っている。80才台とは発症条件が異なる。

要約：要介護高齢者の脳梗塞では歯の数の少ないことがみられた。脳梗塞発症との関連も考えられる。

14. 急性心筋梗塞患者の予後に対する Geriatric Nutrition Risk Index の時間依存性受信者動作特性解析を用いた最適なカットオフ値の調査

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

◎伊東 哲史・井上 康憲
名越 智古・吉村 道博

The optimal cut-off values of the Geriatric Nutritional Risk Index for cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction by time-dependent receiver operating characteristic analysis. Satoshi ITO, Yasunori INOUE, Tomohisa NAGOSHI, Michihiro YOSHIMURA

目的：Geriatric Nutrition Risk Index（GNRI）は、

簡便な栄養状態評価の指標である。心不全においてGNRI低値は予後不良と関連している。しかし、急性心筋梗塞に対するGNRIの有用性については一定の見解が得られていない。そもそも、GNRIのカットオフ値は研究毎に異なっている。そのため、GNRIの有用性を検討するためには、GNRIの最適なカットオフ値を明らかにすることが重要である。本研究の目的は、急性心筋梗塞の患者における二つのエンドポイントに対するGNRIの最適なカットオフ値を、時間依存性受信者動作特性(ROC)解析を用いて調査した。

方法：対象は2012年1月から2020年2月までの間に東京慈恵会医科大学附属病院に急性心筋梗塞で緊急入院した360症例である。48ヵ月間における、全死亡と主要有害心イベント(MACE：全死亡、非致死性心筋梗塞、心不全による入院、脳卒中の複合)をエンドポイントとして最適カットオフ値を後ろ向きに調査した。この研究は、東京慈恵会医科大学の倫理委員会によって承認された(研究プロトコル：24-355 [7121])。

結果：急性心筋梗塞で入院後48ヵ月間のMACEの累積発生率は11.6%であった。全死亡に対するGNRIのカットオフ値は、3ヵ月で82.7 (AUC 0.834), 6~36ヵ月で89.3 (AUC 0.838-0.876), 48ヵ月で90.3 (AUC 0.854)であった。MACEに対するGNRIのカットオフ値は、3ヵ月で83.0 (AUC 0.841), 6~12ヵ月で95.7 (AUC 0.853-0.863), 24~48ヵ月で95.3 (AUC 0.816-0.844)であった。時間依存性ROC解析で推定したカットオフ値を用いることで、GNRIのカットオフ値未満の群は、カットオフ値以上の群と比較して、全ての期間においてエンドポイントの発生が有意に高かった。

結論：時間依存性ROC解析により、GNRIの最適なカットオフ値は、エンドポイントや観察期間によって異なることが示された。本研究では、GNRIの最適なカットオフ値を用いることで、急性心筋梗塞の患者においてGNRIが有用であることが示された。短期的に心血管イベントを抑制するためには比較的低いGNRIでも有効だが、長期的に抑制するためにはより高いGNRIが必要であるかもしれない。

15. 日本人2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬の臨床的特徴および選択因子の経時的変化

東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

高橋 紘・菅沼 由佳
大野 隆行・西村 理明

Trends in clinical characteristics and factors associated with the initiation of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Hiroshi TAKAHASHI, Yuka SUGANUMA, Takayuki OHNO, Rimei NISHIMURA

目的：わが国で2014年に発売が開始されたSodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i)は、2型糖尿病(T2DM)を対象とした大規模臨床研究において心血管イベント抑制効果が示されて以降、処方数が増加傾向にある。本研究ではT2DMにSGLT2iが新規処方される際の患者背景と選択順序の経時的変化、さらに選択に関連する因子について検討することを目的とした。

方法：2016年1月から2019年12月の間に、東京慈恵会医科大学の関連4病院に通院歴があり、SGLT2iが処方されている症例を電子医療カルテデータベースシステムのStandardized Structured Medical record Information eXchange 2 (SS-MIX2)を使用して検索した。該当した4695例の中で、最終的に外来にてSGLT2iが新規に処方された1951例を対象とした。対象症例のSGLT2i新規処方時の患者背景、ADDs (Antidiabetes drugs)中の処方順番に関するデータを収集した。SGLT2iの処方日を基準とし、2016年から2019年における背景因子や処方順序の経時的変化を年毎に検討するため、一元配置分散分析あるいは χ^2 検定を行った。SGLT2i処方順序に影響を与える因子を明らかにするためにロジスティック回帰分析を行った。統計解析はSPSS ver.26を使用した。

結果：SGLT2i新規処方時の対象者の年齢[以下、平均値±SD]は59.1±12.8歳、BMI 27.5±4.9 kg/m²、HbA1c 8.15±1.24%、eGFR 74.2±25.3 ml/min/1.73m²であった。既往症を有する患者は全体のうちCKD (Chronic Kidney Disease) が49.6%、CVD-HF (cardiovascular disease-Heart Failure) は27.3%で認められた。SGLT2iが新規処方された患者の年齢は経時的に上昇傾向であった(54.9±11.6

years to 61.7 ± 13.1 years; P<0.001). 一方で, BMI とHbA1c, eGFRは経時的に低下傾向にあった (P<0.001, P=0.089, P<0.001). CKDやCVD-HFを有する患者割合は経時的に増加傾向であった (45.5% to 54.1%; P<0.001, 19.7% to 32.9%; P<0.001). SGLT2iはADDsの中で, 全体では2.86 ± 1.22番目に新規処方され, 経時的により早い順序で処方されていた (3.28 ± 1.16 to 2.59 ± 1.19; p<0.001). SGLT2iがADDsのうち第一選択で処方される患者は, 肥満 (BMI ≥ 30) やHFを有することが多く (Adjusted OR: 1.642 [1.150-2.344], 1.842 [1.124-3.016]), 第二選択で処方される患者は高齢者やCKDを有することが多い傾向にあった (Adjusted OR: 1.712 [1.111-2.639], 1.322 [1.012-1.728]).

結論: SGLT2iが新規処方される患者の特性について経時的変化や選択因子を検討した. SGLT2iは経時的にCVD-HFやCKDを有する患者により処方されるようになり, ADDsの中での選択順序は早くなっていた. 肥満やHFは, SGLT2iを第一選択で新規処方する際の予測因子であることが示された.

16. 鼻中隔外鼻形成術の周術期評価法の確立 (日本語版SCHNOSの作成と有用性の検討)

¹東京慈恵会医科大学附属病院鼻中隔外鼻クリニック

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耳鼻咽喉科学講座

○竹内 直子^{1,2}・山住 彩織^{1,2}

兒玉 浩希²・森山 壮^{1,2}

宮脇 剛司^{1,2}・柳 徳浩^{1,3}

鄭 雅誠^{1,3}・森 恵莉^{1,3}

鴻 信義^{1,3}

Translation, cultural adaptation, and validation of the Standardized Cosmesis and Health Nasal Outcomes Survey in Japanese. Naoko TAKEUCHI, Saori YAMAZUMI, Hiroki KODAMA, So MORIYAMA, Takeshi MIYAWAKI, Norihiro YANAGI, Masayoshi TEI, Eri MORI, Nobuyoshi OOTORI

目的: 鼻科手術, 特に外鼻形成を伴う手術において機能と整容の改善を両立することは必要不可欠である. 東京慈恵会医科大学附属病院 (当院) 鼻中隔外鼻クリニックでは形成外科と耳鼻咽喉

科・頭頸部外科の合同で鼻中隔外鼻形成術を行い, その両立を目指した治療を行っている. 近年, 鼻科手術の周術期評価指標として主観的評価が重要視されつつあり, 患者報告式アウカトカム尺度 (PROMs; Patient-Reported Outcome Measures) が日常診療に広く取り入れられている. 鼻機能の主観的評価尺度は, NOSE scaleやSNOT-22等が知られている一方で, 整容面の評価尺度については現在まで報告が少なかった. 2017年, Moubayedらによって, 鼻科手術の機能と整容両方の評価尺度としてSCHNOS (The Standardized Cosmesis and Health Nasal Outcomes Survey) が報告された. SCHNOSは鼻閉, 鼻の整容面における全体的評価, 部分的評価, 外鼻の社会的認識の4つの概念を軸にした10項目の質問に対し, 0点 (問題ない) から5点 (非常に問題ある) で評価する方法で, 患者にも比較的簡便である. SCHNOSを用いることで患者の鼻に対する主観的評価を可視化でき, 我々の治療コンセプトに沿った有効な評価指標となり得ると考え, 今回我々は日本語版SCHNOSの作成と有用性の検討を行った.

方法: 日本語版SCHNOSの翻訳は, ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research guidelines) のプロセスに従って行い, 日本語版SCHNOS案を作成した. さらにそれをを用いて10人の鼻科手術患者にインタビューを行い, 調整した最終版を作成した. 当院の形成外科, 耳鼻咽喉・頭頸部外科を受診した患者を対象に最終版用いたアンケート調査を行い, 日本語版SCHNOSの妥当性, 信頼性を検討した.

結果: 日本語版SCHNOSの作成は適切なくつかのプロセスに従うことで, 原著に忠実かつ患者の受容も良好な翻訳となった.

結論: SCHNOSは鼻科手術における機能と整容それぞれについて評価することができ, さらに鼻科手術患者のスクリーニングと治療効果判定の両方に用いることができる有用なPROMsである. 日本語版作成にあたり, 言語の壁を越えて正確な翻訳を行うにはプロセスに従う必要があることを示した. 今後, 日本語版SCHNOSアンケートを普及させ, 患者に寄り添った質の高い治療を提供していきたい.

17. シングルセルRNA-seq解析により明らかになった慢性閉塞性肺疾患病態における上皮細胞の変容と異常免疫応答

¹東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

²国立がん研究センター研究所病態情報学ユニット

³東京慈恵会医科大学外科学講座呼吸器外科

渡邊 直昭^{1,2}・藤田 雄¹

中山 淳²・門田 宰¹

林 祐介²・大塚 崇³

荒屋 潤¹・山本 雄介²

桑野 和善¹

Single-cell transcriptomic analysis reveals anomalous epithelial variation and ectopic inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease. Naoaki WATANABE, Yu FUJITA, Jun NAKAYAMA, Tsukasa KADOTA, Yusuke HAYASHI, Takashi OHTSUKA, Jun ARAYA, Yusuke YAMAMOTO, Kazuyoshi KUWANO

背景：慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含めた慢性の炎症性肺疾患は、細胞の表現型の変容が炎症持続等のメカニズムに関わる可能性が示唆されている。しかしながら肺は40種以上の多種多様な細胞で構成され、その構造の複雑さから細胞種特異的な役割や細胞種間相互作用などを明らかにすることは容易ではない。シングルセル解析の発達は1細胞単位での遺伝子発現解析を実現した。細胞集団内の不均一性を定量化し、希少な細胞集団や新しい細胞サブタイプを特定できる可能性に加え、転写の動態や遺伝子の調節関係をより深く解析することを可能にした。

目的：シングルセル解析技術を用いて、COPD病態解明につながる特異的な細胞集団および細胞間相互作用を明らかにすることを目的とした。

方法：COPD、非COPD喫煙者、非喫煙者の肺組織から細胞単離を行い、シングルセルRNA-seqによる遺伝子発現プロファイリングを行った。同定した特異細胞集団を免疫蛍光染色やpublic dataによる検証を行った。Pseudotime解析やcell-to-cell interaction解析による分化系譜および細胞間相互作用を予測した。

結果：計16症例から57,918細胞を用いて解析した。tSNE解析や細胞不均一性の定量化により、COPDの上皮細胞では遺伝子発現レベルでの多様

性が増し、その中でもこれまで知られている2型肺胞上皮細胞（AT2）と異なる特徴を持つ新規のAT2集団を同定した。同集団はCXCL1, CXCL8, CCL20等の炎症性因子を発現することが分かり、我々はinflammatory AT2（iAT2）細胞と命名した。また組織免疫蛍光染色によりiAT2細胞の存在を確認した。Pseudotime解析により分化動態を予測したところ、iAT2は既知の分化系譜と異なる細胞系譜を辿った。さらにcell-to-cell interaction解析により、細胞間相互作用を定量化し、COPD病態下においてiAT2細胞が有意に免疫細胞と相互作用を来すことを明らかにした。複数のPublic datasetを統合し検証したところ、iAT2細胞と類似の細胞の同定に至り、我々の発見の再現性を確認した。

結論：炎症性シグナルを有し、免疫細胞と強力に細胞間相互作用を来す、既知の細胞系譜と異なる新規のAT2細胞集団（iAT2）を同定した。これらの炎症性の上皮細胞集団が、COPD病態における炎症持続のメカニズムを説明し、気腫や気道のリモデリングに寄与する可能性がある。

18. 腹式広汎子宮頸部摘出術における“Photodynamic Eye”を用いたセンチネルリンパ節検出の臨床的検討

¹佐々木研究所附属杏雲堂病院婦人科

²東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

³佐々木研究所附属杏雲堂病院病理診断科

原野 尚美^{1,2}・坂本 優^{1,2}

福島 蒼太^{1,2}・岩井信之介^{1,2}

小池 勇輝^{1,2}・堀川 真吾^{1,2}

鈴木 佳世^{1,2}・鳴井 千景^{1,2}

松岡 和子¹・小瀬木倫子³

岩屋 啓一³・馬屋原健司¹

田中 忠夫^{1,2}・岡本 愛光^{1,2}

Clinical study of sentinel lymph node detection with an indocyanine green camera platform, “Photodynamic Eye” for abdominal radical trachelectomy. Naomi HARANO, Masaru SAKAMOTO, Souta FUKUSHIMA, Shinnosuke IWAI, Yuki KOIKE, Shingo HORIKAWA, Kayo SUZUKI, Chikage NARUI, Kazuko MATSUOKA, Rinko OZEKI, Keiichi IWAYA, Kenji Umayahara, Tadao TANAKA, Aikou OKAMOTO

目的：本研究は、インドシアニンググリーン（ICG）

を用いたセンチネルリンパ節 (SLN) 生検による骨盤内リンパ節転移予測の精度を評価し、SLN生検ガイド下腹式広汎子宮頸部摘出術 (ART) の成績を検討する。

方法：2009年1月から2021年1月までのIA2-IB2期子宮頸がん患者を対象とした。ARTの前にICGを注入し、SLNを同定し、切除し、術中に急速凍結切片を用いて評価した。その後、系統的骨盤内リンパ節郭清術を行いSLN検出率、感度、偽陰性率を測定した。

結果：妊孕性温存を希望する30名の患者のうち26名が最終的にARTを施行し、残り4名はSLN陽性のため広汎子宮全摘出術を受けた。全例で両側SLNが確認された。感度、偽陰性率、陰性反応的中率はそれぞれ100%、7.7%、92.3%であった。3人(12%)の患者が追跡不能となった。2名が再発し、1名が腫瘍の進行により死亡した。手術後に妊娠を希望した9名の患者のうち、4人が妊娠をし、計3名の健康な生児を出産した。

結論：妊孕性の温存を希望する早期子宮頸癌の女性において、ICGによるSLNマッピングは、非常に高い検出率、感度、低い偽陰性率であった。本研究結果は、妊孕性の温存を望む若年子宮頸癌患者に対して、センチネルリンパ節を用いたナビゲーション手術への移行を支持すると考える。

19. 病原体媒介蚊からのウイルス由来vDNA検出法の開発

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先端医学推進拠点群衛生動物学研究センター

³ジョセフ・キゼルボ大学基礎応用昆虫学科

○青沼 宏佳^{1,2}・Badolo Athanase³

嘉糠 洋陸^{1,2}

Development of a detection method for virus-derived DNA in mosquito vectors. Hiroka AONUMA, Athanase BADOLO, Hirotaka KANUKA

デング熱、ジカウイルス感染症、黄熱、日本脳炎、チクングニア熱などは、全て蚊によって媒介される感染症である。蚊媒介感染症のコントロールにおいて、ヒト・蚊における病原体の循環の態様を正確かつリアルタイムに明らかにすることが重要である。近年、その手法として、蚊などの媒

介節足動物からヒト病原体のDNA/RNA/タンパク質等を検出して感染症流行状況把握を試みるゼノモニタリング (xenomonitoring) が注目されている。しかし、RNAウイルスを病原体とする蚊媒介感染症のゼノモニタリングの報告例は少ない。その最大の理由として、感染症流行地での蚊の調査において、易分解性であるRNAの取り扱いが困難であることが挙げられる。

2016年に、デングウイルスおよびチクングニアウイルスに感染した細胞および蚊の体内において、ウイルス由来DNA (vDNA) が産生されることが報告された (Goic et al., 2016; Nag et al., 2016)。我々は、ウイルス感染蚊体内で産生されるvDNAが、蚊のウイルス感染の痕跡として有用である可能性を想起した。vDNAを検出する方法を確立できれば、RNAを取り扱うこと無く、DNA検査レベルでのゼノモニタリングが可能となる。

検出方法には、等温遺伝子増幅法であるLAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification) 法を用いた。ジカウイルスおよびデングウイルス2型に感染した培養細胞および蚊個体からDNAを抽出し、テンプレートとした。ウイルスのゲノム配列を標的としたLAMP用プライマーを用いてvDNAの増幅を試みたところ、それぞれのウイルスのvDNAを検出することに成功した。次いで、感染症流行地であるブルキナファソ国内で野生蚊を採取し、vDNAを検出したところ、蚊の一部の個体がデングウイルス2型のvDNAを有していることが明らかになった。

このvDNA-LAMP法は、チクングニアや日本脳炎等、他のアルボウイルスとその媒介蚊の調査へ応用可能であり、ウイルス媒介蚊を対象としたゼノモニタリングの重要性の理解とその社会実装につながることを期待される。

20. 健常人における尿酸トランスポーター ABCG2 と腎機能の関連解析

¹東京薬科大学病態生理学教室

²東京国税局診療所健康管理センター

³東京慈恵会医科大学

⁴東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○大橋 勇紀¹・中野 知子²

栗山 哲³・市田 公美^{1,4}

Association analysis of urate transporter ABCG2 and renal function in healthy individuals. Yuki OHASHI, Tomoko NAKANO, Satoru KURIYAMA, Kimiyoshi ICHIDA

目的：In vivoで腎機能との関連性が明らかとなった尿酸排泄トランスポーター ABCG2が、ヒトにおいても同様に腎臓に対して保護作用が有するかを解明する。

方法：健常人 (n=1,885) を対象に腎機能の推移を解析するため、健康診断結果を用いコホート調査を行った。すべての対象者の ABCG2 の SNPs (Q126X, Q141K) を解析し、各対象者の臨床検査値と実施アンケート結果と結合させ、データセットとした。9-10年間の追跡から、ABCG2機能・無症候性高尿酸血症・eGFR低下率の関連性を混合効果モデルによって解析した。

結果：無症候性高尿酸血症 (>7.0 mg/dL) かつ慢性腎臓病 (CKD) ステージG2の群において機能が≤50%に低下した ABCG2 を有する場合、腎機能の低下が加速した (p = 0.027)。加えて、痛風の治療目標値である血清尿酸値 (6.0 mg/dL) をカットオフ値とした場合でも、血清尿酸値が6.0 mg/dL以上かつCKDステージG2の群において、ABCG2機能低下により腎機能の低下が加速した。血清尿酸値で補正しても同様の結果であり、1年あたりのeGFR低下速度はそれぞれ ABCG2機能100%で -0.946 ± 0.049 (mean \pm SEM), 75%で -1.040 ± 0.046 , ≤50%で -1.148 ± 0.069 (mL/min/1.73 m²/year) であった。

結論：ABCG2がヒトの腎臓において保護的な機能を有していることが示唆された。またこの想定機序として、血清尿酸値が比較的高値・eGFRの比較的低値の集団において有意な差が確認されたこと、血清尿酸値で補正しても同様であったことから、ABCG2で輸送されるインドキシル硫酸

などの尿毒症物質との関連性が示唆された。

21. 機能的MRIを用いたDravet症候群モデルラットの脳ネットワーク解析

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東京慈恵会医科大学小児科学講座

○伊藤 研^{1,2}・日暮 憲道²

吉丸 大輔¹・岡野ジェイムス洋尚¹

Brain network analysis with functional magnetic resonance imaging of a rat model of Dravet syndrome. Ken ITO, Norimichi HIGURASHI, Daisuke YOSHIMARU, Hiroataka James OKANO

背景・目的：ドラベ症候群 (Dravet syndrome, DS) は正常発達を示す乳児に、有熱時けいれん性発作で発症し、重度のてんかんに加え認知・行動異常、運動失調、高頻度の早期死亡等を特徴とする神経学的予後・生命予後不良な疾患である。発症に関わるメカニズムやその後の経齢的に変化する各臨床現象の背景にある脳ネットワーク病態は、未だに不明な点が多い。今回、DSの疾患特異的脳ネットワーク病態を見出すため、疾患モデルラットと機能的MRI (functional MRI, fMRI) を用い、解析を行なった。

方法：疾患モデルとして生後8週齢前後のScn1aノックアウトラット (DSラット) 7匹を用いた。また、コントロールは野生型7匹を用いた。無麻酔下fMRI撮影のため、頭部固定具と受信コイル、専用ベッドを独自開発した。まず、撮影8-10日前に頭部固定具を頭蓋に接着するための手術を行い、その後、fMRI撮影の騒音や環境に慣れるため、撮影まで7日間トレーニングを行った。撮影は、9.4T-MRI装置 (Bruker) 及び専用開発コイル・ベッド (高島製作所) を用いた。fMRI画像は、GRE-EPI法 (TR=1,500 ms, TE=16 ms) にて収集し、spmを用いて標準脳と機能画像のregistration処理を行なった後に、connを使用し、雑音除去処理及び賦活化部位の抽出を行なった。得られたデータと領域データを組み合わせて機能的接続マトリクスを作成した。

結果：機能的接続マトリクスより、DSラットは野生型に比し、retrosplenial granular a (Rga) をハブとして各皮質領域、上丘、海馬や海馬傍領域

との機能的接合性が亢進していた。

考察：Rgaは、脳梁周囲の最も尾側にある脳梁膨大後部皮質の一部で、視覚や感覚運動情報の統合など情報処理に関与している脳領域である。

DSは、ヒトで同様の情報処理能力が低下していると報告されており、今回の結果からRgaがDSの情報処理能力低下への病態関与に中心的役割を持っている事が示唆された。

22. アトピー白内障における水晶体厚の検討

¹東京慈恵会医科大学眼科学講座

²六本木柴眼科

³いわき眼科クリニック

⁴創樹会大木眼科

○飯田 将展¹・増田洋一郎¹

佐野 圭¹・市原 巧介¹

小松功生士¹・柴 琢也²

岩城 久泰³・大木孝太郎⁴

中野 匡¹

Lens thickness in atopic cataract. Masanobu IIDA, Yoichiro MASUDA, Kei SANO, Kosuke ICHIHARA, Koji KOMATSU, Takuya SHIBA, Hisaharu IWAKI, Kotaro OKI, Tadashi NAKANO

目的：アトピー性皮膚炎に合併した白内障はアトピー白内障とよばれ、若年に発症し前囊下白内障を呈しやすいという特徴がある。我々の実際の手術経験において、アトピー白内障で水晶体が菲薄化した症例によく遭遇する。アトピー白内障の特殊な病態について数多くの既報があるが、水晶体形状への影響を検討した報告は認めない。そこで、アトピー白内障で水晶体が菲薄化する傾向があるか検討した。

方法：東京慈恵会医科大学附属病院で前眼部光干渉断層計(CASIA2, トーメーコーポレーション)を撮影したアトピー白内障26眼、対照として年齢、性別をマッチングさせた非アトピー白内障52眼および健常水晶体26眼を対象とした。3群間における水晶体厚をrepeated-ANOVAで検討した。また、水晶体厚菲薄化に関連しうる他の因子として前囊下白内障の影響を検討するため、条件付きロジスティック回帰分析を行った。水晶体厚四分位点以下をアウトカムとし、アトピー、前囊

下白内障を説明変数として投入した。

結果：アトピー白内障、非アトピー白内障、健常水晶体の水晶体厚はそれぞれ 3.78 ± 0.41 , 3.94 ± 0.50 , 4.15 ± 0.38 mmであった。アトピー白内障は、非アトピー白内障と比較すると有意差は認めなかったが、健常水晶体と比較し有意に菲薄化していた($p < 0.001$)。単変量解析で、水晶体菲薄化の因子としてアトピー、前囊下白内障がいずれも有意($p < 0.05$)であり、オッズ比はそれぞれ2.20 (95% CI=1.01 ~ 4.79), 3.32 (1.44 ~ 7.39)であった。一方、変数同士の影響を考慮した多変量解析では、アトピーは有意ではなく($p = 0.469$)、前囊下白内障のみが有意であり($p = 0.02$)、そのオッズ比は2.93 (1.18 ~ 7.26)であった。

結論：アトピー白内障では健常水晶体と比べ水晶体が菲薄化する傾向を認めた。多変量解析の結果から、アトピーに合併しやすい前囊下白内障が菲薄化の原因であることが示唆された。

23. 新規肺炎球菌ワクチンによるエフェクター Natural killer T細胞の分化機構の解明

¹東京慈恵会医科大学細菌学講座

²東京慈恵会医科大学先端医学推進拠点群バイオフィーム研究センター

³東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

○上井 康寛^{1,2,3}・林崎 浩史^{1,2}

戸田 尚子^{1,2}・千葉 明生^{1,2}

杉本 真也^{1,2}・桑野 和善³

金城 雄樹^{1,2}

Mechanisms of effector natural killer T cell differentiation by a novel pneumococcal vaccine. Yasuhiro KAMII, Koji HAYASHIZAKI, Naoko TODA, Akio CHIBA, Shinya SUGIMOTO, Kazuyoshi KUWANO, Yuki KINJO

目的：肺炎球菌は市中肺炎の主な起炎菌であり、敗血症や髄膜炎なども引き起こす。近年、我々は抗原特異的抗体産生が持続する新規肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチンを樹立した。本ワクチンは糖脂質をアジュバントとして用いることが特徴である。糖脂質はNatural killer T (NKT)細胞を特異的に活性化することで、強力な免疫賦活作用を誘導する。近年、抗体産生応答におけるNKT細胞のサイトカインの重要性が示唆されているが、

NKT細胞が抗体産生応答を誘導するエフェクター細胞に分化する機序については不明であった。そこで本研究では、ワクチン投与後のエフェクターNKT細胞の分化機構を明らかにすることで、本ワクチンの作用基盤を理解することを目的とした。

方法：これまでに新規肺炎球菌ワクチン接種後に抗体産生応答を誘導するエフェクターNKT細胞が発生することを見出した。そこで、本ワクチン投与後にエフェクターNKT細胞の分化に関与する担当細胞を探索した。次に同定した担当細胞を除去することで、エフェクターNKT細胞の分化における役割を解析した。さらに、エフェクターNKT細胞の分化に寄与する因子を探索する目的で担当細胞のRNAシーケンス解析を行った。

結果・結論：イメージング解析により、ワクチン投与後早期にNKT細胞がGr1⁺細胞と共局在することがわかった。次にGr1⁺細胞を特異的に除去したところ、ワクチン投与後に認められるNKT細胞増加が著しく抑制され、エフェクターNKT細胞の分化も有意に抑制された。この抑制作用はワクチン投与早期に限定されることから、早期にGr1⁺細胞がエフェクターNKT細胞の分化を促進することが示唆された。さらにGr1⁺細胞のRNAシーケンス解析により、エフェクターNKT細胞の分化に影響を及ぼす候補因子を見出した。本研究成果は、当該ワクチンの作用基盤を理解するのみならず、抗体産生増強効果の誘導への応用の可能性が期待される。

24. クラリネット演奏の再開を希望した示指切断症例に対する作業療法の介入結果

¹東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

²東京慈恵会医科大学整形外科学講座

○鈴木 健太¹・石川 篤¹

村田 海¹・伊東 寛史¹

永峯 佑二²・中山 恭秀¹

Occupational therapy results in a patient with an amputated index finger wishing to resume playing the clarinet. Kenta SUZUMURA, Atushi ISHIKAWA, Kai MURATA, Hiroshi ITO, Yuji NAGAMINE, Yasuhide NAKAYAMA

ROM制限を呈した60歳代男性である。患者の主訴として、50年来の趣味であるクラリネットの演奏を希望しており、作業療法（以下OT）では、機能訓練に加え、演奏動作の分析により動作獲得につなげることができたため、以下に報告する。

症例提示：症例は60歳代男性、オーケストラ楽団に所属していた。診断名は、右示指切断（石川分類Subzone II）であり、現病歴はX年Y月Z日釣った魚に示指指尖部をかまれて切断。東京慈恵会医科大学附属病院にて再接着術施行したが、Y+2月に接着部壊死のため切除となった。Y+5月に知覚再教育目的でOT処方となった。

機能・能力評価：示指ROMはDIP関節伸展-12°。Semmes Weinstein Monofilament Test（以下SWT）は末節部にて4.31で防御知覚の低下、静的2点識別覚は右7mmであった。クラリネット演奏の動作分析では、DIP関節のROM制限により示指の指腹ではなく指尖部で穴をふさぐため空気が漏れてしまい、加えて指尖部の感覚障害により適切な位置と強さで穴をふさぐことができず、意図した音色を奏でることができなかった。

経過：ROM制限に対しては、示指伸筋腱に着目した滑走訓練、感覚障害に対しては静的触覚に注目した物品識別訓練と演奏を想定した模擬練習を用いて改善を目指した。最終評価時、示指ROMはDIP関節伸展-2°であり、SWTは末節部にて3.61、静的2点識別覚は右5mmと改善を認めた。クラリネット演奏時は、穴から空気が漏れることはなく演奏が可能となった。

考察：ROM制限の改善により指腹にて穴をふさぐことができたこと、ふさいだ穴の位置と強さを正確に触知することが可能になったことが、クラリネット演奏の獲得に至ったと考えられる。また介入後、「演奏を再開しました」との発言もみられ、OTが生活の質の向上にも寄与したと推察された。

緒言：症例は、右示指切断により感覚障害と

25. 異種移植への応用を目的とした二重膜濾過血漿交換の試み

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内科学講座腎臓・高血圧内科

³東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座

⁴住友ファーマ株式会社

⁵東京慈恵会医科大学産学連携講座腎臓再生医学講座

○渡辺 弦輝¹・堀川麻衣子¹

遠藤 智久¹・平塚 明倫¹

高村 毅²・松井 賢治²

松本 直人²・斉藤 弥積²

山本 泉²・佐々木 裕³

喜好 昭彦⁴・黒田 貴雄⁴

井上 誠⁴・小林 英司⁵

横尾 隆²

Double-filtration plasmapheresis for application to xenotransplantation. Genki WATANABE, Maiko HORIKAWA, Tomohisa ENDO, Akinori HIRATSUKA, Tsuyoshi TAKAMURA, Kenji MATSUI, Naoto MATSUMOTO, Yatsumu SAITO, Izumi YAMAMOTO, Yutaka SASAKI, Akihiko KIYOSHI, Takao KURODA, Makoto INOUE, Eiji KOBAYASHI, Takashi YOKOO

目的：ヒトでは抗ドナー抗体除去目的に二重膜濾過血漿交換（Double Filtration Plasmapheresis: DFPP）を行うが、小さな実験動物での手法は未確立である。今回、ブタ組織片移植で感作されたカニクイザルに対し、抗ブタ単球抗体価を指標としたDFPP手技の確立を目的とした。

方法：ブタ組織片移植後のカニクイザル（7Kg）を対象とした。機材は血液浄化装置ACH-Σ、血漿分離膜OP-02D、血漿成分分離膜EC-20W、血液回路：新生児用血漿交換回路/DFPP回路、バスキュラーアクセス：UK-カテーテルキットベビーフロー（6Fr）を用いた。プライミングは別個体の保存血液を使用し、置換液は別個体の血漿とボルベン輸液6%を等量混和後にEC-20Wで抗体除去処理したものを使用した。

結果：重篤な副作用もなく、抗ブタ単球抗体価を約60%除去できた。小さな実験動物へのDFPP手技を確立した。

26. 血液透析患者における副甲状腺ホルモン値と脈波伝播速度の関連

¹東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

²森下記念病院

○加藤 一彦¹・中島 章雄¹

森下 将充²・大城戸一郎¹

横尾 隆¹

Parathyroid hormone levels and pulse wave velocity in patients undergoing hemodialysis. Kazuhiko KATO, Akio NAKASHIMA, Masamitsu MORISHITA, Ichiro OHKIDO, Takashi YOKOO

目的：動脈硬化は心血管系疾患の発症および進行に寄与する重要な因子であり、透析患者を含む慢性腎臓病患者は、多くの動脈硬化のリスクを有する。これまでの研究から副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone: PTH）値の上昇は動脈硬化と関連している可能性が指摘されている。今回、我々はintact PTH値が動脈硬化の進行を示す脈波伝播速度（pulse wave velocity: PWV）と独立して関連するという仮説を検証するため、横断的観察研究を行なった。

方法：2020年11月から2021年11月までに上腕-足首間のPWVを測定した森下記念病院の血液透析患者を募集し、intact PTH値とPWVの独立した関連性を調査した。

結果：174名の血液透析患者が本研究の解析対象となった。年齢の平均値は69.9歳（標準偏差11.9）であり、84名（48.3%）が糖尿病の既往を有していた。intact PTH三分位値で分類された各群の背景は、概ね一致していた。動脈硬化に関与する既知の因子を含めた多変量線形回帰分析では、血清intact PTH値は上腕-足首間PWVと正の相関を認めた。（coefficient [95%信頼区間], 1.82 [0.11, 3.53], P値=0.037）閉塞性動脈硬化症および重度の大動脈弁膜症患者を除外した感度分析でも同様の結果が得られた。また、糖尿病の有無によって分けたサブグループ解析では、糖尿病はintact PTHとPWVの間に統計的に有意な相互作用があることが示された。

結論：本検討ではintact PTHがPWVと独立して関連していることが示された。PTH値を低下させることで（ビタミンD製剤やリン吸着薬の使用）、血液透析患者の動脈硬化を抑制できる可能

性がある。また糖尿病患者では特にPTHと動脈硬化が関連している可能性が示された。

27. 世界に貢献した救急医学—東京オリンピック・パラリンピック活動報告—

東京慈恵会医科大学救急医学講座

○北村 拓也・大瀧 佑平
佐藤 浩之・宮道 亮輔
卯津羅雅彦・武田 聡

Activity report of the Department of Emergency Medicine at the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. Takuya KITAMURA, Yuhei OHTAKI, Hiroyuki SATO, Ryosuke MIYAMICHI, Masahiko UZURA, Satoshi TAKEDA

目的：COVID-19感染拡大に伴う緊急事態宣言が発令される中、2021年7月23日から8月8日に東京オリンピック、8月24日から9月5日に東京パラリンピックが開催された。今大会の開催にあたり救急医学講座（当講座）もその準備から期間中まで医療的な面で広く協力してきた。今回、東京オリンピック・パラリンピックでの当講座の活動について報告する。

方法：大会開催にあたり、「2020年東京オリンピック・パラリンピックに係る救急・災害医療体制を検討する学術連合体（コンソーシアム）」が日本救急医学会を中心とした29団体により組織された。当講座からは武田聡教授が委員として参加し、組織委員会ほか関係各所と連携して医療体制の構築を行った。

結果：教育・研修の面では本学が中心的な役割を担い、eラーニング教材と実技研修内容の策定を行ったほか、全国の医療関係者およびボランティアを対象に行った実技研修会に複数の医局員がインストラクターとして参加し、心肺蘇生や外傷初期対応を指導した。

大会期間中には医局員3名が観客用メディカルスタッフとして会場に入り、主に大会スタッフの救護にあたった。

院内では大会前に救急室前に除染テントを設置し、救急部スタッフを対象にテロリズムなど多数傷病者の事例を想定した患者受け入れの訓練を行った。大会期間中は大会協力病院として大会関

係者と会場からの受診依頼は全例を受け入れ、救急部で診療を行った。発熱患者の受け入れ先の選定などの面で課題はあったものの、大きな事故もなく無事に大会を終了することができた。

結論：今大会の開催に当たり救急医が果たした役割は大きいと、とりわけ講座を挙げて多数の医局員が参加した当講座の貢献度は大きく、当講座の協力なしに大会の成功はなかったであろう。世界的イベントの運営に参加できたことは、本学の貴重な財産であり、今後の大規模イベントでの救急・災害対応でも活かせると考えられた。

28. ポリアミンによるリピート関連非ATG翻訳の促進効果

¹東京慈恵会医科大学分子生物学講座

²兵庫県立大学大学院工学研究科

³城西大学薬学部

○小黒 明広¹・今高 寛晃²

植村 武史³

Effect of polyamines on induction of repeat-associated non-ATG translation. Akihiro OGURO, Hiroaki IMATAKA, Takeshi UEMURA

背景：リピート病は、遺伝子の3～6塩基単位の繰り返し配列（リピート配列）の異常伸長を特徴とする難治性の疾患群で、その多くが神経・筋疾患である。特定のリピート配列において、異常伸長に起因して開始コドンAUGを必要としない非標準的な翻訳が行われる。これはリピート関連非ATG翻訳（repeat-associated non-ATG translation; RAN翻訳）と呼ばれ、このRAN翻訳産物が発症の原因となることが報告されている。

目的：現在、RAN翻訳が誘導されるリピート配列は10種類が知られているが、RAN翻訳の分子機構は明らかになっていない。我々は、RAN翻訳に関連する因子を標的とした治療方法の開発を目指し、RAN翻訳の誘導に関連する分子を明らかにし、その作用を制御することでRAN翻訳を抑制すること目的とする。

方法：全ての生物種に普遍的に存在する生理活性物質であるポリアミン（ヒトでは主にプトレッシン、スペルミジン、スペルミン）は、様々な非標準的翻訳を誘導することが知られている。翻訳

反応のみを抽出して解析が行えるヒト無細胞翻訳系を用い、RAN翻訳を再現する系を作成し、ポリアミンがRAN翻訳へ与える影響を調べた。

結果：ヒト無細胞翻訳系でCCUGリポートをもつRNAからのRAN翻訳を再現し、この系にスペルミンを加えてRAN翻訳産物の合成量を調べた。その結果、スペルミンの濃度に依存してRAN翻訳が促進されることが分かった。また、スペルミンの促進効果はリポート配列をもつRNAの高次構造と関連性があることが分かった。

結論：今回の研究より、スペルミンがmRNAに作用して立体構造を変化させることにより、RAN翻訳を促進していることが示唆された。現在、培養細胞においてポリアミン量の調節によるRAN翻訳の制御を試みている。

29. がん患者の「働く」を支える ―“ういケアみなと”の両立支援に関する考察―

¹港区立がん在宅緩和ケア支援センターういケアみなと

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

○大野 道子¹・南塚 恵¹

市川 恵子¹・木村さとみ²

高橋 都¹・北島 健¹

What is important in supporting working survivors of cancer? Insights from the activities of Ui Kea Minato. Michiko OONO, Megumi MINAMIZUKA, Keiko ICHIKAWA, Satomi KIMURA, Miyako TAKAHASHI, Ken KITAJIMA

目的：働くがん患者に必要な支援とは何か、地域の身近ながん相談窓口である鵜池亜港が行っている料率支援事業から考察する。

方法：活動の実態、相談内容、利用者の声などから分析する。

結果：

1. 社会保険労務士との「個別相談」を無料で毎月2回開催

【相談件数】2021年度14件

【相談内容】①障害年金の申請等について ②公的社会保障制度（傷病手当金・高額療養費制度・医療費控除等）③働き方、会社とのかかわり方について ④復職・退職について ⑤再発への不安と再発後の社会保障制度

【患者年齢】50代55% 40代33% 30代6%

2. がん患者が使える制度について専門家から学ぶセミナー「がん制度大学」の開催

- ・ 障害年金、傷病手当金、医療費と生活費、派遣社員の治療と仕事の両立などのテーマで毎月1回、社会保険労務士やファイナンシャルプランナー、税理士などが講師を務めている。
- ・ 今年度より会場参加、後日動画配信だけでなく、オンライン配信を加えた3つの方法で情報発信を行っている。副作用による体調不良、感染症予防のため外出を控えているなど、様々な理由で当日会場参加ができなくても必要な情報を得ることができる。

3. 治療の副作用に伴う外見変化に対するアピアランスケア「すみれサロン」の開催

- ・ 毎月2回、予約不要で治療の段階を問わず参加できる。
- ・ 会の前半は専門のアピアランスアドバイザーが、爪の保湿ケアなどの外見ケアに関するミニ講座を行っている。
- ・ 後半は、アドバイザー、看護師も入り、参加者同士情報交換や体験を語り合う場としている。

結論：働くがん患者の多くは、収入減や、複雑な制度の手続き、会社への伝え方などに苦慮している状況が明らかになった。そのため、一般的な情報と個別相談の両方を提供することが必要な支援と考える。就労に直結する情報提供や助言に加えて、アピアランスケアも就労への準備に効果的と思われる。特に参加者が互いに交流することで生まれる自己効力感の醸成に意味があると考えられた。今後は、医療機関との連携を強化し、紹介を受け、働くがん患者を支援していきたい。

30. 東京慈恵会医科大学における手外科センターの設立について

¹東京慈恵会医科大学整形外科学講座

²東京慈恵会医科大学形成外科学講座

○永峯 佑二¹・前田 和洋¹

湯川 充人¹・西村 礼司²

宮脇 剛司²・斎藤 充¹

Establishment of the Hand Surgery Center at The Jikei University Hospital. Yuji NAGAMINE, Kazuhiro MAEDA, Mitsuhito YUKAWA, Reiji NISHIMURA, Takeshi MIYAWAKI, Mitsuru SAITO

手外科は整形外科と形成外科に共通するサブスペシャリティである。しかし2科が合同で診療体制を整えている大学病院は少ない。東京慈恵会医科大学整形外科学講座は1922年に誕生した。また、形成外科学講座は1968年に整形外科手外科班の一部を中心に開設された。以後50年間、整形外科と形成外科のふたつの診療科で別々に手外科診療を担当する体制が続いていた。しかし近年、2科の合同診療への気運が高まり、2019年1月より手外科センター開設に向けて、ワーキンググループを立ち上げ毎月議論を行い、現実的な運用についての相互理解と確認が行われた。こうして全国の大学病院に先駆け、整形外科・形成外科の2科が合同で診療に当たる日本初の「手外科センター」が設立され1つの診療体制となった。手外科センターは、整形外科医4名、形成外科医4名で開設され手外科専門医は4名が在籍している。2020年の附属病院新外来棟の運用に合わせて、手外科センター専用ブースが設置され、月曜日から金曜日と一部の土曜日に手外科専門医が常駐し外来診療に当たっている。定時手術、緊急手術を2科合同で行っている。定時手術は術前に週1回のカンファレンスで方針を決定し、診療科の枠を超え術者、助手を協力して行っている。救急対応は、手外科センターとして連日オンコール体制を取り、緊急手術となることも多くなっている。手外科医の集約化が図られたことにより救急応需率は劇的に向上した。また、作業療法士との連携も密に行われており、定期的に勉強会やカンファレンスも開催されている。整形外科と形成外科の連携により、肘関節を含めた上腕骨遠位部の外傷から各種皮弁手術や小児の先天異常まで、手肘疾患

をトータルに診療する環境が構築されつつある。今回、その設立の経緯と現状を報告する。

31. 肺癌関連線維芽細胞の統合的解析

¹東京慈恵会医科大学病理学講座

²東京慈恵会医科大学外科学講座呼吸器外科，乳腺・内分泌外科

○西村 優基¹・菊地 亮¹

久保田星歩¹・中島 真¹

前田 未来¹・坂口 涼子¹

会澤 大介¹・鹿 智恵¹

大塚 崇²・下田 将之¹

Integrated analysis of human lung cancer-associated fibroblasts. Yuuki NISHIMURA, Ryo KIKUCHI, Hoshiho KUBOTA, Makoto NAKAJIMA, Miku MAEDA, Ryoko SAKAGUCHI, Daisuke AIZAWA, Tomoe LU, Takashi OHTSUKA, Masayuki SHIMODA

Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are known to acquire activated phenotype and have been shown to enhance tumor progression by secreting various growth factors and cytokines. However, since CAFs are thought to make up a heterogeneous population of cells, it is an important issue to reveal the characteristics of CAF populations with tumor-promoting activity. In this study, we evaluated various CAF lines by analyzing their clinicopathological data, biological tumor-promoting property and gene expression patterns to characterize tumor-promoting CAF populations. First, we biologically assessed tumor-promoting activity of human CAFs established from surgically resected tumor tissues of lung cancer patients in vivo. We co-injected CAFs with human lung cancer cell line, PC9 cells, into immunodeficient mice subcutaneously. Tumor growth kinetics over 5 weeks showed that several CAF lines significantly accelerated growth of PC9 xenografts to varying degrees, whereas the kinetics of PC9 xenografts were unaffected by some CAF lines. Based on their biological tumor growth-promoting ability, we classified these CAF lines into 2 groups: CAF lines with tumor-promoting activity (tpCAFs) and those without tumor-promoting activity (non-tpCAFs).

Mice bearing mixed PC9 cells and tpCAFs also tend to have increased microscopic pulmonary metastases compared to those bearing cancer cells alone or with non-tpCAFs. We next performed clinicopathological analysis as well as comprehensive gene expression analysis of these CAFs to gain insights into mechanisms by which tpCAFs contribute to tumor progression. Gene expression profiling was carried out using SurePrint G3 Human GE 8x60K ver.3.0 and analyses were done using R package limma. In these analyses, we identified multiple genes related to cancer progression increased in tpCAFs compared to non-tpCAFs and are now further confirming these data as well as identifying molecular pathways induced in tpCAFs. These findings suggest that tpCAFs may exhibit a specific gene expression pattern and the gene signature characterizing tpCAFs will contribute to establishing novel therapies targeting tumor stroma.

32. 好酸球性副鼻腔炎の網羅的遺伝子発現解析

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター分子遺伝学研究部

²東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

³獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科

⁴東邦大学医療センター大橋病院耳鼻咽喉科

○廣田 朝光¹・玉利真由美¹

中島 大輝^{1,2}・中山 次久^{2,3}

井上なつき^{1,4}・鴻 信義²

小島 博己²

Comprehensive gene expression analysis of cases of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Tomomitsu HIROTA, Mayumi TAMARI, Daiki NAKASHIMA, Tsuguhisa NAKAYAMA, Natsuki INOUE, Nobuyoshi OTORI, Hiromi KOJIMA

背景：慢性副鼻腔炎のうち、再発を繰り返す難治性副鼻腔炎、いわゆる好酸球性副鼻腔炎が大きく注目され、重症喘息との関連も示され、早急な発生機序や病態機構の理解が望まれている。また、日本人バイオバンク大規模ゲノム解析により末梢血好酸球数、気管支喘息との関連領域も多数同定されている。

目的：網羅的遺伝子発現解析 (RNA-Seq) を行うことにより、好酸球性副鼻腔炎に特徴的な発

現変動遺伝子 (DEG: Differentially Expressed Genes) を同定し、病態に密接に関与する機構について *in silico* の機能解析を行い、GWAS との統合解析を行う。

方法、結果：好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎の患者、及び対照群に由来する組織 (ポリープ、副鼻腔粘膜、副鼻腔粘膜擦過細胞など) から、Total RNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いた RNA-Seq を行う。また、慢性副鼻腔炎患者の様々な表現型の層別化解析に対応するため、詳細な臨床情報を取得する。次世代シーケンシングにより取得された raw data (fastq file) を、トリミング、Quality Control、リファレンス配列へのマッピング、リード数のカウントなどの処理を行い DEG の検出を行う。同定された DEG を用いて、Gene Ontology 解析、Pathway 解析、Network 解析などの *in silico* の機能解析を行い、好酸球性副鼻腔炎に特異的な要素の同定について報告を行う。また、日本人バイオバンク大規模ゲノム解析により、気管支喘息で 44 箇所、末梢血好酸球数で 76 箇所の関連領域が認められ、これらのうち *IL4R*、*GATA3* などを含む 9 箇所の共通領域が含まれていた。これらの領域の遺伝子との関連についても検討する。

結論：本研究から得られる成果は、好酸球性副鼻腔炎の病態の理解を大きく進めるとともに、病態解明や治療選択の最適化への貢献が期待できる。

33. In vivo で収縮する骨格筋の二次元 X 線回折解析

¹東京慈恵会医科大学分子生理学講座

²東京慈恵会医科大学分子生理学講座体力医学研究室

○中原 直哉¹・山内 秀樹²

山口 真紀¹・林 友則¹

平野 和宏²・竹森 重¹

X-ray diffraction analysis of contracting muscle in vivo. Naoya NAKAHARA, Hideki YAMAUCHI, Maki YAMAGUCHI, Tomonori HAYASHI, Kazuhiro HIRANO, Shigeru TAKEMORI

背景・目的：X線回折法は、生きたまま固定せずに骨格筋のサルコメア内の微細構造を評価できる手法であり、分子レベルでの構造変化がわかる。

摘出後も生理的に近い状態を長く維持するカエル骨格筋を用いて多くのX線回折研究が行われてきたが、温血動物では血流がないと生きた筋を生理的な状態に維持することが難しく、スキンドファイバーのような人工的に生理的な状態を維持した筋標本を用いざるを得なかった。しかし筋のトレーニング効果のように比較的小さな変化を高感度で検出するためには、in vivoのありのままの骨格筋でのX線回折解析が望まれる。我々は弛緩・収縮時のin vivo骨格筋の2次元X線回折像を得ており（第99回日本生理学会）、今回はその応用として比較的大きな変化が期待される阻血の効果を調べた。

方法：深麻酔下で6ヵ月齢ICR系雌性マウスの長趾伸筋の遠位の腱を張力トランスデューサに絹糸で固定した。露出した神経に電極を装着し、100Hzの頻度で0.5秒間神経を刺激し、刺激時点から0.1秒後にX線を0.4秒間照射した。実験はつくばにある高エネルギー加速器研究機構のフotonファクトリーBL-6Aにて行い、X線回折像の取得には試料の2.5 m下流に設置されたPilatus 1Mを使用した。

結果・考察：30秒に1回の経神経刺激による繰り返し収縮を10回行った時の張力は血流がある状態では90%程度保たれていたのに対して、血流途絶後は40%程度にまで低下した。高次の反射や層線が確認できる良好なin vivo収縮中の2次元X線回折像が取得できたが、1,1/1,0赤道反射強度比および第1層線のミオシン/アクチン成分比に阻血効果は検出されなかった。このことから少なくとも阻血時の収縮張力低下は神経筋接合部での伝達や興奮収縮連関の変調によるものではなく、収縮タンパク間の相互作用の変調によるものと考えられた。収縮タンパクレベルの分子構造変化を反映するものとして、阻血筋では 14.3 nm^{-1} ミオシン反射が弱まっていたが、その減弱の程度は阻血を持続した時の張力低下の程度との相関が明らかでなかった。

結論：in vivo骨格筋を阻血させたときの急性の収縮張力低下は筋の活性化過程ではなく収縮タンパクの相互作用レベルの変調に起因することが示唆されたが、収縮力低下に相関する変化の検出には収縮タンパク分子間の相互作用界面での変化を

解析する必要があると考えられた。

34. 高齢化社会における前立腺肥大症の外科的治療から考える、技術・教育・医療費の在り方

東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座

鈴木 裕崇・岩谷 洗介
占部 文彦・森 啓一郎
五十嵐太郎・都筑 俊介
本田真理子・佐々木 裕
古田 昭・三木 健太
木村 高弘

Technology, education, and medical expenditures from the perspective of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia in an aging society. Hiroataka SUZUKI, Kousuke IWATANI, Fumihiko URABE, Keiichiro MORI, Taro IGARASHI, Shunsuke TSUZUKI, Mariko HONDA, Hiroshi Sasaki, Akira FURUTA, Kenata MIKI, Takahiro KIMURA

目的：高齢化社会により前立腺肥大症に伴う排尿障害、不眠症は増加し、患者の生活の質を低下させる大きな問題である。主に投薬・手術治療が行われるが、手術に関しては近年の内視鏡技術の発展に伴い多種多様の治療法があり、その使い分けは未だ不明瞭である。

今回我々は大学病院である東京慈恵会医科大学附属病院（当院）において、各治療法がもたらす合併症を含めた治療効果、手術教育、医療費への影響について検討した。

方法：2022年1月から2022年7月に当院で施行された経尿道的前立腺切除術、前立腺蒸散術、前立腺吊り上げ術について、手術や入院費用、入院期間、合併症について考察した。

結果：前立腺切除術は前立腺肥大症に対する外科的治療として現在も標準的治療として位置づけられており、複数の術者が施行した。また前立腺蒸散術、前立腺吊り上げ術は近年開始された手術であり、これまで治療の経験がない単独術者がそれぞれ施行した。

前立腺体積の中央値は切除術で 88.5 cm^3 、蒸散術で 78 cm^3 、吊り上げ術で 36 cm^3 であった。手術時間はそれぞれ110.4分、99.9分、29.5分であった。術後カテーテル留置期間の中央値はそれぞれ3日、2日、1日、手術日からの入院期間の中央値6

日、4日、2日であり、Grade3以上の合併症は認めなかった。

前立腺切除、蒸散術を行った群では、術前の内服薬を全例で減らすことができた。

結論：外科的治療は患者にとって最大の侵襲であり、最も重要なことは安全で確実な治療を行うことである。その上で個々のニーズに合わせた治療法を選択し、教育や医療費削減に貢献することが我々の使命であり、高齢化社会における前立腺肥大の治療はその一役を担うことができるであろうと考えられた。

35. 環境中の放射性ストロンチウムの安全・迅速・安価な分析法の開発

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

○箕輪はるか・緒方 良至
小島 貞男

A safe, rapid, and inexpensive method for determining the radiostromtium concentration in environmental samples. Haruka MINOWA, Yoshimune OGATA, Sadao KOJIMA

背景・目的：放射性ストロンチウム (^{89}Sr , ^{90}Sr) はカルシウムと類似の挙動を示す。体内に摂取されると骨に沈着し骨肉腫や白血病等の原因となる可能性がある。 ^{89}Sr , ^{90}Sr はウランの核分裂生成核種であり、原子力施設における放射線モニタリングの重要な対象核種である。

^{89}Sr , ^{90}Sr はベータ線のみを放出する。ベータ線は連続エネルギー分布を示すためガンマ線のようにエネルギー弁別による核種同定ができない。そのため計測前に目的元素のみを分離する必要がある。環境試料からのSrの分離は煩雑な分析操作を要し、試料採取から結果を得るまで2週間以上かかっていた。本研究は、環境試料特に海水から ^{90}Sr を迅速かつ安全・安価に分析することを目的とした。

方法：海水からSrを効率的に濃集するため、ケイ酸バリウムを主成分とする吸着剤、ピュアセラムMAq（日本化学工業）を使用した。海水試料100 mLにSr吸着剤150 mgを加えて攪拌した。2時間の攪拌の後、吸引ろ過によりSr吸着剤を濾紙上に集め、乾燥させたのち密封し、測定試料と

した。試料を円柱形のプラスチックシンチレーターで挟み、専用のボトルに入れ、液体シンチレーションシステムLSC-LB7（日立アロカメディカル）でベータ線を測定した。あるいは回収したSr吸着剤に液体シンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーションカウンタLSC-6100（日立アロカメディカル）で測定した。

結果：Sr吸着剤へのSr吸着率は $93.5 \pm 2.5\%$ であった。 ^{90}Sr の検出下限値は60分間の測定で $0.5 \text{ Bq} \cdot \text{L}^{-1}$ であった。この値は、法令で定められた排水中の濃度限度値 ($30 \text{ Bq} \cdot \text{L}^{-1}$) と比較して十分に低く、汚染水漏洩の迅速な検知が可能である。分析に必要な試料量はわずか100 mLで、実験操作は攪拌と濾過のみ、危険な試薬を使う必要は無く、操作にかかった時間は約3時間であった。

結論：本研究の方法は、原子力事故等の緊急時における放射性ストロンチウムの迅速モニタリングに適用可能である。今後、平常時の環境試料など低濃度試料への応用、また魚など生物試料、牛乳など食品への適用を目指している。

36. 衆議院議員における COVID-19 発症について

衆議院医務室

○柴 孝也・山田 裕史
法橋 健・田村 展一
蓮村 哲・黒田 敬史

COVID-19 in members of the House of Representatives. Koya SHIBA, Hiroshi YAMADA, Ken HOKKYO, Hirokazu TAMURA, Satoshi HASUMURA, Takashi KURODA

目的：衆議院医務室は東京慈恵会医科大学（慈恵医大）の特別派遣施設であり、国会議事堂完成前年の1935年から継続して医師が派遣されている。本研究は国会議員の集団という限定された職域でのSARS-CoV-2の感染状況を解析し、併せて衆議院の感染対策における本学の関与も検証することを目的とした。

方法：全衆議院議員465名を対象として、2020年9月から2022年7月22日までのCOVID-19の発症数と感染率、経時的推移、重症化リスク因子と重症度の関連等を検討した。さらに、ワクチン接

種状況，感染者の療養先，慈恵医大におけるPCR検査数についても調査した。

結果：観察期間中に74名のCOVID-19が発生した（男性65名，女性9名）。議員全体の感染率は15.9%で，各年代別感染率は30代以下25.0%，40代13.7%，50代16.4%，60代16.1%，70代以上15.6%だった。会派別の感染率は最低の3.1%から最も高い30.0%まで大きな差異がみられた。感染者の療養先は，病院10名，宿泊施設3名，自宅61名だった。入院療養10名中9名は2021年6月までの発症で，2名が慈恵医大病院に入院した。15名が複数の重症化リスク因子を有したが，重症に至る例はなかった。全国的流行期の第3波，4波では議員の感染も増加したものの，第5波においては新規発生を認めなかった。第6波のピークを過ぎた本年3～6月は国内の感染者減少に対し，議員の新規発生数はほぼ横ばいであった。医務室におけるワクチンの職域接種は初回と2回目を行って2021年8～9月に，3回目を2022年2～4月に行い，それぞれ51名（接種率10.9%），148名（同31.8%）が接種を受けた。検査体制が未整備だった時期に参議院5名を含む21議員のPCR検査を慈恵医大に依頼した。結果は陽性1名，陰性20名であった。

結論：COVID-19の全国的な広がりに伴い，衆議院議員の間でも感染者が増加した。PCR検査の実施や入院患者の受入れ，ワクチンの職域接種などによって，本学も議員のCOVID-19対策において一定の役割を果たした。

37. がん栄養リハビリテーション治療室の取り組み

¹東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

²東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍センター

鈴木 慎^{1,2}・羽田 拓也¹

宇和川 匡²・安保 雅博¹

The efforts of the cancer nutrition rehabilitation treatment office. Shin SUZUKI, Takuya HADA, Tadashi UWAGAWA, Masahiro ABO

「がん栄養リハビリテーション治療室」(当部門)は2021年4月から東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍センター内に新設された新しい部門である。

がん患者さん本人の主な悩みは「食思不振」と「体力の低下」であり治療を行う主治医の意見とは大きく異なっていることが知られている。また，その結果生じる「筋骨格量の減少」や「身体機能低下」によって定義される「サルコペニア」は術後合併症の増加や抗がん剤の副作用の頻度と大きく関連していることが明らかになってきている。社会的ニーズ，がん患者さんの生存率の延長，さらには健康寿命の延伸のために当部門は設立に至った。

がんリハビリテーションは，Dietzの分類で病気の進行に合わせ「予防的」，「回復的」，「維持的」，「緩和的」に行っていくことが好ましいとされている。そのリハビリテーションの効果を最大化するために必要なことの1つが食事を中心とした「栄養療法」である。「リハビリテーション」と「栄養療法」はお互い密接なものであり，かつ量と質に関しては一人一人オーダーメイド化を行っていく必要性があり，多くの経験と専門知識が必要である。そこで大切なのが，主治医・リハビリテーション科医師・理学療法士・作業療法士・言語聴覚士・管理栄養士・看護師など，多職種で連携し治療を行うことである。

当部門が東京慈恵会医科大学の「病気を診ずして，病人を診よ」という建学の精神のもと，患者さんの「食べたい」「身体を動かしたい」という気持ちに応えるため，どのような活動を行っているか，そして，「がん栄養リハビリテーション治療室」としてがん患者さんのために取り組んでいきたいと考えている展望について発表したい。

38. 同種末梢血幹細胞移植後早期に発症した急性心膜炎に対してコルヒチンが有効であった1例

東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科

○中村 嵩・横山 洋紀
石井 敬人・仲野 彩
田上 晋・酒寄 葉
長尾 陸・川島 雅晴
勝部 敦史・塩田 祐子
齋藤 健・島田 貴
矢野 真吾

Effect of colchicine in early onset acute pericarditis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Takashi NAKAMURA, Hiroki YOKOYAMA, Hiroto ISHII, Aya NAKANO, Susumu TANOUÉ, Yo SAKAYORI, Riku NAGAO, Masaharu KAWASHIMA, Atsushi KATSUBE, Yuko SHIOTA, Takeshi SAITO, Takaki SHIMADA, Shingo YANO

症例は48歳男性。X年3月急性巨核芽球性白血病と診断され、イダルビシンとシタラビンによる寛解導入療法を2回施行し、X年6月血液学的寛解を得た。ブスルファン、シクロホスファミドによる骨髄破壊の前処置を用いて、X年7月ヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen, HLA) 適合同胞より同種末梢血幹細胞移植を施行した。移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) の予防には、シクロスポリンとメトトレキサートを使用した。好中球生着前の移植後8日目に38.3°Cの発熱と吸気時に増悪するNumerical Rating Scale (NRS) 10/10の胸痛が出現した。12誘導心電図で鏡面像を伴わないII, III, aVF, V2~V4誘導のST上昇, II誘導でのPR低下を認め、心臓超音波検査で少量の心嚢水を認め、臨床的に急性心膜炎と診断した。急性心膜炎に対してコルヒチン0.5mg/日を投与開始し、速やかな症状の改善を認めたため、移植後14日目に終了し、その後症状の再燃なく経過した。同種造血幹細胞移植後の心膜炎は、放射線照射や慢性GVHDなどを原因とする移植後晩期発症例が知られており、前処置関連毒性を除けば好中球生着前の報告は少ない。本症例は造血機能が回復する前の移植後早期に発症した急性心膜炎と診断した。同種造血幹細胞移植後早期の急性心膜炎におけるコルヒチン使用は、有害事象である顆粒球減少症による生着遅延への

影響や、CYP3A4阻害薬、P糖タンパク質阻害薬との薬物相互作用の懸念がある。本症例ではコルヒチンの少量短期間投与を行い、生着不全や有害事象の発現なく経過し、心膜炎症状の改善を認めた。移植後早期に発症する急性心膜炎に対してもコルヒチン投与が有効である可能性が示唆された。