

一般演題

1. COVID-19流行に伴うフルタイム労働者の時間外労働と社会的交流の変化が精神的健康に及ぼす影響 ～世帯構成別の社会的孤立に着目して

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

³東京慈恵会医科大学

○伴野 未沙^{1,2}・山内 貴史²

須賀 万智²・柳澤 裕之³

Impact of overtime work and social interaction on the deterioration of mental well-being among full-time workers during the COVID-19 pandemic in Japan: Focusing on social isolation by household composition. Misa TOMONO, Takashi YAMAUCHI, Machi SUKA, Hiroyuki YANAGISAWA

目的：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行下で労働者の生活様式は大きく変化した。本研究では、フルタイム労働者における時間外労働時間と社会的交流の変化が精神的健康度に与える影響を、世帯構成別の社会的孤立に焦点を当てて検討することを目的とした。

方法：COVID-19流行に伴う健康影響に関するWebアンケート調査（2020年11月）に回答した25歳から64歳までの男女8,000人のうち、パンデミック以前（2020年3月以前）から同じ仕事を続けているCOVID-19罹患歴のないフルタイム労働者4,388人を対象とした。COVID-19流行前後での精神的健康度の悪化の有無を目的変数、流行前後での時間外労働時間の変化（増加、同程度、減少）と社会的交流頻度の変化（減少あり、減少なし）の組み合わせ変数（6水準）を主たる説明変数とし、他の業務・生活要因の影響を調整した多変量ロジスティック回帰分析を行った。

結果：対象集団の44%において、COVID-19流行前後での精神的健康度の悪化が見られた。また、「時間外労働同程度／社会的交流の減少なし」群を基準としたとき、「時間外労働増加／社会的交流減少あり」群では精神的健康度の悪化を報告した者が有意に多かった（オッズ比(OR)2.14,95%

信頼区間(CI)1.59-2.89)。さらに、この関連性は単身世帯で比較的強く見られた（OR 2.66,95%CI 1.50-4.69）。また、同居世帯単身世帯ともに「時間外労働減少／社会的交流減少あり」群においても精神的健康度の悪化の報告と有意な関連性が見られた（同居世帯：OR 1.93,95%CI 1.40-2.6 単身世帯：OR 2.08,95%CI 1.24-3.47）

結論：日本のフルタイム労働者において、時間外労働時間の増加と社会的交流頻度の減少をとともに強いられることは精神的健康度の悪化により影響を及ぼすと考えられ、特にこの関連性は孤立状態に陥りやすい単身世帯で強い傾向が見られた。COVID-19流行下において労働者の精神的健康に配慮するためには、労働環境の改善とともに、労働者の社会的交流や孤立などの社会的側面にも注意を向ける必要性が示唆される。

2. ゲノムの安定化におけるリン酸化酵素DYRK2の機能解析

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科5年

²東京慈恵会医科大学学生化学講座

○河村 明良^{1,2}・吉田 彩舟¹

吉田 清嗣^{1,2}

Functional analysis of dual-specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 2 in genome stabilization. Akira KAWAMURA, Saishu YOSHIDA, Kiyotsugu YOSHIDA

細胞は様々なストレスに晒され、代謝産物や放射線、化学物質などにより、常にDNAに損傷が生じる。DNAの安定性を維持するためには、DNA修復機構による速やかな修復が必要である。DNAの2本鎖切断をはじめとしたDNA損傷に対して、ATMやCHK2のリン酸化といった一連のDNA損傷応答が生じることが知られている。一方で、ゲノムの安定性を制御する分子は、NEED8・PARP・MELKなどの関与が報告されているが、DNA損傷応答と比較し、知見は少ない。

これまで、我々の研究グループは、リン酸化酵素Dual-specificity tyrosine-regulated kinase (DYRK2) のがん抑制的な機能を報告してきた。また、DYRK2欠損マウスの胎仔線維芽細胞を用いた網羅的遺伝子発現解析から、DYRK2が複数

の細胞周期チェックポイントや活性酸素への応答、DNA複製といったパスウェイを制御する可能性を見出している。そこで、本研究では、DYRK2欠損細胞が示す表現系の中でも、ゲノムの安定化に寄与する可能性に関して検証した。

CRISPR/Cas9によりDYRK2をノックアウトした不死化ヒト網膜色素上皮 (hTRET-RPE1) 細胞を作出し、解析を行った。DYRK2欠損細胞は、休止期からの細胞周期再侵入が遅延し、また、血清飢餓ストレスにより細胞老化が亢進することを見出した。その分子機序として、DYRK2の欠損によりp53-p21経路およびp38 MAPKが活性化していることを確認した。これらのシグナルが活性化するメカニズムを探索した結果、DYRK2の欠損が、DNA損傷マーカーであるヒストンH2A.Xのリン酸化を亢進させ、また、細胞質に細胞老化の指標である、ゲノムDNA断片の蓄積を引き起こすことを確認した。さらに、DYRK2の欠損では、E1リガーゼの低下を介してユビキチン様タンパク質であるNEDD8の機能が抑制されており、ゲノムの不安定性が惹起される分子機序である可能性が示唆された。

以上の解析から、DYRK2がゲノム安定性を制御する新規分子である可能性を見出した。DNA修復機構の異常はゲノム不安定を生じ、発がん・細胞周期停止・細胞老化を引き起こす。したがって、本知見は、DYRK2の新規な発がん制御メカニズムを示唆するものであり、がん研究の基盤となる知見に繋がることが期待される。

3. ヒト角化細胞由来HaCaTと共培養することで引き起こされる、ヒト単球由来THP-1のアポトーシス誘導

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

○大導寺清世¹・与五沢真吾²

須賀 万智²・柳澤 裕之²

Apoptosis of human monocytic THP-1 cells is induced by co-culturing with human keratinocyte HaCaT cells. Sayo DAIDOJI, Shingo YOGOSAWA, Machi SUKA, Hiroyuki YANAGISAWA

目的：化粧品などに含まれる物質の有害性を調

べる皮膚感作性試験は実験動物を用いて行われてきたが、近年は代替として培養細胞系の開発が進んでいる。皮膚に感作性物質が侵入すると樹状細胞が活性化するが、ヒト単球由来THP-1細胞も樹状細胞と同様のパターンで活性化するため、皮膚感作物質の*in vitro*評価系に用いられている。この系はhuman cell line activation test (h-CLAT)として、国際標準OECDガイドラインに記載されているが、動物試験との乖離があり、改良が進められている。その中で、ヒト角化細胞由来HaCaTとTHP-1を共培養する系 (co-cultured activation test, COCAT) を用いると、単独培養するh-CLATよりもより動物試験に近い結果が得られたと報告され (ALTEX 36(4), 2019), 期待されている。しかし、この系でHaCaTとの共培養が効果的な理由や、THP-1に及ぼす影響については未だ不明である。本研究では、HaCaTと共培養した場合、THP-1が細胞増殖についてどのような影響を受けるのか、さらにそのメカニズムを明らかにすることを目的とする。

方法：①共培養はHaCaTをconfluentまで培養し、THP-1を加え培養した。細胞増殖抑制効果は共培養開始4日後にWST8アッセイにより検討した。②細胞死は共培養開始4日後にトリパンブルー色素排除法により測定した。③DAPIで核を染色し、観察した。④HaCaTと共培養したTHP-1と単独培養のTHP-1について2, 3, 4日後に細胞を回収し、フローサイトメーターで細胞内DNA量を測定した。⑤共培養したTHP-1と単独培養のTHP-1を2, 3, 4日後に回収し、タンパク質を抽出して、15%SDS-PAGE後、PVDF膜に転写してイムノプロットを行った。

結果：HaCaTと共培養するとTHP-1の細胞増殖が抑制され、トリパンブルー陽性細胞も増加したことから細胞死が誘導されていると考えられた。細胞をDAPI染色して観察すると、共培養によりサイズの縮小、核の凝縮及び断片化が観察された。さらに、フローサイトメトリーによる解析では共培養することでsubG1の割合が時間依存的に増加していた。また、共培養時におけるエフェクターカスパーゼの活性化をイムノプロットにより確認した。

結論：HaCaTと培養することにより、THP-1に

はカスパーゼ依存的なアポトーシスが誘導される可能性が考えられる。

4. 新規抗がん剤であるプロテアソーム阻害剤は多剤耐性獲得がん細胞の克服はできない

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センターアイソトープ実験研究施設

○原田 瑠衣¹・石川 杏理¹

増田 秀輔¹・宮部竜太郎¹

小山 由起¹・朝倉 正²

Proteasome inhibitors, which are new anticancer agents, cannot overcome cancer cells that have acquired multidrug resistance. Rui HARADA, Anri ISHIKAWA, Shusuke MASUDA, Ryutaro MIYABE, Yuki OYAMA, Tadashi ASAKURA

目的：がんの化学療法において、薬剤耐性の克服は重要な鍵となる。そこで、2種類の異なる抗がん剤アントラサイクリン系アドリアマイシン(ADR)、およびプロテアソーム阻害剤エボキシソミシン(EXM)に対して耐性を獲得したがん細胞を用いて、それぞれの薬剤耐性獲得機序の違い、および交叉耐性の有無を確認し、耐性克服可能な治療法について検討する。

結果：1. EXM, ADRに対する薬剤感受性：細胞は、子宮内膜がんIshikawa, 同EXM耐性Ishikawa EXM, 卵巣がんA2780, 同ADR耐性A2780ADRを用いた。

IshikawaEXMはEXMだけでなく、他のプロテアソーム阻害剤に対しても同様の耐性を獲得していた。また、IshikawaEXMはADRに対しては2～4倍程度の耐性しか獲得しておらず耐性機序が明らかに異なることが示唆された。一方、A2780ADRはADRだけでなくEXMに対しても非常に強く耐性を獲得していた。つまり、EXMはPgpにより汲み出され、A2780ADRにはEXMなどのプロテアソーム阻害剤は効果がないことが示唆された。

2. 薬剤耐性に関与する因子の発現：Ishikawa EXMは上皮間葉転換によりZEB1転写抑制因子が発現し、E-Cadherinが消失した。これは、がん幹細胞化することで耐性を獲得したと示唆された。また、IshikawaEXMではPgpの発現はほとんどな

いことが確認できた。一方、A2780ADRでは明らかにPgpが高発現し、ADRに対して耐性を獲得したことが確認できた。

3. Pgpによる汲み出し作用を阻害するVerapamilの効果：IshikawaEXMではVerapamil処理はEXM, ADRに対し感受性の回復はほとんどなかったが、A2780ADRへのVerapamil処理は、EXM, ADRいずれに対しても耐性の克服が可能となった。

4. 耐性獲得因子ZEB1およびPgpのsiRNAによる発現抑制効果：IshikawaEXMに対してsiRNAを用いてZEB1をノックダウンすると、上皮系細胞に戻ることでEXMの耐性が克服できた。一方、A2780ADRに対してsiRNAを用いてPgpをノックダウンすると、EXM, ADRに対する薬剤耐性はいずれも克服できた。

考察：1. EXM耐性Ishikawa細胞は、間葉系転換をすることでEXMに耐性を獲得しADR耐性には関与しない。

2. ADR耐性A2780細胞は、Pgpの過剰発現により薬剤の薬物の汲み出しを行い、EXM, ADRいずれに対しても耐性を獲得していることを明らかにした。

3. Pgpはプロテアソーム阻害も汲み出すことで耐性を獲得しているので、従来報告のあるPgp発現細胞に対してプロテアソーム阻害による耐性の克服はできないことが新たに判明した。

5. Voxel Based Meta-analysisを用いた難聴モデル小型霊長類の脳神経変性

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター再生医学研究部

²東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

³東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

○野武 幸子^{1,2}・畑 純一¹

平林 源希^{1,3}・吉丸 大輔¹

栗原 渉^{1,3}・岡野ジェームス洋尚¹

Analysis with voxel-based meta-analysis of neurodegeneration in the common marmoset model of hearing loss. Sachiko NOTAKE, Junichi HATA, Motoki HIRABAYASHI, Daisuke YOSHIMARU, Sho KURIHARA, Hirotaka James OKANO

目的・背景：難聴者の脳機能に関する研究は以前から行われているが、ヒトを被験者とした聴覚

野の変化に関する研究が中心であった。脳変性を経時的に可視化するにあたり、侵襲性が少なく、形態・形質学的特徴を捉えられるMRIは非常に有用である。しかし、ヒトの場合、難聴に対するMRI撮像頻度が少ないことや、発症時期の予測が難しいために、難聴前後での比較は困難であること、難聴の経過が長期であり、加齢をはじめとする交絡因子が関与する可能性があるなど様々な問題がある。対して、難聴モデル動物に対する解析であれば、バイアスが小さい状態で難聴が脳に与える影響を推定できる。加えて、小型霊長類コモンマーモセットはヒトと脳神経構造が類似しているため、前臨床研究における実験動物として有用とされている。本研究では、このコモンマーモセットの難聴モデルを作成し、難聴前後でのVoxel Based Morphometry (VBM)・Voxel Based Meta-analysis (VBA)統計解析から、脳の様々な領域における量的・質的变化を示し、聴覚遮断との関係性について理解することを目的とする。

方法：音響曝露による難聴モデルマーモセット (n=4)を対象とし、9.4T-MRI装置(Bruker社)にて音響曝露前、1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後それぞれのT1WI, T2WI, DWIのMRI画像データを取得した。VBM解析では、T2WIを用い、SPMからPaired t testで統計解析(音響曝露前vs音響曝露後)を行い、P valueの閾値を0.001とした。VBA解析は、Mrtrix3を用いてT1w/T2w Myelin mapの算出を行った画像と、Diffusion Toolkitを用いてテンソル解析したRD, AD, FA像の4種類に対して、VBMと同様の統計解析を行った。

結果・結論：VBM・VBAともに、補足運動野・一次運動野・視覚野・小脳・尾状核・視覚連合野・帯状皮質・外側膝状体などといった運動・視覚関連領域において有意差が検出された。また、聴覚関連領域に関しては有意差が見られなかった。これより、聴覚遮断モデルマーモセットに対する視覚・平衡感覚での代償反応、運動能力の低下が示された。

6. 黄色ブドウ球菌における細胞壁のアセチル化は溶菌を促進する

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

²東京慈恵会医科大学細菌学講座

³東京慈恵会医科大学先端医学推進拠点バイオフィーム研究センター

○馬場 有夢^{1,2}・千葉 明生^{2,3}

小貫 友暉^{1,2}・金城 雄樹^{2,3}

Excessive acetylation of peptidoglycan causes cell lysis in *Staphylococcus aureus*. Amu BABA, Akio CHIBA, Yuki ONUKI, Yuki KINJO

背景と目的：黄色ブドウ球菌はカテーテルやインプラントを介した感染症を引き起こす。このような感染症の多くはバイオフィームが関連しており、その形成機序の解明は新規の感染症対策に繋がる。黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌は、壁タイコ酸 (Wall teichoic acid: WTA) という高分子ポリマーを菌体表層に表出しており、固体表面への接着といったバイオフィーム形成だけでなく、細胞分裂などの恒常性維持にも関与している。このためWTAの欠損は固体表面への接着不全や分裂障害に伴う溶菌を引き起こす。また、細胞壁に存在するWTAの結合部位は、膜タンパク質O-acetyltransferase A (OatA) によってアセチル化され、自然界に広く存在する溶菌酵素リゾチームへの耐性を獲得し、生存性を高めている。本研究では、OatAに焦点を当て、WTAやバイオフィームとの関連について検討した。

方法と結果：黄色ブドウ球菌RN4220株のOatA欠損株とOatA高発現株を作製した。バイオフィーム形成量は、OatA欠損では変化しなかったが、OatA高発現により減少し、さらにその発現量に依存して剥がれやすくなった。細胞外マトリクスの解析では、OatA高発現株で細胞外の核酸量が著しく増加し、自己溶菌が促進することが示唆された。また、共焦点レーザー顕微鏡による観察では、OatA高発現によりバイオフィーム内の生菌数の減少や細胞外核酸の増加を確認できた。以上から、過剰なOatAのアセチル化がWTAの結合部位を競合的に阻害し、WTAの表出を減少させることが想定された。そこでWTAを抽出し解析したところ、OatA高発現株ではWTAの減少を認めた。さらに、黄色ブドウ球菌感染カイコモデルでの解析で、OatA高発現株の感染では対照株と比

較して、カイコの生存率が有意に高く、病原性の低下が認められた。

結論：生存戦略のために獲得したタンパク質 OatA を高発現させると、むしろ溶菌を引き起こすという逆説的な現象を見出した。これまでにない溶菌機序を応用することで、様々な菌に対応したバイオフィルム制御の開発に寄与することが期待される。

7. COVID-19 パンデミック下における全国および東京の死因別死者数変化

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科3年

²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター分子疫学研究部

○田中英美理¹・浦島 充佳²

Changes in the number of cause-specific deaths during the COVID-19 pandemic in Japan and Tokyo. Emiri TANAKA, Mitsuyoshi URASHIMA

背景：新型コロナウイルス (COVID-19) の蔓延により、人々は日常生活の制限を余儀なくされている。日本全国において既に80万人以上の感染者、1.5万人を超す死者をもたらした。一方で、先日厚生労働省が公表した人口動態調査によると、10年以上増加の一途をたどっていた年間全死因死亡者数は、2020年には減少に転じた。医療体制がひっ迫する社会情勢下で逆説的な結果が発生したのは何故か？我々はCOVID-19以外の感染症、特にインフルエンザやRSウイルス感染症が減少し、そのことが二次性肺炎や心血管性疾患を減少させたのではないかと研究仮説を立てた。そこで、全国に加え、特に感染者数の多い東京都にも焦点を当て、月別死因別死者数をコロナ流行前と後の2020年1月以降を比較することを研究目的とした。

方法：以下において公表されているデータを、表計算ソフトExcelと統計解析ソフトSTATAにより集計・解析し、その結果を考察した。

政府統計の総合窓口(e-Stat)、警察庁ウェブサイト

結果：解析の結果、以下のような結果が導き出された。

・東京都の年間全死因死亡者数では、COVID-19による死者を含めても2020年において例年と比較して増加幅が減少した。COVID-19以外の死因

で亡くなった人数で見ると、全国同様減少に転じていた。

・インフルエンザや敗血症による死者数は減少した。

・誤嚥性肺炎による死者数が特に東京都において顕著に増加し、同肺炎を除くその他の肺炎による死者数が著しく減少した中で相反する結果となった。

・急性心筋梗塞による死者数は減少した。

・全国における交通事故死は減少した。一方で、東京都では、交通事故発生件数・負傷者数は減少したにもかかわらず、交通事故死者数では例年と比較して大差はなかった。

・自殺者数は2020年前半に大きく減少したが、その後例年の水準へ戻り、10月になると顕著に増加した。特に女性において増加が著しかった。

考察：COVID-19流行に伴い、マスク装着や手指消毒、三密回避、外出自粛・遠隔授業・在宅勤務といった感染対策が行われるようになった。こうした人々の生活様式の変化が、インフルエンザ等の他の感染症を減らし、それに感染をきっかけに増悪する心筋梗塞や細菌性肺炎、敗血症を減らしたと考えた。一方で、交通事故や自殺率にも影響したと思われた。

8. 性差別などに気づくことで生じる不満への対処法の男女間差異—混合研究法により女性医師差別の根本要因を探索する—

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教育センター

○小貫 友暉¹・中村真理子²

Differences between men and women in coping with frustration caused by noticing sex discrimination: Exploring the root causes of discrimination against female physicians through mixed methods research. Yuki ONUKI, Mariko NAKAMURA

目的：男女平等実現のためのさまざまな施策が試されてきたが、医療領域における女性差別は未だ根強い。先行研究では「社会的性の固定観念 (gender stereotypes)」や「女性にとって働きにくい環境」がこの原因のひとつであるとされ、具体

的になぜそれらが長年解消されないのかは明らかにされてこなかった。本研究では、性差や性差別に対する医学生への認識を解析することで、医師の世界において女性差別が是正されない根本要因を探索することを目的とした。

方法：性差や性役割、性差別などについて討論する演習が、J大学医学部医学科において行われた。この演習にて回収された医学生109人のリアクションペーパーから、性差別などに関するテキストデータを収集し、解析した。言語的データなどをそのまま扱う質的解析のみでは、研究者が恣意的な操作を行った可能性を十分に否定できないことがある。したがって本研究では、その質的な知見を新たな測定尺度として利用し、量的解析もあわせて行った。これは、一般に混合研究法と呼ばれる研究手法の一種である。

結果：質的解析により、性差別などに直面したときに抱く不満への対処法がモデル化され、これに男女間差異があることが明らかになった。女性は不満を抱くと自らの性の優遇性をむしろ意識するようになる傾向があったが、男性にはみられず、これは量的解析により裏付けられた。これを「不満対処モデル」と定義し、これは医学生に対しては一般化可能性が高いと思われた。また、このモデルは医師にも適用できる可能性がある。

結論：男性の優遇性が根強い医師の世界においては、性差別などに直面して生じる不満の対処法の男女間差異が、性差別などに対する男女間の認識に齟齬を生じさせる可能性がある。これが、女性差別の根本要因となっている可能性がある。

本研究は、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認（課題：『学生の学習スキル獲得過程に関する研究』、受付番号：24-017(6783)）を受けて実施した。

9. GCM2の機能を紐解く多種間比較解析

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

²東京慈恵会医科大学解剖学講座

○高村 穂^{1,2}・辰巳 徳史²

庄野 孝範²・岡部 正隆²

Comparative analysis of differences in the function of Glial Cells Missing 2 between various vertebrates. Minori TAKAMURA, Norifumi TATSUMI, Takanori SHONO, Masataka OKABE

転写因子Glial Cell Missing 2 (GCM2)は脊椎動物の咽頭嚢に発現し、その発現領域から魚類では鰓、上陸を果たした脊椎動物では副甲状腺が発生する。GCM2はそれらの発生に必須の遺伝子であることから、鰓が副甲状腺へ進化したとする仮説が提唱されている。しかしながら、これまで種間のGCM2の機能的な違いについては詳細に解析されておらず、この解明によって、GCM2の標的となる遺伝子の特定、副甲状腺の発生や機能調節機構の解明、鰓から副甲状腺への進化を紐解く知見が得られると思われる。そこで我々は種間でGCM2の分子内構造の変化が起こり機能的な違いが生じている可能性に着想し、種間でGCM2の機能の比較解析を行った。

魚類から哺乳類までの様々な動物のGCM2のアミノ酸配列を比較した限りでは、魚類から哺乳類である有袋類までの間では大きな配列の違いを見つけることはできなかったが、哺乳類の中でも有胎盤類にのみ、他の生物種にはない新たに獲得された配列が存在することを見出した。このことからGCM2の機能変化は魚類から副甲状腺を持つ種の間ではなく、有胎盤類への進化の前後で起こった可能性が考えられた。そこで有胎盤類であるマウスのGCM2と、有袋類までの脊椎動物と類似したアミノ酸配列を持つゼブラフィッシュのGcm2を比較解析し、有胎盤類とそれ以外の種間での機能的な違いについて検証した。まず、ヒト胎児腎臓由来の培養細胞であるHEK293とGCM2結合配列を持つレポーターベクター（以後レポーター）を用いて、二者のGCM2間での転写活性化能の違いについて検証した。その結果マウスGCM2はレポーターを活性化できるが、ゼブラフィッシュGcm2はレポーターを活性化できなかった。さらにマウスとゼブラフィッシュのアミ

ノ酸配列を相互に入れ替えた種々のキメラGCM2を作製し、HEK293内でレポーターの活性化に重要な配列を探索したところ、注目した有胎盤類特異的な配列を含むtransactivating domain (TAD) 領域がレポーターの活性化に重要であることが明らかとなった。

これらの結果から、有胎盤類のGCM2は分子内に独自のTADを獲得したことにより有胎盤類以前にはない転写活性化能を得た可能性がある。この変化は標的となる遺伝子を変化させ、さらには有胎盤類独自の副甲状腺の進化にも関与したかもしれない。

10. 一過性の心筋長過伸展はPKA活性化を介して弛緩速度を増大させる

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科6年

²東京慈恵会医科大学教育センター

³東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

○竹尾 真¹・草刈洋一郎²

暮地本宙己³・ヌールカティージャモフドジーン³

南沢 享³

Transient myocardial hyperextension via protein kinase A activation increases the relaxation rate of rat cardiac muscle. Shin TAKEO, Yoichiro KUSAKARI, Hiroki BOCHIMOTO, Nur Khatijah MOHD ZIN, Susumu MINAMISAWA

背景：心筋の収縮・弛緩速度は発生張力の大きさと共に心筋特性の重要な指標であるが、一時的な過伸展がこれらに及ぼす影響は十分に検討されていない。我々の先行研究では、過伸展によって減少した発生張力は筋長を至適範囲に戻すことで回復する一方、過伸展解除後には弛緩時間が短縮するという現象が観察された。心筋の収縮力と弛緩速度はホスホランバンやトロポニンIといったタンパク質がプロテインキナーゼA (PKA) などによってリン酸化されることで増大することが知られているが、過伸展に伴う心筋特性の変化との関連は不明である。

目的：一過性過伸展負荷後の心筋発生張力の回復及び弛緩速度の増大にPKAが寄与しているか明らかにする。

方法：Sprague-Dawleyラット (♂, 体重 \geq 350g)

から摘出した右室乳頭筋を発生張力が最大となる筋長Lmaxまで伸展し、同一条件下 (2 mM Ca²⁺, 36°C, 1 Hz) にて、対照群・DMSO群 (0.1%ジメチルスルホキシド)・PKA阻害群 (0.1 μ M KT5720, 0.1%ジメチルスルホキシド) の3群に対してLmaxの120%の長さまで乳頭筋を急速に過伸展させ、5分後に再びLmaxに戻す操作 (ReLmax) を行い、筋収縮を記録した。

発生張力と弛緩時間は過伸展前 (Lmax) に対する過伸展解除後 (ReLmax) の測定値の割合 (%) で評価した。また、弛緩時張力変化の接線の傾きの最小値 min dT/dt (mN/mm²/sec) を算出し、Lmax時からReLmax時にかけてどれだけ減少しているかを弛緩速度増大の指標とした。

結果：ReLmax時の発生張力は対照群では96 \pm 6% (n=11) とほぼ回復したが、DMSO群では69 \pm 11% (n=6)、PKA阻害群では74 \pm 16% (n=3) に留まったことから、過伸展解除後の発生張力の回復はPKA阻害剤ではなくDMSOにより抑制されることが示唆された。また、対照群・DMSO群・PKA阻害群の順にReLmax時の弛緩時間は78 \pm 3%, 82 \pm 3%, 114 \pm 19%であり、ReLmax時の min dT/dt の値はLmax時に比べて-31 \pm 16 mN/mm²/sec, 16 \pm 11 mN/mm²/sec, 65 \pm 47 mN/mm²/secだけ変化していたことから、PKA阻害群では過伸展解除後の弛緩速度の増大が抑制されることが明らかとなった。

結論：過伸展解除後の心筋に生じる弛緩速度の増大にはPKAが寄与している可能性がある。一方で、発生張力の回復はDMSOにより阻害されるが、PKAは寄与していないと考えられる。

11. 組織学用 Web アプリケーションの開発と実装

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター先端医療情報技術研究部

³東京慈恵会医科大学解剖学講座

⁴東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

○久富 勇太^{1,2}・竹下 康平²

岡部 正隆³・村山 雄一^{2,4}

Development and implementation of Web applications for histology. Yuta HISATOMI, Kohei TAKESHITA, Masataka OKABE, Yuichi MURAYAMA

目的:新型コロナウイルス感染症の影響により、医学生においても遠隔授業など学習方法がこれまでとは変化してきている。特に組織学では、遠隔で顕微鏡を使用するといったことが困難であり学習が受動的になりやすいと考えられる。遠隔授業以外でも、顕微鏡の特性上、操作者以外が視野にある物体を認識することができないという課題がある。電子化された組織スライドを閲覧するためのソフトウェアは存在しているがWeb経由でスライドを閲覧するには高額の専用サーバーを準備する必要があるなど、利用に際して一定のハードルがある。

これらの課題を解決するために無償で公開されているオープンソースを用いて、Webを経由して組織スライドを複数人で確認できるアプリケーションの開発を行った。

方法: Googleマップ等の地図アプリケーションで使用されるオープンソースの技術を利用し、解剖学講座より提供を受けた組織スライドデータを用いてアプリケーションを作成した。アプリケーションは汎用Webサーバーにインストールした。組織スライドを利用する学生との双方向コミュニケーションを想定し、アノテーション機能、掲示板機能を追加した。

結果: インターネットを介して組織スライドを地図アプリのように表示、確認することに成功した。アノテーション機能も正常に機能し、画像の任意の場所にマーキングが可能であった。掲示板には組織スライド画像とコメントの記入が可能であった。オリジナルの画像データは1GBを超えるデータサイズであったが、Web技術により操作上のストレスなく確認することが可能であった。PC画面を通して組織を見ているため、複数人で

同一視野を確認することが可能であった。

結論: 遠隔授業及び既存ソフトの課題をWeb技術により解決した。オープンソースのWeb技術を医療へ導入することで、医療や教育に関する情報利用のハードルが下がる可能性がある。

12. マルチコントラストMRIを用いた緑内障視路白質微細構造の検出

¹東京慈恵会医科大学眼科学講座

²情報通信研究機構脳情報通信融合研究センター(CiNet)

³大阪大学大学院生命機能研究科

⁴早稲田大学グローバルエデュケーションセンター

⁵玉川大学脳科学研究所

⁶吉川眼科

○小川 俊平¹・竹村 浩昌^{2,3}

堀口 浩史¹・宮崎 淳⁴

松元 健二⁵・増田洋一郎¹

吉川 啓司^{1,6}・中野 匡¹

Multicontrast magnetic resonance imaging of visual white matter pathways in patients with glaucoma. Shumpei OGAWA, Hiromasa TAKEMURA, Hiroshi HORIGUCHI, Atsushi MIYAZAKI, Kenji MATSUMOTO, Yoichiro MASUDA, Keiji YOSHIKAWA, Tadashi NAKANO

目的: 網膜障害に続発する脳組織構造変化が拡散強調MRIにより報告されている。しかし従来の単純なMRI指標では、具体的にどのような微細構造の変化が生じているのかを明らかにできない。本研究では複数の異なる特徴を持ったMRI指標を用いて、緑内障の視路白質微細構造を解析した。

対象: 緑内障17例(平均56.6歳, 女性8例)と正常30例(平均51.4歳, 女性14例)を対象に、3テスラMRIを用いて拡散MRIおよび定量的T1計測を行なった。前者が軸索の特徴と関連する指標(ICVF, ODI), 後者からミエリン量と関連する定量的T1値を求め、視索および視放線に関して各指標の値を2群間で比較した。また、視野検査としてHFA 24-2 SITA STANDARDを施行した。

結果: 視索では全測定値で、緑内障眼と正常群で有意な差を認めた。一方、視放線ではICVF (P < .001) のみに低下を認め、他は差がなかった。さらにこの値は、視野検査におけるMD値と有意

に相関した ($R = 0.50$, $P = 0.04$).

結論：緑内障の白質変化は、視索と視放線で大きく異なっており、視放線では脱髄よりも軸索障害が主体である可能性が示唆された。

13. アトピー性皮膚炎患者のシクロスポリン内服による睡眠改善効果の検討

¹東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

²スリープクリニック調布

³佃リバーシティ皮膚科

⁴ひふのクリニック人形町

○安田 健一¹・石氏 陽三¹

遠藤 拓郎²・谷戸 克己³

上出 良一⁴・延山 嘉真¹

朝比奈昭彦¹

Cyclosporine improves sleep quality in patients with atopic dermatitis. Ken-ichi YASUDA, Yozo ISHIIJI, Takuro ENDO, Katsumi TANITO, Ryoichi KAMIDE, Yoshimasa NOBEYAMA, Akihiko ASAHINA

目的：アトピー性皮膚炎は、湿疹や痒痒を繰り返す慢性炎症性皮膚疾患のひとつであり、重症例においては、睡眠障害を合併することがある。アトピー性皮膚炎の治療により、睡眠障害は改善することが多いが、その睡眠障害の程度を客観的に評価する有効な方法は少ない。シクロスポリンは、IL-4, IL-13, IL-31などのサイトカインを抑制し、皮膚末梢神経の増生や皮膚バリア機能障害を改善することにより、アトピー性皮膚炎患者の皮膚病変や痒痒を著明に改善する。しかし、同薬剤の睡眠への効果は不明な点が多い。今回、我々は、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者12名において、シクロスポリン内服前後で睡眠の質がどのように変化するか、睡眠活動量計 (Sleep sign Act®) を用いて客観的に評価した。

方法：睡眠障害を主訴にスリープクリニック調布を受診した中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者で、シクロスポリンを投与された12名で調査を行った。シクロスポリン投与開始前後14日から28日の睡眠の質を解析した。睡眠の質の評価は、総睡眠時間、入眠潜時、中途覚醒時間、睡眠中に起きた回数、睡眠効率、8分以上起きていた回数、姿勢変更回数の7項目で評価した。シクロスポリンの投与量は2.0~4.0 mg/kg/dayであっ

た。

結果：総睡眠時間 (12名中4名)、入眠潜時 (12名中2名)、中途覚醒時間 (12名中6名)、睡眠中に起きた回数 (12名中2名)、睡眠効率 (12名中7名)、8分以上起きていた回数 (12名中3名)、姿勢変更回数 (12名中3名) の有意な改善がみられた。全体的に12名中8名で7項目のうち少なくとも1項目の改善がみられた。中央値の平均値の比較では、入眠潜時、睡眠効率で有意差を認めた。

結論：シクロスポリンは、アトピー性皮膚炎患者の皮膚症状や痒痒のみならず、睡眠の質も改善すると考えた。

14. 高齢者女性における血小板、赤血球、比較的優位

御津医科学研究所

○今泉 忠芳

The comparative advantages of platelets/red blood cells in elderly women. Tadayoshi IMAIZUMI

臨床検査採血の中で、血小板、赤血球の算定はしばしば行われている。算定には基準値

が設けられ、これに基づいて臨床評価が行われる。

要介護高齢者では、基準値の枠に入らない例が多くみられる。その中でも女性と男性では異なり、女性において血小板、赤血球は男性よりも優位がみられた。

このことについて報告する。

対象と方法：対象 要介護高齢者例 (高齢者) (介護型病院入院例；女性F 37 平均年齢88.4, 男性30 平均年齢86.6, 及び中年者例 (中年者) (病院職員；女性54 平均年齢50.4, 男性32 平均年齢53.3) を対象とした。

方法：抹消血採血 (朝食前)、血小板数PLT、平均血小板容積MPV、赤血球数RBC、

赤血球径巾RDWを測定した。

基準値：血小板数PLT 130~400 microl / 平均血小板容積MPV 7.4~10.4 fl / 赤血球数RBC 男性M 4.70~6.10, 女性F 4.20~5.40 10⁶/jyou/ml / 赤血球径巾RDW 11.5~15.5%

結果1：血小板数PLT；1) 高齢者ではF 224.3, M194.8, $p < 0.005$ FがMより高値。2) 中年者に

においてもF252.7,M228.3, $p<0.02$ FがMより高値。
3) 高齢者と中年者の比較ではF, Mとも中年者の方が高値。4) 高齢者と中年者: 血小板数F>MであるがMPVには差がない。

結果2: 赤血球数RBC; 1) 高齢者ではF3.95, M3.65, $p<0.05$ FがMより高値。2) 中年者においてはF4.54, M4.73, $p>0.1$ 。3) 高齢者と中年者の比較では高齢者は低値。高齢者M 3.65, 中年者M4.73, $p<0/001$ 。4) 高齢者F, 中年者FのRDWには有意差みられない。

要約: 高齢者, 中年者において血小板は女性優位。高齢者の血小板, 赤血球低値は病的な状態ではない (MPV, RPWに差なし)。

血小板の動きは寿命との関連も想像される。

15. 人間ドック受診者の主観的健康感の特徴と関連する要因

¹東京慈恵会医科大学大学院健康科学

²東京慈恵会医科大学附属病院総合健診・予防医学センター

³慈恵医大晴海トリートメントクリニック

○和田 高士¹・加藤 智弘²

横山啓太郎³

Factors affecting subjective feelings of health.
Takashi WADA, Tomohiro KATO, Keitaro YOKOYAMA

目的: 主観的健康感健康の指標の一つとされ、死亡率や罹患率ではとらえられない健康の質的な側面をもつことから、国民健康基礎調査 (以下、国民調査) にも導入されてきた。良好な主観的健康感の形成には、どのような要因と関係しているのかを明らかにすることを目的に、人間ドック受診者を対象に質問票を用いて調査した。

方法: 2019年度の東京慈恵会医科大学 (当学) 附属病院人間ドック受診者で、下記の間診票回答を得て解析に同意した8,863名 (男性65%, 53.4 ± 10.8歳) を対象とした。本研究は当学大学倫理委員会で承認されている。国の調査と同様に主観的健康感に関する設問は、「あなたの現在の健康状態はいかがですか」回答肢は「1. よい, 2. まあよい, 3. ふつう, 4. あまりよくない, 5. よくない」, これを1, 2群, 3, 4, 5群に分け, 下記16項目の回答点数を, 年齢による影響を調整した線形回帰分

析を男女別に行った。既往歴3項目 (脳血管疾患, 心血管疾患既往, 腎障害), BMI, 心拍数, 治療中疾患3項目 (高血圧, 糖尿病, 脂質異常) 生活習慣8項目 (喫煙, 飲酒, 週2回以上の運動, バランスのとれた食事, 睡眠で休養がとれている, ストレス多少, 悩みの相談相手の存在, 楽しみがある) である。

結果: 主観的健康感の分布は, 1. よい (34.0%), 2. まあよい (27.1%), 3. ふつう (31.8%), 4. あまりよくない (3.6%), 5. よくない (0.6%), 「よい・まあよい」の合計は加齢により減少した。主観的健康感との強い要因は順に, ①睡眠で休養がとれている, ②ストレスが少ない, ③男性: 食事バランスがとれている, 女性: 心拍数が少ないであった。

考察: これまでの報告では睡眠時間と無関係であった。特定健診問診票項目や孤独感などを加え, 新たな知見を得た。

結論: 主観的健康感が良好な状態を形成している要因は, 生活習慣とくに十分な睡眠による疲労回復と関係していた。

本研究は令和3年度厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 20FA1021) を受け, 実施した研究の成果である。

16. 自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別におけるMRI画像のテクスチャ解析の有用性評価

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

藤岡 大晃・大柴 莉佳

大木 一剛・尾尻 博也

Evaluation of a texture analysis based on magnetic resonance images to differentiate focal-type autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma. Megumi SHIRAIISHI, Takao IGARASHI, Hiroaki FUJIOKA, Rika OE, Kazuyoshi OHKI, Hiroya OJIRI

目的: 限局性自己免疫性膵炎 (focal autoimmune pancreatitis: f-AIP) と膵癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma: PDAC) は類似した臨床所見や画像所見を呈することがあるが, 予後や治療法は異

なっており、確実な診断が重要である。超音波内視鏡下穿刺吸引法が確定診断のためには施行されるが、技術的な問題や十分な検体量が採取できないことやf-AIPとPDACは病理学的所見も類似することから診断困難な場合もあり、画像での診断能向上が望まれる。近年、自動的に抽出された多数のデータ特性化アルゴリズムを用いて、画像内のグレーレベルの強度とピクセルの位置を高次元の採掘可能な特徴に変換するテキスト解析が注目されており、画像診断にも活用されている。今回、我々はMRI画像のADC値に基づくテキスト解析を用いてf-AIPとPDACとの鑑別に有用な因子を評価した。

方法：f-AIPと診断された29人と病理組織学的にPDACと診断された84人を対象とし、後方視的にMRI画像を解析した。二人の評価者が二次元関心領域における平均ADC値と三次元関心領域における平均ADC値（3D-ADCmean）および288個のテキストパラメータ（16個のテキスト項目×18個のフィルタ）を算出し、単変量・多変量解析や受信者動作特性曲線解析の曲線下面積（AUC）算出をよって各因子の鑑別能を評価した。

結果：3D-ADCmeanは、PDAC群（ $1.41-1.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ）と比較してf-AIP群（ $1.16-1.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ）で有意に低く、二人の読影者間で高い一致率を示した（ICC=0.873）。テキスト解析の特徴量の中では、指数関数的フィルタをかけたエネルギー（exponential-energy）が最も高いAUC（評価者1：76.7%，評価者2：83.8%）を示し、読影者間の一致率は中程度であった（ICC=0.700）。多変量解析では、exponential-energy（オッズ比[OR]、3.699;95%信頼区間 [CI]、1.082-12.644;p < 0.05）と3D-ADCmean（OR, 7.151;95%CI, 1.006-50.812;p < 0.05）が有意差を示した。

結論：exponential-energyと3D-ADCmeanがf-AIPとPDACとの鑑別に有用な因子であった。

※本内容はARRS2021（The American Roentgen Ray Society）にて発表しました。

17. 異種動物の腎発生機構を利用した腎間質とネフロン再生への挑戦

¹東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

²東京慈恵会医科大学産学連携講座腎臓再生医学講座

齊藤 弥積¹・山中修一郎¹

松井 賢治¹・松本 直人¹

高村 毅¹・藤本 俊成¹

田尻 進¹・松本 啓¹

小林 英司²・横尾 隆¹

Challenge to regenerate the renal interstitium and nephrons with the renal development process in heterologous animals. Yatsumu SAITO, Shuuichiro YAMANAKA, Kenji MATSUI, Naoto MATSUMOTO, Tsuyoshi TAKAMURA, Toshinari FUJIMOTO, Susumu TAJIRI, Kei MATSUMOTO, Eiji KOBAYASHI, Takashi YOKOO

目的：腎臓はネフロン前駆細胞（Nephron progenitor cell: NPC）、間質前駆細胞（Stromal progenitor cell: SPC）、尿管芽（Ureteric bud: UB）の3つの前駆細胞に由来した臓器である。再生医療の研究の発展に伴い、iPS細胞からNPCやUBの誘導法は既に報告されているが、SPCの分化誘導法は未だ確立されていない。そのため、糸球体の血行動態や増殖性糸球体腎炎の病態に関わるメサンギウム細胞、生体機能維持に関わるエリスロポエチン・レニン産生細胞などの重要な役割を担う細胞群を含む腎間質の再生は達成されていない。我々はブタ等の動物胎子の腎発生領域を足場として利用してヒトの腎臓再生を目指している。これまで実験的にマウスをブタ、ラットをヒトに見立て、NPCを薬剤で除去できる遺伝子改変マウス胎子を開発し、外部からラットの腎前駆細胞を移植し、マウスからラットのNPCに入れ替えることでラットのネフロン再生に成功した。今回、この細胞除去システムをSPC単独、さらにNPCとSPCの両者に応用することで、腎間質の単独再生に加えネフロンと腎間質の同時再生が可能か検証した。

方法：SPCが除去可能な遺伝子改変マウス（Foxd1-DTRマウス）の後腎にGFPマウスまたはラットのSPCを移植した。その後、器官培養した後腎と、NOGマウスへ移植し2週間後に回収した後腎をそれぞれ免疫染色で評価した。次に、NPC

とSPCを同時除去できる遺伝子改変マウス (Six2/Foxd1-DTR マウス) の後腎にGFPマウスまたはラットのNPCとSPCを移植し、同様の手法で評価した。

結果: Foxd1-DTRマウスのSPCを薬剤で除去し、外来のSPCsを移植したところ、In vitroでドナーのSPCに置換されたCap mesenchyme構造が形成された。In vivoではドナー細胞に由来した広範囲の腎間質と間質系譜細胞が再生された。さらに、Six2/Foxd1-DTRマウスのNPCとSPCを薬剤で除去し、外来のNPCとSPCを移植したところ、In vitroでマウスUB周囲にラットのNPCとSPCが凝集したCap mesenchymeが形成された。In vivoではラットのネフロンと腎間質が再生された。

結論: マウスの腎臓を足場にラットのネフロンと腎間質の再生に成功した。

18. 治癒を目指した治療を行った少数転移乳癌の長期予後

¹ 東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科

² 東京慈恵会医科大学放射線医学講座

³ 東京慈恵会医科大学外科学講座乳腺・内分泌外科

⁴ 東京慈恵会医科大学臨床研究支援センター

○永崎栄次郎¹・田村 美宝¹

林 和美¹・宇和川 匡¹

木嶋 良和²・野木 裕子³

武山 浩³・西川 正子⁴

矢野 真吾¹

Long-term outcomes of patients with oligometastatic breast cancer treated with curative intent. Eijiro NAGASAKI, Miho TAMURA, Kazumi HAYASHI, Tadashi UWAGAWA, Yoshikazu KIJIMA, Hiroko NOGI, Hiroshi TAKEYAMA, Masako NISHIKAWA, Shingo YANO

背景: 少数転移 (oligometastases) とは個数が少なく部位が限局した転移のことを指す。転移乳癌は一般的に治癒困難で20年以上完全奏効が持続するのは2-4%程度である。そのためQuality of Lifeを維持しつつ長期の延命を目指すことが治療戦略となる。しかし、少数転移乳癌 (oligometastatic breast cancer: OMBC) は転移といえども局所病的な性質を持ち、薬物療法に手術や放射線治療を加えた集学的治療により治癒する可能性があるとし

て注目されている。このような理論背景から東京慈恵会医科大学附属病院 (当院) 乳癌診療グループは以前より臨床の場において少数転移乳癌に対して積極的に集学的治療を行ってきた。2012年にBreast Cancer誌にその成績を報告し、20年無再発生存 (RFR) 27.4%, 20年生存率 (OS) が34.1%と良好な成績であった。今回はそのアップデートと新たな因子を加えたサブグループ解析を行った。

方法: 1980年から2010年に当院で治療を行った73例について後方的に解析を行った。OMBCは転移臓器数2個以下、臓器あたりの転移個数5個以下、腫瘍径5 cm以下とした。治療は原則的に薬物療法をまず行い、その後可能であれば局所療法を追加し完全奏効を目指した。その後に薬物療法を追加した。

結果: 追跡期間中央値151ヵ月 (12-350) であった。28例 (44%) で局所療法が行われていた。20年RFR 29.1%, 25年RFR 29.1%, 20年OS 31.2%, 25年OS 23.4%であった。OSは20年から25年で低下を認めたが、乳癌以外の死亡によるものであり、RFRはプラトーとなっていた。予後因子について多変量解析を行い、転移臓器数1つのみと臓器あたりの転移個数3個以下の場合でOSとRFRが有意に良かった。

結語: 集学的アプローチで治療したOMBCの約30%で長期に再発を認めず、それらの症例は臨床的に治癒したと考えられる。特に転移臓器数や転移個数が限られた症例で予後がよかった。後方視的解析であり選択バイアスはあるが、OMBCに対する治癒を目指した集学的治療は有効な可能性がある。

19. 3D画像を用いた鼻中隔外鼻形成術を行った軟骨性斜鼻の術後評価

¹東京慈恵会医科大学形成外科学講座

²鼻中隔外鼻クリニック

○川端 優也^{1,2}・積山 真也^{1,2}

森山 壮^{1,2}・宮野 千草^{1,2}

宮脇 剛司^{1,2}

Evaluation based on 3-dimensional imaging of septal deviation after septorhinoplasty. Yuya KAWABATA, Shinya TSUMIYAMA, Soh MORIYAMA, Chigusa MIYANO, Takeshi MIYAWAKI

はじめに：斜鼻は鼻骨および鼻軟骨の複合体から形成される外鼻ピラミッドの歪みの結果生じる。手術は鼻骨の骨切りや各種graftの併用によるL-strutの再建，軟骨のずらし縫合や鼻中隔軟骨のANSへの再固定などを行うが，軟骨記憶の影響でしばしば術後の矯正不足や後戻りを経験する。そのため，鼻中隔外鼻形成術の中でも斜鼻の矯正手術は困難であると言われている。今回骨切りを要さない軟骨性斜鼻について術後の矯正程度について評価を行った。

方法：2017年6月～2019年10月に東京慈恵会医科大学附属病院で鼻中隔外鼻形成術を行った軟骨性斜鼻の患者のうち術後3ヵ月以降に経過観察が可能であった19例（男性13例，女性6例）を対象とした。斜鼻をそれぞれC-type（10例）とI-type（9例）に分類した。鼻根部と上口唇の正中を結んだ線から変曲点までの角度をVECTRA®（Canfield Scientific社製）を用いて3D画像より計測し，術前後の斜鼻の角度の変化を後ろ向きに検討した。

結果：年齢は20～58歳，平均年齢は36.1歳であった。C-typeは平均155.9°から164.0°に変化した（180°が理想的な角度），I-typeは平均7.1°から3.7°に変化した（0°が理想的な角度）。C-typeは理想角から平均91%まで改善を認め，I-typeの平均変化率は46%であった。どちらのタイプの斜鼻でも矯正が得られていた（ $P<0.05$ ）。（Wilcoxon rank sum test）

考察：骨切を要さない軟骨性斜鼻の治療は軟骨記憶の影響からしばしば術後の矯正不足を生じる。C-typeの斜鼻は外傷や術後の影響などで鼻中隔軟骨に大きな亀裂を生じている症例が多い。一

方，I-typeの斜鼻症例は外傷に加え，鼻骨，上弯からの連続に伴う斜鼻やANSからの脱臼を伴う症例を多く認める。今回の評価結果からC-type，I-type共に術後は正中線に近づくが，完全な正中化は得づらく，矯正不足や術後の後戻りの可能性が示唆された。上記の予防策として，骨切りや上弯の修正の追加や，外傷部で曲がり大きい箇所や鼻中隔軟骨を前鼻棘へ再固定する際に過矯正を行うことも有効と思われた。

20. 子宮内膜上皮及び間質による子宮内膜再生

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再生医療センター細胞医療研究部

³国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター

⁴国立がん研究センター先端医療開発センター HPV関連がん予防・治療プロジェクト

○横溝 陵^{1,2,3}・藤木由貴子²

岸上 遥映²・岸 裕司¹

清野 透⁴・中山 早苗²

左合 治彦³・岡本 愛光¹

梅澤 明弘²

Endometrial regeneration with endometrial epithelium: homologous orchestration with endometrial stroma as a feeder. Ryo YOKOMIZO, Yukiko FUJIKI, Harue KISHIGAMI, Hiroshi KISHI, Tohru KIYONO, Sanae NAKAYAMA, Haruhiko SAGO, Aikou OKAMOTO, Akihiro UMEZAWA

目的：子宮内膜の菲薄化は不妊治療において治療成功率に悪影響を来すことが知られている。本病態の改善を目的として，体外培養した自己子宮内膜を移植するという再生医療が治療選択肢の一つとして期待されているが，子宮内膜を構成する子宮内膜上皮細胞の増殖能力には限界があり培養困難であるために，本再生医療を治療戦略とするうえでの障壁となっている。そこで我々は，子宮内膜上皮細胞の長期培養を可能とする方法の確立を目的として本研究を実施した。

方法：ヒト摘出子宮検体由来の子宮内膜組織から子宮内膜上皮細胞と子宮内膜間質細胞を初代培養し，その後の子宮内膜上皮細胞の培養において，子宮内膜間質細胞とヒトES細胞由来細胞をフィーダー細胞として用いた場合に子宮内膜上皮細胞の増殖を支持できるか検討した。更に凍結融解の過程を経た子宮内膜上皮細胞と子宮内膜間質

細胞を用いて三次元培養が可能であるか検討した。

結果：フィーダー細胞を用いることで子宮内膜上皮細胞の増殖効率は飛躍的に向上した。ヒト由来フィーダー細胞の中では子宮内膜間質細胞が最も良いフィーダー活性を示し、81日間、第5継代にわたり培養可能であった。更に凍結融解の過程を経た子宮内膜上皮細胞と子宮内膜間質細胞を用いて子宮内膜三次元モデルの構築に成功した。

結論：難治性の子宮内膜菲薄化に対する治療戦略となりうる *in vitro* 子宮内膜培養モデルの構築に成功した。本研究成果は着床という生殖生理学的現象のメカニズムを解明する上で新たなフレームワークを提供するとともに、現在不妊治療として行われている体外受精 (*in vitro fertilization*) - 胚培養-胚移植という高度生殖補助医療を一步先へと推し進め、胚の子宮内膜への着床までを体外で行う "*in vitro implantation*" という新規不妊治療法の創出へとつながる礎となる。

21. 「ういケアみなと」の中間評価と今後の展望について

¹港区立がん在宅緩和ケア支援センターういケアみなと

²東京慈恵会医科大学附属病院患者支援・医療連携センター

○竹下 保¹・南塚 恵¹

大野 道子¹・市川 恵子¹

小沼 重幸¹・高柳くみ子¹

木村さとみ²・中島 朋²

高橋 都¹

Mid-term evaluation and future prospects of "Ui Kea Minato". Tamotsu TAKESHITA, Megumi MINAMIZUKA, Michiko OONO, Keiko ICHIKAWA, Shigeyuki KONUMA, Kumiko TAKAYANAGI, Satomi KIMURA, Tomo NAKAJIMA, Miyako TAKAHASHI

目的：5年契約の満3年が経過し、前半3年についての点検・評価をするとともに後半2年の展望を考察する。

方法：活動実績、アンケート結果、第三者評価などから分析する。

結果：

1. 相談機能に関する評価

初年度（2018年）の248件と比較して2年目は306件（初年度+58件）、3年目は260件（初年度

+12件）であった。3年目はコロナ禍の影響で4月、5月の相談件数が大きく減少したものの、6月以降は前年水準に戻った。また、ソーシャルワーカーへの相談増が特徴であった。第三者評価における相談対応は「S」評価が得られている。

2. 交流機能に関する評価

がん患者さんや区民を対象としたセミナーやイベントを初年度は50件開催した。2年目は52件、3年目は80件の開催に繋がった。参加者のアンケートから94%が満足度を評価している。くつろぎカフェについては年々参加者数が増加傾向にある。また、社会情勢に対応するためYouTubeを活用した動画配信を行うなど、情報発信の新たな試みも行った。

3. 普及啓発機能に関する評価

ホームページのリニューアルや書籍類の拡充、がん緩和ケア区民講演会の開催など情報提供機能を拡大した。また、小学生の校外授業を行うなど港区のがん教育に寄与した。

4. 調整機能に関する評価

訪問看護ステーションや介護事業所など横の繋がりが少ないスタッフに対する交流事業の企画など地域医療者に対してハブ機能を生かした活動を行った。

5. 人材育成機能に関する評価

地域医療者セミナーの開催、各種学会への参加、情報共有カンファレンスの開催など、内外において人材育成を行った。

6. 療養と就労の両立支援に関する評価

社会保険労務士による両立支援セミナー（がん制度大学）を開催するとともに、がんの治療と仕事やお金に関する個別相談を企画・実施し、情報と相談機会を提供した。

7. 今後の展望について

前半3年の評価を踏まえ、医療機関や関連施設との連携を強化するとともに、相談機能の更なるレベルアップに努める。また、積極的に出向くなどして広報活動を強化する。

結論：認知度を向上させ、地域包括ケアシステムの一環として顧客のサポーターになることが、区有施設としての社会貢献に繋がる。

22. 術前骨格筋量は下咽頭癌切除再建手術後の嚥下機能の既定因子である

東京慈恵会医科大学形成外科学講座

○兄玉 浩希・岸 慶太

オルグンドルック・平山 晴之

石田 勝大・宮脇 剛司

Preoperative skeletal muscle mass is a determinant of swallowing function after surgery for hypopharyngeal cancer. Hiroki KODAMA, Keita KISHI, Doruk ORGUN, Haruyuki HIRAYAMA, Katsuhiko ISHIDA, Takeshi MIYAWAKI

背景：頭頸部癌患者の高齢化に伴い、術後合併症や機能との関連が注目されている。また近年サルコペニアの概念が登場し、外科領域では術後合併症や摂食、ADLとの関連の研究が散見される。一方で頭頸部癌再建術後に対するサルコペニアの影響に関する報告は少ない。今回下咽頭癌再建例における術前骨格筋量と術後摂食機能の関連を調査したので報告する。

対象・方法：2015年6月～2020年8月の期間で咽喉頭食道全摘、前外側大腿皮弁再建を施行した症例のうち、術後半年以降に評価し得た73例を対象とした。骨格筋量は、術前CT画像からImageJを用いて第3頸椎の傍椎筋断面積を算出し、腰部骨格筋指数（以下LSMI）を推定した。術後摂食機能は、食事形態（常食or軟食摂取）、鼻逆流・咽頭狭窄（拡張術施行症例）の有無を評価した。LSMIと術後機能の関連を統計分析した。

結果：常食摂取群のLSMIは軟食群より有意に高値であった（ $p=0.01$, Mann-Whitney U test）。その他術後機能との有意な相関を認めなかった。

考察：器質的な狭窄がなくても摂食機能が低い症例をしばしば経験するが、その原因の一つにサルコペニアの関連が考えられる。咽喉頭摘出後の摂食は周囲筋肉の代償運動で嚥下圧をかけることが重要だが、骨格筋量低下症例は嚥下圧が低いため常食摂取が難しい可能性がある。一方で骨格筋量はサルコペニアの一側面に過ぎず、今後は握力や歩行速度等との関連も調査する必要があると考える。

23. 病原体媒介蚊の吸血を正・負に制御する宿主血液成分の同定

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中心

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

○佐久間知佐子^{1,2}・岩本 武夫³

嘉糠 洋陸^{1,2}

Identification of blood components of the host positively and negatively regulate the blood-sucking behavior of mosquitoes. Chisako SAKUMA, Takeo IWAMOTO, Hirota KANUKA

蚊の吸血は、マラリアやデング熱などの疾患の原因となる病原体を伝播する根源的行動であり、その分子機序の理解が求められている。蚊の擬似的な吸血行動において、ATP、ADP等のアデニンヌクレオチドは、その開始と促進を刺激する物質として知られている。これらは吸血源となる動物の血液内に豊富に含まれていることから、蚊の吸血を正に制御する物質と目されているが、その受容体の実体や、情報処理を行う神経は未同定であった。我々は、アデニンヌクレオチドの受容体として、味覚受容体（Gr）の1つであるGr5が機能する可能性を見出した。ネッタイシマカ（*Aedes aegypti*）において、非吸血性のオスに比べメスの口吻先端で発現が顕著に高いGr5について、その遺伝子欠損ネッタイシマカ（Gr5欠損蚊）を遺伝子編集技術により作製した。Gr5欠損雌蚊では、マウス血液吸血率・ATP含有水擬似吸血率ともに低下が観察された。口吻の微細行動解析より、Gr5欠損雌蚊が、ATP溶液の中で口針を用いた探索行動を繰り返している様子が観察され、口針でのアデニンヌクレオチドの受容に異常をきたしていることが推測された。Gr5は、口針神経に発現することで、アデニンヌクレオチドを受容し、吸血を正に制御する可能性が示唆された。

次に、ATPによる擬似吸血に影響を与える因子を探索したところ、マウス血清が吸血抑制活性を持つことを発見した。HPLCによって煮沸血清上清を分画したところ、特定の画分のみが吸血抑制能を示した。その画分のLC-MS/MS解析により、進化的に保存された既知の血液凝固関連ペプチドが同定された。

以上の結果から、宿主の血液には、蚊の吸血を

促進するアデニンヌクレオチドに加え、吸血抑制能を持つペプチドが存在することが明らかとなり、吸血の進行に伴って拮抗する制御系のせめぎ合いが起きていることが推測される。

24. 慈恵大学8施設協働新人看護師・助産師移行期支援プロジェクトの紹介—附属病院看護管理者・看護教員を対象としたアンケート結果より—

¹東京慈恵会医科大学医学部看護学科

²慈恵柏看護専門学校

³東京慈恵会医科大学教育センター看護キャリアサポート部門

⁴東京慈恵会医科大学葛飾医療センター看護部

⁵東京慈恵会医科大学附属病院看護部

⁶東京慈恵会医科大学附属第三病院看護部

⁷東京慈恵会医科大学附属柏病院看護部

⁸慈恵看護専門学校

⁹慈恵第三看護専門学校

○高橋 衣¹・中尾みさ子²

佐藤 紀子¹・高橋 則子³

玉上 淳子⁴・福田美和子¹

山下真裕子¹・小寫 順子⁵

鈴木 由香⁴・朝倉真奈美⁶

高橋 明子⁶・和田 美恵⁷

佐藤千恵子⁸・那須 詠子⁹

高橋 真喜²

Introduction of a transitional support project for novice nurses and midwives by 8 facilities of The Jikei University: Results of a questionnaire survey of nursing administrators and nursing teachers in charge of ward rounds. Kinu TAKAHASHI, Misako NAKAO, Noriko SATO, Noriko TAKAHASHI, Junko TAMAGAMI, Miwako FUKUDA, Mayuko YAMASHITA, Junko KOJIMA, Yuka SUZUKI, Manami ASAKURA, Akiko TAKAHASHI, Mie WADA, Chieko SATO, Eiko NASU, Maki TAKAHASHI

2021年4月～6月にかけて慈恵大学8施設協働新人看護師・助産師移行期支援を実施した。東京慈恵会医科大学附属病院・葛飾医療センター・第三病院・柏病院の4つの附属病院に配属された新人看護師・助産師を対象に、看護学科と3つの看護専門学校教員が各附属病院看護部と連携して、外来・手術室・病棟のラウンドと集団面談を行った。ラウンドをする際には、精神看護学教員から提案された「新人看護師/助産師病棟ラウンド時

の5カ条」と研究的に明らかとなっている「新人看護師/助産師病棟リフレクション支援5カ条」をプロジェクトメンバーとラウンドする教員間で共有し、アサーティブな面談を心掛け開始した。面談記録は、対面した新人看護師・助産師に了解を得た上で、対応した教員がGoogle driveに記録しメンバーで共有した。記録内容によって必要と判断した際には、個別支援・グループ支援をタイムリーに実施した。

支援プロジェクト終了後、支援を実施した4つの附属病院看護管理者・看護教員を対象にアンケート調査を実施した。今回、2021年度慈恵大学8施設協働新人看護師・助産師移行期支援プロジェクトの実施内容と支援者側を対象にアンケート調査内容を質的に分析したので報告する。

25. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)合併サルコペニア発症へのParkin介在性マイトファジーの関与

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細胞生理学講座宇宙航空医学研究室

³東京慈恵会医科大学整形外科講座

○伊藤 晶彦¹・橋本 典生¹

谷端 淳²・松林 沙知¹

佐々木諒子¹・藤本 祥太¹

川本 浩徳¹・渡邊 直昭¹

門田 宰¹・藤田 雄¹

伊藤 三郎¹・竹越 大輔¹

皆川 俊介¹・沼田 尊功¹

原 弘道¹・松岡 竜輝³

宇高 潤³・荒屋 潤¹

斎藤 充³・桑野 和善¹

Involvement of Parkin-mediated mitophagy in chronic obstructive pulmonary disease-related sarcopenia pathogenesis. Akihiko ITO, Mitsuo HASHIMOTO, Jun TANIHATA, Sachi MATSUBAYASHI, Ryoko SASAKI, Shota FUJIMOTO, Hironori KAWAMOTO, Naoaki WATANABE, Tsukasa KADOTA, Yu FUJITA, Saburo ITO, Daisuke TAKEKOSHI, Shunsuke MINAGAWA, Takanori NUMATA, Hiromichi HARA, Tatsuki MATSUOKA, Jun UDAKA, Jun ARAYA, Mitsuru SAITO, Kazuyoshi KUWANO

目的：COPDの死亡リスク因子は身体活動性の低下であり、サルコペニアが関与する。COPD患者の骨格筋では活性酸素種（ROS）が増加し、ミ

トコンドリア障害が示唆される。Parkin 介在性マイトファジーとサルコペニアとの関連性を検討した。

方法：C2C12細胞由来の筋管を用いParkin ノックダウン (PKD) と過剰発現 (PHA) を行い、タバコ抽出液 (CSE) による筋管のROS産生、筋径、ミオシン重鎖 (MHC) 蛋白発現量、ミトコンドリア形態への影響を評価した。6ヶ月間喫煙曝露した野生型 (WT) とParkin ノックアウト (PKO) マウスの腓腹筋で組織評価とWestern blot (WB)、電子顕微鏡 (EM) 解析を行った。大腿骨頸部骨折で人工骨頭置換術を行った患者の大殿筋をコントロール (A群)、サルコペニア単独 (B群)、COPD合併サルコペニア (C群) に分類し同様の解析を行った。

結果：CSE刺激により筋管の萎縮が見られたが、ミトコンドリアROSに特異的な抗酸化剤であるMito-TEMPOを添加したものでは筋径は維持され、MHC発現低下は抑えられた。PKD筋管は、CSE刺激でコントロール筋管と比べ有意にROSの産生増加と筋径の短縮、MHC発現量の低下、ミトコンドリア形態の著しい膨化を認めたが、PHA筋管では、それらの異常は抑制された。

WTマウス喫煙群では非喫煙群に比べて筋重量の減少、ParkinとMHCの発現量の低下を認めたが、PKOマウス喫煙群の筋重量とMHCの発現量はより顕著に減少し、TOMM20の発現量の上昇を認めた。組織染色では、PKOマウス喫煙群では、酸化ストレスの指標である4-HNEの増強を認め、EMでの観察では、より著しく膨化したミトコンドリアを認めた。

人の大殿筋での解析では、A群とB群と比較して、C群においてより顕著にParkinの発現低下、TOMM20の発現上昇を認めた。組織染色ではA群に対しC群における4-HNEの増強を認め、EMでの観察では、C群で膨化したミトコンドリアの蓄積が観察された。

結論：喫煙刺激によるParkin発現低下は、傷害ミトコンドリア蓄積を介して、サルコペニア病態進展に関与している可能性が示唆された。

26. 高齢者心房細動患者に対する直接型経口抗凝固薬とビタミンK拮抗薬の比較：メタ解析

¹東京慈恵会医科大学臨床薬理学講座

²慶應義塾大学薬学部医薬品情報学

³ウエストバージニア大学薬学部臨床薬学

⁴就実大学薬学部薬学科薬物動態学研究室

○志賀 剛¹・橋口 正行²

城戸 和彦³・清水美貴子⁴

Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in elderly patients with atrial fibrillation. Tsuyoshi SHIGA, Masayuki HASHIGUCHI, Kazuhiko KIDO, Mikiko SHIMIZU

背景：心房細動に伴う血栓塞栓予防としてガイドラインでは直接型経口抗凝固薬 (DOAC) を第一選択薬として推奨されている。しかし、高齢者では出血のリスクが高く、生理的にも腎機能も低下していることから腎クリアランスを有するDOACの有用性については定まっていない。本研究の目的は、高齢者心房細動患者におけるDOACとビタミンK拮抗薬 (VKA) の有効性、安全性についてメタ解析を用いて比較することである。

方法：MEDLINEとGoogle Scholarから75歳以上の心房細動患者を対象にDOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) とVKAの有効性、安全性を比較した試験を検索した (最終検索月：2021年7月)。主要有効性評価項目は脳卒中あるいは全身性塞栓症、主要安全性評価項目は大出血とした。副次評価項目は総死亡と頭蓋内出血とした。メタ解析は変量効果モデルを用いた。

結果：評価項目として脳卒中・全身性塞栓症は5試験、総死亡は4試験、さらに大出血あるいは頭蓋内出血は5試験を対象とした。高齢者心房細動患者においてDOAC使用者はVKA使用者より脳卒中・全身性塞栓症の発現が有意に少なく (Odds ratio (OR) 0.77; 95% confidence interval (CI) 0.63, 0.94; $p=0.01$; $I^2=50\%$)、大出血 (OR 0.70; 95% CI 0.63, 0.78; $p<0.001$; $I^2=0\%$) も少なかった。また、総死亡 (OR 0.55; 95% CI 0.43, 0.71; $p<0.001$; $I^2=90\%$) あるいは頭蓋内出血 (OR 0.51; 95% CI 0.33, 0.77; $p=0.002$; $I^2=72\%$) の発現についてもDOAC使用者はVKA使用者より有意に少なかった。

結論：本研究の結果から高齢者心房細動患者に

においてもDOACのほうがVKAよりも有用性の高いことが示唆された。

27. 社会的階層—血糖制御連関を司る生物学的・脳科学的機構の解明

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東京慈恵会医科大学総合医学研究センター神経科学研究部

○浮地里佳子^{1,2}・高橋由香里²

杉村 弥恵²・的場圭一郎¹

加藤 総夫²・西村 理明¹

Clarifying the biological and cerebral mechanisms underlying the link between social hierarchy and glucose metabolism. Rikako UKICHI, Yukari TAKAHASHI, Yae K. SUGIMURA, Keiichiro MATOBA, Fusao KATO, Rimei NISHIMURA

背景と目的:糖尿病の薬物療法の進歩によって、その血糖改善効果は近年、飛躍的に向上してきた。一方、生活改善・食事指導などによる適正血糖の維持を介した糖尿病治療の効果は依然として不十分な例が少なくなく、その背景には、食行動および血糖制御に関与する神経系の機能の多様性があると想定されている。高次情動制御に関わり食欲や食行動を制御する前頭前皮質 (Hare et al. 2011) は、インスリン感受性とも連関していることが報告されており (Van Vugt et al. 2013), この連関機構の解明は、各個人の行動特性や個性を考慮した、より効果的な個別血糖管理法の開発につながる。社会情動性—血糖制御連関の生物学的機構を解明することを目的として、実験動物で社会的・情動的行動と血糖制御の関係を評価するとともに、摂取栄養の実験的変更、および、脳活動への介入的操作がこの連関に及ぼす影響を評価した。

方法: C57BL6J雄マウス4匹を同一ケージ内で飼育し、各マウスのケージ内ランクをtube test法 (Wang et al., 2011) で評価した。第10計測目のランクを各個体の基準ランク (BL-rank) と定義した。各動物に対し、以下の介入前後で、糖・インスリン負荷後血糖値を評価した。

介入1: 低脂肪食 (脂肪含有量10%) 摂餌下、ランクと血糖制御を評価したのち、高脂肪食 (脂肪含有量60%) に変更し、2週間後に再評価した。実験終了後膵臓を摘出し、膵島面積を計測した。

介入2: 人工的神経活動抑制を可能にするhM4Di受容体をAAVベクターを用いて右扁桃体に発現させた。扁桃体は他個体との関係性の評価に関与し前頭前皮質の制御下にあることが知られており (Huang et al., 2020), BL-rank4の個体に人工リガンドを腹腔内投与して、そのニューロン活動抑制がランクおよび血糖制御に及ぼす影響を評価した。実験終了後hM4Di受容体発現部位を同時に発現させた蛍光タンパクの可視化によって確認した。

結果: 糖・インスリン負荷後血糖値、および、平均膵島面積は各個体のBL-rankと有意な負の相関を示した。この有意な相関は、低脂肪食から高脂肪食への変更 (介入1) によって消失した。人工リガンドclozapine-N-oxideによるBL-rank4右扁桃体ニューロンの抑制 (介入2) は、ケージ内ランクを上昇させ、インスリン負荷後血糖値とBL-rankとの相関を消失させた。

結論: マウスにおいて社会的階層—血糖制御連関が存在し、その連関は食餌 (特に脂肪含有量) に依存していた。下位マウスにおける扁桃体活動の抑制が、ケージ内ランクを上昇させるとともに、社会的階層—血糖制御連関の消失を来した。大脳辺縁系を標的とした社会的・情動的行動の介入的制御が、今後の個別化した糖尿病治療に重要であることを示唆している。

28. 嗅球に潜伏感染したヒトヘルペスウイルス6の炎症誘導作用

東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

○岡 直美・小林 伸行

嶋田 和也・石井 梓

近藤 一博

Induction of inflammation by human herpesvirus 6 latently infecting the olfactory bulb. Naomi OKA, Nobuyuki KOBAYASHI, Kazuya SHIMADA, Azusa ISHII, Kazuhiro KONDO

背景と目的: 近年、うつ病は大きな社会問題となっているが、発症メカニズムは未だ明らかにされていない。私たちは昨年、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の潜伏感染タンパク質SITH-1がストレス応答経路の視床下部-下垂体-副腎系

(HPA系)を亢進し、うつ病発症リスクを上昇させることを報告した。しかし、HPA系の亢進を模したコルチコステロン慢性投与動物の約半数はうつ病様行動を示さないことが知られている。

一方で、うつ病患者は炎症性サイトカインレベルが高いことから、うつ病の病態に炎症が重要であると考えられている。そこで、本研究ではSITH-1タンパク質が炎症誘導に関与している可能性を検証することにした。

方法：SITH-1発現マウスの臓器を採取し、炎症関連遺伝子の発現量を測定した。さらに他の要因による炎症をSITH-1が増悪させる可能性を検証するために、SITH-1発現マウスにデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を飲水投与した腸炎モデルを作製し、腸内の炎症関連遺伝子の発現量および腸管組織の解析を試みた。

結果：SITH-1発現マウスは腸管における炎症性サイトカイン発現量が高いことが示された。さらにDSS投与モデルにおいては、対照マウスと比較してSITH-1発現マウスの体重低下が著しく、結腸の長さも有意に短縮していた。また、飲水を蒸留水に切り替えてからも炎症性サイトカイン発現量が高く、腸炎からの回復の遅延が確認された。

結論：SITH-1タンパク質はHPA系の亢進だけでなく、腸管の炎症を誘導、増悪することが示され、両方の機能がうつ病の発症に関与する可能性が示唆された。今後はHPA系の亢進と炎症の組合せがうつ病の炎症仮説として着目されている脳内炎症に関与する可能性を検証する。

また、うつ病合併率が高いことで知られる炎症性腸疾患の病態にSITH-1タンパク質が関与する可能性も示唆された。

29. 東京慈恵会医科大学附属病院で経験した新型コロナウイルス感染症の後方視的検討 —ダイヤモンド・プリンセス号から第三波まで—

¹東京慈恵会医科大学感染制御科

²東京慈恵会医科大学附属病院感染対策部

○宮本 智美¹・澤木 賢司¹

坂本 洋平¹・宮島真希子¹

李 広烈¹・中拂 一彦¹

保科 斉生¹・美島 路恵²

堀野 哲也¹・中澤 靖¹

吉田 正樹¹

A retrospective study of COVID-19 cases at The Jikei University Hospital: Cases from February 2020 through March 2021. Tomomi MIYAMOTO, Kenji SAWAKI, Yohei SAKAMOTO, Makiko MIYAJIMA, Kwangyole LEE, Kazuhiko NAKAHARAI, Tokio HOSHINA, Yukie MISHIMA, Tetsuya HORINO, Yasushi NAKAZAWA, Masaki YOSHIDA

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、2019年12月2日に中華人民共和国湖北省武漢市で最初に確認された新しい重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV-2)により引き起こされる感染症で、現在も世界的な流行が続いている。今回、2020年2月から2021年3月までの期間に、東京慈恵会医科大学附属病院が受け入れたCOVID-19症例(558例)のうち、感染症科が主科として診療した422例について、後方視的に治療内容と転帰を検討した。対象集団の年齢範囲は10歳から98歳であり、男性401例と女性21例が含まれ、173例は既往歴のない患者であった。軽症・中等症の症例が大部分を占めており、人工呼吸器を必要とした症例は32例(7.6%)であった。治療介入は104に行われた。2020年7月以前は、治療薬としてロピナビル・リトナビル配合剤、シクレソニド吸入剤、ヒドロキシクロロキン硫酸塩が用いられ、2020年8月以降はレムデシビルとデキサメタゾンの併用療法が主体となった。転帰は大半が自宅退院例であり、一部はリハビリ等を目的とした転院例であった。総死亡数は13例で、死亡率は、エビデンスに基づいた治療法が未確立であった2020年3月が最も高く(13%)、次いで国内感染数がピークに達した2021年1月が高率(7.9%)であった。この結果から、現在の

COVID-19の死亡率は、適切な時期に適切な治療を行うことができない状況、つまり大規模な流行下において最も高くなると考えられる。現在SARS-CoV-2ワクチンが広く接種されており、高齢者の感染割合は低下傾向にあるが、変異株による感染の拡大、若年者の重症化も増加しており、今後も引き続き注意を払うべき感染症である。

30. 壊死性筋膜炎における血液パラメータの 臨界異常

東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

○福田 将大・延山 嘉眞
朝比奈昭彦

Precritical abnormality of blood parameters in necrotizing fasciitis. Masahiro FUKUDA, Yoshimasa NOBEYAMA, Akihiko ASAHINA

目的：壊死性筋膜炎は比較的稀な疾患であり、皮下組織と筋膜の壊死を経て、生命を脅かす重症感染症である。壊死性筋膜炎を示唆する様々な血液のパラメータが研究されてきたが、そのようなパラメータは発症前から異常値を示しているかどうかは検討されていない。今回の研究は、このテーマを明らかにするために実施された。

方法：壊死性筋膜炎と蜂窩織炎のそれぞれに発症した12人と26人の患者を含む38人の患者を対象に遡及的に研究した。血液検査は、発症時と、発症前として定義されるベースラインで実施された。

結果：壊死性筋膜炎と蜂窩織炎の患者群の間で年齢と性別に有意差はなかった。しかし、それぞれの疾患の発症時におけるヘモグロビン、リンパ球数、血小板数、好中球対リンパ球比、ナトリウム、クレアチニン、アルブミン、D-ダイマー、および壊死性筋膜炎の検査リスク指標 (LRINEC) スコアのレベルに疾患間の有意差があった。また、ベースラインでは、ヘモグロビン、リンパ球数、単球数、血小板数、クレアチニン、D-ダイマー、およびLRINECスコアのレベルに有意差があった。さらに、ヘモグロビン、血小板数、C反応性タンパク質、クレアチニン、アルブミン、D-ダイマーは壊死性筋膜炎の患者のベースラインすでに異常なレベルを示していた。

結論：蜂窩織炎と比較して、壊死性筋膜炎における血液パラメータには、より重度な前臨界異常値を示すものがあることが、この研究で明らかにした。また、壊死性筋膜炎を発症した患者は潜在的に事前に特定されていたことを示唆した。

31. 一次性巣状分節性糸球体硬化症 コロンビア分類を構成する各病変の臨床病理学的検証： 日本人成人の横断的後ろ向き研究

¹東京慈恵会医科大学病理学講座

²東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○坂口 涼子¹・宮崎 陽一²
上田 裕之²・川村 哲也²
小此木英男²・坪井 伸夫²
横尾 隆²・城 謙輔¹
下田 将之¹

A clinicopathological study of the Columbia classification of focal segmental glomerulosclerosis in Japanese adult patients. Ryoko SAKAGUCHI, Yoichi MIYAZAKI, Hiroyuki UEDA, Tetsuya KAWAMURA, Hideo OKONOJI, Nobuo TSUBOI, Takashi YOKOO, Kensuke JOH, Masayuki SHIMODA

目的：巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) のコロンビア分類は、虚脱型亜型、尖型亜型、細胞型亜型、門部周囲型亜型、非特異型亜型に分類されるが、虚脱型病変 (COL)、尖型病変 (TIP)、管内増殖性病変 (CEL)、門部周囲型硬化 (PS)・硝子化 (PH)、非特異的硬化 (NS)・硝子化 (NH) が上記の亜型分類の基となっている。今回、成人の一次性FSGS症例において、上記の病変を定量的に評価し臨床像との相関を相関係数ならびに線形回帰により検討した。

方法：2001～2008年に東京慈恵会医科大学附属第三病院で腎生検を施行され一次性FSGSと診断された成人24症例を対象とし、COL、TIP、CEL、PS、PH、NS、NH、全節性硬化 (GS)・硝子化 (GH)、癒着 (AD)、糸球体毛細血管係蹄腫大 (HY) を呈する糸球体の総糸球体に対する割合、そして、小葉間動脈硬化 (AS)、間質線維化 (IF) を定量的に評価し、臨床情報との相関を解析した。

結果：年齢54歳 (22-75歳)、男：女=17:7、BMI=24.8±4.0であった。症例は門部周囲型亜型 (9

例), 細胞型亜型 (7例), 非特異型亜型 (8例) に分類された。各病変の頻度は, PS+PH 2% (0-13%), NS+NH 2% (0-26%), CEL 0% (0-14%), GS+GH 22% (0-68%), AD 0% (0-20%), HY 3% (0-28%) であった。臨床病理相関では, 収縮期血圧とPH, NHまたはIF, 尿潜血とCEL, BMIとNH, 尿蛋白とPS, 血清アルブミン値とHY, eGFRとPSまたはIFに有意な相関 ($p<0.05$) が見られた。

結論: 成人において, 糸球体の各病変の占める割合と一定の臨床所見に相関が見られたが, それらの病変には高血圧による修飾の可能性が示唆された。

32. 小児側弯症手術に対する日本初の安心安全な手術法の開発—ハイブリッド手術室で行うナビゲーション・仮想現実(VR)併用手術—

東京慈恵会医科大学整形外科学講座

○勝見 俊介・篠原 光

有村 大吾・小幡新太郎

池上 拓・斎藤 充

Development of Japan's first safe and secure method for pediatric scoliosis surgery: Surgery combining navigation and virtual reality performed in a hybrid operating room. Shunsuke KATSUMI, Akira SHINOHARA, Daigo ARIMURA, Shintaro OBATA, Taku IKEGAMI, Mitsuru SAITO

目的: 近年, 脊椎外科領域ではナビゲーション使用下での椎弓根スクリュー (PS) の低い逸脱率が報告されている。整形外科でもRobotic C-armを有したハイブリッド手術室対応多軸透視システムであるARTIS phenoと, 自動登録式ナビゲーションシステムのBrainLab社製Curveを用いて側弯症手術を行っている。今回東京慈恵会医科大学附属病院でARTIS phenoとCurveを使用した症例のPSの逸脱率やその逸脱の傾向について検討する。また新たに仮想現実 (VR) 技術を用いて逸脱率低下に取り組んでいる。

方法: 特発性側弯症, 症候性側弯症で手術した21症例 (同一術者) を対象とした。全例ARTIS phenoを用いて術中体位でCT撮影を行い, Curveを用いてPS挿入を行った。逸脱の評価はRao分

類を用いてGrade2以上を臨床的逸脱とし, 逸脱率や方向, 挿入に伴う合併症を検討した。

結果: Lenke分類Type1が7例, Type2が2例, Type5が8例, 脊髓空洞症に伴う側弯症が4例であった。男性3例, 女性18例。手術時平均年齢は16.2±3.3歳, major curveの平均cobb角は54.3±12.0度であった。全スクリュー369本のうち, 逸脱はGrade1が24本(6.2%), Grade2が11本(2.8%), Grade3が1本(0.3%)であり, 臨床的逸脱は3.1%であった。逸脱方向は内側17本(右14本, 左3本), 外側19本(右6本, 左13本)であった。スクリュー挿入に伴う合併症はなかった。

結論: 今回のハイブリッド手術室ナビゲーション使用下でのスクリュー逸脱率は3.1%と過去の報告と比較して非常に低く, フリーハンドやフルオロナビと比較し安全にPS挿入を行えることがわかった。しかしながら, これら最新機器を使用しても, まだスクリューの逸脱は発生しており, 逸脱は左側のスクリューは外側, 右側のスクリューは内側へ逸脱する傾向にあり, 回旋している椎体や, 椎弓根の細い椎体へのPS挿入は注意が必要である。そのため新しい試みとして, VR技術を用いて3次元的にPS刺入を行い, さらなる精度向上を目指していきたい。

33. 東京慈恵会医科大学附属病院における保険請求の現状と改善点の検討

東京慈恵会医科大学附属病院医療保険指導室

○石田 祐一・森田 葉子

鈴木 紀子・鳥海弥寿雄

Evaluation of the current status and areas of improvement of medical health insurance claims at The Jikei University Hospital. Yuichi ISHIDA, Yoko MORITA, Noriko SUZUKI, Yasuo TORIUMI

目的: 医療機関による医療保険請求は, 患者や保険者 (公的資金) から診療報酬を頂くという観点から適切に算定する責務がある。東京慈恵会医科大学附属病院 (以下, 本院) における外来・入院での診療報酬の請求件数の推移と査定状況を解析し, 改善点を明らかにする。

方法: 1) 2019年4月より2021年4月までの本院の外来・入院診療報酬請求件数と査定件数の推

移と新型コロナウイルス感染症蔓延前後（2019年4月～と2021年2月～の3ヵ月）の診療報酬件数と査定件数（平均値）を算出して新型コロナウイルス感染症蔓延の影響を明確にする。2）2021年2月～4月の査定内容を原因別に①診療内容（医師）の誤り、②事務的誤り（看護師・薬剤師関連の算定誤り・患者一元化算定の不徹底による誤りを含む）、③医師・事務両者の確認・点検の見落としによる誤りの3つに分類して、査定の主要な傾向とその原因について解析する。

結果：本院の外来・入院での診療報酬請求件数は2020年4月に急激に減少しており新型コロナウイルス感染症蔓延の影響は明らかであった。感染症蔓延前後の2期を比較すると、外来の新型コロナ感染症蔓延後の診療報酬請求件数は-10.3%と減少していたが、入院は8.3%増加していた。一方、査定件数の比較では外来が7.5%増、入院が18.3%減であり、外来は診療報酬請求件数が減少しているにも拘わらず、査定件数は増加していた。外来での査定内容割合を国保/社保別に分類したところ①（46.9%/42.9%）、②（18.0%/38.0%）、③（35.1%・19.1%）であり、①の主要な原因は外来担当医の検査・投薬等の過剰算定や保険ルールの理解不足、②の原因の60.4%が「一元化算定の不徹底」であった。

結論：本院でより適正な保険請求を行うためには、1）外来担当医の過剰算定に対する注意喚起と保険ルールをより習熟すること 2）診療報酬請求において「患者毎の一元化算定の不徹底」を早急に是正することが重要である。

34. 遺伝子 promoter 領域の脱メチル化による thymidine phosphorylase 発現レベルの変動が大腸癌のフッ化ピリミジン系薬剤感受性に与える影響

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

○小山 能徹・長田恵梨香

秋山 暢丈・馬目 佳信

Effect of changes in the thymidine phosphorylase expression level due to demethylation of the gene promoter region on the sensitivity of colorectal cancer to fluoropyrimidine drugs. Muneyuki KOYAMA, Erika OSADA, Nobutake AKIYAMA, Yoshinobu MANOME

・外科的治療を行うことができない遠隔転移を伴う進行期や再発の大腸癌患者には標準治療として化学療法が行われる。その際抗悪性腫瘍薬として代謝拮抗剤である5-Fluorouracil (5-FU) が最も汎用されるがその奏効率は約20%と効果が十分でなく、また使用しているうちに腫瘍が5-FUに対して耐性を獲得することが大きな問題となっている。Fluorouracil系の薬剤はその代謝経路が良く解明されており、広く使用されていて効果や有害事象などの解析が最も進んでいるため薬剤への感受性を上げたり耐性を克服したりする補助療法の開発は大腸癌化学療法研究の大きなテーマとなっている。

我々はFluorouracil系薬剤の代謝活性化酵素であるThymidine phosphorylase (TYMP) に注目して、その発現を変化させることが大腸癌に対する5-FUの感受性に影響を及ぼすのではないかと考えた。そこで大腸癌細胞にTYMPを強制発現させて感受性にどのような変化が起きるのか、強制発現以外の方法で感受性を上昇させる方法がないのか、などについて検討した。

・ヒト大腸癌HCT116細胞に外部からTYMP遺伝子を導入して5-FUに対する効果を調べたところ、TYMPの発現増強がFluorouracil系薬剤の感受性を増強させることが分かった。一方、大腸癌では多くの癌抑制遺伝子や薬剤代謝に関与する遺伝子の発現が低下しており、それらが発癌の原因であったり薬剤耐性に関与していたりすることが明らかになってきている。そこでこの細胞におけるエピジェネティック修飾、特にTYMPのプロ

モーター CpG 領域のメチル化の遺伝子転写や発現への影響について検討した。

・ DNA methyltransferase -1 (DNMT-1) は癌細胞において DNA メチル化の維持に必須であり特に大腸癌細胞においては核内に移行しメチル化制御による細胞増殖や薬剤耐性の関与が示されている。今回 HCT116 細胞を含む 5 つの大腸癌細胞株でこの遺伝子の発現が亢進していることやメチル化阻害剤である 5-aza-2'-deoxycytidine が TYMP の発現に影響を与えることなどを明らかにした。これらの結果が大腸癌に対する化学療法へ与える示唆について報告する。

35. 大気圧走査電子顕微鏡(ASEM)による水溶液中の組織イメージング

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総合医科学研究センター基盤研究施設

³産業技術総合研究所(AIST)

○山澤徳志子¹・立花 利公²

佐藤 主税³

Tissue imaging in an aqueous solution with atmospheric scanning electron microscopy. Toshiko YAMAZAWA, Toshiaki TACHIBANA, Chikara SATO

一般的な電子顕微鏡は、真空中で試料観察を行うため、湿った試料や溶液中の試料の直接観察には不向きである。また、油成分を含む組織は、脂質成分が有機溶媒による試料の前処理（数時間～数日以上に及ぶ脱水・包埋・薄切等）で失われてしまう。一方、基盤研究施設に現有の大気圧走査電子顕微鏡（ASEM）は、電子線を耐圧窒化シリコン薄膜を備えたディッシュを通過させることで、大気圧下で水溶液中の試料を直接観察できるという卓越した長所を持つ。そのため、化学固定はするものの、通常の電子顕微鏡のような試料の前処理は不要なので、より生体内に近い状態で、かつ迅速に観察できる。

我々は、ASEMを用いて脂肪組織や腺組織の分泌顆粒のような油成分を含む組織の微細構造の観察法を開発する事を目的とした。脂肪組織の観察には肥満モデルマウス（*ob/ob*）、腺組織の観察のために、唾液腺・涙腺の障害を惹き越す自己免疫

疾患であるシェーグレン症候群のモデルマウス（IQI/Jic）を用いた。化学固定したマウス唾液腺組織、肝臓をリンタングステン酸（PTA）で染色し、窒化シリコン（SiN）薄膜越しに、水溶液中で観察した。野生型マウス唾液腺組織中の分泌顆粒の微細形態が観察でき、IQI/Jicマウスの唾液腺では、分泌顆粒の形態変化が認められた。また、*ob/ob*マウスの肝臓組織内の脂肪が巨大化している形態の観察にも成功した。従って、ASEMは、分泌顆粒の異常の検出、組織内の脂肪の性状を観察する新たな方法になる可能性が示唆された。

36. 「家庭医療ブラッシュアッププログラム」受講により、受講者の周囲スタッフに生じた変化に関する質的検討

¹東京慈恵会医科大学内科学講座総合診療内科

²日本医療福祉生協連合会家庭医療学開発センター

³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

⁴東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○関 正康¹・藤沼 康樹²

松島 雅人³・常喜 達裕¹

小此木英男⁴・三浦 靖彦¹

大野 岩男¹・平本 淳¹

Changes that occurred to the staff around the participants of the “Family Medicine Brush-up Program”: a qualitative study. Masayasu SEKI, Yasuki FUJINUMA, Masato MATSUSHIMA, Tatsuhiro JOKI, Hideo OKONOJI, Yasuhiko MIURA, Iwao OHNO, Jun HIRAMOTO

目的：我々は、地域でプライマリケア医あるいは家庭医として診療する医師を対象に、診療で必要となる能力を習得するため、Problem-Based Learningアプローチを用いた「家庭医療ブラッシュアッププログラム」を創設した。本プログラムの評価を目的として研究を行なった。

方法：月1回本プログラムを開講し、2年後の修了時に学修者を対象にフォーカスグループインタビューを行なった。プログラムの内容は、プライマリケアに関する代表的な健康問題に関した毎回異なるケースシナリオを基に、そこから学修課題を学修者自身が抽出し、その調査成果の発表を行った。本研究では、プログラムの受講により、受講者周囲スタッフに生じた変化について質的に

検討した。2年間のプログラムを修了した8名の医師を対象とした。インタビューは、受講者の行動や意識に生じた変化を主なテーマとした。Kirkpatrickの4段階評価法のレベル4（組織での実践の変化）に相当する記録を抽出し、Steps for Coding and Theorization (SCAT) の手順に則りテーマ・構成概念を立て、カテゴリに分類した。

結果：患者の治療方針や所属施設の経営方針への参画、自発的な学修意欲の向上、経営面として収益向上が挙げられた。

結論：本プログラム受講により、受講者の所属する施設スタッフの診療参加意識や学修意識の向上が生じ、さらに、所属施設の経営状況の向上といった変化が生じたことが示唆された。本プログラムは、文部科学省・未来医療研究人材養成拠点形成事業の一環として行った。また、本研究はJSPS 科研費JP16K19179の助成を受けたものである。

37. 看護師・患者関係におけるシナジーの概念分析

東京慈恵会医科大学大学院医学研究科看護学専攻博士後期課程
 ○坂木 孝輔・中村 美鈴

Synergy of the nurse-patient relationship: A concept analysis. Kohsuke SAKAKI, Misuzu NAKAMURA

目的：入院生活は、患者にとって否定的な体験になりやすい (Rattray, 2004)。一方で、看護師と患者の関係性は、患者の体験の肯定化や、看護師の成長につながる事もある。これは看護師と患者の間にシナジーが生じた結果であると考えられる。本研究の目的は、看護師-患者関係におけるシナジーについての概念分析を行い、概念を定義する事である。

方法：Walker & Avantの方法を用いて、概念の定義を検討した。「シナジー」をキーワードに分野を超えて幅広く文献検討を行った。また、科学的文献検索は、PubMed, 医中誌を利用した。

結果：シナジーは19世紀半ばのギリシャ語 Sunergosから派生しており、Sun-「ともに」と ergon「働く」から「一緒に働く」という意味の言葉に由来する。看護学分野では、1969年に初め

て論文に登場し、2000年ごろからAACN Synergy model for patient Careに関する論文が増加している。

分析により2つの属性、4つの先行要件、3つの帰結を特定した。2つの属性は「看護師と患者の相互作用によって生じる発展的な現象」「独立して達成できるものとは異なるもの」、4つの先行要件は「先入観の排除」「信頼に基づくコミュニケーション」「患者中心のゴールの共有」「患者の特性にマッチした看護の提供」、3つの帰結は、「患者の肯定的な体験、アウトカムの最適化」「看護師の成長、満足度の向上」「環境の最適化」であった。

結論：看護師-患者関係におけるシナジーは、「看護師が先入観を排除し、患者の視点から患者を理解し、信頼に基づくコミュニケーションにより患者中心のゴールを共有する事、患者の特性にマッチした看護を提供する事から生じる。それにより、看護師と患者の相互作用が生じて独立しては達成できない発展的な現象が生じる。結果として、患者の肯定的な体験や最適なアウトカム、看護師の成長や満足、環境の最適化が起こる現象」と定義した。この概念を理解し、意図的にシナジーを起こす看護実践ができるようになることで、患者のアウトカムを最適化していく一助になれば良いと考える。

なお、本研究は、第16回 World Federation of Critical Care Nurses学会で発表した内容の一部である。

38. 集中治療室におけるエンドオブライフケアの概念分析

¹東京慈恵会医科大学大学院医学研究科看護学専攻博士後期課程

²東京慈恵会医科大学医学部看護学科

○榊 由里¹・中村 美鈴²

End-of-life care in the intensive care unit: A concept analysis. Yuri SAKAKI, Misuzu NAKAMURA

目的：死は誰にでも訪れる事実である。看護は全ての発達段階および健康-病気の連続体の全ての時点にある人々を対象とし、エンドオブライフケアも重要な一部である。この概念分析の目的は、集中治療室 (intensive care unit[ICU]) におけるエ

ンドオブライフケアの定義を明らかにすることである。

方法：ICUにおけるエンドオブライフケアの構造と定義を明らかにするため、さらにはクリティカルケア看護におけるエンドオブライフケアに関連する研究を導くため、Walker & Avantの方法を採用した。文献検討は、PubMedとScopusデータベースを用いた。

結果：ICUにおけるエンドオブライフケアの概念の6つの属性すなわち、患者/家族とのコミュニケーション、意思決定支援、症状マネジメント、多職種アプローチ、尊厳、文化的背景の尊重、が抽出された。4つの先行要因として、医療機器への依存、短い期間、患者自身の意思決定能力が低いまたはないこと、家族による代理意思決定の重視、が挙げられた。帰結は、家族の納得、医療スタッフと患者/家族との良好な相互関係、正常な悲嘆プロセス、家族の「支えられている」という感覚、の4つであった。

結論：ICUにおけるエンドオブライフケアを、「重篤な患者とその家族に対して、文化的背景を尊重し、尊厳をもって苦痛を取り除く、短期間ではあるが全人的なケアである。集中的にケアを行い、家族の代理意思決定を支援し、家族の納得をもたらす、最終的に患者が自分の人生を充分生ききり、家族が正常な悲嘆プロセスを辿ることを目指す」と定義した。この概念分析の結果は、クリティカルケア看護師がICUにおけるエンドオブライフにある患者と家族に最適なケアを提供するための一助となり、クリティカルケア看護におけるエンドオブライフに関連するさらなる研究に貢献すると考える。

なお、本研究は、第16回 World Federation of Critical Care Nurses学会で発表した内容の一部である。

39. 東京慈恵会医科大学附属病院における医療安全文化調査の結果報告

¹東京慈恵会医科大学附属病院医療安全推進部

²東京慈恵会医科大学附属病院医療安全管理部門

楠本 靖幸¹・瀧浪 将典²

大城戸一郎¹・小菅 誠¹

田村 宏美¹・佐藤 恵¹

有賀 庸代¹・廣瀬 俊昭¹

影井 淳子¹・石垣 秀城¹

A questionnaire survey of medical safety culture at The Jikei University Hospital. Yasuyuki KUSUMOTO, Masanori TAKINAMI, Ichiro OOKIDO, Makoto KOSUGE, Hiromi TAMURA, Megumi SATO, Nobuyo ARIGA, Toshiaki HIROSE, Junko KAGEL, Hideki ISHIGAKI

はじめに：医療安全文化調査（以下、本調査）とは、（公財）日本医療機能評価機構が医療安全文化の浸透度を定量的に測定することにより、医療安全文化の醸成の現状を把握するために作成したアンケート調査である。本調査の原文は、米国AHRQが開発した調査票であり、日本を含む93か国の調査に翻訳使用されており、回答者属性の設問を含め、全54問で構成されている。

東京慈恵会医科大学附属病院（以下、当院）では医療安全文化の醸成度を定量的に測定できないものかと模索していた際に、本調査の案内があり参加するに至った。本調査のメリットは、当院の年度別評価だけでなく、他施設との比較が可能となる点である。

方法：本調査はオンラインでの選択式アンケートを用いて実施しており、日本開始初年度である2019年度より附属4病院で参加し、医療安全推進期間中に全教職員対象に実施している。その結果を踏まえて当院と他施設間や附属4病院間での比較、当院の年度別比較に活用してきた。

結果：2020年度の日本国内における本調査の参加施設は47施設（うち500床以上の病院は15施設）であった。

2020年度の附属病院における回答者数は1,271名（うち病院所属者 1,099名）であり、葛飾医療センターは562名、第三病院は591名、柏病院は586名であった。これまで参加した2年間において、当院は他施設と比較し、「出来事報告の件数」

が非常に低い結果であった。またその他の項目においても特徴が出ていた。

結語：当院での年次比較，附属4病院間での比較，他施設との比較結果を踏まえて当院の医療安全に対する意識の向上につながる要因を検討し，対策に繋げていきたい。

40. 心房細動患者において各種カテーテルアブレーションデバイスを用いた肺静脈隔離術が術後心筋逸脱酵素及び炎症反応に与える影響

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葛飾医療センター循環器内科

○横山 正明¹・山下 省吾¹

佐藤 秀範²・大瀬戸宏綱¹

徳竹 賢一¹・横山 賢一¹

加藤 美香¹・鳴井 亮介¹

谷川 真一²・徳田 道史²

宮永 哲¹・杉本 健一²

山根 禎一¹・吉村 道博¹

Effects of pulmonary vein isolation with various catheter ablation devices on myocardial biomarkers and inflammatory reactions in patients with atrial fibrillation. Masaaki YOKOYAMA, Seigo YAMASHITA, Hidenori SATO, Hirotsuna OSETO, Kenichi TOKUTAKE, Kenichi YOKOYAMA, Mika KATO, Ryohsuke NARUI, Shinichi TANIGAWA, Michifumi TOKUDA, Satoru MIYANAGA, Kenichi SUGIMOTO, Teiichi YAMANE, Michihiro YOSHIMURA

背景・目的：高周波を用いた心房細動アブレーション術後に心筋逸脱酵素及び炎症反応が上昇することはよく知られているが，高周波以外のアブレーションデバイスにおいてそれは明らかでない。本研究の目的は各種アブレーションデバイスによる術後心筋逸脱酵素及び炎症反応の推移の違いについて検討することである。

方法：発作性心房細動に対して肺静脈隔離術を施行した100人の患者を対象とした。肺静脈隔離術の方法の内訳は，高周波が23人，クライオバルーンが36人，ホットバルーンが13人，レーザーバルーンが28人であった。術前及び術後の心筋逸脱酵素及び炎症反応値の推移を異なるアブレーションデバイス群間で比較検討した。

結果：心筋逸脱酵素に関して，クライオバル

ン群における術6時間後のトロポニンT値は他群に比して優位に高値であった。一方CK-MB値はクライオバルーン群において，術1時間後より最も高値となり術6時間後にピークに達した。この推移はホットバルーン群でも同様であり，高周波群及びレーザーバルーン群に比して有意に高値であった。炎症反応を示すCRP値は，術24時間後の時点において各デバイス間で有意差を認めなかったが，術48時間後においてレーザーバルーン群で有意な上昇を認めた。

結論：肺静脈隔離術後の心筋逸脱酵素や炎症反応の時間経過による推移は，各種アブレーションデバイスによって異なる特徴を有していた。クライオバルーン群は高周波やホットバルーン群，レーザーバルーン群と比較し，超急性期に最も広範囲な心筋傷害が見られた。一方でレーザーバルーン群は他群に比してやや遅延して炎症反応の上昇を認めた。

41. 造血幹細胞を標的としたレンチウイルスベクターを用いたGM1ガングリオシドーシスの遺伝子治療法の開発

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医学部看護学科健康科学疾病治療学

⁴大阪精神医療センター こころの科学リサーチセンター認知症ユニット

⁵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

○角皆 季樹^{1,2}・大橋 十也³

嶋田 洋太²・樋口 孝²

木村 文香⁴・松島 小貴²

渡部 文子⁵ 小林 博司^{1,2}

Hematopoietic stem cell gene therapy corrects lysosomal storage in the central nervous system in a murine model of GM1 gangliosidosis. Toshiki TSUNOGAI, Toya OHASHI, Yohta SHIMADA, Takashi HIGUCHI, Ayaka KIMURA, Saki MATSUSHIMA, Ayako WATABE, Hiroshi KOBAYASHI

背景・目的：GM1 ガングリオシドーシス (GM1) は，ライソゾーム酵素であるβガラクトシダーゼ (βgal) の遺伝子変異により，βgalの活性が低下しその基質であるGM1 ガングリオシド等が神経細胞，骨細胞に蓄積し中枢神経症状，骨症状を呈するライソゾーム蓄積症の一つである。発症時期

により乳児型，晩期乳児・幼児型，慢性成人型に分類されている。現在有効な治療法はなく，乳児型では発症から数年で死亡する。GM1の中枢神経障害を克服できる造血幹細胞を標的としてレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療（ex vivo法）の開発

方法：正常 β galを発現する自己不活性化型レンチウイルスベクター（LV）を常法に従い作成した。プロモーターとしてウイルスプロモーターであるMNDを改変したMCU3を使用した。GM1モデルマウスより精製した造血幹細胞に作成したLVで遺伝子導入を行なった後，9Gyの全身放射線照射を前処置として行なった8週齢のGM1モデルマウスに移植した。治療群（LV-GLB1, n=8），未治療群（KO n=10），正常コントロール群（WT, n=12）を24週齢で安楽死させ，酵素活性測定，GM1ガングリオシド定量，免疫組織学的染色，行動実験を行なった。

結果：LV-GLB1群は血液および末梢臓器において β gal活性の過剰発現を認めた。中枢神経系で，LV-GLB1群では β gal活性の有意な上昇およびGM1ガングリオシドの低下を認めた。免疫組織学的検討において，LV-GLB1群においてGM1ガングリオシドの減少および神経炎症の改善がみられた。ロータロッド試験では，LV-GLB1群がKO群と比較して運動機能の改善が認められた。

結論：GM1に対して実施したex vivo法は中枢・末梢臓器における生化学的な異常を改善し，神経炎症の進行や運動機能障害の進行を抑えることができた。

42. Ca^{2+} を介した高次構造形成は，ヘテロ二量体アミノ酸トランスポーター $\text{b}0^+\text{AT}$ -rBATの生合成において重要なステップである

¹東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

²マックスプランク生物物理学研究所構造生物学科

°ウィリヤサムクンパッタマ¹・李 勇燦²

クーブランド ヴァーナー²・永森 收志¹

Ca^{2+} -mediated higher-order assembly of a heterodimeric amino acid transporter, $\text{b}0^+\text{AT}$ -rBAT, is a key step for the biogenesis of protein complex. Pattama WIRIYASERMKUL, Yongchan LEE, Werner KÜHLBRANDT, Shushi NAGAMORI

ヘテロ二量体アミノ酸トランスポーター（HAT）は，アミノ酸の吸収・再吸収，細胞内酸化還元バランス，がん細胞の増殖など，さまざまな生理機能に重要な役割を果たしている細胞膜型アミノ酸トランスポーターの一群である。rBAT- $\text{b}0^+\text{AT}$ 複合体は，HATファミリーの一員でありシスチンや塩基性アミノ酸を輸送する。輸送機能を持つ軽鎖と細胞膜への局在を促進する補助因子の重鎖からなるヘテロ二量体として機能し， $\text{b}0^+\text{AT}$ （軽鎖）またはrBAT（重鎖）のいずれかに変異があると，シスチン尿症（腎性シスチン結石）になる。90年代後半にrBATと $\text{b}0^+\text{AT}$ がクローニングされて以来，100以上の病的変異が確認されているが，これらの変異の多くの病理学的メカニズムは不明である。我々は，生化学的解析と低温電子顕微鏡構造解析を組み合わせ，rBAT- $\text{b}0^+\text{AT}$ の構造と機能を解明し，その生合成の機序を調べた。その結果，rBATに Ca^{2+} 結合部位を発見し， Ca^{2+} を介した超二量体化（dimer x dimer）が細胞膜局在化に重要であることを明らかにした。さらに，rBATと $\text{b}0^+\text{AT}$ に存在するいくつかのアミノ酸残基が，複合体形成，タンパク質の成熟，トラフィッキングに必要であることを示した。したがって，一般的な病的変異である基質結合部位にあるアミノ酸残基の変異とは異なる，rBAT- $\text{b}0^+\text{AT}$ の生合成に関わる残基に変異がある場合にシスチン尿症が発症する機序を明らかにした。今回の結果は，HATの生合成に関する理解を深めるとともに，シスチン尿症の新たな治療法を開発するための指針となる。また，分子レベルにおいて，膜タンパク質の生合成における Ca^{2+} の新たな役割が示された。

43. MECP2遺伝子欠失を伴うRett症候群モデルにおける全脳神経接続の新たな特徴の定義

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター再生医学研究部

²東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

○吉丸 大輔¹・畑 純一¹

平林 源希²・岡野ジェイムス洋尚¹

Definition of new features of whole-brain neural connectivity in a Rett syndrome model with MECP2 gene deletion. Daisuke YOSHIMARU, Junichi HATA, Motoki HIRABAYASHI, Hirota James OKANO

目的：レット症候群（RTT）は、メチル-CpG結合タンパク質2（MECP2）遺伝子の変異による遺伝性神経疾患である。RTTの特徴的な脳所見として、ヒトRTT患者の脳体積変化や、MECP2遺伝子変異マウスを用いた局所的な神経回路異常が報告されている。しかし、RTTの全脳神経接続の特徴的な神経接続に関しては未だ明らかではない。そこで本研究では、RTTモデルとして、MECP2欠失コモンマーマセットを作成し、全脳神経接続の特徴を明らかにする。非ヒト霊長類であるマーマセットは、社会性、中枢神経系の発達などヒトと類似性が高く、重要な知見が得られることが期待できる。

方法：本研究は月齢1-3か月のMECP2遺伝子欠損マーマセット、野生型マーマセットを対象とし、イソフルラン麻酔下でMRI（Bruker BioSpin）を施行した。全脳を90領域に分類し、DTIデータから全脳コネクトーム解析を行い、野生型との各脳領域間の神経接続性の差を評価した。さらに各脳領域での拡散の強度や異方性について評価も行った。この結果を基に、麻酔下fMRIより機能的神経接続性についても評価した。統計解析は、false discovery rate補正によるunpaired t-test ($\alpha=0.05$)を行い、Cohen's dによりEffect sizeも算出し、差としてのより信頼性の高い神経接続を抽出し、評価した。同様に機械学習（Lasso法）より、有意な接続を抽出した。

結果：4005の脳領域間神経接続の中で、統計的に有意であり、かつEffect sizeが0.8以上のものは、1, 2, 3 MOでそれぞれ128, 93, 228個であった。それぞれEffect sizeが最も大きいものを示すと、淡蒼球（右）と上丘（右）、脳梁膨大後部皮

質（左）と淡蒼球（左）、内側前頭前野（左）と中側頭回（右）間の接続であった。さらに拡散の強度や異方性は、主に大脳辺縁系において有意に変化していた。機械学習からは、1次運動野（左）と海馬台（左）などEffect sizeの小さい接続も重要と出力された。fMRIとの有意な関連性は得られなかった。

結論：全脳神経接続性を評価することで、RTTの特徴的な脳領域間神経接続が明らかになった。

44. COVID-19に対するリハビリテーション科の取り組み

¹東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

²東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

○芳賀 直人¹・平野 健大¹

藤井 有沙¹・木山 厚¹

来住野健二¹・保木本崇弘¹

中山 恭秀^{1,2}

Initiatives of the Department of Rehabilitation for COVID-19. Naoto HAGA, Takehiro HIRANO, Arisa FUJII, Atsushi KIYAMA, Kenji KISHINO, Takahiro HOKIMOTO, Yasuhide NAKAYAMA

はじめに：リハビリテーション科（当科）のCOVID-19感染対策は、療法士の病棟担当制やリハビリテーション室使用規則の制定、入院患者と外来患者の時間分けなどを講じてきた。第3波の流行期は、感染者数の明らかな増加を示し、当科に対してCOVID-19対応病棟への支援要請があった。この病棟支援について当科での取り組みを報告する。

方法：当科で行った支援内容は、病棟カンファレンスへの参加と病棟指導を通じた間接介入と、対面診療を行う直接介入である。病棟カンファレンスは、多職種で参加し、患者の情報共有と、状態に合わせた運動方法や介助方法を病棟看護師に指導する機会として活用した。また、直接介入は、リハビリテーション科医師が必要と判断した患者に対して、週1回理学療法を実施した。理学療法は、離床動作の評価および支援を実施し、それをもとに、個別のトレーニングメニューの作成と病棟看護師・患者への指導を行った。さらに、介入翌週には成果や実施状況の確認のため、病棟訪問

を実施した。

結果：カンファレンスにて情報共有を行い、直接介入・病棟指導を実施した症例は16例であり、対象患者の転帰は、7例が自宅退院、3例が一般病棟へ転床、3例が転院、3例が死亡であった。また、死亡患者を除外した13例において、開始時とCOVID-19対応病棟転床・退院時の基本動作能力を比較した結果、維持・改善ができた症例が9例、低下した症例が4例であった。

結論：当科の診療は、多くの診療科・患者との接触があるため、COVID-19罹患者への対応には、様々な感染対策を講じる必要があった。現在までに、当科の職員を媒体とした患者・職員への感染拡大は認めていない。今回、病棟カンファレンスへの参加、病棟指導、直接介入を実施したことは、チーム医療としての役割を果たし、患者の動作能力の維持・向上、自宅退院への支援に貢献できたと考える。

45. 栄養学的知見に基づくマラリア制御の可能性

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実験動物研究室

²味の素株式会社イノベーション研究所

³国立国際医療センター研究所熱帯医学マラリア研究部

⁴帯広畜産大学原虫病研究センター

⁵マヒドン大学熱帯医学部

⁶東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

○齊木 選射¹・長尾 健児²

石上 盛敏³・福本 晋也⁴

クルドウスドウスリヴィッチャ⁵・櫻井 達也¹

坂内 慎²・狩野 繁之³

嘉糠 洋陸^{1,6}

Preventing malaria with nutritional analysis based on amino acid informatics. Erisha SAIKI, Kenji NAGAO, Moritoshi IWAGAMI, Shinya FUKUMOTO, Srivicha KRUDSOOD, Tatsuya SAKURAI, Makoto BANNAI, Shigeyuki KANO, Hirotaka KANUKA

熱帯熱マラリアは、適切な処置が施されない場合、重症貧血や脳性マラリアなどの重篤な症状を呈する。マラリア原虫は、複雑な生活環を有し巧みに宿主免疫機構を免れることから、マラリアに対するワクチン開発は未だ途上にある。新規に創出される薬剤に対しても直ちに耐性株が出現するため、常に代替となる治療薬開発が進行している。

さらには、地球温暖化による流行地域拡大の恐れから、マラリア根絶へ向けた新規手法の開発が喫緊の課題である。

大半のアミノ酸合成経路を欠くマラリア原虫は、哺乳類の血中にて分裂・増殖する際、アミノ酸源の多くを宿主動物の血中に依存する。ヘモグロビン含量が少ないアミノ酸については、血漿中から血球内へと取り込まれ、利用される。我々はこれまでの研究から、重症マラリア患者および齧歯類マラリアモデルにおいて、原虫感染により血中のアミノ酸組成（アミノグラム）が顕著に変動することを明らかにしている。血中アミノグラムは食事に含まれるアミノ酸含量に強く影響を受ける。そこで我々は、食餌に含まれるアミノ酸がマラリアへ与える影響を検証した。

マラリアに易感受性であるBALB/cへの感染実験から、イソロイシン (Ile) 欠損食により原虫赤血球感染率が有意に減少することを明らかにした。同食は感染赤血球当たりのメロゾイト産生数を減少させることを見出した。また、C57BL/6Jを用いた解析（実験的脳性マラリアモデル）において、Ile欠損食によりマウスの生存率向上を認めた。脳血管における赤血球のロゼティングは観察されない一方で、脳組織に含まれる原虫量に差はなかった。興味深いことに、Ile欠損食群において、マラリア原虫感染赤血球が矮小化していた。栄養学的知見に基づく解析によって得られたこれらの結果は、アミノ酸が介するマラリア重症化機序の可能性を示すものであり、マラリア制御におけるアミノ酸摂取量調整の有効性を示唆するものである。

46. マクロファージのコレステロール輸送に対するDHAの影響

¹東京慈恵会医科大学分子生物学講座

²ペンシルベニア州立大学栄養学部

○田島 彩沙^{1,2}・Ross Catharine A.²

Effect of docosahexaenoic acid on the cholesterol transport of macrophages. Ayasa TAJIMA, Catharine A. Ross

目的：ドコサヘキサエン酸 (DHA) は、血中濃度が高いほど心臓血管の動脈硬化進展度が低い

ことや、認知機能低下が抑制されることが報告されており、動脈硬化や認知症の予防効果を期待してサプリメントで広く用いられている。しかし、動脈硬化予防に対する作用機序は未だ明らかにされていない。また、コレステロールの排出機序を解析する手法として、放射性の³Hラベル化コレステロールが用いられているが、高精度で取扱いが容易な非放射性の測定法の開発は、解析を行う上で極めて重要である。そこで、コレステロール排出を評価するための新たな測定法を開発し、動脈硬化に対するDHAの作用機序について解析を行った。

方法：ヒト単球系白血病細胞株（THP-1）細胞を用い、Phorbol 12-myristate 13-acetate（PMA）で72時間処理し、マクロファージに分化誘導させた。その後、蛍光標識コレステロールを添加し細胞内に取り込ませ、24時間後にPBSで細胞を洗浄してから、DHAまたはコレステロール排出のポジティブコントロールとしてレチノイン酸を処理し、マクロファージのコレステロール排出を評価した。細胞外排出率は、マイクロプレートリーダーで細胞内外のコレステロールを測定し算出して求めた。

結果・結論：今回新たに開発した測定法は、コレステロールの細胞内取り込み及び細胞外排出の解析において、高精度で簡便な方法であることが明らかになった。また、低濃度のDHAがマクロファージからのコレステロール輸送を有意に促進させることが明らかとなった。現在、分子レベルでの詳細なメカニズムについて解析を進めている。

47. GWASによる自己免疫性肺胞蛋白症の感受性遺伝子としてのHLA-DRB1の同定

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター分子遺伝学研究室

²大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学

³愛知医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科

⁴新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター

○廣田 朝光¹・玉利真由美¹

坂上沙央里²・岡田 随象²

山口 悦郎³・中田 光⁴

HLA-DRB1 identified via a genome-wide association study as a susceptibility gene for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Tomomitsu HIROTA, Mayumi TAMARI, Saori SAKAUE, Yukinori OKADA, Etsuro YAMAGUCHI, Koh NAKATA

背景：自己免疫性肺胞蛋白症は、有病率が100万人に6~7人の稀少肺疾患であり、サーファクタントが分解過程障害により肺胞内に貯留することで呼吸困難をきたしうる疾患である。先天性肺胞蛋白症に関与する遺伝バリエント（以下、バリエント）が複数報告されている一方で、自己免疫性肺胞蛋白症に遺伝要因の探索は国内外を問わず限られている。

目的：本研究は、自己免疫性肺胞蛋白症の遺伝要因をゲノムワイド関連解析（GWAS）を用いて同定することを目的とした。

方法：198名の自己免疫性肺胞蛋白症の患者、及び、395名の免疫関連疾患に罹患したことのない対照群の末梢血よりゲノムDNAの抽出を行った。イルミナ社のInfinium Asian Screening Arrayを用いて、バリエントのgenotypingを行い、genotypingを行っていないバリエントについては、imputationによるgenotypeの推定を行った。また、SNP2HLAを用いてHLA fine mappingを行い、HLAアレルの6桁までのgenotypingを行った。

結果：Genotyping、及び、imputationを実施し、クオリティーコントロールを通過したバリエントは12,153,231バリエントとなった。これらのバリエントを用いて関連解析を行った結果、MHC Class II領域のrs138024423においてゲノムワイド水準を満たす関連が認められた（OR 5.2; 95%CI, 3.3-8.2; P = 2.4 × 10⁻¹²）。また、HLA fine mappingの結果、*HLA-DRB1**08:03において強い関連を認

めた (OR 4.8; 95%CI, 3.1 - 7.5; P = 4.8 × 10⁻¹²). 疾患群と対照群におけるアレル頻度は、それぞれ、0.22, 0.074であった。また、*DRBI*08:03*はアジア人に特異的なアレルであることが公開データベースより確認された。

結論：本研究の成果は、自己免疫性肺胞蛋白症の病態の理解を大きく進めるとともに、特定したHLAリスクアレルによる病態予測や治療選択の最適化への貢献が期待できる。

48. 心臓弁形態形成における心内膜由来組織定住型マクロファージの意義と分子制御機構

¹東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

²東京慈恵会医科大学医学部医学科3年

³東京慈恵会医科大学医学部医学科2年

⁴カリフォルニア大学ロサンゼルス校分子・細胞・発生生物学/循環器内科

○劉 孟佳¹・多田 祈²

中江 隆充³・南沢 享¹

中野 敦^{1,4}

The role of endocardially-derived cardiac tissue macrophages in the valve development and its molecular regulation. Norika LIU, Amane TADA, Takamitsu NAKAE, Susumu MINAMISAWA, Atsushi NAKANO

目的：先天性弁形成異常は出生児の1-2%にみられる頻度の高い疾患である。我々は、胎生期心臓の心内膜が造血能を持ち、マクロファージ産生の部位となることを発見した。心内膜由来のマクロファージは高い食能を持ち、胎児期弁形成開始時期に産生されることから、我々はこの新しいタイプのマクロファージが先天性弁形成異常に関与していると考えた。そこで本研究では、心内膜造血の意義と制御機構を探求する。

方法：Nkx2-5依存的な心内膜造血の制御機構を探るため、Nkx2-5ノックアウト (KO) マウス胎仔 (胎生9.5日) の心臓からsingle-cell RNA sequence (scRNA-seq) 解析を行った。この解析から得られた結果を元にNkx2-5 KOマウスのレスキュー実験を行うことで心内膜造血に必要な転写制御機構を調べた。さらに、心内膜造血由来マクロファージの意義を探るため、心内膜特異的マクロファージ欠損マウス (Nkx2-5-Cre; Csf1r fl/fl) の表現型解析を行い、心臓弁リモデリングの

異常の有無を調べた。

結果：Nkx2-5 KO胎仔心臓のscRNA-seqデータのGene Ontology (GO) 解析の結果、Notchシグナルパスウェイが野生型に比べ有意に減少していることを明らかにした。また、心内膜クラスターのサブクラスタリングを行ったところ、Nkx2-5 KOでは内皮間葉転換 (Endothelial-to-mesenchymal transition; EndMT) とEHTに関与するクラスターが消失していた。以上からNotchシグナルの重要性が示唆されたため、Nkx2-5 KOマウスにNotch intracellular domain (NICD) を過剰発現させたところ、心内膜床形成および心内膜造血がレスキューされた。一方、Nkx2-5-Cre; Csf1r fl/flマウスは先天性心疾患に見られるような心臓弁のリモデリング異常が確認され、一部胎生致死であった。

結論：Nkx2-5-Notchシグナルが心内膜のEndMTおよびEHTに重要な役割を果たしていることを証明した。また、Nkx2-5系譜を持つマクロファージが、組織リモデリングに寄与している可能性を示した。これは、胎生期の心臓局所において一過的に産生されるマクロファージが循環血液に供給されるのではなく、組織定住型のマクロファージとして局所で組織のリモデリングに寄与することを示唆している。本研究は、先天性心疾患の新たな病態解明に繋がる発生学的研究である。

49. 心房特異的Pitx2c過剰発現はカルシウム調節異常により上室不整脈を増加させる

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細胞生理学講座

³パドバ大学生物学講座

○馬場 俊輔^{1,2}・赤池 徹²

暮地本宙生²・新庄 聡子³

南沢 享²・大石 公彦¹

Atrial cardiomyocyte-specific Pitx2c overexpression increases atrial arrhythmias through altered calcium regulation. Shunsuke BABA, Toru AKAIKE, Hiroki BOCHIMOTO, Satoko SHINJO, Susumu MINAMISAWA, Kimihiko OISHI

背景：洞結節の異常は洞不全症候群として致命的な疾患であり、心房細動 (Af) の合併もよく知られている。しかし、洞結節の機能低下を引き

起こすPitx2cの異所性発現と心房細動発症の分子機序については不明な点が多く残されている。また、慢性心房細動患者でPitx2cの発現は増加し、細胞内カルシウム調整に関連する遺伝子の異常を伴うことが知られている。このことは、心房におけるPitx2cの過剰発現がカルシウム調整の異常に伴い上室不整脈を誘発しやすくする働きがあることが示唆する。

目的：心房のPitx2c過剰発現はカルシウム調節異常に伴う上室不整脈を増加させる、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Wild typeマウス(WT)とB6-Tg(CAG-LSL-Pitx2c);SLN^{Cre/+}マウス(OE)の表現型を調べた。

結果と考察：OEマウスはWTマウスに比べ、右房における*pitx2c*の発現は高かった。経静脈的電気生理学検査では、OEマウスはWTマウスに比べAfが誘発されやすかった。また、蛍光免疫組織染色はOEマウスの右房内にペースメーカー機能をもつマーカであるHcn4の異所性発現を認めた。加えて、OEマウスで上室不整脈が多い原因を調べるために、Ex vivoによる活動電位時速時間(APD)の測定を行ったところ、OEマウスの右房でAPDの短縮を認め、またカルシウム動態の調整遺伝子である*Cacna1c*や*Serca2*の発現低下を認めた。

結語：心房特異的なPitx2cの過剰発現は、右房内に異所性のHCN4発現をさせ、上室不整脈を増加させる。また、カルシウム調整遺伝子の発現低下に伴う右房内のAPD短縮を認めた。この結果は、心房内の異所性Pitx2c発現が電氣的リモデリングを引き起こすことを示唆する。

50. 「感染症医療人材養成事業」におけるシミュレーション教育の展開

¹東京慈恵会医科大学救急医学講座

²東京慈恵会医科大学教育センター

○万代 康弘¹・楢間しのぶ²

宮道 亮輔¹・佐藤 浩之¹

大瀧 佑平¹・武田 聡¹

Future viewing for simulation-based education in The Jikei University. Yasuhiro MANDAI, Shinobu HAZAMA, Ryouyusuke MIYAMICHI, Hiroyuki SATO, Yuhei OOTAKI, Satoshi TAKEDA

背景：今般の新型コロナウイルス感染症の対応を背景として、医学部生等を対象に感染症の特性等を踏まえた診療や感染制御に関する実践的な教育プログラムを構築し、感染症に関する高度な知識を身に付けた医療人材養成を行うことを目的とした感染症医療人材養成事業が令和2年度第3次補正予算で公募され、東京慈恵会医科大学(当学)は選定された。

方法：本事業の支援内容は「感染症発生時に感染症の特性等を踏まえた診療や感染防御に関する教育プログラムを構築し、医学生等を対象にシミュレーション設備を用いた実践的な教育を実施」と文部科学省より示された。それを踏まえ当学の目的を①既存のシミュレーション教育機器・シミュレータの拡充②感染症対策シミュレーション教育の導入③遠隔や自己学習を見据えたシミュレーション教育の展開④教育効果測定の試み、教育研究への挑戦。以上4項目を定めた。これらの目的から高機能シミュレータ、振り返り教育機材、自己評価型心肺蘇生シミュレータ、感染対策トレーニング器材、VR動画作成、VR型臨床教シミュレーション教材、視点計測機器等を揃えた。主に感染対策トレーニングの観点と感染対策を踏まえた医療の質担保の観点から授業・教育プログラム作成を行った。

結果：本年度7月までの段階で、主な取り組みとして看護科授業でVR教育コンテンツを作成、医学科4年生に感染防御トレーニング、研修医夏季セミナーにてN95マスクフィットと患者初期対応トレーニングなど、学生の授業と医療系職員に合計25回研修を行った。

考察：本事業で購入したシミュレーション器材

は汎用性の高い器材が多く、卒前教育から卒後教育、各専門診療分野、医師、看護や薬剤師、歯科医師など多職種にわたる教育・学習が可能である。教育手段としてシミュレータを揃えたが、医療現場で実践の為に教育・学習デザインを行うことが重要で、本事業の経験を今後の本学シミュレーション教育の発展に寄与したいと考えている。

51. 新橋健診センターの人間ドックにおいて検出しえなかった膵癌1症例

東京慈恵会医科大学附属病院総合健診・予防医学センター新橋健診センター

○三間 康之・伊藤 恭子
湯川 豊一・小林 寛子
中田 正裕・宇都宮一典
加藤 智弘

A case of pancreatic cancer that could not be detected. Yasuyuki MIMA, Kyoko ITO, Toyokazu YUKAWA, Hiroko KOBAYASHI, Masahiro NAKATA, Kazunori UTSUNOMIYA, Tomohiro KATO

膵臓癌の罹患者数は特に近年増加しており、死亡者数も、4番目に多い癌となっている。膵癌全体の5年生存率は約7%程度と固形癌の中でも最も予後不良の一つであり、膵癌の予後改善のためには早期発見・診断、早期切除が重要である。その点で無症状者の中から疑わしき患者を拾い上げ、早期発見をすることは人間ドックの重要な責務と思われる。新橋健診センター（当センター）の通常の間ドックにおいて、経験した検出しえなかった膵癌症例について検討することで、膵癌診断の実態と問題点、並びに今後の対策について検討した。

目的：経験した人間ドックで検出しえなかった症例について再考する。

症例：48歳、男性。自覚症状なし。数年前より当センターにて毎年受診されていた。生活歴；一週間の飲酒（エタノール）252 g、喫煙20歳～30歳50本/day プリンクマン指数500 30歳以降禁煙している。家族歴；父（胃癌・舌癌・肺癌（他界））。・検査所見BMI20.7（身長170.4 cm・体重60.0 kg）空腹時血糖92 mg/dl HbA1c 5.8% インスリン抵抗性0.77 TB1.0 mg/dl 膵amylase 43IU/l CA19-914・腹部超音波検査膵臓に明らかな腫瘍・

主膵管の拡張は同定できない。・内視鏡慢性胃炎を認めるのみであり、観察範囲の十二指腸には異常は指摘されなかった。・臨床経過健診2ヵ月後より夜間に嘔吐・嘔気があり、東京慈恵会医科大学附属病院を受診し、腹部造影CT検査、上部消化管内視鏡検査などにより検索では、膵頭部腫瘍、並びに圧排による十二指腸狭窄の状態、膵頭部癌と最終診断された。なお、DUPAN-2 46000U/mlと異常高値であった。

まとめ：進行した膵癌であっても発生部位や消化管ガス・糞塊などによる条件によってはその発見が困難な場合が知られている。毎年ドックを受ける事の他に、受診者側の条件を整えることも重要であるが、さらに膵癌発見に焦点をあてたMRIなどを組み合わせた検診オプションの設定も今後の検討すべき事項と考えられた。