

一般演題

1. 筋電図の臨床II

ホームクリニックなかの
 ◎今泉 忠芳

1. Clinical Electromyography II. Tadayoshi Imaizumi

心電図に雑音が入ることがある。雑音は筋電図である。心電図を読むときは、雑音は邪魔ものとみられるとおもわれる。しかし、雑音は筋電図であり、筋電図として読むことができることを報告123してきた。今回は、この筋電図の全体的な傾向についてみることにする。

対象：療養型病院入院257例（男性M98，平均年齢82.8，女性F159，平均年齢85.8）を対象とした。症例の栄養摂取状態（栄養）について、経管栄養（経管）（胃瘻，経鼻胃管）と経口摂取（経口）とに分けて観察した。経管は「ねたきり」，経口は終日臥床，食事車椅子である。対象について，褥瘡（仙骨部）の有無を観察した。

方法：心電図上筋電図の有：筋電図（+），無：筋電図（-）を検索した。

結果：

1. 全例の筋電図頻度：全例257のうち筋電図（+）は102（39.6%）であった。MとFとの間に差はみられなかった。

2. 栄養と筋電図：経管の筋電図は57/98（58.2%），経口は45/159（28.3%）（ $P<0.02$ ）で経管の筋電図が多くみられた。MF差はみられなかった。

3. 筋電図と褥瘡：筋電図（+）の褥瘡は35/102（34.3%），筋電図（-）の褥瘡は0/155（0%）。

4. 筋電図（-）と褥瘡：経管41/98（41.8%）は筋電図（-），褥瘡0/41（0%），経口112/159（75.2%）は筋電図（-），褥瘡0/112（0%）がみられた。

5. パーキンソン症候群と筋電図と褥瘡：パーキンソン症候群24例では筋電図（+）24/24（100%），18/24（75%）に褥瘡がみられた。

考察：

1. 筋電図は褥瘡発症のリスクの指標となる。

2. ねたきりでも筋電図のみられない例では褥瘡発症のリスクはない。

3. 筋萎縮側索症に褥瘡のないことはこの例にはいる。

4. パーキンソン症候群には筋電図がみられ，ねたきりでは褥瘡発症リスクがある。

文献：

1) 今泉忠芳. 心電図における筋電図混入と褥瘡. 東京慈恵会医科大学雑誌. 20019;124(6):257-8.

2) 今泉忠芳. 筋電図の臨床. 東京慈恵会医科大学雑誌. 2010;125(6):203-4.

3) 今泉忠芳. 心電図混入筋電図の臨床的意味. 日臨内科医会誌. 2012;27(3):355.

2. 脳神経コネクトーム解析によるパーキンソン病の神経回路ネットワーク解明

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

◎畑 純一・岡野ジェイムス洋尚

2. Elucidation by brain connectomics of the neural network of Parkinson's disease. Junichi Hata, Hirotaka Okano James

目的：コネクトーム研究は近年注目されている研究分野の一つであり，米国のHuman Connectome Project，欧州のHuman Brain Project，日本のBrain/MINDS Projectなどと国際的に主要なテーマの一つとし研究が進められている。その中，我々はヒトに対応づけられた研究モデルとして注目されているコモンマーモセットの脳構造を本質的に理解するための脳MRI，コネクトーム研究に取り組んでいる。超高磁場MRIシステムを用い，構造的MRI，機能的MRIを取得することで，神経回路の解明を目指している。また，精神・神経疾患モデルマーモセットを対象に，コネクトーム解析を応用し，特定の病態を同定することで疾患に関連した神経回路網における病態の同定が可能となり，ヒトの病態メカニズムの解明に寄与することを目的としている。

方法：MRI装置は9.4T Biospec 94/30 (Bruker BioSpin: Ettlingen, Germany)，コイルは86 mm，40 mm径の送受信コイルを用いた。コモンマーモセットは健常個体と α シヌクレイン変異型パーキ

ンソン病モデル個体を対象とした。生体計測では、イソフルレンによる麻酔維持にて生体計測を行い、標本計測では4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定を行ったのち5日程度浸透させ、撮像時にはフロリナートに満たした状態で計測を行った。MRIパルスシーケンスシステムは、構造的コネクトーム解析にむけHigh angular Diffusion weighted imaging, 機能的コネクトーム解析にむけresting state functional MRI, マルチパラメトリックMRI解析にむけ, Myelin Imaging, Magnetization Transfer, Neurite Orientation Dispersionとした。各種解析には, ANTs, FSL, mrtrix3, SPMといった画像処理ソフトウェアとmatlabを併用したプログラムにてコネクトーム解析とマルチパラメトリックMRI解析を行った。

結果：超高磁場MRIを用いて神経コネクトーム解析手法の開発と確立を図れた。また、パーキンソン病モデル動物へ応用することでいくつかの領域における変性領域の特定を達成した。特にパーキンソン病特有の運動を司るネットワーク異常が検出された。また、マルチパラメトリックMRI解析では、ドーパミンニューロンである黒質や、視床、被殻、尾状核、脚橋被蓋核、青斑核などに強い有意差が見られた。

考察：神経コネクトーム解析やMRI評価にて、特徴的な神経回路ネットワークを見出すことでこれまでの脳神経評価法とは異なったアプローチで脳疾患の解明に迫ることができる可能性が大きく考えられる。また、本開発技術はヒト臨床研究への展開も容易であり、基礎研究で得た知見をヒト臨床研究へ展開するなど、異なる種間での比較評価も可能とし、疾患の解明のみならず創薬の開発や治療法の開発などの橋渡し研究として、有効な一手法になると期待される。

3. 食道癌術中神経モニタリングの有用性の検討

¹東京慈恵会医科大学外科学講座（上部消化管外科）

²東京慈恵会医科大学外科学講座（消化器外科）

湯田 匡美¹・福島 尚子¹

増田 隆洋¹・北澤 征三¹

藤崎 宗春¹・渡部 篤史¹

谷島雄一郎¹・矢野 文章¹

西川 勝則¹・三森 教雄¹

矢永 勝彦²

3. Usefulness of intraoperative nerve monitoring during esophagectomy. Masami Yuda¹, Naoko Fukushima¹, Takahiro Masuda¹, Seizo Kitazawa¹, Muneharu Fujisaki¹, Atsushi Watanabe¹, Yuichiro Tanishima¹, Fumiaki Yano¹, Katsunori Nishikawa¹, Norio Mitsumori¹, Katsuhiko Yanaga²

はじめに：食道癌術後に発生する反回神経（RLN）麻痺はQOLを大きく低下させる。その発生メカニズムは術中操作による物理的な刺激と言われ、唯一の防止策は慎重な手術操作である。しかし術中に損傷の有無をチェックすることが困難で、十分な対策が講じられていない。我々は術中神経モニタリング（IONM: Intraoperative nerve monitoring）を行い、モニタリング結果と術後麻痺の相関性を検証し、その有用性を評価した。

対象・方法：2015年8月から2018年12月の食道亜全摘術・3領域リンパ節郭清を行い、IONMを施行した食道癌患者61例を対象とした。モニタリングを左右の胸腔内及び頸部の4点で行い、各部位でRLN周囲リンパ節郭清前後の声帯筋収縮の有無を評価した。術後RLN麻痺の有無は抜管後の内視鏡による観察により判定した。

結果：IONMによる神経の同定は神経の一部が露出した段階で全例可能であった。RLN麻痺は、左片側性17例（28%）、両側性1例（2%）であった。IONMの麻痺予測と耳鼻咽喉科の診断との一致率はそれぞれ、陽性的中率89%、陰性的中率97%であった。RLN麻痺を生じたのべ19例（左右を1つずつカウント）のうち13例（68%）は胸腔内での神経損傷と判断された。

考察：IONMによるRLN同定は容易かつ迅速に可能であった。IONMの所見は耳鼻咽喉科の診察による麻痺の所見と高率に一致し、早期の誤嚥リスク予測に有用と考えられた。今後、麻痺発生部

位の同定により，リンパ節郭清手技の改善が期待される。

4. 在院日数に影響を及ぼす主要診断群分類と診療行為について

東京慈恵会医科大学医療保険指導室

○中島 尚登・森田 葉子

野坂 里帆・鳥海弥寿雄

4. Major diagnostic category classification and medical treatment affecting length of hospitalization. Hisato Nakajima, Yoko Morita, Riho Nosaka, Yasuo Toriumi

目的：厚生労働省の「医療費適正化計画」では，医療費削減を必須項目とし，効果的な目標として在院日数の短縮を掲げている。我々は，Diagnosis Procedure Combination (DPC) 対象病院において，Major Diagnostic Category (MDC) 分類および「DPC導入の影響評価に係る調査結果」を用い，在院日数に影響する要因を検討した。

方法：厚生労働省が「2017年度DPC導入の影響評価に係る調査結果」として公開している，DPC対象病院（Ⅰ群81病院，Ⅱ群139病院，Ⅲ群1,440病院），DPC準備病院（265病院）および出来高算定病院（1,531病院）を対象とした。この調査結果より，病院別のMDC構成比率，DPC算定病床数または準ずる病床数，手術有年間件数，化学療法有年間件数，放射線療法有年間件数，救急車搬送有年間件数，救急医療入院月件数，全身麻酔年間件数，および平均在院日数を用いた。そして在院日数を目的変数，他の項目を説明変数とし，在院日数に影響する項目を重回帰分析で検討した。重回帰分析はステップワイズ法を用い，SPSSで計算した。

結果：

①Ⅰ群ではMDC08（皮膚・皮下組織の疾患）とMDC10（内分泌・栄養・代謝に関する疾患），Ⅱ群ではMDC01（神経系疾患）とMDC13（血液・造血器・免疫臓器の疾患），これらの疾患数の増加が在院日数を伸ばす要因であった。またⅢ群ではMDC01，04（呼吸器系疾患），08，13，16（外傷・熱傷・中毒），17（精神疾患）の増加が在院日数を延ばし，MDC02（眼科系疾患），03（耳鼻

咽喉科系疾患），05（循環器系疾患），06（消化器系疾患，肝臓・胆道・膵臓疾患），09（乳房の疾患），12（女性生殖器系疾患および産褥期疾患・異常妊娠分娩），15（小児疾患）の増加が在院日数を短くする要因であった。

②Ⅰ群，Ⅱ群，Ⅲ群ともに手術件数は，増えるのと在院日数が減る要因であった。またⅠ群ではDPC算定病床数と放射線療法件数，Ⅱ群ではDPC算定病床数，Ⅲ群ではDPC算定病床数，救急車搬送件数，全身麻酔件数，これらの件数の増加が在院日数を増やす要因であった。

結語：DPC算定病院では，在院日数の短縮が機能評価係数Ⅱの増加につながる。よって，特に在院日数を伸ばす疾患には，対策が必要である。

5. 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12報）

¹東京慈恵会医科大学疫学研究会

²茨城県常陸太田市保健福祉部健康づくり推進課

³茨城県常陸大宮保健所

⁴株式会社i-OH研究所

⁵東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

○丸山 恭平¹・松原 龍輔¹

江口 昌典¹・佐藤 芳孝²

藤枝 隆³・福本 正勝⁴

柳澤 裕⁵

5. Health survey and improvement of lifestyle habits in Hitachiōta City, Ibaraki Prefecture (12th edition). Kyohei Maruyama¹, Ryusuke Matsubara¹, Masanori Eguchi¹, Yoshitaka Sato², Takashi Fujieda³, Masakatsu Fukumoto⁴, Hiroyuki Yanagisawa⁵

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，2018年度（昨年度）で12年目を迎えた。住民の方から頂いた過去10年分の健康診断のデータをもと

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、平成30年4月1日現在、総世帯数127世帯、人口274名である。昨秋この町の住民の中で、活動に協力していただける30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、拡張期血圧、AST、ALT、 γ -GTについて過去4年分、TGについて過去2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。

結果と考察・結論：いくつかの項目で全国平均より健康的な値を維持しており、学生を主体とした健康指導が地域の健康増進に貢献できていると考えられる。今後の課題としては、訪問家庭を増やしデータをより多く集めること、健診を受けなくなってしまっている家庭に対し、健診を受けていただけるように努力することである。

6. 亜鉛欠乏ラットの胸腺における制御性T細胞への影響とIL-4の投与及び亜鉛補充の効果

¹東京慈恵会医科大学医学科4年

²東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

³東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

°吉井ひなの¹・木戸 尊将²

石渡 賢治³・柳澤 裕之²

6. Decrease of natural T regulatory cells in the thymus atrophy of zinc deficiency and effects of interleukin 4 administration or zinc supplementation. Hinano Yoshii¹, Takamasa Kido², Kenji Ishiwata³, Hiroyuki Yanagisawa²

目的：日本人の食生活の変化・偏りにより必須微量元素「亜鉛」の欠乏が問題となっている。先行研究において、亜鉛欠乏ラットにIL-4の投与または亜鉛補充を施行することで、炎症反応の抑制及び胸腺萎縮が緩和されることを見出してい

る。この治癒的な効果は、Znフィンガータンパクを有し免疫機能の制御を担う制御性T細胞（転写因子：FoxP3）に関係があると考えている。しかし、亜鉛欠乏により萎縮した胸腺で制御性T細胞数がどのように変化するかは検討されていない。そこで、本研究では亜鉛欠乏ラット及び亜鉛欠乏ラットにIL-4投与または亜鉛補充を施したラットの胸腺を用いて、免疫組織染色とFACS解析により制御性T細胞（nTreg cells）数及び関連因子（Interleukin-10: IL-10）の検討を行った。

方法：SDラット（N=6）に標準食（0.01%亜鉛含有）あるいは亜鉛欠乏食を毎日17gずつ6週間与えた。また、亜鉛欠乏食で6週間飼育した別群のラットに週3回IL-4の腹腔内投与（100 ng/rat）を施行した。さらに、6週間亜鉛欠乏食で飼育したラットに4週間標準食を与える亜鉛補充を行った。亜鉛モデル作製後、免疫染色を用いてIL-10陽性細胞数を計測し、フローサイトメトリーで胸腺の制御性T細胞（CD4+ FoxP3+）数を計測した。

結果：相対胸腺重量の結果については、亜鉛欠乏食群で有意に減少し、IL-4投与群及び亜鉛補充群では、亜鉛標準食群と同等であった。また、CD4+ ; FoxP3+細胞数及びIL-10陽性細胞数については、亜鉛欠乏食群でnTreg cells とIL-10陽性細胞数が有意に減少した。一方、亜鉛欠乏ラットにIL-4投与または亜鉛補充を施した群では、亜鉛標準食群と同等であった。

考察：亜鉛欠乏ラットにIL-4投与または亜鉛補充を施行することで、胸腺萎縮が抑制され、制御性T細胞数やIL-10陽性細胞数は減少しなかった。これは、制御性T細胞の転写因子FoxP3の構造が維持され、その結果、制御性T細胞から産生されたIL-10の発現が持続されたと考えられる。また、IL-4投与または亜鉛補充を施行することで、胸腺の未熟なT細胞が増殖し制御性T細胞へ分化する細胞数が増加した可能性が考えられる。

7. ヒトヘルペスウイルス6前初期遺伝子産物 IE2とスプライシング関連因子 SART3の相互作用による ie1/ie2 遺伝子領域の転写後調節

東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

○嶋田 和也・小林 伸行
岡 直美・高橋 麻弓
近藤 一博

7. Posttranscriptional regulation of human herpesvirus 6 immediate-early 1 and 2 genes by immediate-early 2 and splicing factor squamous cell carcinoma antigen recognized by T cells 3. Kazuya Shimada, Nobuyuki Kobayashi, Naomi Oka, Mayumi Takahashi, Kazuhiro Kondo

目的：HHV-6を含むβ-ヘルペスウイルスでは、mRNAの転写後調節がウイルス遺伝子発現に重要であると考えられている。HHV-6の前初期遺伝子 ie1/ie2 mRNAは、共通のプロモーターと転写開始点をもち、選択的スプライシングによって発現する。これまでに我々は、HHV-6 IE2タンパク質がスプライシングに関与する宿主因子 squamous-cell carcinoma antigen recognized by T cells-3(SART3)と相互作用し、ie1/ie2 mRNAの選択的スプライシングに関与することが示唆される結果を得ている。

今回、IE2とSART3の相互作用によるHHV-6 ie1/ie2 mRNAの転写後調節機構を明らかにすることを目的とした。

方法：IE2と相互作用するSART3のie1/ie2領域の選択スプライシング調節に対する影響を検討した。方法として、ie1/ie2遺伝子の全領域を含むウイルスゲノム由来のcosmid DNAと、IE1B/IE2B cDNA, SART3 cDNAあるいはSART3のアンチセンス(AS-SART3)を293T細胞にcotransfectionし、ie1/ie2 mRNA及びpre-mRNAの発現量をreal-time RT-PCR法によって検討した。また、PBMC及びCBMCにHHV-6を感染させ、SART3の発現量とie1/ie2の発現量の関係についても検討した。

結果：IE1B/IE2B及びSART3によるie1/ie2 mRNAの発現量を検討したところ、IE1Bによって、ie1/ie2の発現上昇は見られないが、IE2Bによってie1/ie2の発現上昇、特にie2の顕著な上昇が観察された。IE2が相互作用するSART3によっても同様の結果が得られた。また、AS-SART3によっては、ie1A/ie2Aの発現抑制が観察された。さらに、

PBMC及びCBMCにHHV-6を感染させたところ、SART3の発現上昇に伴って、ie1/ie2の発現量も亢進した。

結論：IE2はtransactivation能を持つウイルス因子である。一方、SART3はスプライシングを促進することが報告されている宿主因子である。今回の研究では、IE2とSART3の相互作用により、ie2 mRNAの発現を選択的に亢進することが観察された。このことは、IE2によってie1/ie2領域の転写が活性化されるという単純な発現調節機構ではなく、IE2が転写後調節に関与していることが示唆された。

また、HHV-6感染PBMC及びCBMCにおいて、SART3の発現上昇に伴って、ie1/ie2の発現も亢進することから、SART3がHHV-6の細胞特異性を決定している因子の一つであることが示唆された。

8. Central Sensitization Inventoryを用いた関節リウマチ患者における中枢性感作の検討

東京慈恵会医科大学内科学講座リウマチ・膠原病内科

○齊藤 萌・野田健太郎
浮地 太郎・大藤 洋介
大谷 一博・吉賀 真之
伊藤 晴康・吉田 健
黒坂大太郎

8. Central sensitization with the Central Sensitization Inventory in patients with rheumatoid arthritis. Moe Saito, Kentaro Noda, Taro Ukichi, Yosuke Oto, Kazuhiro Otani, Masayuki Yoshiga, Haruyasu Ito, Ken Yoshida, Daitaro Kurosaka

目的：近年、関節リウマチ(RA)における関節痛は侵害受容性疼痛の機序の他に中枢性感作(Central Sensitization: CS)が関与していることが報告されている。最近CSのスクリーニングツールとして自記式質問表であるCentral Sensitization Inventory(CSI)が開発され臨床的有用性が報告された。そこでCSIを用いてRA患者におけるCSの頻度とその臨床的特徴を検討した。

方法：2017年5月～2018年10月当科通院中のRA患者240例(男性63例,女性177例)を対象とした。CSの有無をCentral Sensitization Inventory

(CSI), 線維筋痛症の活動性をFibromyalgia Activity Score 31 (FAS-31), 疾患活動性をDAS28, 身体機能障害をmHAQ, 神経障害性疼痛の有無をPain Detect Questionnaire (PDQ), 抑うつ・不安をHospital Anxiety and Depression Scale (HADS), 健康関連QOLをshort-formed 36 (SF-36) で評価した。CSIを用いて対象患者をCSを有する群 (≧40点) とCSを有さない群 (<39点) の2群に分け比較検討を行った。

結果: 患者背景は59.7 ± 14.3歳, 罹病期間9.58 ± 7.68年, DAS28ESR 2.39 ± 1.06であった。18例 (7.5%) でCSを認めた。CSの有無で客観的指標に差を認めなかったが, CSを有する群では有さない群と比較し患者の主観的指標であるPGA, pain VAS, mHAQ-DIが有意に高値となった。多変量解析においてCSと医師による疾患活動性全般評価 (OR 0.865), FAS-31 (OR 1.45), PDQスコア (OR 1.25), HADSの不安尺度 (OR 1.34) SF-36の身体的サマリースコア (OR 0.900), 精神的サマリースコア (OR 0.830) は有意に関連していた。

結論: 長期罹患, 低疾患活動性のRA患者においてCSを有する症例ではEGAとPainVASが乖離を認め, QOLの低下を引き起こしている可能性が示唆された。

9. 肝臓癌におけるDYRK2の強制発現はアポトーシスを介して抗腫瘍効果を発揮する

¹東京慈恵会医科大学生化学講座

²東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

³東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

基盤研究施設

◎横山 志保^{1,2}・與五沢里美¹

鐘ヶ江裕美³・吉田 彩舟¹

及川 恒一²・猿田 雅之²

吉田 清嗣¹

9. Forced expression of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 exerts antitumor effects via apoptotic induction in liver cancer. Shiho Yokoyama^{1,2}, Satomi Yogosawa¹, Yumi Kanegae³, Saishu Yoshida¹, Tsunekazu Oikawa², Masayuki Saruta², Kiyotsugu Yoshida¹

目的: 肝細胞癌は非常に悪性度が高い癌であり,

世界的に予後不良であるため, 現在, 治療の標的となり得る分子の同定が急務となっている。Dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 (DYRK2) は細胞の生存, 分化, 増殖およびアポトーシスを調節することによって, 腫瘍抑制因子として機能することが報告されている。またDYRK2の発現低下は, 大腸癌, 肝細胞癌, リンパ腫, 膀胱癌, 卵巣癌など多数の癌で患者の予後不良と関連していることが見出されている。そこで, 肝細胞癌においてDYRK2が分子標的薬のターゲットとなりうるかどうか検討した。

方法: 肝癌細胞株を用いてDYRK2をshRNAレンチウイルスにて安定的にノックダウンさせた。またDYRK2が組み込まれたアデノウイルスを用いて過剰発現をおこなった。それぞれの癌細胞株でin vitroでは増殖能, 細胞周期, アポトーシスの評価を行い, in vivoでは皮下腫瘍での増殖能, アポトーシスの評価を行った。また, 当院での2009年~2012年の肝細胞癌切除症例 (n=67) を対象としてDYRK2発現と予後との関連を評価した。

結果: In vitro, in vivoにおいてDYRK2ノックダウンは肝細胞癌において腫瘍増殖の増大, 細胞周期であるG1期の短縮を認めた。DYRK2アデノウイルスによる過剰発現では腫瘍増殖の抑制, 細胞周期であるG1期の延長, アポトーシスの誘導をもたらした。外科的に切除された肝細胞癌の免疫染色では非癌部と比較して癌部にてDYRK2の発現低下を認めた。また, DYRK2低発現を有する肝細胞癌患者は, 全生存期間が有意に短かった。

結論: DYRK2の安定化または強制発現は, 肝細胞癌に対して癌抑制因子として機能し, 新規遺伝子治療の潜在的な標的となり得る可能性が示唆された。またDYRK2の発現は有用な予後予測マーカーであり得るものと考えられた。

10. 日本人ネフロン数の特徴と単一糸球体過濾過量

¹東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

²日本医科大学解析人体病理学

○神崎 剛¹・坪井 伸夫¹

岡林 佑典¹・清水 章²

横尾 隆¹

10. Total nephron number and single nephron glomerular filtration rate in Japanese subjects. Go Kanzaki¹, Nobuo Tsuboi¹, Yusuke Okabayashi¹, Akira Shimizu², Takashi Yokoo¹

背景・目的：近年、腎臓の構成単位であるネフロン数には最大約13倍程度の個体差があり、その相違が高血圧や慢性腎臓病の発症や病態と関連していることも報告されている。またこれまでの研究から、個人のネフロン数決定には、人種、体格、出生時体重などが重要な因子として挙げられている。

本研究では、日本人のネフロン数と関連する因子について他人種のものと比較検討し、さらにネフロン数が、腎機能、年齢、高血圧とともにどのように慢性腎臓病（CKD）の病態と関連するかを検討した。

方法：糸球体疾患の既往がない日本人剖検献体64症例に対し、gold standardであるdesign-based stereologyによりネフロン数を算出した。人種間の比較に対しては、Monash大学data base上の420症例より抽出した。

結果：日本人のネフロン数は腎機能低下および加齢とともに減少を示した。高血圧群では正常血圧群と比較し糸球体腫大とともに更なるネフロン数の減少（ $p < 0.001$ ）を認めた。年齢・性別を一致させた他人種との比較において、日本人のネフロン数は低値を示したものの（ $770,534 \pm 154,867$ ）、体格補正後では人種間に差は認められなかった。腎機能別（ $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$; $n=13$, $90 > eGFR \geq 60$; $n=24$, $eGFR > 60$; $n=21$ ）の解析では、 $eGFR$ 低値群でネフロン数は糸球体肥大（ $10.52 \pm 3.77 \times 10^6/\text{mm}^3$, $P < 0.001$ ）とともに低値を示したものの（ $293,198 \pm 110,087$, $P < 0.001$ ）、単一糸球体過濾過量（SNGFR）は腎機能別に差は認めなかった（ $P=0.2771$ ）。またサブ解析の結果、高血圧はSNGFRを増加させる一方で、加齢はSNGFR

を増加させなかった。

総括：日本人のネフロン数が少ない原因としては、1. 遺伝的要因（体格に応じたネフロン数）、2. 加齢に伴うネフロンの消失（高塩分食）が考えられ、CKDではネフロン数減少とともに糸球体肥大を示すものの代償性の糸球体濾過機構は破綻していることが伺えた。高血圧の病態下では加齢性変化とは異なり糸球体過剰濾過によるネフロン消失が示唆された。

11. 附属病院で行われるハイリスクカンファレンスの現状

東京慈恵会医科大学麻酔科学講座

○小池 正嘉・三尾 寧

上園 晶一

11. Current status of high-risk conferences held at The Jikei University Hospital. Masayoshi Koike, Yasushi Mio, Shoichi Uezono

目的：近年高齢化を背景とした複雑な合併症を有する患者が増え、医療水準の高度化により非侵襲的な治療の選択肢が増加している。更に医療安全への社会的高まりもあり、医療事故による病院の受ける社会的・経営的影響は大きくなる一方である。こうした医療環境の変化により主治医だけで手術の適否を適切に判断するのは困難になってきた。そこで、当院では医療安全部門主導による多職種が参加するハイリスクカンファレンスにて最終判断を行っている。我々はこの会議で議論された全症例を後方視的に分析し、その結果を第66回日本麻酔科学会で報告した。今回はそこでの討議を踏まえ報告する。方法：2010年4月から2018年3年に当院にて行われた同カンファレンスの会議録、患者診療録を調査した。会議の開催理由、最終決定事項、手術後の転帰を調査した。結果：409件のハイリスクカンファレンスが当該期間に行われた。開催理由としては重篤な合併症を有するが55%、高難度手術であるが41%、倫理社会的問題を有するが4%であった。治療方針の最終決定変更が50件（12%）で行われ、内訳としては手術中止30件、手術術式変更20件で変更は縮小手術の選択が14件と最多であった。1年以内死亡は手術中止患者群で11件、手術術式変更患

者群で死亡は4件で、半数以上が併存疾患による死亡であった。考察・結語：手術の可否といった治療方針を変更したアウトカムを、医学的、倫理的、経済的に適切であったのかを科学的に検証することは事実上不可能である。しかしながら、少なくとも患者サイドから法的紛争に繋がるようなクレームはなく、10%以上の症例で何らかの変更が行われていることは当院での意思決定機構が十分に機能しており、本会議は医療安全上有用であると考えられた。先の学会ではこのシステムを先進的なものであると好意的な意見が多数寄せられたものの手術執刀科への調査を行い別の視点からの検証の必要性が指摘された。

12. ヤブカにおける共生細菌ボルバキアによる Dengue ウイルス抑制機構の解明

¹東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

²東京慈恵会医科大学先端医学推進拠点

衛生動物学研究センター

○大手 学^{1,2}・嘉糠 洋陸^{1,2}

12. Dengue virus blocking by symbiotic bacteria *Wolbachia*. Manabu Ote^{1,2}, Hirota Kanuka^{1,2}

目的：ボルバキアはグラム陰性の偏性細胞内共生細菌であり、地球上の半数以上の昆虫種に感染している。このボルバキアが感染した宿主昆虫細胞では、Dengue ウイルスなどのプラス鎖 RNA をゲノムに持つウイルスの増殖が抑制されることが知られている。この性質を利用し、ウイルス媒介能が著しく低下したヤブカ系統が複数樹立され、世界各地で野外に放飼されている。実際に、一部の地域では Dengue 熱患者数の顕著な減少も確認されている。このように実用面では成果を上げつつある一方、ボルバキアが宿主を操作する仕組みについては殆どわかっていない。そのため、ボルバキア抵抗性ウイルスの出現など、その長期的安定性、安全性を真に評価することは難しい。そこで我々は、ボルバキアによる宿主操作の包括的理解への第一歩として、ボルバキアによる RNA ウイルス増殖抑制機構の全容解明を試みた。

方法：我々はこれまで、ボルバキアがショウジョウバエの RNA 結合タンパク質の働きを攪乱し、宿主 RNA の翻訳を制御することを明らかにして

いた。この機構が RNA ウイルス抑制の基盤となる可能性について検証を行った。特に、ボルバキアが標的とする宿主雌生殖細胞の RNA 結合タンパク質について、ボルバキアによる RNA ウイルスの増殖抑制への関与について免疫染色法により検討した。実験にはボルバキア感染ヒトスジシマカ培養細胞株を用いた。Dengue ウイルス RNA の検出は定量 PCR 法によって行った。

結果：ヤブカ培養細胞にて Dengue ウイルス複製サイトに複数の RNA 結合タンパク質が集積することが明らかとなった。また、RNA 結合タンパク質の攪乱に関与するボルバキアタンパク質 TomO によって Dengue ウイルスの増殖が抑制された。加えて、ボルバキアは Dengue ウイルス複製初期のウイルス RNA の動態に影響を与え、TomO も同様の効果を示すことが明らかとなった。

結論：ボルバキアは Dengue ウイルス RNA の動態を攪乱し、増殖を阻害している可能性が考えられた。また、宿主 RNA と RNA ウイルスが共通の機構で制御される可能性が示された。以上のことから、ボルバキアは非常に効果的にウイルスの増殖を抑えていることが明らかとなった。

13. 肺小細胞癌の発生過程における 3p24, 3p12, 3p22.2, 3p25.3 および 3p14.3 複数領域の欠損と意義

¹東京慈恵会医科大学病理学講座

²慈恵看護専門学校

○鹿 智恵¹・菊地 亮¹

村上慶四郎¹・牧島 玲¹

木村 寛子¹・佐々木祥久¹

千葉 論¹・池上 雅博¹

羽野 寛²

13. Deletion of regions 3p24, 3p12, 3p22.2, 3p25.3, and 3p14.3 is more closely associated with the carcinogenesis of small cell carcinoma of the lung. Tomoe Lu¹, Ryo Kikuchi¹, Keishiro Murakami¹, Rei Makishima¹, Hiroko Kimura¹, Yoshihisa Sasaki¹, Satoru Chiba¹, Masahiro Ikegami¹, Hiroshi Hano²

背景と目的：肺癌、特に扁平上皮癌や小細胞癌のような喫煙関連肺癌の発生に関する最も有力な説は、3番染色体短腕 (3p) 領域にある未知の責

任腫瘍抑制遺伝子の不活化が初期に起こり、他の染色体変化や遺伝子変化は、比較的に行進してから起こるといふ説である。しかし、3pにある肺癌の発生・進展に関連する責任遺伝子は未だに明らかにされていない。マイクロサテライト不安定性 (Microsatellite instability, MSI) 解析法は、染色体上にある遺伝子塩基配列の中または近傍に存在するマイクロサテライトマーカーを用いて、標的遺伝子の局在を突き止める最有力な検索方法として以前から知られている。我々はこの解析法を用いて肺扁平上皮癌の発生と関連する腫瘍抑制遺伝子が3p22領域に存在している可能性を見出し、本年度の病理学会総会で報告した。今回は、もう一つの喫煙関連肺癌である小細胞癌の発生過程と3p染色体変化との関連性を明らかにすることを目的とした。

材料と方法：外科手術より得られた肺小細胞癌21例を対象とし、未染色FFPE切片から癌部と非癌部組織をマイクロダイセクション法により採取した。それらの組織からDNA抽出を行い、3p全領域に存在する日本人もしくはアジア人においてヘテロ接合型のマイクロサテライトマーカー18個を選び出し、網羅的にMSI解析を行った。また、病理組織学的に同じ神経内分泌腫瘍のカテゴリーに分類される肺大細胞神経内分泌癌21例を対照として同様の手法にて解析を行った。

結果と結論：対照例の大細胞神経内分泌癌における18個のマーカーのMSI平均頻度は28%であり、小細胞癌における18個のマーカーのMSI平均頻度は54%であった。そして、小細胞癌の発生過程において高頻度に染色体の欠損を生じた領域は、3p24 (100%)、3p12 (93%)、3p22.2 (89%)、3p25.3 (85%) および3p14.3 (85%) であることを明らかにした。この結果から肺小細胞癌の発生と関連する腫瘍抑制遺伝子は3pの複数領域に存在している可能性が考えられた。

14. 大腸癌細胞株における5FU負荷による細胞ストレスに対するCRH関連ペプチドの関与についての検討

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
基盤研究施設

○桑田 剛・池田 恵一
馬目 佳信

14. Involvement of corticotropin-releasing hormone-related peptides in cellular stress induced by fluorouracil in colon cancer cell lines.
Go Kuwata, Keiichi Ikeda, Yoshinobu Manome

目的：ヒト大腸癌におけるUCN1, UCN2, UCN3および受容体CRHR1, CRHR2の発現について明らかにし、細胞ストレスに対する作用を明らかにする。

方法：①ヒト大腸癌細胞から樹立した細胞株 (HCT116, DLD-1, SW480) の3株を用いた。RT-PCRを用いてmRNAレベルでの発現を検討した。

②5-FUを2.0 μ Mの濃度でHCT116に添加し、経時的にUCN, UCN2, UCN3およびCRF, およびCRHR1, CRH2についてmRNAレベルの挙動を定量的PCR (qPCR) で検討した。

③5FUを用いてHCT116のcytotoxic assayを行った。さらにCRHR1に対する合成アンタゴニストAntaralmin, およびCRHR2に対する合成アンタゴニストAstressin2Bの添加し、内因性ウロコルチンの作用を検討した。

結果：①HCT116, DLD-1, SW480の3株すべてにおいて、mRNAレベルにおいてUCN1, UCN2, CRF, CRFR1, CRFR2の発現を認めた。

②5FU添加前後においてUCN, UCN2, CRFR1, CRFR2のmRNAについてのqPCRを用いた検討では発現量に有意な変化は認められなかった。

③AntaralminおよびAstressin2Bの添加の有無で5FUの用量反応曲線に差を認めなかった。

結論：大腸癌細胞株3株においてmRNAレベルでUCN, UCN2, UCN3およびCRHR1, CRHR2の発現を認めたが、5FUとの相互作用は明らかでなかった。

15. 粗精製後の生細胞集団を用いた単細胞単位のDNAの直接的評価法: 無侵襲出生前確定診断の可能性

¹東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

²国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部

○佐藤 泰輔^{1,2}・佐村 修¹

伊藤 由紀^{1,2}・秦 健一郎²

岡本 愛光¹

15. Direct assessment of single-cell DNA using crudely purified live cells: A proof-of-concept for noninvasive prenatal definitive diagnosis. Taisuke Sato^{1,2}, Osamu Samura¹, Yuki Ito^{1,2}, Kenichiro Hata², Aikou Okamoto¹

目的: 末梢血有核細胞の中から目的とする細胞のDNA情報を細胞単位で解析するために、厳密な抽出行程を必要とせずに生細胞のまま直接評価する手法を開発した。また、この系が稀少細胞の遺伝学的情報を評価できることを確認する為、妊娠女性末梢血液中の胎児由来細胞の遺伝学的情報の解析が可能かを評価した。

方法: 母児共に健常な38人の妊娠女性の末梢血10 mLを用いた。比重勾配遠心分離および溶血処理を行い収集した末梢血液中の有核細胞を抗CD14および抗CD45の磁気ビーズで標識しMagnetic-activated cell sortingによりCD14-CD45-細胞群を抽出した。本研究では、既報のsingle cell-based droplet digital PCR (sc-ddPCR) 系を酵素量を調整することで特異度を保ったまま感度を向上させた系を構築した (Igarashi et al, 2017)。本研究のsc-ddPCRでは、hexachloro-6-carboxyfluoresceinで標識したRPP30プローブを内在性コントロール領域として、hexachloro-6-carboxyfluoresceinで標識したSRYプローブを目的領域として用いた。この2つのプローブシグナルの閾値は男性由来および女性由来のB細胞株、1xリン酸バッファー緩衝溶液を用いて決定した。

結果: 25人の妊娠女性末梢血液から得られるCD14-CD45-細胞の数を確認すると、 $1.89 \pm 1.20 \times 10^5$ 個だった。そのうち、男児妊娠女性末梢血から得たCD14-CD45-細胞から抽出したDNA中にSRY遺伝子が存在することを確認した。また、本研究で改良したsc-ddPCRは従来法に比べ解析しうる細胞数が約10%向上した。この改良sc-

ddPCRを用いて、13人の妊娠女性の末梢血中のCD14-CD45-細胞を解析した。1症例あたりの解析したドロップレット数は $1,323,936 \pm 162,814$ 個だった。女児妊娠女性末梢血10例ではRPP30+SRY+ドロップレットは1つも認めなかった。それに対して、男児妊娠女性末梢血3例ではRPP30+SRY+ドロップレットを確認し得た。このドロップレットは、末梢血中の男性細胞の遺伝学的情報を示していると考えられた。

結論: 独自に改良したsc-ddPCR系により、細胞固定や全ゲノム増幅の過程を必要とせずに、粗精製細胞群中の極微量の細胞の遺伝学的情報を解析し得た。さらに、母体末梢血液中の胎児細胞から遺伝学的情報を解析しうる可能性を示し得た。

16. 各種薬剤耐性がんに対するクルクミンの抗腫瘍効果とクルクミンのプロドラッグである curcumin-monoglucuronide (CMG)の薬効

¹東京慈恵会医科大学総合医学科学研究センター

アイソトープ実験研究施設

²株式会社セラバイオフーマ

³京都大学医学部附属病院腫瘍内科

○岸本 充弘^{1,2}・梅田 (小澤) 瞳²

箕輪はるか¹・小山 由起¹

池内 新司¹・金井 雅史³

今泉 厚^{1,2}・朝倉 正¹

16. Antitumor effects of curcumin and the prodrug curcumin monoglucuronide against various drug-resistance cancer cells. Atsuhiko Kishimoto^{1,2}, Hitomi Umeta (Ozawa)², Haruka Minowa¹, Yuki Oyama¹, Shinji Ikeuchi¹, Masashi Kanai³, Atsushi Imaizumi^{1,2}, Tadashi Asakura¹

目的: ウコンの成分であるクルクミンはNF-κBと結合しているIκBのリン酸化抑制およびクルクミンが持つプロテアソーム阻害剤作用によるIκB分解抑制作用を介してNF-κB活性化を抑制する。さらにクルクミンはKRAS-NF-κBの恒常的活性化が起こっている膵がんや肺がんを含むさまざまながん種に対して、NF-κB抑制を介した抗腫瘍作用を発揮することが様々な研究室の基礎研究で明らかにされている。そこで我々は、薬剤耐性がんに対するクルクミンの抗腫瘍効果について調べた。さらに、従来のクルクミンと比較して遊離ク

ルクミン血中濃度を1,000倍以上にできる水溶性プロドラッグ型クルクミン curcumin-monoglucuronide (CMG) の in vivo における効果を、担癌マウスを用いて検討した。

結果：プロテアソーム阻害剤 epoxomicin 耐性細胞株（子宮内膜がん細胞株 Ishikawa）や cisplatin/adriamycin 耐性細胞株（卵巣がん細胞株 A2780）に対して、クルクミンは感受性親株と同等に抗腫瘍活性を示した。また、オキサリプラチン (L-OHP) の IC₅₀ は、KRAS 突然変異/TP53 null (KRASm/TP53 (-)) HCT116 細胞で最も高く耐性を示し、続いて KRAS 突然変異/TP53 野生 (KRASm/TP53w) および KRAS 野生/TP53 野生 (KRASw/TP53w) HCT116 細胞の順に低かった。NF-κB 活性は、L-OHP の IC₅₀ と正の相関があった。対照的に、クルクミンは、KRAS/TP53 変異プロファイルにかかわらず同様の抗腫瘍効果を示し、これら3つの細胞株すべてにおいて NF-κB 活性を有意に低下させた。次に、CMG の効果について担癌マウスを用いた in vivo 実験で確認したところ、CMG の腹腔内投与は、KRASm/TP53w HCT116 移植モデルにおいてクルクミンの経口投与（最大用量 500 mg/kg）と比較して有意に優れた抗腫瘍効果を示した。L-OHP に対して耐性を示した KRASm/TP53 (-) HCT116 移植モデルでは、CMG は腫瘍増殖を有意に抑制した。さらに、KRASm/TP53w および KRASm/TP53 (-) HCT116 移植モデルの両方において CMG と L-OHP の併用効果が見られた。安全性に関しては、CMG 処置マウスでは有害事象は認められなかったが、L-OHP 処置マウスでは体重減少、重度の骨髄抑制、および肝臓損傷が観察された。

結論：これらの結果は、CMG はクルクミンのプロドラッグとして薬剤耐性がんに対して毒性が極めて少ない有望な抗癌剤であることが期待された。

17. 難治性緑内障にアーメド緑内障バルブを表裏逆に装着した手術の治療成績

東京慈恵会医科大学眼科学講座

○齊藤 友香・増田洋一郎

伊東 良祐・山口 景子

桐山 明子・林 孝彰

高橋現一郎・中野 匡

17. Evaluation of Ahmed glaucoma valve surgery with an inside-out technique. Yuka Saito, Yoichiro Masuda, Ryosuke Ito, Keiko Yamaguchi, Akiko Kiriya, Takaaki Hayashi, Genichiro Takahashi, Tadashi Nakano

目的：アーメド緑内障バルブ (AGV) は、眼内に挿入するチューブとそれに接続するプレートを持つ緑内障治療用インプラントであり、流出する房水をプレート周囲の組織に吸収させて眼圧下降効果を得る。AGV を用いたチューブシャント手術後の合併症として被囊濾過胞やプレート周囲の癒痕形成・線維化による眼圧上昇が報告されており、我々も3度のチューブシャント手術が奏功しない難治性緑内障症例を経験したが、プレート・強膜間により広い房水流出スペースを確保することで術後の流出障害を回避し長期的な眼圧下降効果を得ることができると考え、眼球に沿って凸の構造である AGV を裏返して装着 (AGV inside-out) したところ良好な治療経過を得た。同様の手術を行った難治性緑内障10症例の治療成績を報告する。

方法：慈恵医大葛飾医療センターで点眼や手術の奏功しない難治性緑内障と診断され、2017年8月から2019年3月に AGV inside-out 手術を施行し術後経過を観察した10例10眼を対象とし、術前後の眼圧及び点眼スコアを後ろ向きに検討した。点眼スコアは、緑内障点眼薬1剤を1点、配合点眼薬1剤を2点、炭酸脱水酵素阻害薬内服を2点とした。

結果：対象は男性8眼、女性2眼で平均年齢は 57.8 ± 12.7 歳、平均経過観察期間は 10.1 ± 5.9 ヶ月であった。10眼中1眼が3度のチューブシャント手術既往眼、4眼が線維柱帯切除術既往眼であった。術前の平均眼圧は 35.4 ± 13.2 mmHg、平均点眼スコアは 4.6 ± 2.2 点であった。全例で硝子体腔内に AGV のチューブを挿入し、プレートは

表裏逆に強膜へ固定した。術後1, 6, 12, 18ヶ月の平均眼圧は14.3 mmHg (n=10), 17.0 mmHg (n=5), 15.4 mmHg (n=5), 18 mmHg (n=1), 平均点眼スコアは1.9点 (n=10), 1.9点 (n=7), 1.3点 (n=5), 2点 (n=1) であった。術後合併症は、1眼が脈絡膜血腫をきたしたが、眼圧上昇に対してレーザー処置や再手術などの追加処置を必要とした症例は認めなかった。

結論：AGV inside-out手術は、難治性緑内障治療に有効である可能性が示された。

18. スポーツ障害肘に対する関節鏡視下手術の小経験

東京慈恵会医科大学附属病院スポーツ・
ウエルネスクリニック

°垣地 智大・舟崎 裕記
林 大輝・窪田 大輔
村山 雄輔・永井 聡子
丸毛 啓史

18. Arthroscopic surgery for sports-related injuries of the elbow. Tomohiro Kakichi, Hiroki Funasaki, Hiroteru Hayashi, Daisuke Kubota, Yusuke Murayama, Akiko Nagai, Keishi Marumo

目的：当科では、スポーツ障害肘に対する手術療法に際しては低侵襲の関節鏡視下手術を第1選択としている。今回、術式の概要やその術後成績などについて報告する。

対象と方法：症例は、離断性骨軟骨炎 (OCD) 10例、変形性肘関節症 (OA) 8例、その他が3例の計21例であった。OCD 10例の平均年齢は15歳で、スポーツ種目は野球が9例、水泳が1例であり、全例がICRS分類 grade IVであった。一方、OAの平均年齢は44歳で、テニス3例、剣道2例、野球、柔道およびバトミントンが各1例であった。手術は、全身麻酔下に側臥位で行い、径2.7 mmの30°斜視関節鏡で4～6か所のポータルを作製した。OCDに対しては、全例に遊離体および滑膜切除術を施行し、骨欠損が大きい2例に対してはドリリングを追加した。OAに対しては、滑膜、遊離体および骨棘切除術を施行した。

結果：全例、周術期の合併症はなく、術後2日で退院した。OCDにおける術前の平均可動域は伸

展-7°、屈曲132°であったが、術後はそれぞれ-0.6°、139°となり、平均13°の可動域の改善が得られた。一方、OAにおける可動域の改善は平均11°であった。全例が術前に行なっていたスポーツに完全復帰した。

[考察] OCDに対する手術療法に関して、一般的に、ICRS分類 Grade IIIあるいはIVで、病巣の長径が12 mm以下の症例に対してはデブリドマンもしくは遊離体切除、12 mmを超える症例に対しては骨軟骨移植もしくは観血的整復固定術の適応とされている。今回の症例ではいずれも良好な成績が得られていたが、今後もドリリングを含めた各術式の適応については、病巣の大きさや位置、線維軟骨の被覆状態などに応じて詳細に検討していく必要がある。一方、OAに対しては、全例で疼痛は改善したが、可動域制限が残存した症例もみられ、骨棘の切除範囲や関節包の切離の追加などを今後、検討する必要がある。

19. 腰椎疾患手術例におけるこむら返りの頻度および治療成績の検討

東京慈恵会医科大学整形外科学講座

°篠原 恵・篠原 光
梶原 隆義・勝見 俊介
丸毛 啓史

19. Incidence of leg cramps and treatment outcomes in surgical cases of lumbar spinal disease. Kei Shinohara, Akira Shinohara, Takayoshi Kajiwara, Shunsuke Katsumi, Keishi Marumo

目的：腰部脊柱管狭窄症などの腰椎変性疾患患者では、こむら返りを訴えることが多い。女性や高齢者で多いという報告があるが、その病態は明らかではない。また、手術後も症状が遺残する場合やあらたに症状が出現する場合もある。本研究では、腰椎変性疾患手術例におけるこむら返りの頻度と併存症との関連、ならびに手術成績について検討した。

方法：当科で手術を行った罹患椎間がL2以下の腰椎疾患例のうち、診療録およびアンケートによる調査が可能であった64名 (男性33名、女性31名、平均年齢72歳) を対象とした。手術時の併存症、術前・後のこむら返りの有無とその頻度、

JOAスコアによる術前・後の臨床成績などについて検討した。

結果：64名中、術前からこむら返りを有していたもの（P群）は33名（52%）、有していなかったもの（N群）は31名（48%）であった。χ²検定では75歳以上でこむら返りを有する頻度が有意に高かった。またL2/3 + L3/4の2椎間罹患例でこむら返りを有する頻度が有意に高かった。一方、こむら返りの有無と併存症との間に明らかな関連はなかった。JOAスコアの平均改善率はP群54%、N群58%であり、両群間に有意差はなく、術後に良好な改善が得られていた。P群における術後のこむら返りの頻度は、改善：12名（36%）、不変：7名（21%）、悪化：14名（42%）であった。透析患者および肝硬変を合併する患者では、全例で術後にその頻度は悪化していた。

結論：今回の検討では、腰椎疾患患者の約50%でこむら返りを有し、術後にこむら返りが悪化する例も少なからず存在することが判明した。こむら返りの存在は患者のQOLに影響を及ぼすため、臨床成績には大きな影響を及ぼさないものの、看過できない重要な問題である。75歳以上の高齢者、透析患者、肝硬変患者ではその傾向が強くなり、注意する必要がある。

20. 細胞内キナーゼの新しい分泌システムの発見と肝がん診断・治療への実用化研究

¹東京慈恵会医科大学医学科4年

²東京慈恵会医科大学学生化学講座

³東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

⁴東京慈恵会医科大学医学科5年

⁵国立がん研究センター臨床プロテオーム解析部門

○本橋 沙耶^{1,2}・山田 幸司²

及川 恒一³・木澤 隆介^{2,4}

吉田 彩舟²・多胡 直子²

隈本 智卓²・下山 雄也²

尾野 雅哉⁵・吉田 清嗣²

20. Discovery of novel secretion system of the intracellular kinase in hepatocellular carcinoma cells. Saya Motohashi^{1,2}, Kohji Yamada², Tsunekazu Oikawa³, Ryusuke Kizawa^{2,4}, Saisyu Yoshida², Naoko Tago², Tomotaka Kumamoto², Yuya Shimoyama², Masaya Ono⁵, Kiyotsugu Yoshida²

肝がんは現在も依然として患者数が多く、年間約3万人が死亡しており、その疾患対策が求められている。肝がんは再発を繰り返しやすい、他の悪性腫瘍と比較して長期生存の困難な疾患でもあり、背景肝疾患からの肝がんの早期スクリーニングや術後サーベイラインの向上が肝癌根治や治療成績に大きく影響する。そのため肝がんを早期に鑑別診断できる腫瘍マーカーの臨床的重要度は極めて大きいといえる。

われわれは今まで細胞外に排出されるとは考えられなかった細胞内キナーゼ（キナーゼ）が生きたがん細胞から細胞外に排出され、細胞外でがん機能に関与することを世界で初めて発見した。これまでの研究で細胞外のキナーゼは肝がん患者の血清から高く検出されることを見出した。また細胞外のキナーゼは増殖シグナルや幹細胞性維持に関わるシグナル伝達を活性化し、腫瘍形成に積極的に関与することがわかってきている。

本研究ではキナーゼの細胞外排出機構を解明するため、肝がん細胞株を対象に網羅的なプロテオミクス解析や細胞生物学的手法を用いた解析を行った。これまでの結果として、キナーゼの細胞外排出が既知の分泌系路を阻害しても起こることがわかった。つまりキナーゼの細胞外排出は未知の分泌系によるものと推察される。現在、この分泌系解明のための解析を進めている。さらにこの研究を医療実用化に橋渡しするため、細胞外排出されたキナーゼを評価するシステム構築を行っている。現在、本学倫理委員会の承認を得て、肝がん患者組織を用いた免疫組織学的評価法を開発している。

以上の研究を通して、細胞質に浮遊するキナーゼの細胞外排出経路が存在するというタンパク質の代謝回転および細胞内小胞輸送の2分野におけるブレイクスルーが起きる。また本研究の成果は、その制御研究に段階を進めることでがんなどの疾患対策への応用が可能であり、我が国の医療やその産業の発展に裨益する。

21. 慢性肝疾患患者における TGF- β 活性化の組織学的・血液生化学的評価と臨床的意義

¹東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

²理化学研究所生命医科学研究センター

³東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

⁴東京慈恵会医科大学病理学講座

○横山 寛^{1,3}・政木 隆博¹

井上 育代²・中村まり子¹

目崎 喜弘¹・佐伯 千里³

及川 恒一³・猿田 雅之³

鷹橋 浩幸⁴・池上 雅博⁴

羽野 寛⁴・小嶋 聡一²

松浦 知和¹

21. Histological and biochemical evaluation of transforming growth factor- β activation and its clinical significance in patients with chronic liver disease. Hiroshi Yokoyama^{1,3}, Takahiro Masaki¹, Ikuyo Inoue², Mariko Nakamura¹, Yoshihiro Mezaki¹, Chisato Saeki³, Tsunekazu Oikawa³, Masayuki Saruta³, Hiroyuki Takahashi⁴, Masahiro Ikegami⁴, Hiroshi Hano⁴, Soichi Kojima², Tomokazu Matsuura¹

目的：強力な線維化誘導能を有する transforming growth factor- β (TGF- β) は、latency-associated protein (LAP) と呼ばれる非活性型複合体として細胞から分泌され、結合組織にプールされる。TGF- β が作用するためには内包されている活性型 TGF- β が LAP から遊離する必要がある。肝臓に炎症や傷害が発生すると、蛋白質分解酵素である血漿カリクレイン (PLK) が活性化し、LAP の 58 番目のアミノ酸であるアルギニン (R⁵⁸) と 59 番目のリジン (L⁵⁹) 間を切断することにより、活性型 TGF- β を遊離させる (TGF- β の活性化)。したがって、切断されて生じた 2 つの LAP 分解産物 (R58 で終わる N 末端側の R⁵⁸/LAP-DP および L⁵⁹ から始まる C 末端側の L59/LAP-DP) は、PLK 依存的な TGF- β の活性化を反映する指標となり得る。本研究の目的は、慢性肝疾患患者の LAP-DP を測定することにより、TGF- β の活性化と肝病態の関連性を精査し、LAP-DP 解析の臨床的意義を確立することである。

方法：89 例の慢性肝疾患患者から採取された肝生検組織に免疫染色を行い、R⁵⁸/LAP-DP の発現・分布を観察した。L⁵⁹/LAP-DP を検出するた

めの ELISA 測定系を確立し、188 例の慢性肝疾患患者から採取された血漿を用いて L59/LAP-DP を定量した。

結果：肝組織内の R⁵⁸/LAP-DP は主に肝類洞壁に沿って発現しており、その発現は将来の線維性架橋形成を予測するかのよう線維化領域間あるいはその周囲に観察された。R⁵⁸/LAP-DP の発現量は初期の肝線維化症例において増加しており、血中 L⁵⁹/LAP-DP の定量解析でも同様の傾向であった。L⁵⁹/LAP-DP 値は血清アルブミン値と弱い負の相関、FIB-4 index とは弱い正の相関を認めしたが、他の血中肝機能関連マーカーや線維化マーカーとは有意な相関がみられなかった。C 型慢性肝炎症例の検討では、血中 L⁵⁹/LAP-DP 値はペグインターフェロン・リバビリン併用療法後に減少する傾向にあったが、L⁵⁹/LAP-DP 値が増加する症例では減少する症例と比べて有意にウイルス学的著効 (SVR) 率が低かった。また、SVR 予測に関しては、血中ヒアルロン酸や α -fetoprotein と比較して L⁵⁹/LAP-DP 値の変化がより迅速で信頼性の高い症例も認められた。

結論：PLK 依存的な TGF- β の活性化は肝線維化初期に起こり、線維化発症の引き金になる可能性が示された。また、この活性化反応の指標となる LAP-DP を測定することにより、肝線維化過程を詳細に分析し、治療介入・効果予測へと応用できることが証明された。

22. 経頭蓋脳塞栓溶解に向けたアダプティブ超音波集束システムの基礎設計

¹東京慈恵会医科大学自然科学教室物理学研究室

²東京薬科大学大学院生命科学研究科

³名古屋大学大学院工学研究科

⁴Texas A&M University

◦植田 毅¹・糸賀 響²

齋藤 優里³・安藤 真³

荒上 祐一³・高橋 徹³

飯盛 浩司³・松本 敏郎³

Kameoka Jun⁴

22. Fundamental design of an adaptive transcranial focusing system of ultrasonic waves for thrombolysis. Tsuyoshi Ueta¹, Hibiki Itoga², Yuri Saito³, Makoto Ando³, Yuichi Arakami³, Toru Takahashi³, Hiroshi Isakari³, Toshiro Matsumoto³, Jun Kameoka⁴

目的：頭蓋骨と脳を取り込んだフォノンニック構造により超音波を経頭蓋的に患部の形状に高精度かつ適時的に集束させるデバイスの開発を目的とする。血栓溶解薬の投与後に超音波を脳血栓の形状に追尾しながら集束させることで、高効率な血栓除去を可能にする。

方法：頭蓋骨、脳などの生体組織もMRIデータを元にフォノンニック構造として練り込み、最適な音響レンズを設計する。体外のフォノンニック構造はMEMS技術を用いて頭部を覆うマイクロチューブのメッシュ構造を作製する。チューブ内に水を注入し、水と空気の位置を制御することによりフォノンニック構造をリアルタイムにアダプティブに変形させる。まず、時間反転対称性とホログラムの技法を基に、有限要素法解析ソフトウェアCOMSOLの弾性波解析を可能とするモジュールを用いて、超音波の入射平面波を経頭蓋で脳内に集束させる音響フネレルレンズ（FZP）を設計し、その性能を評価する。また、トポロジー最適化により、脳内の焦点位置にのみ超音波が集中する条件の下マイクロ流路内の反射材料の配置を決定する。決定された配置に従ってフォノンニックレンズをMEMSにより作成する。

結果：1次元共鳴構造モデルを用いて、マイクロ流路内に水と空気を配置することで音響レンズを実現できることを示した。頭蓋骨での反射が少

なく実用的とされる500kHzの超音波に対し、2次元のモデルでの解析を行った。脳内の点音源から放射された超音波と遠方から入射した平面波との頭蓋外での干渉パターンから音響FZPを設計し、そのFZPが頭蓋内に十分小さな領域に周辺領域と充分大きなコントラストで超音波を集束することを確認した。他方、トポロジー最適化法を用いて、脳内の要求音場強度が実現するマイクロ流路内の液体金属の配置を決定し、期待される集束を確認した。

結論：経頭蓋で脳内に十分な性能で超音波を集束させるFZPを設計した。また、マイクロ流路を用いて音響レンズを実現できることを示した。これらの結果は組織の超音波の吸収を考慮していないため、組織の吸収、分布を考慮した設計が今後の課題である。

23. 筋小胞体タンパク質サルコリピンは筋萎縮を促進する

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

◦谷端 淳・暮地本宙己
南沢 享

23. The sarcoplasmic reticulum protein sarcolipin promotes muscle atrophy. Jun Tanihata, Hiroki Bochimoto, Susumu Minamisawa

目的：骨格筋は自身の活動状態に応じ、環境に適した筋量を維持している。筋力トレーニング等の運動負荷やリハビリテーションにより筋重量は増し、逆に宇宙飛行、加齢性の筋萎縮（サルコペニア）、寝たきりなどの筋の不動により筋重量は減少する。超高齢社会をむかえた本邦では宇宙飛行や不活動、サルコペニアに伴う筋萎縮を防ぎ、筋量を維持することが健康寿命延長のために重要な課題となっている。しかし、骨格筋の肥大・萎縮メカニズムに関しては不明な点が多く残されている。これまでの研究により、筋萎縮を誘導すると細胞質内のCa²⁺動態を制御するサルコリピン（SLN）の発現量が増加することがわかっている。SLNは細胞質から筋小胞体内へのCa²⁺の取り込みを抑制する分子として知られており、筋萎縮時のようにSLNの発現が増えると細胞質内のCa²⁺が

増加するが、この細胞質内のCa²⁺濃度増加と筋萎縮の関係は詳しくわかっていない。そこで、SLN KOマウスを用い、除神経による筋萎縮を誘導することで、SLNの発現低下と筋萎縮の関係を調べることとした。

方法：10週齢の野生型マウス (WT), SLN KOマウスに対し、対照群と除神経群を用意し、実験を行った。除神経群は坐骨神経切除により下肢筋の萎縮を誘導した。切除2週間後に前脛骨筋(TA)とヒラメ筋(SOL)を摘出し、筋重量測定、凍結サンプルを作製した。凍結サンプルからRNAを抽出し、ミトコンドリアの形態・機能に関わる遺伝子の発現量を、免疫染色により筋線維タイプの変化を検討した。

結果：除神経によって、TAはWT・SLN KOともに優位に萎縮したが、SOLの筋重量はWTのみ優位に減少した。SLN KOの筋線維タイプは除神経により遅筋化した。また、SLN KOのSOLでは除神経により、ミトコンドリアの融合・抗酸化作用・オートファジーに関与する遺伝子発現が抑制されていた。

結論：SLNの非存在下で筋萎縮誘導をすると、WTと比較して筋萎縮が抑制され、酸化ストレス関連因子の発現も抑制されていたことから、宇宙飛行、老化、疾病による筋萎縮の抑制にはSLNの発現抑制し、細胞内Ca²⁺動態を制御することが有効であることが示唆された。

24. 超高分解能走査型電子顕微鏡 (Regulus 8100) の紹介

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

°立花 利公・斉藤 英希
菊地 恵美・竹村 友希
馬目 佳信

24. Introduction of an ultrahigh-resolution scanning electron microscope (Regulus 8100). Toshiaki Tachibana, Hideki Saito, Emi Kikuchi, Yuki Takemura, Yoshinobu Manome

本年3月末に慈恵大学特別研究設備で購入した超高分解能走査型電子顕微鏡 (Hitachi Regulus 8100) が当研究施設に設置された。この機器は電

解放出型の電子銃を持ち、約1 nmを分解できるもので、これまで当施設に設置されていた日本電子のJSM-5800LVでは観察できなかったような細胞などの微細形態まで観察することが可能です。さらにこれまでTEMで観察していた超薄切片を、グリッドではなくスライドガラスに載物することによって、このSEMで観察することが可能 (ネガポジ変換が必要) です。グリッドを用いないためグリッドの枠を気にすることなく、切片全体を観察可能で、5万倍程度の画像を取得することができます。超薄切片ではなく、光顕用の切片 (厚さ1μm程度) でも同様な倍率の像を観察することが可能です。またコロイド金を標識した抗体を用いて細胞表面あるいは細胞内のある物質を検出する免疫電顕法などでも威力を発揮できます。皆様にこのSEMを使っていただきたく、本装置を紹介いたします。

25. MRI を用いた膵臓の IPMN と MCN の悪性度評価

東京慈恵会医科大学放射線医学講座

°白石めぐみ・五十嵐隆朗
大柴 莉佳・藤井百合子
渡辺 憲・大木 一剛
川上 剛・尾尻 博也

25. Magnetic resonance imaging for evaluating malignant potential of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Megumi Shiraishi, Takao Igarashi, Rika Oe, Yuriko Fujii, Ken Watanabe, Kazuyoshi Ohki, Go Kawakami, Hiroya Ojiri

目的：膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm : IPMN) 患者において、非浸潤癌患者の5年生存率は88-100%である一方、浸潤癌患者は34-42%と有意に低い。このため、スクリーニングの時点で悪性度を評価し、“初期の癌”である非浸潤癌を検出し、治療に結びつけることが重要となる。MRIの拡散強調画像におけるApparent Diffusion Coefficient (ADC)-mapで計測可能なADC値は膵IPMNの悪性度予測に有用と報告されている。今回、我々は膵IPMNと膵粘液嚢胞性腫瘍 (Mucinous Cystic Neoplasm :

MCN) を有する患者において、ADC 値を用いた二次元関心領域に基づく分析 (2D ROI-based analysis) と三次元関心領域に基づく分析 (3D VOI-based analysis) における悪性度予測因子を評価する研究を創案した。

方法：病理組織学的に悪性 (high-grade dysplasia and non-invasive carcinoma) と診断された 14 人と良性 (low and intermediate-grade dysplasia) と診断された 37 人を対象とし、後方視的に解析した。対象腫瘍を盲目化して一人の評価者が software (FireVoxel; <https://wp.nyu.edu/firevoxel>) を用いて全例の ADC 値を計測した。2D ROI-based analysis においては lesion to spinal cord signal intensity ratio (LSR), 最小値, 平均値, 3D VOI-based analysis においては全平均値, 0-10・10-25・25-50 パーセンタイルの平均値, 歪度, 尖度, エントロピーを評価項目とした。

結果：IPMNs/MCNs の良悪性間において 2D ROI-based analysis では平均値 (中央値 [25-75 パーセンタイル] $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) に有意差を認めた (2.51 [2.05-2.73] vs. 1.87 [1.43-2.38]; $p=0.045$; AUC=68%)。LSR と最小値に有意差は認められなかった。3D VOI-based analysis では全平均値 (2.91 [2.61-3.33] vs. 2.35 [2.18-2.47]; $p<0.001$; AUC=84%), 0-10 パーセンタイルの平均値 (2.41 [2.19-2.46] vs. 1.48 [1.35-1.72]; $p<0.001$; AUC=94%), 10-25 パーセンタイルの平均値 (2.57 [2.31-2.70] vs. 1.71 [1.58-1.99]; $p<0.001$; AUC=93%), 25-50 パーセンタイルの平均値 (2.78 [2.45-3.09] vs. 2.12 [1.95-2.29]; $p<0.001$; AUC=85%), 歪度 (0.16 [-0.55-0.77] vs. -0.43 [-0.70-0.06]; $p=0.045$; AUC=68%), エントロピー (3.98 [3.81-4.05] vs. 4.15 [4.05-4.24]; $p=0.005$; AUC=78%) に有意差を認めた。3D VOI-based analysis 群での多変量解析では, 0-10 パーセンタイルの平均値 ($p=0.007$; odd ratio [OR]:31; confidence interval [CI]:3-380) と entropy ($p=0.023$; OR: 18; CI: 2-227) が有意な悪性度予測因子であった。

結論：ADC 値を用いた膵 IPMNs/MCNs の評価において 2D ROI-based analysis での平均値, 3D VOI-based analysis での 0-10 パーセンタイルの平均値とエントロピーが有意な悪性度予測因子であった。

※本内容は ESGAR2019 (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology) にて発表しました。

26. 血管内皮 ROCK2 欠損は白色脂肪細胞の褐色化を介して糖・脂質代謝を改善する

¹東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・

代謝・内分泌内科

²福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学講座

³東京慈恵会医科大学総合健診・予防医学センター

○竹田 裕介¹・的場圭一郎¹

川浪 大治²・永井 洋介¹

金澤 康¹・横田 太持¹

宇都宮一典³・西村 理明¹

26. Ablation of endothelial Rho kinase 2 promotes fat browning and improves metabolic dysfunction. Yusuke Takeda¹, Keiichiro Matoba¹, Daiji Kawanami², Yosuke Nagai¹, Yasushi Kanazawa¹, Tamotsu Yokota¹, Kazunori Utsunomiya³, Rimei Nishimura¹

目的：肥満、特に内臓脂肪型肥満は、2 型糖尿病の発症や血管合併症進展の基盤病態である。肥満の成因には脂肪細胞の機能や形質の変化が関与しているが、その詳細な分子機序は明らかにされていない。

我々は低分子量 GTP 結合蛋白質 Rho と、その下流分子 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悪化に関与することを示してきた。ROCK には ROCK1, ROCK2 という機能の異なる二種類のアイソフォームが存在する。本研究では、血管内皮 ROCK2 の機能解析を通して未だ解明されていない肥満の制御メカニズムを解明し、肥満に対する新規治療戦略確立へ向けた基礎的分子基盤を構築する。

方法と結果：我々が独自に作製した ROCK2 flox マウスと、血管内皮特異的に Cre recombinase を発現する VE-cadherin Cre マウスを交配し、endothelial-specific ROCK2 knockout (ER2KO) を得た。6 週齢のマウスに高脂肪食を 12 週間与えたところ、ER2KO では、正常対照と比較して体重の増加が抑制され、耐糖能の改善を認めた。また、ER2KO の白色脂肪組織重量は軽く、脂肪細胞径

も小さいことを見出した。白色脂肪組織内に褐色脂肪細胞が誘導される“褐色化 (browning)”は、個体の熱産生機能を活性化させ、肥満の抑制や糖・脂質代謝の改善効果が期待され、M2マクロファージがこの促進因子として機能することが知られている。興味深いことに、ER2KOの白色脂肪組織では褐色化を誘導する転写因子PPAR α と、この制御下にある褐色脂肪細胞特異的遺伝子、M2マクロファージマーカーの発現上昇を認めた。

結論：血管内皮ROCK2は、白色脂肪細胞の褐色化抑制を介して糖・脂質代謝異常に関与している可能性がある。ROCK2は肥満の新たな治療標的と成り得る。

27. 心房特異的Pitx2c過剰発現は洞結節の機能を低下させる

¹東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

²パドバ大学生物学講座

○馬場 俊輔¹・赤池 徹¹

新庄 聡子²・南沢 享¹

27. Atrial cardiomyocyte-specific overexpression of paired-like homeodomain transcription factor 2c impairs sinus node function. Shunsuke Baba¹, Toru Akaike¹, Satoko Shinjo², Susumu Minamisawa¹

背景：洞結節は心機能の維持にとって必須であり、特殊心筋細胞群からなる。しかし、洞結節形成の分子機序については不明な点が多く残されている。左房に強く発現し、心臓の左右軸を決定するために重要な転写因子Pitx2cのノックアウトマウスでは、左房に異所性ペースメーカー様の細胞群が出現する。このことは、Pitx2cには固有心筋がペースメーカー細胞へ分化するのを抑制する働きがあることを示唆する。

目的：右房へのPitx2c過剰発現は洞結節機能を低下させる、という仮説を検証する。

方法：心房特異的に発現するサルコリピン遺伝子の内因性遺伝子座にCre遺伝子を発現させたマウスと、CAGプロモーターを用いてloxP配列の間にPitx2c遺伝子を導入したマウスの2種類のマウスを交配させ、心房特異的にPitx2cが過剰発現したマウスを作成した。その後、作成した

Pitx2cflox/cre+マウスとPitx2cflox/cre-マウスの表現型を調べた。

結果と考察：Pitx2cflox/cre+マウスはPitx2cflox/cre-マウスに比べ、右房におけるpitx2c mRNAの発現は100倍以上高かった。Pitx2cflox/cre+マウスはメンデルの法則に従い出生した。心エコー検査ではPitx2cflox/cre+マウスはPitx2cflox/cre-マウスと有意な違いを認めなかった (n=7)。植込み型テレメトリー心電図検査では、Pitx2cflox/cre+マウスはPitx2cflox/cre-マウスに比べ、最小心拍数は有意に低下し (404 \pm 32.4bpm, 480 \pm 30.9bpm, n=4~5)、RR間隔の標準偏差は有意に拡大した (15.3 \pm 8.40msec, 10.3 \pm 5.91msec, n=4~5)。さらに、Pitx2cflox/cre+マウスは異所性心房調律の所見を認めた。加えて、Pitx2cflox/cre+マウスの右房におけるmRNAの発現に関して、tbx3、scn5a、cx40、kir3.1は有意な低下を認め、一方でtbx18、podoplaninは有意な上昇を認めた (n=7)。この結果より、洞結節の形成とチャネルの活動の関与する転写因子の変化が、Pitx2cflox/cre+マウスの洞結節と右房の電気的なりモデリングに関与する可能性が示唆された。

結論：心房特異的なPitx2cの過剰発現は心拍数を減少させ、心拍数ばらつきを増加させた。本研究は、洞結節が右房側で正常に分化し、機能を維持するためには、発生段階の右房においてPitx2cの適切な発現抑制が必要であることを示唆する。

28. 人工抗原ワクチンを用いたWilms tumor1(WT1)特異的細胞傷害性T細胞の誘導

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
悪性腫瘍治療研究部

²東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

³公益財団法人がん研究会がん研究所蛋白創製研究部

○伊藤 正紀¹・小井戸薫雄²

芝 清隆³

28. Induction of Wilms tumor 1-specific cytotoxic lymphocytes by artificial antigen vaccine. Masaki Ito¹, Shigeo Koido², Kiyotaka Shiba³

Background: From a functional viewpoint, vaccine adjuvants are classified into two categories: “physical

adjuvant” increases the efficacy of antigen presentation in antigen-presenting cells (APC) and “signal adjuvant” induces the maturation of the APC. Using ovalbumin (OVA) as a model antigen, we previously demonstrated that a physical adjuvant can be encrypted into proteinous antigens (F37A) by creating artificial proteins with motif-programming (Ito M et al, PLOS ONE 2014, 2017).

Methods: We replaced the MHC class I and class II epitope peptide motifs of OVA in F37A with those of the WT1 epitopes to construct a WT1 artificial antigen, WT1-C2. **Results:** When WT1-C2 was incubated with human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), the antigen was endocytosed to dendritic cells (confirmed by flow cytometry) to induce WT1-specific cytotoxic lymphocytes (CTLs) (confirmed by tetramer assay). The induced CTLs were cytotoxic to ACC-MESO-4 malignant mesothelioma cells expressing WT1 protein.

Conclusions: Artificial antigen F37A can be used as a framework protein to construct a physical adjuvant free-artificial antigen vaccine by substituting the OVA epitopes in F37A with another peptide motif, which induces CTLs against target cells.

29. アフリカ睡眠病の寄生性原虫トリパノソーマの接着性表面タンパク質について

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
実験動物研究施設

²東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

°櫻井 達也¹・齊木 選射¹

嘉糠 洋陸²

29. Studies on an adhesive surface protein of an African trypanosome, the causative agent of African sleeping sickness. Tatsuya Sakurai¹, Erisha Saiki¹, Hirota Kanuka²

アフリカトリパノソーマ症は、アフリカトリパノソーマ原虫によって引き起こされるヒトと動物の致死性の原虫感染症で、ツェツェバエによって媒介される。アフリカトリパノソーマ原虫の生活環における各発育ステージは、ステージ特異的な細胞表面タンパク質を発現している。これらは原

虫・宿主または原虫・ベクター間の相互作用において重要な役割を担っている。Trypanosoma congolenseのエピマスティゴート型 (EMF) は in vivo ではツェツェバエ下咽頭に、in vitro では培養フラスコに接着し、宿主感染ステージへと分化する。我々は、T. congolense EMF の培養上清中に、通常接着性を持たない発育ステージであるプロサイクリック型 (PCF) を培養フラスコへ接着させる何らかの接着分子、adhesion factor (AF) が存在することを見出した。そこで、このAFがEMFの細胞接着に関与する分子であるという仮説を立て、その遺伝子クローニングならびに分子性状解析を実施した。

EMFの培養上清から飽和硫酸塩析法で天然型AFを分画し、これをマウスに免疫して抗血清 (α -AF) を作製した。 [³⁵S] 標識Met/Cys混合液で代謝標識したEMFの培養上清を α -AFで免疫沈降した。その結果、天然型AFの分子量は100 kDaであることが明らかとなった。EMFのcDNAライブラリーを α -AFでイムノスクリーニングし、2,070 bpのAF遺伝子をクローニングした。AF遺伝子の配列情報を基に、組換えAF (rAF) を作製した。抗rAFマウス血清 (α -rAF) を用いた間接蛍光抗体法により、AFがEMF細胞表面特異的に発現していることが明らかとなった。ノーザンブロット法の結果から、AFは転写レベルでEMF特異的に発現することが示された。 [³H]-ethanolamineでEMFを代謝標識し、その培養上清を α -rAFで免疫沈降した。その結果、AFはGPIアンカー性表面タンパク質であることが示された。以上の結果からAFは新規のEMF特異的GPIアンカー性表面タンパク質であることが明らかとなった。そこでAFをCESP (congolense epimastigote-specific protein) と命名した。CESPがEMFの接着に関与するかどうかを検証するために抗組換えCESP抗体を用いて in vitro でEMF接着阻害試験を行った。その結果、EMFの細胞接着は抗体濃度依存的に阻害され、CESPがEMFの細胞接着を担う表面タンパク質であることが示唆された。

30. 本院におけるBCP(Business Continuity Plan)で想定すべき緊急事態とは

東京慈恵会医科大学救急医学講座

杉浦 圭・藤田 正彦
中島 佳奈・芹沢 直輝
日比 翔彦・渡邊 知子
大木 芳美・桐山 信章
大塚 洋平・大瀧 佑平
武田 聡

30. Possible emergent situations in the Business Continuity Plan of The Jikei University Hospital. Kei Sugiura, Masahiko Fujita, Kana Nakashima, Naoki Serizawa, Takahiko Hibi, Tomoko Watanabe, Yoshimi Oki, Nobuaki Kiriya, Yohei Otsuka, Yuhei Otaki, Satoshi Takeda

0) 背景：病院は文字通り社会のライフラインである。したがって、緊急事態が発生した際に事業を継続させることは、企業そのものために留まらず、社会にとって重要なことである。近年災害が多発していることから、病院のBCPが以前にも増して社会的に強く要求されている。それはまた、100有余年医療を提供してきた本学の理念とも一致するところである。

1) BCPの概念：緊急事態が発生しても安定した医療を提供することが望まれる。これは、①病院としての責務を果たすこと、②患者の信頼を得ること、が目的としてあり、BCPの作成によって重要業務を可能な限り短期間で再開することが、経営陣の戦略的な課題として位置づけられる。

2) BCPの構成：一般的には、①基本的な考え方、②行動内容、③課題と取組方針、に分けられる。そして、方針、計画、実施・運用、教育・訓練、点検・是正、経営陣の見直し、のフローを繰り返して改善していくことが必須となる。

3) 想定する事態：BCP構成の冒頭にある基本的な考え方の中に、現況の把握と具体的な被害想定がある。緊急事態には、以下の項目がリスクとして想定される。①自然災害リスク（地震、大雪、大雨・洪水、台風、落雷）、②事故リスク（火災、爆発、漏水、停電、断水、通信障害、環境汚染、交通麻痺）、③政治経済リスク（テロ、Jアラート、法律・制度の改正、競合医療機関の台頭）、④法務リスク、⑤内部統制リスク（贈収賄、反社会勢

力との接触）、⑥人事・労務リスク（人材の過不足、人材流出、ストライキ、集団退職、人権侵害、セクハラ、パワハラ）、⑦労務・安全・衛生リスク（労働災害、感染症、メンタルヘルス）、⑧オペレーションリスク（医療品・薬品調達ミス、医療ミス、クレーム対応）、⑨情報セキュリティリスク（データ喪失、個人情報漏洩、コンピューターウイルス、ハッキング）

4) 本発表において、本院のBCPにおいて特に想定すべき緊急事態について自然災害を中心に提示する。

31. 細菌のアミロイド線維形成を制御するペリプラズム局在プロテアーゼの発見

¹東京慈恵会医科大学医学科4年

²東京慈恵会医科大学細菌学講座

寺澤友梨香¹・杉本 真也²

金城 雄樹²

31. Discovery of periplasmic proteases regulating the biogenesis of bacterial amyloid fibers. Yurika Terasawa¹, Shinya Sugimoto², Yuki Kinjo²

目的：アミロイド線維Curliは大腸菌などの腸内細菌科細菌によって産生され、バイオフィルムの形成や宿主への感染において重要な役割を担う。Curliは、CsgAと呼ばれるタンパク質が細胞質で合成され、菌体外に運び出されたあと、菌の表層でアミロイド線維を形成することで作られる。しかし、水に溶けにくいCurliが誤って菌体内に作られることで、細菌自身の成育が抑制されないようにする仕組みは長らく謎であった。近年、我々は大腸菌の細胞質におけるCsgAの凝集体形成の抑制と菌体外への分泌において、分子シャペロンDnaKが重要な役割を果たすことを世界に先駆けて報告した¹⁾。一方、ペリプラズム（大腸菌を含むグラム陰性菌に特徴的な内膜と外膜に挟まれた領域）においてCsgAの量と質を制御する機構は不明である。本研究では、ペリプラズムに局在する22種類のプロテアーゼに着目し、CsgAの分解に関与するプロテアーゼの特定を試みた。

方法・結果：ペリプラズム局在プロテアーゼ遺伝子の単独欠損はCurliの形成に影響を与えなかったことから、複数のプロテアーゼが重複して

CsgAの分解を担う可能性が示唆された。そこで、大腸菌ペリプラズム局在プロテアーゼ遺伝子の多重欠損株を作製し、Curliの形成を評価した。その結果、アルツハイマー病に関わるアミロイドβを分解することが報告されているHtrAプロテアーゼのホモログであるDegPおよびDegQをコードする遺伝子を同時に欠損すると、ペリプラズムにおけるCsgAの分解が著しく減少し、Curliの形成量が増加することを見出した。しかし、degP degQ二重遺伝子欠損株においても半数程度のCsgAが依然として分解を受けることから、DegPとDegQ以外にもCsgAの分解を担うプロテアーゼが存在することが示唆された。そこで次に、degP degQ二重遺伝子欠損株においてCurliの形成を抑制するマルチコピーサプレッサーのスクリーニングを実施した。その結果、複数のペリプラズム局在プロテアーゼが同定された。

結論：大腸菌はペリプラズムにおいて複数のプロテアーゼを発現することで、アミロイド線維のような毒性の高いタンパク質凝集体の蓄積を回避する巧みな仕組みを保持していることが明らかとなった。今後、これらを標的とした新たなバイオフィルム制御法の開発が期待される。

1) Sugimoto et al. Communications Biology 2018.

32. 医学科5年生と看護学科4年生の共修実習プログラムの初実施における評価と課題

¹東京慈恵会医科大学医学部看護学科

²東京慈恵会医科大学附属第三病院総合診療部

³東京慈恵会医科大学附属第三病院看護部

○梶井 文子¹・青木 紀子¹

山田 高広²・平本 淳²

遠藤 広一³・錦織さつき³

32. Evaluation and issues in the first implementation of a clinical co-study program for fifth-year medical students and fourth-year nursing students. Fumiko Kajii¹, Noriko Aoki¹, Takahiro Yamada², Jun Hiramoto², Koichi Endo³, Satsuki Nishikiori³

1. 目的

今日の医療者教育で多職種連携教育（IPE）の重要性が述べられている。学祖高木兼寛の建学の

精神の一つである「医師と看護婦（師）は車の両輪のごとし」を臨床教育実習として、医学・看護学の両学生が体験的学習の機会を持つ必要性があった。そこで、2018年度に初実施した共修実習プログラムの評価と今後の課題を明らかにした。

2. 方法

1) 対象学年と時期：医学科5年生1名、看護学科4年生2名、2018年10月

2) 方法：

(1) 両学科の本実習に関連する科目：1年次医療総論演習、医学科5年次、看護学科4年次の臨床倫理共修演習

(2) 共修実習プログラムの概要：

①実習目的：患者中心の質の高い医療を提供するために臨床倫理の視点から患者とその家族の治療と看護に関する問題を検討し、各計画を作成・実践し、医師・看護師の専門性と役割、医療チームにおける協働のあり方を考察することであった。

②実習方法：2週間、第三病院7B病棟において、医学科学生1名と看護学科学生1名が1名の患者を受け持ち、診療計画、看護計画に必要な情報を収集し、両学科の教員ならびに臨床指導者とともにカンファレンスを適宜行いながら、臨床倫理に基づいた支援内容を検討し、それらのプロセスを含めて学びを共有した。

3) 評価項目：

①両学科の学生の実習に対する評価：カンファレンス・記録等で語られた内容、②担当教員・実習指導者からのリフレクション内容

4) 分析方法：各項目について質的記述的に分析した。

5) 倫理的配慮：本発表内容において当該学生に事前に承諾を得た。

3. 結果

1) 両学科の学生からの実習に対する評価：両学科の学生間の相互理解は、自分にはない専門性の違いや、医療者としての共通性を確認でき、互いを尊重する態度や行動に生かされていた。受け持ち患者の思い、患者の置かれた心身の状態や今後の治療や看護に関する情報を共有することができた。

2) 今後の課題：実習後半では自分の考えを相手にわかりやすく伝えることができていたが、学生間の積極的な参加が不足していた。看護学科の学生が受持ち医師へ質問をすることが少なかった。朝のチームカンファレンスなどで看護計画案を説明することや、受持ち患者のICの場面に学生の参加がもれてしまったことがあった。

4. 結論

共修実習を通じて、両学科学生間の専門性と役割の理解は深められた。学生間ならびに学生が教員や臨床指導者へ相談等を行えるプログラムの工夫等を検討する必要がある。実習病棟の実習に直接関わらない医師・看護師等への協働体制を工夫する必要がある。

33. レンチウイルスベクターを用いたムコ多糖症II型のex vivo造血幹細胞遺伝子治療法の研究開発

¹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

²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
基盤研究施設

³東京慈恵会医科大学病理学講座

⁴東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
臨床医学研究所

⁵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

⁶東京慈恵会医科大学小児科学講座

樋口 孝¹・嶋田 洋太¹

鐘ヶ江裕美²・福田 隆浩³

渡部 文子⁴・小林 博司¹

加藤 総夫⁵・井田 博幸⁶

大橋 十也¹

33. Treatment of a model of murine mucopolysaccharidosis type II with ex vivo hematopoietic stem cells gene therapy via a lentivirus vector. Takashi Higuchi¹, Yohta Shimada¹, Yumi Kanegae², Takahiro Fukuda³, Ayako Watabe⁴, Hiroshi Kobayashi¹, Fusao Kato⁵, Hiroyuki Ida⁶, Toya Ohashi¹

目的：ムコ多糖症II型（ハンター症候群）はライソゾーム病の一つで、原因遺伝子はiduronate 2-sulfatase (IDS)である。IDS酵素の機能低下によってその基質であるglycosaminoglycans (GAGs)

が全身の細胞に過剰蓄積し生体機能を低下させる。主な症状は疎な顔貌・骨関節異常・心弁膜症・精神発達異常などである。本症には既に「静脈内IDS酵素補充療法」が確立しているが、酵素製剤が高価な点、IDS酵素は血液脳関門を通過し難く中枢神経症状の治療効果が乏しい点などの問題がある。本研究はムコ多糖症II型の中枢神経症状の遺伝子治療法開発を目指し、搭載遺伝子を高発現する第3世代非自己複製型レンチウイルスベクター (LV) の開発と、それを用いたex vivo造血幹細胞遺伝子治療法 (ex vivo GT) の具体的現実化を目的とした。

方法：1. in vitro細胞実験系にて搭載遺伝子を高発現するLVプロモーター配列の選定を行った。

2. 造血幹細胞を死滅させたムコ多糖症II型モデルマウスに、IDS遺伝子搭載LVをin vitroで感染させたドナー造血幹細胞を骨髄移植して、ex vivo GTモデルを作出した。骨髄移植6か月後、IDS酵素活性の上昇効果とGAGs蓄積の抑制効果を評価した。

結果：1. 種々の細胞においてMNDプロモーターのプロモーター活性が最も高かった。

2. 脳でも末梢組織でもMNDプロモーター搭載LV (LV-MND-IDS) 群が最も高いIDS酵素活性を示した。また同群は末梢組織のGAGs蓄積をほぼ正常マウスレベルに抑制し、脳では他の治療群よりも顕著にGAGs蓄積を抑制した (大脳:57%抑制, 小脳:77%抑制)。

結論：MNDプロモーター配列を持つLVはin vitro / in vivo実験系で搭載遺伝子を高発現できる事を示した。LV-MND-IDSを用いたex vivo GTは末梢組織だけでなくモデルマウス脳のIDS酵素活性の上昇効果とGAGs蓄積の抑制効果を示した。ex vivo GTはムコ多糖症II型の新規治療法となり得る事を示した。

34. 人工知能による血液検査に基づいた上皮性卵巣癌の術前診断及び予後予測モデル

¹東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

²国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野

³理化学研究所医科学イノベーションハブ推進

プログラム健康データ数理推論チーム

○田畑 潤哉^{1,2}・川上 英良^{1,3}

矢内原 臨¹・斉藤 美里¹

飯田 泰志¹・岡本 愛光¹

34. Application of artificial intelligence for preoperative diagnostic and prognostic prediction based on blood biomarkers in epithelial ovarian cancer. Junya Tabata^{1,2}, Eiryō Kawakami^{1,3}, Nozomu Yanaihara¹, Misato Saito¹, Yasushi Iida¹, Aikou Okamoto¹

目的：本研究は上皮性卵巣癌（EOC）患者の初回治療前に採取した末梢血から得られる複数のバイオマーカーを用いて、機械学習の手法を用いて臨床進行期、組織型、術後残存腫瘍及び患者予後の初回治療前予測モデルを構築することを目的とした。

方法：2010年から2017年の間に治療された上皮性卵巣癌患者334人と良性卵巣腫瘍患者101人を解析対象とし、年齢、末梢血検査項目から32個のパラメータを後方視的に解析した。Gradient Boosting Machine (GBM), Support Vector Machine (SVM), Random Forest (RF), Conditional Random Forest (CRF), Naïve Bayes (NB), Neural Network (NN), glmnetの7種の教師あり機械学習システムのいずれか、もしくは教師なし機械学習システムを用いて、“Training and test”アプローチ法で解析した。

結果：機械学習を用いたEOCと良性卵巣腫瘍の鑑別診断は、RFを用いた場合、正確度92.4%、ROC曲線下面積（AUC）0.968であった。進行期予測に関する正確度、AUCはそれぞれ69.0%、0.76であった。漿液性癌および明細胞癌の組織型、および残存腫瘍に関してはまずまずの精度で予測することができた。さらに32の年齢及び末梢血検査項目パラメータを用いてRFで教師なし機械学習を行った場合の症例分布は、臨床進行期や無再発生存期間と相関を認めた。

結語：機械学習を用いた診断および予後予測ア

ルゴリズムを用いて、初回治療前EOC患者の特性を層別化することは、EOCの個別化治療への一助となる可能性がある。

35. 鼻弁狭窄のCT解析による動的客観的評価

¹東京慈恵会医科大学形成外科学講座

²東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

○積山 真也¹・川端 優也¹

宮脇 剛司¹・細川 悠²

高石 慎也²・森 恵莉²

飯村 慈朗²・鴻 信義²

35. Objective evaluation of nasal valve obstruction using computed tomography. Shinya Tsumiyama¹, Yuya Kawabata¹, Takeshi Miyawaki¹, Yu Hosokawa², Shinya Takaishi², Eri Mori², Jiro Iimura², Nobuyoshi Ohtori²

目的：鼻弁狭窄に伴う鼻閉は欧米では鼻閉の原因として注目されているが、アジアでは鼻腔形態が大きく異なり、その概念や外鼻形成術で改善しうる疾患であることを知る医師は少ない。客観的な評価法は確立されておらず、潜在的に未治療の場合も多い。鼻のフレームワークを扱う形成外科医は鼻弁狭窄に伴う鼻閉を的確に評価し治療を提供する使命がある。本発表では、CT検査を利用して鼻弁狭窄を数値化し客観的に評価することを目的としている。

方法：対象は2017年4月以降に鼻閉を主訴に当施設の形成外科または耳鼻咽喉科を受診した患者のうち、Cottle test, Nasal strip test, 綿棒や鑷子を用いた鼻弁の拡大補助などで鼻閉の改善を認めることから総合的に鼻弁狭窄に伴う鼻閉と判断した患者16例とした。また、比較対象は2018年以降に当施設初診となった鼻弁狭窄を伴わない鼻閉と判断した鼻中隔外鼻形成術施行予定の患者12例とした。鼻弁狭窄を吸気時の鼻腔容積の変化として捉え、安静時と強制吸気時のCT検査を施行し、画像分析ソフトウェア（ProPlan, Materialise）を使用して鼻腔容積の変化量を計測した。

結果：鼻弁狭窄患者16例の安静時と強制吸気時の鼻腔容積の変化量は平均1.96ml（最小0.64ml, 最大4.27ml）であったのに対し、比較対象患者12例では平均0.16ml（最小-0.16ml, 最大

0.64 ml) であった。

考察：鼻弁狭窄を安静時と強制吸気時の鼻腔容積の変化として捉えたことが本研究の特色ある着目点である。CT検査を利用して、鼻弁狭窄の動的な変化の数値化をし、カットオフ値を0.64 mlと設定することで鼻弁狭窄の診断を可能にした。しかし、本評価の問題点として、放射線被曝の問題、撮影のタイミングの難しさ、鼻腔容積の計算にかかる作業時間が挙げられる。CT検査で得られたデータと相関する3Dカメラでの評価を開始しており、より簡便で非侵襲的客観的検査法として確立することで鼻弁狭窄に悩まされる患者を正確に評価しようとする。

36. 港区立がん在宅緩和ケア支援センターに求められる役割に関する考察

¹港区立がん在宅緩和ケア支援センター看護師

²東京慈恵会医科大学患者支援・医療連携センター
医療ソーシャルワーカー

³港区立がん在宅緩和ケア支援センター施設長

°南塚 恵¹・大野 道子¹

市川 恵子¹・木村さとみ²

岩田 真³

36. Discussion on the required role of the Minato Ward Cancer Home Palliative Care Support Center. Megumi Minamizuka¹, Michiko Oono¹, Keiko Ichikawa¹, Satomi Kimura², Makoto Iwata³

目的：港区立がん在宅緩和ケア支援センターは、「港区がん対策推進アクションプラン」に基づき、がん患者及びその家族を支援するため平成30年4月に開設された。地域から求められる当施設の役割、今後の展望を考察する。

方法：当施設が有する5つの機能（相談・交流・普及啓発・調整・人材育成）それぞれの活動の実態と評価、来訪者の声などから地域のニーズを分析する。

結果：

1. 相談機能

地域包括ケアシステム内で情報を共有した在宅調整や病院で言いにくい事を話せる・解決の手立てを一緒に考えてもらえる等の声がある。

2. 交流機能

①毎月の栄養・リハビリ・生活の質向上のセミ

ナー参加者は増加傾向、特に栄養セミナーは盛況である。②4月からがんを患っている方・家族を対象としたカフェを月2回に増やし交流の場ができています。

3. 普及啓発機能

①高輪地区3大学に呼びかけ当施設の紹介とアドバンスケアプランニング（ACP）について「もしバナゲーム」を活用し語り合った。AYA世代（15歳から39歳）におけるがんの正しい理解は重要であると同時に健康な学生の時に命について考える機会になる。②「親子で自由研究」と題して小学生の親子を対象にがん教育を実施した。考えるきっかけを作るという役割を再認識する。

4. 調整機能

訪問看護ステーションや介護事業所などを対象にセミナー・交流会を行った。悩みを共感し合い地域のために何ができるのかを語り合う姿が見られ、施設間のつながりが生まれている。地域のケアの質向上と地域支援ネットワーク構築が求められる。

5. 人材育成

小学校養護教諭を対象にがん教育を行った。小学校におけるがん教育推進のためには指導者の育成が求められ、がんの基本的知識や情報を提供する場としての役割がある。

結論：地域のニーズを捉え、がん相談窓口として相談力の強化・がんに関する最新情報の提供と交流の場の活性化・地域包括ケアシステムの連携を強化し地域の人々が安心して暮らせることを支援していく。

37. 神経芽細胞腫増殖におけるアンチザイム2の役割

¹東京慈恵会医科大学分子生物学講座

²東京慈恵会医科大学学生化学講座

°村井 法之¹・與五沢里美²

青木 勝彦²・松藤 千弥¹

37. The role of antizyme 2 in neuroblastoma cell growth. Noriyuki Murai¹, Satomi Yogosawa², Katsuhiko Aoki², Senya Matsufuji¹

神経芽細胞腫は、小児固形がんの中で脳腫瘍に次いで多いがんである。神経芽細胞腫の予後を左

右する生物学的特性において最も強力な生物学的因子としてMYCN遺伝子が知られている。MYCN遺伝子の増幅は非増幅の神経芽細胞腫と比較し著しく予後が不良となる。このようなハイリスクタイプの神経芽腫においては、現在の抗がん剤では効果がない場合が多く、新規分子標的薬の開発が待たれている。

我々は、ポリアミン調節タンパク質であるアンチザイム2 (AZ2) ががん細胞においてc-Mycの分解をユビキチン非依存的に促進することを発見した (Murai N et al. *Sci. Rep.* 2018; 8:3005)。さらに神経芽細胞腫の患者において、AZ2のmRNAの発現が高いほど生存率が非常に良く正の相関があることが報告されていることから (Geerts D, et al. *Int J Cancer.* 2010; 126: 2012-24), Mycタンパク質ファミリーであるMYCNもAZ2により同様に分解されていると考えた。神経芽細胞腫細胞株におけるMYCNのAZ2の有無による分解アッセイおよび両者の細胞内局在解析を行ったところ、MYCNはc-Mycと同様にユビキチン非依存的に分解され局在も核および核小体に共局在した。さらに軟寒天コロニーアッセイにより神経芽細胞腫細胞株の増殖と関連を解析すると、AZ2ノックダウン細胞はコロニー形成量が2~3倍に増大した。個体における腫瘍形成を比較解析するために、AZ2ノックダウン細胞とコントロール細胞をヌードマウスに移植するゼノグラフトマウスモデル実験を行ったところ、接種後24日目には、AZ2ノックダウン細胞を接種した方の腫瘍体積がコントロールの7倍を超えていた。またその時点で摘出した腫瘍の重量もコントロールに比べ4倍増加していた。このことは個体においてもAZ2の発現が抑制された神経芽腫細胞では、腫瘍増殖能が高くなることを意味し「AZ2のmRNAの発現が高いほど患者の予後が良好」という正の相関の一端を説明できると考えている。今後さらに詳細なメカニズムの解析を行うと同時に創薬に向けた構造レベルの解析も行っていきたい。

38. Patient Centered Assessment MethodおよびUser Guideの日本語版作成と妥当性・信頼性の検証：横断研究

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
臨床疫学研究部

²広島大学大学院医系科学研究科
地域医療システム学講座

³東京ほくと医療生活協同組合北足立生協診療所

⁴浜松医科大学地域家庭医療学講座

⁵小金井ファミリークリニック

⁶町のクリニック目白

○務基理恵子¹・松島 雅人¹

吉田 秀平²・渡邊 隆将³

金子 惇⁴・富永 智一⁵

重島 祐介⁶

38. Japanese version of the Patient Centered Assessment Method and the User Guide: Cross-sectional study of validity and reliability. Rieko Mutai¹, Masato Matsushima¹, Shuhei Yoshida², Takamasa Watanabe³, Makoto Kaneko⁴, Tomokazu Tominaga⁵, Yusuke Shigesima⁶

目的：プライマリ・ケア領域の患者の複雑性を評価するために開発されたPatient Centered Assessment Method (PCAM) と評価実施のためのUser Guideの日本語版を作成し、その妥当性・信頼性を検証する。

対象、セッティング：3つの家庭医療教育診療所で予約外来を定期通院している20歳以上の患者。

方法：1) 英語版を翻訳、逆翻訳、原著者との討議を重ねて作成したプロトタイプ版を使用し、家庭医5名を対象に認知デブリーフィングを実施。

2) 患者に対しては自記式質問紙調査、医師に対しては自記式質問紙調査と患者面接によりPCAMを評価。

統計解析方法：因子妥当性は英語版PCAMの2因子モデルを想定し、確証的因子分析を行った。モデルが適合しない場合は探索的因子分析でPCAMの因子構造を評価した。医師が患者に対して感じる複雑度・負担度とPCAMスコアとのSpearman順位相関係数(r)を算出した。信頼性はCronbach's α 係数を求めて尺度の内的整合性を検証した。

結果：298名の対象のうちデータ欠測のない293名を解析対象とした。PCAMスコアのmean

(SD) は16.5 (5.1) 点で, median (25percentile-75percentile) は15 (13-18) 点であった。確証的因子分析ではCFI=0.761, SRMR=0.104, RMSEA=0.160であり, 英語版PCAMモデルに適合していなかった。そのため次に行った探索的因子分析では, social interaction, personal well-beingの2因子が確認された。PCAMスコアと, 医師が感じた複雑度・負担度とのrはそれぞれ0.51, 0.41であった ($p<0.001$)。尺度全体と各因子のCronbach's α は各々, 0.86, 0.85, 0.79であった。

結論: PCAMとUser Guideの認知的等価性を検討し, 最終的な日本語翻訳版が作成された。因子妥当性を探索的因子分析にて, 信頼性をCronbach's α を用いて検証し, 日本語版PCAMが妥当性・信頼性のある評価尺度であることが確認された。またPCAMスコアと, 医師が感じた複雑度・負担度の間には中等度の相関が認められた。

39. 閉塞性肥大型心筋症から致死的不整脈を生じ心肺停止により蘇生後脳症を呈したリハビリテーション希少例の経験

¹東京慈恵会医科大学付属病院
リハビリテーション科

²医善会いずみ記念病院リハビリテーション科

³東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

○来住野健二¹・中山 恭秀¹

石塚 一希²・大西 咲子¹

安保 雅博³

39. Rehabilitation intervention of a rare case of postresuscitation encephalopathy due to cardiopulmonary arrest resulting from a fatal arrhythmia from obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Kenji Kishino¹, Yasuhide Nakayama¹, Kazuki Ishiduka², Sakiko Ohnishi¹, Masahiro Abo³

目的: 今回, 閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) での心肺停止 (CPA) により蘇生後脳症となったハイリスク症例に対し, リスク管理を模索しながら, チームとしてリハビリテーション介入を図った症例を経験したため以下に報告する。

症例紹介: 70歳代女性。現病歴は, X日路上でCPAの状態で見送られ救急搬送, HOCMにともなう心室粗動の診断となった。蘇生後脳症に対し

加療が継続されたが遷延性意識障害を認めたため, X+45日リハビリ目的に当院へ転院となった。

経過: X+47日より介入開始。当初は, 覚醒が得られているとはいえ日内変動が著明であり, 熱発や全身のmyoclonus, 四肢の重度不全麻痺も認めた。また, 循環器内科の診察によりHOCMについては, 意思疎通困難や意識障害の程度から, 外科的加療およびICD埋め込みは見送られ, 内服による管理となった。したがって, 循環動態のリスクも顧みて, まずは床上での拘縮改善を主とした介入から開始した。一方, 運動療法が禁忌といえる病態の中, 蘇生後脳症に対してはできる限り交感神経を賦活させたいと考え, カルボネン法から最大心拍数を110台後半に設定し, バイタルサインのモニタリング, 緊急時の対応などチームでの介入を検討した。リスクに関する家族への同意を得たX+6日から端坐位練習を開始。X+74日からは医師も同席のもとTilt tableでの立位練習を開始した。また, 病棟看護師による車椅子乗車など頻回のリハビリ介入を図った。X+108日には転院となったが, 意識レベルの向上, myoclonus軽減, 四肢の随意性向上が得られる結果となった。

結論: 本症例では, 最大心拍数を設定しモニタリング下でのリスク管理ができたことで, 安静臥床であった症例の離床が可能となり, 日中のADL向上に繋がった。一方で, 交感神経賦活の評価が不足していた点やさらなる運動負荷の増大の可否が検討課題となった。

40. 健常人における ABCG2 の腎保護的機能の解明

¹東京薬科大学病態生理学教室

²東京国税局診療所健康管理センター

³東京慈恵会医科大学 (大学直属)

⁴東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○大橋 勇紀¹・中野 知子²

栗山 哲³・市田 公美^{1,4}

40. Renal protective role of urate ATP binding cassette transporter G2 in healthy subjects. Yuki Ohashi¹, Tomoko Nakano², Satoru Kuriyama³, Kimiyoshi Ichida^{1,4}

目的: In vivoで腎機能との関連性が明らかとなった尿酸排泄トランスポーター ABCG2が, ヒ

トにおいても同様に腎臓に対して保護作用が有するかを解明する。

方法：健康人 (n=1,885) を対象に腎機能の推移を解析するため、健康診断結果を用いコホート調査を行った。すべての対象者のSNPs (Q126X, Q141K) を解析し、各対象者の臨床検査値と実施アンケート結果と結合させ、データセットとした。

横断的な解析では一元配置分散分析や多変量解析を行い、ABCG2の推定機能と腎機能の関連性を解析した。腎機能低下速度の解析では観察開始時の腎機能、血清尿酸値で層別化を行い、4つのグループに分類した。各グループごとに観察開始時点、経時的平均値、観察終了時点の3点における反復測定モデルのANOVAを行い、ジェノタイプピングにより推定されたABCG2機能率と腎機能の低下速度の関連性を調査した。

結果：多変量解析における結果では、説明量が小さいものの推定ABCG2機能率が50%以下であることが腎機能低下のリスクファクターであることが示唆された (p=0.021)。反復測定モデルのANOVAでは、血清尿酸値6.0mg/dL以上・eGFR 90 mL/min/1.73m²以下のグループにおいて、9~10年の長期の時間経過により推定ABCG2機能率が50%以下の群が他の群に比べ有意に腎機能が低下した (p=0.047)。

結論：ABCG2がヒトの腎臓において保護的な機能を有していることが示唆された。また、この想定機序として、血清尿酸値が比較的高値・eGFRの比較的低値の集団において有意な差が確認されたことから、ABCG2で輸送される尿酸やインドキシル硫酸などの尿毒症物質が輸送体上で競合し蓄積したことで腎機能が低下する可能性が示唆された。

41. 炎症性疼痛慢性化過程のDREADD-MEMRIによる可視化

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
神経科学研究部

²東京慈恵会医科大学整形外科科学講座

³東京慈恵会医科大学先端医学推進拠点
痛み脳科学センター

⁴NeuroSpin, CEA

○有村 大吾¹ ・篠原 恵²
釣木澤朋和^{1,3,4} ・高橋由香里^{1,2}
杉村 弥恵^{1,2} ・丸毛 啓史²
加藤 総夫^{1,2}

41. Visualization of the activation pattern causality in the transition from acute to chronic pain using designer receptors exclusively activated by designer drugs—manganese-enhanced magnetic resonance imaging. Daigo Arimura¹, Kei Shinohara², Tomokazu Tsurugizawa^{1,3,4}, Yukari Takahashi^{1,2}, Yae Sugimura^{1,2}, Keishi Marumo², Fusao Kato^{1,2}

目的：治療抵抗性の慢性痛の成立の背景にある脳内の神経機構を解明することは、その治療方針を決定しアウトカムを最適化する上で必須である。我々は、小動物用MRIを用いた神経活動依存的Mn2+取り込みの可視化(MEMRI)により、マウス遷延性炎症痛モデルの広範な脳領域の活性化を報告した(Arimura et al., in revision)。MEMRIは自由行動下に神経活動依存的に蓄積されたMn2+の可視化に基づくが、その蓄積に寄与する機構の同定は困難であった。今回、各脳部位の活動の因果関係に関する情報を得るため、特定の神経細胞の興奮を人為的に操作しうる薬理遺伝学的手法DREADD法(Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs)を応用し、炎症性疼痛の慢性化過程に生じる神経回路網の解析を行った。

方法：7週齢雄性C57BL/6マウスの右扁桃体にGi-DREADD、対照群としてEGFP発現AAVベクターをそれぞれ導入し、5週後にMnCl₂溶液を経静脈投与し、麻酔下でMEMRIを撮像した。撮像の2または6時間前に左足底皮下に5%ホルマリン溶液を投与し、炎症性疼痛を惹起した。T1強調画像に及ぼすDREADD特異的リガンドclozapine-N-oxide (CNO, 3 mg/kg, i.p.) 投与の影響を統計

学的に評価した。

結果：Gi-DREADD群では、EGFP群と比較し、DREADD発現領域（右扁桃体）のMn²⁺信号値が有意に低値を示すとともに、側坐核や線条体、視床腹側被蓋野、黒質等の脳領域のMn²⁺信号値が有意に低値を示した。

結論：慢性痛移行期において観察される脳部位の活性化の一部が、扁桃体の活動の影響を受けて成立する事実が示された。DREADD+MEMRI法は、脳領域間の活性化の因果関係解明に有用であり、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、慢性腰痛などの発現・維持における特定の脳部位の役割の解明を進める上で有効なアプローチである。

42. シクロスポリンAが奏効したTAFRO症候群3例 シクロスポリンAが奏効したTAFRO症候群3例

東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科

°大島さやか・勝部 敦史
仲野 彩・田上 晋
長尾 陸・石井 彰子
石井 敬人・郡司 匡弘
福島 僚子・横山 洋紀
齋藤 健・島田 貴
矢野 真吾

42. Three cases of thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, and organomegaly syndrome treated with cyclosporin A. Sayaka Oshima, Atsushi Katsube, Aya Nakano, Susumu Tanoue, Riku Nagao, shoko Ishii, Hiroto Ishii, Tadahiro Gunji, Ryoko Fukushima, Hiroki Yokoyama, Takeshi Saito, Takaki Shimada, Shingo Yano

背景：TAFRO症候群は、明らかな原因なく急性・亜急性に、血小板減少、全身性浮腫（胸腹水貯留）、発熱を来し、骨髄細網線維化や進行性腎障害、リンパ節腫大や肝脾腫などの臓器腫大などを伴う全身炎症性疾患である。治療はグルココルチコイドが60%程度の効果を示すが、抵抗例や依存例にシクロスポリンA（CsA）の併用が推奨されている。今回、グルココルチコイドで病勢コントロールが困難であった症例にCsAを併用して奏効した3例を経験した。

症例1：55歳男性。浮腫、発熱、血小板減少と腎障害があり前医で診断され（重症度 grade 4）、プレドニゾロン（PSL）やCsA、トシリズマブが使用されたが効果は乏しかった。経過中に脳出血を発症し、その後PSLのみで治療されたが症状増悪のため当院を受診した。一旦PSLを増量したが改善乏しく、腎障害を有していたが血中濃度を管理しながら慎重にCsAを再導入し症状の改善が得られた。

症例2：52歳男性。発熱、急性腎障害、血小板減少を認め、骨髄所見、リンパ節生検結果などから診断した（重症度 grade 3）。PSLによる治療で腎障害は改善したが血小板減少と体液貯留が遷延した。CsAを併用し有効血中濃度を維持することで著明な改善が得られた。

症例3：50歳男性。発熱、胸腹水貯留、血小板減少で前医に入院して診断され（重症度 grade 4）、ステロイドパルス療法が開始されたが急性腎障害と体液貯留の悪化で当院に転院した。著明な血管内脱水と体液貯留のため、アルブミン投与下で血液持続透析が必要であった。早期にCsAを併用して治療することで病態の改善が得られ、ステロイドの減量が可能であった。

結論：TAFRO症候群は非常に稀な全身炎症性疾患であり、病初期は急速に重症化し致死的な場合がある。グルココルチコイド治療の効果が乏しい場合、速やかにCsAを併用して病勢コントロールをはかることが肝要である。

43. 当科における弓部大動脈瘤，慢性解離性大動脈瘤に対する開窓型胸部ステントグラフト (Najuta) の治療成績.

東京慈恵会医科大学外科学講座 (血管外科)

○瀧澤 玲央・小澤 博嗣
村上 友梨・大森 慎子
馬場 健・宿澤 孝太
原 正幸・前田 剛志
立原 啓正・大木 隆生

43. The results of thoracic endovascular aneurysm repair with the Najuta fenestrated stent graft for the treatment of arch aneurysms and chronic aneurysmal aortic dissection. Reo Takizawa, Hirotsugu Ozawa, Yuri Murakami, Makiko Ohmori, Takeshi Baba, Kouta Shukuzawa, Masayuki Hara, Koji Maeda, Hiromasa Tachihara, Takao Ohki

はじめに：胸部大動脈治療における胸部ステントグラフト内挿術 (TEVAR) はその低侵襲性から急速に普及したが，頸部分枝を巻き込む弓部大動脈瘤に対しては頸部分枝の再建と動脈瘤を空置する必要があることから通常のス TENT グラフトのみでは治療困難である．そのため頸部分枝にバイパスを行ったのちに TEVAR を行う Hybrid 手術や in-situ fenestration などを行ってきた .Najuta ス TENT グラフトは国内で開発された分枝血管対応型のス TENT グラフトであり，今回われわれは弓部大動脈瘤および慢性解離性大動脈瘤 (CAAD) に対する Najuta の使用経験およびその治療成績を報告する．

対象：2017年1月から2019年5月までに Najuta ス TENT グラフトを用いた TEVAR を施行した連続30例を対象とした．

結果：平均年齢は 71.0 ± 10.0 歳 (48-90)，動脈瘤の最大短径は 55.0 ± 3.8 mm (50-61) であった．弓部大動脈瘤は19例 (66.3%) であり CAAD は11例 (36.7%) であった．術前併存疾患は高血圧25例 (83.3%)，高脂血症10例 (33.3%)，冠動脈疾患6例 (20.0%)，脳血管疾患3例 (10.0%)，糖尿病4例 (13.3%)，腎機能障害 (eGFR<60) 7例 (23.3%)，慢性閉塞性肺疾患2例 (6.7%) であった．Najuta 導入当初の3例は Rapid pacing を用いずに TEVAR を施行したが，その後の27症例は正確な

留置を行うために Rapid Pacing を用いた．Technical success は100%であり，手術時間は 247 ± 72.9 分，出血量は 273 ± 203 ml，造影剤量は 376 ml \pm 148，透視時間は 54 ± 28 分であった．術後入院期間は 9.5 ± 8.6 日であり，術死は認めなかった．術後合併症は4例 (13.3%) に認め，脳梗塞，不全対麻痺，左総頸動脈狭窄，上腕動脈仮性瘤を各々1例ずつ認めた．また術後 Type1a エンドリークを2症例 (6.7%) に認め，いずれも CAAD 症例であった．追加治療を要した症例は3例であり，Type1a EL に対する追加 TEVAR を1例，左総頸動脈狭窄に対する総頸動脈ステントを1例，上腕動脈仮性瘤修復術を1例に施行した．術後平均観察期間は9ヶ月 (2-23) であり，観察期間の全生存率および瘤関連死回避率は100%であった．

結語：Najuta は国内で開発され，世界で唯一薬事承認を得ている開窓型ス TENT グラフトであり，Najuta を用いた弓部大動脈瘤，CAAD に対する TEVAR は有用であり治療の選択肢の一つとなりうる．

44. 内視鏡的消化管全層切除術における腹腔内圧動態の解析および定圧 CO2 送気環境が及ぼす影響の検討

東京慈恵会医科大学内視鏡医学講座

○樺 俊介・炭山 和毅

44. Intra-abdominal pressure during endoscopic full-thickness resection comparing manual and automatic control insufflation. Shunsuke Kamba, Kazuki Sumiyama

背景：穿孔を伴う内視鏡的消化管全層切除術 (endoscopic full-thickness resection : EFTR) では，腹部コンパートメントのリスクとなる腹腔内圧 (intra-abdominal pressure: IAP) 上昇を如何に抑制できるかが課題となる．今回，任意の設定圧で消化管腔内圧 (intra-luminal pressure: ILP) を自動で維持することが可能な内視鏡用定圧 CO2 送気装置 GW200 (富士フイルム社) を用いて，EFTR 中の IAP を安全域内で制御可能かを検討した．

方法：生体ブタ10頭に対し，胃体部に直径20 mm 程の仮想病変を作成した．設定圧8 mmHg の定圧 CO2 送気群 (定圧群) と，CO2 手動送気群 (手

動群)の2群に5頭ずつ無作為割付けし、ESDデバイスによるEFTRを実施した。胃壁欠損部は軟性内視鏡用縫合器OverstitchTM (Apolloendosurgery社)により縫合閉鎖した。処置中は、腹腔鏡手術用5 mmポートを介しIAPを連続測定した。定圧群では、内視鏡先端に装着した樹脂製チューブを介し、GW200により連続的に胃内のILPを測定し、両群の圧動態を比較した。

結果：穿孔後のIAPは、手動群では微小循環障害が発生し得る12 mmHgを超え、定圧群より有意に高値であった(平均max IAP 17.0 ± 3.5 mmHg vs. 11.0 ± 2.0 mmHg; $p=0.03$)。また、腹腔鏡手術で通常使用する気腹圧(10 mmHg)を超えた領域のmean AUCは、手動群 2537.5 mmHg*secに対し、定圧群では 137.3 mmHg*secと有意に低減された($p<0.01$)。

結論：手動送気によるEFTRでは、IAPは高度に上昇したが、定圧CO₂送気環境下でのEFTRではIAPを安全域内に抑制できた。

45. 小児脊髄神経腫に対する化学療法による発達期機能温存効果の検討

¹東京慈恵会医科大学小児科学講座

²東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

○山岡 正慶¹・本多 隆也¹

秋山 政晴¹・野中雄一郎²

赤崎 安晴²・柳澤 隆昭²

井田 博幸¹

45. Effect of chemotherapy to preserve developmental function for pediatric spinal glioma. Masayoshi Yamaoka¹, Takaya Honda¹, Masaharu Akiyama¹, Yuichiro Nonaka², Yasuharu Akasaki², Takaaki Yanagisawa², Hiroyuki Ida¹

背景：小児がんにおいて脊髄腫瘍は小児中枢神経腫瘍全体の約4-6%と非常に稀であり、標準的な治療法は確立されていない。近年、頭蓋内発症の低悪性度神経膠腫(Low grade glioma: LGG)で摘出困難なものにおいては、機能予後を鑑みて化学療法にて病勢コントロールを図ることが主流となってきた。脊髄LGGにおいても同様の治療戦略の応用が期待されるが、希少疾患であるためこれまでにまとまった報告はほとんどない。

方法：我々は2004年から現在までの15年間で経験した小児脊髄LGG12例を診療録から後方視的に解析した。

結果：診断時年齢中央値は5歳10か月(9か月~10歳)、症状出現から化学療法開始までの期間中央値は15か月(1~33ヶ月)であった。全例で腫瘍生検が施行され、病理学的内訳は、Pilocytic astrocytoma 7例、Diffuse astrocytoma 1例、LGG-NOS 3例、Ganglioglioma 1例であった。治療は全例で化学療法を選択し、手術による積極的な摘出術や放射線治療は行わなかった。治療開始からの観察期間中央値は105か月(16~159か月)で、生存11例、死亡1例、生存例は全例で縮小もしくは進行停止が得られた。神経学的合併症においては、全例で何らかの神経症状を認めているが、死亡例以外は全例で臨床的に改善もしくは不変であり、Karnofsky Performance Statusは80%以上に維持された。

考察：脊髄神経腫瘍に対する治療戦略は、従来手術や放射線治療が選択されていたが、特に発達期の小児においては機能障害や成長障害が大きな問題であった。今回は生命予後が良好なLGGに限った検討であるが、化学療法を主として治療を行った症例では成長・発達の障害は軽度で、神経機能は比較的良好な状態で温存出来ていることが明らかになった。小児脊髄LGGでは頭蓋内LGGと同様に、長期的な機能予後を鑑みた治療選択として、化学療法が果たす役割は大きいと思われた。

46. 脂肪肝に伴うPLA2 family 遺伝子の発現量変化の解析

東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

○丸山 恭平・吉岡 亘

柳澤 裕之

46. Gene expression study of the phospholipase A2 family in the fatty liver. Kyohei Maruyama, Wataru Yoshioka, Hiroyuki Yanagisawa

ホスホリパーゼA2(PLA2)は細胞膜リン脂質からアラキドン酸を産生する酵素であり、アラキドン酸カスケードの起点として重要な役割を担っている。PLA2には複数のfamilyがあり、cPLA2 familyとiPLA2 familyは細胞質内で機能する。特

にcPLA2aは、異物応答配列を介して活性化する転写因子AhRがその発現を調節することで脂肪肝における脂肪滴形成を担うことが判明している。ところが、cPLA2a欠損マウスにおいても軽度の脂肪肝が生じることから、脂肪滴増加に関わるcPLA2a以外の遺伝子の存在が示唆される。そこで本研究では、PLA2 familyのうち、cPLA2a以外で同様の働きをするPLA2酵素があるのか、また、cPLA2a欠損を補完するような働きを持つPLA2酵素があるか検証することを目的とした。この目的のために、cPLA2a遺伝子野生型 (wt) および欠損型 (ko) マウスを用いた実験研究を実施した。AhR活性化の影響を検証するために、AhRリガンドであるTCDDについて対照群 (c) と投与群 (t) を設けた。これらの4群 (wt-c, wt-t, ko-c, ko-t) について各4匹の肝臓からtotal RNAを抽出しRTqPCR法により各遺伝子の発現レベルを定量した。分析対象は、iPLA2 family (Pla2g6・Pnpla8・Pnpla6・Pnpla7・Pnpla3・Pnpla2・Pnpla5・Pnpla1), PAF-AH family (Pla2g7・pafah1b1/b2), Lysosomal PLA2 family (Prdx6・Pla2g15), AdPLA family (Pla2g16) の計4 family 14遺伝子とした。Pnpla1, Pnpla5は発現レベルが低く検出できなかった。Pla2g6, Pnpla3はTCDDによって発現レベルが有意に減少した。Pnpla7, Pnpla2, Pla2g7はTCDDによって発現レベルが有意に増加した。交互作用およびcPLA2a遺伝子の有無については、全ての遺伝子において有意差が認められなかった。これらの結果から、Pla2g6, Pnpla3, Pnpla7, Pnpla2, Pla2g7はAhR活性化による影響を仲介する可能性がある。一方で、cPLA2a遺伝子を補完するPLA2については、今回検証した中には存在しないと考えられた。

47. 非小細胞肺癌におけるシャペロン介在性オートファジー (CMA) の検討

東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

市川 晶博・藤田 雄
保坂 悠介・門田 宰
川本 浩徳・渡邊 直昭
伊藤 晶彦・皆川 俊介
原 弘道・荒屋 潤
桑野 和善

47. Chaperone-mediated autophagy-dependent chemoresistance in non-small cell lung cancer. Akihiro Ichikawa, Yu Fujita, Yusuke Hosaka, Tsukasa Kadota, Hironori Kawamoto, Naoaki Watanabe, Akihiko Ito, Sunsuke Minagawa, Hiromichi Hara, Jun Araya, Kazuyoshi Kuwano

目的：シャペロン介在性オートファジー (chaperon mediated autophagy; CMA) は、HSC70を介して細胞内タンパク質をリソソームで分解する、選択的オートファジーの一つである。リソソーム膜に存在し受容体として働くLAMP 2A (lysosome-associated membrane protein type2a) の発現レベルが、CMA活性を反映すると考えられている。選択的オートファジーが非小細胞肺癌 (NSCLC) の生存経路となることは報告されているが、NSCLCにおけるCMAの役割は明らかではない。本研究では、NSCLCの化学療法抵抗性におけるCMAの役割を検討した。

方法：正常組織とNSCLC組織を使用し、CMA活性を評価するために、LAMP2Aの発現レベルを免疫組織化学染色で検討した。化学療法抵抗性NSCLC細胞でのCMAの役割を明らかにするために、ShRNAによりLAMP2AをノックダウンしたNSCLC細胞を用いて評価した。また、化学療法の有効性とCMA活性との関連性を明らかにするために、プラチナ製剤感受性および耐性NSCLC患者におけるLAMP2A発現レベルを比較検討した。

結果：正常組織と比較しNSCLC組織でLAMP2Aの発現増加を認めた。NSCLCにおけるLAMP2A発現量の増加と、予後とに負の相関関係を認めた。さらに、in vitro/ in vivoの両方において、LAMP2Aの発現量が腫瘍増殖と化学療法抵抗性に関連することが示された。プラチナ製剤

抵抗性NSCLC (n=17) のLAMP2Aの発現量が、プラチナ製剤感受性NSCLC患者 (n=19) における発現より有意に高いことが明らかになった。

結論：CMA活性が肺癌化学療法抵抗性の機序に関与する可能性がある。LAMP2発現の制御は、NSCLCの化学療法抵抗性を改善する有望な新しい治療ターゲットとなることが示唆された。

48. 4つの異なるデバイス間での発作性心房細動に対するカテーテルアブレーションの術後成績の比較

¹東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

²東京慈恵会医科大学附属病院中央検査部

○大瀬戸宏綱¹・徳田 道史¹

山下 省吾¹・蜂須賀英梨¹

佐藤 秀範¹・池脇 宏嗣¹

横山 正明¹・磯谷 亮太¹

徳竹 賢一¹・横山 賢一¹

鳴井 亮介¹・加藤 美香¹

谷川 真一¹・松尾征一郎¹

宮永 哲¹・杉本 健一²

山根 禎一¹・吉村 道博¹

48. Outcomes of pulmonary vein isolation for atrial fibrillation among 4 different ablation devices. Hirotsuna Oseto¹, Michifumi Tokuda¹, Seigo Yamashita¹, Eri Hachisuka¹, Hidenori Sato¹, Hirotsugu Ikewaki¹, Masaaki Yokoyama¹, Ryota Isogai¹, Kenichi Tokutake¹, Kenichi Yokoyama¹, Ryohsuke Narui¹, Mika Kato¹, Shinichi Tanigawa¹, Seiichiro Matsuo¹, Satoru Miyanaga¹, Kenichi Sugimoto², Teiichi Yamane¹, Michihiro Yoshimura¹

目的：カテーテルによる肺静脈隔離術は心房細動に対する標準的治療として広く施行されている。肺静脈を隔離するデバイスとして、以前より使用されている高周波カテーテル以外にも様々なバルーンカテーテルが近年開発されている。現在当施設では高周波カテーテル (RF) と3種類のバルーン (クライオバルーン (CB), ホットバルーン (HB), レーザーバルーン (LB)) を使用し肺静脈隔離術を施行している。今回これらのデバイス間でのアブレーション成功率・合併症や術後の心房細動再発率を比較・検討した。

方法：対象は2014年から2018年までに当院で

発作性心房細動に対する初回のカテーテルアブレーションを施行した連続797人 (平均年齢：59 ± 10歳, 男性：80.6%, RF: 303人, CB: 426人, HB: 46人, LB: 22人) とした。アブレーション後に心房細動, 心房粗動, 心房頻拍などの上室性不整脈が30秒以上心電図で確認された場合を再発と定義した。

結果：各デバイス間で患者背景に有意差は認められなかった。4群の全肺静脈で隔離に成功した。総術時間ではCB群が有意に短く (p<0.05), LB群が有意に長かった (p=0.01)。総透視時間ではCB群で有意に短かった (p<0.01)。平均41 ± 34か月のフォローアップ期間において、心房細動の再発率はHB群が有意に高かった (p<0.01)。合併症として心タンポナーデ(13人), 気胸 (5人), 症候性脳梗塞 (3人), 横隔神経障害 (28人), 穿刺部の動静脈瘻・仮性動脈瘤 (7人), 肺静脈狭窄 (3人), 重篤な出血・血腫 (5人) が認められた。CB群で横隔神経障害が多い傾向 (p=0.09) だったが, その他明らかな有意差は認められなかった。

結論：発作性心房細動に対する肺静脈隔離術の総術時間や総透視時間はCB群が有意に短く, 術後再発率はHB群が有意に高かった。主要合併症の頻度は各群にて差を認めなかったが, 横隔神経障害はCB群で多い傾向があった。

49. 公開DPCデータを用いた本学附属病院の強みに関する研究

東京慈恵会医科大学総合医学科学研究センター

先端医療情報技術研究部

○竹下 康平・高尾 洋之

49. Research on the strength of our university hospital using public diagnosis procedure combination data. Kohei Takeshita, Hiroyuki Takao

目的：わが国では人口の高齢化と減少が進行しており, 病院は急性期病床から慢性期病床への転換が迫られている。一方で, 東京を含む一部の都道府県においては人口が増加し続ける予測がされており, 地域を限った形で医療需要の維持や増加が見込まれる。医療経営的観点からは増加する需要を効率的に獲得することを目指し, 必要な体制

構築に向けた準備をすることが重要である。また、医療従事者の熟練度やチーム力の維持向上を考慮した場合には症例を集中的に集める病院を設置するセンター化の議論においても他の病院に対する自施設の位置づけを把握しておくことは重要である。これらの背景からデータを元に東京慈恵会医科大学附属病院（本院）の強みを把握することを目的に研究を行った。

方法：急性期入院医療の診断群分類に基づく1日当たりの包括評価制度であるDPC制度の継続的な見直しのため、厚生労働省では各病院からDPCデータを収集し限られた項目について各医療機関の集計データを公開している。公開データからは各疾患で定められるICD-10コードごとに入院件数及び平均入院日数がDPC制度に参加している病院の実態を把握することができるため、最新で入手可能な平成29年度分の当該データを用いて解析を行った。

結果：東京慈恵会医科大学附属病院（本院）は62疾患でいずれかの手術コード分類の入院件数がDPC参加病院の中でそれぞれ上位10%以内であった。何らかの手術実施症例に限定した場合には、46疾患であった。ポスターでは、特定機能病院の中で上位10%以内となる疾患についても報告する予定である。

結論：本研究で取り扱ったデータは診療報酬の請求に用いるDPCの集計データであり、診療実態の把握には限界があることを理解して解釈する必要があるが、これらの疾患の治療実績を活用し、全体における自施設の位置づけを客観的に把握したうえで効率的な医療の提供を進めていく必要がある。

50. トラスツズマブに伴う心筋障害に対しジゴキシン治療を行った1例

東京慈恵会医科大学臨床薬理学講座

志賀 剛

50. Digoxin therapy in a patient with trastuzumab-induced cardiac dysfunction.
Tsuyoshi Shiga

がん化学療法に伴う心毒性として、心機能低下と心不全は頻度が高い。心毒性は症状悪化のみならず、

化学療法の中断や手術療法など非薬物治療の選択肢も失う場合があり、予後悪化のリスクとなる。トラスツズマブはヒト化モノクローナル抗体治療薬で、HER2過剰発現が確認された転移性乳癌に対する治療薬として承認され、手術の前後や再発例に使用されている。トラスツズマブ使用中に心機能低下あるいは心不全が出現することは知られており、その相対リスクは各々5.1倍、1.8倍と報告されている。現在、本薬使用前後では心機能評価を行い、心毒性発現時の対応は本薬の中止とアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、β遮断薬による心不全治療とされている。しかし、この対応が乳癌患者の予後へどう影響するかは不明である。症例は78歳、女性。X年A病院で左乳癌と診断され、腋窩・鎖骨上窩リンパ節への転移も認められた。Stage III c, ホルモン受容体(ER+, PgR+), HER2 3+であり、トラスツズマブが選択された。使用前の心エコーでは、左室径および収縮能も正常（左室駆出率56%）であった。トラスツズマブ開始後3か月目に呼吸苦を訴え、胸部X線で心拡大と心エコーにて左室拡大、収縮能低下（左室駆出率32%）を認めた。トラスツズマブを中止され、B病院を紹介。心精査を行い、冠動脈疾患や二次性心筋症は否定、トラスツズマブに伴う心筋障害と判断された。ACE阻害薬とβ遮断薬を導入し、3か月を経過するも左室駆出率は依然40%未満で、手術も困難とされた。このため、少量ジゴキシンを導入したところ翌月には左室駆出率が45%となり、翌々月に左乳房切除+左腋窩リンパ節郭清が施行可能となった。術後放射線治療とホルモン療法を行った。現在（X+2年）当院で心機能障害に対し加療継続中であるが乳癌の再発、心不全の増悪はなく経過している。トラスツズマブに伴う心筋障害に対する治療薬としてジゴキシンの役割について考えたい。

51. Parkinson病患者におけるアンヘドニアとうつは心臓交感神経機能との関連性が異なる

東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

村上 秀友・高橋 麻葵
幕 昂大・茂木 晴彦
高津 宏樹・佐藤 健朗
小松 鉄平・坂井健一郎
梅原 淳・大本 周作
三村 秀毅・井口 保之

51. Differences in association with cardiac sympathetic function between depression and anhedonia in drug-naïve patients with Parkinson disease. Hidetomo Murakami, Maki Takahashi, Takahiro Maku, Haruhiko Motegi, Hiroki Takatsu, Takeo Sato, Teppei Komatsu, Kenichiro Sakai, Tadashi Umehara, Shusaku Omoto, Hidetaka Mitsumura, Yasuyuki Iguchi

目的：Parkinson病（PD）では運動症状が発症する前にうつ症状が先行して発症している症例がみられ、うつ症状はPDの根本的な病態の進展様式を考察するうえで注目されている症状の一つである。うつの一要素にアンヘドニアが含まれるがPDでは両者が独立して発症する場合があります。両者が異なる病態を有する可能性がある。一方、PDの病理学的変化や病態を反映する画像バイオマーカーとしてDATスキャンと心筋MIBGシンチが実用化されている。今回、PD患者のアンヘドニアとうつの病態の相違を検討するために両症状の各画像所見との関連性を比較した。

方法：Mini-Mental State Examination（MMSE）が24点以上の明らかな認知機能障害を伴わない未投薬のPD患者23例を対象とした。アンヘドニアはSnaith-Hamilton Pleasure Scale（SHAPS）、うつはSelf-rating Depression Scale（SDS）により評価した。DATスキャンの評価にはSpecific Binding Ratio（SBR）、視覚評価スケールを用い、心筋MIBGシンチの評価には早期像と遅延像のHeart to Mediastinum ratio（H/M比）とwashout rateを用いた。DATスキャンならびに心筋MIBGシンチの各評価とSHAPSならびにSDSのスコアの相互間のSpearmanの相関係数を比較した。

結果：SDS、SHAPSともDATスキャンの各評価との相関はみられなかった。SDSのみがH/M

比と有意な相関（早期像 $r=-0.550$, $p=0.007$, 遅延像 $r=-0.546$, $p=0.007$ ）を示した。

結論：PD患者のうつは心臓交感神経機能と関連し、アンヘドニアとは異なる病態を有する。

52. 小動物用高磁場撮像装置を用いた溺死モデルマウスにおける肺組織緩和時間の測定

¹東京慈恵会医科大学法医学講座

²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

³東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
実験動物研究施設

児玉 早¹・畑 純一²
齊木 選射³・岩橋 公晴¹

52. In vivo measurements of T1, T2 relaxation time in mouse lung by drowning at 9.4 T. Saki Kodama¹, Junichi Hata², Erisha Saiki³, Kimiharu Iwadate¹

我が国では入浴中の浴槽内死亡がよく見られ、法医学分野において溺死は一般的な死因である。また、異状死体に対する死後CTの実施も近年一般的になっており、その中で溺死肺におけるCT画像上の違いについても様々に検討が行われてきた。現在のところ、CT画像上で淡水溺死と海水溺死には差がないとの報告もあり、画像所見から溺水吸引の詳細について窺い知ることは困難であると考えられている。MRIであっても肺はそもそも撮像に適さない臓器であるため、溺死肺の画像上の特異性を見極めることはCT同様有用ではないと考えられる。

しかしながら、MRIの特性の一つとして、組織のT1緩和時間には温度依存性があることが知られている。溺死肺であれば理論上組織内にプロトンが存在するためこの緩和時間の測定は可能と考えられる。加えて、組織緩和時間は水分含有量の差を反映し、正常組織と病的組織では異なることも知られており、温度依存性と合わせれば組織特異性の定量的な評価に用いることが可能である。そこで本研究では、吸引時の溺水温及び吸引した液体の性質によって緩和時間が変化する可能性を検討し、溺死肺における肺組織の物質変性を緩和時間の測定によって可視化することを目的とする。

動物実験において溺死モデルマウスを作成し、吸引溺水の温度差、淡水吸引とミルク吸引における緩和時間の違いについて検討した。今回、この実験の経過について報告する。

53. 鰾は条鰭類が獲得した新規器官なのか？

¹東京慈恵会医科大学医学科3年

²東京慈恵会医科大学医学科5年

³東京慈恵会医科大学解剖学講座（組織・発生）

⁴東京工業大学生命理工学院

○大嶋 理香¹・辰巳 徳史³

姫岩 翔子²・長澤 竜樹⁴

矢野 十織³・岡部 正隆³

53. Are gas bladders novel organs acquired by actinopterygii? Rika Oshima¹, Norifumi Tatsumi³, Shoko Himeiwai², Tatsuki Nagasawa⁴, Tohru Yano³, Masataka Okabe³

魚が持つ鰾（ウキブクロ）は水中で浮力の調整を行うための器官で、自由に泳ぎ回るのに重要な役割を果たしている。鰾は消化管から分岐した空気を含む器官であり、肺のように呼吸機能を持つものもあるため、鰾は肺と相同器官であると考えられてきた。これまでの研究より肺が鰾よりも先に存在し、条鰭類が独自に鰾を獲得したことがわかってきた。条鰭類がどのように鰾を獲得したかについては、肺の発生に重要な遺伝子である *Shh* の新たなエンハンサーが生じ、それが消化管の腹側から分岐していた肺を背側から分岐させ鰾になったと考えられている。

これまで姫岩、辰巳らは原始的な条鰭類の特徴を持つチョウザメを用いてこの *Shh* エンハンサーの同定を試みたところ、チョウザメにはこれが存在しないことを示唆した。さらにチョウザメの鰾の発生を観察したところ、より進化した条鰭類であるゼブラフィッシュで研究されている鰾の発生様式と異なる可能性が示唆された。このことから、条鰭類の鰾の獲得に新たな *Shh* エンハンサーの獲得は必ずしも必須ではないと考えられる。また、3種類の条鰭類チョウザメ、ガー、ゼブラフィッシュの鰾が消化管から分岐する位置を観察した結果、ガーのみ肺と同じ位置である喉頭域から分岐し、ゼブラフィッシュ、チョウザメはより後方の

食道域から分岐しており、鰾には複数起源があるように考えられた。しかしながら、これら3種の魚類の消化管の各領域を分子発生的に比較検討した研究がないため、この分岐点の違いから鰾には複数起源があるのか、それとも種によって消化管の区画が大きく変わっているだけで、鰾は単一起源で肺の発生機構の転換によるのかは区別できていない。

そこで本発表では

1. 鰾が発生する領域が肺の発生する領域と同じなのかそれとも異なるのかを明らかにするために、ゲノム情報が公開されているゼブラフィッシュを用いてマウスやニワトリで知られる消化管の領域マーカー遺伝子を用いて鰾発生領域を *in situ hybridization* で明らかにした。

2. チョウザメの鰾発生をより多くの試料を用いて詳細に解析し、これまで知られている他の魚類の鰾の発生との相違点を調べた。

これら2項目について考察し、鰾と肺の関係性について議論する。

54. 細胞老化はプロテオスタシスを破綻させるか？

¹東京慈恵会医科大学医学科5年

²東京慈恵会医科大学自然科学教室生物学研究室

³東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

○清水 秀将¹・平河 多恵²

松浦 知和³・高田 耕司²

54. Does cellular senescence disrupt proteostasis? Hideyuki Shimizu¹, Tae Hirakawa², Tomokazu Matsuura³, Koji Takada²

目的：細胞内タンパク質は、ユビキチン-プロテアソーム系やオートファジー系によって目的に分解され、タンパク質の恒常性（プロテオスタシス）が維持される。これらの分解系は基質タンパク質に付加されたポリユビキチンを分解シグナルとして認識するため、ポリユビキチンの量的変動はプロテオスタシスの状態の把握に有用である。近年、老化に伴うプロテアソームとオートファジーの活性低下が指摘されているが (Sands et al, J. Physiol. 2017;595: 6383-90), ポリユビキチンに関する知見は乏しい。そこで今回、細胞老化を抑制

するメチル基転移酵素SETD8 (Tanaka et al. Cell Reports. 2017; 18: 2148-61) に着目し、細胞内ポリユビキチンに対するSETD8阻害の影響を解析した。

方法：ヒト表皮角化細胞由来HaCaT細胞を0~10 μM のSETD8阻害剤UNC0379存在下で6日間培養後、回収し、1% Triton X-100で可溶化した易溶性画分とTriton不溶成分を1% SDSで抽出した難溶性画分を調製した。各画分のタンパク質はDC protein assay (Bio-Rad社)を用いて定量し、ポリユビキチン量はFK2抗体を用いたサンドイッチELISA (Takada et al. Eur J Biochem. 1995; 233: 42-7) で測定した。

結果：易溶性ポリユビキチン量は5 μM ($p < 0.05$) および10 μM ($p < 0.01$) UNC0379処理により、難溶性ポリユビキチン量は10 μM ($p < 0.01$) UNC0379処理により、各々有意に増加した。

結論：SETD8は特定のヒストンメチル化を介して細胞老化を抑制する。今回、HaCaT細胞のSETD8阻害によって、分解基質ポリユビキチン含有タンパク質が蓄積し、難溶化することが明らかとなり、細胞老化がプロテオスタシスを攪乱する可能性が示された。この現象の機序解明が今後の課題である。

55. 生活の幅を狭めない看護実践～足腰元気推進プロジェクト活動を通して～

東京慈恵会医科大学附属病院看護部

○小川 美咲・齋藤 鮎
佐藤 好子・高橋 満衣
常田あづさ・西島 奈穂
畠山 有紀

55. Nursing practice of maintaining quality of life: Nursing practice to protect the legs. Misaki Ogawa, Ayu Saito, Yoshiko Sato, Michie Takahashi, Azusa Tsuneda, Nao Nishijima, Yuki Hatakeyama

はじめに：足腰元気推進プロジェクトでは、従来の転倒予防対策を、「人が歩くこととは何か」という看護的視点で再考し「生活の幅を狭めない」看護実践の重要性を検討した。それを踏まえ病棟では適切な離床、外来ではフレイル予防に重点を置いた看護を実践したので報告する。

目的：「生活の幅を狭めない」視点を強化し個別の看護実践を行う。

方法：訪問型勉強会による「生活の幅を狭めない」適切な離床のための知の普及、ならびにフレイル予防のための知の普及を行う。また、日常生活を支える看護実践を省察することにより、個々の看護師が日々行っている「生活の幅を狭めない」看護への意味づけや、目の前の患者に関する困り事や疑問について対話し、看護実践に結びつくよう働きかける。当プロジェクトの活動を推進するにあたり、John P. Kotter「変革の8段階プロセス」を指針とする。結果における看護実践報告の際、個人が特定できないよう個別の情報は削除し倫理的配慮を行う。

結果：病棟では、小脳梗塞発症後の患者に対し、1日30分のリハビリテーション介入を行っていたが、「生活の幅を狭めない」看護の視点で24時間の生活を患者とともに考えた結果、車椅子でのトイレ誘導ではなくサークルを用いた歩行が生活動作に取り入れられ、退院後の患者のありたい姿を叶えるための看護実践に繋がった。外来部門では、フレイルの悪循環に陥りやすい患者を早期に発見し、今後予測しうることを見据えながら、適切なたんぱく質の摂取やタイミング、「食べて・動く」ことの重要性に関する健康支援が展開され「生活の幅を狭めない」看護実践に繋がった。これらの実践から、患者は生活の中に、生きる喜びや生きる意欲を見出すことに繋がっていた。

結論：病棟・外来それぞれの特徴に応じたアプローチで「生活の幅を狭めない」看護を実践した。「生活の幅を狭めない」看護実践はつまり、患者の生きる喜びや生きる意欲を見出し、持てる力を引き出す看護に繋がったといえる。

56. 膵臓癌における Lysosome 酵素の機能解析と 遺伝子治療法の開発

¹東京慈恵会医科大学外科学講座消化器外科

²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
遺伝子治療研究部

³東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
基盤研究施設

○白井 祥睦¹・羽村 凌雅²

谷合 智彦²・柳垣 充²

嶋田 洋太²・高田 直樹²

堀内 堯¹・斉藤 庸博¹

菅野 宏¹・鐘ヶ江裕美³

宇和川 匡¹・大橋 十也²

矢永 勝彦¹

56. Gene therapy targeting lysosomal enzymes in pancreatic cancer. Yoshihiro Shirai¹, Ryoga Hamura², Tomohiko Taniai², Mitsuru Yanagaki², Yohta Shimada², Naoki Takada², Takashi Horiuchi¹, Nobuhiro Saito¹, Hiroshi Sugano¹, Yumi Kanegae³, Tadashi Uwagawa¹, Toya Ohashi², Katsuhiko Yanaga¹

背景：栄養飢餓により強く誘導されるオートファジーはミトコンドリアなどのオルガネラの新陳代謝やタンパク質、脂質、核酸などの生体高分子の分解を担う細胞内大規模分解系であり、癌治療研究における有望な標的として注目されている。我々はオートファジーの実態が多様な加水分解酵素を内包する細胞内小器官である Lysosome 酵素に依存した分解系であることに着目し、癌細胞における特定の Lysosome 酵素の機能を解析し、遺伝子治療による新規治療法の開発を行った。

方法：各種膵臓癌細胞株に対し抗癌剤投与下で活性化する Lysosome 酵素を特定し、当該酵素に対して RNA 干渉を行うことで細胞内環境の変化、アポトーシス、細胞増殖抑制効果を解析した。

結果：塩酸ゲムシタピン投与による細胞負荷により、Lysosome 発現全体の亢進を認めた。PANC-1 細胞のマイクロアレイ解析では、酸性 α グルコシダーゼ (GAA)、酸性セラミダーゼ (ASAHI)、グルコセレブロシダーゼ (GBA) などの mRNA 発現亢進を確認した。一方で PANC-1、MIA PaCa-2、AsPc-1、BxPc-1、PATC66 の細胞株間で各種酵素の定常発現量は大きく異なり、抗癌剤投与による上昇率も異なることが明らかになった。

siRNA 法による RNA 干渉では、GAA 阻害によりミトコンドリアの形態変化、異常ミトコンドリアの蓄積および膜電位の低下を認め、アポトーシス誘導および細胞増殖抑制効果を認めた。これらの作用は GAA 定常活性値の低い PANC-1 細胞で強くみられた。ASAHI 阻害では核膜および細胞膜の強い形態異常を認め、酵素活性値低下に伴い非常に強いアポトーシス誘導および細胞増殖抑制効果を認めた。この現象は ASAHI 定常値の高い PANC-1 細胞で強く認めた。一方、定常値の低い MIA PaCa-2 では変化が乏しかった。また GBA 阻害でも同様にアポトーシス誘導および細胞増殖抑制効果を認めた。各 Lysosome 酵素に対する RNA 干渉と抗癌剤の併用療法は統計学的有意差を以て、化学療法単独を上回る増殖抑制効果 ($p < 0.05$) を認めた。次に shGAA を搭載したアデノウイルスベクターを作成し、マウス膵臓癌皮下モデルに対して治療を施行した結果、GAA 阻害により有意な腫瘍増殖抑制効果 ($p < 0.05$) を認めた。

結論：GAA、ASAHI、GBA は各膵臓癌細胞株で発現量が異なり、阻害による細胞内変化およびアポトーシス誘導効果に影響を与えた。GAA を標的としたアデノウイルスベクターによるマウスでの遺伝子治療で腫瘍増殖抑制効果を認めた。

57. 出産時に脳出血を発症した患者とその家族への包括的な支援

東京慈恵会医科大学附属病院看護部

○高橋 満衣・中島 彩子

児玉久仁子

57. Comprehensive support for a patient and her family if stroke occurs during delivery. Michie Takahashi, Ayako Nakashima, Kuniko Kodama

1. 目的

出産時に脳出血を発症し突然の運動麻痺や失語を抱え、大きな不安と混乱の中にいた患者に対し、タイムリーに多部門で包括的に介入し回復を支援することができたため報告する。

2. 研究方法

事例研究。患者とその家族への包括的なケアの視点として、患者ケア、褥婦ケア、家族ケアの視点から分析を行う。倫理的配慮として、対象者に

研究目的と個人情報保護について口頭で説明し、同意を得た。結果報告は個人が特定される情報を削除した。

3. 事例提示

A氏, 30歳代女性, 会社員。夫は単身赴任中。同居家族は両親と妹。分娩中から意識障害が出現し大脳皮質下出血（左前頭葉・頭頂葉皮質下出血）と診断, 出産直後当院へ緊急搬送となり, 内視鏡的血腫除去術を施行された。脳出血により, 右上下肢の運動麻痺と失語が残った。

4. ケアの実際

脳出血の発症により衝撃を受ける時期：発症直後から入院数日間：A氏救急搬送時から産科・脳神経外科の医師看護師間で連携しA氏および児の情報を収集し共有した。A氏は術直後に泣き叫び眠れない日が続く, 家族の不安も高まっていた。A氏への産褥期ケアや児の転院希望もありスタッフ間で協働しA氏が安心できるよう多角的なケアを検討した。

ストレスの緩和を図り集中的な支援を実施した時期：入院数日後～術後1週間まで：A氏は失語に加え記憶の分断による不安と混乱が強かったため, 言葉にならない思いを汲みとりながら身体的苦痛の軽減を図った。さらに, バースプランや乳房ケアを実施し, 今後想定されるA氏の介護や児の養育を含め家族相談を実施した。

患者家族が回復し適応していく時期：術後1週間後～転院まで：母児の愛着形成の確立や児の成長発達を考慮しながら, A氏のリハビリを行った。家族の反応も良好であり一丸となって取り組む様子が見られ, A氏・児ともに早期退院となった。

5. まとめ

患者とその家族への包括的支援を実施したことで早期退院につながった。

58. 熱測定で評価した骨格筋内の水と筋タンパクの相互作用

¹東京慈恵会医科大学分子生理学講座

²帝京平成大学健康医療スポーツ学部理学療法学科

³女子栄養大学栄養学部統合生理学

○中原 直哉¹・大野 哲生²

木村 雅子³・故木村 澄子¹

竹森 重¹

58. Interaction between water and myoproteins in skeletal muscle evaluated with calorimetry. Naoya Nakahara¹, Tetsuo Ohno², Masako Kimura³, late Sumiko Kimura¹, Shigeru Takemori¹

背景・目的：MR画像法は励起された水分子プロトン核スピンの縦（T1）・横（T2）緩和現象を画像化に利用している。しかし緩和過程を左右する分子間相互作用が単一ではないために、MR信号のみからはいずれの相互作用が組織・細胞の違いを反映するのかを一義的に解釈することができない。我々は比熱と潜熱から分子間相互作用を直接評価するために、示差走査熱量測定（DSC）の結果をMRの知見と対応させる研究を行っている。これまで既に骨格筋の水が0°Cで融解潜熱を示す他に、-24°Cや-21°Cでも潜熱を示すことを見出している。本研究ではこの-24°Cと-21°Cでの潜熱が、骨格筋の筋節の機能・構造にどのように関連するのかを検討した。

方法：ウシガエル縫工筋細胞をTriton-Xを含む人工細胞内液で処理することで化学的に除膜してスキンドファイバーを作成し、ATPのない硬直状態にした。このスキンドファイバーを-80°Cから1°C/分の速度で昇温し、その時の比熱・潜熱を測定した。また、筋節の機能・構造を変化させるために、ミオシンが熱変性した標本、アクチンも熱変性した標本、高イオン強度でミオシンが溶出した標本、ゲルゾリン処理によりアクチンが除去された標本の4条件のファイバーを調製して比較検討した。

結果・考察：DSC測定により比熱の大きな変化としての潜熱が-24°C, -21°C, 0°C, 46°C, 65°Cの5つピークをもって見られた。このうち、46°Cと65°Cにピークを持つ潜熱は加熱の1回目だけに生じ、先行文献と比較すると46°Cではミオシンの変性、65°Cではアクチンの変性を反映して

いると考えられた。ミオシンやアクチンの除去や熱変性では0°Cのピークは変化しなかった。一方で、-24°Cのピークはアクチンの除去・熱変性でのみ大きく変化し、-21°Cのピークはアクチンとミオシンの区別なく除去や熱変性での影響を受けた。さらに-80°Cから+20°Cまでの積算比熱を比較すると、ミオシンの除去や熱変性では変化せず、アクチンの除去や熱変性で変化した。このことから積算比熱はアクチン周囲の熱貯めの存在を示唆すると考えられた。

結論：-24°Cや-21°Cのピークはそれぞれ特異的に骨格筋の筋節の機能・構造を反映し、積算比熱はアクチンの状態を反映すると考えられた。

59. 当院における乾癬患者の病診連携について

東京慈恵会医科大学皮膚科学講座
 °百瀬 まみ・梅澤 慶紀
 朝比奈昭彦

59. Treatment of psoriasis in cooperation with regional medical institutions. Mami Momose, Yoshinori Umezawa, Akihiko Asahina

乾癬は皮膚および爪、関節に病変を生じる慢性の炎症性皮膚疾患であり、特に中等症以上の乾癬患者の多くは外見が損なわれ、生活の質 (QOL) が障害される。治療法には外用療法、内服療法、光線療法、ならびに分子標的薬の生物学的製剤があるが、多くの医院・診療所では生物学的製剤を使用できないうえ治療中の検査も制限される。したがって、高度な医療設備や専門性のある基幹病院と医院・診療所が、病診連携のネットワークを構築することが重要である。今回、乾癬診療の病診連携につき、当科を乾癬の診断のもとで紹介状を持参した患者を対象として、紹介元の内訳と前治療の内容、紹介理由、重症度、紹介後の治療経過を調査した結果を報告する。対象期間は、2018年4月から2019年3月までの1年間とした。

その結果、紹介患者は男性33例、女性27例で、平均年齢51.4歳 (22-86歳) であった。紹介元は、診療所・医院43例、中規模病院8例、大規模病院5例、その他4例で、紹介元での治療は、外用療法のみ34例、光線療法3例、内服療法15例、光

線と内服療法3例、生物学的製剤3例、無治療2例であった。紹介目的は、疼痛・関節症状の精査18例、皮疹の改善目的17例、生物学的製剤導入目的11例、大学病院受診目的11例、転居3例となっていた。当院での治療は、尋常性乾癬41例の治療内訳は外用療法が17例、内服療法が3例、光線療法が2例、生物学的製剤が17例、治験導入が2例で、生物学的製剤の選択割合が多い一方で、外用療法のみでコントロールできる症例も少なかった。乾癬性関節炎14例については、内服療法が6例、生物学的製剤が7例、未来院が1例、滴状乾癬は外用療法2例、膿疱性乾癬は内服療法1例、乾癬性紅皮症では生物学的製剤2例であった。なお、初診から3か月以内の逆紹介率は18.3% (11/60) で、専門的診療を引き続き必要とする場合が多いことが示唆された。以上、乾癬の病診連携はおおむね円滑に実践されていたが、個別の課題も明らかにしつつ一層の改善を目指したい。

60. その発表、ちょっと待って！ 億万長者への道特許出願：

東京慈恵会医科大学法人事務局財務部研究支援課
 °川村 和男・大塚 久美
 相澤 敏之・南波 勉

60. Patent is potent, but be patient. Kazuo Kawamura, Kumi Otsuka, Toshiyuki Aizawa, Tsutomu Nanba

本学では多くの研究がなされ論文発表や共同研究も活発に行われていますが、毎年20件程度の特許出願しかなされていない状況であり、企業等への実施許諾はほとんど行われてきませんでした。特許を含む知的財産に関する研修も行われてこなかったこともあり、研究者に発明を権利として守り活用するという意識の醸成がなされていないことも背景にあると思われます。

本発表では、特許とは何か、何のために特許出願を行うのか、特許を出願するために注意しなければならないことは何か、どういう特許を取得すれば企業との連携につながり、社会貢献につながるのか、そして儲かるのかなどわかりやすく解説し関係者の理解につなげたいと考えています。

本学では本年度、発明規定を改定し職務発明は原則大学が承継する（出願人になる）ことを決めました。合わせて知財ポリシーも制定し、本学での知的財産の方針を広く学外にも周知しました。

企業との共同研究においては、共有する特許の扱いについて契約で定めることとなりますが、その協議に多くの時間と労力を使うのが常でした。本学では、共有特許の扱いに関する慈恵原則を定め、あらかじめ企業に提示することで、その原則が定める選択肢から企業側が選べる仕組みを作りました。これにより契約協議の時間を短縮できると考えています。

大学に対する国の補助金が削減される中、大学が自身で研究費を生み出す（稼ぐ）ことが求められており、特許の活用はその大きな源泉のひとつです。

2015年にノーベル賞を受賞した北里大学の村先生の特許は製薬企業で実用化され、毎年2億人以上の人を助けています。また北里大学が得たロイヤルティ収入は数百億円にのぼり、北里メディカルセンター建設が実現したと言われていています。2014年にノーベル賞を受賞した青色ダイオードを開発した中村先生は企業から8億円の対価を得たとされています。

皆さんも自分の研究に発明が含まれていないか、見直してみましよう。発表してしまつたら特許の権利化は難しくなります。ちょっと我慢しましよう。そして発表する前にちょっと立ち止まって研究支援課にご相談下さい。億万長者への道へご案内できるかもしれません。

61. ミオシンの制御による鼻腔粘膜細胞シート作製法の最適化

東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

葛西 善行・森野常太郎

山本 和央・小島 博己

61. Control of myosin light chain activity plays a crucial role in the epithelial cell sheet. Yoshiyuki Kasai, Tsunetaro Morino, Kazuhisa Yamamoto, Hiromi Kojima

当科では中耳真珠腫や癒着性中耳炎に対して、自己由来の鼻腔粘膜細胞を温度応答性培養皿上で

培養して「細胞シート」を作製し、鼓室形成術後の中耳粘膜欠損部位に絆創膏のように移植する臨床研究を行っている。含気化、聴力改善、再発の抑制などに良好な結果が得られており、現在も実用化を目指して医師主導治験の準備を行っている。

治験や実用化のためには、1 cm²の鼻腔粘膜組織から個人差に関わらず10枚以上の細胞シートを安定して作製できる培養条件を確立することが重要である。現在までの臨床研究では、自己血清を含む培地でエクスプラント培養を行って上皮細胞を増殖させて細胞数を確保し、温度応答性培養皿に継代して細胞間接着を促して細胞シートとして回収している。しかし、ヒト血清の性状には個人差があること、血液採取による患者への侵襲や採取血液量による培地量の制限などの理由から、さらなる基礎的な検討や実用化する上で最適ではないと考えられた。

本研究では、まずヒト血清培地と、ウシ胎仔血清（FBS）培地をエクスプラント培養時に確保できる細胞数で比較した。FBS培地で得られる細胞数はヒト血清培地よりも下回り、有意に差があった。そこで、多種類の細胞の増殖を促すとされるROCK inhibitorをFBS含有培地に添加すると、細胞シートを10枚以上作製できる細胞数を安定して得ることができた。増殖した細胞を継代してシート化培養を行うと、ROCK inhibitorが副次的に持つMyosinのリン酸化阻害作用も働いて細胞間接着形成が低下し、細胞シートとして回収しにくくなる問題点が新たに浮上した。そこで、FBS+ROCK inhibitor培地にCa²⁺を添加することでMyosinのリン酸化をROCKとは別の経路で活性化させることで細胞間接着が補填された。このように、ROCK inhibitorで増殖性を促すことで安定して10枚以上作製できる細胞数を確保し、細胞間接着をCa²⁺で補うことで鼻腔粘膜細胞シートを回収する条件を最適化することに成功した。