

目 次

第 135 回 成 医 会 総 会 プ ロ グ ラ ム

会場 2号館3階B会議室，大学1号館講堂（3階）
大学1号館1階ロビー

日時 平成30年10月11日（木）12:00～19:30

10月12日（金）12:00～19:30

第1日 10月11日（木）

12:00～13:00	評議員会（2号館3階B会議室） 慈恵医師会研究奨励賞受賞式	
14:20～15:20	示説発表・質疑応答（演題番号：奇数）（大学1号館1階ロビー）	
15:25～15:30	開会の辞 松藤 千弥 会長	（大学1号館講堂（3階））
15:30～15:40	総会	（大学1号館講堂（3階））
15:40～16:20	特別講演	（大学1号館講堂（3階））
17:30～19:30	シンポジウム	（大学1号館講堂（3階））

特別講演

特別講演（1）	座長 浅沼 一成 客員教授
諸刃の剣としての必須微量元素－亜鉛	（環境保健医学講座）柳澤 裕之 教授
特別講演（2）	座長 羽野 寛 名誉教授
第三病院における法医解剖の現状	（法医学講座）岩楯 公晴 教授

シンポジウム

「慈恵医大ブランド」を再考する

司会（泌尿器科学講座） 穎川 晋
（ウイルス学講座） 近藤 一博

1. ブランドは伝統と未来を語る～内外の事例にみるブランド＝“顧客との約束”と“心髄の表現”
……………（有限会社フロスヴィータ代表取締役）京ヶ島弥生
2. 大学とブランディング 私の視点～ロックフェラー大学，名古屋大学の経験をもとに
……………（国立研究開発法人 科学技術振興機構 理事長）濱口 道成
3. 慈恵医大のブランド－教育・診療
……………（糖尿病・代謝・内分泌内科）宇都宮一典
4. 慈恵医大のブランド－研究
……………（解剖学講座（組織・発生））岡部 正隆
5. 総合討論

第2日 10月12日(金)

- 12:00～13:00 会長招待評議員昼食会(2号館3階B会議室)
成医会優秀ポスター発表賞受賞式
- 13:20～14:20 示説発表・質疑応答(演題番号:偶数)(大学1号館1階ロビー)
- 14:30～15:00 学外研究員の成果報告〔座長 南沢 享 教授〕
- 15:00～17:00 宿題報告
- 17:30～19:30 パネルディスカッション(大学1号館講堂(3階))

学外研究員の成果報告

座長 南沢 享 教授

海外留学報告 - Mayo Clinic で得られた視点 -

..... (内視鏡科) 土橋 昭 助 教

宿題報告

宿題報告(1) 座長 多田 紀夫 客員教授

代謝疾患の臨床に役立つ体組成研究

..... (臨床医学研究所) 佐々木 敬 教授

宿題報告(2)

座長 衛藤 義勝 名誉教授

ライソゾーム病の遺伝子治療法の開発

..... (遺伝子治療研究部) 大橋 十也 教授

宿題報告(3)

座長 穴澤 貞夫 客員教授

臍径部ヘルニアに対する術式の変遷と今後の展望

..... (消化器外科) 吉田 和彦 教授

宿題報告(4)

座長 戸田剛太郎 客員教授

難治癌である膵癌に対する細胞療法～本学主導の先進医療の開発にむけて～

..... (消化器・肝臓内科) 小井戸薫雄 准教授

パネルディスカッション(大学1号館講堂(3階)) 17:30～19:30

「医療現場における働き方を考える」 司会 (環境保健医学講座) 柳澤 裕之
(小児科学講座) 井田 博幸

- なぜ今“働き方改革”なのかー本質的な働き方改革について考えるー
..... (株式会社ワーク・ライフバランスWLB コンサルタント) 大西友美子
- 病院サイドから考える働き方改革ー医師の労働管理の現状と今後の課題ー
..... (循環器内科) 川井 真
- これからの病院マネジメントによる働き方改革ー医師事務作業補助者の活用ー
..... (附属病院事務部業務課) 横井由紀枝
- 若手医師からみた働き方改革ー業務の効率化と技能習得ー
..... (耳鼻咽喉科) 阿久津泰伴
- 働き方改革の今ー主役が輝くための慈恵品質の就労支援とはー
..... (患者支援・医療連携センター) 石川 智久
- 人生の大変換期の生き方と支え方 (看護部) 宮城久仁子
- 総合討論

一般演題（示説発表）

1. 要介護高齢者の胸部 X-P 所見と上部消化管出血
 (ホームクリニックなかの)
 °今泉忠芳 81
2. COPD 病態における細胞老化亢進とラミン B¹ 発現低下
 (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外科学講座呼吸器外科)
 °齋藤那由多¹, 荒屋 潤¹, 伊藤三郎¹, 伊藤晶彦¹, 中野貴之¹
 保坂悠介¹, 門田 宰¹, 吉田昌弘¹, 市川晶博¹, 栗田裕輔¹
 小林賢司¹, 内海裕文¹, 橋本典生¹, 和久井大¹, 皆川俊介¹
 原 弘道¹, 沼田尊功¹, 金子由美¹, 浅野久敏², 山下 誠²
 尾高 真², 大塚 崇², 森川利昭², 桑野和善¹ 81
3. J リーグプロサッカー選手における傷害とチームドクターの役割
 (¹ スポーツ・ウェルネスクリニック
² 東京慈恵会医科大学整形外科学講座)
 °村山雄輔¹, 舟崎裕記¹, 齋藤 充¹, 林 大輝¹
 窪田大輔¹, 永井聡子¹, 丸毛啓史² 82
4. ROCK² は血管内皮における接着分子の発現と単球接着を制御する
 (東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科)
 °竹田裕介, 的場圭一郎, 川浪大治, 永井洋介
 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典 83
5. 港区のニーズを踏まえた『港区立がん在宅緩和ケア支援センター』の
 役割に関する考察
 (港区立がん在宅緩和ケア支援センター看護師)
 °吉原章子, 市川恵子, 林 陽子 83
6. 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 11 報)
 (¹ 東京慈恵会医科大学疫学研究会
² 大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科
³ 茨城県常陸太田市保健福祉部健康づくり推進課
⁴ 茨城県常陸大宮保健所
⁵ 株式会社 i-OH 研究所
⁶ 東京慈恵会医科大学環境保健医学講座)
 °松原龍輔¹, 西ヶ谷温希¹, 山崎 和¹, 丸山恭平¹, 太田 眞²
 佐藤芳孝³, 藤枝 隆⁴, 福本正勝⁵, 柳澤裕之⁶ 84

7. 三叉神経疼痛モデルにおける扁桃体中心核活性化のラテラルリティ
 (1 東京慈恵会医科大学薬剤部
 2 東京慈恵会医科大学神経科学研究部)
 °宮沢祐太¹, 高橋由香里², 加藤総夫² 85
8. ラット尾側孤束核に投射する中枢性軸索の背腹軸に沿った層状分布
 (東京慈恵会医科大学解剖学講座 (肉眼・神経))
 °根岸義勝, 河合良訓 85
9. 脳に潜伏する HHV-6 はストレスを増幅してうつ病のリスクを上昇させる
 (東京慈恵会医科大学ウイルス学講座)
 °岡 直美, 小林伸行, 高橋麻弓, 嶋田和也, 近藤一博 86
10. 東京慈恵会医科大学における法医解剖事例の薬物スクリーニング分析結果集計報告
 (東京慈恵会医科大学法医学講座)
 °前橋恭子, 坂本圭菜, 岸くみ子, 岩楯公晴 86
11. 大腸がん細胞の細胞外小胞が表皮角化細胞の移動能に与える影響
 (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)
 °藤井敦美¹, 与五沢真吾², 柳澤裕之² 87
12. 脂肪萎縮性糖尿病に対するレプチン補充療法の長期的効果に関する検討
 (1 東京慈恵会医科大学小児科学講座
 2 埼玉県立小児医療センター 代謝・内分泌科
 3 自治医科大学内分泌代謝科
 4 京都大学医学研究科メディカルイノベーションセンター)
 °和氣英一¹, 河野智敬², 会津克哉², 海老原健³
 中尾一和⁴, 望月 弘^{1,2}, 宮田市郎¹, 井田博幸¹ 88
13. ゼブラフィッシュ頭蓋縫合の形成における even-skipped homeobox¹ 遺伝子の関与
 (1 東京慈恵会医科大学解剖学講座 (組織・発生)
 2 東京慈恵会医科大学医学部医学科 4 年)
 3 国立遺伝学研究所・初期発生研究部門)
 °藤田由見^{1,2}, 矢野十織¹, 川上浩一³, 岡部正隆¹ 88
14. マウス骨格筋サテライト細胞から分化誘導した骨格筋のミオシン重鎖発現パターン
 (1 東京慈恵会医科大学分子生理学講座
 2 東京慈恵会医科大学分子免疫学部門)
 °河原巧紘¹, 山口真紀¹, 山澤徳志子¹, 秋山暢丈², 竹森 重¹ 89

一般演題

1. 要介護高齢者の胸部X-P所見と上部消化管出血

ホームクリニックなかの

◎今泉 忠芳

1. Chest x-ray shadows in elderly patients with bleeding of the upper gastrointestinal tract.
Tadayoshi IMAIZUMI

要介護高齢者の胸部X-Pにおいて治療の必要のない所見のみられる例がある。この例において上部消化管出血の見られる例が多いのではないかと思われ、観察した結果を報告する。

症例と方法

対象：療養型病院入院例（n = 60）（男性M20，女性F40，年齢68～101）を対象とした。対象の栄養摂取状態を経口oral(n=30)，およびtube(n=30)に分けた。入院時の胸部X-P（平面）において何等かの肺野の所見のみられる例（胸部X-P所見例）と特記所見のない例とをわけて観察した。経過中（約3年間），上部消化管出血（吐血，経管よりの出血，タール便）のみられた例を記録した。

結果：1. 胸部X-P所見例は19/60（31.7%）にみられた。

2. 胸部X-P所見例で上部消化管出血の見られた例は12/19（63.2%）。

3. oral6/30（20.0%），tube13/30（43.3%）であった。

4. H2受容体拮抗薬持続投与例4例では胸部X-P所見がみられても，上部消化管出血はみられなかった。

考察：要介護高齢者において，胸部X-P所見は19/60（31.7%），上部消化管出血でみると12/19（63.2%）がみられた。oralとtubeとの比較ではtubeの方が多くみられた。tubeの方が潜在的にストレスがかかっているのかも知れない。胸部X-P所見がみられても，H2受容体拮抗薬の持続投与により，ある程度，上部消化管出血が抑制されると思われたが症例を増やしてみる必要がある。肺と胃に臓器相関があると考えられ，肺所見が胃と関連しているあらわれと思われた。

要約：要介護高齢者の胸部X-P所見例では上部消化管出血が多く，また，経管栄養の例に多いと思われた。

2. COPD病態における細胞老化亢進とラミンB¹発現低下

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外科学講座呼吸器外科

◎齋藤那由多¹・荒屋 潤¹

伊藤 三郎¹・伊藤 晶彦¹

中野 貴之¹・保坂 悠介¹

門田 宰¹・吉田 昌弘¹

市川 晶博¹・栗田 裕輔¹

小林 賢司¹・内海 裕文¹

橋本 典生¹・和久井 大¹

皆川 俊介¹・原 弘道¹

沼田 尊功¹・金子 由美¹

浅野 久敏²・山下 誠²

尾高 真²・大塚 崇²

森川 利昭²・桑野 和善¹

2. Involvement of lamin B1 reduction in accelerated cellular senescence during the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Nayuta SAITO, Jun ARAYA, Saburo ITO, Akihiko ITO, Takayuki NAKANO, Yusuke HOSAKA, Tsukasa KADOTA, Masahiro YOSHIDA, Akihiro ICHIKAWA, Yusuke KURITA, Kenji KOBAYASHI, Hirofumi UTSUMI, Mitsuo HASHIMOTO, Hiroshi WAKUI, Shunsuke MINAGAWA, Hiromichi HARA, Takanori NUMATA, Yumi KANEKO, Hisatoshi ASANO, Makoto YAMASHITA, Makoto ODAKA, Takashi OTSUKA, Toshiaki MORIKAWA, Kazuyoshi KUWANO

背景：喫煙刺激によるmTOR活性化とミトコンドリア障害の蓄積は，慢性閉塞性肺疾患病態における細胞老化亢進に関与する。核膜ラミナ構成タンパクであるラミンB¹の発現低下は，細胞老化の多段階的進行の重要な制御因子である。そこで，喫煙刺激誘導性細胞老化とCOPD病態へのラミンB¹発現低下の関与を検討した。

方法：COPD患者肺でのラミンB¹発現量を検討した。mTOR活性化，ミトコンドリア障害の蓄積を免疫組織染色，電子顕微鏡で検討した。手術肺から分離したヒト気道上皮細胞（HBEC）を用い，ラミンB¹のミトコンドリア，細胞老化誘導に対する影響はsiRNAによるノックダウンで評価した。6ヵ月間喫煙曝露肺気腫モデルマウスを用い検討した。

結果：COPD患者肺でのラミンB¹発現低下が一

秒率低下と相関した。HBECを用いたラミンB¹ノックダウンの検討で、ラミンB¹ノックダウン、喫煙刺激によりmTORの活性化、ミトコンドリア合成にかかわるPGC-1 β 発現の亢進、ミトコンドリア障害の蓄積を認めた。これはラパマイシンやPGC-1 β のノックダウンで抑制された。またPARK-2の過剰発現と脱分極剤でミトファジーを誘導しミトコンドリアを除去した細胞で、ラミンB¹ノックダウン、喫煙刺激による細胞老化亢進が抑制された。DNAマイクロアレイの結果、mTOR活性化抑制因子のDEPTOR発現の低下を認めた。DEPTORノックダウンによりmTORは活性化し、喫煙刺激による細胞老化が亢進した。COPD患者肺組織、肺気腫モデルマウスでのDEPTORの発現低下、mTORの活性化、ミトコンドリアの蓄積を確認した。メトホルミン投与はHBECにおいてDEPTOR発現を亢進させ、喫煙誘導性細胞老化亢進を抑制した。

結語：ラミンB¹発現低下は、mTORの活性化、ミトコンドリア障害の蓄積を介しCOPD病態での細胞老化亢進に関与する。

3. Jリーグプロサッカー選手における傷害とチームドクターの役割

¹スポーツ・ウェルネスクリニック

²東京慈恵会医科大学整形外科学講座

○村山 雄輔¹・舟崎 裕記¹

斎藤 充¹・林 大輝¹

窪田 大輔¹・永井 聡子¹

丸毛 啓史²

3. Sports injury and the task of the physician of a professional soccer team in Japan. Yusuke MURAYAMA, Hiroki FUNASAKI, Mitsuru SAITO, Hiroteru HAYASHI, Daisuke KUBOTA, Akiko NAGAI, Keishi MARUMO

東京慈恵会医科大学整形外科では2015年からJリーグ所属のプロサッカーチームのメディカルサポートを担当している。今回、プロサッカー選手における傷害を調査し、その特徴や問題点などを検討し、チームドクターとしての役割を検証した。演者らのおもな業務は、オフシーズンでのメディカルチェック、スポーツ現場への帯同業務、病院

での診療、治療である。メディカルチェックでは、Jリーグで義務づけられた血液、胸部X線、心電図、心エコーなどの検査を行い、また、肝炎、破傷風、麻疹などの感染症に対する予防接種の管理も行っている。当クラブのチームドクターは公式戦すべての試合への帯同、さらに月に2回程度の出張診療を行っている。試合での傷害発生時では、瞬時に試合継続の可否を判断することが要求されるが、必ずしも容易なことではない。一方、練習での傷害発生時には近隣病院で検査を行い、即時、そのデータがチームドクターに送られる連携を構築している。検査内容はおもにMRIであるが、チームドクターは同日中にそれを読影し、診断、予後予測をチームに伝えなければならない。傷害時、さらに復帰に向けたトレーニング過程における選手の訴えや身体所見に関する情報を共有するため、チーム専属の理学療法士との密な連携を保つことも重要である。PRPなどの特殊治療、あるいは手術が必要と判断した場合には当院で適時、迅速に対応している。3シーズンにおける手術件数は8件であり、骨折が3例、前十字靭帯損傷が2例、さらにハムストリングス付着部裂離が2例などであった。2017年では、傷害発生数75件のうち半数以上の41件が筋・腱の傷害で、とくに肉離れが例年のごとく多かった。肉離れでは、ハムストリングス付着部の部分裂離、大腿直筋の筋内腱損傷、腓腹筋の筋腱移行部損傷に対する治療に難渋することが多い。今後、自験例をもとにこれらに対する診断、治療法、さらに復帰プロトコルを確立する必要があると考えている。

4. ROCK2は血管内皮における接着分子の発現と単球接着を制御する

東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科

○竹田 裕介・的場圭一郎
川浪 大治・永井 洋介
石澤 将・金澤 康
横田 太持・宇都宮一典

4. Rho-kinase 2 regulates the expression of cell adhesion molecules and cell-cell adhesion in vascular endothelial cells. Yusuke TAKEDA, Keiichiro MATOBA, Daiji KAWANAMI, Yosuke NAGAI, Sho ISHIZAWA, Yasushi KANAZAWA, Tamotsu YOKOTA, Kazunori UTSUNOMIYA

目的：動脈硬化症は糖尿病患者の生命予後に直接関与する合併症であり、さらなる分子機序の解明が求められている。我々は低分子量GTP結合蛋白質Rhoと、下流に存在するRho-kinase (ROCK) に注目し、このRho/ROCKシグナルが糖尿病血管合併症の病態に関与していることを示してきた。ROCKにはROCK1、ROCK2という二種類のアイソフォームが存在するが、これらは互いにその機能を代償せず、それぞれ独自の機能を有する可能性が示唆されている。今回、動脈硬化の発症機序におけるROCK2が担う役割を検討した。

方法と結果：動脈硬化巣に豊富に存在するリン脂質であるlysophosphatidic acid (LPA)は血管の炎症や血栓形成を促進することで動脈硬化の進展に寄与している。LPA刺激下のヒト大動脈内皮細胞(HAEC)では、Rho-kinaseの活性化と接着分子であるE-selectinのmRNAおよび蛋白レベルでの発現亢進が認められた。このE-selectinの発現誘導は、ROCK1・ROCK2双方に対する阻害剤Y-27632で抑制されることから、LPAはRho-kinaseを介してE-selectinの発現に関与することが示唆された。E-selectinの遺伝子プロモーター領域には複数のNF- κ B結合サイトが存在するが、実際にLPAによるE-selectinの誘導はNF- κ Bのchemical inhibitorによって強力に阻害される。Y27632はLPAによるI κ B α ならびにNF- κ B RelA/p65のリン酸化を抑制し、この核内への移行を抑制することから、Rho-kinaseはNF- κ Bの活性化を制御することで、血管内皮の炎症機序や粥状動脈硬化の進展に関与している可能性がある。さらに、LPAによる

E-selectinの発現誘導や単球(THP-1)の内皮への接着は、ROCK1をノックダウンした際には観察されず、ROCK2のgene silencingでのみ有意に低下することから、ROCK2がこの炎症機序に重要な役割を担うものと考えられる。

結論：ROCK2は血管内皮細胞での接着分子の発現と単球接着に関与しており、動脈硬化の進展を抑制する上で重要な治療標的の一つになり得る。

5. 港区のニーズを踏まえた『港区立がん在宅緩和ケア支援センター』の役割に関する考察

港区立がん在宅緩和ケア支援センター看護師

○吉原 章子・市川 恵子
林 陽子

5. Self-evaluation of a cancer support system at a new trial office established in Minato Ward: Much kindness for all patients and families. Shoko YOSHIHARA, Keiko ICHIKAWA, Yoko HAYASHI

目的：港区立がん在宅緩和ケア支援センターは平成30年4月、都市型のがん緩和ケア推進を目的として開設した。当施設の果たすべき役割について分析し、方向性を考察する。

方法：港区の人口動態統計、港区がん対策推進アクションプラン・港区在宅緩和ケア基本方針等から当施設の港区における期待役割を、がん相談内容・イベント評価・がん相談ケース等から運用状況を分析する。

結果：

1) 港区の期待役割

医療機関を受診したがん患者は59歳以下の割合が全国に比べ高く、がんの早期発見の割合も多くなることから港区生産人口割合の上昇は、当施設の対象者の増加が予測され、港区少年人口の増加は、小児がんAYA世代のがんへの対応の増加も考えられる。検診受診率向上の取組によりがんの早期発見割合が高くなること、早期からの緩和ケア・就労支援の重要性が高まることが予測される。

2) 運営状況からのニーズ分析

相談内容は様々で、不安が一番多く、治療等今後の方向性・生活全般の調整・家族関係・医療機

関の照会等があり、緩和ケアの要素として傾聴が重要であった。その他病院の支援センターや訪問看護ステーションからの照会、企業の人事課の方からの両立支援に関する相談、中学校教諭からの学生へのがん教育に関する相談もあり、当施設相談へのニーズの多様性が伺える。当施設には病院間・地域包括ケアシステムのつなぎ・細やかな生活調整へのかかわり・訪問看護ステーションでかわれないグリーフケア等、がん患者と家族と病院間の狭間を埋める役割が求められている。

毎月の看護師による生活の質向上セミナー・栄養士による栄養セミナー・理学療法士等によるリハビリセミナーへの参加者は増加傾向で、健康・がんに対する関心が高く広報誌・口コミによる参加が多い。

結論：結果を踏まえ、計画・実施・評価を繰り返し、港区のニーズに照らした運営を行うとともに、ニーズに対応するがん相談力を強化する。

6. 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11報）

¹東京慈恵会医科大学疫学研究会

²大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科

³茨城県常陸太田市保健福祉部健康づくり推進課

⁴茨城県常陸大宮保健所

⁵株式会社i-OH研究所

⁶東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

○松原 龍輔¹・西ヶ谷温希¹

山崎 和¹・丸山 恭平¹

太田 眞²・佐藤 芳孝³

藤枝 隆⁴・福本 正勝⁵

柳澤 裕之⁶

6. Health survey and improvement of lifestyle habits in Hitachi?ta City, Ibaraki Prefecture (eleventh edition). Ryusuke MATSUBARA, Atsuki NISHIGAYA, Yamato YAMAZAKI, Kyohei MARUYAMA, Makoto OTA, Yoshitaka SATO, Takashi FUJIEDA, Masakatsu FUKUMOTO, Hiroyuki YANAGISAWA

背景・目的：疫学研究会は、東京慈恵会医科大学の学生によるクラブ活動団体であり、医学生・看護学生が所属している。当研究会では活動目標の一つに、「医療過疎地域の特性を考え、住民自

らが健康意識を持ち、健康管理が出来るように働きかけるとともに健康寿命が延長するようお手伝いする」ことを掲げている。2007年夏季より茨城県常陸太田市下宮河内町で活動しており、2017年度（昨年度）で11年目を迎えた。住民の方から頂いた過去10年分のデータをもとに疫学研究会の活動の効果について検証する。

対象・活動方法：下宮河内町は、総世帯数約150世帯、人口400名余である。昨秋この町の住民の中で、活動に協力していただける31世帯36人を対象に家庭訪問を行った。家庭訪問は学生3～4名と同窓（医師・看護師）1名という班構成で行い、学生が主導的立場で健康診断結果の説明と健康相談活動を行った。また健康診断データの開示について説明し、同意が得られた場合には同意書に署名をいただき、健康診断結果を共有させていただいた。

検証の方法：BMI、収縮期血圧、HDL-C、HbA1cについて年齢区分別に過去10年間の変動、全国平均値との比較を行った。また、LDL-Cについても過去3年分のデータを集計し、それらの変動と全国平均値との比較を行った。

結論と考察：地域住民の平均値はそれぞれの年度における全国平均値とほぼ同一あるいは低値を示しており、その状況は過去10年間にわたって継続されている。対象地域住民の年齢が上がっていく中で健康状態が維持されていることから、学生を主体とした健康指導が住民の方の健康の維持に対して一定の効果を上げていると考えられる。今後の課題としては、訪問家庭数を増やしデータをより多く集積していくこと、健診を受けなくなってしまっている家庭に対し、健診を受けていただくように啓蒙することである。

7. 三叉神経疼痛モデルにおける扁桃体中心核活性化のラテラリティ

¹東京慈恵会医科大学薬剤部

²東京慈恵会医科大学神経科学研究部

○宮沢 祐太¹・高橋由香里²

加藤 総夫²

7. Predominant synaptic potentiation and activation in the right central amygdala in a rat model of hemilateral trigeminal inflammatory pain. Yuta MIYAZAWA, Yukari TAKAHASHI, Fusao KATO

末梢由来の侵害受容シグナルは特定の求心性および上行性経路を介して脳へと伝達される。脊髄－（三叉神経－）腕傍核（LPB）－扁桃体路は痛みを含む情動反応に関連した嫌悪シグナルを上行性に扁桃体中心核（CeA）へ媒介する主要な経路の1つである。最近の研究において、左右のCeAが侵害受容応答の調整において異なる役割を果たす事実が報告されている。ラットの上唇の右側または左側のいずれかにホルマリン注射した口唇部炎症性疼痛モデルを用いて、LPBからの線維とCeAニューロンの間で形成されるシナプスの増強とCeA, LPB, および扁桃体外側基底核（BLA）におけるc-Fos発現の左右差を分析した。一側性のホルマリン上唇部注射は、LPBにおけるc-Fos発現ニューロンにおいて軽度の投射側依存性を有する両側性の有意な増大を引き起こした。CeAにおけるc-Fos発現ニューロンの数およびシナプス後興奮性電流の振幅の増大は炎症側にかかわらず右側優位に生じた。ホルマリン投与動物におけるLPBとCeAとの間のc-Fos発現ニューロンの数には有意な相関はなかったが、BLAとCeAの間には有意な相関関係があった。したがって、様々な疼痛モデルで報告されたLPB-CeAシナプス増強は、LPBからの上行性入力からLPB-CeA増強を引き起こすような単純なヘップ則の可塑性ではなく、右CeAにおける特異的メカニズムを含む統合的かつ適応性のある応答の結果であると結論づけられた。

8. ラット尾側孤束核に投射する中枢性軸索の背腹軸に沿った層状分布

東京慈恵会医科大学解剖学講座（肉眼・神経）

○根岸 義勝・河合 良訓

8. Dorsoventral laminar distribution of central axons projecting to the caudal nucleus of the solitary tract in rats. Yoshikatsu NEGISHI, Yoshinori KAWAI

目的：延髄の尾側孤束核（cNTS）は、内臓知覚情報を運ぶ舌咽・迷走神経（一次求心性線維）由来の末梢性入力だけでなく、中枢性自律神経系調節にかかわる脳部位由来の中枢性入力も受ける。我々の過去の研究では、背腹軸に沿って形態・機能の異なる層構造の、背側部cNTS（d-cNTS）と腹側部cNTS（v-cNTS）が明らかとなった。一次求心性線維由来の末梢性軸索はd-cNTSに局在することが分かっているが、脳部位由来の中枢性軸索がそのような層構造に沿う局在を示すかどうかは不明である。そこで本研究では、中枢性軸索の分布とcNTS内層構造との関係を明らかにするため、cNTSへ軸索を投射する全脳部位を再同定し、それらの軸索がcNTSの背腹軸に沿った層構造に対応して分布するかどうかを検証した。

方法：まず、cNTSへ軸索を投射するニューロンの細胞体を標識するために、逆行性標識物質コレラトキシンBサブユニット（CTB）をd-cNTSとv-cNTSそれぞれに注入し、標識された細胞体を定量的に解析した。つぎに、cNTSへ投射する中枢性軸索を標識するために、主要脳部位に順行性標識物質ビオチンデキストランアミン（BDA）を注入し、BDA標識された軸索のcNTSにおける分布を解析した。

結果：視床下部室傍核はd-cNTSとv-cNTSそれぞれの最大の投射元であったが、d-cNTSよりもv-cNTSへ投射するニューロン数の方が多かった。その他の投射元のCTB陽性細胞の割合はd-cNTSとv-cNTSで異なっていた。d-cNTSの主投射元は視床下部と脳幹であり、v-cNTSの主投射元は終脳であった。BDA標識された軸索の分布はこれらの結果と一致しており、室傍核の軸索はv-cNTSにより多く分布し、終脳の軸索はv-cNTSに局在した。

結論：複数の脳部位由来の中枢性軸索はv-cNTSに局在し、d-cNTSに局在する末梢性軸索とは相補的にcNTS内層構造に対応して分布する。

9. 脳に潜伏するHHV-6はストレスを増幅してうつ病のリスクを上昇させる

東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

岡 直美・小林 伸行

高橋 麻弓・嶋田 和也

近藤 一博

9. Latent human herpesvirus 6 in the brain increases the risk of depression by enhancing the stress response. Naomi OKA, Nobuyuki KOBAYASHI, Mayumi TAKAHASHI, Kazuya SHIMADA, Kazuhiro KONDO

背景と目的：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。私たちは脳内に潜伏感染しているヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) が疲労やストレス依存的に再活性化し、SITH-1タンパク質の発現を誘導することを発見した。さらに私たちは、うつ病患者特異的に抗SITH-1抗体が検出されることも明らかにしており、SITH-1タンパク質がうつ病の発症に関与しているのではないかと考えた。そこで、SITH-1タンパク質がうつ病の発症に関与するメカニズムを明らかにすることを目的とし、SITH-1タンパク質を発現させたマウスを構築した。

方法：HHV-6が潜伏感染し、SITH-1タンパク質の発現が誘導されるのはアストロサイトであるため、アストロサイト特異的にSITH-1タンパク質を発現するアデノウイルスベクターを構築し、マウスに投与した (SITH-1発現マウス)。対照は組み換えていないアデノウイルスベクターを用いた。投与から1週間後に尾懸垂試験 (TST) を行い、うつ病様行動の有無を検討した。TSTの24時間後に嗅球、脳、副腎を採取し、ストレス応答関連因子、炎症性サイトカインに関連する因子のmRNA量をreal-time RT-PCRで定量した。

結果：SITH-1発現マウスはうつ病様行動を示し、このうつ病様行動は抗うつ薬SSRIの投与に

よって改善した。SITH-1発現マウスの遺伝子発現を調べたところ、脳内におけるコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) の発現および、副腎におけるステロイド産生急性調節タンパク質 (StAR) の発現が有意に上昇していた。また、懸念されたアデノウイルス投与による炎症性サイトカインの上昇は観察されなかった。

結論：SITH-1発現マウスはストレス応答経路である視床下部-脳下垂体-副腎皮質軸 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA 軸) が亢進しており、これはうつ病患者で見られる現象と一致している。したがって、脳内に潜伏感染しているHHV-6は疲労やストレス依存的にSITH-1タンパク質を発現し、過剰なストレス応答を誘導することで、うつ病の発症に関与することが示唆された。

10. 東京慈恵会医科大学における法医解剖事例の薬物スクリーニング分析結果集計報告

東京慈恵会医科大学法医学講座

前橋 恭子・坂本 圭菜

岸 くみ子・岩橋 公晴

10. Report of drug screening in forensic autopsy cases performed by The Jikei University School of Medicine. Kyoko MAEBASHI, Kana SAKAMOTO, Kumiko KISHI, Kimiharu IWADATE

目的：東京慈恵会医科大学法医学講座では法医解剖例の死因究明のため、液体クロマトグラフタンデム型質量分析装置 (LC-MS/MS) およびNAGINATA薬毒物データベースを用いたガスクロマトグラフ質量分析装置 (GC-MS) による薬物スクリーニング分析を実施している。

また2014年から、法医解剖における薬物分析の品質管理を目的とし、他大学 (旭川医大、医歯大、香川大、北里大、信州大、千葉大、東大、横浜市大) の法医学教室と協力して、参加大学共通の薬物スクリーニングメソッドの構築、外部精度管理体制の構築に取り組んでいる。この取り組みの最終目標である法医中毒統計調査を行うために、各機関独自の分析結果を、統一フォーマットに変換→データベース化→集計可能とするドラッグスクリーニングレポートシステム (ドラレポ) の開発を行い、分析結果の集計ツールを作成した。

今回、当講座の法医解剖事例にて、このドラレポを使用開始した2016年6月から2018年12月までの期間に薬物分析が終了した事例の薬物スクリーニング分析結果の集計を行ったので報告する。

方法：集計した事例は、当講座にて2016年6月～2018年12月までに実施した法医解剖1547事例のうち、心臓血の薬物スクリーニング分析を行った1207事例。

解剖時に採取した血液をアセトニトリルによる除タンパク後、その上清を試料とし（GC/MS分析は固相抽出後、誘導体化した）、LC-MS/MSが253化合物、GC/MSが249化合物で合計361化合物をターゲットとした薬物スクリーニング分析を行った。その分析結果についてドラレポを用いて集計した。

結果：集計の結果、試料からスクリーニング対象薬物（ニコチン、ニコチン代謝物、腐敗アミン、通常量のカフェイン、テオフィリンおよびリドカインは除く）が検出された事例は1207事例中749事例（62%）であった。これらについて、検出された薬物の種類や傾向などを詳しく解析して報告する。

11. 大腸がん細胞の細胞外小胞が表皮角化細胞の移動能に与える影響

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

○藤井 敦美¹・与五沢真吾²

柳澤 裕之²

11. Effect of extracellular vesicles from human colon cancer HT-29 cells for migration of human keratinocyte HaCaT cells. Atsumi FUJII, Shingo YOGOSAWA, Hiroyuki YANAGISAWA

背景・目的：細胞外分泌小胞(extracellular vesicles: EV)はさまざまな核酸やタンパクを含む膜小胞であり、細胞はEVの授受を通じて細胞間コミュニケーションを行っていると考えられる。また、環境の変化に応じて細胞から分泌されるEVが質的に変化することや、がん由来EVが転移に関係することなどが報告されている。本研究ではヒト大腸がん細胞の放出するEVが正常細胞の細胞移動能に及ぼす影響について調べた。また、抗腫瘍性

物質のエトポシドにばく露されたがん細胞が放出するEVと、ばく露していない細胞の放出するEVが正常細胞の移動能に及ぼす影響に差があるかどうか調査した。

方法：エトポシドばく露/非ばく露ヒト大腸癌由来HT29細胞の培養上清から、超遠心法でEVを精製した。ばく露濃度は細胞増殖抑制試験（細胞増殖測定用試薬（CCK-8）（同仁化学）を使用）で検討した。各EVをヒト表皮角化細胞HaCaTにばく露させ、Scratch Assayを行った。HaCaT細胞を24wellプレートに播種し、密度80%前後になるまで培養後、マイクロピペットのチップでスクラッチをし、PBSで洗浄後、各EVを培地（血清を0.1%にしたもの）に添加した。EV無添加群には、等量のPBSを加えた。スクラッチ直後・1日後・2日後・3日後・4日後に顕微鏡下で写真を撮影し、画像処理ソフトウェアImage Jでスクラッチ部分（かき傷）の面積を計測した。

結果：エトポシド非ばく露HT29細胞由来EV添加群で、HaCaT細胞の細胞移動能が抑制された。一方、エトポシドばく露HT29細胞由来EV添加群では、細胞移動能はEV無添加群と比較して有意差がみられなかった。

考察：エトポシドをばく露させたHT29細胞が放出するEVは、タンパク質組成の変化がみられる（昨年度本会にて報告）ことから、今回観察された細胞移動能の違いは、この組成の変化に由来する可能性が考えられる。

12. 脂肪萎縮性糖尿病に対するレプチン補充療法の長期的効果に関する検討

¹東京慈恵会医科大学小児科学講座

²埼玉県立小児医療センター 代謝・内分泌科

³自治医科大学内分泌代謝科

⁴京都大学医学研究科メディカルイノベーションセンター

○和氣 英一¹・河野 智敬²

会津 克哉²・海老原 健³

中尾 一和⁴・望月 弘^{1,2}

宮田 市郎¹・井田 博幸¹

12. Investigation of the long-term effects of leptin-replacement therapy for lipodystrophic diabetes mellitus. Eiichi WAKE, Tomotaka KONO, Katuya AIZU, Ken EBIHARA, Kazuwa NAKAO, Hiroshi MOCHIZUKI, Ichiro MIYATA, Hiroyuki IDA

はじめに：脂肪萎縮性糖尿病は、全身あるいは部分的な脂肪組織の消失により、低レプチン血症を来し、インスリン抵抗性糖尿病、脂肪肝、高中性脂肪(TG)血症などの糖脂質代謝異常をきたす疾患である。本症では、レプチン補充療法が非常に有効であることが報告され、現在では保険診療が可能となったが、長期に使用された症例の報告は少ない。今回、我々は本症の2例に対して長期のレプチン補充療法を行ったので報告する。

症例：症例1は、16歳時にレプチン補充療法を開始した女性。3歳頃から全身のやせを認めていたが、経過観察されていた。13歳時に全身性脂肪萎縮症と診断され、脂質異常症(TG 2490 mg/dl)、肝機能障害等を認めた。食事療法に加え、各種薬物療法を行なうも改善を認めず、急性膵炎を反復していた。その後、HbA1cは9.6%まで増悪をきたし、レプチン補充療法を開始とした。開始後1ヵ月での経過でTGは1246から171 mg/dlに、HbA1cは7.9から5.3%へと著明に改善した。そして、治療開始後8年経過するも、食事療法や内服治療は要さず、レプチン補充療法のみで経過良好であった。

症例2は、18歳時にレプチン補充療法を開始した女性。生後1ヵ月時に全身性脂肪萎縮症と診断され、以後食事療法のみで良好な経過であった。しかし、12歳頃からTGが613 mg/dlへと上昇し、さらにHbA1cも6.2%と増悪したため、薬物療法を開始した。しかし、薬物療法を開始するも

HbA1cは8.8%まで増悪をきたし、レプチン補充療法を開始した。開始後2ヵ月での経過でTGは400台から155 mg/dlに、HbA1cは8.8から6.5%へと著明に改善した。そして、治療開始後4年経過しているが、症例1と同様に、レプチン補充療法のみで経過は良好であった。

まとめ：今回、我々は脂肪萎縮性糖尿病の2例に対してレプチン補充療法を行い、短期的ばかりではなく長期的にも副作用なく著効を示した。本症は、従来の治療では難渋する症例が多く、早期に本治療の導入を検討すべきと考えられた。

13. ゼブラフィッシュ頭蓋縫合の形成における even-skipped homeobox 1 遺伝子の関与

¹東京慈恵会医科大学解剖学講座(組織・発生)

²東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

³国立遺伝学研究所・初期発生研究部門

○藤田 由見^{1,2}・矢野 十織¹

川上 浩一³・阿部 正隆¹

13. Roles of the even-skipped homeobox 1 gene during suture formation in zebrafish. Yoshimi FUJITA, Tohru YANO, Koichi KAWAKAMI, Masataka OKABE

熱帯産の魚類であるゼブラフィッシュは体長4-5 cmの脊椎動物であり、基礎医学研究のモデル動物として国内外で用いられる。成魚の鰭(ひれ)にある膜内化骨同士の連結(可動関節)の形成には、even-skipped homeobox 1 (evx1) 遺伝子が必要であることが知られていた。そこで我々は、鰭の骨と同様に膜内化骨同士の連結でありながら、解剖学的には不動関節として分類される頭蓋縫合の形成にもevx1 遺伝子の関与があるかを検討した。本研究ではevx1 遺伝子のエクソン領域に外来遺伝子(GAL4)が挿入された遺伝子組換え系統を用い、GAL4/UASシステムによってevx1 陽性細胞を緑色蛍光タンパク質(GFP)で生体標識した。この遺伝子組換え系統のホモ成魚個体(evx1 変異体)の頭蓋組織切片を作製したところ、個体差はあるものの、頭蓋骨の形態異常が観察された。そこで正常な頭蓋縫合の形成過程におけるevx1の関与を明らかにするために、受精後30-40日の幼魚の頭部を経時的に観察した。その結果、

体長8 mm (頭蓋骨形成初期)の個体では明瞭なGFP陽性細胞は観察されなかったが、体長10 mmを超える個体では左右前頭骨が正中線上で接する箇所においてGFP陽性細胞が観察された。さらに体長16 mmに達した個体では前頭縫合・矢状縫合・冠状縫合にGFP陽性細胞が局在した。またevx1陰性細胞が遺伝子組換え技術の副次的効果としてGFP陽性になっている可能性を排除するために、evx1/2抗体を用いて免疫組織化学染色を行ったところ、GFP陽性細胞の一部がevx1/2陽性であった。以上の結果より、頭蓋骨の形成において骨同士が連結する時期に働く新規因子としてevx1が見い出され、骨連結部位の可動性というよりはむしろ、骨連結部位の結合組織の形成、あるいは頭蓋骨成長の調節に何らかの機能を有している可能性が考えられる。

14. マウス骨格筋サテライト細胞から分化誘導した骨格筋のミオシン重鎖発現パターン

¹東京慈恵会医科大学分子生理学講座

²東京慈恵会医科大学分子免疫学部門

○河原 巧紘¹・山口 真紀¹

山澤徳志子¹・秋山 暢丈²

竹森 重¹

14. Expression pattern of the myosin heavy chain in satellite cells differentiated from mouse skeletal muscle. Takuhiro KAWAHARA, Maki YAMAGUCHI, Toshiko YAMAZAWA, Nobutake AKIYAMA, Shigeru TAKEMORI

背景：骨格筋収縮の主役であるミオシンは化学力学特性の大きく異なる様々なタイプの重鎖をもち、成熟マウスで発現している遅筋型 (I) や速筋型 (IIa, IIb) に加え、胎児型や新生児型などのdevelopmental typeを含むと10種類以上のバリエーションを持つ。

ところで筋細胞間ニッチに存在するサテライト細胞は休止状態の筋芽細胞であり、筋損傷により活性化され、筋再生を駆動する。これまでに、12週齢のマウスの様々な筋から単離したサテライト細胞から分化した骨格筋は、ミオシン重鎖タイプがIIaとIに限定されるという報告 (LaFranboise et al., 2003) がある。本研究では、この知見がマウ

スの週齢、筋の部位、分化誘導のタイミングが異なっても適用されるのかを検証し、骨格筋ミオシン重鎖のアイソフォーム発現の決定因子の理解に繋げることを目標とする。

方法：2週齢および24週齢のマウスより下肢筋・横隔膜・外眼筋を摘出し、信州大学による筋芽細胞単離法に基づきサテライト細胞を単離した。ミオシン重鎖の発現パターンはTalmadge and Roy (1993)の方法に倣い、電気泳動による各アイソフォームの移動度の違いにより評価した。

結果：マウスの週齢、筋の部位、分化誘導のタイミングによらず、すべてのサテライト細胞から分化した骨格筋の主要ミオシン重鎖はdevelopmental typeであることが示唆された。

考察：本実験とLaFranboiseらの実験の単離培養条件を比較すると、developmental typeから成熟ミオシン型になる過程ではカルシウムもしくは胚由来の成分がかかわっている可能性が推察される。今後これらの因子のサテライト細胞のミオシン重鎖タイプ決定への関与を究明していくことで、タイプ別サテライト細胞移植法の開発にも繋がられると考える。

15. バクテリオファージ由来遺伝子 pmoABによる宿主細菌の遺伝子発現と病原性のコントロール

東京慈恵会医科大学細菌学講座

○岩瀬 忠行・金城 雄樹

15. Control of gene expression and the virulence of host bacteria by bacteriophage-derived genes. Tadayuki IWASE, Yuki KINJO

微生物の進化において、遺伝子の水平伝搬は大きな役割を果たしている。典型的な例は、バクテリオファージから細菌に移される毒素や薬剤耐性遺伝子であり、細菌の進化へのその寄与は直接的かつ明確である。その重要性から、バクテリオファージの遺伝子は、数多くの研究者によって解析されてきたが、いまだ機能不明な遺伝子が残されている。

今回我々は、致命的な食中毒細菌である腸内出血性大腸菌O157のゲノムに見いだされるバクテリオファージ由来の遺伝子 (pmoABと命名) が、

宿主細菌のマスターレギュレータ rpoS (RNA ポリメラーゼシグマ因子S) の発現をコントロールすることによって、宿主細菌の病原性を増強することを見出した。

全ゲノム解析を行ったところ、病原性の高い大腸菌(血清型O157)では、pmoABは高度に保存されていたが、O157の祖先種である病原性の低い大腸菌(血清型:O55)では検出されなかった。O157は、O55に数多くのバクテリオファージが感染することによって高病原性株へと進化したことがこれまでの研究によって示されており、ほとんどすべてのO157にpmoABが検出されることから、pmoABはO157にとって何らかのメリット(pmoABは宿主O157の特徴である高病原性)をもたらしている可能性が考えられた。そこでこれを検証するため、pmoABを欠損させた株を作製し、マウスに経口的に感染させた。その結果、pmoABを有する野生株はマウスを速やかに死滅させたが、pmoAB欠損株ではその病原性はほとんど認められず、pmoABがO157の病原性に関与していることが示された。

つぎにpmoABがどのようにO157の病原性に関与しているのかを明らかにするため、野生株とpmoAB欠損株を用いてRNA-seqならびに網羅的タンパク質相対定量比較解析を行った。その結果、いずれの解析においても、病原性因子(付着因子ならびにプロテアーゼ等)の発現に加えて、rpoSの発現に変動が認められた。マスターレギュレータであるrpoSを介したコントロールの可能性が考えられたため、pmoAB・rpoS二重欠損株における病原因子の発現解析を行った。予期されたように、本二重欠損株では病原因子の発現上昇は認められず、pmoABはrpoSを介して病原因子の発現をコントロールしている可能性が示唆された。またrpoSのプロモーター領域の欠失実験によって、pmoABに対するシス領域が同定された。

本研究は、バクテリオファージ由来の遺伝子が宿主細菌の遺伝子発現システムをhijackすることで宿主細菌の病原因子の発現をコントロールする可能性を示す。本知見はO157の高病原性メカニズムの解明に加え、微生物生態学・進化学に新しい洞察を提供するものと考えられる。

16. 発達期腎のProstaglandin E receptor 1 subtype EP1/Protein kinase N1の発現調節

東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

吉岡 亘・高戸 羽衣
柳澤 裕之

16. Transcriptional regulation of prostaglandin E receptor 1 (subtype EP1)/protein kinase N1 in the developing kidney. Wataru YOSHIOKA, Ui TAKATO, Hiroyuki YANAGISAWA

哺乳類の腎発達にprostaglandinsが必要であることがprostaglandins合成の律速酵素であるPtgs2欠損マウスを用いた実験によって示されている。Ptgs2はマウスの生後1週齢前後に一過性に発現上昇することが知られている。また、Ptgs2の発現を上昇させる化学物質に曝露することで授乳期のマウス新生仔が尿濃縮障害による腎障害をきたすことが判明している。Ptgsの下流で産生されるprostaglandinsとして腎臓において主要なものはprostaglandin E2 (PGE2)であり、Prostaglandin E receptor 1 subtype EP1はその受容体である。EP1の遺伝子領域にはProtein kinase N1 (Pkn1)が逆方向にコードされていることから、EP1とPkn1は転写産物レベルで相互調節している可能性があるのではないかと考えられた。さらに、Pkn1はPtgsの基質であるarachidonic acidにより誘導されることから、EP1を含むprostaglandins系とPkn1は機能的にも関係があると推定された。そこで本研究では、マウス新生仔腎におけるEP1とPkn1の発現量の解析を実施した。この目的のために、マウス新生仔および成体の2群の腎mRNAを得た。さらに各群について、PGE2産生量を増加させる2,3,7,8-TCDD投与群と非投与群を設けた。これら4群のmRNAに対して、EP1 mRNA特異的逆転写およびPkn1 mRNA特異的逆転写により得たcDNAを用いてreal-time PCRで絶対量を決定した。その結果、EP1ならびにPkn1は新生仔腎の発現量が成体腎の発現量より多く、EP1 mRNA量とPkn1 mRNA量には正の相関があることが判明した。TCDDについては有意な影響をみとめなかった。EP1とPkn1がゲノム上の重複する位置で逆方向にコードされていることから、互いに負の発現調節をする可能性が考えられたが、本研

究の結果はこの可能性を指示しなかった。Pkn1については腎臓における機能や発現調節がこれまで不明であった。本研究はPkn1が授乳期に発現量が多く成熟後は発現量が少ないことが明らかになった。PGE2合成系と一体となってPkn1が腎臓に寄与しているのではないかと考えられた。

17. Mahalanobis-Taguchi システムによる適正レセプトの評価

東京慈恵会医科大学医療保険指導室

○中島 尚登・小山 喜子
鈴木 晶子・森田 葉子
鳥海弥寿雄

17. Assessment of health insurance claims with the Mahalanobis-Taguchi System. Hisato NAKAJIMA, Hisako KOYAMA, Akiko SUZUKI, Yoko MORITA, Yasuo TORIUMI

目的：外来レセプト作成時における診療行為と傷病名の不一致による査定を減らす目的で、Mahalanobis-Taguchi (MT) システムを用いてレセプトの項目をパターンと捉えて評価し、その有用性を検討した。

方法：対象は、2011年4月から6月までの査定を受けていない胃潰瘍(UL)14例、自己免疫性肝炎(AIH)5例、原発性胆汁性肝硬変(PBC)6例、C型慢性肝炎(CH)8例の33レセプトであり、外来レセプトの記載項目にしたがって2010年度医科診療報酬点数表の51項目を抽出する。つぎにUL, AIH, PBC, CHの項目ごとに算定した点数の最頻値を用い、4疾患ごとに51項目の最頻値でパターン化した1メンバーをそれぞれの単位空間とした。そしてそれぞれの単位空間に対する33対象疾患のパターンの相違を転写性のSN比 η で検討した。

単位空間である最頻値データを基準A、対象疾患データを信号Bとし、Aに対するBの線形式L、全変動ST(B)、有効除数r(A)、比例項の変動S β (B)、誤差変動Se、誤差分散VN、これらより感度 $\beta = (x_1x_2 + \dots + x_kx_k) / r(B)$ 、転写性のSN比 $\eta = r(A) \beta^2 / VN(B)$ を計算する。そして対象疾患のパターンが単位空間に近い程 η は大きく β は1.0に近くなり、異なる程 η は小さく β は1.0から

離れる。

なお、今回の内容については大学倫理委員会の審査で「申請を要しない」(22-218 6395)の結果であった。

結果：対象33レセプトについて、ULを基準である単位空間とした場合、 η が高く β が1.0に近い対象が基準に近いレセプトであり、ULの13レセプトに一致した。一方PBCにおいては、基準と信号データが同等になり誤差分散は0、 β は1.0となる1レセプトや臨床診断と異なりAIHの基準に近くなるPBCの2レセプトが認められた。またCHでも2レセプトで感度 β は0.8以上であっても誤差分散が大きく η が低いため、レセプトの分類が容易でない場合も見受けられた。これら以外のレセプトは、基準パターンと臨床診断がほぼ一致した。

結論：査定を受けていないレセプトの最頻値を用いることで、典型的な疾患ごとのレセプトパターンからの相違がMTシステムで推定可能であり、異なるレセプトを抽出することで査定率減少への補助となる可能性が示唆された。

18. 柏市内における医師の現場派遣の現状

¹東京慈恵会医科大学附属柏病院救急部

²東京慈恵会医科大学附属柏病院救命救急センター

○北村 拓也¹・副島 正哉¹
竹村 大輝¹・日比 翔彦¹
谷島 和¹・麻植 一孝¹
近藤 達弥¹・光永 敏哉¹
長谷川意純¹・佐藤 浩之¹
平沼 浩一¹・奥野 憲司¹
卯津羅雅彦²

18. The current status of the physicians' dispatch system in Kashiwa City. Takuya KITAMURA, Masaya SOEJIMA, Hiroki TAKEMURA, Takahiko HIBI, Wataru YAJIMA, Kazutaka OUE, Tatsuya KONDOH, Toshiya MITSUNAGA, Izumu HASEGAWA, Hiroyuki SATO, Koichi HIRANUMA, Kenji OKUNO, Masahiko UZURA

傷病者が発生した場合、とくに緊急度の高い疾患では、処置の開始が早ければ早いほど良いのは言うまでもない。このための制度として救急救命

士が実施可能な特定行為の範囲が拡大されつつあるが、医師が現場に赴き診療を開始することがもっとも効果的である。

千葉県内では医師を現場に派遣する方法としてドクターヘリあるいはドクターカーシステムを導入している地域もあり、ドクターヘリが時間や天候などの関係で運行できない場合はドクターカーがよい適応である。しかし当院のある柏市においてはそのシステムが確立されておらず、医師の現場派遣に際しては、柏市消防局の救急車によるピックアップシステムが採用されている。

平成27年度から29年度の間で、柏市内で医師の現場派遣要請が行われた事例は、それぞれ2件、3件、9件と年々件数は増加しており、その需要は高まっている。このうち、当院に派遣要請のあった事例はそれぞれ1件、3件、3件であり、全要請のうち半数が当院への要請であった。

当院に要請のあった7件の事例に関して、その要請の理由はすべて救急隊が救出に時間を要すると判断したもので、救急隊の到着から到着まで平均73分を要していた。7件のうち1件は要請後に取り下げとなっていたが、実際に派遣された6件の事例では、現場派遣により医師介入までの時間が平均38分短縮した。

現行のシステムでは、医師は消防局の救急車が当院に到着するまで待たなければならないが、ドクターカーを当院に導入すれば、医師介入までの時間をさらに短縮できると考えられる。過去3年では救出に時間を要した外傷または溺水の事例に限られているが、院外心停止や急性冠症候群、脳卒中などでも早期介入により予後の改善が期待され、その需要は高いと見込まれる。消防局から救命センターの救急ステーション化を含めたドクターカー導入を期待する意見もあり、当院でも早期のドクターカー導入が望ましいと考えられる。

19. 細胞内キナーゼの細胞外分泌はがん細胞増殖を促進する

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

²東京慈恵会医科大学化学講座

³東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科

⁴国立がん研究センター臨床プロテオーム解析部門

⁵総合医科学センター基盤研究施設（分子細胞生物学）

○木澤 隆介^{1,2}・山田 幸司²

及川 恒一³・隈本 智卓²

及川 祐希¹・多胡 直子²

尾野 雅哉⁴・立花 利公⁵

吉田 清嗣²

19. A secreted intracellular kinase promotes cancer growth. Ryusuke KIZAWA, Kohji YAMADA, Tsunekazu OIKAWA, Tomotaka KUMAMOTO, Yuki OIKAWA, Naoko TAGO, Masaya ONO, Toshiaki TACHIBANA, Kiyotsugu YOSHIDA

タンパク質が細胞外に分泌されるためには、分泌シグナル配列と呼ばれる特殊なアミノ酸配列をタンパク質自身が持つ必要があるとされてきた。近年我々は、分泌シグナル配列を持たないタンパク質の一部が細胞外に分泌される現象を発見し、その特徴付けを行ってきた。その解析の過程で、PKC- δ と呼ばれる細胞内タンパク質が肝がん細胞株で特異的に分泌されることを見出した。PKC- δ は肝がん患者の血中で高値を呈することが分かりつつあり、現在、肝がんの新規腫瘍マーカーになると考え臨床開発を進めている。PKC- δ はこれまで、細胞内で炎症や細胞死にかかわるシグナル伝達を担うタンパク質として知られている。一方で、細胞外に局在するPKC- δ の機能は一切不明である。そこで本研究では、細胞外PKC- δ の機能解析を行い、肝がん細胞機能における意義を明確にすることを目指す。

フローサイトメトリーを用いた解析から、PKC- δ が細胞膜表面にも局在することを見つけた。このPKC- δ の細胞膜局在は肝がん細胞株で特異的に観測された。また、細胞膜上でPKC- δ と相互作用する分子を探索したところ、GPC-3が同定された。GPC-3は、細胞膜表面に存在するヘパラン硫酸プロテオグリカンで、肝がん特異的に高発現することが知られている。このことから、PKC- δ はGPC-3と結合することで肝がんの細胞膜に特異的に局在することが示唆される。こ

のPKC- δ とGPC-3の相互作用は、免疫沈降法や近接ライゲーションアッセイ、免疫電子顕微鏡法などの手法により確認された。つぎに、PKC- δ とGPC-3との相互作用が、肝がん細胞機能にどのようにかわるかについて解析を進めた。PKC- δ の細胞膜局在が肝がんの細胞機能に与える影響を調べるために、リコンビナントPKC- δ を肝がん細胞株に添加し、細胞増殖アッセイを行った。その結果、PKC- δ 添加群において細胞増殖が有意に亢進した。さらに、この細胞増殖亢進のメカニズムを明らかにするために、プロテオーム解析やリン酸化キナーゼ抗体アレイにより網羅的な解析を行った。この解析により、増殖にかかわるシグナル伝達分子の活性化が見出され、PKC- δ はGPC-3との結合を介して肝がんの増生に関与することが分かってきた。

以上の結果から、PKC- δ はGPC-3と細胞膜上で相互作用することを介して、肝がん形成を促進する機能をもつことが分かってきた。本研究により、新しい細胞生物学的機構の解明に基づいて、肝がんの病態機構を理解することが期待でき、今後、新たな治療法の開発に応用可能と考えている。

20. 関節リウマチモデルにおける関節炎症状と痛み感覚関連自発行動の乖離

¹東京慈恵会医科大学リウマチ・膠原病内科

²総合医科学研究センター神経科学研究部

³先端医学推進拠点痛み脳科学センター

○大藤 洋介¹・高橋由香里^{2,3}

加藤 総夫^{2,3}、黒坂大太郎¹

20. Dissociation of arthritis symptoms and sensory-associated spontaneous voluntary behavior in experimental arthritis. Yohsuke Oro, Yukari TAKAHASHI, Fusao KATO, Daitaro KUROSAKA

目的：関節リウマチは、多発関節炎と骨破壊を特徴とする自己免疫疾患である。生物学的製剤や分子標的薬などの新規関節リウマチ治療薬により、難治例においても臨床的寛解が可能となった一方で、関節リウマチ患者の主訴である疼痛と、関節の炎症所見は必ずしも相関せず、関節炎治療後に遷延する疼痛が臨床上的の問題となっている。前臨床研究では、これまで、関節リウマチモデル

の疼痛評価として外的刺激に対する逃避行動が指標として用いられてきたが、関節リウマチの疼痛に特徴的な自発痛や運動時痛を反映するものではなかった。関節炎と痛みとの連関の解明を目標として、関節リウマチモデルにおける新規疼痛関連行動評価系を開発し、関節リウマチ治療薬 tofacitinib の影響を評価した。

方法：ウシII型コラーゲンをDBA/1Jマウスに免疫し、コラーゲン誘導関節炎モデルマウス(CIA)を作製し、自発運動量測定試験および温度嗜好性試験を行った。自発運動量測定試験では、マウスを回転かご付きケージで飼育し、回転かごの回転数を経時的かつ連続的に測定した。温度嗜好性試験では、マウスを温度上昇プレート(25℃から49℃)と温度固定プレート(25℃)上を自由行動させ、各プレートの総滞在時間、平均持続的滞在時間、ならびにプレート間移動回数を評価した。浸透圧ポンプを用いてCIAに tofacitinib を持続投与し、これらに及ぼす影響を定量的に評価した。

結果：CIAは、自発運動量測定試験における夜間自発運動量の低下および、温度嗜好性試験における中間温度帯域(32-43℃)への嗜好性を示した。これらの指標は、各個体の関節炎スコアと有意に相関していた($p < 0.05$ and $p < 0.01$ at day38)。 tofacitinib 投与により自発運動量の増加および中間温度帯域嗜好性の低下を認めたが、これらの指標と関節炎スコアとの間の相関は有意に低下した($p < 0.05$ and $p < 0.05$ at day38)。

結論：CIAの tofacitinib による関節炎スコア改善過程において、疼痛関連行動との乖離が一過性に生じることが明らかとなった。

21. 局所進行浸潤性膵管癌に対するNF- κ B抑制を目的としたメシル酸ナファモスタット併用化学療法

東京慈恵会医科大学肝胆膵外科

°古川 賢英・宇和川 匡

柴 浩明・中島 啓吾

丸口 壘・白井 祥睦

安田 淳吾・塩崎 弘憲

恩田 真二・後町 武志

石田 祐一・矢永 勝彦

21. Combination chemotherapy with nafamostat mesilate, gemcitabine, and S-1 for locally advanced adenocarcinoma of the pancreatic duct. Kenei FURUKAWA, Tadashi UWAGAWA, Hiroaki SHIBA, Keigo NAKASHIMA, Rui MARUKUCHI, Yoshihiro SHIRAI, Jyungo YASUDA, Hironori SHIOZAKI, Shinji ONDA, Takeshi GOCHO, Yuichi ISHIDA, Katsuhiko YANAGA

浸潤性膵管癌は難治性消化器癌であり、診断時切除不能例や根治的切除後の再発が多く、新規治療の開発が急務である。悪性腫瘍の増殖、転移、抗癌剤耐性には転写因子であるNF- κ Bの活性化が重要な役割を演じることが判明してきた。当科では、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の有するNF- κ B活性抑制効果に着目し、浸潤性膵管癌に対する新しい治療法としてのメシル酸ナファモスタット併用化学療法の基礎・臨床研究を行ってきた。基礎研究では、ヌードマウス膵癌モデルにおいて、メシル酸ナファモスタット投与による膵癌細胞のNF- κ B活性抑制、また同時にカスパーゼシグナル伝達活性化が膵癌細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍増殖を有意に抑制した。また、ヒト膵癌培養株において、メシル酸ナファモスタット投与はICAM-1, VEGF, MMP-9, MMP-2の発現を低下させ、有意に膵癌細胞の癒着、浸潤を抑制した。以上の結果をもとに、臨床研究として切除不能膵癌に対するメシル酸ナファモスタット (4.8 mg/kg) 動注併用塩酸ゲムシタピン (1,000 mg/m²) (day1, day15投与) S-1 (day1-7, day15-21投与) 療法 (28日1クール) を行っている。現在62例を登録し、うち局所進行例2例で切除へのコンバージョンが可能となり、膵頭十二指腸切除により根治的切除が施行で

きた。以上、NF- κ B活性化抑制効果を持つメシル酸ナファモスタットを併用した化学療法は、局所進行浸潤性膵管癌に対する新しい治療戦略として期待される。