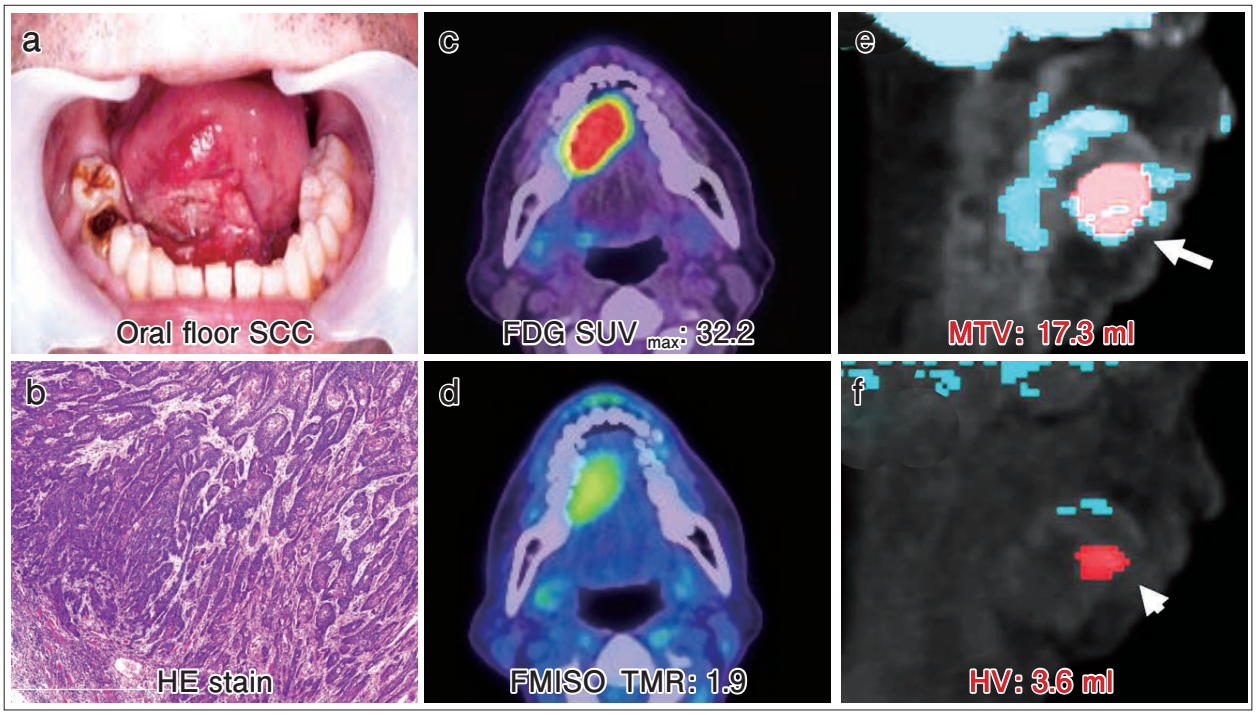
Vol.66

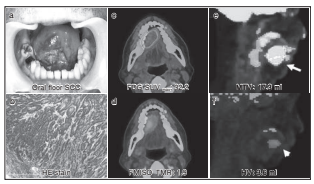
お茶の水醫學雜誌

Ochanomizu igaku zasshi

第 66 巻　第 2 号　2018 年



東京医科歯科大学
お茶の水医学会



表紙の図

50 代男性の口腔癌の病態像，病理組織像，PET 所見；
舌下部～口腔底に浸潤癌を認める（a）．病理組織学的にも浸潤傾向の強い扁平上皮癌である（b）．ブドウ糖代謝を反映する FDG-PET（c）および低酸素環境を示す FMISO-PET（d）でも腫瘍に一致して著明な集積が認められる．腫瘍の metabolic tumor volume:（MTV）［e］の一部が低酸素領域 hypoxic volume:（HV）［f］であることがわかる．この低酸素領域が癌の悪性度を高め治療抵抗性を示す．
（「口腔癌における低酸素分子イメージング」207 頁，図 20，北川善政先生提供）

目　次

総 説

私がたどってきた医療安全の 20 年 …… 矢野　真　139

腸内細菌と炎症性腸疾患（IBD） …… 大草　敏史　149

がんとゲノム――私の研究トレッキング …… 菅野　純夫　161

臓器横断的分野としての腫瘍内科と漢方医学：全人的がん医療への道 …… 元雄　良治　175

認知症地域コホート研究を起点とする認知症予防・治療法の開発 …… 山田　正仁　183

口腔癌における低酸素分子イメージング …… 北川　善政 他　193

熱　中　症 …… 三宅　康史　213

放射線教育の歴史と現状――福島第 1 原子力発電所事故を踏まえて …… 吉田みどり 他　227

間葉系幹細胞を利用した再生医療における新たな戦略 …… 石崎　明 他　247

プレスリリース研究

脳の形成異常とグルタミン酸 …… 田中　光一　259

主要ながん液性免疫抗原である硫酸化グリコサミノグリカンの同定 …… 加藤　洋人 他　273

イブニングセミナー

尿路感染症の診断と治療 …… 石岡淳一郎　281

研究資料

A 大学のアジアを中心とした留学生の医療機関受診体験について Web 調査より …… 近藤　暁子　287

第 30 回お茶の水医科同窓会研究奨励賞受賞研究

脂肪酸伸長酵素 *ELOVL4/5* の変異がもたらす脊髄小脳失調症 …… 尾崎　心 他　297

症例報告

アムロジピンによる口唇腫脹，歯肉増殖の 1 例 …… 藤原　秀臣 他　307

剖検症例紹介

剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理：症例 No.235～246 …… 313

学位論文紹介

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医学博士学位論文紹介 …… 339

寄付一覧 395

編集後記 396

お茶の水醫學雑誌投稿規程 398

Contents

Review article

20 years history of patient safety that I have been following ····· Makoto Yano 139

Gut microbiota and inflammatory bowel disease ····· Toshifumi Ohkusa 149

Cancer and genome ; the footpath of my research ····· Sumio Sugano 161

Medical oncology and Kampo medicine as interdisciplinary approach : a road to holistic care in cancer ····· Yoshiharu Motoo 175

Development of preventive and therapeutic agents for dementia starting from a community-based cohort study ····· Masahito Yamada 183

Hypoxia molecular imaging in oral cancer ····· Yoshimasa Kitagawa, et al 193

Heat illness ····· Yasufumi Miyake 213

Current status and history of radiation education ; considering the Fukushima Dai-ichi nuclear disaster ····· Midori Yoshida, et al 227

Novel strategy for regenerative medicine with mesenchymal stem cells ····· Akira Ishisaki, et al 247

Press release research

Abnormal brain development and glutamate ····· Kohichi Tanaka 259

Identification of sulfated-glycosaminoglycans as major and functional tumor antigens ····· Hiroto Katoh, et al 273

Evening seminar

Diagnosis and treatment of urinary tract infections ····· Junichiro Ishioka 281

Research materials

Experience of mainly Asian foreign students in a university who visited hospitals in Japan from a web survey ····· Akiko Kondo 287

Research Promotion Award 2017 From TMDU Medical Alumm Association

Spinocerebellar ataxia caused by *ELOVL4* and *ELOVL5* mutations ····· Kokoro Ozaki, et al 297

Case report

A case report of amlodipine induced lip edema and gingival hyperplasia ····· Hideomi Fujiwara, et al 307

Brief autopsy reports

Clinical course and pathophysiology of diseases reviewed from autopsy cases : No.235～246 ····· 313

TMDU PhD Thesis from Graduate School of Medicine ····· 339

List of donations to the journal ····· 395

私がたどってきた医療安全の 20 年

矢野　真　　日本赤十字社医療事業推進本部

要旨：呼吸器外科医として武蔵野赤十字病院に赴任したことから，三宅祥三先生のもとで医療安全に取り組むこととなった．1999 年は医療事故が社会的に問題となった年であり，その後，厚労省の施策のもと，多くの病院は医療安全に取り組むことになったが，武蔵野赤十字病院はそれに先駆けて医療安全に取り組み始めていた．専任のリスクマネジャーの配置やインシデントレポートシステムのほか，安全文化を醸成するために QC サークル活動，5S 活動，QMS などを順次導入していった．日本赤十字社本社に異動してからは全国の赤十字病院の医療事故の評価にかかわるようになり，その経験をもとに医療事故調査制度について筆者なりの見解をまとめた．また，腹腔鏡下肝切除術後の死亡事故を契機に大学病院のガバナンスが問題となり，医療安全を保証するための新たな仕組みが医療法で規定されることになり，その経緯を紹介した．

Key words：医療安全，安全文化，医療事故調査制度，ガバナンス

Ⅰ．はじめに

同じ年（1999 年）に発生した大学病院での手術患者取り違え事故，自治体病院での注射薬・消毒薬取り違え事故が社会的にも注目されたことをきっかけに，全国の病院で確認行為が厳重になり，色つきシリンジやリストバンドが普及していったことから，1999 年は医療安全元年と呼ばれている．その後，2002 年に医療安全推進総合対策が策定され，病院における医療安全体制の構築が当たり前にようになり，そして，とても長い議論の結果，2015 年 10 月には医療事故調査制度が始まった．一方では，医療の高度化や複雑化に伴い，合併症との境目のつきにくい死亡事故が長く放置された状況が問題視され，医療安全を重視した特定機能病院のガバナンス体制の強化が制度化された．筆者は約 20 年にわたり，全国に医療安全が浸透してきたこの時代の流れの中で，病院の医師の立場で現場の医療安全にかかわってきた．臨床医として歩んできた道をたどりながら，わが国の医療安全の歴史を振り返ってみたい．

連絡先：矢野　真　yanom@eva.hi-ho.ne.jp

Ⅱ．佐藤達夫教授と第二解剖学教室

筆者の学生時代は今と相当事情が異なるが，その多くの時間を国府台のテニスコートと佐藤達夫教授（医 11）率いる第二解剖学教室で過ごしていた．はじめての学会発表は学生時代の日本解剖学会の地方会で，はじめての論文は卒後であるが，解剖学雑誌であった[1]．重複上下大静脈の解剖事例を，佐藤教授との 2 人だけの抄読会で読み込んだ 99 本の文献を参考にして書き上げた．心臓外科医を目指して第二外科学教室に入局したが，出張先の新潟県立十日町病院で外科医長の前島静顕先生（医 18）から系統的で徹底的なリンパ節郭清を学ぶことにより，癌の外科に興味をもつことになった．十日町病院には 2 年 3 ヵ月間勤務したが，前島先生からは臨床だけでなく組織のマネジメントについても学ぶことができたと感じている．大学病院に戻ってからは新設された胸部外科学教室に移り，鈴木章夫教授の厳しい指導を受けることになったが，研究においては佐藤達夫教授のもとで，縦隔リンパ系の肉眼解剖に携わることになった．当時，学内には呼吸器外科の専門医がおらず，肺癌の手術は心臓外科医が執刀していた．癌の手術に興味をもち，縦隔リンパ系の研究をしていた筆者は，大学病院にも呼吸器外科の専門医が必要と考え，1986 年に呼吸器外科の専門病院である国立療養所中野病院に修行に出ることになった．

図 1．医療安全への終わりなき挑戦―武蔵野赤十字病院の取り組み（文献 3）

結果的には大学に戻ることなく，中野病院と国立医療センターとの統合により 1993 年に国立国際医療センター（現・国立国際医療研究センター）に異動，そして，呼吸器外科を立ち上げるために 1998 年に武蔵野赤十字病院に赴任することになった．佐藤教授のもとには大学を出てからも通い続け，それが学位論文につながった[2]．

Ⅲ．武蔵野赤十字病院の医療安全

1．三宅祥三先生との出会い

武蔵野赤十字病院は当時の副院長三宅祥三先生（医 12）を中心に先進的に医療安全に取り組んでいた．筆者が赴任した 1998 年には，全国に先駆けて専任のリスクマネジャーが配置されており，インシデントレポートの収集や委員会による検討が行われていた．医療安全のみならず医療の質の向上を目指して，業務の標準化や改善の仕組みとしての QC サークル活動も三宅先生の音頭により導入されていた．

立ち上げた呼吸器外科が軌道に乗り始め，2000 年に三宅先生の後を次いで医療安全の責任者となり，また，三宅先生の鞄持ちで日本医療機能評価機構や行政機関の会議などに参加することになったことが，筆者が医療安全に生涯かかわることにつながった．また，武蔵野赤十字病院の医療安全に向けた活動は三宅先生の監修のもと，書籍としてまとめられている（図 1）．

2．医療安全推進総合対策と三宅祥三先生

1999 年 5 月 12 日，厚生省から「患者誤認事故防止方策に関する検討会報告書」が発表された[4]．これは横浜市大の患者取り違え事故を受けて発足した「患者誤認事故予防のための院内管理体制の確立方策に関する検討会」がまとめたものであり，その委員の 1 人が当時の本学泌尿器科教授大島博幸先生（医 8）であった．

2001 年 4 月に厚労省医政局総務課に医療安全推進室が設置され，5 月には医療安全対策検討会議が発足，2002 年 4 月 17 日に「医療安全推進総合対策～医療事故を未然に防止するために～」（報告書）が策定された（表 1）．この報告書はわが国の医療安全対策の基本方針を示したものであり，今読み返しても陳腐化しておらず，われわれが取り組まなければならない事柄がしっかりと書き込まれている．三宅祥三先生はこれを策定した医療安全対策検討会議のメンバーの 1 人であり，必然的に武蔵野赤十字病院はわが国の医療安全をリードする立場となった．この報告書を踏まえて，医療法施行規則が改正され，医療機関に医療安全管理体制の確保が義務づけられた．一般の医療機関は安全管理のための委員会，特定機能病院は専任医療安全管理者の配置，医療安全管理部門の設置が求められ，全国の医療機関が医療安全管理体制の構築に取り組むことになった．

武蔵野赤十字病院では前述したように，1998 年から専任のリスクマネジャーを配置していたが，2002 年に医療安全推進室が組織された．筆者は呼吸器外科部長と医療安全推進室長の二足のわらじを履くことになった．

3．高濃度カリウム製剤の急速静注事故防止

カリウム製剤の急速静注事故は以前より国内外で大きな問題となっており，1999 年の米国 IOM レポート（Institute of Medicine）「人は誰でも間違える（To Err is Human）」には「塩化カリウムの注射に関連のある患者死亡事故の 10 件のうち 8 件が，病棟に保管してあった高濃度塩化カリウム溶液の使用に起因していた」と記述されていた[6]．病棟の在庫をなくすことで，急速静注事故が減る可能性が示唆され，武蔵野赤十字病院においても，当時のリスクマネジャーが病棟在庫（定数配置）の廃止を提案したが，夜間に薬剤部へとりにいくのに手間がかかるなどの現場の意見が優先され，今までどおり病棟に配置される状況が続いていた．

表 1．医療安全推進総合対策の目次（文献 5 より引用）

はじめに
第 1 章　今後の医療安全対策
1–1　医療の安全と信頼を高めるために
（1）医療安全の確保
（2）医療における信頼の確保
1–2　本報告書における検討の範囲
1–3　医療安全を確保するための関係者の責務等
（1）国の責務
（2）地方自治体の責務
（3）関係者の責務と役割
（4）医療従事者個人の責務
（5）患者に期待される役割
第 2 章　医療安全の確保に当たっての課題と解決方策
2–1　医療機関における安全対策
（1）基本的な考え方
（2）医療機関における適正な安全管理体制
（3）安全対策のための人員の活用
（4）標準化等の推進と継続的な改善
（5）医療機関における医薬品・医療用具等の安全管理
（6）作業環境・療養環境の整備
（7）医療機関における信頼の確保のための取組
2–2　医薬品・医療用具等にかかわる安全性の向上
（1）基本的な考え方
（2）医薬品における取組
（3）医療用具における取組
2–3　医療安全に関する教育研修
（1）基本的な考え方
（2）卒業前・卒業後の教育研修の役割分担と連携
（3）教育研修内容の明確化と国家試験出題基準等での位置付け
（4）医療機関の管理者及び医療安全管理者に対する研修
（5）効果的な教育研修を進めるための方策
2–4　医療安全を推進するための環境整備等
（1）ヒヤリ・ハット事例の収集・分析・結果の還元等
（2）科学的根拠に基づく医療安全対策の推進
（3）第三者評価の推進
（4）患者の苦情や相談等に対応するための体制の整備
（5）関係者を挙げての医療の安全性向上のための取組
第 3 章　国として当面取り組むべき課題
1．医療機関における安全管理体制の整備の徹底
2．医療機関における安全対策に有用な情報の提供等
3．医薬品・医療用具等に関する安全確保
4．医療安全に関する教育研修の充実
5．患者の苦情や相談等に対応するための体制の整備
6．関係者を挙げての医療の安全性向上のための取組
7．医療の安全性向上に必要な研究の推進
おわりに

しかし，2002 年 11 月 25 日の朝日新聞朝刊に「全国 7 病院高濃度カリウム薬投与ミス防止―病棟常備廃止」というタイトルの記事が突然載り，その記事には「武蔵野赤十字病院や佐久総合病院など全国 7 病院は 24 日，高濃度カリウム薬の投与ミスによる死亡事故を防止するため，ナースステーションなど病棟に同薬を常備しないことを決めた」，「東北大の上原鳴夫教授らが，医療の質と安全の向上に向けて取り組んでいる『病院共同改善プロジェクト』の一環」と書かれており，病院の議論で決まらなかった病棟在庫の廃止を三宅祥三病院長（当時）が他施設の病院長達と合同で決め，朝日新聞に掲載されてしまったのである．それを受けて，病院をあげて大慌てで対応した記憶がある．

7 病院の「病院共同改善プロジェクト」というのは，NDP プロジェクト（National Demonstration Project）と呼ばれており，上原鳴夫東北大教授，飯塚悦功東大教授，棟近雅彦早大教授，三宅祥三病院長が中心となった厚労科研に基づく活動であり，その後も新規病院の参加もあり，現在の医療安全全国共同行動や医療の質・安全学会が発足するきっかけにもなっている[7]．病院，大学（理工学系），企業の品質管理の専門家が集まり，薬剤，医療機器，医療処置などについての医療安全，マネジメント手法などのテーマで共同研究を行った．筆者も作成に関与した「NDP 危険薬リスト」は現在でも病院がハイリスク薬を定義する際の参考に使われている[8]．

2003 年，筆者が部会長をしていた日本医療機能評価機構の事業の一つである認定病院患者安全推進協議会投薬（与薬）検討部会から「アンプル型高濃度カリウム製剤の病棟および外来在庫の廃止・10% キシロカインの病棟および外来在庫の廃止」という緊急提言が出されたが，その提言では三方活栓に接続できない形状のプレフィルドシリンジ型製剤の使用を推奨している（表 2）．

高濃度カリウム製剤は希釈しての使用が原則であるが，とくに心臓血管外科領域で，原液で使用されることがある．これは水分負荷を制限するための投与法であるが，投与速度は微量であり，カリウム製剤を希釈しても水分負荷はほかの輸液で調整可能なことが多く，原液投与を見直している施設も増えてきている．

しかし，現在でも急速静注事故が報道されており，医療安全全国共同行動では，あらためて再発防止を訴えている[10]．

4. 品質管理

医療安全が強調されてはいるが，われわれが目指しているのは，質の高い医療の提供である．医療の高度化，複雑化に伴い，質の高い医療を提供するには個々の医療者の能力だけでなく，医療チームとしての総合力も重要であり，それらを組織として管理する必要が

表 2. 緊急提言（改訂版）「アンプル型高濃度カリウム製剤の病棟および外来在庫の廃止・10% キシロカインの病棟および外来在庫の廃止」（文献 9 より一部抜粋）

高濃度カリウム製剤および 10% キシロカインの急速静注による死亡事故が絶えないため，平成 15 年 10 月 28 日付で当部会より緊急提言を行い，多くの施設において事故防止対策をとっていただいております．

しかし，その後も同様の事故が相次いでおり，より厳重な対策が必要と感じられました．前回の提言では，特定の部署に在庫せざるを得ない場合に注意喚起のため差別化するよう提案しましたが，差別化を行っても事故が発生している現状を踏まえて，例外なしにすべての病棟および外来（救急カート含む）において在庫を廃止することを改めて提言いたします．

（中略）

2. エラープルーフを考慮した製剤の採用

・三方活栓に接続できないプレフィルドシリンジ型塩化カリウム製剤[*1] やボトル間のみの混合が可能なボトル型塩化カリウム製剤[*2] があります．

3. 希釈製剤の採用

・1% リドカイン 200ml の製剤[*3] があり，これを利用することで 10% キシロカインを希釈する必要がなくなります．

「2，3」を採用することで，アンプル型高濃度カリウム製剤と 10% キシロカインを病院から排除することが可能と思われます．

（[*1] メディジェクト K ハードキャップタイプ，[*2]KCL 補正液キット 20 メック，[*3] オリベス K）

注：現在薬品名が変更になったり，販売中止となっている製品がある．

ある．そのために病院においても企業と同様，品質管理の取り組みがさまざまな形で導入されている．

a. QC サークル活動

武蔵野赤十字病院では，筆者が赴任した 1998 年には QC（Quality Control）サークル活動が行われていた．QC サークル活動とは小集団による職場の改善活動である．筆者は赴任した翌年に 1 泊 2 日の中間管理職研修に参加し，ほかの医師や看護師，コメディカル，事務職員などと QC ストーリーを学んだ．QC ストーリーというのは，QC 活動を行うためのプロセスであり，問題解決型と課題達成型の 2 種類が用意されている（図 2）．活動の成果を年に 1 回の発表会で審査し，上位 2 チームが全国大会へ出場する．優秀な活動を表彰し，全国大会への出場権を与えることが，活動のモチベーションにもなっている．医療の TQM 推進協議会が開催する全国大会では，全国の医療施設から 100 を超える発表があり，セッションごとに審査が行われる[11]．

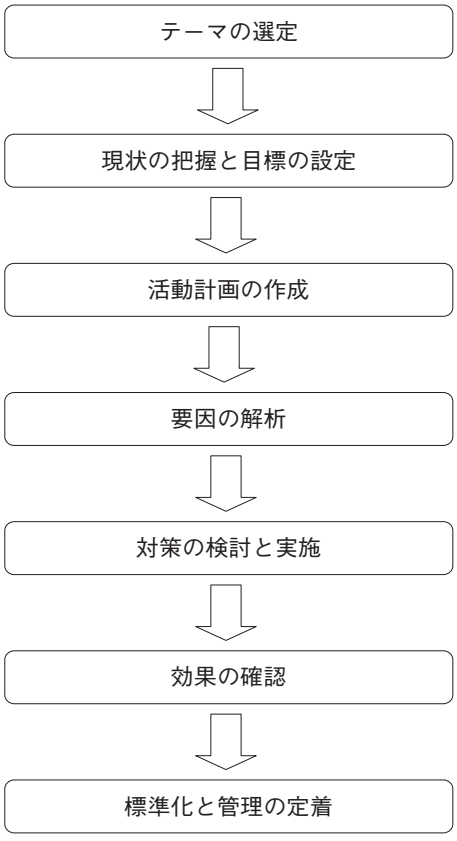


図 2. QC ストーリー（問題解決型）

国立病院機構や赤十字では，病院グループとして QC サークル活動を推進している．これらの活動を通して，現場レベルで問題を解決する能力や習慣がつき，ひいては質の高い医療の安全で効率的な提供につながると考える．

b. 5S 活動

5S 活動も企業で盛んに行われている改善活動である．整理，整頓，清掃，清潔，しつけの頭文字をとって 5S というが，単なるモノの整理・整頓ではなく，職場の業務改善を推進するには重要な考え方である[12]．

整理とは不要なモノを捨てること，整頓とは使いやすく配置すること，清掃とは働く環境の汚れをとること，清潔とは整理，整頓，清掃により，清潔な（適切な）環境を維持すること，しつけとは教育，訓練により習慣づけることであるが，業務改善を目的とした 5S 活動では，モノや環境といったハードウェアだけでなく，業務プロセス，作業手順のようなソフトウェアも 5S の対象となる．

整理とは不要なモノを捨てること，不要な作業をやめることであるが，品質管理の視点からは，整理を決断することが重要である．“今までとおり”，“とりあえず箱に入れてしまっておく”と判断を保留しているといつまでも改善がすすまない．何年も手をつけていない棚の上の段ボール箱などは真っ先に整理すべきも

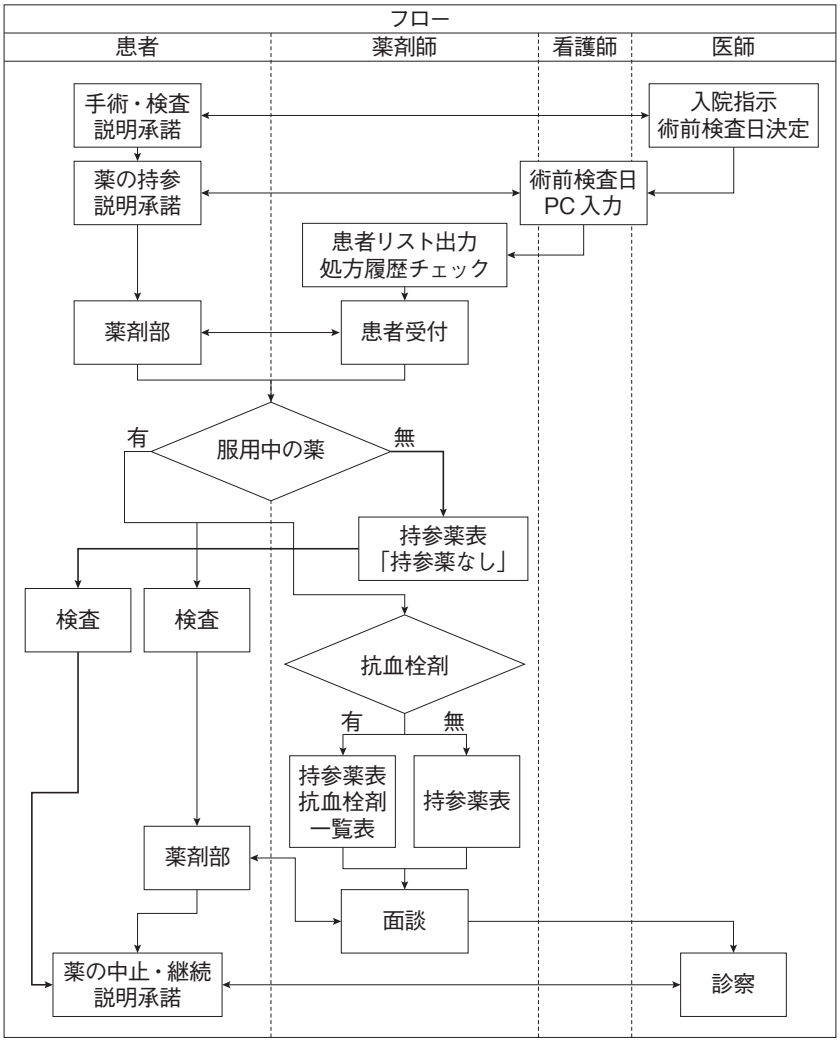


図 3. プロセスフローの例（武蔵野赤十字病院）

のとされ，業務プロセスも，いつまでも見直さずに今までどおりに続けていてはならない．

整頓とは使いやすく配置すること，効率的な業務プロセスを構築することである．われわれは確実な業務遂行のために確認手順などを追加してきたが，足し算をし続けるだけでは，業務の煩雑化を招き，作業効率が低下するだけでなく，業務負担により安全性も低下する可能性がある．整理・整頓により業務のスリム化を図り，安全で効率的な業務プロセスを構築する必要がある．

クリティカルパスあるいはクリニカルパスは，診療プロセスの整理・整頓に有用である．不要な薬剤や検査を整理し，適切なタイミングで実施することを可視化し，バリアンス評価することで，診療の PDCA サイクル（Plan–Do–Check–Act cycle）を回すことができる．

清掃は，職場の掃除だけではなく，道具を磨きながら点検整備するという意味合いがあり，汚れ（不具合）のない職場環境の整備という目的を重視する．

清潔は適切な職場環境を維持するための標準化という意味合いがある．

しつけは人材育成という言葉に置き換えれば受け入れられやすい．

多くの医療施設で 5S が導入されているが，看護部門や医療安全部門が主体となって実施されていることが多いように思われる．武蔵野赤十字病院では，三宅先生が NDP 活動の一環として 2005 年に導入を決定した．現在では 5S 活動に熱心な現場のスタッフにより 5S 支援チームが結成され，事務的な取りまとめは施設課の業務とし，イベントではなく全部署の仕事の一部として 5S を実施する体制を整えた．多忙な日常診療に追われる中でこのような活動を維持するためには，トップマネジメントによる推進力と現場が活動の成果を実感するよう適切なノウハウを伝えることが重要である．

c. QMS

QMS とは Quality Management System の略称で，企業は QMS を組織内に構築して ISO9001 の認証取得

を目指す．ISO9001 を取得している病院も少なくない．QMS はわれわれが日々行っている業務を標準化，可視化し，それらが適切に実施されているか，不具合がないかなどについて内部監査を行い，日常業務の PDCA サイクルを回す仕組みである．これを適切に行うには，可視化された（文書化された）手順書や業務で使用する帳票類などを適切に管理することも求められ，文書管理も重要とされている[13]．

現場には業務上必要な多種多様なマニュアルやワークシート，台帳，帳票類が増え続け，それを一元的に管理できている施設は必ずしも多くはない．これらの文書全般を管理することは，業務の標準を管理することにつながることから，従来の文書管理の方法を見直す必要がある．

PDCA サイクルの Check を組織として適切に実施するためには内部監査の仕組みが有用である．監査項目や監査方法を決めるだけでなく，職員で構成する内部監査員の教育研修なども行われる．

武蔵野赤十字病院では，三宅先生を継いだ富田博樹院長（医 21）が 2008 年に QMS の導入を決断し，棟近雅彦早大教授などの指導のもと QMS–H 研究会のメンバーとして活動を継続，業務を 600 種以上のプロセスフロー図に記述し（図 3），PDCA サイクルが回る基盤を整備してきた[14]．

日々かわらずに行われる日常業務を管理することを“日常管理”，組織の方針として新たな事業をプロジェクトとして立ち上げたり，中長期的な目標を掲げて業務に取り組んだりする場合は“方針管理”と呼ぶが，日常管理は特段大きな問題が起きない限りおろそかにされる可能性がある．QMS は大きな問題の有無にかかわらず，日々の業務を改善する仕組みであり，とくに患者の健康，生命を扱っている医療においては，患者に被害が及ぶ前に潜在的な問題を発見し，改善することが重要と思われる．

Ⅳ．赤十字本社での医療安全へのかかわり

1．医療事業推進本部医療事故検討部会

2012 年 4 月に富田博樹院長と筆者は，武蔵野赤十字病院から日本赤十字社本社に異動し，95 の赤十字医療施設全体を管理する立場となった．

赤十字医療施設で影響度の大きな医療事故が発生すると本部に報告が上がり，医療事故検討部会において，診療録や画像所見などの資料も参考にしながら，事故の検証や評価を行う仕組みがある．当初は損害賠償責任保険の審査的な役割であったが，今は紛争の可能性を問わず報告が上がるようになり，年間 200 件前後の事例の検証を行っている．筆者は本社に異動してから，これまでに 1,000 件以上の報告書を書き上げてきたことになる．

武蔵野赤十字病院は先進的に医療安全に取り組んできたが，赤十字病院の中には人的資源の確保に苦労したり，経営環境が厳しかったりと，医療安全の体制整備に制約のあるところも少なくない．安全文化の差を目のあたりにして，医療事故の評価基準をどこに置くかの判断が容易でないことを認識せざるをえなくなった．医療事故検討部会は，医学的評価だけでなく，損害賠償責任についても検討する役割があり，医療のアウトカムの一つが患者の納得であるという考え方から，説明の妥当性なども評価対象としている．1,000 件以上の医療事故を評価した経験から，次に述べる医療事故調査制度について筆者なりの見解をもてるようになった．

2．医療事故調査制度

2014 年 6 月に医療法が一部改正され，2015 年 10 月に医療事故調査制度が施行されることとなった．2005 年に公正・中立な第三者機関が専門的に医療事故を調査する仕組みとして「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」が日本内科学会主導で始まっていたが，その後，「診療行為に関連した死亡に係る死因究明等のあり方に関する検討会」，「医療事故に係る調査の仕組み等のあり方に関する検討部会」での検討を経て，第三者機関による調査から，院内調査を基本とした現制度にかわっていった．8 年余りの検討の中で，さまざまな利害関係者の意見をまとめることは容易ではなく，医療界においても，病院管理者や医療安全担当者，事故当事者となった医療者との間で意見は異なり，最終的には原因究明，再発防止という目的を限定した形で医療法上の制度が成立した．

目的が限定され，法律や施行規則により報告の範囲が「医療に起因し，又は起因すると疑われる死亡又は死産で，管理者が予期しなかったもの」と言葉のうえでは明確になったが，実際の事例を報告すべきかの判断は必ずしも容易ではない（表 3）．また，責任追及は制度の目的ではないとされているが，原因と責任の

表 3．制度の対象となる医療事故（文献 15 より改変引用）

	医療に起因し，または起因すると疑われる死亡または死産	左記に該当しない死亡または死産
管理者が予期しなかったもの	制度の対象事案	——
管理者が予期したもの	——	——

注：過誤の有無は問わない．

表 4. 特定機能病院の管理および運営に関する体制の強化に関する事項（文献 22 より抜粋）

イ　特定機能病院の開設者は，厚生労働省令で定めるところにより，当該開設者と厚生労働省令で定める特別の関係がある者以外の者を構成員に含む管理者となる者を選考するための合議体を設置し，その審査の結果を踏まえて，特定機能病院の管理及び運営に関する業務の遂行に関し必要な能力及び経験を有する者を当該特定機能病院の管理者として選任しなければならないものとすること．（第 10 条の 2 関係）
ウ　特定機能病院の管理者が行わなければならない事項に，医療の高度の安全を確保することを追加するとともに，特定機能病院の管理者は，特定機能病院の管理及び運営に関する事項のうち重要なものとして厚生労働省令で定めるものを行う場合には，厚生労働省令で定めるところにより，当該管理者並びに当該特定機能病院に勤務する医師，歯科医師，薬剤師及び看護師その他の者をもって構成する合議体の決議に基づいて行わなければならないものとすること．（第 16 条の 3 第 1 項及び第 2 項関係）

所在を切り離すことはむずかしいことから，責任追及に利用される可能性を危惧し，報告範囲を最小限にすべきという主張がある一方，再発防止のためには幅広く報告すべきという考え方がある．

2015 年 10 月の施行前後にかけて，さまざまな団体がガイドラインを作成したり，セミナーを開いたりして，それぞれの主張に沿った解釈や運用方法をアピールした．筆者も病院側の立場から調査の具体的な進め方をレクチャーする機会を得て，武蔵野赤十字病院や赤十字本部での経験をもとに自分なりの考えをまとめた[16]．制度の目的が原因究明，再発防止だとしても，病院として患者側への説明責任を果たすために，原因究明とともに提供した医療の妥当性評価や責任問題から目を背けるわけにはいかない．

医療の妥当性を評価するには二つの視点での評価，すなわち結果を知ったうえで問題点を検証する評価と，事後情報がない状況で標準的な医療が提供できたかの評価が必要となる．前者の視点でさまざまな角度から評価することは再発防止策の検討に有用である．提供した医療の妥当性は当事者や病院の見解ではなく，文献などを根拠とした客観的なものとすること，外部委員にも個人的意見ではなく，客観的な根拠を示してもらうことが重要である．

施行後 2 年以上経過し，この制度の医療事故調査・支援センターの役割を担っている日本医療安全調査機構の発表では，2017 年 12 月末の時点で累計 857 件の医療事故報告，547 件の院内調査結果報告があったとのことである[17]．予想より少ないという意見もあるようだが，前述したように報告の範囲の考え方に幅がある以上，病院の受けとめ方の現実ととらえるべきかもしれない．また，医療事故の再発防止に向けた提言が，本稿執筆時点で「中心静脈穿刺合併症に係る死亡の分析」，「急性血栓肺塞栓症に係る死亡事例の分析」の二つが出されている[18]．筆者は再発防止委員会のメンバーとして上記の提言にかかわってきたが，多くの病院が提言を利用して，医療事故防止を目指していただけることを願っている．

病院の判断や院内調査などの支援を行う支援団体が登録され，日本医師会などの職能団体，病院団体，病院事業者，学術団体が名を連ねているが，2016 年の医療法施行規則改正により，支援団体による協議会の設置が可能となった．報告の判断にばらつきがあることが指摘されており，今後，協議会を通じて，問題点の共有や対応の標準化が行われることが期待されている．

3. 特定機能病院のガバナンス

腹腔鏡下肝臓手術事故や小児の鎮静剤過量投与事故が社会的な問題となったことから，2015 年に「大学附属病院等の医療安全確保に関するタスクフォース」が設置され，その調査報告をもとに「特定機能病院及び地域医療支援病院のあり方に関する検討会」が「大学附属病院等の医療安全確保に関するタスクフォース等を踏まえた特定機能病院の承認要件の見直しについて」を取りまとめた[19]．2016 年 6 月 10 日に医療法施行規則が改正され，特定機能病院においては，医療安全管理責任者を配置すること，医療安全管理部門に専従の医師，薬剤師，看護師を配置すること，高難度新規医療技術などの提供の適否等を決定する部門を設置することなどの要件が追加された[20]．

「大学附属病院等の医療安全確保に関するタスクフォース」の報告に“大学附属病院等のガバナンス改革に関して検討の場を設け，可及的速やかに結論を得ること”とあり，2016 年に「大学附属病院等のガバナンスに関する検討会」が開催され，筆者も構成員の 1 人となった．その検討結果が「大学附属病院等のガバナンスに関する検討会とりまとめ―患者の安全を第一に―」として報告され[21]，病院管理者の選任方法や権限の明確化，重要事項の合議体での意思決定などについての医療法改正につながった（表 4）[22]．

このように特定機能病院はそのガバナンスや医療安全において，より高いレベルの要件を求められることとなった．これは先進医療や教育，研究を担っていることから当然のことのように思われるが，とくに大学

附属病院はその構造的な問題，すなわち規模の大きさ，大学や学部，講座との関係，管理者の任期制などの要因により，一般病院よりもマネジメントがむずかしく，医療法による強制力が必要なのかもしれない．もちろん大学附属病院の医療安全部門は充実し，先進的な取り組みが行われているが，病院管理部門の日常的な連携や全員参加の組織文化の醸成が若干弱い施設も存在するように感じられる．医療法の改正により，cosmetic compliance（見かけ上の法令遵守）とならぬような組織改革が行われることを期待したい．

V．おわりに

医療事故が社会的問題となった1999年から20年が経過し，臨床医として医療安全にかかわってきた筆者の経験を振り返ることで，わが国で取り組んできた医療安全の歴史の一部をまとめてみた．わが国の医療安全は，一部の病院の先進的な取り組みが先行し，そして医療法改正や診療報酬改定により，病院の標準になっていくというプロセスの中ですすんできたように思われる．医療法の遵守や診療報酬が目的化し，手順が煩雑になった割に，必ずしも効果的な医療安全の確保や安全文化の醸成に結びついていないという批判もあるかもしれないが．多くの施設でインシデントレポートシステムが当たり前となり，プレフィルドシリンジ型のカリウム製剤が採用されたように，医療安全の大きな流れは着々と前進している．三宅祥三先生らが先達となって導いてこられた医療安全を次世代につなげていけるよう，さらに力を尽くせればと考えている．

文　献

1）矢野　真，佐藤達夫：重複下大静脈が左上大静脈遺残と共存した1例．解剖学誌 **55**：224–240，1980.
2）矢野　真：縦隔の最終リンパ節の解剖学的検討―N2肺癌手術症例の予後との関連について．日呼外会誌 **7**：643–654，1993.
3）三宅祥三（監），矢野　真ほか（編）：医療安全への終わりなき挑戦―武蔵野赤十字病院の取り組み，エルゼビア・ジャパン，東京，2005.
4）患者誤認事故予防のための院内管理体制の確立方策に関する検討会：患者誤認事故防止方策に関する検討会報告書，1999.〈http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1105/h0512-2_10.html#no1〉
5）医療安全対策検討会議：医療安全推進総合対策―医療事故を未然に防止するために，2002.〈http://www.mhlw.go.jp/topics/2001/0110/tp1030-1y.html〉
6）L. コーン，J. コリガン，M. ドナルドソン（編）：人は誰でも間違える―より安全な医療システムを目指して．日本評論社，東京，2000.
7）National Demonstration Project Japan〈http://www.ndpjapan.org/〉，2002.
8）NDP病院合同改善プロジェクト「危険薬の誤投与防止」タスクチーム：危険薬の誤投与防止対策（NDP Best Practice），2004.〈http://www.ndpjapan.org/material/NDP_BP_HAD.pdf〉
9）日本医療機能評価機構認定病院患者安全推進協議会：アンプル型高濃度カリウム製剤の病棟および外来在庫の廃止・10% キシロカインの病棟および外来在庫の廃止，2004.〈https://www.psp-jq.jcqhc.or.jp/download/643?wpdmdl=643〉
10）医療安全全国共同行動：薬剤有害事象の軽減・再発防止提言，2017.〈http://kyodokodo.jp/wp/wp-content/uploads/2017/11/teigen20171026.pdf〉
11）医療のTQM推進協議会，2010.〈http://tqmh.jp/〉
12）矢野　真：武蔵野赤十字病院での5S活動推進．院内研修にすぐ使える！KYT&5S，p. 84–90，福丸典芳（編著），日総研出版，名古屋，2012.
13）矢野　真，棟近雅彦（監），田中宏明ほか（編著）：医療安全と業務改善を成功させる病院の文書管理実践マニュアル，メディカ出版，大阪，2017.
14）QMS–H研究会，2012.〈http://qms-h.org/〉
15）厚生労働省：医療事故調査制度について，2015.〈http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000061201.html〉
16）矢野　真：医療事故調査制度において病院が取り組むべき課題．医療事故調査制度・対応マニュアル，日経メディカル（編），p. 66–78，日経BP，東京，2015.
17）日本医療安全調査機構：医療事故調査制度の現況報告（12月），2018.〈https://www.medsafe.or.jp/uploads/uploads/files/houdoushiryo20180111.pdf〉
18）日本医療安全調査機構：医療事故の再発防止に向けた提言，2017.〈https://www.medsafe.or.jp/modules/advocacy/index.php?content_id=1〉
19）厚生労働省・特定機能病院及び地域医療支援病院のあり方に関する検討会：大学附属病院等の医療安全確保に関するタスクフォース等を踏まえた特定機能病院の承認要件の見直しについて，2016.〈http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000113033.pdf〉
20）厚生労働省医制局長：医療法施行規則の一部を改正する省令の施行について，2016.〈http://www.jaces.or.jp/ce/wp-content/uploads/2016/06/25563d3770276309d22389c2fbf9bc17.pdf〉
21）厚生労働省：大学附属病院等のガバナンスに関するとりまとめ―患者の安全を第一に，2016.〈http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000145059.pdf〉
22）厚生労働省医政局長：「医療法等の一部を改正する法律」の公布について（通知），2017.〈http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000171625.pdf〉

20 years history of patient safety that I have been following

Makoto Yano

Japanese Red Cross Society, Healthcare Service Headquarter

Summary
After transferring to Musashino Red Cross Hospital as a thoracic surgeon, I started to work on patient safety with Dr. Shozo Miyake. Some critical medical accidents were treated as social problems in 1999, then most of hospitals begin to take patient safety precautions. Musashino Red Cross Hospital had already induced several patient safety systems earlier, such as a risk management nurse, an incident reporting system, QC-circle activity, 5S activity, Quality Management System. I had a lot of experience to judge medical accidents of Japanese Red Cross Hospitals after I transferred to the Head office of Japanese Red Cross Society. So I could have a chance to comment the medical accident evaluation system of the Revised Medical Care Law. Because of many fatal accidents of due to laparoscopic hepatic surgery, the governance of university hospital was considered an important problem and the Revised Medical Care Law prescribed a new governance system of these hospitals for patient safety.

Key words：patient safety, safety culture, medical accident evaluation system, governance

総　説 Review article　　お茶の水醫學雑誌　66:149–160（2018）

腸内細菌と炎症性腸疾患（IBD）

大草　敏史　順天堂大学大学院 腸内フローラ研究講座 特任教授
東京慈恵会医科大学附属柏病院 消化器・肝臓内科 客員教授

要旨：炎症性腸疾患（IBD）は最近の研究の進歩により，腸内細菌感染症といわれてきている．その根拠として，免疫異常自然発症腸炎は無菌状態では発症せず，腸内細菌によって発症することや，IBD ではマイクロバイオータの乱れ（dysbiosis）が認められるなどがあげられる．また，自然免疫系の解明により，腸管炎症に対する腸内細菌の役割が注目されるようになってきている．

近年，細菌 DNA を解析する方法が開発され，膨大な腸内細菌から IBD の原因菌や菌群を探索するといったことが行われてきた．16S rRNA のメタゲノム解析で IBD の dysbiosis として，Firmicutes 門の Lactobacillus 属や *Fecalibacterium parausnitzii*，*Roseburia hominis* と Actinobacteria 門 の Bifidbacterium 属 が 減 少 し，Proteabacteria 門の *Enterobacteriaceae*，硫酸還元細菌や Bacteroidetes 門の Bacteroides 属の増加が報告されている．この dysbiosis は高脂肪食（動物性，植物性）や肉食（鉄分）の負荷でも共通に認められることから，本邦における IBD の急増は高脂肪食や肉食といった食の欧米化が一因であると考えられる．また，IBD に対する脂肪や肉食制限といった食事指導が IBD の dysbiosis を改善し，治療の一助となると思われる．

Key words：腸内細菌叢，炎症性腸疾患，メタゲノム法，腸内細菌叢の乱れ

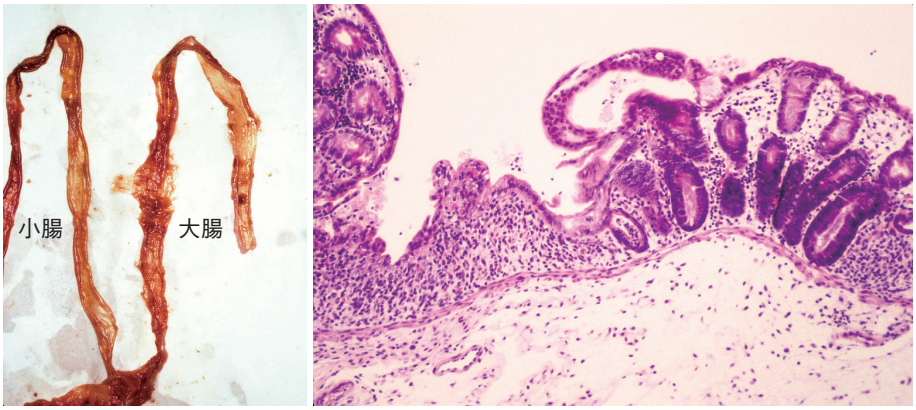
Ⅰ．はじめに

自己免疫疾患とされてきた炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）の原因が実は，共生していると考えられていた腸内細菌である．1993 年に，こんなことをいった筆者は異端視され，学会でも無視されてきた．ところが，今や様変わりして，IBD の原因が腸内細菌，microbiota にあるといっても誰も異論を挟まない．それどころか，腸内細菌のにわか専門家が乱立してきているのが現状である．また，IBD 免疫異常説ばかりいっていた免疫 first 学者で，腸内細菌は某乳酸菌メーカーに研究させればよいといっていた方が宗旨替えして「IBD は腸内細菌」といって講演している姿をみて，あきれているこのごろである．繰り言はこのくらいにして，本論である IBD の原因は腸内細菌であるという本題について，今までの苦難の歴史を含めて概説したいと思う．

連絡先：大草　敏史　ohkusa@juntendo.ac.jp

Ⅱ．DSS 腸炎の開発と腸内細菌原因説

卒業後，本学第 1 内科に入局し，九段坂病院で研修してから大学に戻り，同内科の消化器グループに入った筆者は学位をとって，早く大学医局を卒業しようと思っていたが，当時の消化器グループは臨床をこなしているだけで，学位の指導ができる先生は皆無であった．そのときに，同じ九段坂病院で研修をともにした第 1 内科の 1 年先輩の長谷川 潔先生が微生物学教室の大学院生になっており，長谷川先生から一緒に炎症性腸疾患の細菌学的研究をしないかとお誘いを受け，もともと腸内細菌には興味があったので，渡りに船で中谷林太郎教授の微生物学教室にお世話になることとした．その当時，潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）の *Bacteroides vulgatus* 説[1] があったので，患者由来の *B. vulgatus* をウサギの腸管ループに入れて炎症が起こるかを課題として研究した．なんとか炎症所見が得られたので[2]，これで博士号と思ったが，中谷先生は首を縦に振ってくだされなかった．そして，デキストラン硫酸の仕事をしなさいとご下命がくだった．すなわち，デキストラン硫酸の長期投与で，大腸癌ができる途中で下痢と血便が出ている，これは，潰



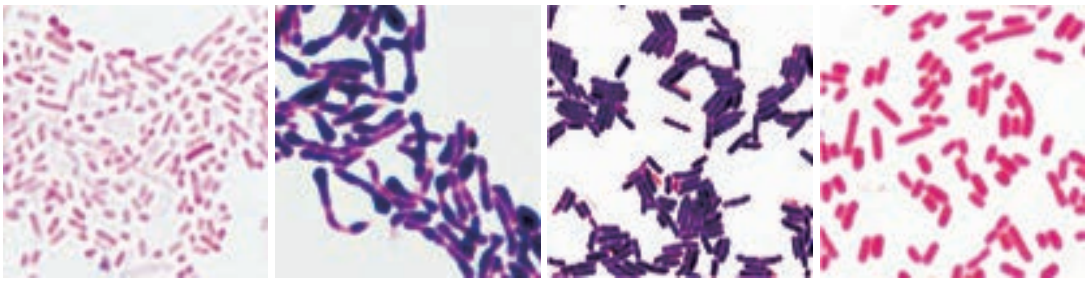
a. 5%DSS 投与（解剖像）　　b. 5%DSS 投与（病理組織像，HE 染色）

c. コントロール（病理組織像，HE 染色）

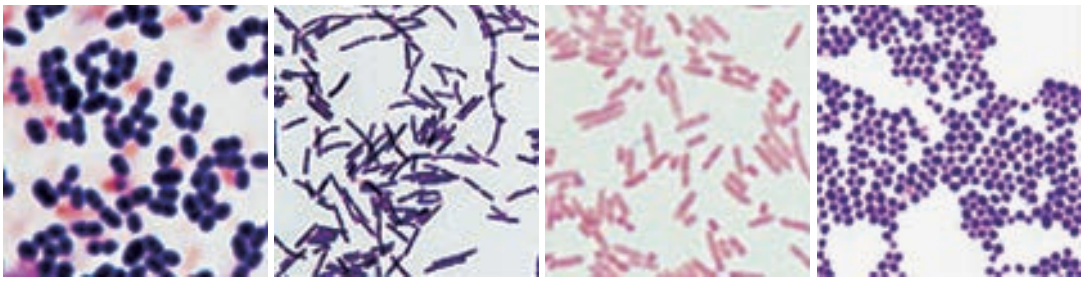
図 1. DSS 腸炎の解剖と病理組織像

瘍性大腸炎と同じ病態ではないかということであった．そこで，デキストラン硫酸の研究を始めた．幸運なことにデキストラン硫酸は名糖産業から研究用ということで無料，さらに動物は当時，本学の動物舎の谷口助教授が自家繁殖をしていたハムスターを無償でいただくといったことで，すべて無料で実験ができた．やってみたところ，100 発 100 中で下痢，血便となって，解剖すると大腸だけに潰瘍ができていた（図 1）[3]．これが現在世界中で UC モデルとして使われている DSS 腸炎のもとであり，筆者が dextran sulfate sodium の頭文字を取って DSS colitis と名付けた．そして，腸内細菌を調べると Bacteroidacea が異常増殖しており，さらに長期投与をすると大腸癌ができる [4]，それに対して metronidazole を前投与しておくと，Bacteroidacea の異常増殖が抑制されて病変が起きない [5] といった論文を破竹の勢いで出していった．この DSS 腸炎で，中谷先生の許可が出て，やっと学位をいただくことができた．この当時，腸内細菌叢の解析は光岡法という培養法でやっていた（図 2）．大変な作業で，眠い目をこすりながら培養シャーレを凝視しコロニーを拾って，スライドグラスに塗布し，グラム染色をして検鏡して，さらに分離培養して生化学性状を調べて，菌を同定するといった気の遠くなる作業をしていた．もちろん内科の臨床が終わってからで，作業中に寝込んでしまい朝を迎えたこともあった．しかし，これで，現在にいたる筆者の基礎ができた．DSS 腸炎は，さらに，当時第 1 病理助教授だった岡安 勲先生（元北里大学病理学教授，学長）がマウスの系で作成し，『Gastroenterology』に掲載され世界に飛び立っていった [6]．筆者が一人前に腸内細菌の研究者を名乗ってこられたのも，すべて，この時代に形成されたものである．難治性腸疾患の研究班にも参画し多くの研究者を紹介していただき，中谷先生のお陰で現在にいたっている．学位だけで終わろうと思っていた筆者に，研究のすばらしさを教えてくださり，DSS 腸炎というヒット作に恵まれたのも先生のお陰である．先生は世界的な医学者なのに偉ぶらずに，下々の筆者にも丁寧に教えてくださり，常に英文文献を供給して読むように躾けてくださった．実は米国留学もお世話してくださったが，その当時，第 1 内科の消化器グループの責任者になっていたのでお断りしてしまった．今更ながら留学していたら英会話に苦労することはなかったのにと後悔している．

以上が DSS 腸炎の誕生秘話である．硫酸多糖の DSS の経口投与で，大腸だけに限局して潰瘍ができることから潰瘍性大腸炎のモデルとして適当であるこ



バクテロイアス属　ビフィドバクテリウム属　クロストリジウム属　腸内細菌科



エンテロコッカス属　ラクトバチルス属　プレポテーラ属　スタフィロコッカス属

図 2．細菌培養による腸内細菌叢の解析法（光岡知足：腸内菌の世界―嫌気性菌の分類と同定，叢文社，1980 より引用改変）

と，DSS 投与により，腸内細菌叢の変化である dysbiosis をきたして潰瘍を形成するが，metronidazole という抗菌薬を投与すると，腸内細菌叢の変化を阻止して潰瘍形成が抑制されることを明らかにした．これらの結果から，ヒト潰瘍性大腸炎をはじめ原因不明とされてきた IBD も腸内細菌が原因でないかと考え，臨床医としてさらに研究をすすめた．下記にその成果も含めた総論を記す．

Ⅲ．高脂肪食，肉食による腸内細菌叢の dysbiosis

疫学的調査により，IBD の発症因子や増悪因子として，種々の食事成分が報告されている．とくに脂肪と肉食の過剰摂取が IBD の増悪因子として注目されている[7~10]．また，食物繊維摂取は Crohn 病（Crohn disease：CD）の発症を抑制するが，UC の発症は抑制しないといった報告[11]もある．興味深いことに，IBD とくに CD の発症がきわめて少ないアフリカの田舎の人々の腸内細菌には，Bacteroidetes 門に属する Prevotella 属が優勢と多くを占めている[12]．この Prevotella 属は食物繊維を消化して多量の短鎖脂肪酸を産生して[13]，腸管炎症を抑制するのではないかと推測されている[14]．さらに，砂糖や精製穀物も増悪因子と報告されていたが，本邦や北米，欧州の研究では否定的である[15]．

上記の食事成分がどのように腸内細菌に影響を与え dysbiosis を招くのかであるが，高脂肪食について，Devkota らは，動物性脂肪（乳脂肪）と植物性脂肪（サフラワー油）に分けてマウスに負荷したところ，両者ともに Bacteroidetes 門が増加し，Firmicutes 門が減少したと報告している．また，乳脂肪負荷群では Deltaproteobacteria と硫酸還元能がある *Bacteroides wadworthia* が増加していたとしている[16]．Schulz らも，高脂肪食をマウスに負荷したところ，小腸便で Helicobacteriaceae，Lactobacillaceae，Enterobacteriacea，Clostridiaceae や Peptostreptococcaceae の

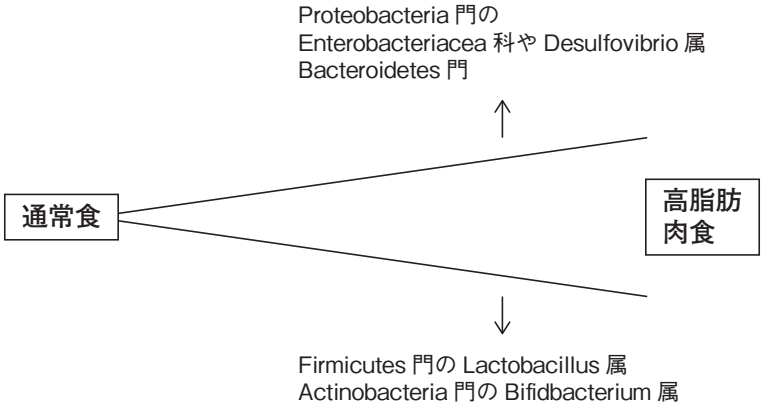


図 3. 高脂肪食や肉食による dysbiosis

各科が増加し，Bifidobacteriacea，Porphyromonadaceae，Alcaligenaceae 科が減少し[17]．また，大腸粘膜では Enterobacteriaceae，Peptostreptococcaceae，Deferribacteriaceae などが増加し，Bifidobacteriacea，Porphyromonadaceae，Roseburia と Butyricicoccus が減少していたと報告している．さらに，Caesar らは，高脂肪食としてラード負荷と魚油負荷を行い，通常食と比較したところ，ラード負荷で Bacteroides，Turicibacter，Bilophila 属が増加し，魚油負荷では Actinobacteria 門の Bifidobacterium，Adlercreutzia，乳酸菌 Lactobacillus，Streptococcus，Verrucomicrobia（*Akkermansia muciniphilla*），Alphaproteobacteria，Deltaproteobacteria が増加していたと報告している[18]．n–3 脂肪酸の多い魚油は腸管炎症抑制作用があることが知られており，魚油で善玉菌とされる Bifidobacterium や Lactobacillus が増加したという結果は相関するものかもしれない．Carvalho らは，高脂肪食負荷に抗生物質（AMPC＋ネオマイシン＋メトロニダゾール）を投与したところ，便中の総菌数が減り，血中の LPS や IL–6，TNF–α などの炎症性サイトカインが著減し，Bacteroidetes/Firmicutes 比が低下したと報告している[19]．また，Shang らは，高脂肪食負荷を 7 週間投与後，普通食に戻したところ，2 週後には対照群と同様に microbiota となったとのことである．すなわち，高脂肪食負荷をやめれば，dysbiosis は健常化（eubiosis）するということであり[20]，食事の影響がいかに大きいかが推測される．また，高脂肪食は上記の腸内細菌叢の乱れである dysbiosis を招き，腸管粘膜の透過性を亢進させ，CD を悪化させる[21]．また，UC の動物モデルである DSS 腸炎は高脂肪食負荷で増悪し，その際に腸上皮の細胞傷害性の natural killer T 細胞が増加し，炎症抑制的に働く Treg 細胞が減っていたと報告されている[22]．

動物実験であるが，乳由来の飽和脂肪酸投与により，硫酸還元細菌が増加して，粘膜障害を招く硫化水素が増加したという報告もある[16,23]．硫化水素の主原料は肉といった高たんぱく質に多く含まれる硫化アミノ酸であり，腸内細菌が硫化アミノ酸を発酵させて作成するものである[24]．肉食は上記の硫化水素産生にも関与しているが，肉に含まれる血液，すなわち鉄分も dysbiosis を招くと報告されている．Jaeggi らは，ケニヤの幼児 115 名（生後 6 ヵ月）を対象に，鉄分を高負荷したところ，Enterobacteria 門とくに病原性 *E. coli* が増加し，Bifidobacterium 属が減少したと報告している[25]．

以上をまとめると，高脂肪食や肉食により，Proteobacteria 門の Enterobacteriacea 科や Desulfovibrio 属と Bacteroidetes 門が増加し，Firmicutes 門の Lactobacillus 属や Actinobacteria 門の Bifidbacterium 属が減少するということになる（図 3）．

Ⅳ．炎症性腸疾患の原因は腸内細菌叢の dysbiosis（図 4）

IBD では腸内細菌叢のバランスが崩れ dysbiosis になり，抗炎症性の細菌が減少し，炎症を引き起こす細菌の増殖を許すことによって，粘膜の炎症や潰瘍が発生するのではないかと考えられてきている．

細菌の 16S リボゾーム RNA（16S rRNA）をコードする遺伝子 *16S rDNA* をターゲットとする細菌解析法が進歩してきているが，その方法による解析では，Proteabacteria 門のとくに Enterobacteriaceae や Desulfovibrio 属や Bacteroidetes 門の Bacteroides が増加していたという報告が多い．Bacteroides や Enterobacteriaceae（*E. coli*，*Klebsiella* など）といった細菌群は compromised host においては敗血症をはじめとした日和見感染を引き起こす病原性菌であり，腸内細菌の中では悪玉菌＝aggressive microbial species とされている．これに対して善玉菌＝beneficial microbial species＝probiotics である Firmicutes 門の

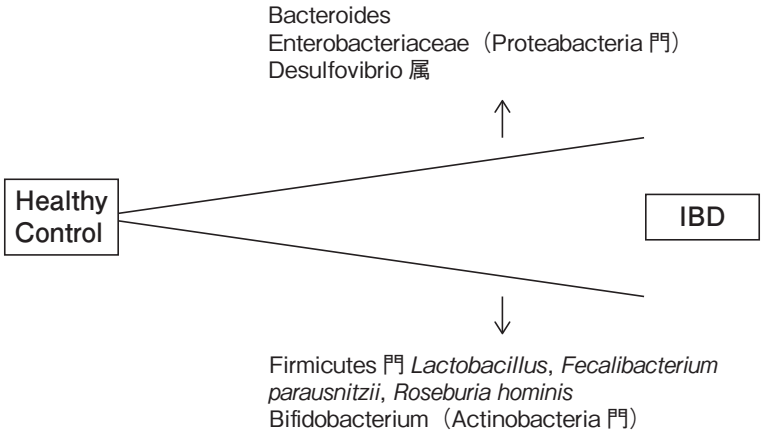


図 4. IBD における dysbiosis

Lactobacillus, *Fecalibacterium Parausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Clostridium* IXa や IV group や Actinobacteria 門の Bifidobacterium が UC や CD で減少しているといった報告が多い[26].

硫化水素を産生する硫酸還元細菌群（sulphate-reducting bacteria：SRB）が IBD で多いといった報告も出されている[27]. 同菌群によって産生される硫化水素は粘膜細胞に対して毒性を有しており，酪酸の吸収を阻害し，細胞の増殖を過剰にさせ，細菌を貪食，殺菌することを阻害するとされていることから[28]，硫化水素を産生する SRB が IBD の原因ではないかとしている．この報告では，*Clostridium* IXa や IV group は減少していたとしている．UC の活動期においては，緩解期 UC と健常コントロールと比べ，この SRB が増加していたという報告もある[29~31]．このようにコントロールと比べて細菌種のバランスが異なることだけでなく，細菌の産生物質のバランスが異なってくることも dysbiosis として IBD で認められている．

最近，新，本田らは，CD 患者の唾液中の口腔細菌の *Klebsiella pneumoniae* がマウスの大腸粘膜に定着し，インターフェロンガンマ（IFN-γ）を産生する CD4 陽性のヘルパー T 細胞（TH1 細胞）を増加させることから，同菌が腸管炎症の原因となり，CD の増悪因子となるのではないかと推測している[32]．新しい発想で魅力的な仮説ではあるが，UC 患者や健常人から分離した *Klebsiella pneumoniae* でも同じ作用がみられることから，特異性がないことや，実際に IBD 患者の腸管に同菌の付着や侵入が証明されていないことなど，未だしの仮説である．なお，*Klebsiella pneumoniae* は Proteobacteria 門に入っている．

Ⅴ．UC の原因として推測された細菌（表 1）

歴史的には多数の細菌種が UC の主要な病因と推測されてきた．その中で主要な報告を表 2 にまとめた[33~38]．これらの報告で注目された菌種の多くは，その後の研究で UC との関連を否定されたり，決定的な証拠がないために無視されてしまっている．また UC の病原菌探しの研究の多くは，便培養により菌を分離同定している．この方法では，腸内の常在菌を病原菌として拾い上げることが多い．感染は通常，宿主細胞への細菌の付着によって始まるので，糞便に出てくる腸管内細菌叢よりは粘膜細菌叢がより重要であると考えられる．したがって粘膜の培養によって菌を分離同定することが必要と思われる．Dragstedt ら[35]は，298 例の UC 患者の直腸鏡検査時に潰瘍部分の塗沫培養を行い 70% に *Bacterium necrophorum* を検出し，健常対照者からは検出できなかったと報告した．さらに UC 患者の 65 例中 35 例（54%）に同菌の血清抗体が認められたと報告した．この *Bacterium necrophorum* は，現在の *Bacteroides necrophorum* または，*Fusobacterium necrophorum* に相当する菌種であり，ブタの大腸壊死性潰瘍やウシの肝膿瘍を起こすといわれている．しかし，この報告以後同菌が UC 患者より分離されたという報告はない．

前述したように，Roediger らは，硫化水素を産生する SRB が IBD で多く，同菌群によって産生される硫化水素が酪酸の吸収を阻害し，細胞の増殖を過剰にさせ，細菌を貪食，殺菌することを阻害するとともに，粘膜細胞に対して毒性を有していることから，硫化水素を産生する SRB が UC の原因ではないかとしている[27,28]．これは，特定の菌種でなく硫化水素を産生する菌群を原因としてとらえている点で興味深い．

筆者らは，UC の手術切除標本の病変粘膜を詳細に調べ，桿菌が病変粘膜に付着し，また潰瘍部分では粘膜内に侵入していることを 1993 年に報告した[39]．そして，UC 患者の粘膜の炎症部位から分離同定した *Fusobacterium varium*（*F. varium*）の検出率は，CD，

表 1．潰瘍性大腸炎の原因ではないかと推測された細菌

報告者	報告年	原因菌	検出材料
増加している細菌			
Jex-Blake，Higgs	1909	*Bacillus coli*，*B. proteus*，*B. pyocyanea*，*B. lactis aerogenes*，*Streptococci*	糞便
Bargen	1924	*Diplostreptococcus*	糞便
Paulson	1928	*Chlamydia*	糞便
Bassler	1933	*B. coli communis*	糞便
Dragstedt	1941	*Bacteroides necrophorum*	粘膜
Burke	1988	Adhesive *E. coli*	糞便
Roediger	1993	sulphate-reducting bacteria	粘膜
Matsuda	2000	*Bacteroides vulgatus*	粘膜
Ohkusa	2002	*Fusobacterium varium*	粘膜
Swidsinski	2002	*Bacteroides*，*Enterobacteriaceae*	粘膜
減少している細菌			
Sokol	2008	*Faecalibacterium prausnitzii*	糞便
Machiels	2013	*Faecalibacterium prausnitzii*	糞便
		Roseburia hominis	糞便

虚血性腸炎または大腸腺腫のある患者や健常人より有意に高く，血清抗体価も UC 患者で有意に高いことを報告した．また免疫組織化学染色法を用いて，*F. varium* が粘膜の炎症部位に，他の疾患患者や健常人と比べて高率に存在することを証明した[37]．さらに，*F. varium* は，ベロ毒素の遺伝子がないにもかかわらずベロ細胞毒性を示したため，その毒性のもとを検索した．その結果，同菌の産生する酪酸がベロ細胞毒性をもつことを明らかにした．そして，同菌の産生する酪酸の注腸で，アポトーシスが生じ，マウスに UC 類似病変が惹起されていることを示した[40]．酪酸は大腸においては腸上皮のエネルギー源といわれているが，アポトーシスの誘導作用もある[41]．歯垢の最終代謝物である酪酸が歯周病の原因であるという以前からの報告からも酪酸に毒性があることがわかる[42]．小児科では，新生児壊死性腸炎は酪酸産生菌によって起こるとも報告されている[43]．これらの報告は，われわれの *F. varium* が大腸粘膜に付着・侵入し，酪酸を産生することによって大腸潰瘍が惹起されるといった説を支持するものである．また，*F. varium* が大腸粘膜細胞に付着・侵入し，粘膜から IL-8，TNF-α などの炎症性サイトカイン産生を著明に促進する作用があることも確認した[44]．さらに，最新の研究で *F. varium* の全ゲノム解析を行ったところ，同菌はピロリ菌ももっている IV 型分泌装置や，エルシニアや淋菌がもっている V 型分泌装置，さらには病原性の基本としての粘膜接着性をつかさどるアドヒシンを多く保持しており，高い病原性を有していることが明らかとなった[45]．以上から，同菌が潰瘍に加えて炎症も惹起し，潰瘍性大腸炎を引き起こしているのではないかと考えている（図 5）．

この *F. varium* と潰瘍性大腸炎に関しては，名古屋大学の Minami らも，UC 患者の *F. varium* 感染率を Western-blotting 法を用いて検査しているが，その結果，血清抗体が認められたのは UC 112 例中 45 例（40.2%）であり，健常対照者 128 名中 20 名（15.6%）と比べ有意に感染率が高かったと報告している（$p<0.01$）[46]．さらに，彼らは，抗体陽性の UC のほうが陰性の患者と比べ，より活動性が高く，全大腸炎型といった病変範囲が広いものが多かったと報告している．Andoh らは，UC の糞便細菌叢を 16S rRNA gene を用いた T-RFLP 法（terminal restriction fragment length polymorphism analysis）で検索しているが，それによると，活動期と非活動期の細菌叢の比較で，活動期では *Fusobacterium* をはじめ *Eubacterium* や unclassified bacteria が多かったと報告している[47]．

筆者らは，その後 *F. varium* を除菌するために，*F. varium* 抗体陽性の UC 患者に，同菌に感受性がある抗菌剤 3 剤（アモキシシリン，テトラサイクリン，メトロニダゾール；ATM 療法）を併用して投与したところ，UC の症状と内視鏡および病理組織所見の改善がみられた[48]．さらに多施設共同の 200 例余の二重盲検プラセボ対照試験でも，ATM 投与群はプラセボ群と比べて有意に高率に改善と緩解が得られている[49]．以上より同菌が UC の原因の一つである可能性は高いと考えている．

Ⅵ．CD の原因として推測された細菌（表 2）

CD の原因細菌としていくつかの細菌が報告されているが，その中でもっとも注目されているものは Chiodini ら[50]が報告した *Mycobacterium paratuber-*

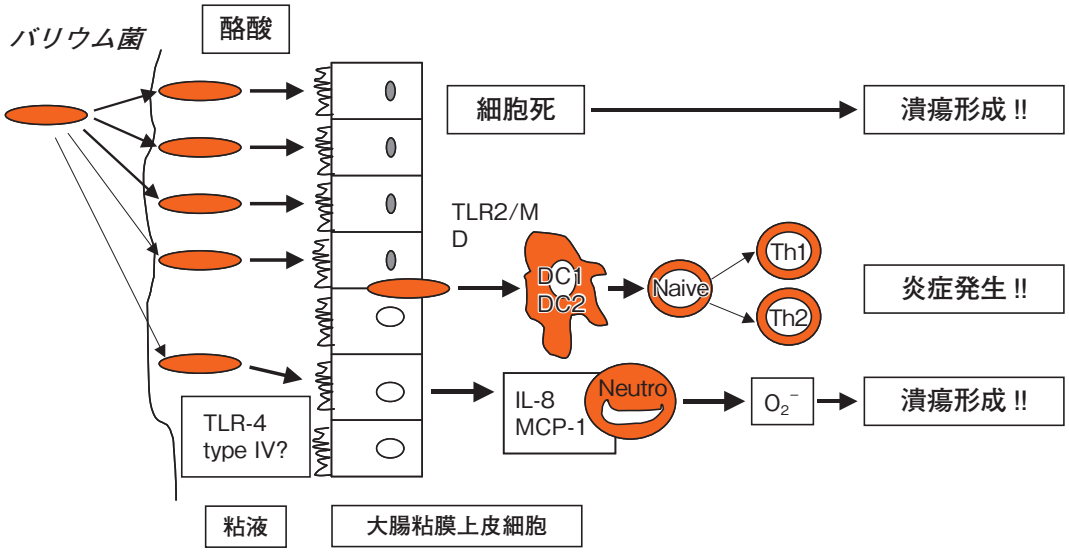


図 5. *F. varium*（バリウム菌）による大腸潰瘍と炎症の発生（仮説）

表 2. Crohn 病の原因ではないかと推測された細菌

報告者	報告年	原因菌	検出材料
増加している細菌			
Parent	1978	All forms of *Pseudomonas maltophilia*	粘膜，リンパ節
Burnham	1978	*Mycobacterium kansasii*	リンパ節
Chiodini	1984	*Mycobacterium paratuberculosis*	粘膜，リンパ節
Lui	1995	*Listeria monocytogenes*	粘膜，リンパ節
Darfeuille-Michaud	1998	adherent *E. coli*	粘膜
Swidsinski	2002	*Bacteroides*，*Enterobacteriaceae*	粘膜
Strauss	2011	*Fusobacterium nucleatum*	粘膜
減少している細菌			
Sokol	2008	*Faecalibacterium prausnitzii*	糞便

culosis（*M. paratuberculosis*；現在 *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* と呼ばれている）である．*M. paratuberculosis* は家畜の伝染病であるヨーネ病の起炎菌として知られている．ヨーネ病は下痢や粘血便などを呈する慢性腸炎であり，肉眼的に小腸や大腸潰瘍を，そして病理学的には非乾酪性肉芽腫を伴い，ヒト CD の動物モデルといっても過言でないほど CD に酷似している．この菌は大変発育が遅く，通常の方法での培養同定がむずかしい非定型抗酸菌であるが，最初に CD から分離培養したのが，Chiodini らである．その後 Sanderson らは[51]，PCR 法を用いてこの菌に特異的な DNA 断片（IS*900*）が，CD 患者組織の 65% に検出されたと報告した．一方，UC 患者では 4%，そして対照群では 13% の検出率であった．Wall ら[52]も，同様な方法で CD 患者の 20% に同菌の存在が認められると報告した．しかし，PCR 法で解析したが，病変組織から *M. paratuberculosis* は検出されなかったという報告や，血清学的にも免疫組織染色によっても *M. paratuberculosis* は検出されなかったという報告もある[53,54]．これに対し，Ryan らは，レーザーキャプチャーマイクロダイセクション法で肉芽腫組織のみをくり抜いて DNA を抽出し PCR を行ったところ，CD 患者の肉芽腫からは IS*900* が 40% に検出され，腸結核やサルコイドーシスなどの肉芽腫からは検出されなかったと報告している[55]．さらに，驚くべきことに Naser らは，CD 患者の末梢血に，高い割合で生きた *M. paratuberculosis* が存在することを培養と PCR 法によって証明した[56]．CD の *M. paratuberculosis* 病因説の真偽をめぐって，今なお多くの議論が繰り広げられているが，最近になり抗 mycobacterium 作用のある rifaximin を投与しプラセボと比べ，より CD が緩解となったという報告がなされている[57]．

また，Darfeuille-Michaud らの，粘膜接着性侵入性 *E. coli* も候補にあげられている．彼らは手術で切除された回腸を培養し，そこから高率に，α ヘモリジン活性があり粘膜接着性侵入性の *E. coli* を検出している（活動性病変 84.6%，非活動性病変 78.9%，対照 33%）[58]．さらに，最近の報告で *Fusobacterium nucleatum* も CD の内視鏡生検粘膜から検出されている．

Strauss らの報告によると，CD17 例中 10 例（58.8%）から検出されており，すべて細胞侵入性があったということである[59]．

最近，Ni らはメタボローム解析を行い，CD では便中ウレアーゼ活性が増加し，便中のアミノ酸濃度が増加しており，そのアミノ酸濃度が疾患活動度と相関していたと報告している．同時にメタゲノム解析も行い，Proteobactria 門が増加し，その Proteobactria の多くにウレアーゼ活性が認められることから，この dysbiosis が CD の発症，増悪因子ではないかと推測している．これは，dysbiosis の実際の病原性を証明した報告として興味深い[60]．

Ⅶ. おわりに

IBD の原因は腸内マイクロビオータの乱れである dysbiosis といわれる時代となってきたが，DNA 解析法は菌数が 10^6/g 以上の菌数でないと検出できないという弱点があり，現段階では細菌の門～属のレベルの解析にとどまっており，大ざっぱな結果しか出ていないのが現実である．それをもとに dysbiosis と称しているわけであるが，dysbiosis が生じるためには増加する菌と減少する菌があり，それらの細菌の種レベルの解析ができるようになってはじめて腸内細菌叢の全容が解明され，IBD の原因菌，菌群が明らかにされてくると思われる．また，字数の都合で本稿では紹介できなかったが，この dysbiosis の是正を目的に antibiotics，probiotics，prebiotics，さらに糞便移植といった治療法が開発中である．難治疾患である IBD の完全治癒を目指した原因治療が期待される．

あとがき

筆者は 1978（昭和 53）年に東京医科歯科大学を卒業し，同大学第 1 内科に入局し，昭和 54 年より九段坂病院内科医員，昭和 61 年草加市立病院胃腸科医長，平成 4 年本学助手，病棟医長，平成 6 年から同外来医長を勤めました．平成 13 年になり順天堂大学消化器内科に転籍し，平成 19 年同大学准教授になりました．平成 20 年 4 月から東京慈恵会医科大学附属柏病院消化器・肝臓内科診療部長，同年 10 月には教授となり，平成 29 年 3 月に定年退官し，同年 4 月から順天堂大学大学院腸内フローラ研究講座特任教授となり，腸内細菌学を究めようと，相変わらず忙しく働いております．

研究歴として，1986（昭和 61）年に「デキストラン硫酸投与による実験的潰瘍性大腸炎の作成と腸内細菌叢の変動に関する研究」で博士号を取得しました．この DSS 腸炎の開発や UC の原因菌の一つとして *Fusobacterium varium*（バリウム菌）を発見し，同菌をターゲットとした抗菌薬多剤併用 ATM 療法を開発したことは前述しましたが，それ以外にピロリ菌除菌療法により胃過形成性ポリープが消失することを世界初の RCT で証明し[61]，除菌療法で萎縮性胃炎と腸上皮化生が改善することや[62]，ピロリ菌感染による十二指腸潰瘍モデルの作成（スナネズミ）を報告してきました[63]．これらの研究は多くの研究仲間がいたからできたことでありますが，とくに，先に述べた中谷先生や，DSS 腸炎の研究をいち早く評価して，筆者を消化器グループの責任者に抜擢し，自由に研究させてくださった本学第 1 内科青木延雄教授といった指導教官に恵まれたことも大きな要因であります．その後，青木教授の後任教授にはいじめられ，腸内細菌と免疫で IBD の研究を提案した他教授にも協力を拒否され，一時は研究を断念しようと思ったこともありました．しかし，救いの神は現れるもので，潰瘍性大腸炎の細菌原因説で意気投合した順天堂大学消化器内科の佐藤信紘教授が順天堂大に招いてくださり研究を続けることができました．また，同期の親友である現人体病理学教授の江石義信教授には，研究室を取り上げられたときに，彼の研究室を提供してくださったお陰で研究を続けることができました．

最後に，これまでの研究人生を振り返り，これからの医科歯科大学の若い医師の諸君に以下の格言を贈ります．①難治性疾患を直すために原因を究明するのが研究．もとから絶つために研究しなければ原因治療はできない，②臨床での疑問を解決するのが研究，③動物実験は単純化するための手段で目的ではない，④ 2 番はビリと同じ，研究計画を立てる前に徹底的に文献調査を，⑤臨床研究ではコントロールを忘れるな，⑤予想と違う結果，通説とは違う結果が出たら喜べ，大発見かも，⑥学会発表はバカでもできる．論文にしなければダメ，⑦思いつきとオリジナリティーを大切に，ヒトのやらないことをやれ．

最後に，“読む医師でなく，書く医師に” なるべく奮闘していただくこと，あきらめない精神をもち続けることを祈念して終わりといたします．

文　献

1) Onderdonk AB, Franklin ML, Cisneros RL：Production of experimental ulcerative colitis in gnotobiotic guinea pigs with simplified microflora. Infect Immun **32**：225–231，1981.
2) 大草敏史，藤本秀明，鹿戸福子ほか：潰瘍性大腸炎患者由来の Bacteroides vulgatus による大腸びらん，潰瘍の発生．日消化器病会誌 **82**：72–77，1985.
3) 大草敏史：デキストラン硫酸投与による実験的潰瘍性大腸炎の作成と腸内細菌叢の変動に関する研究．日消化器病会誌 **82**：1327–1336，1985.
4) Yamada M，Ohkusa T，Okayasu I：Occurence of dysplasia and adenocarcinoma after chronic ulcerative colitis in hamsters induced by dextran sulfate sodium．Gut **33**：1521–1527，1992.
5) 大草敏史，山田昌弘，武永　強ほか：デキストラン硫酸投与による実験的潰瘍性大腸炎に対する Metronidazole の予防的治療効果，日消化器病会誌

84：2327–2346，1987.
6) Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M et al：A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. Gastroenterology **98**：694–702，1990.
7) Shoda R, Matsueda K, Yamato S et al：Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan；increased dietary intake of n–6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. Am J Clin Nutr **63**：741–745，1996.
8) Hart AR, Luben R, Olsen A et al：Diet in the aetiology of ulcerative colitis；a European prospective cohort study. Digestion **77**：57–64，2008.
9) John S, Luben R, Shrestha SS et al：Dietary n–3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis；a UK prospective cohort study. Eur J Gastroenterol Hepatol **22**：602–606，2010.
10) Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG et al：Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut **63**：776–778，2014.
11) Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG et al：A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. Gastroenterology **145**：970–977，2013.
12) Rutgeerts P, Goboes K, Peeters M et al：Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA **107**：14691–14696，2010.
13) Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT et al：Polysaccharide utilization by gut bacteria；potential for new insights from genomic analysis. Nat Rev Microbiol **6**：121–131，2008.
14) Scheppach W, Weiler F：The butyrate story；old wine in new bottles? Curr Opin Clin Nutr Metab Care **7**：563–567，2004.
15) Sonnenberg A：Geographic and temporal variations of sugar and margarine consumption in relation to Crohn's disease. Digestion **41**：161–171，1988.
16) Devkota S, Wang Y, Musch MW et al：Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10-/- mice. Nature **487**：104–108，2012.
17) Schulz MD, Atay C, Heringer J et al：High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity. Nature **514**：508–512，2014.
18) Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P et al：Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. Cell Metab **22**：658–668，2015.
19) Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DML et al：Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. Diabetologia **55**：2823–2834，2012.
20) Shang Y, Khafipour E, Derakhshani H et al：Short term high fat diet induces obesity-enhancing changes in mouse gut microbiota that are partially reversed by cessation of the high fat diet. Lipids. doi：10. 1007/s11745–017–4253–2，2017.
21) Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al：Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science **334**：105–108，2011.
22) Ma X, Torbenson M, Hamad AR et al：High-fat diet modulates non–CD1d–restricted natural killer T cells and regulatory T cells in mouse colon and exacerbates experimental colitis. Clin Exp Immunol **151**：130–138，2008.
23) Sartor RB：Gut microbiota；diet promotes dysbiosis and colitis in susceptible hosts. Nat Rev Gastroenterol Hepatol **9**：561–562，2012.
24) Magee EA, Richardson CJ, Hughes R et al：Contribution of dietary protein to sulfide production in the large intestine；an in vitro and a controlled feeding study in humans. Am J Clin Nutr **72**：1488–1494，2000.
25) Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D et al：Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. Gut **64**：731–742，2015.
26) Ohkusa T, Koido S：Intestinal microbiota and ulcerative colitis. J Infect Chemother **21**：761–768，2015.
27) Roediger WE, Duncan A, Kapaniris O et al：Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition；implications for ulcerative colitis. Gastroenterology **104**：802–809，1993.
28) Gardiner KR, Halliday MI, Barclay GR et al：Significance of systemic endotoxaemia in inflammatory bowel disease. Gut **36**：897–901，1995.
29) Gibson GR, Macfarlane GT, Cummings JH：Sulphate reducing bacteria and hydrogen metabolism in the human large intestine. Gut **34**：437–439，1993.
30) Loubinoux J, Bronowicki JP, Pereira IA et al：Sulfate-reducing bacteria in human feces and their association with inflammatory bowel diseases. FEMS Microbiol Ecol **40**：107–112，2002.
31) Pitcher MC, Beatty ER, Cummings JH：The contribution of sulphate reducing bacteria and 5–aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. Gut **46**：64–72，2000.
32) Atarashi K, Suda W, Luo C et al：Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives T（H）1 cell induction and inflammation. Science **358**：359–365，2017.
33) Machiels K, Joossens M, Sabino J et al：A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii

defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. Gut **63**：1275–1283, 2014.
34) 大草敏史, 佐藤信紘：腸内細菌と腸疾患（炎症性腸疾患）. G. I. Res **12**：283–290, 2004.
35) Dragstedt LR, Dack GM, Kirsner JB：Chronic ulcerative colitis. Ann Surg **114**：653–662, 1941.
36) Matsuda H, Fujiyama Y, Andoh A et al：Characterization of antibody responses against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol **15**：61–68, 2000.
37) Ohkusa T, Sato N, Ogihara T et al：*Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. J Gastroenterol Hepatol **17**：849–853, 2002.
38) Nomura T, Ohkusa T, Okayasu I et al：Mucosa-associated bacteria in ulcerative colitis before and after antibiotic combination therapy. Aliment Pharmacol Ther **21**：1017–1027, 2005.
39) Ohkusa T, Okayasu I, Tokoi S et al：Bacterial invasion into the colonic mucosa in ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol **8**：116–118, 1993.
40) Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T et al：Induction of experimental ulcerative colitis by Fusobacterium varium isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. Gut **52**：79–83, 2003.
41) Hague A, Elder DJ, Hicks DJ et al：Apoptosis in colorectal tumour cells；induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate. Int J Cancer **60**：400–406, 1995.
42) Singer RE, Buckner BA：Butyrate and propionate；important components of toxic dental plaque extracts. Infect Immun **32**：458–463, 1981.
43) Popoff MR, Szylit O, Ravisse P et al：Experimental cecitis in gnotoxenic chickens monoassociated with Clostridium butyricum strains isolated from patients with neonatal necrotizing enterocolitis. Infect Immun **47**：697–703, 1985.
44) Ohkusa T, Yoshida T, Sato N et al：Commensal bacteria can enter colonic epithelial cells and induce proinflammatory cytokine secretion；a possible pathogenic mechanism of ulcerative colitis. J Med Microbiol **58**：535–545, 2009.
45) Sekizuka T, Ogasawara Y, Ohkusa T et al：Characterization of *Fusobacterium varium* Fv113–g1 isolated from a patient with ulcerative colitis based on complete genome sequence and transcriptome analysis. PLoS One **12**：e0189319, 2017.
46) Minami M, Ando T, Okamoto A et al：Seroprevalence of *Fusobacterium varium* in ulcerative colitis patients in Japan. FEMS Immunol Med Microbiol **56**：67–72, 2009.
47) Andoh A, Sakata S, Koizumi Y et al：Terminal restriction fragment length polymorphism analysis of the diversity of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis **13**：955–962, 2007.
48) Ohkusa T, Nomura T, Terai T et al：Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis：a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up. Scand J Gastroenterol **40**：1334–1342, 2005.
49) Ohkusa T, Kato K, Terao S et al：Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis；a double-blind placebo-controlled multicenter trial. Am J Gastroenterol **105**：1820–1829, 2010.
50) Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Thayer WR et al：Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease；I. an unclassified Mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease. Dig Dis Sci **29**：1073–1079, 1984.
51) Sanderson JD, Moss MT, Tizard ML et al：Mycobacterium paratuberculosis DNA in Crohn's disease tissue. Gut **33**：890–896, 1992.
52) Wall S, Kunze ZM, Saboor S et al：Identification of spheroplast-like agents isolated from tissues of patients with Crohn's disease and control tissues by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol **31**：1241–1245, 1993.
53) Kobayashi K, Brown WR, Brennan PJ et al：Serum antibodies to mycobacterial antigens in active Crohn's disease. Gastroenterology **94**：1404–1411, 1988.
54) Kobayashi K, Blaser MJ, Brown WR：Immunohistochemical examination for mycobacteria in intestinal tissues from patients with Crohn's disease. Gastroenterology **96**：1009–1015, 1989.
55) Ryan P, Bennett MW, Aarons S et al：PCR detection of Mycobacterium paratuberculosis in Crohn's disease granulomas isolated by laser capture microdissection. Gut **51**：665–670, 2002.
56) Naser SA, Ghobrial G, Romero C et al：Culture of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease. Lancet **364**：1039–1044, 2004.
57) Prantera C, Lochs H, Grimaldi M et al：Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. Gastroenterology **142**：473–481, 2012.
58) Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N et al：Presence of adherent Escherichia coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. Gastroenterology **115**：1405–1413, 1998.
59) Strauss J, Kaplan GG, Beck PL et al：Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. Inflamm Bowel Dis **17**：1971–1978, 2011.
60) Ni J, Shen TD, Chen EZ et al：A role for bacterial urease in gut dysbiosis and Crohn's disease.

Sci Transl Med **9**：eaah6888, 2017.
61) Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K et al：Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*；a randomized, controlled trial. Ann Int Med **129**：712–715, 1998.
62) Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I et al：Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. Ann Intern Med **134**：380–386, 2001.
63) Ohkusa T, Okayasu I, Miwa H et al：*Helicobacter pylori* infection induces duodenitis and superficial duodenal ulcer in Mongolian gerbils. Gut **52**：797–803, 2003.

Gut microbiota and inflammatory bowel disease

Toshifumi Ohkusa, MD, PhD

Department of Microbiota Research, Juntendo University Graduate School of Medicine
Department of Gastroenterology and Hepatology, Jikei University Kashiwa Hospital

Summary
By recent studies on innate immunity, the role of intestinal bacteria on intestinal inflammation has come to be noticed. And inflammatory bowel disease (IBD) has been said to be an intestinal bacterial infection. In recent years, methods for analyzing bacterial DNA have been developed, and it has been tried to search for causative bacteria and bacterial groups of IBD from a great variety of intestinal bacteria. In the metagenomic analysis of 16S rRNA and DNA, there is dysbiosis in IBD, Lactobacillus genus, Fecalibacterium parausnitzii, Roseburia hominis of Firmicutes and Actinobacteria, Enterobacteriaceae and sulfate reducing bacteria of Proteobacteria, and Bacteroides genus of Bacteroidetes increase There are many reports that it was. As this dysbiosis is commonly observed in high-fat diet (animal, vegetable) and carnivorous (iron) loads, dietary guidance such as fat and carnivorous restriction against IBD may be helpful for treatment.

Key words：inflammatory bowel disease, metagenomic analysis, gut microbiota, dysbiosis

総　説 Review article　　お茶の水醫學雑誌　66:161–173（2018）

がんとゲノム――私の研究トレッキング

菅野　純夫　　東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学・非常勤講師

要旨：オンコジーン仮説を化学発がんで生じたがんについて証明して，基礎分野で大きな成果を上げたいと研究を始めた筆者であったが，その研究を始める前に，ほかの研究者によりその事実が示されてしまう．そこで，研究の方向を，がん治療を目指す応用研究にかえ，治療ターゲットとなる遺伝子を遺伝子発現解析から見出そうとした．その過程でゲノムプロジェクトと深くかかわるようになった．こうした筆者の研究での紆余曲折を，その時々の考えも含めてまとめてみた．

Key words：オンコジーン，遺伝子発現，ディファレンシャル・ハイブリッド法，次世代シークエンサー

Ⅰ．オンコジーン研究を目指し，まず医科研にたどりつく

筆者は1978（昭和58）年春に東京医科歯科大学医学部を卒業して，直接，東京大学の医学系研究科の博士課程に入学した．医局を経なかったのは，父親が病理学者・がん研究者だった関係で，幼いときからがん研究者になろうと考えていて，あまり臨床に興味がなかったためである．実際，卒業試験では危うく落第しそうになった．「菅野は臨床にいきませんから」と，烏山君はじめ同級生たちが嘆願してくれたお陰で追試となり，なんとか卒業できた．今となってはよい思い出であるが，以前は「明日は追試だ！」といった夢をよくみたものである．

筆者が学生だったころ，ワトソンの『Molecular Biology of the Gene』という教科書の第3版が出て，そこに，がんの原因として“オンコジーン仮説”が取り上げられていた．それを読んで，この仮説を証明してみたいと，自分なりにがん研究の方向を考えた．

ただ，当時は分子生物学の波が医学に押し寄せる前の時代であり，“オンコジーン”という言葉をご存知の先生は医科歯科大にはいらしゃらなかった．それどころか，“オンコジーン仮説”を証明しようとしている研究室は日本中みても，どこにもなかったのである．大学院進学にあったって，これには困った．

連絡先：菅野　純夫　ssugano@edu.k.u-tokyo.ac.jp

当時の本学では，がんの研究はそれほど盛んでなく，解剖学の萬年 甫先生，薬理学の大塚正徳先生，生化学の中尾 真先生と脳神経の分野が強く，難治疾患研究所では遺伝学の分野が笹月健彦先生，外村 晶先生，中島 熙先生と目立っていた．出入りした経験のある中島教室に入れてもらい，片隅でオンコジーンの探査でもさせてもらおうかとも考えたが，なにをどう研究したらよいか，具体的なことがわからない．こんな状態ではさすがに無理と思った．

そこで，一歩引いて，すでにオンコジーンの存在が証明されているウイルス発がんの分野で大学院を過ごし，研究手法を身に着けて，その後にオンコジーンの探査を行うことを考えた．今でこそ，感染症と発がんは切っても切れない関係にあるが，当時は，山極勝三郎以来の伝統もあり，臨床のがんは化学発がんで生じるとする考えが主流であった．

ウイルス発がんで証明されていても，化学発がんでオンコジーンの存在が証明されない限り，おいそれと，オンコジーンを認めるわけにはいかないというのが，多くのがん研究者の考えだった．もし，化学発がんのメカニズムがオンコジーンではなかった場合，オンコジーンを研究することは，がん研究全体からみると辺縁の研究をすることになってしまうからであった．

当時，オンコジーンの存在が証明されていたのは，Rous肉腫ウイルスに代表される強発がん性ウイルスについてであった．これらのウイルスは，感染が成立すると同時に感染細胞をがん化するという強烈な性質をもつ．ちなみに，現在知られている発がん性のヒト

ウイルスは，ATLV にしろパピローマウイルスにしろ，がんが発生するのに，感染が成立してから長い時間が必要で，ここでいう強発がん性ウイルスとは性質が若干異なっている．

強発がん性ウイルスには，すでに温度感受性変異株が知られていた．この変異株は低温（35℃）では細胞をがん化できるが，高温（40℃）ではがん化できない．それだけでなく，この変異株でがん化した細胞を高温に移すと，細胞が正常状態に戻ってしまう．さらにそれを，低温に戻すと再び細胞はがん状態となる．こうした現象から，細胞のがん化にはウイルスの遺伝子が必要であり，しかも，細胞をがん状態に保つためにも，持続的にその遺伝子の活性が必要であるということがわかる．こうした遺伝子のことを，当時オンコジーンと名づけ，その遺伝子の性質の研究が行われていたのである．

ウイルス発がんの研究といえば，当時の日本では大阪大学の豊島久眞男先生であった．アメリカの Peter Vogt の研究室で Rous 肉腫ウイルスの温度感受性変異株を分離するという偉業を成しとげられた先生である．そこで，大学院は阪大を受験しようと考えた．

そのころに，親しく出入りさせていただいていた微生物学教室の中谷林太郎先生から「大学院はどうする予定ですか」と質問を受けた．阪大を受けるつもりだとお話したところ，「東京大学の医科学研究所で，私の弟子の吉倉 廣君ががんウイルスの研究をしているから，話を聞いていらっしゃい」とおっしゃってくれた．これが，東大と縁ができたはじめである．

吉倉先生のところにお話を伺いにいって，ショックだったのは，使われていた研究手法が細胞生物学的で，分子生物学的ではなかったことである．『Molecular Biology of the Gene』を読んで，分子生物学的研究手法を身につけてみたいと思っていた筆者は，少なからずがっかりした．

これは，当時，組み換え DNA 技術の安全性が問題になり，実験が世界的に一時中止になっていたことの影響が大きい．1970 年代の前半に生まれた組み換え DNA 技術は，その革新性から，実験中に意図せずに，ボツリヌス毒素遺伝子をもったインフルエンザウイルスのような，思いもかけない危険な生物を生み出す可能性があった．そこで，適当な安全策が講じられるまで，研究者による自主的な組み換え DNA 実験の中断が行われていたのである．

さて，分子生物学の研究では遺伝子を扱うのだが，当時の最先端の分子生物学では，遺伝子を物質として扱う研究手法が始まっていた．制限酵素などを利用した遺伝子の物理地図の作成や遺伝子組み換え，DNA の配列決定などである．このような当時最新の技術を使うためには，研究材料である DNA や RNA が大量に必要となる．ウイルスはある意味，むき出しの遺伝子であり，ウイルスを大量に集めるとウイルス遺伝子として比較的均一な DNA や RNA が手に入る．したがって，ウイルスはこの最新の分子生物学的手法を使うよい対象であった．

ただ残念なことに，吉倉先生の研究されていたマウスの肉腫ウイルスや白血病ウイルス，豊島先生の研究されていたニワトリの Rous 肉腫ウイルスは，レトロウイルスと呼ばれる RNA 型ウイルスで，ウイルスを大量に集めることが困難なタイプのウイルスであった．組み換え DNA 技術を使えば，ウイルスのオンコジーンを取り出して，安価に大量に DNA を用意できたのであるが，それは上記の理由でできなかった．無理して，細胞培養によって必要なウイルス量を集めようとすると，細胞培養はお金がかかるため（現在でも再生医療で問題となっている），膨大な研究費がかかる．研究費の規模の小さい当時の日本では，レトロウイルスの分子生物学的研究はできなかったのである．

光明がさしたのは，吉倉先生が「オレの友達の山口が，DNA 型腫瘍ウイルスをやっている下條寛人先生のところにいるが，話を聞いてみるか」といってくださったときであった．東京大学医科学研究所（医科研）は 10 年前まで伝染病研究所であり，もともと感染症研究の日本の中心だった．感染症の死亡率が激減し，がんなどの死亡率が上昇していた当時の状況を背景に，伝研は，その名前を医科研に変更し，がん研究に打って出たところであった．こうした背景から，医科研は，がんウイルス研究者の日本での一大集積地だったのである．

下條先生や山口先生が研究しているアデノウイルスや SV40 といったウイルスは DNA 型腫瘍ウイルスの中でも特殊で，本来の宿主にはがんは作らない（アデノウイルスは風邪のウイルスである）．ただ，生後 24 時間以内の乳飲み子ハムスターに打つと，数ヵ月後に腫瘍が生じるという性質をもち，その腫瘍形成と維持にかかわるウイルスの遺伝子，すなわちオンコジーンもわかっていた．このような人工的な“がんウイルス”が研究されていたのは，ひとえに大量に DNA を得ることができるためであった．

アデノウイルス・SV40 研究のメッカは，教科書の『Molecular Biology of the Gene』を書いたワトソンが所長をしていた米国のコールドスプリングハーバー研究所で，そこでは，これらのウイルスを材料に，DNA 合成や転写制御の分子生物学的研究が展開されていた．組み換え DNA 技術を使えない状況で，真核

生物，とくに哺乳類の分子生物学的研究をするための窓として，これらのウイルスが使われていたのである．がん研究において，がんを DNA 合成の制御異常ととらえると，DNA 合成の研究は避けて通ることはできず，また，がんを発生分化の異常ととらえると，転写制御の問題は避けて通ることができない．がんの分子生物学的研究に早く着手しようとしていたワトソンの思惑もあったかもしれない．

お話を聞きにいってみると，下條研では，京都の高浪 満先生と組んで，アデノウイルスの中でもとくに発がん性の強いアデノウイルス 12 型のオンコジーンの配列決定している最中で，活気があった．「研究レベルでアメリカに追いついたのではないかと思っている」といったお話もあり，大いに気持ちが動いた．また，思いがけずに本学の先輩である湯浅保仁先生が，当時助手で下條研においでになり（NIH に留学する直前だった），医科歯科の学生ということで，いろいろ貴重なアドバイスをいただいた．こうして，医科研で大学院生活を始めることになったのである．

Ⅱ．大学院で SV40 に出会う

大学院では，当時助手だった山口 宣生先生のもとで，SV40 の研究を始めた．恩師の山口先生とのご縁はその後長く続き，先生が医科研内で研究室を移りつつ助教授・教授と昇進されるに従い，助手・助教授と引っ張りあげていただくこととなる．

さて，SV40 は筆者の大学院入学の前年 1977 年に，サンガーらにより全ゲノム配列が決定されていた（このとき使われたサンガー法の開発で，サンガーは 2 度目のノーベル化学賞を受けた）．真核生物のウイルスでは，全ゲノムが配列決定された最初のものである．筆者は，たまたま最初からゲノム配列のわかったものを研究対象としたことになる．ヒトゲノム配列が決定されたとき，密かに「ヒトもやっと SV40 に（研究材料として）追いついたか」と思ったものである．

1977 年は，アデノウイルスと SV40 を材料にして，mRNA のスプライス現象が発見された年でもあった．その発見は，その年のコールドスプリングハーバー研究所の腫瘍ウイルス会議（毎年開かれていた）で発表された．ちょうど，筆者が山口先生のお話を伺った後のことである．その発表の場に合わせた下條研の先生方は，自分たちが研究している対象についての発表でもあり，強い衝撃を受けられたようである．

「まったく，予想してなかった．みえたと思ったアメリカの背中が，またみえなくなった」とは，当時助教授をされていた小田釣一郎先生の感想である．そこで，入学してきた大学院生は研究室になかった新しい分子生物学的研究手法の導入をすることとなった．修士課程に理学部から入った丸山和夫君はノザーン法，博士課程に東大医学部から臨床をせずにいきなり入ってきた斎藤 泉君はサザーン法を論文片手に再現することとなった．

山口先生は SV40 のがん化における温度感受性変異株の分離で，日本の SV40 研究の先頭を走っていた．筆者は SV40 の配列がわかったことを利用して，部位特異的変異株の作成・分離を開始した，CRISPR/CAS 9 はおろか合成オリゴもない時代で，制限酵素を使った方法である．売られている制限酵素も数が少なく，必要だが売られていない制限酵素は，大量培養した細菌の菌体から自分で分離精製する必要があった．懸念していたことではあったが，実験を開始してみて自分が実験が下手であることが，だんだんわかってきた．下手というか，実験が安定しないのである．たとえば，タンパク質の濃度を測るため，まず標準タンパク質溶液を使って検量線を引く．このとき，標準溶液を薄めて 10 種類程度の濃度の溶液を作り，その濃度を測るのであるが，筆者がやると，10 点のうち 2 点は，本来あるべき直線の位置から大きくずれる計測値を示すのである．

この 2 点を無視すれば，本来あるべき綺麗な直線になるのだが，それでは，今注目されているデータ捏造になってしまう（自分に都合のわるいデータを，実験の失敗と考えて無視するのは，立派なデータ捏造である）．そこで，もう 1 回検量線を引くための実験を繰り返すのだが，今度は別の 2 点がずれてしまう．ネバーエンディング・ストリーになってしまうのだ．結局諦めて，外れた値を含めた検量線を使うことにするのだが，そのような検量線を使うと，得られる計測値は，大きな誤差を含む値となるのである．

大きな誤差を含むということは，どういうことかというと，たとえば筆者の場合，がんと正常細胞での遺伝子発現レベルを比較したとき，2 倍の差があるものについては，差があるかどうか信用できない，という感じなのである．3 倍ならば，なんとか本当かもしれない，5 倍を超えると安心できるということになる．2 倍程度の“微妙な”差は無視して，もっとはっきりした大きな差があるものを研究しろというのが，筆者の，および菅野研での暗黙の研究方針になった．

Ⅲ．将来の研究方向を再考する

さて，石の上にも 3 年で，実験の下手さはかわらないものの，なんとかそれをいなして，研究に手応えを

感じ始めていた大学院の3年のころに大事件が起こった．MITのワインバーグがNIH3T3と呼ばれるマウスの培養正常細胞に，化学発がんで生じたヒトのがん細胞株から得られたDNAを振りかける（トランスフェクションする）という乱暴な実験を行い，なんとがん化した細胞の集まり（フォーカス）を得たのである[1,2]．彼らは，これで，化学発がんで生じた細胞でもオコジーンが存在することが示されたとした．

これが本当なら，筆者が，大学院を終わったらやろうと考えていた研究テーマを，ワインバーグらが解決してしまったことになる．これは，かなりショックだった．しかも，当時筆者は，変異させたSV40のがん化活性を測るために，ラットの正常細胞を使ってトランスフェクションを多用していた．なぜ，この方法を自分が思いつかなかったのかと，ショックが倍加した．彼らが使ったと同じ材料は入手できなかったが，手持ちのラットの正常細胞とヒトのがん細胞株のDNAを使って，ワインバーグの実験を再現しようとしたが，それはうまくいかなかった．

再現実験はうまくいかず，ワインバーグの実験結果の解釈も，オンコジーンの存在以外にもさまざまな可能性がありうる段階であったが，ウイルスのオンコジーンを使って，さんざんトランスフェクションの実験をやっていた身からすると，彼らの研究の方向性は正しいと考えざるをえなかった．となると，大学院を出てからやろうと考えていたテーマがなくなってしまったことになる．大学院の卒業を1年後に控え，これには困った．

『Molecular Biology of the Gene』を書いたワトソンには，『2重らせん』という自身のDNAの分子構造の発見を回想した著書がある．今思うと，彼の天才と若さのもつ傲慢さが正直に現れた書物であるが，若かった筆者には痛快な本だった．そこに「鳴かず飛ばずの大学教授で終わるより，重要な問題を解決して有名になった自分を夢見るほうがよい」といったことが書いてある．枝葉の問題にかかずらうより，本質的な問題を解決すべきと繰り返し書いてあって，筆者もそれを肝に銘じようと思ったものであった．

分子生物学においては，その分子メカニズムを理解するうえで，とっかかりもないような生命現象について，分子メカニズムのコアを担うような遺伝子を発見することが，本質的な実験といえる．がんという生命現象についていえば，オンコジーンがコア遺伝子である．そして，温度感受性変異株の分離とか，ワインバーグのトランスフェクションの実験とかが，その存在を明らかにした本質をつく実験ということになる．

これに対し，オンコジーンに変異を入れて，その性質を調べるといった，筆者のやっていた実験は，やればやっただけ分子メカニズムについても知識が広がり，その詳細が明らかになるものの，オンコジーンの発見に比べると知識の飛躍も少なく，小粒感が拭えない．こうした仕事を米国では，「i（アイ）の点を打ち，tの横棒を引く」と表現するが，そうした仕事を避け，より大きな問題に挑戦すべきというが，ワトソンの『2重らせん』に書かれた「科学者として成功する秘訣」であった．

今でも，ハイリスク・ハイリターンという考え方があるが，リターンが本当に高いかしっかり見極めろということで，多くの研究者はそこができてないということであろう．研究は，どのような研究にせよハイリスク（成功率は1割を切るのではないか）なので，ますます問題の選択が重要になる．

このような観点で，当時のがん分野をみてみると，オンコジーンの証明以上の大物テーマがあるとは思えなかった．ワインバーグが見出したオンコジーンがどのようなものであるにしろ（2年後にH–rasであったことが判明した），それをクローニング後に，今筆者がSV40でやっているような研究をすることになる．それでは，「i（アイ）の点を打ち，tの横棒を引く」ことになってしまう．

そこで，研究分野をかえるべきか悩んだ．かえるなら，本学が強い脳神経の分野である．とくに，“精神”に関係するような生命現象は，まったくといってよいほど解決の手掛りがなかった．そもそも，“意識”とか“理性”とかになると，実験レベルでの定義すらはっきりしない．定義によっては大腸菌でも“意識”の研究ができるだろうし，また，定義によってはヒトでのみ実験が可能ということになる．生命現象から概念を自分なりに抽出し，それを実験できるような形に定義し，その現象に本質的な遺伝子（群）を同定するというのは，オートファジイでノーベル賞を受けた大隅良典先生のされたことである．脳神経研究の分野は，今でも，そのようなノーベル賞級の本質的な問題が数多く残っている研究の沃野といってよい．

ただ，気になったのは，筆者がもっていたがん研究へのこだわりである．親ががん研究者だったから，といった比較的単純な理由であったが，小学前からがん研究者になろうとしてきた．そのせいで，たとえば，バドミントンの試合をみていても（大学ではバトミントン部だった），これはがん研究をするとき役に立つかもしれないと反射的に考える癖がついていた．理性では分野をかえるべきだと考えたが，感情的にそこまで脳神経の研究に入れ込めるか自信がなかった．

実際，研究の世界では，実験は9割方うまくいかず，

思い通りの結果が得られないことが2年も3年も続くことがある．そのようなときに，一種の非合理的なこだわりなしに，耐えられる自信があまりなかったのである．結局，分野をかえることは諦めた．

筆者は，自分でいうのもなんだが，新しもの好きで，長きにわたって，研究でいえば，時の流行の先端のようなところに身をおいてきた．組み換えDNA実験が一般化する前に，ウイルスを使ってオンコジーンの研究をするというのも，その後の組み換えDNA技術を背景とした，真核生物の分子生物学的研究の爆発を先取りしていたともいえる．まあ，風見鶏的ともいえるのである．ただ，根っこのところには，自分の慣れ親しんだ世界から出たくないという，保守的な性格がかなり強固に存在しているようである．

Ⅳ．治療を志す

がんの分野にとどまることにしたが，ワトソンに学んだ，本質に絡むような研究ターゲットは，オンコジーンの存在証明以外思いつかない．そこで，分野をかえることをやめたこともあって，本質をつくような研究路線を諦めることにした．そのうえで，がん分野でむずかしい課題はと考えて，思いついたのが“治療”である．

がんはがん細胞によって起こる疾患なので，“がん細胞を排除できれば，がんは治る”ことがわかっている．つまり，理論的には“本質的な問題”は解決されているのである．ただ，ビタミン欠乏症のように，病気の本質の理解が治療に直結する場合もあるが，普通は必ずしもそうではない．たとえば，結核菌の存在が結核の本質だとわかってから，結核菌を排除するための抗生物質が開発されるまで50年の歳月がかかっている．

治療法を開発するうえで，がん細胞をブラックボックスとして扱って，がん細胞と正常細胞に何万という物質を振りかけて，その中からがん細胞を殺し，正常細胞は殺さない物質を見出す，といったアプローチも存在した．しかし，そのようなアプローチは製薬会社などを中心にすでに実施されており，当時の副作用の多い制癌剤につながっているだけであった．このような状況をかえ，根本的な治療法を開発していくためには，一歩引いて，身につけた分子生物学的手法を用いて，オンコジーンがどのように細胞をがん化するのか，それに関係する遺伝子とその性質について知識を積み上げ，それに基づく合理的な治療法の開発をしたいと考えた．

ここまで考えると，今大学院でウイルスのオンコジーンに対して行っている研究を，化学発がんで活性化されているオンコジーンについてやればよさそうであるが，筆者としてはあまり気がすすまなかった．

大学院での路線を継続するとすると，オンコジーンから出発して，オンコジーンのさまざまな場所に変異を入れ，がん化能のなくなったオンコジーンを作り，その変異オンコジーンのタンパク質とは相互作用しないが，がん化能をもつ野生型のオンコジーンとは相互作用する細胞のタンパク質を見出し，今度は，そのタンパク質の遺伝子をオンコジーンとみなして，同じことを繰り返すということになる．この方法は，繰り返しごとに分岐が生じ，作業量が膨大になる割に，どこまでいけば，がん細胞がもつ細胞増殖制御の異常，転移，免疫抵抗性といった重要な性質につながるのかがはっきりせず，きわめて見通しがわるい．

また，実際に，SV40のオンコジーンであるT抗原の研究をしてみて気がついたことは，T抗原の本来の働きは，ウイルスDNAの増殖にあり，細胞のがん化が本来の働きではないことである．上記の方法でT抗原を研究すると，よほど注意しても，細胞のがん化につながる遺伝子のかわりに，ウイルスのDNA増殖につながる遺伝子を研究してしまうという事態が生じる．T抗原を“愛して”いて，そのすべてを知りたいならよいが，がんの治療を目指すとなると，もう少し見通しがよく，効率のよい方法が必要と思った．

そこで，思いついたのが，当時，遺伝子クローニングに使用されていたディファレンシャル・ハイブリッド法という方法である．欲しい遺伝子の発現している細胞と，その細胞に非常に近いが，欲しい遺伝子を発現していない細胞のmRNAを用意し，cDNAライブラリーをスクリーニングする．欲しい遺伝子を発現している細胞からのmRNAにはハイブリッドして，そうではない細胞由来のmRNAにはハイブリッドしないcDNAクローンが，欲しい遺伝子のcDNAクローンの候補になる．普通，この方法は一つの遺伝子をクローニングするために使われていた．しかし，がん細胞と正常細胞のmRNAを使って，ディファレンシャル・ハイブリッド法を行うことで，がん化によって発現の変化する遺伝子を多数クローニングできるのではないかと考えた．このようにして得られた多数の遺伝子の中には，オンコジーンから，がん細胞のもつ細胞増殖制御の異常，転移，免疫抵抗性といった重要な性質にいたる道筋の途中に位置するものがあるに違いない．そうした遺伝子を多数入手すれば，その中に治療のターゲットもあるはずで，研究の見通しや効率は一挙に上がるだろうと考えた．

V．ロックフェラー大学に留学して，ディファレンシャル・ハイブリッド法を行う

こうした考えは，一挙に思いついたことではなく，2年近い年月をかけて，徐々に固まっていった考えである．その間に，大学院を修了し，博士号を得た．さらに1984年2月からは，縁あって，米国ニューヨークにあるロックフェラー大学の花房秀三郎先生のもとに留学することとなった．ロックフェラー大学は，以前は，ロックフェラー研究所といっていた，ニューヨークのマンハッタンにある小さな大学院のみの大学である．

ロックフェラー大学は，例のロックフェラー一族が設立した大学である．当時の理事長は，チェース・マンハッタン銀行の頭取だったデイビッド・ロックフェラーで，世の“陰謀論”では影の世界大統領，悪の権化といった役どころだった人である．しかし，大学での彼はいたって気さくで，留学生との交流会などに出てきて，筆者もファーストネームで言葉を交したりしたが，ごく普通な人の印象であった．くたびれた感じの洗車もろくにしていないキャデラックを，1人で運転して大学にやってきて，守衛に冗談を飛ばしながら大きなスーツケースを抱え込んで，理事長室のある建物に向かう姿を結構な頻度で目撃した．米国人のトップは，アジア的尊大さとは対極にあると思ったものである．

後年，ロックフェラー大学の学長がスキャンダルに巻き込まれて，そのために大学への寄附がとまり，20億円の赤字になったことがある．そのときは，デイビッドが自分のポケットマネーでその赤字を補塡したそうである．学長はスキャンダルについては否定していて，辞任を拒否していたが，この財政的問題で，学長を辞任せざるをえなくなった．

ロックフェラー大学にいってみて，まず驚いたのは，医科研とひどく似たところがあることだった．実は，ロックフェラー研究所の初代所長のフレキシナー博士は，医科研の前身の伝研を創立した北里柴三郎と同時期にドイツのコッホ（結核菌の発見でノーベル賞を受賞）の研究所にいたことがある．2人とも，母国に帰り新しい研究所を作るにあたって，当時世界の最先端だったコッホの研究所を参考にしたらしい．2人は面識があり，フレキシナー博士が来日した折には，伝研を訪問したようである．当時，野口英世は，伝研で正式な研究員でなく技術員のようなことをしていたが，英語が話せたため（研究員たちはドイツ語オンリーだったようである），フレキシナーの観光のガイドをした．この縁を使って野口は，フレキシナーが教授をしていたペンシルベニア大学に押しかけ，そこで研究員になったようである．フレキシナーがロックフェラー研究所を作るにあたって，ペンシルベニア大学から連れていったのは野口1人で，草創期のロックフェラー研究所のスーパースターであった．ロックフェラー大学の図書館には今でも彼の銅像がある（当然ながら医科研にはない）．

さて，花房先生はニワトリのウイルスであるRous肉腫ウイルス（RSV）研究の世界の第一人者であった．豊島先生も使っていた例のウイルスである．花房先生の前任の教授は，その腫瘍ウイルスを発見したペイトン・ラウスで，1966年に87歳でノーベル賞を受けている．花房先生もRSVの温度感受性変異株を分離した初期の1人であり，また，オンコジーンを欠損したRSVをニワトリに打って，まれにできる腫瘍の中から，オンコジーンをもったRSVを回収し，オンコジーンが細胞の遺伝子由来だということを示すという離れ業的成果をあげられていた．後年ノーベル賞を受賞したUCLAのビショップ教授，バーマス教授と3人で，オンコジーンの研究でラスカー賞を受賞するなど，ノーベル賞の有力候補の1人であった．

花房研は学生・ポスドック併せて20〜30人の規模であったが，日本人は2，3人に制限されていた．筆者は上代研の出身だった渋谷正史先生と入れ替わりに，花房研のポストドックになった．当時，花房研にいたのは，助教授の王陸海先生と仕事をされていた飯島信司氏，東大の理学部からこられた伊庭英夫氏で，飯島氏は程なく日本に戻られ，1年過ぎたあたりで，伊庭氏も帰られた．伊庭氏と入れ替わりに，名古屋大学医学部から，現在，日本科学技術研究機構理事長をされている濱口道成氏がこられた．その後，筆者が日本に帰るまで，日本人は2人であった．

花房研にいって，最初の仕事はフォスファチジールイノシトールリン酸化酵素（PIK）の研究であった．RSVのオンコジーンのsrcは，タンパク質のチロシン残基をリン酸化するチロシンリン酸化酵素（TyK）であることが知られていたが，なかなか，そのターゲットがわからなかった．そうこうするうちに，srcにPIK活性があるのではないかといい出した研究者がいたのである．

1年ほど研究したが結果は否定的で，論文を書いてその研究はやめることにした．実は，筆者にはネガティブな結果を，なんとかひねって論文にするという特技がある．医科研でかわいがっていただいた上代淑人教授の，「研究はどの段階でも，まとめようと思えばまとまるものですよ」という言葉を自分なりに実践した結果でもある．

ほかの研究室での結果も否定的だったことと，論文をなんとか書いたことで花房先生の信用を得たのか，PIK の仕事をやめて，ディファレンシャル・ハイブリッドをやりたいとお話したら，あっさりと OK が出た．おもしろかったのは，逆転写酵素が発見されるきっかけとなった RNA 型腫瘍ウイルスの研究をしていたのに，cDNA ライブラリーを作ったことのある人が誰も花房研にいなかったことである．

筆者は，医科研時代に若干の経験があった．大学院の 3，4 年生ころになると，日本でも組み換え DNA 研究のガイドラインが設定され，組み換え DNA 実験が始まっていた．当時のスターは，癌研の谷口維紹先生，東大の本庶 佑先生（栄養学教室に助手でおられた），京大の中西重忠先生，沼 正作先生らである．医科研は元伝研で，日本の危険微生物取り扱いの家元みたいなものである．山口先生が駆り出されて，組み換え DNA 実験ガイドラインの下書きを作っておられたのを思い出す．下條研の助教授の小田先生は，組み換え技術を作ってノーベル賞を受けたポール・バーグ教授の友人で，その伝手で下條研には，スタンフォード大の最新の cDNA ライブラリー作成プロトコルが導入されていた．それをもとに，大学院同期だった丸山君が，大学院卒業後の留学までの 1，2 ヵ月の間に，cDNA ライブラリーを作っていたのであるが，留学当日になっても最後のところが終わらず，「後はお願い，簡単だから」と押し付けられてしまったことがあった．実際やってみると，確かに簡単で，非常にうまくいき，実験の下手な筆者は，一遍で cDNA ライブラリー作りが好きになった．

ニワトリ線維芽細胞の cDNA ライブラリーを作り，RSV でがん化したニワトリ線維芽細胞と正常な線維芽細胞からの mRNA でディファレンシャル・ハイブリッドをやったところ，初回で多数のクローンが得られ，これは論文になるとすぐにわかった．うまくいくときはこうした経過が多いように思う．正常細胞の cDNA ライブラリーを使ったのは，ウイルス RNA の影響を除こうと思ったためであるが，当時，まだクローニングされていなかったがん抑制遺伝子を見出すことができるかもしれないと思ったせいもある．

その後，がん抑制遺伝子を念頭に，発現が正常細胞で高く，がん細胞で低い cDNA クローンを，正常細胞での発現が高い順に 20〜30 種集め，システマティックに由来遺伝子の同定をすすめていった．しかし，みつかってくるものはコラーゲンなどであり，誰もおもしろいといってくれない．がん抑制遺伝子のアッセイもむずかしかった（がん化は，増殖しない細胞の中で増殖するものをみつけるのでわかりやすいが，増えているものの中で，増えないものを調べるのはむずかしい．しかも，ニワトリ線維芽細胞でのトランスフェクション効率はわるい）ので，がん抑制遺伝子の同定もすすまない．そうこうするうちに，がん抑制遺伝子の Rb が MIT のワインバーグ研（まただ！）でクローニングされてしまった．結局，方向をかえて，がん化で発現が上がる遺伝子を二，三みつけて論文にした[3,4]．

Ⅵ．日本に戻って，ゲノムプロジェクトに参加する

3 年の留学を終えて，医科研に戻ってきたのは 1987 年の 2 月である．日本はバブルの真っ最中だった．山口先生のもとで，今度は SV40 を使ってディファレンシャル・ハイブリッドを行うことにした．山口先生は，もともと RSV の研究をしていたので RSV を続ける選択肢もあったが，それをすると花房研と競争になる．筆者は研究での競争はまったく苦にしないのであるが，バイオロジーの厚みで花房研にかなわないことが明白だった．

花房先生の奥様の照子先生は，花房先生に勝るとも劣らない腫瘍ウイルス学者で，花房研の RSV のバイオロジー研究を一手に引き受けておられた．ニワトリの細胞は凍結保存ができず，毎回，受精卵から作成するのだが，そのとき卵に内在性のウイルスが感染していると，腫瘍ウイルスと干渉現象を起こして，実験結果がおかしくなる．そこで，内在ウイルスの感染していない特殊な受精卵を特約農家から買うのだが，これが，まれに内在性ウイルスに感染していることがある．照子先生は受精卵から線維芽細胞を作るとき，毎回，多種類の腫瘍ウイルスを使って干渉現象をみて，内在性ウイルスのチェックをされていた．実際に，年に数回そのようなことがあった．そのときは，汚染が広がっていないかチェックしつつ，新しい細胞を用意するために，技術員と大量の細胞培養をされていたのを思い出す．温度感受性変異株によるがん化の実験は，野生型のウイルスによるがん化よりも，感染率のコントロールや温度コントロールが微妙であり，実験が下手な筆者は失敗しがちであった．結局，照子先生にお願いして，温度変異株でがん化した細胞を作っていただくのが常であった．

これでは，勝てる気がしなかったので，気心の知れた SV40 の系に戻ったのである．山口研に戻って早速，正常ラット線維芽細胞株の 3Y1 の cDNA ライブラリーを作り，3Y1 の mRNA と SV40 でがん化した 3Y1 の mRNA を使って，ディファレンシャル・ハイブリッドをやってみた．驚いたことに，RSV と違って，

まったく差がなかった．実験を繰り返したが，筆者が研究できる差の目安としている 3 倍以上の発現量の差を示すものは，3Y1 で発現量の多い遺伝子中には存在しない．SV40 でがん化した 3Y1 の cDNA ライブラリーを使って実験を行っても，ウイルス由来の mRNA 以外，大きく変化するものはなかった．これではさすがに論文にならない．

発現量のもっと少ない遺伝子を比較検討したかったが，ディファレンシャル・ハイブリッドでは，原理的に，発現量の少ない遺伝子をみることがむずかしかった．ディファレンシャル・ハイブリッドでは細胞の mRNA を標識し，それを使って，cDNA ライブラリーのスクリーニングをする．ここに問題があるのである．細胞の mRNA は，1 個の細胞当り 10 万〜100 万コピー存在する．そして，遺伝子の種類と発現量の間には，大雑把に逆対数関係（power–aw という）が成り立っている．1 個の細胞当り 1 万コピー発現しでいる遺伝子は 10 種類，1,000 コピー発現しているものは 100 種類，100 コピーのものは千種類，10 コピーのものは 1 万種類といった感じである（合計すると 40 万コピーとなる）．

mRNA 全体を均一に標識すると，細胞で発現している 1 万種を超える遺伝子の mRNA がコピー数に応じて標識されることになる．このとき，千コピー発現している遺伝子については，ディファレンシャル・ハイブリッドで正確にシグナルが出るレベルの標識量になるが，100 コピーぐらいの遺伝子については，シグナルが出るか出ないかギリギリのレベルになる．このため，がん化で 10 倍発現量が上昇する遺伝子があったとして，100 コピーのものが 1,000 コピーになる場合には，ディファレンシャル・ハイブリッドでわかるが，10 コピーのものが 100 コピーになるものについては，みつけるのがむずかしい．ディファレンシャル・ハイブリッドは発現量の多い 1,000 種程度の遺伝子をスクリーニングする方法だったのである．

ディファレンシャル・ハイブリッドの感度を上げたかったのであるが，当時のアイソトープ標識とニトロセルロース膜を使った方法では限界があった．そこで標識とスクリーニングされるものを交換してみてはどうかと考えた．クローン化された 1 遺伝子の cDNA を標識して，mRNA をハイブリッドするので，これはつまりノザーン法になる．手間は飛躍的にかかるが，これだと理論的には検出限界は非常に低くなる．ノイズがあるので簡単ではないが，当時でも，感度は 1 桁ぐらい上がり，解析できる遺伝子の数は 1,000 種から 1 万種ぐらいに上昇する．結局，それ以上よい方法を思いつかないので，まずはこの方向でコツコツいこうと考えた．

当時はまだ，クローン化された cDNA は 1,000 種類程度で，オンコジーン以外あまりおもしろそうなものはない．とりあえず，方々にクローン請求をし，20〜30 種ぐらいの cDNA クローンを収集してノザーン法で試したが，大きく発現変化する遺伝子はなかった．また，3Y1 の cDNA ライブラリーからランダムに 300〜400 クローンぐらいを分離して，その中で発現量の多いものを除き，100 クローン程度を使ってノザーン法でスクリーニングをしたが，やはり当たりはなかった．

こんな調子で数年が過ぎたが，めずらしく，研究の方向を変更しようという気にはならず，配列のわかった cDNA クローンを多数入手して，もっと大規模にスクリーニングしたいと思うばかりであった．ただ，当時は，がんのシグナル伝達研究の華やか時代で，筆者のやっている方向とは若干ずれていた．成果も上がっていなかったため，大きな研究費はまったくとれず，大規模というわけにはいかなかった．そんな中でも，かなり好きに研究ができたのは，山口先生が，がんウイルの分野で大型の研究費をとっておられたからである．山口先生は，研究費に関して非常に寛大で，先生の研究費の大きな部分を使っていながら，勝手に自分の研究をし，論文に先生の名前を入れない筆者に，不満らしい様子をおみせにならなかった．

そんな中，1989 年ころになると，日本でもヒトゲノムプロジェクトについての議論が始まった．さまざまな議論を経て，日本のゲノム研究は，実験面では，ヒトのゲノム解析，大腸菌や線虫，マウスなどのモデル生物のゲノム解析，cDNA の解析の 3 本柱でいくことになった．cDNA の解析は，cDNA クローンをたくさん欲しいと思っていた筆者の研究方向とも合致する．スタンフォード大から丸山君が，cDNA の作成法として当時もっとも完全長率が高いといわれた岡山バーグ法の改良版を引っさげて，山口研に帰ってきたこともあり，2 人で，1991 年から始まった松原謙一先生のゲノム研究プログラムに計画班として参加することができた．

松原先生のプログラムは，1995 年から榊 佳之先生の重点領域研究に引き継がれたが，そこでも引き続き計画班となり，以後，連続してゲノム関連の領域で比較的大きな研究予算をいただいている．このため，主観的には，がんの治療を目指して，cDNA クローンを収集しているつもりであったが，外からみると，がん研究の人というよりゲノム研究の人になってしまった．研究費を継続的に得るためには，ある分野で存在感を示す必要があり，これはこれでよかったと思って

いる．

さらにいうと，ヒトゲノムプロジェクトを背景に出てきた，“網羅的解析”や“データ駆動型研究”といった考え方は，“治療”を目指してディファレンシャル・ハイブリッドをやろうと決心したときに，筆者が考えたことと合致する．本質を突こうとすると，現実から余分なものを削ぎ落とし，本質に迫る必要がある．一方，治療を実現しようとすると，削ぎ落とした細部も，現実に対応するために必要になってくる．このため，網羅的解析やデータ駆動型研究は細部も重要となる応用を目指した研究で，とくに威力を発揮する研究パラダイムだといえる．ゲノム研究は筆者の研究姿勢とも，相性がよかったのである．

これらの計画班で，mRNA の 5′ 端に存在するキャップ構造を，合成オリゴヌクレオチドで置き換えるオリゴキャップ法を丸山君と開発し，それをもとに，完全長率が 7〜8 割に達する cDNA ライブラリー作成法を丸山君，後には鈴木 穣君とともに確立することができた[5,6]．

1999 年からは，ヘリックス研究所の磯貝隆夫さん，太田紀夫さん，かずさ DNA 研の野村信夫さんとともに，経済産業省の超大型の「ヒトの長鎖と完全長 cDNA 収集プロジェクト」に参加した．このプロジェクトはオリゴキャップ法で作った cDNA ライブラリーや野村さんの開発した長鎖の mRNA の cDNA ライブラリーから，多数の cDNA クローンを分離し，配列決定しようというものである．プロジェクトの結果得られたデータは，ヒトゲノムの遺伝子構造を決定する基盤に今でもなっており，収集したヒト完全長 cDNA クローンとしては，世界で最大の規模になっている．詳しいことは，日本バイオインダストリー協会の雑誌に書かせていただいたので，興味ある方はそちらをご覧いただければと思う[7]．

Ⅶ. 新領域の教授となる

1996 年の冬，オリゴキャップ法を使った完全長 cDNA ライブラリー作成法が確立できたころ，大事件が起こった．山口先生が，山スキーの最中に雪崩に巻き込まれて亡くなられたのである．山口先生のもとで，ぬくぬくと好き勝手に研究をしていた筆者は呆然となった．事情が事情だけに，いきなり研究室閉鎖ということにはならず，しばらくは見守っておいてくれたが，医科研としては筆者を上にあげようという気運はなかった．

そもそも論文が少なかった．助手から助教授になるときも 15 報ぐらいしかなく，先に医科研の助教授になっていた斎藤 泉君から，「オレが知ってる限り，助教授になった中で，最少じゃないかな．山口先生は（そんな菅野を助教授にして）偉かった」といわれたものだ．助教授になってだいぶ経っていたが，論文数は倍にもなっていなかったように思う．『Nature』や『Science』の論文もない．そうした状況でも，筆者は危機感もなく，結構自信満々で研究をしていた．そうしていられたのも，山口先生の温かい庇護があったためであったと，本稿を書いていてしみじみ思う．筆者の運がよかったのは，当時すすんでいた医科研の機構改革で，独立助教授という制度ができたことであった．独立助教授になれば，5 年の任期はつくが，現在使っている山口研のスペースと人員を使ってよいという打診がきて，その話に飛びついた．

その後は，オリゴキャップ法のよさが広く知られるようになり，経産省の超大型予算も動き，2000 年からは，ミレニウム・プロジェクトとして始まったゲノム特定領域研究で，「ゲノム医科学」の領域長を務めるなど，研究費も潤沢になった．また，オリゴキャップ法を使った共同研究を積極的にすすめ，論文数も増えてきた．とくに，鈴木 穣君は多産で，多数の論文を書いてくれた．現在，筆者の論文は三百数十報あるが，そのうち約三百報が彼との共著である．

2004 年に，東大の新領域創成科学研究科の教授になった．医科研と新領域が 3 講座ずつ出し合って，新領域に新たな専攻を立ち上げたのであるが，医科研から出す講座の一つの教授となったのである．医科研から出た 3 講座が新領域の本拠である柏キャンパスに移るか，医科研（白金台キャンパスと称していた）に残るかで，新領域と医科研の間で議論があった．筆者は柏移動に乗り気で，新しく助教授になった鈴木君が下見にいったりした（彼は筆者以上に乗り気だった）．結局，医科研から出た講座は白金台に残ることになったのであるが，柏移動に積極的だった筆者の姿勢を新領域で評価していただいたのか，筆者は柏キャンパスにも実験室をもってよいことになり，鈴木君がそちらに移っていった．

新領域は工学系研究科，理学系研究科，農学系研究科，薬学系研究科といった理系の研究科が講座を出し合って，東大が柏の地に 20 年前に新設した巨大な研究科である．なかでも工学系の講座の数がもっとも多く，工学系の文化が色濃く出ていて，医学系しか知らなかった筆者にはいろいろ新鮮だった．

医学部に入ってくる学生は偏差値が大変高く，入学後も「先生，先生」と立てられて，医学部や医者ほど偉いものはないといった自己像を生じがちである．こうした自覚は，あながちわるいともいえない．患者の

信頼を得るために必要な無言の自信につながるし，その自己像に近づこうと不断の努力をする動機にもなる．ただ，視野が狭くなりがちなのは問題である．

工学系の文化に接して感じたのは，現代の社会や産業の基盤を作り出し，戦後日本の繁栄をもたらし，支えてきたのは自分たちだ，という誇りと自信である．研究の面でも，医学・生物学研究では，欧米とくに米国がすすんでいて，一個人が一時期トップに立つことがあっても，ある分野全体で，日本がトップといったような状況にはない．ところが，工学系の分野では日本がトップで，邦文の論文を読んでいれば，その分野の最先端の動向がわかるといった分野が少なからずあるのである．

企業にしても，医学・生物学系企業は世界的にみて規模が小さい．日本でトップの武田薬品でも，世界的にみると売上で 15，16 位というところである．一方，工業系の企業では，トヨタをはじめ世界のトップ 5，トップ 10 企業がありふれた存在である．やはりトップ 5 の企業とトップ 15 の企業では，みえている風景も，考えている将来も違ってくる．工学系はこうした企業に人材を供給するだけでなく，少なからぬ人事交流があり，企業から大学に移ってきたり，逆に大学から企業に移ったりして，人材が両者で回転しているところがおもしろかった．

ある意味，臨床系の講座と市中病院との関係に似ている．ただ，研究環境や実績は，日本の病院とは隔絶している．実際，大学とは比べ物にならない研究費を使い，かなり基礎的・基盤的な研究をしている企業の研究所が存在するのである．医工連携が提唱されてしばらく経つが，なかなか成果が上がっていない．その大きな要素に相互理解のむずかしさがあるが，新領域に移って，工学系をある意味，内側からみることができ，非常に貴重な機会だったと感じている．

Ⅷ. 次世代シークエンサーを使って，遺伝子発現解析を行う

2004 年に新領域に移ったころから，ゲノムプロジェクトやわれわれの行った cDNA プロジェクトを通じて，ヒトゲノムの遺伝子構造が明らかになり，また多数の cDNA クローンが使用可能となって，10 年以上も前に考えたノーザン法による遺伝子発現解析も実行可能となった．ただ，ノーザン法はあまりに効率がわるく，解析は遅々としてすすまなかった．

一方，2000 年ころに，マイクロアレイ法が遺伝子発現解析法として登場した．この方法は，ディファレンシャル・ハイブリッドと同じく mRNA を標識して発現量をみる方法で，ディファレンシャル・ハイブリッドの欠点を知る筆者としては，大して食指が動かなかった．2004〜2005 年ころには，マイクロアレイの改良がすすみ，感度も 1 桁ちょっと上がり，1,000 種類程度だった解析できる遺伝子も 1 万種類のレベルに達し，がんの遺伝子発現解析研究に多数使われるようになった．

そうなってしまうと，おもしろい実験系をもっている研究者や臨床サンプルにアクセスできる研究者が研究の主役を担うようになる．筆者のように技術的な面に強味をもつ研究者は，出る幕が減ってくる．また，マイクロアレイの改良も筆者のみるところ限界に達していて，それ以上の発展は見込めそうもない状況であった．筆者は，なにか新しいよい方法がないかと，模索を続けていた．そこに登場したのが，次世代シークエンサーであった．2006 年のことである．

ゲノムプロジェクトが始まった 1990 年ころのシークエンサーの処理能力は，1 日数百塩基という状況で，本当に 30 億塩基対あるヒトゲノム配列を，すべて決めることができるのだろうかと疑問をもった人も多かった．かくいう筆者も，その 1 人である．cDNA プロジェクトが日本の柱になったのも，cDNA だとシークエンス決定量がおおよそ 1/60 ですむという計算があったと思う．このような事情があったため，アメリカのヒトゲノムプロジェクトでは，新しいシークエンサーの開発がプロジェクトの柱の 1 つとして組み込まれていた．そのプロジェクトでは，従来のサンガー法の限界を超える新しいシークエンス原理が追求され，いくつかおもしろい成果が上がっていた．

だた，これらの新型シークエンサーは実用機器の開発が遅れ，2003 年のヒトゲノムの配列決定には間に合わなかった．ヒトゲノムの配列決定は，サンガー法を自動化した蛍光キャピラリー型のシークエンサーで，力任せに行われたのであった．

重要なのは，アメリカはヒトゲノム配列決定以降も，千ドルゲノムという名のもとで，新しいシークエンサーの開発をすすめていて，ついに 2005〜2006 年ころに，新型シークエンサーが実用化されたのであった．それらは，次世代シークエンサーと呼ばれた．

次世代シークエンサーは，サンガー法で必要だった電気泳動法を解析に用いない．このため，1 つの DNA 断片について，シークエンスできる長さは短くなるが，多数の DNA 断片を同時に読むことができる．ヒトゲノム配列の決定に使われた蛍光キャピラリー・シークエンサーの ABI3730XL では，1 回の運転（約 1 日かかる）で，約 100 個の DNA 断片について，600〜1,000 塩基の長さの配列決定ができた．精度は 99.99% に上る．一方，最初に商品化された 454 と呼

ばれる次世代シークエンサーでは，配列決定できる長さは100〜200塩基であるが，同時に配列決定できるDNA断片の数は10万個に上った．したがって，1回の運転で決定できる塩基数はABI3730XLの100〜200倍になる．ただ精度は99〜99.9%であり，配列決定でのエラーはかなり存在した．

次世代シークエンサーのことを国際会議で知って思い出したのは，ヒトゲノムプロジェクトの初期に開発された，当時，大阪大の松原謙一先生の研究室におられた大久保公策氏のボディマップ法である．これはシークエンサーをmRNAの数を数える道具として使うという，きわめて贅沢な方法であったが，デジタルな計測結果が得られ，計測のダイナミックレンジが配列決定したDNA断片数に比例するという特性をもつ方法である．残念なことに，サンガー法では配列決定できるDNA断片数は多くないため，あまり実用的でなく，マイクロアレイなどのアナログ的計測が主流となっていた．

ところが，次世代シークエンサーは決定できる配列の長さは短いものの，DNA断片数は多い．これは，ボディマップ法に最適である．今やヒトゲノム配列は決定されていて，exon–intronなどの遺伝子構造もわかっている．短い配列さえ得られれば，そのmRNAがどの遺伝子由来かはコンピュータで簡単にサーチできる．mRNAからcDNAを作って，それを次世代シークエンサーで読めば，後はボディマップ法の原理で，遺伝子発現解析がコンピュータ上でできるというわけである．「これこそ，求めていた新しい遺伝子発現解析法だ！」と次世代シークエンサーに飛びつくことにした．

ただし454は，同時に配列決定できるDNA断片数が10万であった．この数は，細胞のmRNA数が10万〜100万の間にあることを考えると，まだ十分ではなかった．細胞当りmRNA1個のレベルで発現している遺伝子を十分の確率でみつけるためには，1,000万個レベルのDNA断片決定能力が欲しかった．

そうこうしているときに，Solexaという次世代シークエンサーが発売されるという情報を得た．このシークエンサーは，配列決定できる長さはわずか25塩基しかないものの，決定できるDNA断片数は4,000万個に達し，ABI3730XLの1,000倍の総塩基配列決定量を誇った．その4,000万という決定可能断片数は遺伝子発現解析にも十分な断片数である．

早速，機器の発売前であったが，Solexaを作っているカルフォルニアのベンチャー企業を訪問し，初期ロットを買うことに決めた．Solexaは世界中で引っ張りだこで，日本に入ってきた初期ロットは2台で，筆者が1台，ほかの1台は完全長cDNAの研究で競い合った理化学研究所の林崎良英氏のところであった．cDNAをやっていると似た発想をするものだと，ちょっと愉快だった．初期ロットは，車でもパソコンでもスマホでも不具合が出やすい．研究用機器はとくにそうで，日本企業だったら出荷しないような製品が出荷されてくる．筆者は慣れっこになっていて，部品をとっかえ引っ変えしながら，3ヵ月ぐらいで動き始めたときは幸運だと感じたものである．

実際，データが出てみると，目の前にはみたこともない風景が広がっていた．経産省の完全長cDNAの超大型プロジェクトで，150万個のcDNA断片の配列情報はもっていたので，ある程度予想はしていたが，それにしてもいきなり4,000万個である．発現量の低いところは，ランダムサンプリングのゆらぎで発現量の精度に問題が生じるが，リニアなダイナミックレンジが10の5乗に及ぶ．アナログ計測のマイクロアレイであると，リニアなレンジは10の3乗程度なので，デジタルな計測の威力がまざまざとみることができた．

遺伝子同定をコンピュータを使って行うのも，大きな強みで，解析対象のデータをヒトゲノムから，別の，たとえば，ウイルスのデータベースにかえると，もし解析した細胞にウイルスが感染していた場合，それから読まれるmRNAの発現量がわかってしまう．

また，筆者が，がん細胞での遺伝子発現レベルに興味をもってデータをとったとしても，得たデータを使って数ではなく，配列の解析を行うことで，がんの遺伝子変異を見出すことも可能である．シークエンス量が十分あると，変異をもった遺伝子と，その正常な対立遺伝子の発現量の比なども出すことができる．マイクロアレイや定量PCRは，あらかじめ決めたものしか定量できないが，配列データの集合体は，さまざまな角度から再解析が可能なのである．ゲノム科学は情報科学だと，スローガンとしては前々からいわれていたが，それが日常になったと改めて感慨深かった．

ヒトゲノム配列が決定されているので，配列があると，mRNA量だけでなく，そのmRNAに対応するゲノム上の位置までわかる．転写開始点を知ることのできるオリゴキャップ法と次世代シークエンサーを組み合わせることで，発現している全遺伝子の転写開始点が一挙に，その発現量とともにわかるようになった．

こうした，データの配列とその量と位置が同時にわかるという特性を活かして，さまざまなゲノム解析法が開発されている．われわれの転写開始点を網羅する方法はTSS–seqと呼ばれているが，なになに–seqと呼ばれるものが多数あり，ゲノム，エピゲノム，トランスクリプトームなどについて，多様な解析が実用化

されている．

Ⅸ．おわりに

2018年3月に新領域を定年退職した．2007年に次世代シークエンサーを導入し，思いどおりに遺伝子発現解析ができるようになってからは，東大柏キャンパスのお隣にある国立がん研究センター東病院の江角浩安先生と組んで，肺がんを中心に，さまざまな解析をさせていただいた．ただ，諸外国が多数の次世代シークエンサーを使った大規模ながん解析プロジェクトをすすめたのに比べて，1グループでは規模とスピードが劣り，その点に関しては残念に思っている．

日本は，さまざまな経緯で，次世代シークエンサーを数十台並べたセンターを作ることができなかった．そのため，次世代シークエンサーを利用したデータ産生という点では，アメリカ，EUそして中国に大きく水を開けられている．その中で新領域の柏キャンパスでは，3台の次世代シークエンサーがフル稼働しており，東北メガバンク，理研，遺伝研の3拠点に匹敵するデータ産生を行っている．菅野研の准教授として柏に移動した鈴木君は独立して教授となり，この柏の拠点を率いている．

ヒトゲノムプロジェクトや次世代シークエンサーにより，「治療を志す」の部分で書いた“がん細胞のもつ，細胞増殖制御の異常，転移，免疫抵抗性といった重要な性質にいたる道筋の途中に位置する遺伝子を多数入手したい”という夢は，筆者の貢献はほとんどないものの，叶えられつつある[8]．

実際，われわれの得たデータを含めて，次世代シークエンサーによる，がんの大規模解析データは，個人情報保護という制限はかかっているものの，研究にほぼ自由に使える形となっている．今や，こうした大量のデータのコンピュータによる解析に研究者の手が回っていないという状況なのである．

こうなってくると，次の段階は，具体的に治療法を考える段階である．それを見越して富士フイルムにお願いして柏キャンパスに薬剤スクリーニングのための寄附講座を作っていただいた．寄附講座の期間はすでに終了してしまったが，そのときに揃えたスクリーニング用の機器は，その後も動いており，大学内で見出された治療ターゲットに対する薬剤候補探査に，現在も使用されている．このようなことが大学でできるようになるとは，“治療を志す”人間にはおもしろい時代になったものである．

幸いにも，4月からは，村松正明教授の主催する，難治疾患研究所分子疫学教室の非常勤講師として，本学とのご縁が復活した．がんの大規模データの解析や治療法の開発などで，ささやかながら新しいことができればと，考えている今日このごろである．

文　献

1) Shilo BZ, Weinberg RA：Unique transforming gene in carcinogen-transformed mouse cells. Nature **289**：607–609, 1981.
2) Shih C, Padhy LC, Murray M et al：Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts. Nature **290**：261–264, 1981.
3) Sugano S, Stoeckle MY, Hanafusa H：Transformation by Rous sarcoma virus induces a novel gene with homology to a mitogenic platelet protein. Cell **49**：321–328, 1987.
4) Stoeckle MY, Sugano S, Hampe A et al：78-kilodalton glucose-regulated protein is induced in Rous sarcoma virus-transformed cells independently of glucose deprivation. Mol Cell Biol **8**：2675–2680, 1988.
5) Maruyama K, Sugano S：Oligo-capping；a simple method to replace the cap structure of eukaryotic mRNAs with oligoribonucleotides. Gene **138**：171–174, 1994.
6) Suzuki Y, Yoshitomo-Nakagawa K, Maruyama K et al：Construction and characterization of a full length-enriched and a 5′-end-enriched cDNA library. Gene **200**：149–156, 1997.
7) 菅野純夫，太田紀夫，磯貝隆夫：日本バイオの技術と粋（6）；日本の完全長DNAプロジェクトの話．バイオサイエンスとインダストリー **76**：320–327, 2018.
8) Suzuki A, Makinoshima H, Wakaguri H et al：Aberrant transcriptional regulations in cancers；genome, transcriptome and epigenome analysis of lung adenocarcinoma cell lines. Nucleic Acids Res **42**：13557–13572, 2014.

Cancer and genome；the footpath of my research

Sumio Sugano

Adjunct lecturer, Molecular Epidemiology, Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University

Summary
I started my research career wishing to make a great achievement in the basic medical field by proving the oncogene theory in the cancers generated by chemical carcinogens. But, that dream was not fulfilled, because the fact was proved by other researches even before I started my real research career. I changed my direction from the basic area to more applied field aiming at the cancer therapy. I tried to find many therapeutic targets by analyzing differentially expressed genes. Doing so, I became deeply involved the human genome project. I described such a footpath in my research activities along with my thinking at that time.

Key words：oncogene, gene expression, differential hybridization, next generation sequencer

臓器横断的分野としての腫瘍内科と漢方医学：全人的がん医療への道

元雄良治　　金沢医科大学 腫瘍内科学

要旨：筆者は消化器・肝臓内科医として医学のキャリアを開始したが，がん専門施設での臨床経験から，腫瘍内科医への道を歩んできた．また同時に漢方医学を診療・研究・教育に応用してきた．腫瘍内科も漢方医学も臓器横断的な領域である．近年，がん薬物療法が進歩し，その有効性が向上し，安全性はがんサポーティブケアの進歩により確保されつつある．“がん支持療法に漢方を”という動きは産官学から支援されている．「国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会」において，「がん」が第1回会議のテーマに選ばれた．厚生労働省のがん対策加速化プランにおいて，がん支持療法における漢方の役割に関する研究を推進するよう明記された．2015年3月に日本がんサポーティブケア学会が誕生し，2016年9月に，その中に漢方部会が発足した．腫瘍内科と漢方医学の融合による全人的がん医療への実現に邁進したい．

Key words：腫瘍内科，漢方医学，がん薬物療法，がんサポーティブケア，化学療法サポートチーム，全人的がん医療，細胞障害性抗がん剤，分子標的薬，エビデンス

Ⅰ．はじめに

がんは早期発見されれば，外科的あるいは内視鏡的に切除，あるいは放射線治療などの局所療法で完治できる．一方，局所進行あるいは遠隔転移を伴う場合や，再発がんの場合は，化学療法などの全身療法が必要となる．近年は免疫チェックポイント阻害薬のような全身療法も登場している[1,2]．このような全身療法では，がん以外の正常組織への影響が避けられない．正常組織，とくに細胞増殖の盛んな骨髄細胞，口腔粘膜，消化管上皮，毛母細胞などでは，細胞障害性抗がん剤の影響を受けやすく，それに伴う種々の副作用が生じる．21世紀になってとくに発達した分子標的薬[3]では，劇的な効果を発揮する一面と，間質性肺炎や皮疹など，時に重篤な副作用をもたらす．さらに免疫チェックポイント阻害薬では，約20%でがんが消えるほどの有効性があるが，自己免疫疾患が誘発され，これまでのがん治療薬では想像もつかなかったような副作用を経験する．このように全身薬物療法は大いに発展しているが，副作用を最小限に抑え，患者のQOL（quality of life）を維持する支持療法が不可欠になっている．そして全身に目を配る内科医の役割がさらに重要になっている[3]．

全人的がん医療とは，心身・社会・スピリチュアルの観点から患者を診療し，癒す医療である[4]．これには1人の医師の力だけでは限界があり，各分野の専門家がチームで対応すべきである．それでも，単にチームのメンバーに任せるのではなく，医師には，全体を俯瞰し，かつ患者を“癒す”という思いやりの心が必要である．

近年，がん支持療法に医療用漢方製剤が応用され，臨床試験によってエビデンスが創出されつつある[5~13]．本稿では，がん支持療法としての漢方製剤の有効性と安全性についてのエビデンスを中心に，全人的がん医療を目指した筆者の腫瘍内科医としての歩みとともに述べてみたい．

連絡先：元雄　良治　motoo@kanazawa-med.ac.jp

Ⅱ．臨床医としての歩み

1．医学部卒業後の軌跡：金沢大学第一内科時代

筆者の郷里は石川県小松市であるが，郷里で臨床医として生きることは筆者の喜びであったので，学生時代にフランス語などの勉強会でお世話になっていた第

三解剖学の萬年 甫先生に進路について相談したところ，東大の同級生である服部 信(のぶ)先生が主宰する金沢大学第一内科を推薦された．そこで 1980 年 4 月，同教室に入局した．この教室の前任教授は武内重五郎先生であり，教授回診・カンファレンスなどの日程は東京医科歯科大学第二内科と同じであった．武内先生を慕う弟子が北陸各地で活躍し，自治体病院の病院長や内科部長が多かった．そのためか各地の病院に出向して，病院長や内科部長に筆者が東京医科歯科大学出身であることを伝えると，懐かしそうに武内先生時代の逸話などを語ってくれたものである．

2. 肝臓・消化器内科から腫瘍内科へ：金沢大学がん研究所時代

卒業後 2 年目には専門分野を決めることになった．服部教授のメインテーマである肝細胞癌の臨床と研究がもっとも熱気のある分野だったこともあり，その方面にすすむこととなった．学位論文のテーマは「肝細胞癌の増殖因子」であった．腹腔鏡，肝生検のため毎週のように手術室に入り，劇症肝炎の血漿交換治療のため休日もなく働いた．医師として最初に受け持った患者は進行胃癌の男性であったが，当時は有効な薬物治療はなく，今でいう best supportive care（BSC）に終始した．研究面では，肝細胞癌における細胞増殖因子とその受容体について培養細胞を用いた研究を始めた．卒業後 5 年目から約 2 年間米国テキサス州ダラス市にあったワドレー分子医学研究所に留学した．デンマーク出身のカート・オスター部長の指導で，肝細胞癌に対する各種インターフェロンの治療効果を比較した．

卒業後 9 年目に，金沢大学がん研究所附属病院内科に移った．金沢大学第一内科の先輩で，腫瘍マーカー（肝細胞癌に特異的な novel γ–GTP など）や膵疾患の研究で業績を上げていた澤武紀雄教授が主宰する教室で，こじんまりしていたが，外科医と同じ医局，外来，病棟を使っていたので，診療科の壁がなく，固形がんの診療には最適であった．自分の診断した消化器癌の手術をみたり，病理医とディスカッションできる環境であった．筆者の専門領域は消化器全般に拡大し，さらに，腫瘍マーカーの研究を通して，他の臓器がんにも関心をもつようになり，次第に腫瘍内科医と呼ばれるようになった．この附置研究所附属病院は 2001 年に医学部附属病院に吸収合併され，筆者は 17 年ぶりに金沢大学附属病院に戻った．ここでは正式に腫瘍内科として活動し，さまざまな腫瘍の患者を診療することとなり，特定の臓器だけの診療では対応できないことを痛感した．そして，患者の病棟主治医として，さまざまな苦悩の中で人生への深い洞察をしている患者に出会い，医師としても自分を高めていく必要性を痛感した．

3. 腫瘍内科の確立へ：金沢医科大学時代（現在にいたる）

2005 年 4 月に金沢大学から 15km ほど離れ，日本海を一望に望む風光明媚な金沢医科大学に腫瘍内科学講座を新設する話が持ち上がり，金沢大学がん研究所腫瘍内科助教授であった筆者に白羽の矢が立った．学生時代から国立大学に在籍していたので，はじめての私立大学であったが，同じ県内の大学であり，自宅の引越しが不要な転勤であった．ちょうど文科省の「がんプロフェッショナル養成プラン（がんプロ）」と厚労省のがん拠点病院整備事業がスタートした時期であったので，とにかく“がん”と名のつく任務はほとんど筆者に回ってきた．現在も筆者は第 3 期のがんプロ（北信がんプロ）の金沢医科大学のコーディネータで，がん拠点病院の運営委員会の委員長を務めている．

腫瘍内科医会という全国の大学の腫瘍内科医から構成される組織があり，2016 年度から筆者が第 3 代の代表を拝命している．この会の使命は，日本内科学会の 1 分野として腫瘍内科を確立することである．幸い，2015 年度の日本内科学会研修カリキュラムに，新しく総合内科が加えられ，総合内科 I（一般内科），総合内科 II（高齢医学），総合内科 III（腫瘍内科）として，腫瘍内科がはじめて研修カリキュラムに入った．日本人の 2 人に 1 人が生涯なんらかのがんに罹患し，3 人に 1 人ががんで死亡する時代に，内科医を志す人は必ず腫瘍内科の研修を受けることになった．

III．漢方との出会い

筆者は学生時代から医師となって 8 年目までは漢方にまったく縁がなかったが，9 年目の秋に，現代医学における漢方の応用に関する研修会に参加し，そこでは筆者も知っている先生方が，現代医療や研究に漢方を取り入れ，見事に成果を上げていたのに驚いた．早速，筆者も内視鏡で診断した慢性胃炎の患者に六君子(りっくんし)湯(とう)を服用させたところ，とくにこれまで報告されていなかった口内苦汁感（口苦）が消失したことを確認できた．早速英語論文にして投稿した[14]．しかし，投稿先の査読者からは，漢方とはなんぞや，から始まり，かなり厳しいコメントがあった．しかし，漢方製剤に関する刷り上がり 1 頁以上にわたる説明や三次元高速液体クロマトグラムを掲載してもらい，ようやく論文化された．この問題に対しては，後述するように，英

語論文で漢方処方を引用する際に有用なウェブサイト（Standards of Reporting Kampo Products：STORK）を構築したことを2017年に報告した[15]．

また基礎研究にも漢方を応用していった．自然発症慢性膵炎モデル（WBN/Kobラット）に柴胡桂枝湯を経口投与し，非投与群に比し柴胡桂枝湯投与群では，慢性膵炎の発症・進展が抑制されることを，各種メディエータ（抗炎症，抗線維化，抗アポトーシス，抗酸化）の膵組織内発現を解析することにより明らかにした[16～19]．

Ⅳ．がんサポーティブケア

がんサポーティブケアとは，がん患者が治療を受ける際の種々の副作用を軽減し，さらに心身・社会的・スピリチュアルな問題に対応して，各治療がその効果を最大限に発揮できるようにするためのすべての医療行為を指す（米国National Cancer Instituteの定義）．

前述のように，筆者は2005年4月に金沢医科大学に移り，一から教室作りに励んだ．診療・研究に教育が加わった．腫瘍総論，臨床薬理学，放射線総論の中で，がん薬物療法の進歩を教えている．十年一昔は，今や五年一昔といってもいいくらいに，とくに分子標的薬を中心にがんの薬物療法は急速に進歩している．免疫チェックポイント阻害薬が悪性黒色腫から始まり，腎細胞癌，非小細胞肺癌，悪性リンパ腫，頭頸部癌，胃癌などへと適応が拡大されている．免疫チェックポイント阻害薬によって，ジミー・カーター元米国大統領のように脳や肝臓に転移していた悪性黒色腫が完治した例も徐々に増えている．

標準治療を完遂できれば有効性と安全性のエビデンスがあることになるが，化学療法レジメンの多くは，副作用のため減量・休薬を余儀なくされ，本来の有効性が発揮されないまま，別のレジメンに移行してしまう．レジメン数には限りがあるため，「もうこれ以上有効なエビデンスのある治療はありません」と患者・家族に告げることになる．このことが“がん難民”を生んでいると考えられている．

Ⅴ．がんサポーティブケアの問題点

まず，一つの症状に一つないし複数の薬剤が必要な点である．このため薬剤数が増加し，ポリファーマシーへとつながっている．次に，支持療法薬が高価な点である．時には古い抗がん剤より，新しい制吐薬などが高価なこともある．これは医療費の高騰につながる．また，支持療法薬の副作用が問題となる．たとえば，神経障害性疼痛の改善薬などが強い眠気と全身倦怠感を生じてしまうことがある．すなわち，支持療法でかえってQOLが低下してしまうことがある．がん薬物療法の副作用への対応力には差があり，対応ができつつある副作用としては，悪心，嘔吐，好中球減少などがあるが，食欲不振，全身倦怠感，末梢神経障害などには，有効な対処法のないのが現状である．そして，支持療法を専門とする研究者が非常に少ないことである．このためエビデンスのある標準治療が，その本来の有効性を発揮できない場合が多い．

Ⅵ．がんサポーティブケアとしての漢方

日本では現在，保険診療で医療用漢方製剤が使える貴重な制度をもっている[20～22]．漢方の特長を列挙すると，一つの処方で複数の症状に対応可能であること，薬価が安いこと（漢方製剤などの薬価は単純平均で89円/日：日本漢方生薬製剤協会のHPより），食欲不振，全身倦怠感，末梢神経障害に有効である可能性を有する漢方処方[5～7]があること，漢方薬による重篤な副作用が少ないこと（ただし，重篤な間質性肺炎などもあるが），漢方を科学的にとらえる若い研究者や，診療に応用する若い医師が増えていること，近年は病棟や救急センターでも漢方を活用する施設が増えていること[23]などである．

化学療法を続けていくと，その副作用などで宿主の全身状態（performance status：PS）が低下し，たとえば週1回・3週間点滴し，1週休薬するというレジメンでは，第2週目を休むなどの対応をとる（あるいは1回の投与量を減らす）．しかし，それでも高度の副作用があるときには，第3週目も休んだり，ついにはレジメンを続行できなくなる場合がある．規定どおりに投与できないと，本来の効果が発揮できず，腫瘍の増大を抑制できず，「増悪：progressive disease（PD）」と効果判定される．

毎回の診察時に自覚症状を問診し，担当医による身体診察，血液検査（とくに血算，肝機能，腎機能），尿所見（とくに蛋白尿）などの確認（医師・看護師によるダブルチェック）のうえで，「ケモGO」のオーダーを出す．化学療法が継続できない状況は，いろいろな場合がある．自覚症状（全身倦怠感，食欲不振，手足のしびれなど），他覚所見（血球減少，肝機能障害，腎機能障害，間質性肺炎など）が一般的であるが，なかには社会的あるいはスピリチュアルな理由で治療ができない場合もある．

たとえば漢方製剤を化学療法開始と同時期に服用すると，副作用が軽減され，規定どおりの化学療法が施

行可能となり，本来の抗腫瘍効果が発揮され，腫瘍の制御ができて，患者の QOL が保たれる可能性がある．しかし，実際には漢方だけで副作用をすべてコントロールできるわけではない．ポイントは“抗がん剤の投与制限を少なくする”ことを目標に，“標準治療を完遂するための漢方”というスタンスである．決して漢方で抗腫瘍効果を狙うことではない．なぜなら抗腫瘍効果は，世界の標準治療薬に任せるのがもっともエビデンスのある方法だからである．

一方，分子標的薬などの新規薬剤はこれまでにない副作用を発現する可能性があり，薬剤ごとに支持療法が必須である[24,25]．マルチキナーゼ阻害薬などは，細胞増殖，生死に関与するシグナル伝達系を複数個所で阻害するので，さまざまな副作用が生じる．一つの副作用に一つ以上の支持療法薬を投与していては，薬剤数が増加するばかりである．

漢方製剤には複数の生薬が含まれ，決して 1 薬剤 1 疾患（あるいは 1 病態）という効能・効果ではない．ある漢方製剤が一見無関係な疾患・病態に有効で，実際に使われていることをはじめて知る人には驚きであろう．近年のポリファーマシーの問題解決に漢方製剤が役立つ可能性があり，たとえば複数の消化器用剤を漢方 1 剤に，あるいは複数の腰痛症治療薬を漢方 1 剤になどである．そして，このことは，がんサポーティブケアとしての漢方にも深く関与する．すなわち，がんサポーティブケアとは，主役である抗がん剤や分子標的薬をより有効に，より安全に使うための脇役であり，脇役があまりに多くなるのは，1 人の患者に投与される薬剤数を考えると大きな問題である．ある副作用に対してある薬剤を使う，という方式であると，たちまち薬剤数は増加する．漢方医学では，“異病同治”，“同病異治”という言葉がある．いわゆる西洋医学的には異なる病名であっても，漢方医学的に同じ病態であれば，同じ漢方処方で治療可能であり，同じ病名でも，患者の病態によって異なる漢方処方を選択することがある．今後，異なる副作用に一つの漢方製剤で対応できないかという命題を解決できるような研究が望ましい．しかし，がん治療薬とがん支持療法薬は，いわば車の両輪であり，どちらか片方だけを投与することはありえない．

Ⅶ. “がん支持療法に漢方”への産官学からの支援

がん支持療法に漢方を応用することに関しては，下記のように産官学からの支援が得られている．

産（産業界）：2016 年 9 月に日本漢方生薬製剤協会と日本東洋医学会が協力して立ち上げた「国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会」において，「がん」が第 1 回会議のテーマに選ばれた．医学・薬学・製薬関連団体の代表らをメンバーとして，漢方医学の現状認識と漢方医学を取り巻く課題解決に向けた議論をすすめた．2017 年 3 月にまとめられた提言では，がん支持療法に漢方は不可欠と明記された．

官（国・地方自治体）：厚生労働省が 2015 年 12 月に打ち出した「がん対策加速化プラン」に漢方が明記された．がん支持療法における漢方の役割に関する研究を推進するようにという方針である．実施すべき具体策としては，療養生活の質を向上させ，さらに患者が無理なく仕事と治療を両立できるようにするため，以下の施策を提言する．「治療に伴う副作用・合併症・後遺症の実態を把握し，それを踏まえた支持療法に関する研究をすすめる．とくに術後の合併症・後遺症を軽減する観点から，栄養療法，リハビリテーション療法や漢方薬を用いた支持療法に関する研究をすすめる．患者視点の評価も重視した支持療法に関するガイドラインの作成に向けた研究をすすめる」．このように，これまで漢方を含めた伝統医学にあまり力を入れてこなかった厚生労働省が漢方の研究を奨励していることは注目すべき点である．官としては国立研究開発法人日本医療研究開発機構（The Japan Agency for Medical Research and Development：AMED）もある．日本東洋医学会 EBM 委員会が毎年改定している漢方治療エビデンスレポート（Evidence Reports of Kampo Treatment：EKAT）は，各分野のランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）の存在を知らせるものであるが[26,27]，筆者は“advanced EKAT”として，「存在診断から質的診断」を目指している．すなわち，EKAT では解析されていないバイアスリスクや，利益相反などに関する記載の有無を詳細に解析し，漢方の RCT の質を検証している．なお，上記 EBM 委員会では診療ガイドラインにおける漢方の記載についてもウェブ公開している[28~32]．

学（大学・研究機関・学会）：国際がんサポーティブケア学会（Multinational Association of Supportive Care in Cancer：MASCC）は制吐療法の診療ガイドラインなどを出しているが，アジア・オセアニア地区に対応する組織がなかったために，日本がんサポーティブケア学会（Japanese Association of Supportive Care in Cancer：JASCC）が誕生した．MASCC には漢方という発想はないので，JASCC が欧米に追従するだけに終わらず，漢方を JASCC の特徴として発信できる可能性がある．2017 年 12 月現在，JASCC には 17 の部会があるが，漢方部会が誕生したのは 2016 年 9 月である．漢方部会は他の部会と密接に関

連している．たとえば，末梢神経障害，悪心・嘔吐，サイコオンコロジー，粘膜炎などの部会である．

Ⅷ．具体的な処方例

1）50歳代の男性．原発不明癌（皮膚転移）でカルボプラチン・パクリタキセル療法を受け，とくに手指のしびれを感じ，顔面までしびれるようだという．牛車腎気丸投与後，しびれが軽快．化学療法にて皮膚転移巣はすべて消失（著効）．
2）60歳代の男性．大腸癌（stage Ⅲb）の術後補助化学療法としてのXELOX（Xeloda＋Oxaliplatin）療法を受けた．人参養栄湯を第1サイクルから併用することにより，手足の先のしびれはgrade 1，手掌の色素沈着，味覚障害あるも減量することなく，規定の8サイクルを完遂できた．
3）70歳代の女性．膵頭部癌術後で胆管炎を繰り返している．術後に下痢をしやすくなったが，腹中雷鳴，心下痞硬，下痢を目標に半夏瀉心湯を投与．下痢および合併していた口内炎が軽快し，食欲も改善し，旅行にも行けるようになった．
4）30歳代の女性．食道悪性黒色腫，肝転移のため，DAV-Feron（DTIC，ACNU，VCR，IFN-β）療法後，抗PD-1抗体（nivolumab）を投与．投与後の全身倦怠感がつらいとのことで，貧血・皮膚枯燥を目標に，また腫瘍免疫賦活という作用機序から十全大補湯を投与．投与しなかったサイクルと比較して，明らかに全身倦怠感が軽快した．
5）50歳代の女性．糖尿病が先行し，膵体部癌発症．ゲムシタビン・パクリタキセル（アルブミン懸濁型）併用療法（点滴）が奏効していたが，間質性肺炎を合併，S-1単剤療法（内服）に切り替え．疲労感，手足のしびれがあり，補中益気湯と牛車腎気丸を処方．2週間後の再診時には，症状改善傾向が認められ，続投中．
6）40歳代の女性．乳癌術後の不眠を訴えた．立ち仕事で疲れているのに，寝つきがわるく，熟睡できない．補中益気湯と酸棗仁湯にて，不眠は改善し，続投中である．

Ⅸ．化学療法サポートチームと漢方

化学療法サポートチーム（chemotherapy support team：CST）は筆者が命名したチーム医療の一形態である．そのビジョンは，“化学療法を受ける患者さんを全人的・集学的にサポートする多職種協力型チーム”である．チームの構成メンバーは，医師（腫瘍内科医），看護師（がん看護専門看護師，がん化学療法看護認定看護師），薬剤師（がん専門薬剤師），理学療法士，ソーシャルワーカー，管理栄養士，臨床心理士などである．

著者らのチームは，毎朝のミーティングにて当日の化学療法を受ける患者の状態などに関する情報を共有している．もし問題があって，カンファレンスが必要な場合は，チームリーダーである看護師がその患者の各診療科の外来担当医に連絡をとり，都合のよい日にCSTカンファレンスを開催し，問題の解決に向け，それぞれの立場で意見を述べる．問題点はさまざまな領域に及び，身体的問題（口内炎，皮膚・爪病変，食欲不振，末梢神経障害），心理的問題（うつ状態，治療継続への迷いなど），地域連携（自宅近くのクリニックと当院の連携など），家族のサポートなどに及ぶ．

また，腫瘍内科の「がん治療サポート外来」がCSTと連携して，患者の悩みを少しでも拾い上げていこうとしている．「がん治療サポート外来」では，化学療法を中心としたさまざまな治療に伴う悩みを拾い上げ，対応策を考える．外来化学療法室にはさまざまな診療科を受診中の患者が集中するので，そこに常駐する腫瘍内科医は診療科横断的に対応できる．漢方も診療科横断的であるので，「がん治療サポート外来」で漢方医学的観点から患者を診察し，愁訴の解決策の一つに漢方を提案できる．最近は多くの診療科で漢方が投与されているので，筆者らの「がん治療サポート外来」で新しい漢方処方を追加する際には，重複する生薬（とくに甘草）の量をチェックする．そのような過程をCSTでも報告するので，スタッフには漢方処方に親しみをもつものが多くなる．また，CSTのカンファレンスにおいても，ある問題への対応手段の一つに，看護師などから漢方があげられることがある（パクリタキセルによる筋肉痛・関節痛に芍薬甘草湯）．看護師は患者の声をもっとも身近に聞いており，実際に患者の身体にふれて状態を把握できる．西洋薬でも看護師から提案することはあるので，漢方だけを特別視する必要はない．看護師からの提案を受けた場合，医師は文献的根拠を示したり，実際に患者を診察して，漢方の適応かを判断する．さらに，その提案を採用した後の効果や是非をCSTで改めて考察することで，チームの漢方習熟度が向上していく．

Ⅹ．英語論文における漢方処方の引用元としてのSTORK

これまで英語論文で漢方処方を説明する際には，かなりの苦労があった．それは，漢方処方を記載する，あるいは文献を引用するときの標準的方法がなかった

からである．著者によっては，構成生薬を列挙したり，高速液体クロマトグラフィーを用いた有効成分の含有量の三次元図を呈示したり，効能・効果を表にまとめたり，いろいろな方法で発表してきた．漢方処方の説明に1頁以上使っている論文もまれではない．日本語論文であれば，製品名のみの記載でも，日本語が読め，日本の状況を知っているものであれば，用いた薬剤を特定できる．しかし，英語論文では，外国人読者の多くは用いた漢方製剤を理解できず，また，外国人査読者のさまざまな要求があるため，漢方製剤の詳細な説明やそのための図表などで，多くのスペースが使われてきた．漢方の英語論文において，用いた漢方製剤を簡潔かつ完全に引用できる方法はないのか．そこで筆者が委員長を務める日本東洋医学会EBM委員会では，Standards of reporting Kampo products＝STORKという名称を考案し，STORKのウェブサイトに日本で販売されている148の医療用漢方製剤についての必要な情報を掲載している[15]．たとえば，麦門冬湯（ばくもんどうとう）であれば，“bakumondoto, see http://mpdb.nibiohn.go.jp/stork”のような記載でよい．storkは「コウノトリ」を意味する．ニホンコウノトリの英名はoriental stork（東洋コウノトリ）で，東洋医学にも通じるかもしれない．“赤ん坊はコウノトリのくちばしで運ばれてくる”，“コウノトリが住み着いた家には幸福が訪れる”という言い伝えがあるので，海外に出してもわるいイメージはない．エビデンスを運んでほしいというわれわれの願いも込められている．

これまでにSTORKを引用した論文としては，Yanaseら[33]，Takemotoら[34]の報告がある．漢方製剤を使った臨床研究を英語論文で発表する際には，ぜひSTORKを引用していただきたい．査読結果などを筆者までお知らせいただきたい（motoo@kanazawa-med.ac.jp）．今後の表記方法についてさらに改良を重ねていきたい．また，いずれ処方ごとのURLやPDFを作成したい．

STORKの意義としては，日本の医療用漢方製剤の情報が一つのウェブサイトの引用で説明できる．論文著者にとっては，書き方が統一され，余分な情報を記載する必要がなくなり，紙面の節約にもつながる．海外の読者や査読者にとっては，STORKを介して日本の漢方製剤の情報にアクセスできるようになる．

Ⅺ．おわりに

漢方医学教育が日本の全医学部でなされるような時代になり，とくに若い世代の医師には漢方医学への偏見は少なく，現代医療の中で普通に漢方製剤を使う気運となっている．がん患者およびがんサバイバーが増えており，サポーティブケアとして，また再発予防や経過観察に用いる重要な薬剤として，医療用漢方エキス製剤が活用されている．これからもそのエビデンスを創出，検証し，伝えて，実臨床に応用していくことで，医学・医療に少しでも貢献できれば幸いである．

文　献

1）元雄良治：腫瘍学；初めの一歩は絵で学ぶ，じほう，東京，2015.
2）元雄良治：まるごとわかる！がん，南山堂，東京，2017.
3）Motoo Y：Ramucirumab plus paclitaxel；a possible new chemotherapy regimen for neuroendocrine carcinoma of the stomach. Intern Med **57**：631–632，2018.
4）元雄良治：全人的がん医療；がんプロフェッショナルを目指して，じほう，東京，2007.
5）Yamakawa J，Motoo Y，Moriya J et al：Role of Kampo medicine in integrative cancer therapy. Evid Based Complement Alternat Med 570848，2013.
6）Motoo Y：Traditional Japanese medicine in the multidisciplinary approach to cancer. J Trad Med **29**：104–107，2012.
7）Ogawa-Ochiai K，Ogawa M，Motoo Y：Kampo for cancer care；significance as supportive measures. Traditional Medicine：New Research，ed by Motoo Y，p. 1–14，Nova Science，New York，2012.
8）小川真生，元雄良治：よくわかる漢方薬講座―処方意図と服薬指導のポイント；がん領域（緩和ケア・支持療法）．月刊薬事 **55**：2440–2444，2013.
9）元雄良治：全身状態改善とがん化学療法副作用軽減．臨消内科 **28**：215–220，2013.
10）元雄良治：抗がん剤の副作用に関する患者教育．日臨 **73**（Suppl **2**）：98–101，2015.
11）元雄良治：漢方を上手く使う―今すぐ使える処方ガイド：悪性疾患に対する漢方．成人病と生活習慣病 **45**：241–246，2015.
12）元雄良治：悪性腫瘍の患者の診療と性差．日臨 **73**：666–670，2015.
13）元雄良治：がん治療と漢方総論．Mebio **33**：4–8，2016.
14）Motoo Y，Watanabe H，Okai T et al：Effect of Liu-junzi-tang on the symptom of bitter taste in patients with chronic gastritis. Am J Chin Med **23**：153–157，1995.
15）Motoo Y，Hakamatsuka T，Kawahara N et al：Standards of Reporting Kampo Products（STORK）in research articles. J Integr Med **15**：182–185，2017.
16）Motoo Y，Su SB，Xie MJ et al：Effect of herbal medicine Saiko-keishi-to（TJ–10）on rat spontaneous chronic pancreatitis；comparison with other

herbal medicines. Int J Pancreatol **27**：123–129, 2000.
17）Motoo Y, Su SB, Xie MJ et al：Effect of herbal medicine Keishi-to（TJ–45）and its components on rat pancreatic acinar cell injuries *in vivo* and *in vitro*. Pancreatology **1**：102–109, 2001.
18）Su SB, Motoo Y, Xie MJ et al：Antifibrotic effect of the herbal medicine Saiko-keishi-to（TJ–10）on chronic pancreatitis in the WBN/Kob rat. Pancreas **22**：8–17, 2001.
19）Su SB, Xie MJ, Sawabu N et al：Suppressive effect of herbal medicine saikokeishito on acinar cell apoptosis in rat spontaneous chronic pancreatitis. Pancreatology **7**：28–36, 2007.
20）Motoo Y：Japanese herbal medicine in Western-style modern medical system. Botanical Medicine in Clinical Practice, ed by Watson RR and Preedy VR, p. 105–111, CAB International, New York, 2008.
21）Motoo Y, Seki T, Tsutani K：Traditional Japanese medicine, Kampo；its history and current status. Chin J Integr Med **17**：85–87, 2011.
22）Motoo Y（Ed）：Traditional Medicine；New Research. Nova Science, New York, 2013.
23）元雄良治：使ってみよう漢方薬，小野孝彦（編），p. 107–112，文光堂，東京，2015.
24）元雄良治：がん化学療法をいつまで続けるか―分子標的薬の効果持続の観点から．癌と化療 **43**：819–823, 2016.
25）元雄良治：特集：がん分子標的薬の効果と副作用―分子標的治療における消化器系副作用とその対策．日本臨床 **75**：1425–1429, 2017.
26）津谷喜一郎，元雄良治，中山健夫：CONSORT 2010 声明；ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン（翻訳）．薬理と治療 **38**：939–947, 2010.
27）Motoo Y, Arai I, Tsutani K：Use of Kampo diagnosis in randomized controlled trials of Kampo products in Japan；a systematic review. PLoS One **9**：e104422, 2014.
28）Motoo Y, Arai I, Hyodo I et al：Current status of Kampo（Japanese herbal）medicines in Japanese clinical practice guidelines. Complement Ther Med **17**：147–154, 2009.
29）新井一郎，元雄良治：補完代替医療とエビデンス―補完代替医療の診療ガイドライン．医学のあゆみ **253**：1121–1125, 2015.
30）Motoo Y：Letter to the Editor；Description of Kampo medicines in the clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. J Gastroenterol **50**：816, 2015.
31）元雄良治：補完代替医療の診療ガイドライン．別冊・医学のあゆみ：補完代替医療とエビデンス，p. 28–32，医歯薬出版，東京，2016.
32）元雄良治：漢方のエビデンス：EKAT と KCPG. 別冊・医学のあゆみ：補完代替医療とエビデンス，p. 87–90，医歯薬出版，東京，2016.
33）Yanase T, Kikuchi A, Sasagawa M：Efficacy and safety of the traditional Japanese herbal medicine kamikihito for bone marrow suppression, particularly thrombocytopenia, during chemotherapy for advanced recurrent ovarian cancer. Trad Kampo Med 2017（online）.
34）Takemoto H, Takahashi J, Hyuga S et al：Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract, EFE, has no adverse effects such as excitation, insomnia, and arrhythmias. Biol Pharm Bull **41**：247–253, 2018.

Medical oncology and Kampo medicine as interdisciplinary approach：a road to holistic care in cancer

Yoshiharu Motoo

Department of Medical Oncology, Kanazawa Medical University

Summary

I started my medical career as a hepato-gastroenterologist, but I chose medical oncology as my expertise because I worked in an oncology department. During that time, I also learned Kampo medicine, and I have applied it in my research, education, and clinical practice.

Both medical oncology and Kampo medicine are interdisciplinary areas. Recently, there has been great development and improving efficacy in drug therapies for cancer. Assurance of the safety of drug therapy has improved due to the progress made in supportive care in cancer. The concept of applying Kampo medicine to supportive care in cancer is now supported by the industry, the government, and academia.

The promotion of research on Kampo medicine as a supportive measure for cancer patients was included in the plan for the acceleration of cancer control of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. The Japanese Association of Supportive Care in Cancer (JASCC) was launched in 2015, and the Study Group for Future Vision of Kampo Medicine for Human Health and Medical Service was established in 2016. Cancer was the theme of the first meeting of this study group.

It is my hope that holistic care in cancer will be realized through the integration of Kampo medicine into modern supportive care.

Key words：medical oncology, Kampo medicine, drug therapy for cancer, supportive care in cancer, chemotherapy support team, holistic care in cancer, cytotoxic anticancer agent, molecular targeting agent, evidence

認知症地域コホート研究を起点とする認知症予防・治療法の開発

山田　正仁　　金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学（神経内科学）

要旨：筆者らによる認知症地域コホート研究を起点とする認知症予防・治療法の開発研究について概説した．石川県七尾市中島町における認知症コホート研究（なかじまプロジェクト）において，認知機能正常者の緑茶摂取が将来の認知症・軽度認知障害発症のリスクの減少と関連することを見出した．それらの食品に含まれる天然フェノール化合物（ポリフェノール）は，Alzheimer 病（Alzheimer's disease：AD）モデルを用いた研究において，アミロイドβタンパク質（Aβ）に結合して Aβ凝集を抑制し，Aβオリゴマーのシナプス毒性を軽減し，モデル動物脳における Aβ凝集体の蓄積を減少させた．もっとも優れた効果を示したロスマリン酸を豊富に含むレモンバーム（ハーブの一種）の抽出物を作成し，健常者において安全性，忍容性，体内動態を確認後，軽度 AD 患者を対象にプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を行い，さらに非認知症地域在住高齢者を対象に認知症予防介入試験を開始した．

Key words：認知症，軽度認知障害，地域コホート研究，食品，天然フェノール化合物，ポリフェノール，Alzheimer 病（AD），アミロイドβタンパク，治療，予防

Ⅰ．はじめに：筆者の認知症研究の始まりと展開

筆者の認知症研究は，東京医科歯科大学神経内科初代教授 塚越 廣先生のご指導のもと，全身および脳のアミロイドーシスの研究から始まった．東京医科歯科大学病理学教室（畠山 茂教授）にて病理学の基礎とアミロイドの病理学を学んだ．1985 年からは社会福祉法人 浴風会病院内科に赴任し，脳血管にアミロイドが沈着する脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy：CAA）や認知症における脳アミロイド沈着に関する研究を開始した．

1996 年，海馬領域を中心に多量の神経原線維変化はあるが，アミロイドがみられない老年期認知症の一群は Alzheimer 病（Alzheimer's disease：AD）とは異なる疾患単位であることを示し，神経原線維変化型老年期認知症（senile dementia of the neurofibrillary tangle type：SD–NFT）という名称を提唱した[1]．筆者らは "SD–NFT は脳老化過程に伴う側頭葉内側部の神経原線維変化の出現が加速したもの" との仮説を立てた[1]．現在では世界の多くの研究者がそれを支持するようになり，2014 年，筆者を含む国際コンソーシアムは原発性年齢関連タウオパチー（primary age-related tauopathy：PART）という病理学的名称を提案した[2]．日本神経学会，日本認知症学会などの認知症関連 6 学会が出している『認知症疾患診療ガイドライン 2017』では SD–NFT は一つの章を用いて記載されており，今日では認知症専門医は誰でも知らなければならない疾患となった[3]．

また，1990 年代からプリオン病，Lewy 小体型認知症（dementia with Lewy bodies：DLB）の研究をすすめた．わが国におけるプリオン病のサーベイランスを水澤英洋先生（東京医科歯科大学神経内科教授，現国立精神・神経医療研究センター理事長）とともに推進し，ウシ海綿状脳症（bovine spongiform encephalopathy：BSE）関連の変異型 Creutzfeldt-Jakob 病を含め，わが国のプリオン病の実態を明らかにした[4,5]．DLB の診断における MIBG 心筋シンチグラフィーの有用性を確立し[6,7]，McKeith 教授（Newcastle 大学）らとともに DLB 国際コンソーシアム診断基準を作成した[8,9]．

さらに，筆者らは 2000 年以降，金沢大学神経内科

連絡先：山田　正仁　m-yamada@med.kanazawa-u.ac.jp

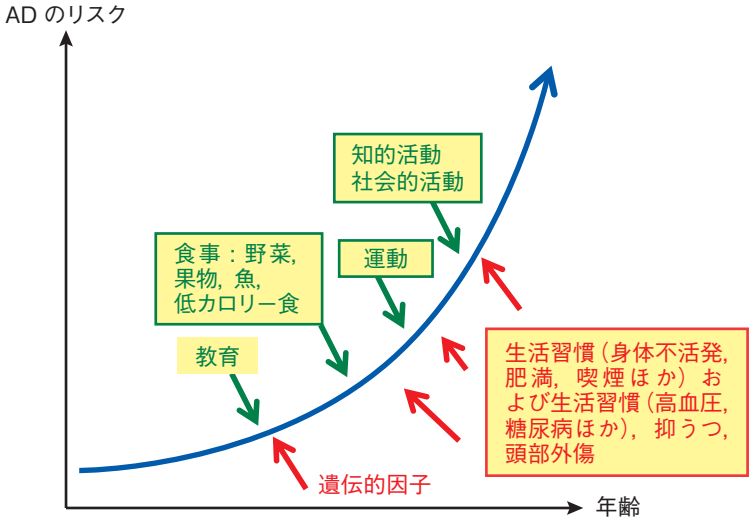


図 1．Alzheimer 病（AD）の危険因子と防御因子
生活習慣や生活習慣病（□で囲んで示す）と AD 発症リスクとの関連が示唆されている．

において，地域における認知症のコホート研究や，それを起点とする予防・治療法開発研究に取り組んできた．本稿ではその成果の概要と今後の研究の展開について述べる．

Ⅱ．生活習慣に焦点を当てた認知症予防・治療法開発の戦略――地域から研究室へ，研究室から地域へ

1．認知症・Alzheimer 病と生活習慣

AD は認知症全体の 6 割以上を占めることから，AD による認知機能低下を防ぐことが重要な課題になっている．近年の AD に関する疫学研究は，運動不足，肥満，喫煙などのライフスタイル，それに関連する高血圧や糖尿病などの生活習慣病，うつ，頭部外傷などが AD の発症リスクになり，その発症リスクは教育，よい食習慣（野菜，果物，魚類，低カロリー食など），運動，社会活動などで減少することを示唆している（図 1）．これらの因子の多くは血管障害のリスクであることはすでに確立しているが，血管性認知症ばかりでなく AD のリスクでもあるとすれば，それらを修飾することにより AD・認知症のリスクを一定程度軽減できることが推定される[10]．

2．生活習慣関連因子を標的とする Alzheimer 病予防・治療法の開発

生活習慣関連因子で AD・認知症を予防・治療しうることを検証するためには，①地域のコホート研究で，発症や予防にかかわる可能性がある因子を抽出する，②その因子の効果とメカニズムについて AD モデルを用いた基礎研究で解明する，③その因子を用いたランダム化比較試験（RCT）で予防・治療効果を示すという三つのステップが必要である．

③の生活習慣そのものを対象とした介入研究は，ランダム化が困難であるため RCT の報告は少ない．6 ヵ月間の運動プログラム[11]，認知トレーニング[12]による認知機能の改善が報告されている．また，認知症のリスクを有する高齢者を対象とした FINGER 研究では，食事療法，運動療法，認知トレーニング，血管リスクモニタリングなどの多領域にわたる介入が認知機能低下を防ぐことが報告された[13]．一方，食事・栄養療法単独で RCT で有効性が示されたものはない．観察研究において，地中海食[14~16]，伝統的インド料理[17,18]，ワイン[19,20]や野菜・果物ジュース[21]などの摂取習慣と認知症・軽度認知障害（mild congnitive impairment：MCI）のリスク減少との関連が示唆されている．

筆者らは認知症の危険因子，防御因子を同定し，それを制御する方法を開発するために，以下のような戦略をとった．当地域における認知症コホート研究において，地域住民一人ひとりについてさまざまな因子（遺伝的因子および生活習慣関連因子）を調査し，どのような因子をもっている人が将来，認知機能の低下（MCI・認知症の発症）をきたしやすいか，あるいはきたしにくいかを前向き縦断的に研究した．その際，生活習慣，とくに食品摂取習慣に注目した．ある種の食品を多くとっている人は認知機能が低下しにくいことが示唆される場合，その食品成分の効果と作用メカニズムを研究室における AD モデルを用いた基礎実験で解明し，さらに，実験室で有効性が示された食品成分を用いた介入研究により認知症の予防・治療法の開発を行う．すなわち，地域から出発し，研究室で実験的研究を行い，再び地域で有用性を検証するという

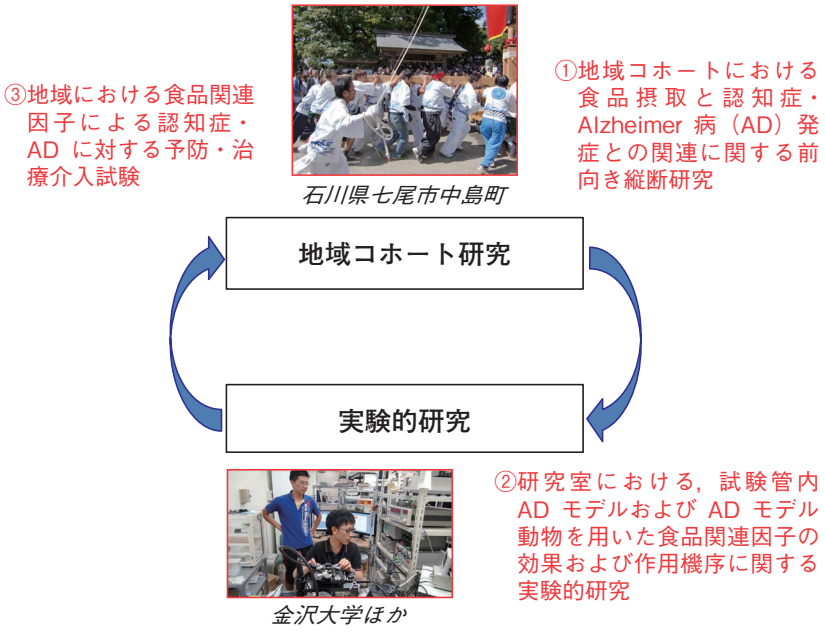


図 2. 認知症地域コホート研究から基礎研究，臨床試験への流れ

サイクルを回す（図 2）.

さらに，2016 年度より日本医療研究開発機構（AMED）・認知症研究開発事業の支援を受けて「食品関連の危険因子・防御因子が作用する認知症の分子標的の解明と予防・治療法の開発（dietary factors for prevention and treatment of dementia：DPRED）」班（研究開発代表者：山田正仁）を作り，全国の共同研究者とともに，食品関連化合物を出発点とする創薬も視野に入れて研究に取り組んでいる [22].

以下に，われわれが取り組んでいる地域コホート研究，基礎研究および介入試験を紹介する.

Ⅲ. 認知症地域コホートにおける観察研究：食品摂取と認知症/Alzheimer 病との関連

1. 認知症地域コホート研究「なかじまプロジェクト」

筆者らは認知症の地域コホート研究として，2006 年から石川県七尾市中島町の地域住民を対象に，認知症の早期発見・予防のための前向き縦断研究「なかじまプロジェクト」を実施し継続している [23]. 中島町は人口約 7,000 人で，その 1/3 以上が 65 歳以上の高齢者であり，わが国の約 30 年後の人口構成を示す高齢化モデル地域である. 筆者らは 60 歳以上の地域住民を対象に悉皆調査を行っている. 公民館において集団で脳健診を受けた住民と，集団健診に参加しなかったため自宅訪問で健診を受けた住民を比較すると，後者のほうが高齢（75.2 歳 vs. 77.0 歳）で，認知症有症率（4.9%vs. 11.9%），MCI 有症率（12.3%vs. 20.9%）ともに高かった [24]. すなわち，認知機能が低下している人は集団形式の脳健診には参加したがらないという，当然ではあるが重要な点が明らかになった. 脳健診への受診意欲は認知症に関する認識が関係しており，公民館受診者，自宅訪問受診者ともに，認知症健診を受けることは自分のためになるという認識（“perceived benefits”）が高いほど，将来の認知症健診に参加したいという人が多く，また，自宅訪問受診者は認知症が重い病気だという認識（“perceived severity”）が低いほど，将来の認知症健診に参加したいという人が多かった [25].

集団健診と戸別訪問を組み合わせて 90% 以上の参加率を得て調査を行った結果，65 歳以上の高齢者全体をみると認知症が 13.3%，MCI 15.5% で，併せて 3 割近くが認知症または MCI であった（図 3）. また，5 歳刻みの年齢階層ごとにみると，加齢とともに認知症の頻度は増加し，85〜89 歳の階層では 6 割以上が，90 歳以上では 8 割以上が認知症または MCI であった（図 3）. 一次健診で認知機能低下と判断された人を二次健診（地域の病院あるいは大学病院）で精査し，認知症の約 70% が AD と診断された. 認知症予防のためには，AD 発症を予防することが必要であることが明らかとなった.

2. なかじまプロジェクトにおける認知症防御因子の探索

認知症の発症リスクを調べるため，登録時に認知機能が正常であった住民の登録時の生活習慣とその後の認知機能低下（認知症・MCI 発症）との関連について前向き縦断研究を継続している. そうした研究において，認知機能正常者が緑茶を摂取する習慣と，約 5 年後の認知機能低下リスクとの間に関連が認められた. 高血圧，糖尿病，脂質異常症などの生活習慣病，教育

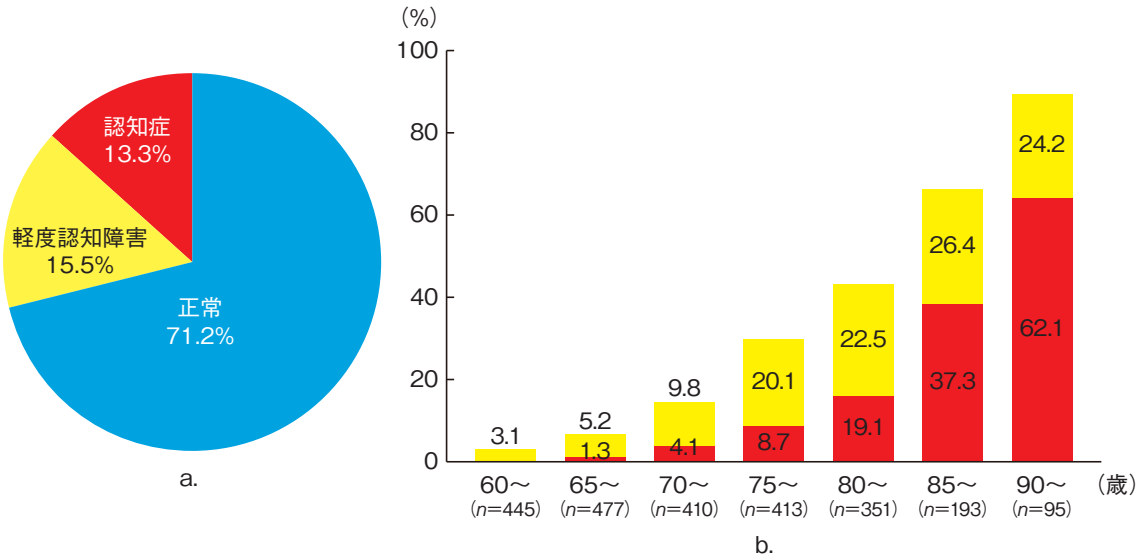


図 3.「なかじまコホート」における認知症および軽度認知障害（MCI）の有病率
a：65 歳以上の地域住民（n=1939，調査率>90%）における認知症および MCI の有病率.
b：年齢階層（60 歳以上，5 歳刻み）ごとの認知症（赤色）および MCI（黄色）の有病率．数字は % を示す.

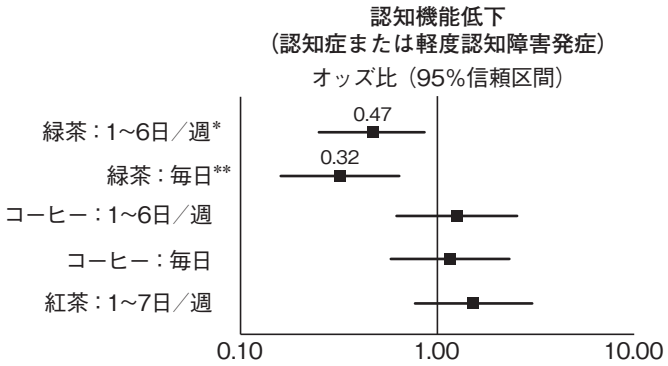


図 4．認知機能健常者の緑茶・コーヒー・紅茶摂取頻度とその後（平均 4.9 年後）の認知機能低下（認知症または軽度認知障害の発症）のリスクとの関連（詳細は文献 26 を参照）
①緑茶，コーヒー，紅茶それぞれを摂取していない群を基準（オッズ比 1）とした.
②性別，年齢，高血圧・糖尿病・脂質異常症の既往，教育年数，ApoE E4 有無，喫煙，飲酒，緑茶・コーヒー・紅茶摂取頻度，運動習慣・趣味の有無で調整して解析を行った（多変量ロジスティック解析）.
*p<0.05，**p<0.01

歴，AD の遺伝的リスクであるアポリポタンパク E（ApoE）E4，飲酒，喫煙，運動，趣味などを調整しても，緑茶摂取と認知機能低下（認知症・MCI の発症）リスクの低下との関連が認められ，緑茶を飲む習慣のない住民の認知機能低下リスクを 1 とすると，緑茶を毎日飲用していると 0.32，1 週間に 1～6 日間の飲用では 0.47 まで減少していた（図 4）[26].

アポリポタンパク E（ApoE）遺伝子 ε4 アリル（E4 アイソフォーム）は AD 発症の強力な遺伝的危険因子であることが確立している．筆者らは，ApoE E4 を有する人の認知機能低下のリスクを減少させることができる食品成分を見出すために，認知機能低下に関して ApoE E4 の保有と交互作用を有する食品関連因子を探索した．その結果，ApoE E4 を有する認知機能正常の女性（65 歳以上）について，血中ビタミン C 濃度が高いことが 6～9 年後の認知機能低下のリスクの減少と有意に関連していることを見出した[27]．将来，認知機能が低下するリスクが高い ApoE E4 キャリアーの女性において，ビタミン C を豊富に含む食品を摂取することは，認知機能低下のリスクを下げる可能性があることが示唆された．（2018 年 5 月 23 日，日本医療研究開発機構［AMED］および金沢大学よりプレスリリース）[28].

なかじまプロジェクト研究で見出された，こうした食品は，本当に認知症/AD の予防に有効であろうか．それを検討するために，筆者らは二つの方向で研究を展開している．一つは，全国のほかの地域における調査研究である．2016 年から，認知症の危険因子・防御因子を同定するとともに，その病態を解明することを目的として，中島町を含む全国 8 地域で 65 歳以上の住民 1 万人を対象とした大型地域コホート研究「健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究（Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia：JPSC-AD）」（AMED・認知症研究開発事業）［研究開発代表者：九州大学 二宮利治教授］を開始した[29]．この研究では全国共通プロトコールにより食品摂取についても詳細に調査されており，中島町における研究結果が他地域においても再現性があるかを検証することが可能である．

もう一つの方向性は，有効な食品成分の同定と，それによる予防・治療法の開発である．緑茶以外にも，世界の疫学研究においてワイン摂取が認知症/AD の

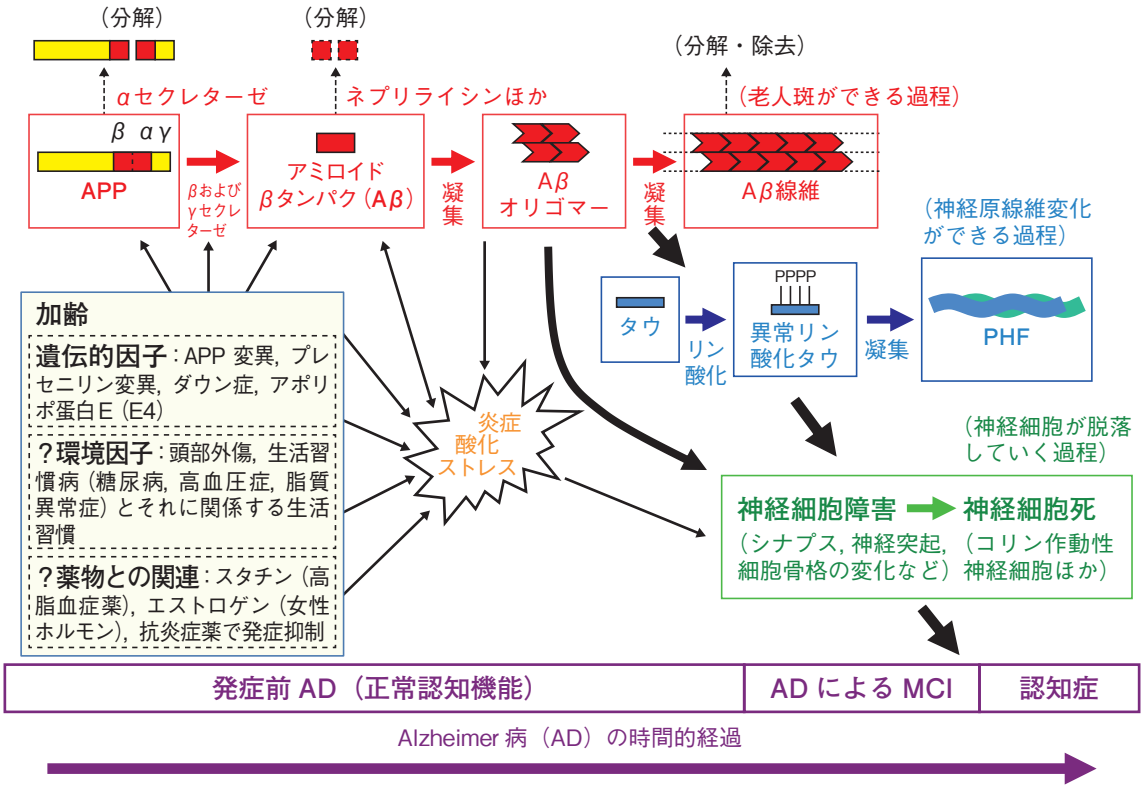


図 5. Alzheimer 病の発病メカニズム（仮説）

リスク減少と関連すること，地中海食やスパイスを多く含む伝統的インド料理が認知症/AD の低い発症率と関連していることなどが報告されてきたことなどから，緑茶などの食品に含まれる天然フェノール化合物（ポリフェノール類）が有効成分である可能性を考え，AD に対する有効性や作用メカニズムについて研究をすすめた[30]．

Ⅳ．食品成分の抗 Alzheimer 病効果とその作用メカニズムの研究

1. *in vitro* Alzheimer 病モデルを用いた研究

AD の発病メカニズム（仮説）を図 5 に示す．AD 発病過程の上流に位置するのはアミロイドβタンパク質（Aβ）の沈着過程であるが，最近の研究では，少数の Aβ が凝集したオリゴマーがとくに毒性が強いことが明らかにされている．筆者らの AD 患者の脳脊髄液を用いた研究では，非 AD 患者と比較して，AD 患者の脳脊髄液環境では Aβ オリゴマー形成が亢進していることから，AD は Aβ が凝集しやすい分子環境を有することが推測された[31]．そこで候補食品化合物の Aβ 凝集抑制効果に焦点を当てて研究を進めた．

in vitro の Aβ 凝集系を用い，食品に含まれる数十種類の天然フェノール化合物について，Aβ 凝集阻害効果の有無をスクリーニングした．その結果，ポリフェノール化合物であるミリセチンやロスマリン酸は，Aβ の線維形成を抑制するとともに，すでに形成されている Aβ 線維構造を不安定化させた[32]．また，オリゴマーの形成を濃度依存性に抑制した[33]．筆者らは世界最速の高速原子間力顕微鏡を用いて，AD 脳に蓄積する Aβ の主要な分子種である $Aβ_{1-42}$ の凝集過程をビデオイメージングすることに世界ではじめて成功し，ミリセチンやロスマリン酸が Aβ 凝集を抑制することを 1 凝集体レベルで動画観察しえた（図 6）[34]．NMR 解析でポリフェノールと Aβ の結合部位を解析し，ミリセチンは Aβ モノマーに結合することにより Aβ 凝集を抑制すること，また，ローズマリーやレモンバームなどに含まれるポリフェノールであるロスマリン酸は，ミリセチンとは異なった様式で Aβ の凝集を抑制することなどを示した[33]．さらに，海馬スライス標本を用いた *ex vivo* の系で，ミリセチンやロスマリン酸は Aβ オリゴマーの海馬シナプス毒性を軽減した[33]．

Lewy 小体病（Lewy 小体型認知症，Parkinson 病ほか）の脳ではαシヌクレイン（αS）が凝集して Lewy 関連病理として蓄積している．これらの天然フェノール化合物の αS 凝集に対する効果を検討したところ，ロスマリン酸，ミリセチンなどの化合物は Aβ 同様に，αS の線維化やオリゴマー化を抑制し，αS オリゴマーの神経毒性を軽減することが明らかになった[35]．

2. *in vivo* Alzheimer 病モデルを用いた研究

上記の研究で Aβ 凝集抑制効果を示した 5 種類の天

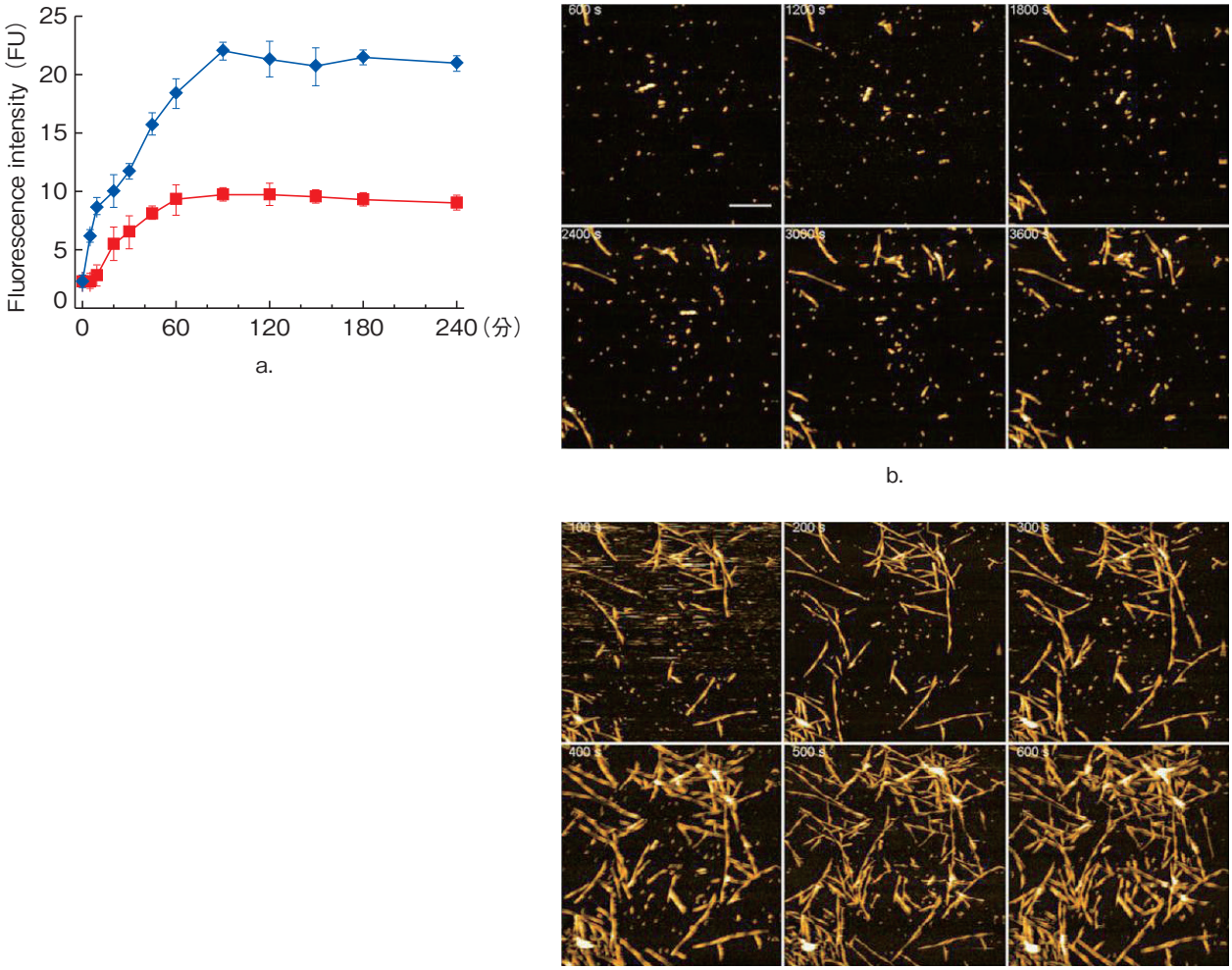


図 6. ミリセチン（10 μM）の $A\beta_{1-42}$（2.5 μM）凝集抑制効果の高速原子間力顕微鏡による観察
a：チオフラビン T（ThT）法による $A\beta_{1-42}$ 凝集の時間経過．ポリフェノールの一種ミリセチンの存在下（赤色）では，非存在下（青色）と比べて $A\beta_{1-42}$ 凝集が抑制される．
b，c：ミリセチン存在下（b）およびミリセチン除去後（c）の $A\beta_{1-42}$ 線維形成の連続画像．b と c は同一部位での解析を示す．左肩に時間経過（秒）を示す．ミリセチン存在下では $A\beta_{1-42}$ 線維形成が抑制されているが（b），ミリセチン除去後に急速な線維形成を示す（c）．bar＝300 nm（詳細は文献 34 を参照）．

然フェノール化合物（クルクミン，フェルラ酸，ミリセチン，ノルジヒドログアヤレチン酸［NDGA］，ロスマリン酸）を AD モデル動物（アミロイド前駆体タンパク質遺伝子改変マウス Tg2576）に経口投与し，脳における Aβ 凝集体蓄積抑制効果を検討した．その結果，ロスマリン酸は可溶性 Aβ オリゴマーの蓄積を抑制し，さらに不溶性の Aβ 線維の脳内沈着も減少させた（図 7）[36]．ミリセチン，クルクミンは Aβ オリゴマーを減少させたが，不溶性 Aβ 沈着は不変であった．一方，フェルラ酸は Aβ オリゴマー，不溶性 Aβ 沈着ともに不変であり，NDGA は不溶性 Aβ 沈着を減少させたが，可溶性 Aβ オリゴマーを増加させた．

さらに，筆者らの共同研究者の小林ら（東京大学・食の安全センター）は，ロスマリン酸を経口投与した Tg2576 マウスの脳について DNA マイクロアレイ解析を行い，ロスマリン酸の新たな作用機序として細胞死，グルタミン酸受容体，カテコールアミン分解酵素を抑制することを見出した．

以上のように，ある種の天然ポリフェノール化合物は，従来から知られている抗酸化作用，抗炎症作用に加えて，AD モデル脳において抗 Aβ 凝集抑制作用などを発揮することが示された．天然フェノール化合物の中で，もっともすぐれた抗 Aβ 凝集抑制効果を示したロスマリン酸を含む食品抽出物を試験食品として次の臨床開発に進んだ．

Ⅴ．ロスマリン酸含有食品抽出物による認知症/Alzheimer 病予防・治療法の臨床開発

ハーブの一種レモンバーム（*Melissa officinalis*）からロスマリン酸を豊富に含む抽出物を作成し，それを入れたカプセルを臨床試験に用いた（図 8）．用量設定は，健康上のリスクなく毎日経口摂取しても問題が

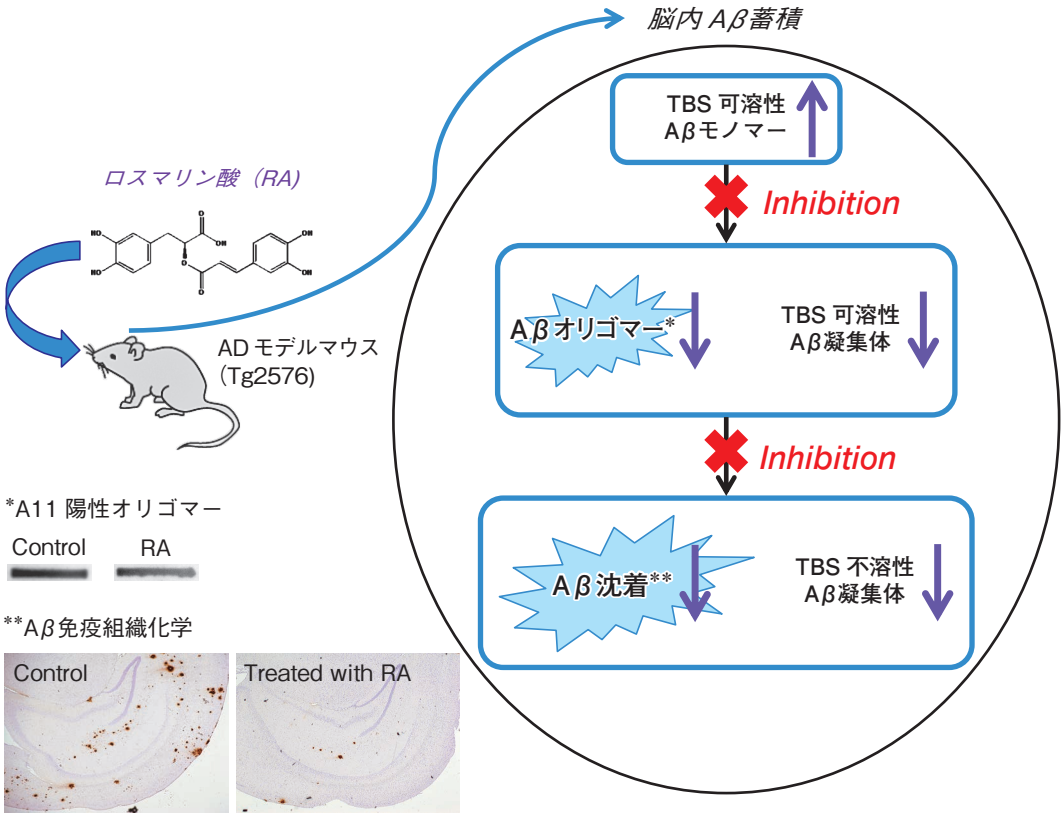


図 7. ロスマリン酸投与による Alzheimer 病（AD）モデルマウス（Tg2576）脳における Aβ 凝集体蓄積抑制効果
ロスマリン酸（RA）は可溶性 Aβ オリゴマーと不溶性 Aβ 線維沈着の両者を減少させた（詳細は文献 36 を参照）.

a. b. c.

図 8. レモンバーム（*Melissa officinalis*）[a]，ロスマリン酸を豊富に含むレモンバーム抽出物（b），および抽出物を入れたカプセル（c）

ない食品中の物質の量の尺度である ADI（acceptable daily intake）によった.

まず，試験食品の安全性・忍容性，血中動態を確認するために，健常人を対象とした RCT を行った（UMIN000004997）[37]. この試験食品は肝機能，腎機能などの血液検査所見に影響せず，有害事象はみられなかった. ロスマリン酸 500mg を含む試験食品は安全で忍容性があり，食後に試験食品を摂取することによりロスマリン酸の吸収速度がゆるやかになり，吸収が増加することなどが判明した [37].

次に，軽度 AD 患者 20 名を対象にしたプラセボ対照二重盲検 RCT を実施した（UMIN000007734）. 試験食品であるレモンバーム抽出物 48 週間投与群とプラセボ 24 週間投与後にレモンバーム抽出物を 24 週間投与する群にランダムに割り付け，主要評価項目として安全性と忍容性，副次的評価項目としてアミロイドマーカー，神経変性マーカー，脳脊髄液での Aβ 凝集能を評価する. 現在，投与は終了し，脳脊髄液中のロ

スマリン酸濃度の解析などが進行中である．

さらに，2016年から「ロスマリン酸認知症予防プロジェクト」として，認知症リスクを有する高齢者（65〜79歳）で，これまで認知症の診断や治療を受けていない非認知症地域住民を対象にしたプラセボ対照二重盲検RCTを開始している（UMIN000021596）[38]．330名を登録し，レモンバーム抽出物カプセル群とプラセボ群に分け，それぞれ96週間の服用を予定している．

Ⅵ．おわりに：認知症多発超高齢社会のための人材育成

筆者らのグループによる，地域コホート研究を起点とした食品関連因子を用いた認知症の予防・治療法の開発研究について紹介した．

今世紀半ばに向けて，わが国の超高齢化と認知症者の増加は世界を先導している．認知症国家戦略である新オレンジプランを主軸に，さまざまな対策がとられているが，その根幹となるのは認知症のさまざまな領域で活躍できる人材の育成であろう．筆者らは2014（平成26）年度から，文部科学省の課題解決型高度医療人材養成プログラムとして「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン（認プロ）」（プロジェクトリーダー：山田正仁）を実施している（認プロホームページ）[39]．金沢大学を中核拠点として金沢医科大学，福井大学，富山大学の神経内科，精神科，老年科のネットワークを基盤とし，地域医療機関，研究施設，地方自治体と連携しながら，認知症チームリーダー養成コース，地域認知症専門医師研修コース，スペシャルコース，医学部在学中から認知症のスーパープロフェッショナルを養成するスーパーコースなどのプログラムを設置している．eラーニング講義やテレビ会議システム（ウェブキャスト）による症例検討会・各種セミナーなどを行い，地域における認知症診療・対策のリーダーとなる医師，さらにメディカルスタッフを養成している．地域認知症専門医研修コースやメディカルスタッフeラーニング講座は，全国どこからでも医師・歯科医師や看護・介護・リハビリテーションなどの関係者の参加が可能である（認プロ事務局[39]へ連絡し登録）．認プロeラーニング講義担当者が中心となって，講義のテキストに該当する認知症診療実践のためのハンドブックを出版している[40]．

謝　辞

本稿の内容は主に第36回日本認知症学会学術集会（金沢，2017年11月24〜26日）における筆者による会長講演によった．本稿で紹介した研究成果は，学内外の多数の研究者との共同研究によるものである．当教室においては，*in vitro* ADモデル研究では小野賢二郎講師（現昭和大学教授），*in vivo* ADモデルでは浜口 毅講師，地域コホート研究および臨床試験については篠原もえ子特任准教授が中心となって研究を推進した．学外では，福井大学 内木宏延教授，富山大学 西条寿夫教授および水口峰之教授，東京大学 小林彰子准教授，UCLA David Teplow教授ほかの多数の共同研究者からの支援を受けた．また，文部科学省/日本学術振興会から科学研究費，知的クラスター創成事業ほか，厚生労働省から難治性疾患克服研究事業，認知症研究開発事業ほか，日本医療研究開発機構（AMED）から認知症研究開発事業，難治性疾患実用化研究事業ほかの助成を受けた．関係各位に深謝いたします．

文　献

1) Yamada M, Itoh Y, Otomo E et al：Dementia of the Alzheimer type (DAT) and related dementias in the elderly：DAT subgroups and "senile dementia of the neurofibrillary tangle (NFT) type". Neuropathology **16**：89–98, 1996.
2) Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA et al：Primary age-related tauopathy (PART)：a common pathology associated with human aging. Acta Neuropathol **128**：755–766, 2014.
3) 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会（編）：認知症疾患診療ガイドライン2017，医学書院，東京，2017.
4) Yamada M, vCJD WG：The first Japanese case of variant Creutzfeldt–Jakob disease showing periodic electroencephalogram. Lancet **367**：874, 2006.
5) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N et al：Prospective 10–year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain **133**：3043–3057, 2010.
6) Yoshita M, Taki J, Yamada M：A clinical role for [^{123}I] MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry **71**：583–588, 2001.
7) Komatsu J, Samuraki M, Nakajima K et al：^{123}I–MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB；a multi-center three-year follow-up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, in press.
8) McKeith I, Dickson DW, Lowe J et al：Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies：third report of the DLB Consortium. Neurology **65**：1863–1872, 2005.
9) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al：Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies：fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology **89**：88–100, 2017.
10) Barnes DE, Yaffe K：The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol **10**：819–828, 2011.
11) Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L et al：Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease：a ran-

domized trial. JAMA **300**：1027–1037，2008.
12）Willis SL，Tennstedt SL，Marsiske M et al：Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. JAMA **296**：2805–2814，2006.
13）Ngandu T，Lehtisalo J，Solomon A et al：A 2 year multidomain intervention of diet，exercise，cognitive training，and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people（FINGER）：a randomised controlled trial. Lancet **385**：2255–2263，2015.
14）Scarmeas N，Stern Y，Tang MX et al：Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. Ann Neurol **59**：912–921，2006.
15）Scarmeas N，Stern Y，Mayeux R et al：Mediterranean diet and mild cognitive impairment. Arch Neurol **66**：216–225，2009.
16）Psaltopoulou T，Sergentanis TN，Panagiotakos DB et al：Mediterranean diet，stroke，cognitive impairment，and depression：a meta-analysis. Ann Neurol **74**：580–591，2013.
17）Ganguli M，Chandra V，Kamboh MI et al：Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease：the Indo-US Cross-National Dementia Study. Arch Neurol **57**：824–830，2000.
18）Ng TP，Chiam PC，Lee T et al：Curry consumption and cognitive function in the elderly. Am J Epidemiol **164**：898–906，2006.
19）Orgogozo JM，Dartigues JF，Lafont S et al：Wine consumption and dementia in the elderly：a prospective community study in the Bordeaux area. Rev Neurol **153**：185–192，1997.
20）Truelsen T，Thudium D，Grønbaek M：Amount and type of alcohol and risk of dementia：the Copenhagen City Heart Study. Neurology **59**：1313–1319，2002.
21）Dai Q，Borenstein AR，Wu Y et al：Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease：the *Kame* Project. Am J Med **119**：751–759，2006.
22）日本医療研究開発機構（AMED）・認知症研究開発事業「食品関連の危険因子・防御因子が作用する認知症の分子標的の解明と予防・治療法の開発（Dietary factors for prevention and treatment of dementia：DPRED）」班（研究開発代表者：山田正仁）．〈http://neurology.w3.kanazawa-u.ac.jp/resrchwrk/pages/dpred.html〉
23）「なかじまプロジェクト」．〈http://neurology.w3.kanazawa-u.ac.jp/resrchwrk/pages/nakajima.html〉
24）Noguchi-Shinohara M，Yuki S，Dohmoto C et al：Differences in the prevalence of dementia and mild cognitive impairment and cognitive functions between early and delayed responders in a community-based study of the elderly. J Alzheimers Dis **37**：691–698，2013.
25）Yuki-Nozaki S，Noguchi-Shinohara M，Dohmoto C et al：Differences in dementia beliefs between non-demented public screeners and in-home screeners and their potential impact on future dementia screening intention：the Nakajima Study. J Alzheimers Dis **62**：1651–1661，2018.
26）Noguchi-Shinohara M，Yuki S，Dohmoto C et al：Consumption of green tea，but not black tea or coffee，is associated with reduced risk of cognitive decline. PLoS One **9**：e96013，2014.
27）Noguchi-Shinohara M，Abe C，Yuki-Nozaki S et al：Higher blood vitamin C levels are associated with reduction of apolipoprotein E E4–related risks of cognitive decline in women：the Nakajima Study. J Alzheimers Dis，in press
28）「AMEDプレスリリース」．〈https://www.amed.go.jp/news/release_20180523.html〉
29）日本医療研究開発機構（AMED）・認知症研究開発事業「健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究（Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia：JPSC-AD）」班（研究開発代表者：九州大学二宮利治教授）．〈https://www.eph.med.kyushu-u.ac.jp/jpsc/〉
30）Yamada M，Ono K，Hamaguchi T et al：Natural phenolic compounds as therapeutic and preventive agents for cerebral amyloidosis. Adv Exp Med Biol **863**：79–94，2015.
31）Ikeda T，Ono K，Elashoff D et al：Cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients promotes amyloid β–protein oligomerization. J Alzheimers Dis **21** 81–86，2010.
32）Ono K，Yoshiike Y，Takashima A et al：Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols *in vitro*：implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. J Neurochem **87**：172–181，2003.
33）Ono K，Li L，Takamura Y et al：Phenolic compounds prevent amyloid β–protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. J Biol Chem **287**：14631–14643，2012.
34）Watanabe-Nakayama T，Ono K，Itami M et al：High-speed atomic force microscopy reveals structural dynamics of amyloid β1–42 aggregates. Proc Natl Acad Sci USA **113**：5835–5840，2016.
35）Takahashi R，Ono K，Takamura Y et al：Phenolic compounds prevent the oligomerization of α-synuclein and reduce synaptic toxicity. J Neurochem **134**：943–955，2015.
36）Hamaguchi T，Ono K，Murase A et al：Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid–β aggregation pathway. Am J Pathol **175**：2557–2565，2009.
37）Noguchi-Shinohara M，Ono K，Hamaguchi T et al：Pharmacokinetics，safety and tolerability of melissa officinalis extract which contained rosmarinic acid in healthy individuals：a randomized controlled trial. PLoS One **10**：e0126422，2015.
38）「ロスマリン酸プロジェクト」．〈http://neurology.w3.kanazawa-u.ac.jp/resrchwrk/pages/rospro.html〉
39）文部科学省・課題解決型高度医療人材養成プログラム「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン（認プロ）」．〈http://ninpro.jp〉
40）山田正仁（編）：認知症診療実践ハンドブック 2017，中外医学社，東京，2017.

Development of preventive and therapeutic agents for dementia starting from a community-based cohort study

Masahito Yamada

Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University
Graduate School of Medical Sciences

Summary
Lifestyle and its related factors may modify risk of dementia and Alzheimer's disease (AD). My group has aimed at development of preventives and therapeutics starting from a community-based cohort study. Our prospective longitudinal study on dementia in Nakajima, Ishikawa prefecture (Nakajima study), indicated that consumption of green tea was significantly associated with reduced risk of onset of dementia or mild cognitive impairment, even after adjustment for possible confounding factors. We focused on natural phenolic compounds (polyphenols) richly contained in such diets as green tea, red wine, and so on. In experimental studies with *in vivo* and *in vitro* AD models, natural phenolic compounds inhibited formation of amyloid β–protein (Aβ) oligomers as well as fibrils, reduced synaptic toxicity of Aβ oligomers, and decreased accumulation of Aβ aggregates in the mouse brain. Among them, rosmarinic acid was most effective in AD models; therefore, we prepared extract of lemonbalm (*Melissa officinalis*) richly containing rosmarinic acid for clinical trials. After confirming the safety, tolerability, and pharmacokinetics of the *M. officinalis* extract in healthy volunteers, we have started randomized, double-blind, placebo-controlled trials for AD in patients with mild AD dementia, and also for dementia/AD prevention in non-demented community-dwelling older people.

Key words : dementia, mild cognitive impairment (MCI), community-based cohort study, diet, natural phenolic compounds, polyphenol, Alzheimer's disease (AD), amyloid β–protein, therapy, prevention

口腔癌における低酸素分子イメージング

北川善政[1)]，佐藤　淳[1)]，大賀則孝[1)]，浅香卓哉[1)]，
竹内康人[2)]，犬伏正幸[3)]，久下裕司[4)]，志賀　哲[5)]
北海道大学大学院歯学研究院 口腔診断内科学教室[1)]
北海道大学遺伝子病制御研究所[2)]
川崎医科大学医学部放射線核医学[3)]
北海道大学アイソトープ総合センター[4)]
北海道大学大学院医学研究院 核医学教室[5)]

要旨：低酸素状態（hypoxia）は固形癌の重要な予後因子の一つで，放射線・化学療法に抵抗性を示し，侵襲性や増殖能が旺盛になることが報告されている．犬伏らは，Na^+/I^-共輸送蛋白（NIS：sodium/iodine symporter）レポーター遺伝子を利用して，虚血性心疾患において遺伝子発現の画像化に成功した．この手法を発展させ，癌細胞の治療抵抗性に関与する HIF-1/HRE による低酸素遺伝子応答のイメージングを試みた．HIF-1/HRE による低酸素遺伝子応答によって NIS を発現する癌細胞株を樹立し，PET（$^{124/}I^-$）あるいは SPECT（$^{99m}TcO_4^-$）イメージングに成功した．低酸素 PET トレーサーの腫瘍集積値は，治療抵抗性との強い関係性を示唆しており，予後因子として利用できることの裏付けとなる結果であった．北大病院では 2009 年から核医学診療科の協力のもと，^{18}F-Fluorodeoxyglucose（FDG）PET とともに，低酸素分子イメージングとして ^{18}F-fluoromisonidazole（FMISO）PET を口腔扁平上皮癌（OSCC）患者に臨床応用している．われわれは，OSCC における FMISO-PET の集積と組織中の HIF-1α の発現が有意に関連していることを世界ではじめて明らかにした．さらに術前化学療法の効果の予測，増殖能との関係，低酸素容積（hypoxic volume：HV）と予後との関連も見出した．FIMISO-PET は癌診療に有望な低酸素分子イメージングである．

Key words：口腔癌，低酸素，分子イメージング，FMISO-PET，低酸素応答領域

Ⅰ．はじめに

日本は超高齢社会を迎え，国民の死亡原因の 1 位が悪性腫瘍であることは周知の事実である．筆者ら歯科口腔外科医も口腔癌という困難な疾患に日々立ち向かっている．口腔癌は顔面および消化管の入り口である口腔をおかす疾患であるために，患者の審美性や機能に大きくかかわり，患者の QOL を大きく左右する．頭頸部癌の約 30% は口腔癌であり，口腔癌のほとんどが扁平上皮癌（squamous cell carcinoma：SCC）である[1)]．口腔癌は以前は比較的頻度の低い悪性腫瘍であったが，近年では世界中でもっとも頻度の高い癌の一つに数えられている[2)]．口腔扁平上皮癌（oral SCC：OSCC）に対する診断技法や治療法は日々進歩しているにもかかわらず，この 40 年以上の間，とくに進行 OSCC においては生存率の有意な向上が認められないのが現実である[3)]．OSCC の治療成績の向上には従来の TNM 分類などにとどまらない，個々の腫瘍の biology や pathology に着目した新しい病期分類や予後因子の確立が求められている．

北川は前任地の福井大学医学部歯科口腔外科で高エネルギーセンターと共同で長年 PET 研究に携わってきた．1993 年ごろ，まだ PET 装置が国内にも数台しかなかった時代の PET 研究創成期に PET 研究に幸運にも参画することができた．2002 年には ^{18}F-フルオロデオキシグルコース（^{18}F-fluoro-2-deoxyglucose：FDG）を用いる FDG-PET が保険適用になり，FDG-PET 検査はがん診療では不可欠の診断武器として飛躍的に全国に普及してきた．FDG は糖代謝活性が亢進している多くの癌細胞に集積することから，FDG-PET により従来の形態診断では得られない悪性

連絡先：北川　善政　ykitagaw@den.hokudai.ac.jp

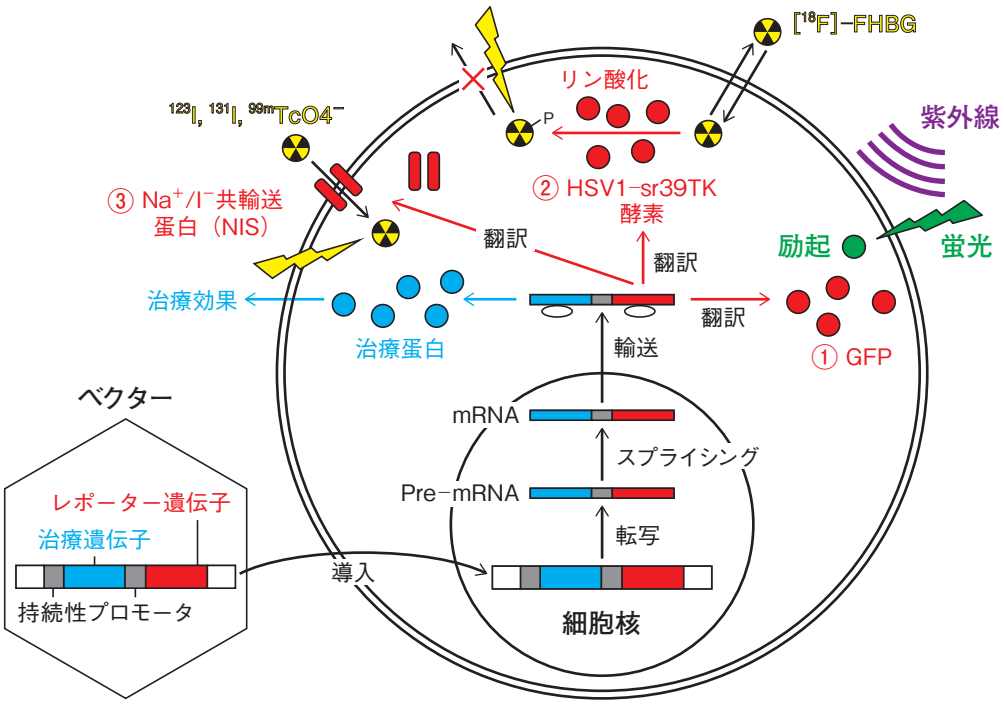


図 1．さまざまなレポーター遺伝子の原理

腫瘍の代謝活性や増殖能を反映する定量的糖代謝イメージングとして，臨床上多くの有益な情報が得られている．口腔癌の治療においては生存率の向上のみならず，口腔機能や審美性の温存も重要な課題である．われわれは器官温存を目指した口腔癌治療における治療効果判定，治療戦略，予後の予測などにおける FDG–PET の役割について報告してきた[4~9]．2004 年北海道大学口腔診断内科に赴任後も北大核医学講座や放医研とも密接な共同研究を実施し，とくに低酸素分子イメージングに取り組んできた．

近年，腫瘍内環境（tumor microenvironment）における hypoxia（低酸素）は多くの固形癌の強力な予後因子とされており[10~12]，これまでの TNM 分類，組織学的腫瘍分化度，浸潤様式などとは独立した予後因子になりうると考えられている[12]．以前から腫瘍内の hypoxia は放射線感受性の低下および化学療法抵抗性を示すと報告されている[10~11]．元来，hypoxia はヒトのさまざまな疾患に深く関連している．たとえば虚血性心疾患，脳梗塞，そして癌である[13]．ここでは基礎研究として，犬伏らによる虚血心筋の遺伝子発現イメージング，竹内らによる癌細胞の低酸素応答イメージング，臨床応用として低酸素プローブ ^{18}F–fluoromisonidazole（FMISO）を用いた分子イメージング FMISO–PET によるわれわれの臨床研究を紹介するが，幅広い領域の方々にも参考になることを期待する．

Ⅱ．遺伝子発現イメージング研究

分子イメージング（molecular imaging）という言葉を耳にするようになったのは 2000 年ごろからである．文献的には 1999 年に Weissleder が『Radiology』誌で「核医学，光イメージングやその他のイメージングモダリティを用いた，生体内での分子特異的イメージング」と記載したのが最初とされ[14]，“分子生物学”の手法と“*in vivo* イメージング”の技術を合わせた新しいイメージング分野として急速に広まった．ちょうどこのころ，米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）の Schelbert 教授のもとに留学していた犬伏は，世界初の小動物用 PET 装置を用いたマウスやラットの心筋の血流や糖代謝の PET 研究，光イメージングや PET によるレポーター遺伝子を用いた遺伝子発現イメージングなど，まさに分子イメージングの創始を経験する機会に恵まれた．

レポーター遺伝子とは，発現を容易に検出できる遺伝子の総称で，マーカー遺伝子とも呼ばれる．オワンクラゲから発見・分離精製した功績により 2008 年に下村 脩博士がノーベル賞を受賞された，緑色蛍光蛋白（green fluorescent protein：GFP）の遺伝子がその代表である（図 1 ①）．レポーター遺伝子は分子生物学の分野では古くから *in vitro* 実験に用いられていたが，光イメージング技術の進歩のおかげで，マウスやラットなどの小動物であれば体内での遺伝子発現を体外から蛍光画像としてとらえることが可能となった（図 2）[15]．光イメージングは簡便に撮像できることか

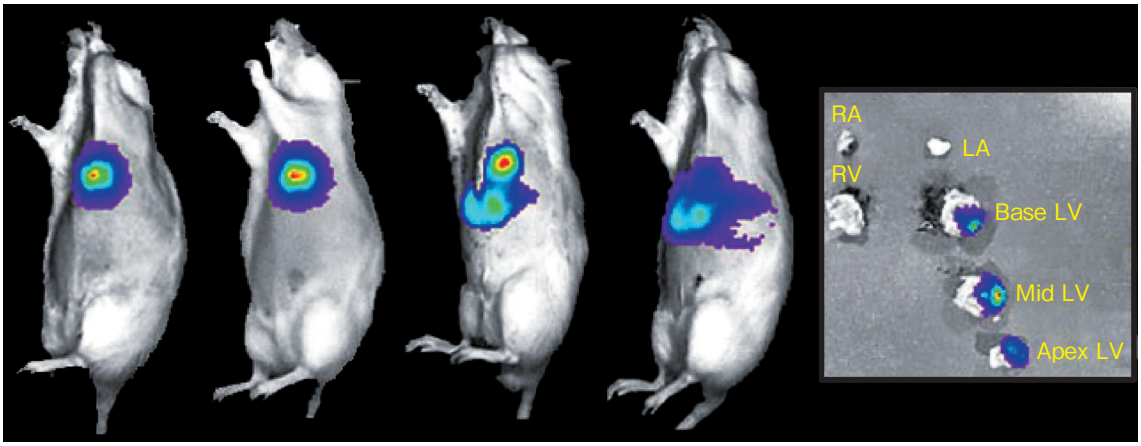


図 2. ラット心筋における生物発光レポーター遺伝子イメージング（文献 15 より引用）

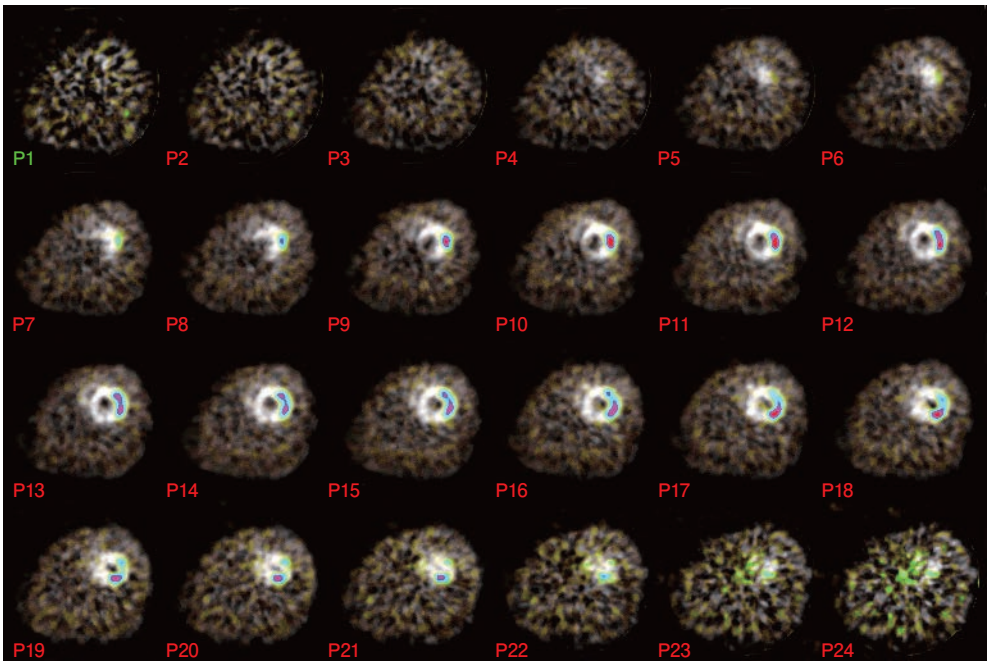
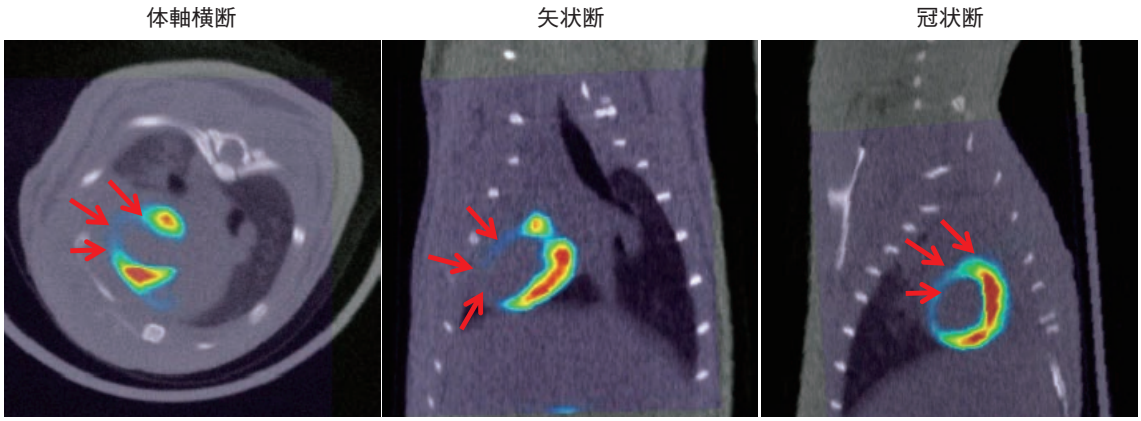


図 3. ラットにおける心筋血流 PET（グレー）と遺伝子発現 PET（カラー）の重ね合わせ画像（文献 16 より引用）

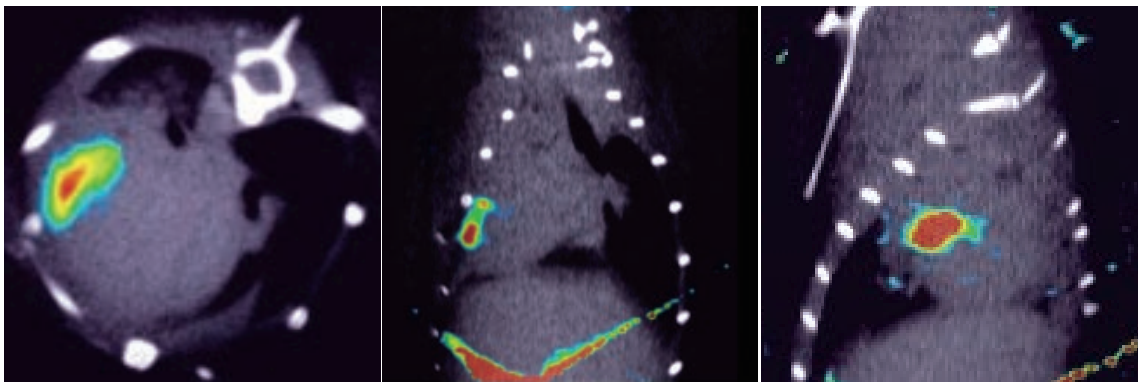
ら現在も幅広く用いられているが，可視光を利用しているため生体組織での光の吸収や散乱の影響が大きく，小動物といえども明瞭な断層画像を得たり，画像を正確に数値化（定量化）したりすることはむずかしい．さらにヒトへの応用となると，使い方がきわめて限定されるといわざるをえない．

その点，放射性同位元素から放出される放射線を検出して画像化する PET や SPECT といった核医学画像は，生体組織での吸収や散乱の影響が少ないうえに，各種の補正法も確立していることから，小動物～ヒトにまで同一原理で撮像することができ，定量性にも優れている．核医学画像は CT や MRI といった形態画像と比べると分解能は劣るものの，感度は著しく高いため分子レベルのわずかな変化をとらえるには有利である．そのため UCLA では，レポーター遺伝子として変異型単純ヘルペス 1 型チミジンキナーゼ（HSV1-sr39TK）の遺伝子と，この遺伝子が発現すると産生される酵素によって細胞内に取り込まれる ^{18}F-FHBG という PET トレーサとを組み合わせて，PET による遺伝子発現イメージングを研究開発していた（図 1 ②，図 3）[16]．

約 3 年間の留学を終えて帰国した犬伏は，日本で核医学を用いた遺伝子発現イメージングの研究を継続し発展させるために，日本でも容易に入手できる遺伝子と，サイクロトロンでの合成を要しない核医学トレーサを組み合わせとして，ヒト Na^+/I^- 共輸送蛋白（human Na^+/I^- symporter：hNIS）の遺伝子と放射性ヨードや $^{99m}TcO_4^-$ に着眼した（図 1 ③）．hNIS はヒト



a. ^{99m}Tc^{-}tetrofosmin 心筋血流画像



b. $^{99m}TcO_4^-$ 遺伝子発現画像

図 4. ラット心筋の梗塞部（a：矢印）に一致して治療遺伝子発現（b：集積）を認め，血管新生遺伝子治療の手技的成否を確認した（文献 17 より引用）

の甲状腺濾胞細胞に生来発現している膜蛋白で，I^-を細胞内に取り込む働きを担っているため，hNIS 遺伝子を発現した細胞は放射性ヨードや$^{99m}TcO_4^-$を取り込むようになり，SPECT を用いて遺伝子発現を間接的に画像化することができるのである．

まずわれわれはこの手法を用いて，虚血性心疾患に対する肝細胞増殖因子（hepatocyte growth factor：HGF）遺伝子の遺伝子治療法の評価を行った（図 4）[17]．虚血心筋周囲に HGF 遺伝子を導入して発現させることによって血管新生を促し，側副血行を誘導しようという新しい治療法で，当時日本発の血管新生遺伝子治療法と期待されていた．すでに臨床試験も始まっていたが，その有効性は証明できていなかった．われわれは，遺伝子導入の技術的成否や遺伝子発現の個人差などを確認できないまま治療が進行することが問題ではないかと考え，ラットの冠動脈を結紮して心筋梗塞を作成し，梗塞周囲の心筋に HGF 遺伝子を導入して十分な発現を確認できた個体のみを長期間経過観察して治療効果を評価してみた．その結果，やはり有意な治療効果は証明できなかったものの，遺伝子治療において治療遺伝子の発現を体外から評価することの意義を示す研究となった．

次にわれわれは，生体内に細胞を移植した際に移植した細胞が生体内を移動（migration）したとしても追跡できる“細胞追跡イメージング”に挑戦した（図 5）[18]．移植する細胞を放射性同位元素であらかじめマーキングしておくような手法は以前からあったが，この方法では移植細胞が死んでしまっても放射線が放出され続けることや，長期間にわたって観察する場合，その間ずっと放射線を出し続けるために生体に悪影響を与えてしまう可能性があることなどが問題であった．われわれが提案した方法は，移植する細胞にあらかじめ hNIS 遺伝子を導入して発現させることでマーキングしておけば，観察したいときだけ放射性ヨードや$^{99m}TcO_4^-$を投与することで生体内の細胞の所在を確認できる．被曝は画像化するときだけであり，しかも死んでしまった細胞では膜蛋白が働かないので集積を認めない利点がある．最近では，生体から細胞を採取した時点で，すでにその細胞が hNIS 蛋白でマーキングされているように，hNIS 蛋白を全身の細胞で常発現しているトランスジェニックマウスを開発し，幹細胞や iPS 細胞を用いた再生医療にも応用できるよう研究

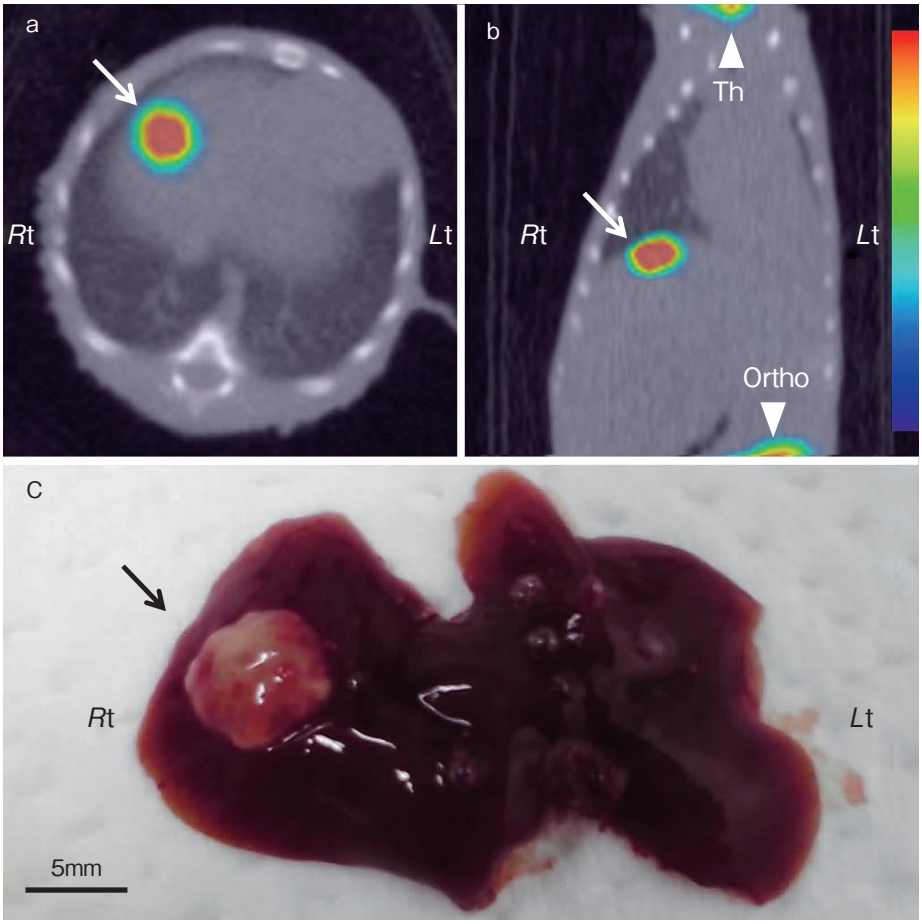


図 5. hNIS レポーター遺伝子を安定発現させた大腸癌細胞株を大腸に同所移植し，肝転移発生を追跡した（文献 18 より引用）

をすすめている．

Ⅲ．癌細胞における低酸素応答イメージング

1. HIF-1/HRE による低酸素遺伝子応答

^{18}F-FMISO や $^{60/61/62}$Cu-ATSM といった低酸素 PET トレーサーを用いた PET 検査が臨床で行われており，悪性腫瘍内の低酸素領域を非侵襲的に評価することが可能になった[19]．その結果，低酸素 PET トレーサーの腫瘍集積量（SUV_{max}）は，その値が高いほど予後がわるいことが報告されており，有用な予後因子の一つとされている[20,21]．

一方，酸素濃度の低下に伴う癌細胞内での反応も明らかになってきた．その反応の中心を担うのが HIF-1（hypoxia-inducible factor 1）である．HIF-1 は，HIF-1α と HIF-1β からなる 2 量体（蛋白）である．正常酸素下では，速やかに分解される．しかし，低酸素環境下では，細胞質で安定化し，核内移行の後，DNA 上の低酸素応答領域（HRE：hypoxia responsive elements）に結合し，転写因子としてさまざまな遺伝子発現を誘導する[22,23]．その結果，低酸素応答が誘導された癌細胞は，代謝リプログラミング，血管新生，浸潤転移能，アポトーシス抵抗性などの新たな形質を獲得し，治療抵抗性を獲得すると考えられている（図 6）[19]．

癌の治療抵抗性を評価することができれば，治療方針の決定や予後予測に役立つが，これまでに有用な評価手法が存在しなかった．そこで，われわれは癌細胞の治療抵抗性に関与する HIF-1/HRE による低酸素遺伝子応答のイメージングを試みた．

2. 低酸素遺伝子応答イメージング

前項で紹介した手法と同様に，Na^+/I^- 共輸送蛋白（NIS：sodium/iodine symporter）を利用して，癌細胞の低酸素遺伝子応答イメージングを行った．具体的には，HIF-1/HRE による低酸素遺伝子応答によって NIS を発現する癌細胞株を樹立し，PET（$^{124}I^-$）あるいは SPECT（$^{99m}TcO_4^-$）イメージングに成功した（図 7）．HIF-1/HRE による低酸素遺伝子応答イメージングは，腫瘍の治療抵抗性を反映するイメージングととらえることもできる．この新たなイメージング手法によって，既存の低酸素 PET トレーサーの集積分布と腫瘍集積量（SUV_{max}）を，治療抵抗性という観点から評価することが可能になった．

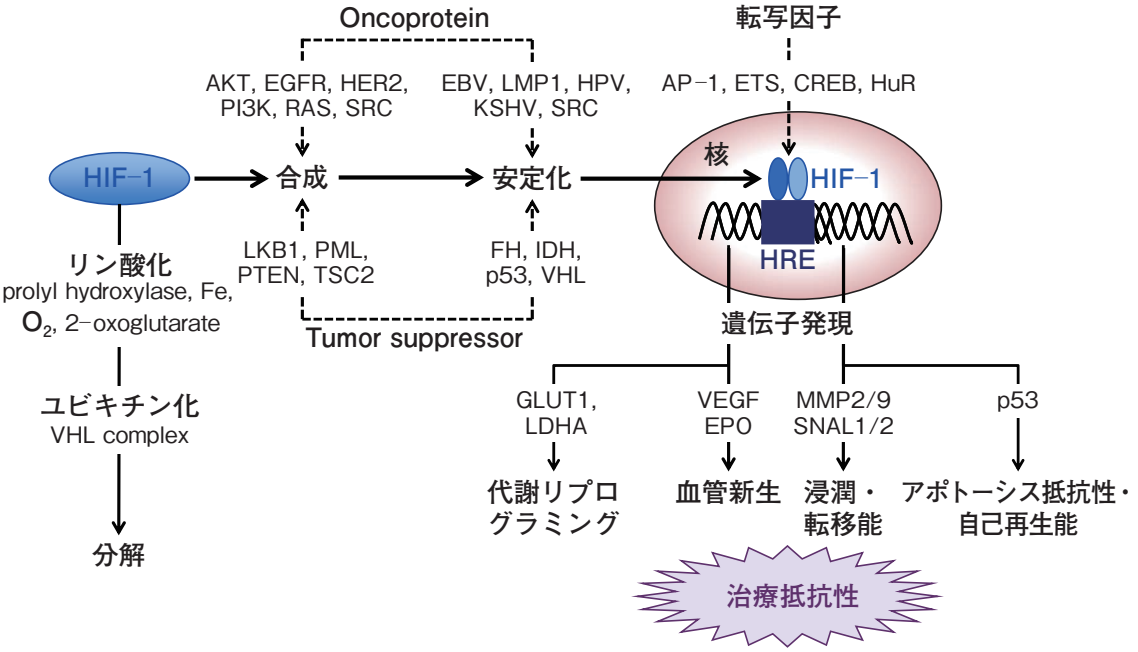
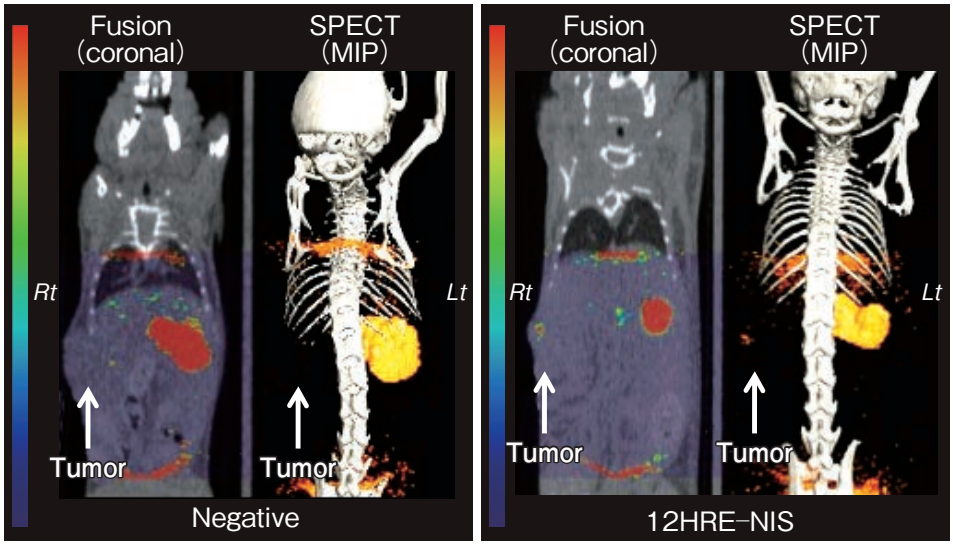
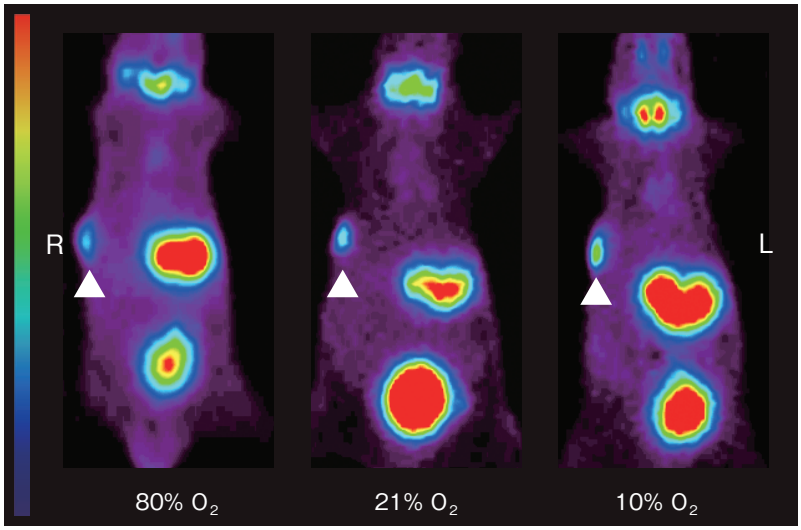


図 6. HIF−1/HRE による低酸素遺伝子応答（文献 19 より引用改変）



a. SPECT/CT イメージング（$^{99m}TcO_4^-$）



b. PET イメージング（$^{124}I^-$）

図 7. 低酸素遺伝子応答イメージング

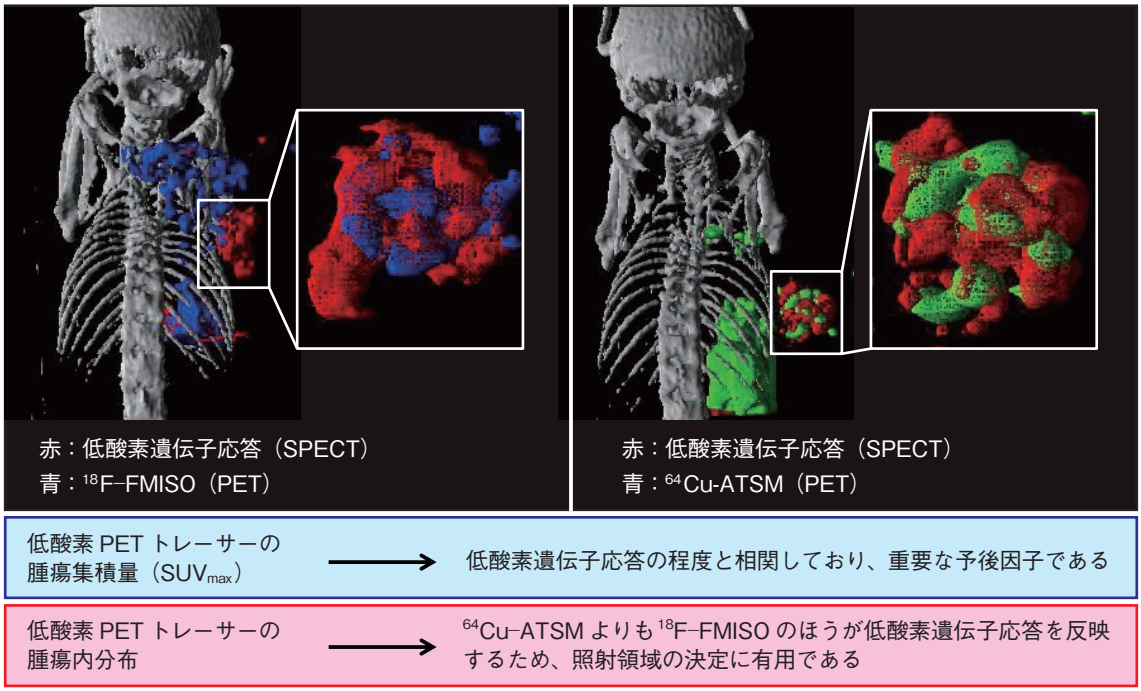


図 8．低酸素遺伝子応答と低酸素 PET トレーサーの同時収集イメージング

3．低酸素遺伝子応答からみた低酸素 PET トレーサーの新たな特徴

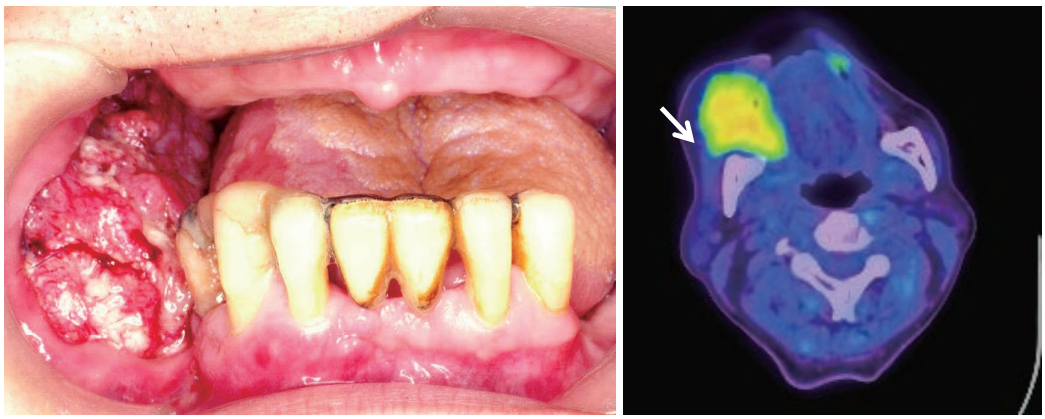
低酸素遺伝子応答イメージングを可能にする担癌マウス[28]を，三つの異なる酸素環境下（hyperoxia：80%O_2，normoxia：21%O_2，hypoxia：10%O_2）で飼育の後，^{18}F–FMISO/$^{99m}TcO_4^-$あるいは ^{64}Cu–ATSM/$^{99m}TcO_4^-$を投与し，PET/SPECT 同時収集イメージングを行った．低酸素 PET トレーサーの腫瘍集積量（^{18}F–FMISO/^{64}Cu–ATSM SUV_{max}）は，酸素濃度の低下に伴って増加した．また，低酸素遺伝子応答の腫瘍集積量（$^{99m}TcO_4^-$ SUV_{max}）も同様に，酸素濃度の低下に伴って増加した．さらに，低酸素 PET トレーサーの腫瘍集積量（SUV_{max}）は，低酸素遺伝子応答の腫瘍集積量（$^{99m}TcO_4^-$ SUV_{max}）と正の相関を示した．このことは，低酸素 PET トレーサーの腫瘍集積量の値（SUV_{max}）は，治療抵抗性との強い関係性を示唆しており，予後因子として利用できることの裏付けとなる結果であった．

先行研究から，^{18}F–FMISO と ^{64}Cu–ATSM は，ともに細胞内の還元状態によって構造変化が起こり，細胞内に集積することが知られているが[24,25]，癌細胞の種類や投与後の時間などの影響を受け，互いの腫瘍内集積分布は必ずしも一致しないことが報告されている[26,27]．このことは，それぞれのタイプの低酸素 PET トレーサーは異なる細胞の性質・状態に集積する可能性を示唆している．そこで，低酸素 PET トレーサーは，どの程度低酸素遺伝子応答（治療抵抗性）を反映した集積であるかを明らかにするために，以下の実験を行った．

PET/SPECT 同時収集イメージングと同様の条件で飼育した担癌マウスに，^{18}F–FMISO/$^{125}I^-$あるいは ^{64}Cu–ATSM/$^{125}I^-$を投与した後，皮下腫瘍を摘出し，オートラジオグラフィーによるイメージングを行った．その結果，^{18}F–FMISO と ^{64}Cu–ATSM の腫瘍内集積分布は異なるものであった．また，低酸素遺伝子応答集積分布（$^{125}I^-$）とのオーバーラップに着目すると，^{64}Cu–ATSM の集積分布よりも，^{18}F–FMISO の集積分布のほうが，より広く低酸素遺伝子応答集積分布（$^{125}I^-$）とオーバーラップしていた．このことから，PET トレーサー集積を利用した強度変調放射線治療などの放射線治療における照射範囲の決定には，^{64}Cu–ATSM の集積分布よりも，^{18}F–FMISO の集積分布のほうが適していることが明らかになった（図 8）．

Ⅳ．FMISO–PET と口腔扁平上皮癌の低酸素状態（hypoxia）の臨床的意義

正常組織内の酸素分圧は 40～60mmHg 程度とされているが，生体内の hypoxia は準生理的状態として考えられ，癌組織内では 30mmHg 未満になるといわれており，癌によっては 5～10mmHg 未満まで低下するといわれている[29]．組織内の hypoxia は酸素供給と消費のインバランスによる不十分な酸素化による[13]．癌における hypoxia のもう一つの重要な因子は未成熟な微小血管環境による，つまり腫瘍血管の形態的，機能的異常が関与している[13]．癌組織内の低



a. 初診時所見　　b. FMISO–PET 画像（TMR：3.0）

図 9. hypoxia の進行歯肉・頬粘膜扁平上皮癌例（T3N0）.

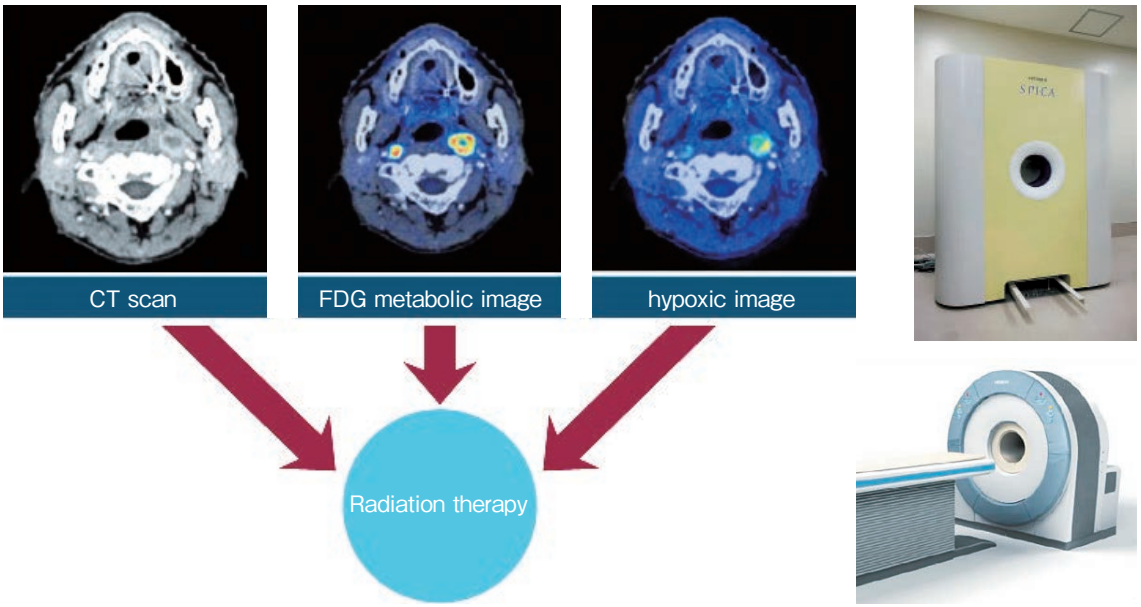


図 10. 北海道大学病院の FMISO–PET 装置（北海道大学 未来創薬・医療イノベーション推進室）

酸素状態（hypoxia）の評価は重要であるが，ヒト固形癌組織内の酸素分圧を測定するには端子を直接腫瘍内に挿入する必要があり，臨床的応用は容易ではなかった．臨床では PET イメージは hypoxia を同定する強力なツールになる [13].

低酸素イメージとしての PET 検査ではいくつかの hypoxic トレーサー（[^{62}Cu] Cu–ATSM（[^{62}Cu] -diacetyl-bis［N4–methylthiosemicarbazone]），[^{18}F] FAZA（[^{18}F] fluoroazomysin など）が開発・応用されている [30]．その中でも FMISO は現在一番臨床応用されている低酸素 PET トレーサーである．今や癌の診断に PET は欠かせない診断ツールとなり，われわれが扱う口腔癌においても FDG–PET は治療前の病期診断に利用されるのみでなく，治療効果判定や治療後の再発の評価にも利用されている [7]．それと同時に，FMISO–PET のような hypoxia を表現できる機能画像は組織中の hypoxia 領域を決定できる適切な方法である [31].

われわれは北海道大学大学院医学研究科の核医学教室と連携して，2009 年から OSCC 患者に FMISO–PET の臨床応用を開始し，臨床研究を行っている（図 9，10）［北海道大学病院倫理委員会承認すみ］．その当時は OSCC に対する hypoxia に関する臨床研究は世界でもほとんど行われておらず，われわれは今まで明らかにされていなかった OSCC における hypoxia といくつかの重要な因子の検討を行ってきた．ここではそのいくつかの点について概説する．

1. FMISO–PET について

FMISO はニトロミダゾール誘導体のミソニダゾール（misonidazole）を［^{18}F］で標識したトレーサーである [32]．ニトロイミダゾール化合物（2–nitroimid-

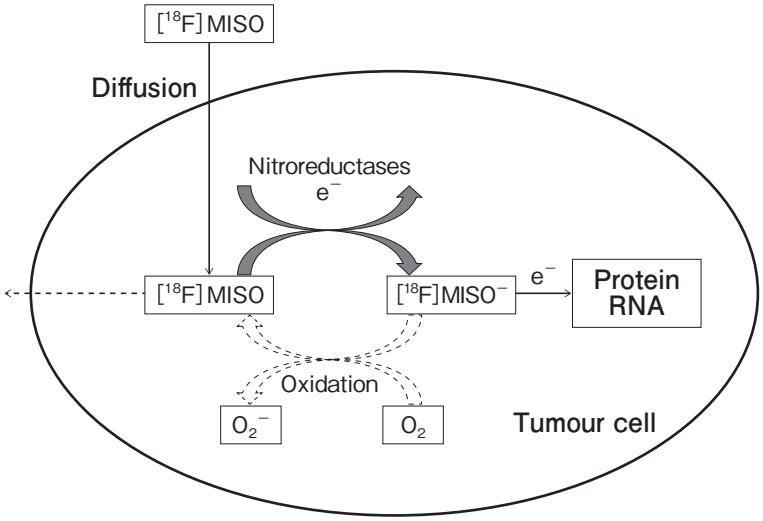
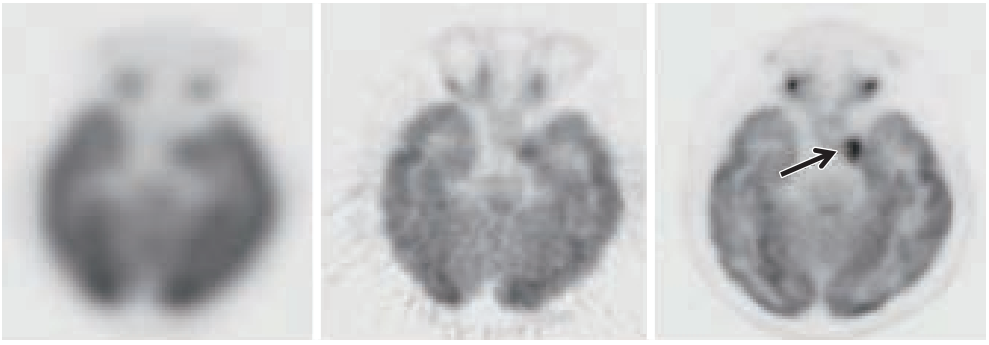


図 11　hypoxia と細胞内［^{18}F］FMISO の動態（文献 29 より引用）



a. Scintillator PET (Whole body mode)　b. Scintillator PET (Brain mode)　c. Semiconductor PET

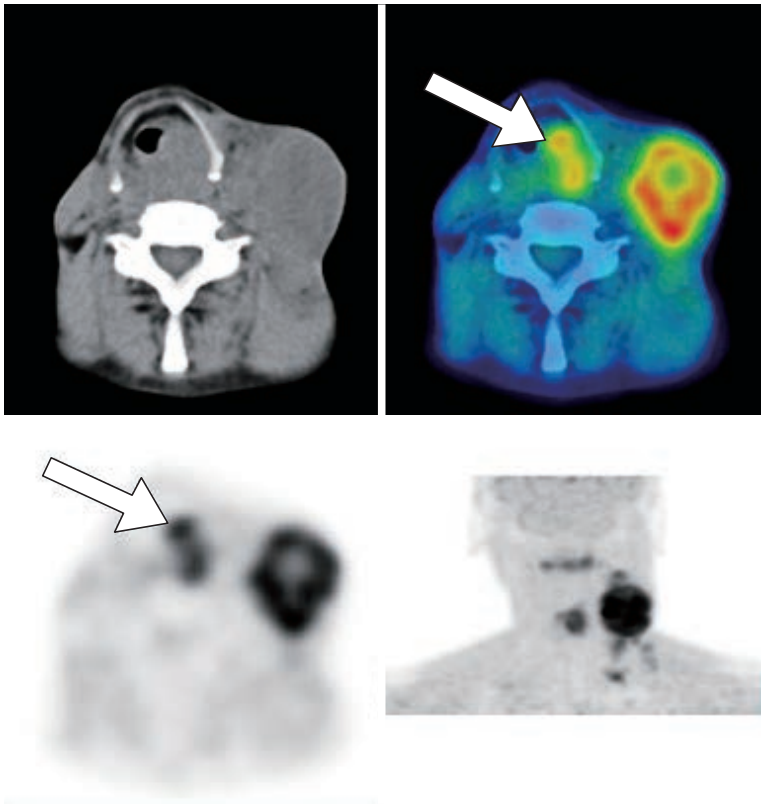
図 12. 鼻咽頭扁平上皮癌（矢印）の症例における PET 画像の比較（文献 33 より引用）

azole compounds）は hypoxic cell に対する放射線増感剤として開発されたが，ニトロイミダゾール化合物が hypoxia 環境の細胞にのみ取り込まれるという特徴から，1970 年代からは hypoxic マーカーとして認識されるようになった[33]．ニトロイミダゾール誘導体は細胞膜を拡散で通過して細胞内に取り込まれ，還元酵素によって還元されて細胞外に排出される．しかし hypoxic 環境では酸化が妨げられ細胞内にとどまる．この反応は生存している hypoxic cell 内で生じるが，アポトーシスや壊死細胞では生じない特徴がある[29,32]．FMISO の細胞内における動態を図 11 に示す（図 11）．

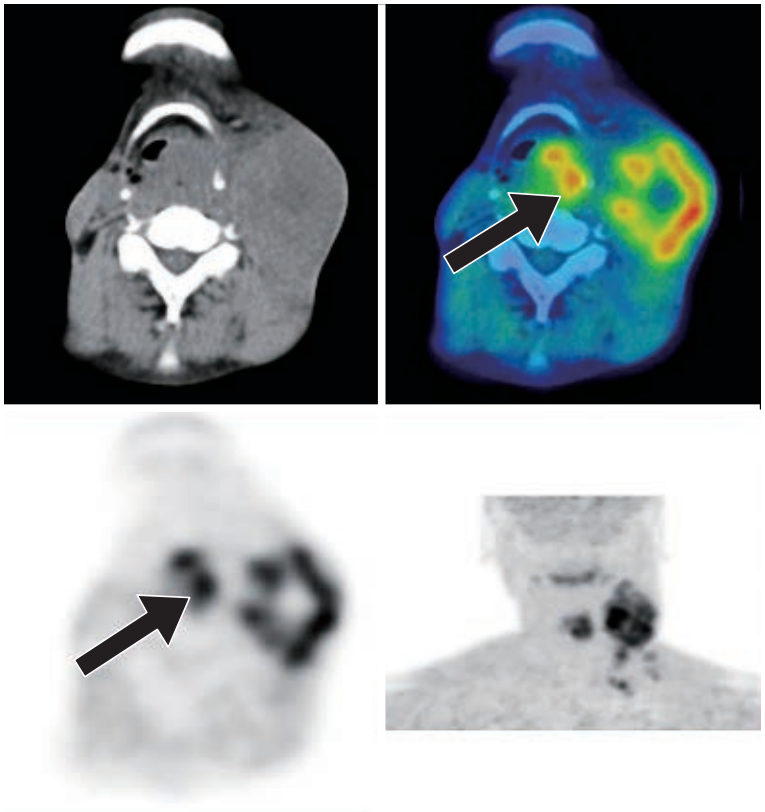
しかし FMISO は血液や軟部組織からのクリアランスがわるく，FMISO–PET 画像は低コントラストになるという欠点がある[30]．当院の核医学分野と（株）日立製作所の共同研究として，通常のシンチレーター検出器の代わりに CdTe 半導体検出器を用いた半導体 PET を開発したことにより，コントラストの高い画像が得られるようになった[33]（図 12）．また，OSCC 患者に対する FMISO–PET の臨床研究を開始するにあたり，頭頸部癌における当院の FMISO–PET の hypoxia 領域への集積の再現性の評価を確認する研究も行い，その高い再現性が確認されている[34]（図 13）．

2. HIF–1α

hypoxia の癌細胞の治療抵抗性にはいくつかの要因があるが，低酸素誘導因子（hypoxia inducible factor：HIF）がもっとも重要である．hypoxia は腫瘍内の生物学的変化を引き起こす．hypoxia 環境下では腫瘍細胞は HIF 経路やそのほかの蛋白反応により血管新生，mutant p53 細胞の増加，pH 調節，アポトーシス，低酸素環境における細胞生存，erythropoiesis（赤血球造成）などを行っている[31,35]．hypoxia の微小環境は転移促進や予後不良に関連する[31]．近年では慢性的な hypoxia は悪性度の高い癌細胞の生存のセレクションや増加の誘導のみではなく，癌の転移，浸潤や epithelial-to-mesenchymal transition（上皮間



a. FMISO 1



b. FMISO 2

図 13. 頭頸部癌における FMISO–PET の hypoxia 領域の集積の再現性
（文献 34 より引用）

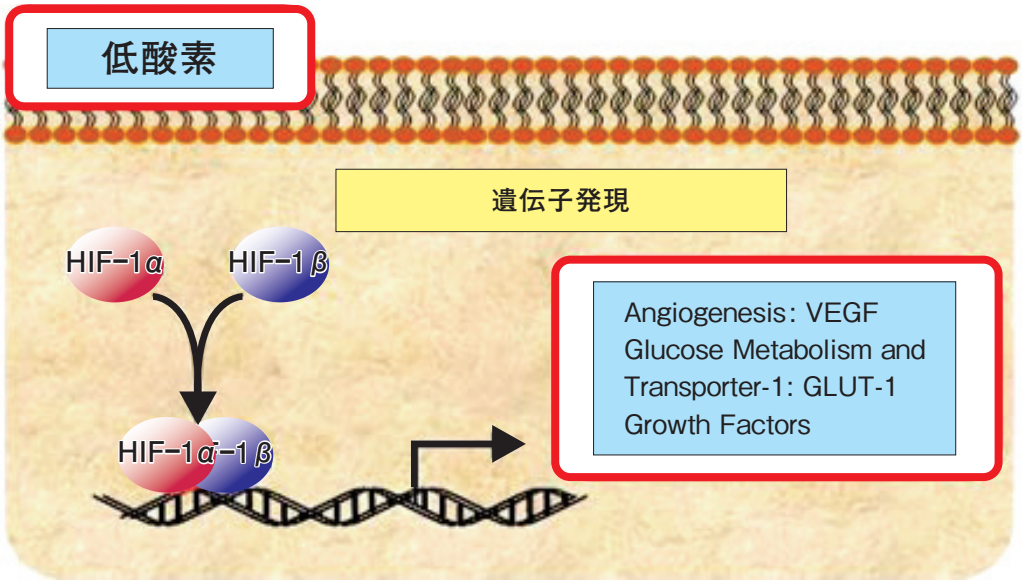


図 14. hypoxia 環境における HIF-1 の動態
京都大学放射線生物研究センターゲノム動態研究部門がん細胞生物学分野のホームページから引用
一部改変.〈http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/cancer_biology/index.html〉

葉転換）をも誘導すると考えられている[2].

HIF-1 および HIF-2 は酸素感受性の蛋白で，hypoxia に対する細胞反応をつかさどる核となる転写因子である[10]．HIF-1 はグリコーゲンやピリビン酸の代謝，HIF-2 は脂肪酸の代謝を調節している[30]．その中でも HIF-1 は，hypoxia に対する生体反応の中心的役割を果たしている．HIF-1 は α-subunit（HIF-1α）と β-subunit（HIF-1β）の heterodimer からなるが，その活性は主に HIF-1α の安定性に依存している[19,36]．hypoxia 環境では HIF-1α は安定しているが，酸素環境下では容易に分解される．hypoxia 環境で，HIF-1 は hypoxia-responsive element に結合して，hypoxia 環境下でのさまざまな遺伝子発現を誘導する[39]（図 14）．HIF-1 の活性は HIF-1α の発現に依存していることから，OSCC 組織内の HIF-1α の発現の可視化は腫瘍内微小環境の重要な情報を提供すると考えられる．

われわれは 2009～2011 年に当科で根治手術を行った OSCC 患者の術前に FMISO-PET/CT と FDG-PET/CT 検査を行った．PET 検査は 3D・PET/CT スキャナー（True Point Biograph 64，シーメンス旭社）を用いて，FMISO は注射 4 時間後，FDG は注射 1 時間後に撮像した．画像の評価は当初は FDG-PET，FMISO-PET とも standardized uptake value（SUV）を測定して，腫瘍内の SUV の最高値（SUV_{max}）を算出した．病理組織学的検索は手術標本を抗 HIF-1α 抗体（sc-13515，100 倍希釈，Santa Cruz Biotechnology 社）で免疫染色して，腫瘍の FMISO-PET の集積と HIF-1α の発現を比較した．この研究からわれわれは，OSCC における FMISO-PET の集積と組織中の HIF-1α の発現が有意に関連していることを世界ではじめて明らかにした[12]（図 15）．一方で FDG-PET の SUV_{max} と HIF-1α の発現は有意に関連していなかった．これにより，OSCC においては，FMISO-PET を用いることによって癌組織内の hypoxia が視覚的に低侵襲で評価可能であることを証明した[12]．

3. OSCC における hypoxia の臨床的意義

a. hypoxia と術前化学療法の組織学的効果

次にわれわれは，OSCC における hypoxia の臨床的意義について検索した．OSCC における術前化学療法は以前から多くの施設で行われてきた．その目的は主に，遠隔転移の予防や腫瘍縮小に伴う組織温存の可能性の追求である[38]．一方で化学療法が奏功しない場合には，患者はさまざまな副作用に苦しむのみでなく，適切な治療機会を失うリスクにもみまわれることになる．それぞれの患者個人の術前化学療法の効果は，通常の病理組織検査や形態画像（CT，MRI など）では予測できないと考えられる．hypoxia における化学療法抵抗性は hypoxic cell が多くの場合は血管から離れた部位に存在し，抗癌剤の拡散障害にて十分な薬物濃度が細胞まで到達しないことや，hypoxia の持続により細胞周期が休止期に入り，抗癌剤の感受性が低下するなどと考えられている（図 16）．しかし，近年の腫瘍 biology の観点からは原因はそれらのみではないことがわかってきている．最近の研究では HIF-1α の発現上昇が癌細胞の化学療法抵抗性に密接に関連していると報告されている[39]．MDR（multidrug re-

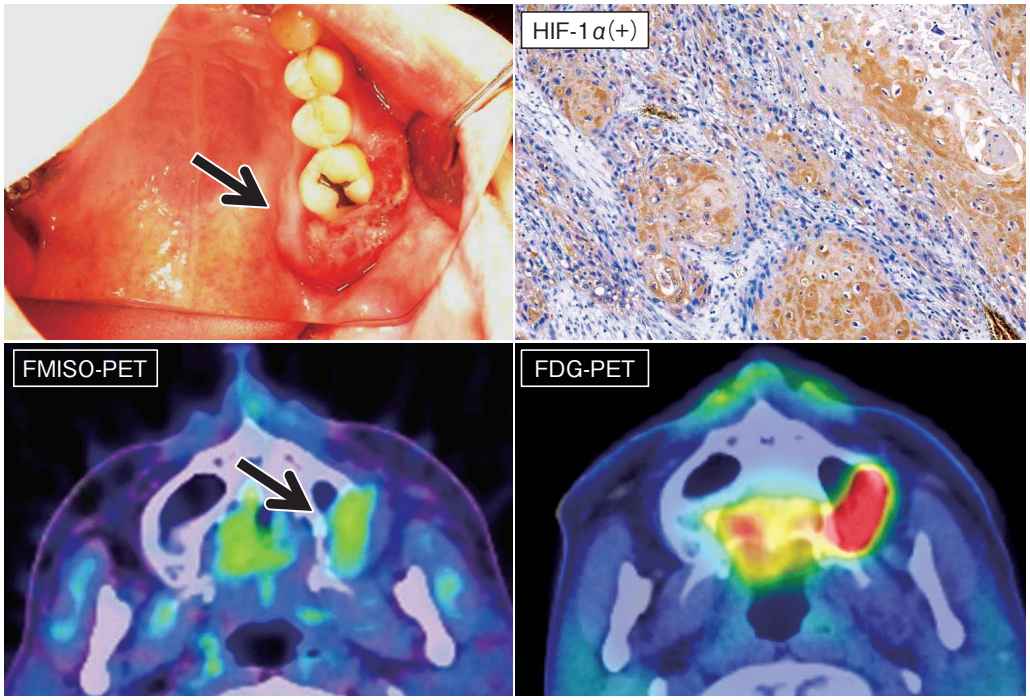


図 15．左上顎歯肉癌（矢印）の肉眼病態像，FDG–PET，FMISO–PET 画像および HIF–1 α の免疫染色像（文献 12 より引用）
FDG SUV_{max}：12.2，FMISO SUV_{max}：1.6.

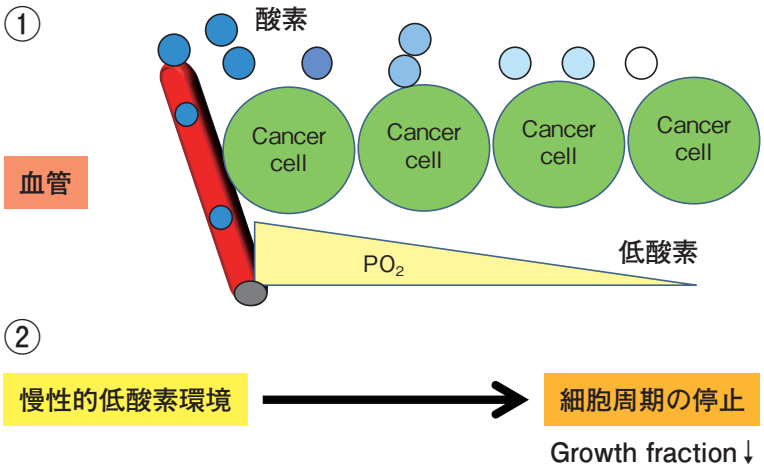


図 16．hypoxic cell の化学療法抵抗性の機序

sistance）gene は hypoxia に反応して発現が増加して P–glycoprotein（P–gp）をコードし，薬剤耐性に関連していると考えられている[36, 40~42]．機能的な P–gp の発現も HIF–1 により調節されている[39]．一方で，抗癌剤の治療効果と HIF–1α の発現には有意な関連がないという報告も散見される[39, 43]．癌細胞の化学療法抵抗性のメカニズムは非常に複雑であり，HIF–1 のみならず多くの因子が関連していることは容易に想像がつく．化学療法に対する反応にかかわる蛋白には apoptosis regulator として p53，cell cycle regulator として p19，p21，p27，cyclin D1 や BCL2，growth regulator として EGFR や P–ATK，そして HIF–1α などすでに多くが知られている[38, 44]．

FMISO–PET の臨床における評価方法は確立されていなかった．FMISO の集積の強さを示す方法としては，SUV_{max} 以外に筋肉との比（tumor-to-muscle ratio）（TMR）が直接穿刺で求めた組織中の酸素分圧と相関するといわれており，有用と考えている[31]．当院では FMISO–PET の TMR＞1.25 の腫瘍を hypoxic tumor と定義していることから，この定義を用いて臨床研究を行った．根治手術を行う予定の OSCC 患者に術前化学療法として経口抗癌剤である S–1（大鵬薬品，東京）を 2 週間投与した．根治手術後に手術標本から術前化学療法の組織学的効果を評価して，

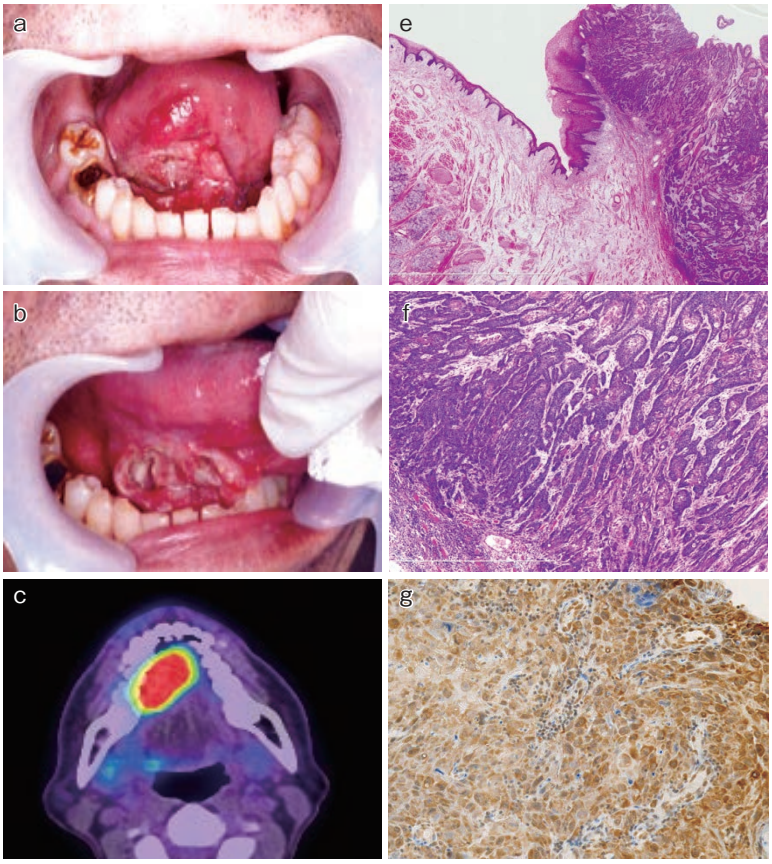


図 17. hypoxia の口底癌例（T4aN0）［文献 38 より引用］
a：初診時所見.
b：化学療法後の所見.
c：術 前 FDG–PET 画 像（SUV_{max}：32.2）.
d：FMISO–PET 画像（TMR：1.9）.
e, f：手術標本組織像（HE 染色）. 組織学的化学療法の効果は認めない.
g：HIF–1α, 強発現.

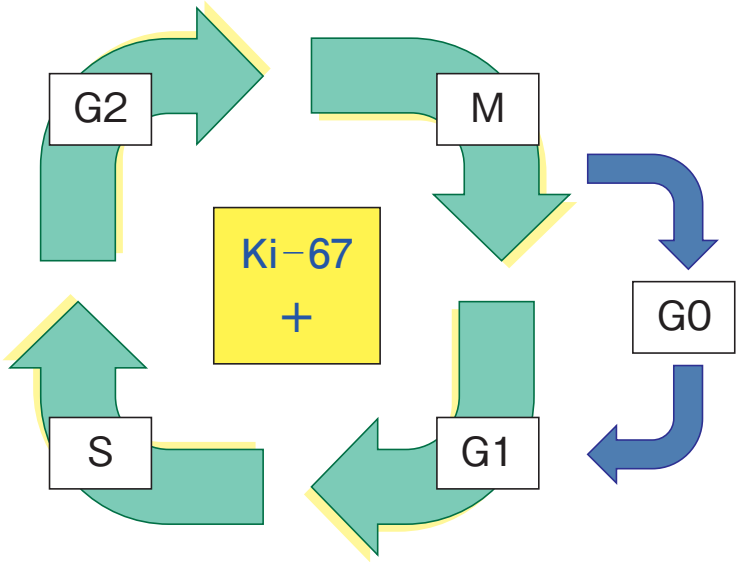


図 18. 細胞周期と Ki–67 の発現

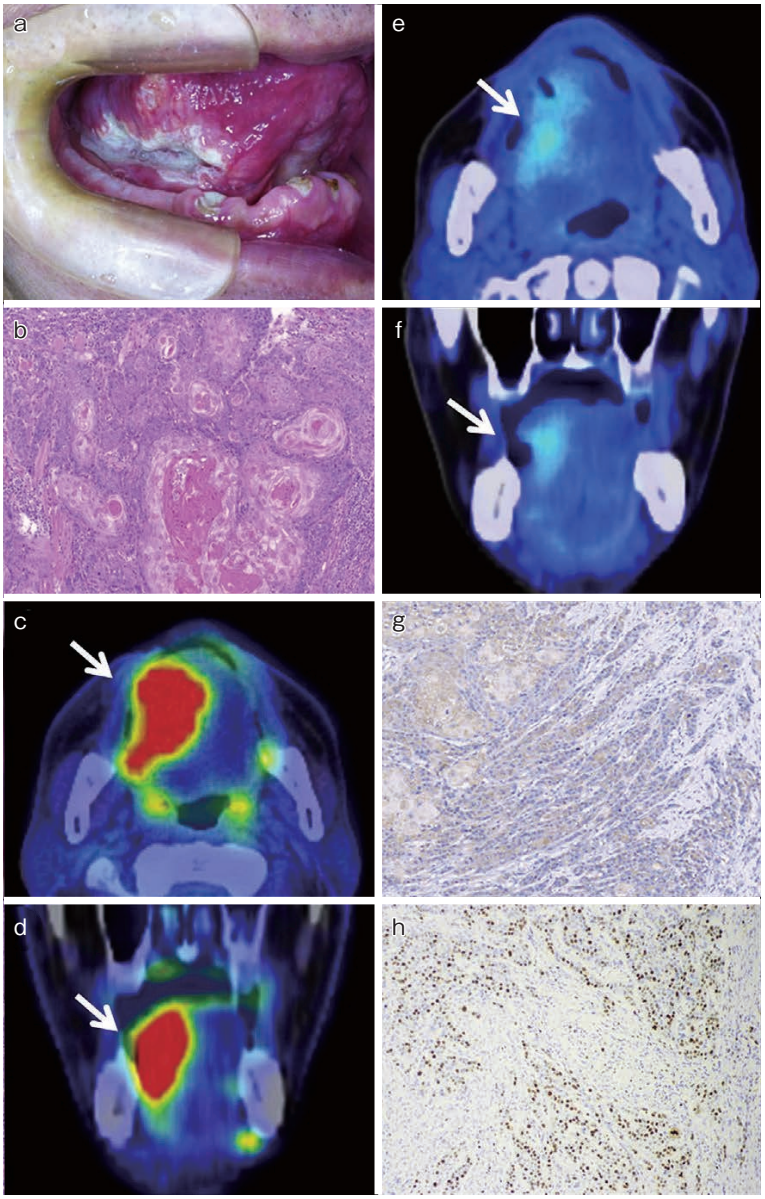


図 19．hypoxia の舌癌例（T3N2）［文献 47 より引用］
a：初診時所見．
b：組織像（HE 染色）．
c，d；術前 FDG–PET 画像（SUV_{max}：17.9）．
e，f：FMISO–PET 画像（TMR：1.8）．
g：HIF–1 α，強発現．
h：Ki–67 発現（85% 陽性）．

FMISO–PET の集積，HIF–1α の発現と比較した．FMISO–PET の TMR＞1.25 の hypoxia の腫瘍は有意に術前化学療法の組織学的効果が乏しく，HIF–1α の発現している腫瘍は化学療法の効果が乏しいことがわかった[38]（図 17）．

b．増殖活性因子（Ki–67 の発現）

細胞増殖活性は癌の生物学的特徴の大きな問題である．Ki–67 は細胞周期の G0 期以外に発現する抗原であり，その発現は癌細胞の増殖活性の評価の gold standard である[45, 46]（図 18）．われわれは，hypoxia の OSCC では癌細胞の細胞増殖活性が高くなっているのではないかという仮説を立てた．これは hypoxia の癌細胞は悪性度が高く，浸潤や転移促進に関与していることの証明につながると考えたからである．その結果，OSCC においては，FMISO–PET で評価した hypoxia の腫瘍では有意に Ki–67 の発現が高く，細胞増殖活性が高いことを示した[47]（図 19）．

c．手術療法における OSCC 患者の予後と hypoxia

^{18}F–FMISO の高い集積が頭頸部癌の局所再発や PFS（progression-free survival）rate の短縮に関連しているといわれている[13]．癌組織内の低酸素容積（hypoxic volume：HV）は OSCC における新しい

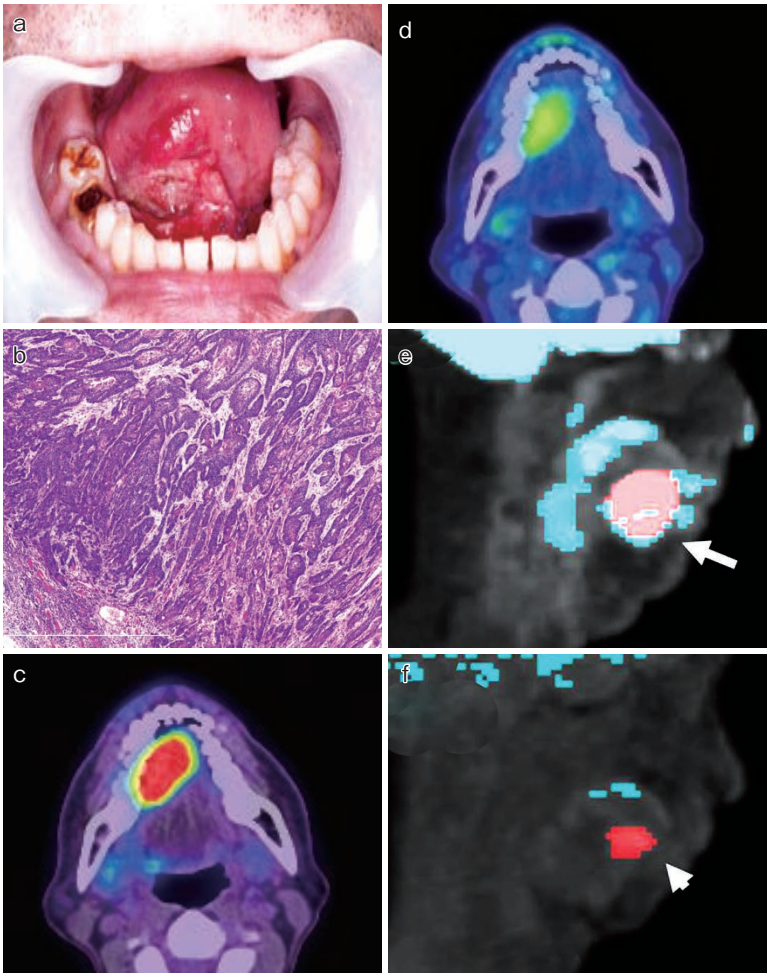


図 20．hypoxia の口底癌例（T4aN0）［文献 52 より引用］．
a：初診時所見．
b：組織像（HE 染色）．
c：術前 FDG–PET 画像（SUV_{max}：32.2）．
d：FMISO–PET 画像（TMR：1.9）．
e：MTV（metabolic tumor volume：17.3m*l*．
f：HV（hypoxic volume）：3.6m*l*．

PET パラメーターと考えられる．脳の glioma においてHV が全生存率（OS［overall survival］rate）に有意に関連するという報告があるが[48]，OSCC の領域では HV に関する報告はほとんどなかった．また癌の臨床研究においてはもっとも重要な点は，さまざまな因子と患者の予後を比較して，有用な予後予測因子を同定し，患者の予後を改善することにつなげることである．最近の報告では，FDG–PET の SUV_{max} は多くの臨床現場で癌の有意な予後因子になりえないという報告も増えている[1,49~51]．これは FDG–PET の臨床的意義を否定するものではないが，SUV_{max} が腫瘍の最大代謝強度を表しており，腫瘍全体の状態を反映しきれていないことによると考えられている．

われわれは FMISO–PET の TMR＞1.25 の領域の容積から腫瘍内の低酸素容積（HV）を算出することができた．また FDG–PET から SUV＞2.5 の領域を MTV（metabolic tumor volume）として算出した．23 例と少ない患者数ではあるが，術後 5 年以上経過した時点での根治手術後の無病生存率（disease free survival［DFS］rate），局所再発率（locoregional rate）と PET パラメーターとの関連を Kaplan–Meier 法および log-rank test で解析した．OSCC 内の HV は 0～7.1m*l* で，HV ≧ 3.6m*l* の OSCC 患者の予後は，HV が 3.6m*l* 未満の患者の予後に比較して DFS rate が有意に低く，LR rate は有意に高かった[52]（図 20，21）．一方で，FDG–PET のパラメーターである，SUV_{max} や MTV は，予後に有意に関連していなかった．このことは OSCC においては HV が多くなると，放射線療法および化学療法のみならず，手術療法においても治療抵抗性を示す可能性を示すものと考えられる．なぜ hypoxia の腫瘍で手術後の予後が低下するかの正確な原因はわかっていないが，今後の治療計画を立てる際の参考資料になりうるものとも考えられる．

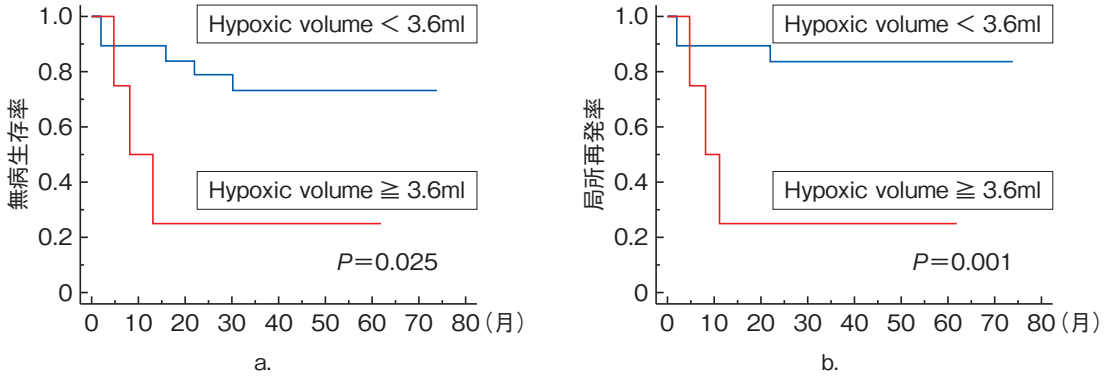


図 21．HV（hypoxic volume）と無病生存率（DFS：disease free survival rate）および局所再発率（LR：locoregional recurrence）［文献 52 より引用］

V．おわりに

前述のように，犬伏らによる虚血心筋の遺伝子発現イメージング手法を癌細胞に応用，さらに発展させ，担癌モデルマウスを用いた低酸素遺伝子応答イメージングにつながった．治療抵抗性という観点から低酸素 PET トレーサーを評価し，腫瘍集積量と集積分布に関して新たな知見を得ることができた．口腔癌における低酸素分子イメージング FMISO-PET 臨床研究では，臨床例における FMISO の集積と HIF-1α との関係を世界ではじめて明らかにした．さらに術前化学療法の効果の予測，増殖能との関係，HV と予後との関連も見出した．今後は，*in vivo* イメージングによって得られた新たな知見を臨床へとフィードバックすることが期待される．また，分子レベルの新たな生物学的意義やエビデンスを，臨床で使用されている PET トレーサーに付与していくことによって，核医学手法を用いた診断が，“precision medicine”の一役を担うことにつながるのではないかと考える．

謝　辞

共同研究者である京都府立医科大学放射線医学教室の玉木長良先生，北海道大学核医学教室の平田健司先生，渡邉史郎先生はじめ研究にご協力いただいた先生方に深く感謝申し上げます．

文　献

1) Ryu IS, Kim JS, Roh JL et al：Prognostic significance of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis measured by 18F-FDG PET/CT in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**：452-461, 2014.
2) Qian J, Wenguang Xu, Zhiyong W et al：Hypoxia inducible factor；a potential prognostic biomarker in oral squamous cell carcinoma. Tumor Biol **37**：108-115, 2016.
3) Kim M, Achmad A, Higuchi T et al：Effects of intratumoral inflammatory process on 18 F-FDG uptake；pathologic and comparative study with 18 F-Fluoro-α-Methyltyrosine PET/CT in oral squamous cell carcinoma. J Nucl Med **56**：16-21, 2015.
4) Kitagawa Y, Sadato N, Azuma H et al：FDG PET to evaluate combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck neoplasms. J Nucl Med **40**：1132-1137, 1999.
5) Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K et al：Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with head and neck cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **93**：202-207, 2002.
6) Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K et al：Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities（MRI, CT, and 67Ga scintigraphy）in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. J Nucl Med **44**：198-206, 2003.
7) Kitagawa Y, Sano K, Nishizawa S et al：FDG-PET for prediction of tumour aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**：63-71, 2003.
8) Nakamura M, Sano K, Kitagawa Y et al：Diagnostic significance of FDG-PET and argyrophilic nucleolar organizer regions（AgNORs）in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol **40**：190-198, 2004.
9) Nakamura M, Kitagawa Y, Yamazaki Y et al：Increased glucose metabolism by FDG-PET correlates with reduced tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. Odontology **100**：87-94, 2012.
10) Wang W, Lee NY, Georgi JC et al：Pharmacokinetic analysis of hypoxia 18F-fluoromisonidazole dynamic PET in head and neck cancer. J Nucl Med **51**：37-45, 2010.

11) Janssen HL, Haustermans KM, Balm AJ et al：Hypoxia in head and neck cancer；how much, how important? Head Neck **27**：622–638, 2005.
12) Sato J, Kitagawa Y, Yamazaki Y et al：FMISO–PET uptake is correlated with HIF–1α expression in oral squamous cell carcinoma. J Nucl Med **54**：1060–1065, 2013.
13) Fleming N, Manavaki R, Blower PJ et al：Imaging tumor hypoxia with positron emission tomography. BJC **112**：238–250, 2015.
14) Weissleder R：Molecular imaging；exploring the next frontier. Radiology **212**：609–614, 1999.
15) Wu JC, Inubushi M, Sundaresan G et al：Optical imaging of cardiac reporter gene expression in living rats. Circulation **105**：1631–1634. 2002.
16) Inubushi M, Wu JC, Gambhir SS et al：Positron-emission tomography reporter gene expression imaging in rat myocardium. Circulation **107**：326–332, 2003.
17) Jin YN, Inubushi M, Masamoto K et al：Long-term effects of hepatocyte growth factor gene therapy in rat myocardial infarct model. Gene Ther **19**：836–843, 2012.
18) Inubushi M, Jin YN, Murai C et al：Single-photon emission computed tomography of spontaneous liver metastasis from orthotopically implanted human colon cancer cell line stably expressing human sodium/iodide symporter reporter gene. EJNMMI Res **2**：46, 2012.
19) Semenza GL：Targeting HIF–1 for cancer therapy. Nat Rev Cancer **3**：721–732, 2003.
20) Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J et al：Tumor hypoxia imaging with［F-18］fluoromisonidazole positron emission tomogramphy in head and neck cancer. Clin Cancer Res **12**：5435–5441, 2006.
21) Dehdashti F, Grigsby PW, Lewis JS et al：Assessing tumor hypoxia in cervical cancer by PET with 60Cu–labeled diacetyl–bis（N4–methylthiosemicarbazone）. J Nucl Med **49**：201–205, 2008.
22) Harris AL：Hypoxia；a key regulatory factor in tumor growth. Nat Rev Cancer **2**：38–47, 2002.
23) Marignol L, Lawler M, Coffey M et al：Achieving hypoxia-inducible gene expression in tumors. Cancer Biol Ther **4**：359–364. 2005.
24) Nunn A, Linder K, Strauss HW：Nitroimidazoles and imaging hypoxia. Eur J Nucl Med **22**：265–280, 1995.
25) Fujibayashi Y, Taniuchi H, Yonekura Y et al：Copper–62–ATSM；a new hypoxia imaging agent with high membrane permeability and low redox potential. J Nucl Med **38**：1155–1160, 1997.
26) O'Donoghue JA, Zanzonico P, Pugachev A et al：Assessment of regional tumor hypoxia using 18F–fluoromisonidazole and ^{64}Cu（II）–diacetyl–bis（N4–methylthiosemicarbazone）positron emission tomography；comparative study featuring micro PET imaging, Po2 probe measurement, autoradiography, and fluorescent microscopy in the R3327–AT and FaDu rat tumor models. Int J Radiat Oncol Biol Phys **61**：1493–1502, 2005.
27) Valtorta S, Belloli S, Sanvito F et al：Comparison of 18F–fluoroazomycin-arabinofuranoside and 64Cu–diacetyl–bis（N4–methylthiosemicarbazone）in preclinical models of cancer. J Nucl Med **54**：1106–1112, 2013.
28) Takeuchi Y, Inubushi M, Jin YN et al：Detailed assessment of gene activation levels by multiple hypoxia-responsive elements under various hypoxic conditions. Ann Nucl Med **28**：1011–1019, 2014.
29) Challapalli A, Carroll L, Aboagye EO：Mollecular mechanisms of hypoxia in cancer. Clin Transl Imaging **5**：225–253, 2017.
30) 安田耕一：半導体 PET によるがん低酸素部位の同定及び放射線治療への応用. Isotope News **712**：2–6, 2013.
31) Grimes DR, Warren DR, Warren S：Hypoxia imaging and radiotherapy；bridging the resolution gap. Br J Radiol **90**：20160939, 2017.
32) 村上康二：PET 診断. 実験医学 **30**：2512–2518, 2012.
33) Shiga T, Morimoto Y, Kubo N et al：A new PET scanner with semiconductor detectors enables better identification of intratumoral inhomogeneity. J Nucl Med **50**：148–155, 2009.
34) Okamoto S, Shiga T, Yasuda K：High reproducibility of tumor hypoxia evaluated by ^{18}F–Fluoromisonidazole PET for head and neck cancer. J Nucl Med **54**：201–207, 2013.
35) Norikane T, Yamamoto Y, Maeda Y et al：Correlation of ^{18}F–fluoromisonidazole PET findings with HIF–1α and p53 expressions in head and neck cancer；comparison with ^{18}F–FDG PET. Nucl Med Commun **35**：30–35, 2014.
36) Nordmark M, Bentzen S, Rudat V et al：Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumor after primary radiation therapy；an international multi-center study. Radiother Oncol **77**：18–24, 2005.
37) Semenza GL：Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. Semin Cancer Biol **19**：12–16, 2009.
38) Sato J, Kitagawa Y, Yamazaki Y et al：Advantage of FMISO–PET over FDG–PET for predicting histological response to preoperative chemotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**：2031–2041, 2014.
39) Sasabe E, Zhou X, Li D et al：The involvement of hypoxia-inducible factor–1α the susceptibility to γ-rays and chemotherapeutic drugs of oral squamous cell carcinoma cells. Int J Cancer **120**：268–277, 2006.

40) Song X, Liu X, Chi W et al：Hypoxia-induced resistance to cisplatin and doxorubicin in non-small cell lung cancer is inhibited by silencing of HIF-1 alpha gene. Cancer Chemother Pharmacol **58**：776-784, 2003.
41) Schliephake H：Prognostic relevance of molecular markers of oral cancer；a review. Int J Oral Maxillofac Surg **32**：233-245, 2003.
42) Nemeth Z, Velich N, Bogdan S et al：The prognostic role of clinical, morphological and molecular markers in oral squamous cell tumors. Neoplasma **52**：95-102, 2005.
43) Comerford KM, Wallace TJ, Karhausen J et al：Hypoxia-inducible factor-1-dependdent regulation of the multidrug resistance (MDR1) gene. Cancer Res **62**：3387-3394, 2002.
44) Moreno-Galindo C, Hermsen M, Graćia-Pedreo JM et al：P27 and BCL2 expression predicts response to chemotherapy in head and neck squamous cell carcinomas. Oral Oncol **50**：128-134, 2014.
45) De Vicente JC, Herrero-Zapatero A, Fresno MF et al：Expression of cyclin D1 and Ki-67 in squamous cell carcinoma of the oral cavity；clinicopathological and prognostic significance. Oral Oncol **38**：301-308, 2002.
46) Suzuki H, Hasegawa Y, Terada A et al：FDG-PET predicts survival and distant metastasis in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol **45**：569-573, 2009.
47) Sato J, Kitagawa Y, Watanabe S et al：18F-Fluoromisonidazole positron emission tomography (FMISO-PET) may reflect hypoxia and cell proliferation activity in oral squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **124**：261-270, 2017.
48) Kawai N, Lin W, Cao WD et al：Correlation between 18F-fluoromisonidazole PET and expression of HIF-1α and VEGF in newly diagnosed and recurrent malignant glioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**：1870-1878, 2015.
49) Abd EI-Hafez YG, Moustafa HM, Khalil HF et al：Total lesion glycolysis；a possible new prognostic parameter in oral cavity squamous cell carcinoma. Oral Oncol **49**：261-268, 2016.
50) Graeber TG, Osmanian C, Jacks T et al：Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoprotic potential in solid tumours. Nature **379**：88-91, 1996.
51) Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J et al：Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. Clin Cancer Res **12**：5435-5441, 2006.
52) Sato J, Kitagawa Y, Watanabe S et al：Hypoxic volume evaluated by 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography (FMISO-PET) may be a prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma：preliminary analyses. Int J Oral Maxilliofac Surg **47**：553-560, 2017.

Hypoxia molecular imaging in oral cancer

Yoshimasa Kitagawa[1)], Jun Sato[1)], Noritaka Ohga[1)], Takuya Asaka[1)], Yasuto Takeuchi[2)], Masayuki Inubushi[3)], Yuji Kuge[4)], Tohru Shiga[5)]

Oral Diagnosis and Medicine, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University[1)]
Division of Molecular Oncology, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University[2)]
Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Kawasaki Medical School[3)]
Central Institute of Isotope Science, Hokkaido University[4)]
Department of nuclear medicine, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University[5)]

Summary

Hypoxia, a hallmark of most solid tumors, is a negative prognostic factor due to its association with an aggressiveness and therapeutic resistance. HIF-1/HRE pathway is a promising target for the imaging and the treatment of intractable malignancy (HIF-1 ; hypoxia-inducible factor 1, HRE ; hypoxia responsive element). Human colon carcinoma HCT116 cells were transiently transfected by the constructs containing a firefly luciferase reporter gene and various numbers of HREs. Based on successful visualization of gene expression using sodium/iodide symporter (NIS) reporter gene in a myocardial infarct model by Inubushi et al., NIS expression driven by HRE in response to hypoxia could be visualized on in vivo PET and SPECT imaging. The tumor uptake level of hypoxia-targeted PET tracers reflected the gene activation level of HRE, which eventually conferred resistance to anti-cancer therapies.

^{18}F-fluoromisonidazole (^{18}F-FMISO) PET is a promising noninvasive method of measuring hypoxia. FMISO-PET and FDG-PET were performed in patients with oral SCC (OSCC) in Hokkaido University to elucidate the correlation between PET uptake and various parameters, including HIF-1α, efficacy of chemotherapy, and prognosis. 18F-FMISO uptake in the primary site of OSCC indicates a hypoxic environment with HIF-1α expression. FMISO uptake was an independent significant predictor of response to preoperative chemotherapy.

hypoxic volume (HV) correlated significantly with both disease-free survival and loco-regional recurrence. Tumor HV measured by FMISO-PET may predict outcomes in patients with OSCC.

Key words : oral cancer, hypoxia, molecular imaging, FMISO-PET, hypoxia responsive element (HRE)

総　説 Review article　　お茶の水醫學雑誌　66:213–225（2018）

熱　中　症

三宅　康史　　帝京大学医学部救急医学講座教授
帝京大学医学部附属病院高度救命救急センター長

要旨：熱中症は，地球温暖化や，高齢化，孤立化も相俟ってかつてないほど注目されている．欧米では熱痙攣，熱失神，熱疲労，熱射病と，症状および深部体温によって重症度分類がなされているが，本邦では，現場で対処可能なⅠ度，医療機関の受診が必要なⅡ度，入院の必要なⅢ度の三段階に分類される．その病態は，体内の熱を逃がすために発汗と不感蒸泄の増大により脱水が進行し，さらに放熱のために皮膚表面の毛細血管が拡張し血管内容量が減少して臓器虚血が生じ，結果として生じる臓器の高体温による臓器障害，この二つがその本質である．10代男女のスポーツ，中壮年男性の肉体労働，高齢男女の日常生活中の熱中症があり，前二者は健康な人が高温環境と筋肉運動によって熱産生が加わる労作性熱中症であり，治療反応性はよい．三つめの非労作性熱中症は古典的熱中症とも呼ばれ，すでに重症化していたり，合併症の治療も必要となるため予後は圧倒的にわるい．早期認識と応急処置，安静，冷却，水分補給が基本で，重症例で発生する後遺症としては高次脳機能障害と小脳症状などが中心である．

Key words：熱中症，虚血，高体温，労作性熱中症，古典的熱中症，重症度分類

Ⅰ．はじめに

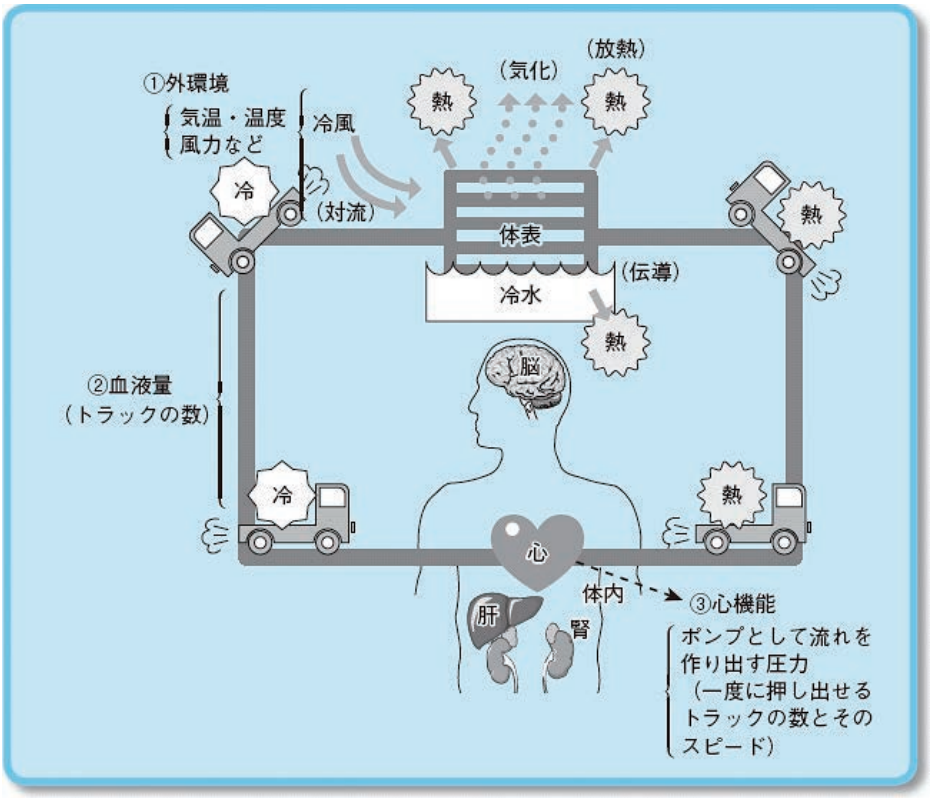
かつては日射病（sunstroke）とか熱射病（heat-stoke）と呼ばれた暑熱障害（heat illness）は，最近では“熱中症（heat illness)”として，夏になれば頻回にマスコミ含め各方面で取り上げられる．この病気を医学的に解説すれば，①身体が長く暑熱（暑い，または蒸し暑い）環境にさらされたために起こる脱水（体温コントロールのための発汗や不感蒸泄，呼気による水分や塩分の喪失をタイミングよく補給できない体内の水分不足）状態と，②体表からの放熱のために末梢血管が最大径に拡張して，血液が体表に滞留している状態が続くことによる重要臓器の虚血（ブドウ糖を含む栄養，酸素が，生命維持に大切な働きをする重要な臓器に供給されなくなることで，各臓器に生じる機能障害）と，結果として身体から余分な熱をうまく体外へ捨てられないことで体温が上昇してしまい（うつ熱），高温にさらされた重要臓器が，簡単に説明すれば“低温やけど”になって機能障害を生じることの二つを指している[1]．本邦では，現場での応急処置への反応や，医療機関への搬送基準に照らして，臨床的に有用で一般市民にもわかりやすいように，軽症からⅠ度，Ⅱ度，そして最重症がⅢ度に分類される[2]．

暑熱環境に長くいる間に，または長くいた後の体調不良は“すべて”熱中症を疑う．まず暑い環境下で起こる熱中症という病気のあることを知っておくこと，そしてそれを疑うことで早期発見，早期治療，結果として重症化する前に回復させることを目指すことが熱中症対処のポイントである．さらに，暑い環境下での日常生活やスポーツ，労働活動は，状況によっては暑いからといって中断できないこともあるので，熱中症に罹患しないように予防法を知って実践できることが理想であり，安全に効率よくことをすすめられるように，熱中症のことを理解して予防し，運わるく症状が出たときには，正しい応急処置で重症化を防ぐ必要がある．

Ⅱ．熱中症の起こる機序，病態とその発生条件

恒温動物であるヒトの身体の内部の温度（深部体温，中心温，芯温）は本来37℃弱で，これが身体活動の維持に必要な酵素の働きがもっとも活発に行える温度といわれている．体温の設定は視床下部にある体温調

連絡先：三宅康史　ymiyake-nsu@umin.ac.jp



①外環境（暑熱 or 寒冷，強風，日射），②血液量（脱水･体液喪失：前負荷），③心機能（心拍出量，心拍数），④筋肉運動，代謝亢進/低下（低栄養），⑤行動（衣服/移動/飲水）

図 1．体温調節の仕組み

節中枢によって厳密に設定されており，温度を一定に維持するため自律神経系の働きによって，寒いときには体表の血管を収縮させて放熱を防ぎ，ふるえやくしゃみ（筋肉運動）によって熱産生を増やし，立毛する（ヒトでは保温にはほぼ無効）とともに暖かい場所への退避や服を着込むなどの行動をとりうる．

生体内では，生命維持のために常に細胞内のミトコンドリアにおいて酸素とグルコースを原料として，好気性代謝の場合は 32 個の ATP が生成される．そして ATP の分解により生じるエネルギーを使って生命維持のためのさまざまな活動が細胞レベルで常時行われ，水と二酸化炭素となって代謝されていく．エネルギー効率は，自動車のエンジンで 30% 程度といわれているのに対し，ヒトの筋肉運動におけるエネルギー効率は最大 60% といわれ，種々の活動によって結果的に産生された熱はそのまま体温維持のために利用される．図 1 に示すように，体内（筋肉や内臓）で産生された熱は，心拍動（①心機能：トラックのスピード）によって打ち出された血液に乗って（②血液量：トラックの数）体表面に運ばれ，そこで冷やされた（③外環境：放熱/伝導/対流/気化）血液が体内へ灌流することで体温上昇を防ぐ．さらに筋肉運動や代謝の亢進（④）が加わると，熱産生量が増え体温が上昇する危険性が高まる．それらは服装，退避行動や飲水量によっても大きな影響を受ける（⑤）．

健康成人では，深部体温は 36.8±0.4℃ 程度に厳密に調節されており[3]，生理学的に考えた場合，暑熱・寒冷は皮膚表面の温受容体・冷受容体で感知され，視床下部の体温調整中枢に情報が送られる．ほぼ同時に，不快を回避するため随意的に姿勢の変化，服の着脱，移動，運動などの行動性調節を行う．不随意反応としては自律神経系，内分泌系，運動神経系の三つの調節系が働くことになる．

安静時には体幹内の臓器での，体動時には横紋筋での熱産生が体温維持の主体となっている[4]．体温が上昇し始めると自律神経系が中心に反応し，体表の血管を拡張させ，放熱を促進，反応性に心拍出量を心拍数増加により増やし，体表血流を増加させる．さらに発汗を促し，それが乾くときの気化により熱を奪い身体を冷やす（打ち水効果）．行動的反応として，随意的に冷たい液体（水）や固体（保冷剤）などへ伝導により熱を移し，風にあたって放熱の効率を上げ（対流），服を脱いで空気との接触を増やすことで放熱・対流を増やし，日陰に入る，安静にするなどのほか，発汗および呼気からの水分喪失による口渇から飲水行動（とくに冷えた水）を起こす．

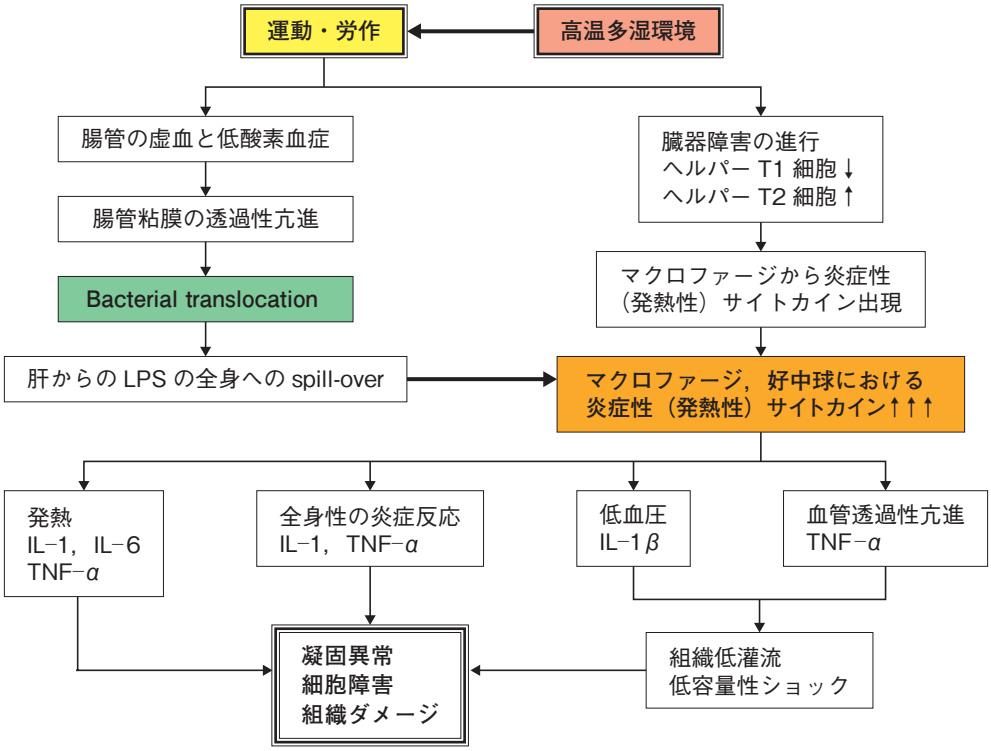


図 2．熱中症の発生機序とその病態
虚血と高体温からサイトカイン血症が加わり，臓器障害，敗血症，DIC にいたる．

表 1．高熱と虚血による重要臓器への影響

臓　器	影　響
循環器系	心拍数増加 心拍出量増大（深部体温 1.0℃ 上昇につき 3l/分増加） 末梢血管拡張（通常皮膚表層の血流は 0.2l/分，最大 8l/分まで増加） 血管内脱水（汗は通常 0.5l/日，最大 15l/日まで分泌可能） 心機能にもともと障害があれば，負荷増大による急性心不全に陥る危険がある
中枢神経系	脳虚血と脳浮腫（高体温そのもの，グルタミンの上昇・高サイトカノンによる血管内皮障害と循環不全による二次的影響）．小脳，大脳皮質などの神経細胞はとくに熱に弱い
消化器系	下痢，嘔吐の一般的な症状に加え，運動や高体温に伴い，腸管粘膜の透過性が亢進し，消化管から門脈・肝経由で全身性の敗血症を惹起する．消化管出血の併発もみられる
呼吸器系	過呼吸，サイトカノンによる肺血管拡張＋透過性亢進から急性呼吸促迫症候群（ARDS）へ進行
腎	循環障害，脱水と横紋筋融解症から急性腎障害（AKD）
肝	腸管から門脈経由の高サイトカイン血症により肝細胞障害
凝固線溶系	DIC，中枢神経を含むさまざまな臓器の微小血栓と出血傾向
その他	電解質異常（低カリウム，低リン，低マグネシウム），低血糖，代謝性アシドーシスと代償性の呼吸性アルカローシスなど

発汗，不感蒸泄の増加が血管内脱水を起こし，最終的に虚血と高温という二つのストレスにより障害を受ける臓器は，脳，肝，消化器，腎，血液凝固系が主な標的臓器となり，腸管粘膜の透過性亢進からの高サイトカイン血症はさらに組織のショックと発熱を惹起することになる[1]．その病態を図 2 に示す．このうち後遺症を残しやすいのは脳で，嚥下や構音障害などの小脳症状，高次脳機能障害が，生存した重症例の 6〜10% にみられる[5]．血液凝固障害である DIC は脳，肝，腎の臓器障害が揃う最重症例に合併するのがほとんどで，予後不良の指標になりうる[6]．ただ重症例における死亡例は 3 日以内（とくに初日）が多く，救命救急センターでの集中治療にもかかわらず初日に多く死亡するのは，原因が脳死や肝不全，DIC を含む多臓器不全ではなく，急性の循環障害と考えられる．

心は身体のもっとも深いところに位置し熱が逃げにくいうえ，すべての（高温となった）血液が灌流し一瞬たりとも休憩することができない．熱中症でもっとも過酷な状況におかれる臓器なのである[7,8]．熱中症により影響を受ける各臓器の反応を表 1 に示す．

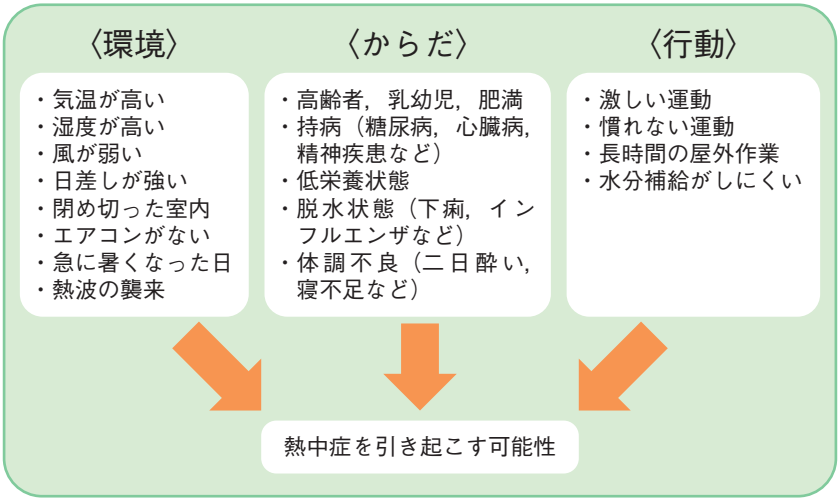


図 3．熱中症を引き起こす三つの条件（環境省：環境保健マニュアルより）

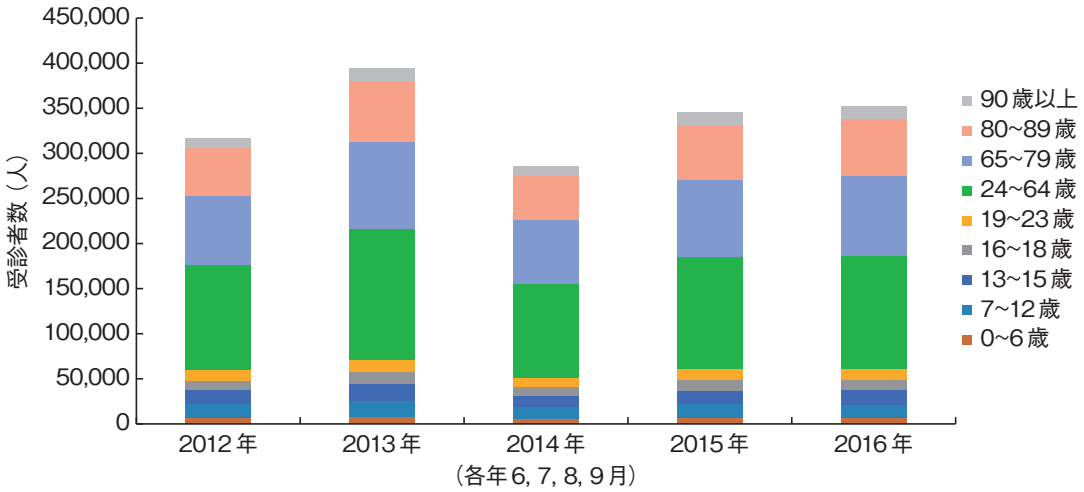


図 4．熱中症の年齢層別受診者数（熱中症レセプトデータ 2012～2016）

実臨床において熱中症は，環境，身体，そして行動の三つの条件が重なって発症する（図 3）[9]．環境として高温多湿な天気は当然ながら，風がない，直射日光が強いなどがあり，身体側の条件として，暑さに慣れていない（暑熱順化できていない）人，高齢者や乳幼児，持病とくに糖尿病，心疾患，精神疾患などを患っている人，現在かぜや急性胃腸炎などの感染症にかかっている人などがあげられる．行動として，とくに慣れない肉体労働を始めたばかりの時期，水分補給のできない，涼しい休憩室がない状況に，ストレス，過労，寝不足，二日酔いなどが重なって熱中症が発生することになる．

Ⅲ．本邦における熱中症の発生状況

熱中症の発生状況については，いくつかの統計を総合的に把握することでその実態がみえてくる．日本でもマスコミなどにより熱中症への注意喚起が行われるようになったのは 2008 年ころからである．学校やクラブ活動，労働現場での典型的な熱中症に関して，コーチや指導者，現場監督に対する注意喚起・啓発だけでなく，2010，2013 年の猛暑を経て，実は重症患者の多くが高齢者の日常生活中に生じていること，死亡者の大多数もその範疇にあることがわかってきたため，スポーツ，肉体労働における予防活動とともに，家族に高齢者をもつ一般市民，在宅医療や介護ケアにあたるスタッフの関心も高まってきている．

最近，マスコミを含め広く利用されているのが，総務省消防庁の熱中症救急搬送状況である [10]．これは前週に熱中症が疑われて救急車で医療機関に搬送された症例の年齢，性別，重症度などを集計し，翌火曜に総務省消防庁の HP 上に公表するもので，全国を網羅しており，即時性，正確性も高い．日本救急医学会「熱中症に関する委員会」が厚生労働科研費を使って，前日 24 時までに救急医療機関を受診し熱中症の診断がついた症例を FAX で集計し，翌日に厚労省の HP

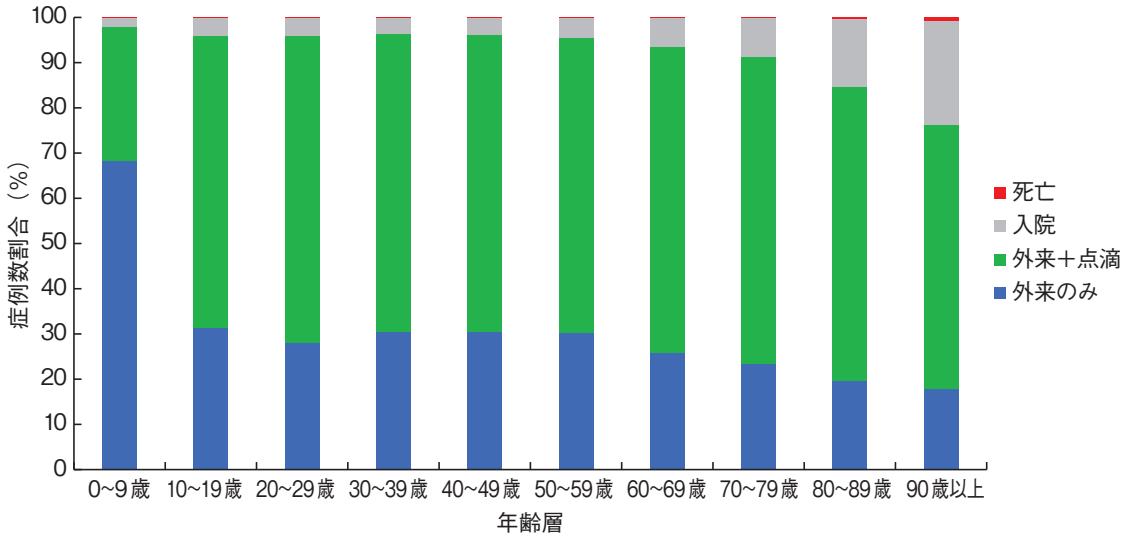


図 5. 熱中症の年齢層別重症度割合（熱中症レセプトデータ 2012～2016 年）

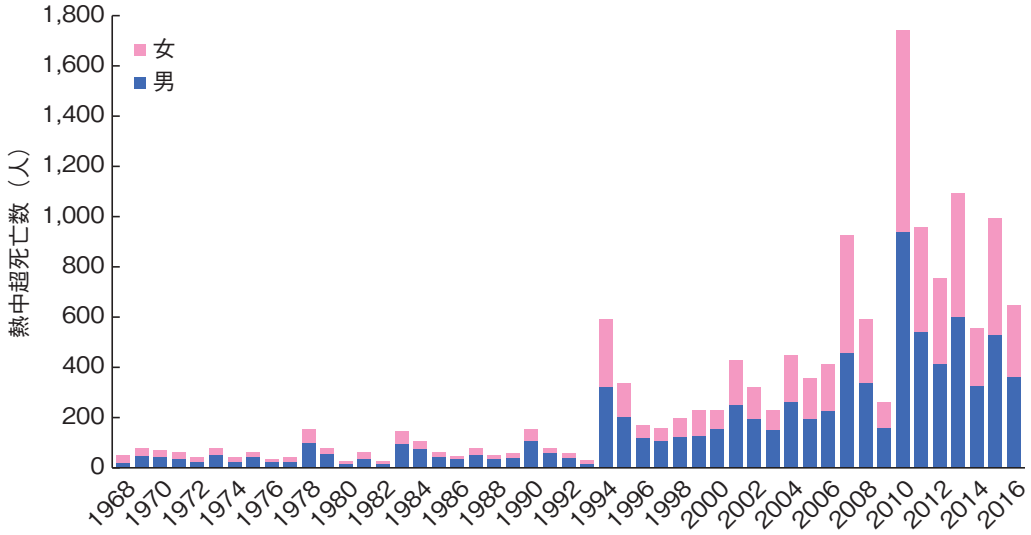


図 6. 年次別男女別熱中症死亡数（1968～2016 年）［京都女子大学：中井誠一］

注：「熱及び光線の作用」（T67）による死亡数を集計.
国内における死亡分類の方法が 1995 年以降変更となっている点に注意が必要.

にアップする熱中症入院患者等発生情報は即時性と診断の確実性では一歩秀でているが，参加する医療機関数が少なく全国規模というにはほど遠い[11]．ただし，FAX の集計とは別に，それらの症例は医療機関での採血結果や予後などもフォローされているため多くの知見がこれまでに示されてきた．このほか，提供が翌年になるが，厚生労働省の管轄するレセプトデータ（診療報酬明細書）を用いて夏期 4 ヵ月間に熱中症で医療機関を受診した症例すべてを集計・分析した報告では，2010 年以降，発症数はその年の暑さの影響により 28～40 万例と大きく差があるが，高齢者ほど発生割合が多く，より重症であった（図 4. 5）[12]．重症度を示す指標といえる入院率と死亡率は，70 歳以上とそれ未満にかかわらず徐々に改善してきていたが，ここ 2 年は下がりとまっていることなどがわかっている．このほか死亡個票を用いた年間死亡者数（図 6）も報告されているが，1994 年は死亡診断書の記載方法の変更による増加であり，2006 年の 900 人超をきっかけに，本格的に 2010 年の 1,700 人超が本邦における熱中症認識と予防対策の契機といえる[9]．

Ⅳ．熱中症の診断，重症度分類について

熱中症は，欧米では熱射病，熱疲労，熱痙攣，熱失神など症状に対応した診断名がつけられており，医療機関では深部体温によってその重症度が分類される．そのため，医療従事者であっても，応急処置の必要性や救急車を呼ぶ基準，重症度の見分け方についてわか

表 2. 日本救急医学会熱中症分類 2015

	症　状	重症度	治　療	臨床症状からの分類
Ⅰ度 （応急処置と見守り）	めまい，立ちくらみ，生あくび，大量の発汗 筋肉痛，筋肉の硬直（こむら返り） 意識障害を認めない（JCS＝0）		通常は現場で対応可能 →冷所での安静，体表冷却，経口的に水分と Na の補給	熱痙攣 熱失神
Ⅱ度 （医療機関へ）	頭痛，嘔吐，倦怠感，虚脱感 集中力や判断力の低下（JCS≦1）		医療機関での診察が必要 →体温管理，安静，十分な水分と Na の補給（経口摂取が困難なときには点滴にて）	熱疲労
Ⅲ度 （入院加療）	下記の３つのうちいずれかを含む （C）中枢神経症状（意識障害 JCS≧2，小脳症状，痙攣発作） （H/K）肝・腎機能障害（入院経過観察，入院加療が必要な程度の肝または腎障害） （D）血液凝固異常（急性期 DIC 診断基準［日本救急医学会］にて DIC と診断）⇒Ⅲ度の中でも重症型		入院加療（場合により集中治療）が必要 →体温管理（体表冷却に加え体内冷却，血管内冷却などを追加），呼吸・循環管理，DIC 治療	熱射病

Ⅰ度の症状が徐々に改善している場合のみ，現場の応急処置と見守りで OK

Ⅱ度の症状が出現したり，Ⅰ度に改善がみられない場合，すぐ病院へ搬送する（周囲の人が判断）

Ⅲ度か否かは救急隊員や，病院到着後の診察・検査により診断される

日本救急医学会熱中症分類 2015：付記

・暑熱環境にいる，あるいはいた後の体調不良はすべて熱中症の可能性がある．
・各重症度における症状は，よくみられる症状であって，その重症度では必ずそれが起こる，あるいは起こらなければ別の重症度に分類されるというものではない．
・熱中症の病態（重症度）は対処のタイミングや内容，患者側の条件により刻々変化する．とくに意識障害の程度，体温（とくに体表温），発汗の程度などは，短時間で変化の程度が大きいので注意が必要である．
・そのため，予防がもっとも重要であることは論を待たないが，早期認識，早期治療で重症化を防げれば，死にいたることを回避できる．
・Ⅰ度は現場にて対処可能な病態，Ⅱ度は速やかに医療機関への受診が必要な病態，Ⅲ度は採血，医療者による判断により入院（場合により集中治療）が必要な病態である．
・欧米で使用される臨床症状からの分類を右端に併記する．
・Ⅲ度は記載法としてⅢ C，Ⅲ H，Ⅲ HK，Ⅲ CHKD など障害臓器の頭文字を右下に追記
・治療にあたっては，労作性か非労作性（古典的）かの鑑別をまず行うことで，その後の治療方針の決定，合併症管理，予後予想の助けとなる．
・DIC は他の臓器障害に合併することがほとんどで，発症時には最重症と考えて集中治療室などで治療にあたる．
・これは，安岡らの分類をもとに，臨床データに照らしつつ一般市民，病院前救護，医療機関による診断とケアについてわかりやすく改訂したものであり，今後さらなる変更の可能性がある．

りにくいうえに，現場に体温計はなく，ましてや深部体温の測定は現実的ではないので，日本救急医学会では日本神経救急学会と共同で，2000 年，これらを熱中症と呼称することで統一し，軽症から現場で対処可能なⅠ度，医療機関受診が必要なⅡ度，入院適応のⅢ度に分類することとした．Ⅰ度は適切な応急処置により回復可能な軽症であり，Ⅱ度との鑑別は一般市民が行う必要がある．Ⅱ度以上は医療機関の受診が必要な中等症に相当し，重症に分類されるⅢ度との分別は救急隊員を含む医療者が行うことになる．

最新の熱中症分類（2015 年版）を表 2 に示す[2]．症状はあくまでよく起こる症状であり，どんな症状でも暑熱環境での体調変化（不良）はすべて熱中症の可能性がある．右端には欧米の分類との対応表を添付している．付記がとくに重要で，自分では気づかないので周囲の人が熱中症を見逃さないこと，重症度は刻々変化するので決して１人にしないこと，医療機関では，肝障害，腎障害，中枢神経障害のチェックを必ず行うこと，DIC 傾向があればとくに重症であり，集中治療の可能な医療機関での入院治療を選択することなどが示されている．

Ⅴ．熱中症の症状，その見分け方と応急処置

熱中症は“まず疑う”ことがもっとも重要であるが，自分では気がつかない間に発症してしまっていることも多いので，暑熱環境で体調不良の人をみかけたら周囲の人がまず声をかけるよう心掛ける．現場の応急処置で対処可能か，医療機関へただちに搬送すべきかの重症度判断のアルゴリズムを図 7 に示す[9]．体調不良

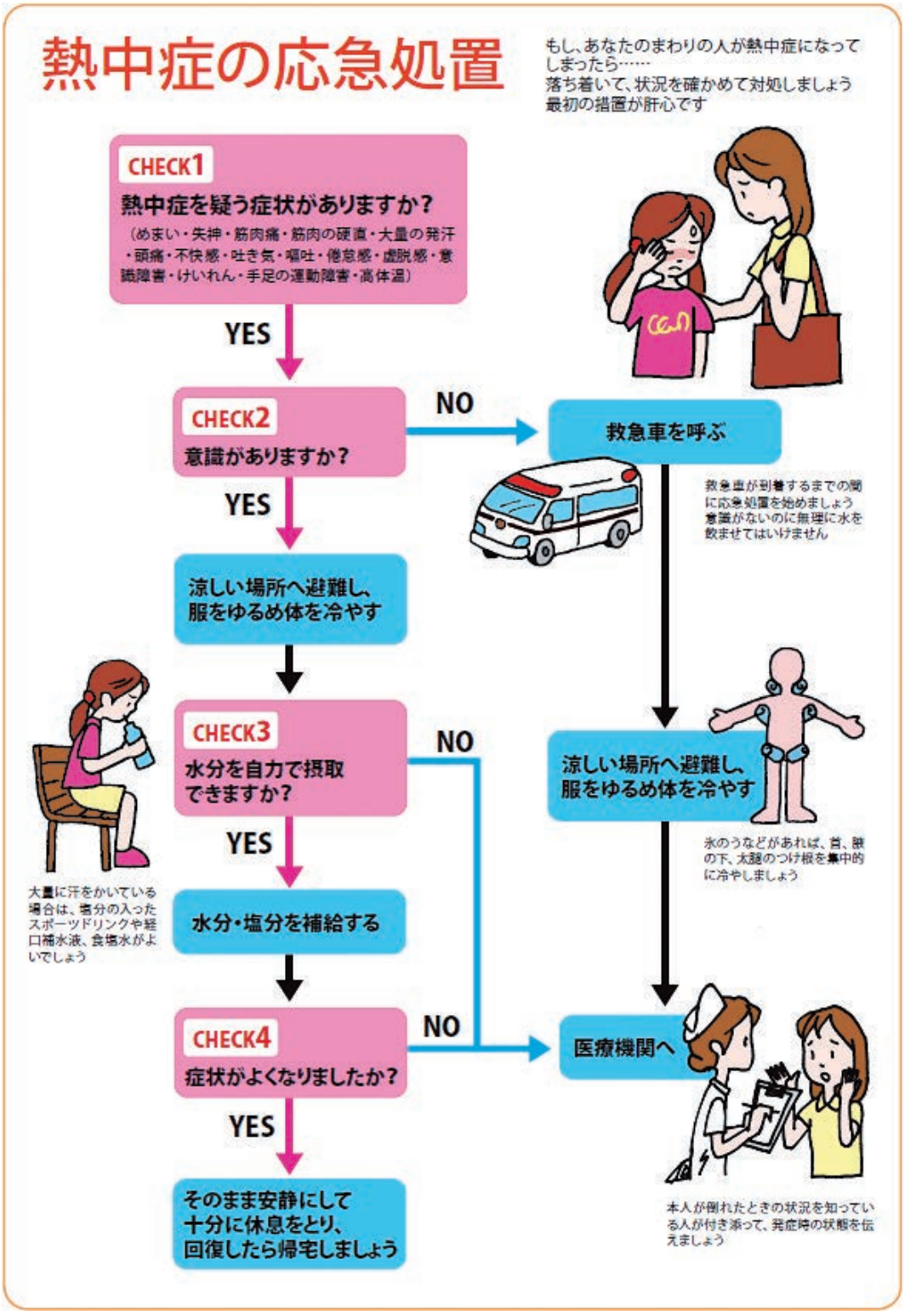


図 7．意識と応急処置への反応によって重症度を見分けるアルゴリズム

の症状は具体的にはなんでもよく，むしろ症状によって重症度や緊急度を測るべきではない．症状は一つの目安であって，現場で状態を見極めるのにもっとも役立つのは意識障害の有無である．声をかけて反応がいつもと違う，あるいは普通でなければ，意識障害と考えて救急車を呼ぶ．たとえ熱中症でなくても，意識がいつもの状態でなければ医療機関への搬送でよい．逆に，意識がしっかりしていれば，涼しい場所に運んでいき安静にさせて，衣服をゆるめ，風を送って冷却を始める．屋内ならばクーラーの効いた部屋，車があればエンジンをかけエアコンを効かせた中で楽な姿勢をとってもらう．実際に身体を冷やす場合，首筋には濡らしたタオルを当て，脇の下や鼠径部の前面には保冷剤やタオルやハンカチに包んだ冷水のペットボトルを

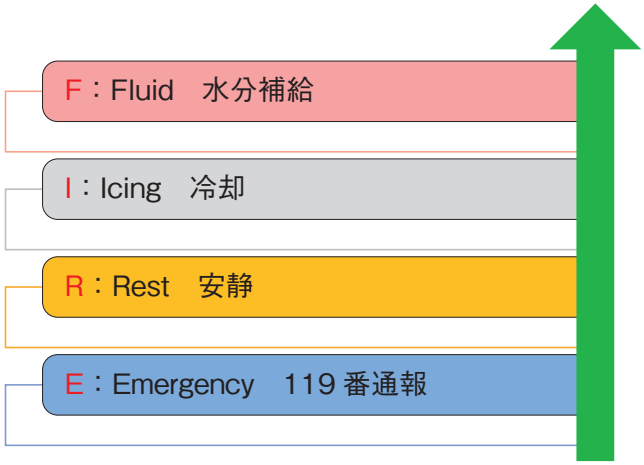


図 8. 熱中症応急処置の Key words：FIRE

表 3. 労作性熱中症と非労作性（古典的）熱中症の比較

	労作性熱中症	非労作性（古典的）熱中症
年　齢	若年～中年	高齢者
性　差	圧倒的に男性	男女差なし
発生場所	屋外，炎天下	屋内（熱波で急増）
発症までの時間	数時間以内で急激発症	数日以上かかって徐々に悪化
筋肉運動	あり	なし
基礎疾患	なし（健康）	あり（心疾患，糖尿病，脳卒中後遺症，精神疾患，認知症など）
予　後	良好	不良

当てる．それにより体表近くを走っている太い静脈を冷やして体中に灌流していく熱い血液を冷やす．次に，脱水状態の改善を目指し冷水やスポーツドリンクなどのペットボトルを手渡して飲んでもらう．自分でしっかり手にもってうまく飲めれば，意識はしっかりしており，応急処置としての水分補給と体の冷却が始まったことになるので，そのまま付き添って様子をみてよい．応急処置の覚え方はその頭文字を取って FIRE と覚え，その頭文字を逆から行っていく（図 8）．うまくペットボトルがもてない，上手に飲めずにこぼす，むせる場合は意識障害ありと判断して医療機関への搬送適応である．水分補給をしつつ，安静と冷却で徐々に体調が回復してくれば，そのまま帰宅することも可能である．もちろん心配ならば医療機関へ搬送する．数十分待っても回復徴候がなければ，医療機関へ搬送したほうがよい．この鑑別のアルゴリズムにより，現場にとどまることができればⅠ度，医療機関に搬送となればⅡ度以上となる．一般市民は，現場で大丈夫か，医療機関への搬送を考慮するかの見分け方を必ず覚える必要がある．Ⅱ度かⅢ度かは医療機関の医療スタッフや救急隊員が判断する．

Ⅵ. 熱中症の特殊性 [9)]

熱中症について，上述した内容以外にも注意すべき点を列挙する．

1. 熱中症には 2 種類ある

2 種類の熱中症とは，図 2 でも示した④の筋肉運動の有無による違いのことで，事実，若年者～中壮年の男性に多いのが，朝元気にやってきて，屋外でのスポーツや肉体労働によって急激に熱中症にかかるケースで，応急処置や病院での治療によく反応して，すぐによくなる．労作を伴うという意味で労作性熱中症と呼ばれる．一方，高齢者の場合には，猛暑日と熱帯夜が連続する熱波の襲来により，日常生活中に，とくに筋肉運動もないままに数日かかって徐々に発症する非労作性（古典的）熱中症にかかりやすい．半数は屋内で室内温の上昇に気づかず長くその環境で過ごしてしまい，数日後に全身状態の悪化で発見されることが多い．重症に陥りやすく死亡率も高いのが特徴で，両者の違いを表 3 に示す．

2. 熱中症には発症しやすい時期がある

熱中症にかかりやすい時期は 3 回あり，①梅雨明け

a. アークティックサン®5000

b. サーモガードシステム®

図 9. 集中治療領域における新たな冷却法

直後の急に暑くなった時期（だいたい 7 月中～下旬），②毎年もっとも暑く熱中症患者がもっとも多く発生する盛夏（8 月上旬～お盆明けまで），③秋のスポーツイベントシーズンがそれにあたる．梅雨明け直後は，誰もがまだ暑さ慣れしていない身体のまま湿度の高い梅雨から一気に暑い真夏の環境に変化し，同じ程度の肉体労働やスポーツ，同じ服装や環境での生活の中で，暑熱順化が間に合わず（うまく熱を逃がせない，汗をかけない，水分摂取が間に合わないなど），熱中症にかかるケースである．盛夏の熱中症は，現代の日本では，どんなに健康な人であっても，水分補給や休憩のとり方，過労や寝不足，ストレスなど，少しでも油断すればあっという間に熱中症になってしまうくらい危険な時期（猛暑日の連続，強い日差し，熱帯夜）であることを認識して行動する必要がある．3 番目の時期は，9 月以降涼しくなって身体も次第に冬（寒さ）に備える身体になっている最中に，急に暑くなった日中，運動会や体育祭の練習を頑張って発症するケースなどが多い．

3. 熱中症にとくにかかかりやすい人（熱中症弱者）がいる

熱中症弱者とは，図 3 でもあげたように，身体側の問題，行動上の危険を伴う場合に加え，独り暮らし，生活困窮者，老々介護，孤立者などが相当する．

4. 熱中症の危険因子は今後も増え続ける

地球温暖化に加え，本邦では今後の高齢化，孤立化，貧困化などが改善しない限り，危険因子は増え続けるので，地域，職場，学校を含めた総合的な対策を講じる必要がある．

表 4. 体温調節デバイスの比較（アークティックサン 5000 vs サーモガードシステム）

	アークティックサン 5000®	サーモガードシステム®
冷却方法	体表につけたジェルパッドを冷やし，胸壁・大腿部からの伝導により冷却	中心静脈カテーテルに付属した複数のバルーンに冷生食を通して，静脈血そのものを冷却
保険適用	現状では低体温療法（体温調節療法）のみ，4 日間	2 バルーン：頭部外傷，クモ膜下出血，熱中症の冷却のみ，7 日間 3，4 バルーン：低体温療法（体温調節療法）のみ，4 日間
対　象	新生児用クーリングパッド，乳幼児用頭部冷却パッドもあり	身長 130cm 以上
侵襲性	体表に貼るのみで非侵襲的	中心静脈穿刺，留置，管理が必須
合併症	パッドの継続使用による皮膚トラブル，褥瘡	通常の中心静脈カテーテルと同様（気胸，血栓，感染，不意の抜去）で頻度も同様
モード	平熱療法，低体温療法	最速（冷却），定速（復温），発熱コントロール
国内販売台数（2017 年まで） どちらにも，レンタル，リースなどあり	約 750 台	約 80 台
復温速度（1 時間当り）	0.1～0.5℃	0.1～0.65℃

Ⅶ. 医療機関における最新の熱中症治療

医療機関に搬送された後，まずは正確な深部体温を測定する必要がある．医療機関では，救急処置室のエアコンの冷房と除湿を最大とし，冷やした点滴を開始する．重症（意識障害）の場合には，気道の確保と人工呼吸を開始するとともに，脱衣させ全身に薄く濡らしたタオルをおき常温の水道水を霧吹きで吹きつけて扇風機で強力に扇ぐ．最大限に拡張し体表の毛細血管に分布する血液を気化熱により冷やし，冷やした血液を体深部に，体深部で熱を受け取った血液を体表に灌流させるため十分な前負荷（輸液）と心拍出量を維持する心機能（必要に応じカテコラミン持続静注）がポイントである．心機能が破綻している（重度のショックで薬物に反応しない）場合には PCPS（経皮的心肺補助装置）で循環のサポートとともに，体外に出した血液そのものを冷やして体内に戻す．低体温になるのを避けるため 38℃ までは可及的速やかに冷やし，その後は室温で体温が下がるのを待つ．可及的速やかな冷却が予後によいことが判明しているので，短時間での冷却には，最近の集中治療領域では 2 種類の新しいデバイスが頻用されている（図 9）．冷却用ジェルパッドを用いるアークティックサン®（アイ・エム・アイ［株］）は，非侵襲的で新生児（新生児用クーリングパッド：敷きマット）から大男まで（汎用追加用ジェルパッド）使用可能で，ジェルパッドの温度は凍傷予防の意味もあり 4～42℃ で変化する．サーモガードシステム®（旭化成ゾールメディカル［株］）は，2 バルーンの COOL LINE® がクモ膜下出血と頭部外傷，熱中症の高体温例への冷却に保険適応が通っており，さらに今後，バルーンの表面積を増やして冷却効率を高めた新たなカテーテル（Solex®）が導入される予定である．3 バルーン（ICY カテーテルキット®），4 バルーン（Quattro カテーテルキット®）は低体温療法のみに保険適応がある（表 4）．これらの機器を使用する最大の利点は，看護師を含むスタッフの作業軽減と，最速での冷却，リバウンドの抑制，設定とおりの安定した復温にある[13]．体表からだけではなかなか冷却できずに長時間 38℃ を超えていた，気がついたら 34℃ をはるかに下回って冷やしすぎていた，などといったお粗末な管理はなくなり，それはそのまま患者の予後に直結すると考えられる．

1. モニタリング

正確な深部体温測定（血液温，直腸温，膀胱温）とともに，意識障害の定量的評価（JCS または GCS），肝・腎機能（ALT，AST，BUN，Cre），凝固系（血小板数，APTT，PT–INR など）のフォローが必要である．重症例では循環動態の把握（心拍出量，末梢血管抵抗，乳酸値など）を要する．

2. 治療薬と臓器支持療法

熱中症そのものは薬剤治療の適応ではない．悪性症候群との鑑別，発汗を抑制する抗コリン作用のある薬剤，また高血圧患者に用いられる降圧薬や利尿薬は脱水と心機能抑制により熱中症のリスクを上げるので，既往歴，内服歴について情報収集が必要である．これと並行して，出血傾向に対する薬物治療や各臓器の支持療法（血液浄化法など）を追加する．

3. 鑑別診断

セットポイントが平温のまま（あるいは明確なセッ

表 5. 高体温症を呈する疾患

1. 熱中症
2. 悪性高熱症
3. 悪性症候群
4. セロトニン症候群
5. 心停止後症候群（PCAS）
6. 脳卒中急性期の中枢性高体温
7. いわゆる drug fever
8. 感染症を除く全身性炎症反応症候群（SIRS）［急性膵炎，外傷など］

トポイントが見当たらなくなった状況）の高体温症には，表 5 に示すような病態がある．非感染例では，ICU 入室後 24 時間以内の＞39.5℃ 症例では死亡オッズが上昇し[14]，脳卒中や蘇生後脳症でも 37℃ を超えると神経学的予後が悪化することが示されており[15]，熱中症でも 40℃ を超えてくると後遺症発生と死亡リスクが高まる[16]．熱中症以外の疾患を見極めて，必要に応じてそれらの治療も追加することになる．高体温に加え意識障害，興奮，高血圧，頻脈などを呈する重症例では，覚醒剤，コカインなどを市販の尿中毒物定性検出キット（Triage®DOA）で検索する．悪性高熱症，悪性症候群，セロトニン症候群は実臨床では遭遇する機会が少ないが，どの病態もそれぞれ診断が確定する前の疑われた段階で，①原因の除去がまず必須であり，いわゆる drug fever 以外では，並行して②可及的速やかな 37℃ 以下の平熱（PCAS では 34℃）までの冷却と，③その維持（過冷却やリバウンドの予防を含む）が予後改善への重要な鍵となる．

Ⅷ. おわりに

2017 年の夏の気候は，春には猛暑になるとの予想であったが，それに反し涼しかった．また熱中症患者の発生数，重症度，死亡者数は増加しておらず，関係各所の努力により熱中症への対策は効果を上げているといってよい．ただ，今後，日本はいっそう暑くなり，高齢化はさらに進行する．孤立化，貧困化も簡単には解決できないため，努力を怠っては，災害といえるほどの熱中症犠牲者が発生する危険をはらんでいる．また 2020 年の東京オリンピック/パラリンピックに向けて，国をあげての熱さ対策もすすんでいる．2015 年に世界初の「熱中症診療ガイドライン 2015」[2] が日本救急医学会から発刊され，2018 年には「夏期のイベントにおける熱中症対策ガイドライン 2018」[17] と「熱中症環境保健マニュアル 2018」[9] が発刊される．

熱中症は適切な対処で完全に予防できる疾患でもある．予防法を確実に実践し，早期発見により確実な応急措置と医療機関への搬送によって軽症ですむように日頃から気をつけていく意識が大切である．

文　献

1) 日本救急医学会（監），三宅康史（編集）：熱中症―日本を襲う熱波の恐怖，2 版，へるす出版，東京，2017.
2) 日本救急医学会熱中症に関する委員会（編）：熱中症診療ガイドライン 2015.〈http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/heatstroke2015.pdf〉
3) Mackowiak PA, Wasserman SS, Levin MM：A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of carl Reinhold August Wunderlich. JAMA **268**：1578–1580, 1992.
4) 井上弘行，成松英智：体温と体温調節メカニズム．特集 総括熱中症―最新事情：生理学から後遺症まで．レジデント **10**：13–20，2017.
5) 中村俊介，三宅康史，土肥謙二ほか：熱中症による中枢神経後遺症―Heatstroke STUDY 2008 の分析結果．日救急医会誌 **22**：312–318，2012.
6) 神田　潤，三宅康史，近藤　農ほか：熱中症の発症環境の違いによる 4 分類型重症度熱中症分類と予後の関係についての検討．日救急医会誌 **22**：489，2011.
7) 日本救急医学会熱中症に関する委員会：本邦における熱中症の現状―Heatstroke STUDY 2010 最終報告．日救急医会誌 **23**：211–230，2012.
8) 日本救急医学会熱中症に関する委員会：本邦における熱中症の現状―Heatstroke STUDY 2012 最終報告．日救急医会誌 **25**：846–862，2014.
9) 環境省：熱中症環境保健マニュアル 2018.〈http://www.wbgt.env.go.jp/heatillnessmanual.php〉
10) 総務省消防庁：熱中症情報.〈http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/fieldList9_2.html〉
11) 厚生労働省：熱中症入院患者等発生情報.〈http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000169949.html〉
12) 三宅康史，神田　潤，宮本和幸ほか：レセプトデータを用いた最近 5 年の熱中症患者の推移（2010～2014 年）．日医師会誌 **144**：527–532，2015.（一部 2016 年までの今後公開予定の情報を含む）
13) 三宅康史：体温の指標・基準．救急医学 **42**：181–188，2018.
14) Young PJ, Saxena M, Beasley R et al：Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. Intensive Care Med **38**：437–444，2012.
15) Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA et al：Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke；the Copenhagen stroke study. Stroke **33**：1759–1762，2002.
16) 三宅康史，有賀　徹，井上健一ほか：熱中症の実態調査―Heatstroke STUDY 2006 最終報告．日救急医会誌 19：309–321，2008.

17）環境省：夏期のイベントにおける熱中症対策ガイドライン 2018.〈http://www.wbgt.env.go.jp/heatillness_gline.php〉

Heat illness

Yasufumi Miyake

Professor, Emergency and critical care medicine, Teikyo university school of medicine.
Director, Trauma and resuscitation center, Teikyo university hospital

Summary
Much attention has been given to heat illness due to the progress of global warming, aging and the isolation in this decade. Heat illness has been classified in three grades according to the clinical severity in Japan. Grade I is mild, no need for specific treatment, Grade II is moderate, need for consultation and treatment. Grade III is severe, need for hospitalization for observation. Pathophysiologic mechanisms responsible for multiple organs disorders are ischemia triggered by intravascular volume depletion and the hyperthermia of major organs themselves. It is important to identify the early signs and symptoms suggesting the possible onset of heat illness and to provide first aid treatment as soon as possible. Cognitive impairment and cerebellum symptoms are the major neurologic sequelae.

Key words : heat illness, ischemia, hyperthermia, exertional heatstroke, classical heatstroke, classification of seriousness

総　説 Review article　　お茶の水醫學雑誌　66:227–245（2018）

放射線教育の歴史と現状――福島第１原子力発電所事故を踏まえて

吉田みどり，誉田栄一　　徳島大学大学院医歯薬学研究部 歯科放射線学分野

要旨：福島原発の事故前後で国民の放射線に対する関心が大きく変化した．また大部分の原発は再稼働の目安が立たず，電力政策の変更を余儀なくされた．最終的には国民の判断に委ねられるが，放射線教育は 30 年にわたり初等教育で行われなかったため，多くの人々は知識が不十分な状態にある．政府はこの問題解決の一つとして，初等・中等教育用の放射線副読本を作成した．しかし専門家からみて，むずかしい語句が多く問題を感じた．将来 X 線を日常的に扱う歯学部学生を対象とし，副読本の理解度を調べた結果，十分に理解できていないことが判明し，初等・中等教育における放射線教育の方法を再考する必要があると結論づけられた．また多くの報告から放射線教育者の育成が早急に望まれることも判明した．本総説の目的は，放射線教育の歴史を振り返り，現在の国民の放射線に対する知識の現状，そして福島原子力発電所の事故と放射線との関係を知ってもらうことである．

Key words：学習指導要領，アンケート，放射線教育，歯学部学生，副読本

Ⅰ．背　　景

日本は 1945 年 8 月 6 日に広島，9 日に長崎に，世界で最初に原子爆弾が投下され，それ以降，国民の放射線に対する意識は，他国と比較して非常に敏感になってきている．原子爆弾により数十万人の犠牲者（広島では 308,725 人，長崎市では 175,743 人が原爆死没者名簿［2017 年 8 月時点］に記載されている）[1,2] が出た．原子爆弾は核分裂により多大なエネルギーを発生させると同時に，多くの放射性同位元素を生成し，それから放出される放射線が二次的な障害を与える．被曝者たちは爆発の影響から逃れても，この放射線により，後に体の障害（発がん）が発生したり，また被曝とはまったく無関係である自分の子孫（子や孫など）にも障害（遺伝的影響）が生じる可能性があることで，生涯，放射線に対して恐れをなすようになった．

この悲惨な歴史的事実は広島や長崎に関係する人々だけではなく，日本国民，そして世界中の人々に知らしめ，二度と起きないようにすることが非常に重要である．そのため文部科学省は，義務教育課程で広島，長崎の原爆投下の事実を教育するように定めている．このような中で放射線教育は行われるようになったが，時代とともに，その感覚は次第に薄れている感がみられた．義務教育においては，放射線関連項目が少なくなり，実際には行われないような事態が生じてきた．その問題を解決するために新たな教育体制を整える必要が生じ，放射線教育を復活させようとした正にそのとき，2011 年 3 月 11 日に福島原子力発電所の事故が起きた．

原子力の研究・開発・利用を推進し将来のエネルギー資源を確保することと，学術の進歩と産業の振興とを図り，人類社会の福祉と国民生活の水準向上に寄与することを目的として 1955 年 12 月 19 日に原子力基本法が制定された．原子力発電は，その法律の中の原子力利用に大綱が定められた．日本で最初の原子力発電は，1963 年に東海村の動力試験炉で行われた[3]．原子力発電所の設立は，日本の経済発展と生活の向上のための電力源としての主要な柱として位置づけられた．それに基づき原子力発電所の設立が各電力会社で始まり，事故前には商業用原子力発電所の原子炉は 50 基を超えた．2017 年 3 月時点では，福島第 1 原子力発電所（6 基）が減ったとはいえ，原子力発電設備容量としては，米国（25.5%），フランス（16.1%）に次いで第 3 位（10.1%）の原子力大国となっている[4]．事故により原子力政策が崩れる可能性が出てきた．そこで，前述の放射線教育のための副読本の改訂時に，原子力発電所の事故の記述などを加えた．小学校，中学校，高校の放射線教育の充実を図ることにより，将

連絡先：吉田　みどり　midori2@tokushima-u.ac.jp

来的にも継続的に国民の理解を得ようとして，放射線教育を初期教育課程から十分に行えるように各教育機関に副読本を配布した[5]．

放射線は目にみえず，肌で感じることができないため，一般の人々にとっては非常に理解しがたいとともに，被曝によって将来的になんらかの障害（身体的影響）が起きる可能性があることで不安感もある．さらに自分自身が被曝していなくても，両親や祖父らが被曝した場合にも，なんらかの障害（遺伝的影響）が起きる可能性もある．今までに放射線に関する十分な教育を受けている教育者は，物理を専門としている理科教師の一部にすぎない．このような中で副読本をもとに初等・中等教育が可能であるか否かを考えると，非常にむずかしい．実際，中学校教員に対するアンケート結果などから，放射線に関する十分な知識をもって教えられる人が少ないなどの問題が指摘されている[6~10]．また副読本の内容に関してもむずかしすぎるため，やさしい解説本などを新たに作成して教育を行っている自治体もある[11~13]．筆者らは大学歯学部，大学院および病院で放射線を専門に教えている．医療従事者にとっては，X 線をはじめとする放射線は日常業務で扱うことから身近なものになっている．しかし放射線に対する理解は十分とはいえず，過度な恐れや不安を抱いているものも少なくない．放射線を扱う医療従事者（たとえば医師，歯科医師，診療放射線技師）になるためには，大学時代にある一定時間の教育を受けなければならない．

この中で歯学部は，歯科医師国家試験の受験科目として歯科放射線学が当初から必須であったことから，大学時代の歯科放射線に関する教育時間は 100 時間を超え，十分な時間の教育を受けている．このような学生を教え，また大学病院における放射線管理の責任的な立場である放射線取扱主任者を兼任している教員の立場から，副読本をみると，はじめてみた語句も散在し，多くの語句は通常の医療従事者でもはじめてみることがわかった．そこで歯学部の学生が初等・中等教育の教材である副読本をどの程度理解できるかを調べることで，これからの放射線教育の礎とすることを目的とし研究を行ってきた[14, 15]．

事故後は放射線に対する国民の関心が高まり，政府も原子力発電の存続のため放射線教育にかなり力を入れてきている．このような放射線教育に対する施策の大きな変動があったことから，今までの初等教育における放射線教育の歴史を振り返えるとともに，このきっかけを起こした福島原子力発電所の事故を省みることも同様に重要である．

Ⅱ．初等・中等教育課程における放射線教育の歴史

1．小・中学校の放射線教育

第二次世界大戦後，日本の学校制度が根本から改められることになった．現在の小学生は小学校尋常科として 6 年制，中学生および高校生が中等学校として 5 年制の教育体制であった．昭和 22（1947）年 3 月 31 日に公布（翌年 4 月 1 日施行）された学校教育法第 1 条で，学校とは，幼稚園，小学校，中学校，義務教育学校，高等学校，中等教育学校，特別支援学校，大学および高等専門学校と定義され，第 49 条で義務教育は小学校 6 年，中学校 3 年と定められ，現在の小 6・中 3・高 3・大 4 制となった．初等教育（小・中），中等教育（高）に関しては，教育内容の基本となる学習指導要領が昭和 22（1947）年に作成された．

学習指導要領における放射線教育の取扱いをみると，時代によって大きく変化している．事故前に初等教育における放射線教育の重要性が話し合われ，中学校理科では 30 年ぶりに放射線に関する記述が復活する予定であった．その結果，文部科学省は小学生用，中学生用，高校生用の 3 種類の放射線に関する副読本を平成 23（2011）年 10 月に発行した[16]．しかし副読本作成時には事故はまったくの想定外であり，事故後の発行にもかかわらず，事故について記載がなく改訂を余儀なくされた．改訂版は小学生用と中・高校生用の 2 種類として平成 25（2013）年 12 月に発行された[5]．内容は半分が放射線関連で，残りが原子力関連および原子力事故についての記述である．

これまでの指導要領における放射線の扱いの変革をみると，小学校学習指導要領解説理科編では「放射線」の語句は現在まで登場していない[17]．「放射線」の語句は昭和 33（1958）年 10 月施行の文部科学省の中学校学習指導要領の理科の科目中にはじめて登場した[18]．指導要領は昭和 22（1947）年に学習指導要領理科編（試案），昭和 26（1951）年に中学校・高等学校学習指導要領理科編（試案）の改訂版が出されたが，中学校編では，「放射線」の語句は登場しなかった．中学校学習指導要領・昭和 33（1958）年改訂版では，第 3 学年の目標の一つで「物の運動，光および電磁気の性質と法則を現象を通して理解させ，また，物質の構造や電波についての初歩的な知識を得させる」ことが掲げられた．細項目で「電波が受信できること，および原子の構造の大要について指導すること」とされ，この中で「ラジオの波，光および X 線はすべて電波であることを知る，X 線は透過力が大きいことを知る」ことなどが記載され，「放射性元素は放射線を出

すことを知る」ことも記載された．ここで「X 線」，「放射線」の語句がはじめて登場した．しかし昭和 44（1969）年（昭和 47［1972］年 4 月施行）に改訂されたときには「X 線」の語句は削除されたが，「放射線」の語句は「放射性元素の原子は，放射線を出して，ほかの元素の原子に変わること」として残った．さらに昭和 52（1977）年（昭和 56［1981］年 4 月施行）の改訂では，「放射線」の語句も削除された．その後，平成元（1989）年（平成 5［1993］年 4 月施行），平成 10（1988）年度（平成 14［2002］年 4 月施行），平成 15（2003）年度（2003 年 12 月改正）にも改訂されたが，「X 線」，「放射線」の語句は復活することはなかった．とくに 1998（平成 10）年では，“ゆとり”の中で“特色ある教育”を展開するという考えのもと，どの教科も学習内容が 30% 程度削減された．平成 19（2007）年度（平成 20［2008］年 3 月告示）の改訂により，31 年ぶりに理科第 1 分野で「放射線」の語句が新しく追加された．第 3 学年ではエネルギーが柱となり，その細目にエネルギー資源（放射線を含む）に「放射線」の語句が加わった．具体的には「人間は，水力，火力，原子力などからエネルギーを得ていることを知るとともに，エネルギーの有効な利用が大切であることを認識すること，さらに放射線の性質と利用にも触れること」と記載されている．「原子力発電ではウランなどの核燃料からエネルギーを取り出していること，核燃料は放射線を出していることや放射線は自然界にも存在すること，放射線は透過性などをもち，医療や製造業などで利用されていること」などにもふれることとしている[19]．すなわち，放射線は特別なものではなく，いつでも，どこでも身近にあるもので，日常生活に役立つものであることを教育することに重点をおいている．また，福島原子力発電所事故前に作成されたものであるので，原子力発電の重要性を重視していると考えられる．

まとめると，1951（昭和 26）年では科学技術の発展としての放射線利用（X 線の性質と利用），1958（昭和 33）年に原子力平和利用の学習（放射線同位体，α 線，β 線，γ 線）といった内容の変遷で放射線教育が行われた．1977（昭和 52）年の「ゆとりの中で特色ある教育を展開する」といった文部科学省の提言により放射線関連項目が削除された．30 年たった 2008（平成 20）年にエネルギー教育（放射線の性質と利用）で再び放射線教育が行われるようになった[20]．

2. 高等学校の放射線教育

放射線に関する知識は高等学校の理科・物理の科目で教えることが基本であった．昭和 22（1947）年に公布された「学校教育法」で定義された新制高等学校は，1 年間の準備期間を経て昭和 23（1948）年度から発足した[21]．大学に進む生徒のための課程と設備をもつと同様に，卒業後ただちに職業につくもののために必修教科と選択教科の二つに分けた．理科は物理，化学，生物，地学の選択教科に分かれ，うち 1 科目は選択のうえ必修すべきものとした．「高等学校学習指導要領―物理・化学・生物・地学」（試案）の物理科の中に，粒子線とふく射線（放電，電子線，エックス線，放射能，スペクトル，結晶構造）の項目が含まれた．昭和 23（1948）年の新制高等学校教科課程の改正では内容の変更はなく，必修教科と選択教科の区別をなくし，基本はすべてが必修科目としたが，細分の科目で選択とされた．理科は結果的に 1 科目の選択必修科目で同じであった．

現行の高等学校学習指導要領解説；理科編の「物理基礎」によると，物理Ⅱからエネルギーとその利用が移行し，放射線および原子力の利用とその安全性の問題にもふれることになった[22]．原子力については，さらに α 線，β 線，γ 線，中性子線などの放射線の特徴と利用，線量の単位なども含まれている．放射線がその性質に応じて，医療，工業，農業などで利用されていること，とくに医療では MRI，レーザー，超音波の利用も追加された．理科全体にいえることであるが，観察に関しては霧箱や放射線測定器を用いて放射線の観察，測定を行い，放射線の利用や安全性の問題について探究させることなどを述べている．原子核については，原子核の構成，原子核の崩壊および核反応について理解させることが狙いであり，原子核の構成，原子核の崩壊，半減期，核分裂，核融合，原子核反応を扱い，質量とエネルギーの等価性にもふれることになった．具体的には，α 線，β 線，γ 線，中性子線の物質に対する透過力の違い，日常生活における被曝線量（実効線量とシーベルト［Sv］）の違い，原子力発電の原理として中性子とウランによる連鎖反応や原子力発電のしくみを物理基礎の教科書では説明している[23]．

現在の高校物理では，徳島大学歯学部歯科放射線学の講義内容に類似する点が多く記述されている[24]．歯科放射線学の要点である X 線の発生の原理と X 線スペクトルの分類（連続 X 線と特性 X 線）が記述されている．また大学物理専攻レベルでは必須となっているコンプトン効果の数式的な説明，量子力学的内容（素粒子の分類［ハドロン，レプトン，クオーク］），自然界の 4 つの基本的力（重力，電磁気力，弱い力，強い力）と力の統一（電弱理論，大統一理論，万物の

理論），ヒッグス粒子の発見と大型ハドロン衝突型加速器（LHC），ダークマターとダークエネルギー，崩壊系列（ウラン，トリウム，ネプツニウム，アクチニウムの4つの系列），半減期の計算（年代測定，放射性同位元素の放射能量），ウラン235の核分裂反応式と核融合反応式，それによるエネルギー計算，フランク定数の測定法，量子コンピュータの原理など，かなり高度な内容が含まれるようになった．歯学部では通常は教えていない内容である，これらの内容を高校時に理解できているならば，大学での放射線関連の講義は大きく変更する必要がある．しかし学生に聞くと，ほとんどの高校ではそれらの内容は受験とは無関係なため，教育されていないのが実情である．

日本学術会議の提言の中で，現行の高校理科は物理，化学，生物，地学の4領域に分けられており，それらをすべて学ぶ高校生はきわめて例外的であるが，最先端の科学・技術が直接，われわれの日常生活に深くかかわっている現代社会においては，基礎的な概念をすべての高校生が学べるような理科の基礎教育が不可欠であるとしている[25]．その項の中に放射線・食品・医薬品などの安全性があげられている．理科の選択科目は，2014年のデータでは，物理基礎65%（化学基礎90%，生物基礎95%），物理21%（化学30%，生物26%）と化学生物と比較して物理関係が低くなっている．

一方，海外の放射線教育の一例として，イギリスでは高校の化学で放射線教育が行われ，化学の教科書には，放射能，放射線の種類，半減期，放射性同位体の利用，放射能の危険性，原爆の仕組み，広島に投下された原爆，原子炉，原子力発電，水爆，放射性廃棄物（低レベル，高レベル），天然放射線，スリーマイル島事故，チェルノブイリ事故などが記述されている[26]．イギリスは原子力に関する先進国ではあるが，世界的には原子力発電容量は第11位（2.3%）とそれほど高くはない．しかし，長所だけでなく問題点なども正確に教育していることがうかがわれる．

Ⅲ．福島第1原子力発電所事故

1．放射性同位元素の変化

事故による原子炉からの公称総放出量は，時期によって異なる．原子力安全・保安院（Ⅲ・2参照）によると，ヨウ素131（^{131}I）約1.3×10^{17}ベクレル（Bq），セシウム137（^{137}Cs）約6.1×10^{15}Bqと推定した．新たな解析により，^{131}I約1.6×10^{17}Bq，^{137}Cs約1.5×10^{16}Bqと修正された．その後原子力安全委員会は，^{131}I約1.5×10^{17}Bq，^{137}Cs約1.2×10^{16}Bqと報告した[27]．当時の研究者の報告では，東北自動車道安達太良サービスエリア（福島県）での放射能の変化割合は，初期（2011年3月16日）の放射性同位元素は，テルル132（^{132}Te）47%，^{132}I 37%，^{131}I 2.3%，^{134}Cs 12%，^{137}Cs 12%，^{136}Cs 4%であった．23日後は，^{134}Csと^{137}Csは47%，^{136}Csが4%，^{131}Iが2%と報告している[28]．

^{132}Teは半減期3.2日で，ベータ崩壊し^{132}Iになる．^{131}Iは半減期2.3時間で，ベータ崩壊し安定元素のキセノン132（^{132}Xe）になる．最初の^{131}Iは，半減期が短いため23日後にはすべて^{132}Xeになる．^{132}Teは23日後には0.6%しか残っていない．この崩壊による娘核種の^{131}Iは下記の計算式から^{132}Teの2.8%の量になるので，ほとんど0になる．また^{134}Csは半減期2年なので，23日後には98%になる．この^{134}Csを基準とすると，23日間に放射性同位元素の総数は約1/4に減り，組成としては「^{132}Te＋^{132}I」から「^{134}Cs＋^{137}Cs」に変化した[28]．

$$\frac{N_B}{N_A}=\frac{T_B}{T_A-T_B}$$

N_B：放射性同位元素娘核種Bの数，N_A：放射性同位元素Aの数

T_B：放射性同位元素娘核種Bの半減期，T_A：放射性同位元素Aの半減期

初期の大気では，希ガスが重要な要因であった．約6,000～12,000PBq（Pは10^{15}）の^{133}Xeが放出されたと推定されている．放出された^{131}Iの平均全放射能は約100～400PBqであり，^{137}Csについては約7～20PBqであった．

海洋に関しては，^{131}Iが海へ流れた．直接放出・流出量は10～20PBqと推定された．^{137}Csの直接放出・流出量は，ほとんどの分析によって1～6PBqの範囲であると推定されたが，いくつかの評価は2.3～26.9PBqの推定値を報告している．

現在初期の放射性同位元素で残存しているのは^{134}Csと^{137}Csで，原子力発電所を中心に空間線量率が高いところが残っている．政府は福島県およびその近隣県における航空機モニタリングによる空間線量率の結果を定期的に公表している．事故直後の福島市では3.2μSv/時（2011［平成23］年4月29日補正データ）であったが，直近のデータ（2016［平成28］年9月14日～11月18日測定）によると福島市は0.1μSv/時未満と1/30程度まで減衰している[29]．

2．放射線関連省庁の再編

放射線関連担当部署は科学技術庁であったが，2001年の中央省庁再編により文部省と科学技術庁が廃止さ

れ，統合して文部科学省となった．原子力関係は資源エネルギー庁（経済産業省の外局）の特別機関であった原子力安全・保安院が所掌していたが，事故の後処理により 2012 年に廃止され，環境省の外局である原子力規制委員会へ移行した．また内閣府の審議会の一つであった原子力安全委員会も同時に廃止され，原子力規制委員会へ移行した．これ以降，放射線関連の所掌は文部科学省から原子力規制委員会へと移行となった．原子力規制庁は原子力規制委員会の事務局であることが原子力規制委員会設置法 27 条 1 項 2 項に明記されている．

Ⅳ．福島第 1 原子力発電所事故直後の大学の対応

事故後住民はただちに安全な地域に一時的に避難した．避難場所では被曝の有無のスクリーニング検査が行われたが，測定器および測定者の不足のため，十分な活動ができなかった．そこで文部科学省は，翌週の月曜日に担当者の人員派遣の要請を全国の大学などに行った．徳島大学からは筆者（誉田）をリーダーとして，放射線防護専門家，診療放射線技師，看護師，事務員の 5 人体制のチームを結成したが，出発直前に原子炉建屋の爆発があり，福島県の広い範囲で生命の危険性があることから見送りになった．

その後，発電所周辺住民の本格的な避難が始まり，また事故収束ができなかったために，放射性同位元素が福島県の広範な地域に広がり，放射線被曝の懸念が現れた．住民の被曝検査を行うために，福島県では福島市，二本松市，川俣町，郡山市，須賀川市，田村市，白河市，会津若松市，南会津町，南相馬市，いわき市に会場を設け，緊急被曝医療におけるスクリーニング（検査）を 2011 年 3 月 13 日～6 月 30 日にかけて行った．福島県は全国の大学や電気事業連合，自治体などに放射線専門家の派遣を依頼した．徳島大学では筆者と放射線防護専門家の 2 人を派遣し，延べ日数 20 日以上にわたりスクリーニングを行った．当時の緊急被曝医療におけるスクリーニングに関する配布資料（2011 年 3 月 13 日～5 月 26 日）によると，合計では 193,390 人の検査が行われ，13,000～100,000cpm 未満（部分的な拭き取り除染を行う）は 894 人で，100,000cpm 以上（全身除染を行う）は 102 人であった．

その後，線量が低下したことで，短時間ではあるが自宅に戻り大切な物品などを一定量とりに帰ることができる「警戒区域内（20km 圏内）への住民一時帰宅に係る緊急時被曝スクリーニング」が 5 月～8 月の間の特定日に行われた．この検査では，参加住民の被曝スクリーニングを中継所で行う担当者の派遣要請が文部科学省から各大学にあり，30 大学がこれに応じ 1～4 名の派遣を行った．徳島大学も 2 人で参加した．

福島県は 2011 年 3 月 13 日～2013 年 6 月 30 日のスクリーニングでは 266,042 人が検査を受け，100,000cpm を超えた人は 2011 年 3 月までにスクリーニングを行った 102 人と報告している[30]．

このスクリーニングで感じたことは，被曝量を測定することが主な仕事ではなく，放射線に対する不安の相談（人によっては 30 分以上）を受けることが重要な目的であった．放射線に対して不安に思っている人がかなり存在し，相談する適切な人がいなかったためである．各スクリーニング会場では全国各地から放射線専門家が派遣されていたので，住民たちは喜んで相談にきていた．政府と東京電力関係の人たちの話をほとんど信用していなかったことも拍車をかけた．大学職員の信用はかなり高かったため，個人的な相談事も多くみられた．「出荷制限がかかっているが，家庭菜園の野菜を食べても問題ないのか」（川俣町），「避難地域から車や乳児用の服をもってきたが使用しても大丈夫か」（双葉町），「牧場の線量が指定の 3.8μSv/ 時程度だが，従業員の就業時間制限をしなければならないのか」（浪江町）など，線量が高い地域から多くの質問があった．「すべての地域で個人被曝測定をするにはどうすればよいか」という質問があった．人々が苦しみ悩んでいる状態でひどいことも行われていた．持ち込み野菜などの線量測定時に，いくら払えばよいかと聞かれることが何回かあった．被曝スクリーニングは無料であることから，一部の事業者が有料で行っていることがわかった（川俣町）．20km 圏内に一時的に立ち入りが可能になったとき，入り口付近でマスク販売の業者がいたと自衛隊職員から報告があった（川俣町）．線量が高い福島市では，スクリーニング検査をしていなかったため，産婦人科病院で診療拒否事例があった（福島市）．県の話では，スクリーニングの有無に関係なく診療するように医師会に通達しているとのことであった．福島県内で会津若松市は線量が低いため避難先になったが，避難した生徒が学校でいじめにあった（会津若松）．0.1μSv/ 時以上のところにいると，白血病になると親戚の医者にいわれたので，洗濯物は外には出さず，なるべく屋外に出ない，また子どもが福島市で就職が決まったが，福島市は線量が高いので，断るべきかの相談を受けた（いわき市）．これらの相談で，同県内でもいじめの問題が存在している，人の不幸につけこんで商売する人がいる，放射線に対してまったく知識がない医師が風評被害に荷担しているなどのことがわかった．これらの事実から，

医療従事者として十分な放射線の理解がないと社会的な問題に発展する可能性があるので，放射線教育が非常に重要であると感じた．

Ⅴ．放射線副読本の理解度

1．歯学部学生の理解度

事故後，文部科学省による新しい2種類の副読本の作成の経緯，また現場でのスクリーニングにおける住民の相談内容などを受け，国民の放射線に対する知識の向上が重要で，患者から放射線関連の相談を受ける可能性がある医療従事者にとっては，よりその問題を深刻に考える必要があると考えられた．このような背景のもと，医療従事者の中では診療放射線技師に次いで放射線教育の時間が多い歯学部学生を対象に教育のあり方を検討している[14,15]．

国立大学歯学部の学生を対象に，2014，2015年にアンケートによる質問紙調査を実施した．対象者は1年生79人（2014年40人，2015年39人），4年生83人（44人，39人），6年生72人（41人，31人）とした．2013年12月に発行された2種類の放射線副読本（小学生用，中・高生用）の中から，理解されるべき重要語句をそれぞれ25ずつ選択し，理解度を4段階（0：知らない，1：聞いたことがある，2：少し理解している，3：説明できる）で回答してもらった．各学年において，小学生用と中・高生用から選んだ語句への回答の平均得点の差を比較した．また小学生用の平均得点と中・高生用の平均得点において，各学年に差があるかどうかを比較した（表1，2）．

小学生用語句では学年による差はみられなかったが，中・高生用語句では講義後の6年生で理解力が高まった（1年生$p<0.05$，4年生$p<0.01$）［図1］．小学生用語句と中・高生用語句を各学年で比較すると，小学生用語句は1年生と4年生は明らかに理解していた（$p<0.05$）．講義後の6年生では中・高生用語句の理解度が上がったため差がなくなった（図2）．小学生用語句では，小学校で習っている「広島，長崎原爆投下」が，1番平均点が高かった．2位以下5位までは「風評被害」，「半減期」，「福島第1原子力発電所」，「放射線」となり，「風評被害」，「福島第1原子力発電所」は今回の事故で出てきた語句で，後は高校で物理を習わなければ指導要領には含まれていない語句であった．理解度からすると平均点2以上なら理解していると考えられるが，それに該当するのは「広島，長崎原爆投下」，「風評被害」，「半減期」だけであった．もっとも知られていない語句は「航空機モニタリング」で，1点未満の聞いたことがない語句としては，「東海村JCO臨界事故」，「放射性ストロンチウム」，「セシウム134」，「セシウム137」，「ヨウ素131」，「スリーマイル島原発事故」で，これらの語句は事故前では専門家でもほとんど知らない語句であった（表1）．

中・高生用語句では，全体的に平均点が下がり，2点以上は「同位体」だけであった．2位以下は，「原子核」，「放射線被曝」，「帰宅困難，居住制限，避難指示解除準備区域」，「電磁波」となり，「帰宅困難，居住制限，避難指示解除準備区域」は事故後に新しく作られた語句であった．もっとも知られていない語句は「空間線量率」で，それに続いて「物理線量」，「ICRP」，「外部被曝の低減3原則」であった．「物理線量」，「ICRP」，「外部被曝の低減3原則」の語句は，歯科医師国家試験では必須の語句であるが高校では習わない．「空間線量率」は放射線測定分野では一般的であるが，それ以外では出てこない語句である（表2）．「ベクレル」，「自然放射線」，「人工放射線」，「吸収線量」，「グレイ」，「物理線量」，「ICRP」，「外部被曝の低減3原則」など歯科医師国家試験に出題される語句に関しては，6年生になると有意に理解度が高まった（$p<0.001$）．

100時間を超える放射線専門家による講義を受けたにもかかわらず，このように平均得点が小学生用で1.49，中・高生用で1.39と「少し理解している」2点まで届かなかったという結果になったことは，初等教育で副読本の内容を理解させることは非常にむずかしく，この内容を理解できる教師も非常に少ないと考えられる．また100時間も教えたにもかかわらず，十分な教育効果が得られなかったことは，教え方に問題があるかもしれない．初等教育では教え方をさらに工夫する必要があると考えられる．

2．副読本に対する評価

千葉県内の中学校理科教諭30人を対象として2013年に教育効果のアンケート調査が行われた[31]．放射線教育で副読本を使用していない割合は67％と，大半が利用していなかった．放射線教育の課題（複数回答）として内容がむずかしい（6人），放射線について言及することがためらわれる（6人），保護者の反応が気になる（5人）といった理由が述べられていることから，教員に対して知識教育だけでなく啓蒙教育も必要であると考えられる．

岐阜県の理科専門の現職教員76人（小学校22人，中学校38人，高等学校16人）に対して，2014（平成26）年度に教育経験と意識について，質問紙による調査が実施された[8]．放射線副読本の使用経験に対して，授業で使用が3％，授業計画の参考にした10％，個人

表 1. 小学生用語句の理解度

順　位	語　句	1 年生（79 人）	4 年生（83 人）	6 年生（71 人）	計 233 人
1	広島，長崎原爆投下	2.51	2.20	1.97	2.24
2	風評被害	2.18	1.98	1.97	2.04
3	半減期	2.08	2.00	1.99	2.02
4	福島第 1 原子力発電所	2.03	1.80	1.83	1.88
5	放射線	1.77	1.83	2.00	1.86
6	放射性物質	1.71	1.70	1.90	1.76
7	放射能	1.78	1.66	1.82	1.75
8	X 線	1.67	1.69	1.90	1.75
9	チェルノブイリ原発事故	1.84	1.57	1.71	1.70
10	避難指示区域	1.78	1.61	1.47	1.63
11	除染	1.68	1.57	1.63	1.62
12	シーベルト	1.38	1.45	1.65	1.49
13	セシウム	1.44	1.31	1.53	1.42
14	再生可能エネルギー	1.61	1.37	1.21	1.40
15	食品中の放射性物質の基準値	1.37	1.22	1.24	1.27
16	空気中の放射線量	1.30	1.23	1.26	1.26
17	100 ミリシーベルト	1.20	1.16	1.32	1.22
18	プルトニウム	1.14	1.16	1.26	1.18
19	スリーマイル島原発事故	0.86	0.82	1.15	0.94
20	ヨウ素 131	0.78	0.71	1.28	0.91
21	セシウム 137	0.77	0.71	1.15	0.87
22	セシウム 134	0.76	0.71	1.15	0.86
23	放射性ストロンチウム	0.61	0.55	0.81	0.65
24	東海村 JCO 臨界事故	0.49	0.60	0.85	0.64
25	航空機モニタリング	0.22	0.34	0.67	0.40
	平均得点	1.40	1.32	1.47	1.39

表 2. 中・高校生用語句の理解度

順　位	語　句	1 年生（79 人）	4 年生（83 人）	6 年生（71 人）	計 233 人
1	同位体	2.38	2.06	1.89	2.12
2	原子核	2.20	1.83	1.78	1.94
3	放射線被曝	1.86	1.82	1.76	1.82
4	帰宅困難，居住制限，避難指示解除準備区域	1.82	1.65	1.46	1.65
5	電磁波	1.57	1.47	1.61	1.55
6	アルファ線	1.48	1.37	1.58	1.47
7	ベータ線	1.47	1.36	1.58	1.47
8	ガンマ線	1.37	1.35	1.56	1.42
9	中性子線	1.13	1.11	1.58	1.26
10	ベクレル	1.06	1.17	1.58	1.26
11	内部被曝	1.20	1.02	1.57	1.25
12	外部被曝	1.18	0.98	1.57	1.23
13	自然放射線	0.96	0.77	1.47	1.05
14	人工放射線	0.95	0.73	1.33	0.99
15	吸収線量	0.58	0.64	1.61	0.92
16	グレイ	0.54	0.58	1.54	0.86
17	炭素 14	1.03	0.70	0.79	0.84
18	米の全袋検査	0.76	0.75	0.89	0.79
19	高線量被曝	0.61	0.57	1.21	0.78
20	放射線モニタリング	0.62	0.72	0.97	0.76
21	低線量被曝	0.62	0.53	1.19	0.76
22	外部被曝の低減 3 原則	0.30	0.30	1.17	0.57
23	国際放射線防護委員会（ICRP）	0.30	0.34	0.99	0.53
24	物理線量	0.38	0.31	0.93	0.53
25	空間線量率	0.46	0.35	0.75	0.51
	平均得点	1.07	0.98	1.38	1.13

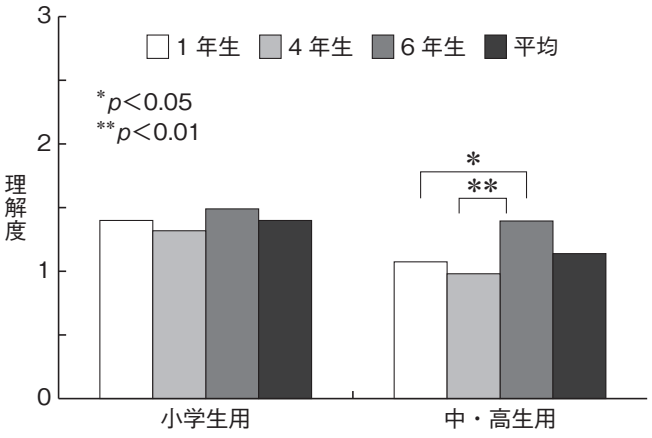


図 1. 小学生用語句と中・高生用語句の学年間における理解度の違い
小学生用語句では学年により違いはみられないが，中・高生用語句では 6 年生になると有意に理解度が上がった（平均は 6 年を含んでいるため統計処理からはずしている）.

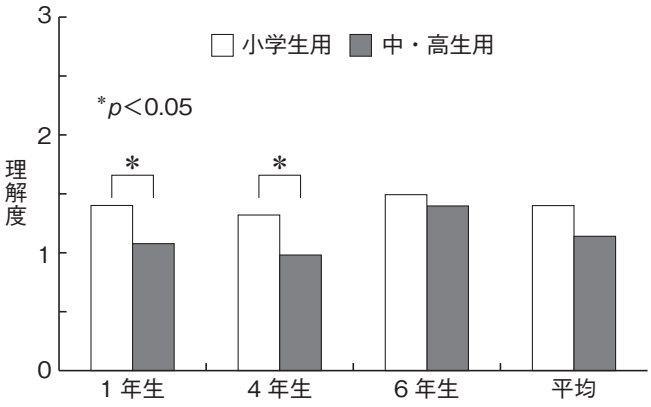


図 2. 各学年ごとの小学生用語句と中・高生用語句の理解度の違い
1 年生と 4 年生は小学生用語句を有意に理解していた.

的に読んだ程度 32%，使用していない 55% と教育にはあまり使用されていなかった．内容のむずかしさに関する質問で，かなりそう思う 24%，ややそう思う 42% と，大部分の人が，内容がむずかしすぎる，生徒のレベルに合っていないと考えていた．そのため使用率が低かったと考えられる.

2011 年 10 月発行の 3 種類の旧副読本[16]に対しては，さまざまな議論が取り交わされた[32,33]．とくに放射線影響に関する記述に異議を唱える人々が多かった．本の記述では「100 ミリシーベルト以下の低い放射線量と病気との関係については，明確な証拠はないことを理解できるようにする」とあるが，疫学調査からは低線量の影響が現れているという報告などを無視して一方的な見解を押しつけているという意見もある[32]．科学編集部（岩波書店）が 2012 年に，47 都道府県と 19 政令指定都市の教育委員会委員長と教育長宛てに，旧放射線副読本についてのアンケートを行った[33]．回答は 16 件（回収率 24%）であった．「本年度に文科省副読本を使う予定がある学校の数と割合」の質問に対して，静岡市（静岡県の浜岡原発停止中）は小学校から高等学校まで 100%，大分県（対岸の愛媛県に伊方原発立地）は高等学校で 6 割弱，ある県の教育委員会は小・中学校でそれぞれ 7 割と 9 割との回答だけだった．ほかは把握していないという回答であった．また福島県と静岡県では，独自に放射線にかかわる副読本を作っているとの回答であった．回答が得られたのは原子力発電所隣接地域からだけであった．福島県では幼児からの放射線教育を念頭に，小学生と中学生をそれぞれ学年別に 3 段階に分けた指導内容で 230 ページにわたる指導資料を平成 23（2011）年度に作成し，毎年改訂している[11]．同様に柏崎刈羽原子力発電所が立地されている新潟県では，小学校，中学校の放射線教育のために「放射線等に関する副読本の活用の手引き」を教育委員会が作成し，副読本を使用している．文科省の放射線副読本だけでは，教えることがむずかしいと考える教員のための方策だと思われる[12]．福島県と隣接している群馬県では，前橋市と高崎市の教育委員会が小学生・中学生用に副読本を教えるための教員用の放射線に関する指導資料を作成し，放射線教育に力を入れている[13]．指導資料の作成は，すべての教員が放射線教育を行うことがむずかしいためと考えられる.

新しい副読本では，ある程度問題と考えられた記述は改訂されているものの，原発とあまり関係ない地域では，放射線教育に関して積極的な姿勢がみられないため，副読本に関心が薄いと考えられる．それらの自治体では，今の教育体制では，副読本の内容を正確に教えることは非常に困難である．理論的な定義や根拠が示されている放射線用語の内容に関しては，知識をつけることで教育が可能となるが，放射線影響などの科学的根拠が不確かな分野では，教育者の単なる知識だけで教えると偏りが生じ問題となる．多くの材料を入手し総合的に判断できる教育者が，副読本を利用することによって現在の放射線教育を正しく行えると考えられる．すなわち副読本の利用法によって，教育のあり方がかわるため，教育者の資質が非常に重要となり，そのような資質を有する教育者の育成が望まれる.

Ⅵ. 放射線に関する知識

1. 一般住民

一般住民を対象として放射線に対する不安感などを調べた調査は多く存在するが，知識単独を調べたものはみられず，設問項目に知識に関する質問が入ってい

表 3. 放射線に関する説明の正誤の質問事項

1. 放射線を出す能力のことを放射能といい，放射能をもつ物質を放射性物質という
2. 放射線には物質を透過する能力はない
3. 放射線が人体に与える影響を表す単位としてベクレルが用いられる
4. 放射性物質は病原菌のように伝染しない
5. 放射能の強さを表す単位としてグレイが用いられる
6. 私たちは宇宙や大地，食物などからも放射線を受けている
7. 人体の外にある放射性物質からの放射線を受けることを「外部被ばく」といい，空気，水，食物などを摂取して体内に取り込まれた放射性物質からの放射線を受けることを「内部被ばく」という
8. 放射線を大量に受けると人体に異常を引き起こすので危険である
9. 放射性物質の量は時間がたっても変わらない
10. 放射線の進む方向は風によって変わる
11. 放射性物質は地球ができた時から自然界に存在する
12. 放射線は微量だが普通の食物の中からも出ている
13. 放射線は微量だが常に人体からも出ている
14. 放射線には人工的に作られるもの（人工放射線）と自然界に存在するもの（自然放射線）がある．人体に受ける放射線の種類や量が同じであっても，自然放射線と人工放射線では影響は異なる

正答：1，4，6，7，8，11，12，13．
解説：2．ある（種類によって透過性は異なる），3．シーベルト，5．ベクレル，9．変わる（時間とともに減衰する），10．変わらない（直進する），14．影響は同じ．

る場合がある．

関西電力供給地区の一般住民満 20 歳以上の男女 1,111 人に対して 2012 年 10 月，11 月に行われた調査では，放射線に関する現状認識，イメージや知識，理解度の状況などの項目を聞いている[34]．5 段階評価（1〜5）で，知識があるほう（5 と 4）との回答は 28% で，理由としては，事故後に増えたと回答した人が 67% にのぼり，今回の原子力発電所事故の影響は福島周辺のみならず全国に広がっていることを示している．知識に関しては，14 項目の質問に対する正誤の回答で，平均 6.8 個（49%）の正答率であった（表 3）．この項目は放射線の知識を調べるための代表的な項目であり，さまざまなアンケートで用いられている．「放射線が人体に与える影響を表す単位としてベクレルが用いられる」（15%），「放射線の強さを表す単位としてグレイが用いられる」（17%），「放射線の進む方向は強い風によって変わる」（12%），「放射線には人工的につくられるもの（人工放射線）と自然界に存在するもの（自然放射線）がある．人体に受ける放射線の種類や量が同じであっても，自然放射線と人工放射線では影響は異なる」（15%）の正答率が 10% 台と非常に低かった．これらの結果から放射線に関しては，基礎的な知識に加え量的な内容についての理解を深め，実践力を高めることが重要であるとしている．

一般市民を対象とした放射線に関する講演会が 2014 年に福島県浪江町と青森県の弘前市，青森市，八戸市の 3 市で行われた．講演会前にアンケート調査が行われ，浪江町 125 人（平均年齢 69 歳），青森県 117 人（平均年齢 43 歳）が回答した[35]．その中で自然放射線と人工放射線の違いが質問され，正答率は浪江町で 39%，青森県で 60% と関西地方の結果と比較して有意に高い結果になった．原発事故の被災県と使用ずみ廃棄物処理施設立地県の住民であることから，日常的に放射線の知識を取得しようとしている結果と考えられる．さらに講演会出席者というバイアスも影響している．

食品中の放射性物質などに関する意識調査が 20〜60 代の男女を対象に 2017 年に，被災地域（岩手県，宮城県，福島県，茨城県）と被災地産品の主要仕向先である東京などの都市圏（埼玉県，千葉県，東京都，神奈川県，愛知県，大阪府，兵庫県）の消費者を対象として，インターネットにより行われ，5,176 名から回答が得られた[36]．放射線の基礎知識の質問項目の一つに，「放射性物質の種類（核種）により，放射線には，透過力等が異なる α 線，β 線，γ 線といった種類がある」ことを知っていると答えた割合は 37% だった．この調査は過去 9 回行われ 39%〜46% の範囲で変動していた．この割合は筆者らが行った歯学部学生を対象とした副読本理解度のアンケート結果（表 1，2）からの推定値に近いので，一般平均としてはかなり高い．被災地などの住民は，健康を非常に心配し知識をつけているためである．東京圏ではホットスポットや貯水場に混入し水道水への汚染が危惧された問題で，一時的なパニック状態になりかけたこともあり，住民達は放射線に対して非常に関心をもち知識をつけ，高い数値になったと考えられる．東京都は事故直後から継続した下水道の汚泥処理施設の敷地における空間

線量率と放射能濃度を定期的に測定し公表している[37]．事故直後（2011年5月19日）は，空間線量率が0.08〜0.14μSv/時，^{131}Iが34〜234Bq/kg，^{134}Csが32〜1,450Bq/kg，^{137}Csが39〜1,700Bq/kgであった．最新のデータ（2017年10月27日）では，それぞれ0.04〜0.08μSv/時，不検出〜22Bq/kg，不検出〜100Bq/kg，33〜860Bq/kgと事故後からかなり減っている．

2. 中学生

千葉大学教育学部附属中学校3年生78人を対象として2013年に教育効果のアンケート調査が行われた[31]．その結果，放射線について人体への影響などに関心があるが，実際の教育は放射線の性質や利用が中心となっているという問題点が指摘されている．

福岡教育大学附属中学校3年生（定員120人）を対象として，副読本に関するアンケート調査が2013年と2014年に行われた[6]．その中で，「放射線と放射能の区別を説明できる」と回答した割合は，それぞれ4%，7%だった．受験が必要なため平均的な中学より学力が高く，原発隣接県であるにもかかわらず低い結果になった．今まで放射線教育を受けていないことを示していると考えられる．

福島県では中学校3年生（7校819人）を対象として，2015年にアンケート調査が行われた[11]．「放射線，放射性物質，放射能の違いを知っていますか」という問いに，「説明できるか，自信はないが説明できそうだ」との回答割合は36%と福岡の結果より高かった．福島県では事故後に放射線教育に非常に力を入れている結果を反映していると考えられる．さらに，放射線教育が必須でない小学校6年生（9校322人）に対してのアンケート結果でも，ほぼ同様に40%がそのように回答したことも，初等教育からの放射線教育の充実を裏づけている．

事故前の2005年と2006年に鹿児島の原発立地地域を除いた小学校147校，中学校89校（県内公立校の児童・生徒数の7割）を対象にアンケート調査が行われた[38]．「放射線と放射能の違い」がわかると答えた割合は，小学4，5，6年生ではそれぞれ3，4，7%で，中学1，2，3年生ではそれぞれ10，8，12%と低い値だった．原発立地県にもかかわらず，事故前は放射線教育が十分に行われていないと考えられる．

愛媛県の伊方原発立地地域の公立中学校2校（238人）と隣接の2校（652人）でエネルギーに関するアンケート調査が2007年に行われた[39]．「放射線，放射能という言葉を知っていますか？」の質問に対して，「知っている」と答えた割合はそれぞれ56%と41%となり，有意に原発立地地域の生徒が理解していた．

秋田県では県央部の中学生（4校179人）を対象として，2011年に放射線の学習に関するアンケート調査が行われた[9]．α線，β線，γ線，X線，電磁波の語句を「同級生に説明できる」と回答した割合は，それぞれ2.2%，1.7%，2.8%，7.3%，7.8%と低い値を示した．「放射線と放射能の違い」を「同級生に説明できる」と回答した割合は5.6%と低かった．事故直後の調査結果のため，まだ放射線教育が行われていない状態であることを示していると考えられる．

これらの結果から，事故前は放射線教育が義務化となっていないため，放射線に対する知識は原発立地地域を除く大部分の地域でかなり低いことが示された．事故後は原発とのかかわり合いによって放射線教育の力の入れ方に差が出て，その結果知識に差が出ている．

3. 高校生

小・中学校と異なり放射線教育は物理で必須になっている．知識を調べたアンケート調査はあまり行われていない．事故の9年前（2002年）に，「アジア原子力協力フォーラム（Forum for Nuclear Cooperation in Asia：FNCA）」の枠組みのもとでの多国間協力プロジェクトの一つである“原子力広報”活動の一環として，日本，中国，インドネシア，韓国，フィリピン，タイおよびベトナムの7ヵ国の高校生を対象に「FNCA各国高校生の放射線についての知識，関心等に関する合同アンケート調査」が行われた[40]．日本では，首都圏の8高等学校（2年生，普通科）を対象として実施された．回答者は1,156名であった．放射線に関する知識調査（6問の正誤問題）の結果，「自然放射線と人工放射線は性質が異なる」に対する正答率19.3%から「放射線の強さは時間がたっても変わらない」の正答率64.2%まで大きく変動した．残りの4つの設問は40%以上の正答率であった．他国の回答率は，日本と同様な傾向で，前述の最初の設問に対する回答率はインドネシア8.4%，中国19.7%，フィリピン19.8%，タイ22.0%，ベトナム23.4%と低かった．しかし「放射線は微量だが普通の食物の中からも出ている」という設問に対して日本では49.0%であったが，ベトナムでは19.9%と最低となり，インドネシアでも28.9%とかなり低かった（表4）．

これらの結果（韓国は別のデータを参考値として記載）をみると，アジアでは平均的にフィリピンがもっとも知識が高いことが示された．低いのはインドネシアである．他の国に関しては，平均的には日本とそれほどかわらないが，内容的には異なっている．とくに食物からの放射線の質問では，日本とフィリピンが高

表 4．アジア諸国の放射線に関する知識の正答率（%）［文献 40 から引用］

質問事項	国　名						
	CHN	INA	JPN	PHI	THA	VIE	KOR
1. 放射線を出す物質は地球ができたときから自然界に存在する	68.2	80.8	62.7	60.7	53.9	74.4	35.0
2. 放射線の強さは時間がたっても変わらない	60.2	46.1	64.2	68.3	62.0	51.9	49.0
3. 放射線は微量だが普通の食物の中からも出ている	31.1	28.9	49.0	50.4	39.7	19.9	36.0
4. 放射線の進む方向は強い風によって変わる	34.9	34.7	50.3	56.7	54.9	54.3	49.0
5. 自然放射線と人工放射線はその性質が異なる	19.7	8.4	19.3	19.8	22.0	23.4	49.0
6. 放射線は微量だが常に身体からも出ている	52.4	53.8	41.9	56.1	52.3	51.5	11.0
平均値	44.4	42.1	47.9	52.0	47.5	45.9	38.2

CHN：中国，INA：インドネシア，JPN：日本，PHI：フィリピン，THA：タイ，VIE：ベトナム，KOR：韓国（参考値）．
正答：1，3，6.

いが，他の国は低い．このことは食物に対する関心度の違いが現れていると考えられる．値からみると，回答は二者択一のため知識に関係なく平均は 50% 前後となるため，日本を含めてアジアの国の高等教育における放射線教育は不十分と考えられる．日本では 1989（平成元）年の高等学校指導要領の変更に伴い，放射線や X 線の記述が削除され，各教員が原子力の中で放射能にふれることとされた．これにより，放射線の教育は不十分になっている．それがこの正答率に反映されていると考えられる．正答率が 20% 未満の項目がみられたことは、誤った知識を身につけていると考えられ，正しい教育が速やかに行われる必要がある．

4. 大学生

1998～2002 年に京都の 3 大学に入学した学生 284 人（回収率 76.4%）に放射線などへの知識の形成過程のアンケート調査が行われた．「放射線と放射能の違いがわかりますか」という質問に，わかる人はわずか 5% と非常に低かった[41]．3 大学のうち 2 大学は文系学部のため，通常よりもより低くなったと考えられる．

「原発事故関連の教育課程づくり」のアンケート調査が 2011 年 4 月と 9 月に実施された．「教育課程論」，「理科教育概論」などの教職科目を履修している近畿地方の 3 大学生約 300 人が対象であった．8 項目の原子力や放射線に関する質問が行われ，放射線はなにかを説明する問では，正解率は文系学部 0%，理系学部 5% とほとんど理解されていなかった．1970 年代までは中学校で教えていた「元素の種類」，「同位体」，「原子の構成粒子」，「質量数」の説明に対する正解率は，それぞれ文系学部では 8%，2%，6%，4%，理系学部でも 11%，68%，43%，27% と低く，基本的な理解が得られていないことが示された[42]．

教師を志望する学生と教師以外を志望する学生の「原子力発電，放射線，エネルギー・環境問題」についての意識調査が 2013 年に行われ，愛知県（浜岡発電所の隣接県）にある東海学園大学 400 人および近隣の国立大教育系学生 64 人，私立教育系短大学生 27 人，計 491 人（教師志望 253 人）からの回答が得られた．質問の中で「小学校の先生だったら，原子力発電・放射線を教える知識はありますか」との問いに，十分あるまたは少しあると答えた人は教員志望で 17%，それ以外では 9% と低かった[43]．

2015 年に千葉大学の放射線の知識をもつ必要がある職を養成している各学科（養護課程，理学専修，医学，健康スポーツ学）の学生 377 人に放射線知識状況アンケート調査が行われた[44]．「X 線と γ 線の本体はいずれも電磁波である」の正答率はそれぞれ 47.1% 73.3% 57.5% 51.7% であった．理学専修の学生は高校で習った放射線の知識を維持していたが，二者択一の質問なので，それ以外の学生はほとんど覚えていないと考えられる．

これらのアンケート調査の結果から，放射線や物理などの理系専攻以外の大学生は，小学生用副読本で知るべき放射線の知識をもち合わせていないことが示されたと考えられる．

5. 医療従事者

医療従事者は診療において X 線を主として放射線を直接または間接的に取り扱う可能性があることから，放射線に対する知識は一般人と比べて高い．看護師を対象とした放射線知識のアンケートは多くみられるが，そのほかの職種は少ない．

事故直後の 2011～2014 年までの，臨床研修医オリエンテーション受講者 163 人に対しての放射線の理解に対するアンケートが行われ，10 問の正誤問題が出題された[45]．研修医は放射線医学の講義を在学中に受講し，今回の放射線業務従事者としての教育訓練

表 5. 放射線業務従事者の教育

1. 放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行規則における教育訓練

第 21 条の二

一　管理区域に立ち入る者（第二十二条の三第一項の規定により管理区域でないものとみなされる区域に立ち入る者を含む.）及び取扱等業務に従事する者に，次号から第五号までに定めるところにより，教育及び訓練を行うこと.

二　放射線業務従事者に対する教育及び訓練は，初めて管理区域に立ち入る前及び管理区域に立ち入った後にあっては一年を超えない期間ごとに行わなければならない.

三　取扱等業務に従事する者であって，管理区域に立ち入らない者に対する教育及び訓練は，取扱等業務を開始する前及び取扱等業務を開始した後にあっては一年を超えない期間ごとに行わなければならない.

四　前二号に規定する者に対する教育及び訓練は，次に定める項目について施すこと.

イ　放射線の人体に与える影響

ロ　放射性同位元素等又は放射線発生装置の安全取扱い

ハ　放射性同位元素及び放射線発生装置による放射線障害の防止に関する法令

ニ　放射線障害予防規程

五　前号に規定する者以外の者（第二十二条の三第一項の規定により管理区域でないものとみなされる区域に立ち入る者を含む.）に対する教育及び訓練は，当該者が立ち入る放射線施設において放射線障害が発生することを防止するために必要な事項について施すこと.

2　前項の規定にかかわらず，同項第四号又は第五号に掲げる項目又は事項の全部又は一部に関し十分な知識及び技能を有していると認められる者に対しては，当該項目又は事項についての教育及び訓練を省略することができる.

3　前二項に定めるもののほか，教育及び訓練の時間数その他教育及び訓練の実施に関し必要な事項は，原子力規制委員会が定める.

補足）原子力規制委員会による教育訓練時間

イ：30 分，ロ：4 時間，ハ：1 時間，ニ：30 分

2. 電離則の特別の教育

（透過写真撮影業務に係る特別の教育）

第 52 条の五　事業者は，エックス線装置又はガンマ線照射装置を用いて行う透過写真の撮影の業務に労働者を就かせるときは，当該労働者に対し，次の科目について，特別の教育を行わなければならない.

一　透過写真の撮影の作業の方法

二　エックス線装置又はガンマ線照射装置の構造及び取扱いの方法

三　電離放射線の生体に与える影響

四　関係法令

補足）厚生労働省による時間

一：1 時間 30 分，二：1 時間 30 分，三：30 分，四：1 時間

（表 5）を受けたにもかかわらず，「X 線照射室では，照射後短時間の間，放射線が残存している」という設問の正答率は約 59% と低かった.「β 線の本体は電子である」では約 74%，「X 線と γ 線の本体は，いずれも電磁波である」78% とそれほど高くはなかった. これらのことから，研修医は放射線に関心が薄く，知識は十分とはいえないと考えられる.

看護師に関しては，病院内で放射線に接する機会が多いにもかかわらず，放射線に対する基礎的な知識は，多くのアンケート調査で十分ではないと思われることが指摘されている [46~49]. これらの報告の結果，放射線に関する知識は不十分であり，今後の教育のあり方が問題となっている.

九州地方の特定機能病院に勤務する看護師 677 人（回答率 58%）を対象に 2013 年に放射線診療に関連したアンケート調査が行われ，放射線の知識が調べられた.「自然放射線について知っているか」で「はい」と答えた割合は 43.5%，「放射線の性質と単位」で「よく知っている・少し知っている」と答えた合計割合は 21% と，放射線に関する知識は低いことが示された [46].

鹿児島県（川内原発立地）の全保健師 462 人（回収率 48.1%）を対象に，放射線に関する知識の必要性について郵送によるアンケート調査が 2014 年に行われた [47]. 放射線の知識に関する 9 項目の質問の中で，「自然放射線」は 72% であったが，「放射線と放射能の違い」は 47%，「放射線の種類」は 59% と低くなった. 通常のアンケート項目にはない「確定的影響のしきい値や放射性セシウムの規制値」，「日本の食品中の放射性セシウムの規制値」に関しては，知っていると答えた割合は，それぞれ 9.5% と 6.3% と非常に低かった. 原子力発電所の立地県であるが，知識が不十分であることを十分に理解していることから，日常，非日常に活かせる放射線教育が必要であると結論づけている. また勤務場所や業務内容によって理解度が異なることも判明した.

事故前にも看護師を対象とした放射線に関するアンケート調査が行われていた. 宮城県の病床数 450 の救

急告示病院の看護師 305 人（回答率 70.8%）を対象とし，2008 年に放射線教育に関するアンケート調査が行われた[48]．「放射線にはいろいろな種類があることを知っていますか」という質問で「はい」と答えた割合は 24.5% と低かった．

近畿地方の総合病院に勤務する看護職 350 人（回収率 82.9%）での 2005 年の放射線に関する知識アンケート調査の結果では，「放射線の性質と単位」をよく知っている・少し知っていると答えた人の合計はわずか 8% と非常に低かった．放射線に関する教育の要望に対して，「受けたい」と答えた人は 212 人（76.8%）と多くの人が望んでいた[49]．

医師は学部で放射線教育を受けている．千葉県の小児科医を対象として 2015 年に行われたアンケート結果では，「自然放射線も人工放射線もその生物学的作用は同じである」，「致死量の放射線照射直後のマウスを手にもっていても被曝の心配はない」の各問いに対しての正答率は 6 割で，4 割の医師が被曝を心配していることが問題であると指摘している[50]．

さらに放射線の生体影響に関する記述は，本論文では省略しているが，放射線の専門家，医師，看護師や放射線診療技師においても，基本的知識が不足していることも指摘されている[48]．

Ⅶ. 初等・中等教育における放射線教育の現状

1. 中学校教員

全国中学校約 5,001 校の中学校理科教員を対象にアンケート調査が 2008 年に行われた（回収率 23%）[10]．放射線について教えたことがない人は 56% で，実習・実験をしない人は 83%，学校で放射線を習っていないか・記憶がない人は 46% であった．特徴的なことは，「教えないほうがよい教え方をした」と答えた人が 7% いた．すなわち正しく教えられた人は 35% と少なかった．中学生に教える内容はそれほどむずかしくはないが，この割合から考えると放射線に対する知識不足と自分自身が学ぶ場が提供されていないことが問題であると考えられる．このアンケートは全国の中学校教員を対象としているが，回収率が 23% と低いので，全体としては放射線教育があまりされておらず，大多数の中学校教員が放射線教育を行うのに問題があると考えられる．しかし地域別にみると，原子力発電所立地県では状況が異なることも報告されている[7~9]．

島根原子力発電所がある島根県内 105 校の理科の中学校の教員 236 人（回収率 46.6%）を対象に，2012 年にアンケートが行われた[7]．放射線に関する理解度に関する問で「まあまあ理解している」，「十分に理解している」の割合が 75.5% という高い値を示したが，この理由として放射線の授業の教材として，講演会や研修会からの情報を利用している割合が 26.7% と，インターネット（27.2%）に次いで 2 番目となっているように，積極的な姿勢で取り組んでいるためと考えられている．また県としても原子力推進のために，エネルギーや放射線教育に力を入れていると考えられる．

反対に原子力発電所がない岐阜県の理科専門の現職教員 76 人（小学校 22 人，中学校 38 人，高等学校 16 人）に対して，2014（平成 26）年度の教員免許状更新講習時に教育経験と意識について，質問紙による調査が実施された[8]．放射線を授業で扱った経験あると答えた割合は 24%，放射線を学習した経験は 48% と低かった．放射線教育の不安に対して「かなりそう思う」と「ややそう思う」の割合はそれぞれ 63%，22% と大部分の教師が，放射線教育ができそうもないと感じている．この結果は前述の全国の中学校教員のアンケート調査結果と一致している．

原発とはあまり関係がない秋田県の全中学校，全理科教員 282 人（回収率は 52.8%）を対象に，2011 年に放射線の指導に関するアンケート調査が行われた[9]．X 線，電磁波，放射線と放射能の違いを「中学生に説明できる」と回答した割合は，それぞれ 52.3%，54.4%，63.8% とそれなりの値を示した．中学校の放射線教育で使用した教材としては，大部分の教員は教科書を用いたが（72%），副読本で教育した教員もわりと多かった（20%）．同時に行われた中学生のアンケート結果（前述）では，それらの知識がかなり低かったことを考えると，これから放射線教育の効果が期待できる．

2. 高校教員

高校教員を対象とした放射線教育のアンケート調査はあまりみられない．高校では，物理で多かれ少なかれ放射線の項目が必ず含まれていたため，それほど関心がもたれなかったと考えられる．

全国高校約 6,000 校のうちの 3,000 校の理科教員を対象にアンケート調査が事故前の 2009 年に 1 回目，2010 年に 2 回目が行われた[51,52]．1 回目では 614 人（回収率 20%），2 回目では 402 人（回収率 16%）の回答が得られた．「放射線や放射能について授業で教えている人」は 1 回目のとき 89% で，内容としては放射線の性質（61%），放射線の利用（56%），自然放射線・放射能（45%）と広い範囲の中で一部分だけしか教えていないことが示された．2 回目でも 90% の回答があった．授業時間については，1 回目は，1 時

間以内が 40%，1〜3 時間が 44% と授業時間が少なかったが，2 回目では，それぞれ 45% と 45% で，ほぼ同様な傾向になった．中学校の教育指導要領の変更（平成 23［2011］年度施行）で，「放射線の性質と利用にもふれること」が復活したことに関しては，知らなかったと答えた人が 1 回目では 74% と非常に高かったが，2 回目では 70% と少し改善された．またそのことで「授業に変化が起こると思いますか」という質問には，「かわらないと思う」（1 回目 67%）と答えた人が大部分であった．1 回目では原子力・放射線の学習における外部協力や支援を受けた割合は 12% で，2 回目では設問が少しかわり，受けたい割合は 40% であった．4 割の人が受けたいと考えているということは，自分の知識だけで教えるのがむずかしいと考えている人が少なくとも 4 割はいると考えられる．実際に実行している人はそのうちの 1/3 に満たないことがわかった．さらに，アンケートの回収率が低いため，実際には放射線教育に対して十分な知識をもって教えられる教員数は，さらに少ないと考えられる．また，多くの教員が外部からの協力を得たいと考えていることから，協力できる機関や専門家の集団はこれらの事実を把握し，高校との協力関係を深め，放射線教育に積極的に取り組むべきである．

事故後の 2013 年に兵庫県の高等学校実習教員に対して物理実験の実施に関するアンケート調査が行われた[53]．82 校の回答から，新課程「物理基礎」（2 単位）で放射線に関する実験を行ったのはわずか 2 校であった．実験内容は，霧箱による放射線観察と測定器を用いた放射線測定であった．

Ⅷ. 放射線業務従事者における放射線教育

医療現場では，日常的に放射線を取り扱う．放射線は使用法によっては，人体に障害をもたらす可能性があることから，放射線を発生する機器や使用にあたっては，法律で厳格に定められている．

1. 放射線の定義

物理学的定義では放射線は電磁放射線であり，電離放射線と非電離放射線として分類されている（表 6）．一般的に人々が使用している放射線はこのうち電離放射線を示している．電磁放射線は電離放射線と非電離放射線に分けられているが，総務省の定義では電離放射線は空気を電離させることができ，3×10^{15}Hz（波長 100nm）を超える周波数を有するとしている[54]．それ以下の周波数のものは非電離放射線と分類され，紫外線の一部，可視光線，赤外線，電波などが含まれる．しかし分類によっては X 線と紫外線を異なったものとし，前者は電離放射線，後者は非電離放射線としている．周波数が高いということは，［光のエネルギー＝プランク定数×周波数］の式で表されるように，周波数に比例（波長に反比例）してエネルギーが大きくなる．このエネルギーにより人体を構成している細胞内の DNA の二重らせんが切断され，修復が不完全であると発がんなどが発生するといわれている．一般的には，非電離放射線はこのような人体への影響はないとされているが，科学的にはまだ証明されていない．

表 6. 放射線の分類

1. 電離放射線
   直接電離放射線（荷電粒子線）
      α 線，β 線，陽子線など
   間接電離放射線
      非荷電粒子線
         中性子線，π^0 中間子線，ニュートリノなど
      電磁波（電磁放射線）
         γ 線，X 線
2. 非電離放射線
   電磁波
      電波，赤外線，可視光線，紫外線など

法律では，物理学的な分類とは異なる．医療に関係する放射線関連の法律としては，「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律」（一般的には放射線障害防止法と呼ばれている），「電離放射線障害防止規則」（電離則），「医療法」，「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）の 4 つがある[55]．放射線の語句は「核燃料物質，核原料物質，原子炉及び放射線の定義に関する政令」の第 4 条（放射線）で定義されている．そして原子力基本法第 3 条第 5 号により放射線が定義される．その後放射線障害防止法第 2 条の中で，「放射線」とは，原子力基本法第 3 条第 5 号に規定する放射線をいう，と定められる（表 7）．重要なことは，医療上の X 線は，法律上の放射線には含まれていない．法律上は，1MeV 以上のエネルギーでない X 線は放射線扱いとはならない．この値は電子対生成が起きる閾値（1.02MeV）を基準としている．診断用の X 線発生装置は最大で 150kV（JIS4703 医用 X 線高電圧装置通則により形式認定装置ごとの公称最高管電圧が規定されている）であり，エネルギー的には最大で 150kV しか発生しないので，法律上は放射線に含まれず，すべて X 線扱いとなる（悪性腫瘍の放射線治療に用いる放射線発生装置から発生される数 MeV の X 線は放射線扱い）．X 線装置は，医療法施行規則第 24 条 2 で，定格出力の管電圧が 10kV 以上であり，かつ，その有

表 7. 法令における放射線の定義

1. 核燃料物質，核原料物質，原子炉及び放射線の定義に関する政令
第４条（放射線）
原子力基本法第３条第５号の放射線は，次に掲げる電磁波又は粒子線とする．
（1）アルファ線，重陽子線，陽子線その他の重荷電粒子線及びベータ線
（2）中性子線
（3）ガンマ線及び特性エックス線（軌道電子捕獲に伴って発生する特性エックス線に限る）
（4）１メガ電子ボルト以上のエネルギーを有する電子線及びエックス線
2. 原子力基本法
（定義）
第３条　この法律において次に掲げる用語は，次の定義に従うものとする．
五 「放射線」とは，電磁波又は粒子線のうち，直接又は間接に空気を電離する能力をもつもので，政令で定めるものをいう．
3. 放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律
（定義）
第２条
この法律において「放射線」とは，原子力基本法第三条第五号に規定する放射線をいう．
4. 電離放射線障害防止規則
第２条　この省令で「電離放射線」（以下「放射線」という）とは，次の粒子線又は電磁波をいう．
一　アルファ線，重陽子線及び陽子線
二　ベータ線及び電子線
三　中性子線
四　ガンマ線及びエックス線

するエネルギーが 1 メガ電子ボルト未満のものと定義されている．

2. 医療従事者の教育

事業主は放射線や X 線を扱うものに対して，教育を受けさせなければならないことが法律で定まっている．それにより病院で勤務する医師，歯科医師，診療放射線技師が X 線装置などを扱うには，教育を受ける必要がある．一定以上の放射線量を超える可能性がある区画（管理区域：医療法 30 条 26 の 3 項，電離則第 3 条，放射線障害防止法第 1 条）に立ち入る前に，決められた科目を一定時間以上，受講する必要がある．これら管理区域に立ち入るものは診療放射線従事者（医療法施行規則 30 条 18）または放射線業務従事者（放射線障害防止法施行規則第 1 条 8，電離則第 4 条）と定義されている（表 5）．

X 線（政令で定められた）を扱う場合には，医療法と電離則が，放射線や放射性同位元素など（政令で定められた）を扱う場合には，さらに放射線障害防止法が適用される．放射線業務従事者が受講する教育内容と教育時間は，法令によって定められている．医療法に関しては，教育受講のための規定はないが，電離則の適応を受けるので，教育が必要となる．電離則だけの適用では，管理区域に立ち入る前に 1 回のみの受講でよいが，放射線障害防止法が適用となると，毎年の教育訓練の受講が必要となる（表 5）．

管理区域に立ち入るには，教育だけではなく健康診断の受診も必要となる（電離則第 56 条，放射線障害防止法 23 条）．さらに被曝線量を測定するために，個人線量計を装着しなければならない

3. 医科・歯科での X 線装置利用状況

2014 年の厚生労働省の報告によると歯科医師では，歯科医師数 108,465 人中 96,575 人（89.0%）と大部分が歯科診療所に従事している．歯科診療の形態から，歯科診療所には X 線装置が必ず設置され，歯科医師が自分で撮影を行っている．しかし医師では，医師数 340,964 人中 130,678 人（38.3%）が一般診療所に従事している [56]．2005 年では，一般診療所における単純 X 線撮影施設数は 45,525（46.7%）であったが [57]，2008 年以降では，単純 X 線撮影施設数の項目は削除され，CT だけになった．2014 年の CT 検査施設数は 5,360（5.3%）と診療所数に対してかなり少ない．また多くの診療所で，診療放射線技師も撮影していることなどから考えると，医師自身が X 線撮影を行う割合は，まれであると考えられる．病院における放射線科医も大部分は診断に従事し，撮影は診療放射線技師が行っている．すなわち医師と歯科医師では X 線撮影に対する関心度が異なっている．学生でも歯科学生は，放射線を身近なものと考える傾向にある．その結果，医療従事者では，診療放射線技師についで歯科医師が放射線に対する知識が高いと考えられる．

Ⅸ．医学部，歯学部の放射線教育

徳島大学医学部医学科学生は臨床実習で放射線管理区域内での実習を必修としている分野（消化器内科学，消化器・小児外科学，脳神経外科学，放射線科学，産科婦人科学，心臓血管外科学，循環器内科学）があるため，法定に定められた放射線業務従事者の教育訓練を受講している．放射線科学の臨床実習は5日間の40時間が必須となっている．

看護学専攻は正規の放射線関連の講義は行っていない．3年生で選択科目として放射線衛生学が1単位あり，授業の概要としては放射線の生物学的影響，国際放射線防護委員会勧告およびわが国の防護関係法令，自然放射線被曝，医療被曝，職業被曝さらに公衆・職業人に対する放射線影響について考え，不必要な放射線被曝を避ける方策について学ぶことである．選択者は毎年1人か2人である．

歯学部歯学科では臨床にあがる前に歯科放射線学の30時間の講義と32時間の基礎実習が必須となり，その後，歯科放射線科で15時間の臨床予備実習と36時間の臨床実習が必須となっている．

全国の医学部（医科および看護学科）をみても，放射線に関する教育は同様であると考えられる．しかし歯学部では講義や基礎実習の教育時間は同様であるが，基礎実習と臨床実習の教育時間は大学により大きく異なっている．歯学部で放射線教育の時間が長いのは，かつての歯科医師国家試験で歯科放射線学が単独科目として必須問題となっていたことによる．現在では，単独科目としての項目はなくなり，総合的な分類となったが，その中に各科の問題が含まれている．さらに，領域がまたがる複合問題も出題されている．以前の医師国家試験では放射線科目は必須ではなく，選択科目であった．現在では歯科医師国家試験と同様に科目ごとの試験ではなく，すべての科目を取り混ぜた総合問題形式となり，具体的な科目名はない．以前の出題基準や学ぶべき科目数の違いから学部での放射線教育時間に大きな差が出ていると考えられる．看護師国家試験では，出題基準に放射線関連の内容は含まれていないため，大部分の大学で放射線教育を行っていない．これは1996年の指定規則の改正のおりに，放射線に関する教育科目はなくなったためである．

Ⅹ．ま と め

日本のエネルギー政策として原子力推進を図るために，約30年ぶりの放射線教育の復活を試みた，正にそのとき，福島第1原子力発電所の事故が起き，多量の放射性同位元素が大気中に放出され全国にばらまかれた．今まではあまり放射線障害の問題は取り上げられなかったが，放射性同位元素が食品や飲料水に含まれたことで，全国的に大問題になった．その結果，日本の電力政策の施行に障害が及んだ．現在でも電力の主軸をなす原子力発電所の大部分は停止したままである．このような問題が発生したとき，放射線に関する相談相手として適切なものは医療従事者であることも判明した．このように放射線の利益と問題点が明らかになり，国民が非常に関心をもつ世の中になってきたため，医療従事者としてさらなる放射線の正しい知識をもつべきである．とくに国民が期待していることは，放射線の人体への影響に関する事柄である．初等・中等教育における現在の放射線教育はアンケート調査の結果から，原子力発電所の立地関係や今回の事故の影響度の違いにより，教育の力の入れ方が大きく異なっていることが判明した．このような地域格差を考慮した教育や教育者の育成にも十分に手を差し伸べる必要がある．

（本研究はJSPS科研費JP16K11508の助成を受けたものです）

文　献

1) 広島市：原爆死没者名簿．〈http://www.city.hiroshima.lg.jp/www/contents/1283234802275/index.html〉（2017年11月アクセス）
2) 長崎市：原爆死没者名簿．〈http://www.city.nagasaki.lg.jp/heiwa/3020000/3020100/p002235.html〉（2017年11月アクセス）
3) 原子力委員会：原子力知識の普及啓発，原子力白書1977．〈http://www.aec.go.jp/jicst/NC/about/hakusho/wp1977/index.htm〉（2017年11月アクセス）
4) 資源エネルギー庁：平成28年度エネルギーに関する年次報告（エネルギー白書）．〈http://www.enecho.meti.go.jp/about/whitepaper/2017pdf〉（2017年11月アクセス）
5) 文部科学省：新しい放射線副読本．〈http://www.mext.go.jp/b_menu/shuppan/sonota/detail/1344732.htm〉（2017年11月アクセス）
6) 山根悠希，松崎昌之：中学校教科書における放射線の取扱いの比較．九州の物理教育 **1**：15–17，2015.
7) 別木政彦，森川菜緒，塚田真也ほか：放射線教育に対する教員の意識の調査と教材．教育臨床総合研究 **12**：43–51，2013.
8) 中村　琢：中学校教員のための放射線教育―教員免許状更新講習の取り組み．岐阜大学教育学部．教師教育研究 **11**：53–62，2015.
9) 保坂　学，藤田静作：中学校理科における放射線の学習に関する現状と課題．秋田大学教育文化学部教育実践研究紀要 **34**：25–34，2012.

10）NPO 法人放射線教育フォーラム：中学校教員を対象にした放射線に関するアンケート回答の分析と解説．放射線教育フォーラム 2008 年 11 月活動報告書，放射線教育フォーラム，東京，2008.
11）福島県教育委員会：平成 27 年度放射線教育推進支援事業放射線等に関する指導資料，第 5 版，2016.〈http://www.gimu.fks.ed.jp/htdocs/index.php?page_id=30〉（2017 年 11 月アクセス）
12）新潟県教育庁義務教育課：放射線等に関する副読本の活用の手引き，2012.〈http://www.pref.niigata.lg.jp/gimukyoiku/1333486818926.html〉（2017 年 11 月アクセス）
13）群馬県教育委員会：放射線に関する指導資料，2012.〈http://www.nc.gunma-boe.gsn.ed.jp/index.php?page_id=67〉（2017 年 11 月アクセス）
14）Yoshida M, Honda E, Dashpuntsag O et al：Availability of Japanese Government's supplemental texts on radiation reflecting the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident for elementary and secondary education from dental students' understanding. J Environ Radioact **155–156**：7–14, 2016.
15）Yoshida M，Honda E：Influence of radiation education on risk perception in Japanese Dental students. Dent Health Curr Res **3**：1–6，2017.
16）放射線等に関する副読本作成委員会：放射線等に関する副読本掲載データ，文部科学省，2011.〈http://www.mext.go.jp/b_menu/shuppan/sonota/attach/1313004.htm〉（2017 年 11 月アクセス）
17）文部科学省：小学校学習指導要領解説；理科編，2017.〈http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/new-cs/1387014.htm〉（2017 年 11 月アクセス）
18）国立教育政策研究所：学習指導要領データベースインデックス.〈https://www.nier.go.jp/guideline/〉（2017 年 11 月アクセス）
19）文部科学省：中学校学習指導要領解説；理科編，2017.〈http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/new-cs/1387016.htm〉（2017 年 11 月アクセス）
20）田中隆一：学校における放射線教育，第 12 回原子力委員会資料第 1–1–2 号，2010.〈http://www.aec.go.jp/jicst/NC/iinkai/teirei/siryo2010/siryo12/siryo1-2-2.pdf〉（2017 年 11 月アクセス）
21）文部科学省：新制高等学校の発足.〈http://www.mext.go.jp/b_menu/hakusho/html/others/detail/1317746.htm〉（2017 年 11 月アクセス）
22）文部科学省：高等学校学習指導要領解説；理科編，2009.〈http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/new-cs/youryou/1282000.htm〉（2017 年 11 月アクセス）
23）田村剛三郎ほか：高等学校・新物理基礎，第一学習社，広島，2016.
24）田村剛三郎ほか：高等学校・物理，第一学習社，広島，2016.
25）日本学術会議科学者委員会・科学と社会委員会合同：これからの高校理科教育のあり方，2016.〈www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-t224-1.pdf〉（2017 年 11 月アクセス）
26）広井　禎，村井幸広，三門正吾ほか：放射線教育カリキュラムの課題と現状．放射線教育国際シンポジウム報文集（ISRE98）1998：JAERI-Conf 99–011, 348–354，1998.
27）原子力災害対策本部：原子力安全に関する IAEA 閣僚会議に対する日本国政府の報告書―東京電力福島原子力発電所の事故について．2011.〈http://www.meti.go.jp/earthquake/nuclear/backdrop/20110607001.html〉（2017 年 11 月アクセス）
28）松村　宏，斎藤　究，石岡　純ほか：高速道路上のガンマ線測定により得られた福島第一原子力発電所から飛散した放射性物質の拡散状況．日本原子力学会和文論文誌 **10**：152–162，2011.
29）原子力規制委員会：放射線モニタリング情報.〈http://radioactivity.nsr.go.jp/ja/list/362/list-1.html〉（2017 年 11 月アクセス）
30）福島県：緊急被ばくスクリーニングの活動状況について．〈https://www.pref.fukushima.lg.jp/sec/21045c/iryou-screeningkatsudou.html〉（2017 年 11 月アクセス）
31）石田菜摘，杉田克生，高橋博代：学習指導要領改訂に伴う中学校の放射線教育の実態調査．千葉大学教育学部研究紀要 **62**：361–366，2014.
32）崎山比早子：放射線教育の問題点．科学 **82**：1116–1123，2012.
33）岩波書店科学編集部：全国（47 都道府県・政令指定都市）教育委員会アンケート．科学 **10**：1146–1147，2012.
34）村井健志：放射線教育の現状と放射線に関する意識調査．INSS Journal **20**：28–37，2013.
35）工藤ひろみ，床次眞司，細田正洋ほか：一般市民の放射線の基礎知識に関するアンケート調査―放射線の基礎知識の講演会に参加した浪江町民と青森県 3 市民の比較から．保健物理 **51**：92–97，2016.
36）消費者庁：風評被害に関する消費者意識の実態調査（第 10 回）について．2017.〈http://www.caa.go.jp/earthquake/understanding_food_and_radiation/harmful.rumor〉（2017 年 11 月アクセス）
37）東京都下水道局：下水道・放射線情報.〈http://www.gesui.metro.tokyo.jp/business/technology-statistics/radiologicalinfo/〉（2017 年 11 月アクセス）
38）福徳康男：鹿児島県下小・中学生の放射線の理解に係る科学的リテラシーの調査．日放線安全管理会誌 **8**：141–148，2009.
39）福山隆男：愛媛県下における中学生のエネルギーに対する知識と関心についての基礎知識．愛媛大学教育学部紀要 **55**：145–151，2008.
40）日本原子力産業会議：「FNCA 各国高校生の放射線についての知識，関心等に関する合同アンケート調査」報告書．平成 14 年度「近隣アジア諸国における原子力安全調査事業」FNCA 原子力広報（PI）プロジェクト，日本原子力産業会議，2003.
41）西谷源展：放射線に対する意識と学校教育の影響．日放線技会誌 **60**：1555–1563，2004.
42）小野英喜：福島原発事故から教育課程を考察する．立命館高等教育研究 **12**：101–116，2012.
43）林　　渉：教師志望学生の「原子力発電，放射線，

エネルギー・環境問題」に関する意識調査．東海学園大学研究紀要 **19**：179–194，2014.
44）山中有美：放射線に対する知識の現状．学校での放射線リスク教育ガイドブック，千葉大学教育学部養護教諭教育講座，千葉，p. 14–17，2015.
45）松田尚樹，三浦美和，山内基弘ほか：臨床研修医への放射線教育から見えてきたもの―放射線の理解とリスク認知度の解析．Radioisotopes **63**：435–442，2014.
46）渡辺明美，寺崎敦子，鎌田雅子ほか：看護師の放射線に関する知識と不安の現状と関連性について．日放線看護会誌 **3**：54–64，2015.
47）松川京子，松成裕子：原子力発電所立地県における保健師の放射線に関するに関する知識等の実態調査．日放線看護会誌 **4**：1–11，2016.
48）森島貴顕，千田浩一，繁泉和彦ほか：看護師の放射線に対する知識の現状および放射線教育の重要性―500 床規模の医療機関に勤務する看護師を対象としたアンケート調査．日放線技会誌 **68**：1373–1378，2012.
49）西　紗代，杉浦絹子：看護職者の放射線に関する知識の現状と教育背景．三重看誌 **9**：63–72，2007.
50）杉田克生：日欧での放射線教育の現状．放線生物研 **50**：281–290，2015.
51）放射線教育フォーラム：放射線教育の輪を広げよう．放射線教育フォーラム 2009 年度活動報告書，放射線教育フォーラム，東京，2010.
52）田中隆一，黒杭清治，辻萬亀雄ほか：放射線教育に関する高校教員への第 2 回アンケート調査の結果及び記載意見の紹介．放射線教育 **14**：7–16，2010.
53）兵庫県教育研究会科学部会理科実習教員部会運営委員会：『物理実験』についてのアンケート結果報告．2013．〈http://www.hyogo-c.ed.jp/~rikagaku/jjmanual/network/netframe.htm〉（2017 年 11 月アクセス）
54）総務省：電波利用ホームページ．〈http://www.tele.soumu.go.jp/j/sys/ele/pr/〉（2017 年 11 月アクセス）
55）厚生労働省：医療分野における放射線の管理に関する現状．第 1 回医療放射線の適正管理に関する検討会資料 2，2017．〈http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000162629.html〉（2017 年 11 月アクセス）
56）厚生労働省：医療施設調査，平成 26 年（2014）医療施設（静態・動態）調査・病院報告の概況．2014．〈http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/14/〉（2017 年 11 月アクセス）
57）厚生労働省：医療施設調査，平成 17 年（2005）医療施設（静態・動態）調査・病院報告の概況．2005．〈http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/05/〉（2017 年 11 月アクセス）

Current status and history of radiation education ; considering the Fukushima Dai-ichi nuclear disaster

Midori Yoshida, Eiichi Honda

Department of Oral & Maxillofacial Radiology,
Institute of Biomedical Sciences,
University of Tokushima Graduate School

Summary

Since the Fukushima Dai-ichi nuclear disaster in 2011, Japanese people's interest in radiation has dramatically changed. After the incident, most nuclear power plants were switched off and they have not yet resumed operation. This has forced the Japanese government to alter the electric energy policy. Although the energy policy is dependent on public opinion, the general public has little knowledge of radiation and atomic power, because radiation education has not been taught in elementary or secondary schools for approximately 30 years. Hence, the government has created two supplementary texts on radiation—one for elementary school students, and the other for middle and high school students. As radiation experts, however, we felt that many phrases used in the texts were too difficult, and therefore, we launched a survey to gauge dental students' understanding of the texts, as dental students will routinely use X-rays as part of their work. The survey revealed that the dental students did not fully understand the phrases in the supplementary text for elementary school students. Thus, the method of radiation education needs to be rethought. Furthermore, reports on the radiation knowledge questionnaire helped us realize that radiation knowledge is scarce among high school and university students. There were previously very few teachers who could teach about radiation in junior-high and high schools, and this skill is highly desired. The purpose of the review is to reconsider the history of Japanese radiation education in elementary and secondary schools, to update the current status of public knowledge of radiation, and to explain the status of radioisotopes in the Fukushima Dai-ichi nuclear disaster.

Key words : ministry's curriculum guideline, questionnaire, dental student, radiation education, supplemental text

間葉系幹細胞を利用した再生医療における新たな戦略

石崎　明，客本齊子，横田聖司，加茂政晴，帖佐直幸
岩手医科大学生化学講座細胞情報科学分野

要旨：間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell：MSC）は，骨芽細胞，脂肪細胞や軟骨芽細胞などの間葉系細胞に分化しうる体性幹細胞である．MSC はヒトの骨髄組織をはじめ，脂肪組織や臍帯中の Wharton のゼリーなどに存在することが確かめられており，骨，軟骨，血管あるいは心筋などを形成する能力があることから，再生医療への応用が期待されている．

MSC を用いた再生医療を実現するためには，幹細胞性（stemness）の高い MSC を *ex vivo* の環境でいかに大量に培養できるかがポイントとなる．しかし，一般的に，MSC は *ex vivo* での細胞増殖に伴いその stemness は消失し，組織再生能力は低下する．一方，骨組織再生を目的とした MSC の移植の際には，外科的処置に伴う炎症反応が生じる．炎症反応により骨形成は抑制され，骨吸収が促進されるため，MSC 移植による骨組織再生医療を実施する場合には，抗炎症療法を併用することが望ましい．

ここでは，われわれが発見した stemness を維持したまま *ex vivo* で MSC を増殖させる分子メカニズムならびに MSC が抗炎症性マクロファージを増殖させる分子メカニズムについて解説するとともに，これらの分子基盤を応用した新たな骨組織再生医療樹立の可能性についてお示ししたい．

Key words：間葉系幹細胞，再生医療，幹細胞性，骨芽細胞，脂肪細胞，軟骨芽細胞，炎症，M2 マクロファージ

Ⅰ．はじめに

幹細胞とは二つの能力すなわち“自己複製能力”と“多分化能力”を併せもつ細胞のことをいう．これまでに，幹細胞としては胚性幹細胞（embryonic stem cell：ES 細胞）や人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell：iPS 細胞）が知られており，いずれの細胞も再生医療（regenerative medicine）への応用が期待されている．しかし，ES 細胞においては，倫理的な理由から再生医療への応用はむずかしく，また iPS 細胞においてはそのがん化の可能性から再生医療への応用は制限されている．一方，われわれの体内の各組織中には，ES 細胞や iPS 細胞ほどの多分化能力はもたないが，炎症などによる組織破壊の後に組織再生に働く体性幹細胞（somatic stem cell）が存在する．この体性幹細胞は，倫理的問題や発がん性を回避しうる点で，再生医療への応用に適していると考えられている．ここでは，体性幹細胞の中でも，整形外科領域や歯科領域などでの骨組織や軟骨組織あるいは靭帯組織などの間葉系組織の再生医療への応用が期待されている間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell：MSC）に焦点を当て，その幹細胞としての性質についての最新の知見についてとりまとめて述べるとともに，MSC の再生医療への利用にあたり問題点となる事項をあげ，その問題点を克服するためにわれわれがすすめている研究の概要についての解説を加えたい．

連絡先：石崎　明　aishisa@iwate-med.ac.jp

Ⅱ．MSC とは？

MSC は骨髄や脂肪組織などに存在し，プラスチック製の培養プレートの表面に接着して増殖しコロニーを形成する性質を有しており，また CD73（ecto–5’–nucleotidase），CD90/Thy1 ならびに CD105/endoglin/SH2 などの細胞表面マーカーを発現するが，CD34，CD45 や HLA–DR などの造血性細胞表面マーカーは発現しない[1,2]．加えて，近年 CD146 あるいは CD271/low-affinity nerve growth factor receptor

（LNGFR）についてもMSCの細胞表面マーカーとして認識されている[3]．さらには，MSCは骨芽細胞（osteoblast），脂肪細胞（adipocyte）ならびに軟骨芽細胞（chondroblast）に分化する能力を有していることが知られている[4]．なお，骨髄中に含まれるMSCの割合は全細胞中の0.001～0.01%と非常に少なく[5]，また脂肪組織中に含まれるMSCの割合は全細胞中の3%程度と，骨髄中よりもかなり多くのMSCが含まれていると報告されている[6]．MSCの分離については，骨髄組織や脂肪組織由来の細胞集団より，細胞表面のMSCマーカーに対する特異的な抗体を用いてMSCを蛍光ラベルしたうえで，セルソーターを用いて選別する方法が一般的である．このほかにも，MSCマーカーに対する特異的な抗体が付着した磁気ビーズと細胞集団とを混和した後，抗体を介してMSCに結合した磁気ビーズを磁力で回収することにより，MSCを選別する方法も用いられている．いずれの方法によるMSCの選別方法を用いても，その選別後には組織再生を十分に担える数のMSCが得られるように，*ex vivo*での細胞培養法によりいったんMSCを増殖させてから移植に利用することが望ましい．しかし，一般的にMSCはその増殖に伴い，stemnessを失っていくことが明らかとされている．すなわち，MSCが分裂して増えるに伴い自己複製能力や多分化能力が低下してしまうのである[7]．このため，ヒト体内から取り出したMSCを利用した再生医療を推進するためには，そのstemnessを失わせることなく*ex vivo*にて増殖させる技術が必要であり，現在いろいろな研究がすすめられている．その中でも，最近われわれが新たに発見したMSCのstemnessの維持に働く細胞内シグナル伝達経路について解説したい．

Ⅲ．SCRG1/BST1系を介した新たなシグナル伝達機構により誘導されるMSCのstemness維持効果について

MSCのstemness，すなわち“自己複製能力”と“多分化能力”は，この細胞を用いた再生医療には不可欠である．これまでに，転写因子であるOct4とNanogはDNAメチル基転移酵素［DNA（cytosine-5）-methyltransferase 1：Dnmt1］の発現を誘導し，このDnmt1が細胞増殖抑制効果のあることが知られているp16やp21の発現を転写レベルで抑制することにより，MSCの自己複製能力と未分化状態を維持することが報告されている[8]．興味深いことにWenらは，血管内皮前駆細胞（endothelial progenitor cell：EPC）とMSCの共培養（細胞間接触のないトランスウェルを用いた共培養）では，EPCとMSCとの可溶性成分による相互作用により，MSCのstemnessの維持に働く転写因子Oct4，Sox2，NanogならびにKlf4の発現が上昇して自己複製能力と多分化能力が維持されることを報告している[9]．また，Sukarawanらは，線維芽細胞増殖因子-2（fibroblast growth factor-2：FGF-2）がMSCのOct4やNanogの発現を誘導することにより，自己複製能力と多分化能力が維持されると報告している[10]．しかしながら，MSCのstemnessの維持に働くOct4とNanogなどの転写因子発現量の制御システムについては不明な点が多い．

一方，ヤギやヒツジがスクレイピー（scrapie）に感染すると伝達性海綿状脳症（transmissible spongiform encephalopathy：TSE）を呈することが知られている[11]が，*scrapie responsive gene 1*（*SCRG1*）はスクレイピーに感染してTSEを呈したマウスの脳で，その発現が上昇する遺伝子として報告された[12]．SCRG1は98個のアミノ酸からなるペプチドであるが，N末端にシグナル配列を有することが知られており，分泌タンパク質として働くことが予測されていたが，MSCにおけるSCRG1の役割は不明であった．われわれは，ヒトMSC細胞UE7T-13が骨芽細胞分化する際に，その分化程度に応じて減少する遺伝子をDNAマイクロアレイにより網羅的に解析したところ，たいへん興味深いことに*SCRG1*の発現が骨芽細胞分化に伴って顕著に低下することを見出した[13]．一般的に，細胞分化が進行すると自己複製能力が低下することや，多分化能力が消失することが知られている．そこでわれわれは，MSCにおけるSCRG1の機能を明らかとするためにヒトSCRG1リコンビナントタンパク質を作製してこの細胞に投与し，MSCのstemnessや組織再生能力にどのように影響するかについて調査した．

MSCの細胞移動能力の低下は，この細胞の老化の度合（stemnessの低下の程度）と密接に関係していることが知られている[14]．またMSCの細胞移動能力は，MSCの組織再生能力を反映するものとしても認知されている[15]．そこで，われわれはヒトSCRG1リコンビナントタンパク質がMSCの移動能力にどのような影響を与えるかについて調査した．まず，SCRG1が一般的に細胞の移動能力の発現にかかわる細胞内シグナル伝達分子として知られるextracellular signal-regulated kinase（ERK），c-jun N-terminal kinase（JNK）ならびにphosphoinositide 3-kinase（PI3K）/AKTの活性化[16]にどのような影響を及ぼすか調査したところ，SCRG1によりこれらの分子の活

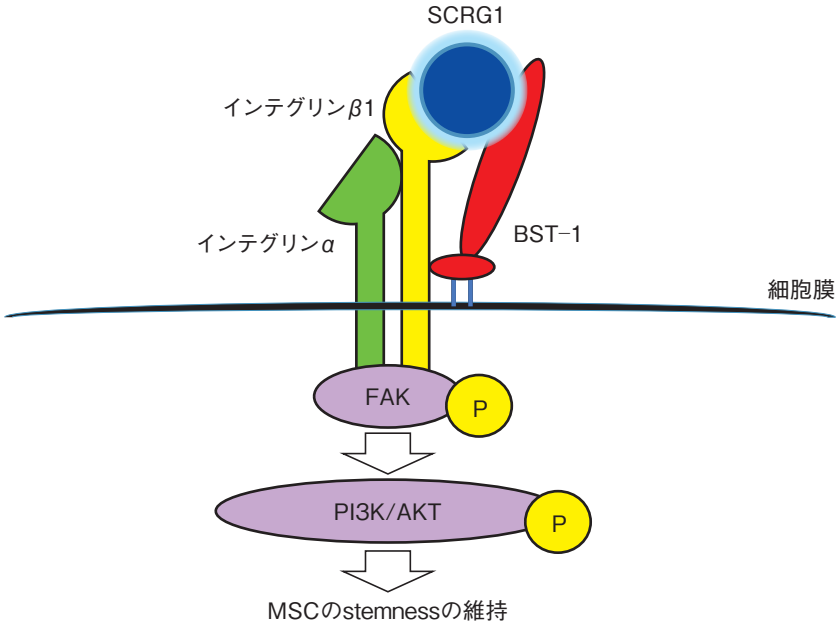


図 1．SCRG1 と BST−1 による新たな MSC の stemness 維持機構
SCRG1 は MSC より分泌された後に，オートクリン（autocrine）あるいはパラクリン（paracrine）的に働いて細胞膜上の受容体としての BST−1 と結合する[13]．また，SCRG1 の免疫沈降に伴い，BST−1 に加えてインテグリン β1 が共沈することから，SCRG1/BST−1 による細胞内シグナル伝達にはインテグリン α とインテグリン β1 がかかわるものと考えている．SCRG1 は MSC の BST−1 に結合することにより，この細胞の増殖に伴い低下する stemness（細胞複製能力，骨芽細胞分化能力ならびに細胞移動能力）を FAK や PI3K/AKT 依存的に維持するように働く[13]．

性化（リン酸化）が誘導されることが明らかとなった[13]．さらに，SCRG1 は MSC の細胞移動能力を AKT/focal adhesion kinase（FAK）依存的に促進することが判明した．これらの結果は，SCRG1 が MSC においてオートクリン（autocrine）あるいはパラクリン（paracrine）的に働いて，MSC の細胞移動能力を促進することにより，その組織再生能力を高めるように働くことを示唆するものである．

次に，これまでに SCRG1 による刺激を細胞内に伝える細胞膜上の受容体の存在について明らかとした例がなかったことから，われわれはこの受容体を同定すべく研究をすすめた．興味深いことに，MSC を骨芽細胞誘導培地により刺激し，骨芽細胞に分化誘導した細胞に SCRG1 を与えても，先に述べた ERK，JNK ならびに PI3K/AKT の活性化が認められなかったことから，MSC における SCRG1 の受容体は，SCRG1 と同様に骨芽細胞分化が進行することに伴い，その発現が減少するものと推測した．そこで，ヒト MSC 細胞 UE7T−13 が骨芽細胞分化する際に，その分化程度に応じて発現が大きく減少する遺伝子群のうち，細胞膜タンパク質をコードする遺伝子を調査したところ 2 種類存在することが判明した．すなわち，bone marrow stromal cell antigen 1（BST−1）と hyaluronan synthase 2（HAS2）という分子である[13]．BST−1 はグリコシルホスファチジルイノシトール（glycosylphosphatidylinositol：GPI）アンカーを介して細胞膜に係留される糖タンパク質であり[17]，好中球の細胞膜に存在して，その血管内皮への結合や血管内皮上での細胞移動ならびに血管からの漏出にかかわることが報告されている[18]．一方，HAS2 は HAS ファミリー（HAS1〜3）に属しているが，いずれの HAS も細胞膜貫通ドメインを有するタンパク質として知られており[19]，またヒアルロン酸を合成する酵素として報告されている[20]．

次に，これらの 2 種類の細胞膜タンパク質のいずれが MSC における SCRG1 受容体として機能するのかを明らかにするための調査を実施した．まず，UE7T−13 細胞における BST−1 と HAS2 の発現を siRNA でノックダウンしたところ，BST−1 をノックダウンした場合にのみ SCRG1 により誘導される ERK や AKT のリン酸化（活性化）が抑制されることが判明した．この結果より，SCRG1 の受容体は HAS2 ではなく BST−1 であることが示唆されたため，UE7T−13 細胞で FLAG タグを付与した SCRG1 を強発現させた後に抗 FLAG 抗体を用いた免疫沈降法により SCRG1 と共沈するタンパク質を調査したところ，BST−1 が

SCRG1と結合することが確認された．さらに，この細胞でBST-1をノックダウンした場合には，FAKのリン酸化（活性化）が抑制されるとともに，SCRG1により促進される細胞移動能力が低下することが判明したことから，BST-1はSCRG1の受容体として働き，SCRG1/BST-1系により活性化される細胞内シグナルは，FAKを介してMSCの細胞移動能力を正に調節することが示唆された（図1）．さらに興味深いことに，通常は継代数の増加（細胞分裂の回数の増加）に伴い低下する骨髄由来初代培養MSCの細胞移動能力が，SCRG1の投与により維持されることが判明した．

近年，コロニー形成単位（colony-forming unit：CFU）が高値を示すMSC，すなわちコロニー形成能力が高いMSCは，細部表面マーカーCD271/LNGFRやCD90/Thy-1の発現が認められ，また同時にCD106/vascular cell adhesion molecule-1（VCAM-1）の発現量が高いことが報告された．さらに，このCD271/LNGFR（陽性），Thy-1（陽性）およびCD106/VCAM-1（強陽性）のMSCは，自己複製能力と多分化能力の高いMSC，すなわち高いstemnessを有するMSCであることが知られている[21]．そこでわれわれは，SCRG1が骨髄由来初代培養MSCのCD271/LNGFR，CD90/Thy-1ならびにCD106/VCAM-1の発現にどのように影響するかについて調査した．フローサイトメトリーを用いた実験結果より，SCRG1はこの細胞におけるCD90/Thy-1ならびにに CD106/VCAM-1の発現には影響しなかったが，CD271/LNGFRの発現を増強することが判明した．さらに，通常は継代数の増加に伴い低下する骨髄由来初代培養MSCの増殖能力や骨芽細胞分化能力がSCRG1の投与により維持されることが判明した[13]．興味深いことに，SCRG1は通常は継代数の増加に伴い低下する骨髄由来初代培養MSCの脂肪細胞分化能力については影響を及ぼさないことから，SCRG1が増殖期の骨髄由来初代培養MSCに対して示す分化能力維持効果は，この細胞の骨芽細胞分化に特化されたものなのかもしれない．

これらの結果から，今回新たに発見されたSCRG1/BST-1を起点とした細胞内シグナルは増殖期にあるMSCにおいて，その増殖能力，細胞移動能力ならびに骨芽細胞分化能力の維持に働く可能性が示唆された．われわれは，SCRG1を利用すれば，骨芽細胞分化能力が維持されたままのMSCを*ex vivo*にて大量に増殖させられる可能性があると期待している．そして，もしこのようなMSCの*ex vivo*での大量調製が可能になれば，MSCを用いた骨組織再生療法が広範囲の骨欠損に対しても適用しうるのではないかと考えている．

Ⅳ．細胞間接着因子がMSCのstemnessに与える影響について

Wangらは，ヒト初代培養MSCを三次元培養すると，細胞同士の接着によりスフェロイド塊を形成するが，このスフェロイド塊を形成したMSCに骨芽細胞分化や脂肪細胞分化を誘導すると，通常の二次元培養で分化誘導したときに比べて，骨芽細胞や脂肪細胞の分化マーカーの発現が上昇したことを報告している[22]．この報告により，MSC同士の細胞間相互作用とくに細胞間接着が，この細胞のstemnessに影響する可能性が予測された．そこでわれわれは，UE7T-13細胞がどのような接着機構を有しており，その接着機構が，この細胞のstemnessにどのように影響するのかについて調査した．まず，細胞間接触が困難な低密度二次元培養と細胞間接触が容易な高密度二次元培養との間で，細胞間接着因子の発現の変動についてプライマーアレイを用いて網羅的に解析した．低密度二次元培養と比較して，高密度二次元培養でその発現がもっとも高まる細胞間接着因子はCD106/VCAM-1であることが明らかとなった[23]．CD106/VCAM-1は血管内皮細胞の表面に存在し，白血球表面のVLA-4/integrin $\alpha4\beta1$や，lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule（LPAM）/integrin $\alpha4\beta7$と結合することにより，白血球の血管外への溢出にかかわることが知られている[24]．われわれは，フローサイトメトリーを用いてUE7T-13細胞表面にintegrin $\alpha4$が発現していることを確認している．このことから，高密度二次元培養下で生育するMSC同士の接着にはCD106/VCAM-1とintegrin $\alpha4$とがかかわるものと推測している．

一方，CD106/VCAM-1の発現は炎症性サイトカイン（interleukin-1beta：IL-1βやtumor necrosis factor-alpha：TNF-α）により正に調節されることが明らかにされている[25]．また，この炎症性サイトカインによるCD106/VCAM-1発現促進効果は転写因子として知られるnuclear factor-kappa B（NF-κB）を介することが明らかとされている．次にわれわれは，UE7T-13細胞において，高密度二次元培養により誘導されるCD106/VCAM-1発現促進効果がNF-κBを介したシグナル伝達系によるものであることをNF-κB経路の阻害剤を用いて確認した．しかし，先に述べたCD106/VCAM-1とintegrin $\alpha4$によるUE7T-13細胞間接着機構，あるいはそのほかの細胞間接着機構がNF-κBの活性やその後のCD106/VCAM-1の発現

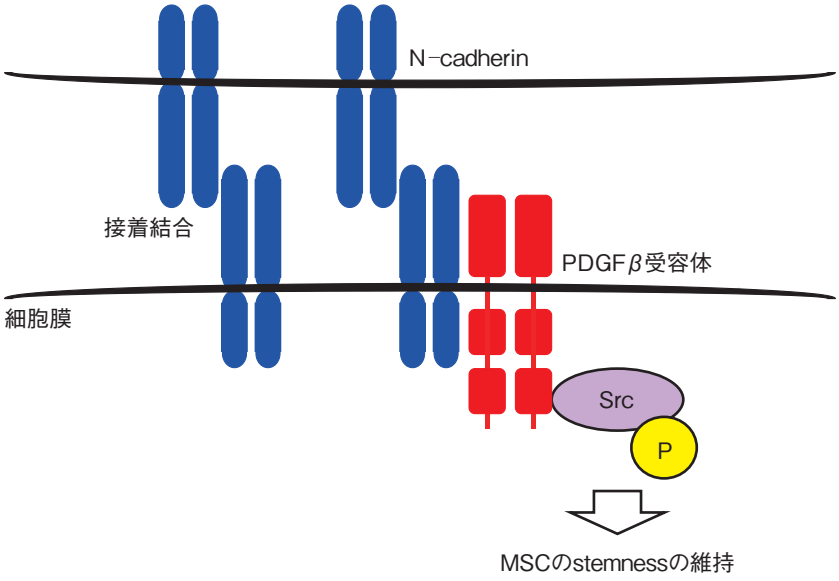


図 2．N−cadherin による細胞間接着による新たな MSC の stemness 維持機構
Liu らは，血管内皮細胞表面に存在する接着分子として知られる VE−cadherin を介した細胞間結合により，近隣の VEGFR がリガンド非依存的に活性化され，その後の Shc の活性化とそれに引き続き起こる NF−κB の活性化依存的に CD106/VCAM−1 の発現を誘導することを報告した[26]．一方われわれは，MSC で発現する N−cadherin が血管内皮細胞における VE−cadherin と同様に働いて，PDGFRβ をリガンド非依存的に活性化することにより CD106/VCAM−1 の発現を誘導することを明らかにした[29]．LNGFR（陽性），Thy−1（陽性），CD106/VCAM−1（強陽性）の MSC は，自己複製能力と多分化能力の高い MSC，すなわち高い stemness を有する MSC であることが知られている[21]ことから，われわれは MSC 同士の N−cadherin を介した細胞間接着がこの細胞の stemness 維持のために働くものと考えている．

にどのように影響するかは明らかとされていなかった．

最近になり，血管内皮細胞表面にある接着分子として知られる vascular endothelial cadherin（VE−cadherin）を介した血管内皮細胞間の結合が，この細胞における CD106/VCAM−1 の発現を誘導するという報告がなされた[26]．たいへん興味深いことに，この VE−cadherin を介した細胞間結合により，近隣の血管内皮細胞増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor：VEGFR）がリガンド非依存的に活性化され，その後の Shc の活性化と，それに引き続き起こる NF−κB の活性化依存的に血管内皮細胞における CD106/VCAM−1 の発現を誘導した．そこでわれわれは，高密度培養された UE7T−13 細胞においても同様な CD106/VCAM−1 発現誘導機構が存在するのではないかと予測して研究をすすめた．cadherin は細胞膜貫通型のタンパク質であり，Ca^{2+} 依存的に cadherin 同士で結合することが知られている[27]．とくに間葉系細胞では，neural cadherin（N−cadherin）の発現が認められていることから，高密度培養環境下での MSC 同士の N−cadherin による結合が，近隣の受容体のリガンド非依存的な活性化を誘導し，この活性化された受容体が誘導する細胞内シグナルが最終的に CD106/VCAM−1 の発現を誘導するのではないかとの仮説が立てられた．VEGFR はその構造上の類似性からチロシンキナーゼ型受容体（receptor tyrosine kinase：RTK）ファミリーに属することが知られている[28]．そこでわれわれは，UE7T−13 細胞間における N−cadherin 同士の結合により活性化される近隣の分子は，このチロシンキナーゼ型受容体ファミリーに属するであろうと予測し，種々のチロシンキナーゼ型受容体に対する阻害剤を高密度環境下で培養された UE7T−13 細胞に投与し，CD106/VCAM−1 の発現がどのように変化するのか調査した．興味深いことに，投与した RTK 阻害剤のうちで血小板由来成長因子（platelet-derived growth factor：PDGF）受容体（PDGFR）阻害剤のみが，高密度環境下の UE7T−13 細胞で認められる CD106/VCAM−1 の発現誘導を抑制した[29]．PDGFR は構造の類似する α 型（PDGFRα）と β 型（PDGFRβ）の 2 種類が存在することが知られており，PDGF への結合の際には，PDGFRα/PDGFRα，PDGFRα/PDGFRβ，あるいは PDGFRβ/PDGFRβ の 3 種類の受容体ダイマーを形成することが報告されている[30]．一方，PDGF は A 鎖，B 鎖，C 鎖ならびに D 鎖によるダイマーからなり，

PDGFR のリガンドとしては PDGF–AA，PDGF–AB，PDGF–BB，PDGF–CC ならびに PDGF–DD の 5 種類が報告されている[30]．

次に，PDGFRα あるいは PDGFRβ のいずれが高密度環境下の UE7T–13 細胞で活性化される分子であるのかを明らかとするために，それぞれの遺伝子発現を siRNA によりノックダウンした際の，UE7T–13 細胞における CD106/VCAM–1 の発現に対する影響を調査した．その結果，PDGFRβ をノックダウンした場合にのみ，高密度環境下の UE7T–13 細胞で認められる CD106/VCAM–1 の発現誘導が抑制された．加えて，この細胞に細胞内ドメインの欠如した N–cadherin（細胞内シグナル伝達機能のない N–cadherin）を大量発現すると，正常な N–cadherin に対するドミナントネガティブ的に働いて，高密度環境下の UE7T–13 細胞で認められる CD106/VCAM–1 の発現誘導が抑制された．また，PDGFRβ に結合することが知られている PDGF–BB をこの細胞に投与すると，細胞増殖能力は促進されるが，CD106/VCAM–1 の発現には関与しないことも明らかとなった．

これらの結果から，高密度環境下の MSC では N–cadherin を介した細胞間結合により近隣の PDGFRβ がリガンド非依存的に活性化され，活性型 PDGFRβ により誘導される細胞内シグナルによって CD106/VCAM–1 の発現が誘導されることが示唆された（図 2）[29]．これまでの結果から，われわれは，MSC を *ex vivo* にて大量培養する際には，低密度の播種による継代培養を避けることがこの細胞の stemness 維持のために重要であると考えている．

Ⅴ．MSC を利用した細胞治療による新たな消炎療法開発の可能性について

MSC は多分化能力を有する体性幹細胞として，再生医療における細胞治療への応用が期待されていることは前述のとおりであるが，骨髄中での MSC は造血幹細胞（hematopoietic stem cell：HSC）のニッチ（niche）として働き，HSC の増殖能力や各血球細胞への多分化能力を維持したまま生育させる役割を担っていることも知られている[31]．加えて，MSC は NK 細胞（natural killer cell）や T 細胞（T lymphocyte）の増殖を抑制し，抗原提示細胞としての樹状細胞（dendric cell：DC）の成熟度を低下させ，B 細胞（B lymphocyte）の機能を抑制するなどして免疫抑制的に働くことが注目されている[32]．

急性移植片対宿主病（graft versus host disease：GVHD）は，移植された組織由来の T 細胞（ドナー由来）が免疫的に働いてレシピエント側の組織に強い炎症を引き起こし破壊する病態を示す[33]．また興味深いことに，慢性 GVHD では，このドナー由来 T 細胞が引き起こす炎症に加え，通常は排除されるべき自己反応性 B 細胞の生存の亢進が認められることが報告されており，自己抗体による炎症性組織破壊が伴うことが知られている．これらの GVHD による炎症を治癒させるためには，ステロイド剤，免疫細胞に働いて免疫抑制効果をもたらすチロシンキナーゼ阻害剤やプロテアソーム阻害剤あるいは免疫細胞の炎症巣へのホーミングを抑制する抗インテグリンモノクローナル抗体薬などが，患者の GVHD 重症度（Grade Ⅰ～Ⅳ）に合わせて投与されている[33]．近年，これらのステロイドや免疫抑制剤による抗 GVHD 療法にかわって，MSC の免疫抑制的な働きを利用した細胞治療による抗 GVHD 療法が第Ⅰ相あるいは第Ⅱ相の臨床試験として全世界的に実施されており[34]，MSC による細胞治療が GVHD の治療法として効果をあげた例がこれまでに複数報告されている[35～37]．興味深いことに，上記のような抗 GVHD 薬剤療法では著効が認められなかった症例に効果があることが示されており，MSC による抗 GVHD 療法の有用性が明らかとされている．

一方，MSC 以外で免疫反応を抑制する働きを有する細胞として，制御性 T 細胞（regulatory T cell：Treg）が知られている[38]．一般的に，Treg 細胞は，CD4 陽性の T 細胞の中の特種な画分であり，interleukin 2（IL–2）受容体（CD25）と転写因子である forkhead box P3（FoxP3）を発現している細胞として知られている．抗原刺激を受けていないナイーブ T 細胞は末梢組織において抗原提示細胞からの刺激を受けると種々の T 細胞に分化するが，とくに Treg 細胞への分化には IL–2 や TGF–β による刺激が重要であることが知られている[39]．また，Treg 細胞は，T 細胞，B 細胞，NK 細胞ならびに抗原提示細胞の増殖や機能を抑制することにより，局所の免疫反応を抑制することが知られている．また，Treg 細胞によるこれらの免疫抑制効果の多くは，この細胞からの免疫抑制性サイトカイン IL–10 や TGF–β の分泌によるものであることがわかっている[40]．Treg 細胞がこのような性質を有するため，Treg 細胞を造血幹細胞移植時に発症する GVHD の治療に利用しようとする臨床試験が開始されている[38]．

このほか，抗炎症性マクロファージ（M2–macrophage：M2–MΦ）による免疫抑制効果が最近注目されている．一般的に，マクロファージは 1 型ヘルパー T 細胞（type I helper T cell：TH1）より分泌される interferon（IFN）–γ や lipopolysaccharide（LPS） の

刺激により炎症性MΦ（M1-macrophage：M1-MΦ）に分極化し，2型ヘルパーT細胞（type Ⅱ helper T cell：TH2）より分泌されるIL-4やIL-13の刺激によりM2-MΦに分極化することが知られている[41]．M1-MΦは，一酸化窒素（nitric oxide：NO），活性酸素（reactive oxygen species：ROS），TNF-αならびにIL-1βなどを分泌することにより炎症反応を惹起し促進させるが，それに反してM2-MΦはTreg細胞同様に免疫抑制性サイトカインIL-10やTGF-βを分泌して炎症反応を抑制することが知られている．また，骨粗鬆症の治療あるいは腫瘍骨転移の抑制の目的で用いられるビスホスホネート（bisphosphonate：BP）は，抜歯などの口腔内創傷治癒過程において，炎症の遷延化や顎骨壊死（BP-related osteonecrosis of the jaw：BRONJ）を引き起こすことが知られているが，マウスBRONJモデルにてM2-MΦを腹腔内投与したところ，炎症や顎骨壊死の症状の緩解が認められた[42]．このようにM2-MΦは炎症性難治性疾患を治癒させる細胞治療に応用できると期待されている．また，M1-MΦはTNF-αとIL-1βの作用により破骨細胞（osteoclast：OC）による骨吸収を促進するが，M2-MΦはIL-10とTGF-βの作用によりこの骨吸収を抑制することが知られており，M1-MΦあるいはM2-MΦへの分極化のバランスにより局所の骨代謝が制御されると理解されている[43]．

これらの報告を総合すると，MSCを利用した細胞治療による骨再生医療を考えた場合には，MSCの移植治療の際の外科的処置により起こる局所の炎症を抑制する目的ならびに炎症巣にホーミングするM1-MΦによる骨吸収促進作用を抑制する目的で，M2-MΦのMSCとの同時移植が効率的な骨再生につながるものと考えている．しかし，M2-MΦを*ex vivo*にて大量培養する方法は報告されておらず，M2-MΦの大量培養技術の開発が待ち望まれている．

最近，われわれはMSCを利用した新たなM2-MΦ培養技術を樹立するとともに，MSCによりM2-MΦ前駆細胞としてのM0-MΦをどのように増殖させ，いかなる分子メカニズムでM2-MΦに分化誘導するのかの一部を明らかにしたのでここに紹介する[44]．

当初われわれは，強蛍光発現トランスジェニック（TG）マウス[45]の骨髄からMSCを採取し，各炎症性疾患モデルマウスに移植することにより，各炎症巣にMSCがどのような機序でホーミングするのかを調査する目的で研究をすすめていた．まずわれわれは，MSCの培養環境を整えるべく，培養液や培養時の酸素濃度などを最適化する実験を試みた．Spencerらの報告では，マウス骨髄中の酸素濃度は0.6～4.2%であることが明らかとされている[46]．また，Lennonらの報告によると，通常のCO_2インキュベーターを利用した一般的な細胞培養条件では20% O_2，5% CO_2の条件下での培養となるが，5% O_2，5% CO_2の条件下で培養した場合のほうが，MSCの増殖能力や骨芽細胞分化能力が上昇する[47]．これらの報告を根拠として，われわれは5% O_2，5% CO_2の低酸素条件下で強蛍光発現TGマウス骨髄由来MSCの培養を試みることとした．たいへん興味深いことに，本培養法では上記の間葉系細胞様形態を呈する細胞群のほかにも，球状で小型の血球様細胞群が間葉系細胞周囲に認められた．一般的に，間葉系細胞がprostaglandin E_2（PGE_2），tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein（TSG-6），IL-6，indoleamine 2，3-dioxygenase（IDO）やTGF-β1などの液性因子を介してM1-MΦからM2-MΦへの分極化を誘導することが知られていた[48]ので，本培養法で今回観察された球状で増殖する小型の細胞がM2-MΦではないかと予測した．興味深いことに，本培養法で増殖する2種類の細胞は，通常の細胞培養で用いる20% O_2，5% CO_2の条件下では増殖しないため，低酸素培養法でのみ認められる増殖促進メカニズムの存在が示唆されている．

次に，本培養法により増殖する間葉系細胞と血球様細胞がそれぞれMSCとM2-MΦであるかどうかを調査するため，2回継代した後のマウス骨髄由来細胞から磁気ビーズで標識された抗血球細胞表面マーカー抗体（lineage cell depletion kit）と磁気細胞分離装置を利用して血球系細胞を分離した．たいへん興味深いことに，分離された血球系細胞（lineage positive cell：Lin（+）細胞）をフローサイトメーターにより解析したところ，その85%の細胞がM2-MΦマーカーとして知られるCD206/mannose receptor（MR）を発現していることが判明した．また，血球系細胞が分離された残りの骨髄由来細胞は，マウスMSCマーカーであるstem cell antigen-1（Sca-1）ならびにCD90/Thy-1を発現し，骨芽細胞や脂肪細胞への多分化能力を有するMSCであることが明らかとなった[44]．

次に，本培養法ではどのような分子メカニズムでMSCがM2-MΦの増殖を促進するのかについて調査した．まず，MSCやLin（+）細胞がどのような遺伝子発現をしているかをDNAアレイ法により網羅的に調査し，MSC側が発現する液性因子と血球系細胞側が発現する受容体との組合せを比較検討したところ，MSCがmacrophage colony-stimulating factor（M-CSF）/colony-stimulating factor 1（CSF-1）を発現し，血球系細胞側がM-CSF/CSF-1受容体を発現していることが明らかとなった．M-CSF/CSF-1は，

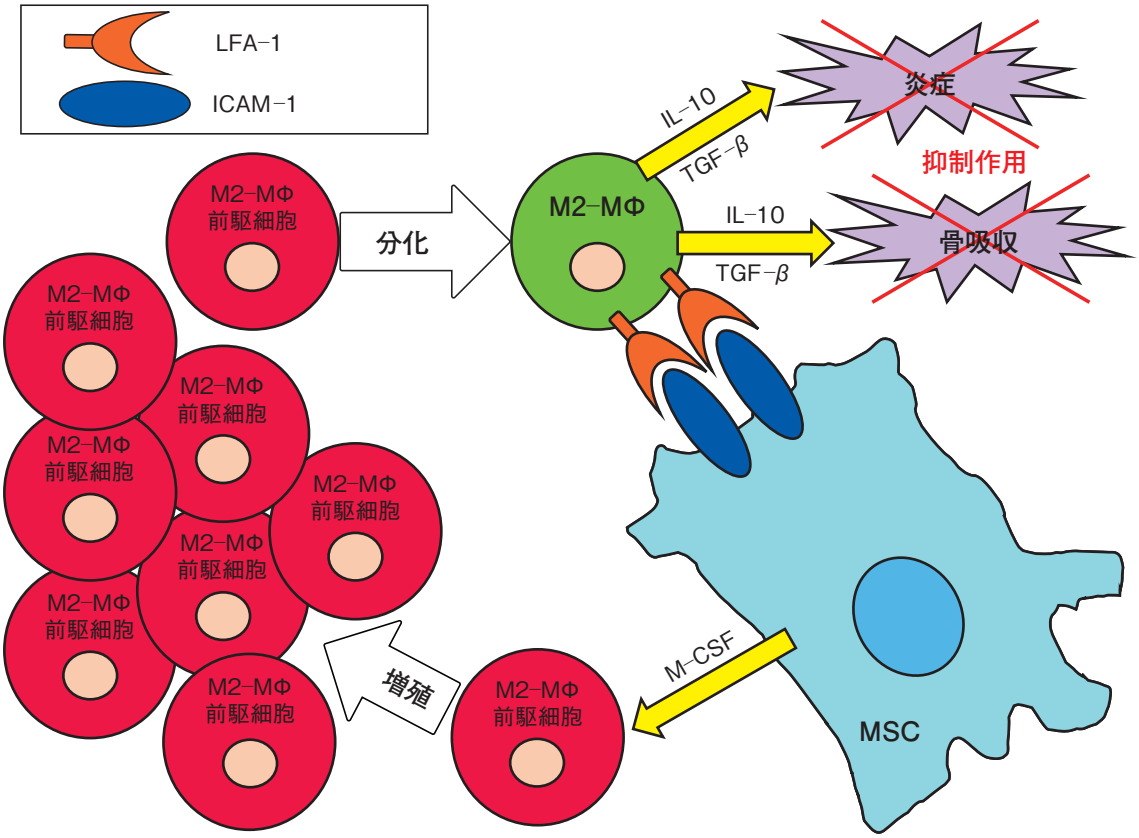


図 3. MSC による新たな M2−MΦ 誘導機構

低酸素環境下（5% O_2，5% CO_2）でマウス骨髄由来細胞を培養すると，MSC と M2−MΦ の 2 種類の細胞が増殖することが明らかとなった[44]．この培養環境下では，MSC 由来の M−CSF/CSF−1 により骨髄由来細胞中の M2−MΦ 前駆細胞の増殖が促進されるとともに，MSC が発現する ICAM−1 と，M2−MΦ 前駆細胞が発現する LFA−1 との間の接着性刺激により，M2−MΦ 前駆細胞が CD206/MR 陽性で IL−10 分泌能を有する M2−MΦ に分化することが明らかとなった[44]．なお，この MSC による M2−MΦ 誘導機構の全容はまだ明らかではなく，上記以外の液性因子や接着因子の存在についても調査中である．

単球/MΦ の前駆細胞の増殖を促進することが知られている[49]．われわれは，MSC の培養上清の投与により増殖する Lin（+）細胞に M−CSF/CSF−1 受容体阻害剤を与えたところ，MSC の培養上清により促進された Lin（+）細胞の増殖が阻害された．これらの結果から，低酸素骨髄由来細胞培養では MSC の分泌する M−CSF/CSF−1 により Lin（+）細胞の増殖が促進されることが明らかとなった．また，低酸素培養前の骨髄組織から分離した Lin（+）細胞に M−CSF/CSF−1 を作用させて増殖した細胞（この段階ではまだ CD206/MR を発現していない）を MSC 細胞と共培養すると，CD206/MR 陽性の M2−MΦ が多数出現することから，MSC から分泌された M−CSF/CSF−1 は Lin（+）細胞中の M2−MΦ 前駆細胞（M0−MΦ）を増殖させることが強く示唆された[44]．加えて興味深いことに，低酸素培養下で 2 回継代した後のマウス骨髄由来細胞を MSC と Lin（+）細胞に分離し，Lin（+）細胞単独培養，非接触性 MSC/Lin（+）細胞共培養（液性因子のみでの細胞間相互作用が可能）あるいは接触性 MSC/Lin（+）細胞共培養（液性因子のみならず細胞接着因子などによる細胞間相互作用が可能）を実施すると，Lin（+）細胞単独培養，非接触性 MSC/Lin（+）細胞共培養における Lin（+）細胞での CD206/MR の発現と比較して，接触性 MSC/Lin（+）細胞共培養では約 5 倍の CD206/MR の発現が認められた．さらに，Lin（+）細胞からの抗炎症性サイトカイン IL−10 の発現が，Lin（+）細胞単独培養，非接触性 MSC/Lin（+）細胞共培養，接触性 MSC/Lin（+）細胞共培養の順で増加することから，MSC による M2−MΦ の分化誘導のためには，液性因子以外の接着因子などによる細胞間の直接的な相互作用が必要であることが予想された[44]．一般的に，白血球は血管外溢出の際に血管内皮細胞膜上に発現する intercellular adhesion molecule（ICAM）−1 に 白血球細胞膜上の leukocyte function-associated antigen（LFA）−1 を介して結合することが知られている[50]が，われわれは MSC が ICAM−1 を発現していることや，Lin（+）細胞が LFA−1 を発現していることを確認した．興味深いことに，MSC への Lin（+）細胞の結合が ICAM−1 に対する抗体で部分的に

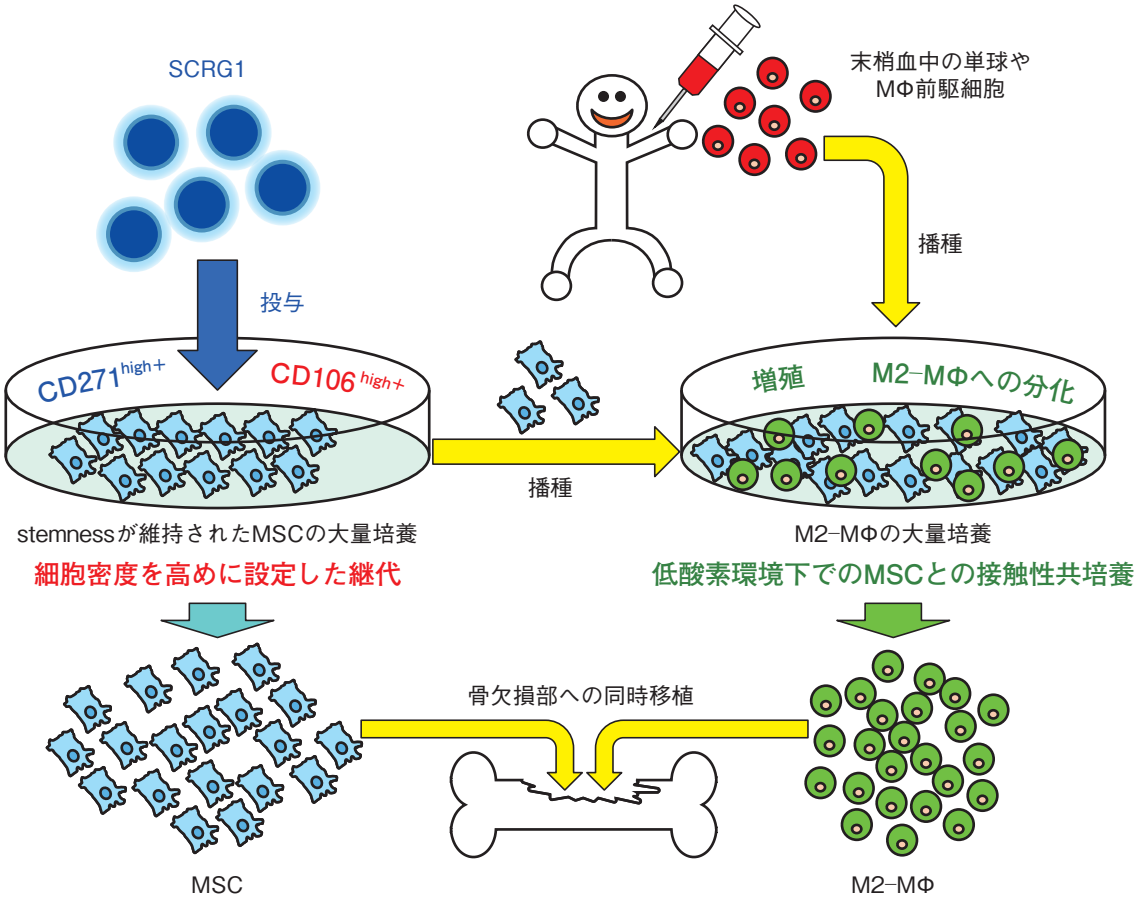


図 4. MSC を利用した骨組織再生医療の新たな戦略

ヒト由来 MSC を細胞治療としての再生医療に応用するには，*ex vivo* での MSC の大量培養が必要となる．図の左に示すごとく，SCRG1 を投与すると同時に継代培養の際に播種時の細胞密度をできるだけ高くする（0.2～1.0×10^5cells/cm_2）こと[13, 23]により CD271/LNGFR ならびに CD106/VCAM–1 の発現が高く維持された MSC（stemness が高く維持された MSC）の大量培養を実現させたい．一方，図の右に示すごとく，将来的にはヒト末梢血中の単球や MΦ 前駆細胞を採取後，これらの細胞と MSC との低酸素環境下（5% O_2，5% CO_2）での接着性共培養を行い，単球や MΦ 前駆細胞の増殖を促進するとともに M2–MΦ への分化を誘導する[44]ことにより M2–MΦ を大量培養したいと考えている．なお，MSC による M2–MΦ 誘導機構の全容が明らかとなれば，MSC に頼らずとも，ヒト末梢血中の単球や MΦ 前駆細胞から大量の M2–MΦ を誘導できるものと期待している．また，骨組織再生医療では，局所の炎症反応を沈静化することにより骨吸収を抑制して骨形成を促進する M2–MΦ を MSC と同時に移植することが有効と考えられる．現在，われわれが発見した新たな培養法により大量培養された stemness の高い MSC と M2–MΦ とを併用した新たな骨組織再生医療の樹立を可能とすべく，日々の研究を続けているところである．

阻害されることや，接触性 MSC/Lin（+）細胞共培養で誘導された Lin（+）細胞における CD206/MR の発現が，ICAM–1/LFA–1 阻害剤により部分的に抑制されることから，われわれは MSC と Lin（+）細胞との ICAM–1/LFA–1 を介した結合が Lin（+）細胞の M2–MΦ への分化に働くと考えている[44]（図 3）．しかし，ICAM–1/LFA–1 阻害剤により接触性 MSC/Lin（+）細胞共培養で誘導された Lin（+）細胞における CD206/MR の発現が部分的にしか抑制されないことから，ICAM–1/LFA–1 以外の細胞接着機構が Lin（+）細胞の M2–MΦ への分化に働くと考えて，この接着機構を明らかにすべく調査中である．また，M2–MΦ 前駆細胞の増殖にかかわる M–CSF/CSF–1 以外の液性因子あるいは接着因子の存在についても調査をすすめている．今後，Lin（+）細胞を M2–MΦ へと分化させる MSC と，Lin（+）細胞との細胞間相互作用の全容を明らかにしたい．

Ⅵ. MSC を利用した骨組織再生医療の新たな戦略

これまでにわれわれが発見した SCRG1 を用いた MSC の stemness の維持機構，MSC 同士の N–cadherin を介した細胞間接着による stemness 維持機構，ならびに骨髄由来細胞の低酸素培養下での M2–MΦ 誘導機構を総合的に医療応用につなげるための将来的な構想について説明したい．

MSC を再生医療に応用するには，まずは *ex vivo* でのヒト由来 MSC の大量培養が必要となるが，その際

のMSC増殖に伴うこの細胞のstemness（自己複製能力と多分化能力）の低下を防ぐ目的で，図4左のごとく，SCRG1を投与しつつ，継代の際の細胞密度をできるだけ高くすることで実現したいと考えている．加えて，とくに骨組織の再生を考える場合には，炎症反応を惹起することにより，骨形成を抑制して骨吸収を促進させるM1–MΦの働きを抑え，炎症反応を阻害することにより骨形成を促進して骨吸収を抑制するM2–MΦの働きを活性化する必要がある．この目的のためには，*ex vivo*でM2–MΦを大量培養し，それを骨組織再生の場に移植することが効果的であると考えられる．将来的にはヒト末梢血中の単球やMΦ前駆細胞を採血により採取後，これらの細胞とMSCとの接触性共培養を行い，単球やMΦ前駆細胞の増殖を促進するとともに，M2–MΦへの分化を誘導することによりM2–MΦを大量培養できるものと期待している（図4右）．そして，このように大量培養されたstemnessの高いMSCとM2–MΦを骨欠損部に同時移植することにより，形成効率のよい新たな骨組織再生医療が可能になるものと期待して，日々の研究を続けている（図4中央）．

文　献

1) Tobita M：Adipose-derived stem cells in dentistry. J Oral Biosci **55**：122–126, 2013.
2) Arutyunyan I, Elchanikov A, Makarov A et al：Umbilical cord as prospective source for mesenchymeal stem cell-based therapy. Stem Cell Int doi：10. 1155/2016/6901286, 2016.
3) Rebekah MS, Raghunath M, Nurcombe V et al：Concise review；multifaceted characterization of human mesenchymal stem cells for use in regenerative medicine. Stem Cells Transl Med **6**：2172–2185, 2017.
4) Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al：Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells；The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy **8**：315–317, 2006.
5) Ohsugi H, Caplan AI：Stem cell technology and bioceramics；from cell to gene enbineering. J Biomed Mater Res **48**：913–927, 1999.
6) Fraser JK, Zhu M, Wulur I et al：Adipose-derived cells. Methods Mol Biol **449**：59–67, 2008.
7) Muraglia A, Cancedda R, Quatro R：Clonal mesenchymal progenitors from human bone marrow differentiated in vitro according to hierarchical model. J Cell Sci **113**：1161–1166, 2000.
8) Tsai CC, Su PF, Huang YF et al：Oct4 and Nanog directly regulate Dnmt1 to maintain self-renewal and undifferentiated state in mesenchymal atem cells. Mol Cell **47**：169–182, 2012.
9) Wen L, Wang Y, When N et al：Role of endothelial progenitor cells in maintaining stemness and enhancing differentiation of mesenchymal stem cells by indirect cell-cell interaction. Stem Cells Dev **25**：123–138, 2016.
10) Sukarawan W, Nowwarote N, KerdponP et al：Effect of basic fibroblast growth factor on pluripotent marker expression and colony forming unit capacity of stem cells isolated from human exfoliated deciduous teeth. Odontology **102**：160–166, 2014.
11) Prusiner SB：Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science **216**：136–144, 1982.
12) Dron M, Bailly Y, Beringue V et al：Scrg1 is induced in TSE and brain injuries, and associated with autophagy. Eur J Neurosci **22**：133–146, 2005.
13) Aomatsu E, Takahashi N, Sawada S et al：Novel SCRG1/BST1 axis regulates self-renewal, migration, and osteogenic differentiation potential in mesenchymal stem cells. Sci Rep **4**：3652, 2014.
14) Turinetto V, Vitale E, Giachino C：Senescence in human mesenchymal stem cells；functional changes and implications in stem cell-based therapy. Int J Mol Sci. doi：10. 3390/ijms17071164, 2016.
15) Fujita K, Kuge K, Ozawa N et al：Clinical B–1 promotes migration of mesenchymal stem cells and accelerates wound healing in mice. PLoS One. doi：10. 1371/journal. pone. 0144166, 2015.
16) Li I, Jianxin J：Regulatory factors of mesenchymal stem cell migration into injured tissues and thair signal transduction mechanisms. Front Med **5**：33–39, 2011.
17) Malavasi F, Deaglio S, Funaro A et al：Evolution of the ADP ribosyl cyclase /CD38 gene family in physiology and pathology. Physiol Rev **88**：841–886, 2008.
18) Furano A, Ortolan E, Bovino P et al：Ectoenzyme and innate immunity；the role of human CD157 in leukocyte trafficking. Front Biosci **14**：929–943, 2009.
19) Weigel PH, Hascall VC, Tammi M：Hyaluronan aynthesis. J Biol Chem **272**：13997–14000, 1997.
20) Itano N, Sawai T, Yoshida M：Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzyme properties. J Biol Chem **274**：25085–25092, 1999.
21) Mabuchi Y, Morikawa S, Harada S et al：LNGFR（+）THY–1（+）VCAM–1（hi+）cells reveal functionally distinct subpopulations in mesenchymal stem cells. Stem Cell Reports **1**：152–165, 2013.
22) Wang W, Itaka K, Ohba S et al：3D sphered culture system in micropatterned substrates for

improved differentiation efficiency of multipotent mesenchymal stem cells. Biomaterials **30**：2705–2715, 2009.
23) Nishihira S, Okubo N, Takahashi N et al：High-cell density-induced VCAM1 expression inhibits the migratory ability of mesenchymal stem cells. Cell Biol Int **35**：475–481, 2011.
24) Salmi M, Jalkanen S：Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. J Immunol **166**：4650–4657, 2001.
25) Collins T, Read MA, Neish AS et al：Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules；NF–kappa B and cytokine-inducible enhancers. FASEB J **9**：899–909, 1995.
26) Liu Y, Sweet DT, Irani-Tehrani M et al：Shc coordinates signals from intercellular junctions and integrins to regulate flow-induced inflammation. J Cell Biol **182**：185–196, 2008.
27) Oda H, Takeichi M：Evolution；structural and functional diversity of cadherin at the adherens junction. J Cell Biol **193**：1137–1146, 2011.
28) Lemmon MA, Schlessinger J：Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell **141**：1117–1134, 2010.
29) Aomatsu E, Chosa N, Nishihira S et al：Cell-cell adhesion through N–cadherin enhances VCAM–1 expression via PDGFRβ in a ligand-independent manner in mesenchymal stem cells. Int J Mol Med **33**：565–572, 2014.
30) Ishii Y, Hamashita T, Yamamoto S et al：Pathogenic significance and possibility as a therapeutic target of platelet derived growth factor. Pathol Int **67**：235–246, 2017.
31) Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H et al：Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from humanmesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. Blood **107**：1878–1887, 2006.
32) Uccelli A, Moretta L, Pistoia V：Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol **8**：726–736, 2008.
33) Hill L, Alousi A, Kebriaei P et al：New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. Ther Adv Hematol **9**：21–46, 2018.
34) Kim N, Im KI, Lim Y et al：Mesenchymal stem cells for the treatment and prevention of graft-versus-host disease；experiments and practice. Ann Hematol **92**：1295–1308, 2013.
35) Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B et al：Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. Lancet **363**：1439–1441, 2004.
36) von Bonin M, Stölzel F, Goedecke A et al：Treatment of refractory acute GVHD with third-party MSC expanded in platelet lysate-containing medium. Bone Marrow Explant **43**：245–251, 2009.
37) Wu KH, Chan CK, Tsai C et al：Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. Transplantation **91**：1412–1416, 2011.
38) Mancusi A, Piccinelli S, Veradi A et al：The effect of TNF–α on regulatory T cell function in graft-versus-host disease. Front Immunol **9**：356, 2018.
39) Povoleri GA, Scottà C, Nova-Lamperti EA et al：Thymic versus induced regulatory T cells-who regulates the regulators. Front Immunol **4**：169, 2013.
40) Alikhan MA, Huynh M, Kitching AR et al：Reguratory T cells in renal disease. Clin Transl Immunol **7**：e1004, 2018.
41) Martinez FO, Helming L, Gordon S：Alternative activation of macrophages；an immunologic functional perspective. Annu Rev Immunol **27**：451–482, 2009.
42) Zhang Q, Atsuta I, Liu S et al：IL–17–mediated M1/M2 macrophage alteration contributes to pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis od the jaws. Clin Cancer Res **19**：3176–3188, 2013.
43) Gu Q, Yang H, Shi Q：Macrophages and bone inflammation. J Orthop Transplant **10**：86–93, 2017.
44) Takizawa N, Okubo N, Kamo M et al：Bone-marrow-derived mesenchymal stem cells propagate immunosuppressive/anti-inflammatory macrophages in cell-to-cell contact-independent and -dependent manners under hypoxic culture. Exp Cell Res **358**：411–420, 2017.
45) Ohtsuka M, Ogiwara S, Miura H et al：Pronuclear injection-based mouse targeted transgenesis for reproducible and highly efficient transgene expression. Nucl Acid Res **38**：e198, 2010.
46) Spencer JA, Ferraro F, Roussakis E et al：Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals. Nature **508**：269–273, 2014.
47) Lennon DP, Edimison JM, Caplan AI：Cultivation of rat marrow-derived mesenchymal stem cells in reduced oxygen tension；effects on in vitro and in vivo osteochondrogenesis. J Cell Physiol **187**：345–355, 2001.
48) Zheng G, Ge M, Qiu G et al：Mesenchymal stromal cells affect disease outcomes via macrophage polarization. Stem Cells Int **2015**：989473, 2015.
49) Hume DA, MacDonard KP：Therapeutic applications of macrophage colony–stimulating factor–1 (CSF–1) and antagonists of CSF–1 receptor (CSF–1R) signaling. Blood **119**：1810–1820, 2012.
50) Lawson C, Wolf S：ICAM–1 signaling in endothelial cells. Pharmacol Rep **61**：22–32, 2009.

Novel strategy for regenerative medicine with mesenchymal stem cells

Akira Ishisaki, Seiko Kyakumoto, Seiji Yokota, Masaharu Kamo, Naoyuki Chosa

Division of Cellular Biosignal Sciences, Department of Biochemistry, Iwate Medical University

Summary

Mesenchymal stem cells (MSCs), which are able to differentiate into osteoblasts, adipocytes, and chondroblasts, are known as somatic stem cells. Previous studies have demonstrated that MSCs reside in the bone marrow, adipose tissue, and Wharton's jelly in umbilical cord, and retain the ability to regenerate bone, cartilage, blood vessel, and myocardium.

An important goal for regenerative stem cell therapy using MSCs is the successfully ex vivo passage of cells without the suppression of their stemness. It has been generally reported that propagation of MSCs with ex vivo culture systems must be accompanied with a loss of stemness in the cells. On the other hand, surgical implantation of MSCs induces an inflammatory response in the surgical wound. Because inflammation promotes bone resorption by osteoclasts and suppresses bone formation by osteoblasts, anti-inflammatory therapy could be combined with bone regenerative stem cell therapy using MSCs.

Here, we summarized our findings on the molecular mechanism underlying ex vivo propagation of MSCs without the suppression of their stemness, as well as the molecular mechanism underlying ex vivo propagation of anti-inflammatory macrophages (M2 macrophages) co-cultured with MSCs. Our findings may aid in establishing successful bone regenerative medicine with MSCs.

Key words : mesenchymal stem cell, regenerative medicine, stemness, osteoblast, adipocyte, chondroblast, inflammation, M2 macrophage

脳の形成異常とグルタミン酸

田中光一　東京医科歯科大学大学 難治疾患研究所 分子神経科学

要旨：グルタミン酸が，神経幹細胞の増殖，神経細胞の移動や分化などの脳形成過程に重要な役割を果たすことは *in vitro* の実験から示されている．しかし，*in vivo* でグルタミン酸の放出を阻害したり，グルタミン酸受容体を欠損させても，脳形成に大きな異常はみられない．一方，グルタミン酸輸送体 GLT1 と GLAST を同時に欠損させたマウス（DK マウス）では，細胞外グルタミン酸濃度が上昇し，グルタミン酸受容体のサブタイプの一つである NMDA 型受容体が過剰に活性化され，大脳皮質，海馬，扁桃体などに形成異常が観察される．統合失調症や自閉症スペクトラム障害の危険因子の一つが胎児脳虚血であり，胎児脳虚血による脳の形成障害の主要な原因がグルタミン酸トランスポーターの障害によるグルタミン酸興奮毒性であることが示唆されているので，DK マウスは統合失調症や自閉症スペクトラム障害の発症機序解明に有用である．

Key words：グルタミン酸，輸送体，NMDA 受容体，自閉症スペクトラム障害，統合失調症，脳形成，超早産児

Ⅰ．はじめに

グルタミン酸は，哺乳類の中枢神経系において約 70% の神経細胞が用いる主要な興奮性神経伝達物質であり，脳の形成や思考，認知，記憶，学習などの脳高次機能に重要な役割を果たしている[1]．しかし，その機能的な重要性の反面，興奮毒性という概念で表されるように，過剰な細胞外グルタミン酸は神経細胞障害作用をもち，さまざまな精神神経疾患の病態に関与すると考えられている（図 1）[2]．グルタミン酸の脳高次脳機能における役割に比べ，脳形成における役割は不明な点が多い．グルタミン酸が脳の形成に関与することは，*in vitro* の実験から支持されているが，*in vivo* のデータは少ない．筆者らの研究グループは，モデルマウスを用い，興奮毒性が脳の形成を阻害することを個体レベルで明らかにした．本稿では，グルタミン酸の脳形成における役割を概説する．

Ⅱ．グルタミン酸のシナプスにおける動態

図 2A は，グルタミン酸のシナプスにおける動態を

連絡先：田中　光一　tanaka.aud@mri.tmd.ac.jp

図 1．興奮性神経伝達物質グルタミン酸の二面性

示している．前シナプスニューロンの軸索終末から放出されたグルタミン酸は，シナプス間隙を拡散し，後シナプスニューロンにあるグルタミン酸受容体に結合し，情報を後シナプスニューロンに伝える．情報伝達の役割を終えたグルタミン酸は，アストロサイトあるいは後シナプスニューロンに存在するグルタミン酸トランスポーターにより，シナプス間隙から細胞内に取り込まれる．アストロサイト内に取り込まれたグルタミン酸は，グルタミン合成酵素によりグルタミンに変換され，アストロサイト外に放出される．放出されたグルタミンは前シナプスニューロンに取り込まれ，グルタミン酸に変換され，再びシナプス小胞に蓄えられる．細胞外グルタミン酸濃度の制御にとってもっとも

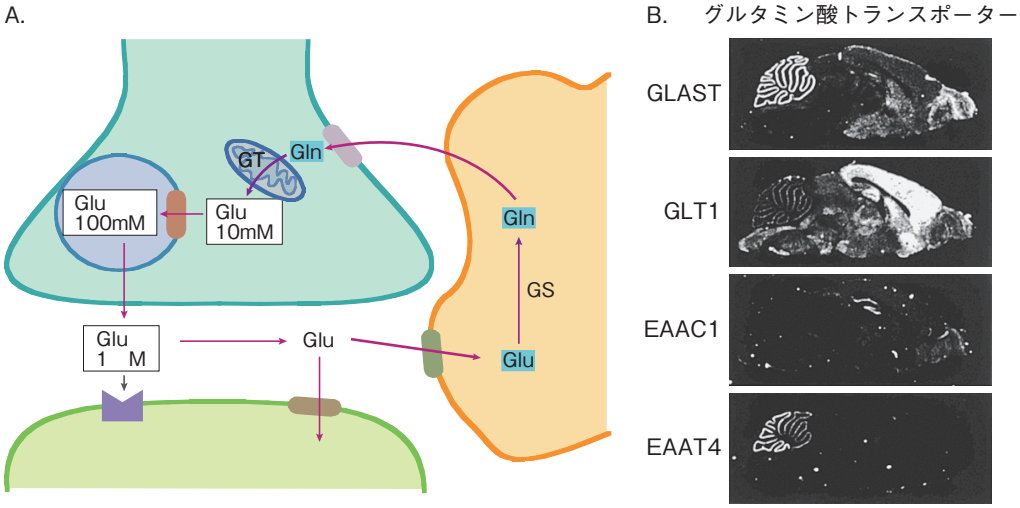


図 2. シナプスにおけるグルタミン酸の動態（A）とグルタミン酸トランスポーターの脳内局在（B）
Glu：グルタミン酸，Gln：グルタミン，GS：グルタミン合成酵素，GT：グルタミナーゼ．B はマウス脳の矢状断

重要な機能分子は，細胞膜に発現するグルタミン酸トランスポーターである．現在，脳には 4 種類のグルタミン酸トランスポーターが発現し，EAAT1（GLAST），EAAT2（GLT1），EAAT3（EAAC1），EAAT4 と命名されている．EAAT1，EAAT2 は主にアストロサイトに，EAAT3，EAAT4 はニューロンに局在し，それぞれ特徴的な発現パターンを示す（図 2B）[3,4]．

Ⅲ．グルタミン酸受容体

グルタミン酸受容体は，イオンチャネル型グルタミン酸受容体と代謝型グルタミン酸受容体との二つに大別される [1]．イオンチャネル型グルタミン酸受容体は，リガンドの親和性により NMDA 型，AMPA 型，カイニン酸型グルタミン酸受容体に分類される．NMDA 受容体を構成するサブユニットは NR1，NR2A～D，NR3A～B の 7 種類が知られている．AMPA 型受容体には GluR1–4 の 4 種類のサブユニット，カイニン酸型受容体には GluK1～5 の 5 種類のサブユニットが知られている．また，代謝型グルタミン酸受容体は，8 つのサブタイプ（mGluR1～8）が知られている．これら多様なグルタミン酸受容体の中で，Ca^{2+} 透過性の高い NMDA 型グルタミン酸受容体は，興奮毒性による脳形成障害に重要な役割を果たしている．

Ⅳ．脳の発生の素過程

脳の発生は，①神経幹細胞の増殖による新しい神経細胞の誕生，②誕生した新しい神経細胞の移動，③移動を終了した神経細胞の分化の三つの素過程に分けられる（図 3）．

Ⅴ．グルタミン酸の脳形成における役割 —*in vitro* の研究

従来の *in vitro* の研究から，上記三つの素過程すべてにグルタミン酸が関与することが報告されている [5]．

1．神経幹細胞の増殖におけるグルタミン酸の役割

神経幹細胞は脳室帯に存在し，増殖により神経細胞やグリア細胞（アストロサイト，オリゴデンドロサイト）を産生する．胎生 13～14 日のマウス神経幹細胞を用いた解析により，グルタミン酸は，脳室下帯の神経幹細胞の増殖は抑制するが，脳室帯の神経幹細胞の増殖は促進することが示されている [6]．また，胎生 12～22 日のラット線条体を用いた研究からは，グルタミン酸が NMDA 型受容体を介し，線条体の神経幹細胞の増殖を促進することが報告されている [7]．

2．神経細胞の移動におけるグルタミン酸の役割

脳室帯で神経幹細胞から産生された神経細胞は，最終的に働く場所まで移動し，脳の層構造や核構造が形成される（図 3）．グルタミン酸作動性神経細胞は，放射状移動により脳室帯から脳表面に向かって移動する．GABA 作動性神経細胞は，水平移動により脳全体に分布する [8]．*in vitro* の実験からグルタミン酸は，大脳新皮質や海馬の錐体細胞および小脳の顆粒細胞の放射状移動を，NMDA 型受容体を介し促進することが示された [9,10]．また，グルタミン酸は，大脳新皮

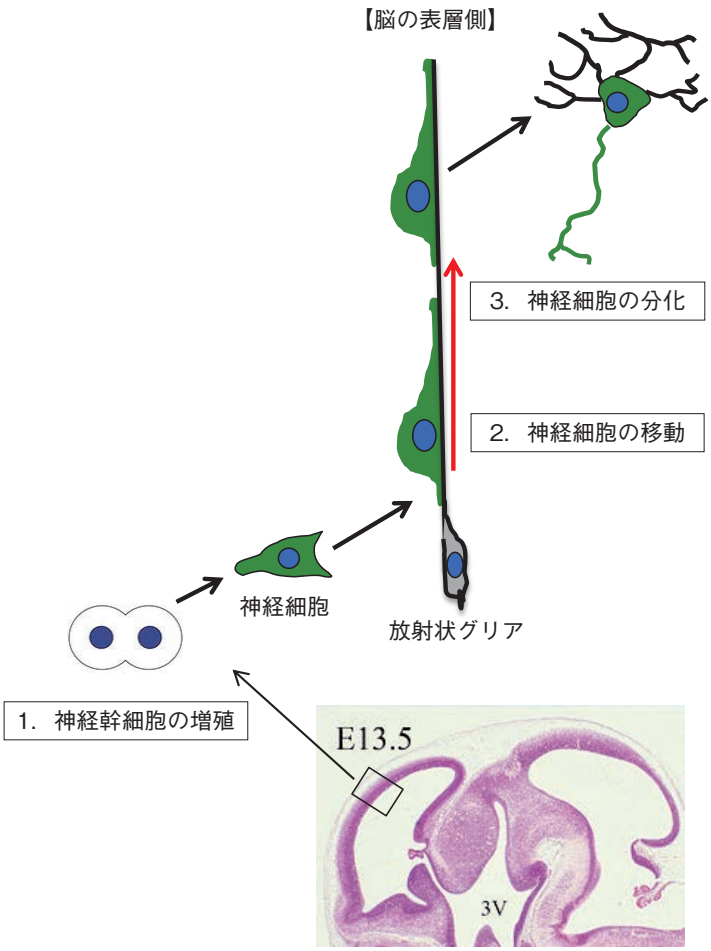


図 3. 脳形成における三つの素過程

質・海馬の GABA 作動性神経細胞の水平移動を，AMPA 型/カイニン酸型受容体を介し，促進することが報告されている[11,12]．

3. 神経細胞の分化におけるグルタミン酸の役割

最終目的地まで移動した神経細胞は，その場所で突起を伸ばし，他の神経細胞とシナプスを形成し，機能的な神経回路を形成する（図 3）．培養細胞を用いた *in vitro* の実験から，グルタミン酸は，小脳顆粒細胞および海馬錐体細胞の突起を伸張させることが報告されている[13~15]．さらにグルタミン酸は，NMDA 型受容体を介し，シナプスの形成を促進することも報告されている[16]．

Ⅵ. グルタミン酸の脳形成における役割 —*in vivo* の研究

1. グルタミン酸シグナルの欠損が胎児期の脳形成に及ぼす影響

脳高次機能におけるグルタミン酸シナプス伝達の役割を解明するため，グルタミン酸受容体欠損マウスやグルタミン酸の放出を抑制するマウスなどのグルタミン酸シグナルを欠損するマウスが多く作成された．しかし，*in vitro* の結果と異なり，ほとんどのグルタミン酸シグナル欠損マウスでは，脳形成の大きな異常は観察されなかった．たとえば，グルタミン酸のシナプス小胞への輸送を担うシナプス小胞型グルタミン酸輸送体（VGluT1~3）の欠損マウスでは，グルタミン酸の放出は抑制されるが，脳は正常に形成される[17~19]．さらに，グルタミン酸を含むすべての神経伝達物質の放出が欠損する Munc18–1 欠損マウスでも，脳の形成異常は観察されない[20]．また，NMDA 型受容体欠損マウス[21~23]，AMPA 型受容体欠損マウス[24~26]，カイニン酸型受容体欠損マウス[27,28]，代謝型グルタミン酸受容体の欠損マウス[29~31]にも，顕著な脳形成異常は観察されない．これらの *in vitro* および *in vivo* の研究結果の矛盾により，グルタミン酸の脳形成シグナルとしての役割は不明であった．

2. グルタミン酸シグナルの亢進が胎児期の脳形成に及ぼす影響

筆者らは，グルタミン酸は脳形成シグナルとして重要な役割を果たしているが，グルタミン酸シグナルの

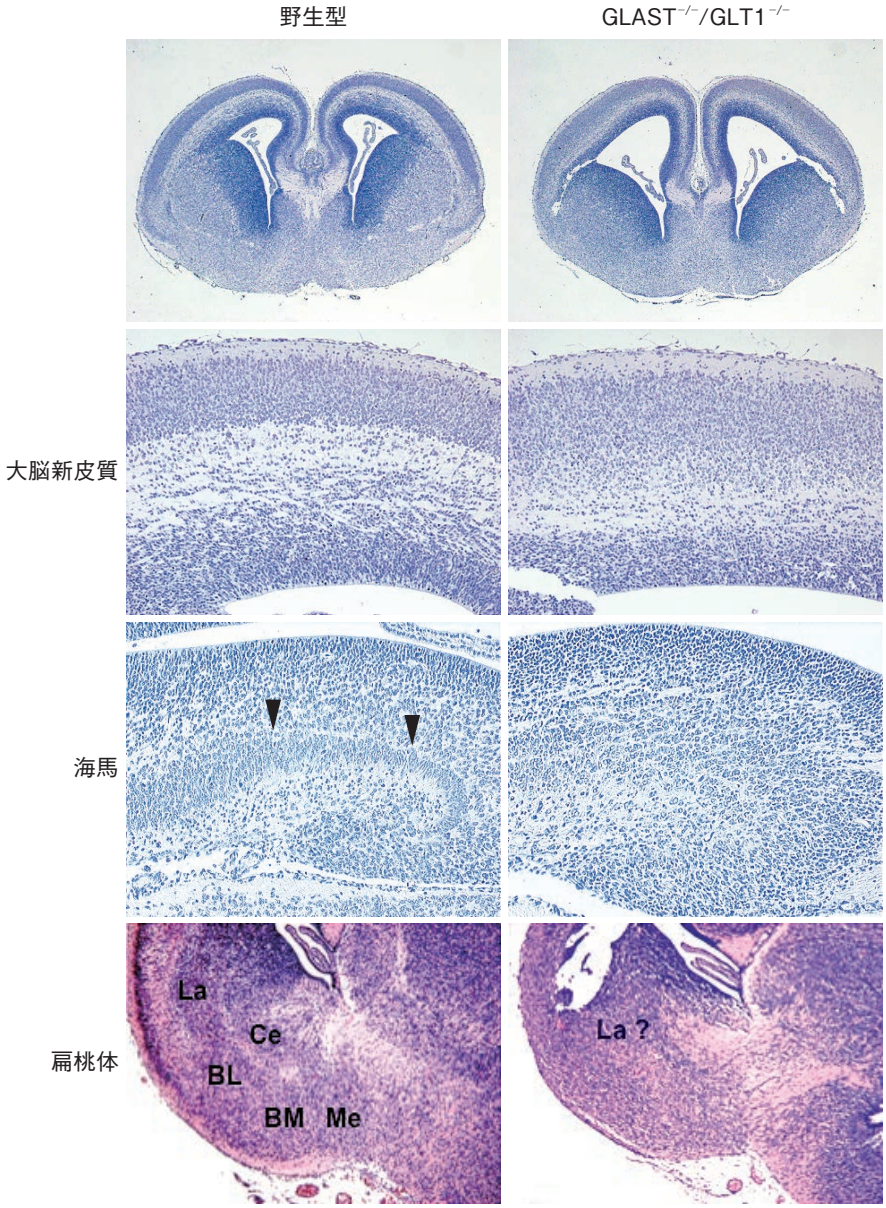


図 4. DK マウスで観察される脳の形成異常
海馬における矢頭は錐体細胞層を示す．扁桃体における La，BL，BM，Me，Ce は亜核の名前．胎生 17 日目の標本．

欠損マウスでは，なんらかの代償作用により，その作用が観察されないと考えた．そこで発想を逆転させ，グルタミン酸シグナルを亢進させたら脳形成になんらかの影響が出るのではと考えた．*in vivo* でグルタミン酸シグナルを亢進させるため，細胞外グルタミン酸濃度を増加させグルタミン酸受容体を過剰に活性化させる方法を用いた．脳における細胞外グルタミン酸濃度は，細胞膜に存在するグルタミン酸トランスポーターにより制御されているので（図 2），グルタミン酸トランスポーターを欠損させることにより，グルタミン酸シグナルを亢進させることができる．胎児期の脳には，GLAST，GLT1，EAAC1 の 3 種類のグルタミン酸トランスポーターが発現している．しかし，これら 3 種類の個々のサブタイプ欠損マウスは，脳形成異常を示さない[32~34]．そこで筆者らの研究グループは，サブタイプ間の代償作用を排除するため，2 種類のグルタミン酸トランスポーターを欠損するダブル欠損マウスを作成した[35]．EAAC1&GLAST，EAAC1 & GLT1 ダブル欠損マウスは正常な脳形成を示したが，GLT1 & GLAST ダブル欠損マウス（DK マウス）は胎生 17 日ころに死亡し，脳にさまざまな形成異常が観察された（図 4）．ヘマトキシリン染色で胎児脳を調べたところ，胎生 14 日までは野生型と大きな差はなかったが，胎生 16 日以降の DK マウスは，側脳室の拡大，大脳皮質および海馬における層形成の異常，扁桃体の核形成の異常が観察された（図 4）．さらに，軸索のマーカーに対する抗体（L1 抗体）と蛍光色素のトレーサー DiI を用い，大脳皮質と視床をつなぐ軸

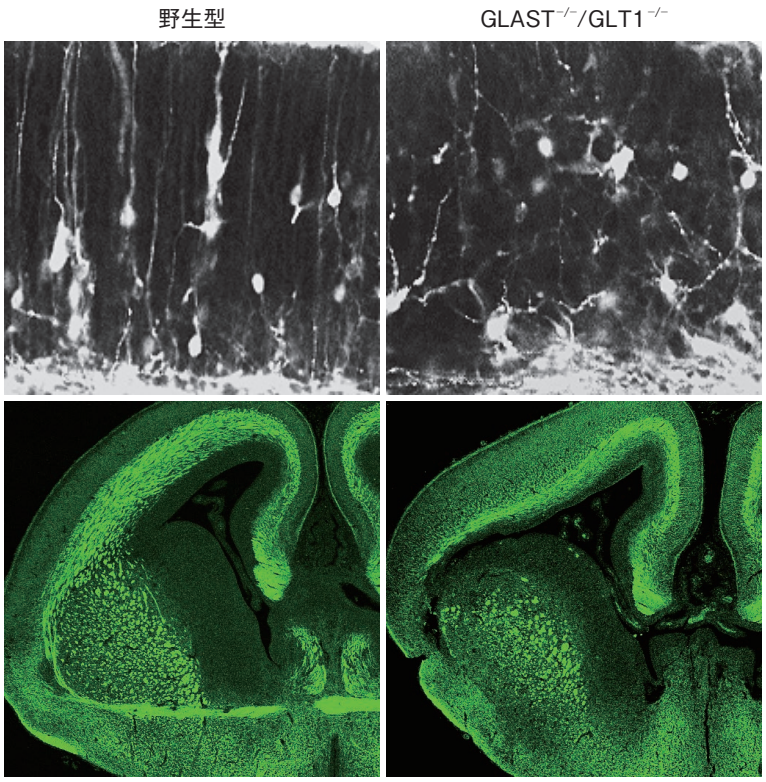


図 5. DK マウスで観察される神経細胞の突起伸張障害
上段は，DiI でラベルされた神経細胞，下段は L1 抗体で染めた軸索.

索を可視化したところ，DK マウスにおいて，大脳皮質と視床間の線維連絡は障害されていた（図 5 下段）．また，大脳新皮質錐体細胞の突起の数および長さにも異常が観察された（図 5 上段）．

DK マウス大脳皮質の形成異常の原因を解明するため，BrdU（分裂している細胞に取り込まれる）を妊娠後 14，16 日目の母親マウスに注入し，神経幹細胞の増殖の異常の有無を解析した．胎生 14 日（E14）の神経幹細胞の増殖能は正常であったが，E16 の増殖能は低下していた（図 6 上段）．次に，神経細胞の移動に異常があるかどうかを調べるため，BrdU を E14 に注入し，E14 で生まれた神経細胞をラベルし，E16 でその移動を解析した．その結果，大脳新皮質錐体細胞の放射状移動に異常があることが明らかになった（図 6 中段）．さらに，神経細胞の放射状移動の足場となる放射状グリアの突起をマーカー蛋白質で染めたところ，突起の束化に異常があることがわかった．これらの結果は，DK マウスでみられる神経細胞の移動異常の原因の一つは，放射状グリアの突起束化の異常であることを示唆している．成人脳で細胞外グルタミン酸濃度が上昇すると，神経細胞死が観察される．しかし，DK マウス前脳において，TUNEL 陽性細胞の増加は観察されなかった．

以上の結果は，DK マウスでは，脳形成の主要な素過程である，①神経幹細胞の増殖，②）神経細胞の移動，③神経細胞の分化のすべての過程が障害されていることを示している（図 6）．また，DK マウスの前脳では神経細胞死が観察されなかったが，視床，脳幹，脊髄では TUNEL 陽性の神経細胞死が観察された．

これらの脳形成異常は，グルタミン酸トランスポーター GLT1 および GLAST の欠損により細胞外グルタミン酸濃度が上昇し，グルタミン酸受容体が過剰に活性化されることにより起こると考えられる．胎児脳の細胞外グルタミン酸濃度を測定することは技術的に困難なので，そのかわり，グルタミン酸受容体の阻害剤（AMPA 型受容体と NMDA 型受容体の阻害剤の組み合わせ）を妊娠中の母親に投与し，脳形成異常におけるグルタミン酸の興奮毒性の関与を調べた．グルタミン酸受容体阻害剤により，DK マウスの脳形成異常は正常に回復した[35]．さらに，脳形成異常に関与するグルタミン酸受容体のサブタイプを絞り込むため，DK マウスから胎児期の主要なグルタミン酸受容体サブタイプである NMDA 型受容体を欠損させたトリプル欠損マウス（GLAST，GLT1，NR1 の三つの遺伝子が欠損したマウス，TK マウス）を作製した．TK マウスでは，DK マウスで観察された脳形成異常が，正常に回復していた（図 7）[36]．これらの結果は，グルタミン酸トランスポーター GLT1 と GLAST の異常は，細胞外グルタミン酸を増加，NMDA 型受容体を過剰に活性化し，神経幹細胞の分裂，神経細胞の移

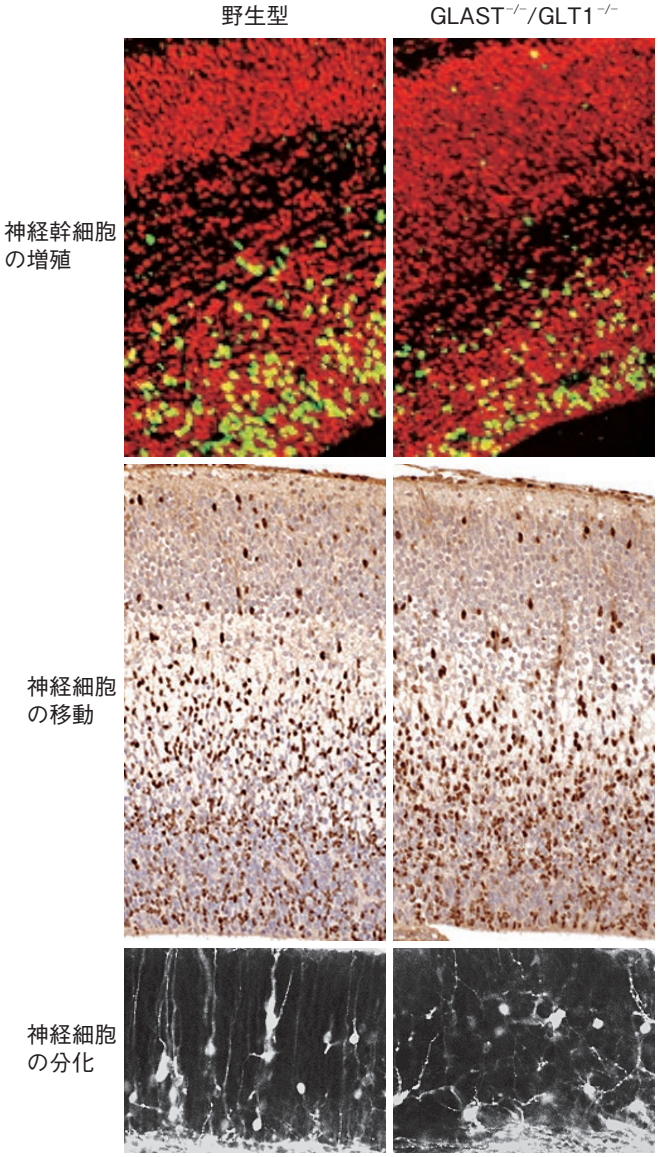


図 6. DK マウスで観察される脳形成異常の機序
上段の黄色の細胞および中段の茶色の細胞は，BrdU でラベルされた神経幹細胞，神経細胞を示す．下段の神経細胞は DiI でラベルされた神経細胞を示す．

動，神経細胞の分化に障害をもたらすことを示している（図 8）．つまり，グルタミン酸は，*in vivo* においても，脳の形成に重要な役割を果たしている．脳の形成には，遺伝的プログラムと神経細胞活動の両者が関与している．従来，遺伝的プログラムは脳の初期形成に，神経活動は脳形成の最終段階に関与すると考えられてきた．グルタミン酸は，脳の 70% の神経細胞が神経伝達物質として用いており，神経活動依存的な脳形成に重要な役割を果たす．筆者らの作成した DK マウスは，グルタミン酸つまり神経活動が脳の初期形成にも重要な役割を果たしていることを示している．

3. グルタミン酸シグナル欠損マウスにおける代償作用

グルタミン酸が，*in vivo* でも脳の形成に重要な役割を果たすことが筆者らのグルタミン酸シグナル亢進モデルを用いて明らかになった．それでは，何故，グルタミン酸受容体やグルタミン酸放出の欠損マウス（グルタミン酸シグナル欠損モデル）では，脳の形成に異常がみられないのか？　その原因として，グルタミン酸以外の神経伝達物質によるグルタミン酸の代償作用が考えられる．GABA，グリシンなどの神経伝達物質は，成人脳では神経細胞を過分極させる抑制性神経伝達物質として知られている[37]．しかし，これらの神経伝達物質は胎児期では，神経細胞を脱分極させ，グルタミン酸と同じ興奮性神経伝達物質として働くこ

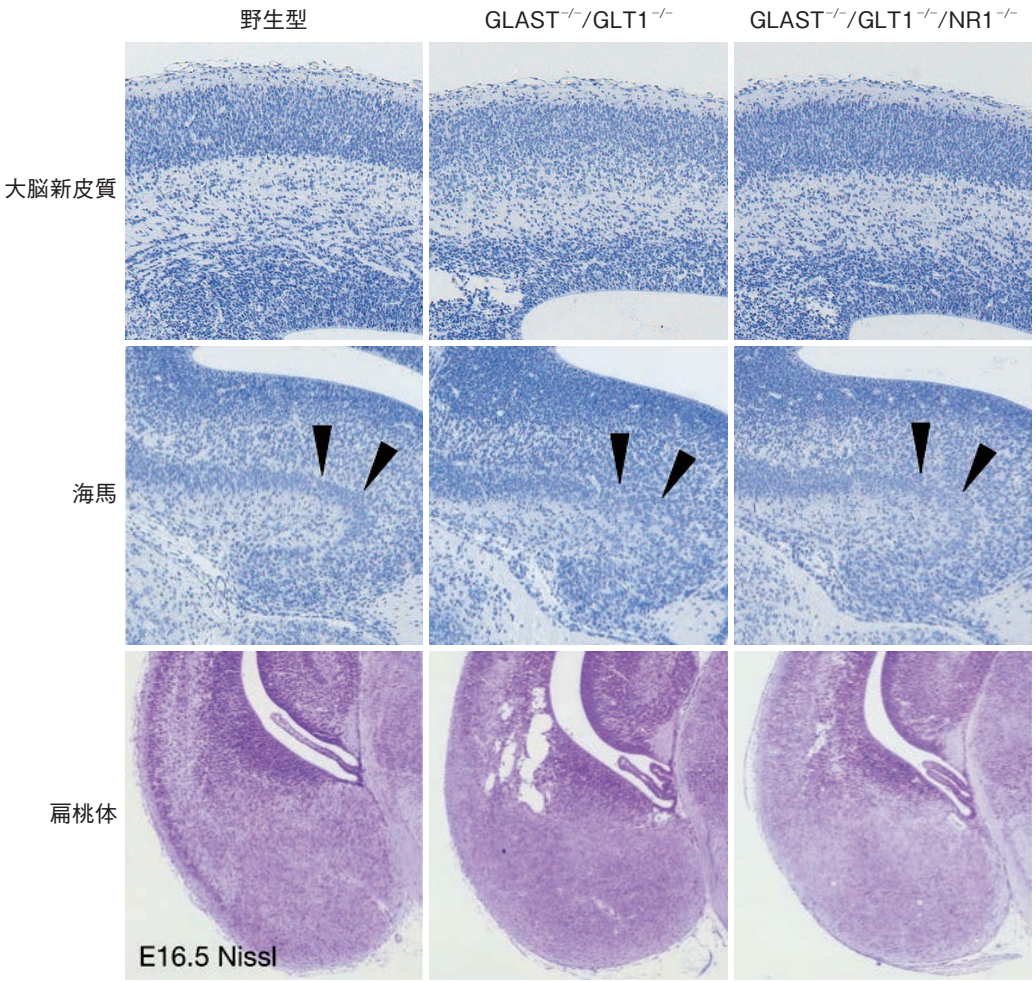


図 7．DK マウスの脳形成異常は NMDA 型グルタミン酸受容体（NR1）の欠損で回復する
GLAST$^{-/-}$/GLT1$^{-/-}$：DK マウス，GLAST$^{-/-}$/GLT1$^{-/-}$/NR1$^{-/-}$：DK マウスから NR1 を欠損させたマウス（TK マウス）．海馬の矢頭は錐体細胞層を示す．

とが知られている[37]．したがって，グルタミン酸シグナル欠損モデルでは，GABA およびグリシンがグルタミン酸の作用を代償し，脳形成に大きな異常が起こらないと考えられる．GABA も，脳形成に重要な役割を果たすことが *in vitro* の実験から示唆されているが[5]，GABA の合成酵素である GAD65 および GAD67 の 2 種類の酵素を欠損させたマウスでは，脳内の GABA が完全に消失するにもかかわらず，脳形成に明らかな異常は観察されない[38]．その原因は，グルタミン酸，グリシンによる GABA の代償作用であると考えられる．

以上のように，胎児期における神経伝達物質の役割は，神経伝達物質の機能欠損モデルでは解明できず，神経伝達物質機能亢進モデルを用いて解析する必要がある．それぞれの神経伝達物質の亢進モデルにおける脳形成異常を解析することにより，はじめて，それぞれの神経伝達物質の脳形成における役割を明らかにすることができる．筆者の研究グループは，現在，GABA の脳形成における役割を解明するため，GABA トランスポーター欠損マウスを解析中である．

4．グルタミン酸シグナルの亢進が生後の脳形成に及ぼす影響

生後の脳の成熟には，幼弱期の外界刺激による神経回路の改築が必要である．グルタミン酸は，脳の 70% の神経細胞が神経伝達物質として用いており，外界刺激による神経回路の改築に重要な役割を果たす．幼弱期における生育環境の重要性は，母国語形成や運動・楽器演奏能力として社会的にも広く認知され，古来より“三つ子の魂百まで”として知られている．この現象は，シナプス回路発達における「臨界期可塑性」として注目されていたが，その分子機構は不明である．臨界期可塑性として，生後の早い時期に強い感覚刺激を受けた大脳皮質領域が拡大し，弱い感覚刺激を受けた領域は縮小するという現象が知られている．マウスの体性感覚野には，1 本，1 本のひげの触覚刺激を処理するシナプスの集合体が存在する．生後 0〜3 日までの間にひげを抜くと，抜かれたひげに対応す

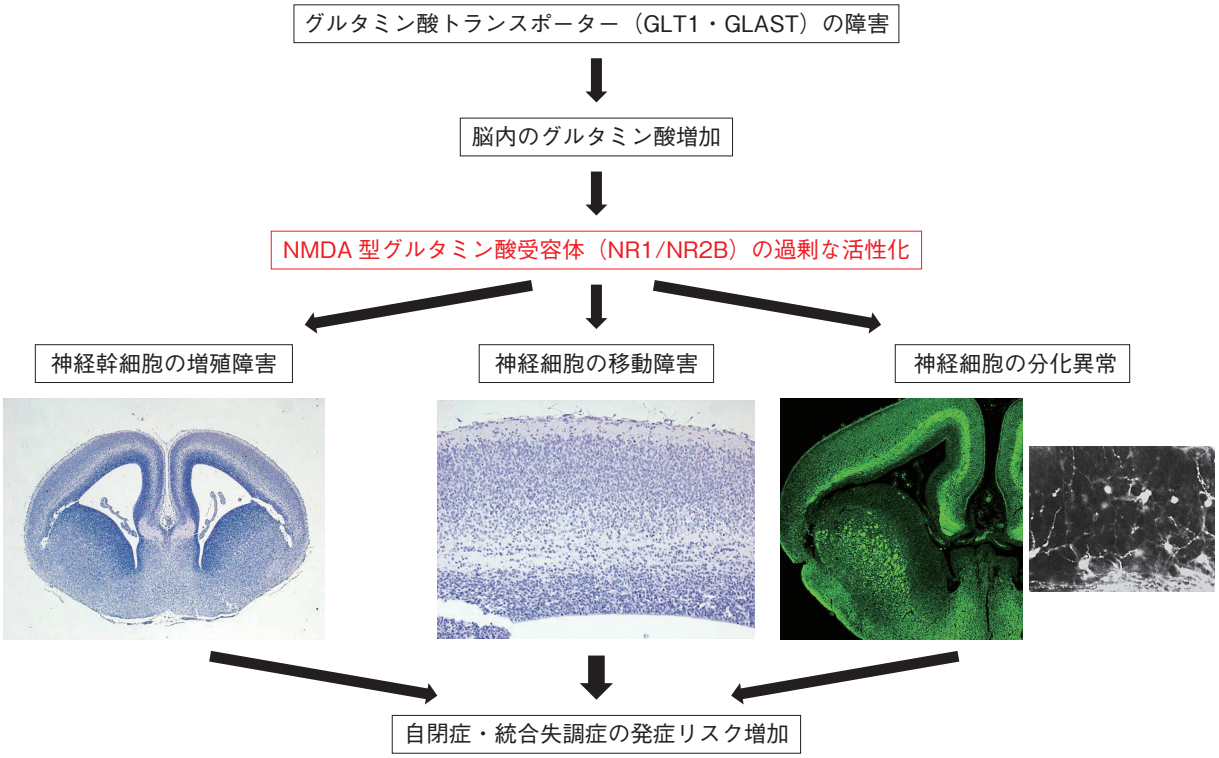


図 8. グルタミン酸トランスポーターの異常が脳形成に及ぼす影響のまとめ

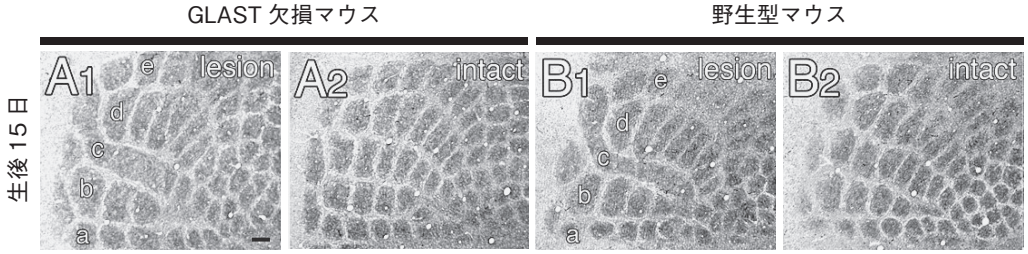


図 9. GLAST 欠損マウスは臨界期可塑性が障害されている

B1，B2：生後 2 日の野生型マウスのひげ（c 列）を抜くと，c 列の触覚刺激を処理する大脳皮質の領域は縮小し，抜かれていないひげ（b 列や d 列）の情報を処理する領域は拡大するという臨界期可塑性が観察される．

A1，A2：GLAST 欠損マウスでは，臨界期可塑性が障害される．

る体性感覚野の領域は縮小し，反対に周囲の抜かれていないひげに対応する体性感覚野の領域は拡大する（図 9B1，B2）．グルタミン酸トランスポーター GLAST 欠損マウスを用い，体性感覚野の臨界期可塑性を調べたところ，抜かれたひげに対応する領域の縮小とほかのひげに対応する領域の拡大は観察されなかった（図 9A1，A2）[39]．GLAST 欠損マウスでは，細胞外グルタミン酸濃度が上昇し，グルタミン酸を多く放出する回路（抜かれていないひげの触覚刺激を処理する回路）と，そうでない回路（抜かれたひげの触覚刺激を処理する回路）との区別ができないため，臨界期可塑性に障害が起こったと考えられる．この結果は，感覚刺激の大小をシナプス活動の強弱へと反映させる細胞外グルタミン酸濃度調節機構が，臨界期に受けた刺激の大小を神経回路の効率的な改変へと導くのに必要不可欠であることを示唆している．

また，GLAST 欠損マウスにおける小脳のシナプスを調べたところ，グリア細胞によるシナプスの被覆不全，複数の登上線維による単一 Purkinje 細胞への入力，登上線維–Purkinje 細胞間シナプス，平行線維–Purkinje 細胞間シナプスの局在異常が観察された．さらに，小脳神経回路が完成した後の 4 週齢の野生型マウスに GLAST の阻害剤を投与しても，上記と同じ異常が観察された[40]．これらの結果は，GLAST の障害によりグルタミン酸が近隣のシナプスに漏出すると，神経回路の形成や維持に障害をもたらすことを示している．

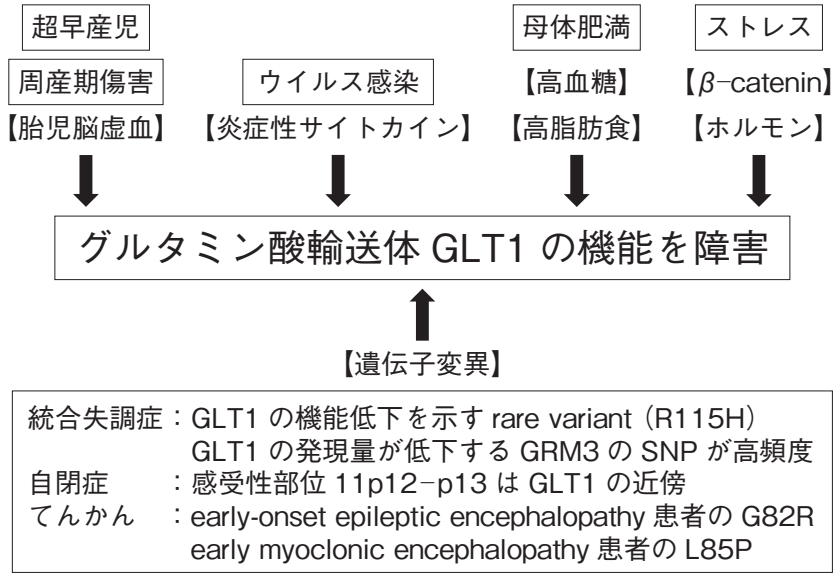


図 10．グルタミン酸トランスポーターに異常をもたらす精神疾患の危険因子

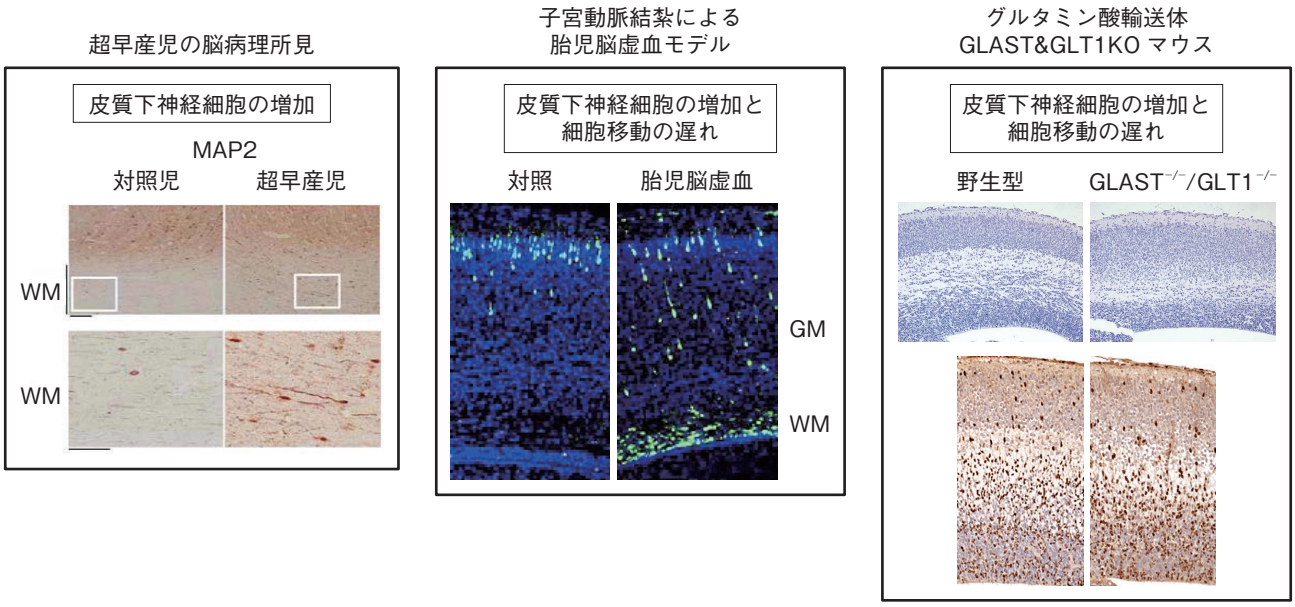


図 11．超早産児，胎児脳虚血モデル，DK マウスは似た脳形成異常を示す

Ⅶ．グルタミン酸による脳形成異常と精神疾患

自閉症スペクトラム障害や統合失調症などの疾患において，脳の形成異常の関与が報告されている[41]．自閉症スペクトラム障害や統合失調症の危険因子であり，なおかつ脳の形成に影響を及ぼす因子として，遺伝的要因のほかに，周産期傷害，超早産児，ウイルス感染，母体肥満，母体ストレスなどの環境要因が知られている[42~44]．遺伝的要因に比べ，胎児期の環境要因がどのような機序で脳の形成異常を起こすのかは不明である．周産期傷害，超早産児の場合，脳虚血が起こり，細胞外グルタミン酸濃度が上昇することが知られている[45]．さらに，ウイルス感染，高血糖，母体ストレスによりグルタミン酸トランスポーターの発現・機能が低下することが報告されている[46,47]．つまり，自閉症スペクトラム障害や統合失調症の発症を高める環境要因は，共通してグルタミン酸トランスポーターの機能を障害し，細胞外グルタミン酸濃度を上昇させる可能性がある（図 10）．また，自閉症スペクトラム障害や統合失調症の発症に関与する GLT1 および GLAST の遺伝子変異も報告されており，グルタミン酸の過剰による脳形成異常が自閉症スペクトラム障害や統合失調症の発症に関与する可能性は高い（図 10）．筆者らの作成した DK マウスは，細胞外グルタミン酸が過剰になる状態を再現したモデルであり，自閉症スペクトラム障害や統合失調症に似た脳形成異常を示す．たとえば，自閉症スペクトラム障害や統合失調症の危険因子の一つである超早産児（妊娠週数 28

週未満で産まれた子）では，DKマウスと同じ皮質下神経細胞の増加がみられる（図11）．さらに，胎児脳虚血のモデルである子宮結紮モデルにおいても，DKマウスと同様な神経細胞移動の障害による大脳皮質の層形成異常が観察された[48]．これらの結果は，自閉症スペクトラム障害や統合失調症の危険因子がどのような機序で脳の形成障害を起こし，症状を引き起こすのかを解明する手がかりとなる．

Ⅷ. おわりに

DKマウスで観察される脳の形成異常は，自閉症スペクトラム障害や統合失調症の脳形成異常と似ている．また，自閉症や統合失調症の危険因子として知られている周産期傷害，超早産，ウイルス感染，母体肥満，母体ストレスはすべて，グルタミン酸トランスポーターの発現・機能を障害し，細胞外グルタミン酸濃度を上昇させる（図10）．さらに，統合失調症の患者でGLAST，GLT1の遺伝子欠損やGLT1のミスセンス変異が報告され[49~51]，GLT1が自閉症スペクトラム障害のリスク遺伝子座の近傍に位置することが知られている[52]．つまり，自閉症スペクトラム障害や統合失調症の危険因子である環境要因（周産期傷害，超早産，ウイルス感染，母体の肥満，母体のストレス）および遺伝的要因（GLAST，GLT1の欠損，ミスセンス変異）のすべての共通経路として，グルタミン酸トランスポーターの障害による細胞外グルタミン酸濃度の上昇，それによるグルタミン酸受容体（とくにNMDA型受容体）の過剰な活性化がある．グルタミン酸は，神経伝達物質として重要なだけでなく，脳の初期形成および神経回路の再構築・維持にとっても必要不可欠である．過剰なグルタミン酸シグナルは，脳の形成障害，神経細胞死，神経可塑性の障害を介し，さまざまな精神神経疾患の発症に関与すると考えられる．グルタミン酸トランスポーターを活性化する化合物は，過剰なグルタミン酸シグナルを抑制し，新しい精神神経疾患の治療薬として期待される[3]．

文　献

1) Nakanishi S, Nakajima Y, Masu M et al：Glutamate receptors；brain function and signal transduction. Brain Res Rev **26**：230–235, 1998.
2) Choi DW：Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. Neuron **1**：623–634, 1988.
3) Tanaka K：Antibiotics rescue neurons from glutamate attack. Trends Mol Med **11**：259–262, 2005.
4) Tanaka K：Functions of glutamate transporters in the brain. Neurosci Res **37**：15–19, 2000.
5) Nguyen L, Rigo JM, Rocher V et al：Neurotransmitters as early signals for central nervous system development. Cell Tissue Res **305**：187–202, 2001.
6) Haydar TF, Wang F, Schwartz ML et al：Differential modulation of proliferation in the neocortical ventricular and subventricular zones. J Neurosci **20**：5764–5774, 2000.
7) Sadikot AF, Burhan AM, Belanger MC et al：NMDA receptor antagonists influence early development of GABAergic interneurons in the mammalian striatum. Braine Res Dev Brain Res **105**：35–42, 1998.
8) Manent J-B, Represa A：Neurotransmitters and brain maturation；early paracrine actions of GABA and glutamate modulate neuronal migration. Neuroscientist **13**：268–279, 2007.
9) Komuro H, Rakic P：Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. Science **260**：95–97, 1993.
10) Behar TN, Scott CA, Greebe CL et al：Glutamate acting at NMDA receptor stimulates embryonic cortical neuronal migration. J Neurosci **19**：4449–4461, 1999.
11) Metin C, Denizor JP, Ropert N：Intermediate zone cells express calcium-permeable AMPA receptors and establish close contact with growing axons. J Neurosci **20**：696–708, 2000.
12) Manet JB, Jorquera I, Ben Ari Y et al：Glutamate acting on AMPA but not NMDA receptors modulates the migration of hippocampal interneurons. J Neurosci **26**：5901–5909, 2006.
13) Pearce IA, Cambray-Deakin MA, Burgoyne RD：Glutamate acting on NMDA receptors stimulates neurite outgrowth from cerebellar granule cells. FEBS Lett **223**：143–147, 1987.
14) Mattson MP, Dou O, Kater SB：Outgrowth-regulating actions of glutamate in isolated hippocampal pyramidal neurons. J Neurosci **8**：2087–2100, 1988.
15) Brewer GJ, Cotman CW：NMDA receptor regulation of neuronal morphology in cultured hippocampal neurons. Neurosci Lett **99**：268–273, 1989.
16) Wilson MT, Kissalita WS, Keith CH：Glutamate-induced changes in the pattern of hippocampal dendrite outgrowth；a role for calcium-dependent pathways and the microtubule cytoskeleton. J Neuobiol **43**：159–172, 2000.
17) Wojcik SM, Rhee JS, Herzog E et al：An essential role for vesicular glutamate transporter 1（VGLUT1）in postnatal development and control of quantal size. Proc Natl Acad Sci USA **101**：7158–7163, 2004.
18) Wallen-Mackenzie A, Gezelius H, Thoby-Brisson M et al：Vesilular glutamate transporter 2 is re-

quired for central respiratory rhythm generation but not for locomotor central pattern generation. J Neurosci **26**：12294–12307，2006.
19) Seal RP，Akil O，Yi E et al：Sensorineural deafness and seizures in mice lacking vesicular glutamate transporter 3. Neuron **57**：263–275，2008.
20) Verhage M，Maia AS，Plomp JJ et al：Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion. Science **287**：864–869，2000.
21) Sakimura K，Kutsuwada T，Ito I et al：Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor epsilon 1 subunit. Nature **373**：151–155，1995.
22) Kutsuwada T，Sakimura K，Manabe T et al：Impairment of suckling response，trigeminal neuronal pattern formation，and hippocampal LTD in NMDA receptor epsilon 2 subunit mutant mice. Neuron **16**：333–344，1996.
23) Ikeda K，Araki K，Takayama C et al：Reduced spontaneous activity of mice defective in the epsilon 4 subunit of the NMDA receptor channel. Brain Res Mol Brain Res **33**：61–71，1995.
24) Zhou R，Holmes A，Du J et al：Genome-wide gene expression profiling in GluR1 knockout mice；key role of the calcium signaling pathway in glutamatergically mediated hippocampal transmission. Eur J Neurosci **30**：2318–2326，2009.
25) Sans N，Vissel B，Petralia RS et al：Aberrant formation of glutamate receptor complexes in hippocampal neurons of mice lacking the GluR2 AMPA receptor subunit. J Neurosci **23**：9367–9373，2003.
26) Steenland HW，Kim SS，Zhuo M：GluR3 subunit regulates sleep，breathing and seizure generation. Eur J Neurosci **27**：1166–1173，2008.
27) Mulle C，Sailer A，Perez-Otano I et al：Altered synaptic physiology and reduced susceptibility to kainate-induced seizure in GluR6-deficient mice. Nature **392**：601–605，1988.
28) Pinherio PS，Perrals D，Coussen F et al：GluR7 is an essential subunit of presynaptic kainate autoreceptors at hippocampal mossy fiber synapses. Proc Natl Acad Sci USA **104**：12181–12186，2007.
29) Aiba A，Kano M，Chen C et al：Deficient cerebellar long-term depression and impaired motor learning in mGluR1 mutant mice. Cell **79**：377–388，1994.
30) Linden AM，Shannon H，Baez M et al：Anxiolytic-like activity of the mGLU2/3 receptor agonist LY354740 in the elevated plus maze tests is disrupted in metabotropic glutamate receptor 2 and 3 knock-out mice. Psychopharmacology **179**：284–291，2005.
31) Lu YM，Jia Z，Janus C et al：Mice lacking metbotropic glutamate receptor 5 show impaired learning and reduced CA1 long-term potentiation (LTP) but normal CA3 LTP. J Neurosci **17**：5196–5205，1997.
32) Tanaka K，Watase K，Manabe T et al：Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GLT–1. Science **276**：1699–1702，1997.
33) Watase K，Hashimoto K，Kano M et al：Motor discoordination and increased susceptibility to cerebellar injury in GLAST mutant mice. Eur J Neurosci **10**：976–988，1998.
34) Peghini P，Janzen J，Stoffel W：Glutamate transporter EAAC–1–deficient mice develop dicarboxylic aminoaciduria and behavioral abnormalities but no neurodegeneration. EMBO J **16**：3822–3832，1997.
35) Matsugami TR，Tanemura K，Mieda M et al：Indispensability of the glutamate transporters GLAST and GLT1 to brain development. Proc Natl Acad Sci USA **103**：12161–12166，2006.
36) Aida T，Ito Y，Takahashi YK et al：Overstimulation of NMDA receptors impairs early brain development in vivo. PLoSOne **7**：e36853，2012.
37) Ben-Ari Y，Khalilov I，Kahle KT et al：The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. Neuroscientist **18**：467–486，2012.
38) Ji F，Kanbara N，Obata K：GABA and histogenesis in fetal and neonatal and neonatal mouse brain lacking both the isoforms of glutamic acid decarboxylase. Neurosci Res **33**：187–194，1999.
39) Takasaki C，Okada R，Mitani A et al：Glutamate transporters regulate lesion-induced plasticity in the developing somatosensory cortex. J Neurosci **28**：4995–5006，2008.
40) Miyazaki T，Yamasaki M，Hashimoto K et al：Glutamate transporter GLAST controls synaptic wrapping by Bergmann glia and ensures proper wiring of Purkinje cells. Proc Natl Acad Sci USA **114**：7438–7443，2017.
41) Fatemi SH，Folsom TD：The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia，revised. Schizophr Bull **35**：528–548，2009.
42) Brown AS：The environment and susceptibility to schizophrenia. Prog Neurobiol **93**：23–58，2011.
43) Khandaker GM，Dibben CR，Jones PB：Does maternal body mass index during pregnancy influence risk of schizophrenia in the adult offspring? Obes Rev **13**：518–527，2012.
44) Guinchat V，Thorsen P，Laurent C et al：Pre-，peri- and neonatal risk factors for autism. Acta Obstet Gynecol Scand **91**：287–300，2012.
45) Volpe JJ：Perinatal brain injury；from pathogenesis to neuroprotection. Ment Retard Dev Disabil Res Rev **7**：56–64，2001.
46) Lau JC，Kroes RA，Moskal JR et al：Diabetes changes expression of genes related to glutamate

neurotransmission and transport in the Long–Evans rat retina. Mol Vis **19**：1538–1553, 2013.
47) Ovanesov MV, Vogel MW, Moran TH et al：Neonatal Borna disease virus infection in rats is associated with increased extracellular levels of glutamate and neurodegeneration in the striatum. J Neurovirol **13**：185–194, 2007.
48) Kubo K, Deguchi K, Nagai T et al：Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants. JCI Insight **2**：e88609, 2017.
49) Xu S, Han JC, Morales A et al：Characterization of 11p4–p12 deletion in WAGR syndrome by array CGH for identifying genes contributing to mental retardation and autism. Cytogenet Genome Res **122**：181–187, 2008.
50) Need AC, McEvoy JP, Gennarelli M et al：Exome sequencing followed by large-scale genotyping suggests a limited role for moderately rare risk factors of strong effect in schizophrenia. Am J Hum Genet **91**：303–312, 2012.
51) Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE et al：Rare structural varinats disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. Science **320**：539–543, 2008.
52) Autism Genome Project Consortium, Szatmari P, Paterson AD et al：Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. Nat Genet **39**：319–328, 2007.

Abnormal brain development and glutamate

Kohichi Tanaka

Laboratory of Molecular Neuroscience, Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University

Summary
A large body of in vitro evidence indicates that the neurotransmitter glutamate is important in earlier brain developmental events, such as cell proliferation, radial migration, and neuronal differentiation. Paradoxically, loss-of-function mouse models of glutamatergic signaling that are generated by deletion of glutamate release or its receptors display little, if any, developmental defects. These studies suggest that early glutamate signaling may be dispensable. However, because compensatory mechanisms could reduce the severity of a brain phenotype in loss-of-function models, glutamate may still play a role in brain development. To overcome this potential confound, we examined the direct consequences on brain development of extracellular glutamate buildup due to the depletion of the glutamate transporters GLAST and GLT1. GLAST/GLT1 double knockout mice (DK) show multiple brain defects, including cortical, hippocampal, and amygdalar disorganization with perinatal mortality. Several essential aspects of neuronal development, such as stem cell proliferation, radial migration and neuronal differentiation, were impaired in these mutants. The deletion of NMDA receptor 1 subunit in DK mice almost completely rescued these brain defects. These results indicate that excess glutamate signaling in the prenatal stage compromises early brain development via overstimulation of NMDA receptors. Fetal hypoxia is a common risk factor for a range of neuropsychiatric disorders including schizophrenia and autism spectrum disorder. Since glutamate-mediated excitotoxicity is considered as an important mechanism of brain injuries due to feta hypoxia, DK mice may be useful for examining molecular mechanisms of fetal brain injury and the etiology of neuropsychiatric disorders.

Key words：glutamate, transporter, NMDA receptor, autism spectrum disorder, schizophrenia, brain development, extremely preterm infant

主要ながん液性免疫抗原である硫酸化グリコサミノグリカンの同定

加藤洋人，河村大輔，石川俊平　東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム病理学分野

要旨：胃がんは日本を含むアジア諸国でもっとも高頻度な悪性腫瘍の一つであり，とくに予後がわるいサブタイプとして知られるびまん型胃がんについては有効な治療法の確立が求められている．近年の大規模ゲノム解析によって，胃がんに関連する遺伝子異常の全体像について明らかにされたが，びまん型胃がんはなかでも遺伝子異常の頻度が低いことが知られ，分子標的治療のターゲットとなる高頻度な遺伝子異常は少ない．また，遺伝子異常の頻度が低いことから，腫瘍免疫の標的となる neo-antigen の獲得も少なく，従来の免疫チェックポイント阻害とは異なる視点に立つ新しい腫瘍免疫療法の開発が望まれている．ところが胃がん環境における腫瘍免疫の全体像については明らかにされておらず，詳細なプロファイリングに基づく胃がん腫瘍免疫の包括的解析が必要とされている．われわれは新しい「免疫ゲノム解析」を用いた胃がん腫瘍免疫の網羅的解析によって，液性腫瘍免疫に関する興味深い知見を得たので，この場を借りて紹介したい（Cell Reports **20**：1073–1087，2017）．

Key words：胃がん，腫瘍免疫，免疫ゲノム解析，抗体創薬，硫酸化グリコサミノグリカン

Ⅰ．はじめに

胃がんはとくにアジア諸国においてもっとも高頻度な悪性腫瘍の一つであり，なかでも予後がわるい亜型として知られるびまん型胃がん（スキルス胃がん）については，有効な治療法の開発が望まれている．しかしながら，びまん型胃がんは胃がんの中でも遺伝子変異の数が少ないサブタイプとして知られており[1~3]，分子標的治療のターゲットとなりうる遺伝子異常についても，以前にわれわれが同定した *RHOA* 遺伝子変異[1]を除いては高頻度なものはみつかっていない．また，遺伝子変異の数が少ないことから腫瘍免疫反応のターゲットとなる neo-antigen の獲得も少なく，近年注目を集める免疫チェックポイント阻害による腫瘍免疫療法についても効果が弱い可能性がある．したがって，びまん型胃がんについては，従来の分子標的治療や腫瘍免疫療法とは異なる視点に立つ新しいストラテジーの治療法の確立が必要と考えられる．

本研究では，胃がん組織における腫瘍免疫の全体像のプロファイリングから始まり，次世代シーケンスを用いた新しい「免疫ゲノム解析」をすすめることで，びまん型胃がん環境における液性腫瘍免疫についての興味深い知見を得ることができたので紹介したい[4]．なお，誌面との関係で論文の内容を抜粋する形で紹介する．

連絡先：石川俊平　sish.gpat@mri.tmd,ac,jp

Ⅱ．大規模公共データベースの再解析による胃がん腫瘍免疫のプロファイリング

まずわれわれは胃がん組織における腫瘍免疫についての全体像をとらえる目的で，大規模公共データベース TCGA（The Cancer Genome Atlas）の遺伝子発現データセットを用いて，さまざまな亜型の胃がんに浸潤する免疫細胞のプロファイリングを行った（図 1，CIBERSORT[5]という手法を用いた）[4]．興味深いことに，他の胃がん亜型に比較してびまん型胃がんでは，相対的に T 細胞免疫の活性が不十分である一方で，B 細胞浸潤の多いことが明らかになった（図 1）．また，マクロファージについても，M1 型（活性化型）に比して M2（不活性化型）の割合が高いことも明らかになった[4]．びまん型胃がんは，ほかの胃がん亜型とは異なる特徴的な腫瘍免疫環境を背景としてもつ可能性が示唆され，以後びまん型胃がんに注目して研究をすすめた．

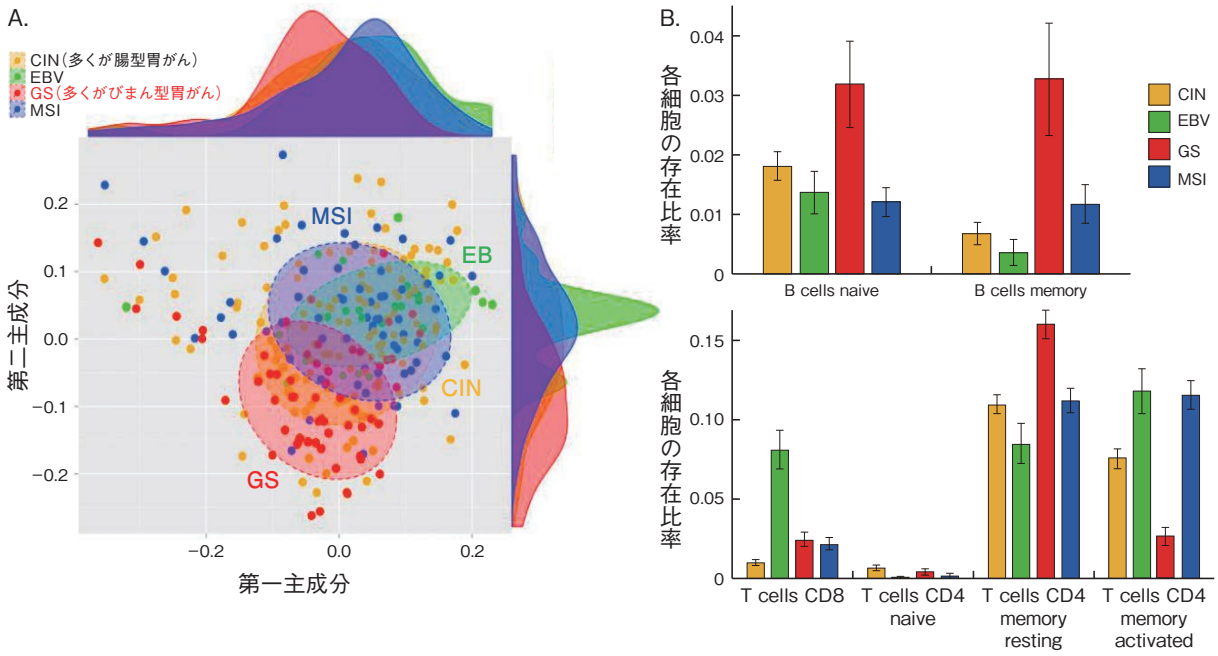
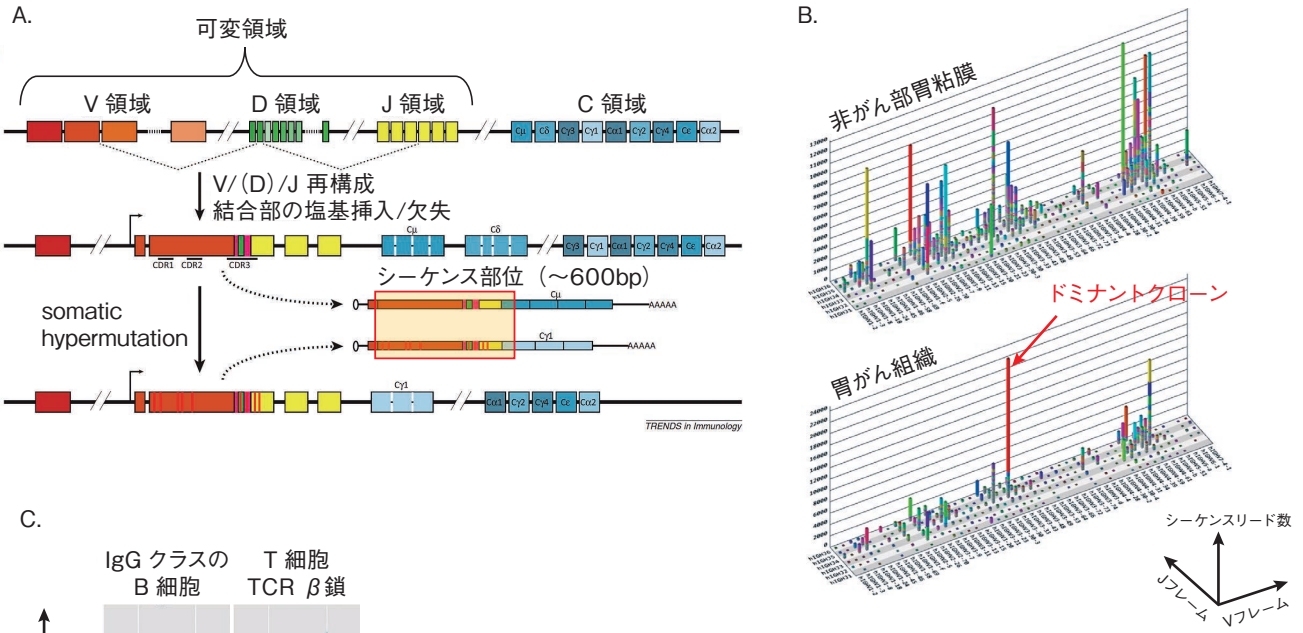


図 1．大規模公共データベースを用いた胃がん腫瘍免疫の全体像の解析（A と B いずれも文献 4 より引用改変）
遺伝子発現データセットをもとに 22 種類の免疫細胞の存在比を推定するアルゴリズム（CIBERSORT[5]）を用いて，TCGA の胃がん 295 例について腫瘍に浸潤する免疫細胞の存在比率を解析した．
A：各胃がん症例に浸潤する 22 種類の免疫関連細胞の構成比率に基づく PCA プロットを示す．各点は 4 つの胃がん亜分類（genetically stable，chromosome instability，EBV＋，microsatellite instability）を示す．点線は各胃がん亜分類の分布の 95% 信頼区間を示す．びまん型胃がん（赤色）はほかの亜分類に比較して特異な分布を示している．
B：胃がん分類ごとの B 細胞と T 細胞の存在比率を示す．びまん型胃がん（赤色）はほかの群よりも相対的に活性化型 CD4 T 細胞の存在比が低く，B 細胞浸潤が相対的に多いことがわかる．

Ⅲ．次世代シーケンスを用いた免疫ゲノム解析

近年の並列型次世代シーケンサの技術革新によって，きわめて大量のシーケンス情報を一度の実験で容易に取得することが可能になった．リンパ球抗原受容体（T 細胞受容体［TCR］および免疫グロブリン）の次世代シーケンス解析（以下，免疫ゲノム解析という）は，その応用事例として最適なものの一つである．リンパ球は，その一つひとつの細胞における抗原受容体遺伝子座の遺伝子再構成によって，莫大な多様性を獲得するヘテロ細胞集団である（図 2）[6,7]．B 細胞ではさらに somatic hypermutation が起こることによって 10^{13} ともいわれる多様性を獲得する[6]．ある個人が有する抗原受容体の組成を“レパトア”というが，免疫ゲノム解析は，腫瘍組織に浸潤するリンパ球が有する多種多様な抗原受容体レパトアを次世代シーケンサによって網羅的に解読することを目的とする．われわれは，びまん型胃がんに浸潤するリンパ球の個性に着目した詳細な解析を行うことを目的として，30 例のびまん型胃がんに浸潤するリンパ球が発現する TCR および免疫グロブリンの遺伝子配列を免疫ゲノム解析によって網羅的に解析した（図 2）．その結果，免疫グロブリン軽鎖や TCR α 鎖では，患者間における配列の共通性が目立ったのに対して，免疫グロブリン重鎖および TCR β 鎖では 30 例の患者間における配列の共通性がほとんどみられず，個々人で大きく異なるレパトアを有することがわかった（図 2）．このような配列の固有性は，TCR レパトアと比較して免疫グロブリン・レパトアにおいてより明瞭にみられ，B 細胞腫瘍免疫の形成過程には個人間で大きな差異があることが明らかになった．また，腫瘍浸潤リンパ球のクローナリティ（抗原受容体レパトアの多様性の指標）をみると，TCR レパトアについては腫瘍組織におけるクローナリティの増減に顕著な傾向はみられなかったのに対して，IgG を発現する B 細胞では腫瘍環境でクローナリティが増加していることがわかった（図 2）．つまり，腫瘍環境では，がん抗原に対応する少数種類の IgG^+ B 細胞が集簇していることが考えられる．

免疫ゲノム解析の全体像から，腫瘍環境において B 細胞免疫がなんらかの役割を果たしていることが示唆された．また B 細胞腫瘍免疫が個人間で大きく異なる多彩なレパトアを呈することが明らかになり，たとえ反応するがん抗原が同一でも，対応する B 細胞抗原受容体は個人間で異なることが考えられる．このような B 細胞の個人間における固有性は，たとえば



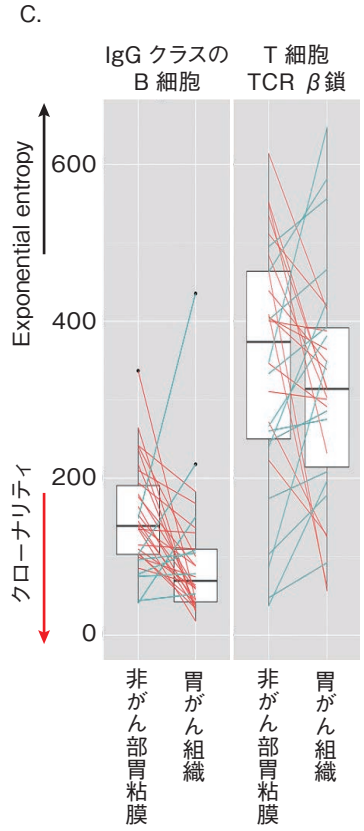


図 2. 免疫ゲノム解析（A は文献 7 より引用改変，B〜E は文献 4 より引用改変）

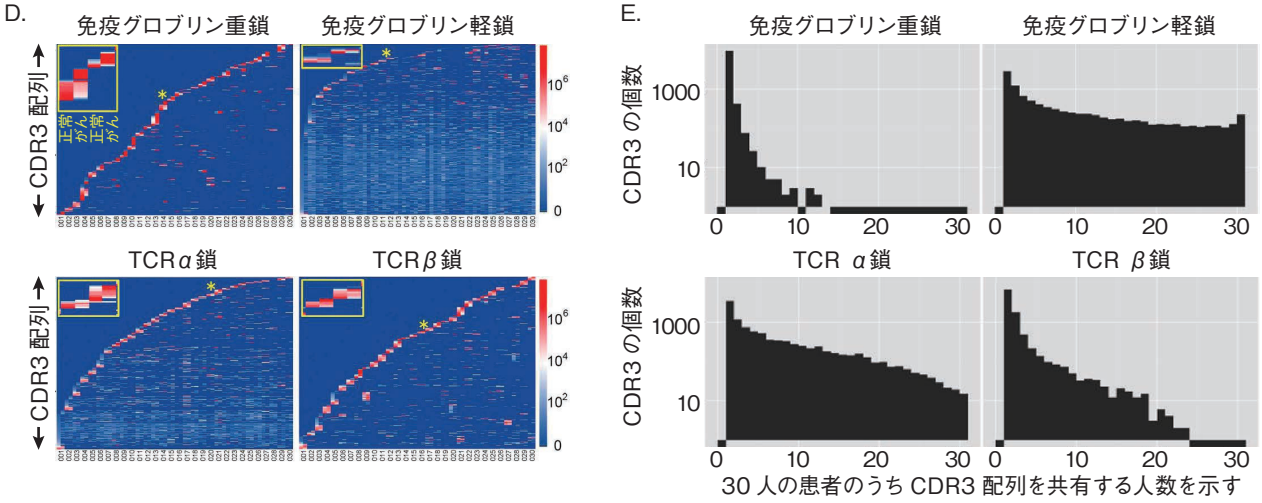
A：免疫グロブリンの重鎖遺伝子を例に，抗原受容体遺伝子座における遺伝子再構成を図示する[7]．抗原受容体遺伝子は多数の V/D/J と呼ばれる各セグメントによって構成される複雑な遺伝子構造を有する．個々のリンパ球で遺伝子再構成が起こることによって，V/D/J 各領域から一つずつ coding 領域が選択され，個々のリンパ球が異なる抗原受容体遺伝子を発現することになる．さらに B 細胞では，抗原刺激などによって somatic hypermutation やクラススイッチも起こり，さらに多彩なダイバーシティを獲得する．このようにして形成された抗原受容体可変領域を次世代シーケンサによって網羅的に解読する．

B：胃がん症例における免疫ゲノム解析の 1 例．胃がん部と非がん部胃粘膜のおのおのについて，浸潤 B 細胞の V/J フレームの使用頻度をグラフで示す．各色で色分けされた棒グラフが同一の B 細胞クローンを示す．

C：胃がん部と非がん部胃粘膜における免疫グロブリン重鎖と TCRβ のクローナリティを示す．縦軸が下方向に向かうほどクローナリティが高いことを意味しており，限られた種類のリンパ球クローンからなる浸潤を意味する．線は同一症例を示しており，赤と青はがん部のクローナリティが増加/減少している症例を示す．

D：びまん型胃がん 30 例の抗原受容体 CDR3 アミノ酸配列の出現頻度のヒートマップを示す．縦軸方向に並べた各行が各 CDR3 クローンを示し，30 例のがん部と非がん部が横軸方向で交互に並べてある．四角枠は＊印で示した部位の代表的な症例を示している．免疫グロブリン軽鎖や TCRα ではヒートマップが全体的に白色調で，多くの CDR3 配列が他人で共有されていることがわかる．

E：びまん型胃がんの 30 例の患者間で共通してみられた CDR3 の出現頻度を示す．重鎖は同一の CDR3 が他人間で共有されることがほとんどない．



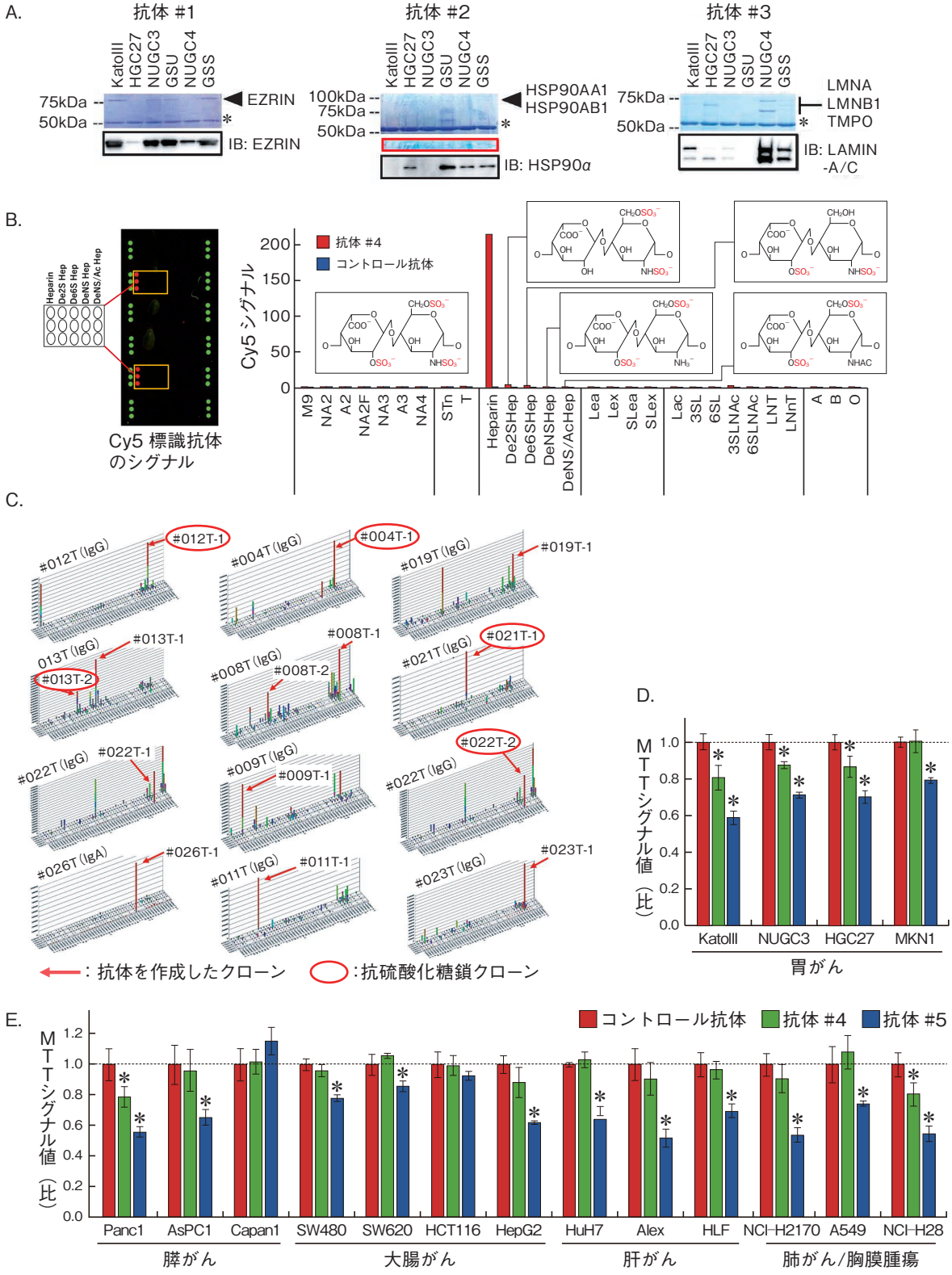


図 3. 主要な液性腫瘍免疫抗原としての硫酸化グリコサミノグリカン（A～E いずれも文献 4 より引用改変.）

びまん型胃がん 30 例における免疫ゲノム解析をもとに，がん部特異的かつドミナントに存在する免疫グロブリンの遺伝子配列から発現・精製した代表的な 5 つの抗体について解析をすすめた.

A：5 つの抗体のうち三つの抗体については，免疫沈降と質量分析によっておのおのに対応するタンパク抗原が同定された．いずれも細胞内に豊富に存在する自己抗原的タンパクと考えられた.

B：残り二つの抗体については，糖鎖アレイによる抗原探索によって，そのいずれもが硫酸化糖鎖を認識する抗体であることがわかった．糖鎖アレイの Cy5 シグナルをグラフとして示す.

C：胃がん特異的にドミナントに存在する免疫グロブリンを追加で発現・精製して検討したところ，合計 14 種の抗体のうち 5 種の抗体が硫酸化糖鎖を抗原とするものであった.

D～E：同定された抗硫酸化糖鎖抗体のうち複数のものが，胃がん細胞だけでなくさまざまなヒトがん細胞に対して増殖抑制効果を呈した.

*$p<0.05$（t-test）.

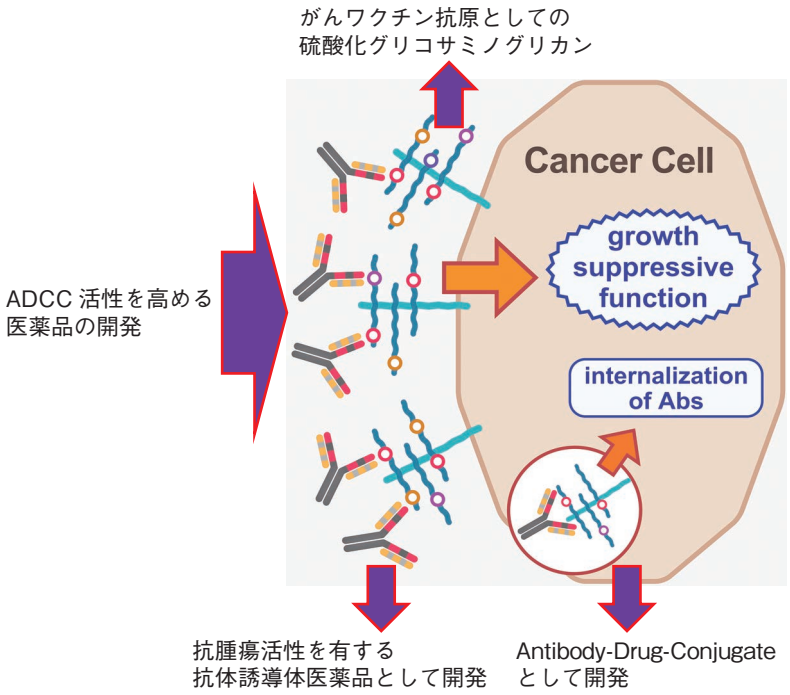


図 4．硫酸化グリコサミノグリカンの臨床応用についての考察（文献 4，13 から引用改変）
本研究によって主要な液性腫瘍免疫抗原として明らかになった硫酸化グリコサミノグリカンの臨床応用の可能性を示す．まず，われわれの免疫ゲノム解析で同定された抗体クローンを基本骨格として，抗体誘導体医薬品として開発することが考えられる．細胞内取り込み活性がみられたことから抗体に薬剤を付加した ADC（Antibody-Drug-Conjugate）としての活用も考えられる．また硫酸化グリコサミノグリカンをがんワクチンとして応用する可能性も考えられる．従来の糖鎖がんワクチンと異なり，硫酸化グリコサミノグリカンに対する事前免疫の有無によってがん患者を層別化することで，ワクチンが有効な患者を選択することができる可能性もある．さらには腫瘍組織局所に腫瘍細胞表面に結合する抗体が豊富にあることを利用して，NK 細胞やマクロファージなどの ADCC を援用することにより，より高い抗腫瘍効果を誘導する手法も可能と考えられる．

TCR については患者間で共通したがん特異的 TCR がしばしばみられる[8~10]ことと対照的であり，われわれは腫瘍環境の免疫グロブリン・レパトアにさらに興味をもって詳細な解析をすすめた．

Ⅳ．腫瘍特異的免疫グロブリンの抗原とその機能

腫瘍特異的に存在する免疫グロブリン分子が認識する抗原物質を同定することによって，B 細胞腫瘍免疫の役割や意義について考察することが可能である．われわれは，びまん型胃がん 30 例の免疫ゲノムデータから，腫瘍環境中でとくにクローナリティが高くドミナントに存在する免疫グロブリン分子の代表例 5 例を選択し，強制発現系によって再構築抗体を作成した．それらの抗体に対応するタンパク抗原を免疫沈降および質量分析によって探索したところ，5 つの抗体のうち三つについてはおのおの EZRIN，HSP90，LAMIN が抗原として同定された（図 3）．これらのタンパクはさまざまな細胞に豊富に存在する細胞内タンパクであり，自己免疫性疾患の自己抗原としても報告例のあるものである．腫瘍壊死などによって，自壊した細胞から漏出した細胞内タンパクに対する自己免疫的な反応によるものとも考えられた．しかしながら興味深いことに，タンパク抗原が同定できなかった残り二つの抗体については，糖鎖アレイを用いた抗原探索によってその両者がともに硫酸化糖鎖を認識する抗体であることが明らかになった（図 3）．硫酸化糖鎖は硫酸基を豊富に有する特殊な糖鎖であり，アレイ上の反応では，もっとも硫酸基修飾の多いヘパリン分子に対してとくに明瞭な結合性を呈した．これらの抗体はがん細胞表面への結合性を呈することから[4]，さまざまなコアタンパクと結合して細胞表面に豊富に存在する硫酸化グリコサミノグリカンが，ヒト生体内における抗原物質であると考えられる。どの程度の頻度で，このような硫酸化グリコサミノグリカンに対する液性腫瘍免疫反応が起こっているのかをみるために，さらに多く

の再構築抗体を作成して硫酸化糖鎖との反応性を検討したところ，合計14種の再構築抗体のうち5つ（5/14：35.7%）において硫酸化糖鎖に対する反応性が認められた（図3）．これらの事実から，硫酸化グリコサミノグリカンが主要ながん液性免疫抗原であることが明らかになった．

さらに興味深いことに，*in vitro* の機能解析によって，これらの抗硫酸化グリコサミノグリカン抗体が胃がんだけでなくさまざまながん種のがん細胞株に対して明瞭な増殖抑制効果を呈することがわかった（図3）．なお，このような増殖抑制効果は培養培地へのヘパリン添加によって容量依存的に阻害されたことから[4]，これらの抗体が特異的に硫酸化糖鎖と反応していることが再確認された．また，このような増殖抑制現象は，ADCC活性やCDC活性を要することなく引き起こされていることから，これらの抗体は，硫酸化グリコサミノグリカンが有するなんらかの増殖活性化機構[11,12]に対して阻害的に作用していることが考えられる．

ヒト腫瘍環境の免疫ゲノム解析から同定された免疫グロブリン分子の機能解析によって，これまで明らかでなかったB細胞腫瘍免疫のさまざまな側面が明らかになった．もっとも重要な点は，がん環境の液性腫瘍免疫には，自己抗原的タンパクに対する自己免疫的反応も多くみられる一方で，がん細胞に対する反応性や増殖抑制効果を呈する機能性抗腫瘍抗体の産生も確かにみられるという点である．つまり腫瘍環境には，がんと拮抗するB細胞腫瘍免疫が潜在的に存在しているといえる．また，腫瘍環境で高頻度にみられる主要な液性腫瘍免疫抗原として硫酸化グリコサミノグリカンがはじめて明らかになり，抗腫瘍活性を有する抗硫酸化グリコサミノグリカン抗体の臨床応用の可能性を含めて，液性がん免疫を基軸とした新しいがん治療法の開発が検討されうると考えられる．

V．ま と め

本稿では，次世代シーケンスを用いた免疫ゲノム解析から明らかになった胃がん腫瘍免疫の最新の知見について紹介した．本研究によって同定された主要な液性腫瘍免疫抗原としての“硫酸化グリコサミノグリカン”および“抗硫酸化グリコサミノグリカン抗体”を基軸として将来的に展開できそうな臨床応用の可能性を図4に示す[4,13]．さまざまな抗体誘導体医薬品としての応用可能性に加えて，硫酸化グリコサミノグリカンのがんワクチンとしての応用可能性も興味深いところである．本研究の成果が，難治性がんとして知られるびまん型胃がんに対する新しい治療法の確立に少しでも役立てば幸甚である．

また，患者のHLAタイプとTCR/免疫グロブリン・レパトアとの相関性，背景胃粘膜のピロリ菌感染とレパトアとの関連性，抗原受容体アミノ配列におけるsomatic hypermutationの組成から定義されるクローン選択圧から抗体の機能性を推定する解析法など，誌面の関係で紹介できなかった内容も多い．興味をもたれた場合には，ぜひ実際の論文（Cell Reports **20**：1073–1087，2017）を参照していただければ幸いである．

文 献

1) Kakiuchi M，Nishizawa T，Ueda H et al：Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. Nat Genet **46**：583–587，2014.
2) Cancer Genome Atlas Research Network：Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature **513**：202–209，2014.
3) Wang K，Yuen ST，Xu J et al：Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. Nat Genet **46**：573–582，2014.
4) Katoh H，Komura D，Ishikawa S et al：Immunogenetic profiling for gastric cancers identifies sulfated glycosaminoglycans as major and functional B cell antigens in human malignancies. Cell Rep **20**：1073–1087，2017.
5) Newman AM，Liu CL，Green MR et al：Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles. Nat Methods **12**：453–457，2015.
6) Murphy K，Weaver C：Janeway’s Immunobiology，9th ed，Garland Science/Taylor & Francis，Oxford，2017.
7) Calis JJ，Rosenberg BR：Characterizing immune repertoires by high throughput sequencing：strategies and applications. Trends Immunol **8**：581–590，2014.
8) Shugay M，Bagaev DV，Zuyagin IV et al：VDJdb：a curated database of T–cell receptor sequences with known antigen specificity. Nucleic Acids Res **46**：D419–D427，2018.
9) Munson DJ，Egelston CA，Chiotti KE et al：Identification of shared TCR sequences from T cells in human breast cancer using emulsion RT-PCR. Proc Natl Acad Sci USA **113**：8272–8277，2016.
10) Beausang JF，Wheeler AJ，Chan NH et al：T cell receptor sequencing of early-stage breast cancer tumors identifies altered clonal structure of the T cell repertoire. Proc Natl Acad Sci USA **114**：E10409–E10417，2017.
11) Sasisekharan R，Shriver Z，Venkataraman G et

al：Roles of heparan-sulfate glycosaminoglycans in cancer. Nat Rev Cancer **2**：521–528, 2002.
12）Knelson EH, Nee JC, Blobe GC：Heparan sulfate signaling in cancer. Trends Biochem Sci **39**：277–288, 2014.
13）石川俊平：リンパ球レパトアシーケンスによるがん免疫微小環境解析．実験医学 **36**：314–322, 2018.

Identification of sulfated-glycosaminoglycans as major and functional tumor antigens

Hiroto Katoh, Daisuke Komura, Shumpei Ishikawa

Department of Genomic Pathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

Summary

Gastric cancer is one of the most prevalent malignancies in Asian countries including Japan, and establishment of effective treatment options for gastric tumors, especially for diffuse-type gastric cancer (DGC), known as the worst prognostic subtype, is highly demanded. Recent large-scale genomic sequencing analyses have revealed the global landscape of somatic genetic abnormalities related to gastric cancers ; however, DGC is known to harbor lower frequencies of genetic abnormalities, and thus it has been difficult to identify novel targets for molecular target therapies. In addition, due to the low frequencies of genetic abnormality in DGCs, acquisition of Neo-antigens, potential targets of anti-tumor immunity, also exhibit lower frequencies. Therefore, it is warranted to develop novel anti-tumor immunotherapies by standing on a different perspective from conventional immune-checkpoint blockades. The general picture of tumor immunity in DGC micro-environments has not been fully clarified, and comprehensive profiling of the anti-tumor immune system in DGCs is necessary. Here, by a state-of-the-art immunogenetic sequencing, we obtained multiple of novel aspects of humoral anti-tumor immunity ; thus, we would like to take this opportunity to introduce our research achievements.

Key words : gastric cancer, anti-tumor immunity, immunogenetics, therapeutic antibody, sulfated-glycosaminoglycan

お茶の水醫學雑誌 66:281–286（2018）

尿路感染症の診断と治療

石岡淳一郎　東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 腎泌尿器外科

要旨：尿路感染症は泌尿器科に限らず実地医家がしばしば目にする感染症であり，尿路の器質的，機能的異常の併存や耐性菌感染によって重篤化することもある．抗菌薬耐性化の実情と背景について概説し，非複雑性尿路感染症と複雑性尿路感染症の診断と治療について，種々のエビデンスとヨーロッパ泌尿器科学会ガイドラインに沿って解説する．

Key words：尿路感染症，薬剤耐性菌，動物用医薬品，複雑性尿路感染症，カテーテル関連尿路感染症

Ⅰ．はじめに

尿路感染症は泌尿器科に限らず実地医家がしばしば目にする感染症であり，基本的な診断・治療についての知識は備えておく必要がある．米国における尿路感染症患者の外来医療機関受診は年間 700 万件であり，そのうち 200 万件を急性膀胱炎が占めている[1]．同国において使用されるすべての抗菌薬のうち，15% が尿路感染症治療に使用されており，その薬剤コストは年間 10 億ドル，治療にかかる総コストは 16 億ドルであるといわれている．入院を要するのは年間 10 万件であり，多くは急性腎盂腎炎である．また入院中に原疾患とは別に発生する細菌感染症の 40% が尿路感染症であって，ほとんどは尿道留置カテーテルに関連したものである．院内感染による尿路感染が発生すると一つの入院につき 500〜1,000 ドルの余剰コストがかかるといわれている[2]．

本稿では尿路感染症を概説するにあたって，内容を，抗菌薬耐性化の背景，非複雑性尿路感染症，複雑性尿路感染症に大別し，非複雑性尿路感染症として，急性膀胱炎，急性腎盂腎炎，妊娠中の尿路感染症を，複雑性尿路感染症として尿路結石に伴う尿路感染症，カテーテル関連尿路感染症について述べることとする．

連絡先：石岡淳一郎　ishiuro@tmd.ac.jp

Ⅱ．抗菌薬耐性化の背景

薬剤耐性菌を招く一番の要因は抗菌薬使用それ自体であり，薬剤耐性菌が多く検出される病院内エリアは，抗菌薬が多く使われる場所でもあり，院内感染においては耐性菌検出がより顕著である．また耐性菌感染する患者は，感染以前により多くの抗菌薬使用歴がある[3]．抗菌薬に対する耐性化は世界的な問題であり，ヨーロッパの大規模スタディでは大腸菌においてアンピシリン，ST 合剤の感受性は 70% まで低下している一方，ホスホマイシンはほぼ 100% の感受性を有することが判明している．キノロン耐性大腸菌の蔓延は南ヨーロッパでとくに顕著であり，トルコにいたっては 50% 以上が耐性菌となっている[4]．日本の多施設研究の結果からは，キノロン耐性大腸菌はまだ 10% 未満にしか認められていないものの，今後の適切な使用がなされるか否かで，ヨーロッパの状況を追うことになる可能性もあるだろう[5]．近年では過剰な抗菌薬使用を控えるための啓蒙が効果を奏し，北米，ヨーロッパ，日本では抗菌薬消費量は減少してきている．世界的な傾向としては，抗菌薬別では広域ペニシリン系とカルバペネム系抗菌薬消費量が 1.5〜2 倍に増加しているのが特徴である[6]．また，耐性菌蔓延の要因として医療で用いられる抗菌薬以外に，家畜飼育の効率化をすすめた工場式農場（養鶏場など）で使用される抗菌薬が注目されている．家畜用抗菌薬には，治療に用いるもののほかに成長促進を目的として飼料に添加されるものがあり，とくに 2000 年代以前の飼料添加物における使用規制が少なかった時代には乱用されて

表 1．性交頻度と膀胱炎再発リスク

性交頻度（1 週間当たり）	膀胱炎再発リスク
0	1.0
1	1.4
2	1.9
3	2.6
4	3.5
5	4.8
6	6.6
7	9.0

いた．これらの工場式農場で生産された食肉に含まれる耐性菌を食用とすることで，人間に伝播する可能性が懸念されており，現在は先進国を中心に使用に制限が加わる傾向にある．2015 年 5 月に WHO が薬剤耐性に関する国際行動計画（グローバルアクションプラン）を採択し，薬剤耐性に関して関連分野が連携して世界的に取り組むべきとされたことを踏まえ，2016 年 4 月にわが国でも行動計画（アクションプラン）が策定・公表された．代表的な例として，動物用医薬品の塩酸リンコマイシンは 1 日の使用量に制限が設けられ，飼料添加物のアビラマイシンは屠畜前 7 日間使用が禁止されるようになった[7]．しかし同様な取り組みが開発途上国で行われているとは限らず，成長促進のために多くの抗菌薬入り飼料を与えられた食肉が輸入され，そこから多剤耐性菌が検出されているとの報道が米国でもなされている．

Ⅲ．非複雑性尿路感染症

非複雑性尿路感染症とは，“膀胱炎，腎盂腎炎を含む健康成人に起きる尿路感染症”と定義される．多くは女性にみられ，治療に反応し速やかに軽快する．全女性の 3 人に 1 人は 24 歳までに 1 回以上の尿路感染症に罹患し，約半数は生涯に一度以上の尿路感染症を経験するといわれている[1]．

1．急性膀胱炎

急性膀胱炎は，頻尿，排尿痛，残尿感，肉眼的血尿，尿意切迫感などの症状を主訴に受診され，検尿で血膿尿を認めて診断がなされる．気腫性膀胱炎などの特殊な病態を除いて発熱をきたすことはない．起因菌は欧米，日本ともに大腸菌がもっとも多く，そのほかクレブシエラ，プロテウス，エンテロバクターなどが多く検出される[4,5]．通常は大腸菌を念頭に処方を検討するが，再発症例，糖尿病合併，妊娠中などでは大腸菌以外の菌を多く認めるため考慮する必要がある．投薬期間については，3 日間で十分であるとされ，それ以上長期に処方しても効果に上積みはないとされている．3 日投与後に症状が改善していた場合は医療機関を再診する必要性はないとされ，症状持続の場合のみ再診すればよいとされている[2]．推奨治療薬としてはβラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系，セフェム系，キノロン系抗菌薬があげられるが，欧米，日本ともにグラム陰性桿菌において顕著なキノロン耐性化が問題となっており，ヨーロッパ泌尿器科学会のガイドラインではホスホマイシンやピブメシリナムを第一選択薬とし，キノロン系，ST 合剤は第一選択薬にあげられていない[2,8]．

短期間投与で軽快しない場合は，泌尿器科的な基礎疾患が隠れている可能性を考慮し，精査を行う必要がある．短期間投与に対する不応性を示唆する要素としては，男性，妊婦，閉経後，小児期の再発，受診前 7 日以上症状が継続，抗菌薬投与がすでにほかの理由でなされている，糖尿病の存在などがあげられる．しかし再発を繰り返すことは健康な成人でもしばしばみられ，リスク因子を有さない場合に造影検査や内視鏡検査を行っても得られる情報は少ないともいわれている[9]．頻回の再発に対してまれに予防的抗菌薬が検討され，その際は継続投与ないし成人では性交後の内服を，ST 合剤，セフェム系，キノロン系抗菌薬で行うことがある[2]．女性においては，性交も重要な因子であるとされ，頻度と急性膀胱炎再発リスクに明確な相関があるといわれている．1 週間当たりの性交回数が 0 回を基準として，3 回では再発リスクが 2.6 倍に，7 回の場合には 9.0 倍に上昇する（表 1）[10,11]．無症候性の細菌尿に対しては，原則として治療の必要はないが，妊娠中，泌尿器科的処置前の予防投与に限っては無症候性細菌尿に対する治療が推奨される．糖尿病患者の無症候性細菌尿は，抗菌薬治療群とプラセボ群でその後の尿路感染症発生率がかわらなかったというエビデンスもあり，治療は不要である[12]．

2．急性腎盂腎炎

原因菌は膀胱炎と同様であり，治療は急性膀胱炎に準じてβラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系，キノロン系薬が推奨されている．有効な血中濃度を維持するために初期治療として注射薬を用いることも多く，合計 14 日間の投与がよいとされている[8]．近年欧米では高用量レボフロキサシンの有用性も報告されており，高用量レボフロキサシン 5 日間と，通常量シプロフロキサシン 10 日間投与では治療成績に差がなく，カテーテル留置中の患者においては高用量レボフロキサシン群のほうが有意に改善率が高かったとするエビデンスもある[9]．初期治療から 72 時間経っても解熱

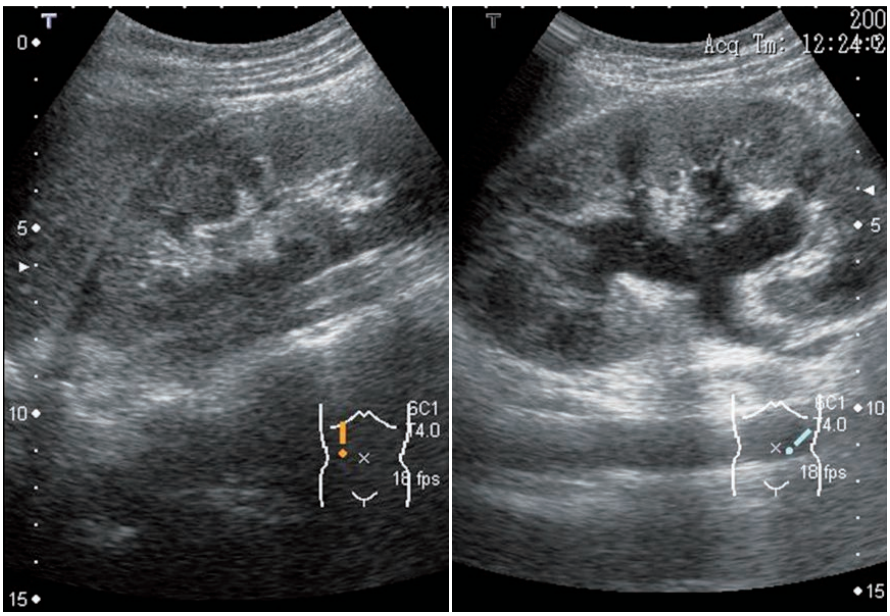


図 1．尿管結石に伴う左水腎症の超音波画像

しない場合，なんらかの尿路閉塞機転を有していたり，基礎疾患が影響している可能性もあり，腹部超音波検査や CT などの画像検査を追加する必要がある．

3．妊娠中の尿路感染症

妊娠中に単純性尿路感染症をきたすことはまれではない．妊娠前に無症候性の膿尿を有していた場合，そのうち 20〜40% が妊娠中に急性腎盂腎炎を発症するとの報告もある．健康成人の無症候性膿尿は治療の必要はないが，妊娠中の無症候性膿尿の治療は感染症予防の観点から有効であるとされている[13]．妊娠子宮の圧迫により，健康であっても若干の水腎症を認めることは多いが，感染症を併発して治療にかかわらず解熱が遅れる場合は尿管ステント挿入が有効である．予防としてビタミン C やクランベリージュースの摂取，検尿による定期的な監視をすすめる意見もある[3]．

Ⅳ．複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症は，“尿路の機能的，構造的な異常や基礎疾患があり，難治性となりやすい尿路感染症”と定義される．尿培養検査が陽性となり，以下の要素のいずれかを有する．

1）尿道留置カテーテル・尿管ステント留置中，または自己導尿カテーテルの使用
2）残尿＞100m*l*
3）尿路の閉塞機転
4）膀胱尿管逆流
5）尿路変更手術後
6）抗がん剤や放射線による尿路の障害

表 2．複雑性尿路感染症悪化のリスク因子の分類

1．リスクなし
2．再発に影響するが，重症化とは関連しないリスク因子 性行為，避妊具装着，閉経後，管理された糖尿病
3．泌尿器臓器外に起因するリスク因子 妊娠，男性，管理不良の糖尿病，免疫抑制，膠原病，低出生体重児
4．腎障害を背景とするリスク因子 腎機能障害，多発性嚢胞腎
5．可逆性の泌尿器科的異常に起因するリスク因子 尿路閉塞（結石や狭窄），尿道留置カテーテル短期留置，無症候性細菌尿，管理された神経因性膀胱，泌尿器科手術後
6．恒久的な泌尿器科的異常に起因するリスク因子 尿道留置カテーテル長期留置，恒久的な尿路閉塞，管理のわるい神経因性膀胱

7）周術期尿路感染
8）腎不全，腎移植後，糖尿病，免疫抑制状態

種々の文献のレビューから，複雑性尿路感染症悪化のリスク因子は表 2 のような分類が提唱されている[9]．

しばしば病状が重篤化するため早期に上記因子の有無を把握して，基礎疾患とともに適切な治療がなされる必要がある．上述の因子の中で病歴聴取と現症で把握できないものは少なく，残尿の有無と尿路閉塞機転の存在のみであるが，それらを定性的に検知するためには腹部超音波検査で十分である（図 1）．診断後は尿路のドレナージなどの治療介入が必要なことを考慮すると，実臨床では最初から CT まで施行する機会も多いが，発熱性尿路感染症患者にスクリーニング的に腹部超音波と CT を行った研究では，緊急性のある泌尿器科疾患を検知できたのは 6% であり，71% は泌尿器科器質的異常なしであったと報告されている[14]．

治療の遅れが重篤化につながる可能性を考慮すると，日本のようなCT検査へのアクセスのよい環境ならば，CTまで行ったほうがよいというのが著者の実感である．

起因菌は非複雑性尿路感染症よりも多岐にわたることが多く，耐性菌も多い．大腸菌，プロテウス，クレブシエラ，緑膿菌，セラチア，腸球菌などがあげられる．

治療の原則は適切な抗菌薬の投与と泌尿器科的な器質的・機能的異常の是正である．抗菌薬選択においては菌種同定までのempirical treatmentでは腎排泄性のキノロン系が推奨され，入院中の患者に発生した場合は緑膿菌を念頭においた抗菌薬選択が推奨されている[8]．治療開始後3日目を目安に効果を判定し，培養検査が判明した時点で感受性をもつ適切な抗菌薬へ変更する．解熱24時間後から内服薬へ切り替え，合計14日間の投与が推奨されている[8]．

1. 尿路結石に伴う尿路感染症

尿路結石と複雑性尿路感染症は互いが助長し合う関係にある．結石に合併する細菌の中にはウレアーゼを産生するものが多く，ウレアーゼは尿素を加水分解する酵素であるため，以下の化学反応式を右へとすすませる．

$$(NH_2)_2CO + H_2O \rightleftharpoons CO_2 + 2NH_3$$

その結果，尿中アンモニアが増加し尿路上皮粘膜への化学的障害が増加，細菌接着能の増加と同時にカルシウム結石の結晶形成を促進し，いっそう細菌が繁殖しやすい環境となって悪循環を引き起こす．尿路結石やその他の尿路閉塞機転がある場合，ドレナージが必要となる．第一に感染尿を排出するのが目的であるが，尿管閉塞から12時間以上経過すると腎血流量は50%以下に低下するため，腎における有効な血中抗菌薬濃度を維持できないこともドレナージが必要な重要な理由である．

2. カテーテル関連尿路感染症

複雑性尿路感染症の中でもカテーテル留置中の感染症は比較的目にすることの多い疾患である．カテーテルが留置されている状態では，必ずバイオフィルムが形成されるため，細菌検出から数日で細菌量は飛躍的に増大する．そのため無症候性の細菌尿，膿尿をしばしばみかけることになるが，これを治療する必要はない．予防的な抗菌薬は細菌尿の発現を遅らせるだけで，発熱などの合併症を予防しないといわれている[15]．抗菌薬や銀などの抗菌素材をコーティングした尿道留置カテーテルも試みられてきたが，現在までのところ症候性の尿路感染症に関しては予防的効果を認めたものはない[15]．発熱など呈して症候性となった場合は，尿培養結果に基づいて適切な抗菌薬を選択して治療を行う．治療反応性がよい場合は7日間，反応がわるい場合や重篤な症例では14〜21日間投与する[2]．そのほか治療のポイントとして下記のものがあげられる[15]．

1）最終のカテーテル交換から7日以上経過していた場合，治療開始前に尿道留置カテーテルを交換する．
2）細菌同定前に治療開始する場合は，広域スペクトラムの抗菌薬から開始する．
3）培養結果が出たら，適宜感受性に応じて修正する．
4）カテーテル抜去後も膿尿がとれない場合，無症候であっても高齢女性に限っては治療することも有用である．
5）患者によっては，膀胱瘻，コンドームカテーテル，間欠自己導尿などのほうが尿道留置カテーテルよりも望ましいこともある．
6）留置するカテーテルはなるべく口径が細いものがよく，閉鎖回路として極力開放しない．

Ⅴ. おわりに

尿路感染症は基礎疾患を有さない非複雑性尿路感染症と，尿路の閉塞機転を有する複雑性尿路感染症に大別される．非複雑性尿路感染症は抗菌薬の適切な短期間投与で治療可能である．複雑性尿路感染症においては，重篤化するリスク要因を病歴の聴取，身体所見，画像診断によって把握し，必要に応じて尿路の器質的，機能的異常を是正することが肝腎である．

文　献

1）Foxman B, Brown P：Epidemiology of urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am **17**：227–241, 2003.
2）Naber KG, Bergman B, Bishop MC et al：EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection（UTI）Working Group of the Health Care Office（HCO）of the European Association of Urology（EAU）. Eur Urol **40**：576–588, 2015.
3）Pope SD, Dellit TH, Owens RC et al：Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship・Nasal Carriage of Methicil-

lin-Resis. Infect Control Hosp Epidemiol **30**：97–98，2009
4) Naber KG，Schito G，Botto H et al：Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis（ARESC）；implications for empiric therapy. Eur Urol **54**：1164–1178，2008.
5) Hayami H，Takahashi S，Ishikawa K et al：Nationwide surveillance of bacterial pathogens from patients with acute uncomplicated cystitis conducted by the Japanese surveillance committee during 2009 and 2010；antimicrobial susceptibility of Escherichia coli and Staphylococcus saprophyticus. J Infect Chemother **19**：393–403，2013.
6) Laxminarayan R，Van Boeckel TP：The value of tracking antibiotic consumption. Lancet Infect Dis **14**：360，2014.
7) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン，目次，2016.
8) 一般社団法人日本感染症学会，公益社団法人日本化学療法学会，JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 & 尿路感染症・男性期感染症ワーキンググループ：Jaid/Jsc 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症．日化療会誌 **64**：1–30，2015.
9) Peterson J，Kaul S，Khashab M et al：A double-blind，randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology **71**：17–22，2008.
10) Hooton TM，Scholes D，Hughes JP et al：A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med **335**：468–474，1996.
11) Yoon BI，Kim SW，Ha US et al：Risk factors for recurrent cystitis following acute cystitis in female patients. J Infect Chemother **19**：727–731，2013.
12) Harding GK，Zhanel GG，Nicolle LE：Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med **347**：1576–1583，2002.
13) Nicolle LE. Bradley S，Colgan R et al：Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis **40**：643–654，2005.
14) van Nieuwkoop C，Hoppe BP，Bonten TN et al：Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection. Clin Infect Dis **51**：1266–1272，2010.
15) Tenke P，Kovacs B，Bjerklund Johansen TE et al：European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents **31**：68–78，2008.

Diagnosis and treatment of urinary tract infections

Junichiro Ishioka

Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

Summary
Urinary tract infections are among the most prevailing infectious disease with a substantial financial burden on society and they may become serious due to the coexistence of organic and functional abnormalities of the urinary tract and resistant bacterial infections. To understand pathophysiology and treatment, outline the circumstances and the background of resistance to antibiotics and discuss the diagnosis and treatment of noncomplex urinary tract infections and complex urinary tract infections in accordance with various evidence and guidelines of the European Urology Association.

Key words：urinary tract infections, drug resistant bacteria, veterinary drugs, complicated urinary tract infections, catheter-associated urinary tract infections

研究資料 Research materials　お茶の水醫學雑誌　66：287–295（2018）

A 大学のアジアを中心とした留学生の医療機関受診体験について Web 調査より

近藤暁子　東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 看護先進科学専攻/国際看護開発学分野

要旨：A 大学の留学生を対象に，日本での医療機関受診体験について Web 調査を行い，留学生の特性と医療満足度との関連，満足している点と改善点を明らかにすることを目的とした．58 人から回答があり（回答率 19.1%），そのうち有効回答が得られた 50 人を分析対象とした（有効回答率 16.4%）．日本で受診経験のある留学生の医療満足度の中央値は 4（1 がもっとも低く，5 がもっとも高い）であった．性別，年齢，日本語能力，英語能力，在日滞在年数と満足度との関連については，性別のみに有意な関連がみられ，女性のほうが満足度が低かった（中央値男性は 5，女性は 4，$Z=-2.171$，$P=0.030$）．日本の病院に対して求める改善点では，言語対応への意見がもっとも多く，言語の違いによるコミュニケーションに困難を多く感じていた．一方で，留学生は日本の医療サービスの質については概して高いと感じていた．したがって，言語の問題を改善させることで，さらに外国人患者の満足度を高めることができる可能性がある．

Key words：留学生，医療機関受診，満足度，言語対応

Ⅰ．背　　景

日本における在留外国人の数は 2017 年末において 256 万人と過去最高を記録し[1]，今後も増えることが予想される．それに伴い，病院を受診する外国人も増え，医療においてもグローバル化への対応が求められる．

在日外国人に対する医療問題については，医療従事者を対象として以下のような多くの報告がされている[2～5]．たとえば看護職を対象とした調査では，外国人患者を受け持つ自信は全体的に低く，もっとも不安に感じていることは「言語」であった[2]．また，産婦人科および手術室の看護師を対象とした外国人患者に対するケアについては，言語，文化の差異，医療システム，経済的な問題が主なものであった[3]．精神科救急病棟の看護師を対象とした研究では，外国人患者への看護の問題として，コミュニケーションへのとまどい，文化，生活習慣へのとまどい，家族との連絡や説明にかかわるとまどいの三つのカテゴリが報告されている[4]．さらに，助産師を対象にした研究では，周産期コミュニケーション能力として，異文化理解，医療通訳などのサービスや社会資源活用，ほかのスタッフと情報を共有するなどの問題解決能力，異文化尊重，情報伝達，非言語コミュニケーション，自文化理解，分娩期対応準備（分娩時も含む）の 8 要素の必要性があげられた[5]．

一方，在留外国人を対象とした研究はあまり多くないが[6,7]，医療機関受診時の満足度が低値であった対象者の主な理由は「言語」であった[6]．1995 年には，外国人の日本での医療の問題点について，福岡市の留学生 37 人を対象にインタビューが行われている．その結果，もっとも多かった問題点には医療費が高いことがあがっており，半数以上が医療情報を入手しにくいと答えていた．病院にかからなかった理由については，「病院がわからない」という回答がもっとも多かった．また，この研究は，医師を対象にも調査が行われており，外国人を診療するうえで問題と感じたことは，主にコミュニケーション不足が起因とされている[7]．

以上より，医療従事者および外国人を対象とした研究において「言語」や「コミュニケーション」の問題がもっとも多くあげられている．しかし，外国人を対象とした医療問題についての研究は少なく，現在の状

連絡先：近藤　暁子　akondo.ind@tmd.ac.jp

況をもとにした検討が必要であると考えられる．

留学生の数も年々増加しており，2013年の19万人から，2017年では60%増の31万人を超え，在留外国人の12%以上を占めている[1]ことからも，在留外国人が増加している大きな要因となっている．本研究の目的は，留学生を対象に日本での医療機関受診体験の調査を行い，留学生の特性と医療満足度や受診時に感じた内容との関連について明らかにすることである．

Ⅱ．方　　法

1．研究デザイン

本研究のデザインは，1回の調査による横断研究であり，記述的，相関関係的デザインである．

2．対　象

都内の一つの医療系大学に在学している外国人留学生全員304人をWeb Surveyを行い，その回答者とした．属性による除外基準は設定しなかった．

3．調査方法

A大学の国際交流課学生受け入れ係に依頼し，A大学に在籍している留学生全員に対し，英語・日本語併記した説明書およびSurvey Monkey[8]で作成したアンケートにリンクすることのできるURLをweb-mailにて送った．2017年8月に初回調査依頼のメールを送り，リマインダメールを9月末日に送った．調査期間は，2017年8〜10月であった．

4．調査内容

調査内容は，主に碓井の医療機関を受診した外国人を対象とした調査[6]，百瀬らの留学生を対象とした調査[7]を参考にし，そのほか，医療従事者を対象とした調査で報告されている言語，文化，宗教の違い[2〜5]などから起きると考えられる問題，さらに医療の質や衛生環境など評価が高いと予想された項目も追加して質問項目を作成した．対象者の属性（性別，年齢，国籍，日本語能力，英語能力，母語，所属，在留期間，宗教），日本の医療情報は手に入れやすいか[7]，医療情報の入手先[7]，病院にいくべきだと思ったのに，病院にいかなかったことがあるかと，その理由[7]，日本で医療を受診したことがあるか，ある場合は医療機関の種類，受診・入院したときに感じたことがあるかどうかの14項目（①医療費が高い[7]，②待ち時間が長い[7]，③診療時間が短い，④受診過程がスムーズである，⑤言葉が通じにくい，⑥説明がわかりにくい，⑦医療通訳サービスが不足している，⑧病院の食事が合わない[7]，⑨病院スタッフの対応がわるい[7]，⑩医療の質が高い，⑪治療方法が適切である，⑫衛生環境がよい，⑬プライバシーが守られている，⑭文化の違いを感じる），自由記述において日本の病院のよい点・改善点，全体的に日本の医療への満足度（0〜20%を1，21〜40%を2，41〜60%を3，61〜80%を4，81〜100%を5とした）である．日本語能力・英語能力は，同一尺度で比較できるように，Level 1：まったく話せない；cannot speak，Level 2：少し話せる；can speak a little，Level 3：日常会話は可能；able to communicate about daily life，Level 4：医療用語を使用して情報を伝えることができる；able to report or understand information using medical terms，Level 5：流暢に話せる；speak fluentlyの5段階[6]とし，さらに日本語能力検定を受験している場合は級を記述してもらった．

5．分析方法

記述統計と推計統計を用いて分析した．満足度はShapiro–Wilk正規性の検定より正規性がみられなかったため，順序尺度として使用した．性別および病院を受診したときまたは入院したときに感じたことなどについての解答は，「はい・ある」または「いいえ・ない」として2値の名義レベルとし，満足度や言語能力との関連はMann–Whitney U検定を使用した．年齢，在日滞在年数，日本語の能力，英語の能力と医療満足度の関連，日本語能力と英語能力の関連はSpearmanの相関係数を使用して分析した．$P<0.05$において有意差ありとした．

6．倫理的配慮

本研究は，東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会で承認を得て実施した（承認番号M2017–050）．倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者にメールに添付し送り，研究の主旨，任意性，匿名性，個人情報の保護，参加の有無による不利益がないこと，研究同意の撤回について，文書による説明を行い，アンケート上に同意取得内容を記載し，チェックボックスを設けて同意を確認した．

Ⅲ．結　　果

1．対象者の属性

58人から回答があり（回答率19.1%），そのうち有効回答が得られた50人を分析対象とした（有効回答率16.4%）．男性28人（56.0%），女性22人（44.0%）であった．平均年齢は29.4歳（SD 3.7）であった．国籍はアジア圏が大半を占めており，中国（28.0%）がもっとも多かった．5段階尺度で日本語能力は中央

表 1．対象者の属性（n=50）

属　性	例数（%）
性別	
男性	28（56.0）
女性	22（44.0）
年齢（平均値 ±SD）	29.4±3.7
国籍	
中国	14（28.0）
ミャンマー	5（10.0）
ベトナム	5（10.0）
タイ	4　（8.0）
インド	4　（8.0）
台湾	3　（6.0）
韓国	2　（4.0）
ラオス	2　（4.0）
その他（サウジアラビア，バングラディッシュ，ブラジル，イラン，カンボジア，ウルグアイ，イラク，エジプト，スリランカ，イエメン，ヨルダン，各 1 名）	11（22.0）
日本語能力（1〜5）［中央値（平均値）］	2　（2.6）
英語能力（1〜5）［中央値（平均値）］	4　（4.1）
母語	
中国語	15（30.0）
アラビア語	5（10.0）
ビルマ語	5（10.0）
ベトナム語	5（10.0）
タイ語	4　（8.0）
タミール語	3　（6.0）
韓国語	2　（4.0）
ラーオ語	2　（4.0）
ウイグル語	2　（4.0）
その他（ベンガル語，ポルトガル語，テルグ語，ペルシア語，クメール語，ウズベク語，シンハラ語，各 1 名）	7（14.0）
所属	
大学院生 / 研究生	46（92.0）
学部生	4　（8.0）
在留期間（年）［平均値 ±SD］	2.7±1.7
宗教	
無宗教	20（40.0）
イスラム教	12（24.0）
仏教	12（24.0）
ヒンドゥー教	4　（8.0）
キリスト教	2　（4.0）

値が 2（平均 2.6），英語能力は中央値が 4（平均 4.1）であった．日本語検定は未回答がもっとも多く（n=17），続いて 0（n=11），N3（n=5）であり，分析には使用しなかった．母語は中国語（30.0%）がもっとも多かった．在留期間は，平均 2.7 年（SD 1.7）であった．宗教は，無宗教（40.0%）がもっとも多く，仏教とイスラム教が同数であった（表 1）．

2. 医療機関受診体験

日本で医療情報が手に入れやすいかという質問では，「はい」と回答した対象は 22 人（44.0%）であった．入手先は，友人がもっとも多かった．過去に病院にいくべきだと思ったのに，病院にいかなかったことがあるかという質問には，27 人（54.0%）が「はい」と回答した．「はい」と回答した対象の病院にいかなかった理由としては，「言葉が通じないと思ったから」が 17 人（51.5%）ともっとも多かった（表 2）．

日本での受診経験がある対象は，37 人（74.0%）であった．受診した病院の中では，大学病院が 73.0% ともっとも多かった．受診経験があると答えた 37 人と，受診経験があると回答していなかったが，受診・入院したときに感じたこと 14 項目に回答していた 1 名を加えた 38 人のうち，100% の対象がプライバシーは守られていると回答し，受診過程がスムーズであ

表 2. 日本での医療機関受診体験

体　験	例数（%）
医療情報を手に入れやすい（*n*=50）	22（44.0）
どこで医療情報を手に入れているか（複数回答）［*n*=50］	
友人	37（74.0）
大学	33（66.0）
インターネット	29（58.0）
市区役所	16（32.0）
新聞・雑誌	2　（4.0）
大使館	1　（2.0）
その他	2　（7.4）
過去病院にいくべきだったのに，いかなかったことがある（*n*=50）	27（54.0）
病院にいかなかった理由（複数回答）［*n*=33］	
言葉が通じないと思ったから	17（51.5）
医療費が心配だったから	5（15.2）
どこの病院にいけばいいのか，わからなかったから	5（15.2）
忙しかったから	4（12.1）
面倒だったから	2　（6.1）
日本で病院を受診したことがある（*n*=50）	37（74.0）
受診した医療機関の種類（複数回答）［*n*=37］	
大学病院	27（73.0）
個人病院	15（40.5）
総合病院	11（29.7）
専門病院	4（10.8）
その他	1　（2.7）
日本の病院を受診したときに以下のようなことを感じたことがある（*n*=38）	
プライバシーが守られている	38（100.0）
受診過程がスムーズである	37（97.4）
衛生環境がよい	34（89.5）
医療の質が高い	34（89.5）
治療方法が適切である	33（86.8）
言葉が通じにくい	28（73.7）
医療通訳サービスが不足している	26（68.4）
待ち時間が長い	22（57.9）
医療費が高い	22（57.9）
診療時間が短い	19（50.0）
説明がわかりにくい	18（47.4）
文化の違いを感じる	14（36.8）
病院の食事が合わない	12（31.6）
（食べたことがない）	23（60.5）
（37 例：欠損回答 1 名）	
病院スタッフの対応がわるい	4（10.8）
日本の医療の満足度（1〜5）中央値（平均値）	4.0（4.2）

る，衛生環境がよい，医療の質が高い，治療方法が適切であるなどと，80% 以上の対象が回答していた．一方，言葉が通じにくいと感じた対象は 28 人（73.7%），医療通訳が不足していると感じた対象は 26 人（68.4%）であった．一方，文化の違いを感じると回答した対象は 14 人（36.8%）であり，病院の食事が合わないと答えた対象は，食べたことがないと答えた 23 人を除いた 15 人中 12 人であった（表 2）．

3. 医療満足度と関連していた要因

日本の病院での受診経験のある留学生の医療満足度の中央値は 4（61〜80%）であった．性別，年齢，日本語能力，英語能力，在日滞在年数と満足度との関連については，性別のみに統計的有意差がみられ，女性のほうが男性よりも満足度が低かった（男性の中央値は 5，女性の中央値は 4，$Z=-2.171$，$P=0.030$）．そのほかの項目については，統計的に有意な関連はみられなかった．

日本語能力が低いと回答していた対象ほど⑤言葉が通じにくい（$z=-3.225$，$P=0.001$），⑥説明がわかりにくい（$z=-3.582$，$P<0.001$）と感じていたが，英語能力が高いと回答していた対象ほど⑥説明がわか

表 3. 日本での医療体験からみたよい点と改善点（自由記述）

よい点		回答数
スタッフの対応（13）	親切で，とても温かく迎え入れてくれた	3
	待遇がよかった	2
	コミュニケーションの問題が発生しても根気強く対応していた	2
	看護がとてもよかった	2
	ケアがよかった	1
	医師が患者に時間を割いてくれた	1
	医師のコミュニケーションがすばらしく，専門的だった	1
	スタッフがよく教育されていた	1
システム（11）	医療システムが効率的だった	2
	よく順序立てられていた	2
	ほとんど予定どおりにすすんだ	2
	受付と支払いがスムーズだった	2
	受診の過程がスムーズだった	1
	再検査の待ち時間が短かった	1
	保険のシステムがよかった	1
環境（7）	病院が静かで，きれいだった	2
	衛生環境がよかった	2
	すべての検査ができ，設備が整っていた	2
	食事がよかった	1
医療の質（3）	適切な診断をするのに時間がかからなかった	1
	素早く治療がすすめられていた	1
	医療の質がよい	1
医療費（1）	医療費が安い	1
改善点		
言語（15）	コミュニケーションの問題	5
	英語を話せるスタッフが少なかった	3
	言語に問題があった	2
	通訳が不足している	2
	言語の壁により，ときどき誤解が生まれることがあった	1
	医師が言語を理解できなかった	1
	日本語で専門用語を理解するのがむずかしかった	1
システム（9）	待ち時間が長い	5
	どこの病院にいけばよいのかわからない	2
	診察を受けるまでに 1 ヵ月かかった	1
	土・日，祝日，夜間診療がない	1
医療の質（2）	間違った診断をされた	1
	いくつかの薬剤を取り扱っていなかった	1
医療費（2）	特定のものが高い	1
	初診料が高い	1

りにくい（$z=-2.175$，$P=0.030$）と感じていた．対象者の英語能力と日本語能力は有意に負の相関がみられた（$r=-0.412$，$P=0.003$）．

4. 日本の病院のよい点と改善点

自由記述における日本の病院のよい点としては，スタッフの対応がもっとも多くあげられていた．たとえば“hospitality and care is good（親切で，とても温かく迎え入れてくれた）”，“excellent nursing（看護がとてもよかった）”，“doctor communication is excellent and professional（医師のコミュニケーションがすばらしく，専門的だった）”など．続いて日本の医療システムがよかったとする意見が多かった．たとえば，“reception time is short（paying for the bill）（受付と支払いがスムーズだった）”，“Japanese health care system appeared very efficient in general hospital（日本の一般病院での医療システムは効率的だった）”．改善点としては，言語の問題がもっとも多くあげられていた．たとえば“only communication issue（コミュニケーションの問題のみ）”，“only doctors can speak English（医師しか英語が話せなかった）”，“language barrier（言葉の壁）”，“doctors should be able to communicate in English（医師は英語でコミュニケーションがとれるべきだ）”．医療システムについては，とくに待ち時間に対する意見がもっとも多かった．つまり“it will be better if the

waiting time is shorter（待ち時間が短いとよかった）”，“waiting time is too long（待ち時間が長すぎる）” など（表 3）.

Ⅳ. 考　　察

本研究では，アジアを中心とする A 大学の留学生を対象に日本での医療機関受診体験についての Web Survey を行い，医療機関受診体験，満足度に関連する要因について分析した．その結果，留学生にとって日本で医療情報を手に入れるのは簡単ではなく，留学生の性別や日本語能力が病院を受診したときの満足度に関連している要因であることが明らかになった．

1995 年の留学生を対象とした日本での医療の問題点についてのインタビューでは，半数が医療情報は手に入れにくいと回答し，本調査でも 55% の対象が手に入れにくいと回答していた．さらに，1995 年の調査で病院にいかなかった理由として「どこの病院にいけばよいのかわからなかった」があげられていた[7]．本研究の自由記述でも，改善点として「どこの病院にいけばよいのかわからなかった」という意見があった．外国人への医療情報提供について公的にさまざまな取り組みがなされている[9,10]が，本調査において医療情報の入手先としてもっとも多くあげられていたのは友人，続いて大学であり，公的な取り組みが必ずしも十分活用されていない可能性がある．

今回の調査では 54% の学生が，過去に病院にいくべきだと思ったのに，病院にいかなかったことがあると回答していた．久米らの在日中国人留学生と日本人大学生の保健行動を比較した調査では，保健行動は，日本人大学生より留学生のほうが有意に高く，体調不良時病院にいく，医療費が高くても病院にいく，忙しくても病院にいくと答えた学生は，留学生のほうが有意に多かった[11]．久米らは，留学生は異文化の中で生活しており，健康に関する関心や意識は高いが，十分なサポートが得られにくい環境にあるため，身近なソーシャルサポートが重要であると指摘している[11]．留学生にとっては，大学がもっとも信頼できる情報を入手できる場所であると考えられるため，各大学が大学内のポスターや学内メールなどを利用して定期的に外国人に対する公的な医療情報サービスなどを伝えることが一つの対策としてあげられる．

碓井によると，在日外国人の医療満足度は在日期間と正の相関を示し，さらに日本語能力と在日期間も正の相関を示していたことから，満足度が低い一因として日本語レベルが低いためにコミュニケーションがうまくとれていないことがあると考えられた[6]．本研究では，対象者が少なく医療満足度と有意に関連していた要因はあまり検出されなかったが，日本語能力が低い対象ほど言葉が通じにくい，説明がわかりくいと感じていた．これらのことから，日本の病院を受診する際には，日本語能力の程度が満足度に関連している一因と考えられる．また，英語能力の高い対象ほど説明がわかりにくいと感じ，68.4% の対象の回答は医療通訳サービスが不足していると回答し，自由記述の改善点の中にも，「英語を話せるスタッフが少なかった」，「通訳が不足している」というものがあったことから，共通言語である英語を中心とした外国語に対する対策が不十分であり，改善が必要であると考えられる．本研究は留学生を対象としたものであり，英語力の高い対象が多かったが，在日外国人の数は中国人がもっとも多く[1]，英語のみならず，中国語をはじめ，他の言語でも対応できることが必要である．

男性より女性のほうが満足度が低かったことについては，満足度が 3 以下であった 4 人，およびスタッフの対応がわるいと回答していた 4 人はすべて女性であった．そのうちの 2 人はイスラム教の女性であった．本調査の対象者ではイスラム教は無宗教に続き，仏教と同数で 24% を占めていた．東京都福祉保健局によると[12]，宗教的配慮としては，主にイスラム教徒による食事や女性への配慮の必要性が報告されている．イスラム教では，医師が男性の場合，女性は検診や出産のときに顔を隠すこともあり[13]，女性医師からの診察しか受け入れなかったという報告もあり[14]，豊岡も異文化理解の重要性を述べている[15]．本研究では「文化の違いを感じる」という回答は 40% 未満であり，対象者の数がきわめて少ないため，性別，宗教と満足度の関連について議論することはむずかしいが，このような宗教による違いなどを理解するうえでも，外国人患者とのコミュニケーションは不可欠である．

一方で，プライバシーが守られている，受診過程がスムーズである，衛生環境がよい，医療の質が高い，治療方法が適切であると感じた対象の割合はいずれも 85% を超えていた．病院のスタッフの対応がわるいと感じた対象の割合は 11% と低かった．自由記述のよい点では，スタッフの対応がもっとも多くあげられており，「親切で，温かく迎え入れてくれた」というものもあった．また，「よく順序立てられていた」という意見や「受付と支払いがスムーズだった」という意見あった．これらのことから，留学生は概して日本の病院の医療サービスの質は高いと感じていると考えられる．

したがって，言語の問題を改善することで，さらに外国人患者の満足度を高めることができる可能性があ

る．現在，通訳サービスにはさまざまなものがある．東京都には，英語，中国語，韓国語，タイ語，スペイン語の5ヵ国語の通訳サービスを無料で行っている事業もある[16]．しかし，このサービスは夜間・土日に限られ，平日の昼間は使用できない．一方，24時間対応のサービスを行う会社も多くみられるが，有料である[17,18]．東京都福祉保健局による調査[12]では，外国人患者の受入れにかかわる多言語対応の整備を行っていると回答した医療機関は27%（n=85）であり，そのうち日本語を話すことができない患者への対応について，「医療通訳会社に電話またはテレビ電話による通訳を依頼して対応」している医療機関は10.6%（n=9）であった．一方で，「病院内で外国語ができるスタッフが対応」が82.4%（n=70）ともっとも高くなっていた．東京都看護協会では東京オリンピックを目指し，英会話の研修を実施している[19]．通訳を使用するとコミュニケーションが2倍以上の時間がかかり，利用できる時間の制限や費用の問題もあり，また，今回の調査から英語を話すスタッフの存在を望む声が聞かれていたことから，スタッフが英語その他の外国語でコミュニケーションがとれることで，ある程度コミュニケーションの問題に対応できる可能性があると考えられる．しかし，スタッフでの対応にも限界があるため，有料の通訳サービスについても，有効に活用する方法を検討する必要がある．

Ⅴ．研究の限界

法務省によると，在留外国人の中で中国人が28.5%，ベトナム人が10.2%であり[1]，今回の調査対象と割合はほぼ同じであったが，本研究は一つの大学での調査であり，附属病院の受診が多く，日本の医療機関の現状として一般化することはできない．本来であれば，欠損回答がある対象はすべて除外することが望ましいが，今回の調査では回収率が19.1%と低かったため，属性についてすべて，医療機関受診体験について少なくとも1問は回答しているものについては有効回答とした．しかし，サンプルサイズが小さかったため，統計的に有意な分析結果が十分得られなかった．今後は回答者には謝礼を出すなど，なんらかのメリットがあるようにして回収率を高め，また十分な回答数を確保するためには，複数の大学で調査を行うなど対象者を増やすことが必要である．また，対象が医療系大学に在籍する学生であり，ある程度医療の知識や医療の現場を理解している比較的若い年齢の学生であったが，医療系以外の留学生や留学生以外の外国人を対象についても調査する必要がある．

また，調査内容について，日本語能力検定は未回答が多かったため使用できず，今回使用した1〜5の言語能力の尺度は主観であり，個人による認識の違いが否定できない．さらに，「医療費が高い」，「待ち時間が長い」など感じたことがあるかどうかという質問項目について，質問者の考えが反映されてバイアスがかかった可能性があり，今後は高いか，安いかなど両方回答できる質問項目を使用する必要がある．

Ⅵ．結　　論

A大学の留学生を対象とし，日本での医療機関受診体験について調査した結果，半数以上の対象が医療機関の情報の入手が困難であり，過去に病院にいくべきだと思ったのに，病院にいかなかったことがあると回答していた．

本研究においては，対象数が十分でなかったことから満足度に関連する要因についての統計的に有意な結果があまり得られなかったが，日本語能力が低い場合は，満足度が低い傾向にあった．自由記述の改善点では，言語についての意見がもっとも多く，留学生が言語の違いによるコミュニケーションに困難を多く感じていることが明らかになった．一方で，留学生は日本の医療サービスの質については概して高いと感じていた．したがって，言語の問題を改善させることで，さらに外国人患者の満足度を高めることができる可能性がある．

謝　辞

本研究は，2017年度東京医科歯科大学医学部保健衛生学科看護学専攻4年生木村 彩さんの国際看護開発学分野における卒業論文として学内で発表したものを一部修正し，本人の了解を得て投稿したものである．

本研究実施にあたり，ご協力いただいた2017年度看護学専攻4年生の木村 彩さん，曽根田ますみさん，留学生のアブレズ・レナグリさん，またお忙しいところ調査にご協力いただいた留学生の皆様に感謝申し上げます．

文　献

1）法務省：在留外国人数．報道発表資料，平成30年3月27日．〈http://www.moj.go.jp/nyuukokukanri/kouhou/nyuukokukanri04_00073.html〉（閲覧日2018/6/2）
2）長谷川智子，竹田千佐子，月田佳寿美ほか：医療機関における在日外国人患者への看護の現状．福井医大研誌 **3**：49–55，2002.
3）Maeno M，Sakuyama M，Motoyama S et al：Japanese nurses' views of perioperative management of foreign patients in Osaka. J Int Health

26：273–280，2011.
4) 小林勇樹，吉満裕作，加藤星花：スーパー救急における看護師の外国人患者に対して認識する問題と対応の実際．日精看会誌 **57**：379–383，2014.
5) 橋村　愛，大西真由美：長崎市・佐世保市の看護職が考える外国人への周産期ケアコミュニケーション能力．国際保健医療 **31**：323–332，2016.
6) 碓井彩羅：日本の医療機関を受診した在住外国人の医療機関に関する評価．首都大学東京機関リポジトリ，2013.
7) 百瀬義人，江崎廣次：福岡市における在日外国人の医療問題の特徴．民族衛生 **61**：336–347，1995.
8) Survey Monkey.〈https://jp.surveymonkey.com/〉.
9) 大阪府健康医療部保健医療室保健医療企画課：外国人のための医療情報ガイド.〈www.pref.osaka.lg.jp/iryo/medicalinfo/〉（閲覧日 2018/6/2）.
10) 公益社団法人茨城県国際交流協会：外国人のための医療情報.〈https://www.ia-ibaraki.or.jp/kokusai/soudan/medical/〉（閲覧日 2018/6/2）.
11) 久米絢弓，西川まり子，大久保一郎：在日中国人留学生の保健行動に関する実態調査．J Int Health **25**：171–179，2010.
12) 東京都福祉保健局：外国人旅行者等への医療情報提供に係る調査（1），医療機関を対象としたアンケート調査，2016.〈http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryo/iryo_hoken/gaikokujin/tyosakekka.html〉（閲覧日 2018/6/3）
13) 公益社団法人日本看護科学学会：異文化看護データベース.〈http://jans.umin.ac.jp/iinkai/intl/religion_islam.html〉（閲覧日 2018/4/22）
14) 中川恵子，多久和典子：地域における外国人医療の現在と今後への展望―医療機関を対象とした調査から．石川看誌 **9**：23–32，2012.
15) 豊岡慎子：日本における外国人医療 I ―文化間看護の現状と推進に向けて．日本大学大学院総合社会情報研究科紀要 **16**：135–144，2015.
16) 東京都福祉保健局：医療機関向け救急通訳サービス.〈http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/smph/iryo/iryo_hoken/gaikokujin/kyukyutsuyaku.html〉（閲覧日 2018/4/22）
17) Language One.〈https://www.languageone.qac.jp/〉（閲覧日 2018/6/3）
18) Smile Call.〈http://www.smilecall-service.com/〉（閲覧日 2018/6/3）
19) 東京都看護協会：初心者向け英会話研修.〈https://www.tna.or.jp/index.php/for_nurses/eikaiwa/〉（閲覧日 2018/6/3）

Experience of mainly Asian foreign students in a university who visited hospitals in Japan from a web survey

Akiko Kondo, RN, PhD

International Nursing Development, Graduate School of Health Care Sciences,
Tokyo Medical and Dental University

Summary

The purpose of this study is to clarify the relationship between characteristics of foreign students studying at a university and level of medical satisfaction they experience during care in Japan, what they are satisfied with and what they want improved about medical care in Japan. Fifty-eight students participated in the survey (response rate = 19.1%), and data from 50 students were analyzed (effective response rate = 16.4%). The median level of satisfaction about medical experience in Japan was 4 (1 was the lowest and 5 was the highest). Among variables of gender, age, Japanese speaking ability, English speaking ability, and years living in Japan, only gender was significantly related to the level of satisfaction : female was lower than male (median in men was 5 and median in women was 4, $Z = -2.171$, $P = 0.030$). The most desired improvement for hospitals was about language problem related to the medical providers' fluency in English. Foreign students had difficulty communicating with medical staff because of the language difference. On the other hand, foreign students were generally satisfied with Japanese medical services. Therefore, it would be possible to improve the level of satisfaction with medical services in Japan if the English language ability of Japanese providers was improved.

Key words: foreign students, visiting hospitals, level of satisfaction, language issue

第 30 回お茶の水医学会研究奨励賞受賞論文　お茶の水醫學雑誌　66:297–305（2018）

脂肪酸伸長酵素 *ELOVL4/5* の変異がもたらす脊髄小脳失調症

尾崎　心[1]，水澤英洋[2]，石川欽也[3]，横田隆徳[1]
[1] 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
[2] 国立精神・神経医療研究センター
[3] 東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター

要旨：脊髄小脳失調症（spinocerebellar ataxia：SCA）とは優性遺伝性の神経変性疾患であり，進行性の小脳失調を主徴とする．これまで 30 個程度の SCA の原因遺伝子が同定されてきたが，原因遺伝子がいまだ同定されていない家系も数多い．最近，脂肪酸伸長酵素（elongase）のミスセンス変異を原因とする SCA として，カナダや本邦で *ELOVL4* を原因遺伝子とする SCA34 や，欧州では *ELOVL5* を原因遺伝子とする SCA38 が同定された．本稿では，海外の報告や，われわれが日本人 2 家系で同定した *ELOVL4* 遺伝子のヘテロ接合性の新規変異 c. 736T＞G，p. W246G の知見も踏まえて，elongase のミスセンス変異が SCA の原因となる病態機序について考察するとともに，関連する研究についても紹介する．

Key words：脊髄小脳失調症，脂肪酸伸長酵素，分子遺伝学，小脳失調症，十字サイン

Ⅰ．序　　論

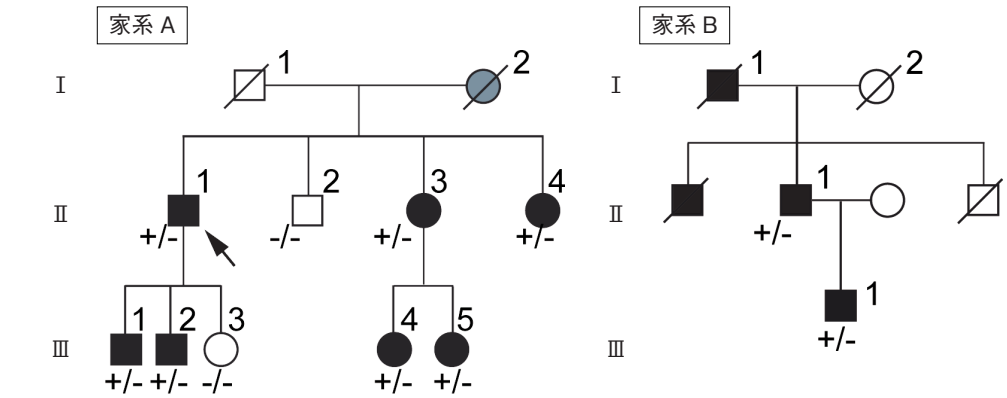
脊髄小脳失調症（spinocerebellar ataxia：SCA）は優性遺伝性の神経変性疾患であり，小脳失調症（歩行障害，構音障害など）を主徴とし，またそれ以外にもさまざまな神経症候（てんかん，精神症状，網膜症，眼球運動障害，錐体路徴候，末梢神経障害，自律神経障害［排尿障害，便秘，起立性低血圧］）を伴うことがある．これまで約 30 個の原因遺伝子が同定されており，近年，エクソームシーケンシングやホールゲノムシーケンシングなどの次世代シーケンス技術の発展などにより，その数は年々増加している[1~6]．一方で，既知の遺伝子変異のみつからない原因未同定の SCA も 20% あまりあるとされている．

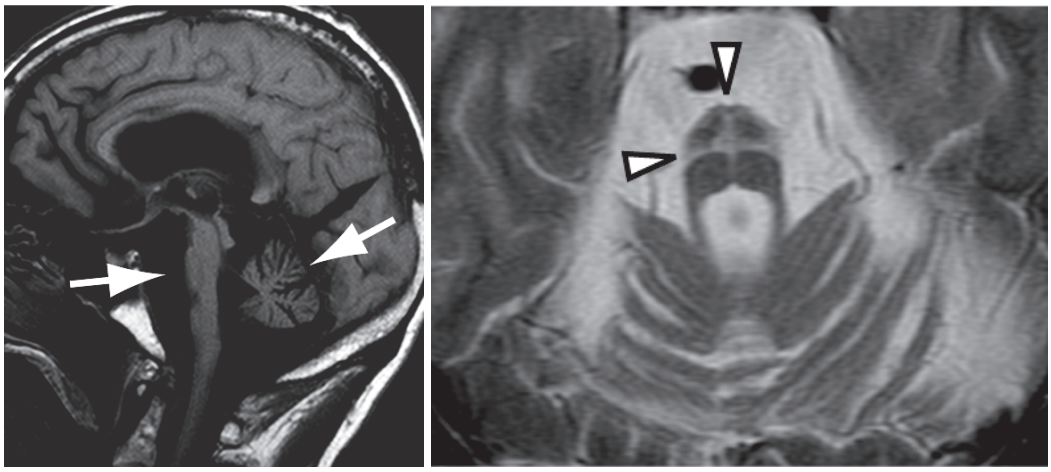
近年，カナダ–フランスにおける，皮膚症状を伴う SCA（以前より SCA34 とされていた）の大家系の遺伝学的解析により，脂肪酸伸長酵素の一つである *ELOVL4* 遺伝子の点変異 p. L168F がこの SCA の原因遺伝子変異であることが判明した[3,7]．また，それとは別に，欧州での複数の SCA 家系の解析から，別の脂肪酸伸長酵素である *ELOVL5* 遺伝子の点変異により SCA（SCA38）が引き起こされることが報告された[2]．われわれはそれらとは独立して，特徴的な症候・画像所見を呈する日本人の未同定 SCA の 2 家系を連鎖解析とエクソームシーケンシングにより解析し，*ELOVL4* 遺伝子の点変異 p.W246G を原因遺伝子変異として同定した[8]．本稿では，第 30 回（平成 28 年度）医科同窓会研究奨励賞受賞論文となったこの研究成果と *ELOVLs* の生物学を紹介し，それら *ELOVLs* 関連疾患の比較を行い，関連する研究を概説する．

連絡先：尾崎　心　k-oznuro@tmd.ac.jp

Ⅱ．*ELOVL4* p. W246G 変異がもたらす特徴的な SCA34 とその解析

脳 MRI 画像所見に特徴（後述）があり，優性遺伝性形式を示す，発症年齢が 13〜56 歳（平均 33.9 歳）で，緩徐進行性の小脳失調症を呈する日本人 SCA2 家系（発症者 9 名，非発症者 2 名）に着目し，解析の対象とした（図 1a）．臨床的に，発症者は緩徐進行性の歩行失調を主徴として構音障害を伴った．神経学的診察では多くの発症者で，上下方向でより顕著な眼球運動制限，水平方向注視眼振，小脳性構音障害，四肢体幹失調，錐体路徴候のほか，膀胱障害（頻尿），便秘を認めた（表 1）．また，皮膚の病変（とくに SCA34（p. L168F 変異）で報告されている紅斑角皮症（erythrokeratodermia）については現症としても





b.

c.

図 1．本邦 SCA34（p. W246G 変異）2 家系

a：本邦の SCA34（p. W246G）の 2 家系の家系図．矢印は発端者を示す．四角印は男性，丸印は女性を示す．黒く塗りつぶされた印は小脳症状を有する．グレーで塗りつぶされた印は聴取された家族歴から発症していたと推測したことを意味する．斜め線は死去された方を示す．＋/− はヘテロ接合体を，−/− は野生型のホモを意味する．エクソームシーケンシングは 3 人の構成員（II–1，III–1，および III–2（[家系 A]））で行った．

b：SCA34（p. W246G）患者の脳 MRI 所見．右は T1WI の矢状断，左は橋の T2WI の水平断．矢状断では小脳および脳幹（橋底部）に萎縮を認めた（矢印）．水平断では十字サイン（矢頭）を認めた．

c：*ELOVL4* 遺伝子における p. W246G 変異では，ゼブラフィッシュからヒトまで進化的に高度に保存されている 246 番目のトリプトファン残基がグリシン残基に置換されている．

既往としても認めなかった．

脳 MRI では施行しえた全員で，小脳と橋萎縮，さらには多系統萎縮症に特徴的とされる（また近年 SCA でもみられうることが知られている）hot cross bun sign（十字サイン）[9〜13] または pontine midline linear hyperintensity（橋正中線状高信号）のいずれかがみられた（図 1b）．また，さらにそのうち 1 名では，同じく多系統萎縮症にみられる中小脳脚の高信号が fluid attenuated inversion recovery（FLAIR）にて観察された．全員に診察または詳細な聞き取りを行

表 1．本邦 SCA34（p. W246G）2 家系の構成員の臨床的特徴

家系構成員	年齢/性別	発症年齢	失調/構音障害	眼振	自律神経障害	重症度	その他の所見	MRI 所見
Ⅱ-1/A	82/M	46	+/+	+	排尿障害（頻尿），便秘，Schellong 試験陰性	重症（車椅子．60 歳より杖歩行）	眼球運動麻痺，輻輳障害，腱反射亢進，Babinski 徴候陽性，軽度の動作緩慢，まれにミオクローヌス	大脳・橋・小脳萎縮，十字サイン，陳旧性梗塞
Ⅱ-3/A	70/F	56	+/+	+	排尿障害（便秘）	中等症（歩行器）	眼球運動麻痺，輻輳障害，腱反射低下，Babinski 徴候陽性．合併症：くも膜下出血（クリッピング後），糖尿病，高血圧症	NoData（CT で橋・小脳萎縮）
Ⅱ-4/A	68/F	25	+/+	+	排尿障害，便秘	中等症	眼球運動麻痺，輻輳障害，膝蓋腱反射亢進，Babinski 徴候陽性．合併症：糖尿病	橋・小脳萎縮，橋正中部高信号．中小脳脚に FLAIR で高信号
Ⅲ-1/A	47/M	37	+/+	−	（−）	軽症	滑動性眼球運動障害，下肢腱反射亢進	橋・小脳萎縮，十字サイン
Ⅲ-2/A	44/M	33	+/+	−	（−）	軽症	滑動性眼球運動障害	NoData
Ⅲ-4/A	47/F	35	+/+	+	（−）	軽症	滑動性眼球運動障害，下肢腱反射亢進	橋・小脳萎縮．橋正中部高信号
Ⅲ-5/A	43/F	30	+/+	+	（−）	軽症	滑動性眼球運動障害，腱反射亢進	橋・小脳萎縮，十字サイン
Ⅱ-2/A	78/M		−/−	−	（−）	症状なし	None	NoData
Ⅲ-3/A	41/F		−/−	−	（−）	症状なし	None	NoData（CT で正常）
Ⅱ-1/B	80/M	30	+/+	+	排尿障害（頻尿）	中等症〜重症（歩行器）	滑動性眼球運動障害，腱反射亢進．前立腺肥大	NoData（CT で脳幹・小脳萎縮）
Ⅲ-1/B	56/M	13	+/+	+	None	中等症	腱反射亢進	橋・小脳萎縮，十字サイン

注：1 列目は，図 1 家系図における各構成員の番号を示す．たとえば，II-1/A は家系 A のⅡ-1 であることを表している．

い，皮膚ではとくに病変はみられず既往もなかった．眼科診察（1 名で眼底診察，OCT，色覚検査，視野検査などを行った）で異常を認めなかった．

血漿中の極長鎖脂肪酸の検査（採血後，SRL にて C24：0/C22：0，C25：0/C22：0，C26：0/C22：0 比をガスクロマトグラフィー/質量分析［C24：0 は C24 炭素鎖をもつ飽和脂肪酸を意味する］）を行い，明らかな異常を認めなかった．

本家系の原因遺伝子変異を同定するため，分子遺伝学的解析として，ゲノムワイド SNP アレイを用いた連鎖解析およびエクソーム・ホールゲノムシーケンシングを組み合わせる手法を用いた．Genome wide SNP 6.0 アレイ（アフィメトリクス社）を用いて家系 A の 7 名の DNA で連鎖解析を行い，SNP HiTLink/MERLIN を用いて浸透率約 1 を仮定したパラメトリック連鎖解析を行った[14,15]．家系 A のうち 3 名でイルミナ HiSeq2000 にてエクソームシーケンシングを行った[16,17]．そのうち 1 名ではさらにホールゲノムシーケンシングを行い，STR（short tandem repeat）配列の解析も行った．

家系 A のうち 7 名を対象に，連鎖解析により主に染色体 1，2，6，9 に LOD 値>0 となる連鎖候補領域が認められた．とくに LOD 値 1.45 以上の領域が染色体（1，2，6，9）で 33.4Mb，34.7Mb，58.7Mb，18.0Mb の長さでおのおの認められた．エクソームシーケンスで同定した非同義置換のバリアントのうち，LOD 値>0 の領域に存在し，かつ公共データベースや日本人 in-house コントロールデータベースに存在しないものを選択し，さらに 2 名（家系 A 内）が研究に参加了承したため，この 2 名を加えた家系 A 内でサンガー法[18]にて共分離を確認したところ，唯一 *ELOVL4* 遺伝子のヘテロ接合性の新規変異 c.736T>G，p.W246G のみが家系内で共分離を示した．また，家系 B の発症者 2 名で *ELOVL4* の全コーディング領域をサンガー法で確認したところ，まったく同じ変異が同定された．ホールゲノムシーケンスはエクソームに加えてコーディング領域の変異同定の補助として使用し，さらに 2 家系の共通祖先からの変異かどうかを評価するために，ホールゲノムシーケンスで同定したまれな SNP を利用して 2 家系の *ELOVL4* 遺伝子の周囲 211kb の haplotype を推定すると（組換えが最少となるように reconstruction を行った），共通祖先を有さない可能性が高いと考えられた．このため，*ELOVL4* の当該変異が本疾患の原因遺伝子変異である可能性をより強く示唆する結果であった．

SNP アレイのデータから PennCNV[19]を用いてコ

表 2. ヒト *ELOVL1*〜*7* の全身の発現パターンと機能

	発現部位（ヒトを含む哺乳類）	機　能	備　考
ELOVL1	全身	C26 までの飽和脂肪酸の合成	“housekeeping elongase” と呼ばれる
ELOVL2	精巣，肝臓，腎臓，脳，肺，脂肪	C22，24 までの多価不飽和脂肪酸の合成	
ELOVL3	脂肪，皮脂腺，肝臓	C24 までの飽和または単価不飽和脂肪酸の合成	
ELOVL4	網膜，脳，皮膚，精巣	C26 以降の，C28，C30…C38（?）などの飽和および多価不飽和脂肪酸の合成	もっとも長い極長鎖脂肪酸を合成する
ELOVL5	全身（肝臓，精巣，副腎でとくに高発現）	C20 などの多価不飽和脂肪酸の合成	
ELOVL6	全身	C18 などの飽和または単価不飽和脂肪酸の合成	
ELOVL7	腎臓，膵臓，副腎，前立腺	C24 までの飽和脂肪酸の合成	

注：C26 は，たとえば炭素鎖が 26 個ある脂肪酸を表している．

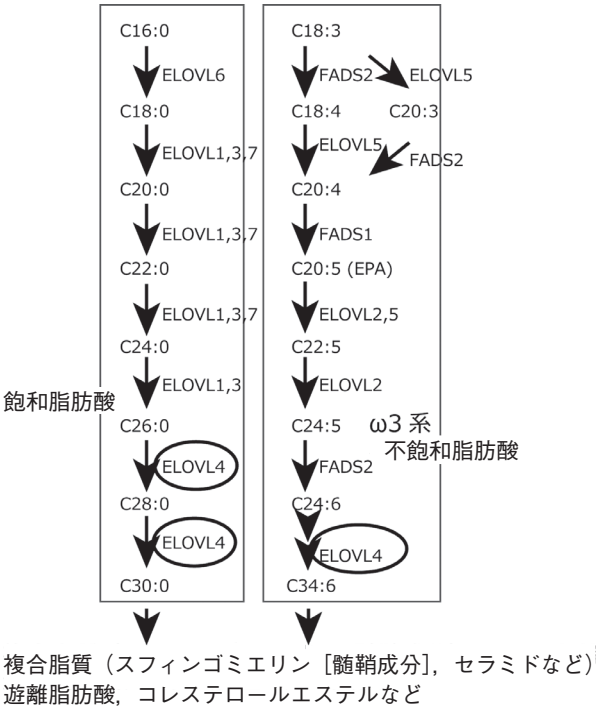


図 2. 脂肪酸合成経路

一部抜粋した脂肪酸合成（伸長）経路を示す．脂肪酸は主に小胞体（またはミトコンドリア）にて反応を受けて 2 炭素鎖ずつ伸長していく．*ELOVL4* はもっとも長い炭素鎖を有する脂肪酸を伸長合成する酵素である．より詳細には脂肪酸伸長反応は 4 段階反応であり，第 1 反応の *ELOVLs* が律速酵素であり，ほかに第 2，第 3，第 4 反応を行う KAR（3–ketoacyl–CoA reductase），HACD（3–hydroxyacyl-CoA dehydratase），TECR（trans–2，3–enoyl–CoA reductase）が関与している[24, 25]．これら酵素の連続反応により，伸長された脂肪酸はそれぞれがさらに（スフィンゴミエリン，セラミド，ホスファチジルコリンなどの）複合脂質などの合成材料になる．

ピー数変異を検索すると，家系内で疾患と共分離するコピー数変異は存在しなかった．生命情報学的機能予測ツール［Polyphen–2：0.963（damaging），SIFT：0.000（damaging），Mutation Taster：1.000（damaging），LRT：1.000（damaging）］[20〜23] からは，*ELOVL4* の p. W246G の変異が進化上高度に保存されたアミノ酸に生じる damaging な変異であることを支持する結果であった．

Ⅲ．*ELOVLs* の生物学

elongase は脂肪酸を 2 炭素鎖ずつ伸長する反応の律速段階を担う酵素であり，酵母からヒトにいたるまで存在している．ヒトでは *ELOVL1*〜*ELOVL7* まで 7 つの elongase が知られており，主に小胞体にて脂肪酸伸長反応を担っている（表 2）[24]．*ELOVL4* は 314 アミノ酸残基の，主に小胞体膜に存在する複数回膜貫通型のタンパク質をコードしている．脂肪酸伸長反応のうち，とくに *ELOVL4* はもっとも長い脂肪酸を伸長・合成する反応を担っていると考えられており，時に炭素鎖が 30 以上に達するものも少量ながらあるとされる（図 2）．より詳細には脂肪酸伸長反応は 4 段階反応であり，第 1 反応の *ELOVLs*（1~7 まで）が律速酵素であり，ほかに第 2，第 3，第 4 反応を行う KAR（3–ketoacyl–CoA reductase），HACD（3–hydroxyacyl–CoA dehydratase），TECR（trans–2，3–enoyl–CoA reductase）が関与している[24, 25]．

伸長された脂肪酸は，そのまま利用される（遊離脂肪酸）以外にはコレステロールと結合して存在したり，ホスファチジルコリン，スフィンゴミエリン，セラミドなどの複合脂質を合成するための原材料としてさら

表 3. *ELOVL4* に関連する遺伝性疾患

genotype	phenotype	他の病変	考えうる疾患のメカニズム
W246G のヘテロ接合体（本邦２家系）	SCA34（多系統障害型）	網膜病変なし 皮膚病変なし	小脳：partial loss/gain-of-function?（マウスで片方のアレルをノックアウトしても無症状であり，ハプロ不全は考えにくいため）
L168F のヘテロ接合体（カナダの１家系）	SCA34：SCA＋，皮膚症状	網膜病変なし 皮膚病変あり	皮膚：partial loss-of-function? 小脳：partial loss/gain-of-function?
N264LfsX9，N264–TfsX10（frameshift によるｃ末短縮）のヘテロ接合体	優性遺伝性黄斑変性（Stargardt-like macular degeneration 3；STGD3）	小脳失調なし 皮膚病変なし	gain-of-function メカニズム（培養細胞系で変異＋野生型の共発現で野生型のタンパクも巻き込んで凝集物形成）
R216X，I230MfsX22 のホモ接合体（劣性）	先天性魚鱗癬（皮膚の剥離・紅斑），痙性四肢麻痺，精神発達遅滞（ISQMR）	網膜病変なし 出生後に皮膚症状で死亡する	loss-of-function メカニズム（ノックアウトマウスは生直後に皮膚症状［C26 以上の長鎖脂肪酸喪失で表皮崩壊］を起こし死亡し酷似する病態）

注：SCA34 については病態機序についての研究がまだほとんど行われておらず，定まった見解はない．

表 4. *ELOVLs* による SCA

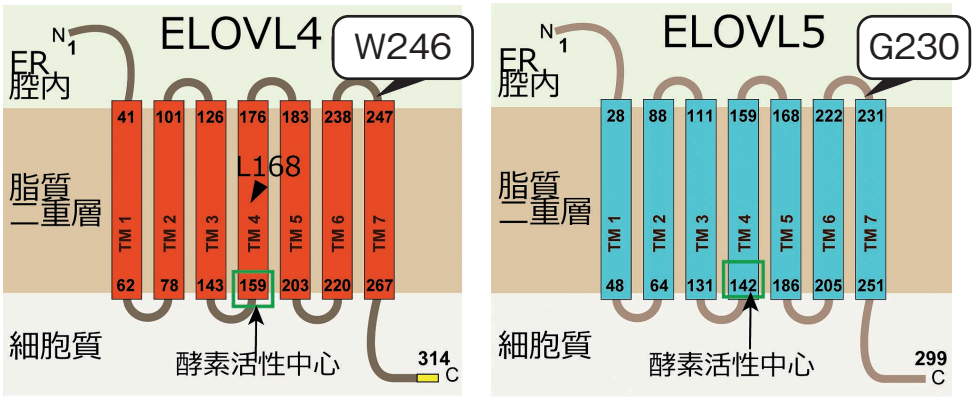
臨床的特徴	筆者ら，2015	Cardieux-Dion et al，2014	Di Gregorio et al，2014
患者・家系	日本人 SCA2 家系	仏–加 1 家系（ataxia および EKV）	欧州家系（SCA38）
変　異	*ELOVL4*，p. W246G	*ELOVL4*，p. L168F	*ELOVL5*，p. G230V
平均発症年齢	33.9 歳	51 歳	約 40 歳
進　行	緩慢（60 歳以降で杖や歩行器を使用）	緩慢（70 歳代で車椅子使用）	緩慢（50 歳代で杖を使用）
失　調	歩行・四肢の失調および構音障害（100%）	歩行失調（63.2%）．四肢失調や構音障害もあり	歩行失調および構音障害（100%）
眼球運動障害	眼振，核上性眼球運動障害	眼振，滑動性眼球運動障害	眼振，サッケードの障害，複視
錐体路徴候	腱反射亢進または Babinski 徴候陽性（88.9%）	全例で低下	記載なし
自律神経障害	排尿障害（44.4%），便秘（22.2%）	記載なし	記載なし
皮膚病変	なし	紅斑角化症（EKV）［73.7%］	なし
画像の特徴	橋・小脳萎縮（100%），十字サイン（66.7%），橋正中高信号（33.3%），中小脳脚高信号（16.7%）	橋・小脳・大脳萎縮（44.4%），橋・小脳萎縮（11.1%），MRI で異常なし（33.3%）	小脳萎縮（脳幹に異常なし）［100%］
眼科的異常	異常なし	異常なし	記載なし
電気生理検査	著見なし	軽度の末梢神経障害（50.0%）	末梢神経障害（55.6%）
脂質代謝	著見なし（C28 以上の VLCFA は未測定）	リノレン酸の軽度高値（C28 以上は未測定）	血清のアラキドン酸・DHA の低下

注：EKV：erythrokeratodermia variabilis，VLCFA：very long chain fatty acid，DHA：docosahexaenoic acid.

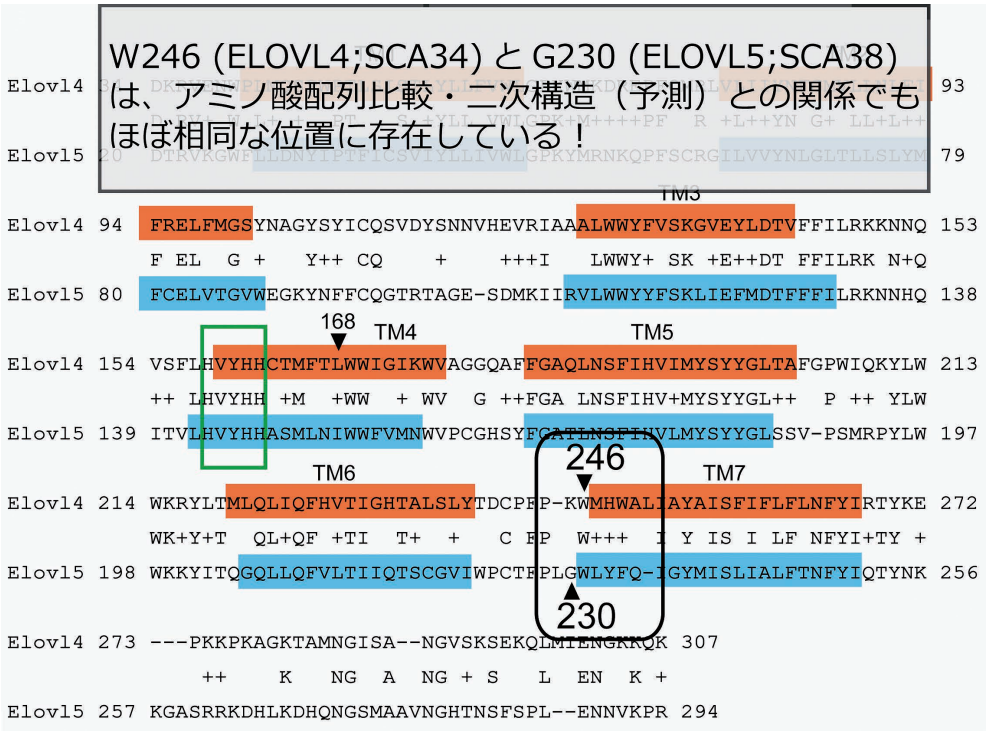
に利用されていく．これらの脂質は，細胞膜を構成する脂質二重層などの生物として一般的に必須の構成要素であり，また炭素鎖の長い脂肪酸（定義は必ずしも一定しないが，極長鎖脂肪酸といわれる）は，とくに脳や網膜などの脂質豊富な組織においては重要な役割を担っており，その代謝異常による疾患も報告されている．

Ⅳ．*ELOVL4* および *ELOVL5* による SCA の比較

ELOVL4 の変異による疾患としては，C 末が欠失するフレームシフト変異を原因とする優性遺伝性網膜変性症である STGD3（Stargardt-like macular degeneration 3）が以前より報告され，詳細な研究がされている[26~35]．また *ELOVL4* の劣性遺伝性疾患（先天性魚鱗癬，痙性四肢麻痺，精神発達遅滞；ISQMR）は生後すぐに皮膚の異常により死亡する（表 3）[36]．興味深いことに STGD3 ではまったく小脳失調がみられない．さらに，*ELOVL4* の変異により生じる SCA34 と，*ELOVL5* の変異による SCA38 について共分離まで確認されている例をまとめると，それぞれで表現型が大きく異なっていることがわかる（表 4）．*ELOVL4* p.L168F では皮膚病変（紅斑角皮症）が特徴的であり，われわれの同定した *ELOVL4* p. W246G



a. b.



c.

図 3. *ELOVL4* と *ELOVL5* の一次配列・二次構造の比較

a，b：それぞれ *ELOVL4*，*ELOVL5* の二次構造（予測）を小胞体膜との関係で示す．*ELOVL4* の 246 番目のトリプトファン残基は膜貫通領域 6 と 7 の間の小胞体側のループの C 末側にあることが予想された．興味深いことに，SCA38 の原因となる *ELOVL5* の 230 番目のグリシン残基も同様の位置に存在することが予想された．

c：ヒト *ELOVL4*，*ELOVL5* のアミノ酸一次配列比較．一次配列のアラインメントにおいてもほぼ同様の位置に存在することが予想された．

では多系統障害型の脊髄小脳失調症と脳 MRI での十字サインおよび橋線状高信号病変が特徴的である．一方で，*ELOVL5* では基本的には純粋小脳失調症といってよい臨床像であり，皮膚病変や網膜症は呈さない．STGD3 では C 末が欠損した *ELOVL4* タンパク（C 末にある小胞体内にとどまるためシグナルを欠くとされる）が発現することで，dominant-negative に正常型タンパクの機能も阻害することで脂肪酸の合成を妨げることが推測されているが，STGD3 で小脳変性症をまったくきたさないことの説明が困難である．このため，それぞれの疾患で，部分的に相互作用が障害されている状態を想定するほうが合理的であると考えられる．

V．*ELOVL4* および *ELOVL5* のトポロジー予測

いくつかの生化学的な実験・研究から，*ELOVL4* は分子的には（詳細は未解明であるが）恐らくヘテロオリゴマーを形成し，複合体として小胞体膜内で機能していると考えられている．

したがって，膜の内外（細胞質内 vs 小胞体内腔）の配置（トポロジー）において，変異部位のアミノ酸残基がどこにあるかを推測することは変異同士の症状との対応を考えるうえで役に立つ（なお，X 線結晶回折は現時点で未報告）と考え解析することとした．従来，*ELOVL4* は 5 回膜貫通型のタンパク質であることが予想されてきた．これは主に古典的な Kyte-Doolittle の予測方法に基づいている[37]．一方で *ELOVL4* の yeast ホモログである Sur4p/Elo3p では，最近の報告では 7 回膜貫通を示唆する結果であった[38]．さらに近年，新しいアルゴリズムに基づく，より精確なトポロジー予測の方法がいくつか報告されており，筆者らはこれらを用いて *ELOVL4* の変異部位と膜貫通構造との相互関係を解析してみた．その結果は複数の生物情報学的方法（MEMSAT-SVM，MEMSAT3，ENSEMBLE，PHOBIUS，TM-HMM2）[39~43] で，意外にも *ELOVL4* の 7 回膜貫通型構造を予測するものであった（図 3）．さらに興味深いことに，*ELOVL4* の W246 と *ELOVL5* の G230 はアミノ酸配列の一次構造比較においても，二次構造予測・トポロジー予測における比較においても，ほぼ近似の部位に存在していることが示された［一方で皮膚症状を生じる SCA34（p.L168F）に関連する 168 番目のロイシン残基は酵素活性中心により近い位置にある］[44]．このことから，*ELOVL4* p.W246G 変異による SCA34 と *ELOVL5* p.G230V 変異による SCA38 はなんらかの共通した分子病態を有していることが考えられる．

Ⅵ. おわりに

筆者らは，脊髄小脳失調症の原因遺伝子探索と病態機序解明，治療法開発を目指して研究を行っているが，その過程で上記のような生物学的にも興味深い SCA34 と遭遇するにいたった．*ELOVLs* の異常から神経変性につながるメカニズムは現在いまだ未解明であり，今後の発展が期待される．とくに脂質の神経生物学は未知の領域であり，SCA34，SCA38 のみならず，ほかの神経変性疾患にとってもキーポイントとなる分子的な機序に基づいている可能性が十分にあり興味深い．

文　献

1) Delplanque J, Devos D, Huin V et al：TMEM240 mutations cause spinocerebellar ataxia 21 with mental retardation and severe cognitive impairment. Brain **137**：2657–2663, 2014.
2) Di Gregorio E, Borroni B, Giorgio E et al：*ELOVL5* mutations cause spinocerebellar ataxia 38. Am J Hum Genet **95**：209–217, 2014.
3) Cadieux-Dion M, Turcotte-Gauthier M, Noreau A et al：Expanding the clinical phenotype associated with *ELOVL4* mutation；study of a large French–Canadian family with autosomal dominant spinocerebellar ataxia and erythrokeratodermia. JAMA Neurol **71**：470–475, 2014.
4) Lee YC, Durr A, Majczenko K et al：Mutations in KCND3 cause spinocerebellar ataxia type 22. Ann Neurol **72**：859–869, 2012.
5) Wang JL, Yang X, Xia K et al：TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. Brain **133**：3510–3518, 2010.
6) Caramins M, Colebatch JG, Bainbridge MN et al：Exome sequencing identification of a GJB1 missense mutation in a kindred with X-linked spinocerebellar ataxia（SCA–X1）. Hum Mol Genet **22**：4329–4338, 2013.
7) Giroux J, Barbeau A：Erythrokeratodermia with ataxia. Arch Dermatol **106**：183–188, 1972.
8) Ozaki K, Doi H, Mitsui J et al：A novel mutation in *ELOVL4* leading to spinocerebellar ataxia（SCA）with the hot dross bun sign but lacking erythrokeratodermia a broadened spectrum of SCA34. JAMA Neurol **72**：797–805, 2015.
9) Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T et al：Longitudinal MRI study of multiple system atrophy；when do the findings appear, and what is the course? J Neurol **249**：847–854, 2002.
10) Savoiardo M, Strada L, Girotti F et al：Olivopontocerebellar atrophy, MR diagnosis and relationship to multisystem atrophy. Radiology **174**：693–696, 1990.
11) Watanabe H, Saito Y, Terao S et al：Progression and prognosis in multiple system atrophy；an analysis of 230 Japanese patients. Brain **125**：1070–1083, 2002.
12) Lee YC, Liu CS, Wu HM et al：The ‘hot cross bun’ sign in the patients with spinocerebellar ataxia. Eur J Neurol **16**：513–516, 2009.
13) Takao M, Kadowaki T, Tomita Y et al：‘Hot-cross bun sign’ of multiple system atrophy. Intern Med **46**：1883–1883, 2007.
14) Fukuda Y, Nakahara Y, Date H et al：SNP HiT-Link；a high-throughput linkage analysis system employing dense SNP data. BMC Bioinformatics **10**：121, 2009.
15) Abecasis GR, Cherny SS, Cookson WO et al：Merlin；rapid analysis of dense genetic maps using sparse gene flow trees. Nat Genet **30**：97–101, 2002.
16) Li H, Durbin R：Fast and accurate short read alignment with Burrows；Wheeler transform. Bioinformatics **25**：1754–1760, 2009.

17) Li H, Handsaker B, Wysoker A et al：The Sequence alignment/map format and SAM tools. Bioinformatics **25**：2078–2079, 2009.
18) Sanger F, Nicklen S, Coulson AR：DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA **74**：5463–5467, 1977.
19) Wang K, Li M, Hadley D et al：PennCNV；an integrated hidden Markov model designed for high-resolution copy number variation detection in whole-genome SNP genotyping data. Genome Res **17**：1665–1674, 2007.
20) Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L et al：A method and server for predicting damaging missense mutations. Nat Methods **7**：248–249, 2010.
21) Ng PC, Henikoff S：SIFT；predicting amino acid changes that affect protein function. Nucleic Acids Res **31**：3812–3814, 2003.
22) Chun S, Fay JC：Identification of deleterious mutations within three human genomes. Genome Res **19**：1553–1561, 2009.
23) Schwarz JM, Rödelsperger C, Schuelke M et al：Mutation Taster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. Nat Methods **7**：575–576, 2010.
24) Sassa T, Kihara A：Metabolism of very long-chain fatty acids；genes and pathophysiology. Biomol Ther **22**：83–92, 2014.
25) Guillou H, Zardravec D, Martin P et al：The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism；insights from transgenic mice. Prog Lipid Res **49**：186–199, 2010.
26) Zhang K, Kniazeva M, Han M et al：A5–bp deletion in *ELOVL4* is associated with two related forms of autosomal dominant macular dystrophy. Nat Genet **27**：89–93, 2001.
27) Lagali PS, Liu J, Ambasudhan R et al：Evolutionarily conserved *ELOVL4* gene expression in the vertebrate retina. Invest Ophthalmol Vis Sci **44**：2841–2850, 2003.
28) Agbaga M–P, Mandal MNA, Anderson RE：Retinal very long-chain PUFAs；new insights from studies on *ELOVL4* protein. J Lipid Res **51**：1624–1642, 2010.
29) Vasireddy V, Uchida Y, Salem N Jr et al：Loss of functional *ELOVL4* depletes very long-chain fatty acids (≥C28) and the unique ω–O–acylceramides in skin leading to neonatal death. Hum Mol Genet **16**：471–482, 2007.
30) Vasireddy V, Wong P, Ayyagari R：Genetics and molecular pathology of Stargardt-like macular degeneration. Prog Retin Eye Res **29**：191–207, 2010.
31) McMahon A, Jackson SN, Woods AS et al：A stargardt disease–3 mutation in the mouse *Elovl4* gene causes retinal deficiency of C32–C36 acyl phosphatidylcholines. FEBS Lett **581**：5459–5463, 2007.
32) Grayson C, Molday RS：Dominant negative mechanism underlies autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy linked to mutations in *ELOVL4*. J Biol Chem 280：32521–32530, 2005.
33) Okuda A, Naganuma T, Ohno Y et al：Hetero-oligomeric interactions of an *ELOVL4* mutant protein；implications in the molecular mechanism of Stargardt–3 macular dystrophy. Mol Vis **16**：2438–2445, 2010.
34) Karan G, Yang Z, Howes K et al：Loss of ER retention and sequestration of the wild-type *ELOVL4* by Stargardt disease dominant negative mutants. Mol Vis **11**：657–664, 2005.
35) Vasireddy V, Vijayasarathy C, Huang J et al：Stargardt-like macular dystrophy protein *ELOVL4* exerts a dominant negative effect by recruiting wild-type protein into aggresomes. Mol Vis **11**：665–676, 2005.
36) Aldahmesh MA, Mohamed JY, Alkuraya HS et al：Recessive mutations in *ELOVL4* cause ichthyosis, intellectual disability, and spastic quadriplegia. Am J Hum Genet **89**：745–750, 2011.
37) Kyte J, Doolittle RF：A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. J Mol Biol **157**：105–132, 1982.
38) Denic V, Weissman JS：A molecular caliper mechanism for determining very long-chain fatty acid length. Cell **130**：663–677, 2007.
39) Nugent T, Jones DT：Transmembrane protein topology prediction using support vector machines. BMC Bioinformatics **10**：159, 2009.
40) Jones DT：Improving the accuracy of transmembrane protein topology prediction using evolutionary information. Bioinformatics **23**：538–544, 2007.
41) Martelli PL, Fariselli P, Casadio R：An ENSEMBLE machine learning approach for the prediction of all-alpha membrane proteins. Bioinformatics **19** (Suppl **1**)：i205–i211, 2003.
42) Käll L, Krogh A, Sonnhammer EL：A combined transmembrane topology and signal peptide prediction method. J Mol Biol **338**：1027–1036, 2004.
43) Krogh A, Larsson B, von Heijne G et al：Predicting transmembrane protein topology with a hidden Markov model；application to complete genomes. J Mol Biol **305**：567–580, 2001.
44) Logan S, Agbaga MP, Chan MD et al：Endoplasmic reticulum microenvironment and conserved histidines govern *ELOVL4* fatty acid elongase activity. J Lipid Res **55**：698–708, 2014.

Spinocerebellar ataxia caused by *ELOVL4* and *ELOVL5* mutations

Kokoro Ozaki[1], Hidehiro Mizusawa[2], Kinya Ishikawa[3], Takanori Yokota[1]

[1]Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University
[2]The National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry
[3]Department of Personalized Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo Medical and Dental University Hospital

Summary
Spinocerebellar ataxia (SCAs) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder that presents as slowly progressive ataxia and other neurological symptoms. Although approximately 30 genes have been identified to cause SCA, approximately 20% families with SCA remain unidentified. Mutations in *ELOVL4* and *ELOVL5* genes that cause SCA34 and SCA38, respectively, have been recently identified. Molecular pathologic mechanisms concerning how missense mutations in fatty acid elongases, such as *ELOVL4* and *ELOVL5*, lead to SCA are yet to be identified. In this review, we discuss recent molecular genetic studies investigating neurodegenerative disorders caused by mutations in *ELOVL4* and *ELOVL5*.

Key words：spinocerebellar ataxia, fatty acid elongase, molecular genetics, cerebellar ataxia, hot cross bun sign

アムロジピンによる口唇腫脹，歯肉増殖の1例

藤原秀臣[1]，**浮舟宣武**[2]　　土浦協同病院名誉院長[1]，浮舟歯科医院元院長[2]

要旨：症例は73歳・女性で，2008年初頭のころより上下口唇部の腫脹と歯肉増殖を認め，難治性のため2011年12月に著者の歯科医院を受診した．診察の結果，歯科用金属アレルギーの可能性を疑い，某総合病院皮膚科で金属アレルギー検査を施行したが陰性であった．薬剤副作用の可能性も否定できないため患者の内服薬を調査した結果，それらの症状はCa拮抗薬（アムロジピン）の副作用に起因するものではないかと推測された．直ちにかかりつけ医に患者の口唇腫脹，歯肉増殖がアムロジピンの副作用である可能性を伝えたところ，降圧薬をアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（テルミサルタン）に変更した．その結果，3ヵ月後には口唇腫脹などの諸症状は完全に消失し，患者は本来の快活さを取り戻した．本例の口唇腫脹，歯肉増殖はアムロジピンの投与開始数日後～7年半もの長期にわたって継続し，前半はごくまれに発現したが，後半は慢性的に持続していた．その背景には免疫機序の関与も推測された．

Key words：Ca拮抗薬（アムロジピン），薬剤副作用，口唇腫脹，歯肉増殖

Ⅰ．緒　　言

薬剤副作用は多岐にわたるが，患者にもかかりつけ医にも認識されずに，慢性の経過をたどるものがある．今回，著者の歯科医師は，73歳・女性の7年半もの長期にわたる口唇腫脹，歯肉増殖がCa拮抗薬（アムロジピン）の副作用である可能性を指摘した．かかりつけ医の迅速な対応で降圧薬がアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（テルミサルタン）に変更され，3ヵ月後には口唇腫脹などの諸症状は完全に消失した．アムロジピンによる口唇腫脹はきわめてまれな副作用であるが，医科・歯科の連携により克服された．

Ⅱ．症 例 提 示

【症　例】：73歳，女性．

主　訴：口唇腫脹，歯肉増殖．

家族歴：脳梗塞（夫）．

既往歴：高血圧（2005年ころより）．

生活歴：喫煙歴はなし，飲酒歴は機会飲酒程度．

連絡先：藤原　秀臣　omfujiwara@jcom.home.ne.jp

現病歴：2008年の初頭ころから口唇腫脹，歯肉増殖が発現していたが，家族の介護のため口腔清掃も十分に行う時間がなく，かかりつけ医である著者の歯科医院にも通院することができず，某病院皮膚科や口腔外科および近くの内科医を受診していた．局所皮膚の細菌検査や食物アレルギー検査なども受けたが結果は陰性であり，軟膏治療などを受けたが症状は改善しなかった．その後，知人から歯の関係ではないかといわれて2011年12月，著者の歯科医院を再受診した．

現　症：口腔外所見としては顔面の赤紫色の腫脹および上下口唇の腫脹を認めた．口腔内所見は多数歯う蝕を認め，歯頸部にはプラークが付着し，歯間乳頭部歯肉は腫脹していた．

再診時臨床診断：金属アレルギーによる口唇腫脹および歯肉増殖症の疑い．

経　過：2011年12月．患者に対し，口腔清掃の徹底により歯肉の状態は改善され，う蝕の進行が抑えられる可能性は十分にあると説明していねいに指導した．しかしながら，患者の主訴は口唇腫脹にあったため，あまり熱心に耳を傾けた様子はなかった．問診時に，服用している薬に関して尋ねたところ，なにもないとのことであった．診察の結果，金属アレルギーの可能性を疑い，総合病院皮膚科に精査を依頼した．

a. b.

図 1．2012 年 10 月初旬（アムロジピン服用中止前日）
a：上下口唇腫脹を認めた．
b：上下顎歯肉増殖を認めた．

図 2．2012 年 10 月初旬（アムロジピン服用中止前日）
下口唇および両口角部粘膜の肥大を認めた．

2011 年 12 月末，総合病院皮膚科で 12 種の金属アレルギー検査を施行した結果，すべて陰性であったが，皮膚科医師からは陰性であっても金属アレルギーは必ずしも否定できないとの見解が記載されていた．それ以来，患者の来院は途絶えた．

2012 年 9 月．10 カ月後，著者の歯科医院に再来したが，口唇の腫脹は不変であり，歯肉増殖も認めた．しかし，前回と異なることは口腔内がかなり清潔になっており，歯科治療に対応しているという感触が得られた．再度，服用薬の有無について尋ねたが「ない」とのことだった．そこで，具体例としてテグレトールの副作用により歯肉増殖が起きる場合があると伝えたところ，持参してきた内科処方箋を提出した．内服薬は，エナラプリル 5mg，ビソプロロール 5mg，アムロジピン 10mg であり，直ちに外来でそれらすべての薬剤の副作用を確認したところ，降圧薬のアムロジピンによる歯肉増殖が疑われた [1~3]．

問診を粘り強く続け，患者が保管していたすべての処方箋を確認したところ，アムロジピンを 2005 年 3 月から服用していたことが判明した．そこで，自院のカルテを遡ったところ同年同月に奇しくも口唇腫脹の記載がみつかった．そのときは，主訴ではないほうの義歯修理で終わっていた．なお，2005 年 11 月にも同様の記載があった．その後，口唇は年に数回，腫れたり消退したりを繰り返したが，ある時期以降，次第に口唇が肥大化し，2008 年初頭のころから慢性的な上下口唇の腫脹と歯肉増殖を認めるようになった．

さらにアムロジピンが歯肉以外に口唇など，口腔周囲の軟組織に及ぼす影響を追及したが，わずかに咽頭浮腫 [4] の症例が 1 件検索できたのみであった．その後，製薬会社にアムロジピンの副作用による口唇腫脹に関して問い合わせたところ，直近 18 年間に 17 件の報告があるとの情報が得られた．そこで，かかりつけ医にどのようにこれらのことを伝えるべきかについて著者の循環器内科医師に相談した．

2012 年 10 月初旬．循環器内科医師から受けた指摘やアドバイスを参考に，かかりつけの内科医にアムロジピンの副作用について言及した紹介状を書き，口腔・顔面写真を撮影した（図 1，2）．紹介状には，もし他剤へ変更すれば数ヵ月で症状が消失する可能性についてもふれた．かかりつけ医は，すぐにアムロジピン 5mg（×2）からオルメサルタン 20mg への処方変更を行った．しかし，患者本人は当初，新しい薬では血圧が安定しないと訴えたが，かかりつけ医は薬剤変更の妥当性を説明し，患者に気持ちを楽にもって服用を続けるよう励ました．

2013 年 1 月初旬．その結果，3 ヵ月後には口唇腫脹などの諸症状は完全に消失した（図 3）．もとの顔貌を取り戻した患者は，積極的に人と交流し，口腔内を常に清潔に保つよう心がけるようになった．

治癒から 5 年経過後の 2018 年の聴き取りでは，患者の血圧は 2018 年 1 月現在，130/70 と良好にコントロールされている．

a.　　a.

図 3. 2013 年 1 月初旬（アムロジピン服用中止 3 ヵ月後）
a：上下口唇腫脹は消失した.
b：上下顎歯肉増殖は消失した.

Ⅲ. 考　　察

本例は，2008 年以降 3 年以上にわたり著者の歯科医院への通院が途絶えたが，その間家族の介護などに追われ，その影響で口腔衛生状態が悪化したと考えられた．薬物による歯肉の増殖には口腔衛生状態が大きく関与することが知られているが，超高齢社会においては，介護される側も介護する側も口腔衛生状態が悪化する危険が高く，本例のような薬物性の歯肉増殖患者も増加する可能性がある．本例を通して，主訴がなんであれ，歯科医院に来院する患者すべてについて歯肉の状態と基礎疾患，投薬歴などを問診にも十分注意して把握するように心がける必要があると考えられた.

1. 降圧薬に関して

著者の循環器内科医師は外来で多くの高血圧患者の診療にあたっているが，第一選択降圧薬はアムロジピンなどの Ca 拮抗薬やオルメサルタン，アジルサルタンなどのアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下，ARB と略す）を使用することが圧倒的に多い．最近では，服薬コンプライアンスを高めることにも配慮して，降圧利尿薬を含めた 2 剤混合薬も広く用いられている．Ca 拮抗薬の中でもアムロジピンは多くの医師が普遍的に処方する代表的な降圧薬である．動悸やのぼせなどの Ca 拮抗薬特有の薬理作用に起因する副作用はあるものの，使いやすい降圧薬である．外来でも長期間にわたって副作用もなく安心して服薬している患者が多い．本例のかかりつけ医も，このように安心して使っていたものと推測される．アムロジピンの常用量は通常 5mg であるが，降圧が不十分であれば 10mg に増量することも多く，本例でも時期は不明ながら途中で 10mg に増量されている.

2. 常用降圧剤の変更

常用降圧剤の変更は，これまで順調にコントロールされていた血圧に変調をきたす場合や，患者自身が不安に陥り心理的にも血圧上昇を招くことになる場合もあって，医師，患者双方とも気がすすまない事態が往々にして生じることがある．歯科医師は，あらかじめこうしたことをよく理解したうえで，慎重に患者やかかりつけの医師と連携していく必要がある.

著者の歯科医師は，かかりつけ医の立場や患者との信頼関係に十分配慮した紹介状を患者に託した．その結果，かかりつけ医はすぐにアムロジピンを降圧作用も良好で使いやすい降圧薬であるオルメサルタン（アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬）に変更した．薬剤選択は適切であったと考えられるが，予期したとおり患者の血圧は一時的に不安定になった．しかし，かかりつけ医の適切な助言により 3 ヵ月ほどで安定した.

3. 薬剤の副作用に関して

医師にとって，すべての薬剤の多岐にわたる副作用，とくに希少副作用に習熟することには限界があると考えられる．一般的に薬剤の説明書（添付書）に記載されている「使用上の注意」には法的拘束力があり，薬剤使用ガイドラインには，その選択に関して医師の裁量権があるとされている．しかし，添付書に記載されていても，0.1% レベルのまれな副作用については責任を減免される可能性があり，通常は発現頻度が 1% 以上の副作用が問題になるようである.

本例を通して，薬剤副作用としての歯肉増殖，口唇腫脹は臨床医として周知すべき重要な副作用の一つであることが再認識された.

4. アムロジピンによる歯肉増殖と口唇腫脹の発現時期

Ca 拮抗薬による単独で発症した歯肉増殖に関しては，すでにいい尽くされているので今さら述べる必要性もないが，本例の特異的なところは，口唇腫脹と歯肉増殖が同時に存在していたことである．

歯肉増殖は Ca 拮抗薬の種類によって出現頻度に差があるとされている．17 種類の Ca 拮抗薬による歯肉増殖症の発生頻度調査で，ニフェジピンの発症率が 7.7% ともっとも高く，次いで，ジルチアゼム 4.0%，マニジピン 1.8%，アムロジピン 1.3%，ニソルジピン 1.1% およびニカルジピン 0.5% であったとの報告がある[5]．また，アムロジピンの投与量と歯肉増殖との関連については，10mg/日を服用後，2〜3 ヵ月以内に起きたとする報告が圧倒的に多く，5mg/日の服用で歯肉増殖が起きることはきわめてまれとされている[3,4]．すなわちアムロジピンによる歯肉増殖発症率 1.3%[5] のほとんどが 10mg 服用によるものと推測される．この認識のもと 5mg の服用で 6 ヵ月後[3] あるいは 4 年後[4] に起きた歯肉増殖が希少な，あるいは非定型的な症例として報告されている．

投与量を目安に，本例の歯肉増殖がいつから始まったかを推測してみる．著者の歯科医師のカルテには 2005 年 3 月〜2007 年末ごろまでの間，口唇腫脹に関する記載は数回みられるものの，歯肉増殖に関する記載はいっさいない．すなわち，2005〜2008 年初頭までの約 3 年間は，アムロジピンは 5mg/日の処方が継続されていたため歯肉増殖の発症がなかった可能性が示唆される．一方，2008 年 3 月には，すでに慢性的な口唇腫脹と歯肉増殖が定着していた．逆算すると，2008 年の初頭のころに，なんらかの理由によりアムロピジンは 10mg/日に増量され，その数ヵ月後に歯肉増殖が定着した可能性が高いと推定される．

口唇の腫脹が消退することなく定着した時期は，歯肉増殖発現の時期よりかなり早く，処方量が 10mg に増量されてから数日〜10 日前後のことであったと考えられる．5mg までは生体がなんとかもちこたえていたが，倍増したために一気に閾値を越えたと推測される．口唇腫脹は，歯肉増殖に比べ服用後，ごく短期間（数日〜2 週後）のうちに現れるのが特徴であるとされている[6,8]．アムロジピン 5mg を投与し 2 週間後に口唇腫脹が発現したので，約 1 ヵ月間中断後，再び高血圧が持続したため同薬 5mg の投与を再開したが，最初の 1 錠を内服した数分後に口唇のみならず顔面にまで腫脹が及んだため，直ちに緊急処置を受けた異常な症例の報告がある[8]．この報告でも，アムロジピンの投与を中止し，代替薬として ARB を処方して問題が解決されている．歯肉増殖と口唇腫脹の成立には，アムロジピンに対する，それぞれの組織特有の反応性が関係している可能性があり，それが発症時期のタイムラグとなって現れていたものと推定される．本例の特異な所見である口唇腫脹が，アムロジピンの投与開始数日後〜7 年半もの長期にわたって反復持続していた背景は不明であるが，アレルギー反応やなんらかの免疫機転の関与も推定される[6,8]．

5. 口唇腫脹の解剖学的背景

著者の歯科医師は本例で注目した口唇腫脹の実態が容易に把握できず，長年く苦慮していた．なんらかの手掛かりが得られないかと原始資料を見直していたところ，画像ファイルの中から下口唇を翻して撮影した写真（図 2）がみつかり，口唇腫脹の解剖学的な成り立ちに関する大きな示唆が得られた．下口唇を反転した粘膜は赤く肥大し，両口角部も分厚く腫れている．また，それらの延長線上にあり，口腔全体を包み込んでいる頬粘膜や口唇粘膜およびそれらの下部結合組織も腫れあがり，それが顔面や口唇の外観および皮膚の色に反映されていると推測される．すなわち，アムロジピンの副作用は外観上，とくに目立つ口唇のみでなく，頬粘膜や口唇粘膜およびそれらの下部結合組織をも巻き込んでいた可能性が高い．口唇腫脹についての情報は，前述したとおり，今のところ URL で示した HP[6,8] 以外に，製薬会社から得た直近 18 年間でわずか 17 例のみであった．このことから口唇腫脹はおそらく 0.1% にも満たない頻度で起こる希有な副作用と考えられるが，医師・歯科医師ともに今後注意を喚起すべきである．

Ⅳ．結　　語

本例は，薬剤の希少副作用を歯科医師の経験と洞察力でとらえ，歯科医師の適切な対応とかかりつけ医の円滑な受容と連携により，患者が長年の苦痛から解放された貴重な事例と考えられる．歯科医師はまれな薬剤副作用をみつけ出す重要な役割を担っていることになるが，こうしたことを契機として歯科医師と医師の意思疎通と信頼関係を粘り強く構築していく必要がある．

謝　辞

7 年半の長期間にわたり詳細に観察，追跡しえたきわめてまれな症例を，本学医科・歯科 15 期生が協力して伝統ある本医学誌に症例報告として発表できたことは望外の喜びであり，査読者・編集諸氏に深甚なる謝意を表します．

文　献

1) Murat S, Murat Y, Vedat D et al：Amlodipine induced massive gingival hypertrophy. Physician **57**：436–437, 2011.
2) Livada R, Shiloah J：Calcium channel blocker induced gingival enlargement. J Hum Hypertens **28**：10–14, 2014.
3) Joshi S, Bansal S：A rare case report of amlodipine-induced gingival enlargement and review of its pathogenesis. Case Rep Dent. doi：10. 1155/2013/138248, 2013.
4) Pavlic V, Zubovic N, Ilic S et al：Untypical amlodipine-induced gingival hyperplasia. Case Rep Dent. doi：10. 1155/2015/756976, 2015.
5) Ono M, Tanaka S, Takeuchi R et al：Prevelance of amlodipine-induced gingival overgrowth. Int J Oral Med Sci **9**：96–100, 2010.
6) The American Academy of Allergy Astham & Immunology：Possible urticaria and angioedema related to amlodipine.〈https://www.aaaai.org/ask-the-expert/urticaria-angioedema-amlodipine〉(accessed 2018–02–01)
7) Southward J, Irvine E, Rabinovich M. Probable amlodipine-induced angioedema. Ann Pharmacother **43**：772–776, 2009.
8) Kuruvilla M, Sanan N：Amlodipine-induced angioedema；an unusual complication of a common medication. Allergy Rhinol. doi：10. 1177/2152 656718764139, 2018.

A case report of amlodipine induced lip edema and gingival hyperplasia

Hideomi Fujiwara[1)], Nobutake Ukifune[2)]

Tsuchiura Kyodo General Hospital[1)], Ukifune Dental Clinic[2)]

Summary

A case of 73 y. o. female visited the author' s dental office because of lip edema, gingival hypertrophy and facial edema. She was checked for suspected allergy to metal at the general hospital, which showed negative results. At that moment, her medical history was checked in detail. It showed that she had been under medication with amlodipine for high blood pressure by a family doctor for approximately 7 and half years. We suspected very rare but only one possibility of the lip edema and gingival hypertrophy as a side effect to amlodipine. So, the author' s dentist wrote a letter to her attending physician to change amlodipine to another depressant. The prescription was changed to telmisartan at once. Three months later, her lip edema and gingival hypertrophy were completely relieved. This clinical course suggests an unusual case with a slowly developed drug side effect of amlodipine and also might suggest the complex immunological involvements as its background.

Key words：Ca antagonist（amlodipine), drug side effects, lip edema, gingival hypertrophy

剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理

剖検症例 No.235～246

臨床現場で多くの患者さんを診断し治療する過程では，教科書だけでは学べない経験に基づく推論や知識も必要となります．若手医師は大学卒業後，研修病院で症例経験を重ねていきますが，患者さんが来院し種々の検査の後に診断を受けて治療が開始されるプロセスを経験するだけでは，最前線の病院で長く勤めてきたベテラン医師の臨床力にはなかなか到達できません．治療に伴う副作用や合併症あるいは病気の進行に伴って種々の病態が引き起こされて，患者さんが死にいたるまでの全過程を多く経験しているベテラン医師は，目の前にいる患者さんに起こりうるさまざまな病態の変化に対して，即座の推論のもとに検査を行い適切に対応しています．患者さんが診断・治療を受けた後，どのような経過をたどって最終的に死にいたるかという“疾病の転帰”を体験するためには，自分が診断した患者さんの，その後の経過を担当医としてすべて見届ける必要があります．しかしながら，そのような経験をできる環境は限られており，若い研修医時代においては，まず不可能に近いことだと思います．研修中には，患者さんの診断や治療にあたるか，治療後の病気の再発で来院した後を担当するか，死亡にいたる最終段階で患者さんを担当するかなど，“疾病の転帰”を部分的に経験するしかなく，多数の症例で部分的な経験を重ね合わせることにより“疾病の転帰”なるものを理解せざるをえないのが現状です．

研修期間中に自分が経験した病理解剖例の臨床経過と剖検所見をまとめることが義務づけられている大きな理由は，一人の患者さんが来院し死にいたるまでの全経過を俯瞰することで，“疾病の転帰”や病態生理を理解することにあります．しかしながら，研修医が経験できる症例は限られており，多種多様な疾病の転帰をこれからの診療に役立てるレベルにはなかなか達しないのが現状です．

「お茶の水醫學雑誌」では，とくに若手医師への教育的な観点から，病理解剖例の簡単なサマリーを紹介しています．日常診療の場で診断や治療に携わるような病気の患者さん達が，どのような経過をたどり死にいたったのか，経過中にどのような事態が発生したのかなどを，簡単に読み流す程度で理解できるような内容を掲載しています．通常作成されている病理解剖報告書ではなく，患者さんの臨床経過と病理所見との対応を意識して，豊富な画像所見を呈示しながら症例の概要を紹介します．

本企画では，とくに若い先生方に通常経験する症例の全経過を紹介することで，一般的な病気の転帰を効率的に理解いただきたいと考えています．このような病気のときには，こういう事態が発生しうるとか，病気の進行につれてどのような展開がありうるのかなど，若い先生方がこれから診療を行ううえで必ずや参考になるものと信じています．最後に，本企画に協力していただいている病理部の先生方や病理学関連分野の先生方には誌面を借りて御礼申し上げます．

「お茶の水醫學雑誌」編集長　江石義信

症例 No. 235　顕微鏡的多発血管炎の経過中に肺炎による呼吸不全で死亡した症例

剖検依頼科：総合内科

【概要】 死亡 2 ヵ月前に顕微鏡的多発血管炎（MPO–ANCA）と診断され，プレドニゾロン 50mg 内服し治療されていた 80 歳代女性である．経過中に血痰，呼吸困難が出現し，胸部 X 線で異常陰影が認められ入院となり，その後呼吸不全が進行し死亡にいたった．解剖所見では，半月体形成性糸球体腎炎を認め，顕微鏡的多発血管炎として矛盾しない所見であった．肺では，著明な好中球浸潤を伴う大葉性肺炎の所見がみられ，肺培養では入院中の血液培養と同様に，クレブシエラが検出されたことから，クレブシエラ肺炎による呼吸不全で死にいたったと考えられる．

【症例】 80 歳代，女性．

主　訴：歩行時息切れ．

既往歴：31 歳時，肺結核　44 歳時，右乳癌（手術），54 歳時，左乳癌（手術）．81 歳時，非定型抗酸菌症．

生活歴：飲酒は機会飲酒，喫煙は 20 本/日（30〜60 歳）．

【臨床経過】

死亡 2 ヵ月前：下腿浮腫，歩行時の息切れを認めた．

1 ヵ月前〜死亡 2 日前：血尿，蛋白尿，腎機能障害，急速進行性糸球体腎炎，P–ANCA 陽性（71 倍）を認め，顕微鏡的多発血管炎（腎限局型）の診断となった．入院し，ステロイドハーフパルス療法を施行した．プレドニン 50mg 内服を開始し，リツキサン導入予定で退院となった．

死亡 2 日前：退院当日の夜から呼吸困難感，背部痛が出現し，救急で搬送された．X 線で右下肺野に浸潤影（図 1），胸部 CT で右肺下葉主体に網状影が認められた（図 2）．入院時の血液培養，尿培養，喀痰培養では *Klebsiella pneumoniae* が検出された．その後呼吸不全が進行し，死亡した．

【検索希望事項】 呼吸不全の原因（*Klebsiella pneumoniae* による細菌性肺炎に加えて，顕微鏡的多発血管炎による間質性肺炎が存在したか）．

【剖検診断】

1. 大葉性肺炎．
2. 半月体形成性糸球体腎炎．
3. 陳旧性結核症．

【剖検所見】

A. 大葉性肺炎（左肺 1,000/右肺 1,265g）

左右とも重量を著明に増しており，うっ血が高度に認められる．割面では，左右下葉主体に出血が目立ち，硬化する（図 3）．組織学的には，肺胞腔内を充満するように好中球主体の炎症細胞浸潤を高度に認める（図 4，5）．滲出が目立ち，硝子膜形成を一部に伴う．血管壁には明らかなフィブリノイド壊死はみられず，血管炎は指摘できない．肺培養にて左右肺から *Klebsiella pneumoniae* が検出された．

B. 半月体形成性糸球体腎炎；腎臓（左 85/右 90g）

左右腎は萎縮し，腎皮質の菲薄化を認める（図 6）．組織学的には糸球体の 20% 程度で線維性〜線維細胞性半月体形成あり．尿細管は萎縮し，間質の線維化や単核球主体の炎症細胞浸潤を認める（図 7）．フィブリノイド壊死はない．小葉間動脈〜弓状動脈では内膜肥厚が高度であり，動脈硬化が目立つ．活動性および陳旧化した血管炎は指摘できない．

C. 陳旧性結核症

左右肺上葉には胸膜下に約 1cm 大の瘢痕を認める．組織学的には石灰化を伴う硝子化結節が認められる．乾酪壊死や類上皮肉芽腫はみられない．陳旧性結核症の所見である．明らかな活動性は指摘できない．背景肺には気腔の拡張がみられ，肺気腫がある．

【病理所見まとめ】

1. 肺では，高度な好中球浸潤を伴う肺炎の所見を認める．肺培養から生前の各種培養と同様に *Klebsiella pneumoniae* が検出されたことや，明らか活動性を有する血管炎を指摘できないことを合わせると，呼吸不全の原因はクレブシエラ肺炎であり，顕微鏡的多発血管炎による間質性肺炎の合併はないと考える．高容量のステロイド内服や高齢であることから易感染性の状態であったことが感染の一因と考えられる．
2. 腎臓では半月体形成性糸球体腎炎を認め，顕微鏡的多発血管炎として矛盾しない所見である．組織学的には血管には動脈硬化が目立ち，活動性および陳旧化した血管炎は指摘できない．
3. 死因はクレブシエラ肺炎による呼吸不全と考えられる．

臨床画像

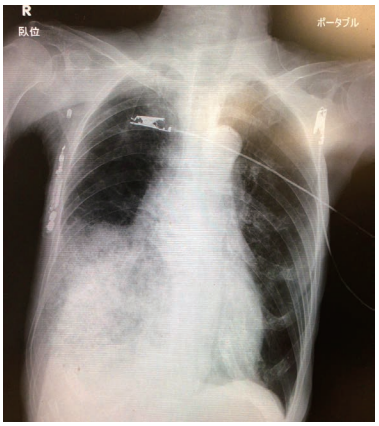


図 1. 救急搬送時胸部 X 線像. 右下肺野に浸潤影を認める.

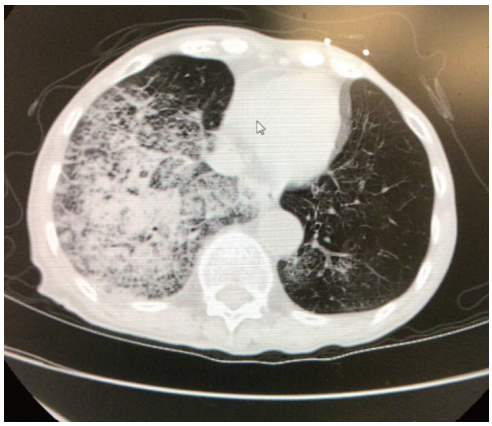


図 2. 救急搬送時胸部 CT. 右下葉主体に網状影を認める.

病理画像

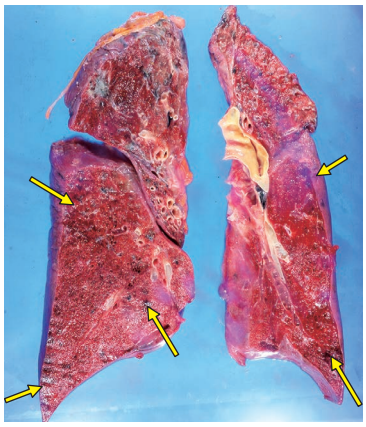


図 3. 摘出肉眼標本（1）. 肺固定前. 左右肺下葉主体に出血, 硬化が目立つ（矢印）.

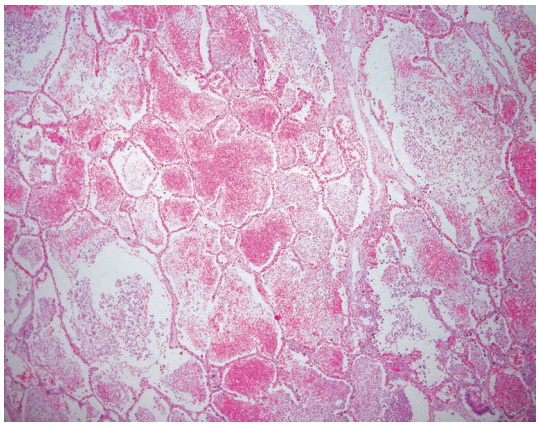


図 4. 病理組織像（1）. 肺（HE 染色）. 弱拡大. 肺胞腔内を充満する炎症細胞浸潤が認められる.

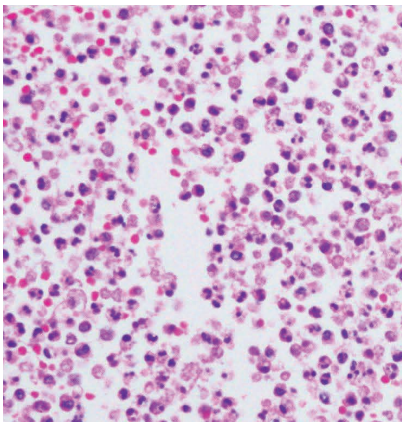


図 5. 病理組織像（2）. 肺（HE 染色）. 強拡大. 好中球を主体とした炎症細胞が認められる.

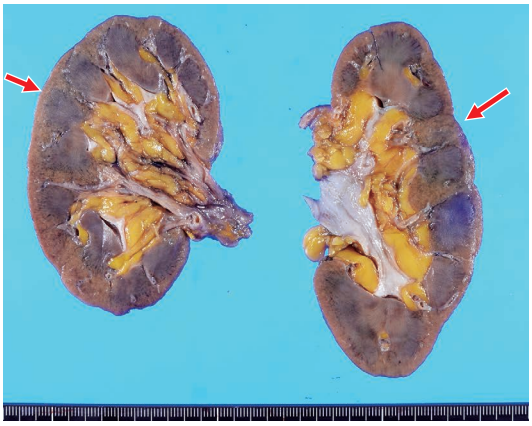


図 6. 摘出肉眼標本（2）. 腎固定後. 左右腎皮質の菲薄化を認める（矢印）.

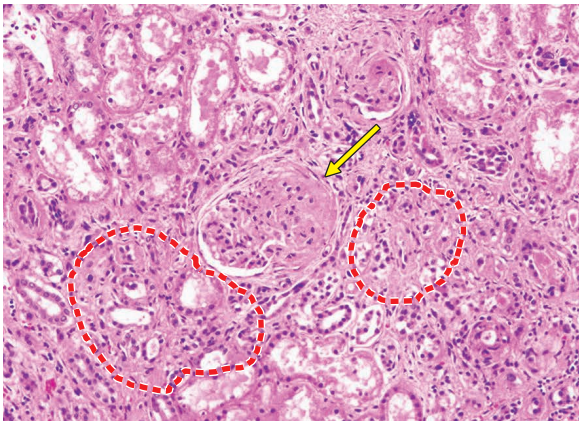


図 7. 病理組織像（3）. 腎（HE 染色）. 線維細胞性半月体形成を認める（黄矢印）. 尿細管は萎縮し, 間質には線維化がある（赤点線囲み）

症例 No. 236　重症先天性好中球減少症骨髄移植後に播種性フサリウム症を発症，死亡した症例

剖検依頼科：小児科

【概要】 重症先天性好中球減少症に対して臍帯血移植，骨髄移植を行った 7 歳男児である．移植後にみられた GVHD は剖検時には明らかでなかった．カテーテルのフサリウム感染の既往があり，剖検時にも複数の臓器にフサリウム症が認められた．直接死因の一つと考えられる腸管穿孔も，フサリウム感染が原因となった可能性が考えられる．

【症例】．7 歳，男性．

主　訴：汎血球減少．

家族歴：特記すべきことはない．

既往歴：特記すべきことはない．

生活歴：飲酒（−），喫煙（−），輸血（−）．アレルギー（−）．

【臨床経過】

0 歳時：重症先天性好中球減少症（*ELANE* 遺伝子 c. 614C＞G,p．Pro205Arg）と診断され，G−CSF 治療を行う．

3 歳時：臍帯血移植後，腸管，皮膚，肺に GVHD が出現していた．

死亡 8 ヵ月前：フサリウムによるカテーテル感染あり．

8 週前：骨髄不全となり，父親をドナーとした骨髄移植を行う．

4 週前：腎不全が出現して透析を行う．TMA が疑われていた．

3 週前：呼吸不全が増悪，人工呼吸器管理を行う．

死亡 10 日前：消化管出血，イレウスあり．皮膚，血液培養でフサリウムが検出され，TMA，フサリウムが原因と考えられた．

【検索希望事項】

骨髄造血の状態，感染症の状態，消化管出血・イレウスの原因，呼吸不全の原因，腎不全の原因．

【剖検診断】

1. 重症先天性好中球減少症臍帯血移植・骨髄移植後．
2. 播種性フサリウム症．

【剖検所見】

A. 重症先天性好中球減少症臍帯血移植・骨髄移植後

椎骨骨髄 C：F＝1：10，低形成性．顆粒球系には成熟傾向がある．赤芽球は少数のみである．巨核球を認めず著減．

B. 播種性フサリウム感染症

1. 空腸起始部から 30cm で，約 10cm にわたり壁が暗赤色となり 3mm 大の穿孔を伴う．3cm 大の凝血塊を伴う．組織では穿孔部周囲で外膜から固有筋層内に少数の真菌がある．腸管内容は血性，腸内容の培養で *Fusarium sp.* を認めた．
2. 右心室，右肺上葉，左肺下葉，左腎臓，腹部皮膚皮下脂肪組織内の血管内〜周囲組織に浸潤する真菌菌糸がある．腎組織培養で *Fusarium sp.* 陽性であった．

C. 気管支肺炎と二次性肺胞蛋白症（195/255g）

1. 含気が低下，充実化する．割面では肺胞に広範な発赤と黄色細顆粒状変化が混在する．組織では左右両肺の肺胞腔内にグラム陽性球菌のコロニーが多数ある．好中球の浸潤はごく軽度である．培養では *Corynebacterium* のみ．
2. 肺胞腔内に好酸性・細顆粒状物質の充満が広範に認められる，コレステロール結晶あり，マクロファージの集簇あり．

【病理所見まとめ】

1. 剖検時には骨髄は低形成であり，重症先天性好中球減少症に対して行われた骨髄移植の生着状態は不良であった．
2. フサリウムは土壌や水中に存在する真菌であり，持続性の好中球減少を背景にまれな播種性感染をきたす．肺，皮膚が好発部位であるが，中心静脈カテーテル感染から心筋炎/心内膜炎をきたした報告例がある（Schwartz：2015, Busemann：2009）．本例では心臓，腎臓，皮膚では血管内に真菌を認めており，空腸では血管内の菌糸は明らかでないが，穿孔はフサリウムの塞栓による可能性が疑われる．
3. 糸球体係蹄壁の基底膜の二重化や内皮細胞下浮腫は少数散見される程度であり，血栓や血管内膜肥厚は目立たず，TMA はあったとしてもごく軽度で，腎機能低下の主因とは考えにくい．尿細管の変性や多数の円柱からは，薬剤や感染症による尿細管壊死の可能性が考えられる．年齢に比して球状硬化が目立ち，いわゆる骨髄移植腎症が軽度には存在していた可能性はある．
4. 既往においては大腸粘膜で GVHD を示唆する所見があったが，剖検時には皮膚，消化管ともに GVHD を積極的に示唆する所見を指摘できない．肺においても閉塞性細気管支の明らかな所見を指摘できない．
5. 肺胞蛋白症の原因には骨髄移植，肺感染症が考えられる．骨髄移植に伴いまれに肺胞蛋白症を合併する報告があり，マクロファージの機能低下，抗 GM−CSF 抗体の出現が機序に考えられている（Pidala：2011）．
6. 培養では検出されなかったが，グラム陽性球菌も組織学的に多数認められた．呼吸不全は細菌性肺炎と肺胞蛋白症が主因と考えられた．
7. 死因は播種性フサリウム感染，細菌性肺炎を伴う呼吸不全，腎不全，消化管穿孔など複数の要因が関与していたと考えられる．

臨床画像

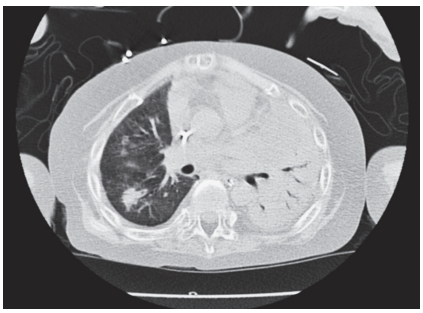


図 1. 胸部 CT（死亡 17 日前）. 肺に結節が多発し，βD グルカンも上昇しており，真菌性肺炎と考えた.

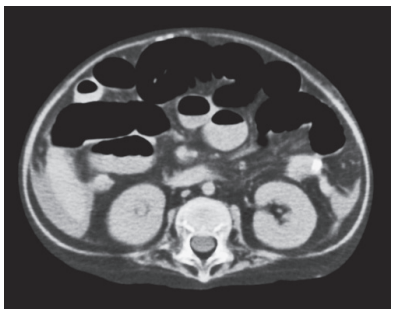


図 2. 腹部 CT（死亡 13 日前）. 閉塞性もしくは麻痺性イレウスが考えられた.

病理画像

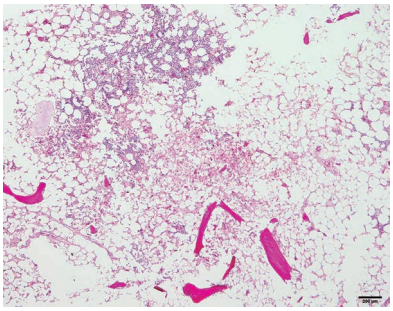


図 3. 病理組織像（1）. 剖検時，低形成性椎骨（HE 染色）.

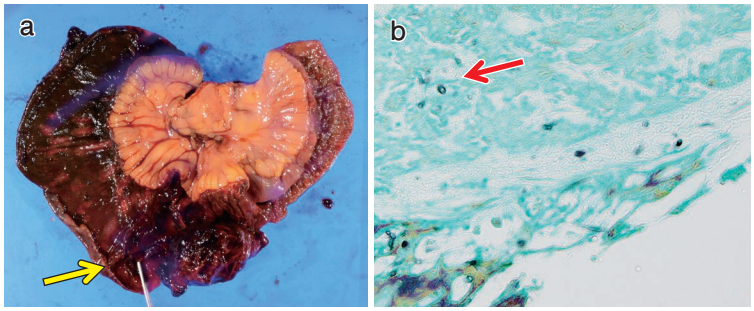


図 4. 空腸の穿孔（矢印）を伴う分節性壊死. 摘出肉眼標本（1）[a]. 病理組織像（2）[b]. グロコット染色で真菌（矢印）を認める

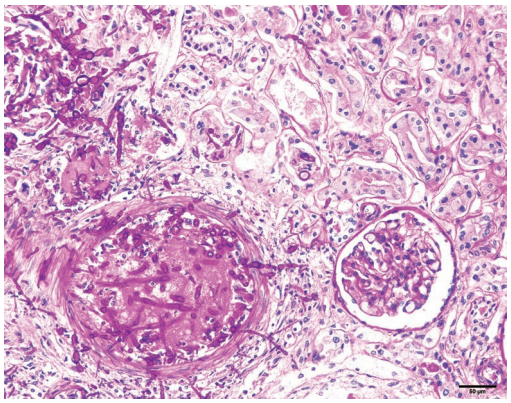


図 5. 病理組織像（3）. 腎臓皮質の播種性フサリウム症（PAS 染色）.

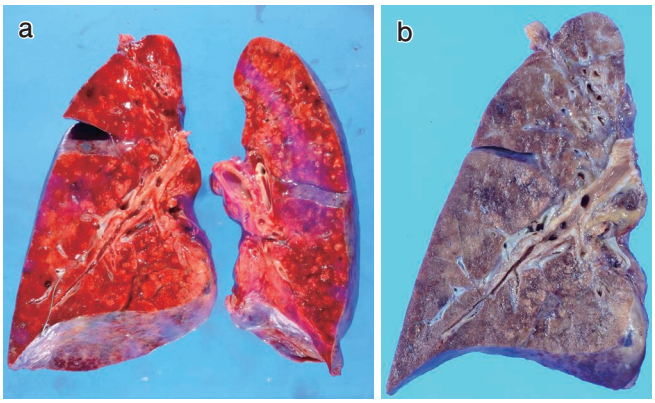


図 6. 摘出肉眼標本（2）. 肺（a：未固定，b：固定後）. 黄色部分と出血性の部分が混在する.

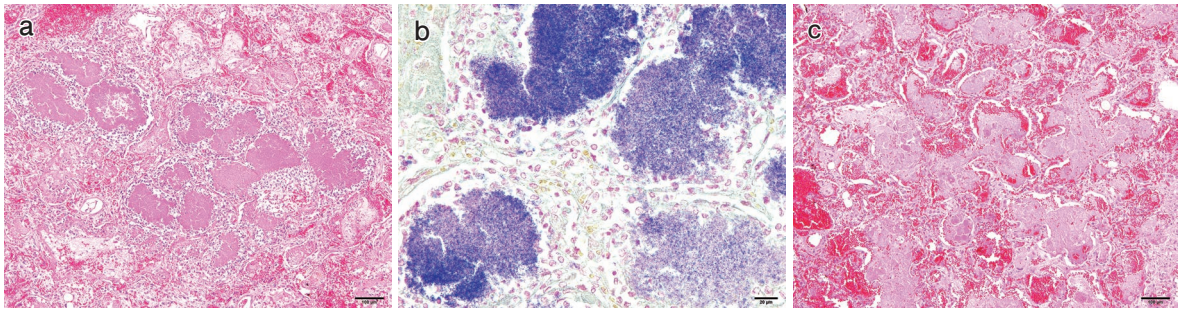


図 7. 病理組織像（3）. グラム陽性球菌による細菌性肺炎（a：HE 染色，b：グラム染色）と肺胞蛋白症（c：HE 染色）

症例 No. 237　蘇生後脳症で 1 年の経過中に，進行胃癌と腎不全悪化のため死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科

【概要】 腎不全に伴う心不全疑いで右頸部に透析用カテーテル挿入時に血腫が出現し，気道圧迫のため心停止にいたった 82 歳女性である．気管切開や PCPS 挿入により自己心拍は再開したが，低酸素脳症のため意識障害が遷延した．最終的には進行胃癌と腎不全悪化のため死亡した．解剖時，右頸部血腫は吸収されていた．加齢や副腎皮質腺腫による高血圧に伴った血管の脆弱性，抗血小板薬の内服などにより血腫が広がった可能性をあげる．脳は軟化が高度で，respirator brain の状態であった．

【症例】 82 歳，女性．
主　訴：胸痛．
既往歴：子宮筋腫（45 歳，手術），大動脈解離（80 歳，上行大動脈置換術），左副腎腺腫（原発性アルドステロン症，78 歳から内分泌内科フォロー），高血圧，慢性腎不全，HCV 陽性．
生活歴：喫煙・飲酒歴なし．
内服薬：バイアスピリン，ワーファリン，スピロノラクトン，ラシックス，ワソラン，ダイアート，ランソプラゾール．

【臨床経過】
死亡 1 年前：胸痛のため当院救急外来を受診した．CT にて解離の再発は否定的であった．トロポニン上昇を認め，急性冠症候群疑いで循環器内科にて緊急カテーテル検査を施行したが，冠動脈に有意な狭窄はない（図 1）．BNP・K 上昇もあり，腎不全に伴う心不全を考え透析カテーテルを挿入した．内頸静脈穿刺時に動脈を穿刺した影響で血腫が出現した．気道圧迫し一時心停止は．気管切開や PCPS 挿入により自己心拍再開したが，低酸素脳症のため意識障害が遷延した．
1 ヵ月前：その後，失外套症候群となり入院継続．血圧は透析によりおおむね安定していた．採血にて ALP 高値持続し，血液を混ずる嘔吐を認め，CT・内視鏡にて噴門部癌と骨転移疑いが指摘された（図 2，3）．胃生検にて低分化腺癌の診断．
死亡時：透析を継続していたが，徐々に除水困難となり，高 K 血症も出現した．循環動態悪化のため死亡した．

【検索希望事項】 脳の状態，胃癌の広がり，胸痛の原因，入院中認めた発熱の原因（腫瘍熱かなんらかの感染か）．

【剖検診断】
1. 進行胃癌，多臓器転移．
2. 右頸部出血後，respirator brain.
3. 腎硬化症．
4. 左副腎皮質腺腫．
5. Stanford A 型大動脈解離（上行大動脈置換術後）．
6. 陳旧性心筋梗塞．
7. 膵 neuroendocrine tumor（G1），転移なし．
8. 慢性 C 型肝炎．

【剖検所見】
A. 進行胃癌（図 4，5）
1. 原発巣：噴門部小彎に 5cm 大の 3 型病変を認め，不明瞭な腺腔形成性や個細胞性に増殖する腺癌（por2＞sig＞tub2）．癌は漿膜に露出する．静脈侵襲やリンパ管侵襲は中等度である．後壁や大彎に 1cm 大までの粘膜を主体とした壁内転移巣を認める．
2. 血行性転移：頸椎～腰椎，胸骨，大腿骨髄では斑状に白色調の局面を認め，胃癌の転移を認める．また，肝臓では 1cm 大までの白色結節を認め，癌が転移する．門脈侵襲像あり．そのほか，両側副腎皮質や下垂体後葉内に胃癌の転移巣がある．
3. リンパ行性転移：傍大動脈リンパ節など，リンパ節転移あり．肺では両側ともリンパ管内に胃癌がみられ，癌性リンパ管症の状態である．
4. 播種性転移：心外膜は地図状に灰白色を呈し，胃癌の浸潤を認める．
規約事項：U, Less, 3 型 , 5cm, Adenocarcinoma（por2＞sig＞tub2), ly2, v2, int, INFb, pT4aN2 以上 M1, pStage Ⅳ.

B. 右頸部出血後，respirator brain（850g）
右総頸動静脈周囲に血腫はなく，吸収されている．組織学的にはヘモジデリン沈着がごく軽度あるのみで，血腫は消失している（図 6）．大脳は全体的に浮腫が強い．両側後頭葉を主体として頭頂葉～前頭葉の一部にかけて高度な軟化・融解を認め，脳実質は部分的に流出する．組織学的には，軟化巣や萎縮部に一致して泡沫細胞や単核球浸潤が目立ち，神経細胞は脱落する（図 7）．脊髄は側索を中心に脱髄と泡沫細胞浸潤がある．

C. 腎硬化症（右 75/ 左 55g）
皮質は菲薄化し，皮髄境界は不明瞭である．皮質下を主体に全節性硬化糸球体が目立ち，残存する糸球体にも虚脱が目立つ（図 8）．間質では単核球浸潤と線維化がみられる．細動脈の線維性内膜肥厚は高度で腎硬化症の所見である．

D. 左副腎皮質腺腫（右 6.98/ 左 19g）
左副腎に 30mm 大の結節を認め，好酸性胞体を有する細胞が充実胞巣状に増殖する．核分裂像は目立たない．非腫瘍部との境界は明瞭で，浸潤性増殖や脈管侵襲はない．副腎皮質腺腫相当の所見である（図 9）．

E. Stanford A 型大動脈解離（上行大動脈置換術後）
上行大動脈に人工血管を認め，大動脈解離に対する上行大動脈置換術後の状態である．人工血管や縫合部は保たれており，新たな解離腔はみられない．

F. 陳旧性心筋梗塞
中隔～後壁，下壁に線維化巣を認める．壁は菲薄化し，心室瘤の形成がある．陳旧性心筋梗塞の所見である．前下行枝に 80%，回旋枝に 20%，右冠動脈に 50% 狭窄がある．

G. 膵 neuroendocrine tumor（G1），転移なし
膵尾部に 7mm 大の白色結節がある．組織学的には，リボン状に増殖する好酸性胞体と小型類円形核を有する腫瘍がある．免疫染色により，CD56，chromogranin A，synaptophysin（＋），Ki-67 陽性率：0.2%（2/1,024）であり，neuroendocrine tumor（G1）の所見である．

H. 慢性 C 型肝炎（1,270g）
肝表面は平滑で辺縁は鋭．新犬山分類：F3A1, HAI score1＋1＋3＋3＝8，慢性 C 型肝炎前肝硬変の状態である．

【病理所見まとめ】
1. 生前に指摘された胃癌は漿膜にも及び，多臓器に遠隔転移を認めた．とくに肺では癌性リンパ管症，骨髄は骨髄癌腫症の状態であった．いわゆる末期癌の状態であった．感染を示唆する所見はなく，腫瘍の壊死が目立つ点からは発熱は胃癌によるものと推測される．
2. 解剖時，右頸部血腫は吸収され，組織学的にはヘモジデローシスを認めるのみであった．後述する血管の脆弱性，大動脈解離や心筋梗塞に伴う抗血小板薬の内服などにより，血腫が広がった可能性をあげる．脳は軟化が高度で，respirator brain の状態であった．脳出血や脳梗塞を示唆する所見は明らかでない．
3. 高血圧の原因については，加齢に加えて副腎皮質腺腫（アルドステロン産生腫瘍）の影響があげられる．持続する高血圧により，腎硬化症，大動脈解離，陳旧性心筋梗塞にいたったと考える．大動脈解離の再発や以前から指摘されていた梗塞巣以外の心筋梗塞の所見はみられず，胸痛の原因は明らかではないが，狭心症や指摘されていた梗塞巣の影響による一時的な不整脈の可能性が考えられる．
4. respirator brain の状態であったが，直接死因は腎不全による循環動態の悪化や胃癌の骨転移による全身状態の悪化である．

臨床画像

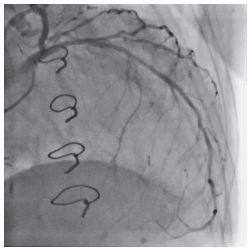


図 1．冠動脈カテーテル．冠動脈に有意な狭窄はない．

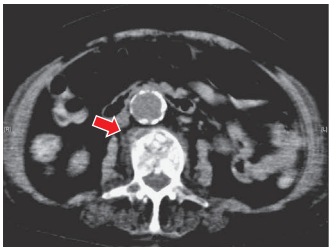


図 2．死亡 1 ヵ月前の CT．椎体，骨盤骨を主体に骨硬化性変化が多発（矢印）する．骨転移を疑う所見である．

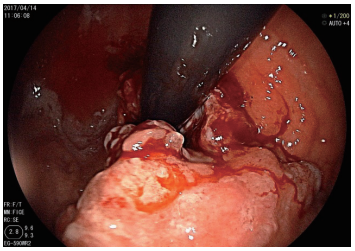


図 3．死亡 1 ヵ月前の上部消化管内視鏡像．噴門部に自然出血を伴う腫瘤性病変がある．

病理画像

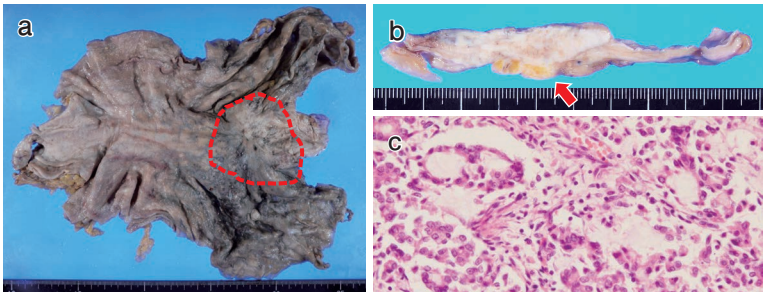


図 4．胃．摘出肉眼標本（1）．a：固定後，b：割面，病理組織像（1）［c：HE 染色］．噴門部小彎に 5cm 大の 3 型病変（赤点線）を認め，割面では漿膜まで及ぶ（矢印）．組織学的には，不明瞭な腺腔形成性や個細胞性に増殖する腺癌を認める．

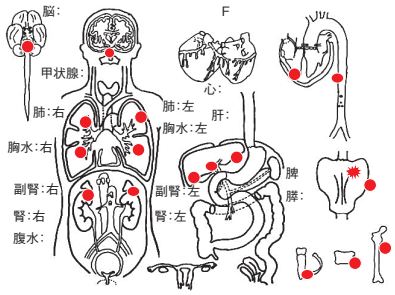


図 5．胃癌全体の広がり．骨や肝臓に血行性転移を示すほか，肺では癌性リンパ管症の状態であった．

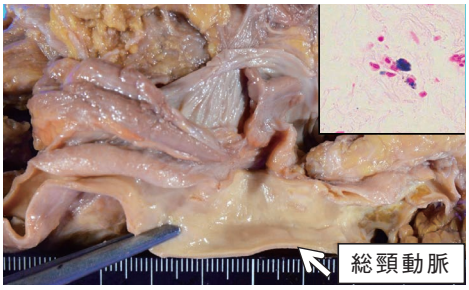


図 6．右頸部．摘出肉眼標本（2）［固定後］．病理組織像（2）．総頸動脈周囲組織（鉄染色）．解剖時血腫の残存はみられない．組織学的にはヘモジデリン沈着がごく軽度あるのみである（右上囲み）．

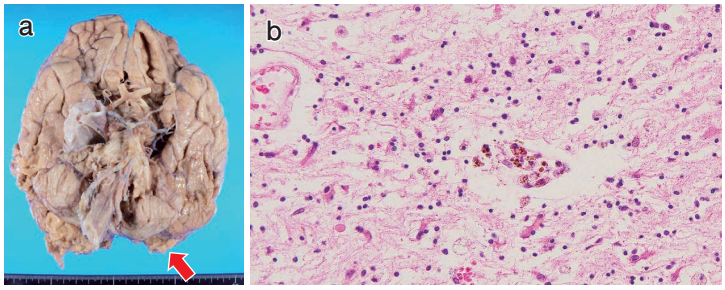


図 7．脳．摘出肉眼標本（3）［a：固定後］．病理組織像（3）［b：HE 染色］．大脳は全体的に浮腫が強い．両側後頭葉を主体として軟化・融解を認める（矢印）．組織学的には，軟化巣に一致して泡沫細胞や単核球浸潤が目立ち，神経細胞は脱落する．ヘモジデリン沈着も認める．

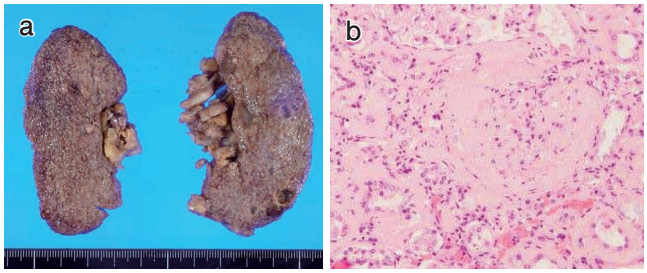


図 8．腎硬化症．摘出肉眼標本（4）［a：固定後］，病理組織像（4）［b：HE 染色］．腎は萎縮し，表面は細顆粒状．組織では，皮質下を主体に全節性硬化糸球体が目立つ．

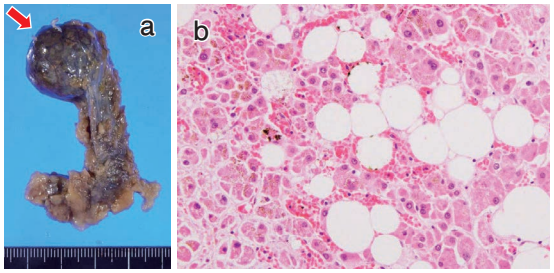


図 9．左副腎皮質腺腫．摘出肉眼標本（5）［a：固定後］，病理組織像（5）［b：HE 染色］．上極に 30mm 大の結節を認める（矢印）．組織学的には，好酸性胞体を有する細胞が充実胞巣状に増殖する．

症例 No. 238　甲状腺クリーゼを発症した後に重篤な肝機能障害をきたして死亡した症例

剖検依頼科：救急科

【概要】 17 年前に甲状腺機能亢進症と診断されたが，内服を自己中断していた 48 歳女性である．マイコプラズマ感染症を契機に甲状腺クリーゼを発症し，当院に緊急搬送された．入院 3 日目からは著明な肝機能障害が出現した．甲状腺に対しては薬剤治療や血漿交換を施行し，甲状腺ホルモン値は正常化するものの，その後も緩徐に多臓器不全の進行を認め，入院約 1 ヵ月で死亡した．組織学的には，高度の肝細胞の脱落を認め，亜広汎性肝壊死の所見であった．また，Graves 病（Basedow 病）に合致する所見も認められた．直接死因は，不可逆的に進行した肝不全によるものと考える．

【症例】 48 歳，女性．

主　訴：発熱，頻脈，呼吸困難，下痢，嘔気．

家族歴：Basedow 病（母）．

既往歴：甲状腺機能亢進症（17 年前に指摘．内服中断），急性肺炎，うっ血性心不全．

生活歴：喫煙歴 30 本/日×33 年，飲酒歴 1,000m*l*/日．

【臨床経過】

死亡 31 日前：感冒様症状が出現（マイコプラズマ感染症）．

29 日前：下痢，嘔気，呼吸苦のため前医を受診した．40℃ の発熱，頻脈，心不全症状を認め，甲状腺機能亢進症の既往から甲状腺クリーゼ疑いにて当院へ緊急搬送となる（図 1，2）．抗甲状腺薬（メルカゾール），ヨード，血漿交換などの甲状腺クリーゼの治療と並行して，多臓器不全（主に劇症肝炎，急性腎不全）への治療を開始したした．

15 日前：尿路感染症を合併し抗生物質の投与を開始した．甲状腺ホルモン値はほぼ正常化し，ステロイド治療を終了．継時的に肝不全の進行を認める．

3 日前：徐脈性低血圧が出現した．その後も緩徐に多臓器不全が進行し死亡した（全経過：1 ヵ月）．

【検索希望事項】

肝不全の原因，甲状腺の所見，尿路感染症の有無，CMV 腸炎，CMV 肝炎の有無．

【剖検診断】

1. 亜広汎性肝壊死．
2. Graves 病（Basedow 病）．

【剖検所見】

A. 亜広汎性肝壊死（肝臓 920g）

表面は平滑で，左葉の萎縮が目立つ．割面では，うっ血調を呈する領域と黄白色調の領域が斑状に混在している．組織学的には，広範囲にわたって高度の肝細胞の脱落を認める．残存する肝細胞は島状を呈し，索状配列はほとんど認められない．肝細胞の脱落した領域は線維組織に置換される．炎症細胞浸潤は軽度である．細胆管には胆汁うっ滞を散見する．黄疸色透明の腹水 1,250m*l* 貯留．

B. Graves 病（Basedow 病）［甲状腺 37.2g］

甲状腺は軽度重量を増す．組織学的には，ところどころでいびつな形態を示し，大小不揃いの濾胞を認める．濾胞が萎縮・破壊された個所も散見され，その周囲では慢性炎症細胞浸潤を伴う．濾胞上皮はおおむね丈の低い円柱状細胞で，一部では内腔側に向かって乳頭状に突出している．濾胞上皮の腫大は目立たない．部分的ではあるが，コロイド内腔辺縁では空胞形成を認める．

【病理所見まとめ】

1. 全身に黄疸を認め，肝臓は組織学的には，亜広汎性肝壊死に合致する所見であった．肝細胞の脱落した領域では線維化を認め，比較的時間の経過した病変をみているものと考える．
2. 甲状腺の重量はやや増加している．組織学的には，コロイド内腔辺縁の空胞形成が目立ち，Graves 病の所見に加えて，橋本病に類似した組織像を認めた．
3. CMV 感染に関しては，腸管，肝臓，副腎，肺，脾臓を検索したが，いずれにも明らかな感染所見は得られなかった．そのほか，尿路を含め全身に強い炎症所見は認められない．
4. 剖検時，複数の臓器にわたり点状出血が散見されたことから，DIC によって全身出血傾向状態であった可能性は考えられる．なお，甲状腺機能亢進症に伴う重症肝障害に関しては古くから報告があり，本例においても甲状腺クリーゼの発症が肝不全に関与した可能性を考える．
5. 直接死因に関しては，不可逆的に進行した肝不全によるものと推察する．

臨床画像

図 1. 入院時の胸部 X 線像. 両肺に境界不明瞭な浸潤影を認める.

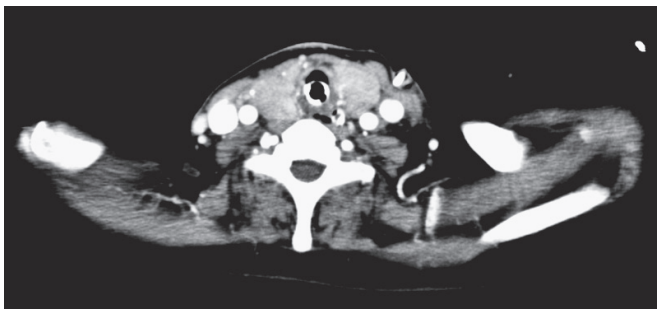


図 2. 入院時の造影 CT. 甲状腺のびまん性腫大を認める（右葉前後径 30mm，左葉前後径 25mm）.

病理画像

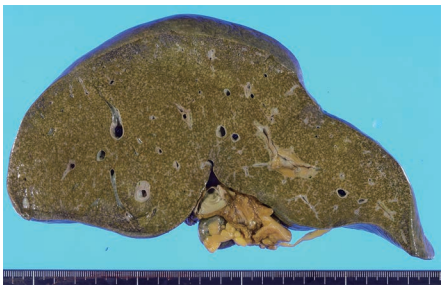


図 3. 摘出肉眼標本（1）. 肝臓. 黄疸が顕著に認められ，黄白色調の領域が網目状に広がる.

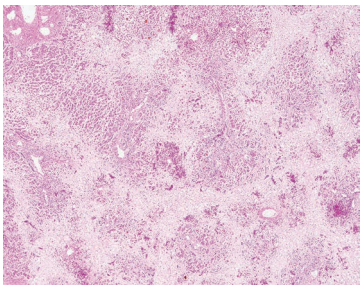


図 4. 病理組織像（1）. 肝臓（HE 染色）. 広範な肝細胞の脱落を認める. 残存する肝細胞は島状を呈し，索状配列はほとんど認められない.

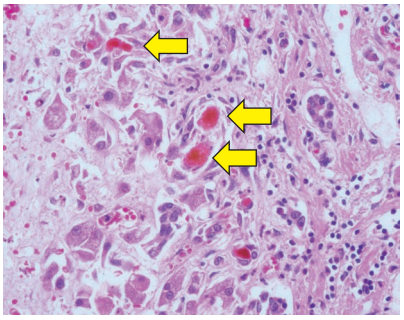


図 5. 病理組織像（2）. 肝臓（HE 染色）. 細胆管に胆汁うっ滞が散見される（矢印）.

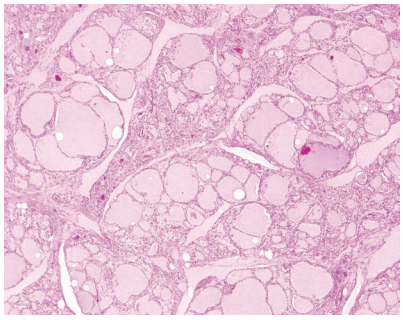


図 6. 病理組織像（3）. 甲状腺（HE 染色）. 部分的にいびつな形態を示し，大小不揃いの濾胞を認める.

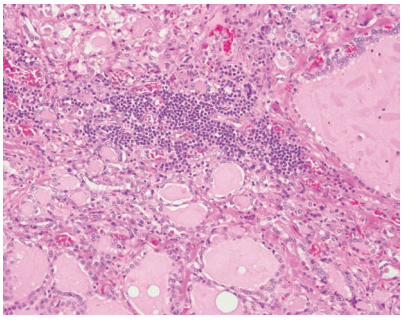


図 7. 病理組織像（4）. 甲状腺（HE 染色）. 濾胞が萎縮・破壊された個所が散見され，その周囲では慢性炎症細胞が浸潤する.

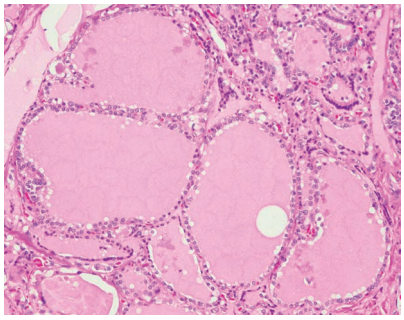


図 8. 病理組織像（5）. 甲状腺（HE 染色）. 濾胞上皮はおおむね丈の低い円柱状細胞である. コロイド内腔辺縁では空胞形成が目立つ.

症例 No. 239　高度巣状肺炎による呼吸不全で死亡した症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院 総合診療内科

【概要】 アルコール依存症，独居の 70 歳・男性である．歩行不能のため救急搬送され，肺炎による敗血症，呼吸不全のため死亡した．入院時では喀痰抗酸菌染色陽性，T–SPOT 陽性であったため，結核の可能性が疑われたが，解剖後の所見では活動性の結核を示唆する所見はみられなかった．生前の血液培養は陰性で，組織学的にも肺炎の起因菌は不明であった．

【症例】 70 歳，男性．
主　訴：歩行不能．
家族歴：不明．
既往歴：高血圧，糖尿病，アルコール依存症．
生活歴：飲酒歴あり（正確な飲酒量は不明）．

【臨床経過】
入院日：歩行不能となり，訪問看護師が救急要請した．低カリウム血症による筋力低下と診断し入院となった．T–SPOT 陽性であった．
第 3 病日：軽度の意識障害が出現した．アルコール離脱譫妄を考えロラゼパム内服とした．
第 5 病日：胸部 CT にて，肺炎の所見を認めた（図 1）．発熱，頻呼吸がみられショック状態となった．肺炎による敗血症性ショックと診断し，抗菌薬を投与した．
第 6 病日：呼吸状態はさらに悪化し，気管内挿管となった．喀痰抗酸菌陽性の報告があり，結核の可能性を考え抗結核薬の投与を開始した．また，意識障害の原因として Wernicke 脳症を疑い，ビタミン B_1 の大量投与を開始した．頭部 CT では明らかな異常は指摘できなかった（図 2）．
第 7 病日：非定型肺炎の可能性も考えアジスロマイシンの投与を開始した．徐脈，非持続性心室頻拍の出現があり，アジスロマイシンによる影響を考え，アジスロマイシンの投与を中止した．
第 8 病日：腎機能障害，代謝性アシドーシスの進行がみられ，持続的血液濾過透析を開始した．また，非定型肺炎の治療目的にレボフロキサシンの投与を行った．昇圧剤の投与も行ったがショック状態の改善は得られなかった．
第 9 病日：徐々に血圧低下し，死亡した．

【検索希望事項】 結核の所見の有無，呼吸不全の原因，意識障害の原因．

【病理診断】
1. 高度巣状肺炎．
2. DIC による血栓症．
3. アルコール性慢性膵炎，膵石症．
4. 胆管炎，肝膿瘍．
5. アルコール性脂肪肝，肝線維症．
6. 肺アスペルギローマ．

【剖検所見】
1. 高度巣状肺炎（左肺 1,130/右肺 1,230g）
　左右肺は重量を増しており，1cm 大の白色硬化巣が多数認められる（図 3）．右肺は癒着が高度で，右胸水は不明である．左胸水は黄色透明で 300m*l*．組織学的には，肺胞腔内には好中球浸潤が高度に認められる（図 4）．チール・ニールセン染色では明らかな抗酸菌はみられない．Gram 染色では明らかな菌体はみられない．
2. DIC による血栓症
　腎糸球体の毛細血管内に新鮮血栓がみられる（図 8）．
3. アルコール性慢性膵炎，膵石症
　膵臓は割面にて黄白色調に硬化する．膵管は拡張が高度であり，膵石が多数ある．組織学的には，腺房や Langerhans 島，膵管は萎縮し線維化を認める．
4. 胆管炎，肝膿瘍
　肝被膜下には 5mm 大の結節がみられる（図 5）．組織学的には胆管周囲に膿瘍を認める（図 6）．肝門部胆管は拡張を伴い，内腔には好中球，壊死物を容れる．
5. アルコール性脂肪肝，肝線維症
　肝表面は平滑で黄色調を呈する．右葉には 2.5cm 大の肝嚢胞がある．組織学的には，小葉内には大滴性，小滴性を混じえた脂肪変性を高度に認める．類洞内には単核球浸潤が軽度ある．肝細胞周囲性の線維化がある（図 7）．中心静脈域，門脈域に架橋性の線維化を認める（図 7）．門脈域には単核球主体の炎症細胞浸潤を軽度認める．
6. 肺アスペルギルス症
　右肺尖部には 1cm 大の空洞を認める．組織学的には，Grocott 染色で隔壁，分岐を伴うアスペルギルスの菌糸を認める．菌糸は空洞内に限局し，周囲肺胞組織への炎症の波及はみられない．
7. そのほかの所見
　小腸：10mm 大の 0–Isp 病変があり，異所性膵の所見である．
　大腸：上行結腸には 10mm 大の 0–Ip 病変あり，中等度異型相当の腺腫の所見である．
　リンパ節：右傍気管リンパ節には石灰化があり，凝固壊死はない．チール・ニールセン染色では抗酸菌はみられない．陳旧性の結核の所見である．活動性はみられない．

【病理所見まとめ】
1. 左右肺の巣状肺炎は高度であり，呼吸不全が死亡の主因と考えられる．肝膿瘍に関しては，膵石や胆管および胆管周囲の炎症がみられることからは上行性の胆管炎を考える．
2. 腎糸球体には血栓がみられ，敗血症による DIC と考えられる．髄膜炎や Wernicke 脳症を示唆する所見は認められず，意識障害の原因は，組織学的には不明である．

臨床画像

図 1. 胸部単純 CT. 両肺には浸潤影，粒状影（矢印）を認める.

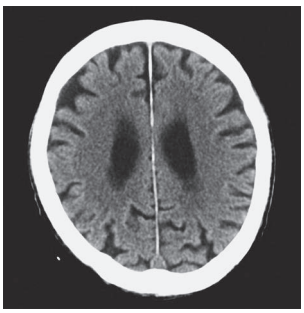


図 2. 頭部単純 CT. 意識障害の原因となる病変はみられなかった.

病理画像

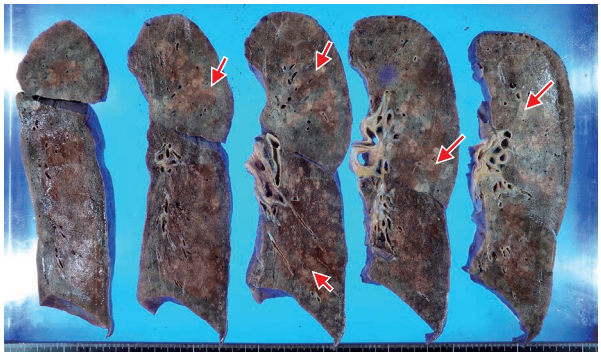


図 3. 摘出肉眼標本（1）. 左肺固定後. 1cm 大までの白色硬化巣を多数認める（矢印）.

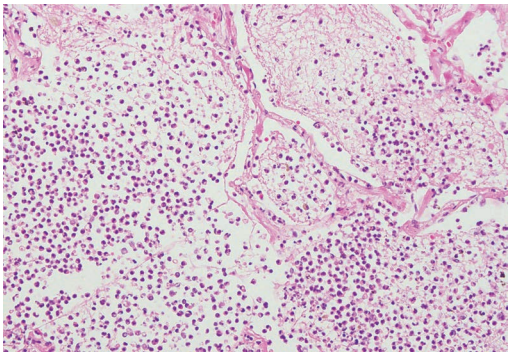


図 4. 病理組織像（1）. 肺（HE 染色）. 肺胞腔内に好中球浸潤が高度にみられる.

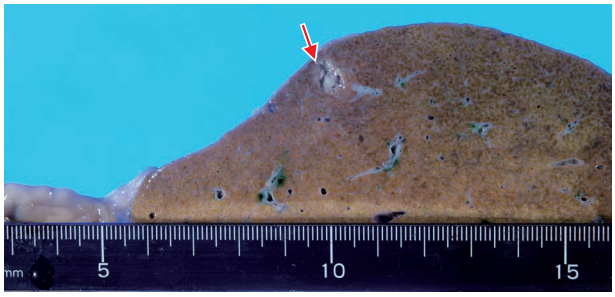


図 5. 摘出肉眼標本（2）. 肝臓固定後. 1cm 大の結節がみられる（矢印）.

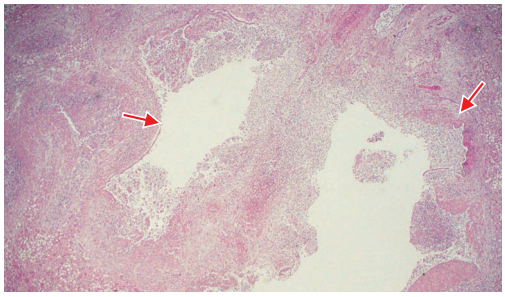


図 6. 病理組織像（2）. 肝臓結節部（HE 染色）. 胆管周囲に膿瘍を認める（矢印：胆管）.

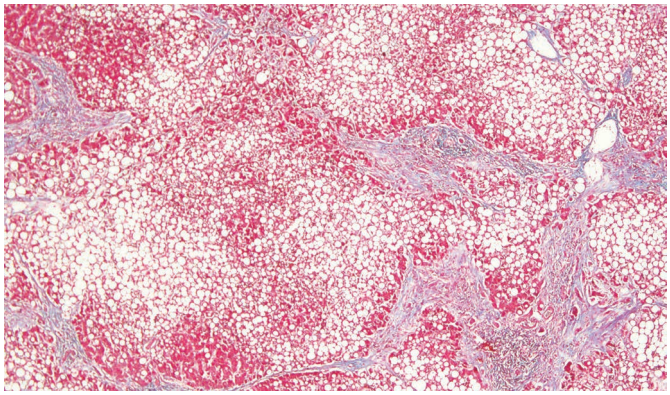


図 7. 病理組織像（3）. 背景肝（Masson–Trichrome 染色）. 脂肪変性，架橋性線維化を認める.

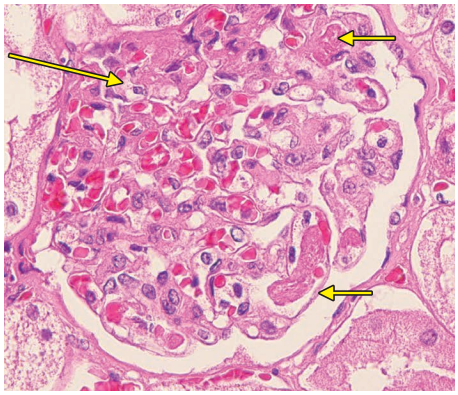


図 8. 病理組織像（4）. 腎糸球体（HE 染色）. 腎糸球体に血栓を認める（矢印）.

症例 No. 240　adult T cell leukemia–lymphoma に対し臍帯血移植後，全身状態悪化と急速な呼吸不全のため死亡した症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】 HTLV–1 陽性の 70 歳・女性である．臍帯血移植により adult T cell leukemia–lymphoma（ATL）は寛解と判断されたが，全身状態が徐々に悪化した．画像上急速な脳萎縮がみられた．死亡 2 日前から急激な呼吸不全が出現し，改善がないまま死亡した．解剖時，肺には diffuse alveolar damage（DAD）の滲出期の所見を認め，直接死因と考える．サイトメガロウイルス腸炎（CMV 腸炎）や薬剤性肝炎，progressive multifocal leukoencephalopathy（PML）の所見もみられ，全身状態悪化に関与していた．

【症例】 70 歳，女性．
家族歴：母 ATL．
既往歴：胆嚢癌（60 歳手術），子宮筋腫（40 歳手術），慢性 B 型肝炎．
生活歴：飲酒・喫煙・アレルギーなし，輸血歴あり．

【臨床経過】
死亡 23 年前～：HBV，HTLV–1 キャリアとして消化器内科にて経過観察．
死亡 5 年前：末梢血に異常リンパ球の上昇を認めた．サザンブロット法で HTLV–1 感染細胞の腫瘍性増殖を認め，ATL 発症と診断した．くすぶり型～慢性型の診断で，血液内科にて経過観察．
1 年前：両側頸部リンパ節腫脹，脾腫が出現した．治療介入の適応と判断され，化学療法を施行した．
9 ヵ月前：同種臍帯血移植施行．graft versus host disease（GVHD）［消化管 stage 4, 皮膚 stage 3］を発症した（図 1）．
3 ヵ月前：HTLV–1 ウイルス定量は 0.0 コピー，白血球も正常範囲内で，ATL 寛解と判断した．
1,2 ヵ月前：消化管の GVHD が再度出現した．ADL も徐々に低下し，再入院となる．活動性低下の評価のため脳 MRI を施行したところ，亜急性の脳萎縮を認めた（図 2）．髄液検査では JCV 陽性であったが，PML を示唆するような所見は画像上みられなかった．
死亡日：前日から SpO_2 80% 程度に低下，CT にて誤嚥性肺炎疑いであった（図 3）．抗生物質投与を開始したが，呼吸不全が悪化し死亡した．

【検索希望事項】 ATL の状態，GVHD の評価，呼吸不全の原因，脳萎縮の原因．

【剖検診断】
1. ATL（臍帯血移植後，再発なし）．
2. DAD（滲出期）．
3. CMV 腸炎．
4. 慢性 B 型肝炎，薬剤性肝炎．
5. PML．

【剖検所見】
A. adult T cell leukemia–lymphoma（臍帯血移植後，再発なし）
1. 既往骨髄生検検体：異型 T 細胞の浸潤を認め，ATL の浸潤として矛盾しない（図 4）．
2. 剖検時：椎骨骨髄は赤色髄で，全身リンパ節に腫大はみられない．組織学的に，骨髄は正形成性骨髄で造血細胞の生着は良好である．造血細胞の各血球の分化傾向は保たれる．ATL の残存・再発はみられない（図 5）．

B. サイトメガロウイルス腸炎
回腸では部分的にひだの消失・壁肥厚を認め，血性内容物がみられる（図 6）．腹水は黄色透明で 1,300m*l*．組織学的には，上皮は完全に脱落し，ほぼ全層性に高度な単核球浸潤を認める．血管内皮や組織球に核内封入体が散見され，CMV 陽性を示す（図 7）．

C. diffuse alveolar damage（滲出期）［肺 540/735g，胸水 620/530m*l*，黄色透明］
両側肺とも重量が増している．組織学的には，肺胞内や肺隔内に組織球主体で単核球や好中球を混ずる炎症細胞浸潤が両側肺に巣状に観察される．核内封入体はみられず，CMV 陰性．細菌や真菌付着はない．硝子膜の形成が肺全体に散見される（図 8）．ごく一部に肺胞内に器質化がある．血液培養：*Pseudomonas sp., Staphylococcus aureus* 以外の *Staphylococcus sp., Gram-negative rod*（ブドウ糖非発酵菌），組織培養：*Enterococcus sp.*（右肺 4 個，左肺 3 個）．

D. 慢性 B 型肝炎，薬剤性肝炎（肝臓 1,160g）
表面に軽度の凹凸不整あり．割面では再生結節はない．全体的に黄疸が高度である．組織学的には，門脈域主体の線維性拡大が目立ち，架橋形成を伴う．インターフェイスでの単核球や好中球浸潤は軽度で，胆管の変性も目立たない．小葉中心性の胆汁うっ滞が高度，脂肪沈着はごく軽度，ヘモジデリン沈着は中等度あり．門脈域の変化は慢性 B 型肝炎として矛盾しない所見で，胆汁うっ滞の原因は除外診断で薬剤性肝炎を考える所見である．新犬山分類：F3A1.

E. progressive multifocal leukoencephalopathy（脳 1,335g）
脳重は保たれており，明らかな萎縮は指摘できない．割面では第 3 脳室の拡大が目立ち，前角にも軽度拡大を認めるものの，器質的な閉塞はみられない．被殻やその周囲の白質がやや褐色調を呈する．組織学的には，皮髄境界を主体に小型の脱髄巣を認め，すりガラス状の核腫大を伴ったグリア細胞や組織球が観察される．免疫染色にてグリア細胞や神経細胞に VP1 陽性，*in situ* hybridization にて JCV DNA が認められ，PML の所見である（図 9）．

【病理所見まとめ】
1. 臍帯血移植後の造血細胞の生着は良好で，ATL の明らかな残存や再発はなく，寛解状態であった．解剖時，消化管上皮や皮膚ではアポトーシスや液状変性などの所見は目立たず，GVHD を示唆する所見はみられなかった．
2. CMV 腸炎を認めたが，炎症の分布が非連続的だったのは生前，抗ウイルス薬を使用していた影響と推測する．
3. 呼吸不全の原因は DAD である．生前の血液培養と同種の菌が解剖時も培養にて認められ，細菌性肺炎が DAD の原因となった可能性を第一に考える．真菌や CMV 感染を示唆する所見はみられない．
4. 脳重は保たれ，病理学的に萎縮は指摘できない．脱髄と核腫大を伴うグリア細胞を認め，免疫染色や *in situ* hybridization の結果と併せて，pathologically definite PML と診断する．脳室周囲の白質では同様の変化を伴った脱髄は目立たず，脱髄と脳室拡大の関連は不明である．器質的な閉塞は観察されず，脳室拡大の原因は不明であるが，正常圧水頭症の可能性は残る．
5. 直接死因は DAD による呼吸不全であるが，CMV 腸炎による全身状態悪化や薬剤性肝炎などによる肝不全も関与している．

臨床画像

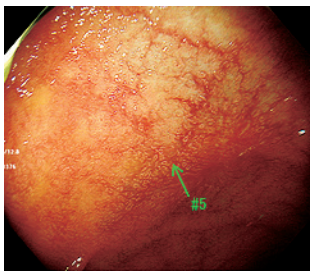


図 1．膵帯血移植後の消化管内視鏡像．横行結腸～直腸にかけて浮腫と発赤があり，上皮は平坦化している．

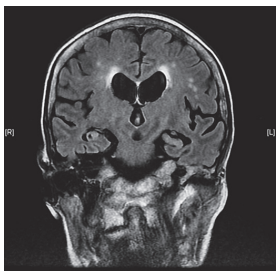


図 2．膵帯血移植後の CT．大脳の萎縮が全体に観察されるが，特異的な所見は乏しい．

図 3．死亡日の CT．両肺全体にすりガラス影が広がり，両側ともに胸水貯留（矢印）を認める．

病理画像

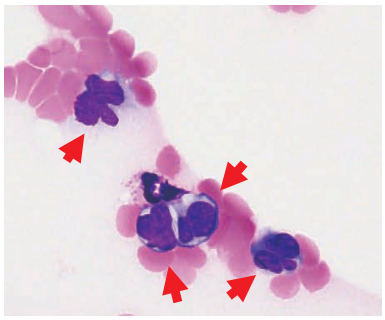


図 4．生前の骨髄生検検体（スメア）像．核に切れ込みのある異常リンパ球を認める（矢印）．

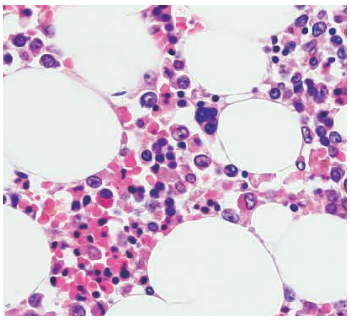


図 5．病理組織像（1）．解剖時骨髄（HE 染色）．造血細胞の生着は良好で，異常リンパ球はない．

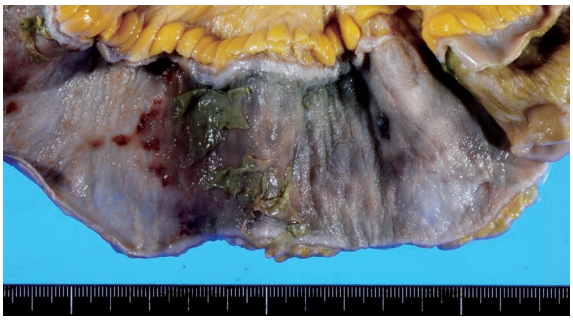


図 6．摘出肉眼標本（1）．回腸．ひだは消失し，壁肥厚を伴う．びらんもところどころに観察される．

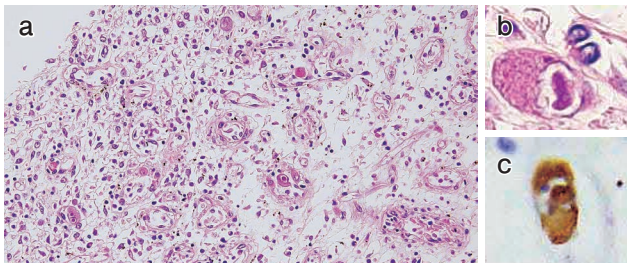


図 7．　病理組織像（2）．回腸（a，b：HE 染色．c：CMV の免疫染色）．ほぼ全層性に高度な単核球浸潤を認める．血管内皮や組織球に核内封入体（b）が散見され，免疫染色にて CMV 陽性（c）を示す．

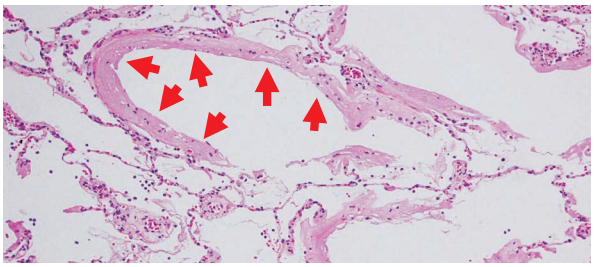


図 8．　病理組織像（3）．肺（HE 染色）．両側肺とも肺胞内に硝子膜の形成が認められる（矢印）．

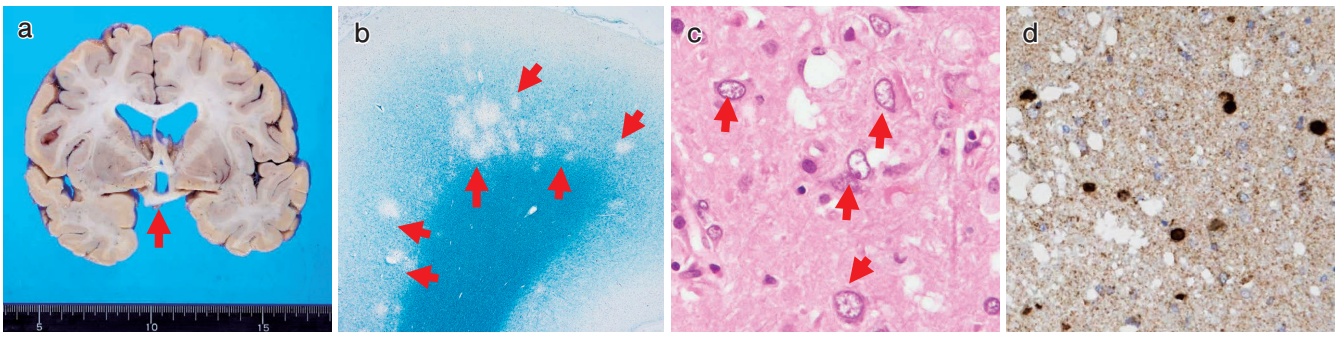


図 9．　脳．摘出肉眼標本（2）［a］，病理組織像（4）［b：KB 染色，c：HE 染色，d：VP1 免疫染色］．
a：肉眼的に，萎縮は認められない．第 3 脳室の拡大を認める（矢印），b：皮髄境界に脱髄が散見される（矢印）．c：脱髄巣では腫大した核を有するグリア細胞を認める（矢印），d：グリア細胞は VP1 陽性示す．

症例 No. 241　急性心筋梗塞および心室中隔穿孔に対する緊急手術施行も，術後 24 時間以内に死亡した症例

剖検依頼科：ニューハート・ワタナベ国際病院

【概要】 心筋梗塞に対し緊急手術施行後 24 時間以内に心静止した 70 歳・男性である．解剖時，急性心筋梗塞・冠動脈狭窄以外の所見はみられず，心破裂や大動脈解離といった突然死に直結するような所見も認められなかった．梗塞や穿孔による負荷や手術の侵襲により，心不全が悪化し死亡したと推測される．

【症例】 70 歳，男性．

主　訴：胸痛．

既往歴：高血圧，脂質異常症（いずれも未治療）．

生活歴：不明．

【臨床経過】

死亡 2 日前：朝から胸痛を認め，胸痛は治まらないが様子をみていた．夜間も胸痛のため睡眠がとれず近医を受診した．胸痛は夜間から変化なく，心電図上 V_1〜V_3 誘導での ST 上昇を認め，さらにトロポニン T 陽性であったため，急性心筋梗塞が疑われ当院を紹介受診した．

1 日前：心エコーにて心室中隔穿孔を認めた（図 1）．また冠動脈造影にて，左前下行枝に 100%，第 1 対角枝に 99% 狭窄を認めた（図 2）．冠動脈バイパス移植術（大動脈–大伏在静脈–左冠動脈，左内胸動脈–第 1 対角枝），心室中隔パッチ形成術を施行した（図 3）．

死亡日：帰室後 ICU にて経過をみていたが，血圧 80/40 前後が 9 時間程度持続した後に，突然心静止にいたった．蘇生処置を行ったがまったく反応なく，そのまま死亡した．

【検索希望事項】 直接死因，心筋梗塞の広がり，術後の状態．

【剖検診断】

1. 急性心筋梗塞（バイパス術後，心室中隔穿孔閉鎖術後）．
2. 肺気腫．

【剖検所見】

A. 急性心筋梗塞（バイパス術後，心室中隔穿孔閉鎖術後）［495g］

1. 心嚢内にはドレーンが挿入されており，心嚢水はごく少量である．対角枝（D1）と左内胸動脈（LITA），左前下行枝と大伏在静脈グラフト（SVG）が吻合された状態である．心破裂はない．割面にて，心室中隔〜左室前壁のほぼ全長にわたり壁の厚みは菲薄化し，黒褐色調で出血を伴う．心室中隔には 2cm 大の穿孔を認める（図 4）．その穿孔を挟み込むように，右室と左室両方からパッチが縫着されている．また，心尖部にもパッチが内腔をおおっている．弁に大きな変化はない．組織学的には，色調変化がみられた領域に一致して，ほぼ貫壁性に心筋の凝固壊死，出血，好中球浸潤を認める．発生から 24〜48 時間程度の急性心筋梗塞をみているとして矛盾しない（図 5）．後壁，側壁，右室にも 5mm 大までの心筋の凝固壊死像を複数認める．後壁内の末梢動脈内にはコレステロール塞栓がある．背景の心筋に肥大や粗大な線維化巣はない．
2. 冠動脈においては，左冠動脈本幹（LMT）に不安定性プラークを認め，90% 狭窄する（図 6）．D1 には 50%，左回旋枝（LCX）は最大 20%，右冠動脈（RAD）は最大 30% 狭窄する．LITA と SVG は開存している．洞房結節，房室結節，His 束に著変はない．

B. 肺気腫　（右 455/左 495g, 右胸水 220/左胸水 310m*l*, 血性）

両側とも上葉の胸膜下を主体に 5cm 大までの bulla の形成がある．右中葉には肺胞内に小型の器質化があり，両下葉，背側主体にうっ血がある（図 7）．

【病理所見まとめ】

1. 指摘されていた急性心筋梗塞，冠動脈狭窄以外の所見はみられず，心破裂や大動脈解離といった突然死に直結するような所見も認められなかった．心臓以外の臓器にも死因に直結するような変化はみられなかった．
2. 洞房結節や房室結節にも著変はみられず，突然心静止にいたった原因を一つに特定することはむずかしいが，心筋梗塞や穿孔の範囲が広範で，手術の侵襲も加わり心不全状態であったことが推測される．また，肺の重量増加と胸水貯留からも，心拍出量の低下と左心不全の状態が示唆される．術前の状態がわるかったことに加えて手術の侵襲も高かったことから，心不全状態が悪化し，最終的に蘇生に反応しない心静止に陥った可能性を考える．

臨床画像

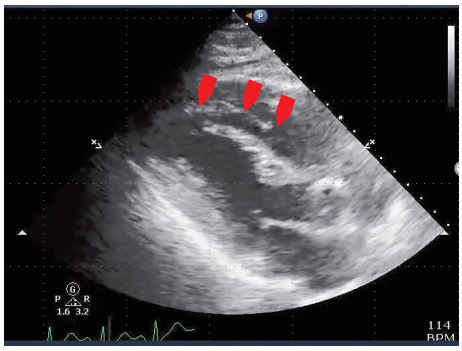


図 1. 術前の心エコー．右心室基部～左心室の心尖部にかけて中隔穿孔を認める（矢印）．

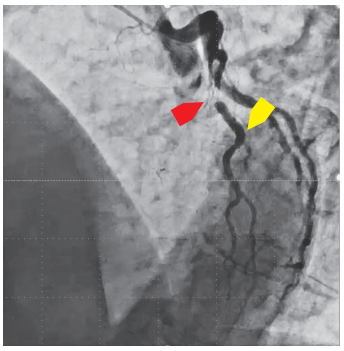


図 2. 術前の冠動脈造影像．左前下行枝に 100% 狭窄（赤矢印），第 1 対角枝に 99% 狭窄（黄矢印）がある．

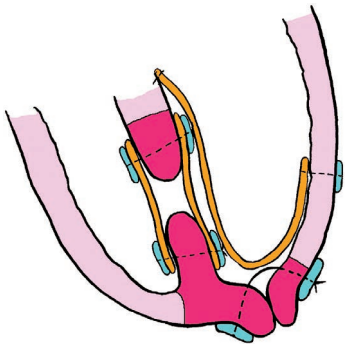


図 3. 手術の模式図．中隔穿孔をおおうようにパッチ（オレンジ）を縫合．赤い領域は梗塞巣．

病理画像

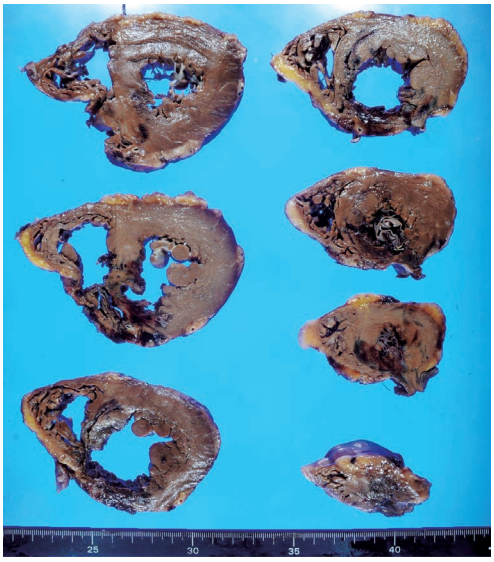


図 4. 摘出肉眼標本（1）．心臓の割面．心室中隔～前壁にかけて褐色調の領域が広がり，心尖部まで認められる．

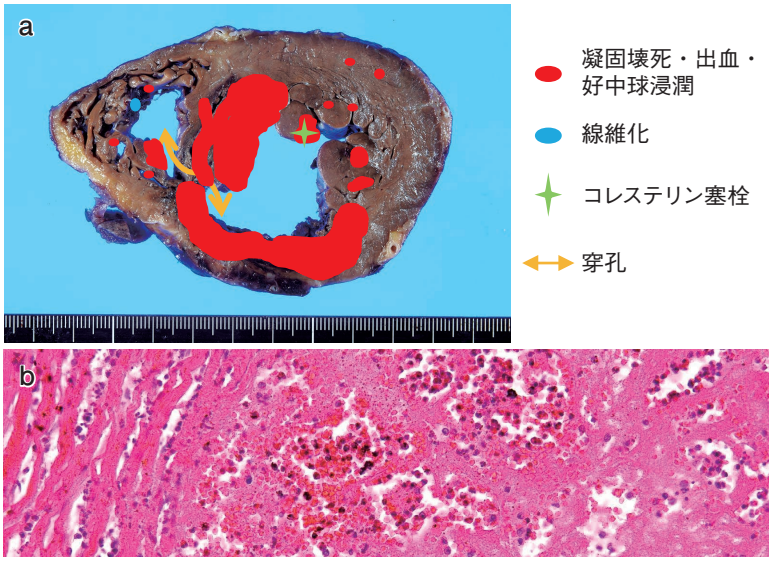


図 5. 心筋梗塞．摘出肉眼標本（2）［a：病変分布図］，病理組織像（1）［b：HE 染色］．梗塞巣では高度な出血，凝固壊死，好中球浸潤を認め，急性心筋梗塞の所見である．

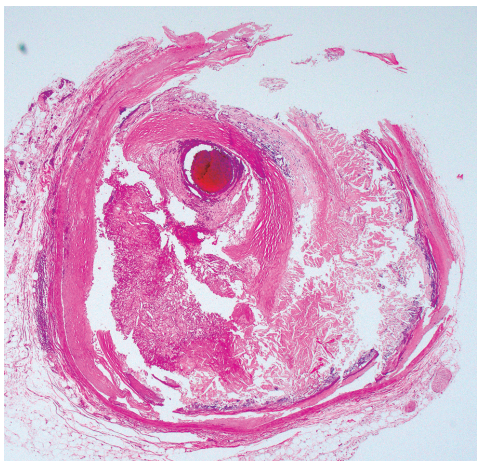


図 6. 病理組織像（2）．左冠動脈本幹（HE 染色）．粥状硬化が高度で，90% 程度の狭窄を認める．

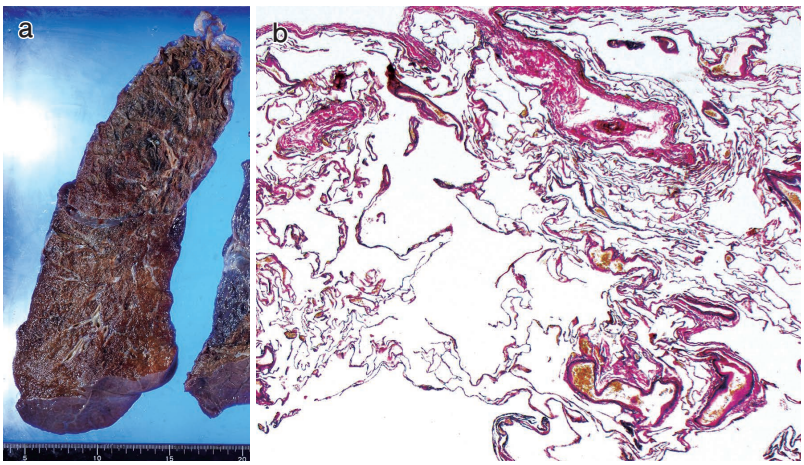


図 7. 肺．摘出肉眼標本（3）［a］，病理組織像（3）［b：EVG 染色］．上葉では bulla が多発する（a）．組織学的にも，気腫性変化が高度である（b）．

症例 No. 242　悪性リンパ腫に対して臍帯血移植後，菌血症が持続し，移植後 1 ヵ月半で死亡した症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】 悪性リンパ腫に対し化学療法，放射線療法を施行したが再発を繰り返し，臍帯血移植も行った 69 歳・女性である．移植後生着に乏しく，focus ははっきりしないものの感染症の影響もあり，全身状態が悪化し死亡した．解剖時，造血細胞はほとんど生着していなかった．GVHD の所見もみられず，臍帯血移植の前治療によりリンパ腫は消失していた．しかし造血能低下のため，高度な消化管出血を伴ったアスペルギルスとグラム陽性球菌による菌血症の状態に陥っており，栄養状態，全身状態が悪化し死亡した．

【症例】 69 歳，女性．
主　訴：両側頸部リンパ節腫脹自覚．
家族歴：母，胆嚢癌．
既往歴：帯状疱疹，緑内障．
生活歴：飲酒歴なし，喫煙歴なし，アレルギー歴なし，輸血歴あり．

【臨床経過】
死亡 11 年前：両側頸部リンパ節腫脹を自覚し受診した．PET/CT で頸部・腹部傍大動脈リンパ腫大を認めた．生検にて B-cell lymphoma と診断．化学療法にて腫大したリンパ節は消失し，完全奏効とされ外来にて経過観察となった．
7 年前：PET/CT で腸間膜リンパ節に集積を認めたが，表在リンパ節腫大や腫瘍マーカの増大がないため外来で経過観察となった．
4 年前：PET/CT にて全身のリンパ節腫大，脾腫を認め，強い FDG 集積を伴っていた（図 1）．骨髄穿刺にて骨髄浸潤も認めた．化学療法を開始し，完全奏効の状態となった．
3 年前：扁桃腫脹を認め，再発の診断で再度化学療法を行い，部分奏効とされた．
1 年前：異なる化学療法を施行したが効果に乏しく，治療抵抗性ありと判断した．放射線療法を施行．その後も化学療法直後はいったん縮小が得られるものの期間を経ると増悪傾向であった．
1 ヵ月前：臍帯血移植を施行したが，その後生着の兆しがなく，菌血症の状態であった（カンジダ・サイトメガロウイルス＋）［図 2，3］．
死亡日：徐々に全身状態が悪化し死亡した．

【検索希望事項】 原病の状態，感染症の検索（focus や程度），直接死因．

【剖検診断】
1. 悪性リンパ腫（化学療法後再発，臍帯血移植後）．
2. 菌血症（グラム陽性球菌），真菌血症（アスペルギルス）．
3. 腔水症．

【剖検所見】
A. 悪性リンパ腫（化学療法後再発，臍帯血移植後）
1. 既往リンパ節生検検体（図 4，5）
B 細胞性リンパ腫の所見で，follicular lymphoma（FL），Grade 3a が 70%，diffuse large B cell lymphoma（DLBCL）が 30% 程度の割合で混在している．
2. 解剖時の所見
両側頸部，腋窩，傍大動脈，腸間膜リンパ節は 2cm 大ほどまでに腫大する．割面にて，多くは黄色調を呈し壊死している．組織学的には，壊死した組織は大型の異型リンパ球からなり，免疫染色にて CD20（＋），CD79a（＋），CD3（－）を示し，悪性リンパ腫の壊死をみているとして矛盾しない．まとまった viable なリンパ腫細胞の残存はない（図 6）．骨髄は肉眼では赤色調．組織学的には，著明な低形成性骨髄．造血細胞はごく少数で，リンパ腫の浸潤もみられない（図 7）．
B. 菌血症（グラム陽性球菌），真菌血症（アスペルギルス），腔水症
1. 消化管
食道は地図状に黄褐色調で，びらん，出血が目立つ．胃では幽門輪に 1cm 大の潰瘍を認めるが，周囲粘膜は発赤調ではあるものの保たれている．回腸～直腸において，点状にびらん，浅い潰瘍を認め，褐色調を呈する．回腸の変化が一番高度で，1.5cm 大の深い潰瘍が形成される．大腸での腸管内容物は黒色便や凝血塊である．腹水は黄色透明で，3,000m*l*．組織学的には，深いもので固有筋層までいたる潰瘍を認め，高度な出血を伴う．Grocott-Gram 染色およびアスペルギルスとカンジダの免疫染色にてアスペルギルス，グラム陽性球菌を多数認める（図 8，9）．
2. 肺（580/320g，胸水 570/900m*l*，黄色透明）
右肺中葉，左肺下葉において，胸膜下に 3cm 大までの境界不明瞭な乳白色調の局面を認める．両側ともうっ血が強い．組織学的には，両側とも巣状びまん性にアスペルギルスやグラム陽性球菌の菌塊が肺胞内に散見される．周囲に炎症細胞浸潤は目立たないが，部分的に硝子膜が形成される．
3. 脾臓（75g）
アスペルギルス菌塊がある．うっ血，ヘモジデリン沈着があり．好中球は目立たない．
4. 心臓（350g）
両心室の心筋内にグラム陽性球菌やアスペルギルスがある．
5. 腎臓（155/160g）
左腎皮質にアスペルギルスがある．
6. 血液培養
Enterococcus sp., Staphylococcus aureus 以外の *Staphylococcus sp., Stenotrophomonas maltophilia.*

【病理所見まとめ】
1. 解剖時リンパ節は腫脹していたものの，ほとんどが壊死にいたっており，まとまった viable なリンパ腫の残存はみられない．骨髄中にもリンパ腫は残存していなかった．造血細胞はほとんど生着しておらず，GVHD を示唆する所見もみられないため，臍帯血移植の前治療によりリンパ腫が消失したと推測する．
2. 最終的に造血細胞の生着は乏しく，著明な低形成性骨髄のため免疫力が低下し，アスペルギルスとグラム陽性球菌による菌血症の状態に陥っていた．消化管には無数の潰瘍やびらんを認め，消化管出血も高度だったため，栄養状態，全身状態が悪化し死亡したと考える．菌の分布から，アスペルギルス，グラム陽性球菌いずれも消化管から全身に波及したと推測する．
3. 肺では硝子膜の形成が部分的にみられ，また低栄養による腔水症も認め，死因の一つである呼吸不全の原因と考える．

臨床画像

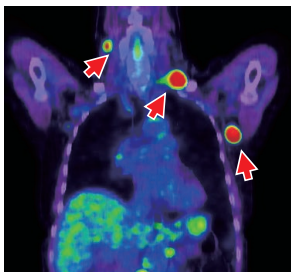


図 1．再発時の PET–CT．頸部や鎖骨下，液化リンパ節は腫大し，FDG 集積増強を伴う（矢印）．

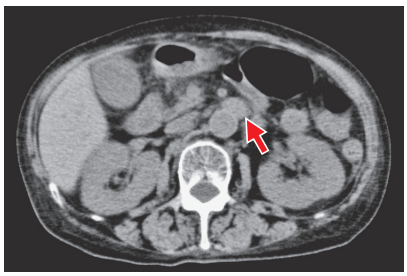


図 2．臍帯血移植後の CT．大動脈周囲のリンパ節などの腫大は移植前から変化はない（矢印）．

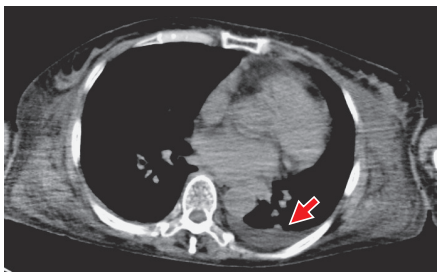


図 3．死亡数日前の CT．胸水貯留を認める（矢印）．肺炎など感染症の focus 特定にいたるような所見はみられなかった．

病理画像

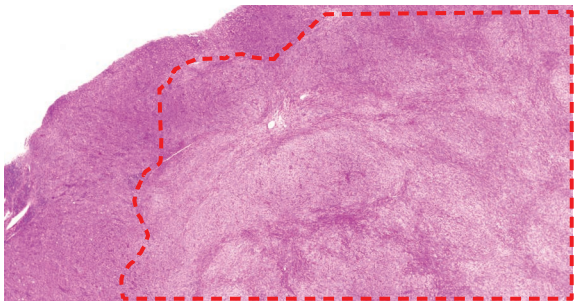


図 4．病理組織像（1）．生前のリンパ節生検検体（HE 染色）．不明瞭な濾胞を形成する領域（赤点線，FL に相当）と，びまん性増殖を示す領域（DLBCL に相当）が混在する．

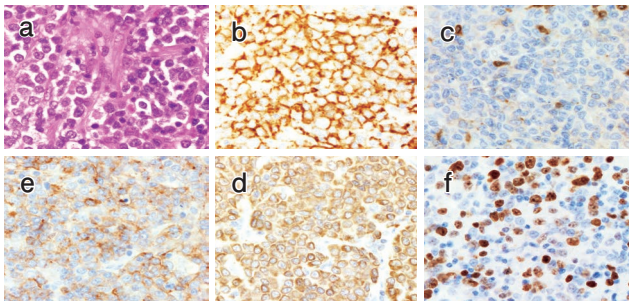


図 5．病理組織像（2）．図 4 の拡大（a：HE 染色）および免疫染色標本（b：CD20，c：CD3，d：CD10，e：Bcl–2，f：ki–67）．CD20（+），CD10（+），Bcl–2（+），CD3（–），Ki–67 陽性率 60% 程度の大型リンパ腫細胞が増殖する．

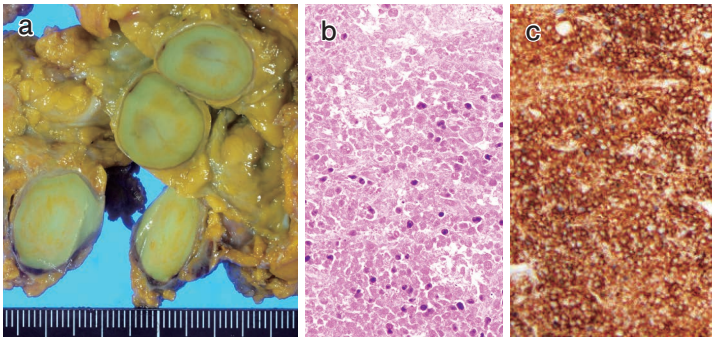


図 6．腋窩リンパ節．摘出肉眼標本（1）［a］，病理組織像（3）［b：HE 染色，c：CD20 の免疫染色］．a：2cm 大まで腫大し，多くは黄色調を呈する．b：CD20 陽性のリンパ腫細胞が壊死している．

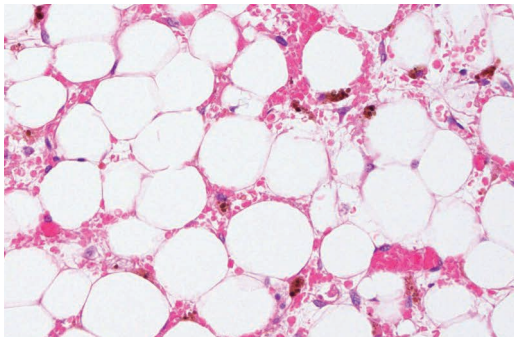


図 7．病理組織像（4）．椎体骨髄（HE 染色）．脂肪髄．リンパ腫の浸潤はない．ヘモジデリン沈着が高度である．

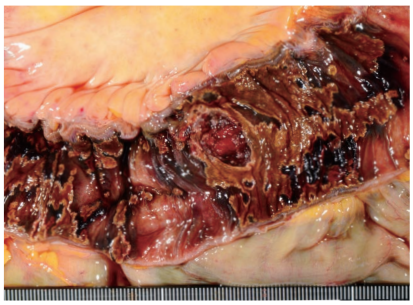


図 8．摘出肉眼標本（2）．回腸．多数の潰瘍やびらんを認める．

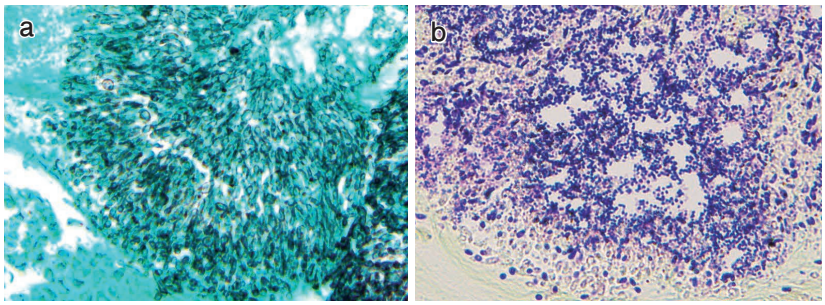


図 9．病理組織像（5）．図 8 の組織像．a（Grocott 染色）：潰瘍部にアスペルギルスがある．b（Gram 染色）：潰瘍にグラム陽性球菌がある．

症例 No. 243　急性骨髄性白血病の寛解と再発を繰り返し，脳出血をきたして死亡した症例

剖検依頼科：血液内科　斉藤達也先生

【概要】死亡の 2 年 4 ヵ月前，汎血球減少の指摘を契機に急性骨髄性白血病と診断された高齢女性である．全身化学療法を継続したが，2 度の再発を経てコントロール不良の DIC に陥り，輸血依存となった．その後，左前頭葉を主体とする広範な脳出血をきたし，意識レベルの回復がみられず死亡した．病理解剖の結果，白血病細胞は左下腿皮膚，小腸，肝臓，脾臓，リンパ節，小脳，および橋に浸潤していた．胃粘膜には点状出血が目立ち，出血傾向が示唆された．また脳には，左前頭葉（9.0×8.0cm 大），右帯状回（2.0×1.5cm 大），中脳（1.0cm 大），および橋（1.0cm 大）の出血巣あるいは血腫形成を認め（図 2），点状出血も目立った．くも膜下出血も伴っていた．白血病による血球減少・出血傾向により左前頭葉の広範な出血が惹起され，死亡したものと考えられた．橋では白血病細胞の直接的な浸潤がみられたため，それが出血の一因になった可能性が考えられた．

【症例】81 歳，女性．

主　訴：汎血球減少．

入院目的：精査加療．

家族歴：特記すべきことはない．

既往歴：洞不全症候群（201X 年 1 月，一時ペーシングで改善），気管支喘息（10 年来発作なし），脂質異常症．

生活歴：飲酒（−），喫煙（−），輸血（−），アレルギー（−）．

内服薬：カロナール 200mg 6T3×毎食後，アムロジピン 5mg 2T1×朝食後，ラベプラゾール 10mg 2T1×，フェブリク 20mg 3T1，ニューロタン 25mg1T1×，酸化マグネシウム 250mg 6T3×，ゾルピデム 0.5T/ 回，10 回分，オキノーム散 2.5mg 1P/回

【臨床経過】

死亡 2 年 4 ヵ月前：他院で汎血球減少を指摘され，末梢血に blast を検出した．骨髄穿刺で急性骨髄性白血病と診断された．

2 年 3 ヵ月前：全身化学療法を施行，骨髄穿刺で寛解を確認した．

1 年 7 ヵ月前：末梢血中に blast が出現し再発と診断，化学療法を施行し，骨髄穿刺で再び寛解を確認した．

1 年前：末梢血中に blast を確認（骨髄穿刺で 90% と高値），化学療法施行で寛解を確認した．

10 ヵ月前：再度 blast を検出，化学療法を施行．

7 ヵ月前：右上腕に多発皮下腫瘤が出現，増大傾向となる．DIC がゆるやかに進行する．化学療法施行で腫瘤は縮小した．

5 ヵ月前：化学療法を継続．腫瘤はさらに縮小したが，DIC のコントロールは不良であった．輸血依存となる．

死亡日：脳出血による意識レベル低下をきたし，改善することなく死亡した．全経過 2 年 4 ヵ月．

【検索希望事項】

原病の評価，頭蓋内出血の程度．

【剖検診断】

1. 急性骨髄性白血病．
2. 大脳・脳幹出血．

【剖検所見】

A. 急性骨髄性白血病

肉眼的に椎骨はやや灰白色調がかる（図 3）．組織学的には，著明な過形成性骨髄で脂肪組織は少量のみである．有核細胞のほぼ大部分を，くびれた核を有する N/C 比の高い白血病細胞が占める（図 4）．免疫染色では CD33（+）．成熟顆粒球，赤芽球，および巨核球はほとんど認められない．白血病細胞は，以下の諸臓器に浸潤する（図 5）．①左下腿皮膚（10mm 大の皮下結節を触知．真皮下層〜皮下脂肪組織に出血を伴う白血病細胞の浸潤あり），②小腸（粘膜下層〜漿膜下層の出血巣内に白血病細胞が少量あり），③肝臓（類洞内に白血病細胞の浸潤あり），④脾臓（部分的に白血病細胞の散在性浸潤あり），⑤リンパ節（頸部・腋窩リンパ節に白血病細胞の浸潤巣あり），⑥小脳（小血管周囲を主体に小脳実質への浸潤あり），⑦橋（少量の白血病細胞の浸潤あり）．また，胃粘膜に点状出血を認め，出血傾向が示唆される．

B. 大脳・脳幹出血（脳重量 1,150g）

左前頭葉の脳実質に裂隙が形成され，内腔から血液が流出する（図 6）．割面では，左前頭葉〜頭頂葉を首座に約 9.0×8.0cm 大の血腫を認め，周囲脳実質の崩れを伴う．右帯状回にも 2.0×1.5cm 大の血腫がある．これらの領域の周囲には点状出血が目立つ．くも膜下出血を伴う．中脳と橋にも 1.0cm 大の出血巣がある．組織学的には，上記のとおり小脳と橋に白血病細胞が浸潤し，橋では近傍に出血巣が認められる．

【病理所見まとめ】

1. 急性骨髄性白血病に伴う血球減少により，左前頭葉〜頭頂葉の広範な脳出血をきたして死亡したと考える．血腫を形成した局面に白血病細胞の浸潤は認めず，浸潤巣から出血をきたした可能性は否定的である．小脳および橋にも白血病細胞の軽度浸潤を認める．このうち橋では浸潤巣近傍に出血を認め，血球減少に加えて腫瘍の浸潤が出血の原因になった可能性がある．
2. 頭蓋外では，左下腿皮膚，小腸，肝臓，脾臓，および頸部・腋窩リンパ節に白血病細胞が観察される．左下腿の皮下結節は，臨床的に疑われていたとおり myeloid sarcoma（blastoma）と考えられる．壁内に出血をきたしていた小腸では，白血病細胞は出血巣内に少量分布するのみで，血管外に出た末梢血中の白血病細胞をみている可能性も否定はできない．

臨床画像

図 1. 入院時胸部 X 線像. 両肺とも含気はよく保たれる.

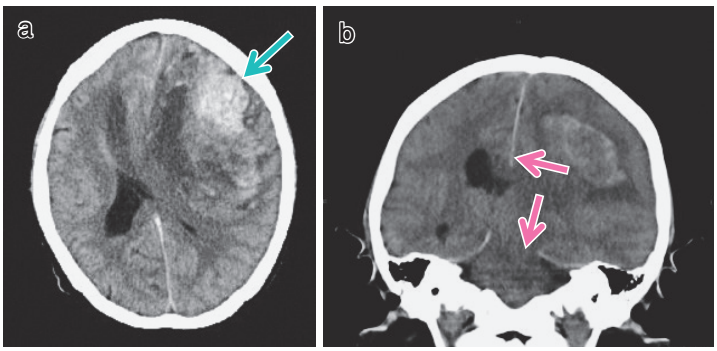


図 2. 脳出血発症時の頭部 CT. 左前頭葉に広範な皮質下出血がある. その内側下方にも 15mm 大の血腫を認める（緑矢印）. 脳溝に沿う高吸収域を認め, くも膜下出血が合併する. midline shift および大脳鎌下・正中ヘルニアがある（赤矢印）.

病理画像

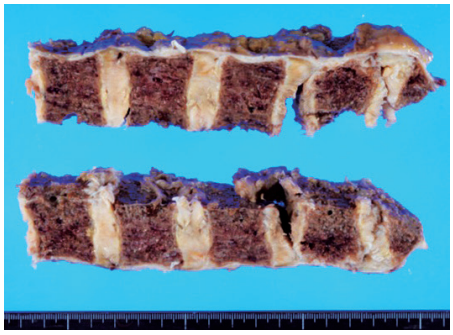


図 3. 摘出肉眼標本（1）. 骨髄. やや灰白色の色調を呈する.

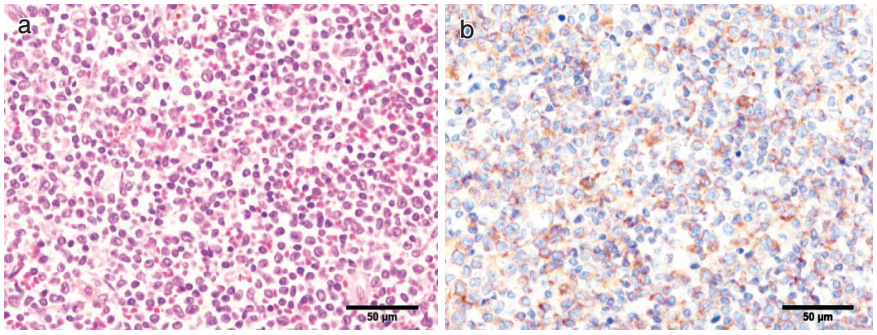


図 4. 病理組織像（1）. 骨髄（a：HE 染色, b：CD33 免疫染色）. 有核細胞の大部分を, くびれた核を有する N/C 比の高い白血病細胞が占める. 免疫染色では CD33 (+). 成熟顆粒球, 赤芽球, および巨核球はほとんど認められない.

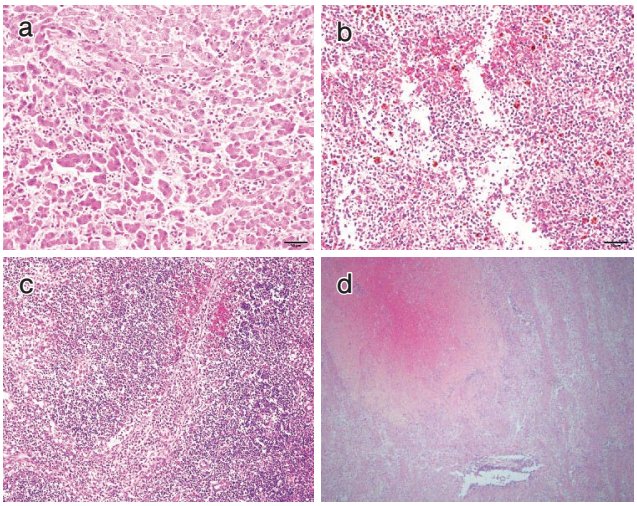


図 5. 病理組織像（2）. 白血病細胞（すべて HE 染色. a：肝臓, b：脾臓, c：頸部リンパ節, d：橋）. 諸臓器に白血病細胞が浸潤する. 橋では出血巣周囲の浸潤がみられ, 出血の一因になった可能性が示唆される.

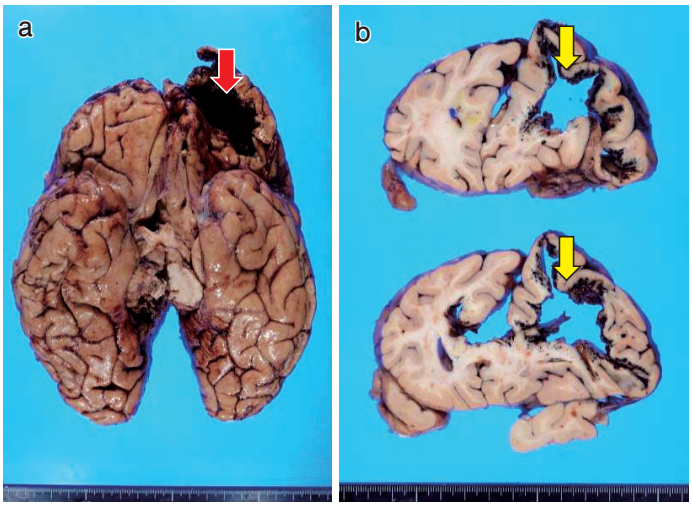


図 6. 摘出肉眼標本（2）. 脳（a：外表, b：割面）. 左前頭葉の脳実質に裂隙が形成され, 内腔から血液が流出する（赤矢印）. 割面では, 左前頭葉～頭頂葉を首座に約 9.0×8.0cm 大の血腫を認め, 周囲脳実質の崩れを伴う（黄矢印）.

症例 No. 244　血管肉腫の浸潤によりびまん性肺出血を呈し死亡した症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院内科

【概要】 死亡する 3 週間前から全身倦怠感を感じ，血痰，呼吸困難感も出現したため来院した 82 歳女性である．胸部 CT にて，両肺下葉を主体としたびまん性・汎小葉性のすりガラス陰影を認め，肺胞出血が疑われた．肺胞出血の原因として，ANCA 関連血管炎がもっとも疑われたため，ステロイドパルスおよび血漿交換を開始したが，症状の改善はみられず，さらに白血球吸着療法を行ったが呼吸・循環動態が徐々に悪化し，入院後第 12 日に死亡した．剖検時，両側下葉を主体に肺全体に広がる血管肉腫の増殖が認められた．腫瘍の存在を剖検によってはじめて指摘しえた症例であった．死因は，血管肉腫の浸潤に伴うびまん性肺出血による呼吸・循環不全と考えられた．

【症例】 82 歳，女性．

主　訴：全身倦怠感，血痰，呼吸困難感．

既往歴：高血圧，脂質異常症，虫垂炎．

生活歴：飲酒，喫煙歴ともになし．

【臨床経過】

死亡 3 週間前：全身倦怠感が出現した．

15 日前：血痰，呼吸困難感を認めた．

12 日前：肺胞出血の診断で入院し（図 1），血管炎が疑われ，ステロイドパルスおよび血漿交換を施行した．

死亡 5 日前：白血球吸着療法を施行．呼吸・循環動態が悪化し死亡した．

【検索希望事項】

びまん性肺胞出血の原因，血管炎の所見はあったか．

【剖検病理診断】

1. 両側肺血管肉腫/びまん性肺出血/骨転移（大腿骨）．
2. 腹部大動脈瘤．

【剖検所見】

A. 両側肺血管肉腫/びまん性肺出血/骨転移（大腿骨）［図 2，3］

右肺 1,250/左肺 1,505g, 右胸水 300m*l*：血性，左胸水 250m*l*：血性．

1. 原発巣

両肺の気管支内に血性，泡沫状の喀痰貯留あり．肺重量は著明に増しており，血液が肺胞内に充満している．組織学的にも両側肺全体で肺胞腔内に血液成分が充満，hemosiderin laden macrophage も散見される．そうした出血を背景に，下葉を主体として両側肺門部および上葉と，肺全体にわたって不整形の腫大した核を有する異型細胞の増殖を認める．異型細胞は上皮様の結合性を有し，異型分裂像を含めた分裂像を認める（6/10 強拡野）．異型細胞は肺胞腔内および血管内に多数みられる．免疫組織化学的に異型細胞は，AE1/3（−），CAM5.2（−），CD31（+），CD34（一部に+），FLI1（+），ERG（+），Factor8（一部に+），vimentin（+），INI1（+），CD61（−），KP−1（−）を示し，Ki−67 陽性率は hot spot で 70〜80% である．以上，血管肉腫の所見である．

2. 転移巣

大腿骨髄内血行性転移がある．明らかなリンパ行性転移，播種性病変はない．

3. 関連する所見：ショック肝

肝臓は 990g で，表面に数 mm 大の嚢胞を数個認める．組織学的に中心静脈周囲を主体として類洞の拡張，肝細胞の変性を認め，周囲類洞内に好中球が散見される．ショック肝の所見である．

B. 腹部大動脈瘤

腸骨動脈に分岐する 6〜7cm 頭側の腹部大動脈に，径 5.5cm 大の腹部大動脈瘤を認める．瘤壁には石灰化を伴う動脈硬化性の変化がある．

【病理所見まとめ】

1. 両側肺の下葉を主体として肺胞腔内および血管内に浸潤する腫瘍細胞を認め，びまん性の肺出血は腫瘍細胞の浸潤によるものと考えられた．免疫組織化学的に腫瘍は血管肉腫の所見であった．
2. 原発巣に関しては，腫瘍細胞は肺を主体として増殖しており，肺以外には大腿骨のみにしか腫瘍は確認できず，また両側肺末梢に増殖する血管肉腫を肺原発血管肉腫とした報告もあることから[1)]，本例も肺原発血管肉腫とするのが妥当と考えられた．大腿骨の病変は血行性転移と判断した．
3. 死因はびまん性肺出血に伴う呼吸不全および循環不全と考えられた．

1）Yanhong Ren, Min Zhu, Yan Liu et al：Primary pulmonary angiosarcoma；Three case reports and literature review. Thoracic Cancer **7**：607–613, 2016.

臨床画像

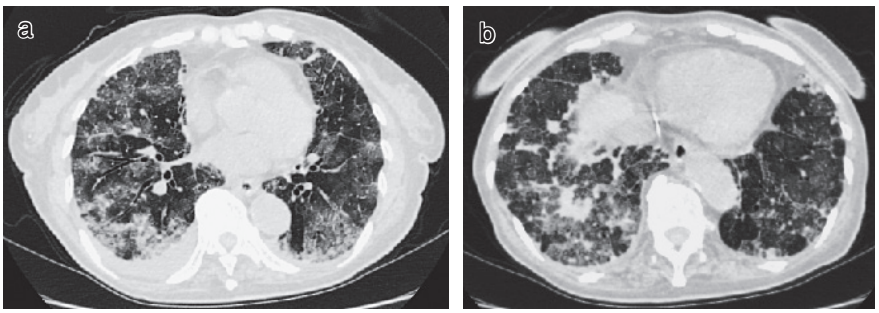


図 1．入院時胸部 CT．両肺下葉中間域～末梢域を優位としたびまん性の汎小葉性のすりガラス陰影を認める．

病理画像

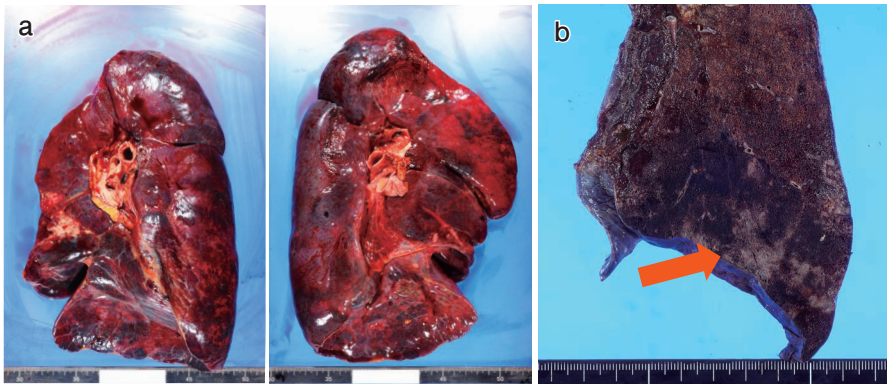


図 2．摘出肉眼標本（1）．両肺（a）．両肺とも全体的に赤色～赤黒色を呈し，びまん性の出血がみられる．左肺下葉（b）．割面では，径 1～2cm 大程度の淡褐色調の 不整形の領域が散見される（矢印）．

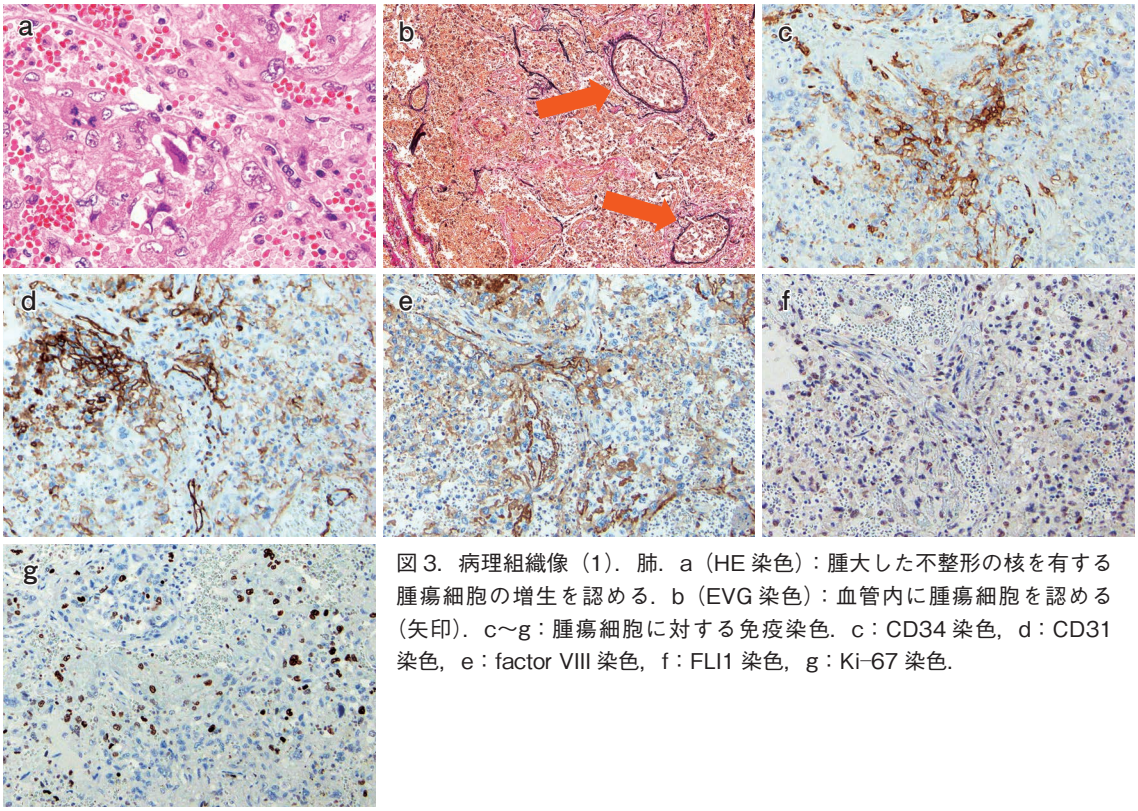


図 3．病理組織像（1）．肺．a（HE 染色）：腫大した不整形の核を有する腫瘍細胞の増生を認める．b（EVG 染色）：血管内に腫瘍細胞を認める（矢印）．c～g：腫瘍細胞に対する免疫染色．c：CD34 染色，d：CD31 染色，e：factor VIII 染色，f：FLI1 染色，g：Ki-67 染色．

症例 No. 245　膵頭部癌術後，短期間で局所再発と多臓器転移・播種がみられ，挙上空腸閉塞を合併し死亡した症例

依頼科：肝胆膵外科　担当医：赤星径一，田邉　稔先生

【概要】糖尿病悪化の精査で膵頭部癌と診断され，膵頭十二指腸切除を施行した．術後 30 日で合併症なく退院したが，術後 2 ヵ月より肺炎，低血糖などのため 2 度の緊急入院を要した．術後 4 ヵ月に癌の局所再発，多臓器への転移・播種がみられ，挙上空腸閉塞から胆管炎を発症するなど，全身状態が悪化し死亡した症例である．剖検により死因は主に癌による消耗が考えられるが，術後早期に転移再発を認めたため，全身への転移・播種がどの時点で発生したのかが争点となった．

【症例】70 歳代，男性．

主　訴：膵頭部癌治療目的．

既往歴：糖尿病（50 歳代～），高血圧，胆石症，舌癌，狭心症で 15 年前に冠動脈バイパス術（CABG）［LITA–LAD, RA–OM–PL, RGEA–4PD, SVG–D2］．

生活歴：喫煙歴 20 本 / 月（20～60 歳：40 年），飲酒歴なし．

【臨床経過】

（全経過 10 ヵ月）

死亡 10 ヵ月前：CT で膵頭部腫瘍を指摘され，精査して切除可能と判断される（図 1）．

7 ヵ月前：閉塞性黄疸発症，下部胆管狭窄に対し ERBD チューブを留置し減黄を図る．

6 ヵ月前：亜全胃温存膵頭十二指腸切除，門脈合併切除再建を施行した．CABG グラフトとして使用されている右胃大網動脈（RGEA）を切離する必要があるため，SVG を用いて左胃動脈–右胃大網動脈バイパスにて血流改変．

4 ヵ月前：誤嚥性肺炎にて入院治療．

2 ヵ月前：低血糖とふらつきにて緊急入院となり，慢性硬膜下血腫を指摘され，脳外科で緊急手術を施行した．

1 ヵ月前：低血糖，意識障害により入院．癌再発による挙上空腸閉塞から胆管炎きたしており，挙上空腸ドレナージを施行した（図 2）．

2 週間前：心肺停止にいたり，いったん蘇生したが以降，DNR の方針となる．

死亡日：未明に痙攣発作，呼吸状態が悪化し死亡した．

【検索希望事項】

膵頭部癌再発巣の広がり，冠動脈の病変・心臓の状態，直接の死因．

【剖検診断】

1. 膵頭部癌局所再発（SSPPD 後，門脈切除再建後），肺肝リンパ節転移，腹膜播種，挙上空腸閉塞．
2. 舌癌術後，再発なし．
3. 心臓 CABG 後，RGEA 血流再建後．

【剖検所見】

A. 膵頭十二指腸局所再発

1. 既往膵頭十二指腸切除：adenocarcinoma；Ph, TS2, adenocarcinoma（mod＞wel）, pT3, pCH1, pDU1, pS1, pRP1, pPV1, pA0, pPL0, pOO0, pPCM0, pBCM0, pDPM0, pN1b, pStage Ⅱb.
2. 局所再発巣および周囲の状態：剖検時には膵管小腸吻合部付近，すなわち挙上空腸と肝門部周囲および後腹膜方面に病変が広がっており，上腸間膜動脈～右腎動脈，門脈，下大静脈周囲，残膵（膵体部）内に癌浸潤を認める．挙上空腸は狭窄した状態であった（図 3）．組織学的には，癒合状～個細胞性に増殖する腺癌で，挙上空腸の壁内には癌が高度に浸潤する（図 4）．
3. 血行性転移：両側の肺に最大 9mm の転移巣を多数認め，肝臓実質に 20mm 大の転移巣が認められる．
4. リンパ行性転移：Virchow リンパ節（25mm 大），右鎖骨下リンパ節（25mm 大），左肺門部リンパ節，腰椎（L1/L2）骨膜周囲リンパ節．
5. 播種性転移：両側臓側胸膜，胃空腸吻合部，上行結腸，虫垂周囲，直腸膀胱窩に播種巣がある．

B. 左舌部分切除およびリンパ節郭清術後：既往の左舌癌は，adenosquamous carcinoma；14×8×4.5mm, MP–1, pT1, pN0, pHM0, pVM0, pStage Ⅰ．剖検時では，左舌縁に肉眼的・組織学的に舌癌の再発，転移はない．

C. 心臓 CABG 後，RGEA 血流再建後：心臓 325g．組織学的に 4 枝のバイパスのうち 1 枝（SVG–D2）の内膜に軽度の線維性肥厚とマクロファージを混じたフィブリンの付着を認めた（図 5）．心内膜下に小壊死巣が散在するが，好中球浸潤や線維芽細胞の増生は認められず，新鮮な病変と考える．

D. 肝臓（重量不明）：表面平滑で辺縁は鈍化する．組織学的に，増生・拡張した細胆管内に胆汁栓の形成と周囲に好中球を混じた炎症細胞が浸潤する（図 6）．また肝細胞内にも胆汁沈着が目立つ．胆管空腸吻合部～小葉間胆管にも好中球浸潤を散見する．

【病理所見まとめ】

1. 剖検時には，膵頭部癌局所再発巣が残膵および上腸間膜動脈周囲を中心とした後腹膜臓器を巻き込む範囲に広がった状態であり，肺や肝臓への血行性転移，多数のリンパ行性転移，胸腔内・腹腔内への播種性転移がみられた．
2. 原発巣は切除断端陰性であるが，門脈浸潤・リンパ節転移を伴う進行癌であり，術後～癌再発までの経過が短い点から，手術時すでに画像検出困難な微小転移が存在していた可能性は否定できない．
3. 既往の舌癌は，予後がわるい腺扁平上皮癌であるが，これに癌再発はなかった．
4. 死因には癌の転移再発，胆管炎，器質化肺炎，心虚血が複合的に関与するが，主死因は膵癌の進行によると考えられた．

臨床画像

図 1. 初発時腹部 CT. 膵頭部に境界不明瞭な低吸収域（黄破線）を認める. 主要動脈/門脈への浸潤はない.

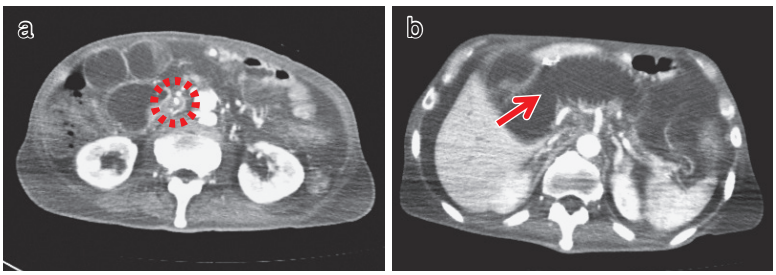


図 2. 再発時腹部 CT. a：腹部傍大動脈域～腹腔動脈周囲・上腸間膜動静脈に沿って境界不明瞭な再発巣（赤破線）を認める. b：挙上空腸に緊満感を伴う拡張が出現する（赤矢印）.

病理画像

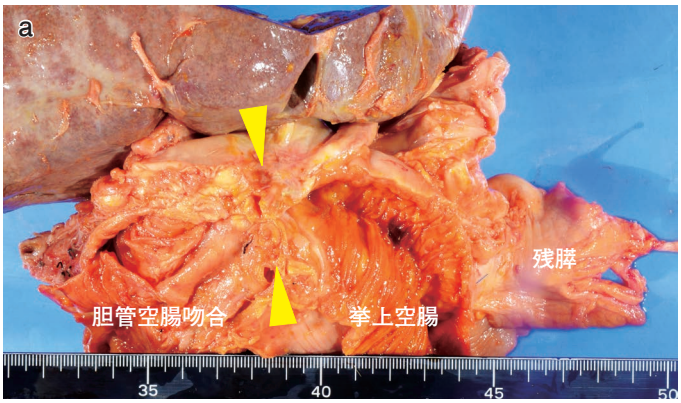


図 3. 摘出肉眼標本（1）. 膵頭部癌術後再発（剖検時）. 挙上空腸が強く狭窄した部分を中心に，肝側に牽引されていた（矢頭）.

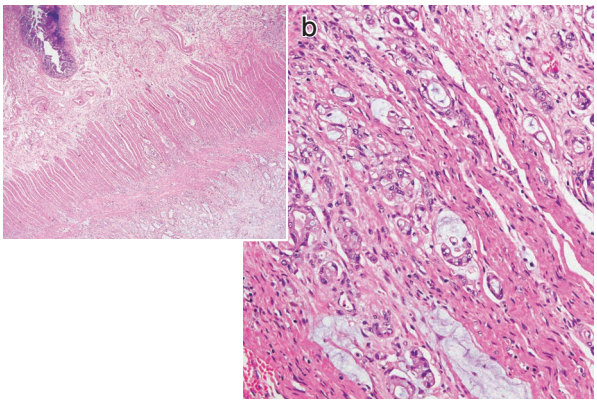


図 4. 病理組織像（1）. 空腸狭窄部分（弱拡大と強拡大：HE 染色）. 癌は空腸の漿膜側～固有筋層内にかけて線維化を伴いながら浸潤増殖する.

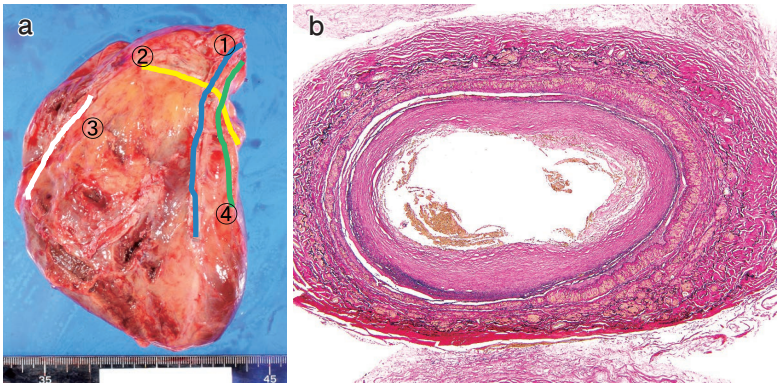


図 5. 心臓 CABG 後 16 年. 摘出肉眼標本（2）[a]. 剖検時. 4 枝のバイパス（①～④）を確認する. ① LITA–LAD, ② RA–OM–PL, ③ GEA–4PD, ④ SVG–D2. 病理組織像（2）[b]. バイパス④（EVG 染色）. 開存するが，内膜は軽度に肥厚する.

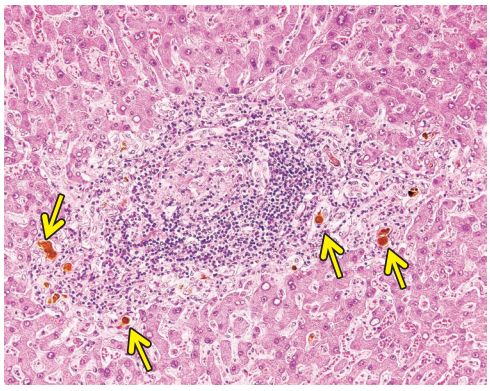


図 6. 病理組織像（3）. 肝内の胆管炎（HE 染色）. 胆汁栓の形成（矢印）は，門脈周囲を中心にみられる.

症例 No. 246　悪性リンパ腫を背景にした血球増加を認め，無治療経過観察中に死亡した症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】 悪性リンパ腫だけではなく血液増殖性疾患も疑われていたが，生前診断がつかず，ほぼ対症療法のみで経過していた症例である．最終的に白血球数上昇，貧血，血小板低下が進行し死亡にいたった．解剖時は悪性リンパ腫だけでなく chronic myelomonocytic leukemia（CMML）に相当するような，myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm（MDS/MPN）の所見を認めた．

【症例】 88 歳，男性．
家族歴：特記すべきことはない．
既往歴：心房細動，前立腺肥大症，左鼠径ヘルニア手術，大腸憩室炎（3 回入院，治療歴あり）．
生活歴：飲酒，喫煙歴なし，アレルギー歴なし，輸血歴あり．

【臨床経過】
死亡 7 年前：血小板減少を近医にて指摘され経過観察していたが，5 年前に高齢を理由に通院を自己中断していた．
4 年前：血小板低値と単球増加を認め当科を初診．特発性血小板減少性紫斑病や骨髄異形成症候群が疑われたが，診断がつかなかった．PET ではリンパ節に異常集積はなく，骨への集積がびまん性に軽度増強しており，骨髄機能亢進状態またはリンパ腫浸潤と推測した．節性病変がなく，骨髄優位に浸潤するリンパ腫の可能性は残るが状態が安定しており，外来で経過観察とした．
2 年前：PET にて縦隔リンパ節の腫大，FDG 集積を認めた．骨髄生検にて CD20/CD79a（+），CD5/CD10/CD23/Bcl-1（−），Ki-67 5% 以下から低悪性度 B 細胞性リンパ腫の診断であった．無症状で，本人の希望により経過観察を継続した．
6 ヵ月前：白血球上昇，貧血・血小板低下の進行と肝脾腫を認めた（図 1）．疼痛も強く，プレドニゾロン 30mg 内服を開始した．改善はみられず，1 週間の内服にて中止した．ADL の低下を認めたものの，本人の強い希望で無治療で経過を観察した．その後は在宅にて定期的な輸血を施行．また，死亡 2 ヵ月前から幼若な好中球の増加を認めた．
死亡日：往診医受診時，状態が不良であり，家族が病院受診を希望し当院へ救急搬送となった（図 2）．全身状態不良のためそのまま死亡した．

【検索希望事項】 血液疾患の診断確定．

【剖検診断】
1. myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm（MDS/MPN）.
2. malignant lymphoma；low grade B-cell lymphoma, NOS（ML）.
3. 肝脾腫.
4. 肺水腫.
5. 大腸憩室症.

【剖検所見】
A, B. MDS/MPN, and malignant lymphoma；low grade B-cell lymphoma, NOS
1. 既往骨髄生検検体：低異型度の B 細胞性リンパ腫の骨髄浸潤を認める（図 3, 4）.
2. 解剖時所見
骨髄：大腿骨髄・椎体骨髄は混濁した淡赤色調で，組織学的には著明な過形成性骨髄．M：E＝5〜10：1 で，CD68 の免疫染色にて強拡大 1 視野あたり 40 個程度と単球の増殖が目立つ．核の分化と細胞質の成熟に解離を伴う異型赤芽球がある．巨核球は 18 個/1mm^2 程度で，単核や奇異な核を有する．芽球は強拡大 1 視野あたり 6 個程度．MDS/MPN の所見である．また，骨髄中には小型〜中型の異型リンパ球が少量結節状に混在している．免疫染色にて，CD20・CD79a・Bcl-2・MT-1（+），Bcl-1・CD10・CD23・CD3・CD5（−），Ki-67 陽性率 5% 程度で，malignant lymphoma；low grade B-cell lymphoma, NOS（ML）に相当する（図 5）.
リンパ節：全身のリンパ節は 1〜2cm 大ほどまでに腫大する．MDS/MPN が多く浸潤しており，ML も斑状に浸潤する．
肝脾腫：肝臓（1,990g），脾臓（1,060g）．肝臓は腫大が高度で，MDS/MPN がびまん性に浸潤する．肝細胞は破壊され，一部は壊死する．脾臓も腫大が著明で，MDS/MPN の浸潤と 2cm 大までの多発梗塞巣を認める（図 6）.
肺水腫：肺（左 450/右 775g），左胸水 150/右胸水 500m*l*，淡黄色透明．肺は右優位に重量が増し，うっ血調である．割面では両側とも中葉〜下葉，および背側を主体に乳白色調の含気が低下している領域が広い範囲にみられる．組織学的には，肺胞腔内に漿液が多く貯留し，肺水腫の状態である．肺隔の毛細血管内では MDS/MPN の腫瘍細胞が多く充満し，一部は肺胞内にも浸潤する（図 7）.
心臓や腎臓（左 185/右 210g），副腎（左 9.25/右 5.05g）にも MDS/MPN の浸潤がある．
C. 左室肥大
心臓（555g）．左室肥大がある（平均心筋横径 24.5μm）．右室は拡張するが，肥大はない（平均心筋横径 14.2μm）.
D. 良性腎硬化症
肉眼では，皮質に 1cm 大までの嚢胞が多発し，皮質は萎縮する．組織学的には，被膜直下を主体に硬化糸球体が多くみられる．残存する糸球体には大きな変化はない．弓状動脈は線維性に内膜が肥厚する．良性腎硬化症の所見である．
E. 大腸憩室症
大腸では広範囲に 1cm 大までに拡張した憩室が多発し，憩室は漿膜下層まで及ぶ．

【病理所見まとめ】
1. 解剖時は MDS/MPN が主体で，ML は一部に混在している程度であった．ML は生前時と同様の所見で，B-cell lymphoma, NOS の診断にとどまる．MDS/MPN においては，単球増加を認めたことと，死亡 2 ヵ月前から幼若な好中球が増加していたことから，chronic myelomonocytic leukemia（CMML）と atypical chronic myeloid leukemia（aCML）が鑑別にあがるが，単球増加が軽度であることや幼若な好中球の増加が長期間ではみられないことから確定にはいたらない．
2. MDS/MPN が全身に浸潤し，全身状態が悪化していたことに加え，MDS/MPN の浸潤により肺水腫が引き起こされ，呼吸不全が生じ最終的に死亡したと考える．呼吸不全に伴う右心負荷や，心房細動による左室肥大により心不全も生じていたと推測する．また，良性腎硬化症による腎機能低下に加え，MDS/MPN も皮質に多く浸潤しており，腎不全に関与していたと思われる．ML も全身に浸潤しているが，悪性度は低く，死因に大きく関与しているとはいいがたい．

臨床画像

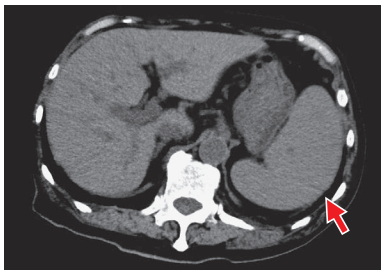


図 1．死亡半年前の CT．高度な脾腫を認める（矢印）．全身リンパ節に明らかな腫大はみられない．

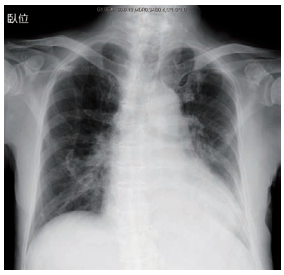


図 2．死亡前日の胸部 X 線像．肺野に明らかな浸潤影はない．心胸郭比は拡大している．

病理画像

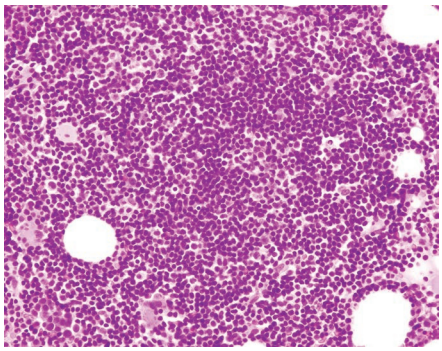


図 3．病理組織像（1）．生前の骨髄生検検体（HE 染色）．小型異型リンパ球が増殖している．

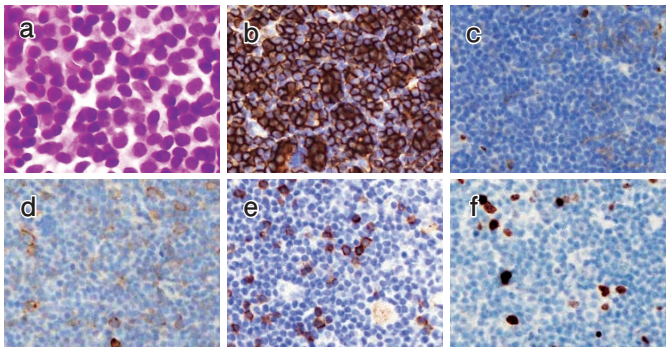


図 4．病理組織像（2）．図 3 の拡大（a）および免疫染色標本（b：CD20，c：CD10，d：CD3，e：CD5，f：ki-67）．CD20（+），CD10・CD3・CD5（-），Ki-67 陽性率数 % 程度の低異型度 B 細胞性リンパ腫の所見である．

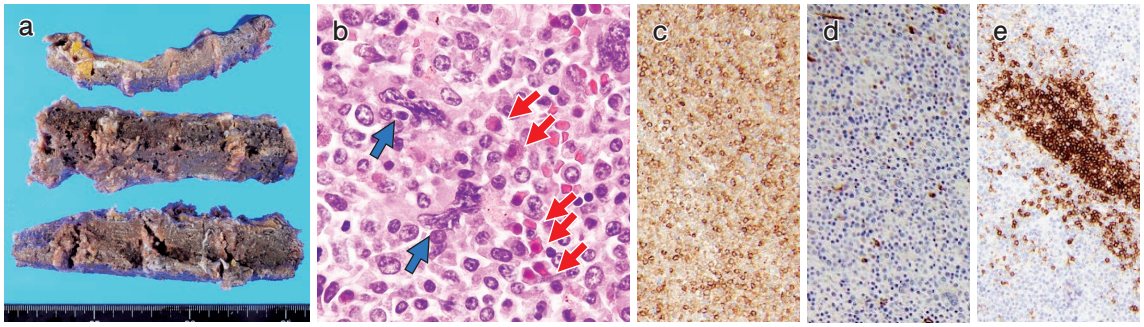


図 5．解剖時の骨髄．摘出肉眼標本（1）[a]，病理組織像（3）[b：HE 染色，免疫染色：c：CD33，d：CD34，e：CD20]．a：骨髄はびまん性に混濁した淡赤色調．b：過形成性骨髄．核の分化と細胞質の成熟に解離を伴う異型赤芽球がある（赤矢印）．巨核球は単核や奇異な核を有する（青矢印）．c：単球系マーカーの CD33 陽性細胞が多くを占める．d：CD34 陽性の芽球の増殖は目立たない．e：生前認めた CD20 陽性の ML は巣状に少量みられる．

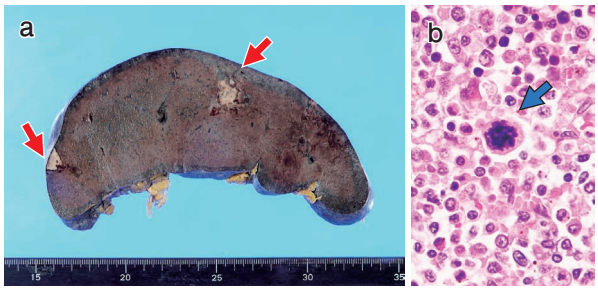


図 6．脾臓．摘出肉眼標本（2）[a]，病理組織像（4）[b：HE 染色]．a：20 ㎝大まで腫大し，散在性に梗塞がみられる（赤矢印）．b：HE 染色では，MDS/MPN の浸潤を認める（青矢印は巨核球）．

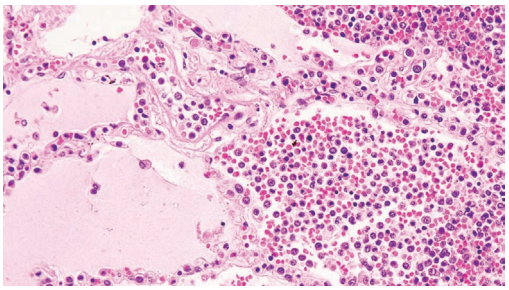


図 7．病理組織像（5）．肺（HE 染色）．肺胞内は漿液で満たされる．毛細血管内では MDS/MPN が充満し，一部は肺胞内にも浸潤する．

渡辺　雄一郎 博士（医学）　Yuichiro Watanabe

学位記番号　／乙第 1772 号　　学位授与　／平成 29 年 2 月 15 日

研究科専攻なし

学位論文　／Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63
（オートファジーは Cep63 を介して中心体数を制御する）
Nature Communications　平成 28 年 11 月発表

論文審査委員／主査：三木　義男　　副査：稲澤　譲治　　副査：北川　昌伸

〈論文要旨〉

中心体数は，染色体分配や，ゲノム安定性に非常に重要な意味をもっている．これまで，中心体数の制御は，ユビキチン–プロテアソーム系の蛋白分解システムが行っていると考えられてきた．本研究において我々は，オートファジー欠損細胞が過剰な数の中心体を有していることを見出し，オートファジーも中心体数の制御に関わっていることを発見した．オートファジーによる中心体数の制御は，中心体構成タンパクの 1 つである Cep63 の分解を介して行われており，野生型細胞ではオートファジーによって余剰な Cep63 が分解されている．しかしながら，オートファジー欠乏細胞では Cep63 が細胞質に蓄積し，その結果，中心体複製に異常をきたし中心体数が過剰になる．さらに，Cep63 は選択的オートファジーの基質認識分子である p62 と結合することも明らかにした．生体内においても，オートファジー欠損マウスや *p62* 欠損マウスの血球系細胞で中心体数の増加を認めた．これらの結果は，オートファジーが Cep63 を介して中心体の数を制御していることを示している．

岡島（壹岐）　千怜 博士（医学）　Chisato Okajima（Iki）

学位記番号　／乙第 1774 号　　学位授与　／平成 29 年 6 月 21 日

研究科専攻なし

学位論文　／Prognostic role of Child-Pugh score 5 and 6 in hepatocellular carcinoma patients who underwent curative hepatic resection
（肝細胞癌に対する治癒肝切除症例における Child-Pugh スコア 5 点と 6 点の予後因子としての役割）
The American Journal of Surgery　第 209 巻第 1 号 199–205 頁　平成 27 年 1 月発表

論文審査委員／主査：植竹　宏之　　副査：小嶋　一幸　　副査：三宅　智

〈論文要旨〉

肝細胞癌に対する安全な肝切除において肝予備能の維持が不可欠であり，術前の予備能判定には Child-Pugh 分類が汎用され，肝切除適応の多くは Child-Pugh 分類 A である．本研究では肝切除成績等を解析し，Child-Pugh 分類 A　内のスコア 5 点と 6 点による予後の差に関して明らかにする．

2000 年 4 月～2011 年 3 月に当科で施行した肝細胞癌初回肝切除症例 445 例のうち，予後が明かな Child-Pugh A　328 例を対象として，Child-Pugh スコア 5 点 253 例，6 点 75 例の 2 群に分け，解析を行った．

生存率，無再発生存率，再発時期の検討では，生存率は 2 年生存率：5 点－84.8%/6 点－76.2%，5 年生存率：5 点－70.8%/6 点－67.7%．無再発生存率は 2 年無再発生存率：5 点－52.0%/6 点－23.7%，5 年無再発生存率：5 点－30.5%/6 点－11.9%．Child-Pugh5 点と 6 点の生存率曲線，無再発生存率曲線に有意差を認めた．また，再発時期は 2 年以内再発率：5 点－38.5%/6 点－64.4%，5 年以内再発率：5 点－47.3%/6 点－70.0%．早期再発で有意差を認めた．

臨床病理学的因子の検討では年齢，性差，肝炎ウイルス，死亡原因（癌死，肝不全死），腫瘍径・腫瘍個数および背景肝において，Child-Pugh 5 点と 6 点で有意差は認められなかった．

Child-Pugh スコア 5 点と 6 点には生存率，無再発生存率，早期再発率に有意差があり，他の肝機能検査よりも生存率，無再発生存率の判別能が高く，予後予測因子として有用であると考える．

川村　俊輔 博士（医学）　Shunsuke Kawamura

学位記番号　／乙第 1775 号　　学位授与　／平成 29 年 7 月 19 日

研究科専攻なし

学位論文　／Identification of a Human Clonogenic Progenitor with Strict Monocyte Differentiation Potential：A Counterpart of Mouse cMoPs
（単球に限局した分化能をもつコロニー形成能を有したヒト前駆細胞の同定―マウス共通単球前駆細胞のカウンターパート）
Immunity　第 46 巻第 5 号 835–848 頁　平成 29 年 5 月発表

論文審査委員／主査：森尾　友宏　　副査：仁科　博史　　副査：川又　紀彦

〈論文要旨〉

単球は炎症時にマクロファージや樹状細胞（DC）に分化するため，宿主防御や組織病理に大きく寄与する．近年，マウスにおいて単球のみに分化する共通単球前駆細胞（common monocyte progenitors；cMoP）が同定された．本研究では，ヒト臍帯血や骨髄中の古典的顆粒球–単球前駆細胞（conventional granulocyte-monocyte progenitors；cGMP）中に存在する CLEC12A^{hi}CD64^{hi} 亜集団分画

において，ヒト cMoP を同定した．ヒト cMoP は他のミエロイド系細胞，リンパ球系細胞への分化能を持たず，単球のみに分化する．また，cGMP 集団の中に，顆粒球と単球のみに分化し DC やリンパ球への分化能を全く持たない細胞集団を同定し，修正型 GMP と定義した．以上の成果は，現在のヒトミエロイド系細胞の分化系譜に新たな分化経路を書き加えると同時に，その理解を広げるものである．

鳥羽　梓弓 博士（医学）　Ayumi Toba

学位記番号　／乙第 1776 号　　学位授与　／平成 29 年 9 月 6 日

研究科専攻なし

学位論文　／Impact of age on left ventricular geometry and diastolic function in elderly patients with treated hypertension
（高齢高血圧患者において年齢が左室形態と拡張機能に及ぼす影響）
Blood Pressure　平成 29 年 3 月発表

論文審査委員／主査：古川　哲史　　副査：平尾　見三　　副査：沢辺　元司

〈論文要旨〉

高齢高血圧患者において，左室の形態，機能変化（左室リモデリング）は多く観察される病態であり，高齢者心不全の重要な誘因である．557 名の平均年齢 74 ± 8.6 歳の高血圧患者において心臓超音波検査と 24 時間自動血圧測定検査を施行しその左室形態，機能と年齢，血圧などの関連性を調査した．対象患者のうち 41.1% は左室肥大を呈し，77.9% は左室相対壁厚の増加（左室相対壁厚＞0.42）を呈し 31.8% は双方を満たしていた．全患者群においては，左室相対壁厚の増加は 24 時間収縮期血圧と年齢に相関していたが，左室肥大を除いた患者群においては左室相対壁厚の増加は年齢のみと相関していた．また，拡張機能に関する各種パラメーターは左室機能の影響を加味しても年齢と相関を持っていた．結果，年齢は，左室肥大の影響と独立して左室相対壁厚の増加と拡張機能の変化に関連していた．

五来　克也 博士（医学）　Katsuya Gorai

学位記番号　／乙第 1777 号　　学位授与　／平成 29 年 9 月 6 日

研究科専攻なし

学位論文　／Prediction of Skin Necrosis after Mastectomy for Breast Cancer Using Indocyanine Green Angiography Imaging
（インドシアニングリーン造影を用いた乳癌術後の皮膚壊死予測）
Plastic and Reconstructive Surgery-Global Open　第 5 巻第 4 号 e1321　平成 29 年 4 月発表

論文審査委員／主査：横関　博雄　　副査：田邉　稔　　副査：中川　剛士

〈論文要旨〉

第一段階である ICGA による予防的トリミング導入の効果に対する検証においては，ICGA 非施行群と ICGA 施行群で壊死率を比較したところ，それぞれ 31.7%，20.5%（p＝0.0961）で，統計学的には有意な差を認めなかった．しかし ICGA 導入によって，外科的な治療を要する Grade Ⅲ（皮下組織に達する壊死）の壊死を生じるケースが有意に減少し，患者への負担が軽減できたと考えられた．

本研究の最終目的である，新たな客観的指標を見出すための検証では，壊死部と非壊死部の両群間で，測定値 RP，S において統計学的に有意な差を認めた（p＜0.001）．特に RP のカットオフ値は 34，感度は 83.8%，特異度は 98.5% と，特異度が高い傾向にあった．一方 S においては，S0–50（最高輝度 Rpmax の 1/2 の値に達するまでの増加率）のカットオフ値が 0.4，感度 92.5%，特異度 76.9%，S0–100（開始から Rpmax に達するまでの増加率）は 0.2，91.3%，73.8% で，いずれも感度が高いという結果であった．これらを総合すると，基本的なトリミングの方針として，Rp が 34 未満で S が小さく，緩やかに造影されていく部位は，予防的トリミングが必要であると推測される．また Rp が 34 以上にも関わらず，肉眼的に周囲の造影濃度より染まりが悪くトリミングせず温存することに迷うケースでは，S0–50 と S0–100 の値を確認し，両者が前述したカットオフ値より低い場合には，トリミングを考慮するべきであると推測される．

今回の検討で，新たなパラメーター単独で，壊死と非壊死部を予測することは不可能であった．しかし，従来から客観的指標として報告されている Rp に，増加率である S という新たなパラメーターを加えることで，今までトリミングに迷っていたエリアの正診率が向上する可能性が示唆された．

古山　貴基 博士（医学）　Takaki Furuyanai

学位記番号　／乙第 1778 号　　学位授与　／平成 30 年 1 月 17 日

研究科専攻なし

学位論文　／Proteasome activity is required for the initiation of precancerous pancreatic lesions
（膵前癌病変の発症にプロテアソーム活性が必要である）
Scientific Reports　第 6 巻　平成 28 年 5 月発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：石川　俊平　　副査：植竹　宏之

〈論文要旨〉

一般に進行癌ではプロテアソーム活性が亢進している．しかし発癌におけるプロテアソーム活性の動態は，そのモニタリングが困難なことから知見に乏しい．本研究では，*Kras* 誘発性の膵発癌におけるプロテアソーム活性を in vivo にて可視化し，解析することを目的とした．in vivo におけるプロテアソーム活性可視化のため，ZsGreen–degronODC（Gdeg）レポーターを導入した新しい遺伝子改変マウスモデルを作成した．*Pdx–1–Cre*；*LSL–Kras*^{G12D} マウスとの組み合わせにより，膵前癌病変である PanIN におけるプロテアソーム活性の解析を行った．*Gdeg* マウスの正常膵組織は Gdeg の蓄積を認め，プロテアソーム活性が低い状態であった．一方，*Gdeg*；*Pdx–1–Cre*；*LSL–Kras*^{G12D} マウスにおける PanIN ではプロテアソーム活性の上昇が明瞭に観察された．Caerulein 投与を行う

と膵組織におけるプロテアソーム活性の恒常的な上昇が観察されるとともに，PanIN 形成が促進された．プロテアソーム阻害剤の投与を行うと PanIN 形成が有意に抑制されたが（$P=0.001$），一方で PnaIN 形成後にプロテアソーム阻害剤を投与しても PanIN の抑制効果は認められなかった．このことより，プロテアソーム活性は PanIN の発症段階に必要であることが示された．さらに，プロテアソームの阻害により PanIN 内の pERK および cyclin D1，NF-κB，Cox2 を含む pERK 下流の因子の発現低下が認められた．本研究により，PanIN の発症においてプロテアソーム活性の上昇が極めて重要な役割をもつことが示された．

仁部　洋一 博士（医学）　Yoichi Nibe

学位記番号　／乙第 1779 号　　**学位授与**　／平成 30 年 2 月 7 日

研究科専攻なし

学位論文　／Novel polyubiquitin imaging system, PolyUb-FC, reveals that K33-linked polyubiquitin is recruited by SQSTM1/p62
（新規ポリユビキチンイメージング手法を用いて，K33 結合型ポリユビキチン鎖が p62 によって認識されることを証明）
Autophagy　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：稲澤　譲治　　副査：岡澤　均　　副査：畑　裕

〈論文要旨〉

ユビキチンは，8 種の構造的に異なった鎖を形成することが知られているが，それぞれの鎖の機能はいまだ未知である．我々は，分割された蛍光色素 Kusabira Green（KG）を用いて，Polyubiquitin-mediated fluorescence complementation（PolyUb-FC）を確立した．PolyUb-FC は，モノユビキチンの状態では蛍光を有さず，ポリユビキチン鎖形成時のみ蛍光を発現する点や，種々の抗体と異なり生細胞での観察に於いて優れている．我々は，この PolyUb-FC を K33 鎖の解析に適用した．p62（SQSMT1）は，ポリユビキチン化された基質を認識すると考えられている．我々は，p62 が K33 鎖と共局在することを見出し，また，このポリユビキチンの認識が p62 の UBA ドメインでなされていることを示した．さらに，この p62 と K33 鎖の相互作用は TRABID（K29/K33 鎖特異的脱ユビキチン化酵素）により制御されている可能性が示唆された．さらに我々は，K33 鎖と Light chain3（LC3）の Puncta が共局在しており，これが p62 の欠損によって低下することを認めた．これらの結果は，非典型的ポリユビキチン鎖がオートファジーと関連していることを示唆する，新たな知見と考えられる．

阿部　庸子 博士（医学）　Yasuko Abe

学位記番号　／乙第 1780 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 7 日

研究科専攻なし

学位論文　／Donepezil is associated with decreased in-hospital mortality as a result of pneumonia among older patients with dementia：A retrospective cohort study
（ドネペジル塩酸塩は，認知症を合併した高齢者肺炎患者の入院死亡率を減少させる：後ろ向き研究）
Geriatrics & Gerontology International　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：横田　隆徳　　副査：藤原　武男　　副査：松島　英介

〈論文要旨〉

日本の高齢者の死亡原因のひとつである肺炎は，平均寿命がのびるにつれ，その数は増加傾向にある．肺炎に関わる治療法や肺炎球菌ワクチンの接種など医療的対処法は改良されているものの，今後増え行く認知症の在院日数や死亡率に対する関与についての文献は少ないため，認知症高齢者の肺炎の背景因子とその影響について全国の DPC データで解析を行った．その結果，認知症の存在は，肺炎重症度と同様に在院日数を延長させることが分かったが，死亡率には有意な影響がないことが分かった．特に，認知症があり，抗認知症薬であるドネペジル塩酸塩を処方・服薬されていた患者の死亡率が特に低いことが判明した．

太田　沙紀子 博士（医学）　Sakiko Ota

学位記番号　／乙第 1781 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 7 日

研究科専攻なし

学位論文　／Improvements in Diabetic Patients' Outcomes in a Clinical Decision Support System
（臨床意思決定支援システムによる糖尿病患者アウトカムの改善）
European Journal for Biomedical Informatics　第 14 巻第 1 号 18–25 頁　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：高瀬　浩造　　副査：藤原　武男　　副査：吉本　貴宣

〈論文要旨〉

背景：情報通信技術を活用した糖尿病の疾病予防や管理への期待が高まっている．しかしながら糖尿病の疾病管理において，臨床意思決定支援システムの効果を検証した先行研究は限られている．そのため本研究では，糖尿病の疾病管理における臨床意思決定支援システムの効果を検証する．

方法：臨床意思決定支援システムの効果検証を目的として，本システムの導入前後の糖尿病患者の血液検査データを比較した．本システムの主な機能は，(1) 各患者の経時的な HbA1c 値等の表示，および異常な検査値（HbA1c ≥ 8.4% 等）の強調表示，(2) 地域の重症糖尿病患者の一覧表示である．本システムは，2011 年 4 月に病院 1 か所と診療所 10 か所に導入した．データ分析には，導入前の 2010 年 10 月から 6 ヶ月間と，導入後の 2012 年 3 月から 6 ヶ月間の血液検査データ（HbA1c，空腹時血糖，LDL-C，eGFR）を用いた．主要アウトカムは HbA1c の改善として，本システム導入前後の重症群（HbA1c ≥ 8.4%）と中等症群（HbA1c < 8.4%）の HbA1c 値を，ウィルコクソン符号順位検定で分析した．

結果：糖尿病患者 705 人の血液検査データを分析した．臨床意思決定支援システムで頻繁に強調表示された重症群（HbA1c ≥ 8.4%）では，HbA1c 値が 9.49 ± 1.13% から 8.73 ± 1.23% に有意に改善した（$p < 0.001$，$d = 0.642$）．一方で中等症群（HbA1c < 8.4%）の HbA1c 値は，7.61 ± 0.40% から 7.70 ± 0.65% に有意に悪化した（$p = 0.025$，$d = 0.158$）．
結論：臨床意思決定支援システムを用いて異常値を強調的に表示した群では，HbA1c 値が有意に改善した．本研究により糖尿病の疾病管理において，臨床意思決定支援システムの潜在的な有効性が示唆された．

太田　俊介 博士（医学）　Shunsuke Ohta

学位記番号　／乙第 1782 号　　**学位授与**　／平成 30 年 6 月 20 日

研究科専攻なし

学位論文　／ Relationships between Micro-Vascular and Iodine-Staining Patterns in the Vicinity of the Tumor Front of Superficial Esophageal Squamous Carcinoma
（表在性食道扁平上皮癌辺縁部のヨード染色性と上皮乳頭内血管の変化に関する検討）
PLoS One　第 10 巻第 8 号 e0126533　平成 27 年 8 月発表

論文審査委員／主査：渡部　徹郎　　副査：渡邉　守　　副査：明石　巧

〈論文要旨〉
目的：表在性食道扁平上皮癌（以下 ESCCs）辺縁部のヨード染色性と上皮乳頭内血管（IPCLs）の変化について検討し，臨床的に有益な情報を得る．
対象と方法：対象は 2012 年 12 月から 2013 年 3 月までに当教室で ESCCs に対し Endoscopic submucosal dissection（ESD）を施行した 10 例の切除組織である．この 10 例について，画像強調拡大内視鏡を用いて正常粘膜からヨード不染辺縁に向かい観察し，IPCLs の変化とヨード不染を認めるラインを比較した．血管変化とヨード染色性で以下の 3 パターンに分類した．血管変化のラインとヨード変化のラインとが一致する場合を type A，ヨード変化のラインが血管変化のラインを超えて広がる場合を type B，血管変化のラインがヨード変化のラインを超えて広がるものを type C とした．また，癌部と正常粘膜の IPCLs の口径を比較した．
結果：10 症例で画像強調拡大内視鏡観察を行ったのは 183 箇所で，その内観察箇所として有意と判断されたのは 160 箇所だった．病変全周にわたり，血管変化のラインとヨード変化のラインが一致した例はなかった．type A と判断されたのは 76 箇所（47.5%），type B と判断されたのは 79 箇所（49.4%），type C と判断されたのは 5 箇所（3.1%）だった．正常部の IPCLs の口径は 16.2 ± 3.7μm で，癌部の IPCLs の口径は 21.0 ± 4.4μm だった．
結語：食道扁平上皮癌辺縁部ではヨード染色性の変化が，表層上皮のいかなる血管変化よりも先行する．

横井　多恵 博士（医学）　Tae Yokoi

学位記番号　／乙第 1783 号　　**学位授与**　／平成 30 年 7 月 18 日

研究科専攻なし

学位論文　／ Peripapillary Diffuse Chorioretinal Atrophy in Children as a Sign of Eventual Pathologic Myopia in Adults
（病的近視眼の小児期の眼底所見に関する研究）
Ophthalmology　第 123 巻第 8 号　2016 年 8 月発表

論文審査委員／主査：前原　健寿　　副査：森尾　友宏　　副査：吉田　雅幸

〈論文要旨〉
「病的近視」は，眼球の後方部がいびつに変形することにより，網膜や視神経が障害され，しばしば失明に至る．日本における 2006 年の疫学研究（多治見スタディ）では失明原因の約 20% を占めていた．しかし，学童や若年において近視の程度が進んだ際，将来，失明原因となる病的近視にまで至るのか，眼鏡などを装用すれば一生良好な矯正視力を維持できるのかは不明であった．東京医科歯科大学眼科には，全国約 4000 名の登録患者を擁する強度近視専門外来がある．今回，我々は同外来通院中で，成人以降に病的近視による合併症を有した患者のうち，初診時年齢 15 歳以下，および経過観察期間 20 年以上を満たす 19 名の 35 眼について，小児期の眼底を後ろ向きに解析した．これにより将来の病的近視発症を示唆する特徴があるかどうかを調べた．
この結果，35 眼中 29 眼（83%）では，小児期にすでに視神経の周囲にびまん性萎縮病変がみられ，眼底所見が通常の学童近視と異なることが明らかになった．したがって，視神経周囲のびまん性萎縮は将来の病的近視発症を予測する重要なサインであると考えられた．今回の成果により，将来，病的近視による失明を起こしうるハイリスク小児と，眼鏡矯正などを行えば良好な視力を維持できる通常の学童近視とを，早期に鑑別することが可能となった．これらのハイリスク児に対しては，通常の学童近視の進行予防と異なるアプローチが必要である，と考えられた．

小林　真理子 博士（医学）　Mariko Kobayashi

学位記番号　／乙第 1784 号　　**学位授与**　／平成 30 年 7 月 18 日

研究科専攻なし

学位論文　／ Effect of a group intervention for children and their parents who have cancer
（がん患者の子どもと親へのグループ介入の効果について）
Palliative and Supportive Care　第 15 巻第 5 号 575–586 頁　平成 29 年 10 月発表

論文審査委員／主査：岡田　幸之　　副査：藤原　武男　　副査：豊福　明

〈論文要旨〉
がん患者の親をもつ学童期の子どもを対象に米国で開発された CLIMB® プログラムを 2010 年に導入し，日本文化に合うように工夫した日本版のプログラムを開発した．CLIMB® プログラム日本版の介入効果を検討するために，グループ介入前と介入後に，子ども

（38 名）と親（24 名）の双方に質問紙調査を実施し探索的に分析を行った．また介入後にプログラムの満足度評価を行い，グループ実施の可能性について検討した．子どもについては，全般的な心理的ストレスについては変化がなかったが，親の病気にまつわる PTSS（心的外傷後ストレス症状）得点は介入後に有意に減少していた．一方，患者である親の QOL は，グループ介入後に，身体面を除く，家族・社会面，感情面，機能面，スピリチュアリティおよび合計得点において顕著な改善が認められた．不安・抑うつ尺度および PTSS については有意な差は見られなかった．また親子双方のプログラム満足度は非常に高く，今後のグループ実施の可能性が示唆された．

遠藤　彰 博士（医学）　Akira Endo

学位記番号　／甲第 2377 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（救急災害医学）専攻

学位論文　／Development of Novel Criteria of the “Lethal Triad” as an Indicator of Decision Making in Current Trauma Care：A Retrospective Multicenter Observational Study in Japan
（治療方針決定の指針となりうる “外傷死の三徴” の新基準の開発；日本における多施設共同後方視的研究）
Critical Care Medicine　第 44 巻第 9 号 e797–803　平成 28 年 9 月発表

論文審査委員／主査：田邉　稔　　副査：重光　秀信　　副査：伏見　清秀

〈論文要旨〉

アシドーシス・凝固障害・低体温で構成される「外傷死の三徴」は重症外傷においてダメージコントロールを行う根拠のひとつとして長らく使用されてきた．その従来の基準を検証し，治療方針決定に有用な新たな基準を構築した．15 施設の救命救急センターに 2012 年の 1 年間に搬送された ISS ≧ 16 の患者を後方視的に検討した．計 796 例を解析した．従来基準を 1 項目以上満たしたときに死亡を予測する感度は 36%，特異度は 88% であり，3 項目では感度 4%，特異度 100% であった．すなわちこれらを満たした段階ではすでに死の転帰は避けられず，方針決定の根拠としては不適切と考えられた．三徴の枠組内で各種項目の転帰予測精度・閾値・影響力を検討し，FDP＞90μg/ml を大項目，BE＜－3mEq/L と体温＜36℃ を小項目とする新基準を構築した．新基準は大項目単独または小項目を同時に満たしたときに感度 83%，特異度 66% で転帰を予測した．新基準は方針決定の客観的根拠となり得る．

簡　伯任 博士（医学）　Po-Jen Chien

学位記番号　／甲第 2378 号　　学位授与　／平成 29 年 9 月 21 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（先端計測開発医学）専攻

学位論文　／Bio-sniffer（gas-phase biosensor）with secondary alcohol dehydrogenase（S–ADH）for determination of isopropanol in exhaled air as a potential volatile biomarker
（潜在的な揮発性バイオマーカーである呼気中イソプロパノールのための二級アルコール脱水素酵素を利用したバイオスニファ（気相用バイオセンサ））
Biosensors and Bioelectronics　第 91 巻 341–346 頁　平成 29 年 5 月発表

論文審査委員／主査：宮原　裕二　　副査：稲瀬　直彦　　副査：永井　亜希子

〈論文要旨〉

生体ガスには多様な揮発性有機成分が含まれ，高感度に計測することで，非侵襲での代謝評価・疾病スクリーニングが可能と考えられる．イソプロパノール（IPA）はケトン体であるアセトンの代謝物で，血液を介して呼気・尿として体外へ排泄され，呼気中の IPA 濃度は肝疾患，慢性閉塞性肺炎，肺癌等との関連が報告されている．本研究では，IPA 用の高感度な気相用バイオセンサを開発し，呼気計測に応用した．

本センサは，IPA を認識・酸化触媒する二級アルコール脱水素酵素（S–ADH）にて産生される還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ex．340 nm，fl．491 nm）を蛍光検出し測定する．計測系は，S–ADH 固定化膜を有するフローセル，紫外 LED，光電子増倍管にて構築した．実験ではセンサ特性を評価した後，健常者の呼気中 IPA 計測に行った．

本センサに標準 IPA ガスを負荷したところ，蛍光出力の増加及び濃度に応じた安定値が確認され，呼気中濃度を含む，1–9060 ppb の範囲で IPA の定量が可能であった．またガス選択性を調べたところ，IPA 以外では 2–butanol ガスにのみ出力（58%）を示したが，呼気中にはほとんど含まれないことから，呼気 IPA の選択的な計測が可能と判断した．最後に，本センサを健常者の呼気中 IPA 計測に供したところ，既報値と矛盾しない結果（16.0 ± 11.9 ppb：n = 67）が得られ，本センサによる呼気中 IPA 計測の有用性が確認された．今後，本センサを利用することで，簡便かつ非侵襲的な代謝評価・スクリーニング法が期待される．

大野　真紀 博士（医学）　Maki Ono

学位記番号　／甲第 2379 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文　／Feasibility，safety，and potential demand of emergent brain magnetic resonance imaging of patients with cardiac implantable electronic devices
（心臓植込みデバイス患者の緊急頭部 MRI 撮影の実現可能性，安全性，潜在需要に関する研究）
Journal of Arrhythmia　平成 29 年 2 月発表

論文審査委員／主査：横田　隆徳　　副査：大友　康裕　　副査：立石　宇貴秀

〈論文要旨〉

ペースメーカーや ICD などの心臓植込みデバイス患者で，緊急 MRI 撮影の実現可能性，安全性，及びその潜在需要については不明である．我々は 2012 年 10 月から 2016 年 9 月までの間のデバイス患者の MRI 撮影について後方視的に調査し，緊急撮影と予定撮影依

頼を比較した．11 件が救急外来を介した緊急撮影で，38 件は予定撮影であった．患者背景は両群で有意差を認めなかったが，緊急撮影では頭部撮影が有意に多かった（p＝0.002）．撮影理由と依頼した医師にも 2 群間で有意差を認めた（p＜0.001，p＝0.003）．救急外来経由の緊急撮影のうち，11 件中 10 件は頭部撮影で，10 件中 9 件は緊急頭部撮影が施行できた．救急受診から撮影までは 144±29 分で，循環器医師への撮影連絡から実際の撮影までは 60±10 分であった．9 件のうち 4 件が緊急 MRI により急性脳梗塞の確定診断がつき，2 件は緊急血栓溶解療法を受け神経学的に完全回復した．全ての緊急撮影は安全に施行され，合併症は認めなかった．心臓植込みデバイス患者の緊急 MRI 撮影では頭部の撮影に予定撮影と比較し潜在需要があり，また緊急撮影は急性期脳梗塞の診断治療のために実現可能で安全であることがわかった．

岡田　隆平 博士（医学）　Ryuhei Okada

学位記番号　／甲第 2380 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（臨床解剖学）専攻

学位論文　／The extended bundle of the tensor veli palatini：Anatomic consideration of the dilating mechanism of the Eustachian tube
（耳管周囲筋群の解剖：耳管開口機構における解剖学的考察）
Auris Nasus Larynx　平成 29 年 6 月発表

論文審査委員／主査：堤　剛　　副査：星　治　　副査：沢辺　元司

〈論文要旨〉

耳管周囲の筋肉の形態において未だに完全に統一された見解は得られていない．本研究はヒトにおける耳管周囲の筋肉の形態を調べるために行った．

12 体 24 側の成人献体頭部を使用し肉眼的解剖ならびに組織学的研究を行った．主たる結果として下記のものが認められた．①口蓋帆張筋の外側下方の筋束は翼突鉤で内側へ翻転することなく，外側へ走行し頬筋と連続していた．②口蓋帆張筋は耳管膜様部の外側部に付着していた．③上咽頭収縮筋と頬筋は外側では筋性に連続していた．④上咽頭収縮筋の一部の線維は口蓋腱膜の上に付着していた．⑤口蓋帆挙筋は耳管軟骨内側板のすぐ下方を走行していた．以上の結果より，口蓋帆張筋，頬筋，上咽頭収縮筋，口蓋帆挙筋が複雑に連携して力を及ぼすことで耳管が開口すると考えられた．

増戸　梨恵 博士（医学）　Rie Masudo

学位記番号　／甲第 2381 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／老化制御学系（血流制御内科学）専攻

学位論文　／Evaluation of human nonmercaptalbumin as a marker for oxidative stress and its association with various parameters in blood
（酸化型アルブミンの酸化ストレスマーカーとしての評価および各種血中パラメーターとの関連性について）
Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition　平成 29 年 7 月発表

論文審査委員／主査：東田　修二　　副査：戸塚　実　　副査：宮坂　尚幸

〈論文要旨〉

酸化型アルブミンは酸化ストレスマーカーとして有用と考えられるが，測定に時間を要することが問題であった．我々はヒト非メルカプトアルブミン（酸化型アルブミン，HNA）の測定について，最近確立された従来法と比較して短時間に測定可能な陰イオン交換 HPLC 法により測定した HNA の評価を行った．60 名の検診受診者において，血清 HNA の平均値は 25.1±3.0% で男女差はなく，年齢と有意な正の相関が認められた．酸化ストレスとの関連性が報告されている C–反応性蛋白，γ–グルタミルトランスフェラーゼおよび鉄と HNA との間に相関はみられなかったが，収縮期血圧，脈圧，ボディマス指数との間に有意な正の相関が認められた．また，HNA と AST，LDH，BUN およびクレアチニンとの間に有意な正の相関が認められたことから酸化ストレスは肝障害や腎機能に関連することが示唆された．さらに，男女別にみると HNA は女性で尿酸との間に有意な正の相関がみられたことから，女性においてのみ高尿酸値が酸化ストレスの増大につながることが示唆された．その他に性差が認められた項目について，白血球数が女性おいて，一方，赤血球関連項目が男性において HNA との間に有意な相関がみられた．結論として，健常人の血清 HNA 値は既報の通りおよそ 25% であり，酸化ストレスは高血圧，肥満，肝障害，腎機能，貧血と密接に関連する可能性が示された．

大畠　慶映 博士（医学）　Yoshiteru Ohata

学位記番号　／甲第 2382 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（肝胆膵外科学）専攻

学位論文　／Acquired Resistance with Epigenetic Alterations Under Long-Term Antiangiogenic Therapy for Hepatocellular Carcinoma
（肝細胞癌の長期抗血管新生療法による耐性獲得とエピジェネティック変化）
Molecular Cancer Therapeutics　第 16 巻第 6 号 1155–1165 頁　平成 29 年 2 月発表

論文審査委員／主査：稲澤　譲治　　副査：植竹　宏之　　副査：渡邉　守

〈論文要旨〉

抗血管新生療法は，肝細胞癌（HCC）を含む固形腫瘍に対して初期は有効であっても，最終的には腫瘍が再発・進行し，かえって予後不良となることさえある．この問題を解決するため，我々はヒト HCC 細胞株を免疫不全マウスに皮下移植して VEGFR 阻害剤を投与し，残存した腫瘍片を次のマウスに皮下移植して阻害剤投与を行う操作を 12 回繰り返し，in vivo で薬剤耐性株を確立することに成功した．そして，親株と薬剤耐性株で遺伝子発現を網羅的に比較し，薬剤耐性株で高発現している遺伝子として thymosin beta 4

(Tβ4) を同定した．両株間での Tβ4 のエピジェネティック変化を解析すると，薬剤耐性株ではプロモーター領域の DNA 脱メチル化およびヒストン H3 の活性型修飾が認められ，結果として Tβ4 発現が誘導されていることが示唆された．ヒト HCC 細胞株における Tβ4 の過剰発現によって，in vitro のスフェア形成能・遊走能・浸潤能が顕著に亢進した．また in vivo でも造腫瘍能を亢進し，VEGFR 阻害剤 sorafenib による腫瘍増殖抑制効果を減弱した．臨床的には，sorafenib 治療を受けた HCC 患者において，Tβ4 高発現群では無増悪生存率が有意に低いことを見出した．本研究において，エピジェネティック変化により誘導された Tβ4 の発現が，スフェア形成能や造腫瘍能などの癌幹細胞性の獲得と抗血管新生療法に対する耐性化に寄与していることが明らかになり，エピジェネティック制御が薬剤耐性化を阻止する重要な標的となる可能性が示唆された．

髙山　啓 博士（医学）　Kei Takayama

学位記番号　／甲第 2383 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系（循環制御内科学）専攻

学位論文　／Early Recurrence after Longstanding Persistent Atrial Fibrillation Ablation：Time Course, Optimization of the Blanking Period, and Clinical Outcome
（持続性心房細動アブレーション後の早期再発：経時的変化，ブランキングピリオドの最適化と臨床的予後に関する研究）
International Heart Journal　平成 30 年 3 月発表予定

論文審査委員／主査：古川　哲史　　副査：吉田　雅幸　　副査：笹野　哲郎

〈論文要旨〉

持続性心房細動に対するアブレーション後は，多くの症例で早期再発を認める．持続性心房細動に対しアブレーション実施した 204 例の術後経過を検討したところ，115 例で初回治療後 60 日以内に早期再発を認めた．受信者動作操作曲線を用いた検討から，適正なブランキングピリオドは 15 日であった．非早期再発群と初回治療後 15 日以内の早期再発群では，初回治療後 16 日以降の早期再発群と比較して，有意に晩期再発は少なく臨床的予後は良好であった．また，長期の心房細動持続期間と左房径の拡大は，初回治療後 16 日以降の早期再発群の独立した予測因子であった．さらに，再治療を施行した 101 例の検討では，肺静脈左房再伝導群は非再伝導群と比較して，初回治療から早期再発までの期間が有意に延長していた．

木脇　圭一 博士（医学）　Keiichi Kinowaki

学位記番号　／甲第 2384 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（包括病理学）専攻

学位論文　／Clinical and pathological significance of myeloid differentiation factor 88 expression in human hepatocellular carcinoma tissues
（ヒト肝細胞癌における MyD88 発現の臨床病理学的意義に関する研究）
Pathology International　第 67 巻第 5 号 256–263 頁　平成 29 年 3 月発表

論文審査委員／主査：田中　真二　　副査：田中　雄二郎　　副査：沢辺　元司

〈論文要旨〉

Toll 様受容体（TLR）を含む自然免疫系は炎症や発癌において重要な役割を果たす．MyD88（myeloid differentiation factor 88）は TLR のアダプター分子であり，発癌に様々な影響を及ぼす事が知られているが，肝細胞癌（HCC）の発癌における MyD88 の働きは分かっていない．本研究ではヒト HCC における MyD88 の発現と臨床病理学的因子の関係について免疫組織化学染色，Western blot，定量的 RT–PCR（qRT–PCR）を用いて解析した．HBs 抗原陽性の症例や腫瘍径 3cm 以上の症例，脈管侵襲や肝内転移を示す症例で MyD88 の発現が有意に減弱した．Western blot では正常肝組織と HCC いずれでも性差が認められ，肝硬変症例において MyD88 タンパクの発現が有意に低下していた．qRT–PCR では脈管侵襲を伴う症例において MyD88 mRNA のレベルが低下していた．これらの結果は先行研究と異なり，MyD88 の発現低下が HCC の進展と関連する事を示唆した．

白井　剛 博士（医学）　Tsuyoshi Shirai

学位記番号　／甲第 2385 号　　**学位授与**　／平成 29 年 9 月 21 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（統合呼吸器病学）専攻

学位論文　／Protein antigen of bird-related hypersensitivity pneumonitis in pigeon serum and dropping
（鳥関連過敏性肺炎の原因抗原に関する研究）
Respiratory Research　第 18 巻第 65 号　平成 29 年 4 月発表

論文審査委員／主査：東田　修二　　副査：横関　博雄　　副査：上阪　等

〈論文要旨〉

今回の研究で，我々はハト血清，ハト腸，PDE と鳥関連過敏性肺炎患者血清を使った Western blotting から，ハト血清，PDE に共通して含まれるタンパク，ハト immunoglobulin lambda-like polypeptide–1（IGLL–1）を同定した．リコンビナントハト IGLL–1 を使用した ELISA では急性鳥関連過敏性肺炎患者群で，対照疾患患者群，健常者に比べ高い血清 IgG 抗体価を示し，かつ PBMC に抗原としてハト IGLL–1 を添加したリンパ球幼若化試験では急性，慢性鳥関連過敏性肺炎患者ともに 40% 程度が陽性となった．またリコンビナントハト IGLL–1 添加により患者 PBMC の培養上清中のサイトカインは Th1 優位に変化し，ハト IGLL–1 が，鳥関連過敏性肺炎の原因抗原であることが示唆された．

榊原　ゆみ 博士（医学）　Yumi Sakakibara

学位記番号　／甲第 2386 号　　学位授与　／平成 29 年 9 月 21 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（統合呼吸器病学）専攻

学位論文　／Radiopathological Features and Identification of Mycobacterial Infections in Granulomatous Nodules Resected from the Lung
（切除肺肉芽腫病変の画像病理学的特徴および抗酸菌症診断）
Respiration　第 93 巻第 4 号 264–270 頁　平成 29 年 2 月発表

論文審査委員／主査：大久保　憲一　　副査：立石　宇貴秀　　副査：沢辺　元司

〈論文要旨〉

肺肉芽腫病変は画像的特徴が肺癌と類似し鑑別が困難なことがあるため，しばしば外科的に切除される．切除された肺肉芽腫病変の多くは抗酸菌感染症が原因であるとされているが，確定診断に至らない症例も数多く経験する．今回我々は，肺癌が疑われ切除された孤発性肉芽腫病変において，画像的特徴と病理学的特徴および抗酸菌診断に関し検討した．

22 例中 19 例（86%）で培養，免疫染色，遺伝子解析のいずれかの方法で抗酸菌症所見が得られ，切除肉芽腫病変の主因は抗酸菌感染であることが明らかになった．免疫染色での陽性率は高いが菌種同定は出来ない点が問題であった．ゴールドスタンダードである抗酸菌培養は陽性率 45% であり，病変が大きい場合は培養が陽性になる傾向にあった．一方 18–fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography（^{18}F–FDG–PET）にて高集積を認める病変では結核菌 DNA 検出が診断に有用なツールとなる可能性が示唆された．また培養で非結核性抗酸菌を検出した病変において結核菌 DNA 陽性例が含まれ，重複感染に留意が必要と思われる．

VIBOONYASEK Suteera 博士（医学）　Suteera Viboonyasek

学位記番号　／甲第 2387 号　　学位授与　／平成 29 年 9 月 21 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（システム神経生理学）専攻

学位論文　／Spatial rearrangement of Purkinje cell subsets forms the transverse and longitudinal compartmentalization in the mouse embryonic cerebellum
（マウス胎仔小脳においてプルキンエ細胞の小集団の空間的な再配置が横方向と縦方向の区画構造を形成させる）
Journal of Comparative Neurology　第 525 巻第 14 号 2971–2990 頁　平成 29 年 10 月発表

論文審査委員／主査：田中　光一　　副査：寺田　純雄　　副査：石川　欽也

〈論文要旨〉

成獣の小脳皮質は，横方向に襞をなす小葉と分子発現パタンの特徴が一致するプルキンエ細胞亜集団の縦縞状の配置による縦横の区画構造が存在する．区画ごとに機能の基盤となる軸索投射パタンが異なるが，小脳の大まかな機能区分としては，前の小葉と後ろの小葉が感覚運動機能に関係し，中央の小葉が非運動機能と視運動機能に関係するとされる．発達形成過程の点からは，胎生期 17.5 日齢のマウス小脳で，成獣の区画構造の元となる 50 余りの区画構造が，プルキンエ細胞亜集団としてすでに形成されていることが報告されている．本研究においては，胎生期 14.5 から 17.5 日齢（E14.5–E17.5）に焦点をあて，特にプロトカドヘリン 10（Pcdh10）陽性のプルキンエ細胞集団の存在領域の変化を三次元的に解析し，小脳の区画構造の形成過程の理解を試みた．

Pcdh10 遺伝子の発現がベータガラクトシダーゼ発現で標識された OL–KO マウスの胎仔を用い，ヘテロ接合体胎仔の脳では全小脳標本および連続切片の X–gal 染色を行い，野生型胎仔の脳では連続切片においてプルキンエ細胞およびその亜集団のマーカー分子の免疫染色を行った．連続切片染色の顕微鏡画像から，三次元コンピューターソフトウエアにより領域の再構築を行った．

4 個の Pcdh10 陽性のプルキンエ細胞集団の存在領域（m–P，d–P，c–P，ml–）を E14.5 小脳で明らかにし，それらを E17.5 小脳まで追跡した．それら領域の多くは縦方向に伸展して各小葉に分布していく変化を主に示した．しかし，領域の一部は，横（外側）方向への伸展または移動を行って中央の小葉（第 VIb-VII 小葉と第 I 脚）に配置された．この再配置が，成獣の中央の小葉において縦縞構造が外側へシフトしさらに感覚運動領域が前と後ろの小葉に分離して存在することの原因であることが示唆された．

落合　香苗 博士（医学）　Kanae Ochiai

学位記番号　／甲第 2388 号　　学位授与　／平成 29 年 9 月 21 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（救急災害医学）専攻

学位論文　／Increasing or fluctuating bispectral index values during post-resuscitation targeted temperature management can predict clinical seizures after rewarming
（心停止蘇生後体温管理療法中におけるバイスペクトラルインデックスの上昇や変動は復温後の痙攣後遺症を予測する）
Resuscitation　第 114 巻 106–112 頁　平成 29 年 5 月発表

論文審査委員／主査：前原　健寿　　副査：内田　篤治郎　　副査：重光　秀信

〈論文要旨〉

心停止蘇生後体温管理療法（TTM）における Bispectral Index（BIS）の上昇と復温後の痙攣発作発生・神経学的転帰との関連につき検討するため，東京都の 3 次医療施設において心停止蘇生後体温管理療法を行った成人心停止蘇生後患者を対象に単施設後ろ向きの予後予測研究を行った．体温管理開始から復温完了までの BIS を測定して BIS 平均値・BIS 標準偏差・BIS 回帰係数を算出し，蘇生 30 日時点における復温後痙攣発作の発生と神経学的転帰不良を評価項目とした．心停止蘇生後，集中治療室に入室した 534 症例のうち，103 症例を対象とした．30.1% の症例が復温後痙攣発作を生じ，50.5% の症例で 30 日後神経学的転帰不良であった．復温後痙攣発作の予測精度は BIS 標準偏差（area under the ROC curve［AUC］= 0.763），BIS 回帰係数（AUC = 0.763）が BIS 平均値（AUC = 0.657）に比べ高く，神経学的転帰の予測精度は BIS 平均値（AUC = 0.861）が最も高かった．以上より，蘇生度体温管理療法中の BIS

の上昇や急激な変動は復温後の痙攣発作の予測因子となると示唆された．

秀瀬　真輔 博士（医学）　Shinsuke Hidese

学位記番号　／甲第 2389 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（NCNP 脳機能病態学）専攻

学位論文　／Cerebrospinal fluid neural cell adhesion molecule levels and their correlation with clinical variables in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder
（統合失調症，双極性障害，および大うつ病性障害患者における脳脊髄液中 NCAM 量とその臨床変数との相関に関する研究）
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry　第 76 巻 12–18 頁　平成 29 年 6 月発表

論文審査委員／主査：岡澤　均　　副査：西川　徹　　副査：横田　隆徳

〈論文要旨〉

Neural cell adhesion molecule（NCAM）は神経可塑性において重要な働きをする分子である．NCAM と精神疾患との関連は示唆されていたが，脳脊髄液中 NCAM 量に関する先行研究では一致した結果が得られていない．そこで本研究は，統合失調症，双極性障害，および大うつ病性障害患者の脳脊髄液中 NCAM 量を調べ，健常者と比較するとともに NCAM と臨床症状の関連について検討することを目的とした．対象は年齢，性，および人種をマッチした統合失調症患者 85 名，双極性障害患者 57 名，大うつ病性障害患者 83 名，および健常対照者 111 名であった．腰椎穿刺で採取した脳脊髄液中 NCAM を enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法で定量した．年齢と性を統制した共分散分析において，全精神疾患患者，なかでも双極性障害患者の NCAM 量が健常対照者に比して有意に低下していた．NCAM 量は双極性障害群，大うつ病性障害群，および健常対照群で年齢と有意に正に相関していた．NCAM 量は双極性障害患者の抑うつスコアと有意な負の相関を示した．また，NCAM 量は統合失調症患者の陰性症状スコアと有意な負の相関を示し，カテゴリー流暢性および文字流暢性スコアと有意な正の相関を示した．以上から，脳脊髄液中 NCAM 量は，精神疾患，とりわけ双極性障害患者において健常対照者と比べて減少していること，NCAM 量は双極性障害および統合失調症患者の症状と相関することが明らかになり，中枢神経系 NCAM の低下が重篤な精神疾患の病態に関与することが示唆された．

鈴木　陽子 博士（医学）　Yoko Suzuki

学位記番号　／甲第 2390 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（心療・緩和医療学）専攻

学位論文　／Is prolongation of correctedQT interval associated with seizures induced by electroconvulsive therapy reduced by atropine sulfate?
（電気けいれん療法術中の補正 QT 時間に関する研究）
Pacing and Clinical Electrophysiology　平成 29 年 9 月発表

論文審査委員／主査：古川　哲史　　副査：平尾　見三　　副査：平井　伸英

〈論文要旨〉

修正型電気けいれん療法の心電図上の異常が報告されている．心電図から得られる補正 QT 時間（corrected QT；QTc）の延長は心室の再分極延長の指標であり，torsade de pointes（TdP）のような心室性不整脈のトリガーになる可能性がある．本研究では ECT 術中の全般性強直間代発作中の QTc の変化と硫酸アトロピン投与の有無との関係を評価した．32 名のうつ病患者（25 名女性，67.4 ± 8.7 歳）を対象とした．通電前 30 秒の QTc の平均値を baseline 値とした．QTc について通電後 20–30 秒間の平均値，140–150 秒間の平均値を比較した．QTc において通電後 20–30 秒間の有意な延長および 140–150 秒間の有意な短縮を示した．硫酸アトロピン使用により，QTc 延長が抑制された．これらのデータは ECT によって通電直後に TdP のリスクが増加する可能性を示した．TdP を含めた心室性不整脈のリスクは，硫酸アトロピン投与によって緩和される可能性がある．

宮本　憲一 博士（医学）　Norikazu Miyamoto

学位記番号　／甲第 2391 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／老化制御学系（包括病理学）専攻

学位論文　／Differential expression of ACINUS variants in bone marrow in myelodysplastic syndromes
（骨髄異形成症候群の骨髄における ACINUS 亜型の発現差異についての研究）
International Journal of Clinical and Experimental Pathology　第 10 巻第 4 号 4330–4338 頁　平成 29 年 4 月発表

論文審査委員／主査：三浦　修　　副査：沢辺　元司　　副査：清水　重臣

〈論文要旨〉

骨髄異形成症候群（MDS）の骨髄中の造血細胞では複雑な細胞動態，活発な細胞増殖，および頻繁なアポトーシスが認められる．MDS の骨髄での細胞動態制御に対する ACINUS 発現の影響を検討するため，対照患者，MDS，MDS から発症した白血病（OL），*de novo* AML の患者の骨髄検体について免疫組織化学的分析および定量的 PCR を用いた分析を行った．MDS，OL，*de novo* AML 群では ACINUS の発現亢進を認めた．ACINUS-S' RNA は同様のパターンで発現亢進していたが，ACINUS-L にはそのようなパターンは認められなかった．*In vitro* の系では ACINUS-S' の発現亢進は細胞増殖を示した．以上から ACINUS 亜型は MDS，OL，AML といった骨髄腫瘍において異なる発現パターンと機能を果たしていることが示唆された．

韋　雪濤 博士（医学）　Xuetao Wei

学位記番号　／甲第 2392 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系系（整形外科学）専攻

学位論文　／Augmentation of Fracture Healing by Hydroxyapatite/Collagen Paste and Bone Morphogenetic Protein–2 Evaluated Using a Rat Femur Osteotomy Model
（ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体および Bone morphogenetic protein–2 による骨癒合促進効果・・・ラット大腿骨骨切りモデルによる検討）
Journal of Orthopaedic Research　平成 29 年 7 月発表

論文審査委員／主査：関矢　一郎　　副査：淺原　弘嗣　　副査：山下　仁大

〈論文要旨〉

【考察】本研究では高い骨伝導能を有する HAp/Col を骨折部に移植することで，周囲の幹細胞や前駆細胞を刺激し骨癒合が促進できるのではないかと仮説を立て，ラットの骨切りモデルを使用して効果を検証した．また，HAp/Col は BMP のキャリアとしても優れた特性を有していることから，BMP–2 を組み合わせての効果も検証した．

本研究では 1mm という，比較的小さな骨欠損を伴う骨切りモデルであり，一般的には自然治癒するとされている．しかしながら本研究でのコントロール群は一例も骨癒合が得られなかった．一般的には癒合不全は固定性が不良な場合に生じることが多いが，本研究では摘出時に明らかな可動性を認める検体は無かった．このことから，固定性不良が原因とは考えにくいが PEEK プレートの強度不足によるマイクロモーションが原因である可能性も否定できない．一方で，強固すぎる固定を長期間続けると骨癒合が遅延するというラットモデルを用いた報告もある．また，大腿骨のワイヤー挿入部を境に骨髄の様相が異なっており，挿入したワイヤーが太過ぎたために骨髄腔の交通を遮断し，骨癒合を阻害した可能性も考えられるが，本実験ではその原因を特定することはできなかった．HAp/Col 群では，新生骨の量はコントロール群よりも多かったものの，2 例しか骨癒合は得られておらず，本実験モデルでは骨癒合促進効果を確認するまでには至らなかった．HAp/Col＋BMP–2 群では全例で骨癒合が得られ骨癒合促進効果が確認された．BMP は強力な骨誘導能を有していることから，本実験モデルのように骨髄腔の交通が阻害されているような場合でも，周囲の筋肉組織から細胞を導引することで骨癒合を得ることができたと考えられる．また，同じ BMP を用いた ACS＋BMP–2 群よりも癒合率が高かったが，これは HAp/Col の BMP–2 の担体としての優位性に原因があると考えられる．BMP の吸着および徐放の結果が示す通り，BMP の吸着，徐放には不利と考えられる FBS 中でも HAp/Col は BMP–2 を長期にわたり保持することができていた．

骨折での臨床応用を想定すると，HAp/Col ペーストにはさらなるメリットがある．ACS を含む他のインプラントとは異なり，注入が可能であるため手術を要しないようなごく一般的な骨折にも応用が可能である．しかしながら，実際の臨床での実用性に関しては，効果とコストあるいは効果とリスクのバランスを評価できるような実験モデルでの更なる検討が必要であると考えられる．

また，本研究で用いた HAp/Col ペーストは，HAp/Col 線維と生理食塩水だけを混合したものである．したがって，移植後は体液の循環などにより容易に拡散してしまう可能性があり，その場合，HAp/Col による効果は早期に減弱してしまうと考えられる．今後は，HAp/Col の拡散を防止するようなバインダーの添加に関しても検討を行っていく．

【結論】HAp/Col ペーストの骨癒合促進効果が示唆された．また，HAp/Col ペーストに BMP–2 を添加することで強力な骨癒合促進効果を発揮することが確認された．

津山　直子 博士（医学）　Naoko Tsuyama

学位記番号　／甲第 2393 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（包括病理学）専攻

学位論文　／BCL2 expression in DLBCL：reappraisal of immunohistochemistry with new criteria for therapeutic biomarker evaluation
（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫における BCL2 蛋白の発現に関する研究）
blood　第 130 巻第 4 号 489–500 頁　平成 29 年 7 月発表

論文審査委員／主査：東田　修二　　副査：三浦　修　　副査：沢辺　元司

〈論文要旨〉

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL）は我が国で最も頻度の高いリンパ腫病型である．抗アポトーシス蛋白 BCL2 の高発現は DLBCL において予後不良因子であることが報告されてきたが，バイオマーカーとしての発現測定法，判定基準は報告によって異なり確立していない．

初発 DLBCL 456 例を対象に，腫瘍細胞における BCL2 蛋白の発現を免疫組織化学法で検出し，標準的治療法である R-CHOP（rituximab，cyclophosphamide，doxorubicin，vincristine，prednisone 併用療法）治療の予後との関連を評価した．免疫染色の結果は，病理医が顕微鏡下に陽性腫瘍細胞率と染色強度を判定，それらに基づく 4 段階のスコアリングシステム（0〜3＋）を考案した．各症例にスコアを付し，デジタル画像解析によって得られた数値と比較し，その再現性を確認した．

Training コホート 218 例において，BCL2 高発現（スコア 3＋）は 89 例（41％）に見られた．スコア 3＋群はスコア 0〜2＋群と比較し初回治療後の寛解率が有意に低く，寛解例においても再発率が有意に高かった．生存分析では progression-free survival，overall survival 両者においてスコア 3＋群が有意に予後不良であった．同様の結果は validation コホート 238 例においても確認された．多変量解析では，BCL2 スコア 3＋は国際的予後指標 International prognostic index とともに，独立した予後不良因子であることが示された．現在，海外では BCL2 蛋白を発現するある種の血液がんに対して BCL2 蛋白阻害剤が治療薬として承認されている．本研究では，我々が提唱した BCL2 発現の判定基準が，（1）DLBCL の予後予測に有用であること，（2）病理医が簡便かつ再現性高く施行できること，を示した．したがって，将来的に BCL2 蛋白阻害剤が DLBCL にも適応となった場合，そのバイオマーカー診断法の候補として本判定基準を用いた免疫染色法は有用であろうと考えた．

細川　敦美 博士（医学）　Atsumi Hosokawa

学位記番号　／甲第 2394 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（発生発達病態学）専攻

学位論文　／Molecular mechanisms of insulin resistance in 2 cases of primary insulin receptor defect-associated diseases
（インスリン受容体異常症の病態解明：自験例 2 例の分子内分泌学的検討）
Pediatric Diabetes　平成 29 年 2 月発表

論文審査委員／主査：木村　彰方　　副査：宮坂　尚幸　　副査：吉本　貴宣

〈論文要旨〉

インスリン受容体（INSR）異常症は，インスリン抵抗性を引き起こし，幅広い表現型を呈する．一般的に片アリル変異では A 型インスリン抵抗症を呈し，両アリル変異では最重症型である妖精症を生じるとされる．*INSR* 遺伝子変異を同定した A 型インスリン抵抗症例（症例 1）と妖精症例（症例 2）について，機能解析結果を報告する．

両症例に対し，Sanger 法で *INSR* 遺伝子を解析した．検出された変異 INSR におけるタンパク質量・リガンド結合能・自己リン酸化能について強制発現系を用いて解析を行った．また症例 2 で患者リンパ球由来不死化細胞を用い *INSR* の mRNA 発現量を qRT–PCR にて定量した．

INSR 遺伝子において，症例 1 で父方由来の c．3436G＞A（p.Gly1146Arg），症例 2 で母方由来の c．294C＞A（p.Ser98Arg：新規変異）のヘテロ接合性変異を同定した．Gly1146 はチロシンキナーゼドメインに存在し，p.Gly1146Arg ではリン酸化能が障害されていた．Ser98 はリガンド結合ドメインに位置し，p.Ser98Arg ではインスリン結合能が低下していた．症例 2 では片アリル変異に加え，患児および父由来のリンパ芽球細胞株で *INSR* mRNA 発現量の低下を認めた．

新規変異を含む 2 種の *INSR* ミスセンス変異を同定し，機能解析にて疾患原性を確認した．本解析により，いずれの症例においても遺伝リスクについて確定することができた．また症例 2 については，定量 PCR の結果から，変異がない *INSR* 遺伝子アリルにおいても何らかの発現調節機構の障害により発現量が低下したことで，重症型を呈したと考えられた．

INSR 異常症において，遺伝子解析および発現量解析が重要であることが示唆された．

平井　作京 博士（医学）　Sakyo Hirai

学位記番号　／甲第 2395 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経機能外科学）専攻

学位論文　／Correlation between Clinical Presentations and Hemodynamic Parameters Measured by Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging in Adult Patients with Moyamoya Disease
（成人もやもや病における発症形式と DSC–MRI を用いた脳循環動態測定の相関）
Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases　平成 29 年 8 月発表

論文審査委員／主査：立石　宇貴秀　　副査：横田　隆徳　　副査：根本　繁

〈論文要旨〉

脳循環代謝の測定はもやもや病患者の臨床管理において非常に重要である．今回我々は，成人もやもや病患者の発症形式と Dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging（DSC–MRI）を用いた脳循環動態の測定との相関について検討した．対象は，122 例の成人もやもや病患者（男性：30 例，女性：92 例，平均年齢：34.2 歳（15–60 歳））の 157 半球である．DSC–MRI を用いて大脳の各領域について，小脳を対象領域とした cerebral blood volume（CBV）比，mean transit time（MTT）差を測定した．対象患者を発症時の症候別に無症候（NS）群と 3 つの症候群（出血（H）群，脳梗塞（I）群，一過性脳虚血発作（T）群）の 4 型に分類した．CBV 比は T，I 群で NS 群に比較して有意に全大脳皮質領域で上昇していた（P＜0.01）．H 群は NS 群に比較して前頭葉のみで有意に上昇していた．症候群間では有意差は認められなかった．MTT 差では，T，I 群で NS 群に比較して全大脳皮質領域で上昇していた．H 群は，T 群と比較して，前頭葉と rolandic area で有意に低値であった．DSC–MRI による脳循環動態の測定は，もやもや病患者の臨床症状を反映していた．CBV と MTT で重度の脳虚血を検出できるだけでなく，軽微な脳循環代謝異常が検出可能であった．DCS–MRI は成人もやもや病の病態把握において汎用性の高い有用な modality である．

松本　有加 博士（医学）　Yuka Matsumoto

学位記番号　／甲第 2396 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化器病態学）専攻

学位論文　／Distinct intestinal adaptation for vitamin B12 and bile acid absorption revealed in a new mouse model of massive ileocecal resection
（新規小腸切除マウスモデルの確立とビタミン B12 と胆汁酸吸収に関わる腸管順応機構解析）
Biology Open　第 6 巻第 9 号 1364–1374 頁　平成 29 年 9 月発表

論文審査委員／主査：植竹　宏之　　副査：江石　義信　　副査：金井　正美

〈論文要旨〉

回盲部切除は重篤な栄養不良を呈する短腸症候群の原因となる．小腸切除後の残存腸管では構造的順応反応が起こることが知られるが，腸上皮の部位特異的吸収機能の代償性変化に関する解析は進んでいない．本研究ではヒトの重篤な SBS を模倣する広範囲 ICR マウスモデルを開発し，残存腸管が失われた回腸の特異的機能を代償するかを調べた．回腸で吸収される胆汁酸に関連する遺伝子群は大腸で有意に増加した一方，回腸でのビタミン B12 吸収に不可欠な Cubilin は mRNA と蛋白のいずれにおいても増加しなかった．血清ビタミン B12 値は有意な低下を認め，術後の代償的 Cubilin 発現誘導の欠如がビタミン B12 欠乏を引き起こすことが示唆された．本

結果より，小腸切除後に見られる部位特異的腸上皮機能の順応反応は，回腸特異的吸収機構に一律ではないことが明らかとなった．また本モデルはヒトの SBS 病態解析と治療法開発に有用となるものと考えた．

佐野　元子 博士（医学）　Motoko Sano

学位記番号　／甲第 2397 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／環境社会医歯学系（医療情報システム学）専攻

学位論文　／Association of Palliative Care Consultation With Reducing Inpatient Chemotherapy Use in Elderly Patients With Cancer in Japan：Analysis Using a Nationwide Administrative Database
（日本における高齢がん患者に対する緩和ケア介入と入院化学療法低減の関係：全国診療報酬データを用いた分析）
American Journal of Hospice and Palliative Medicine　第 34 巻第 7 号 685–691 頁　平成 29 年 8 月発表

論文審査委員／主査：三宅　智　　副査：吉田　雅幸　　副査：松島　英介

〈論文要旨〉

終末期医療における患者ニーズが多様化する中，積極的な治療の是非が大きな議論となっている．焦点の一つは，死亡直前まで行われる化学療法である．本研究では，全国診療報酬データ（以下，DPC データ）を用いて国内高齢がん患者における「緩和ケアの介入」と「死亡前 2 週間以内の化学療法実施」との関係を明らかにすることを目的とした．

積極的な治療が患者のアウトカムに与える影響についての研究は，欧米やアジア各国でこの 10 年ほどの間に盛んに行われてきた．評価指標はいくつかあるが，終末期がん患者に対する死亡間近の化学療法施行は，一貫して積極的かつ延命的な治療と考えられている．日本の場合，がんを原因とした死亡患者の約 90% が病院で亡くなっており，約 20% を 75 歳以上の高齢者が占めているのが特徴的である．

本研究は，2010 年 4 月から 3 年間で国内の DPC 病院にて入院加療した患者のうち，65 歳以上，がん進行ステージ 3 以上，5 大がん（肺・胃・大腸・肝・乳）で死亡した 26,012 症例を対象とし，カイ二乗検定およびロジスティック回帰分析を行った．

対象症例中，死亡前 2 週間以内の化学療法施行率は 3.7% と，諸外国と比して低かった．また，男性，若年層，初発がんの患者は化学療法を実施される率が有意に高かった．緩和ケアを受けた患者は 3,134 人（12%）で，そのうち，死亡前 2 週間以内に化学療法を施行されたのは 46 人（1.5%）であった．一方，緩和ケアを受けなかった群で化学療法を受けたのは 909 人（4%）であった（オッズ比［OR］0.35；95% 信頼区間［CI］0.26–0.48）．日本では入院中の終末期がん患者に対する積極的な化学療法が少ない中，緩和ケアを受けた患者ではさらにその傾向が強まることが示された．

奥村　敬子 博士（医学）　Keiko Okumura

学位記番号　／甲第 2398 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（臨床解剖学）専攻

学位論文　／Prospective analyses of female urinary incontinence symptoms following total hip arthroplasty
（人工股関節置換術が女性の尿失禁に与える影響についての前向き研究）
International Urogynecology Journal　第 28 巻第 4 号 561–568 頁　平成 29 年 4 月発表

論文審査委員／主査：藤井　靖久　　副査：藤原　武男　　副査：神野　哲也

〈論文要旨〉

変形性股関節症の女性患者に対する人工股関節置換術（THA）が尿失禁を改善することは報告されているが，その尿失禁タイプや重症度は不明である．本研究ではそれぞれのタイプの尿失禁に対する THA 後の改善について評価し，解剖学的な考察を含め報告する．

前方アプローチによる THA が行われた尿失禁のある 50 人の女性を評価した．主要下部尿路症状質問票（CLSS），排尿困窮度調査（UDI–6），国際前立腺症状スコア（IPSS），過活動膀胱症状質問票（OABSS）の 4 つの質問票と尿流測定・残尿測定で評価した．股関節機能は Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index（WOMAC）・関節可動域（ROM）で評価した．

50 人の患者のうち，21 人が腹圧性尿失禁（SUI），16 人が混合性尿失禁（MUI），8 人が切迫性尿失禁（UUI）であった．36 人（72%）が改善以上であり，改善もしくは治癒の率は，SUI では 76%，MUI は 100%，UUI は 50% であった．ROM は，尿失禁の治癒・改善群の方が不変・悪化群に比べ明らかに改善していた．

これらのデータから，股関節疾患の患者において，股関節の治療が尿失禁の治療としても有益であることが示された．

粟野　暢康 博士（医学）　Nobuyasu Awano

学位記番号　／甲第 2399 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（人体病理学）専攻

学位論文　／Histological analysis of vasculopathy associated with pulmonary hypertension in combined pulmonary fibrosis and emphysema：comparison with idiopathic pulmonary fibrosis or emphysema alone
（気腫合併肺線維症における，肺高血圧症に関連する血管病変の病理学的検討　―特発性肺線維症，肺気腫との比較―）
Histopathology　第 70 巻第 6 号 896–905 頁　平成 29 年 5 月発表

論文審査委員／主査：大久保　憲一　　副査：宮﨑　泰成　　副査：明石　巧

〈論文要旨〉

気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema：CPFE）の剖検症例における肺血管病変の病理学的特徴を評価し，特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）と肺気腫（emphysema）の剖検症例における所見と比較した．日本赤十字社医療センターにて施行された上記 3 疾患の剖検症例を後方視的に解析し，線維化部，気腫化部，比較的肺構造が維持された部分（保存部）の肺血管病変を評価した．CPFE 群では中等度から高度の肺動脈病変を認めたが，線維化部と気腫化部では 3 群間で有意差

を認めなかった．一方，保存部の肺動脈病変は3群間で有意差を認め，CPFE群が最も重症であった．静脈・細静脈病変，細動脈病変も同様に，線維化部と気腫化部では3群間で重症度に有意差を認めず，保存部ではCPFE群が最も重症であった．CPFE群では肺血管病変が線維化部と気腫化部のみならず保存部にも認められ，肺野全体に病変が及んでいると示唆された．この病理学的変化は，CPFEに肺高血圧症が高率に発症する一因と考えられた．

石塚　典子 博士（医学）　Noriko Ishizuka

学位記番号　／甲第2400号　　学位授与　／平成30年3月22日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／全人的医療開発学系（心療・緩和医療学）専攻

学位論文　／Psychological Distress and Resilience among Partners of Cancer Patients Receiving Outpatient Chemotherapy
（外来化学療法受療中のがん患者のパートナーにおける精神的苦痛とレジリエンス）
International Journal of Clinical Medicine　第8巻第8号頁　平成29年8月発表

論文審査委員／主査：三宅　智　　副査：藤原　武男　　副査：豊福　明

〈論文要旨〉

がん患者のパートナー（配偶者または内縁関係にある者）は，精神的苦痛を経験するリスクが高いことが報告されている．精神的苦痛に対抗する保護的要因としてレジリエンスが知られているが，がん患者のパートナーにおける精神的苦痛とレジリエンスとの関連に関する量的研究は少ない．本研究では，外来化学療法受療中のがん患者のパートナーにおける精神的苦痛とレジリエンスとの関連，およびがん関連の心理的経験が精神的苦痛とレジリエンスとの関連に及ぼす影響について検討することを目的とした．本研究は自記式質問紙を用いた横断研究であり，分析対象者は109名であった．精神的苦痛を従属変数とし，レジリエンスおよびがん関連の心理的経験を独立変数とした階層的重回帰分析の結果，レジリエンスが高いほど精神的苦痛が低いことが示された．しかし，心理的経験を投入した最終ステップでは，トラウマティック・ストレスおよび主観的な介護負担度が高いほど精神的苦痛が高く，レジリエンスと精神的苦痛との有意な関連は示されなかった．したがって，外来化学療法受療中のがん患者のパートナーにおけるレジリエンスの保護的効果は，トラウマティック・ストレスと主観的な介護負担によって緩和されることが示唆された．

荻島　隆浩 博士（医学）　Takahiro Ogishima

学位記番号　／甲第2401号　　学位授与　／平成29年3月31日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経機能外科学）専攻

学位論文　／ATRX status correlates with 11 C-methionine uptake in WHO grade II and III gliomas with *IDH1* mutations
（IDH1変異を持つWHOグレードⅡ，Ⅲ神経膠腫におけるATRX遺伝子の状態と，11Cメチオニンの取込みとの相関に関する研究）
Brain Tumor Pathology　第34巻第1号20–27頁　平成29年3月発表

論文審査委員／主査：田中　真二　　副査：江石　義信　　副査：三木　義男

〈論文要旨〉

遺伝子解析の進歩により，クロマチンリモデリングに関連したATRX（*α*–thalassemia/mental retardation syndrome X-linked）遺伝子の変異がIDH変異をもつWHOグレードⅡ，Ⅲグリオーマに高頻度に認められることがわかってきている．一方，グリオーマではメチオニンPETでの11Cメチオニンの取り込みが腫瘍の生物学的性質を良く反映することがわかっている．本研究は，IDH変異をもつWHOグレードⅡ，Ⅲグリオーマにおいて，ATRX変異とPETでの11Cメチオニンの取り込みとを比較検討したものである．また，ATRX変異と患者群の臨床的特徴，予後についても比較検討を行った．11Cメチオニンの取り込みは，腫瘍と正常脳とのSUV（standardized uptake value）の比であるT/N比を用いて評価した．IDH及びATRXについては，摘出した腫瘍組織を用い，免疫染色で評価した．ATRXは変異により核の染色性が消失した場合にATRX loss，核染色が認められる場合にATRX retentionとした．ATRX lossの症例は組織形態学的には星細胞腫であり，ATRX retentionの症例と比較して予後が悪かった．ATRX loss群のT/N比は，ATRX retention群と比較して有意に低かった（p＝0.0171，U-test）．IDH変異をもつWHOグレードⅡ，Ⅲグリオーマでは，ATRX変異と11CメチオニンPETでのT/N比に相関があることが示された．本研究によって，WHOグレードⅡ，Ⅲグリオーマにおける新たな生物学的，画像診断学的知見を得ることができた．

梅本　朋幸 博士（医学）　Tomoyuki Umemoto

学位記番号　／甲第2402号　　学位授与　／平成29年3月31日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文　／Optical coherence tomography assessment of new generation mesh-covered stents after carotid stenting
（次世代型頸動脈用メッシュカバードステント留置後の光断層撮影所見に関する研究）
EuroIntervention　平成29年8月online発表

論文審査委員／主査：根本　繁　　副査：荒井　裕国　　副査：古川　哲史

〈論文要旨〉

次世代頸動脈用メッシュカバードステントは，従来型ステントに比べて，周術期の合併症を低減すると期待されている．ステント留置後に，メッシュ及びステントストラットがどのようにプラークを圧排しているのかを詳細に観察するため，2種類のメッシュカバードステント（CGUARDステント，ROADSAVERステント）を用いて，ステント留置後に光断層撮影（Optical Coherence Tomography：OCT）を施行し，ストラット圧着不良およびプラーク突出の頻度に関して検討した．ストラット圧着不良頻度に関しては，2つのステント間で，ほぼ同程度であった（CGUARD 20.5% vs ROADSAbeR 26.8%，p＝0.26）．プラーク突出頻度に関しては，CGUARDステントで少ない傾向が見られた（CGUARD 10.8% vs ROADSAbeR 20.7%，p＝0.05）．これらのデータを，同様のプロト

コール下で，従来型ステントを用いて行った研究データと比較した．メッシュカバードステントのストラット圧着不良は，従来型ステントであるクローズドセル型ステント（29.8%）とオープンセル型ステント（13.2%）の中間であった．プラーク突出は，従来型ステントよりもメッシュカバードステントで低い傾向が見られた．研究期間を通じて，臨床イベントは認めなかったため，OCT で観察されたこれらの所見の臨床的意義は不明である．しかしながら，メッシュカバードステントでは，ストラットから突出したプラークがメッシュ構造により押さえられ血管内腔への突出に至っていない画像所見を数多く認めており，手技中の遠位塞栓予防に関しては従来型ステントよりも優れていると予想される．また，このメッシュ構造により手技後に生じる遅発性プラーク突出も低減できる可能性が示唆される．

梅澤　佳央 博士（医学）　Yoshihiro Umezawa

学位記番号　／甲第 2403 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／先端医療開発学系（血液内科学）専攻

学位論文　／Molecular mechanisms for enhancement of stromal cell-derived factor 1–induced chemotaxis by platelet endothelial cell adhesion molecule 1（PECAM–1）
（PECAM–1 による SDF–1 誘導性遊走亢進の分子機構）
The Journal of biological chemistry　平成 29 年 10 月発表

論文審査委員／主査：東田　修二　　副査：田中　真二　　副査：倉田　盛人

〈論文要旨〉

PECAM–1 は接着分子の一つで，細胞接着や遊走の制御に関与している．今回私たちは，ケモカインである SDF–1 が様々な造血細胞株や白血病細胞株において PECAM–1 の ITIM モチーフのチロシンをリン酸化することを見出した．キナーゼ阻害剤を用いた検討から，SDF–1 刺激下に Lyn や BTK，Jak2 により PECAM–1 がリン酸化を受けることが確認され，それらのキナーゼ阻害により SDF–1 誘導性の遊走抑制が観察された．また，32Dcl3 細胞では PECAM–1 の過剰発現によって SDF–1 に対する遊走能は亢進し，それと相関して SDF–1 による PI3K/Akt/mTORC1 経路や small GTPase である Rap1 の活性化が亢進していた．さらに私たちは，PECAM–1 と SDF–1 の受容体である CXCR4 が結合していることを，293T を用いた一過性発現系において確認した．PECAM–1 の過剰発現により，CXCR4 の発現自体は変化がみられないものの，SDF–1 刺激後の CXCR4 のエンドサイトーシスの抑制が観察された．CXCR4 のエンドサイトーシス抑制変異体発現細胞では PECAM–1 過剰発現細胞と同様に SDF–1 に対する遊走，PI3K/Akt/mTORC1 シグナル，Rap1 の活性化が亢進していた．これらの結果より，PECAM–1 は CXCR4 との physical association を通じて CXCR4 の細胞表面発現を維持し，それが PI3K/Akt/mTORC1 シグナルや Rap1 の活性化に繋がり，細胞遊走を増強するものと考えられた．

冨井　知春 博士（医学）　Chiharu Tomii

学位記番号　／甲第 2404 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化管外科学）専攻

学位論文　／TPX2 expression is associated with poor survival in gastric cancer（胃癌切除検体における TPX2 の発現と予後に関する研究）
World Journal of Surgical Oncology　第 15 巻第 14 号　平成 29 年 1 月発表

論文審査委員／主査：田中　真二　　副査：石川　俊平　　副査：明石　巧

〈論文要旨〉

TPX2 は微小管関連タンパクで，紡錘体の形成に必要なたんぱく質である．TPX2 は複数の癌で過剰発現となり，腫瘍の増殖と転移に関連することが報告されている．しかし，胃癌における TPX2 の役割に関してはほとんど報告がない．今回我々は，胃癌患者における TPX2 の発現と臨床病理学的因子および予後との関係を調べた．当院で切除された胃癌 290 症例を対象とし，免疫組織染色法にて TPX2 の発現を評価した．また 19 症例を対象として qRT–PCR 法にて TPX2 の発現を評価した．まず，mRNA レベルにおいては，非癌部に比べ癌部での TPX2 が高発現であった（p＝0.004）．免疫組織染色法においては，TPX2 の高発現を 123 例（42.4%）に認め，年齢，組織学的分化度，深達度，リンパ節転移，stage，遠隔転移や再発との関連を認めた．また TPX2 高発現群では DSS（p＝0.004），RFI（p＝0.013）に関して予後の悪化を認めた．TPX2 の発現は，胃癌においても腫瘍の進行に関連し，予後の悪化と関連することが示された．

島袋　林秀 博士（医学）　Rinshu Shimabukuro

学位記番号　／甲第 2405 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯薬系（研究開発学）専攻

学位論文　／Handheld fetal Doppler device for assessing heart rate in neonatal Resuscitation
（新生児蘇生における携帯式胎児ドプラ装置の心拍数評価）
Pediatrics International　第 59 巻 1069–1073 頁　平成 29 年発表

論文審査委員／主査：内田　篤治郎　　副査：宮坂　尚幸　　副査：森尾　友宏

〈論文要旨〉

背景：新生児蘇生の心拍数（HR）評価に新生児用 3 誘導心電図（Neo–ECG）の活用が提案されているが，日本の一次分娩施設（産科診療所や助産院）の Neo–ECG の設備は十分とはいえない．本研究の目的は，分娩室蘇生での HR 評価に汎用されている携帯式胎児ドプラ装置（FDD）が Neo–ECG の代用として活用できるかどうか，Neo–ECG との同等性を比較することである．方法：低リスク正期産児に対して，出生後から 5 分まで 1 分毎に計 5 回にわたり FDD と Neo–ECG の HR 測定を行い，同等性を比較した．同等性マージンは HR の差を ±5 beats/min（bpm）未満および ±5% 未満とした．また両測定法の HR が表示されるまでの時間を計測した．結

果：33 症例 155 測定に対して，FDD と Neo–ECG の HR 値は強く相関していた（$r=0.977$）．両者の HR の差の平均値とその 95% 信頼区間（95%CI）は－0.123（－0.594～0.345）bpm で，同等性マージン（±5 bpm）の範囲内であった．両者の HR の比の対数変換値とその 95%CI も－0.0003（－0.0020～0.0015）であり，同等性マージン（±5%）に相当する対数変換値である ±0.021 の範囲内であった．FDD の HR 評価は 165 測定中 155 測定（93.9%）が 10 秒未満に測定可能であった．結語：FDD での HR 評価は Neo–ECG が十分装備されていない一次分娩施設で代用となりうる．

大迫　美穂 博士（医学）　Miho Osako

学位記番号　／甲第 2406 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／生体環境応答学系（ウイルス制御学）専攻

学位論文　／A20 restores phorbol ester-induced differentiation of THP–1 cells in the absence of nuclear factor–κB activation
（A20 は NF–κB 活性の抑制下でフォルボールエステル誘導性の THP–1 細胞の分化を回復させる）
Journal of Cellular Biochemistry　平成 29 年 8 月発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：神奈木　真理　　副査：三浦　修

〈論文要旨〉

A20 は tumor necrosis factor alpha（TNFα）–induced protein 3（TNFAIP3）とも呼ばれる転写因子 NF–κB によって発現誘導されるユビキチン修飾酵素で，NF–κB 活性化を抑制する機能を有する．A20 の他の良く知られた役割として，TNFα 誘導性の細胞死の抑制がある．単球性白血病細胞 U937 での NF–κB 活性化の抑制は，分化途中におけるアポトーシスを引き起こすことが知られている．しかし，単球からマクロファージへの分化を支える NF–κB 依存性に発現する分子についてはまだよく知られていない．われわれは，単球性白血病細胞株で phorbol 12–myristate 13–acetate（PMA）誘導性分化モデルとして使用される THP–1 細胞と，末梢血中の単球を用いることで，単球からマクロファージへの分化過程で NF–κB の転写活性が亢進するとともに A20 の発現が持続的に上昇することを示した．変異型 IκBα（Super-repressor form of IκBα；SR–IκBα）の強制発現による NF–κB の活性化抑制は PMA 誘導性分化過程において細胞死を引き起こしたが，さらに A20 を強制発現させると THP–1 細胞の細胞死を防ぎ，細胞表面分化マーカーの発現や貪食能の回復をもたらした．変異体実験により，A20 の細胞死抑制と分化能回復の機能は，カルボキシ（C）末端の zinc-finger（ZF）ドメインの働きによるものであり，脱ユビキチン化酵素活性によるものではないことがわかった．A20 遺伝子をノックアウトすると，PMA 刺激によって細胞死が誘導されることも判明した．以上の結果は，A20 が THP–1 細胞における細胞分化と生存を支えることを示している．

萬代　新太郎 博士（医学）　Shintaro Mandai

学位記番号　／甲第 2407 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（腎臓内科学）専攻

学位論文　／Generation of Hypertension-Associated STK39 Polymorphism Knockin Cell Lines With the Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9 System
（CRISPR/Cas9 システムを用いた高血圧関連 STK39 多型ノックイン細胞株の樹立と解析）
Hypertension　第 66 巻 1199–1206 頁　平成 27 年 9 月発表

論文審査委員／主査：澁谷　浩司　　副査：淺原　弘嗣　　副査：古川　哲史

〈論文要旨〉

高血圧の病態には多様な遺伝要因，環境要因が関与しており未だ十分に解明されていない．2009 年以降数多くのゲノムワイド関連解析（GWAS）により 50 を超える高血圧感受性遺伝子が明らかにされた．しかしながら，この結果を裏付ける各遺伝子の基礎実験検証は十分に進んでいない．本研究では GWAS で初めて指摘された Serine threonine kinase 39（*STK39*）に着目した．*STK39* は腎臓における Na 再吸収並びに血管平滑筋収縮制御により血圧調節を担う WNK–SPAK–SLC12A 輸送体シグナル系の中心的役割を果たす SPAK キナーゼのコード遺伝子である．*STK39* イントロンの一塩基多型（SNP）rs3754777G＞A は世界一般人集団で約 20% の高頻度アリルであり，メタ解析でも高血圧との関連が証明された．本研究ではこの SNP の生理機能の解明を目的とした．CRISPR/Cas9 システムを用い *STK39* イントロンにこの SNP を組み込んだヘテロ，ホモノックインヒト胎児腎細胞（HEK293T）を樹立し，WNK シグナル各分子について mRNA 量，タンパク量を評価した．ヘテロ，ホモノックイン細胞株において *STK39* mRNA 発現量の段階的増加を認めた．さらに SPAK，主要な SLC12A 輸送体の一つである Na–K–Cl 共輸送体 1（NKCC1）リン酸化蛋白発現量にも同様の段階的増加が認められ，WNK シグナルの活性化が示唆された．SPAK 転写産物の配列変化を認めず，actinomycin D を用いた分解速度の検討で差異を認めなかった事から，この SNP は SPAK の転写活性に影響するものと推察された．この多型は一般人で見られる高頻度 SNP であり，これによる SPAK–SLC12A シグナル活性化がヒト本態性高血圧の成因に深く関与することが示唆された．CRISPR/Cas9 はイントロンを含めた SNP の機能解析にも今後ますます重要なツールとなると思われる．

石田　友香 博士（医学）　Tomoka Ishida

学位記番号　／甲第 2408 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（眼科学）専攻

学位論文　／Potential role of sirtuin 1 in Müller glial cells in mice choroidal neovascularization
（脈絡膜新生血管におけるミュラーグリア細胞の役割に関する研究）
PLoS One　平成 29 年 9 月発表

論文審査委員／主査：寺田　純雄　　副査：田中　光一　　副査：岡澤　均

〈論文要旨〉

〈結果〉レーザー光凝固術後，RSV 投与により，CNV 周囲の MGCs は，早期から活性化が促進された．3 日目にはコントロール群では活性型 MGCs がわずかに CNV 上に遊走しているだけであったが，RSV 投与群において，活性型 MGCs はコントロール群より多く，また CNV 上とその内部にまで遊走していた．5 日目，7 日目において，コントロール群では CNV は増大し，その周囲の MGCs は活性化していたが，RSV 投与群では CNV が縮小し，すでに MGCs の活性化は低下していた．一方，7 日目までコントロール群では CNV 内部への MGCs の遊走は見られなかったが，RSV 投与群において活性型 MGCs は 5 日目，7 日目に縮小した CNV 内部に観察され続けた．初代培養された MGCs において，RSV は MGCs の GFAP 陽性率を上昇させ，PEDF と thrombospondin−1 の mRNA 発現を亢進させた．また，RSV を投与された MGCs では，ラテックスビーズに対する貪食能が上昇していた．
〈結論〉RSV は，MGCs を活性化し，また，CNV の発生を抑制した．MGCs は，CNV の治療における新たなターゲットとなる可能性があり，RSV の CNV 治療への応用が期待される．

中村　政宏 博士（医学）　Masahiro Nakamura

学位記番号　／甲第 2409 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（総合外科学）専攻

学位論文　／The evaluation of contralateral foot circulation after unilateral revascularization procedures using indocyanine green angiography
（片側血行再建術後のインドシアニングリーン血管撮影検査による対側肢の血流に関する研究）
Scientific Reports　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：吉田　雅幸　　副査：荒井　裕国　　副査：金子　英司

〈論文要旨〉

片側の血行再建術が対側肢に与える影響に関してインドシアニングリーン血管撮影検査（indocyanine green angiography：ICGA）を用いて検討した．2016 年 1 月から 2016 年 4 月までに当院で待機的に片側の血行再建術を施行し，術前後で ICGA を施行し得た 21 症例を対象とした．ICGA ではパラメーターとしては最大輝度（I_{max}），蛍光開始から最大輝度に達するまでの時間（T_{max}），蛍光開始から最大輝度の半分に達するまでの時間（$T_{1/2}$）を計測した．術前後で比較すると治療側の肢で T_{max}（$P=0.016$），$T_{1/2}$（$P=0.013$）が有意な減少し，対側肢では T_{max}（$P=0.013$），$T_{1/2}$（$P<0.001$）で有意な増加を認めた．この結果は周術期での治療側における血流改善と対側肢の血流低下を反映しており，片側の血行再建術は対側肢の血流を低下させ，術前の対側肢血流評価が重要であることが示唆された．

中島　康雄 博士（医学）　Yasuo Nakajima

学位記番号　／甲第 2410 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／顎顔面頸部機能再建学系（臨床解剖学）専攻

学位論文　／Morphology of the region anterior to the anal canal in males：visualization of the anterior bundle of the longitudinal muscle by transanal ultrasonography
（男性における肛門管前方領域の形態：解剖学的および組織学的所見に基づいた経肛門的超音波検査による縦走筋層の前束の視覚化）
Surgical and Radiologic Anatomy　第 39 巻第 9 号 967–973 頁　平成 29 年 9 月発表

論文審査委員／主査：植竹　宏之　　副査：立石　宇貴秀　　副査：江石　義信

〈論文要旨〉

男性の肛門管前方における縦走筋層の前束の構造は解剖学的に明らかになっていない．この研究は，縦走筋層の前束およびその周辺の構造の正確な形態を明らかにし，経肛門的超音波検査によって縦走筋層の前束を視覚化する目的で行った．本研究には 7 名の男性解剖体に対し，組織学的調査を行った．加えて，3 名の男性解剖体に対し矢状断面において経肛門的超音波検査を追加し，実際の解剖体で剖出した所見との比較検討を行った．東葛辻仲病院に受診した男性 50 名に対し，経肛門的超音波検査を行い調査した．肛門管前方において，平滑筋と横紋筋が相補的に配置されていた．縦走筋層の前束は平滑筋であり，この領域の相補的配置の中に組み込まれていた．縦走筋層の前束は解剖体に対する超音波検査と実際に剖出した構造物の比較検討により明らかになった．生体に対する超音波検査によって，縦走筋層の前束は長さが平均 8.7mm の hypoechoic layer であった．縦走筋層の前束は超音波検査によって容易に描出された．

小幡　佳輝 博士（医学）　Yoshiki Obata

学位記番号　／甲第 2411 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経機能外科学）専攻

学位論文　／Prognostic Impact and Post-operative Evaluation of Volumetric Measurement of the Cerebellopontine Cistern in Trigeminal Neuralgia Using 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging
（三叉神経痛患者における 3 テスラ MRI を用いた小脳橋角部脳槽容積測定による予後への影響と術後評価）
Neurologia medico-chirurgica　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：横田　隆徳　　副査：立石　宇貴秀　　副査：寺田　純雄

〈論文要旨〉

術前後の小脳橋角部脳槽容積測定の重要性を 3 テスラ MRI で評価することが，当研究の目的である．2012 年 4 月から 2015 年 12 月までに，三叉神経痛に対し微小血管減圧術を受けた患者は 87 人おり，そのうち 51 人は動脈圧迫が原因であった．術前後に施行した 3 テスラ MRI を用いて両側の小脳橋角部脳槽容積を計測し，評価には小脳橋角部槽のゆがみを示す指数として Cistern Deviation Index を用いた．術後の画像変化により三叉神経痛の再発と非再発の違いが見いだせるかを調べた．罹患側の小脳橋角部槽の平均容積は，非罹患側よりも有意に小さかった（P＜0.001）．51 例中 5 例（10％）の三叉神経痛患者に再発があった．再発群は，非再発群よりも術前の Cistern Deviation Index が有意に低かった（P＝0.035）．非罹患側において，再発群における術後の容積減少が非再発群よりも有意に大きかった（P＝0.004）．術前の Cistern Deviation Index は三叉神経痛の再発を予測するのに有用なパラメーターだと考えられる．再発群では，手術後の炎症反応が手術側だけでなく健常側にも広がり，小脳橋角部槽容積を減少させる可能性がある．

馬渕　卓 博士（医学）　Suguru Mabuchi

学位記番号　／甲第 2412 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（血流制御内科学）専攻

学位論文　／Beneficial Effects of Xanthohumol on Obesity and Insulin Resistance in Obese, Diabetic（*ob/ob*）Mice
（肥満糖尿病（ob/ob）マウスにおいてキサントフモールは肥満およびインスリン抵抗性を改善する効果を有する）
Journal of Food and Nutrition　第 1 巻第 1 号頁　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：藍　真澄　　副査：吉田　雅幸　　副査：吉本　貴宣

〈論文要旨〉

ホップ由来のフラボノイドであるキサントフモール（XN）は，げっ歯類において抗肥満および抗糖尿病効果を有する．しかし，XN が肥満およびインスリン抵抗性を改善する詳細なメカニズムは完全には解明されていない．レプチン欠損肥満糖尿病（*ob/ob*）マウスに，XN（10mg /kg BW）を 6 週間腹腔投与したところ，体重増加の抑制および血漿インスリン濃度が有意に低下し，耐糖能が改善した．さらに XN は脂質合成に重要な酵素である ACC の発現抑制を介して脂肪肝を改善した．XN 投与群では，肝臓において炎症反応が抑制され，インスリン感受性が改善していた．XN のエネルギー消費に対する効果について検討したところ，脂質消費を促すことが明らかとなった．これらの結果は，XN の有益な効果が，肝臓インスリンシグナル伝達および脂質合成・代謝と関連することを示している．

NASRI BAONGOC 博士（医学）　Baongoc Nasri

学位記番号　／甲第 2413 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化管外科学）専攻

学位論文　／High expression of EphA3（erythropoietin-producing hepatocellular A3）in gastric cancer is associated with metastasis and poor survival
（胃癌における EphA3 の高発現は転移および生存不良に関連する）
BMC Clinical Pathology　第 17 巻第 8 号　平成 29 年 4 月発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：田中　真二　　副査：三宅　智

〈論文要旨〉

エリスロポエチン産生肝細胞（Eph）受容体は，種々のタイプの腫瘍における進行および予後に関係しているが，胃癌における EPHA3 の役割および機序は依然として十分に理解されていない．我々は，胃腺癌に対して胃切除術を受けた患者から採取した胃癌組織いて免疫染色法により EphA3 の蛋白発現を分析した．EphA3 高発現は分化型，深達度，リンパ節転移，病理学的ステージ，肝転移，遠隔転移と有意に相関していた．EphA3 の高発現群では，EphA3 低発現群よりも無再発生存期間（RFS），全生存期間（OS）が有意に短縮していた．

安田　庸輔 博士（医学）　Yosuke Yasuda

学位記番号　／甲第 2414 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（腎泌尿器外科学）専攻

学位論文　／Early response of C-reactive protein as a predictor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors
（転移性腎癌における分子標的薬治療開始後の早期 C 反応性蛋白（CRP）反応と予後に関する研究）
International Journal of Clinical Oncology　第 22 巻第 6 号 1081–1086 頁　平成 29 年 12 月発表

論文審査委員／主査：三宅　智　　副査：江石　義信　　副査：田邉　稔

〈論文要旨〉

本研究の目的は転移性腎細胞癌症例において，分子標的薬治療後の CRP 早期反応と予後との関連を解析することである．2008 年から 2013 年に東京医科歯科大学，がん研有明病院ならびに JA とりで総合医療センターにおいて分子標的薬を導入した転移性腎細胞癌症例 103 例を解析対象とし，後ろ向き解析を行った．無増悪生存率ならびに全生存率を主要評価項目として，予後因子の解析を行った．観察期間中央値は 21 か月であり，1 年全生存率は 69% であった．多変量解析では，CRP 早期反応は無増悪生存率ならびに全生存率に対する予後予測因子となった．分子標的薬投与前に CRP 値が 10mg/L（1.0mg/dL）以上の症例のうち，分子標的薬投与後 4 週間で 20% を超えて低下するものは，そうでない症例よりも有意に予後が良好な成績であった．転移性腎細胞癌に対する薬物治療として二次治療以降に免疫チェックポイント阻害剤などの新規薬剤が新たに登場している中で，分子標的薬投与後早期の CRP の反応により個々の治療方針を選択することが可能になると考えられる．

笠木　祐里 博士（医学）　Yuri Kasagi

学位記番号　／甲第 2415 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（腎臓内科学）専攻

学位論文　／Impaired degradation of medullary WNK4 in the kidneys of KLHL2 knockout mice
（KLHL2 ノックアウトマウスにおいて腎臓髄質での WNK4 の分解が障害される）
Biochemical and Biophysical Research Communications　第 487 巻第 2 号 368–374 頁　平成 29 年 5 月発表

論文審査委員／主査：金井　正美　　副査：澁谷　浩司　　副査：吉本　貴宣

〈論文要旨〉

偽性低アルドステロン症Ⅱ型（PHA Ⅱ）は，高カリウム血症，代謝性アシドーシス，塩分感受性高血圧を呈する遺伝性疾患である．PHA Ⅱの原因遺伝子としては過去に，With-No-Lysine Kinase（WNK）1，WNK4，Kelch-like（KLHL）3，Cullin 3（CUL3）の四つが同定されている．当教室ではこれまでに，PHA Ⅱにおいて，KLHL3 が CUL3 と E3 ligase を形成し，腎臓遠位尿細管で WNK1，WNK4 を分解することを明らかにしてきた．

KLHL3 は BTB，BACK，kelch repeat の 3 つのドメインを共通にもつ KLHL family に属する．KLHL family のなかで，WNK との結合部位において KLHL3 との相同性が最も高い分子が KLHL2 である．細胞実験では KLHL2 もまた CUL3 と結合し，WNK を分解に導くと考えられたが，生体の腎臓における生理的な役割は不明であった．

そこで，CRISPR/cas9 システムを用いて KLHL2 ノックアウトマウスを作製し，腎臓での表現型を解析した．KLHL2 ノックアウトマウスの腎臓において WNK4 蛋白の増加がみられた．WNK4 の転写亢進は伴わず，分解が障害されていると考えられた．しかし，下流の OSR1/SPAK-NCC カスケードの蛋白発現量に差はなく，過去に当教室で作成した KLHL3 変異マウスのような PHA Ⅱの徴候は呈さなかった．

KLHL2 ノックアウトマウスの腎臓において WNK4 の分解障害があるにも関わらず PHA Ⅱ様の徴候がみられない理由として，KLHL2 と KLHL3 の腎臓内での局在の違いに着目した．腎臓を皮質と外側・内側髄質に分けて評価したところ，KLHL2 は腎髄質における発現量がより豊富であり，KLHL2 ノックアウトマウスでは髄質における WNK4 蛋白が有意に増加していた．

KLHL3 は腎皮質の遠位尿細管において NCC のリン酸化を制御し，PHA Ⅱの原因となることがわかっており，今回の結果から，KLHL2 はその局在の違いのために，NCC の制御には強く関与していない可能性がある．本研究により，KLHL2 が特にマウス腎髄質における WNK4 の制御に関わっていることを明らかにした．

榊原　里江 博士（医学）　Rie Sakakibara

学位記番号　／甲第 2416 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（統合呼吸器病学）専攻

学位論文　／EBUS–TBNA as a Promising Method for the Evaluation of Tumor PD–L1 Expression in Lung Cancer
（EBUS–TBNA 検体は PD–L1 発現評価に有用）
Clinical Lung Cancer　第 18 巻第 5 号 527–534 頁　平成 29 年 9 月発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：大久保　憲一　　副査：宮﨑　泰成

〈論文要旨〉

肺癌は進行期に発見されることが多く，微小検体を用いた分子診断が求められている．Endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration（EBUS–TBNA）検体を用いた Programmed death-ligand 1（PD–L1）の免疫組織化学染色（Immunohistochemistry；IHC）による評価の有用性を，Transbronchial Biopsy（TBB）検体と比較し検討した．EBUS–TBNA 検体は TBB 検体に比して有意に腫瘍細胞数が多く，挫滅による細胞形態の変化も少なかった（$P<0.001$）．また原発巣の腫瘍内不均一性により，微小検体では必ずしも PD–L1 発現が一致しないことも予測されたが，EBUS–TBNA 検体と原発巣の PD–L1 陽性率には相関が認められた（$r=0.75$,

P＝0.086；n＝6）．同様にEBUS検体と転移リンパ節でも相関が認められた（r＝0.93，P＝0.023；n＝5）．さらに切除したEBUS–TBNA検体とTBB検体（n＝16），TBB検体と原発巣（n＝41），転移リンパ節と原発巣（n＝47）にも相関が認められ（all r＞0.48，all P＜0.001），原発巣とEBUS–TBNA検体の相関を強調する結果となった．これらの結果からEBUS–TBNAはPD–L1発現の評価に適する検査法であることが示唆された．

佐々木　絵美 博士（医学）　Emi Sasaki

学位記番号　／甲第2417号　　**学位授与**　／平成30年3月22日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（腎臓内科学）専攻

学位論文　／*KLHL3* Knockout Mice Reveal the Physiological Role of KLHL3 and the Pathophysiology of Pseudohypoaldosteronism Type II Caused by Mutant KLHL3
（KLHL3ノックアウトマウスが，KLHL3の生理的役割と変異型KLHL3に起因する偽性低アルドステロン症II型の病態生理を明らかにした）
Molecular and Cellular Biology　第37巻第7号　平成29年4月発表

論文審査委員／主査：金井　正美　　副査：澁谷　浩司　　副査：吉本　貴宣

〈論文要旨〉

遺伝性高血圧疾患である，偽性低アルドステロン症Ⅱ型（PHA Ⅱ）の原因遺伝子として，With-no-lysine kinase 4（WNK4）やWNK1以外に，kelch-like 3（KLHL3）とcullin3（CUL3）が同定され，最近これらがユビキチン・リガーゼ複合体としてWNKキナーゼの分解を担うことが明らかとなった．当教室では，以前にKLHL3 $^{R528H/+}$ノックインマウスを作製し，変異型KLHL3がWNK1とWNK4の分解を阻害しPHA Ⅱを来たすことを証明した．しかし，KLHL3の全身における組織分布や機能，そしてPHAIIの常染色体優性遺伝変異型KLHL3 R528Hの機序は不明であった．

今回，KLHL3の組織分布と生理的機能を明らかにし，変異型KLHL3 R528HによるPHAIIの病態生理を明らかにするために，KLHL3 KO/LacZ KI（KLHL3－/－）マウスを作製し解析した．

β–galのWestern blottingでは，特に脳と腎臓に発現が強く確認され，KLHL3が豊富な臓器であると考えられた．KLHL3－/－マウスは腎臓においてWNK蛋白が増加することでPHAII様の表現型を示したが，他の臓器でのWNKキナーゼ発現量の変化は認めなかった．一方，KLHL3＋/－マウスでは，KLHL3がヘテロになったにも関わらず，KLHL3$^{R528H/+}$とは異なり，phenotypeを認めなかったことから，変異型KLHL3 R528Hにはdominant negative効果があることが示唆された．その機序解明のために，細胞実験を行い，変異型KLHL3 R528Hは2量体を形成することによって，dominant negative効果を発揮すると考えられた．

佐方　信夫 博士（医学）　Nobuo Sakata

学位記番号　／甲第2418号　　**学位授与**　／平成30年3月22日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（医療政策情報学）専攻

学位論文　／Epidemiological study of adult-onset Still’ s disease using a Japanese administrative database
（日本の医療管理データベースを利用した成人スティル病の疫学的研究）
Rheumatology International　第36巻第10号1399–1405頁　平成28年10月発表

論文審査委員／主査：髙田　和生　　副査：河原　和夫　　副査：窪田　哲朗

〈論文要旨〉

成人スティル病は稀な自己免疫疾患であり，その希少性から十分な症例数を有した疫学的研究は少ない．成人スティル病の予後は良好と言われているが，一方で血球貪食症候群（MAS）や播種性血管内凝固症（DIC）など致死的な合併症を起こすことが知られている．しかし，この合併症の頻度や死亡率については，これまで十分に調べられていない．そこで，本研究では，日本の医療管理データベースを用いて，成人スティル病で入院した患者の特性および致死的合併症の発生率，院内死亡率について分析を行った．

分析結果では，513人の成人スティル病患者が同定され，平均年齢は53.1歳，女性の割合は64.1％であった．年齢分布では明らかなピークはなく，30歳代と60歳代で比較的患者数が多かった．合併症については，本研究ではMASとDIC合わせて76人が同定され，発症頻度は14.8％（95％信頼区間：11.9–18.2）であった．年齢調整した後でも女性は男性よりも合併症の発症頻度が高く，オッズ比は2.07（95％信頼区間1.14–3.73）であった．

本研究の結果から成人スティル病は若年成人に限らず，全ての年齢層に発症していることが分った．また，高齢者のAOSD患者は今後，人口の高齢化とともに増えていくものと考えられた．重篤な合併症については，女性の方が発症しやすいことが示された．

近藤　崇史 博士（医学）　Takashi Kondo

学位記番号　／甲第2419号　　**学位授与**　／平成30年3月22日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（運動器外科学）専攻

学位論文　／Evaluation of the relationship between the static measurement of transverse arch flexibility of the forefoot and gait parameters in healthy subjects
（健常者における静的な前足部横アーチの形態評価と歩行動作の関係）
The Journal of Physical Therapy Science　第29巻第3号413–418頁　平成29年発表

論文審査委員／主査：大川　淳　　副査：秋田　恵一　　副査：神野　哲也

〈論文要旨〉

本研究は，健常者20名を対象に，3次元足部形状スキャナを用いた横アーチの形態評価と矢状面における歩行動作の生体力学因子（床反力，下肢関節角度，下肢関節モーメント）の関係を検討した．横アーチの形態評価は横アーチの幅と高さを（1）座位，（2）立位，

(3) 下腿前傾・前足部荷重位の3条件で計測を行い，それぞれの条件間の変化率を算出した．本研究の結果では，横アーチの形態評価における立位と下腿前傾・前足部荷重位の条件間の変化率と歩行動作の生体力学的因子（立脚期前半の床反力後方方向成分，立脚期後半の床反力前方方向成分，足関節底屈モーメント，股関節伸展角度）で関係を認めた．横アーチの形態評価では立位と下腿前傾・前足部荷重位の条件間の変化率において，横アーチ stiffness が高い足では足関節底屈モーメント，横アーチ stiffness が低い足では股関節角度変化を多く示す歩行動作を行うと考えられた．

石井　洋介 博士（医学）　Yosuke Ishii

学位記番号　／甲第 2420 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経機能外科学）専攻

学位論文　／Chronologic Evaluation of Cerebral Hemodynamics by Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging After Indirect Bypass Surgery for Moyamoya Disease
（もやもや病に対する間接バイパス術後の MRI 灌流強調画像を用いた経時的脳血行動態評価）
World Neurosurgery　第 108 巻 427–435 頁　平成 29 年 12 月発表

論文審査委員／主査：横田　隆徳　　副査：立石　宇貴秀　　副査：根本　繁

〈論文要旨〉

背景：間接バイパス術は虚血発症のもやもや病に対して効果のあることが示されているが，術後に脳血行動態の改善が始まる時期および改善が最大に達する時期の詳細は明らかでない．
目的：造影剤を用いた MRI 灌流強調画像（DSC–MRI）を間接バイパス術後に繰り返して施行することにより，術後の脳血行動態の経時的な変化を評価した．
方法：間接バイパス術を施行したもやもや病症例のうち，術後 6 ヶ月以内に複数回の DSC–MRI を施行した 25 例 37 手術側を対象とした．小脳を対照とした平均通過時間（MTT）の遅延時間を MTT delay とし，MTT delay の経時的な変化を後方視的に評価した．
結果：術前の MTT delay は 2.11 ± 0.98 秒であり，術後 1 週間以内 1.81 ± 1.16 秒，術後 1–2 週 1.57 ± 1.01 秒，術後 2–4 週 1.55 ± 0.68 秒，術後 4 週–2 ヶ月 1.32 ± 0.68 秒，術後 2–3 ヶ月 0.95 ± 0.32 秒，術後 3–6 ヶ月 0.77 ± 0.33 秒であり，術後 2–4 週以降の全群で術前と比較して有意に MTT delay が減少していた．
結語：間接バイパス術後の脳血行動態の改善は術後早期に始まり術後 3 ヶ月で最大に達した．DSC–MRI は間接バイパス術後の微小な血管新生による血行動態の変化を術直後から検出できることが示唆された．

日浦　幹夫 博士（医学）　Mikio Hiura

学位記番号　／甲第 2421 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経機能外科学）専攻

学位論文　／Response of Cerebral Blood Flow and Blood Pressure to Dynamic Exercise：a Study using PET
（持久的運動に対する脳血流および血圧応答：PET 研究）
International Journal of Sports Medicine　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：立石　宇貴秀　　副査：横田　隆徳　　副査：杉原　泉

〈論文要旨〉

持久的運動に伴い血圧と脳血流の変動が生じる．本研究は運動中及び運動後低血圧（post exercise hypotension：PEH）における血圧と脳血流の応答を陽電子放出断層撮像法（positron emission tomography；PET）を用いて検討した．脳血流は ^{15}O–H_2O を用いた PET 検査によって計測された．11 名の被験者を対象とし，安静時（Rest），運動開始時（Ex1），運動継続後期（Ex 2）および PEH における脳血流を ^{15}O–H_2O を用いた PET 検査によって計測した．全脳血流量（global cerebral blood flow：gCBF）は Ex1 において Rest と比較し 13% 有意に増加したが，Ex2 および PEH においては変化しなかった．Rest と比較し Ex1 では小脳，両側下肢領域の感覚運動野皮質（M_{1Leg} and S_{1Leg}），島皮質および脳幹で局所脳血流量（regional CBF：rCBF）の増加を認めたが（20〜42%），Ex2 では rCBF 増加部位は小脳虫部と M_{1Leg} and S_{1Leg} に限局していた（28〜31%）．PEH では Rest と比較し小脳，側頭葉，梨状葉皮質，視床および脳幹で rCBF の減少を認めた（8〜13%）．運動中及び PEH において rCBF と平均血圧の間に相関を認めた領域は，脳幹，小脳，および視床下部を含み自律神経系の調節に関与する脳内回路を表象する解剖学的経路に一致していた（$R^2 = 0.25 - 0.64$）．本研究は高次脳領域が運動時の心血管応答を制御するために脳幹の反射中枢と協調していることを提示している．

中嶌　雄高 博士（医学）　Yutaka Nakajima

学位記番号　／甲第 2422 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化管外科学）専攻

学位論文　／Anatomical study of the left superior mediastinal lymphatics for tracheal branches of left recurrent laryngeal nerve-preserving mediastinoscope-assisted surgery in esophageal cancer
（縦隔鏡下食道癌手術における左反回神経気管枝温存による上縦隔郭清の妥当性の検討）
Surgery Today　平成 29 年 10 月発表

論文審査委員／主査：小嶋　一幸　　副査：大久保　憲一　　副査：明石　巧

〈論文要旨〉

左上縦隔において左反回神経気管枝が作る面を跨ぐような複雑なリンパ管ネットワーク構造は認められなかった．以上より左頸部からの気縦隔法による左反回神経周囲リンパ節郭清術は，郭清精度を保ちながら左反回神経気管枝が温存できる郭清手法となりえる可能性が示されたと思われた．

奥田　将史 博士（医学）　Masafumi Okuda

学位記番号　／甲第 2423 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化管外科学）専攻

学位論文　／Subcloning and characterization of highly metastatic cells derived from human esophageal squamous cell carcinoma KYSE150 cells by *in vivo* selection
（*in vivo* selection による食道扁平上皮癌細胞由来の高転移細胞株の樹立と探索に関する研究）
Oncotarget　第 8 巻第 21 号 34670–34677 頁　平成 29 年 3 月発表

論文審査委員／主査：田中　真二　　副査：三宅　智　　副査：石川　俊平

〈論文要旨〉

食道癌は，全世界において，すべての癌の中で 8 番目に多く，癌関連死亡数では 6 番目に多いことが知られている．今日まで癌研究は進歩しているが，いまだ転移のメカニズムは完全には解明されていない．今回，我々は，*in vivo* selection を用いることで，通常の食道扁平上皮癌細胞株（KYSE150）に比べ，転移能の高い高転移細胞株（KYSE150–LuM）を樹立することに成功した．さらに，転移のメカニズム解明の為に，KYSE150 細胞と，KYSE150–LuM 細胞の特徴の違いを検討した．IL–6，IL–1β，LCN2 といった炎症反応に関与するサイトカインが，Lum 細胞において上昇していた．これらのサイトカインは，すでに癌の増殖や転移との関連が示唆されており，さらに近年，癌微小環境との関連に注目が集まっている．従って，今回我々が *in vivo* selection により樹立した高転移細胞株は，サイトカインに関連した腫瘍の増殖・転移の解明，さらにはそれに関与する腫瘍微小環境の解明に役立つ可能性がある．

MOHAMMAD OMAR MASHAL 博士（医学）　Mohhammad Omar Mashal

学位記番号　／甲第 2424 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（国際保健医療事業開発学）専攻

学位論文　／Hidden burden of non-medical spending associated with inpatient care among the poor in Afghanistan
（アフガニスタン貧困者層における入院医療に伴う間接経費の経済的負担）
International Journal of Public Health　第 61 巻第 6 号 661–671 頁　平成 28 年 7 月発表

論文審査委員／主査：藤原　武男　　副査：川渕　孝一　　副査：古賀　英之

〈論文要旨〉

アフガニスタンでは総医療費の 76% が家計負担である．国民が医療を受けるには，患者が直接医療機関や薬局に支払う費用の他，患者及び家族の宿泊，食事，移動に関わる費用を間接経費として負担し，家計の大きな負担となっている．本研究の目的は，入院医療の直接経費と間接経費を分析し，世帯の経済状況，医療施設への近接度，都市又は農村居住との関連を明らかにすることである．

2010 年にアフガニスタン公衆衛生省が実施した全国受療状況調査のデータを使用した．層別多段抽出法により選択された 22,351 世帯の合計 180,676 人の内，調査前 12 ヶ月間に 1 泊以上の入院を報告した 7,542 人を分析対象とした．対象者の年齢，居住地（都市 / 農村），世帯の経済水準，医療施設への近接度，医療施設の種類，入院日数，入院に関する総費用，直接経費（診断費，医薬品費），間接的経費（患者と家族の宿泊費と交通費）のデータを用いた．すべての費用を低から高の 5 つのカテゴリに分けた．回答世帯の経済状況，医療施設への近接度は，それぞれ指標を作成し 5 分位指標を分析に用いた．総費用，区分別費用のすべての項目のデータを得られた 5,490 人について，費用と社会経済指標，医療施設指標，居住地との関係を分析した．

入院患者の 78.3% が公的医療施設に入院し，29.8% が 6 日以上の入院であった．47.6% の患者が 1 回の入院で 5000Afghani（アフガニスタンの通貨単位：50 Afghani＝1 米ドル）を超える費用を支出していた．順位ロジスティック回帰分析の結果，経済水準が最も貧しい世帯の患者は最も豊かな世帯の患者より，診断費（AOR＝0.37，P＜0.001）と医薬品費（AOR＝0.78，P＝0.009）の支出が少なく，交通費（AOR＝2.09，P＜0.001）の支出が多く，総費用（AOR＝1.24，P＝0.031）の支出も多かった．都市部の患者は農村部の患者より宿泊費（AOR＝0.73，P＜0.001）と交通費（AOR＝0.58，P＜0.001）の支出が少なかった．

アフガニスタン国民の入院に関わる患者の経済負担は，貧しい世帯の患者は診断と治療の費用負担は少なく，交通費の負担は逆に大きく，総費用も大きい負担であった．すべての人が必要な質の良い保健医療サービスを適切な経済負担で受けることを実現するには，特に貧しい世帯に対して直接医療費以外の経済負担を軽減する制度が必要と考えられた．

油谷　知毅 博士（医学）　Tomoki Aburatani

学位記番号　／甲第 2425 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化管外科学）専攻

学位論文　／High expression of P21–activated kinase 5 protein is associated with poor survival in gastric cancer
（P21–活性化キナーゼ 5 タンパク質は胃癌の予後不良と関連する）
Oncology Letters　第 14 巻第 1 号 404–410 頁　平成 29 年 7 月発表

論文審査委員／主査：石川　俊平　　副査：田中　真二　　副査：三宅　智

〈論文要旨〉

P21–活性化キナーゼ 5（PAK5）はセリン/スレオニンキナーゼ PAK ファミリーの構成因子であり，いくつかの癌のシグナル伝達経路の下流エフェクターである．PAK5 は神経の伸長を促進し，微小管安定性に寄与し，アポトーシスに対する抵抗性を誘導する．本研究では胃癌における PAK5 発現を評価し，臨床病理学的特徴および予後との関連を調べた．東京医科歯科大学病院で胃切除術を受けた 279 人の患者から切除した原発性胃癌検体の PAK5 発現を免疫染色で評価した．279 例中 44 例（15.8%）は PAK5 の発現が高く，分化型胃癌，深達度，リンパ節転移，遠隔転移または再発，進行したステージ，低い疾患特異的生存率（DSS）と有意に関連していた．ステージ I–III 疾患では，38/254（15.0%）の患者が高い PAK5 発現を示し，PAK5 の高発現は無再発生存期間（RFI）と有意に関連

していた．PAK5 は腫瘍の進行において重要な役割を果たし，胃癌患者の転帰に影響を及ぼす可能性がある．

TANIGUCHI Juliana Bosso 博士（医学）　Juliana Bosso Taniguchi

学位記番号　／甲第 2426 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（神経病理学）専攻

学位論文　／RpA1 ameliorates symptoms of mutant ataxin–1 knock-in mice and enhances DNA damage repair
（RpA1 を用いた脊髄小脳失調症の遺伝子治療開発に関する研究）
Human Molecular Genetics　第 25 巻第 20 号 4432–4447 頁　平成 28 年 10 月発表

論文審査委員／主査：杉原　泉　　副査：中田　隆夫　　副査：横田　隆徳

〈論文要旨〉

DNA 損傷修復機構は，多くの神経変性疾患において重要である．これまで，私達の研究グループでは，ショウジョウバエをもちいた in vivo スクリーニングを行い，SCA1 病態を左右するコア遺伝子ネットワークの存在を報告している．その一つである RpA1 は，ショウジョウバエモデル動物において寿命延長効果がもっとも優れた遺伝子であった．RpA1 は，DNA 複製・修復・recombination に関わる主要な分子であり，ポリグルタミン病病態改善に貢献できる分子として期待できる．

そこで，本研究では，ポリグルタミン病病態における重要な分子 RpA1 に注目し，RpA1 発現アデノ随伴ウイルスベクターによる変異 ataxin–1 ノックインマウスに対する治療効果を検討した．その結果，行動異常の顕著な改善，DNA 損傷マーカー（gH2AX と 53BP1）の減少，プルキンエ細胞の形態学的異常の改善が見られ，その効果は投与後 50 週を越えて持続した．さらに，AAV–RpA1 は RNA スプライシング，転写機能，細胞周期などの複数の機能の改善とともに，プルキンエ細胞における樹状突起およびスパインの形態異常も改善した．これらは，脊髄小脳失調症 1 型（SCA1）に対する RpA1 の遺伝子治療の可能性を示唆している．

花岡　まりえ 博士（医学）　Marie Hanaoka

学位記番号　／甲第 2427 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化管外科学）専攻

学位論文　／Expression of ATF6 as a marker of pre-cancerous atypical change in ulcerative colitis-associated colorectal cancer：a potential role in the management of dysplasia
（潰瘍性大腸炎における小胞体ストレス応答関連蛋白 ATF6 の発現：Dysplasia 鑑別における有用性）
Journal of Gastroenterology　平成 29 年 9 月発表

論文審査委員／主査：稲澤　譲治　　副査：江石　義信　　副査：渡邉　守

〈論文要旨〉

小胞体ストレス応答関連蛋白 ATF6 は，大腸癌および UC 関連大腸癌の前癌病変の段階で発現が上昇していた．ATF6 の免疫染色が UC 症例における LGD の診断の一助となる可能性が示唆された．

新井　洋平 博士（医学）　Yohei Arai

学位記番号　／甲第 2428 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（腎臓内科学）専攻

学位論文　／Salt suppresses IFNγ inducible chemokines through the IFNγ–JAK1–STAT1 signaling pathway in proximal tubular cells
（塩分負荷が近位尿細管細胞のインターフェロン γ 誘導性ケモカインの発現を IFNγ–JAK1–STAT1 シグナルカスケードを介して抑制する）
Scientific Reports　平成 29 年 4 月発表

論文審査委員／主査：樗木　俊聡　　副査：森尾　友宏　　副査：澁谷　浩司

〈論文要旨〉

近年塩分過剰摂取によって引き起こされる生体内の塩分濃度の上昇が，様々な組織の免疫応答を直接修飾することが明らかとなった．この免疫系への修飾作用を介して塩分過剰摂取が様々な疾患の病態に影響を及ぼすことが示され，塩そのものが強力な免疫調節因子の一つとして新たに注目されてきている．

一般的に腎疾患の多くは慢性的な塩分過剰摂取により病態が増悪することが知られているが，近位尿細管障害を主体とする急性腎障害の一部には塩分負荷により病態の軽減あるいは予防効果があることも示されている．これまで塩が炎症を活性化するメカニズムは明らかになりつつあったが，塩がもつ免疫抑制機構については不明であった．そこで我々は，近位尿細管細胞では塩分負荷により高い塩分濃度に曝されることで抑制される免疫機構があるのではないかと考えた．

まず塩分を過剰に摂取させたマウスの腎臓における遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイにて網羅的に解析し，塩分負荷でインターフェロン γ（IFNγ）誘導性ケモカインが近位尿細管において抑制されることを発見した．さらに，ヒト近位尿細管細胞株である HK2 細胞を用いた in vitro の実験系で，塩分濃度の上昇が IFNγ 誘導性ケモカインの発現を抑制すること，またこの発現抑制機構が細胞膜表面上の IFNγ 受容体の発現が減少することで下流の JAK1/STAT1 signaling pathway が抑制されることに起因することを示した．

本研究は，塩がもつ新しい免疫修飾機構の発見であると同時に，塩分負荷の新たな治療応用にもつながる発見と考えられる．

秋山　慎太郎 博士（医学）　Shintaro Akiyama

学位記番号　／甲第 2429 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化器病態学）専攻

学位論文　／*CCN3* Expression Marks a Sulfomucin-nonproducing Unique Subset of Colonic Goblet Cells in Mice
（*CCN3* は，マウス大腸上皮の硫酸化ムチン非産生杯細胞を標識する）
Acta Histochemica et Cytochemica　第 50 巻第 6 号 159–168 頁　平成 29 年 12 月発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：樗木　俊聡　　副査：金井　正美

〈論文要旨〉

腸上皮杯細胞に含まれる機能の異なる杯細胞亜集団を特定の分子発現と関連付けて解析した研究は少ない．本研究では，マウス大腸上皮オルガノイドで Notch シグナルを阻害すると発現が誘導される CCN ファミリー分子に属する *CCN3* が，マウス近位・中位大腸の陰窩下部に局在する alcian blue 染色陽性，high iron diamine 染色陰性のユニークな杯細胞で発現することを見いだした．さらに，マウス DSS（デキストラン硫酸ナトリウム）腸炎モデルを用いた解析で，正常遠位大腸には存在しない *CCN3* 陽性細胞が，上皮再生過程で一過性に遠位大腸に出現することを示した．以上より，CCN3 が硫酸化ムチン非産生杯細胞というユニークな大腸杯細胞を標識し，大腸部位特異的杯細胞機能や上皮再生機構に関与する可能性が示された．

許　暁茵 博士（医学）　Xiaoyin Xu

学位記番号　／甲第 2430 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（病態代謝解析学）専攻

学位論文　／BCL–XL binds and antagonizes RASSF6 tumor suppressor to suppress p53 expression
（BCL–XL は腫瘍抑制分子 RASSF6 による p53 の安定化に拮抗する）
Genes to Cells　第 22 巻第 12 号 993–1003 頁　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：田中　真二　　副査：仁科　博史

〈論文要旨〉

BCL–2 ファミリーは，直接細胞死を誘導する分子，細胞死を阻害する分子，細胞死を誘導する分子を活性化する分子，細胞死を阻害する分子にトラップされた細胞死誘導分子を解放して細胞死を誘導する分子などから構成され，細胞の生と死のバランスをとる上で重要な役割を果たす．BCL–XL はミトコンドリアの膜透過性を高める BAX，BAK や VDAC の阻害し，あるいは，細胞死を誘導する tBID や p53 をトラップして，生存維持の役割を担う．私たちは，腫瘍抑制分子 RASSF6 が BCL–XL と結合することを見出し，その意味を解析した．RASSF6 は MDM2 と結合して，MDM2 による p53 の分解を抑制して細胞死を誘導する．BCL–XL は RASSF6 と MDM2 の相互作用を阻害し，RASSF6 による細胞死を軽減することが明らかになった．すなわち，RASSF6–MDM2–p53 系の阻害も，BCL–XL の生存維持の分子機構の一翼を担っていると考えられる．

内堀　健 博士（医学）　Ken Uchibori

学位記番号　／甲第 2431 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（統合呼吸器病学）専攻

学位論文　／Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer
（ブリガチニブと抗 EGFR 抗体の併用が EGFR 陽性非小細胞肺癌におけるオシメルチニブ耐性を克服する効果に関する研究）
Nature Communications　第 8 巻　平成 29 年 3 月発表

論文審査委員／主査：三宅　智　　副査：稲澤　譲治　　副査：大久保　憲一

〈論文要旨〉

上皮成長因子受容体（EGFR）活性化変異陽性肺癌の治療において，第 1 世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に対する耐性のうち最も頻度の高い T790M 変異（790 番目のスレオニンがメチオニンに置換）は，第 3 世代 EGFR–TKI のオシメルチニブで克服できることが示されてきた．しかし，オシメルチニブが共有結合する 797 番目のシステイン残基がセリンに置換する C797S 変異が出現すると，オシメルチニブへの耐性が生じる．現在のところ，この C797S/T790M/ 活性化変異（3 重変異）による EGFR–TKI 耐性を克服する有効な治療戦略は存在しない．本研究において，我々は ALK チロシンキナーゼ阻害剤であるブリガチニブが 3 重変異 EGFR を ATP 競合的に阻害し，その耐性を克服しうることを見出した．構造活性相関解析によりブリガチニブが 3 重変異 EGFR の阻害に重要な官能基を同定することができ，さらにコンピューターシミュレーションにより EGFR に対する結合様式と，ブリガチニブの変異 EGFR への結合に寄与する原子の推定に成功した．さらに，ブリガチニブと抗 EGFR 抗体との併用療法により，動物実験において顕著な腫瘍縮小効果が認められ，そのメカニズムとして，細胞表面ならびに細胞内の総 EGFR 発現量の減少によりブリガチニブの効果が増強されていた．本研究により発見したブリガチニブと抗 EGFR 抗体の併用療法は 3 重変異 EGFR を克服する有力な候補になると考えられる．

齊藤　和毅 博士（医学）　Kazuki Saito

学位記番号　／甲第 2432 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（生殖機能協関学）専攻

学位論文　／Steroidogenic pathways involved in androgen biosynthesis in eumenorrheic women and patients with polycystic ovary syndrome
（正常月経女性および多嚢胞性卵巣症候群患者の多様なアンドロゲン合成経路に関する研究）
Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology　第 158 巻 31–37 頁　平成 28 年 9 月発表

論文審査委員／主査：藤井　靖久　　副査：淺原　弘嗣　　副査：阿久津　英憲

〈論文要旨〉

ヒト女性では，古典的な Δ5 および Δ4 ステロイド合成経路を介してアンドロゲンが合成される．近年，dihydrotestosterone（DHT）の産生に関わる複数の非古典的経路が報告されたが，これら経路の生体内における意義は未だ明らかにされていない．本研究では正常月経女性および多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）患者におけるアンドロゲンの由来を明らかとすることを目的とした．我々は液体クロマトグラフ—タンデム型質量分析および化学発光免疫測定法を用いて，正常月経女性 31 名および PCOS 患者 28 名を対象に，アンドロゲン合成に関わる 13 のステロイドの血清中濃度を測定した．PCOS 群では正常月経群と比較して，血中の 17–hydroxy（17–OH）progesterone（17–OHP），androstenedione（Δ4A），testosterone，androstanedione，androsterone および androstanediol が高値であった．正常月経群では，DHT の値は testosterone，androstanedion，androstanediol の値と相関した．また，量的な相関関係は 17–OH allopregnanolone，androsterone，ansrostanediol と DHT の 間，お よ び Δ4A，androstanedione，androsterone と androstanediol の間にも認められた．PCOS 群では，DHT の値は testosterone の値のみと相関し，androstanedione および androstanediol の値とは相関しなかった．また，Testosterone および Δ4A は 17–OHP と強く相関した．さらに，androstanedione，androsterone，androstanediol と 17–OH allopregnanolone の間にも量的相関関係を認めた．重回帰分析により，両群において androsterone の値は 17–OH allopregnanolone と androstanedione の両方の値に関連することが示された．以上の結果より，正常月経女性および PCOS 患者において多様なアンドロゲン合成経路が働いていることが明らかとなった．PCOS 患者の過剰なアンドロゲンは主に古典的経路を介して産生され，backdoor pathway や androstanedione を介する経路は活性の弱いアンドロゲンの産生や DHT 前駆体の供給に寄与すると推測される．

秋山　弘樹 博士（医学）　Hiroki Akiyama

学位記番号　／甲第 2433 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（血液内科学）専攻

学位論文　／High-dose methotrexate following intravitreal methotrexate administration in preventing central nervous system involvement of primary intraocular lymphoma
（原発性眼内リンパ腫に対するメトトレキサート硝子体注入に続く大量メトトレキサート全身投与による中枢神経進展予防）
Cancer Science　第 107 巻第 10 号 1458–1464 頁　平成 28 年 10 月発表

論文審査委員／主査：大野　京子　　副査：前原　健寿　　副査：金兼　弘和

〈論文要旨〉

原発性眼内リンパ腫（Primary Intraocular Lymphoma，PIOL）の中枢神経進展を予防しその予後を改善させるため，我々は初発 PIOL に対してメトトレキサート硝子体注入に続く大量メトトレキサート全身投与を行いその効果を検討する前向き臨床試験を行った．初発の眼内限局 PIOL 患者 10 例に対して週 1 回のメトトレキサート硝子体注入を眼病変寛解まで施行，その後 2 週毎に大量メトトレキサート全身投与を 5 回施行した．全例で治療開始後硝子体液 IL–10 の速やかな低下とともに眼病変の寛解が得られ，全身治療を含め重篤な有害事象は認められなかった．追跡期間中央値 29.5 か月において，4 例（40%）で中枢神経進展が認められ，無中枢神経病変生存（CNS lymphoma free survival，CLFS）期間は平均 51.1 か月，2 年 CLFS 率は 58.3% であった．一方，我々の施設においてメトトレキサート硝子体注入のみで治療された 8 例の眼内限局 PIOL について後方視的に解析したところ，その 2 年 CLFS 率は 37.5% であった．以上より，メトトレキサート硝子体注入に続く大量メトトレキサート全身投与は PIOL の中枢神経進展を予防する治療として適している可能性があり，今後さらなる検討が必要と考えられる．

古川　聡一 博士（医学）　Soichi Furukawa

学位記番号　／甲第 2434 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（システム発生・再生医学）専攻

学位論文　／Analysis of transcription factors expressed at the anterior mouse limb bud
（肢芽前方領域に発現する転写因子の解析）
PLoS ONE　第 12 巻第 5 号 e0175673　平成 29 年 3 月発表

論文審査委員／主査：井関　祥子　　副査：秋田　恵一　　副査：関矢　一郎

〈論文要旨〉

肢芽のパターニング，伸長，分化は転写因子やシグナル分子，およびその下流遺伝子によって統合的に構築されたネットワークを通じて時空間的に正確に制御される．しかし，肢芽の形態形成に関しては未だ正確な機序は解明されていない．我々は，先行研究で構築した転写因子の whole-mount *in situ* hybridization データベース（EMBRYS）に基づいた転写因子の発現パターン解析を行ない，肢芽前方のパターニングに関与する転写因子を抽出すべく，胎生 9.5 から 11.5 日目のマウスの肢芽前方領域に特徴的な発現パターンを示

す転写因子を抽出した．抽出した転写因子のうち，*Irx3* 遺伝子は *Shh* ―*KO* 胚の肢芽において後方に拡大した発現パターンを呈し，*Gli3*–*KO* 胚の肢芽において前方に縮小した発現パターンを示した．上記の EMBRYS に基づいた段階的なスクリーニングシステムを評価するため，我々は *Prrx1* 制御エレメント下に *Irx3* を肢芽全体発現する *Irx3* 過剰発現マウスを樹立した．このマウスは自脚において手指・足趾の欠損，橈側偏移，中手骨・中足骨の癒合等，複雑な表現型を呈し，*Irx3* 遺伝子の自脚のパターニングへの関与が示唆された．以上の結果は，EMBRYS に基づいた発現パターン解析が肢芽のパターニングに関与する遺伝子の同定に貢献し得ることを示すものである．

佐藤　哲也 博士（医学）　Tetsuya Sato

学位記番号　／甲第 2435 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（整形外科学）専攻

学位論文　／Intramuscular Tendon of the Adductor Pollicis and Underlying Capsule of the Metacarpophalangeal Joint：An Anatomical Study with Possible Implications for the Stener Lesion
（母指内転筋筋内腱と母指 MP 関節包に関する解剖学的研究―Stener 病変発生に関連して）
Journal of Hand Surgery　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：関矢　一郎　　副査：星　治　　副査：柳下　和慶

〈論文要旨〉
目的：母指中手指節関節（以下 MP 関節）の靭帯損傷には，Stener 病変と呼ばれる自然修復不能な病態が存在する．Stener 病変を理解するため，MP 関節安定化機構である内転筋，尺側側副靭帯（以下 UCL），関節包の構造を解剖学的に解析した．
方法：屍体母指 37 指を用いて，内転筋の筋内腱，筋内腱の骨停止部，側副靭帯・関節包の付着部を同定した．3 母指は組織標本とし，別 3 母指にマイクロ CT を施行後，化学処理で軟部を除去し，骨形態の観察を行った．
結果：母指内転筋には遠位部，掌側部，背側部の連続する 3 部位により構成される筋内腱が存在していた．各筋内腱が骨停止部に向かって連結し，連結部の断面ではラムダ形を呈していた．筋内腱背側部は尺側種子骨背側の関節包に結合して停止していた．掌側部は尺側種子骨に，遠位部は基節骨外側結節に停止していた．関節包の中で厚みをもつ線維束状構造をなす部位は，基節骨外側結節の近位にあり，それとは区別される面に付着していた．
結論：Stener 病変には内転筋筋内腱の背側部が関与し，内転筋腱と関節包の解剖学的層関係に起因する可能性がある．背側部は全例で存在し，種子骨背側で関節包に直接結合している．母指 MP 関節に外傷性の外転作用が加わる際，内転筋腱は防御的に収縮し，筋内腱と結合する関節包を介し，UCL が近位方向へと引き出される機序が推定される．

小柳津　卓哉 博士（医学）　Takuya Oyaizu

学位記番号　／甲第 2436 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（整形外科学）専攻

学位論文　／Hyperbaric oxygen reduces inflammation，oxygenates injured muscle，and regenerates skeletal muscle via macrophage and satellite cell activation
（高気圧酸素環境は炎症を低減し，損傷筋を酸素化し，マクロファージと筋衛星細胞の活性化を介して筋再生を促進する）
Scientific Reports　第 8 巻第 1 号　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：淺原　弘嗣　　副査：畑　裕　　副査：神野　哲也

〈論文要旨〉
ラット骨格筋圧挫損傷モデルにおいて，高気圧高酸素環境は急性期の腫脹を軽減し，IL–6/STAT3 系，マクロファージおよび筋衛星細胞を活性化することで筋再生を促進することが明らかとなった．

小日向　浩行 博士（医学）　Hiroyuki Kobinata

学位記番号　／甲第 2437 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（心肺統御麻酔学）専攻

学位論文　／Disrupted offset analgesia distinguishes patients with chronic pain from healthy controls
（慢性疼痛患者のオフセット鎮痛には長時間の痛み刺激が必要である）
PAIN　第 158 巻第 10 号 1951–1959 頁　平成 29 年 10 月発表

論文審査委員／主査：田邊　勉　　副査：横田　隆徳　　副査：杉原　泉

〈論文要旨〉
ヒトに熱痛み刺激を与える際，目標温度（T1）から 1℃ だけ上昇（T2）させて 5 秒間維持し，元の T1 に戻すと痛み感覚の大幅な軽減を認める．これは内因性鎮痛機構の一つでありオフセット鎮痛（Offset analgesia：OA）と呼ばれる．また，OA は慢性疼痛患者において減弱すると言われている．今回，我々は T2 時間の長短が OA の大きさ（Δ OA）に与える影響を健康被験者と慢性疼痛患者において調査した．
健康被験者においてより長い T2 時間がその後のより大きな OA をもたらすことが分かった．慢性疼痛患者においても同様の傾向は認められ，短い T2 時間では慢性疼痛患者のΔ OA が有意に小さかったが，長い T2 時間では両群間で有意な差は認めなかった．また，一定の熱痛み刺激を与えた場合，慢性疼痛患者では最大の痛み感覚を知覚するまでの時間が健康被験者より長いことが分かったが，慢性疼痛患者ではその時間の長さとΔ OA には負の相関があることを示した．それらの要素を加味した OA index により，慢性疼痛患者と健康被験者を判別できることを示した．

これらの結果より，慢性疼痛患者におけるオフセット鎮痛の減弱は熱痛み刺激の知覚の遅延によってもたらされ，さらには下行性疼痛抑制系の機能低下と関連している可能性が示唆される．

塩田　幹夫 博士（医学）　Mikio Shioda

学位記番号　／甲第 2438 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（運動器外科学）専攻

学位論文　／TNF α promotes proliferation of human synovial MSCs while maintaining chondrogenic potential
（TNF α は滑膜由来幹細胞の増殖を促進する）
PLoS One　第 12 巻第 5 号 e0177771　平成 29 年 5 月発表

論文審査委員／主査：田賀　哲也　　副査：大川　淳　　副査：淺原　弘嗣

〈論文要旨〉

滑膜幹細胞はその優れた軟骨分化能から，軟骨および半月板の再生医療において重要な位置づけとなっている．滑膜幹細胞を効率的に増殖させることができれば，適応を拡大し，広範囲の軟骨や半月板損傷に対しての自家移植が可能となる．TNFα は成長や分化をはじめ様々な機能を持つサイトカインである．本研究の目的は TNFα がヒト滑膜幹細胞の増殖能，軟骨分化能に与える影響について検討することである．2 ドナーより採取された滑膜幹細胞を複数の濃度 TNFα 添加条件に割り振り（2.5 x 10^{-12}〜10^{-7} g/ml と control），14 日間培養した．その結果 25 ng/ml の TNFα 添加が最も効率よく滑膜幹細胞増の増殖を亢進し，コロニー数には影響を与えないことが明らかとなった．25 ng/ml の TNFα 添加条件でさらに 6 ドナー分の検証を行い同様の結果を得た．

次に 25 ng/ml の TNFα 添加条件で 14 日間培養した細胞で軟骨分化培養（6 ドナー）と表面抗原発現（3 ドナー）の検討を行った．結果，軟骨分化培地で培養した軟骨ペレット大きさ，重量に有意差は認めず，軟骨分化へ与える影響は認めないと考えられた．一方表面抗原は本来発現している CD105 抗原，CD140b 抗原の減少をすべてのドナー細胞で認め，今後さらなる検証が必要と考えられた．本研究で TNFα は滑膜幹細胞の軟骨分化能を維持しつつ細胞増殖能を亢進する事が明らかとなった．

白井　怜子 博士（医学）　Reiko Shirai

学位記番号　／甲第 2439 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系（生殖機能協関学）専攻

学位論文　／Effect of individualised dietary education at medical check-ups on maternal and fetal outcomes in pregnant Japanese women
（妊婦健診の機会を利用した個別食生活指導が妊娠転帰に与える影響）
Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition　平成 29 年 8 月 online 発表

論文審査委員／主査：藤原　武男　　副査：森尾　友宏　　副査：中村　桂子

〈論文要旨〉

背景：妊娠期の低栄養による胎児発育抑制は児の成人後の生活習慣病の発症リスクを高める可能性があることが指摘されている．やせ妊婦の増加や妊娠中の不十分な体重増加により，日本では低出生体重児が増加していると考えられる．そこで，妊婦健診の機会を利用して妊娠前の体格別に体重増加量をモニタリングしながら，個別に食生活介入を行い，妊娠転帰への影響を検討した．

方法：妊娠 20 週から 30 週まで妊婦健診を受ける者を対象に，厚生労働省の「妊産婦のための食生活指針」を用いて，助産師より保健指導，および 28 週前後で体重増加量が過少または過多の者に対しては栄養士より個別食生活指導を行った．本研究への参加に同意した対象者（介入群：406 名）の妊娠転帰を，2008–2010 年に同病院で分娩した者（非介入群：792 名）の分娩データと比較した．非妊娠時体格が BMI＜25 で在胎週数が 36–41 週の分娩を検討の対象とし，妊娠前より高血圧や糖尿病を合併した者は除外した．

結果：両群とも 24% 以上がやせ（BMI＜18.5）であった．介入群において 28 週および分娩時に体重増加量が適正であった者の割合が高かった．児の平均出生体重や低出生体重児割合よび 10% タイル未満の児の割合には差を認めなかったが，出生体重が 3% タイル未満の児の割合が介入群に有意に低かった．

結語：妊婦健診での個別食生活指導は母体の適正な体重増加を促し，児の極端な発育不全を抑制できると考えられた．

野田　隆政 博士（医学）　Takamasa Noda

学位記番号　／甲第 2440 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／全人的医療開発学系（心療・緩和医療学）専攻

学位論文　／Working memory and prefrontal/temporal hemodynamic responses during post-task period in patients with schizophrenia：A multi-channel near-infrared spectroscopy study
（近赤外線光トポグラフィーを用いた，統合失調症における作動記憶と前頭・側頭部のヘモグロビン変化に関する研究）
Journal of Psychiatric Research　第 95 巻 288–298 頁　平成 29 年 12 月発表

論文審査委員／主査：横田　隆徳　　副査：前原　健寿　　副査：竹内　崇

〈論文要旨〉

統合失調症（Sz）における認知機能障害は特徴的な症状でありが社会機能に影響する．脳画像研究によって Sz の前頭前野の機能異常が明らかになってきた．近赤外線光トポグラフィー（NIRS）による Sz を対象とした先行研究によると，oxy–hemoglobin（oxy–Hb）は言語流暢性課題（VFT）中に健常者（HC）に対して増加量が小さく，VFT 終了後にアンバランスに再上昇することが指摘されている．そこで，再上昇が脳活動の不十分な抑制のために起こり，再上昇と認知機能障害が関係するという仮説を立てた．30 名の Sz 患者と 30 名の HC が研究に参加し，52 チャンネル（52ch）の NIRS 機器を使用して VFT 中の脳活動を計測した．Sz では VFT 終了後に前頭，側頭部において再上昇していた．また，Sz 簡易認知機能評価尺度（BACS）得点と VFT 中の oxy–Hb とは関係しないが，

課題終了後の oxy-Hb と BACS の作業記憶（WM）とが背外側前頭前野（DLPFC）や側頭部において有意な負の相関を示した．本結果は Sz の WM 障害と前頭側頭部における oxy-Hb 再上昇が関係しており，NIRS が慢性 Sz における WM のバイオマーカーとなる可能性が示唆された．

SAWADA　Leila 博士（医学）　Leila Sawada

学位記番号　／甲第 2441 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（免疫治療学）専攻

学位論文　／IL-10-mediated signals act as a switch for lymphoproliferation in Human T-cell leukemia virus type-1 infection by activating the STAT3 and IRF4 pathways
（IL-10 シグナルは STAT3・IRF4 を介して HTLV-1 感染細胞の増殖を促進する）
PLoS Pathogens　第 13 巻第 9 号 e1006597　平成 29 年 9 月発表

論文審査委員／主査：樗木　俊聡　　副査：山岡　昇司　　副査：三浦　修

〈論文要旨〉

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）は，感染後数十年の潜伏期を経て感染者の約 5% に成人 T 細胞白血病（ATL）を，約 1% に HTLV-1 関連脊髄症（HAM/TSP）をおこす．ATL は悪性腫瘍性疾患であり，HAM/TSP は難治性の慢性炎症性疾患である．何故同じウイルスが全く異なる疾患を起こすのか分かっていない．ATL 患者と HAM/TSP 患者由来のウイルス株間に本質的な違いが認められないことから，疾患機序には宿主側の要因が関与すると考えられる．本研究では，血清中の IL-10 濃度が ATL 患者で比較的高いことが指摘されていることに着目し，HTLV-1 持続感染による炎症と腫瘍の成立機序に IL-10 が果たす役割を解明することを目的とした．ATL 患者または HAM/TSP 患者末梢血から樹立された IL-2 依存性 HTLV-1 感染 T 細胞株（ILT）3 株ずつを比較したところ，ATL 由来 ILT 株は増殖速度が速く IL-10 を産生するのに対し，HAM/TSP 由来 ILT 株は増殖速度が遅くほとんど IL-10 を産生していなかった．リコンビナント IL-10 を添加すると HAM/TSP 由来 ILT の増殖速度は著明に増加し，これは，STAT3 リン酸化，survivin，IRF4 の発現誘導を伴っていた．これらの分子の発現は ATL 細胞の特徴と合致している．ATL 由来 ILT ではこれらの分子発現ははじめから高く，IL-10 添加による影響は乏しかった．これらの細胞において，RNA 干渉により STAT3 発現を抑制すると survivin，IRF4 発現は抑制され，IRF4 発現を抑制すると細胞増殖は著しく低下した．以上から，IL-10-STAT3 シグナルは survivin，IRF4 発現を介して，HTLV-1 感染細胞を増殖させると結論した．IL-10 は炎症抑制に働くサイトカインであることから，HTLV-1 感染においては炎症と増殖の切り替えスイッチとして働くことが示唆された．

石橋　史明 博士（医学）　Fumiaki Ishibashi

学位記番号　／甲第 2442 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化器病態学）専攻

学位論文　／Contribution of ATOH1＋Cells to the Homeostasis，Repair，and Tumorigenesis of the Colonic Epithelium
（大腸上皮の恒常性維持，組織修復，発癌における ATOH1 陽性細胞の機能解析）
Stem Cell Reports　第 10 巻第 1 号 27-42 頁　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：田賀　哲也　　副査：江石　義信　　副査：樗木　俊聡

〈論文要旨〉

ATOH1 は分泌型腸管上皮細胞への分化に必須の転写因子である．近年，分泌型上皮細胞が腸管上皮幹細胞へ脱分化する可能性が報告されている．しかしながら，ATOH1 陽性分泌型上皮細胞が，組織の恒常性維持，組織修復，発癌の各局面においてどのような機能を有するかは明らかにされていない．今回，マウス ATOH1 陽性細胞の系譜解析モデルを用いて，恒常状態において一定数の ATOH1 陽性細胞が腸管上皮幹細胞に脱分化することを見出した．ATOH1 陽性細胞の脱分化能はデキストラン硫酸（DSS）誘発性腸炎の環境下で増幅された．さらに，炎症性発癌モデル（AOM-DSS モデル）においては，形成された腫瘍内で ATOH1 陽性細胞を由来とする腫瘍幹細胞様細胞が存在することを示した．

足立　雄太 博士（医学）　Yuta Adachi

学位記番号　／甲第 2443 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（統合呼吸器病学）専攻

学位論文　／Resistance mediated by alternative receptor tyrosine kinases in FGFR1-amplified lung cancer
（FGFR1 遺伝子増幅肺癌における受容体型チロシンキナーゼによる治療耐性機構）
Carcinogenesis　第 38 巻第 11 号 1063-1072 頁　平成 29 年 10 月発表

論文審査委員／主査：稲澤　譲治　　副査：大久保　憲一　　副査：三宅　智

〈論文要旨〉

固形癌患者に対する汎 FGFR 阻害薬の早期臨床試験において *FGFR1* 遺伝子増幅肺癌患者では良好なレスポンスが得られていない．本研究は *FGFR1* 遺伝子増幅肺癌における FGFR 阻害薬の耐性メカニズムについて受容体型チロシンキナーゼ（Receptor Tyrosine Kinase：RTK）の役割を同定した．FGFR1 と異なる RTK は PI3K-AKT 経路を優位に活性化し，また MAPK 経路の再活性化にも寄与していた．この現象は FGFR 阻害薬に対して初期耐性を有する細胞株だけでなく，感受性細胞株または獲得耐性株についても認められ，FGFR 阻害薬に対する耐性をもたらしていた．*FGFR1* 遺伝子増幅肺癌における PI3K-AKT 経路の活性化は FGFR1 とは異なる RTK の存在を示唆し，FGFR 阻害薬に対する患者選択の指標になり得る．

松村　恵津子 博士（医学）　Etsuko Matsumura

学位記番号　／甲第 2444 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（運動器外科学）専攻

学位論文　／Pretreatment with IL−1β enhances proliferation and chondrogenic potential of synovium-derived mesenchymal stem cells
（IL−1β の前投与は滑膜由来間葉系幹細胞の増殖・軟骨分化能を亢進させる）
Cytotherapy　第 19 巻第 2 号 181−193 頁　平成 29 年 2 月発表

論文審査委員／主査：田賀　哲也　　副査：秋田　恵一　　副査：江面　陽一

〈論文要旨〉

我々は，滑膜由来間葉系幹細胞（滑膜 MSCs）を軟骨・半月板の再生を目的に臨床試験で用いている．より良好な成績を得るためには，限られた培養期間で高い軟骨分化能を有するより多くの細胞を確保することが望ましい．IL−1β は線維芽細胞の増殖を支持することが知られており，IL−1β が滑膜 MSCs の増殖促進因子として作用すると考え，IL−1β の前投与が滑膜 MSCs の増殖・軟骨分化に与える影響を調べた．滑膜 MSCs（P1）を播種し，IL−1β（10^{-13}，10^{-12}，10^{-11}，10^{-10}，10^{-9}，10^{-8}g/ml）存在下及び非存在下で 14 日間培養し細胞増殖及び軟骨分化能を比較した．また，IL−1β 刺激による幹細胞の性質の変化を表面抗原の陽性率変化及びサイトカイン発現量を用いて解析した．細胞数は IL−1β の濃度依存性に増加し，軟骨塊の大きさは IL−1β を 10^{-11} もしくは 10^{-10}g/ml 添加群において極大となり 10^{-8}g/ml 添加群は全例減少した．サフラニン O 染色は 10^{-10}g/ml 添加群が最も染色性が強かった．細胞溶解液中の IL−6，IL−8 濃度は増加したが PDGF 等の既知の MSCs 増殖因子の発現量に変化はなかった．IL−1β を前投与した滑膜 MSCs は細胞増殖を亢進させるだけではなく，軟骨分化能も促進させ至適濃度があることが示唆された．今後メカニズムと in vivo の検討が必要であるが，滑膜 MSCs を用いた再生医療への応用へ期待できる．

田村　律人 博士（医学）　Norito Tamura

学位記番号　／甲第 2445 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（時間生物学）専攻

学位論文　／Differential requirement for ATG2A domains for localization to autophagic membranes and lipid droplets
（ATG2A は異なる領域を介してオートファジー関連膜及び脂肪滴に局在する）
FEBS letters　第 591 巻第 23 号 3819−3830 頁　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：畑　裕　　副査：荒川　博文

〈論文要旨〉

ATG2 はオートファジーに必須であり，隔離膜に局在する．しかしながら，ATG2 のオートファゴソーム形成における機能は未だ明らかにされていない．本研究では ATG2A の局在および機能に関与する領域の同定を試みた．我々はこれまでに ATG2A が隔離膜だけでなく，脂肪滴にも局在することを報告し，隔離膜と脂肪滴の両方への局在に必須な領域を同定している．今回，この領域中に隔離膜及び脂肪滴局在に関与する両親媒性 α ヘリックスを同定した．この領域に加え，ATG2A の二次構造は，N 末端領域，C 末端領域が進化的に高度に保存されている．これらの保存領域欠損変異体を用いた解析から，N 末端領域は ATG2A の隔離膜局在に必要であり，C 末端領域は脂肪滴への局在に関与することを見出した．また C 末端領域はオートファジーには必要でないことも明らかにした．以上の結果から，2 つのオルガネラへの局在には ATG2A の異なる領域が関与することが示唆された．

井上　雅人 博士（医学）　Masato Inoue

学位記番号　／甲第 2446 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（血管内治療学）専攻

学位論文　／Specific Factors to Predict Large Vessel Occlusion in Acute Stroke Patients
（急性期脳卒中患者における脳主幹動脈閉塞の予測因子に関する研究）
Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：大友　康裕　　副査：前原　健寿　　副査：立石　宇貴秀

〈論文要旨〉

発症から 6 時間以内に救急搬送された脳卒中疑いの患者で，症状が中等度以上の場合は，心房細動の既往の有無，収縮期血圧が 170mmHg 以下であるかどうかを確認することで脳主幹動脈閉塞による脳梗塞を予測することができる．

瀬間　学 博士（医学）　Manabu Sema

学位記番号　／甲第 2447 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（統合呼吸器病学）専攻

学位論文　／Environmental levels of avian antigen are relevant to the progression of chronic hypersensitivity pneumonitis during antigen avoidance
（慢性鳥関連過敏性肺炎の抗原回避中における環境中鳥抗原量と疾患進行の関連に関する研究）
Immunity, Inflammation and Disease　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：横関　博雄　　副査：角　勇樹　　副査：明石　巧

〈論文要旨〉

慢性過敏性肺炎の治療において抗原回避は必須である．しかし，無自覚な抗原曝露は抗原回避が困難である．最近，我々は慢性鳥関連過敏性肺炎において診断時における環境中鳥抗原量が予後を規定することを報告した．本研究では慢性鳥関連過敏性肺炎において，抗原回避中の鳥抗原量と疾患進行との関連を検討することを目的とした．まず 28 人の連続する患者（22 人の慢性鳥関連過敏性肺炎患者および 6 人の急性鳥関連過敏性肺炎患者）および 12 人の健常者における環境中鳥抗原量を測定した．次に 53 人の間質性肺炎および他疾患患者において鳥抗原量測定と同時に自宅環境における質問表を渡し回収した．さらに 14 人の慢性鳥関連過敏性肺炎患者を対象に前向きに鳥抗原量を定期的に測定し，臨床データとの関連を検討した．診断時の慢性鳥関連過敏性肺炎患者における環境中鳥抗原量は健常者と比較して有意に高く，また急性鳥関連過敏性肺炎患者群は最も高値であった．多変量解析にて住居への鳥の頻繁な飛来が環境中鳥抗原量高値の独立した規定因子であることが示された．また，1 年間の鳥抗原量の平均値と年間の %VC の低下が相関することが示された．抗原回避中においても鳥抗原が残存することがあり，屋外の野鳥の飛来が寄与することがありうると考えられた．

小髙　愛未 博士（医学）　Manami Kodaka

学位記番号　／甲第 2448 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（病態代謝解析学）専攻

学位論文　／A new cell-based assay to evaluate myogenesis in mouse myoblast C2C12 cells
（マウス筋芽 C2C12 細胞の筋分化を評価する新しいアセイ系）
Experimental Cell Research　第 336 巻第 2 号 171–181 頁　平成 27 年 8 月発表

論文審査委員／主査：澁谷　浩司　　副査：淺原　弘嗣　　副査：中田　隆夫

〈論文要旨〉

マウス筋芽 C2C12 細胞は筋分化研究に汎用される．筋萎縮治療薬の探索，開発においても候補薬剤の C2C12 細胞の筋分化に対する効果判定は有意義である．しかし，ミオシン重鎖など筋分化マーカーの発現レベルや多核化を指標とする評価法は，煩雑な作業が求められるため大量のサンプルに対しては使いにくい．本研究では分割緑色蛍光蛋白（GFP）法を応用し，新しいアセイ系を開発した．GFP を構成する 11 個の β ストランドを N 末側の 10 個 GFP1–10 と C 末端の 1 個 GFP11 に分割すると，それぞれは蛍光を生じないが，両者を共在させると自然に会合し蛍光が復活する．GFP1–10 と GFP11 をそれぞれ発現する C2C12 細胞を共培養し筋分化を誘導すると融合が起こり，GFP1–10 と GFP11 が同じ細胞に発現し GFP 蛍光が生じる．この GFP 蛍光を指標として筋分化を定量評価できることを確認した．本アセイ系は，各種薬剤の筋分化に対する効果のみならず，融合や萎縮に対する効果の判定にも応用可能と期待される．分割 GFP 法に基づくアセイ系は，筋萎縮治療薬の開発に有用な新しい手法である．

藤田　修平 博士（医学）　Shuhei Fujita

学位記番号　／甲第 2449 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（血液内科学）専攻

学位論文　／Dual inhibition of EZH1/2 breaks the quiescence of leukemia stem cells in acute myeloid leukemia
（EZH1/2 の二重阻害により急性骨髄性白血病の白血病幹細胞の休眠状態を打破できる）
Leukemia　平成 29 年 9 月発表

論文審査委員／主査：樗木　俊聡　　副査：神奈木　真理　　副査：新井　文子

〈論文要旨〉

急性骨髄性白血病は現在においても致死性の血液腫瘍であり，白血病細胞集団内のわずかな population である白血病幹細胞（LSCs：Leukemia Stem Cells）を起源とすることが知られている．白血病の再発は標準治療（化学療法）に抵抗性の白血病幹細胞が原因とされており，この細胞集団を標的とした治療法の開発が強く望まれている．Polycomb Repressive Complex2（PRC2）はヒストン H3 の 27 番目のリシン（H3K27）をトリメチル化するヒストン修飾酵素であり，その標的遺伝子群の発現を抑制することで白血病幹細胞の幹細胞性の維持に寄与していることが知られている．我々は PRC2 の酵素活性部位である Enhancer of Zeste（EZH）1 と EZH2 が白血病細胞の階層の中で化学療法抵抗性の白血病幹細胞において最も強く発現していることを見出した．さらにマウス白血病モデルにおいて EZH1/2 を不活化することで化学療法抵抗性の白血病幹細胞を駆逐し，白血病再構築能を失わせ，白血病の完治へいたることを発見した．化学療法抵抗性の白血病幹細胞はその細胞周期が遅くなっていることにより化学療法抵抗性を呈すが，EZH1/2 の不活化はその下流の遺伝子である CyclinD の発現を上昇させ，それに伴い細胞分裂が促進され，休眠状態となっている白血病幹細胞を化学療法感受性の細胞集団へと変化させていた．我々は第一三共株式会社との共同研究により EZH1/2 二重阻害薬を開発し，この化合物の薬効評価を行った．この化合物はマウス白血病モデルあるいはヒト由来白血病異種移植モデルにおいても遺伝子の不活化とほぼ同様の効果を示し，白血病の進展を抑制し，白血病マウスの生存期間を延長させた．以上の結果から，EZH1/2 を抑制することは白血病治療において有望な治療戦略となりうると考えられた．

岡田　啓五 博士（医学）　Keigo Okada

学位記番号　／甲第 2450 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（血液内科学）専攻

学位論文　／FLT3-ITD induces expression of Pim kinases through STAT5 to confer resistance to the PI3K/Akt pathway inhibitors on leukemic cells by enhancing the mTORC1/Mcl-1 pathway
（FLT3-ITD は STAT5 を介して Pim キナーゼを発現し，mTORC1/4EBP1 経路を活性化することで白血病細胞に PI3K/Akt 阻害薬に対する抵抗性を付与する）
Oncotarget　平成 29 年 12 月発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：神奈木　真理　　副査：新井　文子

〈論文要旨〉

FLT3-ITD と FLT3-TKD は急性骨髄性白血病（AML）で最も多くみられる変異であり，特に前者は予後不良である．我々は以前に FLT3-ITD 陽性細胞において STAT5 活性化が PI3K/Akt 阻害薬への抵抗性に寄与していることを報告しており，さらに今回 STAT5 により発現が上昇する Pim キナーゼの関与について検討した．Pim 阻害薬の AZD1208 と PIM447 は，PI3K/Akt 阻害薬と併用することで相乗的に mTORC1/4EBP1 経路を抑制し Mcl-1 発現を低下させ，内因性経路のアポトーシスを誘導した．これらの相乗効果は mTOR のノックダウンまたは恒常的活性化変異により，それぞれ亢進または減弱し，Mcl-1 の過剰発現によっても減弱した．Mcl-1 阻害薬の A-1210477 は PI3K 阻害薬と併用効果を発揮した．一方 Pim-1 の過剰発現は mTORC1/Mcl-1 経路を活性化し，PI3K/Akt 阻害薬や FLT3 阻害薬への抵抗性を付与した．FLT3-ITD 陽性の AML 患者検体においても，Pim 阻害薬と PI3K 阻害薬の併用効果が認められた．以上より，FLT3-ITD では Pim キナーゼが mTORC1/Mcl-1 経路を活性化し PI3K/Akt 阻害薬へ抵抗性を獲得すると考えられた．

羅　媛君 博士（医学）　Yuanjun Luo

学位記番号　／甲第 2451 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（システム神経生理学）専攻

学位論文　／Single axonal morphology and termination to cerebellar aldolase C stripes characterize distinct spinocerebellar projection systems originating from the thoracic spinal cord in the mouse
（単一軸索の形態と小脳アルドラーゼ C 縦縞への終止様式は，マウス胸髄からの異なるグループの脊髄小脳投射系を特徴付ける）
Journal of Comparative Neurology　第 526 巻第 4 号 681-706 頁　平成 30 年 3 月発表

論文審査委員／主査：寺田　純雄　　副査：石川　欽也　　副査：中田　隆夫

〈論文要旨〉

脊髄小脳投射は，四肢と軀幹の感覚運動の協調に重要な役割を持ち，この病変は Friedreich 失調症に見られるように感覚運動障害を引き起こす．これまでの逆行性標識法での研究により複数の脊髄小脳投射のグループが同定されている．私たちは，マウスにおいて，胸髄からの順行性の神経標識と小脳皮質縦縞構造のアルドラーゼ C 免疫染色とを組み合わせ，これらのグループの投射様式の特徴を明らかにすることを目標にした．

単一脊髄小脳路の軸索 22 本について，小脳と脳幹では軸索とその分岐の全体を，そして，脊髄では軸索を部分的に再構築した．それらの 22 本の軸索は，これまでの逆行性標識の研究に基づいて，(1) 非交差性 Clarke 核軸索（NCC，8 本），(2) 非交差性辺縁 Clarke 核軸索（NMCC，7 本），および (3) 交差性内側前角ニューロン軸索（CMVH，7 本）に分類された．NCC 軸索は主に小脳の第 II-IV 小葉と VIII-IX 小葉の虫部の縦縞と内側小脳核に同側性に投射した．NMCC 軸索は主に第 II-V 小葉と錐体結合節の傍虫部縦縞，そして前中位核に同側性に投射した．CMVH 軸索は，第 II-V 小葉の虫部縦縞に少数の軸索終末で投射し，それ以外に脊髄，延髄網様，体前庭神経核，小脳核に多数の軸索終末で投射した．この結果は，CMVH 軸索は脊髄小脳投射に加えて脊髄固有投射と脊髄網様体投射の特徴を持つのに対して，NCC 軸索と NMCC 軸索は脊髄小脳投射の固有の軸索であることを示し，さらに，NCC はより近位，NMCC はより遠位の感覚運動制御に関わることを示す．脊髄・小脳疾患の病態理解と治療法開発のための基礎的な知見としても有用な結果である．

太田　卓哉 博士（医学）　Takuya Ohta

学位記番号　／甲第 2452 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（免疫アレルギー学）専攻

学位論文　／Skin $CD4^+$ Memory T Cells Play an Essential Role in Acquired Anti-Tick Immunity through Interleukin-3-Mediated Basophil Recruitment to Tick-Feeding Sites
（皮膚の $CD4^+$ メモリー T 細胞は IL-3 産生を介してマダニ再感染局所への好塩基球浸潤を誘導し，マダニ耐性に寄与する）
Frontiers in Immunology　第 8 巻 Article 1348　平成 29 年 10 月発表

論文審査委員／主査：樗木　俊聡　　副査：神奈木　真理　　副査：安達　貴弘

〈論文要旨〉

外部寄生虫の一種であるマダニは，吸血時に様々な病原体を伝播するベクターとして知られる．マウスを含むいくつかの動物種は，一度マダニ吸血を経験すると二度目以降の感染時にマダニ吸血に対する抵抗性を示し，吸血量や病原体伝播の減少が見られる．最近我々は，マダニ吸血に対する獲得耐性を示すマウスではマダニ吸血局所に好塩基球が多数浸潤していることを発見し，この好塩基球を

除去するとマダニ耐性が消失することを報告した．好塩基球がマダニ吸血局所に浸潤することは耐性獲得に重要であると考えられるが，この好塩基球浸潤メカニズムは全く分かっていないため，本研究で解明を試みた．T 細胞欠損マウスではマダニ吸血局所における好塩基球浸潤が見られないが，このマウスに $CD4^+$ T 細胞を移植すると浸潤が観察されるようになることから，好塩基球の浸潤には $CD4^+$ T 細胞が必須であることが分かった．さらに，好塩基球浸潤の見られるマダニ吸血局所ではインターロイキン 3（IL-3）が特徴的に上昇しており，*Il3* 欠損 $CD4^+$ T 細胞を T 細胞欠損マウスに移植しても好塩基球の浸潤を誘導できなかったことから，$CD4^+$ T 細胞由来の IL-3 が好塩基球浸潤に重要であることが分かった．興味深いことに，IL-3 産生能を持つ T 細胞は二度目のマダニ感染直前の段階ですでに全身の皮膚で検出され，これらは皮膚常在型 $CD4^+$ メモリー T 細胞（T_{RM}）の特徴を有していた．以上の結果より，一度目のマダニ吸血後，T_{RM} が皮膚の広範囲に生着し，二度目のマダニ吸血時に T_{RM} が即座に IL-3 を産生することで，マダニ吸血局所へ好塩基球浸潤を誘導していることが示唆された．

室田　吉貴 博士（医学）　Yoshitaka Murota

学位記番号　／甲第 2453 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（幹細胞制御）専攻

学位論文　／Requirement of ABC transporter inhibition and Hoechst 33342 dye deprivation for the assessment of side population-defined C6 glioma stem cell metabolism using fluorescent probes
（蛍光プローブを用いた癌幹細胞の代謝解析における ABC トランスポーターの阻害と DNA 染色性色素除去の必要性の発見）
BMC Cancer　第 16 巻第 1 号　平成 28 年 11 月発表

論文審査委員／主査：田中　真二　　副査：三木　義男　　副査：三宅　智

〈論文要旨〉

癌幹細胞は治療抵抗性を呈し加えて再発に深く関わることから，その諸特性を解明することは重要な意義を持つ．そのため，癌の根治療法確立に向けてこれまでに癌幹細胞の分離法，培養法をはじめとして，シグナル伝達経路，血管構成細胞への分化，腫瘍随伴マクロファージの誘引，活性酸素の除去，異物の排出など様々な生物学的特性が明らかにされているが未だ全容解明には至っていない．とりわけ，癌化した細胞が正常細胞と異なる代謝を示すことが知られてはいるものの癌幹細胞の代謝特性に関しては未知の点が多い．そこで本研究は，迅速かつ簡便な定性・定量化が可能な蛍光プローブとフローサイトメトリーを用いて，癌幹細胞の代謝特性の解明を試みた．ラット C6 グリオーマ細胞のうち癌幹細胞画分である side population（SP）細胞と非癌幹細胞画分である main population（MP）細胞を，ミトコンドリアを検出する MitoTracker Green（MTG），細胞内の活性酸素を検出する CellROX，ミトコンドリア膜電位依存的に単量体が凝集体を形成し，蛍光が長波長側にシフトする性質を有する JC-1 を用いて解析した．本研究により，蛍光プローブは癌幹細胞に発現している ATP-binding cassette（ABC）トランスポーターの基質となり細胞外に排出されるため，癌幹細胞の代謝解析にはトランスポーターの阻害が必要であることが示された．また，癌幹細胞の分離に用いる DNA 染色性色素 Hoechst 33342 は JC-1 色素の凝集を反映する蛍光強度を上昇させるため，Hoechst 色素の除去が必要であることが示された．これら ABC トランスポーターの阻害と DNA 染色性色素の影響を考慮し厳密に癌幹細胞の代謝解析を行ったところ，ラット C6 グリオーマ細胞において癌幹細胞と非癌幹細胞は，本研究で用いたプローブで調べた限りの観点では代謝特性に有意な差異はないことが示唆された．

冨樫　由紀 博士（医学）　Yuki Togashi

学位記番号　／甲第 2454 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（JFCR 腫瘍制御学）専攻

学位論文　／*MYB* and *MYBL1* in adenoid cystic carcinoma：diversity in the mode of genomic rearrangement and transcripts
（腺様嚢胞癌における MYB，MYBL1 の遺伝子再構成様式と転写産物の多様性）
Modern Pathology　平成 30 年 2 月発表

論文審査委員／主査：朝蔭　孝宏　　副査：石川　俊平　　副査：江石　義信

〈論文要旨〉

腺様嚢胞癌（adenoid cystic carcinoma，ACC）は唾液腺型腫瘍に属する稀な癌である．これまでの報告から，ACC のおよそ 60% に *MYB–NFIB* 融合遺伝子あるいは *MYBL1–NFIB* 融合遺伝子が検出されている．しかしながら，融合遺伝子陰性例も数多く存在し，その病因は明らかとなっていない．本研究では，ACC100 症例について，独自設計したプローブを用いて FISH を施行し，*MYB*，*MYBL1* 遺伝子座の再構成の有無を解析した．解析対象 100 症例のうち，凍結保存検体が利用可能であった 27 症例について capture RNA sequencing を施行したところ，*MYB*（18 例，67%）あるいは *MYBL1*（9 例，33%）の相互排他的な高発現が見られ，それらの転写産物は融合型，切断型，全長型と多様であった．また，27 例全例において，*MYB* あるいは *MYBL1* 遺伝子座の再構成が FISH により観察され，それらの結果は *MYB* あるいは *MYBL1* の高発現と対応していた．フォルマリン固定パラフィン包埋（formalin-fixed paraffin-embedded，FFPE）検体のみ利用可能であった 73 症例の結果を合わせると，100 症例のうち 97 症例に *MYB* 遺伝子座（73 例）あるいは *MYBL1* 遺伝子座（24 例）の再構成が認められた．予後解析により，組織学的グレード，初発時腫瘍サイズ，初発時リンパ節転移は独立した予後因子であることが示された．

岩澤　絵梨 博士（医学）　Eri Iwasawa

学位記番号　／甲第 2455 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経病態学）専攻

学位論文　／Sphingosine–1–Phosphate Receptor 1 Activation Enhances Leptomeningeal Collateral Development and Improves Outcome after Stroke in Mice
（スフィンゴシン 1 リン酸受容体 1 の活性化はマウス脳梗塞モデルにおいて脳軟膜動脈の側副血行路を発達させ予後を改善する）
Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：根本　繁　　副査：田邊　勉　　副査：成相　直

〈論文要旨〉

脳梗塞発症後の側副血行路の発達は既存の細動脈の間に発生するずり応力，シアストレスにより引き起こされる．近年，内皮細胞に発現するスフィンゴシン 1 リン酸受容体 1（S1P1）がシアストレスを感知し，その下流のシグナリングを誘導することが報告された．本研究では我々は S1P1 選択的作動薬である SEW2871 を中大脳動脈永久閉塞モデル（permanent middle cerebral artery occlusion；pMCAO）のマウスに投与し，脳軟膜動脈への効果を検証した．SEW2871 を投与すると pMCAO7 日後のマウスの脳軟膜動脈は有意に発達し，脳血流の改善，脳梗塞体積の減少，神経所見の改善が認められた．さらに S1P1 選択的作動薬の投与によって Endothelial nitric oxide synthase（eNOS）リン酸化の亢進し，血管新生の促進，脳血液関門（blood-brain barrier；BBB）の強化も認められ，こうした効果も相乗して脳梗塞の予後が改善することが示唆された．

吉川　俊輔 博士（医学）　Shunsuke Yoshikawa

学位記番号　／甲第 2456 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（救急災害医学）専攻

学位論文　／Predictive ability and interobserver reliability of computed tomography findings for angioembolization in patients with pelvic fracture
（骨盤骨折症例に対する Transcatheter Arterial Embolization（TAE）に関する CT 所見の予測能と観察者間信頼性）
Journal of Trauma and Acute Care Surgery　第 84 巻第 2 号 319–324 頁　平成 30 年 2 月発表

論文審査委員／主査：立石　宇貴秀　　副査：重光　秀信　　副査：吉井　俊貴

〈論文要旨〉

本研究は，2006 年 4 月 1 日から 2015 年 10 月 31 日まで 2 つの三次救急施設で診療した骨盤骨折症例を対象とした後ろ向き観察研究であり，経動脈的塞栓術（Transcatheter Arterial Embolization，TAE）の必要性を推定した診断精度研究である．従来はこの推定に用いる画像所見として，CT での造影剤血管外漏出像の有無に大きく依存していたが，本研究では加えて骨盤骨折に伴い腫脹した骨盤周囲筋肉径と後腹膜血腫径の予測能と検者間一致率を検討した．

Receiver Operating Characteristic（ROC）解析による骨盤周囲筋肉径最大左右差，後腹膜血腫径の Area Under the Curve（AUC）は 0.75，0.73 であり比較的良好であった．血管外漏出像の有無は折点がひとつのみになるため AUC は求めなかった．造影剤血管外漏出像と，ROC 解析で求めた最適な閾値での骨盤周囲筋肉径最大左右差，後腹膜血腫径の感度はそれぞれ 0.57，0.79，0.65 で，特異度はそれぞれ 0.86，0.55，0.74 であった．造影剤血管外漏出像・筋肉径最大左右差・後腹膜血腫径の Diagnostic odds ratio（DOR）は，それぞれ 8.05，4.60，5.39 と造影剤血管外漏出像が最も良好な予測精度を示し，観察者間信頼性はそれぞれ 0.43，0.56，0.70 と後腹膜血腫径が最も良好な値を示した．骨盤周囲筋肉最大短径は予測確度・観察者間信頼性共に低かった．

本研究では骨盤骨折に対する TAE 必要性を推定するために，十分な予測確度と観察者間信頼性の双方を満たす単独の CT 所見を見出せなかった．骨盤骨折に対する TAE 適応は複数の画像所見を併せて判断すべきであり，加えて生理学的所見やその他の血液検査所見なども含めて決定されるべきであると考えられた．

水野　裕貴 博士（医学）　Yuki Mizuno

学位記番号　／甲第 2457 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（肝胆膵外科学）専攻

学位論文　／DEPDC5 deficiency contributes to resistance to leucine starvation via p62 accumulation in hepatocellular carcinoma
（肝細胞癌において DEPDC5 不活化は p62 発現上昇を介してロイシン欠乏に対する抵抗性の獲得に寄与する）
Scientific Reports　第 8 巻第 1 号　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：稲澤　譲治　　副査：三宅　智　　副査：沢辺　元司

〈論文要旨〉

慢性肝疾患における血中 BCAA 濃度の低下，特にロイシンの低下は肝発癌を促すことが知られているが，その機序は未だ分かっていない．近年，ロイシンセンサーの一つである DEP domain-containing protein 5（DEPDC5）と肝発癌の関連性の報告がなされているが，肝癌における機能は不明である．今回，CRISPR/Cas9 による DEPDC5–欠損肝癌細胞株，および TET-ON システムによる DEPDC5 発現誘導肝癌細胞株を作成して，ロイシン欠乏状態に対する細胞状態と，肝発癌に関与するオートファジーによる選択的分解基質 p62 の発現変化，および ROS 抵抗性について解析した．また，臨床検体 126 検体を用いて DEPDC5 発現と臨床的病理学的因子を解析した．その結果，慢性肝疾患によるロイシン欠乏状態下では DEPDC5 の不活化は肝細胞癌の ROS 抵抗性を増強させ，独立予後規定因子となっていることを見出した．慢性肝疾患という特殊な環境下において　DEPDC5 が癌抑制遺伝子として機能すること

を明らかにした.

木戸　浩司 博士（医学）　Koji Kido

学位記番号　／甲第 2458 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（心配統御麻酔学）専攻

学位論文　／Cytotoxicity of propofol in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes
（ヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞におけるプロポフォールの細胞毒性評価に関する研究）
Journal of Anesthesia　第 32 巻第 1 号 120–131 頁　平成 30 年 2 月発表

論文審査委員／主査：古川　哲史　　副査：畑　裕　　副査：重光　秀信

〈論文要旨〉

プロポフォール注入症候群（Propofol infusion syndrome：PRIS）はプロポフォールの高用量長時間投与により誘発される致死的合併症であるが，高濃度のプロポフォールがヒト細胞に及ぼす影響は十分に解明されていない．そこで我々は，ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）由来心筋細胞を用いて，プロポフォールがヒト心筋細胞に与える影響を検討した．ヒト iPS 細胞由来心筋細胞に対し，プロポフォール（0–50μg/ml）及び Coenzyme Q10（CoQ10）（0,5μM）を 48 時間曝露した後，細胞生存率，ミトコンドリア機能，エネルギー代謝関連遺伝子の発現などを評価した．10μg/ml 以上のプロポフォールによって，濃度依存性に細胞内 ATP と NAD^+/NADH 比は減少し，50μg/ml のプロポフォールによって，細胞生存率は低下した．10μg/ml 以上の群において，エネルギー代謝関連遺伝子の転写調節因子である *PGC–1alpha* とその下流で調節されるミトコンドリア呼吸鎖構成タンパク遺伝子や脂肪酸 β 酸化に関連した遺伝子などの有意な発現低下を認めた．一方，5μM の CoQ10 を同時投与した際には，プロポフォールによる細胞毒性に対して，遺伝子発現の回復を伴った保護効果を認めた．

NONTHASAEN Pawaree 博士（医学）　Pawaree Nonthasaen

学位記番号　／甲第 2459 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（臨床解剖学）専攻

学位論文　／A morphological comparison of the extraforaminal ligament between the cervical and thoracic regions
（頸胸部における extraforaminal ligament の形態の比較）
Surgical and Radiologic Anatomy　平成 29 年 12 月発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：中田　隆夫　　副査：星　治

〈論文要旨〉

頸胸部における EFL の付着部および EFL と脊髄神経前枝との位置関係を調査した結果，頸胸移行部の EFL の相同性が明らかとなった．CB は，第 7 頸神経と第 1 胸神経の間にのみ認められ，頸胸移行部の特徴の一つであると考えられた．第 1 胸神経の腹側には全ての例において靭帯は観察されず，頸胸移行部のなかでも第 1 胸椎レベルは特殊な部分であることが示唆された．

海野　真一 博士（医学）　Masakazu Umino

学位記番号　／甲第 2460 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／認知行動医学系（精神行動医科学）専攻

学位論文　／Effects of selective calcium-permeable AMPA receptor blockade by IEM 1460 on psychotomimetic-induced hyperactivity in the mouse
（IEM 1460 による選択的なカルシウム透過型 AMPA 受容体遮断が精神異常発現薬誘発性の活動性亢進に及ぼす効果）
Journal of Neural Transmission　平成 29 年 12 月発表

論文審査委員／主査：田中　光一　　副査：田邊　勉　　副査：横田　隆徳

〈論文要旨〉

NMDA 型グルタミン酸（Glu）受容体（NMDA 受容体）の遮断薬や自己抗体が，統合失調症と区別し難い陽性症状，陰性症状および認知機能障害を引き起こすことから，本症では脳内 NMDA 受容体の機能不全が推測されている．陰性症状と認知機能障害に対しては，D2 型ドーパミン受容体遮断を主作用とする既存の治療薬が奏功せず，NMDA 受容体機能の促進が新しい治療法として期待されている．NMDA 受容体機能の低下状態では代償的に Glu 放出が増加し，同受容体以外の Glu 受容体が過剰に刺激される．前頭葉皮質では，このうちカルシウム透過性（CP）AMPA 型 Glu 受容体（CP–AMPA 受容体）の活性化により，細胞外において，NMDA 受容体コアゴニストの D–セリンが減少するため，NMDA 受容体機能がさらに減弱すると考えられる．そこで本研究では，CP–AMPA 受容体遮断が，統合失調症における NMDA 受容体機能不全の増悪を防ぎ，代償機構による回復・増強をもたらす可能性を初めて検証し，この仮説を支持する結果を得た．すなわち，マウスに CP–AMPA 受容体の選択的遮断薬である IEM1460 を皮下投与すると，統合失調症の動物モデルとして広く用いられる，NMDA 受容体遮断薬の phencyclidine または dizocilpine（MK801）を急性投与（皮下）した後に生ずる活動性亢進が，有意に抑制された．さらに，別のモデルの，統合失調症様の陽性症状を誘発する，ドーパミン作動薬 methamphetamine を投与したマウスの活動亢進も，IEM1460 が有意に抑制した．以上の結果は，統合失調症における Glu 伝達および Glu–ドーパミン相互作用の障害に CP–AMPA 受容体の過剰な活性化が関与しており，CP–AMPA 受容体の遮断薬が本症の新規治療薬として有用な可能性を示唆している．

綾部　智人 博士（医学）　Tomohito Ayabe

学位記番号　／甲第 2461 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（人体病理学）専攻

学位論文　／Characterization of panel antibodies for classification of cancer type using novel antibody-based phosphoproteomics
（抗体を基盤とするホスホプロテオミクスによる癌分類の基礎的検討―抗体パネルに用いる候補抗体の特異性―）
Journal of Electrophoresis　第 62 巻第 2 号　平成 30 年発表

論文審査委員／主査：三宅　智　　副査：沢辺　元司　　副査：中村　卓郎

〈論文要旨〉

我々は，ランダム免疫法により 154 種の特異性未同定の抗リン酸化蛋白質モノクローナル抗体（PPmAb）を産生するハイブリドーマを樹立し，これら PPmAb 群から構成した抗体パネルと腫瘍細胞との反応性を多変量解析の一種である正準判別分析を用いて解析することにより，腫瘍細胞を腫瘍種毎に分類出来るシステムを報告した．今後，このシステムの臨床診断上の信頼性を向上するためには，抗原特異性を明らかにした PPmAb 群を用いた新たな抗体パネルを用意する必要がある．本研究では，154 種の PPmAb 群を用いて，5 種の腫瘍組織を対象とした免疫染色を行い，その反応性から特に特徴のあった AKPS288 PPmAb に焦点を当て，免疫沈降法と質量分析法を組合せて AKPS288 PPmAb が認識する抗原の同定を試みた．その結果，AKPS288 PPmAb が認識する抗原分子が腫瘍関連抗原（TAA）のひとつである TATA-element modulatory factor 1（TMF/ARA160）であることが明らかとなった．これらのことから，抗 TAA 抗体群を組み合わせた新たな抗体パネルを作成することにより，より有用性の高いがん診断システムを構築できる可能性がある．

柴　久美子 博士（医学）　Kumiko Shiba

学位記番号　／甲第 2462 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（分子内分泌代謝学）専攻

学位論文　／Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH
（SGLT2 阻害薬カナグリフロジンは NASH モデルマウスの肝臓癌の発生を抑制する）
Scientific Reports　平成 30 年 2 月発表

論文審査委員／主査：仁科　博史　　副査：田中　真二　　副査：明石　巧

〈論文要旨〉

非アルコール性脂肪肝炎（NASH：nonalcoholic steatohepatitis）は進行性の慢性肝疾患であり，高い頻度で肝硬変から肝臓癌を発症するために治療介入が必要であるが，食事・運動療法による減量以外に有効な治療法が確立されていない．今回，肥満，インスリン抵抗性を呈する NASH モデルマウスのメラノコルチン 4 型受容体（MC4R）欠損マウスを用いて，SGLT2 阻害薬カナグリフロジン（CANA）の肝線維化及び肝臓癌の予防効果を検討した．8 週齢雄性 MC4R 欠損マウスに高脂肪高蔗糖食を 8，20 または 52 週間給餌し，同時に CANA（0.03%w/w）を混餌投与した．CANA 8 週間投与により摂餌量と体重が増加したが，血糖値は低下した．精巣周囲脂肪組織重量及び脂肪細胞サイズは CANA により増加したが，肝中性脂肪含有量及び血清 ALT 値は低下した．CANA により肝臓の新規脂肪合成酵素 *Acc*，*Scd* 及び線維化関連遺伝子 *Col1a1*，*Timp1* の発現が減少した．20 週間投与では肝臓の組織学的評価で炎症と線維化が抑制された．52 週間投与では CANA により血清 ALT 値が低下し，肝腫瘍数が減少した．CANA は NASH マウスの脂肪肝，炎症，線維化及び癌の発生を抑制し，CANA により脂肪細胞のエネルギー蓄積能が増加して肝臓への異所性脂肪蓄積が減少したことにより，肝病変の進展が抑制されたことが機序の一つと考えられた．2 型糖尿病において SGLT2 阻害薬が NASH および肝癌の進展抑制効果を発揮する可能性が示された．

清水　一秀 博士（医学）　Kazuhide Shimizu

学位記番号　／甲第 2463 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経機能外科学）専攻

学位論文　／Intraoperative Photodynamic Diagnosis Using Talaporfin Sodium Simultaneously Applied for Photodynamic Therapy against Malignant Glioma：A Prospective Clinical Study
（悪性神経膠腫に対するタラポルフィンナトリウムを用いた光線力学治療に併用する術中光線力学診断に関する前向き臨床研究）
Frontiers in Neurology　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：横田　隆徳　　副査：田賀　哲也

〈論文要旨〉

本研究の目的は，悪性神経膠腫に対する光線力学治療に用いられるタラポルフィンナトリウム（TS）を用いて同時に術中光線力学「診断」を行い，その有用性を明らかにすることである．悪性神経膠腫が疑われ腫瘍摘出および TS を用いた光線力学治療を行う患者を対象とした．組織標本は術中 MRI で造影される部位（造影病変）とその周辺の腫瘍境界にあたる部位（非造影病変）から採取された．400nm の半導体レーザーによる励起光，特製の光ファイバプローブ，小型分光光度計による計測系を構築し術中に標本からの蛍光を分光計測した．標本は病理学的に細胞密度を 0–3 の 4 段階に分類した．17 症例からの 86 標本を解析した．TS からの蛍光は 664nm に単一のピークを持ち，400nm の励起光と容易に分離可能であった．造影病変からの蛍光は非造影病変に比べ有意に強度が高かった（$P<0.001$）．DAPI 核染色と蛍光顕微鏡での観察により造影病変では細胞質に蛍光がみられ，血管内皮に沿って蛍光の集積が

見られた．造影病変は初発と再発で蛍光強度に優位な差を認めなかった．全ての標本を病理分類で比較すると最も細胞密度が高いクラス3で顕著に高い蛍光強度を認め，クラス0と3（P＜0.001）1と3（P＜0.001），2と3（P＜0.018）で有意な群間差を認めた．本手法によりTSを用いた術中の光線力学診断と光線力学治療は同時に行えることが示唆された．病理学的に悪性の部位からの強い蛍光には微小血管の関与が示唆された．また既存の5–アミノレブリン酸を用いた光線力学診断に臨床で用いられている青色光源が使用可能であった．

渡邊　梨里 博士（医学）　Riri Watanabe

学位記番号　／甲第2464号　　**学位授与**　／平成29年3月31日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文　／Chest Pain Without Coronary Artery Obstruction and Calcification in Young Women May Indicate Left Ventricular Diastolic Dysfunction
（冠動脈狭窄と冠動脈石灰化のない若年女性の胸痛は左室拡張障害を示唆するかもしれない）
Heart Research　第4巻第3号　平成29年12月発表

論文審査委員／主査：荒井　裕国　　副査：古川　哲史　　副査：木村　彰方

〈論文要旨〉

左室拡張障害（left ventricular diastolic dysfunction；LVDD）と冠動脈石灰化（coronary artery calcification；CAC）は年齢とともに進行する．しかしながら，冠動脈狭窄のない胸痛患者において，LVDDとCACの関係性が性差によってどのように異なっているのかについては不明である．我々の研究の目的は，冠動脈狭窄のない胸痛患者の左室拡張障害と冠動脈石灰化の関連性を調べさらに性差，年齢についての相違を検討することである．方法は胸痛にて病院に来院し冠動脈CTを施行した患者のうち冠動脈狭窄が否定され，冠動脈石灰化スコア（coronary artery calcification score；CACS）を同時に測定し，経胸壁心臓超音波検査で収縮不全がない705人（平均年齢65歳±13歳，男性342人，49%）を対象とした．正常CACSを0，異常CACSをCACS＞0と定義した．また拡張能の評価法は心臓超音波検査を施行し組織ドプラ法にて僧房弁輪部の動きを記録し，中隔e’（パルス組織ドプラ拡張早期波）＜8をLVDDと定義した．結果，正常CACSと異常CACSの患者間にLVDD割合の有意差を認めた（76.1% vs 88.9%；p＜0.001）が，多変量解析では異常CACSとLVDD間に有意差は認めなかった．さらに，健常日本人の中隔e’正常値以下をLVDDと再定義したのち，CACSとLVDDを各々性差と年齢（20–29，30–39，40–49，50–59，60–69，70–79歳）により検討した．異常CACSの患者数は男女ともに年齢とともに上昇した．一方LVDDは正常CACSの若年女性（20–39歳）で高いLVDDの割合を認めた．しかし高齢女性（60–69歳），若年男性（20–39歳）ではLVDDの割合は低かった．このように冠動脈狭窄や石灰化のない若年女性の胸痛はLVDDと関連していた．正常冠動脈CTでも胸痛のある若年女性は心臓超音波検査によるLVDDの評価をしたほうがよいことが示唆された．

長　齢 博士（医学）　Ling Chang

学位記番号　／甲第2465号　　**学位授与**　／平成29年3月31日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化管外科学）専攻

学位論文　／Flexible spectral imaging color enhancement markedly reduces the iodine concentration required for the endoscopic diagnosis of superficial esophageal cancer
（早期食道癌スクリーニングにおけるFICE併用ヨード染色法についての検討）
Journal of Medical and Dental Sciences　平成30年3月発表

論文審査委員／主査：三宅　智　　副査：沢辺　元司　　副査：大塚　和朗

〈論文要旨〉

目的：FICEの最適波長の設定およびFICE併用により通常濃度のヨード液と同等のコントラストをもたらすヨード液の最低濃度を，基礎的な検討により明らかにする．
対象と方法：
食道癌による切除食道標本4例を標本板に固定する．原則，短軸5個＊長軸10個の孔が開いた金属板を標本の正常粘膜上に設置する．6種類の濃度（1，0.8，0.6，0.4，0.2，0.1%）のヨード液を作成し．金属板の孔に各濃度のヨード液を滴下し，30s後にヨード液を除去．ヨードを除去後60s後に汎用スコープを用いて標本から垂直に1cm距離を取って撮影．プリセットモードでのFICE撮影画像で色差の評価を行う．
結果：FICEを併用することで，すべてのヨード染色の色差が上昇し，その中でFICE7が最も高値であった．通常ヨード染色に用いる1%と同等以上の最低濃度ヨード液は0.2%であった．
結論：画像強調内視鏡を併用することで，ヨードの低濃度化が可能で，患者への侵襲低減に寄与する可能性が示唆された．

松沢　歩 博士（医学）　Ayumi Matsuzawa

学位記番号　／甲第2466号　　**学位授与**　／平成29年3月31日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（統合エピゲノミクス）専攻

学位論文　／Preferable in vitro condition for maintaining faithful DNA methylation imprinting in mouse embryonic stem cells
（マウスES細胞におけるゲノムインプリンティング領域DNAメチル化を正常に維持するための培養条件の探索）
Genes to Cells　平成30年1月発表

論文審査委員／主査：田賀　哲也　　副査：淺原　弘嗣　　副査：宮坂　尚幸

〈論文要旨〉

エピゲノム制御の代表的なDNAメチル化は遺伝子発現調節に重要なエピジェネティック機構であり，胚性幹（ES）細胞における

インプリンティング領域のDNAメチル化は，発生に影響を与える面でも重要である．ここで我々は，Knockout serum replacement（KSR）培地とfoetal bovine serum（FBS）培地を用いて，Mek1/2，Gsk3β阻害剤（2i）を添加した条件，添加しない条件の4条件で継時的なES細胞のインプリント領域のDifferentially methylated region（DMR）のメチル化状態を確認した（K＋2i，K，F＋2i，F）．その結果，現在広く使用されているK＋2iの条件では早期継代（P7）から激しい低メチル状態が確認された．しかし，K＋2i以外の培養条件に変更しP25まで継代することにより，メチル化は上昇した．また，K＋2i条件も，P50まで継代することにより，メチル化は上昇を見せた．P25までのK＋2iにおける激しいDNA低メチル化状態は*Tet1*や*Parp1*などの脱メチル化関連遺伝子に依存していることを確認し，さらに2iは継代を重ねることでDNAメチルトランスフェラーゼの発現を抑制することを確認した．一方で，F＋2i条件で樹立，培養したES細胞におけるインプリント領域のDMRのメチル化状態は，体細胞様の正常なメチル化状態を保っていた．我々の研究はゲノムインプリントの観点からすると，ES細胞の培養にはF＋2i条件が適していることを証明した．

久米　雄一郎 博士（医学）　Yuichiro Kume

学位記番号　／甲第2467号　　**学位授与**　／平成29年3月31日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化管外科学）専攻

学位論文　／The macroscopic and histological effects of argon plasma coagulation followed by subepithelial ablation on early esophageal squamous cell carcinoma using　magnifying endoscopy with blue laser imaging
（アルゴンプラズマ凝固−上皮下焼灼法における剝離上皮の組織所見からみた治療メカニズムの検討）
Journal of Medical and Dental Sciences　第65巻　平成30年3月発表

論文審査委員／主査：北川　昌伸　　副査：三宅　智　　副査：荒木　昭博

〈論文要旨〉

内視鏡的粘膜切除術（EMR），および粘膜下層剝離術（ESD）が困難な食道早期癌に対して，我々はアルゴンプラズマ凝固―上皮下焼灼法（APC–SEA）を開発・施行し，良好な成績を得てきた．第一焼灼後に上皮を剝離し，剝離面を第二焼灼することで，従来法より均質な粘膜下層の凝固変性が期待できる方法だが，その治療メカニズムの臨床例における病理組織学的な検討はなされていない．そこで，第一焼灼後の剝離上皮の病理組織学的検討と，剝離面の内視鏡観察所見から，食道粘膜の剝離に関する特性およびAPC–SEAの治療メカニズムと，その有用性を明らかにすることを，本研究の目的とした．

APC–SEAを施行した食道早期癌において，第一焼灼後の剝離上皮を摘出，ヘマトキシリン・エオジン染色を行い，組織剝離の深さ，焼灼による熱変性を受けた割合，検体内の癌の有無を評価した．基底膜の評価に関しては，IV型コラーゲンの免疫染色を，血管内皮細胞の評価には，CD31の免疫染色を併用した．また，第一焼灼後の上皮剝離面を拡大内視鏡で観察し，病理組織学的所見との対比を行った．第一焼灼後剝離上皮の病理組織学的検討から，上皮剝離の深度は基底層およびそのやや浅層（内腔側）であった．剝離上皮の乳頭部ではIPCLおよび基底膜を含め切断された乳頭と，IPCL及び基底膜を残して基底層およびそのやや浅層で剝離された乳頭が混在していた．検体の深部剝離断端には，基底膜を認めなかった．剝離面の内視鏡観察からは，白色調で粘膜下層の樹枝状血管も透見できない部分，樹枝状血管の上に上皮下毛細血管網（SECN）が広がっている部分，および乳頭内毛細血管ループ（IPCL）様のループ血管が観察された部分が混在していた．剝離上皮の病理組織学的検討結果と，剝離面の内視鏡観察結果の対比から，剝離面には，ほぼ均一に上皮の基底層近傍が露出していると考えられた．APC–SEAでは，上皮の炭化に邪魔されることなくより短時間の放電で，内視鏡で焼灼の確実度を評価しながら，ほぼ常に癌が遺残する基底層と粘膜固有層および食道腺導管内進展の可能性を有する粘膜下層をまでをより直接的に焼灼・破壊できることが，示唆された．以上より，APC–SEAは，通常のAPCよりも均質かつ確実な粘膜基底層から粘膜下層までの焼灼が可能で，筋層への熱損傷も防ぐことができると考えられ，根治性および安全性に優れた治療法と言える．

鈴木　康平 博士（医学）　Kohei Suzuki

学位記番号　／甲第2468号　　**学位授与**　／平成29年3月31日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化器病態学）専攻

学位論文　／Single cell analysis of Crohn's disease patient-derived small intestinal organoids reveals disease activity-dependent modification of stem cell properties
（クローン病由来の小腸上皮オルガノイド構築による幹細胞形質の解析に関する研究）
Journal of Gastroenterology　平成30年1月発表

論文審査委員／主査：植竹　宏之　　副査：田賀　哲也　　副査：石川　俊平

〈論文要旨〉

腸管上皮クリプト底部に存在する上皮幹細胞は，個体の恒常性維持において不可欠な働きをしている．これら幹細胞の恒常性・機能異常がクローン病等の様々な消化管疾患の原因となり得る事が報告されてきた．クローン病は小腸・大腸に慢性炎症と粘膜組織の損傷を来す消化管難病で同疾患の治療において粘膜上皮内の幹細胞による適切な組織再生が重要であることが知られている．しかし患者の活動粘膜あるいは寛解粘膜の小腸粘膜に正常組織と同様の形質を保持した幹細胞が内在しているかは不明である．本研究ではクローン病の寛解期粘膜及び活動期粘膜より得られた内視鏡生検組織を用いて小腸上皮オルガノイドを樹立し，シングル・セル・レベルの遺伝子発現やオルガノイド再構成能を解析することにより，本疾患患者の小腸に内在する幹細胞の形質に関する解析を行った．

クローン病患者の病変部，非病変部より採取した生検組織を用いたところ，正常腸上皮と同等の条件で小腸上皮オルガノイドの樹立が可能であった．樹立した小腸オルガノイドを用い，幹細胞特異的な12遺伝子についてシングル・セル解析を行ったところ，活動粘膜・寛解粘膜いずれに由来するオルガノイドも正常腸上皮オルガノイドと同様にOLFM4，SLC12a2発現プロフィールが亢進していた．また詳細な解析を行なった結果，活動粘膜由来のオルガノイドでは他の2群と比較しSMOC2–LGR5発現の相関係数が低下していることが判明した．さらに単一細胞に分散した際のオルガノイド再構成能を解析した結果，活動粘膜に由来するオルガノイドが寛解粘膜および正常腸上皮由来オルガノイドと比較し，有意に再構成率が高かった．

本研究により，病変部由来のオルガノイドでは幹細胞遺伝子の発現が寛解粘膜および正常粘膜と比較して異なる発現パターンを示し，オルガノイド再構築能が高いことが示された．同結果から，クローン病に伴う炎症環境が小腸幹細胞形質に変化をもたらす可能性が考

えられた.

渡部　太郎 博士（医学）　Taro Watabe

学位記番号　／甲第 2469 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化器病態学）専攻

学位論文　／B cell activation in the cecal patches during the development of an experimental colitis model
（実験腸炎モデルにおける盲腸リンパ濾胞 B 細胞の解析）
Biochemical and Biophysical Research Communications　第 496 巻第 2 号 367–373 頁　平成 30 年 2 月発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：樗木　俊聡　　副査：鍔田　武志

〈論文要旨〉

過去の研究により虫垂が腸炎の病態に関与していることは示唆されてきたが，その詳細な機役割は未だ明らかでない．本研究において我々は，実験腸炎モデルを用い，cecal patch（CP）と呼ばれるマウス虫垂リンパ濾胞の重要性について検討を行った．マウスへのオキサゾロン投与により腸炎が誘導されるとともに CP において潰瘍形成が認められた．また，この腸炎は虫垂切除や成熟 B 細胞の欠損により減弱することが分かった．そこで我々は，蛍光分子間励起エネルギー移動（FRET）を応用した生体イメージング法を用い，CP における B 細胞免疫応答を解析した．この方法により，CP B 細胞では腸炎発症早期から頻繁な Ca^{2+} シグナルが認められることが明らかとなった．これらの知見は炎症性腸疾患（IBD）を含む腸炎の発症に CP B 細胞が関与していることを示唆するものであると考えられた．

胡　亜軍 博士（医学）　Yajun Hu

学位記番号　／甲第 2470 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経病態学）専攻

学位論文　／Sequence configuration of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansions in a Japanese cohort of 797 ataxia subjects
（797 失調症被験者の日本人コホートにおける脊髄小脳変性症タイプ 8 リピート伸長のシーケンス設定）
Journal of the Neurological Sciences　第 382 巻 87–90 頁　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：田中　光一　　副査：岡澤　均　　副査：田中　敏博

〈論文要旨〉

脊髄小脳失調タイプ 8（SCA8）〈小脳運動失調を示す常染色体優性遺伝性神経変性障害〉は，SCA8 遺伝子での tri–ヌクレオチド CTG リピートの異常伸長（CTGexp）により起こされる．CTGexp と臨床症状が完全に一致するわけではないので，CTGexp の病的意義が不明瞭である．私達は 797 名の小脳失調患者において SCA8 CTGexp の頻度とその内部配列を解析した．CTGexp は，14 人の患者からの 16 のアリルに認められた．14 人の内，7 名は他疾患のリピート伸長を有した症例であった．リピートの内部配列を解析すると，CTA リピートに続く CTG リピートが数回の CTA や CGG によって途切れる（interruption）配列が 8 配列あり，CTA リピートのあとの CTG リピートが途切れない配列（pure repeat expansion）が 8 配列あった．以上より，SCA8 の CTG リピート伸長の頻度は，個体ベースでは 1.76% と高くなく，半数は他疾患に合併すると結論した．CTG リピートの病的意義を解析するためには，2000 症例程度の収集・解析が必要であり，現在，症例の収集を進めている．

小郷　泰一 博士（医学）　Taichi Ogo

学位記番号　／甲第 2471 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化管外科学）専攻

学位論文　／Comparative analysis of avascular areas in superficial esophageal squamous cell carcinomas using in vivo and ex vivo magnifying endoscopy
（食道表在癌内視鏡治療検体のホルマリン固定後拡大内視鏡観察による avascular area の検討）
Endoscopy International　第 5 巻第 10 号頁　平成 29 年 10 月発表

論文審査委員／主査：北川　昌伸　　副査：植竹　宏之　　副査：大塚　和朗

〈論文要旨〉

背景）avascular area（AVA）は，食道表在癌が膨張・圧排性に発育した際に，腫瘍表面に現れる微細血管構造の変化である．本研究では，食道表在癌の内視鏡治療検体をホルマリン固定後に拡大内視鏡観察し，AVA の内視鏡所見と病理組織学的所見の正確な対比を行うことを目的とした．

対象と方法）食道表在癌治療前精査の拡大内視鏡にて AVA を同定し，内視鏡的粘膜下層剝離術を施行した 16 症例を対象とした．内視鏡治療検体をホルマリン固定し，拡大内視鏡を用いて AVA の幅を実測し，HE 染色後に光学顕微鏡を用いて AVA の厚み測定および腫瘍深達度の診断を行った．

結果）AVA の平均幅は M1，M2，M3/SM–でそれぞれ 0.434，0.578，0.835 mm であった（M1 vs. M2，$P=0.16$；M2 vs. M3/SM–，$P=0.07$）．平均の厚みは M1，M2，M3/SM–でそれぞれ 0.176，0.518，0.800 mm であり（M1 vs. M2，$P<0.01$；M2 vs. M3/SM–，$P<0.05$），有意差を認めた．AVA の幅と厚みに有意な相関を認めた．

結論）ホルマリン固定後の内視鏡治療検体を拡大内視鏡観察することで，AVA サイズの実測および，病理所見との正確な対比が可能であった．AVA の厚みは幅と同様に，食道表在癌の深達度診断に有用である．

伊藤　陽子 博士（医学）　Yoko Ito

学位記番号　／甲第 2472 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経病態学）専攻

学位論文　／Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene
（プリオン蛋白遺伝子 V180I 変異遺伝性クロイツフェルトヤコブ病の生化学的特性についての考察）
Biochemical and Biophysical Research Communications　第 496 巻第 4 号 1055–1061 頁　平成 30 年 2 月発表

論文審査委員／主査：岡澤　均　　副査：田中　光一　　副査：西川　徹

〈論文要旨〉

プリオン蛋白遺伝子（*PRNP*）コドン 180 がバリンからイソロイシンに置換した V180I 変異は，本邦の遺伝性プリオン病の約半数を占める病原性変異である．今回我々は，V180I 遺伝性クロイツフェルトヤコブ病（V180I–gCJD）患者 7 例の剖検脳を用いてその生化学的特性を調査した．ウェスタンブロット解析におけるプロテアーゼ抵抗性異常プリオン蛋白（PrP^{Sc}）コアの特徴は，二糖鎖型を欠如し，少なくとも 3 つ以上の構成から成る．そして特に小さなカルボキシル基断端の比率が他の病型に比して非常に高いことが判明した．さらに，病理組織学的に海綿状変性の程度が強い領域により多くの PrP^{Sc} が認められ，PrP^{Sc} のもつ毒性によって海綿状変性が引き起こされることが示唆された．V180I–gCJD は PrP^{Sc} の生化学的特性からも孤発性 CJD（sCJD）とは大きく異なり，同変異が正常多型の一つではなく病原性を有する一疾患単位であると考えられた．

辻本　和峰 博士（医学）　Kazutaka Tsujimoto

学位記番号　／甲第 2473 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（分子内分泌代謝学）専攻

学位論文　／Epigenetic modulation of *Fgf21* in the perinatal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in adulthood
（乳仔期の FGF21 の DNA メチル化状態は成獣期まで維持され代謝表現型に寄与する）
Nature Communications　第 9 巻 636　平成 30 年 2 月発表

論文審査委員／主査：石野　史敏　　副査：宮坂　尚幸　　副査：森尾　友宏

〈論文要旨〉

疫学調査より，幼少期の栄養環境が成長後の肥満や 2 型糖尿病の発症に関与することが示唆されており，その分子基盤として代謝遺伝子の「エピゲノム記憶」が想定されているが，詳細なメカニズムは不明である．今回我々は，乳仔期のマウス肝臓において糖脂質代謝ホルモン Fibroblast growth factor 21（FGF21）遺伝子が核内受容体 Peroxisome proliferator-activated receptorα（PPARα）依存的な DNA 脱メチル化により発現制御されることを見出した．また母獣に PPARα の人工リガンド Wy14643（Wy）を投与し，乳汁を介して仔の肝臓の PPARα を活性化させると FGF21 遺伝子の DNA 脱メチル化はさらに促進され，一旦確立されたメチル化状態は成獣期まで長期に維持された．離乳後のマウスに Wy を投与した場合この結果は得られず，DNA 脱メチル化変化は乳仔期特異的に生じることが示された．成獣期まで維持された FGF21 遺伝子の DNA 脱メチル化状態は，Wy 単回投与や絶食といった PPARα 活性化状況においてその発現応答性を規定した．また乳仔期に促進された FGF21 遺伝子の DNA 脱メチル化状態は，離乳後の高脂肪食摂餌下においても維持され，成獣期における発現亢進を介して食餌性肥満改善に寄与し得ることが分かった．以上より我々は，乳仔期に確立した FGF21 遺伝子のエピゲノム記憶が，環境変化に対する発現応答性を規定することで成長後の代謝表現型に寄与することを初めて明らかにした．

東　美和 博士（医学）　Miwa Higashi

学位記番号　／甲第 2474 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経病態学）専攻

学位論文　／A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging
（橋 MRI による成人脊髄小脳変性症疾患群の鑑別手順の構築）
Journal of the Neurological Sciences　第 387 巻 187–195 頁　平成 30 年 4 月発表予定

論文審査委員／主査：立石　宇貴秀　　副査：岡澤　均　　副査：成相　直

〈論文要旨〉

脊髄小脳変性症（CA）は様々な疾患から成り，しばしば鑑別が必要となる．本研究では，橋 MRI 所見に基づいた CA の鑑別手順を構築することを目的とした．202 人の連続した CA 患者を，多系統障害型脊髄小脳失調症（SCA–BSI），純粋小脳失調型 SCA，小脳型多系統萎縮症（MSA–c），未分類 CA の 4 群に分け，橋 MRI 所見を後方的に調査した．T2 強調画像における橋信号所見は，所見なし，線状橋信号（PMH），十字サイン（HCBS）に分類した．T1 強調画像で橋底部および橋被蓋部の前後厚の比率（BT–ratio）を評価した．HCBS は特異度 97.7% で MSA–c，または SCA2 を示唆した．PMH が観察された場合，BT–ratio が 3.54 以上であれば SCA–BSI，中でも Machado–Joseph 病（MJD），SCA1，歯状核赤核淡蒼球ルイ萎縮症（DRPLA）を強く示唆し，3.54 未満であれば MSA–c または SCA2 を示唆した．所見なしの場合，BT–ratio が 3.52 以上であれば SCA–BSI を，3.52 未満であれば純粋小脳型 SCA または純粋小脳型の未分類 CA を示唆した．この鑑別手順は，30 人の CA 患者による異なるコホートにおいても有用であった．橋 MRI 信号変化と BT–ratio を組み合わせることで，遺伝子診断前の CA 疾患群鑑別に有用であることを示した．

林　志保里 博士（医学）　Shihori Hayashi

学位記番号　／甲第 2475 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経機能外科学）専攻

学位論文　／Increased Binding Potential of Brain Adenosine A1 Receptor in Chronic Stages of Patients with Diffuse Axonal Injury Measured with［1–methyl–^{11}C］8–dicyclopropylmethyl–1–methyl–3–propylxanthine Positron Emission Tomography Imaging
（［1–methyl–^{11}C］8–dicyclopropylmethyl–1–methyl–3–propylxanthine PET を用いた慢性期びまん性軸索損傷患者の脳におけるアデノシン A1 受容体結合能の増加に関する研究）
Journal of Neurotrauma　第 35 巻第 1 号 25–31 頁　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：立石　宇貴秀　　副査：寺田　純雄　　副査：大友　康裕

〈論文要旨〉

アデノシン A_1 受容体（A1R）は中枢神経系の疾患において神経保護作用あるいは神経調節作用を有することが知られている．近年開発された A1R に対する放射性リガンドである，［1–methyl–^{11}C］8–dicyclopropylmethyl–1–methyl–3–propylxanthine（MPDX）を用いて，positron emission tomography（PET）により，慢性期のびまん性軸索損傷（DAI）患者脳における A1R の変化を *in vivo* で評価した．^{11}C–MPDX（A1R 結合能），^{18}F–FDG（ブドウ糖代謝），^{11}C–FMZ（中枢性ベンゾジアゼピン受容体分布）の三種の PET を施行した DAI 患者群について，ROI 解析と SPM 解析により健常者群と比較した結果，^{11}C–MPDX PET では ^{18}F–FDG と ^{11}C–FMZ PET の取り込み低下により示された脳損傷部位ではなくその周辺で A1R が上昇した．このことから，A1R が慢性期 DAI 患者における神経保護作用，神経調節作用に寄与することが *in vivo* で示唆された．

宇田川　智宏 博士（医学）　Tomohiro Udagawa

学位記番号　／甲第 2477 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（発生発達病態学）専攻

学位論文　／Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells
（腎や腸管細胞の受容体 Cubilin 膜発現における Amnionless 介在性糖鎖修飾の重要性）
Scientific Reports　平成 30 年 2 月発表

論文審査委員／主査：内田　信一　　副査：淺原　弘嗣　　副査：田中　敏博

〈論文要旨〉

Cubilin 遺伝子（*CUBN*）か Amnionless 遺伝子（*AMN*）のいずれかの変異は低分子蛋白尿と巨赤芽球性貧血を呈する常染色体劣性遺伝性疾患 Imerslund-Gräsbeck syndrome（IGS）の原因となる．細胞膜貫通部位のない Cubilin は Amnioless と複合体（Cubam）を形成し，腸管または腎尿細管上皮細胞において様々なリガンドの受容体として機能する．我々は腸管または腎培養細胞で Cubam 複合体の細胞膜発現量を Flow cytometry を用いて定量評価する系を確立し，IGS で発見された Cubilin と Amnionless 変異の病的メカニズムを解析した．*CUBN* の新規変異と既報のうち二種のミスセンス変異と，既報の *AMN* ミスセンス変異全てで，Cubam 複合体の小胞体貯留を引き起こし Amnionless 介在性 Cubilin 細胞膜発現を阻害した．このような Cubilin と Amnionless の小胞体貯留と局在異常は新規 *CUBN* 変異を持つ IGS 患者の腎組織でも確認された．興味深い事に Amnionless 依存的 Cubilin 膜発現には Cubilin-Amnionless の結合だけでなく，Amnionless 介在性 Cubilin 糖鎖修飾が必要であった．さらに質量分析と Cubilin の糖化阻害変異解析により，Cubilin 糖鎖修飾部位のうち少なくとも 4 か所の複合的な糖化が Cubam 膜発現に必須であることが解かった．以上の結果から腸管や腎細胞における Cubilin 細胞膜輸送のメカニズムの詳細を明らかにした．

李　富瑩 博士（医学）　Fuying Li

学位記番号　／甲第 2478 号　　学位授与　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（脳神経病態学）専攻

学位論文　／Upregulation of lipoprotein receptors on brain endothelial cells and neurons in the early phase of ischemic stroke in mice
（マウス脳梗塞モデルを用いた虚血早期に見られる脳血管内皮細胞・神経細胞のリポプロテイン受容体の発現亢進に関する研究）
Journal of Medical and Dental Sciences　平成 30 年発表予定

論文審査委員／主査：前原　健寿　　副査：赤澤　智宏　　副査：稲澤　譲治

〈論文要旨〉

近年，脳梗塞の分子病態が明らかとなってきており，neurovascular unit（NVU）制御の中心的役割を担う脳血管内皮細胞や隣接した神経細胞を標的とした治療法開発が重要と考えられている．また，虚血に陥った脳組織は 12–24 時間後に非可逆的な梗塞病変に陥るため，標的細胞への数時間以内の薬物送達の必要が治療効果を上げるために重要である．脳梗塞急性期では，脳血管内皮細胞の受容体やトランスポーターを介した transcellular pathway（経細胞質輸送）が活性化すると言われており，マウス脳梗塞モデルを用いて血管内皮細胞の脂質受容体の発現解析を行った．

マウス脳梗塞モデルに Evans blue（EB）を静注すると，虚血 6 時間をピークに脳虚血病変に漏出し，24 時間後には漏出範囲は減少，3 日後には再び漏出範囲が増加する二相性の脳血管関門の破綻が見られた．遅発性 EB 漏出が見られる虚血 3 日目には tight junction 蛋白が見られ，paracellular（細胞間隙）からの漏出と考えられたが，虚血 6 時間後では tight junction 蛋白の減少は目立たなかった．LDLR，SRB1，LRP1 などの脂質受容体の mRNA を qRT–PCR で定量したところ，脳梗塞後 6–9 時間で優位な増加が見られた．虚血

脳の脳血管内皮細胞を単離しウェスタンブロッティングで定量したところ，LDLR と SRB1 は虚血 6 時間で増加し，虚血 3 日後には低下していた．虚血病変の免疫組織学検討では，SRB1 は血管内皮細胞，LDLR は血管内皮細胞と神経細胞，LRP1 は神経細胞で発現が増加していた．

脳梗塞発症早期に脂質関連受容体は速やかに血管内皮細胞及び神経細胞で増加することから，そのリガンドである LDL や HDL 及びそれらに結合することが知られているビタミン E などの脂溶性ビタミンを用いることで，脳梗塞発症早期であっても，血管内皮細胞や神経細胞へ薬物送達が可能と考えた．

松田　隼治 博士（医学）　Junji Matsuda

学位記番号　／甲第 2479 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文　／Prevalence and Clinical Significance of Discordant Changes in Fractional and Coronary Flow Reserve After Elective Percutaneous Coronary Intervention
（待機的経皮的冠動脈形成術後における FFR と CFR の変化の関係と相違の臨床的重要性）
Journal of the American Heart Association　第 5 巻第 12 号　平成 28 年 11 月発表

論文審査委員／主査：古川　哲史　　副査：荒井　裕国　　副査：吉田　雅幸

〈論文要旨〉

FFR（Fractional flow reserve）と CFR（Coronary flow reserve）は冠動脈の生理学的な指標として多く用いられている．しかし経皮的冠動脈形成術前後でそれらがどのように変化するかは十分に議論されていない．この研究の目的はそれらの変化とその後の臨床的なイベントを予測しうるかを検討することである．本研究では待機的冠動脈形成術が予定された 220 患者の 220 病変に対して冠動脈形成術前後で FFR と CFR を記録した．その結果 FFR が全例で改善したのに対して CFR は 71.8% しか冠動脈形成術後に改善が見られなかった．CFR が冠動脈形成術後に増加した因子を検討すると，術前の低い FFR と CFR，高い末梢循環抵抗が関連した．また中央値 24.3 か月の観察期間で予後を観察した結果，CFR が術前に低い症例はその後の悪い臨床イベントが多く（log-rank test $\chi 2 = 7.26$；$P = 0.007$），悪い臨床イベントを予測する独立した因子であった（hazard ratio 0.73；95% CI 0.55–0.97；$P = 0.028$）．このような結果から冠動脈形成術後に CFR が低下する症例も珍しいわけではなく，術前から CFR が高い症例，末梢循環抵抗が低い症例は術後に逆に CFR が低下することがわかった．本研究ではすべての症例で FFR の改善が得られ，成功した経皮的冠動脈形成を行ったにもかかわらず CFR の値によってその後の臨床イベントに違いがあった．心外血管の生理学的狭窄を表す FFR だけでなく，末梢循環の状態まで含めた CFR も併せて考えることによって経皮的冠動脈形成術が患者に真に効果的な治療かどうか考える事ができる．

李　哲民 博士（医学）　Tetsumin Lee

学位記番号　／甲第 2480 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文　／Impact of Coronary Plaque Morphology Assessed by Optical Coherence Tomography on Cardiac Troponin Elevation in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome
（非 ST 上昇型急性冠症候群患者における経皮的冠動脈インターベンション後の心筋トロポニン上昇と光干渉断層法でのプラーク性状との関連）
Catheterization and Cardiovascular Interventions　第 90 巻第 6 号 879–1058 頁　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：古川　哲史　　副査：荒井　裕国　　副査：吉田　雅幸

〈論文要旨〉

非 ST 上昇型急性冠症候群患者における経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention：PCI）後の心筋傷害（periprocedural myocardial injury：PMI）と，光干渉断層法（optical coherence tomography：OCT）での冠動脈プラーク性状との関連を調べた．解析可能な非 ST 上昇型心筋梗塞症例 167 名を 48 名（29%）の心筋傷害群と 119 名（71%）の非心筋傷害群の 2 群に分け，患者背景や OCT 所見を比較検討したところ，腎機能障害，OCT で定義される不安定プラークのひとつである TCFA（thin-cap fibroatheroma）と脂質性プラーク長さが独立した規定因子であった．また長期予後を検討したところ，心筋傷害群群では心血管イベント（死亡，心筋梗塞，致死性不整脈，不安定狭心症による入院）が有意に多く見られた．結語として，非 ST 上昇型急性冠症候群患者において，長期予後と関連し得る PCI 後心筋傷害と不安定プラークのひとつである TCFA との関連が，OCT を用いることで可能であった．

石神　淳一 博士（医学）　Junichi Ishigami

学位記番号　／甲第 2481 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（腎臓内科学）専攻

学位論文　／Chronic Kidney Disease and Risk for Gastrointestinal Bleeding in the Community：The Atherosclerosis Risk in Communities（ARIC）Study
（慢性腎臓病における消化管出血リスク：ARIC 研究）
Clinical Journal of the American Society of Nephrology　第 11 巻第 10 号 1735–1743 頁　平成 28 年 10 月発表

論文審査委員／主査：平尾　見三　　副査：三浦　修　　副査：伏見　清秀

〈論文要旨〉

目的：透析患者は高い消化管出血のリスクを有することは知られているが，保存期の慢性腎臓病においての消化管出血リスクについてはこれまで研究されていない．

方法：我々は Atherosclerosis Risk in Communities（ARIC）Study に参加している 11,088 人において，推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate（eGFR））と尿中アルブミンクレアチニン比（urinary albumin-to-creatinine ratio（ACR））が消化管出血を伴う入院のリスクと関連しているかどうかについて，1996 年から 2011 年にわたって観察研究を行った．
結果：中央値 14 年の観察期間において，686 例の消化管出血を伴う入院が観察された．多因子で補正したコックス比例ハザードモデルでは，eGFR の低い群と ACR の高い群がそれぞれ独立して消化管出血を伴う入院の高リスク因子であった．eGFR ≥ 90 ml/min/1.73m^2 と比較し，消化管出血のリスクは eGFR 30–59 ml/min/1.73m^2 で有意に高く（補正ハザード比，1.51；95% 信頼区間，1.13–2.02），eGFR＜30 ml/min/1.73m^2 で最も高かった（補正ハザード比，7.06；95% 信頼区間，3.91–12.76）．ACR＜10mg/g と比較し，消化管出血のリスクは ACR10–29mg/g で有意に高く（補正ハザード比，1.36，95% 信頼区間，1.08–1.69），ACR 30–299mg/g および≥ 300mg/g でほぼ 2 倍であった（補正ハザード比，2.13；95% 信頼区間，1.66–2.71；及び 2.07；95% 信頼区間，1.33–3.22）．これらの関連は年齢，性別，人種にかかわらず同様であり，観察期間中に発生した冠動脈疾患や末期腎不全のイベントで補正しても同様の結果が得られた．
結語：慢性腎臓病はたとえ軽症から中等症であっても消化管出血の独立した高リスク因子であり，診療において留意する必要がある．

小林　大介 博士（医学）　Daisuke Kobayashi

学位記番号　／甲第 2482 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（国際環境寄生虫病学）専攻

学位論文　／Detection of a novel putative phlebovirus and first isolation of Dugbe virus from ticks in Accra, Ghana
（ガーナ共和国アクラにおけるマダニからのフレボウイルス様新規ウイルスの検出ならびにダグビーウイルスの初分離）
Ticks and Tick-borne Diseases　第 8 巻第 4 号 640–645 頁　平成 29 年 6 月発表

論文審査委員／主査：山岡　昇司　　副査：中村　桂子　　副査：鈴木　敏彦

〈論文要旨〉

マダニはヒトや動物に多様な病原体を媒介する外部寄生虫である．とりわけ，マダニ媒介性ウイルスによって引き起こされる新興・再興感染症が，世界各地の公衆衛生上の大きな問題となっている．しかしながら，サブサハラアフリカ地域の多くの国々においては，マダニ媒介性ウイルス感染症の疫学情報が乏しく，それら感染症の流行実態は不明である．本研究では，2015 年にガーナ首都アクラとその近郊を含めた 3 調査地点において，医学的に重要なマダニ媒介性ブニヤウイルスの検出を行うため，マダニのサーベイランスを行った．採集調査の結果，調査地のイヌやウシからオウシマダニ属 *Rhipicephalus* やキララマダニ属 *Amblyomma*，チマダニ属 *Haemaphysalis* に属する多様なマダニが採集された．それら採集マダニのうち，オウシマダニ属のマダニからフレボウイルス様新規ウイルスが検出され，さらに，*Am. variegatum* からダグビーウイルスの分離に成功した．これらの知見は，クリミア–コンゴ出血熱ウイルスを除けば，ガーナにおけるマダニ媒介性ウイルスに関する初めての報告である．

平澤　憲祐 博士（医学）　Kensuke Hirasawa

学位記番号　／甲第 2483 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文　／Effect of aortic regurgitant jet direction on mitral valve leafletremodeling：a real-time threedimensional transesophageal echocardiography study
（大動脈弁閉鎖不全症による僧帽弁尖に対するリモデリングに逆流ジェット方向が及ぼす影響についての 3 次元経食道心エコー図を用いた研究）
Scientific Reports　第 7 巻第 1 号　平成 29 年 8 月発表

論文審査委員／主査：荒井　裕国　　副査：古川　哲史　　副査：吉田　雅幸

〈論文要旨〉

慢性大動脈弁閉鎖不全症（Chronic AR）は僧帽弁弁尖の拡大を引き起こすが，その詳細な機序については未だ不明である．本研究は大動脈弁閉鎖不全症による逆流 jet（AR jet）の方向が僧帽弁構造にもたらす影響について明らかにすることを目的とした．三次元（3D）経食道心エコーを施行した連続 69 例の Chronic AR 患者と 17 例のコントロール患者（control group）に関して解析を行った．僧帽弁前尖（AML），僧帽弁後尖（PML），僧帽弁輪（MV annulus）の面積について拡張中期に計測を行った．Chronic AR 患者については AR jet の方向によって後方群（Group A，n＝38），それ以外の群（Group B，n＝31）に分類した．両群において，control group と比較し総弁尖面積（Total leaflet area）は有意に大きかった．左室容量，PML 面積，MV annulus 面積については両群で有意差を認めなかったが AML 面積，AML/PML 面積比は Group B と比較し Group A で有意に大きかった（P＜0.01）．多変量解析では後方 AR jet は AML/PML 面積比について独立した関連因子であった（P＜0.01）．本研究において 3D 経食道エコーにより Chronic AR の jet 方向による僧帽弁構造の差異を明らかにすることが可能であった．これらの結果は Chronic AR における僧帽弁尖リモデリングの機序の理解に有用であると考えられた．

稲村　幸洋 博士（医学）　Yukihiro Inamura

学位記番号　／甲第 2484 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文　／Early repolarization and positive T-wave alternans as risk markers for life-threatening arrhythmias in patients with vasospastic angina
（冠攣縮性狭心症患者における致死的不整脈リスクマーカーとしての早期再分極と T-wave alternans（TWA）の検討）
International Journal of Cardiology　第 196 巻 7–13 頁　平成 27 年 10 月発表

論文審査委員／主査：内田　篤治郎　　副査：荒井　裕国　　副査：根本　繁

〈論文要旨〉

冠攣縮性狭心症患者は致死的不整脈の出現リスクが高いことが知られており，いくつかの致死的不整脈リスク因子との関連が報告されているが，詳細を検討した報告は少ない．今回冠攣縮性狭心症における致死的不整脈の出現と非胸痛出現時における 12 誘導心電図の早期再分極・Holter 心電図における T-wave alternans（TWA）の関連について検討した．横浜南共済病院において胸痛を主訴に受診し，器質的冠動脈狭窄が否定された胸痛症候群に対し冠攣縮症疑いでアセチルコリン負荷試験を行った連続 116 症例を対象とした．それぞれをアセチルコリン陽性群（n＝66）と陰性群（n＝50）にわけ，非胸痛出現時における早期再分極と TWA 値について検討した．結果冠攣縮性狭心症患者は有意に早期再分極と TWA 陽性（TWA＞65μV）を認め，多変量解析において早期再分極と TWA 陽性は冠攣縮性狭心症の独立した危険因子であった．また，早期再分極と TWA 陽性を両者ともに認める症例は有意に致死的不整脈の出現リスクが多かった．上記より冠攣縮性狭心症に伴う致死的不整脈のリスクマーカーとして早期再分極と TWA は有用である可能性が示唆された．

KAMPAN Natnicha 博士（医学）　Natnicha Kampan

学位記番号　／甲第 2485 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（臨床解剖学）専攻

学位論文　／The malaris muscle：its morphological significance for sustaining the intraorbital structures
（Malaris muscle：眼窩内の構造を保持する仕組みの形態学的重要性）
Anatomical Science International　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：柴田　俊一　　副査：井関　祥子　　副査：森　弘樹

〈論文要旨〉

【結果】LB は全例にみられ，側頭筋膜に付着し，Oo 外縁に沿った後，下方へ放散していた．側頭筋膜から下方へ放散せず Oo 外縁に沿いながら U 字型に走行し，Oo 内側端と共通の付着をもつ筋束（suspending bundle）も全例にみられた．MB は，22 側中 9 側にみられ，Oo 内側端と共通の付着をもち，Oo 外縁に沿いながら下方へ放散していた．MB が存在する例では，suspending bundle が MB と LB を結んでいた．また，顔面神経がこれら筋束群に対し，深層から浅層に向かい，時折筋束を貫きながら，固有の表情筋（e. g. 大・小頬骨筋），MB・LB，suspending bundle，Oo の順に支配枝を分岐していた．組織学的解析では，suspending bundle より上方の眼窩内構造が前方へ突出する様子が観察された．

【結論】Malaris muscle とは，MB・LB および suspending bundle を含む，固有の表情筋と Oo の間を埋める移行的筋束群であると考えられた．また，眼窩内構造との位置関係より malaris muscle の形態学的構造は顔の加齢性変化に関与する可能性が示唆された．

岩塚　良太 博士（医学）　Ryota Iwatsuka

学位記番号　／甲第 2486 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文　／Arterial inflammation measured by ^{18}F–FDG–PET–CT to predict coronary events in older subjects
（高齢者における大動脈 ^{18}F–FDG–PET–CT の冠動脈イベント予測の可能性）
Atherosclerosis　第 268 巻 49–54 頁　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：吉田　雅幸　　副査：立石　宇貴秀　　副査：笹野　哲郎

〈論文要旨〉

^{18}F–FDG–PET–CT における ^{18}F–フルオロデオキシグルコース（FDG）の血管内への取り込みは，アテローム性動脈硬化症による炎症を検出する感度が高く信頼性のあるマーカーとして知られており，これまでに若年者における動脈硬化性イベントの発症を予測する可能性が示唆されている．しかしながら高齢者における大血管の炎症が冠動脈イベントの予測因子となりうるかは不明であった．本研究では冠動脈疾患の既往のない非癌患者で，65 歳以上の被験者 309 人を対象とした．上行大動脈で Target-to-background ratio（TBR）を計測する事で炎症を定量化し，エンドポイントを冠動脈イベントの発生として後ろ向きに調査した．その結果，TBR は既知の予測因子から独立して冠動脈イベントを予測した．

鍵山　暢之 博士（医学）　Nobuyuki Kagiyama

学位記番号　／甲第 2487 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文　／Insufficient Leaflet Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Association With the Severity of Mitral Regurgitation
（心房細動症例における不十分な弁葉リモデリングと僧帽弁逆流症との関連）
Circulation：Cardiovascular Imaging　第 10 巻第 3 号　平成 29 年 3 月発表

論文審査委員／主査：荒井　裕国　　副査：内田　篤治郎　　副査：東田　修二

〈論文要旨〉

心房細動によって僧帽弁輪が拡大することはよく知られているが，弁輪の拡大が単独で僧帽弁逆流を引き起こすかは議論が残るところである．

本研究では経食道 3 次元心エコー図を用いて，中等度以上の僧帽弁逆流を有する心房細動症例 28 例（MR 群），僧帽弁逆流を有さない心房細動症例 56 例（非 MR 群），健常例 16 例（対照群）の僧帽弁 3 次元構造を解析した．僧帽弁輪面積は MR 群でも非 MR 群でも対照群に比べて有意に拡大していたが，一方で弁輪サイズに対する弁葉の拡大（リモデリング）を示す弁葉面積弁輪面積比は MR 群でのみ有意に低下しており，非 MR 群では対照群と有意差を認めなかった．弁葉弁輪面積比は有効逆流面積と逆相関しており，僧帽弁逆流を予測するための弁葉弁輪面積比の ROC 曲線の曲線下面積は有意に弁輪面積のそれを上回った．多変量解析の結果，弁葉弁輪面積比は独立した MR の予測因子であり，弁輪面積は有意な予測因子とはならなかった．以上の結果から，心房細動症例において，単純な弁輪拡大よりもむしろ弁葉リモデリングの程度が僧帽弁逆流の重症度に寄与している可能性が示唆された．

河野　佑二 博士（医学）　Yuji Kohno

学位記番号　／甲第 2488 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（応用再生医学）専攻

学位論文　／Yields and chondrogenic potential of primary synovial mesenchymal stem cells are comparable between rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients
（関節リウマチ膝と変形性関節症膝における初代滑膜由来間葉系幹細胞の収量および軟骨分化能は同等である）
Stem Cell Research & Therapy　第 8 巻第 115 号　平成 29 年 5 月発表

論文審査委員／主査：淺原　弘嗣　　副査：田賀　哲也　　副査：渡部　徹郎

〈論文要旨〉

滑膜由来間葉系幹細胞（滑膜幹細胞）は増殖・軟骨分化能に優れており，変形性膝関節症（OA）の再生医療への応用が期待される．我々は人工膝関節置換術で得られる滑膜を使用して，滑膜幹細胞の解析を行ってきたが，関節リウマチ（RA）における軟骨再生は依然未知のことが多い．本研究の目的は，RA 膝から得られる滑膜幹細胞に関して，初代滑膜幹細胞の収量および軟骨分化能を，OA 膝由来のものと比較することである．

RA（n＝8）および OA（n＝8）の人工膝関節術後に得られる滑膜を酵素処理後，10^4 個の滑膜有核細胞を 60–cm^2 dish に 6 枚ずつ播種し，14 日間培養した．細胞数を評価後，表面抗原および多分化能を比較検討した．

滑膜 1mg あたりの有核細胞数，14 日間培養後の平均収量および得られた細胞の表面抗原の発現率に有意差を認めなかった．軟骨分化能に関して，軟骨ペレットの湿重量および sulfated glycosaminoglycan（sGAG）含有量は同等であった．脂肪分化能および石灰化能も同等であった．

RA および OA 膝から得られる初代滑膜幹細胞の収量，軟骨分化能を比較した研究はこれまでなく，いずれも同等であるという本結果は OA 同様に RA でも軟骨再生が実現可能であることを示唆する．

貫井　義久 博士（医学）　Yoshihisa Nukui

学位記番号　／甲第 2489 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（統合呼吸器病学）専攻

学位論文　／Identification of Apolipoprotein A–I in BALF as a biomarker of sarcoidosis
（サルコイドーシスのバイオマーカーとしての BALF 中のアポリポプロテイン A–I）
Sarocoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease　発表予定

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：大久保　憲一　　副査：戸塚　実

〈論文要旨〉

肺サルコイドーシスは約 2/3 の症例で自然寛解が得られる一方，約 20% の症例は肺の線維化を来すと報告されている．肺サルコイドーシスにおける肺線維化および病型による病態の違いはいまだ十分に解明されていない．肺サルコイドーシスの気管支肺胞洗浄液（BALF）を用いて，stage I と stage IV について比較検討することで，肺サルコイドーシスの線維化および病型に関わる蛋白を明らかにすることを目的とした．肺サルコイドーシス stage I 8 例と stage IV 5 例の BALF に発現している蛋白を，2 次元電気泳動および質量分析を用いて解析した．Stage I で有意に発現が高いスポットは apolipoprotein A–I（Apo A–I）fragment，fibrinogenγ chain，calcyphosine，complement C3，surfactant protein A であった．一方，stage IV で有意に発現が高いスポットは認めなかった．BALF 中 Apo A–I の結果を確認するために症例数を増やし，Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay（ELISA）にて BALF の Apo A–I 濃度を測定した．BALF の Apo A–I 濃度は stage I が stage IV よりも有意に高値であった．また Stage I において BALF の Apo A–I 濃度は BALF のリンパ球分画と有意に正の相関を認めた．臨床経過と BALF の Apo A–I 濃度との関連をしらべるために，診断時から

観察期間内にサルコイドーシスのなんらかの臓器病変に対し全身性ステロイドが使用されたか否かを調べた．Stage Ⅰにおいて経過中に全身性ステロイドが使用された群では使用されなかった群と比べ有意に BALF の Apo A–I 濃度が高値であった．BALF の Apo A–I はサルコイドーシスの病態に関わっているのかもしれない．また Stage Ⅰにおいて疾患活動性の指標となりえる可能性が示唆された．

巌　康仁 博士（医学）　Yasuhito Iwao

学位記番号　／甲第 2490 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（肝胆膵外科学）専攻

学位論文　／Liver atrophy after percutaneous transhepatic portal embolization occurs in two histological phases：Hepatocellular atrophy followed by apoptosis
（経皮経肝門脈塞栓術による肝萎縮は組織学的 2 段階を経る：肝細胞萎縮とそれに引き続くアポトーシス）
World Journal of Hepatology　第 9 巻第 32 号 1227–1238 頁　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：仁科　博史　　副査：北川　昌伸　　副査：清水　重臣

〈論文要旨〉

門脈塞栓術によって生じる肝萎縮の組織学的変化を詳細に明らかとする為に，経皮経肝門脈塞栓術（PTPE）を施行したブタモデル 5 頭の肝標本を用いて，経時的な組織学的変化の観察を行った．塞栓域と非塞栓域を取り出し，門脈域と中心静脈間の距離（PV–CV）・肝小葉内の肝細胞数を計測し，TUNEL 法を用いて apoptosis を評価，免疫組織化学的に LC3 や LAMP2 を用いて autophagy の評価を行った．さらに PTPE を施行されたヒト肝切除標本 10 症例で同様の評価を行った．PV–CV は PTPE 後 2 週目以降の塞栓域で有意差（$P<0.001$）を持って縮小していたが，肝小葉内の肝細胞数は PTPE 後 4 週目以降の塞栓域で有意差（$P<0.05$）を持って減少した．TUNEL 活性は，PTPE 直後と 4 週目の塞栓域で有意に上昇し，LC3 や LAMP2 は PTPE 後 2 週目の塞栓域で上昇した．ヒト標本の結果もブタ標本の結果と一致した．以上の結果から，PTPE による肝萎縮は 2 段階に分けられた．すなわち，autophagy との関連が示唆される肝細胞萎縮の 2 週間とその後に引き続く apoptosis である．

游　理恵 博士（医学）　Rie Yu

学位記番号　／甲第 2491 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／生体環境応答学系（皮膚科学）専攻

学位論文　／Basophils and mast cells are crucial for reactions due to epicutaneous sensitization to ovalbumin
（オブアルブミンによるマウス皮膚への経皮感作において好塩基球と肥満細胞が重要な反応を担う）
Experimental Dermatology　第 26 巻第 9 号 778–784 頁　平成 29 年 9 月発表

論文審査委員／主査：森尾　友宏　　副査：樗木　俊聡　　副査：宮﨑　泰成

〈論文要旨〉

近年，食物アレルギー罹患率は世界中で増加しており，感作経路として，皮膚を介した反応が注目されている．これらの機序を解明する目的で，マウスにおけるオブアルブミン（OVA）の経皮感作マウスモデルを作成した．テープストリップを施したマウス皮膚に，OVA を 1 週間密封貼付し感作を，それぞれ 2 週間の間隔をおいて合計 3 回の感作を行い，OVA を経口投与した．直腸温の経時的測定を行い，反応を観察後，皮膚組織及び血液を採取し，組織学的，血清学的な解析を行った．また，遺伝子組み換えマウスを用い，好塩基球，肥満細胞を除去した状態で，経口投与後の反応を観察し，比較検討を行った．

OVA による経皮感作を行ったマウスにおいては，直腸温の低下に代表される全身性アナフィラキシー反応を認めた．OVA 特異的 IgE および IgG の上昇を確認し，アジュバント等の物質を用いることなく，経皮感作によるアナフィラキシー反応が成立することを示した．これらの皮膚組織において，肥満細胞と好塩基球数の増加を認め，mouse Mast cell protease–1（mMCPT–1）の優位な上昇を認めた．この反応は，野生型マウスに Ba103 抗体を投与し，好塩基球が惹起時に除去された状態でほぼ抑制され，Mcpt8–DTR マウスにおいて好塩基球が deplete された状態では，部分的に抑制された．肥満細胞のない $Kit^{W–sh/W–sh}$ マウスではほぼ完全に全身性アナフィラキシーの症状が抑制された．この結果から，我々のマウスモデルのアナフィラキシー反応において，肥満細胞が必須であること，惹起時に好塩基球がある一定の役割を担う可能性があることを示した初めての研究である．また，OVA により経皮感作された皮膚組織においては，TSLP（thymic stromal lymphopoietin）の上昇を認め，特殊な操作を用いずに感作皮膚において TSLP が上昇することを示した．今回我々は OVA による経皮感作が成立し，食物アレルギーによるアナフィラキシー反応が起こることを示し，この反応に TSLP–好塩基球–肥満細胞が関与することを推測し，これらが食物アレルギーの新しい治療戦略となり得ることが示唆された．

瀧口　一夫 博士（医学）　Kazuo Takiguchi

学位記番号　／甲第 2492 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／認知行動医学系（精神行動医科学）専攻

学位論文　／Association of schizophrenia onset age and white matter integrity with treatment effect of D–cycloserine：a randomized placebocontrolled double-blind crossover study
（統合失調症の発症年齢および白質統合性と D–サイクロセリンによる治療効果の関連―プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験）
BMC Psychiatry　第 17 巻第 1 号　平成 29 年 7 月発表

論文審査委員／主査：立石　宇貴秀　　副査：前原　健寿　　副査：功刀　浩

〈論文要旨〉

統合失調症の抗精神病薬抵抗性の難治性症状に対する，NMDA 型グルタミン酸受容体機能を促進する本受容体グリシン調節部位の刺激薬の効果と，これに影響する因子を明らかにする目的で，D–cycloserine（DCS）のプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験を

行い，臨床症状評価尺度，発症年齢，MRI 脳画像所見，等との関係を調べた．本試験では，統合失調症患者 41 名に DCS およびプラセボを，それぞれ 3 週間の無投与期間前後の 6 週間に無作為に割り付け，服用中の抗精神病薬に add-on 投与したが，陽性症状，陰性症状，および認知機能障害の評価尺度のスコアには，DCS による有意な改善は見られなかった．これに対し，発症年齢を考慮した検討では，DCS は 18 歳未満に発症した患者の陰性症状スコアを増悪させた．MRI 拡散テンソル画像解析では，(1) 矢状層，帯状束，脳弓・分界条，脳梁膝，外包の白質統合性と，DCS による統合失調症認知機能簡易評価尺度（BACS）の改善効果，および (2) 脳梁膨大の白質統合性と，陽性・陰性症状評価尺度の総合精神病理スコア（PANSS–G）の減少効果，の間に正の相関が見られ，(3) 左側後視床放線の白質統合性と，PANSS–G および陰性症状評価尺度の快感消失・非社交性スコアの改善効果には負の相関が認められた．以上の結果から，DCS の抗精神病薬抵抗性症状に対する効果は，発症年齢や特定脳部位の白質統合性に影響される可能性が示唆された．

葛井　総太郎 博士（医学）　Sotaro Katsui

学位記番号　／甲第 2493 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（総合外科学）専攻

学位論文　／Novel Assessment Tool Based on Laser Speckle Contrast Imaging to Diagnose Severe Ischemia in the Lower Limb for Patients With Peripheral Arterial Disease
（レーザースペックルコントラスト画像血流装置を用いた末梢動脈疾患患者における重症下肢虚血肢の新たな評価法）
Lasers in Surgery and Medicine　第 49 巻第 7 号 645–651 頁　平成 29 年 9 月発表

論文審査委員／主査：平尾　見三　　副査：吉田　雅幸　　副査：水野　友裕

〈論文要旨〉

末梢動脈疾患（Peripheral Arterial Disease；PAD）患者において，経皮酸素分圧（transcutaneous oxygen tension：$tcPO_2$）プローブによる足背部の局所加温後の血流量変化をレーザースペックルコントラスト画像（Laser Speckle Contrast Imaging：LSCI）装置で経時的に評価した．2015 年 1 月から 6 月に東京医科歯科大学血管外科を受診した PAD 患者 36 例，63 肢を対象とした．結果は明らかに異なる 2 つの群に分類できた．すなわち，一過性の血流量上昇後に急激に低下する群（decrease group；D 群）と，変化に乏しくプラトーな変化血流量低下を示す群（plateau group；P 群）に分類された．P 群が重症虚血肢の基準の一つである $tcPO_2$ 値 30mmHg 未満を検出する感度は 78.7%，特異度は 96.2% であった．本法が重症下肢虚血肢の新たな評価法として有用である可能性が示唆された．

石川　喜也 博士（医学）　Yoshiya Ishikawa

学位記番号　／甲第 2494 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（肝胆膵外科学）専攻

学位論文　／Surgical pitfalls of jejunal vein anatomy in pancreaticoduodenectomy
（膵頭十二指腸切除術における近位空腸静脈の解剖に関する研究）
Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences　第 24 巻第 7 号 394–400 頁　平成 29 年 7 月発表

論文審査委員／主査：秋田　恵一　　副査：渡邉　守　　副査：絹笠　祐介

〈論文要旨〉

膵頭十二指腸切除において膵鉤部を切離する際に上腸間膜動脈（SMA）および上腸間膜静脈（SMV）からの脈管を処理する必要がある．しかし，同部位の脈管形態，特に静脈の解剖学的分岐形態は未だ不明な点が多い．第 1 空腸動脈（J1A）や下膵十二指腸動脈（IPDA）の走行に関する報告はしばしばあるが，第 1 空腸静脈（J1V）や第 2 空腸静脈（J2V）の走行に関する報告はほとんどない．近年の画像機器の進歩により，膵実質と周囲の動静脈を合わせた 3D–CT 画像の作成が可能となり，立体的な位置関係の把握も容易となった．当科で造影 CT を撮像した，肝胆膵疾患を有する 155 例を対象に，3D–CT 画像を用いて J1V と J2V の走行について検討した．

結果，155 例中 130 例（84%）で J1V と J2V が共通幹（FJT）を形成していた．25 例（16%）は J1V と J2V がそれぞれ別個に本幹へ流入していた．静脈系と SMA の位置関係から以下の 6 型に分類した．1 型：FJT が SMA 背側を走行．2 型：FJT が SMA 腹側を走行．3–1 型：J1V，J2V ともに SMA 背側を走行．3–2 型：J1V が SMA 背側，J2V が SMA 腹側を走行．3–3 型：J1V が SMA 腹側，J2V が SMA 背側を走行．3–4 型：J1V，J2V ともに SMA 腹側を走行．1 型，2 型，3–1 型，3–2 型，3–3 型，3–4 型はそれぞれ 98 例（63%），32 例（21%），7 例（5%），9 例（6%），5 例（3%），4 例（2%）であった．

J1V と J2V の流入形態は，多様のバリエーションを認めたが，共通幹が SMA 背側を走行することが最も多かった．術前にこれらの解剖を把握することで，膵頭十二指腸切除をより安全に行うことが可能となる．

掛川　智也 博士（医学）　Tomoya Kakegawa

学位記番号　／甲第 2495 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（人体病理学）専攻

学位論文　／Frequency of *Propionibacterium acnes* Infection in Prostate Glands with Negative Biopsy Results Is an Independent Risk Factor for Prostate Cancer in Patients with Increased Serum PSA Titers
（血清 PSA 値の上昇に伴う前立腺癌陰性生検における *Propionibacterium acnes* 感染腺管率の算出は前立腺癌の独立したリスク因子となる）
PLoS One　第 12 巻第 1 号 e0169984　平成 29 年 1 月発表

論文審査委員／主査：藤井　靖久　　副査：池田　通　　副査：鈴木　敏彦

〈論文要旨〉

Propionibacterium acnes（*P. acnes*）は近年，慢性前立腺炎や前立腺癌の発症に関わることが示唆されている．以前の前立腺全摘出検体を対象とした検討の抗 *P. acnes* 抗体を用いた免疫染色において，前立腺癌症例では非癌症例に比較して上皮内に *P. acnes* が認められた腺管の割合が高値であった．この *P. acnes* 陽性腺管率の算出が血清 PSA 値が高値であり前立腺針生検が施行されたものの前立腺癌陰性となった症例に対して前立腺癌のリスク評価として有用的であるか検討した．結果，*P. acnes* 陽性腺管率は癌群の方が非癌群に比較して高値であり，一方血清 PSA 値は両群間に有意な差は認められなかった．また，これらの結果より ROC 曲線を描くと *P. acnes* 陽性腺管率は血清 PSA 値に比較して AUC が高く，特異性に優れるものであった．ロジスティック回帰分析を行うと多変量解析にて *P. acnes* 陽性腺管率は前立腺癌に対して独立したリスク因子であり，そのオッズ比は血清 PSA 値のものよりも高値であった．*P. acnes* 陽性腺管率の算出は前立腺癌診断において有用的な手法であると考えられる．

市川　裕菜 博士（医学）　Hirona Ichikawa

学位記番号　／甲第 2496 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（ウイルス制御学）専攻

学位論文　／Overexpression of exchange protein directly activated by cAMP–1（EPAC1）attenuates bladder cancer cell migration
（EPAC1 の強制発現は膀胱癌細胞の移動能を低下させる）
Biochemical and Biophysical Research Communications　第 495 巻第 1 号 64–70 頁　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：畑　裕　　副査：藤井　靖久　　副査：稲澤　譲治

〈論文要旨〉

Exchange protein directly activated by cAMP（EPAC）は近年同定されたアデノシン 3', 5' –リン酸（cAMP）関連タンパク質である．EPAC は cAMP により直接活性化されることで低分子量 G タンパク質 Rap1 または Rap2 を活性化するグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）である．EPAC1 の機能については，癌細胞の増殖促進，細胞死誘導，移動能や転移能の促進または抑制という相反する報告がある．

本研究で我々は，臨床検体の膀胱腫瘍組織における EPAC1 および EPAC2 の発現が正常膀胱上皮組織と比較し有意に低下していることを見出した．また，膀胱癌細胞株においても初代培養正常膀胱移行上皮細胞と比較して EPAC1 の発現が総じて低い傾向にあることを明らかにした．そこで膀胱癌細胞株に EPAC1 を導入し強制発現させたところ，細胞は著明な細胞間接着性の高い形態変化と細胞移動能の低下を示したが，細胞生存に影響はなかった．EPAC1 を強制発現させた膀胱癌細胞株での EPAC1 細胞内局在を解析したところ，細胞間の接着面に高い集積を示した．以上をまとめると，膀胱腫瘍組織での EPAC1 発現の低下と膀胱癌細胞株での EPAC1 強制発現による移動能の低下は，膀胱癌において EPAC1 発現が癌細胞の浸潤あるいは播種の抑制に関与している可能性を示唆している．

小野　敏明 博士（医学）　Toshiaki Ono

学位記番号　／甲第 2497 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（発生発達病態学）専攻

学位論文　／Characterization of *in vitro* expanded virus-specific T cells toward adoptive immunotherapy against virus infection
（生体外で培養した，ウイルス感染に対する免疫療法であるウイルス特異的 T 細胞の特徴）
Japanese Journal of Infectious Diseases　平成 30 年 3 月発表予定

論文審査委員／主査：神奈木　真理　　副査：樗木　俊聡　　副査：清水　則夫

〈論文要旨〉

ウイルス特異的 T 細胞の投与は，免疫不全状態の宿主におけるウイルス感染の治療のための有望な治療アプローチとして注目されている．生体外で培養したウイルス特異的 T 細胞は，1〜2 個の HLA 適合対立遺伝子対であっても感染を制御することができる．ウイルス特異的 T 細胞の特徴付けは，治療の治癒メカニズムに不可欠な情報を提供する．今回の研究では，我々は，3 つのウイルス（サイトメガロウイルス（CMV）：pp65，IE1，エプスタイン–バールウイルス（EBV）：LMP2A，EBNA1，BZLF1，アデノウイルス（AdV）：Penton）由来の 6 つのウイルスタンパク質にまたがる 718 本のオーバーラッピングペプチド（OLP）のための T 細胞エピトープマッピングシステムを開発した．33 人の健康な日本人ドナーにおいて，IL4 および IL7 の存在下で CD4 陽性および CD8 陽性 T 細胞が生体外で培養され，中央値 13（2〜246）のペプチドが認識された．我々は日本人に多いヒト白血球抗原（HLA）において，T 細胞によってよく認識されるウイルス領域を同定した．また，自由に入手可能なオンラインツールを用いて CD8 陽性 T 細胞応答のエピトープ予測を行い，いくつかの応答は予測通りであると考えられた．

前澤　勝美 博士（医学）　Katsumi Maezawa

学位記番号　／甲第 2498 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／環境社会医歯学系（国際環境寄生虫病学）専攻

学位論文　／Real-time observation of pathophysiological processes during murine experimental *Schistosoma japonicum* infection using high-resolution ultrasound imaging
（高解像度超音波イメージングを用いた日本住血吸虫感染マウスにおける病態変化に関する研究）
Tropical Medicine and Health　第 46 巻第 1 号　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：鈴木　敏彦　　副査：山岡　昇司　　副査：宮坂　尚幸

〈論文要旨〉

住血吸虫症は二億人以上が感染の危険にさらされており，その一種である日本住血吸虫症は，現在ではアジア諸国が流行地域である．腸管系静脈叢に寄生する日本住血吸虫による本感染症は経皮感染後，主に肝臓や脾臓，腸管に病変が認められる．有名な病態変化としては主に肝において虫卵周囲肉芽腫を形成し，門脈圧亢進症や肝線維化を引き起こすことである．この病態は日本住血吸虫症に特徴的な画像変化として描出され，臨床においても超音波や CT，MRI を用いた際の確定診断の一助として役立っている．しかし，これまで画像上の変化を，日本住血吸虫感染マウスにおいて同一個体を用い経時的に追った報告は少ない．本実験では高解像度超音波装置を用いて肝中心の腹腔内検索を行った．その結果，感染早期より肝実質変化や門脈径の変化，脾腫大の経過，腹水の描出などの病態進行のみならず，生体内において門脈内に寄生する虫体の様子も捉えることに成功した．これは日本住血吸虫感染患者の経過と酷似している部分も多く，病態解明の一助，さらには治療薬やワクチン開発時にも非常に有用な所見であると考える．

王　元龍 博士（医学）　Yuanlong Wang

学位記番号　／甲第 2499 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（腎臓内科学）専攻

学位論文　／High potassium concentration regulates the WNK3–SPAK–NKCC1 phosphorylation cascade via kelch-like protein 2 in mouse vascular smooth muscle cells
（マウス血管平滑筋細胞において高カリウム濃度は kelch-like protein 2 を介して WNK3–SPAK–NKCC1 リン酸化カスケードを制御する）
Journal of Medical and Dental Sciences　第 65 巻第 1 号　平成 30 年 3 月発表

論文審査委員／主査：澁谷　浩司　　副査：古川　哲史　　副査：平尾　見三

〈論文要旨〉

遺伝性高血圧疾患である，偽性低アルドステロン症Ⅱ型（PHA Ⅱ）の原因遺伝子として，With-no-lysine kinase 4（WNK4）や WNK1 以外に，kelch-like 3（KLHL3）と cullin3（CUL3）が同定され，最近これらがユビキチン・リガーゼ複合体として WNK キナーゼの分解を担うことが明らかとなった．我々は以前に E3 ユビキチンリガーゼの構成因子である KLHL2 と CUL3 複合体が WNK キナーゼに結合し，分解することによって発現量を調節していることを解明した．血管平滑筋細胞において，KLHL2 は WNK3 を適宜分解することで，WNK3–SPAK-NKCC1 リン酸化カスケードの調整を行い，血管トーヌスを制御する．カリウムを多く含んだ食事摂取により，血圧が上がりにくいという事実を説明する機序の一つとして末梢血管の抵抗減少が挙げられているが，細胞外高カリウムと WNK シグナルによる血管トーヌス調整機構の関連はまだ解明されていない．本研究では，マウス血管平滑筋（MOVAS）細胞にカリウム負荷を与え，WNK–SPAK–NKCC1 リン酸化カスケードを解析した．結果，高カリウムによる顕著な WNK3–SPAK–NKCC リン酸化カスケードの減弱が確認された．さらに，カリウム負荷によって MOVAS 細胞の KLHL2 増加が認められ，KLHL2 ノックダウン実験により，カリウム負荷による WNK3–SPAK–NKCC リン酸化カスケードの減弱は KLHL2 による WNK3 の分解亢進によるものと考えられた．本研究で同定した分子メカニズムは高カリウム食摂取の抗高血圧作用の原因解明に繋がる可能性がある．

金　光文 博士（医学）　Guangwen Jin

学位記番号　／甲第 2500 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（整形外科学）専攻

学位論文　／Proanthocyanidin-rich grape seed extract prevent estrogen deficiency-induced metabolic disorders
（ブドウ種子抽出物投与はエストロゲン欠乏性糖代謝異常を是正する）
Journal of Medical and Dental Sciences　平成 30 年発表予定

論文審査委員／主査：畑　裕　　副査：淺原　弘嗣　　副査：吉本　貴宣

〈論文要旨〉

閉経はメタボリックシンドロームの危険因子である．近年，プロアントシアニジンを多く含むブドウ種子抽出物（GSE）が，高脂肪食負荷による肥満モデルにおいて，脂肪組織の慢性的な弱い炎症を予防する効果が示されている．以上に基づき，本研究では，マウス卵巣摘出（OVX）モデルを用いて，エストロゲン欠乏に伴う肥満，耐糖能低下に対する GSE 投与の効果を明らかにすることを目的とした．生後 8 ヵ月の雌 C57BL6/J マウスを sham 手術群（sham 群），OVX 群，OVX 後に GSE を投与する群（OVX＋GSE 群）に分けた．GSE（100mg/kg 体重）は手術直後からゾンデにて毎日経口投与し，sham 群と OVX 群には溶媒を経口投与した．OVX 群は sham 群よりも有意に体重が増加したが，GSE 投与によって体重は減少した．耐糖能を解析するためにブドウ糖負荷試験を行ったが，OVX によって悪化した耐糖能は，GSE 投与により改善された．術後 13 週にて屠殺し，脂肪重量，内臓重量を計測したが，OVX 群では sham 群よりも皮下脂肪，内臓脂肪が増加したのに対し，OVX＋GSE 群ではいずれの重量も OVX 群より有意に減少した．以上の結果は，定期的な GSE 服用が，ヒト閉経後の肥満，耐糖能低下に対して，予防効果を有する可能性を示唆する．

小林　桃子 博士（医学）　Momoko Kobayashi

学位記番号　／甲第 2501 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（精神行動医科学）専攻

学位論文　／Association studies of WD repeat domain 3 and chitobiosyldiphosphodolichol beta-mannosyltransferase genes with schizophrenia in a Japanese population
（日本人集団における統合失調症と WDR3 および ALG1 遺伝子との関連解析）
PLoS One　第 13 巻第 1 号 e0190991　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：田中　敏博　　副査：石川　欽也　　副査：功刀　浩

〈論文要旨〉

統合失調症および薬物による統合失調症様症状は，思春期以降に発症する．また，これらの統合失調症様症状発現薬を投与した齧歯類に出現する，統合失調症モデルとして確立されている異常行動のパターンも生後 3 週頃の臨界期以降に見られる．したがって，統合失調症で障害される神経回路および脳内分子は，動物でも相同のものが存在し，思春期（ヒト）や臨界期（動物）の前後で上記の薬物投与後の変化が異なると考えられる．本研究では，統合失調症の分子機構の手がかりを得る目的で，統合失調症様の状態を引き起こすドパミン作動薬および NMDA 型グルタミン酸受容体遮断薬に共通して，発達依存的応答変化を示す WD repeat domain 3（*WDR3*）および chitobiosyldiphosphodolichol beta-mannosyltransferase（*ALG1*）遺伝子に着目した．これらの遺伝子を，新規の統合失調症関連候補遺伝子として統合失調症との相関解析を行った．ヒト *WDR3* 遺伝子において 16 部位［W1（rs1812607）−W16（rs6656360）］，*ALG1* 遺伝子において 10 部位［A1（rs8053916）−A10（rs9673733）］の一塩基多型（SNPs）をそれぞれ選択し，日本人の統合失調症患者および健常対照者の末梢血由来ゲノム DNA サンプルを用いて検討した結果，*WDR3* SNP W4（rs319471）および W4（rs319471）−W5（rs379058）からなるハプロタイプブロックにおいて女性の統合失調症と有意な関連が認められ，多重比較後にも有意差を示した．以上の結果から，*WDR3* 遺伝子が，女性の統合失調症における感受性因子である可能性が示唆された．

木脇　祐子 博士（医学）　Yuko Kinowaki

学位記番号　／甲第 2502 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（包括病理学）専攻

学位論文　／Glutathione peroxidase 4 overexpression inhibits ROS-induced cell death in diffuse large B-cell lymphoma
（グルタチオンペルオキシダーゼ 4 は DLBCL において ROS 誘導性の細胞死を抑制する）
Laboratory Investigation　平成 30 年 2 月 published online

論文審査委員／主査：東田　修二　　副査：清水　重臣　　副査：沢辺　元司

〈論文要旨〉

酸化ストレスやレドックス制御系は腫瘍発生や腫瘍の悪性化において重要な役割を担っており，腫瘍の新しい治療標的として非常に注目されている．抗酸化酵素の一つであるグルタチオンペルオキシダーゼ 4（GPX4）は生体膜の構成成分であるリン酸化脂質のペルオキシド化を抑制することで細胞死を抑制する事が知られている．しかし，DLBCL を初めとする悪性リンパ腫における GPX4 の発現や臨床的意義は解明されていない．本研究では DLBCL における GPX4 の発現や意義について検討した．免疫組織化学染色では GPX4 は DLBCL 症例の 35.5%（33/93 例）に発現していた．GPX4 陽性群は，GPX4 陰性群と比較して全生存期間，無増悪生存期間ともに有意に短く，Cox 比例ハザード解析では GPX4 過剰発現は DLBCL における独立予後不良因子であることが示された．GPX4 と酸化ストレスマーカーである 8−ヒドロキシデオキシグアノシン（8−OHdG）の発現を免疫組織化学的に検討すると，GPX4 と 8−OHdG の間には負の相関関係があり，GPX4 陽性かつ 8−OHdG 陰性を示す群は，他の群と比較して全生存期間，無増悪生存期間ともに有意に短い事が明らかになった．また，リンパ芽球様細胞株ある LCL−K を用いた細胞実験では，GPX4 を過剰発現させた LCL−K 細胞は活性酸素で誘導される細胞死に対して抵抗性を示し，逆に GPX4 をノックダウンした細胞株では活性酸素誘導性の細胞死に対して感受性が高まることが示された．これらより GPX4 は DLBCL において活性酸素誘導性の細胞死を抑制し，予後不良因子である事が示唆された．この結果は GPX4 が DLBCL における予後予測因子となり得るだけでなく，近年注目されているフェロトーシスのメカニズムを用いた新しい治療戦略の可能性を示唆する．

金　民大 博士（医学）　Mindae Kim

学位記番号　／甲第 2503 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（運動器外科学）専攻

学位論文　／Coronal Instability after Total Knee Arthroplasty using Bi-Surface type 3：An Averaged 10 Year Follow-up Study
（Bi-Surface3 型人工膝関節における冠状面での不安定性について平均 10 年の術後成績検討）
Journal of Medical and Dental Sciences　平成 30 年発表予定

論文審査委員／主査：大川　淳　　副査：秋田　恵一　　副査：神野　哲也

〈論文要旨〉

Bi-Surface type 3（BS3）を用いて手術を行った膝の中に，立位前後（AP）X 線写真上で脛骨大腿骨関節の側方変位が進行するものがあり，側方不安定性を疑った．本研究の目的は冠状面での関節不安定性とそれに関連する因子を明らかにすることである．

26 膝の BS3 と 38 膝の NexGen LPS（LPS）についてレントゲン画像と臨床成績を比較した．すべての手術は当院において同様の手術手技で行われた．放射線学的評価では冠状面の不安定性を示すコンポーネントシフト比も調査した．最新のフォローアップ時のレントゲン計測および臨床成績と，コンポーネントシフト比との相関も評価した．

BS3 群ではより大きなコンポーネントシフト比を認めたが，臨床成績は両群において有意差を認めなかった．最終フォローアップ

時の脛骨後方傾斜，大腿骨脛骨角，インプラント伸展角度，膝伸展角度の増加に伴ってコンポーネントシフト比は増大した．
BS3 膝は放射線写真で冠状面での不安定性を示したものの，臨床成績は LPS 膝と同様の結果であった．BS のデザイン特性を理解し，過剰な後脛骨傾斜を避け，軟部組織のバランスに注意することが，術後の不安定性を防止するために重要であると思われる．

魚水　麻里 博士（医学）　Mari Uomizu

学位記番号　／甲第 2504 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（運動器外科学）専攻

学位論文　／PDGF-induced proliferation and differentiation of synovial mesenchymal stem cells is mediated by the PI3K–PKB/Akt pathway
（PDGF により活性化される細胞内 PI3K–PDK1–Akt シグナル経路は，滑膜由来間葉系幹細胞の増殖と分化を共に促進する）
Journal of Medical and Dental Sciences　平成 30 年発表予定

論文審査委員／主査：田賀　哲也　　副査：大川　淳　　副査：冨田　誠

〈論文要旨〉

血小板由来成長因子（PDGFs）による，滑膜由来間葉系幹細胞（滑膜 MSCs）の増殖の分子メカニズムについて解析を行った．
PDGF による増殖促進効果は phosphatidylinositol-3 kinase（PI3K）阻害剤である LY290042 により有意に抑制された．軟骨凝集塊の形成は PDGF 存在下で増大したが，PI3K 阻害剤存在下では，軟骨基質の産生が有意に抑制された．また，PI3K 阻害剤は細胞外基質の石灰化も有意に抑制した．
本研究で，PDGFs による PI3K 情報伝達経路の活性化が，滑膜 MSCs の増殖及び骨軟骨分化に対して必須であることが示された．この結果が，滑膜 MSCs の臨床応用においてより効率的かつ安全な培養方法の構築に寄与することが期待される．

川井　清考 博士（医学）　Kiyotaka Kawai

学位記番号　／甲第 2505 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系（生殖機能協関学）専攻

学位論文　／Parental age and gene expression profiles in individual human blastocysts
（ヒト胚盤胞期胚の遺伝子発現と両親年齢に関する研究）
Scientific Reports　第 8 巻第 1 号　平成 30 年 2 月発表

論文審査委員／主査：金井　正美　　副査：森尾　友宏　　副査：角田　達彦

〈論文要旨〉

ゲノムのエピジェネティックな状態は，受精から着床にかけて動的に変化する．更に，両親の年齢を始めとして，配偶子形成過程の生理学的環境は，受精後の胚のエピゲノムに影響を及ぼす可能性がある．生殖医療補助技術を改善させるためには，胚の遺伝子発現に及ぼす両親の年齢の影響を明確化することが重要である．
本研究において両親の年齢が胚遺伝子発現プロファイルに及ぼす影響を解明するために，高齢の母親由来の胚も含めたヒト胚盤胞の単一胚 RNA-seq を行った．その結果，母親の年齢の上昇に伴い発現レベルの低下する遺伝子を多数同定した．更に，メジャーサテライト反復配列に由来する転写物も母親の年齢の上昇に伴い減少していた．これらの結果は，両親の年齢に伴って卵母細胞ゲノムのエピジェネティックな修飾が変化し，次世代に伝達されることを示唆する．

今井　紗智子 博士（医学）　Sachiko Imai

学位記番号　／甲第 2506 号　　学位授与　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（呼吸器外科学）専攻

学位論文　／High expression of P-cadherin is significantly associated with poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer
（非小細胞肺癌において P-cadherin 高発現は予後不良因子である）
Lung Cancer　第 118 巻 13–19 頁　平成 30 年 4 月発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：荒井　裕国　　副査：宮﨑　泰成

〈論文要旨〉

【考察】今回我々は肺癌切除検体 172 例に対して免疫染色にて P-cadherin の発現率を評価し，E-cadherin 発現，catenin の局在，臨床病理学的因子との関連について統計学的に解析した．非小細胞肺癌における P-cadherin はリンパ節転移，病理病期の進行，Ki67 高値といった tumor progression に関連し，予後不良因子であった．
種々の癌で，E-cadherin から P-cadherin への cadherin switch が tumor progression に関連すると報告されている．我々の結果では，E-cadherin 低発現 /P-cadherin 高発現群にはリンパ節転移と病理病期の進行が多く，予後不良であったことから，肺癌の tumor progression において E-cadherin から P-cadherin への cadherin switch が起きていると考えられた．
膵癌では p120 catenin 細胞質局在変化が P-cadherin 高発現に関連し，tumor progression の一経路として報告されている．肺癌では E-cadherin 喪失と p120catenin 細胞質局在の関連が報告されている．我々の結果では，p120 catenin の細胞質局在は E-cadherin 低発現 /P-cadherin 高発現群に多くみられ，肺癌において E-cadherin から P-cadherin への cadherin switch が，p120 catenin 局在の変化に関与している可能性が示唆された．
P-cadherin に関連する細胞内シグナル経路は様々報告されている．さらに乳がんや食道がんでは P-cadherin 高発現例に対する抗 P-cadherin IgG1 モノクローナル抗体による臨床試験も行われており，今後肺癌への応用も期待される．

【結語】非小細胞肺癌における P-cadherin 高発現は tumor progression と関連し，予後不良因子であった．P-cadherin 高発現群のうち，E-cadherin からの cadherin switch を示す群では p120 catenin の細胞質局在に関与した tumor progression が示唆された．

橋本　恭子 博士（医学）　Kyoko Hashimoto

学位記番号　／甲第 2507 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 22 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（細胞生理学）専攻

学位論文　／Cancer-secreted hsa-miR-940 induces an osteoblastic phenotype in the bone metastatic microenvironment via targeting ARHGAP1 and FAM134A
（がん細胞由来 hsa-miR-940 は ARHGAP1 および FAM134A の制御を介し造骨型骨転移を惹起する）
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America　第 115 巻 第 9 号 2204-2209 頁
平成 30 年 2 月発表

論文審査委員／主査：淺原　弘嗣　　副査：関矢　一郎　　副査：中村　卓郎

〈論文要旨〉

骨は，進行がんの好発転移臓器である．骨転移巣は造骨型，溶骨型といったがん腫特有の骨病変を呈することが知られているが，骨転移の発症，進展機序の解明は未だ十分ではない．マイクロ RNA（miRNA）は，標的遺伝子の発現を制御する小分子 RNA であり，エクソソームに含有されて細胞外へ分泌され，周囲の細胞の機能を制御することが知られている．そこで我々は，骨転移微小環境において，miRNA を分泌するがん細胞とその miRNA を取り込む骨芽細胞・破骨細胞との相互作用が，造骨型・溶骨型といったがん腫特有の骨病変を惹起する可能性を考えた．まず，造骨型もしくは溶骨型の骨病変を形成するヒトがん細胞株から分泌された miRNA の網羅的発現解析を行い，造骨型骨病変を誘導する前立腺がん細胞株が積極的に分泌している miRNA を同定した．次に，同定された miRNA をヒト間葉系幹細胞株に過剰発現させたところ，hsa-miR-940 が著明な骨分化促進作用を有することを見出した．さらに，通常は溶骨型骨病変を形成するヒト乳がん細胞株に hsa-miR-940 を過剰発現させ，免疫不全マウスへ移植したところ造骨型骨病変が誘導された．また，この骨病変は移植部に遊走してきたマウス由来細胞の骨分化が誘導された結果，形成されることが示された．以上の結果から，骨転移における造骨型骨病変の形成は，がん細胞が分泌する miRNA によって誘導される可能性が示された．

田中　基貴 博士（医学）　Motoki Tanaka

学位記番号　／甲第 2508 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（臨床解剖学）専攻

学位論文　／Location and thickness of delaminated rotator cuff tears：cross-sectional analysis with surgery record review
（鏡視下所見に基づく層間剝離を伴う肩関節腱板断裂の臨床的特徴の検討）
The Journal of Shoulder and Elbow Surgery（JSES）Open Access　平成 30 年 2 月 Published online

論文審査委員／主査：関矢　一郎　　副査：星　治　　副査：神野　哲也

〈論文要旨〉

肩関節の全層性腱板断裂における層間剝離とは，断裂形態が浅層（滑液包側）と深層（関節面側）との二層性に分離することと定義される．先行研究では，観察手法等の違いにより見解の一致が得られず，明確な臨床的特徴が明らかにされていない．本研究は，関節鏡視下で腱板の層間剝離の臨床的特徴を明らかにし，病態解明をめざした．2011 年 8 月～2013 年 3 月に船橋整形外科病院で関節鏡視下腱板修復術を施行した 270 例（男性 160 例，女性 110 例：平均年齢 62 歳）のうち，術前評価欠落例，肩甲下筋腱の単独断裂や不全断裂例，再手術例を除外した 210 例を対象として，手術記録を基に後ろ向きに調査を行った．断裂サイズ別に，層間剝離の有無，前後方向での部位，浅層と深層の厚さの違いについて調査した．層間剝離は 52.9% に認められた．断裂の大きさ別では，層間剝離は小断裂例で 20.5%，中断裂例で 53.3%，大断裂例で 67.6%，広範囲断裂例で 60.0% に認められた．発生部位別では，前方に 7.2%，後方に 74.8%，前後両方には 18.0% に見られた．深層が浅層より厚い群は，小断裂で 40.0%，中断裂で 38.8%，大断裂で 66.0%，広範囲断裂で 80.0% であった．Cochran-Armitage の傾向検定により，断裂サイズが大きいほど，層間剝離がより後方に存在し，深層が浅層よりも厚くなる傾向にあることが明らかになった．これらの結果から，断裂サイズが大きい場合には，術者はより注意深く，後方の断裂部を観察し，層間剝離の深層を修復する必要があることが示唆された．

張　碩 博士（医学）　Shuo Zhang

学位記番号　／甲第 2509 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（心肺統御麻酔学）専攻

学位論文　／Attenuation of offset analgesia is associated with suppression of descending pain modulatory and reward systems in patients with chronic pain
（慢性痛患者でのオフセット鎮痛減弱には，下行性疼痛修飾系と報酬系の活動低下が関与する）
Molecular Pain　平成 30 年発表予定

論文審査委員／主査：西川　徹　　副査：田邊　勉　　副査：成相　直

〈論文要旨〉

（緒言）温熱痛み刺激を短時間だけ僅かに増加させてから元に戻すと，痛覚の大幅な減少が起こる現象をオフセット鎮痛（OA）と呼ぶ．OA は内因性鎮痛機構の働きにより起こると推察され，機能的磁気共鳴画像法（fMRI）により下行性疼痛修飾系の活動が同定された．また，痛みの減少時には脳報酬系活動が同時に増強すると予想される．本研究では，OA と fMRI を同期させ，OA 時に賦活される脳部位の同定を試みた．更に，OA 関連脳活動が慢性痛患者では減弱するという仮説を検証した．
（結果）HC では 28.9%，CP では 19.0% の OA が誘発された（$p = 0.047$）．OA が起こる最初の 10 秒間に一致した脳活動と同期間の

Constant 脳活動の差分解析から，HC は CP より被殻，前帯状皮質，背外側前頭皮質，内側前頭皮質，側坐核，脳幹部が強く活動する（P＜0.05）．CP の前帯状皮質の脳活動と OA の大きさと負の相関を示した（R＝－0.660，p＝0.004）．
（結語）OA は Constant より，そして HC は CP より，下行性疼痛修飾系と報酬系両方の脳活動に有意な差を認めた．このような脳活動異常が，疼痛の慢性化に関わると考えられる．

池田　衣里 博士（医学）　Eri Ikeda

学位記番号　／甲第 2510 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（心肺統御麻酔学）専攻

学位論文　／Anterior insular volume decrease is associated with dysfunction of the reward system in patients with chronic pain
（慢性疼痛患者に生じた大脳前島皮質の萎縮は，脳内報酬系の機能不全に関連する）
European Journal of Pain　平成 30 年 3 月発表

論文審査委員／主査：杉原　泉　　副査：横田　隆徳　　副査：前原　健寿

〈論文要旨〉

背景：痛みの慢性化には，脳の解剖学的変化やネットワーク機能変化が関連することが判明している．特に大脳灰白質の局所的な体積変化は，機能的結合性の変調を伴う可能性がある．

方法：線維筋痛症や特発性末梢神経障害など複数の疾患から構成される慢性疼痛患者 23 人と年齢・性別を同等とした 17 人の健康被験者を対象にした．脳内解剖学的変化を認めた領域を関心領域と定め，さらに関心領域からの機能的結合性の違いを比較検討し，各種心理物理学的指標との相関を調べた．

結果：慢性疼痛患者では，右前島皮質及び左中帯状皮質に有意な萎縮を認めた．右前島皮質と左側坐核との有意な機能的結合性低下を認め，さらにその機能的結合性を示すパラメータは，Pain Catastrophizing Scale 及び Beck's Depression Inventory scores と負の相関を認めた．

結論：慢性疼痛患者では，痛みの情動成分を担う灰白質領域（右前島皮質及び左中帯状皮質）の萎縮を認めた．さらに萎縮した右前島皮質は，報酬系を担う左側坐核との機能的結合性低下を呈し，その機能的結合性低下は痛みの情動及び認知成分を評価する心理物理学的指標と負の相関を示した．以上のことから，慢性疼痛患者に生じる前島皮質の萎縮は，脳内報酬系とのネットワーク機能不全を伴い，慢性疼痛に関連している可能性が示唆された．

宋　金東 博士（医学）　Jindong Song

学位記番号　／甲第 2511 号　　**学位授与**　／平成 29 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系専攻

学位論文　／Modulation of blood-brain barrier function by a heteroduplex oligonucleotide *in vivo*
（ヘテロ二本鎖核酸による生体内での血液脳関門の機能制御）
Scientific Reports　平成 30 年 3 月発表

論文審査委員／主査：吉田　雅幸　　副査：稲澤　譲治　　副査：成相　直

〈論文要旨〉

血液脳関門は，脳のニーズに適応して生理学的変化に反応するとともに，疾患の影響を受けることや疾患病態を促進することもある動的なインターフェースとして，ますます注目されている．生体内において血液脳関門の機能を分子レベルで制御する技術は，医学や生物学の発展に有益である．本研究では，架橋型核酸と DNA のギャップマー型のアンチセンス核酸およびこれに相補となる RNA から構成される我々独自のヘテロ二本鎖核酸が，デリバリー素子としての α-トコフェロールを相補 RNA 鎖に結合して全身投与することで，血液脳関門の中核を成す脳微小血管内皮細胞の遺伝子発現を効率的に低下させることを示す．化学合成したヘテロ二本鎖核酸をマウスの静脈内に投与することで，脳微小血管内皮細胞の標的遺伝子の発現は，メッセンジャー RNA レベルと蛋白レベルの双方において顕著に低下した．また，標的遺伝子の産物であるトランスポーター蛋白の排出輸送機能が，生体内の血液脳関門において制御されることも実証した．ヘテロ二本鎖核酸は，生体内における血液脳関門の生理や病態に関する知見を深めるための新規の基盤技術として活用できるであろう．さらに，ヘテロ二本鎖核酸は，様々な難治性神経疾患において，血液脳関門を標的とした新規の分子標的治療に応用できることも期待される．

佐々木　宏治 博士（医学）　Koji Sasaki

学位記番号　／甲第 2512 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（血液内科学）専攻

学位論文　／Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era：analysis of patient data from six prospective clinical trials
（チロシンキナーゼ阻害薬時代において慢性骨髄性白血病慢性期の相対生存率：六つの前向き臨床試験における患者データの解析）
The Lancet Haematology　第 2 巻第 5 号 e186–e193 頁　平成 27 年 5 月発表

論文審査委員／主査：東田　修二　　副査：藤原　武男　　副査：金兼　弘和

〈論文要旨〉

イマチニブを初めとする BCR–ABL チロシンキナーゼ阻害薬の登場により慢性骨髄性白血病の生命予後は大幅な改善が認められ，特に細胞遺伝学的完全寛解に至った症例に関しては長期に安定した臨床経過が得られることが知られている．近年，イマチニブ治療抵抗性もしくは不耐容に対する慢性骨髄性白血病に対してニロチニブ，ダサチニブ，ボスチニブとさらなる治療選択肢が開発され，加え

てこれらチロシンキナーゼ阻害薬に耐性を示す T315I 変異に対しても汎 BCR–ABL チロシンキナーゼ阻害薬であるポナチニブが開発された．さらなる生存率の改善が見込まれる中，現状の治療選択肢を用いて一般集団と比較して比肩し得る生存率が慢性骨髄性白血病慢性期の患者に得られるか不明であった．本研究では，慢性骨髄性白血病慢性期の患者に対して一般集団との生存率の比較ならびに死因を明らかにすることを目的とした．我々は，MD Anderson Cancer Center で行われた前向き臨床試験の患者データを用いて一般集団との生存率との比である相対生存率を算出し，チロシンキナーゼ阻害薬長期加療中の死因の検討により，以下の結論を導いた．即ち，チロシンキナーゼ阻害薬が入手可能である限り，一般人口と比して新規発症慢性骨髄性白血病は若干の生存率の低下が認められるだけであり，細胞遺伝学的完全寛解以上の寛解が得られた大多数の患者は一般人口と比して同等の生存率が見込まれる．

上原　翔 博士（医学）　Sho Uehara

学位記番号　／甲第 2513 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（腎泌尿器外科学）専攻

学位論文　／Prediction of Intraoperative Urinary Collecting System Entry in Patients with Peripheral Renal Tumors Undergoing Partial Nephrectomy：Usefulness of Tumor-Centered Multiplanar Reconstruction
（辺縁型腎腫瘍に対し腎部分切除を受ける患者を対象とした術中腎杯開放の予測に関する研究：腫瘍を中心とした多平面再構成の有用性）
Urologia Internationalis　第 100 巻第 1 号 85–91 頁　平成 30 年 1 月発表

論文審査委員／主査：三宅　智　　副査：内田　信一　　副査：秋田　恵一

〈論文要旨〉

小径腎腫瘍患者に対する治療として，現在では腎部分切除が標準治療となっている．合併症として，術後尿漏が腎部分切除患者の 0.6–13.3% に起きると言われている．本研究では術後尿漏の原因としての術中尿路開放に着目し，これを予測するために下記の解析を行った．術前 CT 画像から任意の平面画像を再構成（multiplanar reconstruction：MPR）し，この画像（MPR 画像）を，腫瘍を中心に回転させることにより腫瘍と最も近接する尿路（腎杯）を特定し，これらを同一平面上で解析することが可能となった（tumor-centered MPR model）．この平面上における腫瘍と腎杯の位置関係と，その他解剖学的因子を解析し，術中腎杯開放を予測する因子を抽出した．結果として，MPR 平面上における腫瘍と腎杯との角度（MPR–angle）が，術中腎杯開放の有意な予測因子であり，その閾値は 70 度であった（特異度 96%）．

MPR 画像を解析することによる腫瘍と尿路の空間的位置関係の把握が手術計画の作成に有用である可能性が示唆された．

大原　徳彦 博士（医学）　Norihiko Ohara

学位記番号　／甲第 2514 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（分子内分泌代謝学）専攻

学位論文　／Loss of skeletal muscle mass and its predictors in type 2 diabetes patients under a multifaceted treatment approach
（多面的治療を行った 2 型糖尿病患者の骨格筋量の低下とその予測因子についての検討）
Diabetology International　第 8 巻第 4 号 366–374 頁　平成 29 年 11 月発表

論文審査委員／主査：藍　真澄　　副査：吉田　雅幸　　副査：吉井　俊貴

〈論文要旨〉

減量は内臓脂肪と共に筋肉量も減少させるが，2 型糖尿病患者においてこれらの関連を調べた報告はない．本研究では 2 型糖尿病患者の減量時の内臓脂肪及び筋肉の変化量の関連を調べた．糖尿病治療目的で入院した 72 名を対象とし，内臓脂肪面積（VFA）及び筋肉量（ASM）を治療前後 6 か月間で測定した．結果，平均では VFA は著明に減少（−20.8cm^2）し ASM は減少しなかった（0.03 kg）．ASM の変化量は体重の変化量と正の相関を認めた（r＝0.50）．加えて，各パラメータを中央値で分けて共分散分析を行うと，BMI と VFA の基礎値が減量時の ASM 減少に抑制的に影響する事が示された．サブグループ解析では 55 名の体重減少群で，VFA 高値（＞110cm^2）が低値（＜110cm^2）に比し有意な VFA の低下（−36.9cm^2 vs −12.4cm^2 $p<0.01$）を認めた．ASM は VFA 低値（＜110cm^2）で有意に低下した（−0.33kg $p<0.01$）が，VFA 高値（＞110cm^2）では低下しなかった（0.01kg $p=0.98$）．2 型糖尿病患者における内臓脂肪面積の測定は，減量後の内臓脂肪の変化量だけでなく筋肉量の変化を予測する因子となりうる．

菊地　さやか 博士（医学）　Sayaka Kikuchi

学位記番号　／甲第 2515 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（皮膚科学）専攻

学位論文　／Bilirubin oxidation derived from oxidative stress is associated with the disease severity of atopic dermatitis in adults
（酸化ストレスによるビリルビン酸化と，成人アトピー性皮膚炎の重症度の関連について）
Clinical and Experimental Dermatology　平成 30 年発表予定

論文審査委員／主査：森尾　友宏　　副査：位高　啓史　　副査：宮﨑　泰成

〈論文要旨〉

活性酸素種の産生過剰や抗酸化物質の減少により生体内でのバランスが崩れると酸化ストレスが引き起こされ，細胞機能低下や細胞壊死につながり，さまざまな疾患と関連している．近年，ビリルビンが抗酸化作用を持つことが報告されており，他の臓器と同様に皮膚もビリルビンを産生しているとされている．

ビリルビンは活性酸素種に反応し親水性酸化代謝産物となり，速やかに尿中に排泄される．これを総称してバイオピリンと呼ぶ．バ

イオピリンは酸化ストレスの有用かつ鋭敏なマーカーである．精神的ストレス下，統合失調症や鬱病などの精神疾患，アルツハイマー病，心筋虚血再灌流時や心不全など，さまざまな病態でビリルビン酸化が見られることが報告されているが，皮膚疾患においては明らかになっていない．

アトピー性皮膚炎は遺伝的背景，バリア機能障害，環境抗原に対する免疫応答等，多様な因子により引き起こされる慢性湿疹疾患である．酸化ストレスが病態に関与していることを示す報告はあるが，ビリルビン酸化については十分に解明されていない．

今回，我々は酸化ストレスにより生じる，ビリルビンの酸化物質である尿中バイオピリンと，成人アトピー性皮膚炎の病態の関連について調べた．

寺田　友子 博士（医学）　Tomoko Terada

学位記番号　／甲第 2516 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（統合呼吸器病学）専攻

学位論文　／Cost of shifting from healthcare to long-term care in later life across major diseases：analysis of end-of-life care during the last 24 months of life
（終末期における医療費から介護費への負担の移行：主要疾患における死亡前 24 か月の費用分析）
Journal of Rural Medicine　第 13 巻第 1 号　平成 30 年 5 月発表予定

論文審査委員／主査：三宅　智　　副査：藍　真澄　　副査：宮﨑　泰成

〈論文要旨〉

近年，超高齢者の割合は増加しており終末期の医療費や介護費に関心が集まっている．今回，後期高齢者医療制度及び介護保険の受給者台帳にて死亡が確認され，死亡時に 75 歳以上であった者を対象として，主要疾患別の死亡前 24 か月医療費および介護費を計算した．また死亡時年齢により，費用の傾向は異なるのかを調べた．その結果，2149 人の死亡者のうち死亡前 24 か月の平均医療費は高齢群（死亡時 75 歳から 84 歳）で 4,135,467 円，超高齢群（死亡時 85 歳以上）で 2,493,001 円，死亡前 24 か月の介護費は高齢群で 1,300,710 円，超高齢群で 2,723,239 円だった．主要疾患中では死亡時年齢が 85 歳以上で医療費は下がり，介護費は上がる傾向を示したが，慢性下気道疾患ではこのような費用の傾向はみられなかった．

千代延　記道 博士（医学）　Norimichi Chiyonobu

学位記番号　／甲第 2517 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（肝胆膵外科学）専攻

学位論文　／Fatty Acid Binding Protein 4（FABP4）Overexpression in Intratumoral Hepatic Stellate Cells within Hepatocellular Carcinoma with Metabolic Risk Factors
（代謝関連肝細胞癌では腫瘍内肝星細胞において FABP4 が過剰発現する）
The American Journal of Pathology　平成 30 年 2 月 online 発表

論文審査委員／主査：石川　俊平　　副査：植竹　宏之　　副査：三宅　智

〈論文要旨〉

近年，肥満・糖尿病・脂質異常症などメタボリック症候群が肝細胞癌の危険因子として注目されているが，このような「メタボリック肝癌」の腫瘍特異的バイオマーカーはいまだ明らかでない．我々はヒト肝細胞癌手術検体 152 例とメタボリック肝癌の動物モデルであるメラノコルチン 4 受容体欠損（MC4R−KO）マウスの肝細胞癌を用いて遺伝子発現のクラスタリング解析を行い，メタボリック肝癌サブタイプを同定した．次に，メタボリック肝癌サブタイプで発現上昇している遺伝子群を抽出し，その中から fatty acid binding protein 4（FABP4）に着目した．肝細胞癌組織の免疫組織化学染色により FABP4 は腫瘍内の肝星細胞で強発現していることが明らかになった．そこで，ヒト肝星細胞株で FABP4 を過剰発現させたところ，NFκB 経路の活性化を介した炎症性サイトカインの発現上昇が認められた．別コホートの肝細胞癌手術検体 106 例について FABP4 の免疫組織化学染色を追加し，FABP4 高発現群では非ウイルス性非アルコール性の肝細胞癌症例が多く，代謝性疾患の多重合併が多いことが明らかになった．以上より，肝星細胞における FABP4 の発現上昇はメタボリック肝癌のバイオマーカーとして有用であり，代謝危険因子を持つ患者において炎症反応経路の調節を介して肝細胞癌の発癌に寄与していると考えられた．

川堀　健一 博士（医学）　Kenichi Kawahori

学位記番号　／甲第 2518 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（分子内分泌代謝学）専攻

学位論文　／Mild Maternal Hypothyroxinemia During Pregnancy Induces Persistent DNA Hypermethylation in the Hippocampal *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Gene in Mouse Offspring
（母獣の妊娠期軽度甲状腺機能低下は産仔の海馬における brain-derived neurotrophic factor の持続的な DNA メチル化亢進を誘導する）
Thyroid　第 28 巻第 3 号　平成 30 年発表

論文審査委員／主査：石野　史敏　　副査：宮坂　尚幸　　副査：朝蔭　孝宏

〈論文要旨〉

母体の潜在性を含む軽度の甲状腺機能低下症は，児の学習・認知能力低下をもたらす可能性が示唆されているが，その分子機構は不明である．胎生期の甲状腺ホルモンレベル低下によって brain-derived neurotrophic factor（BDNF）遺伝子にエピゲノム変化が生じ，その変化が長期に維持されることで，将来児に高次脳機能障害を来すという仮説を検証した．妊娠 2 週間前より出産時までマウス母獣に抗甲状腺薬 methimazole（MMI）（0.025% w/v）を与え，母獣の軽度の甲状腺機能低下症を誘導し，その産仔（M 群）と対照群

（C 群）を解析した．生後 70 日に行動試験を行ったところ M 群は水迷路試験の潜時延長を認め，海馬の機能異常が示唆された．また，生後 28 日，70 日において海馬における BDNF 遺伝子発現が M 群において低下し，転写開始点近傍の DNA メチル化が有意に増加していた．妊娠期の母獣の甲状腺機能低下が，DNA メチル化を介して産仔の海馬における BDNF 遺伝子発現低下をもたらし，成長後の高次脳機能障害を引き起こす可能性が示唆された．

和田　友里子 博士（医学）　Yuriko Wada

学位記番号　／甲第 2519 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（人体病理学）専攻

学位論文　／*Helicobacter pylori* induces somatic mutations in *TP53* via overexpression of CHAC1 in infected gastric epithelial cells
（ピロリ菌感染に伴う CHAC1 の過剰発現が感染胃上皮細胞における *TP53* 遺伝子変異を誘導する）
FEBS Open Bio　平成 30 年 3 月発表

論文審査委員／主査：田中　真二　　副査：北川　昌伸　　副査：金井　正美

〈論文要旨〉

Cation transport regulator 1（CHAC1）はグルタチオン（GSH）分解能を有する γ–glutamylcyclotransferase 活性を持つ酵素である．本研究では *cagA* 陽性ピロリ菌が感染したヒト胃上皮培養細胞（AGS）において CHAC1 の過剰発現が誘導され，その結果，GSH の分解，さらには活性酸素種（ROS）の蓄積を導くことを発見した．酵素活性を有する CHAC1 を過剰発現させた AGS では *TP53* 遺伝子の塩基置換が誘導され，一方，酵素活性を有さない CHAC1 変異体を過剰発現させた場合には，その変異は一切認められなかった．また，*cagA* 陽性ピロリ菌感染による CHAC1 の過剰発現によっても *TP53* 遺伝子の塩基置換が誘導されたが，siRNA により CHAC1 発現を抑制した場合には，ピロリ菌の感染による遺伝子変異は完全に抑制された．このことから，ピロリ菌感染により誘導される CHAC1 の過剰発現が，感染細胞内の GSH を分解し，細胞内 ROS の蓄積による DNA ダメージを誘導し，*TP53* 遺伝子変異を惹起することで，ピロリ菌感染胃癌の発生に寄与していると推測される．

古澤　啓子 博士（医学）　Akiko Furusawa

学位記番号　／甲第 2520 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（生殖機能協関学）専攻

学位論文　／Ovarian cancer therapeutic potential of glutamine depletion based on GS expression
（卵巣がんに対する GS 発現を基盤としたグルタミン枯渇治療）
Carcinogenesis　平成 30 年発表

論文審査委員／主査：石川　俊平　　副査：江石　義信　　副査：三宅　智

〈論文要旨〉

アミノ酸は細胞生存に必要不可欠な栄養素であり，がんにおいてはいくつかのアミノ酸が細胞増殖に重要であることが報告されている．しかし，がんのアミノ酸要求性が一律であるか否か，またその要求性に関する分子メカニズムは明らかになっていない．本研究では，卵巣がん細胞株の細胞生存におけるグルタミン依存性はグルタミン合成酵素（*GS*）の発現と相関があり，316 例中 45 例（14.2%）の卵巣がん臨床検体で GS 発現が低下していることを示した．また，*GS* 低発現卵巣がん細胞株に対し，L–アスパラギナーゼ治療やグルタミン輸送体ノックダウンなどにより治療的に細胞外グルタミンを減少させると，細胞増殖が抑制されることがわかった．さらに，*GS* 低発現卵巣がん細胞株に対し *GS* を安定発現させると腫瘍増殖抑制効果がもたらされた．本研究により，アミノ酸要求性を基盤とした卵巣がん治療戦略が有効である可能性が示唆された．

鈴木　好美 博士（医学）　Yoshimi Suzuki

学位記番号　／甲第 2521 号　　**学位授与**　／平成 30 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系（人体病理学）専攻

学位論文　／ *Propionibacterium acnes*-derived insoluble immune complexes in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis
（サルコイドーシスリンパ節類洞マクロファージにおけるアクネ菌由来不溶性免疫複合体の検出）
PLoS ONE　第 13 巻第 2 号 e0192408　平成 30 年 2 月発表

論文審査委員／主査：北川　昌伸　　副査：鈴木　敏彦　　副査：宮﨑　泰成

〈論文要旨〉

サルコイドーシスは原因不明の肉芽腫性疾患として知られる．近年，その原因細菌として常在菌 *Propionibacterium acnes*（アクネ菌：*P. acnes*）が注目されつつある．サルコイドーシス患者では本菌特異的な IV 型アレルギー反応が認められ，本症がアクネ菌によるアレルギー性内因性感染症である可能性が提唱されている．肉芽腫形成は一般的に免疫原性の高い難消化性抗原物質により形成される．アクネ菌が肉芽腫形成の原因物質であるとすれば，本菌は肉芽腫内に存在するだけでなく，マクロファージ細胞内に不溶性免疫複合体として存在している可能性がある．本研究では，サルコイドーシス患者リンパ節フォルマリン固定パラフィンブロック標本（FFPE）38 症例，対照リンパ節 90 症例（壊死性リンパ節炎 27，反応性リンパ節炎 28，大腸癌リンパ節 16，胃癌リンパ節 19）を対象に，*P. acnes* 特異的モノクローナル抗体（PAB 抗体）による菌体抗原検出とともに IgG・IgA・IgM・補体結合による *P. acnes* 由来の不溶性免疫複合体（insoluble immune complexes：IICs）の検出を目的とした．免疫染色により，IgG・IgA・IgM と結合した小型円形物質（SRB）が，類洞マクロファージ内にサルコイドーシス患者リンパ節でそれぞれ 11（29%），32（84%），32（84%）症例，対照リンパ節でそれぞれ 0（0%），19（21%），26（29%）症例に検出された．これらの一部は C1q，C3 を同時に結合しており，イム

ノグロブリンを除去する手法（MT treatment）を施すと，免疫複合体に一致してPAB抗体の反応性が認められ，リンパ節類洞内におけるPAB抗体反応性SRBの陽性率は16% から89% へ著しく上昇し，対照リンパ節では7% から17% に留まった．本研究では，サルコイドーシスリンパ節の類洞マクロファージ内に*P. acnes*由来の不溶性免疫複合体が高頻度かつ多量に検出されることを免疫病理学的手法を用いて初めて証明した．本所見は，病変局所で増殖したアクネ菌が血中抗体によりオプソニン化を受け類洞マクロファージに貪食されたあと，消化処理不全の状態で局所に停滞していることを意味しており，本菌がサルコイドーシス肉芽腫形成の原因となりうることを強く示唆する所見であると考えられた．

玄　運官 博士（医学）　Woonkwan Hyun

学位記番号　／甲第2522号　　学位授与　／平成30年3月31日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／環境社会医歯学系（政策科学）専攻

学位論文　／ The Possibility of Increasing the Current Maximum Volume of Platelet Apheresis Donation
（血小板成分献血量の上限値を安全に増量する可能性に関する検討）
Journal of Medical and Dental Sciences　第65巻第2号89–98頁　平成30年6月発表

論文審査委員／主査：東田　修二　　副査：三浦　修　　副査：藤原　武男

〈論文要旨〉

将来，日本は少子高齢化により血液製剤需給バランス不均衡となる恐れがある．現行の血小板成分献血（PA）上限値を，採取血小板上限単位数は変えずに現行の血漿成分献血上限値と同量にする可能性を検討した．連結不可能匿名化した成分献血者67万5406人を対象とし，男女別に分類．それぞれの群における最初に出現した全副作用，VVR（Vasovagal Reaction），非VVR（VVRを除く全副作用）に着目し，それぞれの発現を区分別（年齢階級別，体重区分別，秤量値別）に χ^2 検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いて比較検討した．男性PAでは30–69歳かつ65–< 70kgで，女性PAでは25–54歳かつ55–< 70kgで，それぞれ副作用発現率が著しく高くないと思われた．男性PAでは30–69歳かつ65–< 70kg，女性PAでは25–54歳かつ55–< 70kgの上限値を共に試行的に増量する検討が可能と思われた．増量の結果，将来における献血者数減少のリスク軽減等が期待できる．

平山　菜穂 博士（医学）　Naho Hirayama

学位記番号　／甲第2523号　　学位授与　／平成30年3月31日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（法医学）専攻

学位論文　／ Necrosis in human neuronal cells exposed to paraquat
（パラコート曝露によるヒト神経細胞のネクローシス）
The Journal of Toxicological Sciences　第43巻第3号193–202頁　平成30年発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：岡澤　均　　副査：畑　裕

〈論文要旨〉

パラコート（PQ）はかつて世界中で使用された除草剤であるが，毒性が強く現在では多くの国で製造販売が禁止されている．しかし，日本でもPQによる自他殺や中毒事故が今なお散発している．本研究では，PQ曝露によるSH–SY5Y細胞の細胞死パスウェイ，ミトコンドリアストレス応答，オートファジーについて検討した．ミトコンドリアストレス感受性タンパク質BNIP3の減少，オートファジーフラックスの抑制およびアポトーシスやネクロプトーシスおよびフェロトーシスの欠如が確認できた．PQ曝露による神経細胞の反応には，ミトコンドリア障害やオートファジーの関与があり，また細胞死としてネクローシスが引き起こされた．しかし，PQ曝露による神経細胞死のメカニズムは複雑であり，既知の細胞死メカニズムでは説明できないことが示唆された．

Andres Esteban Mora Useche 博士（医学）

学位記番号　／甲第2524号　　学位授与　／平成30年9月20日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（消化管外科学）専攻

学位論文　／ Comparative Study of Predictive Mortality Scores in Esophagectomy with Three-Field Lymph Node Dissection in Patients with Esophageal Cancer
（3領域郭清を伴う食道切除術を施行した食道癌患者における予後予測スコアーの比較研究）
Digestive Surgery　平成30年1月発表

論文審査委員／主査：大久保　憲一　　副査：江石　義信　　副査：石川　敏昭

〈論文要旨〉

術中死亡，術後30日死亡，術後1年・2年生存率はそれぞれ0%，0%，19.8%，31.4% であった．個別因子の検討では術後1年・2年生存率に有意に寄与するものは，BMI，術前併存症数，Hb値，TNMステージであった．1年生存率にのみ有意に寄与するものは，年齢，心血管併存症の有無，脈拍数，アルブミン値であった．2年生存率にのみ有意に寄与するものは，性別，術前内視鏡治療の有無，Clavien-Dindo分類ⅢからⅣの合併症，転移の有無，術後在院日数の延長であった．

5つの予後予測スコアーの検討では，AUC曲線はどれも強い検出力を示さなかったが，一元配置分散分析ではP-Possumが術後1年・2年生存の有意な予測可能因子となった．

本研究ではいくつかの有用な予後予測因子が発見された．今後のより検出力の高い予後予測スコアーの開発の基礎となりうる有用な研究であったと考える．

西井　理菜 博士（医学）　Rina Nishii

学位記番号　／甲第 2525 号　　学位授与　／平成 30 年 6 月 30 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（発生発達病態学）専攻

学位論文　／ Preclinical evaluation of *NUDT15*-guided thiopurine therapy and its effects on toxicity and anti-leukemic efficacy
（*NUDT15* 遺伝子型に応じたチオプリン容量調整よる毒性軽減と白血病治療効果の検討）
blood　平成 30 年発表

論文審査委員／主査：稲澤　譲治　　副査：三浦　修　　副査：新井　文子

〈論文要旨〉

チオプリンは急性リンパ性白血病や炎症性腸疾患の治療において重要な薬剤の一つであるが，血液毒性や肝機能障害などの重篤な副作用により治療中断をせざる得ない例がしばしば経験される．チオプリン高感受性を示す *NUDT15* 遺伝子多型を有する患者に対しては，より安全かつ効果的な治療遂行のため個別の容量調節が必要である．本論文では，*Nudt15* ノックアウトマウスモデルを作製し，*Nudt15* 遺伝子型に応じた容量調節と副作用，チオプリン代謝産物量の評価，白血病治療効果の検討を行った．*Nudt15* ノックアウトマウスでは，野生型に比べチオプリンに対しより高い血液毒性を示し，同容量の薬剤投与に対してより多くの代謝産物が蓄積されることがわかった．また，野生型マウスと同程度のチオプリン代謝産物量になるよう容量を調節することで，*Nudt15* ノックアウトマウスにおける血液毒性を軽減させ得ることが示された．また患者検体においても，*NUDT15* 遺伝子型，チオプリン容量，代謝産物量に関して評価を行ったところ，マウスと同様の傾向が認められることが明らかとなった．さらに白血病マウスモデルを用いて，容量調節後も治療効果が維持されることを確認した．これらの結果から，*NUDT15* の遺伝子型に応じてチオプリンの容量を調節することで，より安全な治療提供が可能であることが強く示唆され，臨床応用に先立つ実験モデルとしてさらなる応用が期待される．

伊藤　祐輔 博士（医学）　Yusuke Ito

学位記番号　／甲第 2526 号　　学位授与　／平成 30 年 7 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文　／ Synergistic effects of HMG-CoA reductase inhibitor and angiotensin II receptor blocker on load-induced heart failure
（心不全動物モデルにおける HMG-CoA 還元酵素阻害剤とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬併用の相乗効果）
FEBS Open Bio　第 8 巻第 5 号 799–816 頁　平成 30 年 5 月発表

論文審査委員／主査：古川　哲史　　副査：吉田　雅幸　　副査：田中　敏博

〈論文要旨〉

心不全動物モデルにおいて LOS と SIM の併用投与は優れた相乗効果を有することが示唆された．その機序として SIM により LOS の代謝が促進され，Exp-3174 の濃度が上昇する事が考えられる．これらの併用療法は難治性心不全患者に対する有効な治療戦略である可能性がある．

石田　信也 博士（医学）　Shinya Ishida

学位記番号　／甲第 2527 号　　学位授与　／平成 30 年 7 月 18 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系（血液内科学）専攻

学位論文　／ Mechanisms for mTORC1 activation and synergistic induction of apoptosis by ruxolitinib and BH3 mimetics or autophagy inhibitors in JAK2–V617F–expressing leukemic cells including newly established PVTL–2
（新規樹立 PVTL–2 を含む JAK2–V617F 変異陽性白血病細胞株での mTORC1 活性化機構と BH3 mimetics またはオートファジー阻害薬と ruxolitinib による相乗的アポトーシス誘導機構）
Oncotarget　第 1 巻第 9 号 26834–26851 頁　平成 30 年 6 月発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：東田　修二　　副査：倉田　盛人

〈論文要旨〉

JAK2–V617F 変異は骨髄増殖性腫瘍（MPNs）で高頻度に認められ，Jak2 阻害薬 ruxolitinib（Rux）が治療薬として用いられているが，その効果は限定的である．MPNs からの急性骨髄性白血病（AML）転化症例より樹立した Jak2–V617F 変異を有する細胞株 PVTL–2 と，JAK2–V617F 陽性細胞株として標準的な HEL 細胞を用いて JAK2–V617F からのシグナル機構と Rux への反応性を検討した．Rux は一部 STAT5/Pim–2 経路の抑制を介して mTORC1/S6K/4EBP1 経路活性化を阻害し，c–Myc，Mcl–1，BCL–xL 発現を抑制するとともに，mTORC1 阻害を介してオートファジーを誘導することを見出した．Rux はこれらの細胞において増殖を強く抑制するもののアポトーシスの誘導効果は極めて弱かった．しかし，HEL では ABT–737/navitoclax または A–1331852 等の BH3 mimetics を用いてそれぞれ BCL–xL/BCL–2 または BCL–xL を阻害すると，Rux と相乗的に Bak や Bax が活性化され，カスパーゼ依存的にアポトーシスが誘導された．一方で PVTL–2 では，汎 BH3 mimetic とされる obatoclax により Rux と相乗的なアポトーシス誘導を認めたが，obatoclax は chloroquine や bafilomycin A1 と同様に，主にオートファジーの後期段階を阻害することで効果を示すものと考えられた．本研究は，JAK2–V617F 変異陽性白血病細胞で mTORC1 が部分的に STAT5/Pim–2 の下流で活性化される事と，抗アポトーシス BCL–2 ファミリー蛋白やオートファジー誘導が Rux によるアポトーシス誘導への耐性を引き起こす事を明らかにしたもので，JAK2–V617F 変異を有する腫瘍に対する新しい治療戦略の開発に寄与する事が期待される．

お茶の水医学会にご寄附をいただいた法人、団体

◎一般社団法人 東京医科歯科大学医科同窓会

◎公益財団法人 薬力学研究会

◎一般財団法人 和同会

編集後記

“災害”といわれた今年の酷暑，大型台風の相次ぐ襲来，秋の訪れを訝った盛夏の頃が嘘のようにキャンパスの木々は紅葉の準備中です．窓の外は例年と変わりない秋の気配ですが，本誌のスケジュールには，変化が生じました．お気づきのように前号，『お茶の水醫學雑誌』第 66 巻 1 号発行からすでに 9 ヵ月が経過しております．今年度は財政的な事情により，本号 1 回のみの発行となりました．したがいまして，初夏号の発行はお休みをいただき，この秋季号に変更となりました．本秋季号は，私が本誌の編集委員長を務める最後の号でもあります．

この度も今まで同様，多くの先生方にご執筆をいただきました．総説，プレスリリース研究，イブニングセミナー，同窓会研究奨励賞受賞論文等，ご原稿を拝受いたしました．心より御礼申し上げます．

今回は，9 名の先生方が総説論文をご執筆くださいました．通常時より多くの編数となりますが，論文数の数合わせはせず全編掲載により，貴重な論文を読者の皆様に少しでも早くお届けしようと考えました．かつてご執筆の機会を後輩の先生に譲られた土浦協同病院名誉院長でいらっしゃる藤原秀臣先生からも，本学でともに学ばれた歯学部ご出身の浮舟先生とご共著でご投稿をいただき，私の最終号に花を添えていただくこととなりました．

2012 年（平成 24 年）に新生『お茶の水醫學雑誌』第 1 号（第 60 巻 1 号）を発行して以来，本号，第 66 巻 2 号まで，休刊せずに続けてこられましたのは，ひとえに本誌を多方面から支えてくださった関係者お一人おひとりのお力添えあってのことと心より感謝しております．その中には，時間をやり繰りして論文をご執筆くださった先生方，財政面でのサポートを一手に引き受けてくださった一般財団法人和同会，一般社団法人東京医科歯科大学医科同窓会，公益財団法人薬力学研究会，忙しい業務の中を編集委員として活動してくださった先生方，裏方として経理やデータベース管理を担当してくれたスタッフの皆さん，専門知識豊富なベテラン編集者と頻繁に無理を聞いてくださった印刷会社，発行日当日，学内外に迅速に本誌を配送してくれた学部，大学院学生等々，多くの方々の支えの上に発行業務のすべてが遂行されてきました．

7 年間にわたり新生『お茶の水醫學雑誌』を発行してまいりましたが，ふと気が付けば新生児だった本誌は，いつの間にかその存在を国境さえ超えて広く知られるようになりました．通常は意識することのない国際化に気付くのが通信トラブル時というのは皮肉なことですが，「ネット上で貴誌にアクセスできない」と，米国の CAS（1876 年に設立された世界最大の科学系学術団体，American Chemical Society の下部組織）より問い合わせを受けた際には，正直大変驚きました．しかし，邦文誌であるにもかかわらず，「学術情報としてデータベースに入れています」といわれ，言語の壁を超えて高い評価をいただいたことで，今までの積み重ねは正しいと確信した瞬間でもありました．

ここで，少し昔話を許していただければ，実際に新生『お茶の水醫學雑誌』発行に漕ぎつけるまでには，度重なる掲載企画の話し合い，発行費用に関する財政面での交渉等，いくつかのハードルを越える必要がありました．当時は先がみえにくく，厳しい状況を手探りで進めておりましたが，それが今につながったものと確信しています．その際，取り決めた方針の一つが，新生『お茶の水醫學雑誌』には今までお願いをしていた広告を載せないということでした．当然，費用捻出は大きな課題となりました．当面の資金として一般財団法人和同会から雑誌 1 号分の発行製作費を寄附していただきましたが，その後の資金の目途はつかず，結局，一般財団法人和同会，一般社団法人東京医科歯科大学医科同窓会，公益財団法人薬力学研究会からのご助成に頼ることとなりました．その間，特定の団体および個人に頼ることなく財政基盤を確立すべく，公益財団である薬力学研究会を通じて製薬会社も含め広く寄附を募る努力を重ねてまいりま

した．雑誌発行の趣旨にご賛同いただいた 6 社，卒業生，本学とは特別な関係はないが個人としてご協力を申し出てくださった方々から貴重なご寄附をいただき，広く資金をお願いするという目的に近づいたようにみえましたが，法律，税金関連のことなど，想像を超える複雑で難しい現実に直面しました．電卓片手のやりくりで何とかここまでやってまいりましたが，結局，一般財団法人和同会，一般社団法人東京医科歯科大学医科同窓会，公益財団法人薬力学研究会への依存度は高止まったままです．財政に関しては，後をお願いする編集委員の先生方には宿題を残す結果となりました．

今まで何とか予算を確保して 7 年間，本誌を順次発行する一方，新しい企画も積極的に取り入れてきました．以前の本誌は原著論文のみを掲載していましたが，新生『お茶の水醫學雑誌』は，最初から総説論文，原著論文，症例報告を掲載する企画でスタートしました．しかしいざ始めてみますと，新しい企画が次々に生まれ，プレスリリース研究，医科同窓会研究奨励賞受賞論文，剖検症例，学位審査合格論文の要旨，若い医師を対象に行われているイブニングセミナー講演内容等々，雑誌目次の充実が図られてきました．その都度，企画実現に快く手を貸してくださった多くの職員の方々には，この場を借りて御礼申し上げます．歯学部ご出身の先生方にもご論文をご執筆いただき，雑誌の内容はさらに厚みを増しています．新しい号が発行される度に，読者でいらっしゃる先生方からも多くのご意見，ご提案をいただきました．たとえば，各号ごとに，テーマを決めて論文の掲載をしてはとのご意見等々です．

編集委員会では，読みやすさ，内容の充実，雑誌としての進化を目指してまいりましたが，振り返ってみれば，心もとない部分も散見されます．周囲を見渡せば，100 年を超える歴史を持つ医学雑誌は決して珍しくありません．今年 66 歳となった『お茶の水醫學雑誌』は，まだ伸び盛りの青年といったところでしょうか．これからどのような姿をみせて成長していくのか，期待を込めて見守ってまいります．

私は，本学在職中に新生『お茶の水醫學雑誌』の編集に携わる幸運を得ましたが，後輩諸先生方に財政という課題を残すことになり残念です．編集委員長をお引き受けしてからのことがさまざまに去来しますが，本誌発行に関わってくださり，時には無言で力を合わせ，時には熱く議論を闘わせた編集委員の先生方，雑誌の発行意義をご理解くださり貴重な財源をご寄附くださった一般財団法人和同会，一般社団法人東京医科歯科大学医科同窓会，公益財団法人薬力学研究会の関係者の方々に，筆舌に尽くせないほどの感謝の念をもって，この編集後記を締めくくりたいと思います．

平成 30 年 10 月　編集委員長
江石義信

お茶の水醫學雑誌投稿規程

1. 投稿は原則としてお茶の水医学会会員に限る．
2. 日本語で書かれた学位申請論文，および総説，原著論文，症例（事例）報告，資料，教室研究業績等を受け付ける．
3. 論文の採否は編集委員会が決定する．掲載は採択順とする．特別掲載については別途考慮する．
4. 原稿は，A4 の用紙を用い，ワードプロセッサーを用いて作成する．原文と複写 2 部，計 3 部を投稿する．原稿の構成は表紙，要旨，本文，引用文献表，図の説明，表，図の順序とする．
   1）表紙：分類，論文題名，著者名，所属，連絡先，別冊希望部数を明記する．
   2）和文要旨：400 字以内で作成し（ダブルスペース），下に 5 語以内の key word を日本語と英語で付記する．
   3）英文要旨：300 語以内で作成する（ダブルスペース）．これに英文題名，ローマ字による著者名および所属名を付記する．なお英文については，native speaker による校閲済の証明を必要とする．この証明が無い場合には編集委員会が校閲を依頼し，その費用を別途著者に請求する．
   4）本文：ダブルスペースで作成する．新かなづかい，横書で原稿サイズは A4 判，文字サイズは 12 ポイントとする．改行は 1 字下げ，大見出しは Ⅰ．Ⅱ．Ⅲ.‥‥，中見出しは 1. 2. 3. ‥‥，小見出しは ⅰ．ⅱ．ⅲ．‥‥，細見出しは a．b．c．‥‥とする．文中を欧文およびその仮名書きはできる限り避ける．
   なお省略語は初筆時に「正式名（省略語）」の形で記述することにより，それ以降用いても良い．
   5）文献表：引用文献は既刊あるいは掲載決定（要掲載証明）の著書，原著，総説に限る．本文中に引用順に 1），2），3）と番号を入れ，その順に整理する．
   ＊原著（雑誌名の省略は，医学中央雑誌および Index Medicus に準ずる．）
   例：1）鈴木太郎，山田花子：糖尿病性神経障害の発生機序について．糖尿病 **29**：975–982,1986.
   2）Suzuki T, Yamada H: A study of mechanisms causing diabetic disorders of peripheral neurons. Diabetes **29**：975–982, 1986.
   ＊著書（分担執筆）
   引用文献の著者に関しては，3 名まで記述する．
   和文では，4 名以下の方は，ほか．
   英文では，4 名以下の方は，et al と表記する．
   6）図，写真，表
   ①そのまま縮小して印刷できる大きさ・画質の原画または表を本文とは別に作成する．
   ②図については，その上に図の番号を「図 1」,「図 2」のように記載する．なお図の説明は別紙にまとめて記載することとし，図番号，図の表題，図の説明文を和文で記載する．
   ③写真については，縮小印刷にも耐える鮮明な写真（デジタル写真の場合は十分な解像度で撮影した写真）として作成する．なおカラー写真の場合は別途費用を請求する．
   ④表については表番号，表題をまず記し，その下に表，表の下に表の説明を入れる．
5. 費用
   ①掲載料は 1 頁 12,000 円とする．ただし編集委員会から依頼した原稿については徴収しない．
   ②別刷代は実費を著者が負担する．
   ③カラー図版がある場合はその印刷にかかる実費を著者が負担する．
   ④英文要旨の校閲を編集委員会から依頼する場合には，その費用を別途著者が負担する．

6. 症例における患者情報保護に関する指針
   社団法人日本病理学会より症例報告における患者情報保護に関する指針が，「診断病理」vol.29, No.1, January 2012 に公表されている．
   従って，以下の基準を順守のこと．

   ①患者の氏名，イニシャル，雅号は記述しない．
   ②患者の人種，国籍，出身地，現住所，職業歴，既往歴，家族歴，宗教歴，生活習慣・嗜好は，報告対象疾患との関連性が薄い場合は記述しない．
   ③日付は，記述せず，第一病日，3 年後，10 日前といった記述法とする．
   ④診断科名は省略するか，おおまかな記述とする（たとえば，第一内科の代わりに内科）
   ⑤既に診断・資料を受けている場合，他病名やその所在地は記述しない．
   ⑥顔面写真を提示する際には目を隠す．眼疾患の場合は，眼球のみの拡大写真とする．
   ⑦症例を特定できる生検，剖検，画像情報の中に含まれる番号などは削除する．

7. 施設会員
   お茶の水医学会の施設会員となっている病院に勤務する職員による投稿は，原則これを無料とする．又，二人以上の投稿があった場合も追加で料金を請求することはない．

東京医科歯科大学
お茶の水医学会

The Ochanomizu Medical Society

Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo

Japan

編集委員会

委員長
江石 義信

委　員
明石　巧　　秋田 恵一
植竹 宏之　　沢辺 元司
古川 哲史　　三宅　智
宮崎 泰成

Editorial Committee

Editor in chief
Yoshinobu Eishi

Editors
Takumi Akashi
Keiichi Akita
Hiroyuki Uetake
Motoji Sawabe
Tetsushi Furukawa
Satoshi Miyake
Yasunari Miyazaki

お茶の水醫學雜誌　第 66 巻　第 2 号

発　行　2018 年 10 月 20 日

編集権
発　行　お茶の水医学会
会 長 江石 義信
〒113-8519
東京都文京区湯島 1-5-45
東京医科歯科大学
人体病理学分野研究室内
TEL:03-5803-5172
ochamed.aps@tmd.ac.jp

印　刷　理想社