

一般演題

1. COVID-19流行下でのテレワーク導入による、ワークスタイル、ライフスタイルの変化と精神的健康度の関連

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

○浅賀 大¹・島崎 崇史²

山内 貴史²・須賀 万智²

Association between changes in work, life-style, and mental health following the introduction of telework systems during the COVID-19 pandemic. Dai ASAKA, Takashi SHIMAZAKI, Takashi YAMAUCHI, Machi SUKA

目的：新型コロナウイルス流行によるテレワーク導入の増加によって、ホワイトカラー労働者のワークスタイル、ライフスタイルが変化すると予想される。本研究では、(1) 新型コロナウイルス流行によるテレワーク導入の増加と、ワークスタイルの変化の関連（解析1）、及び、(2) ワークスタイル、ライフスタイルの変化と精神的健康度との関連（解析2）について検討することを目的とした。

方法：2020年11月に実施された新型コロナウイルス流行に伴う健康影響に関するアンケート調査を使用データとした。回答した25歳から64歳の男女8000人のうち、新型コロナウイルス流行以前から同じ仕事を続けているホワイトカラー（事務、営業・販売、専門・技術職）正規雇用労働者2926人を対象者とした。解析1では、時間外労働、座位時間、スクリーンタイムのワークスタイル3項目の変化を目的変数、テレワークの導入/増加を説明変数としてカイ二乗分析を行った。解析2では、新型コロナウイルス流行前後での精神的健康度（WHO-5総得点）の悪化の有無を目的変数、時間外労働、座位時間、スクリーンタイムのワークスタイル3項目の変化と睡眠時間、朝食頻度、運動習慣のライフスタイル3項目の変化を説明変数としたうえで、性別、年齢を調整したロジスティック回帰分析を行った。

結果：対象者のうち、1287人（44.0%）が精神

的不調あり（WHO-5総得点13点未満）であった。解析1の結果として、テレワーク導入/増加は、ワークスタイル3項目の増加と有意な関係を認めた。解析2の結果として、全対象者ならびにテレワーク導入/増加群において、時間外労働の増加と精神的健康度の悪化ありの有意な関係、睡眠時間、運動習慣の増加と精神的健康度の悪化なしの有意な関係を認めた。テレワーク導入なし群では、これらの有意な関係を認めなかった。

考察：テレワークの導入/増加はワークスタイルの変化に大きく影響していた。全対象者とテレワーク導入/増加群において、時間外労働の増加と精神的健康度の悪化ありの有意な関係を認めたのは、不慣れなテレワーク環境が時間外労働の増加につながり、精神的ストレスをもたらしたためと推察される。睡眠時間、運動習慣の増加と精神的健康度の悪化なしの有意な関係を認めたのは、テレワーク導入/増加により不要になった通勤時間が、睡眠、運動のための時間として充足され、ストレス軽減につながった可能性が考えられた。

2. Nkx2-5系譜マクロファージは出生後に僧帽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5年

²東京慈恵会医科大学医学部細胞生理学講座

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}

王 玫²・南沢 享²

中野 敦^{2,3}

Nkx2-5 lineage macrophages promote mitral valve remodeling after birth. Amane TADA, Norika LIU, Mei WANG, Susumu MINAMISAWA, Atsushi NAKANO

目的：胎生期の心内膜内皮細胞では一過的に造血が起きることが分かっており、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）、心内膜由来マクロファージ（ecMΦ）産生不能マウス（Nfatc1-cre/+;Csf1r-flox/flox）では、弁の形成異常が見られたことから、ecMΦは心臓弁の成熟に必須であることを、私達は先行研究において明らかにした。一方、Nkx2-5発現細胞特異的にMΦが産生されない場合に、房室弁形態形成に及ぼす影響は不明である。

本研究は、心内膜床から成体弁への形成過程におけるNkx2-5系譜MΦの役割を明らかにすることを目的とした。

方法：Nkx2-5系譜MΦ欠損マウス(Nkx2-5-cre/+;Csfl1-flox/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), E13.5については、各ステージに対し、光学顕微鏡下における心臓の外観の観察を行った。また、胎生10.5日(E10.5), E13.5, E15.5, 生後1日目(P1), P10, 成体のステージに対し、HE染色・Pentachrome染色・免疫染色による組織観察を行った。

結果：心臓の外観の観察については、E10.5・E13.5ともに著名な形態異常を認めなかった。E10.5・E13.5・E15.5の各ステージにおける心臓弁原基の組織観察では、変異マウスと野生型マウスに有意な形態的な差は見られなかった。一方、P1・P10・成体の各ステージでは、野生型マウスと比較して、変異マウスにおいて僧帽弁は細胞外基質に富んだ肥厚がみられ、ecMΦ除去マウスと類似した表現型を示した。

考察：Nkx2-5は心臓では心内膜のみならず、心筋細胞など多種の細胞に発現するにもかかわらず、変異マウスの表現型は心内膜から僧帽弁形成において現れたが、心筋などにおいては現れていない。この結果は、先行研究のNfatc1-cre/+;Csfl1-flox/floxマウスの実験結果を再現しており、Nkx2-5系譜を持つ細胞のうち、内皮細胞からできるecMΦが生後弁における細胞外基質のリモデリングに寄与して弁の成熟に関わっていることを支持すると考えられた。

結論：Nkx2-5陽性心内膜細胞に由来するecMΦは、出生後において僧帽弁のリモデリングに寄与していることがP1・P10・成体マウスにおいて示された。

3. 媒介蚊が保有する黄熱ウイルスvDNAの検出を目的とした等温遺伝子増幅法の開発

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熱帯医学講座

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

鈴木 美菜¹・大手 学^{2,3}

嘉糠 洋陸^{2,3}・青沼 宏佳^{2,3}

Development of a loop-mediated isothermal amplification method to detect viral DNA of yellow fever virus in vector mosquitoes. Miina SUZUKI, Manabu OTE, Hirotaka KANUKA, Hiroka AONUMA

黄熱は黄熱ウイルス(YFV)に感染した蚊によって媒介される疾患であり、時に急性ウイルス性の出血性疾患を引き起こす。重症化した場合、その半数が死亡するという致命的な疾患であるが、有効な治療薬はない。アフリカ・アメリカ大陸の熱帯地方が主な浸淫地で、公衆衛生上の大きな問題となっている。YFVのベクターであるネッタイシマカなどの蚊を標的にした、ウイルスの検査体制が構築できれば、その地域におけるYFVの分布状況を推測することが可能となる。

YFVはフラビウイルス属の一本鎖プラス鎖RNAウイルスである。RNAはDNAに比べて不安定であり、蚊からRNAウイルスを直接検出するのは困難とされる。本研究ではウイルス由来のDNAであるvDNAをウイルス検出の標的とすることで、この問題の克服を目指した。vDNAは蚊の内在性逆転写酵素によってウイルスRNAから合成されるもので、近年その存在が明らかにされた。等温遺伝子増幅法であるLAMP(Loop-mediated Isothermal Amplification)法を用いてvDNAを検出する方法を開発し、その感度・特異性について検証した。

ガーナでヒトから分離された4株とワクチン株(17D-204株)のYFVについて塩基配列の全長を比較し、相同性の高い部分をターゲットとしたプライマーセットを複数作成した。これらを用いてYFVワクチン株に感染させた蚊の培養細胞から抽出したvDNAをLAMP法によって増幅することを試みた。その結果、YFVのNS5領域を標的にしたプライマーを用いることにより、安定してvDNAを検出することに成功した。さらに、YFV

ワクチン株感染培養細胞と蚊個体を混合した YFV 感染蚊モデルを作成し、その DNA から LAMP 法によって vDNA を検出することにも成功した。本研究で開発した黄熱 vDNA を検出する LAMP 法は、専用の機器が不要であるため、発展途上国においても実用性が高いことが期待される。

4. 中枢神経系治療薬による致死性不整脈関連有害事象の検討：日本有害事象報告データベース (JADER) を用いたレトロスペクティブ解析

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

○横原 咲希¹・橋口 正行²

志賀 剛²

Adverse events of central nervous system drug-induced life-threatening arrhythmias: A retrospective analysis using the Japanese Adverse Drug Event Report Database. Saki YOKOHARA, Masayuki HASHIGUCHI, Tsuyoshi SHIGA

背景：薬剤性QT延長症候群は重大な心性副作用であり、致死性心室不整脈であるトルサードポアント (TdP)、心室頻拍 (VT)、心室細動 (VF) を惹起する。その原因として循環器系治療薬に次いで中枢神経系治療薬 (CNS薬) が多いことが報告されている。本研究では、CNS薬の致死性不整脈関連有害事象 (QT延長、TdP、VF、VT) の報告頻度とそれらの患者特性を日本の有害事象報告データベース (JADER) を用いて検討した。

方法：JADERを使用し、2004年4月から2022年9月までのデータを取得した。CNS薬投与患者を調査対象とした。評価項目としてQT延長/TdP/VF/VTを抽出し、QT延長/TdPとTdP/VF/VTに分けてCNS薬別の報告頻度、および報告オッズ比 (ROR)、調整オッズ比 (aROR) を算出した。

結果：4,530,772件の個別症例報告のうち、患者909人が、被疑薬としてCNS薬による致死性不整脈関連有害事象1,760件 (QT延長症候群/QT延長1,261、TdP 192、VF 108、VT 199) が報告されていた。58.9%が女性であり、年齢 (10歳階級) は50歳以上の年齢層で10~19%と報告が多かったが、若~中年の年齢層でも5~10%の報告が

あった。過量投与は4.7%であった。QT延長/TdPのaRORが最も高かったのはグアンファシン (86.9)、次いでスルトブリド (56.0)、エスタロプラム (19.8)、トラゾドン (12.7)、ドネペジル (9.4)、スルピリド (8.8) の順だった。TdP/VF/VTのaRORが最も高かったのはトラゾドン (16.7)、次いでスルピリド (9.9)、ドネペジル (9.2)、ハロペリドール (8.6)、チアプリド (6.8) であった。

結論：JADERデータベースを用いた本研究により、CNS薬のうち注意欠如・多動症治療薬 (グアンファシン)、抗精神病薬 (定型・非定型)、抗うつ薬 (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)、抗認知症薬 (ドネペジル) がQT延長/TdPおよびTdP/VF/VTと関連していた。患者特性としては女性に多く、高齢者に多いものの全年齢層に分布し、常用量での報告が多かった。

5. 発生過程における大脳新皮質中間帯での神経細胞の移動様式の解析

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医学部医学科3年

³東京慈恵会医科大学医学部医学科5年

⁴東京慈恵会医科大学解剖学講座

○内藤 礼¹・笠井 祐登²

中村 孝祐³・吉永 怜史⁴

北澤 彩子⁴・久保健一郎⁴

Analysis of neuronal migration in the intermediate zone of the developing neocortex. Aya NAITO, Yuto KASAI, Kosuke NAKAMURA, Satoshi YOSHINAGA, Ayako KITAZAWA, Ken-ichiro KUBO

目的：発生過程において、大脳新皮質の興奮性神経細胞は脳室周囲に位置する脳室帯で生まれ、脳表面に向かって移動する。その際の移動様式として、多極性移動、locomotion, terminal translocationの3つの様式が知られている。多極性移動をする多極性細胞蓄積帯 (MAZ) と locomotion で移動している皮質板 (CP) の間に位置する中間帯 (IZ) と呼ばれる領域で細胞がどのように移動するかは不明であったため、その移動様式を解析した。

方法：子宮内電気穿孔法を用いて蛍光タンパク質 (green fluorescent protein, GFP) を発生中のマウス大脳新皮質に導入した。その後、GFP導入後

1, 2, 3日後に蛍光顕微鏡を用いて撮影を行い、細胞の形態を解析した。GFP導入後2日後から3日後にかけ、タイムラプス撮影を行い、細胞の動きを観察した。

結果：大脳新皮質の中間帯にある細胞では、突起を複数持ちながら、極性を持つ様子が観察できた。突起の本数を解析したところ、日にちが進むにつれて突起が1本の細胞の割合が増えていくものの、その割合は皮質板にある細胞ほどに多くはならなかった。細胞の動きを観察したところ、中間帯では脳室周囲から脳表面への垂直方向の移動だけでなく、水平方向に向きを変えながら脳の表層に移動していく様子が観察された。この移動様式は海馬でのclimbingと呼ばれる移動様式に類似していた。そこで海馬の細胞についても観察したところ、実際に、海馬の細胞でも極性を持たずに突起を複数持ち、水平方向にも移動しながら脳の表層に移動する様子が観察された。

結論：大脳新皮質の中間帯の細胞は多極性移動ともlocomotionとも異なった移動方法をしていることが示された。その移動様式は極性を持たずに複数の突起を持つことと、水平方向にも移動しながら脳の表層に移動する点において、海馬の細胞の移動様式と類似する点が見られた。

6. 3Dプリンター技術を用いた乳腺腫瘍触診モデルの作製

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外科学講座乳腺・甲状腺・内分泌外科

³東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター先端医療情報技術研究部

○香取 春菜¹・伏見 淳²

藤村宗一郎³

Development of breast tumor palpation models using 3-dimensional printing technology. Haruna KATORI, Atsushi FUSHIMI, Soichiro FUJIMURA

背景：乳腺外科領域では、乳腺腫瘍の変化を患者自身が触診によって把握することで乳癌の早期発見が可能であるとされている。また、現在3Dプリンター技術によって様々な臓器のモデル作成が実現されている。そのため、3Dプリンターを用いた腫瘍モデルは患者の乳腺腫瘍に対する理解を促進する一助になると考えられる。

目的：3Dプリンターを用いて乳腺腫瘍を想定した腫瘍モデルを作成し、外科医へのアンケートを通じて最適なモデル作製方法を明らかにすることを目的とした。

方法：3D-CADソフトウェアZW3D 2023 (ZWSOFT) を用いて、一辺20 mmの立方体の内部に直径15 mmの球状の腫瘍を下面と接するように埋め込んだ3Dデータを作製した。腫瘍の壁厚は1 mmで統一し、立方体の壁厚は0.5 mm, 1.0 mm, 1.5 mmと変化させ3種類のモデルを作製した。壁に囲まれた領域はサポート材で充填した。各モデルはAGILISTA3200 (KEYENCE) を用いて造形した。各モデルは7名の外科医が触診した。触診の感触は10段階評価とし、結果は統計学的手法を用いて解析した。

結果：立方体の壁厚を変えた乳腺腫瘍モデルを外科医が触診し評価した結果、壁厚0.5 mm, 1.0 mm, 1.5 mmのモデルに対する平均評価はそれぞれ5.9, 5.1, 3.7であり、壁厚0.5 mmのものが最も現実の触診における感覚に近いと評価された。各モデル間で検定を行ったが、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。

結論：3Dプリンターを用いて有用な腫瘍モデルを作成できる可能性が示唆された。今後材質や形状を工夫することによって、より現実に近い腫瘍モデルを作成することが可能となり、患者のプレスト・アウェアネスの実践に貢献できると考えられる。

7. 遺伝子治療への応用を目指した高活性型ライソゾーム酵素の開発

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総合医科学研究センター遺伝子治療研究部

○石井 瑛啓^{1,2}・嶋田 洋太²

小長野貴子²・小林 博司²

Development of a high-performance enzyme for novel gene therapy of lysosomal storage disease. Akihiro ISHII, Yota SHIMADA, Takako KONAGANO, Hiroshi KOBAYASHI

細胞内成分の分解を担うライソゾームには50種類以上の加水分解酵素が存在しており、それら酵素の遺伝的欠損症としてライソゾーム病が存在

する。その1つであるムコ多糖症II型 (MPS II) はイズロン酸-2-スルファターゼ (IDS) の欠損を原因とし、中枢神経症状や骨変形など多彩な症状を呈する。これまで我々はIDS搭載ウイルスベクターを用いたMPS IIへの遺伝子治療法の開発を進めており、中枢神経を含む全身に有効性を示すことを明らかにしてきた。現在の治療ウイルスベクターには天然型のIDSを搭載しているが、さらに酵素活性の高い高機能型IDSに変更することができれば、従来よりもさらに高い有効性の他、治療に必要なウイルス力価の低減に伴う安全性の向上や治療コストの低減も期待できる。そこで本研究では、人工的にIDSのアミノ酸置換を行い、天然型よりも高活性を示す変異体の開発を試みた。

各種データベースを用いてアミノ酸配列の生物種間比較や立体構造解析を行い、文献報告も加味してアミノ酸を変化させる部位の選定を行った。その後、PCRを利用してヒトIDS cDNAの塩基を置換し、アミノ酸配列を変化させた変異体を作成した。作成した変異体については培養細胞に発現させ、酵素活性を測定した。

変異体を3種類作成し解析したところ、天然型IDSよりも高い活性 (変異体1)、同等の活性 (変異体2)、大幅に低い活性 (変異体3) が認められた。変異体1の発現タンパク質量について解析したところ、天然型とは差が認められず、酵素タンパク質そのものの活性が上昇していることが示唆された。さらに、人工基質と変異体1との親和性解析を行ったところ、天然型よりもKm値が低下している傾向が認められた。

以上より、変異体1は基質との結合性が上昇した結果、酵素反応が促進されている高活性型酵素であると考えられる。今後、基質特異性の解析を行うと共にさらなるアミノ酸配列の最適化やウイルスベクターへの搭載を進める予定である。

8. 模擬微小重力はヒト臍帯静脈内皮細胞のフォン・ヴィレブランド因子に関連する機能形態に影響する

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細胞生理学講座宇宙航空医学研究室

○中山 大河^{1,2}・南沢 享²

暮地本宙²

Microgravity affects the morphic characteristics and molecular localization of human umbilical vein endothelial cells related to von Willebrand factor. Taiga NAKAYAMA, Susumu MINAMISAWA, Hiroki BOCHIMOTO

最近、宇宙滞在中の微小重力を原因とする血栓形成リスクが報告されている。vWF(フォン・ヴィレブランド因子)は、一次止血の初期段階において血小板の凝集に寄与し、血中vWFの高値が血栓形成のリスクファクターになることが近年指摘されている。

発表者は、宇宙空間における重力性の機械的刺激の異常が血管内皮細胞の機能障害や表面微細構造変化を惹起することに着目し、血管内皮細胞モデルであるヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の重力応答性に関する形態学的解析を実施した。地上対照群に加えて、3Dクリノスタットによる模擬微小重力下 (SMG群) でHUVECを48時間培養した。

Trizol処理後、RNAを抽出し、vWFについてq-PCRを実施した。また、4%PFA固定後、細胞数を計測し、vWFの蛍光免疫標識を行い共焦点顕微鏡で観察した。加えて、2%glutaraldehyde固定後、凍結乾燥・オスミウムコーティングして走査電子顕微鏡で観察した。

q-PCRの結果、vWFの遺伝子発現は、SMG群で上昇する傾向にあった。細胞数計測の結果、対照群に比べてSMG群で有意な減少を認めた。共焦点顕微鏡観察では、vWFとゴルジ体マーカーであるGM130の共局在率が、地上対象群に比べてSMG群で低下する傾向が見られた。走査電子顕微鏡観察では、細胞表面に、絨毛構造と黒い斑点構造が観察された。

以上から、模擬微小重力は、vWFの遺伝子発現や分泌能をはじめとする細胞機能変化を誘発し、細胞表面の微細構造異常も生じさせる可能性

が示された。今後はこれらの変化がどのように血栓形成に影響するかについても検討したい。

9. 発生起源が及ぼす血管平滑筋細胞の特性の解明

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

○堀内 理人^{1,2}・井上 天宏²

南沢 享²

The characteristics of vascular smooth muscle cells affected by their developmental origins. Rihito HORIUCHI, Takahiro INOUE, Susumu MINAMISAWA

背景：動脈管は胎児循環において必須の血管であるが、生後呼吸が開始されるとまもなく閉鎖する。一方、上行大動脈は加齢とともに瘤形成や解離のエントリーが好発する部位である。このような部位による血管の特性の違いは、血圧や分枝といったメカニカルストレスも要因の1つだが、血管の弾性を左右する中膜を構成する血管平滑筋の発生起源も要因となっている可能性があるため、本研究を行なった。

材料と方法：胎児Wistarラット（在胎21日）の動脈管、主肺動脈、上行大動脈、弓部大動脈、下行大動脈を摘出し、各部位より血管平滑筋細胞を採取した。血管平滑筋細胞を増殖型（脱分化型）に誘導するため継代を行い増殖させたのち、3～5継代の血管平滑筋細胞を用いて各部位から採取した細胞の特性を評価した。

結果：各々の血管平滑筋細胞にプロスタグランジンE1（PGE1）を添加したところ、単位細胞数当たりのヒアルロン酸（HA）の産生量は、上行大動脈＞主肺動脈＞動脈管＞弓部大動脈＞>下行大動脈、の順に高かった。これまでの研究ではPGE1刺激により動脈管血管平滑筋細胞からHAが産生されることは分かっていたが、大血管基部の血管平滑筋細胞が高いHA産生能を有することは新たな発見であった。これらの血管平滑筋細胞がPGE1刺激によりHAが産生される経路として、EP4レセプターとヒアルロン酸合成酵素2が関与していることも分かった。また発生起源を示すプロモーター遺伝子のmRNA解析を行なったところ、上行大動脈と主肺動脈は発生起源が主として

二次心臓領域（Second Heart Field: SHF）に由来、動脈管と弓部大動脈は主として心臓神経堤細胞（Cardiac Neural Crest: CNC）に由来していたが、下行大動脈はそのどちらにも由来していなかった。

結語：発生起源の違いが増殖型血管平滑筋細胞のPGE1に対するHA産生能と細胞外基質の構成変化に関与しており、これは加齢による動脈硬化の進展と動脈疾患の好発部位に影響していることが示唆された。

10. 二次胆汁酸による閉塞胆管ステント由来腸球菌のバイオフィーム形成と凝集の促進

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細菌学講座

³東京慈恵会医科大学内視鏡医学講座

○高泉 優¹・杉本 真也²

古橋 広人³・二口 俊樹³

一志 公夫³・炭山 和毅³

金城 雄樹²

Promotion of biofilm formation and aggregation of enterococci isolated from clogged biliary stents by secondary bile acids. Yu TAKAIZUMI, Shinya SUGIMOTO, Hiroto FURUHASHI, Toshiki FUTAKUCHI, Kimio ISSHI, Kazuki SUMIYAMA, Yuki KINJO

目的：閉塞性黄疸は、腫瘍等により胆汁の流れが滞りビリルビンが体内に蓄積した状態であり、胆管炎・敗血症などの感染症を引き起こす。これらの治療・予防のため、胆管にステントを挿入する治療が行われるが、ステントは時に早期閉塞し、胆管炎が再発することが課題である。近年、腸内微生物叢の一部の菌が胆管ステントの閉塞に関与している可能性が指摘されているが、具体的なメカニズムは不明である。本研究では、バイオフィームを介した胆管ステントの閉塞メカニズムを理解するために、閉塞胆管ステントから菌を分離培養し、それらのバイオフィーム形成能を評価した。

方法および結果：8例の閉塞性黄疸患者から胆管ステントを回収し、その内部でのバイオフィームの存在を確認するため、近年、細菌学講座で開発したバイオフィーム透明化法（Sugimoto, Kinjo Commun. Biol. 2023）を用いて観察した。その結果、閉塞した胆管ステント表面や内腔中心部でグラム

陽性球菌やグラム陰性桿菌を含む複数の菌によるバイオフィルムの形成が確認された。次に、閉塞胆管ステントの内容物を血液寒天培地で培養したところ、様々な形状のコロニーが発育した。性状の異なるコロニーを分離培養し、生化学試験や16S rDNAの配列から菌種の同定を行った結果、バンコマイシン耐性株を含む腸球菌 (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* など) が高頻度 (8検体中5検体) に同定された。そこで、これらの腸球菌に着目し、*in vitro* においてバイオフィルム形成能を評価した結果、分離した15菌株中8株がグルコースや塩化ナトリウムを添加したBrain Heart Infusion培地でバイオフィルムの形成量が増加した。次に、胆管ステント内では胆汁酸がバイオフィルム形成に影響を与えることが予想されたため、胆汁酸存在下でのバイオフィルム形成能を評価したところ、二次胆汁酸であるデオキシコール酸やリトコール酸の存在下でバイオフィルムの形成や菌の凝集が増加することがわかった。

結論：二次胆汁酸による腸球菌のバイオフィルム形成や菌の凝集の誘導が胆管ステント閉塞の一因である可能性が示された。本研究成果は、腸球菌あるいは一次胆汁酸を二次胆汁酸に代謝する腸内細菌を特異的に除菌するような胆管ステントの閉塞の予防に向けた新たな戦略の創発に繋がること期待される。

11. 脳梗塞と血液型

御津医学研究所

◎今泉 忠芳

Cerebral infarction and blood type. Tadayoshi IMAIZUMI

血液型に関与している二、三の疾患の報告がみられる。熱帯熱マラリアと血液型 (1)。

エコノミークラス症候群と血液型である (2)。血液凝固の問題である、脳梗塞には血液凝固の問題がある (3)。今回、脳梗塞の血液型について観察を行った。

対象：要介護高齢者の脳血管障害135例 (男性M61, 平均年齢83.5, 女性F74, 平均年齢86.2) を対象とした。脳血管障害は脳梗塞78, 脳出血

33, ラクナ梗塞16, クモ膜下出血8であった。

対象の血液型検索を行った。日本人平均血液型比率 (4) (5) と比較を行った。

脳梗塞56例に心電図洞調律sinusと心房細動AFを観察した。

結果	対象と血液型	A	B	O	AB
脳梗塞	78	36	18	14	10
脳出血	33	10	10	8	5
ラクナ梗塞	16	6	2	6	2
クモ膜下出血	8	3	2	2	1

対象血液型と日本人血液型, A40, B20, O30, AB10 比較

O型：脳梗塞18%, 日本人平均30%, 他28%

脳梗塞/日本人平均 p<0.05

脳梗塞心電図：sinus37/56 (66%), AF19/56 (34%)

AF: M25% F45% p<0.05

A型 AF M4/11 (36,4%)

F10/19 (73.7%)

要約：脳梗塞は血液型O型少ない。

脳梗塞のAF頻度は34%, その内、A型 F73.7%

エコノミークラス症候群のO型の少ないことと類似

- (1) Guputa M et al, World health organ 58(6) 913-5,1980
- (2) VsanSK et al, Circulation 133(15) 1449-57, 2016
- (3) 今泉忠芳, 日本内科学雑誌 85臨時増刊号 213,1994
- (4) 古畑種基, 血液型の話, 岩波新書, 1996,10, 15, 第5刷
- (5) 鈴木正三他, 比較血液学 昭和60年4月20日 装華房

12. 荷重CTと3次元解析システムを用いた関節の可動性評価

¹東京慈恵会医科大学整形外科科学講座

²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター高次元医用画像工学研究所

○木村 正¹・窪田 誠¹

木原 匠¹・山下 紀¹

木佐森和樹¹・服部 麻木²

鈴木 直樹²・斎藤 充¹

Evaluation of joint mobility in patients with hallux valgus using weight-bearing computed tomography and a 3-dimensional analysis system. Tadashi KIMURA, Makoto KUBOTA, Takumi KIHARA, Nori YAMASHITA, Kazuki KISAMORI, Asaki HATTORI, Naoki SUZUKI, Mitsuru SAITO

整形外科の足の外科領域で扱う疾患は多岐にわたるが、荷重によって変形が増大し、症状が発現するものがある。代表的な疾患として外反母趾があげられるが、非荷重位撮影では、この変形が過小評価され、治療方針の決定などに影響を及ぼす可能性がある。外反母趾の変形は、単に母趾が外反している2次元な変化だけではない。第1中足骨の内反、扁平足、母趾と小趾との幅が広がってしまう開張足、母趾の回旋など様々変化を伴っている。こうした変形は3次元的なものであり、その解析にはCTが有用である。

一般のCT撮影は通常、臥位で行われる。しかし、変形を詳細に解析するには荷重位での撮影が理想的である。整形外科科学講座では、体重と同程度の負荷を加えることが可能な荷重装置を開発した。この装置を用いて外反母趾と健常足に対して非荷重位と荷重位の足部CTを撮影した。これまではCTを撮像しても、スライスを選んで、特徴のある点を選択し、2次元的に検討していた。しかし、高次元医用画像工学研究所と共同開発したプログラムでは、解剖学的特徴点を指定せずに3次元物体の重ね合わせが可能なICPアルゴリズムを用いることで、3次元のまま精密に検討できるようになった。我々はこの手法を用いて、母趾列の各関節の可動性を3次元的に評価した。その結果、外反母趾では第1中足骨と内側楔状骨から構成される第1TMT関節のみならず、他の母趾列を構成する関節や内側-中間楔状骨関節でも可動性は有意に大きく、不安定性が存在することが判明した。

海外では立位で撮影可能なCTの開発も進んでおり、今後はより簡便に撮影が可能で、臨床応用が容易な立位CTの導入が待たれる。

今回は、我々がこれまでに行ってきた外反母趾に関する荷重位CTの研究内容とその成果について紹介する。

13. 前立腺癌の造骨性骨転移メカニズムおよび腫瘍増殖能における骨芽細胞由来細胞外小胞の役割

東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座

○伊藤 景紀

Osteoblast-derived exosomes exert osteoblastic and tumor-suppressive functions in prostate cancer. Kagenori Iro

前立腺癌は、他癌腫と比較して予後良好であり、造骨性骨転移をきたす特徴を示す。一般的に、癌は転移を認めるとたちまち生存率が低下するが、転移性前立腺癌の5年生存率は32.3%と他の溶骨性骨転移をきたす転移性癌と比較して良好である(乳癌:30%, 腎癌:15.3%, 肺癌:7%, 肝癌:3.1%)。骨転移表現型と生存率の関連が示唆されたため、造骨性骨転移の分子メカニズムを解明することで、前立腺癌の病態を明らかにすることを目的とした。

我々は、水平型共培養を用いて、前立腺癌細胞株(造骨性および溶骨性)と骨関連細胞株(破骨細胞、骨芽細胞)を培養し、それぞれの細胞への影響を評価した。造骨性前立腺癌株は骨芽細胞と共培養することで、骨芽細胞由来細胞外小胞の刺激を受けて、SERPINA3とLCN2のRNA発現レベルが著しく上昇することがわかった。機能解析の結果、SERPINA3とLCN2は骨環境下において、破骨細胞の分化を抑制する。その一方、骨芽細胞の分化を促進し、軟骨細胞集団を形成し、造骨性骨環境形成を担っていた。さらに、自己分泌経路を通じて前立腺癌自身の増殖能を抑制し、前立腺癌の予後の改善を担っていた。

これらの結果は、造骨性骨転移が予後良好、溶骨性骨転移が予後不良であることを示す、一つのメカニズムを明らかにした。

14. Lipofibroblast由来細胞外小胞を用いた慢性閉塞性肺疾患に対する新規治療法の開発

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総合医科学研究センター次世代創薬研究部

藤本 祥太¹・藤田 雄^{1,2}

渡邊 直昭¹・犬養 舜¹

西岡 彩子¹・平野 悠太¹

松林 沙知¹・竹越 大輔¹

伊藤 三郎¹・皆川 俊介¹

原 弘道¹・荒屋 潤¹

Development of a novel therapy for chronic obstructive pulmonary disease using lipofibroblast-derived extracellular vesicles. Shota FUJIMOTO, Yu FUJITA, Naoaki WATANABE, Shun INUKAI, Ayako NISHIOKA, Yuta HIRANO, Sachi MATSUBAYASHI, Daisuke TAKEKOSHI, Saburo ITO, Shunsuke MINAGAWA, Hiromichi HARA, Jun ARAYA

背景：慢性閉塞性肺疾患（COPD）はタバコ煙の慢性的な暴露が主な原因とされ、タバコ煙は肺胞上皮細胞における酸化ストレスの増大、アポトーシスや細胞老化の促進に関連している。近年、肺線維芽細胞には様々な表現型があり、線維化の抑制や幹細胞の恒常性維持に作用するタイプの存在が明らかになってきている。特に、Lipofibroblast (LiF) は、II型肺胞上皮細胞 (AT2) の近傍に存在し、AT2機能をサポートすると報告されている。さらに、LiFは*in vitro*で代謝調節薬を用いて誘導できることも報告されている。細胞外小胞 (extracellular vesicles, EVs) が、新たな治療薬として注目されていることから、本研究では、LiF由来EVsのタバコ煙による肺障害に対する抑制効果を検討した。

方法と結果：ヒト肺検体から分離した初代肺線維芽細胞 (LF) に代謝調節薬を添加してLiFを誘導した。誘導したLiFでは脂肪滴が蓄積し、脂質関連遺伝子の活性化を認めた。LFおよびLiFの培養上清から超遠心法を用いてEVsを分離回収した。これらのEVsは、MISEV2018ガイドラインに基づいてEVの定義付けを行った。LF由来EVとLiF由来EVsの間には、形態的な違いは見られなかった。次に、タバコ煙による肺傷害を評価した。In vitroモデルであるタバコ抽出液で刺激したヒト気管支上皮細胞において、細胞の老化や炎

症の抑制効果はLF由来EVsでは認められず、一方LiF由来EVsでの有意な抑制を観察した。さらに、喫煙曝露とpoly (I:C) を併用したCOPDモデルマウスにおいて、LiF由来EVsの気管投与は、気管支壁の炎症、線維化、気道閉塞などCOPD様病態の進展を抑制した。

結論：代謝調節薬によって誘導されたLiF由来EVsの、新規COPD治療薬としての可能性が示唆された。

15. 線条体コリン作動性介在ニューロンの自発発火活動の加齢変化

東京慈恵会医科大学薬理学講座

鈴木江津子・初山 俊彦

Age-related changes in spontaneous firing activity of striatal cholinergic interneurons. Etsuko SUZUKI, Toshihiko MOMIYAMA

大脳基底核の線条体コリン作動性介在ニューロン (Cholinergic interneurons; ChINs) は注意・動機づけや報酬関連行動など様々な高次脳機能に関わっている。近年、線条体ChINsが老齢マウスにおける学習能力の低下に関与することが指摘されている (Matamales et al., 2016)。老化による認知機能の低下は、高齢化が進む日本において社会的問題のみならず個人の生活の質 (QOL) を左右する大きな問題である。そこで、老化により認知機能低下が生じる際、線条体の中でどのような変化が生じているのかを検討することは重要である。これまでの研究で、線条体内のアセチルコリン (ACh) 遊離量は老化に伴い減少することが報告されているが (Wu et al., 1988)、そのメカニズムは不明なままである。そこで本研究では、老化に伴うアセチルコリン放出量減少のメカニズムを、老齢マウスの急性脳スライス標本を用い電気生理学的に明らかにすることを目的とした。成体 (2カ月齢)、中年 (12カ月齢)、老齢 (24カ月齢) のマウスの急性脳スライス標本を作製し、線条体ChINsの自発発火頻度を比較した。ChINsは自発発火を示すが、発火頻度は加齢に伴い有意に減少することが示された。また老齢マウスのChINsでは、静止膜電位が成体マウスよりも過分極側にあり、活動電位の閾値も低いことが示された。

ChINsの自発発火には、過分極誘発内向き電流(Ih)が関与していることが知られている。Ihの指標であるsag ratioを各月齢で比較したところ、老齢マウスではsag ratioが有意に減少していた。これらの結果により、老齢マウスではChINsの自発発火頻度が低下していること、またその一因としてIh電流が減少している可能性が示唆された。

16. 慢性腎臓病における腎尿細管 ROCK2 の役割

東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

○関口 賢介・的場圭一郎
大橋 慎史・光吉 悦子
永井 洋介・西村 理明

The role of renal tubular ROCK2 in chronic kidney disease. Kensuke SEKIGUCHI, Keiichiro MATOBA, Shinji OHASHI, Etsuko MITSUYOSHI, Yosuke NAGAI, Rimei NISHIMURA

目的：生活習慣の欧米化に伴う生活習慣病の増加や高齢化の加速を背景に、慢性腎臓病を有する患者数は増加傾向にある。RAS (renin-angiotensin system) 阻害薬やSGLT2 (sodium-glucosecotransporter-2) 阻害薬により慢性腎臓病の進展抑制が可能であることが示されている。しかし、なお残余リスクがあり、慢性腎臓病の新たな治療法の確立は重要な課題となっている。ROCKは低分子量G蛋白Rhoの下流分子であり、細胞収縮などを制御するセリン・スレオニンキナーゼである。ROCKにはROCK1とROCK2の2つのアイソフォームが存在するが、それぞれ独自の機能を有すると想定されている。尿細管間質の線維化は、糖尿病性腎臓病を含む慢性腎臓病の最終共通経路であり、尿細管ROCK2の役割解明は、ROCKを標的とした新規慢性腎臓病治療薬を開発する上で不可欠である。そこで本研究では、慢性腎臓病における尿細管ROCK2の病態的役割を解明することを目的とした。

方法：8週齢の雄性野生型マウスに葉酸を腹腔内投与し、慢性腎臓病モデルの作製を行った。投与2週後に腎臓を摘出し、ROCK2蛋白の発現量をウエスタンブロットで評価した。また、Masson-Trichrome染色で尿細管間質の線維化を確認した。次に、我々が独自に樹立したROCK2

floxマウスと、尿細管上皮細胞特異的にCre recombinaseを発現するSlc5a2-Creマウスを交配し、尿細管上皮細胞特異的ROCK2欠損マウス(TR2KO)を作製した。TR2KOに葉酸を腹腔内投与し、投与4週後に腎臓を摘出し、解析を行った。

結果：葉酸投与群のマウスでは、溶媒投与群のマウスと比べてROCK2蛋白の有意な増加を認めた。また、Masson-Trichrome染色では、葉酸投与群のマウスで尿細管間質の線維化が進行していた。葉酸投与による尿細管間質の線維化は、野生型マウスと比較してTR2KOで有意に抑制されていた。葉酸投与によって、線維化関連マーカーがmRNAレベルで有意に増加し、TR2KOでは有意な抑制を認めた。

結論：葉酸投与による慢性腎臓病モデルでは、腎組織におけるROCK2蛋白の増加と線維化の進行を認めた。TR2KOでは線維化の進行が抑制されたことから、尿細管ROCK2が慢性腎臓病の尿細管間質病変に関与する可能性が示唆された。

17. 日本における妊婦のCOVID-19 mRNA ワクチン接種状況と懸念：多施設アンケート調査

東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

○高橋 健・佐村 修
長谷川瑛洋・大久保春菜
森本 恵爾・堀谷まどか
岡本 愛光

COVID-19 messenger RNA vaccination status and concerns among pregnant women in Japan: a multicenter questionnaire survey. Ken TAKAHASHI, Osamu SAMURA, Akihiro HASEGAWA, Haruna OKUBO, Keiji MORIMOTO, Madoka HORIYA, Aikou OKAMOTO

Background: Messenger (m) RNA vaccination is an effective, safe, and widespread strategy for protecting pregnant women against infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). However, information is limited among pregnant women in Japan on such factors as perinatal outcomes, safety, and coverage of mRNA vaccinations. Therefore, this study investigated the perinatal

outcomes, coverage, adverse effects, and short-term safety of mRNA vaccination and vaccine hesitancy among pregnant women.

Methods: We conducted a multicenter online survey of postpartum women whose offspring had been delivered at 15 institutions in Tokyo from October 2021 through March 2022. The participants were divided into vaccinated and unvaccinated groups, and perinatal outcomes, COVID-19 prevalence, and disease severity were compared between them. Also reviewed were adverse reactions in the vaccinated group and the reasons for being unvaccinated.

Results: A total of 1,051 eligible postpartum women were included. Of these, 834 (79.4%) had received an mRNA vaccine and 217 (20.6%) had not, mainly owing to concerns about the effect of vaccination on the fetus. Vaccination did not increase the incidence of adverse perinatal outcomes, including fetal morphological abnormalities. The vaccinated group demonstrated low COVID-19 morbidity and severity. In the vaccinated group, the preterm birth rate, cesarean section rate, and COVID-19 incidence were 7.2%, 33.2%, and 3.3%, respectively, compared with the 13.7%, 42.2%, and 7.8% in the unvaccinated group, respectively. Few severe adverse reactions were associated with vaccination.

Conclusions: The mRNA vaccines did not demonstrate any adverse effects pertaining to short-term perinatal outcomes and might have prevented SARS-CoV-2 infection or reduced COVID-19 severity. Concerns regarding the safety of the vaccines in relation to the fetus and the mother were the main reasons that prevented pregnant women from being vaccinated. To resolve concerns, further research should be conducted to confirm the short-term and long-term safety of mRNA vaccines.

18. 血液脳関門通過型酵素発現レンチウイルスベクターによるライソゾーム病に対する遺伝子治療

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

○松島 小貴・飯塚佐代子
藤崎亜耶子・小長野貴子
樋口 孝・嶋田 洋太
小林 博司

Gene therapy for lysosomal storage diseases mediated by lentivirus vector carrying a blood-brain barrier-penetrating antibody fusion enzyme. Saki MATSUSHIMA, Sayoko IZUKA, Ayako FUJISAKI, Takako KONAGANO, Takashi HIGUCHI, Yohta SHIMADA, Hiroshi KOBAYASHI

背景：ライソゾーム病の一つであるGM1 ガングリオシドーシス (GM1) は、 β ガラクトシダーゼ (β gal) をコードするGLB1の遺伝子変異により、その基質であるGM1 ガングリオシドが主に神経細胞に蓄積し中枢神経症状を呈する。現在有効な治療法はなく、乳児型では発症から数年で死亡する。

中枢神経の治療において血液脳関門 (BBB) の障壁は大きな課題であった。近年分子量の大きい酵素のBBB透過性を高めるべく、トランスフェリン受容体 (TfR) を利用した輸送方法が検討されており、抗TfR抗体を酵素と融合した酵素製剤はすでに他のライソゾーム病治療薬として承認されている。我々はレンチウイルスベクター (LV) により抗TfR抗体融合 β gal (TfR- β gal) を供給することでGM1の中枢神経症状に対する遺伝子治療の検討を行なった。

方法：TfR- β galまたは β gal単独を発現するLVを作成し、GM1疾患モデルマウスより得た造血幹細胞へMOI50で感染した。感染造血幹細胞をX線照射したGM1マウスの尾静脈より投与した。投与後経時的に血中酵素活性を測定し、治療後4週で各種臓器を採取後、酵素活性、蓄積基質GM1の定量による治療評価を行った。

結果・考察：TfR- β gal感染細胞移植後 (T群) の血中 β gal酵素活性は正常マウスより高値を示した。しかし β gal感染細胞移植後 (B群) は移植前の10倍高いもののT群と比べると1/10程度であった。脳における酵素活性は、T群でのみ有

意な活性上昇を認めた。それに伴いGM1ガングリオシドの蓄積は正常と同程度まで減少していた。以上の結果から、本治療は未だ有効な治療法のないGM1に対して有望な治療法となり得ると考えられるが、LVを用いた遺伝子治療にはLV挿入部位によるがん化リスクが懸念されている。そこでCRISPR/Cas9を用いたLVの挿入指向性についても検討を行っている。

19. 同種造血幹細胞移植施行後、皮膚慢性GVHD治療中に二次性皮膚がんを発症した3例

東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科

°神谷 育・横山 洋紀
齋藤 健・田上 晋
中村 嵩・酒寄 葉
川島 雅晴・鈴木 一史
勝部 敦史・島田 貴
矢野 真吾

Three cases of skin cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with cutaneous chronic graft versus host disease. Iku KAMITANI, Hiroki YOKOYAMA, Takeshi SAITO, Susumu TANOUE, Takashi NAKAMURA, Yo SAKAYORI, Masaharu KAWASHIMA, Kazuhito SUZUKI, Atsushi KATSUBE, Takaki SHIMADA, Shingo YANO

背景：化学療法抵抗性の血液悪性腫瘍の治療法として同種造血幹細胞（Allo-HSCT）が行われるが、移植後の二次性発がんが問題となる。東京慈恵会医科大学附属病院でAllo-HSCT施行後、慢性皮膚GVHDを母地に皮膚がんを発症した3例を報告する。

症例1：49歳男性。急性骨髄性白血病に対して、Allo-HSCTを施行した。HSCT施行後、皮膚および肝臓の慢性GVHDを発症し、長期で免疫抑制治療を継続した。HSCT施行4年後、顔面に多発する浸潤性紅斑を認め、皮膚生検でactinic keratosis/scquamous cell cancer (SCC) と診断、SCCに対して、腫瘍切除術を施行した。

症例2：52歳男性。慢性骨髄性白血病に対して、allo-HSCTを施行した。HSCT後、慢性皮膚GVHDが出現し、長期で免疫抑制治療を継続した。HSCT施行5年後に顔面に浸潤性紅斑が出現、

皮膚生検でactinic keratosisと診断された。紅斑は増大し、2年後にSCCと診断された。腫瘍摘出術を施行するも皮膚病変は残存し、放射線療法およびがん薬物療法に抵抗性を示した。

症例3：32歳男性。骨髄異形成症候群に対してallo-HSCTを施行した。HSCT後、慢性皮膚GVHDと関節炎を発症し、ステロイド治療を行うも抵抗性であり、タクロリムスとステロイドでの管理を長期継続した。HSCT施行5年後に顔面に浸潤性紅斑が出現し、徐々に拡大、HSCT施行8年後にSCCと診断された。腫瘍摘出術を施行するも皮膚病変は残存、がん薬物療法を行うも増悪した。HSCT施行9年後に感染症で死亡した。

結論：Allo-HSCT施行後に皮膚がんを発症した3例を経験した。いずれもHSCT後、慢性皮膚GVHDをきたし、長期免疫抑制治療を要した。3例とも顔面に浸潤性紅斑が出現後にSCCへと進展し、悪性度が高い傾向にあった。

20. 新橋健診センターにおける胃癌予防に関する因子の検討

東京慈恵会医科大学付属病院総合健診・予防医学センター新橋健診センター

°伊藤 恭子・小林 寛子
三間 康之・中田 正裕
島田 貴・加藤 智弘

Detection of factors associated with gastric cancer prevention at the Shimbashi Medical Checkup Center. Kyoko ITO, Hiroko KOBAYASHI, Yasuyuki MIMA, Masahiro NAKATA, Takaki SHIMADA, Tomohiro KATO

目的：Helicobacter pylori (Hp) が胃癌のclass I carcinogenとされてから30年近く経つ。しかしながら、Hp感染があっても発癌するのはこのうち数%といわれている。除菌療法は最も有効な胃癌予防と考えられるが、除菌後も胃癌が発症するケースが少なからず認められる。今回、胃癌予防に有効な因子を、健診データから解析・検討した。

方法：対象は2012年から2018年に当健診センターの人間ドックを受診した健診者19,278名（男性12,916名、女性6,362名、平均年齢51.9±11.3歳）。胃癌の既往がある者は除外した。背景因子（年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、胃癌家族歴など）、

生活習慣因子（食事嗜好，運動，睡眠など），生活習慣病関連因子（BMI，メタボリックシンドローム，腹囲，内臓脂肪，体脂肪，脂質，耐糖能，肝機能，脂肪肝など）について胃癌との関連を多重ロジスティック回帰分析で解析した．さらに，Hp感染者群において同様に検討した．加えて，Hp感染者とHp除菌後の胃癌発症率を比較検討した．

結果：胃癌と関連が認められた因子は，年齢（ $p = 0.001$ ），食塩摂取（ $p = 0.003$ ）であった．Hp感染者群ではいずれの因子も胃癌と明らかな関連を認めなかった．Hp感染者では胃癌発症率1.53%であり，一方，除菌後では0.52%と，未除菌者の約3分の1の胃癌発症率であった．

結論：年齢は胃癌に関わらず健全般においてリスク因子であることが知られており，矛盾しない結果であった．食塩摂取も胃癌関連因子であるといわれており，矛盾しない結果であった．また，Hp除菌は胃癌発症を有意に抑えることが示された．以上より，除菌は胃癌予防に有効であること，加えて特に加齢に従い食塩摂取を控えることも除菌後の胃癌発生の抑制に重要であると考えられた．

21. 神経芽腫におけるアンチザイム2の発現と腫瘍細胞増殖との関連

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学生化学講座

³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

○村井 法之¹・與五沢里美²

青木 勝彦³・松藤 千弥¹

Relationship of tumor cell proliferation and antizyme 2 expression in neuroblastoma.
Noriyuki MURAI, Satomi YOGOSAWA, Katsuhiko AOKI, Senya MATSUFUJI

目的：神経芽腫は脳腫瘍に次いで多い小児固形腫瘍である．患者の6割程度は遠隔転移となり，最新の治療を行っても再発なしの5年生存率は40%と予後が悪い．神経芽細胞腫の予後を左右する生物学的特性において最も強力な生物学的因子としてMYCN遺伝子が知られている．MYCN遺伝子の増幅は非増幅の神経芽細胞腫と比較し著し

く予後が不良となる．我々は，ユビキチン非依存的タンパク質分解の研究をする中で，がん原遺伝子c-MYCの産物であるc-MYCタンパク質がユビキチン化されずにアンチザイム2（AZ2）によってプロテアソームで分解促進される新規の機構を発見した．さらにこの機構がc-MYCファミリーであるMYCNにおいても起こることを見出した．神経芽腫の臨床研究においては，AZ2のmRNAの発現が高いほど予後が良好であり，正の相関があることが報告されている．そこで神経芽腫の腫瘍増殖にAZ2の発現がどのように関連するか培養細胞株およびマウスを用いて解析した．

方法：AZ2をノックダウンした神経芽腫細胞培養株を用いて軟寒天コロニー形成アッセイやゼノグラフトマウスモデル実験を行ない，AZ2の発現の有無による腫瘍形成を解析した．

結果と結論：AZ2をノックダウンした細胞株では，MYCNの発現レベルを調べると約4倍増加していた．軟寒天コロニー形成アッセイでは，AZ2をノックダウンするとコントロールsiRNAに比べコロニー形成量が約3倍に増化した．個体における腫瘍形成を比較解析するために，AZ2ノックダウン細胞をヌードマウスに移植すると，腫瘍体積は接種後24日目にはコントロールの約7倍に増加した．また，摘出した腫瘍の重量も，コントロールに比べ4倍増加していた．これらの結果は，神経芽腫細胞株の増殖および個体における腫瘍形成のどちらにおいてもAZ2の発現が抑制されるとMYCNが安定化し腫瘍細胞の増殖が亢進することを示している．

22. 走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いた位相差像に類似した培養細胞観察条件の検討

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

○長田恵梨香・竹村 友希
樋谷 恵美・山澤徳志子
鐘ヶ江裕美

Examination of cultured-cell observation conditions analogous to phase-contrast images using a scanning electron microscope (SEM). Erika OSADA, Yuki TAKEMURA, Emi TSUCHITANI, Toshiko YAMAZAWA, Yumi KANEGAE

目的：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では電子顕微鏡関連の受託を行っているが、透過型電子顕微鏡 (TEM) だけでなく走査型電子顕微鏡 (SEM) においても試料作製の煩雑さが課題であった。近年、SEMの試料作製法として、従来用いられてきた化学固定・臨界点乾燥法 (以下、従来法) よりも簡便で乾燥による影響が少ないNanoSuit (NanoSuit社) が販売された。本研究ではSEM試料作製法としてまだ知見の少ないNanoSuitの有用性を従来法と比較検討するとともに、培養細胞への応用化を目指して条件の至適化を試みたので報告する。

方法：培養細胞は、接着系細胞3種類、浮遊系細胞1種類を用いた。NanoSuit法は、細胞に直接NanoSuit液を塗布し、乾燥工程を経ずに電子線を照射して被膜形成を行った。また接着系細胞では、NanoSuit法におけるグルタルアルデヒド (GA) 固定の有無についても検討した。従来法は化学固定後乾燥、導電処理を行った。SEMは当施設の日立Regulus 8100を用いた。

結果：NanoSuit法は特殊な機器を用いず簡便かつ短時間で、SEM像の取得が可能であった。接着細胞については、GA固定の影響は殆ど認められなかった。浮遊細胞でも観察は可能であったが、スライドガラスへの細胞塗布条件の改善が必要であり、現在検討を続けている。また、接着系細胞では、NanoSuit液により表面の微細構造が埋もれ不鮮明な像となることが明らかとなり、試薬の希釈条件は対象ごとに検討が必要であった。得られたSEM像はNanoSuit法の方が細胞突起や微絨毛の曲線性が保たれており、培養時の位相差像に近い像が得られたが、高倍率の観察では従来法の方

が鮮明な像が得られた。

結論：従来法ではSEM試料作製の煩雑さが問題であったが、NanoSuit法では試料乾燥を行わないため操作が簡便であるとともに、細胞の破損・変形が少なく、位相差像と類似した像の取得が可能であった。一方、NanoSuit法は試料作製後保存が可能が出来ないこと、高倍率観察では従来法よりも不鮮明であることなどの問題も残っており、今後さらなる改善が期待される。

23. 乳癌における腫瘍浸潤リンパ球評価の検討

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乳癌・甲状腺・内分泌外科

○菊地 亮¹・西村 優基¹
伏見 淳²・久保田星歩¹
五味澤一隆¹・大谷 理了¹
鶯飼なつこ¹・鹿 智恵¹
野木 裕子²・下田 将之¹

Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. Ryo KIKUCHI, Yuki NISHIMURA, Atsushi FUSHIMI, Hoshiho KUBOTA, Kazutaka GOMISAWA, Toshinori OHTANI, Natsuko UKAI, Tomoe LU, Hiroko NOGI, Masashi SHIMODA

目的：腫瘍浸潤リンパ球 (tumor infiltrating lymphocytes: TILs) は、腫瘍内あるいはその周囲に浸潤・集簇しているリンパ球のことであり、近年TILsの存在が化学療法や腫瘍免疫治療の効果予測因子となりうる可能性が報告されている。組織学的TILsの評価法に関しては様々な方法が報告されているが、いずれの方法に関しても臓器横断的に使用できるかどうかについては十分に検証されていないのが現状である。本研究では、大腸癌において多用されている三次リンパ系構造、腫瘍周囲のリンパ球浸潤、腫瘍領域内間質のリンパ球浸潤、腫瘍の上皮層内へのリンパ球浸潤に基づくL-scoreが乳癌にも応用可能かどうかについて検討を行った。

方法：本研究では、2016年に東京慈恵会医科大学附属病院乳腺外科において、乳腺摘出術を受け、病理学的に癌と診断された203例のヘマトキシリン-エオジン染色標本を用いて、腫瘍浸潤リンパ球に関する上記4項目を0-3の4段階でス

コア化し，合計値を L-score (0-12) として算出した．各スコアと予後やリンパ節転移の有無，核グレード分類，Nottingham 組織学的グレード分類，腫瘍径や増殖活性，化学療法に対する反応性や免疫組織化学的サブタイプ等の臨床病理学的因子との関連について統計学的に検討した．

結果：L-score 高値群では，核グレード分類や Nottingham 組織学的グレード分類，増殖活性を表す Ki-67 陽性率が有意に高く，浸潤径が大きかった．また，トリプルネガティブ症例で L-score が有意に高かった．一方，L-score 高値群ではリンパ節転移は有意に少なく，組織学的グレードの高い症例では L-score 値群で全生存率が高い傾向がみられた．

結論：以上の結果は，大腸癌と同様に，L-score が乳癌の臨床病理学的因子や予後と相関することを示唆しており，乳癌においても L-score は組織学的 TILs の評価法として有用と考えられる．

24. 動脈管閉鎖に局所常在組織マクロファージは関与するか

¹東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

²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

°王 玫¹・劉 孟佳^{1,2}

南沢 享¹・中野 敦^{1,2}

Are local resident macrophages indispensable for ductus arteriosus closure? Mei WANG, Norika LIU, Susumu MINAMISAWA, Atsushi NAKANO

Objectives: Our group previously demonstrated that macrophages play important roles in tissue remodeling during cardiovascular development. Macrophages are abundantly present in the adventitia of the ductus arteriosus (DA), but little is known about the significance of their existence during the closure of the DA. In this study, we investigated the presence of macrophages during DA closure.

Methods: To examine the presence of tissue macrophages during DA remodeling, we investigated the DA in wild-type Institute for Cancer Research (ICR) neonatal mice at various stages after their first breaths. Macrophages, endothelial cells, and smooth muscle cells were stained with CD68, ERG, and α

-smooth muscle antigen at the flowing time points: 0 minute, 30 minutes, 2 hours (relating to the functional closure of DA); 4 hours, 6 hours, 8 hours, 10 hours; 0.5 day, 1 day, 2 days, 3 days, 4 days, and 5 days (relating to the anatomical closure of the DA). To further clarify the origin of macrophages inside the arterial duct, we did lineage tracing with markers of CD206 and Ccr2. We are currently working on whole-mount 3-dimensional imaging along with CUBIC (clear, unobstructed brain imaging cocktails and computational analysis) tissue clearing to capture the localization of macrophages in a broader view including the DA and the aorta.

Results: Immunofluorescence staining analysis revealed that tissue macrophages reside mainly in the adventitial layer of the DA at early time points (0 minute to 4 hours) and rarely exist within the smooth muscle layer. Six hours after birth, some macrophages appear to reside in the intimal region of the DA. This process coincides with the anatomical closure of the DA, suggesting that macrophages play a role in remodeling the DA.

Conclusions: The appearance of macrophages in the intima of the DA from 6 hours after birth suggests that they are the source of aorta intima-resident macrophages. Analyses with lineage tracing suggested that macrophages present in the intima of the DA have migrated from the circulation. Further research on the function and origin of these macrophages will elucidate the mechanism of DA closure.

25. 新規オートファジー活性化によるVPS35 D620N変異患者由来ニューロン保護作用

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内科学講座脳神経内科

○白石 朋敬^{1,2}・坊野 恵子^{1,2}

平木 宏美^{1,2}・馬目 陽子^{1,2}

岡野ジェイムス洋尚¹

Activation of Rab9-dependent alternative autophagy is neuroprotective in VPS35 D620N patient-derived induced neurons. Tomotaka SHIRAIISHI, Keiko BONO, Hiromi HIRAKI, Yoko MANOME, Hiroataka James OKANO

研究背景：VPS35は細胞内小胞輸送を担うタンパク質であり、パーキンソン病（PD）の神経変性過程において重要な役割を果たしている。家族性PDの原因となるVPS35遺伝子のD620N変異はオートファジーを障害することが知られており、オートファジーとPD病態の密接な関係が注目されている。本研究では、ATG5依存性の従来型オートファジーとは異なる分子メカニズムを持つRab9依存性の新規オートファジーに着目し、VPS35 D620N変異ニューロンの解析を行った。

研究方法：VPS35 D620N変異を持つ2名のPD患者と2名の健常対照者の血液単核球から人工多能性幹細胞（iPSCs）、CRISPR/Cas9でD620N変異を導入したSH-SY5Y細胞株を樹立した。iPSCsは、小分子のみを用いてドーパミン作動性ニューロン（iNeurons）に分化させた。

研究結果：我々はまず、新規オートファジー・レポータータンパク質であるmCherry-EGFP-Rab9を用いて、VPS35 D620NがRab9のリソソームへの局在を阻害することを明らかにした。また、VPS35-VenusとmCherry-Rab9を用いたライブセルイメージングにより、D620N変異はVPS35-Rab9の接触時間、Rab9小胞の融合・分裂頻度を有意に減少させることが明らかになった。さらに、ATG5ノックダウン下においてCyto-IDで標識したオートファゴソームは、D620N変異により有意に減少することを示した。新規オートファジー活性化作用をもつエストロゲンの投与により、Rab9依存性にD620N変異ニューロンのアポトーシスが抑制されることが示された。

結論：Rab9依存性の新規オートファジーが、

D620N変異によって障害されること、そして新規オートファジーの活性化がVPS35 D620N患者由来の神経細胞の脆弱性を低下させることを示した。

26. 心不全における血行動態指標と血算の関係

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

○王 琢矢・小川 和男

名越 智古・南井 孝介

小川 崇之・川井 真

吉村 道博

Relationship between hemodynamic indicators and complete blood count in patients with heart failure. Takuya OH, Kazuo OGAWA, Tomohisa NAGOSHI, Kosuke MINAI, Takayuki OGAWA, Makoto KAWAI, Michihiro YOSHIMURA

目的：心機能低下に伴う肺うっ血、心拍出量低下、神経体液性因子活性化、腎機能低下などは、血算に様々な影響を及ぼすと考えられる。心不全症例におけるこれらの因子と血算の関係については十分に検討されていない。近年、肺が血小板産生の重要な部位であることが示唆され、心不全における肺うっ血と血小板数の関係を詳細に検討する必要性が指摘されている。そこで本研究では、様々な血行動態指標と血算の関係について、統計解析を用いて詳細に検討した。

方法：心機能評価のための心臓カテーテル検査を受けた345症例を対象とした。左室拡張末期圧（LVEDP）および心係数（CI）などの血行力学的指標を測定した。血漿ノルアドレナリン（Nor）濃度、推定糸球体濾過量（eGFR）、白血球（WBC）数、ヘモグロビン（Hb）値、血小板（Plt）数は同時に採取した血液サンプルで測定した。LVEDP、CI、血漿Nor濃度、eGFR、WBC数、Hb値、Plt数の関係を調べるために構造方程式モデリング（SEM）を使用した。Plt数については、SEMを用いたベイズ推論を行った。

結果：対象症例の平均年齢は66.0 ± 13.2歳で、男性は73%を占めていた。単回帰分析および重回帰分析の後、パス図を作成し、SEMを用いて分析した。LVEDPはPlt数と有意な負の関係を示し（標準化推定値：-0.129, P = 0.015）、CIはHb

値と有意な負の関係を示した（標準化推定値： -0.263 , $P < 0.001$ ）。血漿Nor濃度は、WBC数（標準化推定値： 0.165 , $P = 0.003$ ）およびPlt数（標準化推定値： 0.198 , $P < 0.001$ ）と有意な正の関係を示した。eGFRはHb値と有意な正の相関を示した（標準化推定値： 0.274 , $P < 0.001$ ）。SEMを用いたベイズ推定では、LVEDPとHb値、WBC数には関係がなかったが、LVEDPとPlt数には有意な負の関係があった。

結論：心不全における血行学的指標と血算の間には有意な関係性を示した。特に、LVEDPの上昇とPlt数の減少には強い関係があり、肺への圧負荷が血小板産生の場としての肺の機能を妨げている可能性が示唆された。

27. 好酸球性副鼻腔炎患者におけるトランスクリプトーム解析

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所

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・頭頸部外科学

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}・森 恵莉²

大村 和弘²・中山 次久^{2,3}

井上なつき^{1,4}・鴻 信義²

小島 博己²

Transcriptome analysis in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. Tomomitsu HIROTA, Mayumi TAMARI, Daiki NAKASHIMA, Eri MORI, Kazuhiro OMURA, Tsuguhisa NAKAYAMA, Natsuki INOUE, Nobuyoshi OTORI, Hiromi KOJIMA

背景：好酸球性副鼻腔炎は再発を繰り返す難治性副鼻腔炎であり、重症喘息との関連も示され、その病態機構のより詳細な理解が望まれている

目的：好酸球性副鼻腔炎に特徴的な発現変動遺伝子（DEG：Differentially Expressed Genes）を網羅的遺伝子発現解析（RNA-Seq）により同定し、好酸球性副鼻腔炎の病態に密接に関与する遺伝子およびパスウェイの検討を行う

方法、結果：7名の好酸球性副鼻腔炎患者よりポリープ組織、および、非患部の対照組織として鉤状突起を取得しTotal RNAの抽出を行い、次世代シーケンサーを用いたRNA-Seqを行った。

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の検出を行った。その結果、1649の発現変動遺伝子を同定した（発現上昇：593 genes, 発現抑制：1056 genes）。これらの遺伝子の中には、CST1, POSTN, ALOX15, CCL13, CCL26などの既報の遺伝子が含まれ再現性が認められた。発現上昇した593遺伝子について、パウウェイ解析を行ったところ、レチノール代謝経路において最も強いエンリッチメントを認めた（FDR = 2.06×10^{-6} ）。

結論：本研究で確認されたDEGにレチノール代謝経路に関連するものが多く認められた。このことから、レチノール代謝経路はポリープ形成や疾患の重症化に関与する可能性が示された。本研究から得られた成果は、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。

28. マウス胃組織における微小重力環境下の遺伝子発現および形態変化の検討

¹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

²東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

³帯広畜産大学獣医解剖学研究室

⁴東京大学大学院医学系研究科代謝生理化学分野

⁵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

⁶筑波大学医学医療系ゲノム生物学

○暮地本宙己^{1,2}・近藤 大輔³

岩瀬 晃康⁴・劉 孟佳^{2,5}

村谷 匡史⁶・中野 敦^{2,5}

南沢 享^{1,2}

The effect of a microgravity environment on the morphological characteristics and gene expression of the stomach tissue of mice. Hiroki BOCHIMOTO, Daisuke KONDOH, Akiyasu IWASE, Norika LIU, Masafumi MURATANI, Atsushi NAKANO, Susumu MINAMISAWA

背景：長期宇宙環境滞在時には消化管機能の低下による栄養吸収障害が生じることが指摘されており、今後人類の宇宙進出を進める上で克服すべき課題の一つとなっている。本研究では、宇宙環境の主要因の一つである微小重力条件の栄養消化

吸収への関与の検討を目的として、生体の主要な消化管の一つである胃を解析対象とし、宇宙滞在モデルマウスの胃に生じる変化を形態学および網羅的遺伝子解析手法を用いて検討した。

方法：8週齢C57BL/6Jマウスを用いた。マウスはロケット打ち上げ後、国際宇宙ステーション(ISS)内で遠心力を負荷できるマウス飼育装置(MHU)により、①微小重力(Micro G)群、および②1Gの遠心力負荷(人工1G)群に分けられ、35日間飼育された。また③地上での飼育(地上1G)群を対照実験で実施した(各群n=6)。地上帰還後3日以内に各マウスの胃を摘出し4% paraformaldehyde固定後、100%メタノール置換し-30°Cで保存した。上記胃組織からTEM用を含む形態解析試料を作製・観察した。またパラフィン包埋試料より作製した切片からRNAを抽出し、RNAseq解析を実施した。

結果：RNAseq結果の主成分分析ではMicro Gおよび人工1G群は異なる分布を示した。また各群比較により、微小重力と宇宙線それぞれの遺伝子発現への影響は、重複しない傾向が見られた。GO analysisから、微小重力条件における細胞増殖促進が示唆され、顕微鏡観察では人工1G群と比較してMicro G群では壁細胞1個当たりの断面積が有意に小さかった。TEM観察ではMicro G群で胃壁細胞の分泌細管が拡張する傾向を認め、RNAseqからMicro G群で胃酸分泌に関わるイオン輸送体遺伝子発現異常が見られた。

考察：本研究は、宇宙環境に滞在した生体の胃における遺伝子発現に対して、微小重力は、もう一つの宇宙環境の主要因である宇宙線とは別個の影響を与えることを示した。特に微小重力下で生じる胃酸分泌に関わるイオン輸送体の遺伝子発現変化は、胃酸分泌に携わる分泌細管の形態変化を惹起すると考えられ、障害された胃機能を補うために細胞増殖が促進されている可能性が示された。これらは、長期宇宙環境滞在時の健康保持のために人工重力負荷装置を導入することの有用性を支持する所見である。

29. 再建舌に対する嚥下機能評価の有用性

¹東京慈恵会医科大学形成外科学講座

²東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

額見 理生¹・岸 慶太¹

石田 勝大¹・平山 晴之¹

宮脇 剛司¹・近藤由以子²

諸星 亜弥²

Analysis of neotongue function after glossectomy.
Masaki NUKAMI, Keita KISHI, Katsuhiko ISHIDA,
Haruyuki HIRAYAMA, Takeshi MIYAWAKI, Yuiko
KONDO, Aya MOROHOSHI

目的：頭頸部癌根治治療症例を対象とした嚥下機能に関する文献は数多く存在するが、舌癌切除後遊離皮弁再建例の報告は少ない。切除範囲が亜全摘を超えるると嚥下機能が低くなる事は明らかになっているが、その対策法は明確にされていない。今回は当院の舌癌切除後遊離皮弁再建例の嚥下透視(以下VF)から評価した再建舌の現状を報告する。

対象：舌癌切除遊離皮弁再建後、1年以上経過してVFを施行し、嚥下訓練士によって評価された20例

方法：Logemannらによる評価方法を基本とした簡易的なワークシートを作成し、採点した。口腔相では7点(口腔スコア)、咽頭相で10点(咽頭スコア)をチェックして、異常所見の数を減点した。

結果：対象20例中、半切群9例、亜全摘以上群11例であった。亜全摘以上群の口腔スコア(3.7±1.6点)は半切群(6.6±0.5点)より有意に低下(p=0.0008)していた。咽頭スコアは両群(8.9±1.1 vs 7.6±2.1)に有意差は認められなかった(p=0.14)。口腔相の評価項目中、分割嚥下(11例)下顎補助運動(9例)、頸部後屈(4例)、Chin down(1例)は亜全摘以上群において単独で認められた。

結論：半切の口腔相は概ね機能が維持されていた。一方、亜全摘以上の場合、口腔後方への運搬のために下顎や頸部など再建舌以外の補助運動を必要とし、嚥下圧低下を補うために少量の嚥下を繰り返す必要としていた。これらの問題に対し、皮弁選択新しい基準や再建する舌形態の工夫だけ

でなく、残存機能を最大限に活用した、すなわち患者それぞれの能力に応じた嚥下訓練の立案など、リハビリテーションの観点からのアプローチも同様に重要と考える。

30. 食道切除術後の吻合不全早期発見における造影CTの有用性の検討

¹東京慈恵会医科大学放射線医学講座

²東京慈恵会医科大学外科学講座上部消化管外科

○森川 和彦¹・谷島雄一郎²

五十嵐隆朗¹・大木 洋平¹

高橋 慶太²・黒河内喬範²

矢野 文章²・尾尻 博也¹

Evaluation of the usefulness of contrast-enhanced computed tomography for the early detection of anastomotic leakage after esophagectomy. Kazuhiko MORIKAWA, Yuichiro TANISHIMA, Takao IGARASHI, Yohei OHKI, Keita TAKAHASHI, Takanori KUROGOCHI, Fumiaki YANO, Hiroya OJIRI

目的：吻合不全は食道切除術後の最も重篤な合併症の一つである。しかし、吻合不全診断のゴールドスタンダードはまだ確立されていない。この後方視的コホート研究は、食道癌に対して食道切除術を受けた患者において、術後ルーチンの造影CTが吻合不全の早期予測因子となる可能性を評価することを目的とした。

方法：この研究ではMckeown食道切除術を受けた患者75例を対象とし、そのうち22例に術後吻合不全が発生した。この患者コホートのCT所見は、吻合部位の壁増生パターンに基づいて3つのグレードに分類された。半定量的および定量的解析を行い、2人の経験豊富な放射線科医間の観察者間一致を評価した。

結果：早期相および門脈相のいずれにおいても乏しい造影効果（グレード2）が、吻合不全の発生と強固に関連していることが判明した。壁の変性と虚血を推定するために使用されるCT造影比は、吻合不全を有する患者で有意に高かった。

結論：術後ルーチンの造影CT検査は、食道切除後の無症候性患者においても、吻合不全の早期発見に有益である。

31. 新しい客観的臨床能力試験に対応した心肺蘇生実習の効果

東京慈恵会医科大学救急医学講座

○北村 拓也・佐藤 浩之

万代 康弘・卯津羅雅彦

武田 聡

Effectiveness of cardiopulmonary resuscitation training for new objective structured clinical examinations. Takuya KITAMURA, Hiroyuki SATO, Yasuhiro MANDAI, Masahiko UZURA, Satoshi TAKEDA

目的：本邦の医学生は、臨床実習を開始する前に、コンピュータを用いた客観試験（Computer Based Testing: CBT）と客観的臨床能力試験（Objective Structured Clinical Examination: OSCE）の2種類の共用試験に合格する必要がある。平成17年の正式実施以降、これらの試験は各大学が責任をもって実施・評価を行ってきた。しかし、令和3年5月の医師法改正により、令和5年4月以降、各試験が公的化され、全国統一の評価基準で合否判定が行われることになった。OSCEは、患者に接する態度や診察の仕方、基本的な技能の習得度を評価する試験であり、課題の一つに救急（主に一次救命処置）が含まれる。救急医学講座では以前より、医学科4年生前期の基本的臨床技能実習の中で心肺蘇生実習を行ってきたが、試験の公的化に合わせ、令和5年度より、実施機関である医療系大学間共用試験実施評価機構が掲げる目標を参考に実習内容を変更した。例年と実習時間が変わらない中で内容が増加したため、実習の前後に学生にアンケートを実施し、実習内容を実臨床で行うことに対して、自信や意欲が向上したか確認した。本報告では、このアンケート結果を解析することで、内容変更後の実習の効果を検証した。

方法：胸骨圧迫、バッグバルブマスク換気、自動体外式除細動器（Automated External Defibrillator: AED）の使用、ショック・呼吸停止・窒息の各評価・対応を行う自信、および成人・小児の救命を行う意欲の全8項目について、実習開始前と終了後に同内容のアンケートを行い、各学生が5段階で自己評価を行った。項目ごとに実習前後で比較するため、Wilcoxon符号付順位検定により解析した。

結果：令和5年度医学科4年生105人のうち、実習開始前のアンケートには104人が回答し（1名が開始時不在のため回答なし）、終了後には105人全員が回答した。各項目の解析の結果、すべての項目で実習終了後に有意に高い評価をつけた。

結論：新しい内容の心肺蘇生実習は内容量が増加したにもかかわらず、身につけるべき項目すべてに自信と意欲が高められたことが解り、学生への実習効果として一定の効果があったと考えられた。しかし今回の検討はアンケート結果によるもので、実際の手技や行動に対する効果は、今後のOSCEや臨床実習の中で評価を行う必要があると考えられた。

32. 細胞・機能特異的外側腕傍核－扁桃体中心核シナプス伝達の全身炎症適応応答

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群痛み脳科学センター

○佐藤奈保子^{1,2}・杉村 弥恵^{1,2}

高橋由香里^{1,2}・加藤 総夫^{1,2}

The synaptic mechanisms between the lateral parabrachial nucleus and central amygdala underlying adaptation to systemic inflammation in mice. Naoko SATO, Yae SUGIMURA, Yukari TAKAHASHI, Fusao KATO

感染などによって生じる全身の炎症は、末梢組織にとどまらず、中枢神経系の機能にも影響を及ぼし、抑うつ・痛み・食欲低下・疲労感などの多彩な中枢神経症状を生じさせる。しかし、炎症が脳機能に影響を及ぼす機構には未解明な点が多い。

脳が全身炎症情報を処理する機構として、外側腕傍核 (lateral parabrachial nucleus, LPB) から扁桃体中心核 (central amygdala, CeA) 経路が重要な働きを担っている証拠が挙げられてきている。げっ歯類では、リポ多糖 (LPS) の全身投与が、LPBやCeAでの活動亢進マーカー c-Fos の発現を特異的に上昇させることが以前から報告されており、加えて、近年、血中の分子情報を脳に伝える脳部位である延髄最後野からLPBへの炎症情報伝達経路の存在が示されている。一方、これまで

に我々は、LPB-CeAシナプス伝達が、組織損傷や末梢組織における局所炎症を伴う侵害受容情報入力によって増強し、有害事象への警告システムとして機能する可能性を示してきた (Ikeda et al., 2007, Miyazawa et al., 2018)。そこで我々は、分子的及び機能的に同定したLPB-CeA経路の光遺伝学的刺激によって誘発されるCeA神経回路応答をLPS誘発全身炎症モデルマウスにおいて解析した。

CeAに投射するLPBニューロンに光活性化チャンネルをあらかじめ発現させ、LPS (0.5 mg/kg, 腹腔内) 投与2時間後および24時間後に脳スライスを作製し、パッチクランプ法により軸索終末の光刺激誘発シナプス伝達を記録した。LPS投与は、高振幅の光誘発興奮性LPB-CeAシナプス後電流 (IeEPSC) 応答を示す確率を上昇させた。全記録ニューロンでシナプス前μオピオイド受容体を介した伝達物質放出抑制が観察されたが、μオピオイド受容体逆作動薬の単独投与は、LPS投与2時間後、IeEPSC振幅を有意に増加した。LPS投与によって活性化したニューロンをFosTRAP法により標識して活性化LPB-CeAニューロン間のシナプス伝達を解析したところ、非特異的組み合わせのシナプス伝達よりもシナプス結合率が有意に高く、また、さらにLPSを投与すると2時間後に多シナプス性抑制性シナプス伝達振幅が増大した。以上より、全身炎症情報はLPB-CeAシナプス伝達の時間依存的変化を引き起こして適応的応答を促す可能性、そしてその時間依存的適応の一様式として内因性のオピオイドが関与している可能性が示された。

33. 内視鏡的スリーブ状胃形成術の手技の工夫

¹東京慈恵会医科大学内視鏡医学講座

²東京慈恵会医科大学外科学講座上部消化管外科

○伊藤 守¹・多田 尚矢¹

土橋 昭¹・宇野 耕平²

炭山 和毅¹

Technical refinements of endoscopic sleeve gastroplasty. Mamoru ITO, Naoya TADA, Akira DOBASHI, Kohei UNO, Kazuki SUMIYAMA

背景：内視鏡的スリーブ状胃形成術 (Endoscopic

Sleeve Gastroplasty : ESG) は、内視鏡用縫合器を用いて胃を内腔から縫縮し胃の容量を低下させることで、食欲抑制効果や早期満腹感が得られる新たな低侵襲減量治療法である。ESGのエビデンスとして長期の有効性と安全性が明らかとなっており、海外では肥満症診療における内科的治療と外科的治療の中間的な治療法として確立されつつある。日本人の肥満症患者におけるESGの安全性と有効性を明らかにすることを目的に特定臨床研究を開始した。

方法：東京慈恵会医科大学附属病院（当院）におけるESGの対象患者はBMI30 kg/m²以上、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肝障害または閉塞性睡眠時無呼吸症候群のうち1つ以上を合併し、20歳以上60歳未満、当院の肥満治療外来に3カ月以上の通院歴がある患者としている。ESG施行後には、胃内の詳細な観察が困難となるため、ヘリコバクター・ピロリ菌感染の既往または現感染である胃癌ハイリスク患者は除外としている。目標症例数は20例とした。

ESGは全身麻酔下に行っており、4泊5日のクリニカルパスに沿って入院管理をしている。退院後、1カ月ごとに外来に通院し、術後6カ月目まで毎月診察と栄養指導を受け、臨床研究の観察期間が終了する。本研究の主要評価項目はESGに伴う有害事象の発現率、副次評価項目はESG前後の総体重減少率、糖尿病、脂質異常症、高血圧症に対する内服薬の推移等としている。

結果：2020年に本邦初のESGを行って以来、これまでに4例のESGを施行した。全例で合併症なく治療を完遂することができたが、初回例では術後早期に縫合糸が脱落し、満腹効果の減弱や体重のリバウンドを認めた。手技のラーニングカーブと治療成績についての報告があるが、当院では縫合回数や縫合糸の増加、縫合方法を工夫することで耐久性の確保に努めている。本報告では当院における実施例の経過と手技の実際を含めて紹介する。

結論：低侵襲内視鏡肥満治療は縫合の工夫により減量成績向上が期待される。

34. リハビリテーション対象患者を対象とした基本評価プロジェクトの現状報告と今後の展望

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リハビリテーション医学講座

○来住野健二¹・中山 恭秀^{1,2}

安保 雅博²

Report on the current status and future prospects of the basic evaluation project for patients undergoing rehabilitation. Kenji KISHINO, Yasuhide NAKAYAMA, Masahiro ABO

目的：リハビリテーション科では、40近い診療科からリハビリテーション（リハビリ）依頼があり、対応する疾患は年間で5,500件に及ぶ。リハビリを実施するうえで重要になるのが、患者の転帰に関わる予後予測であり、様々な疾患において報告がなされている。一方で、東京慈恵会医科大学附属病院で経験する疾患の中には、希少例や難治例とされるものも多く、これらの予後予測については涉猟しえない。疾患特異的な評価が主体となるため、他の類似疾患との比較が限界となる。そこで今回、リハビリ対象患者全例に対して、疾患にとらわれず評価および比較可能なデータを蓄積し、治療効果の検討や予後予測を確立することを目的としたプロジェクトを立ち上げたため、ここに紹介する。

方法：基礎情報として患者特性にくわえて血液データ、チャールソン併存疾患指数、MNA-SF、CFSを選定し、理学療法評価としてGCS、PS、ROM-T、筋力（握力、CS-30）、片脚立位、ABMS2、5m歩行速度、BI、身体組成評価を選定した。担当者が介入を通しカルテや評価から得たデータは、タブレットおよびパソコンのテンプレートから入力し、メインサーバーでデータ管理を行い、同時に帳票が印刷され、電子カルテに取り込めるフローとした。

経過：2021年度基本評価の項目から開始。評価表の作成、基本評価入力システムの開発を行い、入力方法の効率化を図った。2022年3月から本格的に運用を開始。2023年7月の時点で、408件の連続データを蓄積している。毎年開催している希少例報告会では、症例報告の少ないケースの治療効果判定にデータを利用した。また、データの分析では、リハビリ対象者は入院前より虚弱で栄養

状態が低い特性があるなど、有効な情報が得られている。

課題と今後の展望：データには欠損値も多く、抜けのない評価の実施や入力作業の定着化など運用率の向上が望まれる。あわせて業務負担の軽減となるような診療録記載なども検討が必要となる。また、データの定期的な分析など、基本評価を臨床、研究、教育の視点で有効活用し、希少例のリハビリの発展、慈恵の医療発展に貢献していきたい。

35. ウパダシチニブで治療したアトピー性皮膚炎の皮膚評価はPOEMが最も適している

東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

勝田 倫江・石氏 陽三

小川-富永美菜子・渡邊 淑織

柴田 夕夏・延山 嘉真

朝比奈昭彦

Usefulness of the Patient-Oriented Eczema Measure to evaluate dry skin in patients with atopic dermatitis treated with upadacitinib. Michie KATSUTA, Yozo ISHIUJI, Minako OGAWA-TOMINAGA, Yoshinori WATANABE, Yuka SHIBATA, Yoshimasa NOBEYAMA, Akihiko ASAHINA

目的：近年、アトピー性皮膚炎（AD）の治療にJAK阻害薬を用いる。その中でもウパダシチニブ（UPA）は湿疹・痒疹共に治療効果の発現が早く高い。しかし、UPAを長期使用すると皮疹の再燃を経験することがある。一方で、同じAD治療薬の抗IL-4レセプター α 抗体であるデュピルマブ（DUP）は、使用期間に関わらず湿疹・痒疹共に緩やかに改善し、良好な状態を維持する治療経過をたどる。そこで、UPA治療群とDUP治療群の医師の客観的評価スコアと患者の主観的評価スコアの比較検討を行うことで、UPAの治療経過を明らかにすることを本研究の目的とした。

方法：湿疹の重症度が中等度以上のAD患者を24週間追跡した。UPAは15 mg/dayもしくは30 mg/day、DUPは200 mg/day（400 mg loading dose）のガイドライン通りの治療をしたUPA群5人、DUP群39人の客観的スコア：EASI（Eczema Area and Severity Index）、主観的スコア：VAS（Visual

Analogue Scale）itch、POEM（Patient-Oriented Eczema Measure）、ADCT（Atopic Dermatitis Control Tool）の時系列（治療開始時、12週目、24週目）のFreedman's, Mann Whitney U、そしてFisher's exact testを行った。POEMは質問項目別（Itch, Sleep disturbance, Bleeding, Oozing, Crackling, Flacking, Dry/rough）ごとに検討を行った。

結果：EASI, VAS itch, POEM, ADCTの改善率はDUP治療群では12週目、24週目も高かった。UPA治療群の改善率は12週目には高く、24週目には低かった。特に、UPA治療群のPOEMの項目別検討でItch, Sleep disturbance, Dry/roughにおいては、DUPとUPAともに治療開始から12週目で有意に改善が見られたのに対して、24週目にDUPは再発してなかったが、UPAでは24再発していた。

結論：AD患者のDUP治療群とUPA治療群を比較した。主観・客観スコアともに、DUPの治療経過は良好であった。一方で、UPA投与開始後24週目には主観・客観スコアともに再燃していた。UPA治療群では、POEMの項目別の検討で、Itch, Sleep disturbance, Dry/rough症状が再燃していることが分かった。この結果から、UPA治療経過の皮疹の再燃を捉えることが出来るのは、POEMの質問項目が最も適切であると考えた。

36. 放射線治療により視神経症、脈絡膜症をきたした1例

東京慈恵会医科大学眼科学講座

小沼こころ・桑野 和沙

篠原 大輔・橘 晟

西島 義道・小松功生士

渡邊 友之・小川 俊平

渡邊 朗・中野 匡

A case of radiotherapy-induced optic neuropathy and choroidopathy. Kokoro KONUMA, Kazusa KUWANO, Daisuke SHINOHARA, Sei TACHIBANA, Idou NISHIJIMA, Koji KOMATSU, Tomoyuki WATANABE, Shumpei OGAWA, Akira WATANABE, Tadashi NAKANO

背景：放射線治療により網膜、視神経症を発症することは知られているが、脈絡膜循環への影響は不明な点も多い。今回、放射線治療によると思

われる視神経，脈絡膜循環障害を主体とし，著しい視機能障害をきたした症例について報告する。

症例：63歳の女性。2年前に左上顎洞眼に対するシスプラチン併用動注放射線化学療法既往がある。2022年7月より左眼の高眼圧を指摘された。1カ月後には前房内に炎症及び左眼の視神経乳頭腫脹を認め，原因精査のために東京慈恵会医科大学附属病院（当院）に紹介受診となった。当院初診時視力は右1.2，左0.5。蛍光眼底造影検査では左眼の網膜血管，循環に明らかな異常はなかったが，背景蛍光の低下と，視神経乳頭にOptociliary Shunt Vesselsを認めた。インドシアニングリーン造影検査は周辺部脈絡膜循環不全，下方渦静脈の消失を認めた。その後，眼圧下降薬，ステロイド点眼薬にて加療していたが，徐々に視神経乳頭浮腫は拡大していた。当院初診4カ月後に硝子体出血をきたし，1カ月間の経過観察で改善がなく硝子体手術を施行した。出血を除去すると視神経乳頭及び周囲の浮腫の増悪，乳頭周囲の網膜下に出血がみられ，Optociliary Shunt Vesselsからの出血と思われた。術後，硝子体出血の再発はないが視力は0.04である。

結論：放射線治療による視神経および脈絡膜循環不全により重篤な視機能障害をきたすことがある。

37. 高次脳機能障害の患者に対する治療と仕事の両立支援の取り組み

東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

江崎 祥太・羽田 拓也
鈴木 慎・安保 雅博

Efforts to support patients with higher-order brain dysfunction in balancing treatment and work. Shota EZAKI, Takuya HADA, Shin SUZUKI, Masahiro ABO

目的：現在，疾患や疾患の後遺症を抱えながらも，その治療を受けながら仕事をしたい，治療と仕事を両立したいと考えている患者は増えている。近年多くの医療機関が「治療と仕事の両立支援」を導入しようとしており，取り組み始めている。東京慈恵会医科大学（本学）リハビリテーション医学講座においては，しばしば脳卒中後の高次

脳機能障害の患者の就労に関して相談を受ける場合があり，厚生労働者が定めた仕事と治療の両立支援に沿って，医師として高次脳機能障害の患者の就労の支援を行っている。

方法：実際に本学リハビリテーション医学講座でリハビリテーションを実施しており，外来などでフォローしている高次脳機能障害患者に対し，リハビリテーション科医師を中心として療法士・看護師と連携し，患者の努める職場とも情報交換を行いながら，それぞれの患者の状態に合わせて就労を手助けする。

結果：実際に複数人の就労支援を行い，治療と仕事の両立を行えた。患者の職場の担当者から患者の勤務情報などを頂き，それぞれの患者の高次脳機能のどこが主に障害されているか，どの程度の能力が低下しているか，どういった仕事なら行えそうかなどを担当スタッフと協議し，担当医師として意見書を作成し，職場の担当者に提出し，就労支援を行った。

結論：障害を抱えながらも仕事をしたいと思う患者は多く，治療と支援の両立は非常に需要がある。特にリハビリテーション科は，急性期での治療後の患者を診る機会が多く，社会復帰，職場復帰を望む患者と接する機会が多い診療科である。リハビリテーション科医師はそういった患者の支援を行える立場であり，高次脳機能障害をはじめとした様々な疾患・障害を抱えている方への仕事に関する手助けを行うため，より一層の疾患や支援制度への知見を深めたり，患者の職場との密な連携を図っていく必要があると考える。

38. 血液透析患者におけるChronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorderと認知機能

東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

加藤 一彦・中島 章雄
大城戸一郎・横尾 隆

Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder and Cognitive Function of Patients Undergoing Hemodialysis. Kazuhiko KATO, Akio NAKASHIMA, Ichiro OHKIDO, Takashi YOKOO

目的：高齢化が進行する本邦において，認知症は医療と社会福祉における重大な課題である。本

研究は、高い認知症リスクを有する透析患者において、認知機能と「慢性腎臓病に伴うミネラル骨代謝異常」(Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: CKD-MBD)との関連を検討した。

方法：本横断研究では、認知症と診断されていない65歳以上の血液透析患者を対象とした。認知機能をMontreal Cognitive Assessment (MoCA)、Mini-Mental State Examination (MMSE)を用いて評価し、CKD-MBDのマーカーとして、血清マグネシウム (Mg), intact parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D (25-OHD), fibroblast growth factor (FGF)-23, α -klothoを測定した。

結果：年齢中央値74歳の患者390人が対象となった。血清Mg三分位で分けた各群の背景因子は概ね一致していた。単変量線形回帰分析において、高Mg群の認知機能は、低Mg群の患者と比較して有意に高く、【 β 係数 [95%信頼区間 (CI)]: 1.05 [0.19, 1.92], P=0.017 (MoCA); 1.2 [0.46, 1.94], P=0.002 (MMSE)】年齢などの認知症リスク因子を加えた多変量解析でも同様であった。【0.89 [0.02, 1.77], P=0.046 (MoCA); 0.81 [0.12, 1.49], P=0.019 (MMSE)】

結論：血液透析患者において、血清Mg高値は認知機能の維持と関連している可能性がある。一方で、認知機能と血清intact PTH, 25-OHD, FGF-23, α -klotho値との間に有意な関連は認められなかった。