

## 一般演題

### 1. シプロフロキサシンによる尋常性乾癬の軽快の1例

ホームクリニックなかの  
 °今泉 忠芳

1. A case of psoriasis vulgaris that improved with ciprofloxacin. Tadayoshi IMAIZUMI

はじめに：尋常性乾癬 Psoriasis vulgaris は局所型皮疹を呈する疾患で、難治性であることが知られている。今回、尋常性乾癬例にシプロフロキサシンを投与しているうちに、尋常性乾癬が軽快した例を経験したので報告する。

症例：78歳 女性，身長147 cm，体重 43.5 kg，BMI 20.1。

経過：平成2×年×月8日，脳出血，右弛緩性片麻痺，手指IV，V屈曲拘縮，寝たきり，摂食不良のため，第117病日，胃瘻PEG造設，経管栄養となっている。

処置：内服；シプロフロキサシン（200 mg）3錠分3，平成2×年×月8日から第76病日投与。〈平成2×年×月6日，ASO326.3 U/ml に対して〉〈平成2×年×月15日 ASO129.6 U/ml〉。一度休業したシプロフロキサシンを平成2×年×月12日再投与。軟膏；リンデロンVG軟膏+チョコラザーネ（平成2×年×月18日から第139病日），マイザー軟膏（平成2×年×月4日から第49病日）。

尋常性乾癬の経過：平成2×年×月18日：頭部，背部，臀部に皮疹多数。第19病日，シプロフロキサシン投与，第65病日，背部皮疹消失，第86病日，残りの皮疹縮小，第98病日，シプロフロキサシン中止。第114病日，臀部，大腿内側，皮疹多数再発，第135病日，頭部，背部，臀部，大腿部皮疹多発，第148病日，シプロフロキサシン再投与，第177病日，後頭部を残して皮疹消失，第189病日，皮疹なし。

考察：シプロフロキサシン投与約2ヵ月で，新しい尋常性乾癬の皮疹の発症が抑制されるように思われた。尋常性乾癬は感染症と考えられていない。シプロフロキサシンの化学物質としての働きであることも考えられる。

要約：シプロフロキサシンによって，尋常性乾

癬が抑制されたと思われる1例を観察した。

### 2. ビタミンB1の虚血再灌流における心収縮保護効果

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科3年

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科6年

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

°山田 祐揮<sup>1</sup>・池上 拓<sup>2</sup>

工藤 由佳<sup>2</sup>・草刈洋一郎<sup>3</sup>

南沢 享<sup>3</sup>

2. Vitamin B1 protects cardiac function against ischemia-reperfusion injury. Yuki YAMADA, Taku IKEGAMI, Yuka KUDO, Yoichiro KUSAKARI, Susumu MINAMISAWA.

目的：ビタミンB1（Vit B1；サイアミン）の欠乏は脚気の原因として知られている。学祖・高木兼寛は食事改善にて脚気の撲滅を行った。VitB1は水溶性ビタミンであるため，補充療法の研究はこれまでほとんど行われていなかったが，近年になってVitB1の補充療法についての研究がいくつか報告されてきている。臨床においては利尿剤投与によるVitB1欠乏予防を考慮した補充療法と心不全改善の関連が報告されており，基礎研究では糖尿病モデルへの高濃度VitB1投与が心筋線維化を減弱するという報告がある。これらの結果は病態時のVitB1組織要求量が平常時と比較して高い可能性を示唆する。そこで我々は，ラット虚血再灌流モデルにおける高濃度VitB1投与による収縮への保護効果について検討を行った。

方法：10週令のSDラット（雄）を実験に用いた。ペントバルビタール腹腔内投与にて麻酔を行った後，心臓を摘出し速やかにランゲンドルフ灌流を行った。灌流液はNormal Tyrode溶液（外液Ca<sup>2+</sup>濃度は2 mM）を用いた。心臓左室発生圧はラテックスバルーンを左心室腔内に挿入し，圧トランスデューサーで測定された収縮期圧と拡張期圧の差により求めた。始めに5分以上の灌流を行い，灌流液を停止することで虚血状態を，再度灌流液を流すことで再灌流状態を惹起した。虚血再灌流時間は20分虚血・30分再灌流，もしくは40分虚血・60分再灌流で実験を行った。VitB1は活性型であるコカルボキシラーゼ（100 uM）を用いた。

結果：虚血前の左室発生圧はControl群で133.3

±12.7 mmHg (n=7), VitB1 投与群で127.6 ± 14.1 mmHg (n=8) であり, ほぼ同程度の圧であった。20分虚血・30分再灌流での結果では, 再灌流30分での左室発生圧はControl群で50.7 ± 3.8 mmHg (n=3), VitB1 投与群で74.6 ± 7.5 mmHg (n=3) となり, VitB1 投与群での再灌流時左室発生圧が有意に高値を示した。40分虚血・60分再灌流においても, 再灌流60分の左室発生圧はControl群で15.9 ± 6.3 mmHg (n=4), VitB1 投与群で59.5 ± 7.4 mmHg (n=5) となり, 20分虚血よりも顕著にVitB1 投与群の左室発生圧が再灌流時に保護されていた。

結論: 高濃度 VitB1 を虚血前と再灌流時に投与することで, 再灌流時の心収縮保護効果が認められた。この効果は虚血時間が延長しても十分に認められた。VitB1 補充療法は急性の虚血性心疾患に対して, 新たな治療戦略になりうる可能性が示唆された。

### 3. 和菓子の餡に含まれるポリフェノール量と抗酸化作用

<sup>1</sup> 東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

<sup>2</sup> 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター  
基盤研究施設 (分子遺伝学)

<sup>3</sup> 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター  
基盤研究施設 (分子細胞生物)

○ 神谷 育<sup>1</sup>・門 沙央理<sup>1</sup>

三浦茉莉子<sup>1</sup>・鎌田美乃里<sup>2</sup>

池田 恵一<sup>3</sup>・馬目 佳信<sup>3</sup>

藤岡 宏樹<sup>3</sup>

3. Polyphenol content and antioxidant properties of sweet bean paste. Iku KAMITANI, Saori KADO, Mariko MIURA, Minori KAMADA, Keiichi IKEDA, Yoshinobu MANOME, Kouki FUJIOKA

目的: 活性酸素は, 癌, 心臓病, 神経変性疾患などの疾病にかかわる因子の一つである。活性酸素の働きを抑制するため, 我々の身体は抗酸化酵素を備えているが, 加齢により減少していくことが知られている。このため, 食品で補完する方法に注目が集まっている。

抗酸化作用をもつ食品の一つに小豆がある。小豆を手軽に摂取する方法として, 和菓子の「餡(あん)」があるが, 煮沸や渋抜きを行程を経ている

ため, 製品での抗酸化作用がどの程度維持されているかは不明であった。そこで, 本研究では, 和菓子製品に含まれる餡に着目, ポリフェノール含量と抗酸化作用について検討した。

方法: 3種類の饅頭から餡(つぶあん・こしあん・白あん)を採取し, 水またはメタノールで抽出した。また, 比較対照には乾燥小豆を用いた。これらの抽出液に含まれる(1)ポリフェノール量, 及び(2)活性酸素の分解にかかわるSuperoxide dismutase (SOD) 様活性を調査した。

結果: 本研究で調査した3種類の餡では, つぶあん, こしあん, 白あんの順にポリフェノールが含まれていた。このことから, 餡に含まれる小豆の種皮がポリフェノール量に影響を与えていることが示唆された。また, もっともポリフェノール含量の多い「つぶあん」には, SOD様活性が乾燥小豆の1/4以上維持されていることがわかった。さらに, 餡のポリフェノール量とSOD様活性には相関が認められており, 抗酸化活性はポリフェノールの作用によることが示唆された。

結論: 和菓子の餡は, 製造工程を経てもポリフェノールが維持されており, 抗酸化作用を呈することが示された。

### 4. 固視微動をする外眼筋の超分子構造と収縮特性

<sup>1</sup> 東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

<sup>2</sup> 東京慈恵会医科大学分子生理学講座

○ 栗原 貫<sup>1</sup>・中原 直哉<sup>2</sup>

山口 真紀<sup>2</sup>・竹森 重<sup>2</sup>

4. The supramolecular structure and contractile characteristics of extraocular muscles involved in flickering eye movements. Toru KURIHARA, Naoya NAKAHARA, Maki YAMAGUCHI, Shigeru TAKEMORI

背景・目的: 静止している一点を固視しているときにも眼球は固視微動する。このために眼球運動を行う外眼筋には独特の性質があるはずである。事実外眼筋には独特のミオシンアイソフォームが発現していることが知られている。外眼筋と四肢や体幹の骨格筋との違いは発現アイソフォームの違いだけでは限らないが, 違いの検索には外眼筋の生理的な構造と機能を保った筋標本を作製することがまず必要である。本研究の目的は生理的な超分子形態をよく保存した外眼筋スキンド

ファイバーを調製し、その基本収縮特性を検索できるようにすることにある。

方法：ウサギ（日本白色種）の固視微動をカメラで記録したところ、平均周期2.1秒の大きな後頭部向きの水平眼振様の運動を示していた。このため、その急速相を起こす外側直筋に注目することとした。外側直筋と腸腰筋の筋束を丁寧に摘出し、界面活性剤による除細胞膜処理によりスキンドファイバーとした。この標本のX線回折像を高エネルギー加速器研究機構のBL6Aで記録する一方、筋がたるみ始めるスラック長や収縮特性を調べた。

結果・考察：外側直筋のスラック長は2.3から長いものでは3.0ミクロンにおよび、腸腰筋のスラック長2.0ミクロンに比べて長かった。このことは外側直筋のコネクチン/タイチンが腸腰筋とは異なる可能性を示唆する。標本からは良好な二次元X線回折像が得られた。このことから今回の実験に用いた標本は生理的な超分子構造をよく保存していることが確認された。Ca<sup>2+</sup>依存性張力変化（Ca<sup>2+</sup>張力関係）を測定したところ、最大収縮張力の50%の張力が出るCa<sup>2+</sup>濃度（pCa<sub>50</sub>=-log[Ca<sup>2+</sup>]<sub>50</sub>）が腸腰筋では5.64±0.01であったのに対して、外側直筋では5.78±0.02であった。またHill係数は腸腰筋では4.3±0.2であったのに対して、外側直筋では2.6±0.1であった。腸腰筋と比較して外側直筋は筋線維のCa<sup>2+</sup>感受性が高く、一方で協同性が低いと考えられる。X線回折像の詳細な検討から、これらの収縮特性の少なくとも一部は、腸腰筋と外側直筋のタンパクのアイソフォームの違いではなく、筋節の超分子構造構築に由来する可能性が示された。

## 5. Amyotrophic Lateral Sclerosis神経細胞におけるTDP-43のプリオン様伝播動態の解明

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科5年

<sup>2</sup>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

○寺山 仁祥<sup>1</sup>・○田中 駿<sup>1</sup>

長谷川実奈美<sup>2</sup>・原(宮内)央子<sup>2</sup>

岡野ジェームス洋尚<sup>2</sup>

5. Prion-like transmission of TAR DNA-binding protein 43 in amyotrophic lateral sclerosis nerve cells. Masayoshi TERAYAMA, Shun TANAKA, Minami HASEGAWA, Chikako HARA-MIYAUCHI, James Hirota OKANO

筋縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis：ALS）は運動神経が選択的に変性する神経変性疾患であり、その神経変性により神経からのシグナルが減少した筋肉が萎縮する難病である。近年ALSの原因として、TAR DNA-binding Protein of 43kDa（TDP-43）の細胞質内異常蓄積が報告された。ALS患者のTDP-43ではアミノ酸変異を伴う遺伝子の1塩基置換を生じる報告がある。その変異はC末端に集中し、この領域はプリオン様に細胞間を伝播しやすい性質をもたらすprion like domainであると知られている。細胞内で凝集したTDP-43蛋白質が他の神経細胞のTDP-43蛋白質の凝集を促進する可能性も注目されており、現在その伝播様式が盛んに研究されている。

今回我々は、TDP-43蛋白質蓄積の原因にはプリオン様の伝播機構が関係し、細胞外に放出されたTDP-43蛋白質が隣接の神経細胞に取り込まれるのではないかと仮説を立て、以下2つの実験を行った。(1)ラット神経細胞の培養液にTDP-43リコンビナント蛋白質を添加し、TDP-43蛋白質の取り込みを調べた。リコンビナント蛋白質の精製はALS患者体内での事象をより忠実に再現する目的で、ヒト由来のHEK細胞を用い、蛋白質修飾の影響を考慮した方法で行った。(2)神経細胞で産生されたTDP-43の細胞間伝播を調べた。変異型TDP-43ノックインマウスと野生型マウスの神経細胞を共培養し、変異型TDP-43蛋白質の細胞間伝播の検出を試みた。

TDP-43蛋白質の取り込みを調べる実験では、3種類の変異型TDP-43（S298C, G348C, A382T）蛋白質を検討したところ、添加したTDP-43蛋白質

質が神経細胞の膜上または細胞内にあることを検出し、G348Cではこの現象が高率に観察された。今後、細胞内への取り込み有無の判定を詳細に行い、細胞膜上にあることが蛋白質産生機構に影響を与えているのか、それともエンドサイトーシス等の機構で細胞内へ取り込まれて鑄型になる等の影響を与えるのかを解明したい。また、細胞間伝播の可能性を疑わせるTDP-43蛋白質の神経細胞内集積も認めた。今後も伝播機構について研究と考察を深め、神経変性に至るプロセスを明らかにしていきたい。

## 6. アンチザイム2が介するc-MYCのユビキチン非依存的分解機構

東京慈恵会医科大学分子生物学講座

°村井 法之・村上 安子  
松藤 千弥

### 6. Ubiquitin-independent degradation of c-MYC mediated by antizyme 2. Noriyuki MURAI, Yasuko MURAKAMI, Senya MATSUFUJI

背景・目的：ポリアミンは細胞増殖に必須であるが、細胞内ポリアミンの顕著な上昇は細胞毒性を示すため、細胞内のポリアミン濃度は高度に調節されている。この調節はアンチザイム(AZ)というタンパク質が行っている。AZはポリアミンにより促進される翻訳フレームシフトというユニークな発現機構によって誘導され、ポリアミン合成の律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素(ODC)の活性を阻害すると共に26SプロテアソームによるODCのユビキチン非依存的分解を促進する。

我々はアンチザイムと相互作用する分子を探索する中でAZのアイソフォームの一つであるAZ2が、がん原遺伝子産c-MYCと相互作用することを発見した。これまでAZ2がc-MYCと相互作用するという報告は無く、またユビキチン依存的にプロテアソームで分解促進されることが報告されているc-MYCがAZ2によりユビキチン非依存的に分解される可能性が考えられた。そこでAZ2とc-MYCの相互作用とその意義について解析を行った。

方法：培養細胞(293-F, Panc1, HCT116)を用

いc-MYCの細胞内局在、挙動や分解についてAZ2の有無や過剰発現によりどのように変化するか、蛍光タンパク質や蛍光抗体使用による蛍光顕微鏡観察、シクロヘキシミドを用いたc-MYCの分解アッセイ、siRNAを用いたノックダウンなどにより解析した。

結果：培養細胞内に発現させたc-MYCとAZ2の細胞内局在を解析したところ、c-MYCとAZ2は核に共局在した。c-MYCをノックダウンするとAZ2の局在はほとんどが細胞質に移行した。またc-MYCはプロテアソーム阻害剤存在下で核小体へ局在することが知られているが、AZ2も同条件下において核小体に局在しさらに両者の共発現においては核小体局在が一致した。c-MYCの分解実験においては、c-MYCのユビキチン化に必要なリン酸化部位Ser-62およびThr-58をアラニン置換した変異体c-MYC(T58A/S62A)は、c-MYCのユビキチンリガーゼであるFbxw7存在下ではc-MYCは分解促進されなかったが、AZ2存在下で明らかに分解促進された。またユビキチン活性化酵素E1の阻害剤を添加してもAZ2によるc-MYCの分解は抑制されなかった。さらに、AZ2をノックダウンすると内在性のc-MYCの分解が抑制された。

結論：これらの結果は、ユビキチン化され分解されることが知られているc-MYCであるが、細胞内には、AZ2を介してユビキチン非依存的にプロテアソームで分解される経路も存在することを示唆し、またその分解は核小体で行われている可能性がある。

## 7. 唾液中に分泌されたヒトヘルペスウィルス(HHV)-6がうつ病を発症させるメカニズムの解明

東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

°岡 直美・小林 伸行  
嶋田 和也・近藤 一博

### 7. Molecular mechanism of depressive disorder caused by HHV-6 latent infection. Naomi OKA, Nobuyuki KOBAYASHI, Kazuya SHIMADA, Kazuhiro KONDO

目的：近年、疲労やストレスによるうつ病が大きな社会問題となっている。しかし、疲労やスト

レスがうつ病の発症に寄与するメカニズムは明らかになっていない。私たちはヒトヘルペスウィルス (HHV) -6が疲労やストレス依存的に再活性化し、唾液中に分泌されることを発見した。さらに、HHV-6がアストロサイト特異的に発現するタンパク質 SITH-1を同定し、うつ病患者は血清中の抗SITH-1抗体価が高いことを発見した。このことから、SITH-1タンパク質はうつ病に関連すると思われるが、その作用機序は未だ明らかではない。そこで私たちは、唾液中に分泌されたHHV-6がうつ病を発症させるメカニズムを解明することを目的とした。

方法：アストロサイト特異的発現プロモーターであるGFAPプロモーターの下流にSITH-1コード領域を組み込んだアデノウイルスベクター (SITH-1/Adv) を構築し、マウスの鼻腔に投与した。対照は組み換えていないアデノウイルスベクター (control/Adv) を用いた。投与から1週間後に、尾懸垂試験 (TST) を行い、TSTの24時間後に嗅球、脳を採取した。嗅球・脳のRNAを精製し、うつ病およびアポトーシスに関連する因子のmRNA量をreal-time RT-PCRで定量した。

結果：SITH-1/Adv投与マウスはうつ病様行動を示し、この行動は抗うつ薬SSRIの投与によって抑制された。SITH-1/Adv投与マウスの遺伝子発現を調べたところ、脳内においてCRHの発現が優位に増加していた。また、嗅球におけるBcl-2の発現が低下しており、TUNEL染色で上顎部切片を染色した結果、嗅球での染色が確認された。

結論：以上の結果から、唾液中に分泌されたHHV-6は嗅上皮細胞に感染し、嗅球のアポトーシスを誘導することで、うつ病様行動を引き起こす可能性が示唆された。

## 8. 次世代シーケンサーを用いた水棲細菌のメタゲノム解析

東京慈恵会医科大学法医学講座

相馬 玲子・菅藤 裕子  
福井 謙二・岩橋 公晴

8. Metagenomic analysis of marine bacteria with a next-generation sequencer. Ryoko SOHMA, Yuko KANTO, Kenji FUKUI, Kimiharu IWADATE

緒言：環境中の細菌は、そのほとんどが培養困難であると考えられているため、従来のように培養を介した方法では正確に細菌の生息状況を確認・特定することは不可能である。昨今では環境中の細菌を検出する際、試料中の細菌単一の検出を目的とせず、複数種から成る細菌叢として網羅的に解析を行う手法が行われている。

今回、海水中の水棲細菌叢の生息状況を把握するため、本学研究基盤施設内の次世代シーケンサー Ion PGM™ (LifeTechnology社) を用いたメタゲノム解析を行ったので報告する。

方法：試料として海水を1地点から10 L採水し、0.2 μmのメンブランフィルターで吸引ろ過後、メンブランフィルターについてフェノール/クロロホルム抽出法にて海水中のDNAを抽出・精製し、Quant-iT™ dsDNA HS Assayを用いて2本鎖DNA量を定量した。

増幅領域である16S rDNAのV1-V2領域および次世代シーケンサーを用いるためのアダプター配列を含むプライマーを設計し、鋳型量5 ngについてPCR増幅を行い、Bioanalyzerを用いてアンプリコンサイズの確認および定量を行った。続いてIon PGM™ Template OT2 400 Kitを用いてエマルジョンPCRを行い、Ion PGM™ Sequencing 400 Kit, Ion 316™ Chipを用いてシーケンスを行った。解析はIon Reporterを用いた。

結果・結語：水棲細菌の場合、speciesレベルの配列情報のデータベース登録数があまり多くないことが示唆されたが、classレベルでの識別が可能であった。よって試料を増やすことで、試料間の細菌叢の比較も可能であると考えられた。今後は試料数を増やすとともに、異なる半導体チップを用いた場合の有用性などさらなる検討を行いたい。

## 9. 長期宇宙滞在による毛髪での遺伝子変化

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>宇宙航空研究開発機構

<sup>3</sup>株式会社エイ・イー・エス

<sup>4</sup>鹿児島大学大学院

○寺田 昌弘<sup>1,2</sup>・須藤 正道<sup>1,2</sup>

大平 宇志<sup>1,2</sup>・関 真也<sup>3</sup>

高橋 理佳<sup>3</sup>・東端 晃<sup>2</sup>

馬嶋 秀行<sup>2</sup>・石岡 憲昭<sup>2</sup>

山田 深<sup>2</sup>・大島 博<sup>2</sup>

向井 千秋<sup>2</sup>

9. The gene expression of human hair during long-duration space flight. Masahiro TERADA, Masamichi SUDOH, Takashi OHIRA, Masaya SEKI, Rika TAKAHASHI, Akira HIGASHIBATA, Hideyuki MAJIMA, Noriaki ISHIOKA, Shin YAMADA, Hiroshi OHSHIMA, Chiaki MUKAI

ヒトの毛髪には、実験サンプルとしてさまざまな利点がある。まず、毛根に関してはそこに含まれる毛包細胞は細胞分裂を行っており、さまざまな外的環境が影響し遺伝子変化としてヒトの生理的影響を反映している可能性がある。そのため、2009年から我々は長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛髪を対象として、長期間の宇宙環境（微小重力、宇宙放射線、閉鎖空間、日照時間変化など）がヒトの遺伝子変化にどのように影響しているかを調べるため、HAIRというニックネームで毛髪の研究を開始した。宇宙飛行士の毛髪を分析することによって、血液や尿などからの情報に替わって、軌道上での宇宙飛行士の健康状態を把握するための効果的な診断方法などの開発に向けた、基礎データを収集することがこの研究の目的である。

宇宙飛行士から採取した毛根から、RNAを抽出しその後、増幅した。増幅したRNAは、Whole Human Genome (4×44K) Oligo Microarray (Agilent Technologies) にハイブリダイズして、DNAマイクロアレイ解析を行った。これらデータは、GeneSpring software 11.0.1を用いて分析した。さらに、DNAマイクロアレイ結果をもとに、7500 Real-Time PCR system (Applied Biosystems) を用いてリアルタイムPCR解析も実施した。

DNAマイクロアレイならびにリアルタイムPCR解析から、軌道上滞在中に毛髪に含まれる遺伝子発現のいくつかが変化していることが検出さ

れた。とくに、毛髪の増殖過程に係る遺伝子の発現変化が見られた。これら結果を詳細に解析することによって、我々は宇宙環境で特異的な毛髪への影響を検出でき、将来的には毛髪を用いた診断方法の開発につながる可能性があると考えられる。

## 10. 卵巣漿液性腺癌におけるDYRK2を介した転移メカニズムの解明

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学学生化学講座

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学附属病院乳腺・内分泌外科

○山口乃里子<sup>1,2</sup>・矢内原 臨<sup>1</sup>

三本 麗<sup>2,3</sup>・井廻 良美<sup>2,3</sup>

上田 和<sup>1</sup>・平田 幸広<sup>1</sup>

斉藤 美里<sup>1</sup>・岡本 愛光<sup>1</sup>

吉田 清嗣<sup>2</sup>

10. DYRK2 regulates EMT through Snail degradation in ovarian serous adenocarcinoma. Noriko YAMAGUCHI, Nozomu YANAIHARA, Rei MIMOTO, Yoshimi IMAWARI, Kazu UEDA, Yukihiro HIRATA, Misato SAITO, Aikou OKAMOTO, Kiyotsugu YOSHIDA

目的：P53のSer46をリン酸化し、アポトーシスを促進するキナーゼとして注目されたDYRK2 (Dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase2) は転写因子Snailのコヒキチン化を促進し、癌の転移および浸潤の制御に関与している。本研究では卵巣漿液性腺癌 (SA) の特性とDYRK2の関与について検討する。

方法：(1) DYRK2高発現であるOV2008を用いてshRNA法にてDYRK2ノックダウン細胞株を樹立し (2008shDYRK2)、Snailおよびその関連分子の発現をタンパクおよびmRNAレベルでコントロール (OV2008Control) と比較検討した。(2) 同細胞株を用い、浸潤能およびシスプラチン感受性について検討した。(3) 東京慈恵会医科大学附属病院で初回手術が行われ、同意を得たSA66例においてDYRK2およびSnailの発現と種々の臨床病理学的因子、また生存率に関してKaplan-Meier法を用いてLog-rank testにより比較した。

成績：(1) 2008shDYRK2はWestern blotting法においてコントロールに比してSnailタンパクの発現亢進はあるもののmRNAは変化を認めな

かった。また同時に Vimentin などの間葉系タンパクの発現亢進, E-Cadherin などの上皮性タンパクの発現減弱を認めた。(2) また 2008shDYRK2 は invasion assay にて浸潤能の更新 ( $p < 0.01$ ), また MTS assay においてシスプラチン感受性の低下を認めた。(3) 免疫染色による評価では DYRK2 高発現群, 低発現群ともに 50% であり, この 2 群間における種々の因子と DYRK2 の直接的相関は認めなかったものの, DYRK2 高発現の群の方が, 低発現群に比して OS の有意な延長を認めた。 ( $p = 0.03$ )。また Snail 高発現の群においては有意差こそ見られなかったものの OS の低下傾向を認めた ( $p = 0.162$ )。尚  $\chi^2$  検定により DYRK2 と Snail は逆相関の関係があることがわかった。

結論: DYRK2 は SA において転写因子 Snail のタンパク分解を促進し, その転移浸潤能および化学療法感受性を制御し, その結果予後に関与していることが示唆された。

## 11. ゲムシタピンによる HER2 発現増強効果を利用した膵癌に対する新たな分子標的療法

<sup>1</sup> 東京慈恵会医科大学総合医学研究センター  
悪性腫瘍治療研究部

<sup>2</sup> 東京慈恵会医科大学附属柏病院消化器・肝臓内科

<sup>3</sup> 北里大学薬学部先端免疫治療学講座

<sup>4</sup> 東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科

<sup>5</sup> 東京慈恵会医科大学附属病院新橋健診センター

○ 關 鑫<sup>1</sup>・小井戸薫雄<sup>1,2</sup>

岡本 正人<sup>3</sup>・林 和美<sup>1,4</sup>

伊藤 正紀<sup>1</sup>・鎌田 裕子<sup>1</sup>

込田 英夫<sup>5</sup>・永崎栄次郎<sup>4</sup>

本間 定<sup>1</sup>

11. Up-regulation of human epidermal growth factor receptor 2 by gemcitabine augments the antitumor effect of trastuzumab emtansine against gemcitabine-treated pancreatic cancer. Shin KAN, Shigeo KOIDO, Masato OKAMOTO, Kazumi HAYASHI, Masaki ITO, Yuko KAMATA, Hideo KOMITA, Eijiro NAGASAKI, Sadamu HOMMA

目的: ヒト膵癌は高頻度に Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) を発現する。近年, ハーセプチンに抗癌剤 Emtansine を結合させた Trastuzumab Emtansine (T-DM1) が開発され, 乳癌に対して強い選択的抗腫瘍効果を示し注目と期

待を集めている。われわれは, ゲムシタピン (GEM) 処理がヒト膵癌細胞の HER2 発現を増強させることを見出したことから, GEM と T-DM1 の併用治療により膵癌に対する強い治療効果が得られる可能性を考え, その検証を行った。

方法: T-DM1 は Genentech 社より分与を受けた。薬剤の細胞増殖抑制効果は SF 試薬による吸光度測定から解析した。HER2 発現の測定は定量性 RT-PCR, immunoblot, FACS より解析した。細胞表面の T-DM1 結合量の測定は PE 標識抗ヒト IgG 抗体を用いた FACS や可溶化した T-DM1 結合膵癌細胞に対する ELISA 法により行なった。

結果: 5 種の培養ヒト膵癌細胞を GEM 処理すると MIA PaCa-2 を含む 3 種の細胞において GEM 処理 48 時間後に約 2 倍の細胞表面の HER2 発現増強が認められ, これは HER2 発現の低い細胞 PANC-1, AsPC において顕著であった。また MIA PaCa-2 を GEM 処理すると GEM 未処理と比べて T-DM1 の結合量が約 2 倍増加することも認められた。さらに, MIA PaCa-2 を GEM と T-DM1 で処理すると, 相乗的な殺細胞効果が認められた。

結論: GEM 処理は膵癌細胞に対して HER2 発現増強効果を示し, GEM と併用投与した T-DM1 は HER2 を発現する膵癌細胞により多く結合した。GEM と T-DM1 の併用処理は膵癌細胞に対し相乗的な殺細胞効果を示し, GEM/T-DM1 併用療法は膵癌に対する有効な治療法となる可能性が示唆された。

## 12. 有酸素運動はまとめてやるよりこまめに分けた方が筋・骨格系に良い

東京慈恵会医科大学分子生理学講座体力医学研究室

○ 山内 秀樹・竹森 重

12. Subdivision of aerobic exercise enhances its effects on the musculoskeletal system. Hideki YAMAUCHI, Shigeru TAKEMORI

背景: 運動習慣は骨格筋代謝の亢進, 脂肪量の低下, 筋量増加に伴う基礎代謝の上昇などの効果から肥満の予防法として有用である。また運動習慣は骨量を増加させる効果もあることから最大骨量を高める上でも有用である。忙しい現代人が限られた時間を割いて運動しようとするとき, どの

ようにしたらより効果的になるかには深い関心が集まっている。

目的：週あたり同じだけの運動をする場合、まとめて運動するのと小分けにして運動するのとは、骨格筋代謝能力や骨量に対してどちらがより良い効果を持つかを調べる。

方法：6週齢のF344系雄ラット20匹を対照（C）群、週3日運動（T3）群、週6日運動（T6）群に分けた。運動は傾斜0度、分速30mの強制走行運動とし、1回の運動時間と運動頻度はT3群60分、週3日、T6群は30分、週6日で6週間継続した。C群は両運動群の体重と一致するように制限給餌した。12週齢時に採血後、脂肪（辜丸周囲、腸間膜、皮下）、足底筋、脛骨を摘出し、測定に供した。脛骨は実験動物用X線CT装置を用いて分析した。

結果：T3群とT6群ではC群に比べて足底筋重量の高値、脂肪重量と血中総コレステロールの低値がみられた。血中中性脂肪はT6群のみC群に比べて低値を示した。運動による足底筋のグルコーストランスポーター発現量はT3群に比べてT6群で顕著であった。また、チトクロームcオキシダーゼIV（ミトコンドリアバイオマーカー）の発現量増加も同様の傾向を示した。リン酸化AMPK $\alpha$ 発現量では、C群に比べてT6群は高値を示したが、C群とT3群間に差はみられなかった。また、PGC-1 $\alpha$ 発現量はいずれの群間においても差がみられ、C群<T3群<T6群の関係であった。脛骨骨幹端部の皮質骨密度に群間差はみられなかったが、海綿骨密度、骨梁体積比、最小断面二次モーメント、断面二次極モーメントはC群に比べてT3群とT6群で高値を示した。全骨密度はC群<T3群<T6群であった。

結論：週あたりの運動量が同じ場合、骨格筋代謝能力の改善や骨梁増加作用に対しては、こまめに運動を実施した方が効果的なものがあることが示された。この代謝能力の改善効果にAMPK-PGC経路の活性化の違いが関与していると推察された。

### 13. マダニにおける重症熱性血小板減少症候群（SFTS）ウイルス垂直感染

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

<sup>2</sup>国立感染症研究所ウイルス第一部

<sup>○</sup>山地佳代子<sup>1</sup>・下島 昌幸<sup>2</sup>

西條 政幸<sup>2</sup>・青沼 宏佳<sup>1</sup>

嘉糠 洋陸<sup>1</sup>

13. Vertical transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in hard tick. Kayoko YAMAJI, Masayuki SHIMOJIMA, Masayuki SAJO, Hiroka AONUMA, Hirotaka KANUKA

病原体媒介節足動物であるマダニは、ライム病、日本紅斑熱、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）などの重篤な疾患を発症させる病原体を媒介する。我々は、高い致死率を呈するマダニ媒介性SFTSウイルスの、流行予測と対策におけるプラットフォーム形成を目的とし、野外生息マダニの病原体保有状況の把握およびSFTSウイルスのマダニ生活環における動態の解明を試みた。日本紅斑熱流行地域として知られ、SFTS死亡患者発生地域である鹿児島県大隅半島を対象地域とし、肝付町付近一帯20km四方の山林地帯、合計15カ所に定点を設けた。Flagging法により採取したマダニ類は、16S rRNA遺伝子解析による種の特異性、ならびにSFTSウイルス・日本紅斑熱リケッチア遺伝子のRT-PCR法による検出に供した。その結果、日本優占種であるフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*)、キチマダニ (*H. flava*)、ヤマアラシチマダニ (*H. hystricis*) およびタカサゴチマダニ (*H. formosensis*) の4種からSFTSウイルス遺伝子が検出された。本地域におけるSFTSウイルス保有率は10.2% (n=753)、日本紅斑熱リケッチア12.9% (n=192) であった。SFTSウイルスのマダニ感染経路は、野生動物をレズルボアとした経路と考えられているが、本研究では孵化後の未吸血の幼ダニからもSFTSウイルスを検出したことから（陽性率8.6%, n=173）、垂直感染経路の存在が示唆された。これらの結果は、複数のマダニ種がSFTSウイルスを保持し、レズルボアを介した感染に限らず垂直感染によってもマダニへの感染が維持されることを示すものである。



#### 14. C3Hマウス胎児期ヒ素曝露が次世代におよぼす影響

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

<sup>2</sup>(独)国立環境研究所環境健康研究センター

分子毒性機構研究室

<sup>3</sup>慈恵看護専門学校

○内匠 正太<sup>1</sup>・岡村 和幸<sup>2</sup>

鈴木 武博<sup>2</sup>・羽野 寛<sup>3</sup>

野原 恵子<sup>2</sup>・柳澤 裕之<sup>1</sup>

14. Effects of maternal arsenic exposure of C3H mice on subsequent generations. Shota TAKUMI, Kazuyuki OKAMURA, Takehiro SUZUKI, Hiroshi HANO, Keiko NOHARA, Hiroyuki YANAGISAWA

目的：近年、東南アジアをはじめとした世界各地で、地質由来の無機ヒ素（ヒ素）による慢性中毒が発生し、大きな環境問題となっている。我々は先行研究で、妊娠中のC3Hマウス（自然肝癌発症マウス）にヒ素を飲水投与すると、生まれた仔（F1）およびその孫（F2）が74週（1年5ヵ月）で対照群と比較して高率に肝癌を発症することを見出している。そこで本研究では、この実験モデルを用いて、ヒ素の標的臓器となり得る肺、腎臓、膀胱及び精巣での発癌性について検討することを目的とした。

方法：妊娠中のC3Hマウスにヒ素（85 ppm NaAsO<sub>2</sub>）を含む水を飲水投与し、生まれた仔（F1）および、その孫（F2）の雄が74週（1年5ヵ月）に達した時点で実験に供した。肝癌の発症率は目視にて行い、肺、腎臓、膀胱および精巣に関してはHE染色およびMasson染色による病理組織学的解析を行った。

結果・結論：肝癌発症率はF1の対照群で17.4%、ヒ素曝露群36.1%であり、F2の対照群で28.0%、ヒ素曝露群で40.0%であった。このことから、ヒ素曝露による肝癌の発症率の増加が認められた。一方、病理組織学的解析の結果、ヒ素曝露群で肝癌からの転移と考えられる所見がF1の肺で36匹中2例認められ、F2の肺で35匹中1例認められた。また、F1のヒ素曝露群で原発性と考えられる所見が膀胱と腎臓で1例認められたが、肝癌および肝癌からの転移と考えられる所見が肺で認められた個体であった。このことから、本実験モデルにおける他臓器へのヒ素の発癌性は低いことが示唆された。

#### 15. 哺乳類腸内における窒素固定

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学細菌学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

○岩瀬 忠行<sup>1</sup>・石渡 賢治<sup>2</sup>

田嶋亜紀子<sup>1</sup>・杉本 真也<sup>1</sup>

奥田 賢一<sup>1</sup>・水之江義充<sup>1</sup>

15. Effects of gut microbiota on host nitrogen metabolism. Tadayuki IWASE, Kenji ISHIWATA, Akiko TAJIMA, Shinya SUGIMOTO, Kenichi OKUDA, Yoshimitsu MIZUNOE

背景および目的：酸素や炭素、水素と同様に、窒素は生物の成長と維持に重要な元素である。窒素自体は地球上に豊富に存在するものの、その多くは生物の利用できない不活性な分子状窒素である。それゆえ、他の元素に比べて利用可能な窒素はしばしば不足する。窒素固定細菌は、生物学的に不活性な分子状窒素をアンモニウムへと変換させる（窒素固定する）ことで、窒素の枯渇した環境においても生育できるユニークな細菌である。マメ科植物や草食性昆虫は、窒素固定細菌と共生することで、貧栄養な環境においても繁茂することができる。最近我々は、ヒトを含む哺乳類の腸内から窒素固定細菌を分離した。近年、腸内細菌が難消化性繊維を分解することで、宿主に糖質を供給していることが示されており、その働きの多様性が示唆されている。これらの知見から、腸内の窒素固定細菌が、空中窒素を固定し、宿主に供給している可能性が考えられるものの、未だ検証されていない。そこで本研究において、窒素固定細菌のみを有するマウスモデルを構築し、そのマウスの腸内において窒素固定が行われるかどうか、また固定された窒素がマウスの窒素代謝に寄与するかどうかを実験的に検証した。

方法：無菌マウス（IQT GF mice）に10<sup>5</sup>個の窒素固定細菌Jkp株を経口投与し、低タンパク食下にて4日間飼育した。マウスの腸内容物から抽出したRNAを用いてRT-PCRを行い、窒素固定酵素遺伝子*nifH*が発現しているかどうかを検討した。また、窒素固定能を検証するため、安定同位体窒素（<sup>15</sup>N<sub>2</sub>）を満たした特型チャンバーでマウスを飼育し、マウスの腸内容物および体組織に<sup>15</sup>Nが取り込まれるかどうかを元素分析/同位体比質量分析計（EA-IRMS）を用いて検討した。

結果および考察：窒素固定細菌を投与したマウスの腸内容物から抽出精製した total RNA を用いて RT-PCR を行ったところ、窒素固定酵素遺伝子 *nifH* の発現が確認された。また、腸内容物に  $^{15}\text{N}_2$  を暴露させたところ、窒素固定細菌を有するマウスの腸内容物には、窒素固定能があることが確認された。さらに、窒素固定細菌を投与したマウスを  $^{15}\text{N}_2$  を満たした特製チャンバーで飼育し、腸内容物および体組織（毛、肝臓、腸管）を回収し、EA-IRMS を用いて  $^{15}\text{N}$  の取り込みについて検討したところ、腸内容物、腸管、肝臓において有意に  $^{15}\text{N}$  が取り込まれていることが明らかになった。

結論：本研究において、マウス腸内において窒素固定細菌によって固定された窒素を宿主が取り込むことが示された。今後、腸内細菌叢の改良等により、飢餓などの低栄養状態を克服することが可能になると考えられる。

## 16. ACTH 産生腺腫のサイトケラチンフィラメント分布

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学病理学講座神経病理学研究室

<sup>2</sup>虎の門病院病理診断科

<sup>3</sup>虎の門病院間脳下垂体外科

○井下 尚子<sup>1,2</sup>・藤ヶ崎純子<sup>1</sup>

山田 正三<sup>3</sup>

16. Distribution of cytokeratin filaments in corticotroph cell adenoma. Naoko INOSHITA, Junko FUJIGASAKI, Shozo YAMADA

ACTH 産生下垂体腺腫の特殊型に、Crooke cell adenoma がある。浸潤性、細胞増殖性が強く、髄膜播種を起こす可能性が高いなど、予後不良の腺腫とされ、Cushing 徴候を示す下垂体腺腫の約 10% を占める。免疫染色で ACTH 陽性となる下垂体腺腫のうち、細胞質のヒアリン様変性の著明な細胞が目立つ細胞が 50% 以上を占める腺腫と定義された、比較的新しい組織型である。電顕では核周囲を厚く取り巻くサイトケラチンフィラメントの著明な凝集を認める。低分子サイトケラチン (CAM5.2) の免疫染色では、核周囲にリング状～ドーナツ状の陽性所見を示す。通常型とされる densely corticotroph cell adenoma では、核周囲にサイトケラチンの取り巻きが認められるが軽度である。

虎の門病院において切除された 60 例の ACTH 産生腺腫で、HE 染色、免疫染色 CAM5.2、電顕を用いて、サイトケラチンフィラメントの分布パターンを検討した。おもに CAM5.2 の染色性に基づいて、①通常型 (41 例)、②Crooke 型 (19 例) に分けられた。また Crooke 型 19 例中 3 例で、核の横に鳥の巣型に巻かれた球体のフィラメントの凝集が見られ、その中に小胞体を巻き込んでいた。これら構造は、sparsely 型 GH 産生腺腫で見られる fibrous body に類似しており③Crooke-球状型 (Crooke 型 19 例中 3 例) と分類した。これら 3 例はいずれも臨床的にコントロール不良で再発している。Crooke 型では球状の構造物を持つ細胞が少数観察されることが多かった。また、再発時に Crooke-球状型に変化する症例を認めた。通常型、Crooke 型についても、比率差はあるが両者が混在する中間的所見を示す腺腫が多かった。

これら 3 型には互いに連続性があり、Crooke 型は通常型の variant、Crooke-球状型は Crooke 型の variant と位置づけられると考えられた。Crooke-球状型の腺腫は、予後不良とされる Crooke cell adenoma の中でも更に予後が悪い可能性が示唆された。

## 17. マイトファジーによる筋線維芽細胞分化の制御

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科

○小林 賢司<sup>1</sup>・荒屋 潤<sup>1</sup>

原 弘道<sup>1</sup>・皆川 俊介<sup>1</sup>

吉田 昌弘<sup>1</sup>・栗田 裕輔<sup>1</sup>

伊藤 三郎<sup>1</sup>・高坂 直樹<sup>1</sup>

藤井さと子<sup>1</sup>・小島 淳<sup>1</sup>

清水健一郎<sup>1</sup>・沼田 尊功<sup>1</sup>

河石 真<sup>1</sup>・金子 由美<sup>1</sup>

尾高 真<sup>2</sup>・森川 利昭<sup>2</sup>

中山 勝敏<sup>1</sup>・桑野 和善<sup>1</sup>

17. Mitophagic regulation of myofibroblast differentiation in human lung fibroblasts. Kenji KOBAYASHI, Jun ARAYA, Hiromichi HARA, Shunsuke MINAGAWA, Masahiro YOSHIDA, Yusuke KURITA, Saburo ITO, Naoki TAKASAKA, Satoko FUJII, Jun KOJIMA, Kenichiro SHIMIZU, Takanori NUMATA, Makoto KAWAISHI, Yumi KANEKO, Makoto ODAKA, Toshiaki MORIKAWA, Katsutoshi NAKAYAMA, Kazuyoshi KUWANO

目的：筋線維芽細胞の集簇からなる早期線維化巣の形成は、特発性肺線維症（IPF）の線維化進展上重要であるが、筋線維芽細胞分化誘導の機序は明らかでない。オートファジーは、ライソゾームを介した細胞内蛋白分解機構であり、オートファジー低下が筋線維芽細胞分化を誘導する可能性を我々は報告している。細胞内活性酸素種（ROS）は、シグナル伝達系を介して筋線維芽細胞分化を誘導する。ミトコンドリア選択的なオートファジーであるマイトファジーは、ミトコンドリアによるROS産生を制御し、傷害ミトコンドリアの分解にはPINK1-Parkin系が重要である。今回マイトファジーによる筋線維芽細胞分化の制御を、ミトコンドリア由来ROSによるplatelet-derived growth factor（PDGF）シグナル伝達系への影響と、PINK1-Parkin系の関与の点から検討した。

方法：分離培養したヒト肺線維芽細胞を用いた。siRNAによるPINK1, Parkinのノックダウンにより、マイトファジーを阻害した。細胞内全体およびミトコンドリア由来のROS産生の評価には、それぞれDCFH-DAアッセイとMitoSOX Red染色

を用いた。細胞増殖はMTTアッセイで評価した。抗酸化剤としてNAC, MitoTEMPOを用いた。AG1296（PDGF受容体阻害剤）、wortmannin（PI3K阻害剤）、Akt1/2キナーゼ阻害剤等の各種阻害剤を用いた。

結果：PINK1, Parkinノックダウンによるマイトファジーの阻害は、ミトコンドリア由来のROS産生を増加させ、PDGF受容体-PI3K-Akt経路を活性化し、筋線維芽細胞分化を誘導した。NAC, MitoTEMPOは、このPDGF受容体-PI3K-Akt経路の活性化と筋線維芽細胞分化を抑制した。AG1296, wortmannin, Akt1/2キナーゼ阻害剤は、マイトファジー阻害による筋線維芽細胞分化誘導を抑制した。マイトファジー阻害は線維芽細胞を増殖させ、抗酸化剤とAG1296はこの増殖を抑制した。

結論：マイトファジーの阻害によりミトコンドリア由来のROSが増加し、PDGF受容体-PI3K-Akt経路の活性化を介して、筋線維芽細胞分化と細胞増殖を誘導した。不十分なマイトファジーが、IPF病態の線維化進展に関与する可能性が示唆された。

## 18. Merkel細胞は触知覚細胞として機能する

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学整形外科科学講座

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Pain Research Center,

University of Cincinnati

○池田 亮<sup>1,2</sup>・奥津 裕也<sup>1</sup>

篠原 恵<sup>1</sup>・Gu Jianguo<sup>2</sup>

丸毛 啓史<sup>1</sup>

18. Merkel cells transduce and encode tactile information. Ryo IKEDA, Yuya OKUTSU, Kei SHINOHARA, Jianguo GU, Keishi MARUMO

目的：触覚は、日常生活を営むために必要不可欠な感覚である。糖尿病、慢性炎症、外傷などの病的状態や抗がん剤治療においては、触知覚が減弱あるいは増大した結果、触覚性異痛症をひき起こすこともある。その成立機序は複雑で、主病変に引き続いて起こる中枢神経内の可塑的变化が原因であると考えられている。しかしながら、新たに構築された中枢神経ネットワークへ触刺激情報を的確に伝達する分子機構は明らかでなかった。皮膚には、触刺激を電気変換し中枢神経へ伝達す

る特殊な触覚受容器が存在している。なかでもMerkel触盤は、Merkel細胞とA $\beta$ 求心性神経の終末からなるシナプス様の特殊な構造をもち、もっとも感受性の高い触覚受容器として知られている。今回我々は、このMerkel触盤に注目し、触盤を構成するMerkel細胞の役割、および、機械刺激の電気シグナル変換に関与する分子機構を明らかにするため電気生理学的手法を用いて詳細な検討を行った。

方法：ラット洞毛標本を作製し、外毛根鞘に存在するMerkel細胞からパッチクランプ法を用いて細胞特性を記録した。機械刺激応答の確認には、記録しているMerkel細胞近傍の細胞層をガラスプローブにより変位させる間接的機械刺激を用いた。また、Merkel細胞に発現する機械活性化チャネルの同定は、Merkel細胞層の細胞を用いてRT-PCR法で解析した。同定した遺伝子が生体内で確かに機能していることを確認するため、レンチウイルスによる遺伝子ノックダウン法を行った。行動学的応答は、カプサイシンを口吻部皮下に注入して疼痛回避様行動を検討した。

結果：Merkel細胞は、電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルを介して活動電位を生じただけでなく、機械刺激に対して敏感に応答し、機械活性化電流を発生した。この電流はその特性と遺伝子ノックダウン法による解析で、機械活性化チャネルの一つであるPiezo2チャネルの開口により生じていることが明らかとなった。また、カプサイシンによる触覚性疼痛に対する疼痛回避様行動は、遺伝子ノックダウン法により有意に減少した。

結論：Merkel細胞は機械刺激を電気変換し、細胞内で活動電位に転換して求心性神経に情報を伝達する感覚細胞であることが明らかとなった。また触覚性疼痛への関与が示唆されることから、今後末梢レベルにおける成立機序の解明や新たな治療法を確立する上で重要なターゲットになることが期待される。

## 19. 腎臓再生実現に向けた長期透析患者における脂肪由来間葉系幹細胞の解析

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

<sup>2</sup>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

○山中修一郎<sup>1</sup>・岡野ジェイムス洋尚<sup>2</sup>

横尾 隆<sup>1</sup>

19. Analysis of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for kidney regeneration in patients undergoing long-term dialysis  
Shuichiro YAMANAKA, James Hirota OKANO, Takashi YOKOO

目的：末期臓器不全への移植療法は究極の治療法であるが、世界的な移植臓器の不足が問題となり、その活路として臓器再生が注目されている。我々はすでに、ヒト間葉系幹細胞（MSC）から機能を持った腎臓を再生することに一部成功した。しかし、今までの臓器再生研究の多くは健常者から得られた幹細胞を用いており、長期の疾患環境に暴露した幹細胞がどのような影響を受け、実際に臓器再生において適正であるかについては、ほとんど調べられていない。そこで我々は長期透析患者由来のMSC（KD-MSCs）と健常者由来（HC-MSCs）を比較し、幹細胞における長期尿毒症環境の影響について臓器再生の観点から検証を行った。

方法：対象は透析患者9名と非腎不全患者6名。開腹手術時に得られた脂肪組織からMSCを分離抽出。すべての細胞は、MSC特異的表面抗原と骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞への間葉系分化能を確認しMSCと定義した。得られたMSCは、脂肪・骨分化能、増殖能、老化について解析。また、RT-PCRアレイを用いて幹細胞に特化した転写因子について網羅的解析を行った。その結果、腎不全群で低下していた因子の一つが、腎再生にとって重要な低酸応答性と血管新生能に強く関連する因子であったため、さらに低酸素暴露実験および、*In vivo*での血管新生能実験を行い、二群間で比較をした。

結果：脂肪・骨への分化能、増殖能、老化についてはKD-MSCsとHC-MSCsで有意差を認めなかった。RT-PCRアレイではKD-MSCsにおいてPCAF, PIGS, BMP4の有意な低下を認めた。KD-

MSCsにおいてPCAFは蛋白レベルでも発現の低下を認め、さらに低酸素下でのPCAF, HIF1 $\alpha$ , VEGFの発現低下および血管新生能の低下を認めた。

結論：長期透析患者から得られたMSCはPCAFの発現が低下しており、低酸素応答性と血管新生能も同様に低下していた。MSCを腎再生の細胞源として利用する場合、腎再生において重要な要素である低酸素応答性と血管新生能が劣っていたことから、腎不全患者由来MSCは健常者由来MSCと比較し不利となる可能性が示唆された。

## 20. 成熟期脳機能に及ぼす幼若期けいれん性疾患の影響

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

辻 恵・高橋由香里  
渡部 文子・加藤 総夫

20. Influence of cryptogenic infantile spasms in a mature rat model. Megumi TSUJI, Yukari TAKAHASHI, Ayako M. WATABE, Fusao KATO

目的：點頭てんかん (infantile spasms, IS) に代表される乳幼児時期発症年齢依存性てんかん症候群患者が成長後に示す高次脳機能障害の背景機構は未解明である。近年開発された新規ISモデルを用い、成熟後の高次脳機能異常を神経生理学的、形態学的に明らかにすることを目的とした。

方法：Velisek et al (Ann Neurol 2007) の方法に基づき、胎生期betamethasone処置ストレスと出生後NMDA誘発spasmを組み合わせた方法による潜在性ISモデルを作製した。出生後NMDA投与により痙攣誘発した群を非治療群、痙攣誘発に並行しACTHによる痙攣抑制治療を施行した群を治療群、NMDAを投与しない群を非痙攣群とした。6～10週齢まで通常飼育維持し、急性海馬スライスCA1放線状層から細胞外電位およびwhole-cell patch clamp記録を行い、集合シナプス後電位 (field excitatory postsynaptic potential, fEP-SP) およびシナプス後電流振幅を解析することによりシナプス伝達特性および可塑性の制御機構を評価した。またニッスル染色により海馬の形態を評価した。

結果：Schaffer側枝のtheta burst刺激により全スライス46例 (非痙攣群n=16, 非治療群n=14, 治療群n=16)中45例 (非痙攣群n=16, 非治療群n=13, 治療群n=16)で長期増強 (long-term potentiation, LTP) が観察された。LTPを呈したスライスでは非治療群の増大率は非痙攣群よりも有意に増加していた。Tetanus刺激によるLTPの程度には群間の有意な差は認められなかった。海馬CA1, CA3および歯状回において光学顕微鏡レベルで検出可能な顕著な形態異常は認められなかった。

結論：Betamethasone/NMDA投与によるISモデルの成熟後海馬CA1において、未治療のISが成熟後の海馬シナプス可塑性に影響をおよぼす可能性が示された。

## 21. 骨髓穿刺液の細胞回収率を上げるための新たな病理組織標本作製の試み：遠心を用いたセルブロック法

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院病理科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院中央検査部

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学病理学講座

梅澤 敬<sup>1</sup>・高橋 潤<sup>1</sup>

梅森 宮加<sup>1</sup>・堀口 絢奈<sup>1</sup>

石橋久美子<sup>1</sup>・土屋 幸子<sup>1</sup>

小林久仁子<sup>1</sup>・新崎 勤子<sup>1</sup>

春間 節子<sup>1</sup>・佐藤 俊<sup>1</sup>

河西美智子<sup>1</sup>・廣岡 信一<sup>1</sup>

浜谷 茂治<sup>1</sup>・野村 浩一<sup>1</sup>

小林 清<sup>2</sup>・清川 貴子<sup>3</sup>

池上 雅博<sup>3</sup>・鷹橋 浩幸<sup>1</sup>

21. Trial of a new histopathology specimen to increase the cell collection rate of bone marrow aspirate: The cell block centrifugation method. Takashi UMEZAWA, Jun TAKAHASHI, Miyaka UMEMORI, Ayana HORIGUCHI, Kumiko ISHIBASHI, Sachiko TSUCHIYA, Kuniko KOBAYASHI, Isoko ARASAKI, Setsuko HARUMA, Shun SATO, Michiko KASAI, Shinichi HIROOKA, Shigeharu HAMATANI, Kouichi NOMURA, Kiyoshi KOBAYASHI, Takako KIYOKAWA, Masahiro IKEGAMI, Hiroyuki TAKAHASHI

目的：骨髓穿刺液は造血巣と血液成分を含む液状検体であり、造血巣を含む有核細胞成分が診断上重要であるが、標本作製の過程で細胞や組織片

の損失が避けられないといった問題点があった。今回、骨髓穿刺液を全量回収し、遠心によるセルブロック法で、良好な病理組織標本が作製可能であったので報告する。

方法：シリンジで提出された骨髓穿刺液は、マイクロチューブに全量移し、チューブごと3000 rpm/2分間遠心を行い、下層に赤血球、バフィーコートにsingle cellの有核細胞成分、血清上層に造血巣を浮遊させ、10%中性緩衝ホルマリンを約1000  $\mu$ l加え、一晚固定させた。翌日、浮遊する造血巣はスポイトで吸い上げ、メッシュに移し包埋用カセットへ移行させ、残りの血液巣とバフィーコートはチューブごとメスで切断し、更に半割してカセットへ移し、自動包埋装置でパラフィン浸透まで行った。造血巣はメッシュごと、血液巣は断片化した血液巣をパラフィン包埋し、薄切後H-E染色を行った。

結果：組織標本は、造血巣と血液巣の2つのパラフィンブロックが作製され、それぞれfragment状のH-E標本として観察することが可能であった。造血巣の回収率は、症例により様々であったが、少量でも含まれている場合、骨髓穿刺液全量遠心を行うため高率に回収可能であった。造血巣は遠心により選択的に分離され、密集させることに成功した。免疫組織化学的染色では、良好な染色結果が得られ、血液が除去され観察しやすい標本であった。

結論：遠心を用いたセルブロック法は、骨髓穿刺液を100%回収して標本作製を行うため、採取細胞のlossを防ぎ、高品質で標準化された組織標本が作製可能である。液状検体に対する病理組織標本は、微量の検体を損失することなく回収でき、今後さまざまな病理検体に応用可能である。

## 22. 肺腺癌の新組織分類(IASLC/ATS/ERS分類)に基づく原発性肺腺癌の組織亜型の再評価

東京慈恵会医科大学病理学講座

鹿 智恵・池上 雅博  
原田 徹・羽野 寛

22. Re-diagnosis of lung adenocarcinoma based on the International Association for the Study of Lung Cancer, American Thoracic Society, and European Respiratory Society classification. Tomoe LU, Masahiro IKEGAMI, Tohru HARADA, Hiroshi HANO

肺腺癌は気管支、細気管支および肺胞のそれぞれを被覆する上皮を母細胞として発生する。組織型はさまざまな亜型が存在し、かつそれらが混在することが多いことが特徴である。現在肺腺癌は、2004年に刊行された第4版の世界保健機構(WHO)の組織分類に準拠して組織学的分類がなされている。この分類では、浸潤癌と非浸潤癌との区別があいまいであり、腺癌の亜型である細気管支肺胞上皮癌(BAC)は非浸潤癌と定義されているにもかかわらず、浸潤を含むものについても汎用されていることなど、いくつかの問題点が指摘されてきた。それゆえ浸潤癌・非浸潤癌の区別を明瞭にした肺腺癌の新組織分類(IASLC/ATS/ERS分類)が提唱された。我々は、この新組織分類に基づき、2009年から2012年まで東京慈恵会医科大学にて外科手術が行われ、病理学的に原発性肺腺癌と診断された134症例(そのうち細気管支肺胞上皮癌30例、浸潤性肺腺癌104例を含む)を再評価した。通常のHE染色の他に、EVG染色で肺胞壁と間質の変化を合わせて検討した。その結果、134症例中、上皮内癌、微小浸潤癌および浸潤性肺腺癌と診断されたのは、それぞれ14例(10%)、5例(4%)と115例(86%)であった。浸潤性肺腺癌に関して、置換性増殖優位型16例(12%)、乳頭状増殖優位型33例(25%)、腺房型増殖優位型50例(37%)、充実性増殖優位型16例(12%)であった。また、浸潤性肺腺癌115症例中85例(74%)が二つ以上の組織型を呈していた。

## 23. 菌血症診断における血清Procalcitonin (PCT)の有用性

<sup>1</sup>神奈川県立汐見台病院内科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学附属病院感染制御科

<sup>4</sup>神奈川県立汐見台病院循環器内科

○吉岡 友基<sup>1,2</sup>・保科 斉生<sup>3</sup>

酒井 梨紗<sup>1</sup>・内山 威人<sup>1,2</sup>

伊藤 秀之<sup>1,2</sup>・岡田 秀雄<sup>2,4</sup>

下条 正子<sup>1</sup>・長谷川俊男<sup>1,2</sup>

川口 良人<sup>1,2</sup>・堀 誠治<sup>3</sup>

横尾 隆<sup>2</sup>

23. Usefulness of serum procalcitonin for the diagnosis of bacteremia. Yuuki YOSHIOKA, Tokio HOSHINA, Risa SAKAI, Taketo UCHIYAMA, Hideyuki ITO, Hideo OKADA, Masako SIMOJOU, Toshio HASEGAWA, Yoshindo KAWAGUCHI, Seiji HORI, Takashi YOKOO

目的：血液培養陽性とProcalcitonin (PCT) 陽性の一致率を検討する。検出菌種とPCT値の関連性を検討する。

方法：神奈川県立汐見台病院（当院）で2011年1月1日～2014年1月30日の期間に菌血症を疑い血液培養（Bc）を実施した入院および外来患者2,585例を対象とした。そのうちBc同日にPCT測定を行っていない例（n=1,953）を除外した。コンタミネーションの可能性を取り除くため2set採取例で1setのみ陽性となった例（n=19）を除外し、さらに1set採取例でコンタミネーションの可能性が高いとされている菌種が検出された例（n=12）を除外した。601例に関して年齢、性別、Bc同日のPCT、CRP、WBC、と検出菌種を調べ、後ろ向き検討を行った。PCTの測定は半定量法であるイムノクロマト法を用い、結果は<0.5 ng/ml, 0.5-2 ng/ml, 2-10 ng/ml, >10 ng/mlの4段階に分類された。

結果・結論：当院におけるPCTと血液培養（Bc）の一致率は67.89%であり、妥当性が確認された。PCT半定量検査は30分で結果が判明し、ベッドサイドにて菌血症や細菌感染の可能性についての情報を得ることに有用性があり、菌が培養される前のempiric antibiotic therapy開始の根拠となると考えられる。PCT（-）でBc（+）であった31例の検討では、GNRで尿路感染症の割合が多く、

細菌の侵入源によりPCT上昇の速度に差がある可能性が示唆された。PCT（-）であっても菌血症の可能性は排除出来ないと考えられた。

## 24. 重度痙性麻痺患者の上肢機能に対する反復ボツリヌス療法の効果

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

○小林健太郎<sup>1</sup>・安保 雅博<sup>1</sup>

小林 一成<sup>1</sup>・榎間 剛<sup>1</sup>

高木 聡<sup>1</sup>・中野枝里子<sup>1</sup>

佐藤 信一<sup>2</sup>

24. Effects of multiple injections of botulinum toxin type A on upper extremity function in patients with severe spastic hemiparesis. Kentaro KOBAYASHI, Masahiro ABO, Kazusige KOBAYASHI, Go URUMA, Satoshi TAKAGI, Eriko NAKANO, Shinichi SATO.

目的：東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科（当科）では年間のべ350人の痙性麻痺患者に対してボツリヌス療法（以下BoNT-A）を施行している。これまでBoNT-Aと自主訓練やストレッチを組み合わせることで、上肢機能の改善が期待できることを報告してきた。今回、重度痙性麻痺患者を対象を絞りBoNT-Aの上肢機能における改善効果を後方視的に調査したので報告する。

方法：当科でBoNT-Aを施行したFugl-Meyer Assessment of the Upper Extremity（以下FMA-UE）19点未満の重度痙性麻痺患者26例を調査した。BoNT-A施行前と3ヵ月後のFMA-UE総点および下位項目A,B,C,Dを比較した。統計解析は、1回目はWilcoxon符号和検定、2回目以降はFriedman検定を行ったうえで、有意差を認めた場合はWilcoxon符号和検定を繰り返しBonferroniの不等式による修正を用いて多重比較を行った。

結果：BoNT-Aを施行した重度痙性麻痺患者26例のうち、14例が2回目を行い、10例が3回目を施行し、7例が4回目を施行した。1回目の分析ではBoNT-A前後でFMA-UE総点および下位項目Aに有意差を認めた。2回目の分析では1回目前後、1回目前と2回目後ろでFMA-UE総点および下位項目Aに有意差を認めた。3回目の分析

では1回目前と3回目後ろでのみFMA-UE総点およびに下位項目Aに有意差を認めた。4回目の分析では有意差を認めなかった。

結論：FMA-UE19点未満の重度痙性麻痺患者に対して、FMA-UEのA項目の改善を期待して、BoNT-Aを3度は施行すべきであることが示唆された。今後、訓練との関係や症例を増やしてBoNT-Aをいかに有効に施行すべきかを検討していく。

## 25. 好中球遊走因子であるENA-78/CXCL5はシトルリン化により単球遊走能を獲得する

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座リウマチ・膠原病内科

<sup>2</sup> Division of Rheumatology, University of Michigan Medical School

<sup>3</sup>Academic Medical Center, Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Amsterdam

<sup>4</sup>Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System

○吉田 健<sup>1,2</sup>・Korchynskiy Olexandr<sup>3</sup>

Tak Paul P.<sup>3</sup>・磯崎 健男<sup>2</sup>

Ruth Jeffrey H.<sup>2</sup>・Campbell Phillip L.<sup>2</sup>

Baeten Dominique L.<sup>3</sup>・Gerlag Danielle M.<sup>3</sup>

Amin M. Asif<sup>2</sup>・Koch Alisa E.<sup>2,4</sup>

25. Citrullination of ENA-78/CXCL5 results in conversion from a non-monocyte-recruiting chemokine to a monocyte-recruiting chemokine. Ken YOSHIDA, Olexandr KORCHYNSKYI, Paul P. Tak, Takeo ISOZAKI, Jeffrey H. Ruth, Phillip L. Campbell, Dominique L. Baeten, Danielle M. Gerlag, M. Asif Amin, Alisa E. Koch

目的：アミノ酸の翻訳後修飾であるシトルリン化は、peptidylarginine deiminase (PAD) により蛋白質中のアルギニン残基をシトルリン残基に変換する反応である。関節リウマチ (RA) の関節滑膜において、PAD type 2およびtype 4は高発現している。シトルリン化蛋白に対する抗シトルリン化ペプチド・蛋白抗体は今日RAの診断に重要なマーカーである。現在までにこの抗体に関する研究はなされているが、シトルリン化蛋白自体の機能解析はあまりなされていない。そこで、RAに高発現しているケモカインの1つであるENA-78/CXCL5 (好中球遊走因子) がRAにおいてシトルリン化されているか調べた。さらに、シトルリン化によりケモカインの機能がどのように変化する

か検討した。

方法：RA、他のリウマチ性疾患、健常人の血清もしくは関節液中のシトルリン化ENA-78の濃度を新たに開発したELISAによって測定した。実験に使用するシトルリン化ENA-78は、*in vitro*において組換えヒトENA-78をPADによりシトルリン化することによって得られた。シトルリン化前後でのENA-78の好中球および単球の遊走能をケモタキシスアッセイにて評価した。また、シトルリン化ENA-78がどの受容体に作用するか検討するために抗CXCR1抗体と抗CXCR2抗体を用いケモタキシスアッセイを行った。最後にENA-78とシトルリン化ENA-78をマウス膝関節に投与して浸潤細胞を組織学的に検討した。

結果：シトルリン化ENA-78の濃度は、RA血清において健常人と比較して有意に高く、RA関節液においては他のリウマチ性疾患と比較して有意に高かった。そして、RA患者関節液におけるシトルリン化ENA-78濃度はCRPや赤沈と有意に正の相関を示した。ENA-78は本来好中球遊走因子であるが、シトルリン化ENA-78は単球を遊走させた。さらに、シトルリン化ENA-78は、ENA-78の受容体であるCXCR2のみならずCXCR1をも介して単球を遊走させることが明らかとなった。シトルリン化ENA-78を投与したマウスにおいて、膝関節は、ENA-78と比較してより腫脹し、滑膜組織に浸潤している単球・マクロファージはより多かった。

結論：シトルリン化は、単球遊走能を持たないENA-78に単球遊走能を獲得させた。この単球遊走能が滑膜炎の進展と慢性化に寄与している可能性がある。



## 26. 滲出型加齢黄斑変性のプロテオミクス解析

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学眼科学講座<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

基盤研究施設 (分子細胞生物)

○岡野喜一郎<sup>1</sup>・酒井 勉<sup>1</sup>神野 英夫<sup>1</sup>・岩本 武夫<sup>2</sup>常岡 寛<sup>1</sup>

26. Proteomic analysis of exudative age-related macular degeneration. Kiichiro OKANO, Tsutomu SAKAI, Hideo KOHNO, Takeo IWAMOTO, Hiroshi TSUNEOKA

目的：加齢黄斑変性 (AMD) のゲノムワイド関連解析により、CFH, HTRA1, TNFRFS10A の遺伝子多型が疾患感受性遺伝子座であることが同定された。CFHは酸化ストレスを介してドレーゼン形成に、HTRA1やTNFRFS10Aは炎症に関与することが推察されているが、タンパク質レベルで病態形成メカニズムに関与するバイオマーカーに関しての知見は集積されていない。今回、プロテオミクス解析を用いて滲出型加齢黄斑変性の新たなバイオマーカーの探索を行った。

方法：対象は治療歴のない滲出型AMD患者24例 (平均年齢72.3歳)。インフォームドコンセントの上、抗VEGF薬投与時に前房水を採取した。採取した前房水に含まれるタンパク質を制限酵素 (Lys-C, Trypsine) で消化し、断片化ペプチド試料を液体クロマトグラフィー (LC) で分離した。分離された各々のペプチドをタンデム質量分析 (MS/MS) 法で測定し、得られた情報を Mascot データベース検索し、タンパク質を同定した。

結果：MASCOT SEARCH RESULTSによる解析で、既知の20のタンパク質と新規の17のタンパク質が同定された。複数のAMD症例から同定されたタンパク質は7つあり、Prostaglandin H2 D-isomeraseは10例で同定された。

結論：AMDの発症・進展には酸化ストレスと慢性炎症が関与していることから、アラキドン酸カスケードの一端を担うprodstaglandin H2が検出されたことは興味深い。前房水を用いたプロテオミクス解析は滲出型AMDの新規バイオマーカーの同定に有用な可能性がある。

## 27. ハイレゾリューション画像診断装置を駆使し、血管外科手術後合併症の克服を目指した In Vivo Vascular Imaging法の構築

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>実験動物中央研究所○太田 裕貴<sup>1</sup>・畑 純一<sup>2</sup>岡野ジェイムス洋<sup>1</sup>

27. Development of in vivo vascular imaging to overcome the operative complications of high-resolution imaging devices. Hiroki OHTA, Junichi HATA, James Hirotaka OKANO

目的：急速に進行する高齢化や食生活の欧米化に伴い血管病患者も増加している。破裂すると死に至る大動脈瘤は血管内治療により手術死亡率は大幅に減少したが、手術合併症率には改善の余地がある。とくに胸腹部大動脈瘤の術後合併症である脊髄虚血は予防法も治療法も確立されていない。病態に則した動物モデルの作製と脊髄虚血の評価方法の構築が急務である。

そこで、今回我々は東京慈恵会医科大学 (本学) 現有の実験動物用ハイレゾリューション画像診断装置を駆使して、小動物の In vivo Vascular Imaging法を確立させ有用性を検討した。

方法：ラット (Wistar/SD) を用いて全身麻酔下に各種動物実験専用画像診断装置で血管系評価を行った。具体的には、Digital Subtraction Angiography (DSA)を用いた In vivo Vascular Imagingとして、全身麻酔下に左頸動脈にカテーテルを留置し、経カテーテル的に弓部大動脈に造影剤を注入し胸腹部大動脈造影を施行した。さらに、9.4T-MRIを用いて、非造影での肋間動脈描出、拡散テンソルfiber tractographyで脊髄神経走行描出、Diffusion MRIによる脊髄虚血を評価した。

結果：DSAによる胸腹部大動脈造影では、弓部3分枝および、腹腔動脈、上腸間膜動脈、両側腎動脈の描出は良好であったが、肋間動脈の描出は困難であった。WistarとSDで比較すると、Wistarは腎動脈下腹部大動脈は急激に細くなる傾向にあった。

9.4T-MRIでは、非造影においても肋間動脈が良好に描出され、脊髄虚血モデル作製時の血流遮断評価が可能である事が示された。さらに拡散テ

ンソル画像による脊髄神経走行およびDiffusion MRIによる脊髄虚血の描出は良好であり、動物モデルの虚血評価に有用であることが示唆された。

結論：本学現有の動物実験専用画像診断装置を駆使することによりラットやマーマセットなどの小動物における血管系評価のプラットフォームが構築でき、血管病研究のトランスレーショナルリサーチへと繋がることが期待される。

## 28. Lesch-Nyhan病に伴う脳内ZMPの増加と神経症状の関連性に対する検討

<sup>1</sup>東京薬科大学薬学部病態生理学教室

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○中村真希子<sup>1</sup>・清水 考大<sup>1</sup>

杉本 大輔<sup>1</sup>・篠原 佳彦<sup>1</sup>

市田 公美<sup>1,2</sup>

28. Investigation of the pathogenetic association between self-injurious behavior and the increase in cerebral 5-amino-4-imidazolecarboxamide ribonucleotide. Makiko NAKAMURA, Takahiro SHIMIZU, Daisuke SUGIMOTO, Yoshihiko SHINOHARA, Kimiyoshi ICHIDA

背景：Lesch-Nyhan病（LND）はプリン代謝酵素 hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HPRT) の完全欠損により引き起こされ、重篤な自傷行為を示すが、まだその発症機序は明らかとなっていない。本研究では、LNDにおける神経症状の発症機序を解明することを目的とした。新生児期にドパミン作動性神経特異的な神経毒である6-hydroxydopamine (6-OHDA) で処理されたラットはL-dopamine刺激後にLND様の自傷行為を見せる。また、プリン代謝 *de novo* 経路の中間生成物である5-Amino-4-imidazolecarboxamide ribonucleotide (ZMP) はドパミン作動性神経機能を低下させる。よって本研究では、HPRT欠損により引き起こされるZMPの蓄積がドパミン作動性神経系を損傷させ自傷行為を誘導するという仮説の下、新生児期にZMP投与したラットの行動観察とドパミン作動性神経の発達の検討を行った。

方法：生後1, 2日目のwistar系ラットに、ZMPを1~10  $\mu\text{g}/5 \mu\text{L}$  側脳室投与を行った。4~6週令時にL-dopamine (100 mg/kg) 腹腔内投与後、

2時間の行動観察を行った。その後脳を摘出し、RNAを抽出してRT-PCRを行い、ドパミン作動性神経マーカー Tyrosine hydroxylase (TH) の mRNA 発現量検討を行った。さらに脳切片を作製し、抗TH抗体を用いて免疫染色を行った。

結果と考察：新生児期にZMP投与したラットは、6-OHDA処理されたラットと同様、用量依存的に自傷行為が見られた。またRT-PCRと免疫染色において、ZMPを投与した場合、THの発現レベル低下が示唆された。以上の結果より、新生児期におけるZMP暴露がドパミン作動性神経を損傷させ、LNDの神経症状発症機序に重要な役割を持つ可能性が示唆された。

## 29. 糖尿病性心筋症の発症におけるアラキドン酸 12/15-Lipoxygenase のシグナル伝達機構

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

○鈴木 博史<sup>1</sup>・坂本 昌也<sup>1</sup>

香山 洋介<sup>2</sup>・井内 裕之<sup>1</sup>

東條 克能<sup>1</sup>・宇都宮一典<sup>1</sup>

29. Signaling mechanisms of arachidonate 12/15-lipoxygenase in the development of diabetic cardiomyopathy. Hirofumi SUZUKI, Masaya SAKAMOTO, Yosuke KAYAMA, Hiroyuki IUCHI, Katsuyoshi TOJO, Kazunori UTSUNOMIYA

背景と目的：糖尿病は、心臓の構造および機能に影響を及ぼし、それは糖尿病性心筋症から心不全につながることを示唆されている。アラキドン酸リポキシゲナーゼ (12/15-Lip; oxygenase; 12/15-LOX) は、アテローム発生および心不全において重要な役割を果たすことが示唆されている。しかし、糖尿病性心筋症における12/15-LOXの役割は、検討されていない。本研究では、糖尿病性心筋症における心臓12/15-LOXの影響を検討した。

方法と結果：私たちは、ストレプトゾトシン (STZ) 誘導糖尿病マウスを作成し、心臓での12/15-LOXやTNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ Bの心臓での発現の増加を検証した。また、Alox15欠損 (12/15-LOX KO) マウスでのSTZ誘導糖尿病は、心機能障害および心臓の線維化を改善した。また12/15-LOXの欠損は、TNF- $\alpha$  およびNF- $\kappa$ Bだけでなく、

心臓の活性酸素種 (ROS) の産生を抑制した。さらに、糖尿病マウスにおいてN-acetylcysteine (NAC) の投与は、心臓の線維化を抑制した。

新生児ラットの心筋培養は、高血糖条件にて12/15-LOXの発現ならびにTNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ Bおよび線維化マーカーを誘発した。これらの増加は、12/15-LOX阻害剤の治療によって改善された。

結語：我々の結果は、心臓12/15-LOXを介した炎症および酸化ストレスは糖尿病性心筋症の発症に関与しており、12/15-LOXの阻害は、糖尿病性心筋症の新規の治療法になる可能性を示唆している。

### 30. 脳梗塞急性期例でのprominent veinsの臨床的特徴について

東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

○小松 鉄平・金城よしの  
宮川 晋治・作田 健一  
下山 隆・平井 利明  
三村 秀毅・河野 優  
豊田千純子・井口 保之

30. Clinical features of prominent veins in patients with acute ischemic stroke. Teppei KOMATSU, Yoshino KINJO, Shinji MIYAGAWA, Kenichi SAKUTA, Takashi SHIMOYAMA, Toshiaki HIRAI, Hidetaka MITUMURA, Yu KONO, Chizuko TOYODA, Yasuyuki IGUCHI

目的：susceptibility-weighted imaging (SWI) は磁化率変化を強調した撮像法であり、脳出血の検出に優れている。脳梗塞急性期例のSWIで虚血巣の還流静脈内の低信号化が著明となるprominent veinsが出現することが報告されているが、臨床的特徴については確立していない。prominent veinsの臨床的特徴を明らかにする。

方法：2012年10月20日から2014年6月1日に東京慈恵会医科大学附属病院に入院した前方循環脳梗塞症例で、発症24時間以内にMRI, SWIを施行した115例を対象とした。prominent veinsの閉塞血管別の出現率や関連する因子について解析した。

結果：対象は男性81例、平均70歳、平均入院時NIHSS7点であった。prominent veinsを46%で確認し、閉塞血管症例で優位に認めた (87.7% vs

5.17%,  $p < 0.01$ )。prominent veinsの出現率は、M1閉塞例で82.35%、M2閉塞で100%、ICA閉塞で78.9%であった。閉塞血管症例に限ると、prominent veinsを認めない症例は認めた症例に比べ、脳梗塞発症からMRI撮像までの時間が短かった。prominent veinsは退院時転帰不良に関連があった (31.1% vs 76.3%,  $p < 0.01$ )。

結論：prominent veinsを閉塞血管症例の87.7%で認めた。脳梗塞発症超急性期にMRIを撮像すると脳虚血が十分でなくprominent veinsが出現しない可能性があった。prominent veinsは血管閉塞に伴う脳虚血を反映していると考えられ転帰不良に関連があり、脳梗塞急性期症例の予後予測因子として役立つ可能性がある。

### 31. 再発肝細胞癌に対する再肝切除の再発・予後規定因子の検討

東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科

○岩瀬 亮太・柴 浩明  
松本 倫典・春木孝一郎  
阿部 恭平・奥井 紀光  
島田 淳一・畑 太悟  
坂本 太郎・二川 康郎  
遠山 洋一・石田 祐一  
矢永 勝彦

31. Assessment of the outcome of a second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. Ryota IWASE, Hiroaki SHIBA, Michinori MATSUMOTO, Koichiro HARUKI, Kyohei ABE, Norimitsu OKUI, Junichi SHIMADA, Taigo HATA, Taro SAKAMOTO, Yasuro FUTAGAWA, Yoichi TOHYAMA, Yuichi ISHIDA, Katsuhiko YANAGA

目的：切除後5年で約80%の再発を認める肝細胞癌 (HCC) の再発治療戦略は予後改善に重要である。そこで、東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科 (当科) における初回HCC切除後と初回再発に対する再肝切除後の治療成績を比較し、再切除の意義、および再々発因子を検討した。

方法：2000年～2011年に当科で初回肝切除を施行したHCC 186例中、重複癌同時切除9例、他病死3例、データ欠落12例を除く162例 (年齢：62 ± 11歳、男：女 = 138 : 24、ウイルスタイプ；HBV 43例、HCV 64例、HBV + HCV 2例、NBNC

53例, 癌取り扱い規約Stage I : II : III : IVa = 24 : 81 : 48 : 9) および再肝切除26例(年齢:65±10歳, 男:女=22:4, ウイルスタイプ; HBV 8例, HCV 10例, NBNC 8例, Stage I : II : III : IVa = 8 : 10 : 7 : 1) を対象とした。初回および再肝切除後の治療成績と予後を比較し, 再肝切除後のDFSとOSにおける独立予後規定因子を単・多変量解析(UV・MV)にて検討。検討項目:性別, 年齢, 初回手術時肝障害度, T-Bil, Alb, AST, ALT, 血小板数, PT, 術式, 周術期RCC輸血有無, 初回手術時Stage, 肝硬変有無, 初回肝切除後無再発期間, 再発時肝障害度, 腫瘍径, 脈管侵襲有無, 腫瘍個数, 周術期RCC輸血有無。

結果:初回および再肝切除の手術成績, 5年生存率[OS (72%, 73%), DFS (34%, 39%)]に有意差は認められず, また初回肝切除成績は全国平均より良好な結果であった。再肝切除症例のDFSに関するUV・MVにて, 初回手術時Stage(進行), 再発時年齢65歳未満が独立予後不良因子であった。一方, OSに関するUV・MVでは, 初回手術時肝障害度B, 初回肝切除後1年以内の再発が独立予後不良因子であった。

結論:東京慈恵会医科大学附属病院でのHCCに対する初回肝切除の成績は全国平均と比較しても良好な成績が得られていた。再発HCCにおいても再肝切除可能であれば初回肝切除と同等の治療効果が期待でき, とくに初回肝切除後1年以上の無再発期間がある症例では, 再発後, 積極的に再肝切除を検討する必要があると考える。

## 32. 周術期口腔機能管理の現状と今後

東京慈恵会医科大学歯科

押岡 弘子・桐原 有里  
来間 恵里・高倉 育子  
小泉 桃子・秋山 浩之  
鶴澤 陸・寺坂 泰彰  
中村 麻美・白井 緑  
楠本友里子・島崎美奈子  
佐久間寿美代・相原 美香  
森田てるみ・中澤小百合  
林 勝彦

32. The present and future of perioperative oral management. Hiroko OSHIOKA, Yuri KIRIHARA, Eri KURUMA, Ikuko TAKAKURA, Momoko KOIZUMI, Hiroyuki AKIYAMA, Atsushi UZAWA, Yasuaki TERASAKA, Asami NAKAMURA, Midori USUI, Yuriko KUSUMOTO, Minako SIMAZAKI, Sumiyo SAKUMA, Mika AIHARA, Terumi MORITA, Sayuri NAKAZAWA, Katsuhiko HAYASHI

平成24年度の診療報酬改定で「周術期口腔機能管理」が新設された。東京慈恵会医科大学歯科(当科)においても周術期口腔機能管理を病院歯科の重要な存在意義と位置づけ, 徹底した管理を実施すべく, その重要性の啓蒙, 院内実施システムの構築, 依頼患者の治療に奔走し, 3年目を迎えた。今回, 東京慈恵会医科大学附属病院にて実施した周術期口腔機能管理の現状を把握し, さらなる課題を抽出することを目的に, 後向きに調査したので考察を加えて報告する。

対象は, 全身麻酔下での頭頸部, 呼吸器, 消化器領域等の悪性腫瘍の手術, 臓器移植, 骨髄移植, 心臓外科手術, 化学療法, 放射線治療を実施した患者に対し, 連結不可能匿名化したデータベースを作成し, 歯科治療内容, 依頼科, 当科初診から原疾患の治療開始までの猶予日数などについて調査を行い, 周術期口腔機能管理導入初年度と次年度を比較, 検討した。

平成25年4月から平成26年3月までの1年間, 492症例の依頼を受け, 導入初年度の294症例を大きく上回った。歯科治療内容は, 歯周病治療がもっとも多く90%以上の患者に対して行っていた。依頼科は耳鼻咽喉科, 心臓外科, 腫瘍血液内科が多く, 全体の約80%を占めていた。しかしながら, 原疾患治療開始前に42症例(8.5%)で

感染源となり得る歯の処置が出来ず，原疾患治療開始時期が延期されることとなった症例は12症例（2.4%）にもものぼった．前年度に引き続き，歯科受診時期の遅延が大きな課題であり，各診療科や看護部への啓蒙不足が明らかとなった．

そこで当科では，啓蒙活動に重きを置き，NST介入，歯科衛生士主導の病棟看護師向けや各診療科外来看護師向けの勉強会に加えて，依頼に応じた歯科医師による講演活動にも力を入れている．周術期口腔機能管理は，医科歯科連携のチーム医療によって，はじめて有効に行われる．今後も，各診療科や看護部との更なる連携により，患者の全身状態，精神的・社会的背景，治療内容，推測される予後などの情報を共有し，より一層の歯科受診率の向上と受診時期の早期化を図り，計画的かつ効率的に周術期口腔機能管理を行なっていく所存である．

### 33. 足のスポーツ傷害に対する関節鏡視下手術

東京慈恵会医科大学附属病院スポーツ・ウェルネスクリニック

坂本佳那子・舟崎 裕記  
林 大輝・敦賀 礼  
村山 雄輔・山口 雅人  
丸毛 啓史

33. Arthroscopic treatment of sports injuries of the foot and ankle. Kanako SAKAMOTO, Hiroki FUNASAKI, Hiroteru HAYASHI, Rei TSURUGA, Yusuke MURAYAMA, Masato YAMAGUCHI, Keishi MARUMO.

目的：近年，足関節鏡視下手術が普及しつつあるが，東京慈恵会医科大学附属病院スポーツ・ウェルネスクリニック（当科）においても足のスポーツ傷害に対してこれを応用している．今回，スポーツ傷害に対して足関節鏡を用いて手術を行った症例を調査し，その有用性を検討した．

対象と方法：対象は2009年7月から2014年6月までに足関節鏡視下手術を行った男10例，女5例の計15例で，手術時年齢は11～53歳，平均23歳であった．傷害と術式は，足関節遊離体に対する遊離体摘出術が4例，前方インピンジメント症候群に対する骨棘切除が2例，後方インピンジメント症候群に対する距骨下関節後方アプローチによる三角骨切除術，長母趾屈筋腱鞘切開が7例，距骨外側突起骨折に対する前方，前外側距骨下関

節アプローチによる骨片切除が1例，骨接合術が1例，距踵関節癒合症に対する後方距骨下関節アプローチによる癒合部切除術が1例であった．競技はサッカーが5例，バレーが4例などであった．これらの症例につき，術中出血量，術中，術後の合併症，退院までの日数，全荷重までの日数，スポーツ完全復帰までの期間について調査した．

結果：距踵関節癒合症に対する癒合部切除術の1例では，癒合後方部の切除は鏡視下で可能であったが，前方部の切除が困難であり，open法へ変更した．その他の13例はすべて鏡視下手術によって目的が達成できた．鏡視下手術例では，術中出血量は微量で，術中合併症はなかった．足関節前方アプローチの1例に術後，浅腓骨神経領域のしびれを生じたが5ヵ月で改善した．術後の在院日数は平均2日であった．全例が両松葉杖による部分荷重で退院したが，骨折接合術を行った1例を除き，全荷重までの期間は平均3.3日であった．骨接合術の1例では，術後4週で全荷重となった．元のスポーツ活動への完全復帰は平均11週であった．

考察：足の鏡視下手術は，足関節への前方アプローチのみならず，後方からのアプローチ，さらに距骨下関節への前，側方，後方アプローチが可能であり，スポーツ傷害に対して広く応用が可能であった．手術侵襲も少なく，在院日数の短縮化，早期のスポーツ復帰が得られ，極めて有用な手術法と考えた．今後も本法はinstrumentやportalの開発などにより一層発展していくことが予想されるが，当科でもRisk, Benefitを十分に検証しつつ，これをさらに進めていくことが重要と考える．

### 34. 東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科における胸腔鏡下手術の取り組みと手術成績

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科

柴崎 隆正・浅野 久敏  
丸島 秀樹・山下 誠  
尾高 真・森川 利昭

34. Development of video-assisted thoracic surgery by the Department of Thoracic Surgery, The Jikei University School of Medicine, and treatment outcomes. Takamasa SHIBASAKI, Hisatoshi ASANO, Hideki MARUSHIMA, Makoto YAMASHITA, Makoto ODAKA, Toshiaki MORIKAWA

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科(当科)では原発性肺癌, 転移性肺癌, その他の腫瘍, 肺気腫合併例や難治性症例を含む自然気胸, その他嚢胞性肺疾患, 縦隔腫瘍, 膿胸, 胸壁腫瘍などあらゆる呼吸器外科手術疾患を対象としているが, この多くを開胸手術ではなく, 胸腔鏡下手術しかも完全胸腔鏡下手術で遂行している。

他施設で胸腔鏡下手術とされているものの中には, 小開胸の併用や, 術野の直視下観察の併用というものも見受けられるが, 当科の完全胸腔鏡下手術では, 創は小さく, 術野の観察は内視鏡のみで行われ, 特別な器具を用いて開胸時と同質の手術を可能としている。また当科の方法では内視鏡の特性を利用し, 近接視のみならず, あたかも胸壁に開けた小孔から直接覗くような開胸時に近い広い視野で手術を行うことも可能としている。

術前から重篤な合併症のある症例では致命的な術後合併症を発症する可能性が高い。小さな創で施行されるこの手術は侵襲が少なく, 術後合併症の低減につながるため, 当科では, 手術不可能, また手術困難とされた症例に対して治療した例も多数経験してきた。

しかし完全胸腔鏡下手術にも技術的難度が高いという大きな問題がある。熟練した指導者の下, 安全性に配慮し, かつ正確な手術遂行のため, 術者の修練, 手術方法や器具の開発を続けることで多くの患者に有益となる治療を行い, 「慈恵医大式」とも言えるこの完全胸腔鏡下手術を発展させるのが我々の使命である。当科では2005年以降の悪性肺腫瘍と胸腺腫の年度別手術件数と手術成績などについてまとめたため, その結果を供覧する。

### 35. 東京慈恵会医科大学附属病院におけるQFT検査の実態

東京慈恵会医科大学附属病院中央検査部

神田 俊・岡原千絵子  
石川 智子・田村 卓  
池田 勇一・海渡 健

35. QuantiFERON testing in our hospital. Suguru KANDA, Chieko OKAHARA, Tomoko ISHIKAWA, Taku TAMURA, Yuichi IKEDA, Ken KAITO

目的: 中央検査部では2009年2月より結核菌検査であるQFT検査(第二世代)を院内検査として導入し, 現在では第三世代試薬にて検査を行っている。5年以上に渡り自施設でQFT検査を実施している病院は多くないため, これまでの東京慈恵会医科大学附属病院での検査結果をもとに検査状況や結果について検討したので報告する。

対象・方法: 異なる対象について以下の3つの検討を行った。①2011年4月から2014年6月までの延べ2,806検体についての男女比, 年齢比, 診療科比等についての解析, ②2013年4月から2014年3月までの1年間にQFT検査とTB-PCR検査を同時に検査した135症例の結果についての相関解析, ③ランダムに抽出された陽性対照値が低い判定不可検体50検体(A群)と, 陽性対照値10.00 IU/mL以上となった50検体(B群)における末梢血リンパ球数の有意差検定。なお, 試薬はクオンティフェロンRTBゴールドを用い, EIA分析装置AP96にて測定した。

結果: ①全2,806検体の男女比は, 男性59.1%, 女性40.9%, 陽性率はそれぞれ9.3%と4.2%で, 年齢別陽性率は, 60歳以上が全体の56.5%と多く, その他の年代は各年代で10%未満であった。診療科別陽性率は呼吸器内科21.4%, 感染制御部13.4%, 皮膚科12.3%, 腎臓内科10.7%であった。判定不可率は腎臓内科が12.1%と最も高かった。②QFT検査とTB-PCR検査が同時に依頼された135症例において, 両検査とも陽性が5件, 両検査とも陰性が103件, QFT(+)-TB-PCR(-)が27件, QFT(-)-TB-PCR(+)が0件であった。③判定不可検体のリンパ球数は平均値780/μLであり, 陽性対照値10.00 IU/mL以上となった検体のリンパ球数(平均値1740/μL)と比較し有意に(p<0.05)低値であった。

考察：QFT陽性率は、呼吸器内科や自己免疫能  
が低下した結核に対するハイリスク患者の多い診  
療科で高い傾向がみられた。また、判定不可が多  
い診療科は腎臓内科であり、透析や免疫抑制薬の  
使用により検査に必要なリンパ球が十分得られな  
いことが原因と考えられた。QFT検査とPCR検  
査の比較ではQFT(+) $\cdot$ TB-PCR(-)が20%あつた  
ことから、QFT検査のみで結核と診断することは  
難しく、他の細菌学的検査や画像所見等を含め総  
合的な判断が必要と考えられた。

結語：ツベルクリン反応と比較すればQFT検  
査は結核に対する特異性が高い検査ではあるが、  
患者リンパ球数やその機能に影響されるため、患  
者背景を十分考慮したうえで評価する必要がある  
と思われた。

### 36. 東京慈恵会医科大学疫学研究会による茨城県 常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善 の取り組み（第7報）

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科3年（疫学研究会）

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科4年（疫学研究会）

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科5年（疫学研究会）

<sup>4</sup>中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター

<sup>5</sup>大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科

<sup>6</sup>茨城県常陸太田市保健福祉部健康づくり推進課

<sup>7</sup>茨城県常陸大宮保健所

<sup>8</sup>東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

○高橋 悠介<sup>1</sup>・中河西 絵<sup>2</sup>

広川恵里沙<sup>3</sup>・清水 英佑<sup>4</sup>

太田 眞<sup>5</sup>・佐藤 芳孝<sup>6</sup>

藤枝 隆<sup>7</sup>・柳澤 裕之<sup>8</sup>

36. Health survey and improvement of lifestyle  
habits in Hitachioota City, Ibaraki Prefecture  
(Seventh edition). Yusuke TAKAHASHI, Kai  
NAKOSAI, Erisa HIROKAWA, Hidesuke SHIMIZU,  
Makoto OTA, Yoshitaka SATO, Takashi FUJIEDA,  
Hiroyuki YANAGISAWA

背景・目的：疫学研究会は、東京慈恵会医科大  
学の学生によるクラブ活動団体であり、医学生・  
看護学生が所属している。当研究会では活動目標  
の一つに、「医療過疎地域の特性を考え、住民自  
らが健康意識を持ち、健康管理が出来るように働  
きかけると共に健康寿命が延長するようお手伝い  
する」ことを掲げている。2007年夏季より茨城

県常陸太田市下宮河内町で活動しており、今回は  
2013年度（昨年度）の活動内容について紹介する。

対象・活動方法：下宮河内町は、総世帯数約  
150世帯、人口450名余である。昨秋この町の住  
民の中で訪問を受入れた36世帯59人（うち20世  
帯24人が健康診断受診）を対象に健康相談を行っ  
た。常陸太田市の協力を得て健康診査結果を開示  
してもらい学生3~4名と同窓（医師・看護師）  
1~2名がグループで家庭訪問をし、学生が主導的  
立場で健康診査結果の説明と健康相談活動を行っ  
た。

対象の疾患と結果：おもな健康診査データを集  
計（平均 $\pm$ SD）すると、A）高血圧は約23%（SBP  
130.3 $\pm$ 17.2 mmHg）、B）BMI値25以上が約12%  
（22.9 $\pm$ 3.2）、C）HbA1c値5.6%以上が約44%（5.70  
 $\pm$ 0.41%）であった。またD）脂質代謝異常は随  
時中性脂肪200 mg/dl以上が8%（随時TG 92.5 $\pm$   
53.4 mg/dl）、HDL-C 40 mg/dl以下は8%（55.0 $\pm$   
12.0 mg/dl）であった。

考察：2012年度（一昨年度）の検診結果と  
2013年度（昨年度）のそれを比較すると脂質代  
謝については随時中性脂肪200 mg/dl以上は0%か  
ら8%、HDL-C 40 mg/dl以下は13%から8%にな  
り、HbA1c値5.6%以上は60%から44%と減少が  
見られた。高血圧は25%から23%に、BMI25以  
上は31%から12%へと減少した。これらの結果  
から、HDL-C値およびHbA1c値、BMIについて  
は健康相談活動の効果が得られたと考えられる。  
また、健診を受けている方の数が一昨年18人  
から26人へと増加した。この一因には検診を受  
けるように勧めてきたことが挙げられる。この結  
果を踏まえ、今後も検診を受けるよう勧めていき  
たい。

### 37. 日本人における早産低出生体重と小児慢性腎臓病の関連

東京慈恵会医科大学小児科学講座

平野 大志・宿谷 明紀  
伊藤 亮・山田 哲史  
掛川 大輔・三輪 沙織  
井田 博幸

37. Association between low birth weight and chronic kidney disease in Japanese children. Daishi HIRANO, Akinori SYUKUYA, Akira ITO, Akifumi YAMADA, Daisuke KAKEGAWA, Saori MIWA, Hiroyuki IDA

緒言：近年，子宮内環境を予想するマーカーである出生体重が低いほど，2型糖尿病，慢性腎臓病（CKD）などの慢性疾患の発症リスクが高くなることが報告されている。

対象と方法：2011年度に行われた小児CKD疫学調査研究から得られたCKD患者（1993~2010年の間に出生）を小児CKDケースとし，平成22，23年人口動態統計およびOECDヘルスデータ2011から得られた同時期に出生したすべての児を一般集団コントロールとして出生体重を比較し，CKDに対するLBWのリスク比，出生年を調整したMantel-Haenszelリスク比（MHリスク比）を算出した。また，LBWを減少させることにより小児CKDをどの程度予防できるかを人口寄与割合（PAF）およびインパクト割合（IF）を用いて定量的に評価した。

結果：適格基準を満たした381人を小児CKDケース解析対象者とした。男女比は，231対150と男児が多く，出生体重に関してはLBWが106人（27.8%）であった。一方，一般集団コントロールの全児数は20,619,622人であり，LBWの割合は8.6%であった。これらよりCKDに対するLBWの粗リスク比は4.10（95%CI: 3.62-5.01）と算出された。この結果は出生年を調整したMHリスク比4.21（95%CI: 3.37-5.26）とも大きな違いは見られなかった。また，PAFは21.1%と算出され，小児CKD全体の約20%がLBWに起因するものと想定された。

結語：日本人においてもLBWと小児期発症のCKDとの間に非常に強い関連があることが示された。また，PAFおよびIFの結果から，LBW増

加に歯止めをかけることが後のCKD患者増加の抑制につながる可能性が示唆された。

### 38. 看護学生と医学生が共修する臨床倫理演習の試みとその成果

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医学部看護学科基礎看護学

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学医学部看護学科成人看護学

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学医学部看護学科精神看護学

<sup>4</sup>東京慈恵会医科大学医学部看護学科小児看護学

<sup>5</sup>東京慈恵会医科大学教育センター

菊池麻由美<sup>1</sup>・村田 洋章<sup>2</sup>

堀川 英起<sup>3</sup>・濱中 喜代<sup>4</sup>

岡崎 史子<sup>5</sup>

38. A trial and the effects of collaborative practice in clinical ethics between medical students and nursing students. Mayumi KIKUCHI, Hiroaki MURATA, Hideki HORIKAWA, Kiyō HAMANAKA, Fumiko OKAZAKI

はじめに：2013年度本学では，臨床実習経験のある看護学生と医学生が共修し，協働して倫理的に判断し行動することを学ぶことをねらいとした臨床倫理に関する演習（以下「演習」と表記する）を開講した。講義と両学科学生の混成のグループでの事例検討を組み合わせ，10月の土曜日1日をかけて実施した。事例はシンプルな課題と複雑な課題の2事例とし，具体的なアプローチ方法の検討，模擬患者を交えたロールプレー，模擬患者を含む参加者全員でのリフレクションを行った。この発表では受講生の意見に基づいた演習の実施結果を報告する。

方法：演習に参加した看護学科4年生42人と医学科5年生98人を対象に，演習開始直前と終了直後に無記名自記式質問紙による調査を行った。（倫理的配慮）演習受講生に研究の主旨，協力は自由意思であること，個人が特定されないこと，成績とは無関係であることを文書と口頭で説明し，ボックスにて回収した。本学倫理委員会の承認を得て行った。

結果：演習の出席率は98%，質問紙回収率は99%であった。演習前に65.5%（医学科生66.3%，看護学科生64.3%）は倫理について考えたことがあるとし，43.5%（医学科生53.7%，看護学科生21.4%）が演習に期待していた。演習後には91.4%が（医学科生91.8%，看護学科生



90.4%)が倫理について理解できた, 84.9% (医学科生82.6%, 看護学科生88.1%)が演習に意味があったと回答した。また84.9% (医学科生84.7%, 看護学科生85.7%)が共修することに, 93.5% (医学科生93.9%, 看護学科生92.9%)が模擬患者の参加に意味があったと回答した。

考察: 両学科が共修したことにより, 演習によって互いの役割や専門性を意識しながら医療倫理について実践的に理解していた。今後さらにより良い共修を目指しての継続的に取り組んでいきたい。

### 39. 東京慈恵会医科大学附属病院でのNST (Nutrition Support Team) 活動

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院栄養部

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学附属病院患者支援・医療連携センター (ソーシャルワーカー部門)

<sup>4</sup>東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

<sup>5</sup>東京慈恵会医科大学附属病院看護部

<sup>6</sup>東京慈恵会医科大学歯科

<sup>7</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

<sup>8</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

<sup>9</sup>東京慈恵会医科大学附属病院消化管外科

<sup>○</sup>福士 朝子<sup>1</sup>・渡辺 裕子<sup>1</sup>

濱 裕宜<sup>1</sup>・千葉 圭恵<sup>2</sup>

伊藤 圭介<sup>2</sup>・中島 朋<sup>3</sup>

藤田 吾郎<sup>4</sup>・前田 慶子<sup>5</sup>

梅木 妙<sup>5</sup>・染谷 典子<sup>5</sup>

秋山 浩之<sup>5</sup>・佐久間寿美代<sup>6</sup>

大城戸一郎<sup>7</sup>・横尾 隆<sup>7</sup>

石川 智久<sup>8</sup>・西川 勝則<sup>9</sup>

遠山 洋一<sup>9</sup>・川崎 成郎<sup>9</sup>

田中雄二郎<sup>9</sup>・江藤誠一郎<sup>9</sup>

矢永 勝彦<sup>9</sup>

39. The activities of the nutrition support team at The Jikei University. Asako FUKUSHI, Yuko WATANABE, Hironobu HAMA, Yoshie CHIBA, Keisuke ITO, Tomo NAKAJIMA, Goro FUJITA, Keiko MAEDA, Tae UMEKI, Noriko SOMEYA, Hiroyuki AKIYAMA, Sumiyo SAKUMA, Ichiro OHKIDO, Takashi YOKOO, Tomohisa ISHIKAWA, Katsunori NISHIKAWA, Yoichi TOOYAMA, Naruo KAWASAKI, Yujiro TANAKA, Seiichiro ETO, Katsuhiko YANAGA

東京慈恵会医科大学附属病院 (当院) では, 2010年の診療報酬改定におけるNST加算の新設

に伴い, 2012年6月から200点の算定を開始した。介入件数は2011年度345件, 2012年度529件であった。現場の需要が高まり, 2012年9月からは週2回 (火・金) のカンファレンスおよび回診を行っている。その結果, 2013年度の介入は796件, 算定率は64.1%に増加した。また, すべての医療従事者に向けたNSTセミナーを月1回開催し, 栄養がすべての治療の基礎であることを啓蒙している。

NSTは, 専任医師, 専任看護師, 専任薬剤師と専従管理栄養士の他に, 検査技師, 理学療法士, 言語聴覚士, 歯科衛生士, 医療ソーシャルワーカー, 事務員など多職種で構成され, 院長直属の委員会組織である。医師, 看護師, 薬剤師, 管理栄養士は資格取得が加算要件となっており, 当院においても2011年から日本静脈経腸栄養学会の認定教育施設として院内および近隣医療従事者に対して年2回育成研修を実施している。また, 2014年2月には同学会学術集会において3題の演題発表を行った。

介入対象者は, 低栄養を呈する患者もしくは今後の治療過程で低栄養が見込まれる患者である。食道癌症例については, 発足当初からの介入経験を踏まえて, 術直後のみならず退院後も栄養介入を継続している。また, 血液透析施行患者は栄養管理を必要とするが, 腎臓・高血圧内科以外を主科とする入院患者に関しては血液浄化部との連携が必要である。これにより, 2012年からは毎週木曜日の15分程度でNST管理栄養士と血液浄化部によるミーティングを開始した。

NSTへの依頼内容は, 2013年では栄養剤の調整, 食思不振, 下痢, 嚥下困難, 吐き気, 通過障害などが多かったことから, 今後の当院NSTとしては, 患者, 医療者双方から望まれるこれらの分野についてさらに専門性を高め, 原疾患の治療が医原性の栄養不良によって損なわれないことを活動目標としている。

2014年7月からはNST専従者を交代した。担当者変更で継続できるシステムづくりと適切な栄養評価が今後の課題である。専従者不在, 週2回以上の介入などで算定できない状況があり, 各担当部署と病院には, NSTへの一層のご理解とご協力をお願いしたい。

#### 40. 東京慈恵会医科大学附属病院での緩和ケアの現状

東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍センター緩和ケアチーム

久保田敬乃・下山 直人  
伊藤 達彦・加藤 陽子  
角田真由美

40. Present status of palliative care in a university hospital. Yukino KUBOTA, Naohito SHIMOYAMA, Tatsuhiko ITOH, Yohko KATO, Mayumi KAKUTA

2013年2月よりスタッフの変更があり、よりパワーアップした緩和ケアチームによる活動が始まっている。緩和ケアは決して末期の医療だけを担当するわけではなく、厚生労働省（厚労省）から出されている指針に示されるように「がんと診断された時からの緩和ケア」が現在の中心である。緩和ケアチーム活動として中心となっている場所は病棟である。旧体制に比べ新規依頼患者数が40%以上増え、年々増加している理由の一つとして、各病棟での定期的な症例カンファレンスを推進してきたことがあげられる。また、緩和ケアチームメンバーも緩和ケア専従医、がん専門看護師の増員、精神腫瘍医の増加も大きな要因である。そして、病棟で主治医と担当看護師、緩和ケアチームメンバーが情報共有することで連携が深まることは事実である。

外来での緩和ケアチームの推進は、がん診療連携病院の申請に当たって重要である。がんと診断された時からの患者の評価に関するスクリーニングは初めての基準である。幸い、腫瘍センター内での治療とともに車の両輪として歩む緩和ケアの推進に関して大学での理解が得られ始めた結果、新規に外来棟の地下一階に緩和ケア外来がリニューアルオープンした。患者さんの身体症状、精神症状のスクリーニングに基づく早期の対応だけでなく、患者・家族に安らぎを与える場の提供という観点での工夫も始まっている。また、臨床での取り組みは重要であるが、腫瘍センターの目標は緩和ケアの臨床、研究、教育の向上である。下山が2007年に厚労省研究班で示した日本の緩和ケアのグランドデザインとして、①緩和ケアの正しい知識の普及、②基本的緩和ケアの普及、③専門的な緩和ケアの普及、④患者・家族が安心して緩和ケアを受けられる環境の整備、⑤緩和ケア

の研究の推進に関して、東京慈恵会医科大学が日本の緩和ケアをリードすべく、発展させていく道筋を示していく所存である。そしてその中で緩和ケアの臨床の不十分なところを発展させる研究の推進も大学院緩和医療学として推進している。緩和ケアは決して特別な医療者が特別な医療を行うわけではない、医学教育のコアカリキュラムに示されるように、医師として横断的に基本的にできなければいけない痛みの治療、精神的なサポートを経験し自分の診療に生かせるようにするための最低限のマナーと言っても過言ではない。現状を示す。

#### 41. ERにおける時間外選定療養費導入によるWalk in患者に対する受診抑制効果の検討

東京慈恵会医科大学救急医学講座

光永 敏哉・武田 聡  
土肥 謙二・大谷 圭  
及川沙耶佳・板井 徹也  
桐山 信章・徳中 芳美  
麻植 一孝・新田 知子  
小川 武希

41. A study of the suppressive effect on the number of walk-in patients of the introduction of off-hours medical expenses in our emergency department. Toshiya MITSUNAGA, Satoshi TAKEDA, Kenji DOHI, Kei OTANI, Sayaka OIKAWA, Tetsuya ITAI, Nobuaki KIRIYAMA, Yoshimi TOKUNAKA, Kazutaka OUE, Tomoko NITTA, Takeki OGAWA

目的:近年、時間外受診者数は軽症を中心に年々増加しており、重症救急患者への対応が困難となっている。東京慈恵会医科大学附属病院(当院)では救急科が立ち上がった2006年以降、小児科・産婦人科を除くほぼ全患者の救急初期対応を行い、適切な担当科に引き継ぐ北米ER型診療を行っている。増加する時間外受診患者に対して、診療外選定療養費を導入している医療機関は増えており、一定の効果が得られている。そのような中、当院でも重症患者の治療に集中することを目的に、2014年4月より診療外選定療養費の徴収を開始した。本研究の目的は時間外選定療養費が、軽症のWalk in患者に対して受診抑制効果を持つか検討する事である。

方法：時間外選定療養費は日曜日・祝日・大学記念日（5月1日，10月15日）・年末年始期間（12月30日～1月4日）の終日ならびに平日17時～翌日8時に受診した患者より，診療報酬以外に8,640円（税込）徴収した。対象外として救急車で来院した場合，当院で当日受診があり，症状増悪により時間外に再受診となった場合，他院から救急外来受診のための紹介状を持参した場合，当院医師から注射・処置等のため救急外来を受診するように予約された場合，当院医師が緊急性があると判断した場合とした。2013年4月～5月，2014年4月～5月のそれぞれ2ヵ月間に当院ERを受診した全患者を対象に①Walk in患者数②救急車搬送台数③救急車お断り台数④救急ストップ時間⑤入院数について比較検討した。

結果：①Walk in患者数は3,909名から3,344名へ減少した。②救急車搬送台数は1,196台から1,241台へ増加した。③救急車お断り台数は278台から228台へ減少した。④救急ストップ時間は307時間17分から165時間2分に減少した。Walk in患者数のみ有意差を認めた（ $p=0.04$ ）。

結論：時間外選定療養費の導入により，Walk in患者数は有意に減少しており，時間外選定療養費の導入は軽症のWalk in患者に対する受診抑制効果があると考えられる。今回の解析は短期的なものであり，今後長期的な解析が必要であると考えられる。

#### 42. CLISTA!を用いた東京慈恵会医科大学附属第三病院における入院推定期間の適正性の検討：第1報

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属第三病院腎臓・高血圧内科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属第三病院HIS委員会

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学附属第三病院業務課

<sup>4</sup>医用工学研究所

<sup>5</sup>東京慈恵会医科大学システム課

<sup>6</sup>東京慈恵会医科大学附属第三病院精神神経科

○花岡 一成<sup>1,2</sup>・加塩 大吾<sup>2,3</sup>

峰 隆志<sup>2,3</sup>・八田 拓弥<sup>4</sup>

関根 智之<sup>2,5</sup>・会田 将和<sup>2,5</sup>

中村 敬<sup>2,6</sup>

42. Estimation of predicted hospitalization at The Jikei Daisan Hospital with CLISTA! software. Kazushige HANAOKA, Daigo KASIO, Takashi MINE, Takuya HATTA, Tomoyuki SEKINE, Masakazu AIDA, Kei NAKAMURA

背景と目的：急性期病院において事前に入院期間を予測することは，患者の社会復帰，病棟の効率的な運用，各診療部門の計画的な治療遂行のため重要であるが，その評価を行うことは容易ではない。

東京慈恵会医科大学附属第三病院（当院）では本年1月より電子カルテが導入され，日常診療上で患者情報の共有が可能となった。同時に導入されたデータウェアハウスシステムCLISTA!の活用により，診療，業務の各部門で各種データを統合し診療の質を向上させる試みが始まっている。今回の研究では当院において入院期間が適正に予測されているかCLISTA!を用いて検証した。

方法：当院に本年1月1日より6月30日に入院した5,418名の患者を対象とした。入院前に電子カルテ上で登録された入院推定期間（Predicted Hospitalization: PH）と実入院期間（Actual Hospitalization: AH）を比較した。同時にCLISTA!データベース上より患者年齢，入院目的，転帰，診療科情報を抽出し，予測を困難にするバリエーション要因の検討を行った。なお評価の方法としてPH±2日以内のAHを適正な予測（Good Estimation: GE）と設定した。

結果：検討期間において，当院に入院した全患者5,418名のPHは12.14±12.79日，AHは15.06±22.76日。GEは58.2%，一方PH±10日以上は

17.2%であった。患者年齢別でGEは0-15歳73.4%，16-30歳63.0%，31-45歳65.6%に対し，75-90歳49.6%，91歳以上31.3%と高齢になるに従い低下した。入院目的では内視鏡治療，検査，産科管理ではGEが70%であるのに対し，疼痛管理・緩和治療，緊急治療，精査目的では30%以下と低値であった。転帰では治療，死亡ではGEが70%以上，増悪，軽快で30%以下であった。また，診療科別では眼科，歯科のGEが80%以上，一方で精神神経科，リハビリテーション科，腎臓・高血圧内科で20%以下と低かった。

考察と結語：CLISTA!を用いることで5,000人以上の患者データ解析を行うことが可能となった。疾患，病態，治療内容によりGEに大きな開きがあることが確認されたため，今後は年齢，合併症等を考慮してPHを再検討しGEがさらに向上するか病院として取り組む予定である。

#### 43. Diagnosis Procedure Combination対象病院における機能評価係数Ⅱについての検討

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院医療保険指導室

<sup>2</sup>日本大学生産工学部マネジメント工学科

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

○中島 尚登<sup>1</sup>・矢野 耕也<sup>2</sup>

長澤 薫子<sup>1</sup>・小林 英史<sup>1</sup>

伊藤 周二<sup>3</sup>・上竹慎一郎<sup>3</sup>

鳥海弥寿雄<sup>1</sup>・横田 邦信<sup>1</sup>

43. Examination of Function Evaluation Coefficient II in a Diagnosis Procedure Combination hospital. Hisato NAKAJIMA, Kouya YANO, Kaoko NAGASAWA, Eiji KOBAYASHI, Syuji ITOU, Shiinchi UETAKE, Yasuo TORIUMI, Kuninobu YOKOTA

目的：平成15年にDiagnosis Procedure Combination (DPC)に基づく包括点数評価制度が導入され，平成24年よりDPC対象病院がⅠ，Ⅱ，Ⅲ群の病院群に分けられ，東京慈恵会医科大学附属病院はⅠ群，柏病院はⅡ群，葛飾医療センターと第三病院はⅢ群に属した。DPC制度では病院群ごとの基礎係数，特定機能病院・専門病院・一般病棟の届出病院という3類型ごとの機能評価係数Ⅰ，DPC導入による医業収入の激変に対応する暫定調整係数，提出データから設定される機能評

価係数Ⅱ，これらが合計され医療機関別係数となる。今回は機能評価係数Ⅱと，提出データより集計されたDPC導入の影響評価に関する調査結果を用いて，東京慈恵会医科大学4病院の機能評価係数Ⅱの改善について検討した。

方法：平成24年DPC参加1,505病院の機能評価係数Ⅱには平成23年の提出データが用いられ，そのデータより総数，DPC算定病床数，入院件数，平均在院日数，手術有，化学療法有，放射線療法有，救急車搬送有，いずれか有，全身麻酔の件数，および暫定調整係数を用い以下の検討を行った。

①暫定調整係数，機能評価係数Ⅱ，DPC算定病床数，提出データそれぞれの有意差。②Mahalanobis・Taguchi法の項目選択による評価。③機能評価係数Ⅱと，暫定調整係数・DPC算定病床数・提出データ各項目との相関。

【結果】①暫定調整係数と機能評価係数ⅡはⅡ群で有意に高く，DPC算定病床数，入院件数，総数，手術有，化学療法有，放射線療法有，いずれか有，全身麻酔はⅠ群，Ⅱ群，Ⅲ群の順で有意差を認め，平均在院日数はⅡ群，Ⅲ群，Ⅰ群，救急車搬送有はⅡ群，Ⅰ群，Ⅲ群の順で有意差を認めた。②項目選択では，Ⅰ群は救急車搬送有が有効，Ⅱ群は全身麻酔が有効，Ⅲ群はDPC算定病床数が有効であった。③Ⅰ群の機能評価係数Ⅱは救急車搬送有，化学療法有と強く相関し，Ⅱ群の機能評価係数Ⅱは救急車搬送有，入院件数，手術有と強く相関した。Ⅲ群の機能評価係数Ⅱは救急車搬送有，入院件数，DPC算定病床数，手術有，全身麻酔と強く相関した。

結論：Ⅰ群である附属病院は救急車搬送と化学療法，Ⅱ群である柏病院は救急車搬送，入院件数，手術，全身麻酔，Ⅲ群である葛飾医療センターと第三病院はDPC算定病床数救急車搬送，入院件数，手術，全身麻酔，の件数を増やすことが機能評価係数Ⅱを挙げる要因と思われた。

#### 44. ECMO施行における安全管理体制構築への取り組み

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院臨床工学部

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院消化管外科

○佐々木雄一<sup>1</sup>・渡邊 拓也<sup>1</sup>

安藤 理香<sup>1</sup>・岩谷理恵子<sup>1</sup>

平塚 明倫<sup>1</sup>・三森 教雄<sup>2</sup>

44. Commitment to establishing a safety management system for extracorporeal membrane oxygenation. Yuichi SASAKI, Takuya WATANABE, Rika ANDO, Rieko IWAYA, Akinori HIRATSUKA, Norio MITSUMORI

はじめに：ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) を代表とする補助循環管理は、救命を目的とした手段として速やかな導入が必要である。

東京慈恵会医科大学附属病院臨床工学部は平成25年度において定数24名(技士長1名、出向2名、新人4名含む)が所属しており、15名が宿直業務を行っているが、宿直業務担当者全員が補助循環装置の取り扱いに精通しているわけではない。今回、速やかなVeno-Arterial ECMO (以下ECMO) 導入のため、計画的なECMOトレーニングを行ったので報告する。

方法：平成25年7月から平成26年2月までをトレーニング期間とし、宿直業務担当者15名の内、独力でECMO対応が可能な5名を除く10名(以下トレーニー)に対しトレーニングを実施。トレーナーは体外循環業務に従事する2名とした。

トレーニング内容として、STEP1「準備、導入」STEP2「トラブルシミュレーション」を実施。ECMO業務における部内基準を設定し、到達度を評価した。

結果：トレーニー10名全員が部内基準を満たし、内3名が実際にECMOを安全に導入することができた。

考察：トレーニングにより「補助循環の24時間安全管理体制構築」への第一段階、トレーニング修了者によるECMO対応が可能となった。

今後の課題として、取得スキルの維持・向上、他スタッフとのコミュニケーション能力向上、トレーニング時間の確保、トレーナー技術の継承、施行中の管理が挙げられる。

緊急性が高く、臨床現場では生命維持のための重要度が高いECMOを安全に実施するためには、関連知識を深め、充実したシミュレーション教育を実施し、医療チームで安全管理体制を構築することが必要であると感じた。

結語：今回計画したECMOトレーニングは有用であった。

#### 45. 電子ジャーナル利用におけるPay Per View方式導入の効果：東京慈恵会医科大学におけるエルゼビア社電子ジャーナル (ScienceDirect) Pay Per View サービスの活用事例

東京慈恵会医科大学学術情報センター

○細矢 敬子・大崎 泉

橋本 香織・阿部 信一

北川 正路・福田 国彦

45. Cost-effectiveness of pay-per-view access to Elsevier's e-journal articles at the Academic Information Center of The Jikei University School of Medicine. Takako HOSOYA, Izumi OSAKI, Kaori HASHIMOTO, Shinichi ABE, Masamichi KITAGAWA, Kunihiko FUKUDA

目的：東京慈恵会医科大学学術情報センターでは、電子ジャーナル購読価格の上昇に対応するため、電子ジャーナル購読予算の約30%を占めるエルゼビア社の電子ジャーナル (ScienceDirect) の平成26年度契約において、購読誌数を減少させ、1論文のダウンロードごとに課金されるPay Per View方式による利用を開始した。

方法：平成26年4月1日から、平成25年度に購読契約をしていたScienceDirect収録1,142誌のうち利用頻度の高い74誌のみを購読し、中止となる1,068誌はPay Per View方式での利用に切り替えた。Pay Per View方式の導入については、説明会の開催、説明文書のWeb掲載・メール配信・学内回覧により学内に周知を図った。

結果：平成26年4~6月の3ヵ月間のPay Per View利用は713件であった。当初、平成24年1年間の利用統計に基づき年間14,000件の利用を見込んでいたため、6月末の時点ではPay Per Viewの利用料金は予想より安価に抑えられている。学内にはPay Per View利用時の留意点として「抄録を読み、必要性を判断した後全文を表示するこ

と」と「論文のPDFファイルを保管し、同一論文への重複アクセスを避けること」の2点を依頼したが、利用者間で論文ダウンロードの際には課金されることが認識されるようになったと思われる。また、Pay Per View方式では、ScienceDirectに掲載される約2,200誌の利用が可能となる。Pay Per Viewで利用された713件の内訳をみると293誌が平均2.4回利用されていたが、293誌のうち59誌は平成25年度には購読契約していなかった電子ジャーナルである。

結論：ScienceDirectのPay Per View利用を導入して3ヵ月が経過したが、電子ジャーナル購読費用の節約、電子ジャーナルの利用は有料であるとの意識づけ、使用可能な誌数の拡大において効果を上げている。

#### 46. ヒト膵臓癌細胞株におけるメシル酸ナファモスタット併用によるナブパクリタキセル+塩酸ゲムシタピン療法のNF- $\kappa$ B活性化の抑制、抗腫瘍効果増強の検討

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科

<sup>3</sup>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

○丹治 芳明<sup>1</sup>・堀内 堯<sup>2</sup>

白井 祥睦<sup>2</sup>・岩瀬 亮太<sup>2</sup>

古川 賢英<sup>2</sup>・柴 浩明<sup>2</sup>

宇和川 匡<sup>2</sup>・大橋 十也<sup>3</sup>

矢永 勝彦<sup>2</sup>

46. Nafamostat mesilate suppresses nuclear factor  $\kappa$ B activation and enhances the antitumor effect of gemcitabine plus nab-paclitaxel therapy for pancreatic cancer. Yoshiaki TANJI, Takashi HORIUCHI, Yoshihiro SHIRAI, Ryota IWASE, Kenei FURUKAWA, Hiroaki SHIBA, Tadashi UWAGAWA, Toya OHASHI, Katsuhiko YANAGA

目的：膵臓癌はもともと予後不良な消化器癌の一つであり、外科的切除は唯一の根治術であるが、発見時切除可能である症例は全体の約10～20%ときわめて少ない。近年、塩酸ゲムシタピン(GEM)とナブパクリタキセル(nab-PTX)の併用療法が切除不能膵臓癌に対して効果的であるという報告があるが、依然として予後不良である。

その原因として、抗癌剤によるnuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)の活性化が挙げられている。転写因子NF- $\kappa$ Bの活性化は悪性腫瘍の増殖、浸潤、転移、抗癌剤耐性に重要な役割を果たす。

今回、膵炎・DICの治療で広く使われているプロテアーゼインヒビターであるメシル酸ナファモスタット(NM)が抗癌剤によって活性化されたNF- $\kappa$ Bを抑制し、さらにGEMとnab-PTXの併用療法の抗腫瘍効果増強の有無を検討した。

方法：in vitroにおいてヒト膵臓癌細胞株(Panc-1, MIAPaCa-2, ASPC-1)のNF- $\kappa$ Bの活性化をELISA法にて、Cell viabilityをMTT assayにて、以下の5群に分類し評価した；①GEM単剤群、②GEM・nab-PTX併用群、③NM単剤群、④GEM・nab-PTX・NMの3剤併用群、⑤コントロール群。

結果：in vitroにおいてGEM・nab-PTX・NM3剤併用群はGEM・nab-PTX併用群に比して有意にCell viabilityの低下を認めた(PANC-1:  $p < 0.001$ , MIAPaCa-2:  $p = 0.004$ , ASPC-1:  $p < 0.001$ )。また、GEM・nab-PTX併用群はコントロール群に比して有意にNF- $\kappa$ B活性が高く、GEM・nab-PTX・NM3剤併用群とNM単剤群はそれぞれGEM・nab-PTX併用群とコントロール群に比して有意にNF- $\kappa$ B活性が抑制された(PANC-1:  $p < 0.001$ , MIAPaCa-2:  $p < 0.001$ , ASPC-1:  $p < 0.001$ )。

結論：ヒト膵臓癌細胞株においてNMは有意にNF- $\kappa$ B活性を抑制し、GEM・nab-PTX併用療法の抗腫瘍効果を増強した。

#### 47. ムコ多糖症2型マウスに対するレンチウィルスを用いたex vivo gene therapy

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学小児科学講座

○若林 太一<sup>1</sup>・小林 博司<sup>1</sup>

樋口 孝<sup>1</sup>・嶋田 洋太<sup>1</sup>

井田 博幸<sup>2</sup>・大橋 十也<sup>1</sup>

47. Lentiviral ex-vivo gene therapy in a murine model of mucopolysaccharidosis type 2. Taichi WAKABAYASHI, Hiroshi KOBAYASHI, Takashi HIGUCHI, Yohta SHIMADA, Hiroyuki IDA, Toya OHASHI

目的：Hunter病はライソゾーム酵素Iduronate-2-sulfatase (IDS) の欠損または機能不全により基質のグリコサミノグリカン (GAGs) が蓄積し、中枢神経系を含めた全身症状を呈する。現在、酵素補充療法、骨髄移植などが治療として行われるが、中枢神経系への効果は限定的である。今回、Hunter病モデルマウスに対するレンチウィルスを用いたex vivo gene therapyの中枢神経系を含めた治療効果を評価した。

方法：モデルマウス（ドナー）の骨髄造血幹細胞にレンチウィルスベクターを用いてIDS遺伝子を導入し、放射線9 Gyで前処置した9週齢の同種のモデルマウス（レシピエント）に移植した。移植後24週にわたり血清IDS活性を測定し、その後各臓器で酵素活性、GAGs蓄積量、ウェスタンブロットによるオートファジーマーカーの評価、Y字迷路による行動解析を行った。また平行して同ベクターを用いてeGFPを導入した骨髄を別のマウスに移植し、骨髄血がマイクログリアに分化し脳内に侵入するかを評価した。

結果：移植後24週間にわたり血清IDS活性は正常の約20倍値を維持した。肝臓、心臓でも正常以上の酵素活性を示し、脳では正常の3%程度の活性を示した。GAGsは、肝臓、心臓では未治療群で有意な蓄積をみとめ治療により正常レベルまで低下した。脳では疾患特異的GAGsを評価し、治療群での有意な低下を認めた ( $p < 0.01$ )。また未治療群マウスの脳ではLC3-IIならびにP62蓄積がみられ、治療群での改善を認めた。行動解析では未治療群では有意に成績が低下し、治

療により改善傾向が得られたが有意差は得られなかった。eGFP導入骨髄を移植されたマウスでは移植後13週の時点の脳において一部のマイクログリアにeGFPの発現が確認された。

結論：Hunter病モデルマウスに対するレンチウィルスを用いたex vivo gene therapyにより有意な遺伝子発現が循環血中および全身臓器において長期にみられ、かつ中枢神経系を含めた治療効果が得られた。

#### 48. [<sup>11</sup>C]MNPAおよび[<sup>11</sup>C]racloprideを用いたヒト生体内D<sub>2/3</sub>受容体の測定再現性に関する研究

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学精神医学講座

<sup>2</sup>独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究プログラム

<sup>3</sup>Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet

○小高 文聰<sup>1,2</sup>・伊藤 浩<sup>2</sup>

木村 泰之<sup>2</sup>・藤江 沙織<sup>2</sup>

高野 晴成<sup>2</sup>・藤原 広臨<sup>2</sup>

佐々木健至<sup>2</sup>・中山 和彦<sup>1,2</sup>

Halldin Christer<sup>3</sup>・Farde Lars<sup>3</sup>

須原 哲也<sup>2</sup>

48. Test-retest reproducibility of dopamine D<sub>2/3</sub> receptor binding in human brain measured by means of positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]methoxy N-n-propylnorapomorphine and [<sup>11</sup>C]raclopride. Fumitoshi KODAKA, Hiroshi ITO, Yasuyuki KIMURA, Saori FUJIE, Harumasa TAKANO, Hironobu FUJIWARA, Takeshi SASAKI, Kazuhiko NAKAYAMA, Christer HALLDIN, Lars FARDE, Tetsuya SUHARA

ドーパミンD<sub>2/3</sub>受容体 (D<sub>2/3</sub>R) は内因性ドーパミンに結合する機能的状態 (D<sub>2/3</sub>high, 高親和性状態) と非機能的状態 (D<sub>2/3</sub>low, 低親和性状態) の2形態をとると考えられている。D<sub>2/3</sub>highは(R)-2-11CH<sub>3</sub>O-N- n-propylnorapomorphine ([<sup>11</sup>C]MNPA), 両形態は[<sup>11</sup>C]racloprideを用いたpositron emission tomography (PET) により測定できると考えられている。したがって受容体密度を反映する両放射性リガンドの受容体結合能 (BP) 比は、D<sub>2/3</sub>Rの中のD<sub>2/3</sub>high比率を反映していると考えられている。本研究では、両放射性リガンドを用いたD<sub>2/3</sub>highの測定信頼性を[<sup>11</sup>C]MNPAおよび[<sup>11</sup>C]

racloprideのBP比を用いて検討した。11名の健常男性ボランティアが研究に参加し、別日にそれぞれ2回の $^{11}\text{C}$ MNPAおよび $^{11}\text{C}$ racloprideを用いたPETスキャンを行った。モデル解析により両放射性リガンドの尾状核および被殻におけるBP値を求め、両リガンド比の被験者内変動とintraclass correlation coefficient (ICC) 値を用いて、測定再

現性を求めた。尾状核および被殻における $^{11}\text{C}$ MNPAおよび $^{11}\text{C}$ racloprideのBP比の被験者内変動はそれぞれ、 $6.11 \pm 3.68\%$ 、 $11.6 \pm 5.7\%$ であり、ICC値はそれぞれ0.79、0.80であった。これらの結果から、 $D_{2/3}\text{high}$ 比率を反映する $^{11}\text{C}$ MNPAおよび $^{11}\text{C}$ racloprideのBP比は信頼性のある測定値であると考えられた。