



土屋 淳紀

教授 消化器内科学教室
(消化器内科、再生医療、線維化、細胞外小胞)

細胞外小胞(エクソソーム)は細胞から産生される100nm前後の非常に小さい小胞で、脂質二重膜に覆われ安定で、内部に多くのタンパク質やmiRNA等の核酸を含有する事から、治療やバイオマーカーに新たな可能性があると期待されています。

私は新潟大学時代、間葉系幹細胞の細胞外小胞を活用した肝硬変に対する治療開発を目指して研究をしたり、患者血清中の細胞外小胞をプロテオミクス解析により発現タンパク質を解析する事で新たなバイオマーカーの開発を行いました。miRNAを活用したバイオマーカーの開発も理論的には可能です。

KEYWORDS

- 細胞外小胞
- エクソソーム
- マクロファージ
- 間葉系幹細胞
- 肝硬変

SEEDS

- 細胞外小胞の採取
- 解析技術
- マクロファージなどをターゲットとした細胞外小胞を用いた治療法開発

NEEDS

- 細胞外小胞を改変する為の技術
- マーカー候補タンパク質やmiRNAを効率よく測定できる技術

1) 間葉系幹細胞の細胞外小胞を活用した肝硬変に対する治療開発について

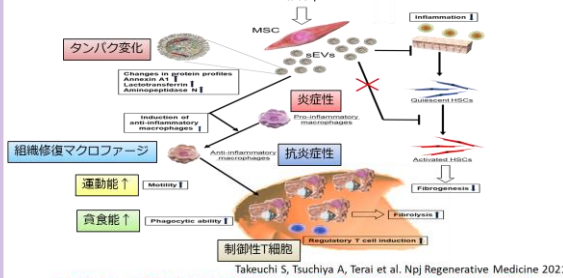
私はIFN γ であらかじめ刺激した間葉系幹細胞が産生する細胞外小胞は、マクロファージを抗炎症性で、食食能や遊走能も高い組織修復効果が高いマクロファージへと誘導する事を見いだしました。

【関連する特許及び論文】

マクロファージの誘導方法、抗炎症性マクロファージの誘導剤及び医薬組成物、発明者: 寺井崇二、土屋 淳紀、竹内 卓、出願人: 国立大学法人新潟大学PCT/JP2020/9639、(特願2019-042795)

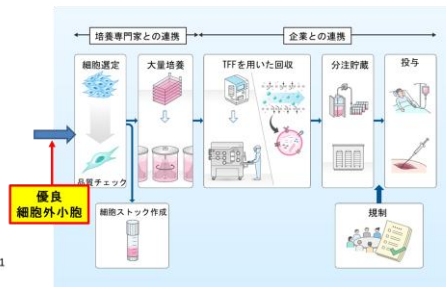
Takeuchi S, Tsuchiya A. et al. Small extracellular vesicles derived from interferon- γ pre-conditioned mesenchymal stromal cells effectively treat liver fibrosis. NPJ Regen Med. Mar 30;6(1):19, 2021.

細胞外小胞の質を変えることで治療効果が変わる



Takeuchi S, Tsuchiya A, Terai et al. Npj Regenerative Medicine 2021
細胞外小胞は細胞治療と同等の肝組織修復能力持つ

臨床を目指した次なる準備



2) 肝硬変患者血清中の細胞外小胞から、肝線維化マーカーのFibulin-4の発見

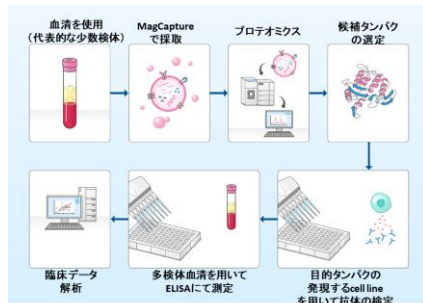
私は、肝硬変患者血清中より細胞外小胞を抽出し、プロテオミクス解析を行い、そこから肝線維化マーカーFibulin-4を発見しました。同様の手法を用いれば分野・疾患をかえて、新たなバイオマーカーを発見する事が可能で、発展性のある手法と考えている。

【関連する特許及び論文】

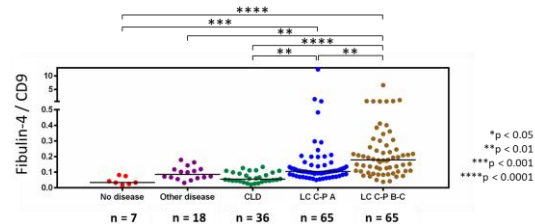
臓器線維症の診断を補助する方法、被験者における臓器での強固な線維の構築しやすさを予測する方法、及び、臓器線維症の診断用試薬、発明者: 土屋淳紀、寺井崇二、植田幸嗣、出願人: 国立大学法人新潟大学 特願2019-042795、特願2023-014537

Kumagai M, Tsuchiya A. et al. Fibulin-4 as a potential extracellular vesicle marker of fibrosis in patients with cirrhosis. FEBS Open Bio. 2024 Aug;14(8):1264-1276.

血清中の細胞外小胞からのバイオマーカー開発の流れ



Fibulin-4 / CD9 (n = 191)



Fibulin-4/CD9は肝臓の線維化の程度が悪化に応じて上昇した

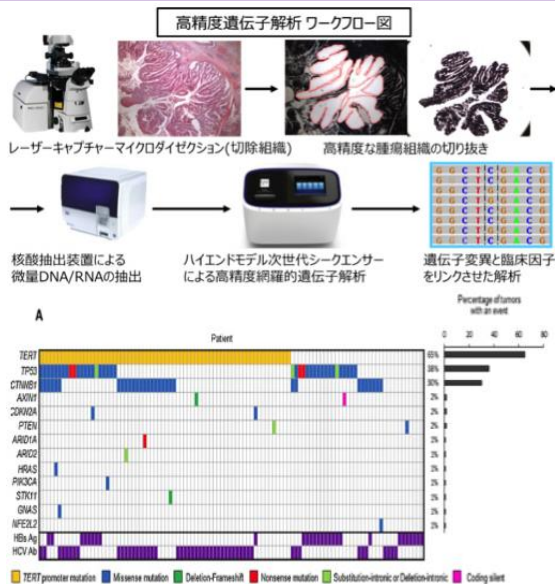
これらの治療やバイオマーカー開発は、多くの技術開発により、より高いレベルに導く事ができる可能性があります。例えば、治療においては、細胞を遺伝子改変により、高品質の細胞外小胞を産生させる技術、細胞を安定に大量に培養して行く技術、産生された細胞外小胞を効率よく濃縮していく技術等が開発重要です。バイオマーカー開発においては、目的のタンパク質やmiRNA等を現在はELISA法やPCRにて解析を行っていますが、更なる技術開発で、臨床との距離をより近くにすることを目標としています。

高野 伸一

准教授 消化器内科学教室

近年遺伝子解析技術が発達し、従来は困難であった微量な検体からも複数の遺伝子変化を検出することが可能となった。我々の教室では、患者様から同意を得て頂いた試料あるいは診断や治療で余った資料などからDNAやRNAを抽出し、次世代シークエンサーによる網羅的遺伝子解析を行っている。これらの遺伝子データと臨床情報を合わせて解析し、消化器疾患の病態解明やより良い診断・治療法の開発を目指している。

研究には臨床研究、基礎研究、臨床と基礎を融合させたトランスレーショナルリサーチが存在するが、臨床研究を通して臨床の技術を磨きつつ、基礎研究となる遺伝子解析を臨床と融合させることで、将来臨床に有用となる新しい知見を得ることを目指している。このような研究は基礎研究者には不可能であり、豊富な臨床情報と臨床検体を持つ我々のみが可能な研究である。

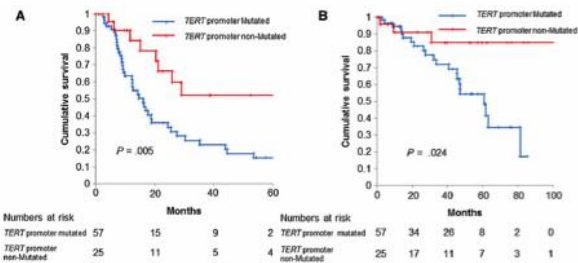


KEYWORDS

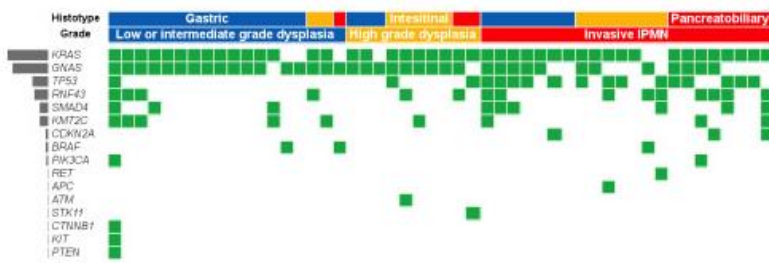
■ 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)

(1) 肝臓癌

- ① 肝細胞癌104例の切除組織を用い、得られた遺伝子変異と臨床因子の関連を解析した。
- ② 肝細胞癌で最も異常が見られた遺伝子変化はTERT (65%)で、TP53 (38%), CTNNB1 (30%)がこれに続いた。
- ③ 臨床背景との関連で見ると、TERT promoterの変異はC型肝硬変患者からの肝細胞癌に有意に多く見られた。TP53変異はB型肝硬変患者からの肝細胞癌で有意に多く見られ、CTNNB1変異はB型肝硬変以外の症例で多く見られた。
- ④ 予後及び無再発生存期間と遺伝子変異の関連をみると、TERT promoterに変異を有する症例では有意に予後および無再発生存期間が不良であり、これらの遺伝子背景を考慮することで予後の予測、治療強度の選択が今後可能になると考えられる。



(TERT変異と無再発生存期間、全生存期間)



(IPMN50例で検出された遺伝子変異一覧)

(2) 膵腫瘍

- ① 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)の良悪性診断を膵液の遺伝子解析で行うことを試みた。対象はIPMN切除50例と膵液19検体。遺伝子はIPMNで高頻度にみられると既に報告されているGNAS、KRAS、RNF43を含む52遺伝子を検索した。
- ② IPMN切除例の遺伝子解析から、KRAS(88%)、GNAS(76%)、TP53 (34%)、RNF43(30%)、SMAD4(18%)、KMT2C(18%)が変異として検出された。切除例の臨床背景と遺伝子解析の結果から、悪性IPMNでみられる遺伝子変異マーカーとして、多変量解析からTP53が有意なものとして同定された。
- ③ 切除症例とペアになった19例の膵液で、悪性マーカーであるTP53が検出可能か検討した。良性例では変異は検出されず悪性例の5例で切除組織からTP53変異が検出されていたが、このうち4例から切除組織と同じパターンのTP53変異を検出可能であった。
- ④ 今後、画像のみでは診断しきれない悪性IPMNを膵液の遺伝子解析で診断することを目標として研究を継続していく予定。

(3) 早期消化器癌(食道癌・胃癌)

- ① 日本では癌とされている早期食道癌や早期胃癌は内視鏡的粘膜炎下層剥離術で治療対象となっているが、欧米ではそもそも癌とは定義されておらず高度異形と分類されている。これらの遺伝子背景を解析することで、進行癌へのpotentialを推測することを目的として研究を遂行した。
- ② 内視鏡的に切除した早期食道癌55例および早期胃癌29例(31病変)を対象とし、50の癌関連遺伝子を解析した。早期食道癌の86%、早期胃癌の77%でTP53変異が検出された。進行癌でも高頻度にTP53変異が見られることが報告されており、また非癌部ではこれらの変異は検出されないことから、今回対象とした早期病変は進行癌に至るpotentialを有していると推測される。
- ③ 臨床因子との関連では、早期食道癌で見られたTP53変異は飲酒や喫煙以外の要因との関連が示唆され、また早期胃癌で見られるTP53変異はヘリコバクターピロリ菌感染との関連が示唆された。

小林 祥司

講師 消化器内科学教室(上部消化管癌)

KEYWORDS

- 食道癌
- 胃癌

消化管癌は粘膜内に留まるごく早期の病変であれば、内視鏡を用いてそのすべてを取り除くことができる。内視鏡に関する医療機器の発達により、早期発見は増加し、内視鏡治療は普及と件数の増加がみられている。しかしながら、食道癌においては広範囲の粘膜切除により治療後の狭窄をきたすことが知られており、そのリスク因子の同定や予防の確立が課題となっている。

また、一方で局所治療が困難な進行例も未だに多い。免疫チェックポイント阻害薬の登場以降、進行消化管癌においても適応が拡大しており、一定の治療効果が得られているものの治療効果には差があり、その違いを見出すことが課題となっている。

消化器内科では、内視鏡治療適応となる早期癌から化学療法への適応となる進行癌まで、広く治療を行う中で、それぞれの課題に対する検討を行っている。

(1) 全周性食道表在癌に対する内視鏡治療後狭窄に関わる因子

- ・ 切除検体を用いて剥離した粘膜下層の厚みを測定(図1)し、粘膜下層の剥離深度を検証(図2)
- ・ 剥離にかかった単位時間当たりの面積を測定し、目安となる治療時間を検証(図3)

筋層への治療に伴う影響を軽減することが予防につながると推測する。実際の治療へのfeedbackとその効果を検証している。

(2) 進行消化器癌(食道癌・胃癌)における免疫チェックポイント阻害薬の治療効果に関する因子の検討

- ・ 腫瘍サイズ(図4)、全身状態(図5)、治療後の副作用(irAE)の出現の有無(図6)が効果の有無に影響していた。

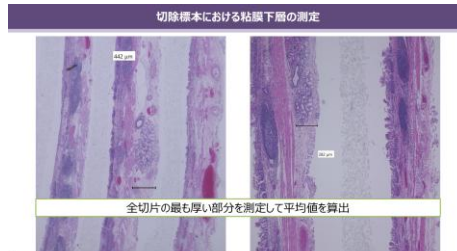


図1

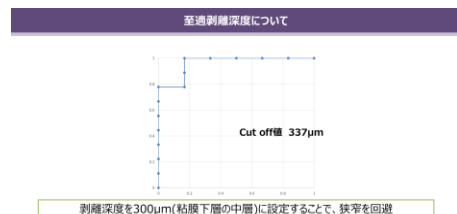


図2

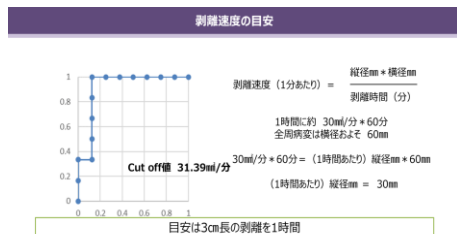


図3

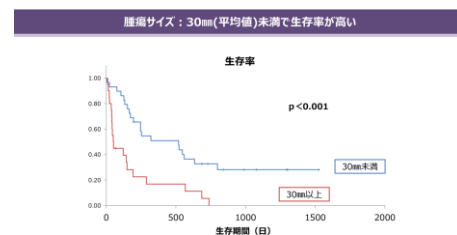


図4

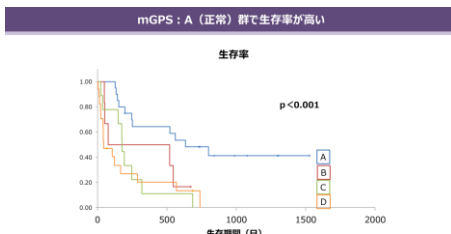


図5

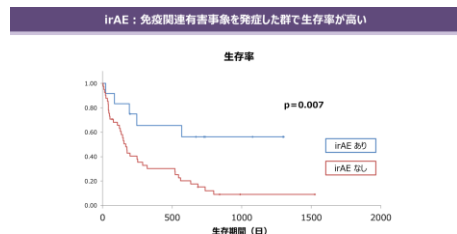


図6

今後、各段階で採取した血液検体からCell free DNAなどの解析を行い、治療効果判定につながる因子の同定を進めていく。



吉田 貴史

講師 消化器内科学教室

近年遺伝子解析技術が発達し、従来は困難であった微量な検体からも複数の遺伝子変化を検出することが可能となった。我々の教室では、患者様から同意を得て頂いた試料あるいは診断や治療で余った資料などからDNAやRNAを抽出し、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を行っている。これらの遺伝子データと臨床情報を合わせて解析し、消化器疾患の病態解明やより良い診断・治療法の開発を目指している。

KEYWORDS

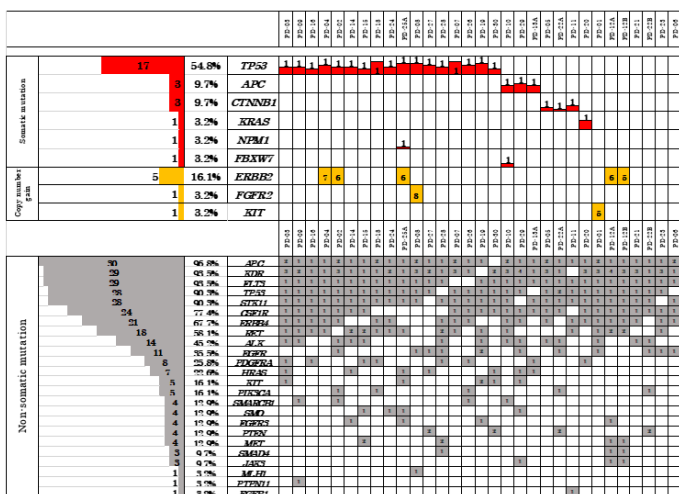
■ 早期胃癌



研究には臨床研究、基礎研究、臨床と基礎を融合させたトランスレーショナルリサーチが存在するが、臨床研究を通して臨床の技術を磨きつつ、基礎研究となる遺伝子解析を臨床と融合させることで、将来臨床に有用となる新しい知見を得ることを目指している。このような研究は基礎研究者には不可能であり、豊富な臨床情報と臨床検体を持つ我々のみが可能な研究である。

早期消化器癌(食道癌・胃癌)

- ① 日本では癌とされている早期胃癌は内視鏡的粘膜下層剥離術で治療対象となっているが、欧米ではそもそも癌とは定義されておらず高度異形と分類されている。これらの遺伝子背景を解析することで、進行癌へのpotentialを推測することを目的として研究を遂行した。
- ② 内視鏡的に切除した早期胃癌29例(31病変)を対象とし、50の癌関連遺伝子を解析した。早期胃癌の77%でTP53変異が検出された。進行癌でも高頻度にTP53変異が見られることが報告されており、また非癌部ではこれらの変異は検出されないことから、今回対象とした早期病変は進行癌に至るpotentialを有していると推測される。
- ③ 臨床因子との関連では、TP53変異はヘリコバクターピロリ菌感染との関連が示唆された。



前川 伸哉

特任教授 消化器内科学教室/肝疾患センター (肝疾患)

近年、肝臓病分野では、肝炎ウイルスや肝癌に対する治療法において顕著な効果のある薬剤が登場する一方、脂肪肝人口が増加するなど大きな変化の時代を迎えている。すなわち、従来国民病として大きな問題であった肝炎ウイルスにおいては、C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus, HCV)、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, HBV) とともにDAA (direct-acting antiviral agents) と呼ばれる経口薬が登場し、ウイルスを完全排除あるいは沈静化することが可能となった。また肝癌では治療法において様々な分子標的薬が登場し、その中でも免疫チェックポイント阻害剤の登場がこれまで治療不可能であった患者においても新たな選択肢として提供しうることになった。一方、MASLD/MASHといった脂肪性肝疾患が日本においても急増し、肝硬変や肝癌の原因となり新たな国民病として問題になりつつある。

一方、大きく罹患人口が増加しているMASLD/MASHにおいては勿論、治療法の進展したウイルス性肝炎や肝癌においても、残念ながら現状においては、未だ多くの課題が山積している。すなわちHCVにおいては、未だ一部において治療抵抗性HCVが存在すること、またウイルスを排除しても肝病態が改善せず、肝硬変の進展や肝がんが出現する症例が一定の割合で認められることがあり、またHBVに関しては核酸アナログにより、肝病態進展を抑制することが可能となった一方で、肝癌の発生は十分に抑制できていない。また免疫チェックポイント阻害剤は、どのような症例において有効なのか、治療効果予測は未だ困難である。

このような中で、私たちはウイルスあるいはヒトゲノムの遺伝子変異に着目、新しい技術を取り入れ、またこれらを改良しつつ慢性肝疾患の病態解明に取り組み、また疾患診断のバイオマーカーとして応用してきた。ここではその一部を紹介する。

(1) ウイルスゲノムの一分子ロング・シーケンスを用いたHCV構造変異体の解析と病態解明

C型肝炎ではDAAによるウイルス消失後も

非代償性肝硬変症例では病態改善が十分に望めない。我々は非代償性肝硬変において、治療前に存在するHCVゲノムに着目し、改良型ナノポアシステム(図1)による一分子ロング・シーケンスを導入しHCV構造変異体の解析を行ったところ、患者の中で多数存在するHCV分子の中で非代償性肝硬変まで進展した病態に限って、構造蛋白領域に大きな欠損が生じるHCVが出現し、かつこの欠損HCVはNS2蛋白とNS5A蛋白の変異とリンクすることが示された(図2)。構造蛋白は獲得免疫、NS2/NS5Aは自然免疫のターゲットであることから、宿主免疫からの逃避機構として出現したサブウイルスである可能性が示唆された。

(2) 改良型デジタルPCRを用いたhTERT検出システムの構築

原発性肝癌では7割の症例で、まずhTERTの変異が最も早期に出現することが知られ、同変異を早期に検出できれば有用な癌検出、およびモニタリングマーカーとなることが考えられる一方、早期検出は従来困難であった。我々はペプチド核酸 (PNA) プローブ法を導入し、超高感度hTERT検出システムを構築しつつある(図3)。

(3) 次世代シーケンスによるTCRレパトア解析による肝病態の解明

細胞性免疫を反映するTCRレパトアの多様性に着目し、次世代シーケンスにて各肝疾患と治療経過におけるTCRレパトア変化について解析したところ、成因別にTCRレパトア多様性と治療に対する反応性は異なっていた(図4)。

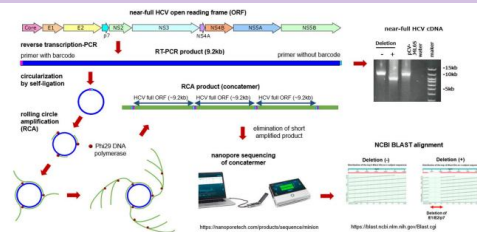


図1. ウイルスゲノム一分子ロングシーケンス法の構築:改良nanoporeシステム

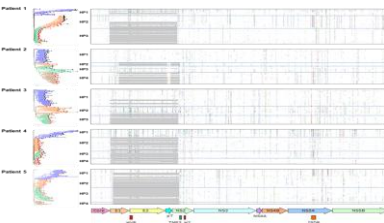


図2. ウイルスゲノム一分子ロングシーケンスによるHCVゲノム構造変異体の解析

dPCRによる変異型人工DNAの検出

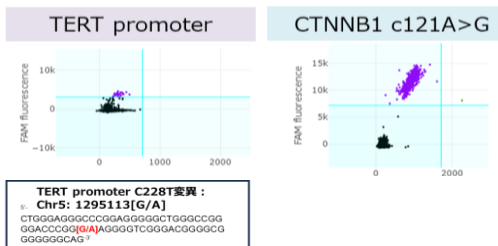


図3. 改良型デジタルPCRシステムを用いた血中からの微量hTERT変異の高感度検出

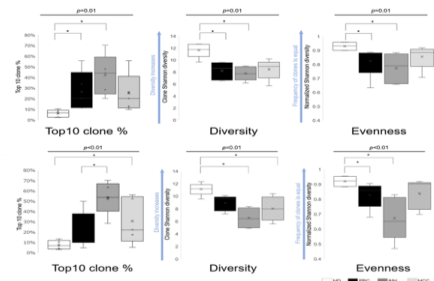


図4. 次世代シーケンスによるT細胞受容体 (TCR)レパトア多様性と成因別慢性肝疾患の関連

KEYWORDS

- 次世代シーケンス
- 肝炎ウイルス
- 慢性肝疾患
- 原発性肝癌

SEEDS

- ナノポアシステムを含む次世代シーケンス

NEEDS

- シングルセルシーケンス など



佐藤 明

教授 循環器内科学教室
(虚血性心疾患、末梢動脈疾患、構造的な心疾患、心筋症)

KEYWORDS

- カテーテル治療
- 心臓画像診断

SEEDS

- 心血管カテーテル治療
- 心臓画像診断
- CT
- MRI
- OCT
- 血管内視鏡

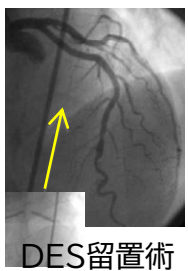
NEEDS

- 多施設共同研究

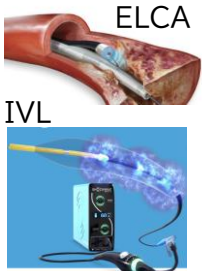
医学域



1. 冠動脈カテーテル治療



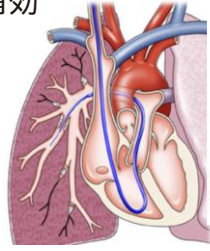
DES留置術



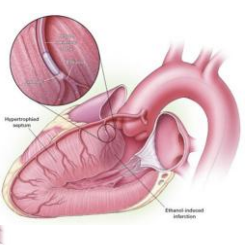
- ◆ Drug-eluting stent (DES)留置術
- 桡骨動脈アプローチによる低侵襲治療
- ◆ エキシマレーザー(ELCA)
- 血栓性・ステント再狭窄病変に有効
- ◆ 体外衝撃波バルーン(IVL)
- 高度石灰化病変に有効

2. 下肢動脈・肺動脈・閉塞性肥大型心筋症のカテーテル治療

- ◆ 経皮的血管拡張術(PTA)
- 閉塞性動脈硬化症、重症下肢虚血に有効
- ◆ バルーン肺動脈拡張術(BPA)
- 慢性肺血栓塞栓症に有効
- ◆ 経皮的中隔心筋焼灼術(PTSMA)
- 閉塞性肥大型心筋症に有効



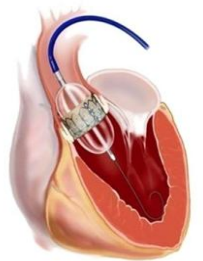
BPA



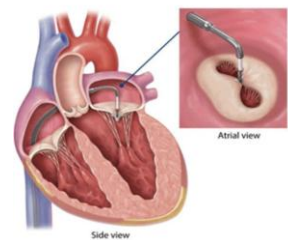
PTSMA

3. ハイブリッド手術室での高難度カテーテル治療

- ◆ 経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR)
- 高齢者の重症大動脈狭窄症に有効
- 従来の開胸手術と異なり、低侵襲治療が可能
- TAVR専門施設認定



経カテーテルの大動脈弁置換術

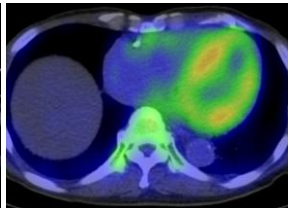


僧帽弁クリップ術

- ◆ 僧帽弁クリップ術
- 高齢者・低心機能の僧帽弁閉鎖不全症に有効
- 従来の開胸手術と異なり、低侵襲治療が可能

4. 心筋症の診断・治療

- ◆ 二次性心筋症の早期発見・治療
- 心アミロイドーシス (ビンダゲル認定施設)
- ファブリー病 (α ガラクトシダーゼ酵素補充療法)
- 心サルコイドーシス





中村 貴光

准教授 循環器内科学教室
(循環器内科学、動脈硬化、脂質異常症)

研究内容の紹介(概要)

私たち血管不全研究チームは、2003年より動脈硬化・血管不全に関する基礎～臨床研究を行ってきました。「健やかな血管が心血管病を抑制し、健康寿命の延伸に繋がる」との考えから血管不全・動脈硬化抑制のための研究を展開しております。日常臨床に直結する研究テーマがほとんどで、特に血管内皮機能を用いた心血管病リスク管理、冠攣縮性狭心症における画像診断、脂質異常症(高レムナント血症)に関する臨床研究成果は日本循環器学会、日本動脈硬化学会ガイドラインにも収載されており日常臨床に応用されています。

KEYWORDS

- 動脈硬化モデル動物
- 血管内皮機能
- 動脈硬化
- 微小循環
- 心血管病リスク管理

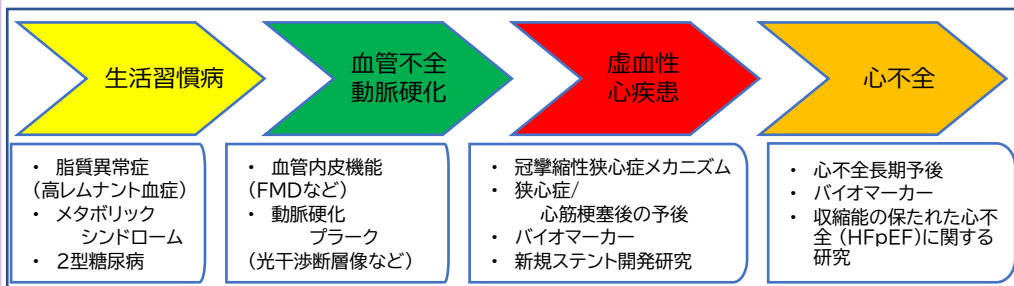
SEEDS

- 中大動物を用いた心血管カテーテル検査
- 大動脈・冠動脈プラークの画像解析
- ヒト・動物における動脈プラークサンプル採取

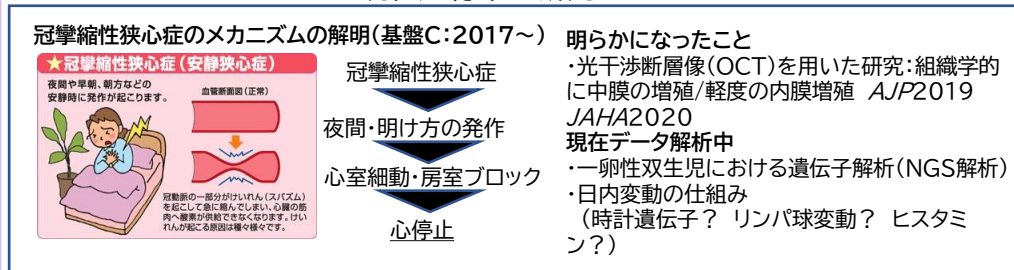
NEEDS

- 臨床サンプル(血液・組織)を用いた網羅的遺伝子解析
- AI機械学習を用いた大規模臨床データの解析

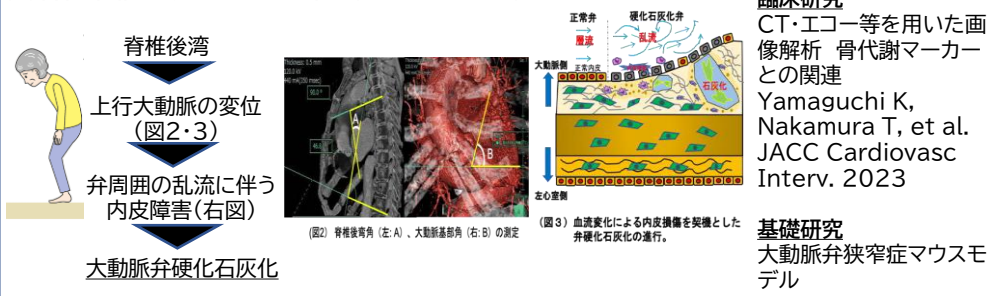
これまでの研究



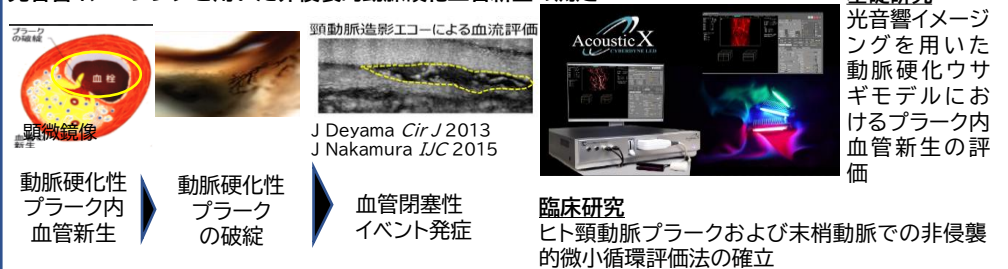
現在進行中の研究テーマ



高齢者の脊椎後湾と大動脈弁狭窄症(基盤C:2021~)



超音響イメージングを用いた非侵襲的動脈硬化血管新生の測定





黒木 健志

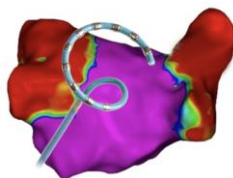
講師 循環器内科学教室(不整脈)

1. 不整脈に対するアブレーション治療

クライオ



PFA



- ◆ 心房細動に対する肺静脈隔離術
- クライオバルーンによる手技時間の短縮
- 次世代Pulse field Ablation(PFA)による有効性・安全性の向上

KEYWORDS

- カテーテルアブレーション
- 心臓デバイス治療

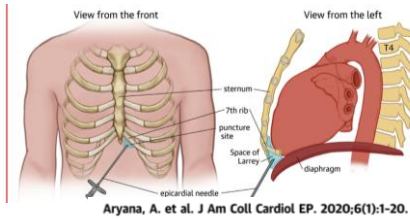
SEEDS

- カテーテルアブレーション
- 心臓デバイス治療

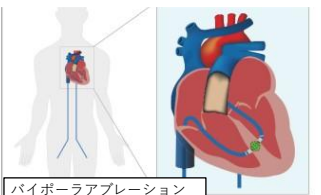
NEEDS

- 不整脈治療における新規デバイスの開発

心室頻拍

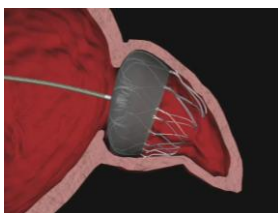


心外膜アプローチ



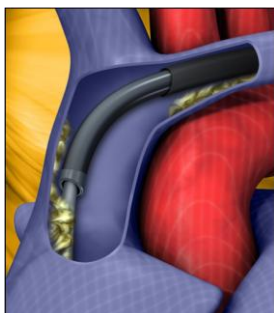
- ◆ 難治性心室頻拍アブレーション
- 心外膜アプローチ、心筋深層へのバイポーラー・ケミカルアブレーション

2. ハイブリッド手術室での高難度カテーテル治療



左心耳閉鎖術

- ◆ 左心耳閉術
- 高出血リスク心房細動患者の脳梗塞予防に有効
- Watchman閉鎖デバイスを用いて、経カテーテル的に左心耳を閉鎖



リード抜去術

- ◆ リード抜去術
- デバイス感染に対する最も有効な治療法
- レーザーシース等を用いてリードと血管との癒着を剥離する
- 従来 of 牽引のみの抜去と比較すると安全/性有効性が改善

医学域

副島 研造

教授 呼吸器内科学教室(呼吸器内科、肺癌)



KEYWORDS

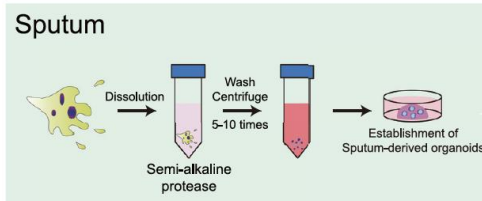
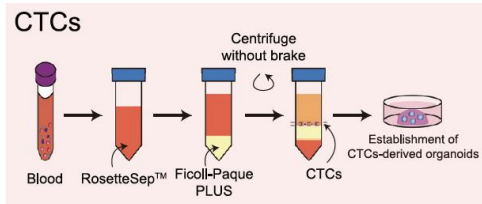
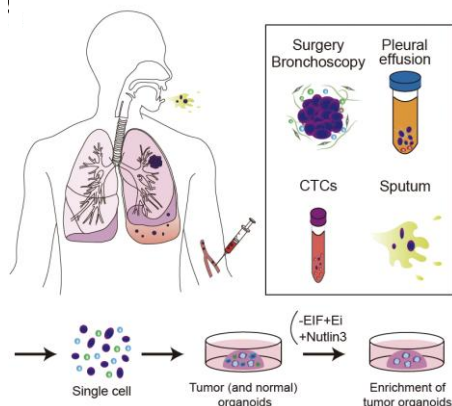
- オルガノイド
- Niche
- KRAS遺伝子変異
- 小細胞肺癌

肺癌患者検体から生きた癌組織を継代培養し様々な研究を実施するには、細胞株の樹立やPDX(patient derived xenograft)を用いる方法がありますが、樹立効率や費用の点からはオルガノイドの樹立が最も適しています。オルガノイドは二次元培養細胞と比較して、生体におけるより生理的な状態を反映しているとされ、これまでに同定されていなかったり、重要と考えられていなかった標的分子や重要なパスウェイを見いだせる可能性があると考えられます。これまでに慶應大学呼吸器内科との共同研究において、肺腺癌、肺扁平上皮癌、肺小細胞癌、肺大細胞内分泌癌からなる肺癌オルガノイドの樹立に成功し、包括的マルチオミクス解析やniche依存性を検討してきました。その中でもniche依存性を検討することにより、それぞれの癌細胞が普遍的に生存するために本質的に必須な重要な因子が存在することを見いだしました。

1)肺癌オルガノイドの樹立:

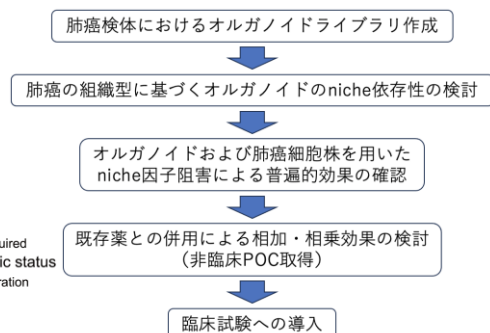
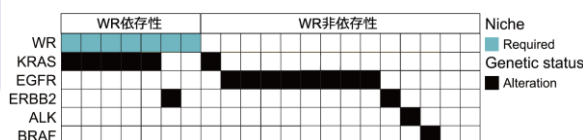
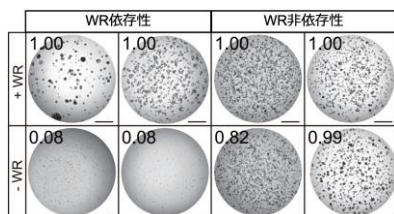
組織型や検体種により、肺癌オルガノイドの樹立効率は大きく異なりますが、下図に示すような肺癌患者の手術検体、気管支鏡生検検体、胸水や血液検体などの様々な生体検体を用いて、これまでに200株以上の肺癌オルガノイドの樹立に成功しており、それらを利用することが可能です。

(Ebisudani T, et.al., Cell Rep. 2023;42(3):112212)



2)Niche依存性に基づいた治療標的の同定:

肺癌オルガノイドのniche依存性の検討からいくつかのユニークな候補因子を同定しており、腺癌におけるWnt/R-spondin(WR)因子に関しては、EGFRやその他の遺伝子変異陽性腺癌では依存性を示さなかったのに対し、下図のようにKRAS変異陽性肺腺癌においては6株の内、5株において明らかな依存性を示しました。さらに現在開発されているKRAS G12Cに特異的な阻害薬においてはG12C以外のKRAS変異に対してはまったく抗腫瘍効果を示さないのに対し、Wnt ligandに対する阻害剤であるC59はKRASの変異タイプに関わらず、オルガノイド形成が著明に阻害されることを確認しています。また小細胞肺癌のオルガノイドを用いたniche依存性による検討では、転写因子によるASCL1、NEUROD1、POU2F3、YAP1の4分類のうち、POU2F3、YAP1のsubtype1において、これまで小細胞肺癌の標的として認識されていなかった因子Xに対する明らかな依存性を認めることを確認しています。今後はこれらのniche依存性の検討から得られた候補因子に関して、それぞれ抗腫瘍効果を検討し、より普遍的な効果が得られた場合には臨床試験への展開を検討していきます。





土屋 恭一郎

教授 糖尿病・内分泌内科学教室
(内分泌・代謝内科学)

私たちは、2型糖尿病におけるメタボリック・メモリーの分子基盤の解明に取り組んでいます。メタボリック・メモリーとは、過去の代謝異常の程度と期間が、その後の健康状態に影響する現象であり、糖尿病については高血糖の影響が良く知られています。血糖値が高い期間が長いと、その後に治療しても将来的に合併症のリスクが高いままであることがあります。この現象の分子機序を理解することは、より効果的かつ持続性の高い治療法の創出につながる可能性があります。

私たちは、高脂肪食誘導性肥満マウスを用いて、2型糖尿病状態で生じる血管内皮細胞のエピゲノム変化の観点から、メタボリック・メモリーの分子機序に迫ろうとしています。エピゲノムとは、DNAの配列変化を伴わずに遺伝子の発現を制御する仕組みのことであり、2型糖尿病に対する異なる治療法がエピゲノム変化に与える影響を比較分析します。最新のゲノム解析技術であるATAC-seqやRNA-seqを用いて、血管内皮細胞のエピゲノム変化と遺伝子発現の変化を網羅的に解析します。さらに、バイオインフォマティクス解析を用いて、エピゲノム変化に関与する転写因子を同定することを試みます。特定の治療法や転写因子がメタボリック・メモリーの消去に特に効果的であることが分かれば、その治療法を積極的に選択することで、長期的な合併症リスクを低減できる可能性があります。将来的には、エピゲノム変化を指標とした新しい診断法や治療効果のモニタリング法の開発、さらにはエピゲノム変化を標的とした新しい治療法の開発にもつながる可能性も秘めています。

KEYWORDS

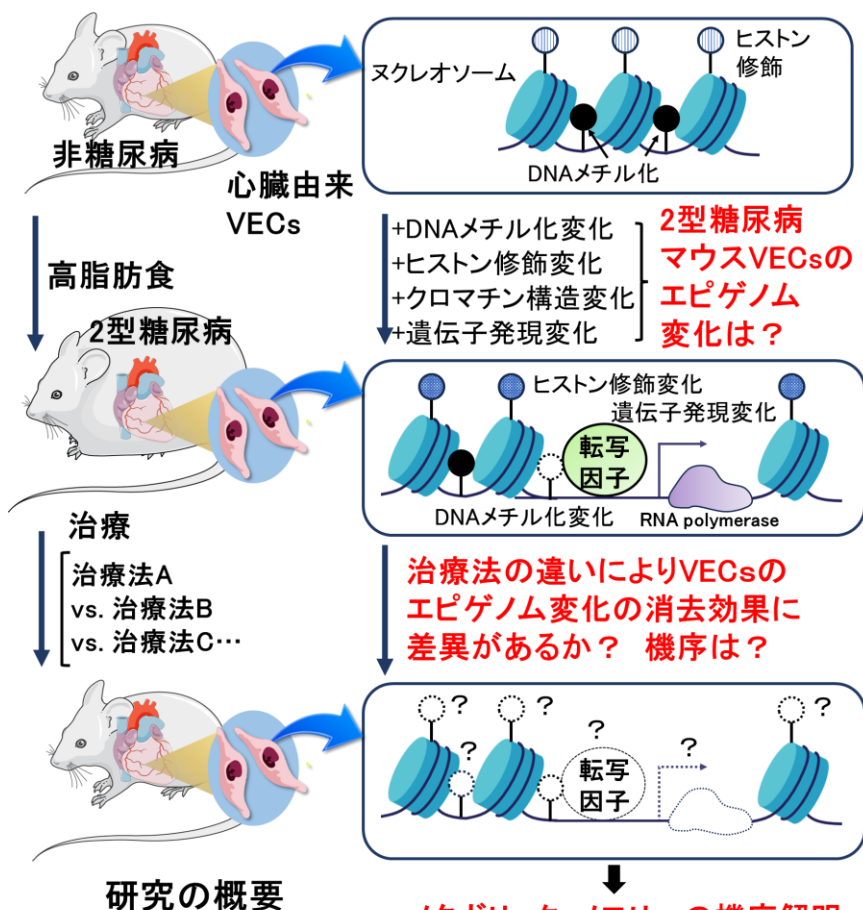
- 糖尿病
- 肥満
- エピゲノム
- 動脈硬化

SEEDS

- 分子生物学的実験手技全般
- マウス代謝表現型解析

NEEDS

- エピゲノム解析
- バイオインフォマティクス解析



VECs: 血管内皮細胞
(vascular endothelial cells)

原井 望

助教 糖尿病・内分泌内科学教室 (内分泌・代謝内科学)



KEYWORDS

- 歯科医院
- 血糖値測定
- 耐糖能異常
- 歯周病

SEEDS

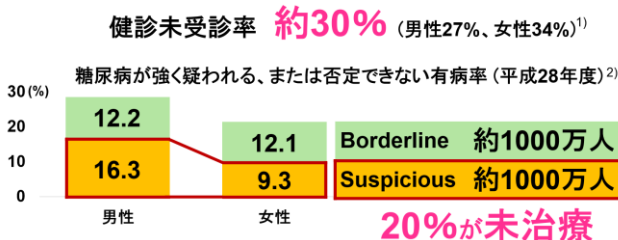
- 血糖値測定
- 耐糖能異常の診断・治療

NEEDS

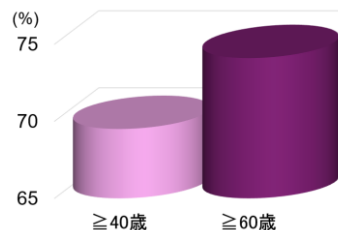
- 医科歯科連携

研究の背景:日本の糖尿病患者数は、生活習慣と社会環境の変化に伴い急速に増加しています。国民健康・栄養調査によると、日本人の6人に1人が糖尿病もしくは糖尿病予備軍であり、特に、「糖尿病が強く疑われる人」の約20%は未受診のまま放置されています。糖尿病の初期は無症状であり、早期発見には健康診断が重要ですが、約30%の人々が受診していない現状があります。そこで、糖尿病の新たな発見手段として、糖尿病と歯科疾患の関連に着目しました。山梨県では、60歳以上の約75%近くが歯周病を患っています。糖尿病では、炎症性サイトカインなどにより歯周病などの歯科疾患が悪化し、歯周病ではインスリン抵抗性などにより高血糖を引き起こすとされています。

日本の糖尿病治療の現状



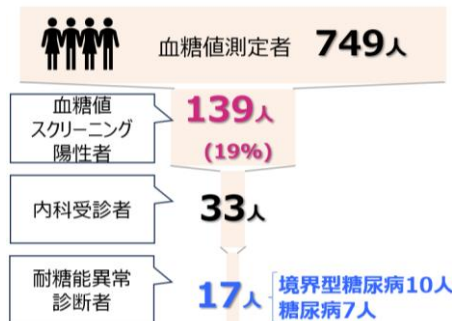
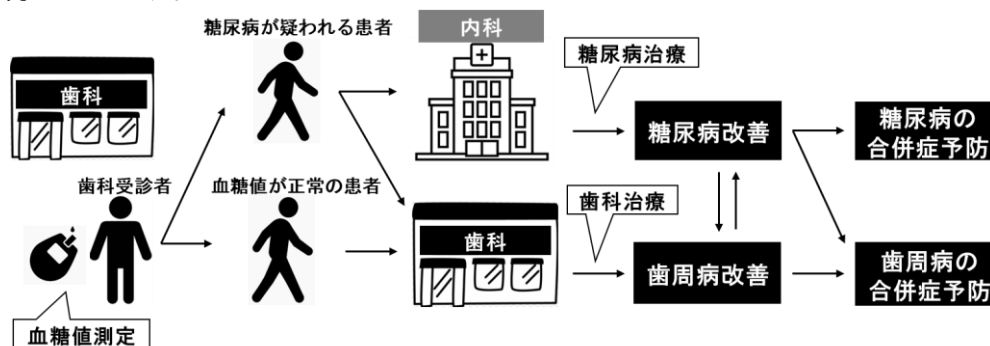
山梨県における歯周病有病率



1) 令和4年国民生活基礎調査。
2) 平成28年国民健康・栄養調査。

第2次山梨県口腔の健康づくり推進計画より抜粋

目的・方法:歯科医院受診者に対して血糖値を測定し、空腹時血糖値が100 mg/dL以上、または非空腹時血糖値が140 mg/dL以上の場合を血糖値スクリーニング陽性と定義し、陽性者は内科へ紹介し、耐糖能異常の診断と治療を行います。これにより、糖尿病を早期に発見するための新たなアプローチを提供し、さらに歯科医院での血糖値測定が推奨される患者像を明らかにすることを目指します。また、糖尿病や歯周病の合併症予防にも寄与することを期待しています。



現在までの成果:血糖値測定者のうち約19%が血糖値スクリーニング陽性となり、歯科医院での血糖値測定は耐糖能異常者を有効に発見できる手段となる可能性が示唆されました。

原井 望

助教 糖尿病・内分泌内科学教室 (内分泌・代謝内科学)

研究の背景:糖尿病による合併症を防ぐためには、食事や運動の調整と治療の継続が必要であり、患者自身が自己管理の重要性を理解し、動機づけと適切な行動計画の実施が重要です。しかし、一人でこれを継続することは難しく、その際にピアサポートが力を発揮します。米国ではピアサポートがストレス軽減や血糖管理、うつ病の改善に有効とされていますが、日本ではまだ科学的検証が十分に行われていません。こうした背景から、エーテラボ株式会社が開発した、ピアサポートに重点を置いたスマートフォンアプリ「みんなチャレ」を利用した研究を開始しました。このアプリは、食生活の改善や運動の習慣を身に付けたい5人が匿名でチームを組み、チャットで励まし合うものです。

KEYWORDS

- みんなチャレ
- ピアサポート
- 習慣化

SEEDS

- みんなチャレアプリ

アプリ「みんなチャレ」の概要



① 1人でがんばり
続けるのはたいへん...



② 同じ目標を持つ
5人1組のチームに参加!



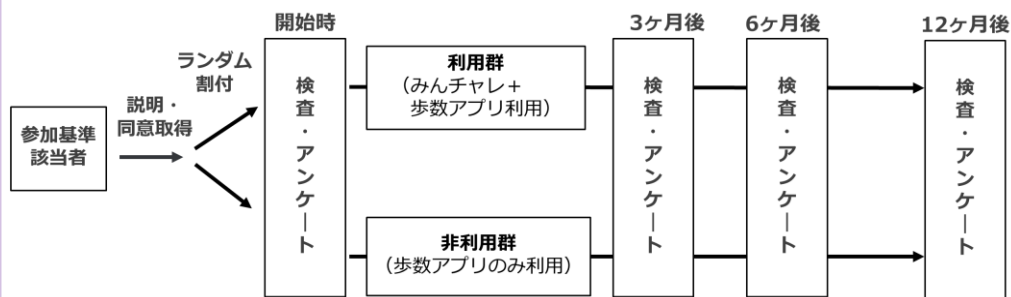
③ 食事や歩数を
チームに写真で報告!



④ いい習慣で毎日が
楽しくなる

<https://a10lab.com/news-20220921/>

目的・方法:2型糖尿病患者に通常診療に加えて「みんなチャレ」を活用し、みんなチャレ利用群による血糖改善効果(血液検査)やストレス軽減効果(アンケート)を非利用群と比較検証することです。将来的には、みんなチャレのようなデジタル型ピアサポートが安心・安全に患者同士のつながりを保ち、現代の社会スタイルに合った糖尿病治療の一手段となることを期待しています。



現在までの成果:これまでに、90名近い方々に本研究にご参加いただきました。みんなチャレ利用群の約90%がアプリを継続して使用できており、高い継続利用率が証明されています。



内沼 裕幸

臨床助教 糖尿病・内分泌内科学教室
(内分泌・代謝内科学)

エコチル調査とは日本国内で10万組の子供と両親を対象とした疫学調査のことです。子どもの健康と環境に関する調査であり、妊娠した時から子どもが18歳になるまでを観察期間としています。その調査データを基にして、当研究室では様々な角度から研究を行っています。その中で現在検討中のテーマと今後の展望を紹介させていただきます。

KEYWORDS

■ 疫学研究

◇**妊娠中の体重増加量と低出生体重児、巨大児のリスク**
妊娠中の体重増加量は、低出生体重児や巨大児のリスクと大きく関係しています。

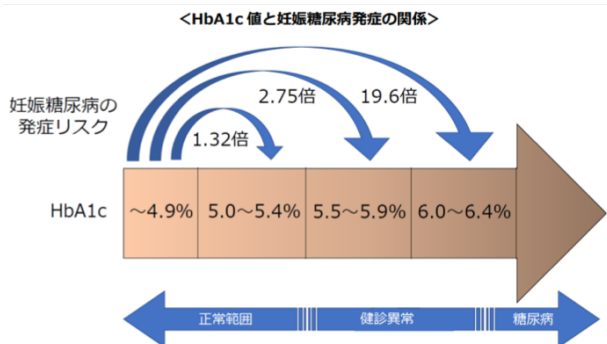
低出生体重児は出産後の死亡率が高くなり、成人後の高血圧や2型糖尿病、心疾患などのリスクが高くなります。そのため体重増加量の目標が設定されており、日本では“妊娠期間全体”の体重増加量が示されています。しかし本研究で妊娠期間の総体重変化が同じでも、体重増加パターンが異なると低出生体重及び巨大児のリスクに影響することがわかりました。例えば、妊娠期間全体で10kg体重増加した場合、妊娠初期から中期まで5kg、中期から出産時まで5kg増加した場合と、妊娠初期から中期まで7kg、中期から出産時まで3kg増加した場合、リスクが異なることがわかりました。今後、妊娠中の体重増加パターンが子供の生活習慣病とどのように影響していくか研究を続けるとともに、新たな体重増加量の目標を検討していきたいと考えています。

		妊娠初期から中期までの体重増加量 (kg)															
		<3			3-<6			≥6			<3			3-<6			≥6
妊娠中期から出産時までの体重増加量 (kg)	<2	[Orange]															
	2-<4	[Orange]															
	4-<6	[Orange]															
	6-<8	[Orange]			[Orange]			[Orange]			[Orange]			[Orange]			
	8-<10	[Orange]															
	≥10	[Orange]															
		<18.5				18.5-<21				21-<25				≥25			
		妊娠前 BMI (kg/m ²)															

低出生体重児や巨大児のリスクを上げる
 低出生体重児や巨大児のリスクを下げる、もしくは上げない

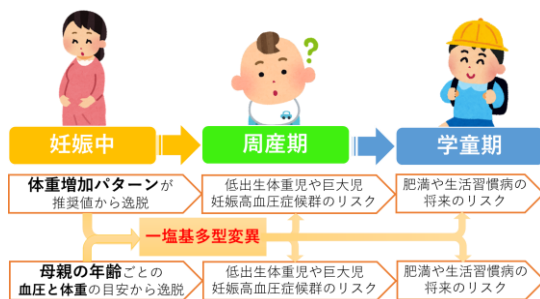
◇**糖尿病に罹患していない日本人における妊娠時のHbA1c値と妊娠糖尿病との関連**

妊娠糖尿病とは、妊娠中に初めて指摘された糖代謝異常のことで、様々な妊娠中の合併症の要因となることが知られています。また、長期的には2型糖尿病の発症にも関与します。そのため、妊娠糖尿病の予防や早期発見が非常に重要であり、米国ではHbA1cの値を6%未満とすることが推奨されています。今回、妊娠時のHbA1c値でグループ分けし、妊娠糖尿病の発症との関連を分析しました。その結果HbA1c値が正常範囲内の5.0-5.4%であっても妊娠糖尿病発症の危険因子となることがわかりました。今後、HbA1c値を目安に妊娠早期からの食事や運動療法の介入を行い、妊娠糖尿病の発症を減らすことができるか検証していく必要があります。



◇**年齢ごとの血圧と妊娠高血圧症候群の関連**

妊娠や出産に関連する大きな変化として晩婚化や晩産化が挙げられます。母親の出産時年齢の上昇は様々な周産期のリスクとなります。その一つである妊娠高血圧症候群は、妊婦さん約20人に1人の割合で起こる病気です。重症になると母児ともに大変危険な状態となることがあります。一方で、母親の年齢を考慮した妊娠中の血圧の目標値は検討されてきませんでした。今回、35歳以上の場合、血圧を10mmHg下げることによって妊娠高血圧症候群のリスクを35歳未満と同等にできることがわかりました。今後、この血圧の推奨値を参考にすることで、母児の周産期のリスクを実際に下げることができるか検証していく必要があります。



◆**今後の展望: 妊娠中の様々な因子と子供の将来の生活習慣病のリスクを解明**

胎児期の環境や生まれた時の体重は、将来の肥満や糖尿病などの疾患と関連することが知られています。その理由として、子供は胎児期の環境に応じて遺伝子が変化することが知られています。今後、妊娠中の体重増加量やHbA1c、血圧、年齢といった環境因子が、どのような遺伝子の変化と関連しているか、そして子供の肥満や生活習慣病のリスクと関連しているか検証していきたいと考えています。



堤 貴大

特任助教 糖尿病・内分泌内科学教室
(内分泌・代謝学)

KEYWORDS

男性ホルモン

SEEDS

臨床データ解析、動物実験の計画・遂行

NEEDS

男性の血液サンプル、遺伝子改変マウス作製

糖尿病には「インスリン抵抗性」という概念が存在しますが、男性更年期障害（LOH症候群）においてホルモン抵抗性の概念は臨床応用がされていません。これまでの複数の研究により、ヒトアンドロゲン受容体エクソン1のCAG配列に存在する繰り返し（CAGリピート数）が長いほど受容体転写活性が低下することが明らかにされております。これが男性ホルモン作用の低下すなわち「テストステロン（T）抵抗性」として臨床的意義がある可能性があります。私達は「T抵抗性」が男性更年期障害の治療（男性ホルモン補充療法）に与える影響を基礎および臨床の両者のアプローチから検証し、適切な病態理解や最適な治療指針の構築し、中年期以降男性の生活の質の向上および「一億総活躍社会」の実現への貢献を目指しています。



図1. 研究の概要

配列に存在する繰り返し（CAGリピート数）が長いほど受容体転写活性が低下することが明らかにされております。これが男性ホルモン作用の低下すなわち「テストステロン（T）抵抗性」として臨床的意義がある可能性があります。私達は「T抵抗性」が男性更年期障害の治療（男性ホルモン補充療法）に与える影響を基礎および臨床の両者のアプローチから検証し、適切な病態理解や最適な治療指針の構築し、中年期以降男性の生活の質の向上および「一億総活躍社会」の実現への貢献を目指しています。

図2. テストステロン抵抗性とは

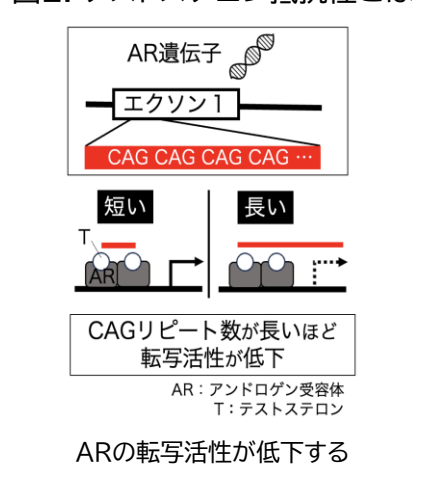
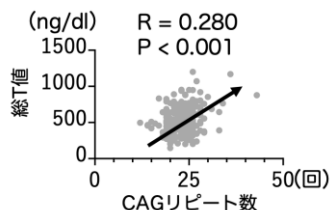


図3. 健診受診男性を対象とした総T値とCAGリピートの相関関係



総T値とCAGリピート数は正相関し、インスリン抵抗性の病態と類似した

図4. 男性更年期障害患者を対象とした男性ホルモン補充療法の効果

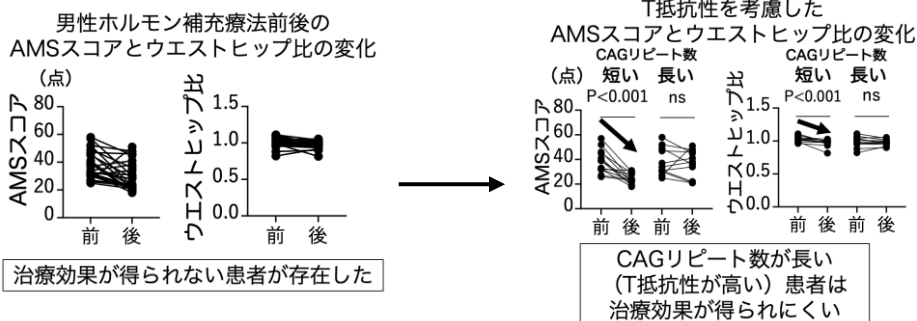
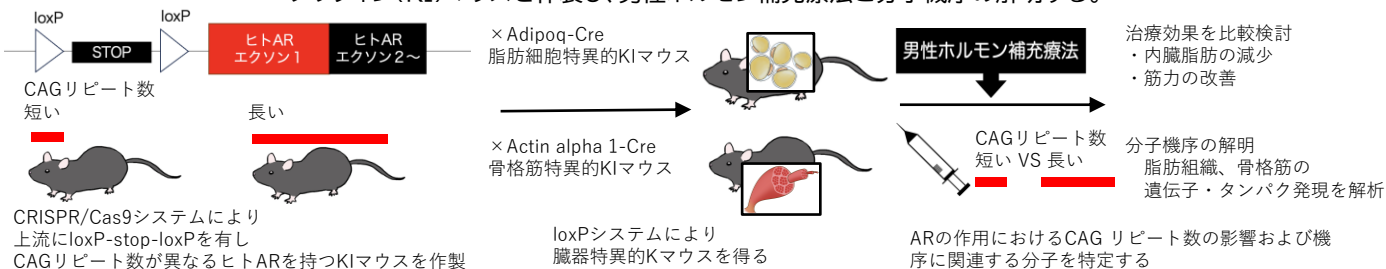


図5. 遺伝子改変マウスを用いた分子機序の解明: 臓器特異的にCAGリピート数が異なるARを発現する2種類のノックイン (KI) マウスを作製し、男性ホルモン補充療法と分子機序の解明する。



中島 歩

教授 腎臓内科学教室(腎臓内科、再生医療)

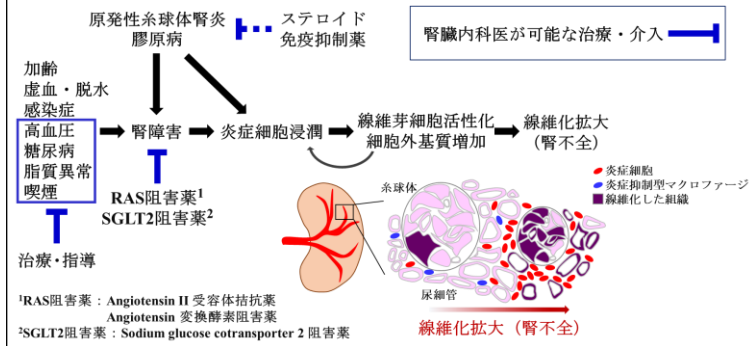


日本における透析患者数は34万人を超え1.5兆円以上の医療費を費やしている。また、透析患者の予備群である慢性腎臓病患者は1300万人を超えて増加傾向であり、腎障害の

進行を遅らせて透析療法を回避させることは喫緊の課題である。慢性腎臓病患者の腎不全への進行を抑制するこれまでの治療法は、右上図のように生活習慣病の治療にレニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬を加えたものが主体であり、近年ではナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)阻害薬の有効性も報告されているが、透析導入患者数は年間4万人に達している。このような背景からも、腎不全への進行を抑制するためには既存の治療法では限界があり、新規治療法の開発に期待が集まっている。

障害を受けた糸球体周辺や尿細管・間質には炎症細胞の浸潤が認められ、炎症細胞浸潤の遷延が線維芽細胞を活性化し、線維化を拡大させることから、抗炎症作用と抗線維化作用を有する間葉系幹細胞(MSC)は新規の治療法として期待できる。しかし、MSCは健康な生体内では休止状態であり、障害組織の免疫細胞から放出されるサイトカインなどを感知して抗炎症作用を発揮する活性型に変化する(右図)ことと同様に、

慢性腎臓病から腎不全に至る機序と現在の治療法



KEYWORDS

- 腎臓病学
- 透析療法
- 再生医療
- 線維化
- 炎症
- 時間生物学
- 動脈硬化

SEEDS

- 腎臓領域の研究手技
- 間葉系幹細胞の樹立・培養法
- 細胞外小胞

NEEDS

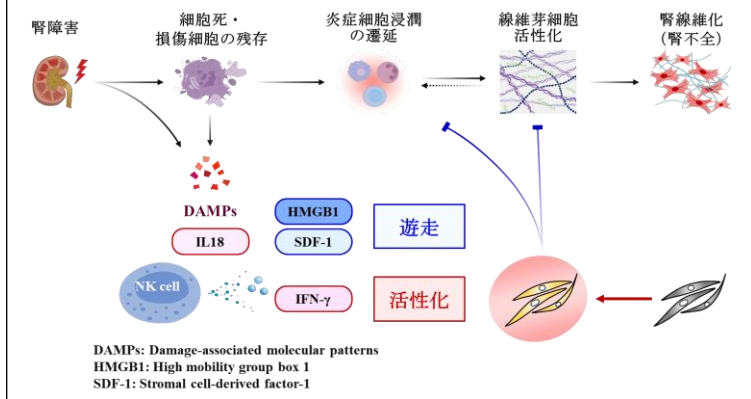
- 臨床応用・臨床試験に関する共同研究

血清含有培地で培養したMSCでは血管内に投与されたMSCの一部のみが活性型になるだけでなく、活性型になるまでに時間を要するために十分な治療効果を発揮できない。

近年、我々は無血清培地を基礎培地として投与直後から強い治療効果を発揮するMSCの培養法を確立した。無血清培地を用いることで、ウイルス感染や増殖能の低下といった血清含有培地の問題点を克服できる。さらに、無血清培地で培養したMSCは、炎症細胞浸潤を早期から阻害する Tumor necrosis factor- α -induced protein 6(TSG-6) の分泌が増加すること、マクロファージのフェノタイプを炎症抑制系へ誘導すること、CD4陽性T細胞を制御性T細胞に誘導することで、強い抗炎症作用を発揮する。令和3年度AMED再生医療等実用化研究事業の支援を得て「慢性腎臓病患者の腎不全への進行抑制を目的とする無血清培地で培養した自家脂肪由来間葉系幹細胞の移入療法(PREMISE trial)jRCTb060220083」を実施したが、投与するMSCには安全性・有効性とともなる改善が期待できる：大量のMSCを血管内に投与する際には、血栓形成と細胞塞栓を生じるリスクがある。現在、これを克服するための培養方法を確立して、更なる治療効果の向上を目指して研究を継続している。

日本における透析導入患者数は年間4万人に達しているが、その平均年齢は71歳と高齢化が進んでいる。高齢になるにつれて代謝が低下すると、少ない残腎機能でも透析導入を回避できる。今後の臨床試験で安全性・有効性を確認して、この治療法をできるだけ早く一般の慢性腎臓病患者さんに届けられたらと願っている。

MSCを用いた細胞療法～治療効果～



内村 幸平

講師 腎臓内科学教室（腎臓内科）



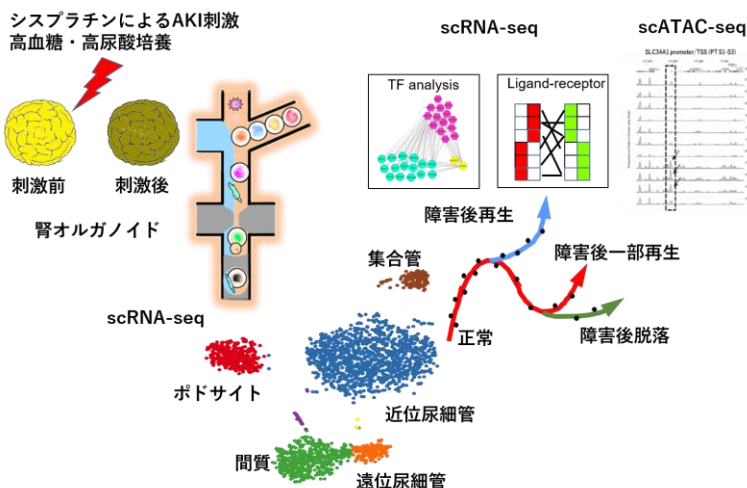
近年、ヒト多能性幹細胞(iPS細胞、ES細胞)からオルガノイドと呼ばれる複雑組織を培養ディッシュ内で創出し医療応用を目指す試みに注目が集まっている。腎臓のオルガノイドに関して当教室では、分化の未熟さ故にこれまで再現不可能であった近位尿細管特異的障害マーカー(Kim-1、NGAL)の発現誘導や機能的トランスポーター(AQP2)を有する成熟腎臓オルガノイドの作製に成功した。腎臓オルガノイドを臨床応用した報告は未だ無く、世界で初めて細胞アッセイ系として利用することで、種差の問題により動物実験では十分に解析できなかったヒト独自の腎障害進展メカニズムや尿細管における再吸収・代謝など生理的機能に関連する新たな知見の獲得を目指す。

高血糖刺激による各種細胞群の変化～糖尿病性腎症の発症機転の解明を目指して～

透析導入の主な原疾患である糖尿病性腎症の患者数増大は全世界的な問題であるが、糖尿病から糖尿病性腎症を発症する背景や機序については不明な点が多く残されている。血糖コントロール不良の糖尿病患者であっても腎症を発症しない場合もあれば、逆に比較的コントロール良好な糖尿病患者であっても腎症を発症するケースも散見される。このことから糖尿病性腎症発症の機序に迫るためには遺伝子転写産物のプロファイリングだけでなく、エピゲノム変化による遺伝子発現制御も検討に値すると考えられる。糖尿病の3大合併症の1つである網膜症の首座は血管内皮であるが、腎臓オルガノイドはネフロンのみならず、血管内皮細胞や間質細胞も含んでおり、血管病変の観察も可能である。高血糖培養下の腎臓オルガノイドに対して従来のscRNA-seqに加えてscATAC(Assay for Transposase-Accessible Chromatin)-seqを組み合わせて解析し、個々の細胞種がどのような発現制御を受け、高血糖による障害の程度に多様性が生じるのかを明らかにしたい。

AKI前後の腎機能回復機構に関与する各細胞群別治療標的因子の検索

腎臓の基本単位であるネフロンは、ヒトでは胎生時の妊娠36週目以降は新生できないと言われている。しかし成熟した生体腎には糸球体や尿管の一部損傷に対して修復する機能が存在し、軽度なAKIの場合は腎機能が回復する。一方で重度なAKIの場合、回復が望めない慢性腎臓病(CKD)へ移行してしまうことが知られている。この修復された尿管上皮細胞の由来について臓器特異的幹細胞は関与せず、その場の生存細胞が脱分化および自己再生することが明らかとなっている。そこで、新規成熟腎臓オルガノイドをシスプラチンによってAKI刺激を行い、経時的にscRNA-seqを行う。近位尿管細胞を1)障害を受けていない、2)障害後再生、3)障害後再生不能、の3つのクラスターに分類して転写産物プロファイリングを行い、AKI予防因子・マーカー検索、障害後の回復に関与する因子の同定を試み、将来的にAKI予防やAKIからCKDへの進展阻止、更には治癒不能であるCKDの腎機能回復治療法開発を目指す。



KEYWORDS

- 慢性腎臓病
- 急性腎障害
- 高血圧
- 糖尿病
- iPS細胞
- 腎臓オルガノイド

SEEDS

- iPS細胞を用いたオルガノイド分化誘導
- scRNAseq

NEEDS

- Spatial Transcriptomics
- Genome編集



中込 大樹

准教授 リウマチ膠原病内科学教室
(リウマチ膠原病 画像診断)

当科では、主に臨床研究に力を入れています。

関節エコーを用いた関節リウマチの画像診断を得意としているため、そこから派生する研究テーマを数多く行っています。特に関節リウマチとリウマチ性多発筋痛症の違いを関節エコーから解析し鑑別する方法などを得意としています(Rheumatology 2022)。

また血管エコーを用いた高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の画像診断研究も行っています。

関節エコーおよび血管エコーは同じような研究をしている多摩総合医療センターと共同研究を始めました。

他は多施設共同でANCA関連血管炎の腎病理の解析、肺画像の解析を行っています。

千葉大学との共同研究で実施したLovas studyはJAMAに掲載されました。

リウマチ膠原病は免疫学と密接に関連しております。そのため基礎研究にも力を入れています。免疫学講座の中尾篤人教授にご指導いただきながら発展させていく予定です。

KEYWORDS

- 血管炎
- 関節リウマチ

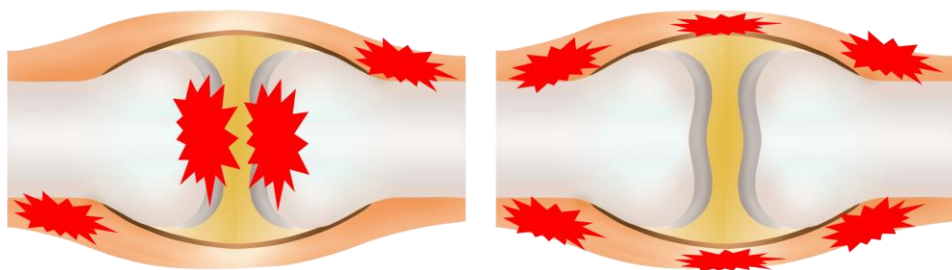
SEEDS

- 関節エコー
- 血管エコー

NEEDS

- 関節炎
- 血管炎の画像診断を行っている施設

関節リウマチとリウマチ性多発筋痛症の関節炎発症部位の違い



関節リウマチ

↓
関節の中も外にも炎症

リウマチ性多発筋痛症

↓
関節の外だけ炎症

花井 俊一郎

助教 リウマチ膠原病内科学教室
(リウマチ学)

当科では主に臨床研究に力を入れています。
これまでに行ってきた主要な研究は以下のとおりです。

- ◆ 全身性エリテマトーデスの難治性病態に対する生物学的製剤や分子標的薬の応用
- ◆ 筋生検を用いたANCA関連血管炎の診断
- ◆ 抗リウマチ薬の腎機能への影響解明

また、症例報告を積極的に行い、若手リウマチ医や内科医のスキルアップや臨床への還元を行っている。この他、これまで行ってきた腎臓病学、内分泌学に関連する基礎研究をもとにリウマチ学を基盤にした領域横断的な研究も行っていく予定である。

KEYWORDS

- 全身性エリテマトーデス

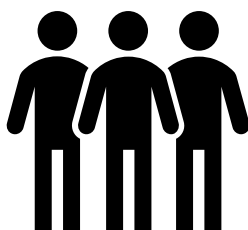
SEEDS

- 全身性エリテマトーデスの治療
- ANCA関連血管炎の筋病理

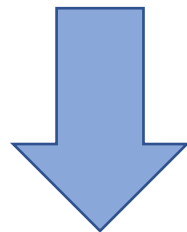
NEEDS

- 病理組織解析

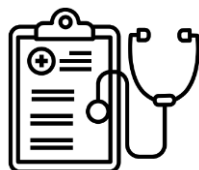
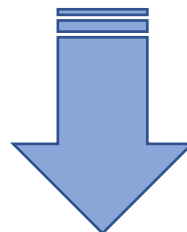
研究内容の一例



ANCA関連血管炎における筋生検



筋病変を有する症例の臨床的・病理学的解析



早期診断

上野 祐司

教授 神経内科学教室(脳血管障害)



研究テーマ

- ◆ 動物モデルを用いた脳梗塞の基礎研究
- ◆ エクソソームを用いた脳梗塞再生医療
- ◆ 神経疾患における血液、髄液サンプル由来のバイオマーカー探索研究

<研究概要>

脳梗塞は要介護の原因として非常に多い疾患です。脳梗塞急性期の炎症、慢性期神経再生に寄与するグリア・神経細胞統合ネットワークを解明し、その病態を司るエクソソームを解析します。エクソソームに含まれるmicroRNAや蛋白質を機能解析し、それらを増幅することで治療効果の高いエクソソームを開発します。急性期炎症制御や慢性期神経再生促進等の脳梗塞の病態に応じたテイラーメイドエクソソーム治療の樹立、臨床応用を目指します。

KEYWORDS

- 脳梗塞
- エクソソーム

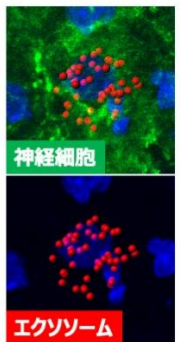
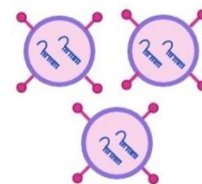
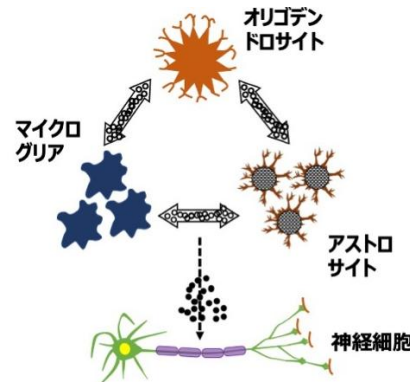
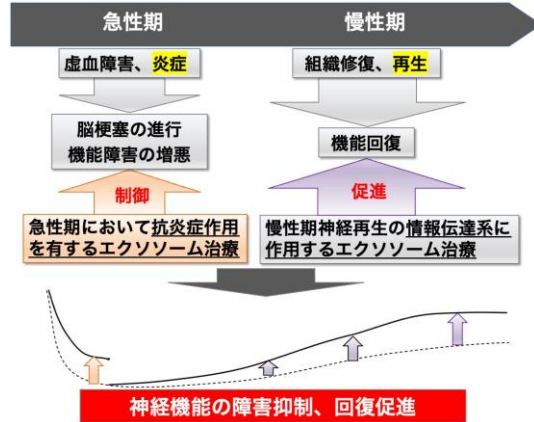
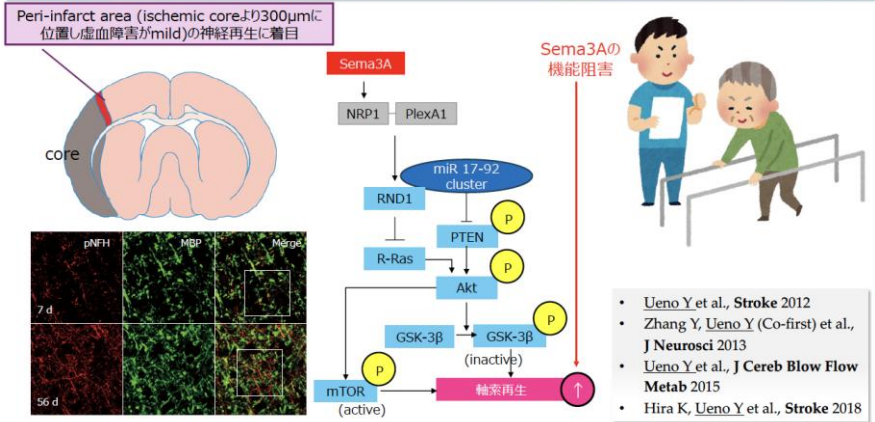
SEEDS

- エクソソーム解析
- ・ トランスクリプトーム解析
- ・ パスウェイ解析
- 神経疾患の血漿エクソソーム提供

NEEDS

- エクソソームのカスタム化ができる研究者を求めています。

研究提案者による脳梗塞後軸索再生のメカニズム解明



Step 1: 脳梗塞後におけるエクソソームを介したグリア・神経細胞統合ネットワーク解明

Step 2: 脳組織へ親和性の高いテイラーメイドエクソソームの開発と評価

桐戸 敬太

教授 血液・腫瘍内科学教室(血液・腫瘍)

骨髄増殖性腫瘍(Myeloproliferative neoplasms;MPN)は、造血幹細胞に生じたJAK2V617F遺伝子変異などが要因となり、骨髄系細胞が過剰に増殖をきたす疾患である。その中でも、真性多血症、本態性血小板血症および原発性骨髄線維症の3疾患はフィラデルフィア陰性MPNと称される。国内では、3疾患の合計で毎年3000名以上が罹患する比較的多い造血器腫瘍である。臨床経過は比較的緩徐であるが、血栓・出血性合併症を比較的高率に発症すること、急性骨髄性白血病や二次がんの発症などのリスクも高く、その生命予後は必ずしも良好ではない。MPNの根本的な治療は、造血幹細胞移植のみであるが、最近になり分子標的薬やインターフェロンなどの新規治療薬の開発が進んでおり、疾患進行抑制や生存率の改善も期待されている。

我々は、MPNについて以下に示すように数多くの国内および国際共同治験に参加しており、新たなMPNの治療戦略の構築に貢献している。

真性多血症: ruxolitinib, ropeg-interferon-alfa 2b

本態性血小板血症: ropeg-interferon-alfa 2b、navitoclax, BET inhibitor

原発性骨髄線維症: ruxolitinib, ropeg-interferon-alfa 2b、parsacrisib, navitoclax, BET inhibitor、luspatercept

これらの臨床研究の結果は、以下に示すようにpeer review論文として発表されており、国内外の治療ガイドラインの作成において引用がなされている。

1. Shimoda K, Qin A, Komatsu N, Kirito K. Efficacy and safety outcomes in Japanese patients with low-risk polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b. *Int J Hematol.* 2024;120(2):151-6.
2. Kirito K, Sugimoto Y, Gotoh A, Takenaka K, Ichii M, Inano T, et al. Long-term safety and efficacy of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera. *Int J Hematol.* 2024.
3. Edahiro Y, Kirito K, Gotoh A, Takenaka K, Sugimoto Y, Komatsu N, et al. A cross-sectional survey of symptoms and daily living among patients with polycythemia vera and their treating physicians in Japan. *Hematology.* 2023;28(1):2227817.
4. Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020;7(3):e226-e37.
5. Kirito K, Suzuki K, Miyamura K, Takeuchi M, Handa H, Okamoto S, et al. Ruxolitinib is effective and safe in Japanese patients with hydroxyurea-resistant or hydroxyurea-intolerant polycythemia vera with splenomegaly. *Int J Hematol.* 2018;107(2):173-84.
6. Kirito K, Okamoto S, Ohishi K, Tauchi T, Handa H, Saito S, et al. Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol.* 2018;107(1):92-7.
7. Komatsu N, Kirito K, Shimoda K, Ishikawa T, Ohishi K, Ohyashiki K, et al. Assessing the safety and efficacy of ruxolitinib in a multicenter, open-label study in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol.* 2017;105(3):309-17.
8. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica.* 2016;101(7):821-9.

また、アジア・太平洋地域におけるMPN診療についての国際的なグループであるAsia Pacific Myelofibrosis consensus groupにも加わり活動を行なっている。

KEYWORDS

- MPN
- JAK2変異
- 造血器腫瘍

犬飼 岳史

教授 小児科学講座(小児科)

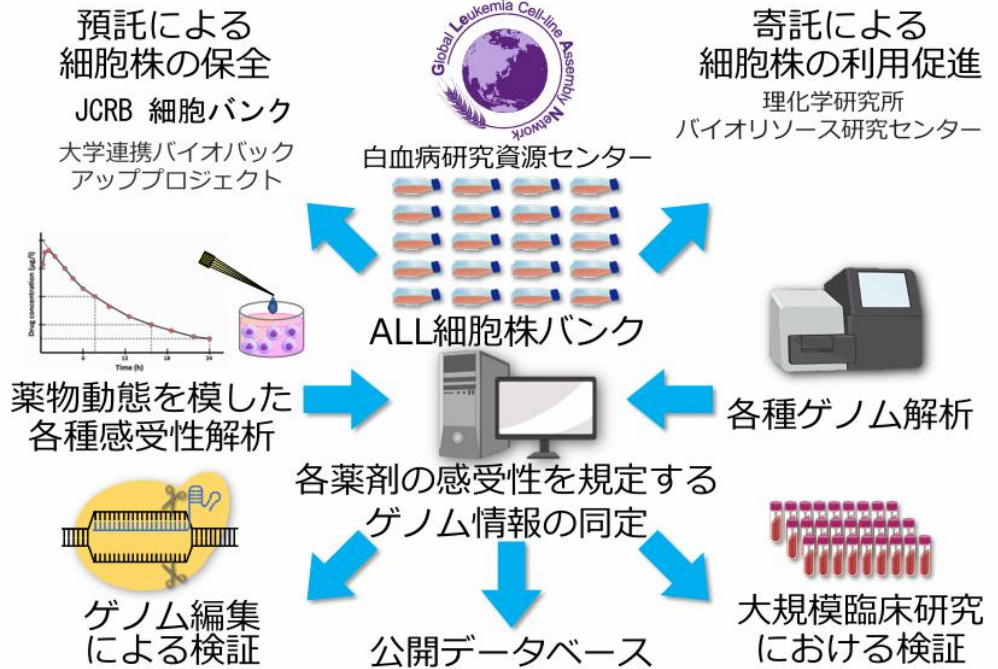
世界最大規模の急性リンパ性白血病の細胞株バンクを構築して、薬剤感受性を規定するゲノム情報の同定を進めています。ゲノム編集技術を活用して細胞株のゲノム情報を改変し、薬剤耐性のモデル細胞系を樹立し、耐性の機序とその克服を目指しています。

KEYWORDS

- 小児血液
- 小児がん
- 白血病
- 薬剤感受性
- ゲノム編集技術

SEEDS

- 白血病細胞株培養
- ゲノム編集



加賀 佳美

学部内准教授 小児科学講座(神経)

神経発達症やてんかんの認知機能障害の病態解明

神経発達症は、症状診断であり、保護者からの主観的な評価が中心となるため、客観的バイオマーカーがないことが問題となっています。そのため脳波や脳血流などの生体信号を解析し、その病態を解明するとともにバイオマーカーを探索しています。また、てんかん児は神経発達症を併存しやすく、認知機能障害を生じやすいことが知られています。認知機能障害の特徴を明らかにすることで、てんかん児のQOL向上につながる研究を実施しています。またメンタルヘルスの障害を来しやすいため、メンタルヘルスと症状との関連についても研究しています。

KEYWORDS

- 小児神経学
- 神経発達症
- てんかん
- 高次脳機能
- 脳波解析
- fNIRS
- 脳の発達

SEEDS

- 生理学的手法(脳波、生体バイオマーカー)を用いたヒトの高次脳機能解析

課題提示

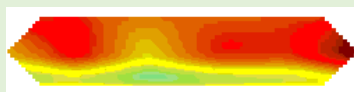


瞳孔径、視線解析

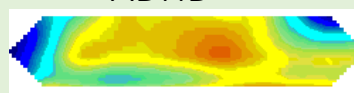


fNIRSの計測

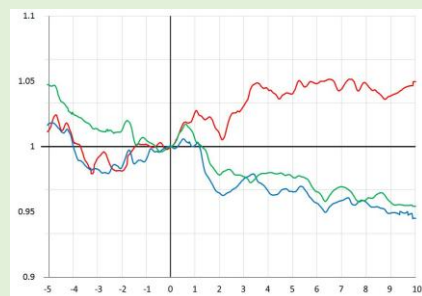
定型発達児



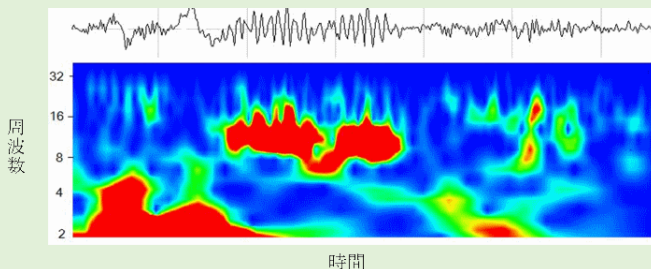
ADHD



瞳孔径変化



脳波周波数解析



対象患児に課題を提示し、生体信号(脳波、瞳孔径変化、脳血流変化)を記録し、その変化を見ることで脳機能を評価することが出来ます。これらを定型発達児と患児(神経発達症やてんかん)と比較することで機能障害の特徴を観察します。患児の症状を客観的に評価することができ、バイオマーカーとして利用出来ます。神経発達症の病態について客観的に評価することで、適切な支援法を開発し、患児一人一人のオーダーメイドの支援につなげることを目指しています。

合井 久美子

学部内准教授 小児科学講座
(小児血液・腫瘍)

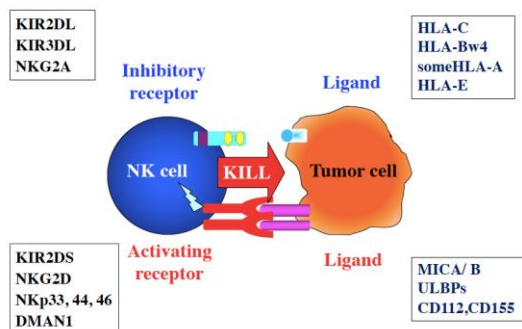
難治性小児がんに対するKIR-Lミスマッチドナー選択による免疫の増強効果について

MLL 遺伝子再構成陽性急性リンパ性白血病(*MLL-r ALL*)、再発T細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)や 進行期の横紋筋肉腫、悪性ラブドイド腫瘍などの難治性小児がんの予後は集学的治療の進歩にもかかわらず不良である。

同種移植後の移植片対白血病(Graft versus leukemia:GVL)効果と移植片対腫瘍(Graft versus tumor:GVT)効果には細胞傷害性T細胞とNK細胞が関与している。NK細胞の傷害活性には多種類の活性化受容体、抑制性受容体、それらのリガンドなどが関っており、これらのシグナルのバランスによって抗腫瘍効果が発揮される。

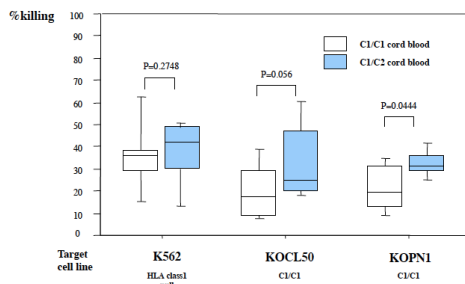
主要な抑制性NK細胞レセプターであるkiller cell immunoglobulin-like receptors (KIRs)のうち、KIR2DL2/3はGroup1に属するHLA-C(C1:Cw1,w3, など)を、KIR2DL1はGroup2に属するHLA-C(C2:Cw2,w4,w5など)をリガンドとして認識するが、同種移植時にドナーが患者にはないGroupに属するHLA-Cを持つ場合、ドナー由来のNK細胞は患者細胞上のHLAから抑制シグナルが入らないため、患者細胞に対し傷害活性をもたらしGVL効果が得られる。

Anti-tumor effect by NK cells

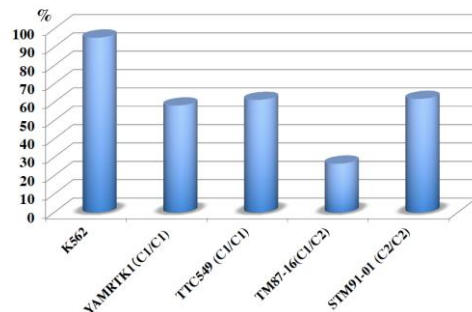


我々は成人末梢血、臍帯血NK細胞を用いて、難治性小児がんの代表である *MLL-r ALL* (下図左) およびラブドイド腫瘍(下図右)の細胞株に対し、KIRリガンド不一致ドナーの方が一致ドナーより抗腫瘍効果が高いことを報告した¹⁾。したがってKIRリガンド不一致ドナーを選択することにより、移植後の抗腫瘍効果を増強させることが期待され、臨床でも *MLL-r ALL* やT-ALLでKIRLミスマッチドナー選択による予後の向上が報告されている^{2,3)}。

Comparison of NK cells cytotoxicity against *MLL+r ALL* from C1/C1 and C1/C2 cord blood donors



Cytotoxicity by NK cells from C1/C2 donor



現在、我々は小児難治性腫瘍の予後の改善を目指して、分裂期における細胞死に注目し、研究を続けている。

- Honna H, et al, Blood 110: 2803, 2007
- Triplet B, et al, Blood, 107:1238-9, 2006
- Kawahara Y, et al., Transplant Cell Ther. 28(9):598.e1-e8, 2022

KEYWORDS

- 小児がん
- 細胞死
- 免疫療法

SEEDS

- 細胞培養



子ども虐待医学、子どものトラウマ治療、
チャイルド・デス・レビュー による子どもの事故予防など(臨床研究)

小鹿 学

講師 小児科学講座(新生児集中治療部)

子ども虐待などに起因するトラウマやPTSDで苦しむ子どもに対する
トラウマ治療として、トラウマフォーカスト認知行動療法(TF-CBT)、
親子相互交流療法(PCIT)や自我状態療法などエビデンスのある治療
を行っている。

KEYWORDS

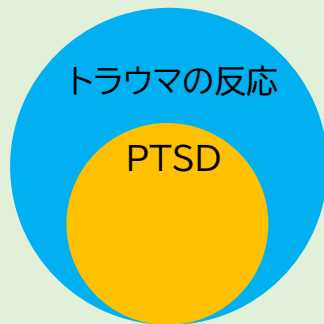
- 子ども虐待
- AHT
- 子どものトラウマ治療
- チャイルド・デス・レビュー

SEEDS

- 子ども虐待医学
- 多職種連携
- TF-CBT
- PCIT
- 自我状態療法 など

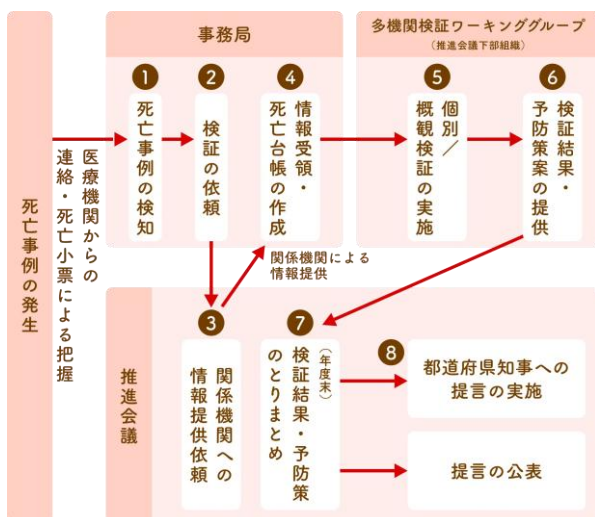
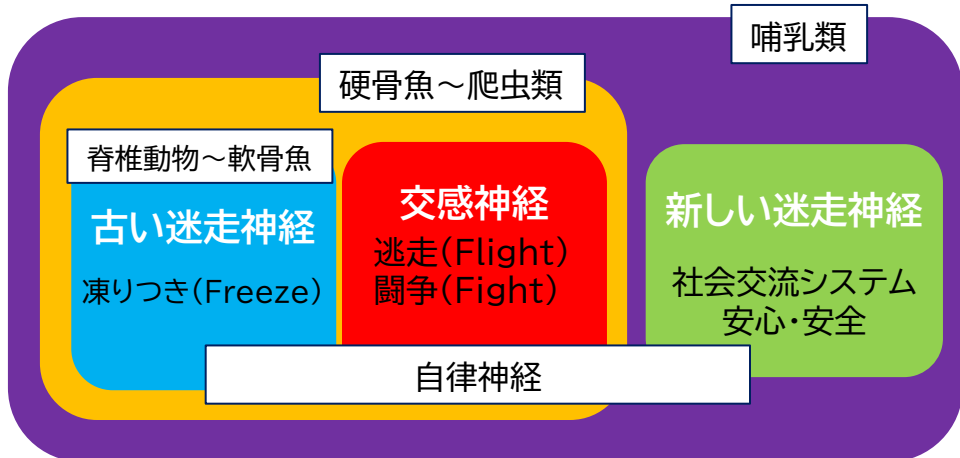
トラウマの原因

- ◆ 戦争・災害
- ◆ 子どもや躯体
- ◆ 暴力や犯罪
- ◆ 交通事故
- ◆ レイプなどの性被害・年齢不相応な性的体験
- ◆ おもい病気・やけど・骨髄移植
- ◆ 家族や友人の死
- ◆ いじめ



トラウマ体験

トラウマのポリヴェーガル理論



◆ こども家庭庁が進める「予防のためのこどもの死亡検証」(チャイルドデスレビュー)のモデル事業を、令和2年から山梨県と協働で実施している。

◆ 医療機関、県、市町村、警察、消防、幼保学校など多職種の連携によりこどもの死亡の予防策を県に提言し、施策として実施している。

◆ 全国展開にむけてのノウハウを蓄積し、国に対して提供している。

医学域



赤羽 弘資

講師 小児科学講座(小児血液、小児がん)



小児の急性リンパ性白血病(ALL)の治療成績は多剤併用化学療法によって劇的に向上したが、依然として約1割の症例が完治せず、完治した症例でも化学療法の副作用や晩期障害が問題となっている。また、近年のゲノム解析の進歩によってALLの発症や予後に関するゲノムレベルの知見が蓄積されているが、ALLの化学療法は多剤併用を基本とするため、同定されたゲノム異常・多型が個々の抗がん剤感受性にどのように影響しているのかを臨床的に評価することはきわめて困難である。そのため、各症例に有効かつ負担の少ない薬剤を選択的に投与する個別化治療を実現するには、ゲノム異常・多型が各種抗がん剤に与える影響を直接的に検証することが必要である。

細胞株は培養容器内で継代培養が可能となった白血病細胞であり、1割以下のALL症例(多くは難治症例)から樹立される。私達の研究室は、これまでに多数のALL細胞株を樹立するとともに、国内外で樹立された細胞株を積極的に収集して、約120株をバンク化した(山梨大学白血病研究資源センター)。この細胞株バンクは小児ALLの多様な細胞遺伝学的異常を網羅しており、世界最大規模の白血病細胞株バンクとなっている。

私達はこの細胞株バンクをモデル解析系として活用して、抗がん剤感受性を規定するゲノム要因の解析を進めている(A)。また、細胞株は培養容器内で自律的に増殖するだけでなく、遺伝子変異や表現型が安定しており、遺伝子導入やゲノム編集などの実験における活用も容易であるという特徴を持つ。私達は、CRISPR/Cas9システムによるゲノム編集技術を用いて特定のゲノム異常をALL細胞株のゲノム上に再現し、対象のゲノム異常が白血病の表現型や薬剤感受性に与える影響を直接的に解析している(B、C)。

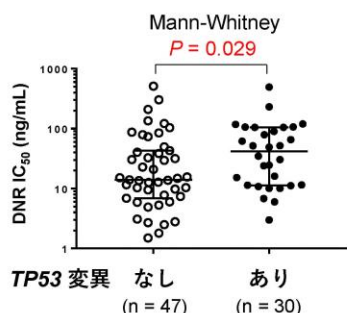
KEYWORDS

- 小児血液
- 小児がん
- 小児白血病
- 薬剤感受性
- ゲノム編集技術

SEEDS

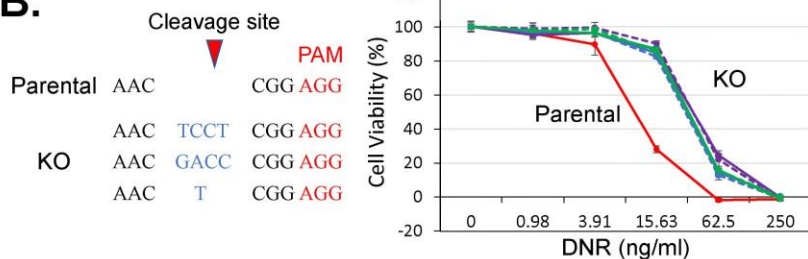
- 薬剤感受性試験
- ゲノム編集技術

A.



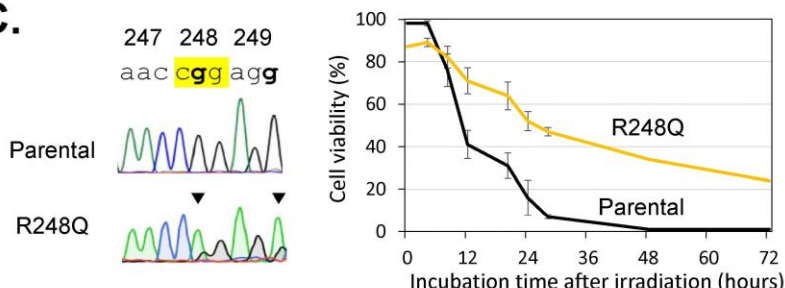
TP53遺伝子に変異のあるB前駆細胞型ALL細胞株は、変異のない細胞株と比較してDaunorubicin (DNR)のIC₅₀値が有意に高く、耐性を示した。

B.



CRISPR/Cas9システムでTP53遺伝子をノックアウトした697細胞(B前駆細胞型ALL細胞株)は、親株と比較してDNRに耐性を示した。

C.



Prime editingでTP53遺伝子にR248Q変異を導入した697細胞は親株と比較して放射線照射に耐性を示した。

鈴木 健文

教授 精神神経医学講座

精神神経薬理学の研究がメインですが、臨床に役に立つことをしよう、をモットーに幅広い領域に関する臨床研究を行っています。今後も臨床研究を進めつつ、精神疾患の病態解明に迫れるような研究にも関与していきたいと思えます。以下に今までの仕事の一部を示しますが、興味のある方は医局にいらして頂ければ、PDFを差し上げます。

KEYWORDS

- 重度精神障害, serious mental illnesses

SEEDS

- 論文執筆
- リバイスおよび論文査読

Howes OD, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017 Mar 1;174(3):216-229.

Suzuki T. A further consideration on long-acting injectable versus oral antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a narrative review and critical appraisal. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(2):253-64.

Iwata Y, et al. Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2015 Oct;20(10):1151-60.

Graff-Guerrero A, et al. Evaluation of Antipsychotic Dose Reduction in Late-Life Schizophrenia: A Prospective Dopamine D_{2/3} Receptor Occupancy Study. *JAMA Psychiatry*. 2015 Sep;72(9):927-34.

Suzuki T, et al. Relationships between global assessment of functioning and other rating scales in clinical trials for schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2015 Jun 30;227(2-3):265-9

Suzuki T, et al. Dopamine D_{2/3} occupancy of ziprasidone across a day: a within-subject PET study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Jul;228(1):43-51.

Suzuki T, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res*. 2012 May 15;197(1-2):1-6.

Suzuki T, et al. Novel rating scales for schizophrenia – Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz) and Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz). *Schizophr Res*. 2008 Dec;106(2-3):328-36.

Suzuki T, et al. How effective is it to sequentially switch among Olanzapine, Quetiapine and Risperidone?—A randomized, open-label study of algorithm-based antipsychotic treatment to patients with symptomatic schizophrenia in the real-world clinical setting. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Dec;195(2):285-95.

Suzuki T, et al. Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004 Jun;7(2):133-42

岩田 祐輔

准教授 精神神経医学講座

統合失調症は人口の約1%が罹患する疾患で、幻覚や妄想(陽性症状)、意欲の低下や抑うつ(陰性症状)、認知機能障害などの症状を示します。現在の主な薬物治療は脳内神経伝達物質であるドパミンの作用を阻害する薬ですが、約3割の患者さんは薬を内服しても幻覚や妄想の改善が十分みられません。このような統合失調症に対して効果のある薬剤はクロザピンです。現在までに治療抵抗性統合失調に関する知見を発表しています。また、ポジトロン断層法(positron emission tomography:PET)や核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging、MRI)を使用した脳画像研究も行ってきました。

Plitman E, Nakajima S, de la Fuente-Sandoval C, Gerretsen P, Chakravarty M, Kobylanski J, Chung J, Caravaggio F, Iwata Y, Remington G, Graff-Guerrero A. Glutamate-Mediated Excitotoxicity in Schizophrenia: A Review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Oct;24(10):1591-605.

Iwata Y, Nakajima S, Suzuki T, Keefe R, Plitman E, Chung J, Caravaggio F, Masaru M, Graff-Guerrero A, Uchida H. Effect of glutamatergic modulators on cognitive impairment in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2015 Oct;20(10):1151-60.

Nakajima S, Caravaggio F, Mamo D, Mulsant BH, Chung J, Plitman E, Iwata Y, Gerretsen P, Uchida H, Suzuki T, Mar W, Wilson A, Houle S, Graff-Guerrero A. Dopamine D2/3 receptor availability in the striatum of antipsychotic-free older patients with schizophrenia-A [(11)C]-raclopride PET study. *Schizophrenia Res.* 2015 May;164(1-3):263-7.

Iwata Y, Nakajima S, Caravaggio F, Suzuki T, Uchida H, Plitman E, Chung JK, Mar W, Gerretsen P, Pollock BG, Mulsant BH, Rajji TK, Mamo DC, Graff-Guerrero A. Threshold of Dopamine D2/3 Receptor Occupancy for Hyperprolactinemia in Older Patients with Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2016 (in press)

Caravaggio F, Nakajima S, Plitman E, Gerretsen P, Chung JK, Iwata Y, Graff-Guerrero A. The effect of striatal dopamine depletion on striatal and cortical glutamate: A mini-review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016 Feb 4;65:49-53.

Iwata Y, Irie S, Uchida H, Suzuki T, Iwashita S, Mimura M. Effects of zonisamide on tardive dyskinesia: A preliminary open-label trial. *J Neurol Sci.* 315(1-2): 137-40, 2012.

KEYWORDS

- 治療抵抗性統合失調症

SEEDS

- 脳画像研究
- メタ解析

平田 卓志

講師 精神神経医学講座

総合病院における精神身体の合併症、せん妄や転倒転落予防、身体拘束の最小化などに関連した臨床研究、身体科医と精神科医のディスコミュニケーションの解消、精神科医でありながら産業医でもある立場をいかした精神科医と産業医とのディスコミュニケーションの解消を目的とした臨床研究を行っています。今後も臨床研究を進めつつ、精神疾患の病態解明に迫れるような研究にも関与していきたいと思えます。

Takuji Uemura, Keita Kobayashi, Niina Uchinuma, Risa Shioe, Takashi Hirata, Takefumi Suzuki.

Destructive thyroiditis associated with lithium use: A case report and review of the literature, May 2023 *Psychiatry Research Case Reports* 2(3):100121, DOI: 10.1016/j.psycr.2023.100121

Takashi Hirata, Kazuyuki Yasuda, Yusuke Iwata, Takuji Uemura, Yu Aruga, Risa Shioe, Niina Uchinuma, Toshio Tamaoki, Takefumi Suzuki

Catheter-related bloodstream infection in patients With severe anorexia nervosa, February 2022 *Perspectives in Psychiatric Care* 58(4), DOI: 10.1111/ppc.13050

Yusuke Iwata, Yu Aruga, Masataka Ohtsuki, Masahiro Inoue, Kazuyuki Yasuda, Takashi Hirata, Takuji Uemura, Takefumi Suzuki

Successful Introduction of Paliperidone Palmitate for Pregnant Woman With Schizophrenia: Case Presentation and Literature Review, January 2021 *Journal of Clinical Psychopharmacology Publish Ahead of Print*(2)

DOI: 10.1097/JCP.0000000000001338

Niina Uchinuma, Kazuyuki Yasuda, Yusuke Iwata, Takashi Hirata, Takuji Uemura, Toshio Tamaoki, Takefumi Suzuki

Flumazenil for Successful Seizure Induction With Electroconvulsive Therapy: Case Report and Literature Review, December 2020 *Clinical Neuropharmacology Publish Ahead of Print*(1), DOI: 10.1097/WNF.0000000000000429

Takashi Hirata, Kazuyuki Yasuda, Takuji Uemura, Tetsuya Ueda, Yu Aruga, Risa Shioe, Toshio Tamaoki, Takefumi Suzuki

Electroconvulsive therapy in patients with cerebral aneurysms taking an anticoagulant or antiplatelet – Report on three cases and review of the literature, April 2020 *Psychiatry Research* 288(1):113022, DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113022

Takashi Hirata, Kazuyuki Yasuda, Takuji Uemura, Masataka Ohtsuki, Keita Kobayashi, Tetsuya Ueda, Yu Aruga, Toshio Tamaoki, Takefumi Suzuki

Title: Electroconvulsive therapy under oral anticoagulation against deep venous thrombosis in a university hospital setting: Report on eight cases and a review of the literature, November 2018 *Psychosomatics* 60(4), DOI: 10.1016/j.psym.2018.10.007

Takashi Hirata, Takuji Uemura, Manabu Shinohara, M. Hirano

Association between Dopamine Transporter Gene (DAT1) Polymorphisms and Eating Disorders with Binge Eating Behavior, January 2017 *Open Journal of Psychiatry* 07(04):329-343

DOI: 10.4236/ojpsych.2017.74028

KEYWORDS

- 産業精神保健
Occupational
mental health
- リエゾン精神医学
Liaison psychiatry

SEEDS

- 産業医
- 身体科と精神科の効果的な連携のために必要な知識やコツ

安田 和幸

講師 精神神経医学講座



KEYWORDS

- 電気けいれん療法
Electroconvulsive
Therapy

SEEDS

- 電気けいれん療法
- 精神科診療コンサルテーション

電気けいれん療法(Electroconvulsive Therapy: ECT)はは頭部に配置した電極から約8秒の通電を行い、脳を電氣的に刺激して全般性けいれん発作を人工的に誘発する治療法です。この治療の歴史は古く1938年に初めてのECTが行われたとされており、これは精神科で一般的な薬物療法が1950年代以降に盛んになるよりも前のことでした。現在までにECTは改良を重ね、静脈麻酔薬を用いる、筋弛緩薬を用いる、適切なインフォームドコンセントを行う、などの工夫を行い標準的治療の地位を確立しています。精神疾患の中でも特に重症のうつ病、躁病、統合失調症に対する有効性は、薬物療法と比較しても高く、国内外の治療ガイドラインでも推奨される治療法のひとつとして記載されています。

山梨大学医学部附属病院では以前から必要な患者さんにこのECTを行っています。日本総合病院精神医学会ECT委員会が認定するECT研修施設は全国に58施設(2024年4月現在)ありますが、本院は県内唯一の施設であり、年間20名前後、術件数として200件前後のECTを実施しております。またECT委員会の活動の一環である各種エキスパートコンセンサスガイドラインの作成や学会テキストの作成にも積極的に貢献しています。

このECTという治療は薬物療法が効果的でない、または効果発現を待てない精神疾患の患者さんにも有効であるため、特に重症例には重宝される一方で、記憶障害のような認知機能障害が生じてしまう欠点があります。この副作用を克服すべく、本院では国内でいち早く右片側性電極配置によるECTを行い、学会発表や委員会報告などによって治療技術の発信、啓発を行っております。当院の充実した検査設備や内科外科などの各専門診療科との連携のもと、一般精神科病院では管理困難な身体合併症を有する精神疾患の患者さんにも安全かつ有効なECTを行う工夫や検討を行っており、学術的発信の意義が高いものについては専門誌への投稿を重ねてまいりました。

- 安田和幸,野田隆政:ECTの適応.日本精神神経学会ECT・rTMS等検討委員会編集:ECTグッドプラクティス:安全で効果的な治療を目指して.新興医学出版社,東京,16-25,2020
- 安田和幸,川島啓嗣:電気けいれん療法の刺激パラメータに関連した発作増強法.総病精医36:7-11,2024
- 安田和幸:電気けいれん療法前後の薬物の使用.日本総合病院精神医学会 ECTトレーニングセミナー,2024
- Takekita Y, Suwa T, Yasuda K, et al.Expert Consensus Development Working Group, Electroconvulsive Therapy Committee, Japanese Society of General Hospital Psychiatry Approaches for difficult-to-induce seizure electroconvulsive therapy cases (DEC): A Japanese expert consensus. In submission.
- ECT高出力機器eラーニングのご案内.日本精神神経学会ホームページ内.https://www.jspn.or.jp/modules/elearn/index.php?content_id=58
- Watanabe S, Yasuda K, Suzuki T, et al. Electroconvulsive Therapy in a Patient With Depression on Hemodialysis: A Review of the Literature. J ECT. 2023 Jun 1;39(2):71-73.
- Uchinuma N, Yasuda K, Suzuki T, et al. Flumazenil for Successful Seizure Induction With Electroconvulsive Therapy: Case Report and Literature Review. Clin Neuropharmacol. 2021 Jan-Feb 01;44(1):29-32.
- Hirata T, Yasuda K, Suzuki T, et al. Electroconvulsive Therapy While Receiving Oral Anticoagulation for Deep Venous Thrombosis: Report on Eight Cases and a Review of the Literature. Psychosomatics. 2019 Jul-Aug;60(4):402-409.
- Yasuda K, Kobayashi K, Motohashi N, et al. Seizure threshold and the half-age method in bilateral electroconvulsive therapy in Japanese patients. Psychiatry Clin Neurosci. 2015 Jan;69(1):49-54.



川村 龍吉

教授 皮膚科学講座

下記の3講師、1院内講師の研究課題の統括(計画、データ解析、論文作成)を行っている。

1. 小川陽一 講師

1-1 ヒト皮膚における新規同定免疫細胞の機能解析:皮膚を含む末梢組織においてresident memory T cellsやinnate lymphoid cellsなどの新規免疫細胞が同定された。ヒト皮膚を用いてこれらの細胞群のphenotypeやfunctionを検討している。

1-2 致死的重症薬疹の発症・増悪のメカニズム:SJS/TENは致死的な重症薬疹である。SJS/TENの発症・増悪に関与する分子の同定、早期診断方の開発、治療への応用を目指した研究を行っている。

1-3 粘膜・皮膚ランゲルハンス細胞 (LC)におけるHIV感染:LCにおけるHIV感染の増悪因子の同定、LCにおけるHIV感染予防法、新規抗HIV薬のLCにおけるHIV感染抑制効果の評価

1-4 皮膚疾患・膠原病・ウイルス感染症における共刺激分子の役割:接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬といった皮膚疾患、SLE、シェーグレン症候群といった膠原病、単純ヘルペス感染における共刺激分子の病態発症における役割、病態増悪への関与、また共刺激分子阻害の疾患治療への可能性の検討

2. 三井広 講師

2-1 亜鉛と皮膚老化:高齢者では、低レベルの慢性炎症が持続する状態にあり、これは“inflammaging”と呼ばれ、フレイルを始めとする高齢者の多くの疾患に関与するとされる。皮膚のinflammagingには様々な外的、内的要因が関与すると考えられている。亜鉛の皮膚inflammagingへの関与を細胞老化誘導を中心に検討している。

2-2 皮膚有棘細胞癌:皮膚有棘細胞癌は基底細胞癌について二番目に頻度の高い皮膚癌である。亜鉛による細胞老化を誘導し、皮膚有棘細胞癌の上皮内癌から進行癌へ進展、さらに浸潤・転移などの過程を検討している。

2-3 アトピー性皮膚炎:高齢者のサルコペニアの予防改善に、HMBの単独もしくはアミノ酸との配合による摂取の有用性が示されている。HMBはT細胞からIFN- γ 、IL-17の産生を抑制する。皮膚は様々なサイトカインプロファイルによる多様な炎症性疾患を呈する場であり、HMBの皮膚の炎症性疾患への作用を検討している。

3. 岡本崇 講師

3-1 ケブネル現象に着目し、自然免疫系の乾癬への関与に関する研究を行っている。細胞に伸展刺激を加えるというケブネル現象の実験室モデルを作成し、それらがどのように乾癬の病態を誘発するのかについて検討し、ケブネル現象の詳細な機序を明らかにすることを目標としている。

3-2 扁桃組織とPPP皮膚病変部を統括して、scRNAシーケンスによる単細胞レベルでの網羅的解析を行い、PPPの病態形成に関与する主要な細胞群を特定し、新たな治療ターゲットを発見することを目指す。

3-3 AIと皮膚疾患の研究(メラノーマ)

AIの医学への応用はさまざまな分野で試みられている。だが、そのほとんどは臨床・検査画像の学習を基に開発された『診断』のためのAIばかりである。そこで我々は、新しい戦略として、『治療反応性』や『患者の予後予測』をゴールとしたAIの開発を目指す。悪性黒色腫の治療は、免疫チェックポイント阻害薬(ICI:immune checkpoint inhibitor)により大きく進歩した。しかしながら、欧米人に比べて日本人の悪性黒色腫に対するICIの治療効果は低く(奏効率:欧米60-70%、日本 30-40%)、治療反応性を上げるための日本独自の治療戦略が必要である。現在までのところ悪性黒色腫の予後に関わる深層学習ベースの病理組織学的バイオマーカーは存在しない。本研究の目的は皮膚病理組織画像を用いて悪性黒色腫の治療反応性や予後を予測できるAIを開発することである。

4. 木下真直 学部内講師

4-1 単細胞遺伝子発現解析(図3)を用いて乾癬、アトピー性皮膚炎などを種々の炎症性疾患、各種自己免疫性疾患の皮膚組織を網羅的に解析するのみならず、一次・二次リンパ組織や末梢血の解析を並行することで、皮膚を舞台とする免疫機構のダイナミクスを包括的に理解しようと研究を推進しています。

KEYWORDS

- HIV/HSV
- ランゲルハンス細胞/樹状細胞
- 共刺激分子
- 悪性黒色腫



岡本 崇

講師 皮膚科学講座(皮膚免疫)

#1 掌蹠膿疱症の病態解明(基礎研究)
#2 皮膚科とAI(臨床研究)

KEYWORDS

- 乾癬
- 掌蹠膿疱症
- AI

SEEDS

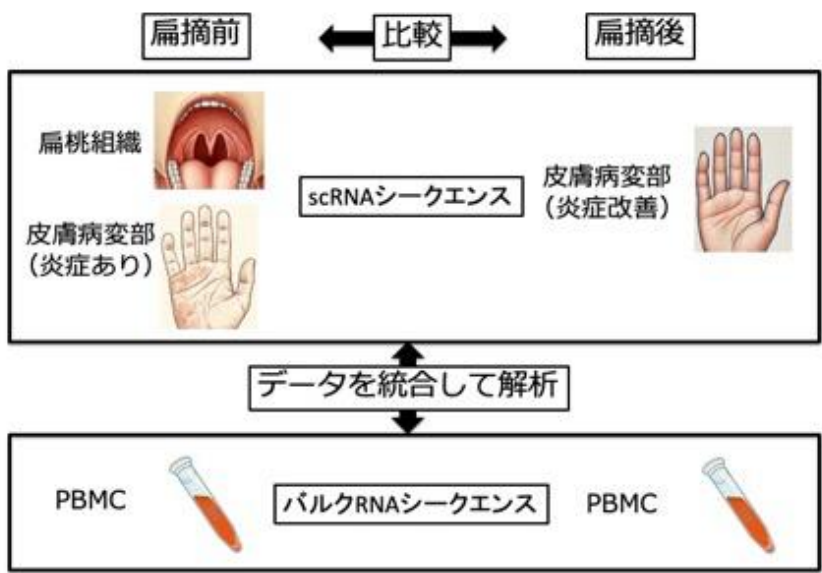
- RNAシーケンス
- AI関連

医学域



#1 掌蹠膿疱症の病態解明(扁桃病巣との関連について)

掌蹠膿疱症(PPP)は、慢性炎症性皮膚疾患であり、現在の治療法では十分な効果が得られない患者が多く存在する。特に関節症状を合併する患者に対しては、適切な治療法が限られており、多くの患者が苦しんでいる。IL-23阻害薬やIL-17阻害薬が使用されるが、乾癬ほどの効果が期待できず、治療に難渋するケースが多い。その中で、日本では扁桃摘出が非常に高い奏功率を示しており、有力な治療法の一つとして注目されている。しかし、この治療法の効果メカニズムは未解明であり、国際的には広く受け入れられていない。本研究は、扁桃組織とPPP皮膚病変部を統括して、scRNAシーケンスによる単細胞レベルでの網羅的解析を行い、PPPの病態形成に関与する主要な細胞群を特定し、新たな治療ターゲットを発見することを目指す。



#2 AIと皮膚疾患の研究(メラノーマ)

AIの医学への応用はさまざまな分野で試みられている。だが、そのほとんどは臨床・検査画像の学習を基に開発された『診断』のためのAIばかりである。そこで我々は、新しい戦略として、『治療反応性』や『患者の予後予測』をゴールとしたAIの開発を目指す。悪性黒色腫の治療は、免疫チェックポイント阻害薬(ICI: immune checkpoint inhibitor)により大きく進歩した。しかしながら、欧米人に比べて日本人の悪性黒色腫に対するICIの治療効果は低く(奏功率: 欧米60-70%、日本 30-40%)、治療反応性を上げるための日本独自の治療戦略が必要である。現在までのところ悪性黒色腫の予後に関わる深層学習ベースの病理組織学的バイオマーカーは存在しない。本研究の目的は皮膚病理組織画像を用いて悪性黒色腫の治療反応性や予後を予測できるAIを開発することである。

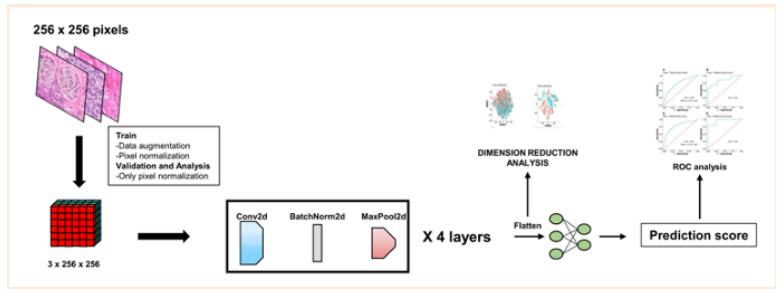
いままで 診断のためのAI活用



- 放射線医学 (手のX線画像から骨折を診断)
- 眼科 (眼底写真から糖尿病性網膜症を診断)
- 消化器内視鏡 (ポリープの良悪性を診断)
- 皮膚科 (臨床写真から診断)

本研究 治療反応性や予後に関するAI活用

本研究のような「AIを用いた悪性黒色腫の予後予測可能な組織学的バイオマーカーの開発」は新規性が高く価値がある



メラノーマの皮膚病理組織画像からAIを使い患者の予後を予測する

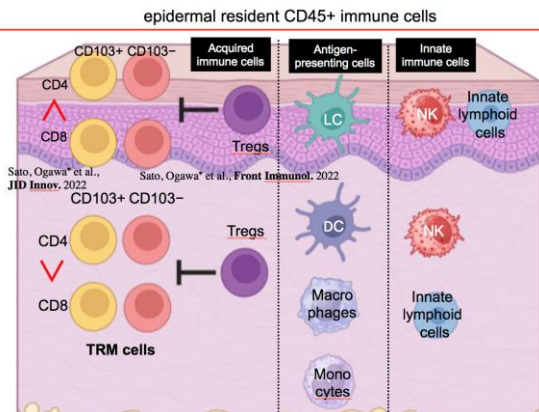
小川 陽一

講師 皮膚科学講座(皮膚免疫)



1. ヒト皮膚における新規免疫細胞の同定および機能解析

近年、皮膚を含む末梢組織において resident memory T cells や innate lymphoid cells といった新規免疫細胞が同定された。ヒト皮膚を用いてこれらの細胞群の phenotype や function を検討し、最終的にはこれらの免疫細胞を人為操作し、皮膚癌や皮膚自己免疫疾患治療への橋渡しを目指している。



KEYWORDS

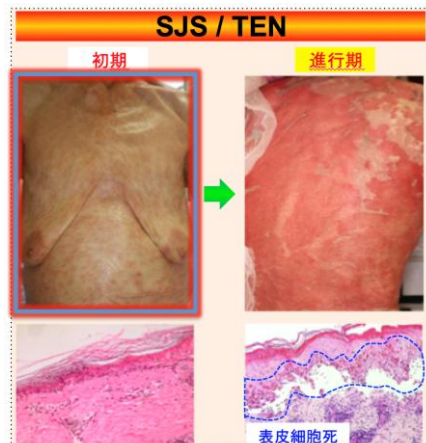
- 皮膚免疫
- 好中球
- 自然免疫細胞
- 獲得免疫細胞

SEEDS

- フローサイトメトリー
- 免疫染色

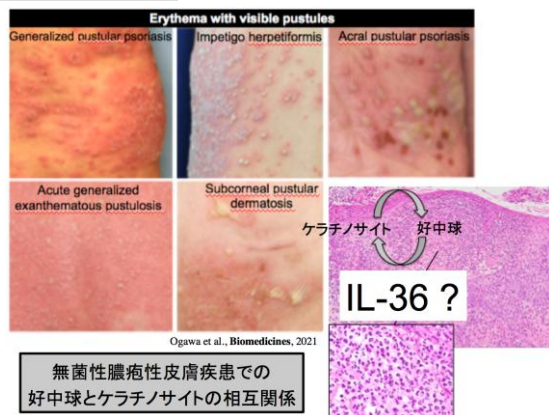
2. 致死的重症薬疹の発症・増悪のメカニズム

Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症 (SJS/TEN)は致死的な重症薬疹である。SJS/TENの発症・増悪に関与する分子の同定、早期診断バイオマーカーの検索を行なっている。



3. 各種膿疱性皮膚疾患の発症メカニズムの検討

皮膚疾患には表皮に無菌性に好中球が異常集積し多数の膿疱を形成する疾患群が存在する。こういった膿疱性皮膚疾患の表皮ケラチノサイトと好中球の相互作用に注目し、膿疱形成のメカニズムを解明することを目指している。特に、IL-1 familyであるIL-36の作用を中心に検討を行なっている。



三井 広

講師 皮膚科学講座(皮膚疾患、皮膚癌)

亜鉛は、生体内で300以上の酵素や2000以上の転写因子の活性化に関与する必須ミネラルであり、細胞の分化や増殖など様々な生理機能を有する。高齢者では一般的に亜鉛が低下していることが知られている。私達は亜鉛の低下が高齢者の健康、疾患に及ぼす影響について検討している。

①亜鉛と皮膚老化:高齢者では、低レベルの慢性炎症が持続する状態にあり、これは“inflammaging”と呼ばれ、フレイルを始めとする高齢者の多くの疾患に関与するとされる。皮膚のinflammagingには様々な外的、内的要因が関与すると考えられている。亜鉛の皮膚inflammagingへの関与を細胞老化誘導を中心に検討している。

②皮膚有棘細胞癌:皮膚有棘細胞癌は基底細胞癌について二番目に頻度の高い皮膚癌である。亜鉛は細胞老化を誘導し、皮膚有棘細胞癌の上皮内癌から進行癌へ進展、さらに浸潤・転移などの過程に重要な役割を担うと考えられる。

KEYWORDS

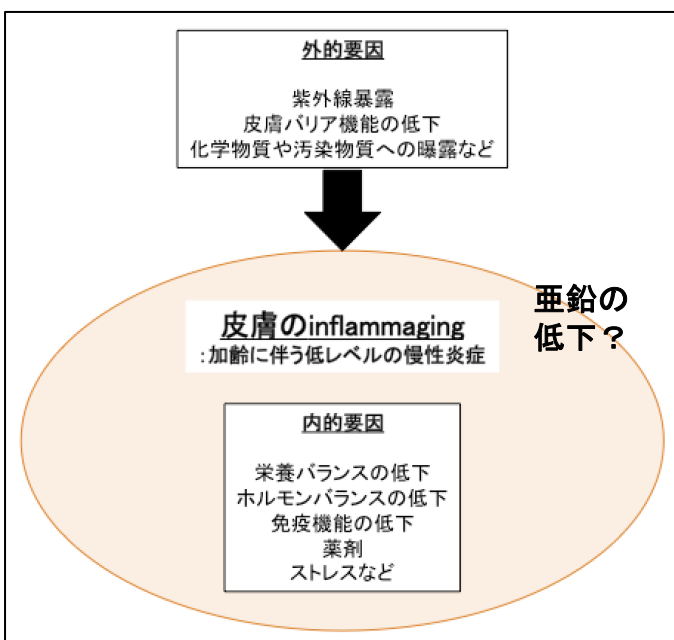
- 亜鉛
- 有棘細胞癌
- 皮膚老化
- アトピー性皮膚炎

SEEDS

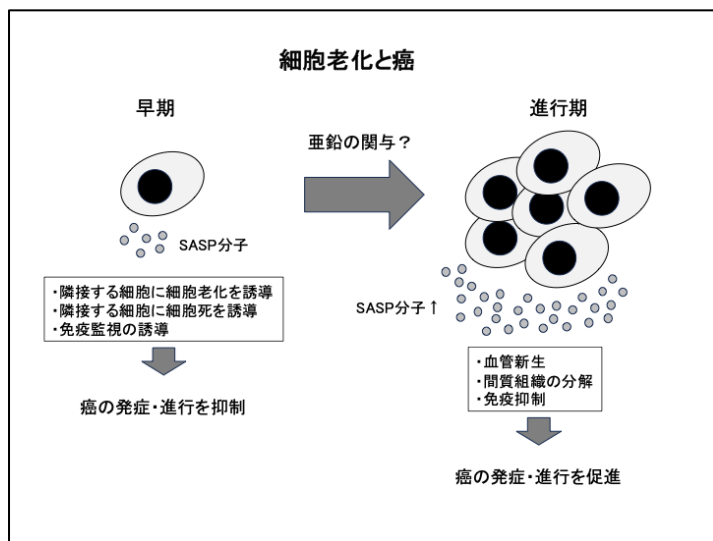
- 細胞培養実験
- PCR
- 免疫染色

NEEDS

- 細胞内遺伝子導入
- 遺伝子改変マウス作成



①亜鉛と皮膚老化



②亜鉛と皮膚癌の進展

③アトピー性皮膚炎: β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB)は、必須アミノ酸の1つであるロイシンの体内における代謝物であり、筋肉におけるたんぱく質合成を誘導する。近年特に高齢者のサルコペニアの予防改善に、HMBの単独もしくはアミノ酸との配合による摂取の有用性が示されている。HMBはT細胞からIFN- γ 、IL-17の産生を抑制する。皮膚は様々なサイトカインプロファイルによる多様な炎症性疾患を呈する場であり、HMBの皮膚の炎症性疾患への作用を検討している。



木下 真直

学部内講師 皮膚科学講座(皮膚免疫学)

KEYWORDS

- 皮膚免疫
- 自己免疫性皮膚疾患・炎症性皮膚疾患
- オミクス解析

SEEDS

- 皮膚免疫の解析手法(免疫染色)
- イメージング
- フローサイトメトリー解析など)
- 免疫学的なin vivoマウス実験
- トランスクリプトーム解析
- オミクス解析

NEEDS

- 一緒にサイエンスに挑もうとしてくれる仲間を求めています！

単細胞遺伝子発現解析(図3)を用いて乾癬、アトピー性皮膚炎などを種々の炎症性疾患、各種自己免疫性疾患の皮膚組織を網羅的に解析するのみならず、一次・二次リンパ組織や末梢血の解析を並行することで、皮膚を舞台とする免疫機構のダイナミクスを包括的に理解しようと研究を推進しています。

皮膚は外界からの異物の侵入を防ぐ構造的なバリア臓器であるのみならず、自然免疫と獲得免疫機構が協調して働き、免疫的な“要塞”を担う。特に最外層をなす表皮は、角化細胞のみならず、リンパ球やランゲルハンス細胞などさまざまな免疫細胞が配列する、生体の砦である(図1)。表皮に定着する表在細菌叢は、宿主である表皮と常に相互作用し、共存関係にある。また、表皮は紫外線や物理的刺激、微生物の付着など多くの外的刺激に晒されている。

表皮は、これら外界刺激から宿主を守りながら、恒常性を維持する存在である。また表皮にはさまざまな皮膚腫瘍や炎症性皮膚疾患、自己免疫性疾患が出現し、多彩な病態の舞台でもある。

PCR、サザンブロットングやウェスタンブロットングなど、かつての実験手法は、組織全体における単一の遺伝子や蛋白の発現解析に留まっていた。その後、フローサイトメトリーなどにより、特定の細胞集団における特定の発現解析が可能となった。技術革新により、組織全体の網羅的発現解析から、単一細胞レベルでの網羅的解析が可能となり、近年では、遺伝発現・蛋白発現を時空間情報とともに包括的に捉える技術など、オミクス解析が進歩している(図2)。

図1 生体の“要塞”としての表皮

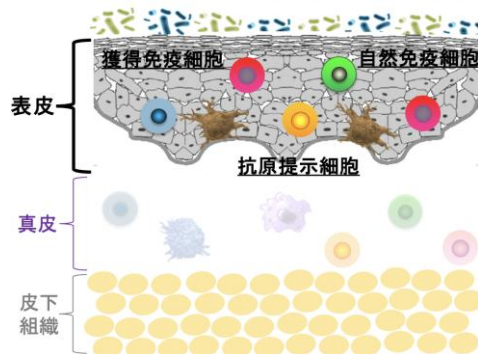


図2

分子生物解析のモダリティシフト

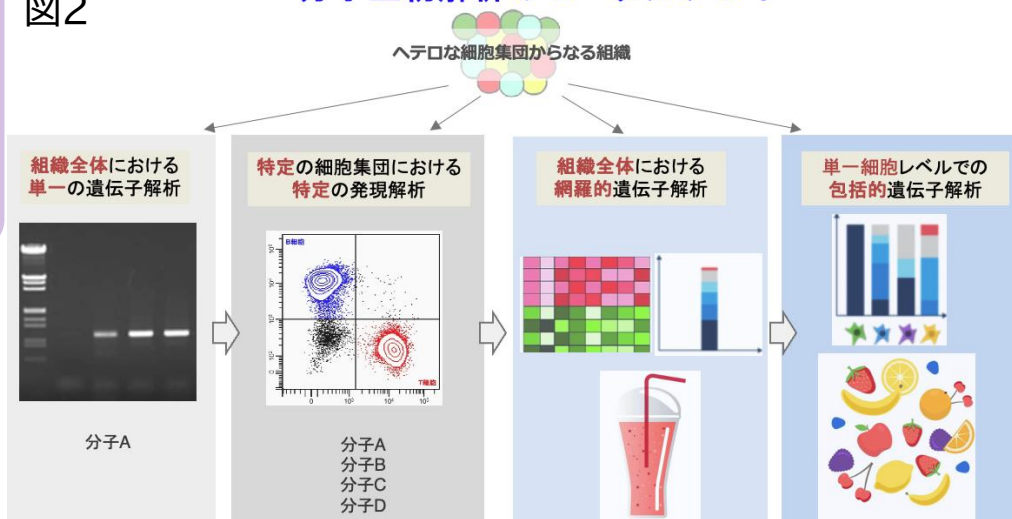


図3

単細胞遺伝子発現解析ワークフロー

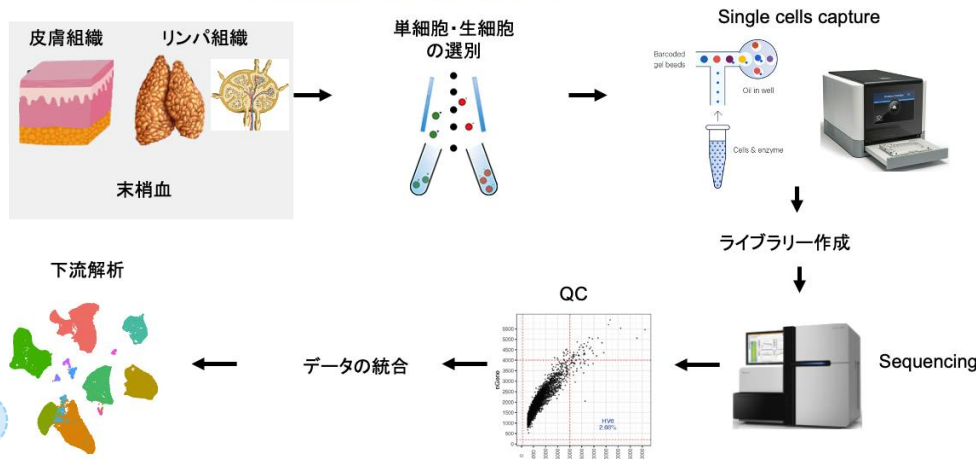


図4 自己免疫性皮膚疾患をめぐり免疫細胞の動態





- ① 消化器癌のバイオマーカー研究
- ② 診断・治療を目的とした液体生検に関する研究
- ③ 細胞外エクソソームによる新たな癌の進展機序の解明
- ④ 蛍光標識を用いた新たな癌診断手法の開発
- ⑤ 肝疾患ならびに肝病態における肝類洞免疫の役割の解析
- ⑥ 消化器外科における免疫栄養学の意義
- ⑦ 肝細胞癌治療における新規分子標的の検討
- ⑧ 消化器癌進展における、がん関連線維芽細胞の役割の検討
- ⑨ 消化器疾患における血小板の役割

市川 大輔

教授 外科学講座第1教室
(消化器外科、乳腺・内分泌外科)

KEYWORDS

- 癌病態研究
- 液体生検
- 消化器外科
- 低侵襲治療

SEEDS

- 血液中の遊離核酸の検出とその応用
- 血小板を用いた Drug Delivery System

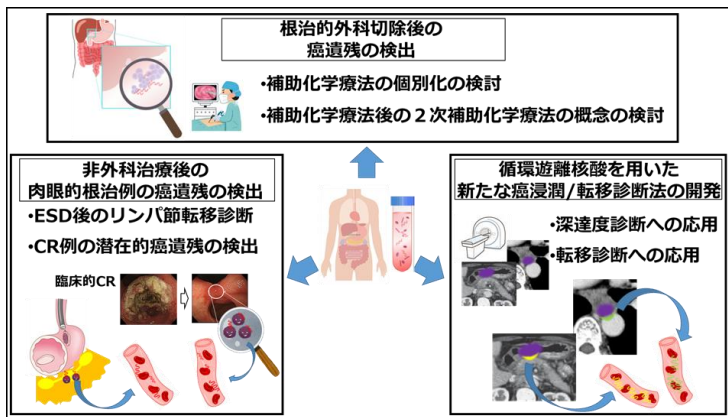
NEEDS

- 更に微量の核酸・蛋白・脂質の検出技術
- 腹膜播種に対する新たな治療法の開発

1. 液体生検を用いた消化器癌の新たな診断・治療体系の確立

病期/進行度診断に基づく癌診療の問題点は、画像診断や病理診断による層別化診療であることであり、更なる個別化診療の開発が喫緊の課題である。我々は、癌病巣や浸潤・転移部位の細胞由来核酸の検出による消化器癌の個別化治療に資する新たな診断・治療体系の確立を目指した研究を行っている。具体的には、液体生検を用いた非外科治療(内視鏡や化学/放射線治療)による臨床的完全奏功後の癌遺残検出法の開発や、その結果に基づく手術リスクも加味した新たな治療選択アルゴリズムの作成をめざしている。また、食道癌や胃癌切除後の潜在的癌遺残検出を用いた補助化学療法 de-escalation と“2次補助化学療法”という新たな概念の確立を目指し、癌浸

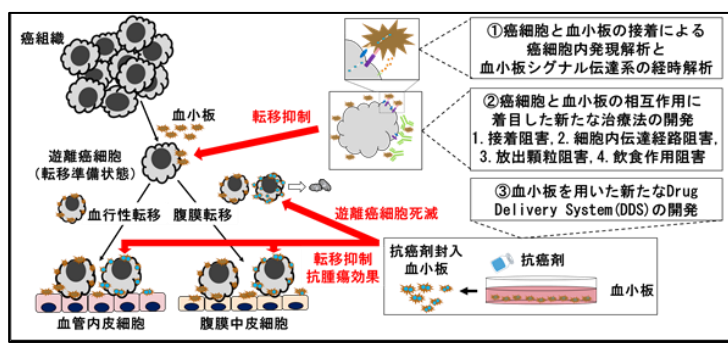
潤や転移によって損傷を受ける細胞の特異的な核酸の検出による新たな癌局所進展/転移診断の開発も行い、消化器外科領域における個別化治療の実践基盤の確立も目指している。



2. 癌細胞と血小板との相互作用に着目した新たな治療法の開発

転移準備状態にある遊離癌細胞と血小板の相互作用による遠隔転移の促進や免疫細胞からの回避等が報告されている。我々は、血小板と癌細胞との相互作用について解析し、血小板が癌細胞に特異的に接着することによって癌細胞の悪性度が顕著に増強することを報告してきた。その結果を基に、血小板と癌細胞が特異的に接着する性質に着目し、新たな治療標的の探索ならびにその臨床応用の可能性を検討している。具体的には、血小板による癌細胞の悪性度増強に関する分子機序を解明を目指し、これら知見を基にした血小板と癌細胞との接着阻害や情報伝達阻害による新たな治療法の有用性を検討している。一方で、血小板が癌細胞に特異的に接着する性質を利用した

癌剤含有培養液中の短期培養によって血小板内に封入した抗癌剤を癌細胞に特異的に送達する新たな Drug Delivery System の開発を行い、その有用性も検討している。



医学域



雨宮 秀武

講師 外科学講座第1教室
(消化器外科、乳腺・内分泌外科／肝臓)



1 研究の背景

これまで非アルコール脂肪性肝疾患と呼ばれていたアルコール多飲に起因しない脂肪性肝疾患に対して、2020年にInternational Expert Panelより生活習慣病などによる代謝異常に関連する脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; 以下、MAFLD) という新しい疾患概念が提唱された。日本では、近年、これまで肝発癌の主因であったC型肝炎ウイルス感染からの肝細胞癌発症が減少する中、メタボリック症候群の増加によりMAFLDに伴う肝硬変を背景とした肝細胞癌の罹患率が増加しつつある (Llovet JM et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2023)。その治療として代謝異常改善薬がMAFLDの治療薬となりうることを示唆されているが未だ承認された治療薬はなく、病態の解明は終末期に認める肝細胞癌の発症抑制と治療において重要である。

MAFLDによる肝細胞癌発生に至る機序の詳細は未だ十分ではないが、肝内酸化ストレス(oxidative stress; 以下、OS)の関与が示唆されている (Gabbia D, et al. Biomedicines. 2021)。肝臓は代謝と免疫を担う中心臓器である。代謝の中心である肝細胞では、ミトコンドリアがエネルギーの供給源として重要な役割を担い活性酸素種(reactive oxygen species; 以下、ROS)を大量に産生する。また、小胞体ではチトクローム P450が活性酸素(reactive oxygen species; 以下、ROS)を産生する。一方、肝類洞免疫の中心である肝マクロファージ(以下、Mφ)もまた NADPH oxidaseを介して大量のROSを産生する。その結果として肝臓は高度のOSにさらされる。このように、肝MφもOSの発生源として重要である (Hammerich L et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2023)。

KEYWORDS

- MAFLD
- 肝細胞癌

SEEDS

- 肝類洞壁細胞の分離と培養
- 肝類洞壁細胞を用いた分子的な解析

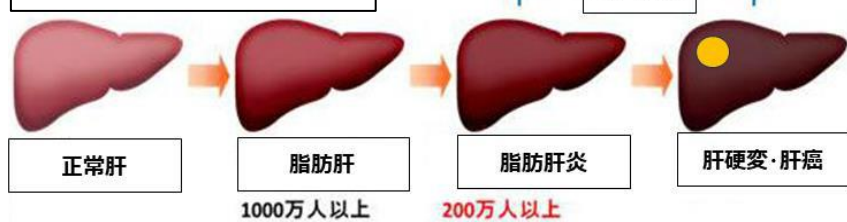
NEEDS

- メタボロミクス解析
- 腸内細菌叢解析

Mφは肝臓に最も多く存在し、貪食による異物除去、ROSやサイトカインなどの産生、抗原提示など、種々の働きを有しており、肝細胞性免疫機構において中心的な役割を果たしている。しかし、Mφの過剰な活性化は、ROSや症性サイトカインの産生増加により臓器障害を引き起こし、人体にとって有害である (Kono et al. J. Leukoc. Biol. 1998;

Amemiya and Kono et al. J. Surg. Res. 2011)。一方、MAFLDにおいても、その病態進行に伴いMφの増加と炎症性サイトカイン産生が亢進し、肝臓の炎症と肝細胞壊死に伴う線維化が惹起される (Hammerich L et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023; Kono et al. Clin. Experiment. Gastroenterol. 2020)。これらの結果はMφがMAFLDの病態進行ならびに肝発癌に関与していると考えられる。

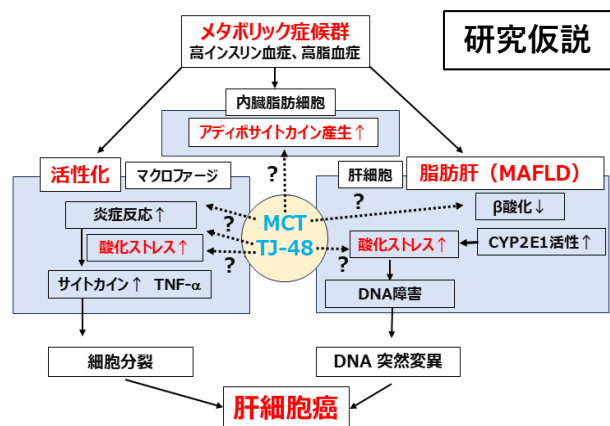
脂肪肝から発癌への推移



2 研究の内容

これまでに十全大補湯(以下、TJ-48)がMφの活性化を抑制し、炎症性サイトカインならびにROS産生を抑制しOSを軽減することで肝発癌を抑制すること報告した (Tsuchiya, Amemiya and Kono et al. Int. J. Cancer 2008)。さらに、飽和脂肪酸である中鎖脂肪酸 (medium-chain triglycerides; 以下、MCT) がMφ活性化抑制による抗酸化作用により高脂肪食による脂肪肝を改善し、化学物質誘発肝発癌を抑制することを報告した (Kono et al. Am. J. Physiol. 1999; Kono and Wakana et al. Anticancer Res. 2019)。

本研究では、I: MAFLDを背景とした肝細胞癌発癌原因の1つとして、活性化肝Mφ由来のOSが関与する、II: TJ-48はMφ活性化を抑制し、①高脂肪食摂取による脂肪肝と肝線維化の改善、②肝内OS発現軽減により発癌抑制する、III: MCTは脂肪細胞の”①肝細胞・酸化の改善、②アディポサイトカイン産生抑制、③Mφ活性化抑制により、肝細胞癌発症の背景因子となる脂肪肝と肝内OSを改善するという仮説を立て、以下を検討する。1) 自然発症MAFLDモデルを用いて、MAFLDの各病態におけるMφ由来ROS関与とMφの機能と動態変化の解析、2) TJ-48投与によるMAFLDの各病態の改善と肝発癌抑制効果の検討、3) MAFLDにおける炎症発症機序を解明する目的で、TJ-48の臓器Mφ抗酸化作用に与える効果の検討 (in vivoとin vitroでの検討)、4) メタボリック症候群関連脂肪肝への効果に関して、MCTの内臓脂肪細胞活性化抑制と脂肪肝改善効果への作用。





河口 賀彦

講師 外科学講座第1教室
(消化器外科、乳腺・内分泌外科／食道・胃)

1. 研究の背景

食道扁平上皮癌は、消化器癌の中でも特に予後不良な難治癌であり、手術、放射線治療、化学療法の集学的治療を行っているが、いまだ満足いく結果は得られていない。近年、新たな癌治療の選択肢として、癌細胞における特定分子を標的とした分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤などが開発され、食道癌にも臨床応用されている。

我々は、食道扁平上皮癌において約35%にEGFRが発現し、さらに抗EGFR抗体(ErbitaxTM)が食道扁平上皮癌に対して、抗体依存性細胞傷害(ADCC)および増殖抑制作用により抗腫瘍効果を発揮することを報告してきた。またEGFRにはRAS/RAF/MAPK経路、PI3K/AKT/MTOR経路、JAK/STAT経路などの下流シグナル経路が存在し(図1)、その一つであるRAS遺伝子の変異が癌の増殖に関与しているとされている。

さらに抗EGFR抗体薬の抵抗性に、BRAF遺伝子、PIK3CA遺伝子、HER2遺伝子、MET遺伝子、P53遺伝子異常が影響するとの報告もなされている。特にP53遺伝子異常は本邦における95%を占める食道扁平上皮癌の約半数の症例に変異があると報告されている。これらが放射線治療や化学療法などの集学的治療の過程で変異することにより、耐性が生じ、治療効果の低下につながる。治療過程において組織採取による検討は困難なことが多く、液体生検を施行することにより、リアルタイムに腫瘍の状況に把握でき、治療効果不十分な状況の早期発見から、よりテーラーメイド医療が可能になると考える。

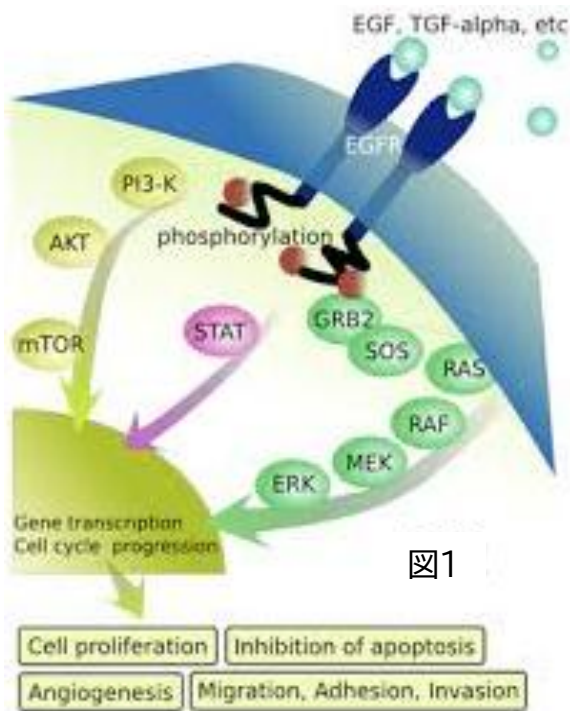


図1

2. 研究の内容

1) “液体生検(Liquid biopsy)”による遺伝子変異検出における臨床的意義の検討

食道癌患者におけるTP53, HER2, MET, BRAF, RASなどの遺伝子異常の解析結果と臨床病理学的因子の検討を行い、その臨床的意義を検証している。さらに、術前化学療法におけるこれらの遺伝子変異の変化、特に治療開始超早期における遺伝子変化を検出し、臨床経過や治療効果へのバイオマーカーと成りえるか検討を重ねている。

2) 進行・再発食道癌における遺伝子変異解析の有用性の検討

進行・再発食道癌患者ならびに健常対照者の血漿中DNA断片を抽出し、TP53, HER2, MET, BRAF, RASなどの遺伝子異常の定量解析を行い、これらの結果と、原発巣における遺伝子変異の有無との相関から、カットオフ値の決定ならびに同手法の有用性を検討している。さらに、再発食道癌などで行う化学療法や放射線などの治療に伴う遺伝子変異の変化をリアルタイムに解析し、治療効果との関連を検証する予定である。

KEYWORDS

- 食道癌
- 胃癌
- 抗体療法

SEEDS

- Cell-free DNAの抽出

NEEDS

- 切除標本の癌部・非癌部
各々からのDNA抽出



中島 博之

教授 外科学講座第2教室
(心臓血管外科、呼吸器外科、小児外科)

1. 研究の背景と目的

- 偽腔開存型慢性大動脈解離に対して、Frozen elephant trunkを使用した全弓部置換術が行われており、良好な早期成績が報告されている。
- 術後遠隔期に血栓化していない腹部での拡大予測因子は今まで明らかになっていない。
- 当科では放射線科と協力し、血流の流速、方向を実測することが可能な4D flow MRIを用いて術後偽腔拡大因子の評価を行っている。

KEYWORDS

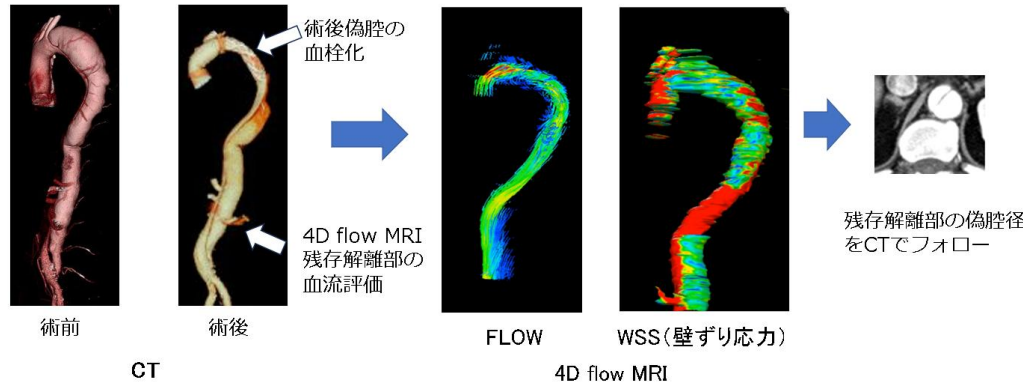
- 術後拡大因子
- 慢性大動脈解離に対する外科治療

SEEDS

- 慢性大動脈解離に対する外科治療
- 術後血流解析

NEEDS

- 検討症例

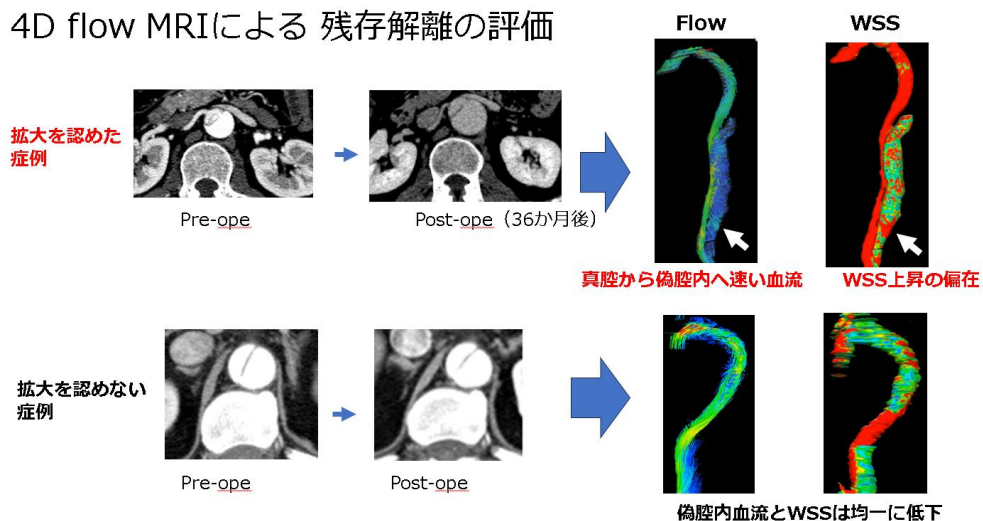


2. 評価方法

大動脈解離の術後、残存乖離の血流評価のため4D flow MRIを撮像、画像解析偽腔内の血流の流速、WSS(壁すり応力)

3. 解析結果の例

4D flow MRIによる 残存解離の評価





榊原 賢士

講師 外科学講座第2教室
(心臓血管外科、呼吸器外科、小児外科)

4D Flow MRIを用いて心臓手術前後における左心室および左心房内の渦流とエネルギー損失を定量化し、術後の心不全の発症予防を目指す

最近、左心室機能は維持されていても左心房の機能低下により心不全のリスク要因となることが報告されており、われわれは、心臓手術前後での左心房の機能に注目している。

詳細な血流動態を3次的に評価することできる4D Flow MRIを用いて、心臓手術前後の左心房の渦流や容積変化、エネルギー損失を正確に把握することは、今まで見逃されていた

術後合併症を早期に検出できる可能性があり、術後管理の精度が飛躍的に向上すると考えられる。

KEYWORDS

- 心臓血管外科
- 大動脈疾患の血流解析
- 左房内の血流解析

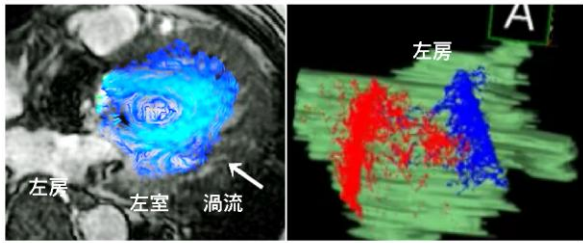
SEEDS

- 左房・左室の血流解析

NEEDS

- 検討症例

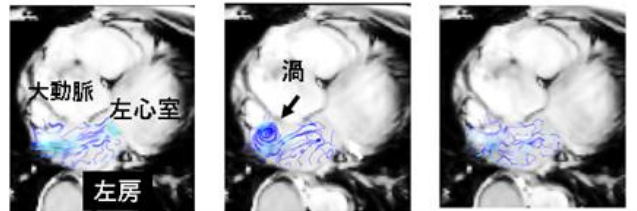
4 D flow MRIの特長



左室内の渦流の可視化 左房内の血流評価(3次元解析)

- ・ 実測データで3次元の任意の断面で解析可能
- ・ 心腔内の血流 (渦など) 可視化
- ・ 壁すり応力、エネルギー損失など計算できる

正常症例における左房内の血流 (4 D flow MRI)

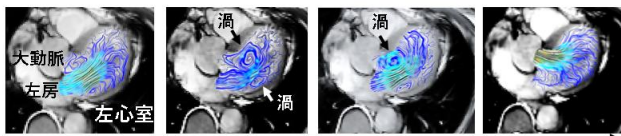


拡張期

収縮期

- ・ 拡張中期、大型な渦を一つ形成 (研究代表者解析)

正常症例における左心室内の血流 (4 D flow MRI)

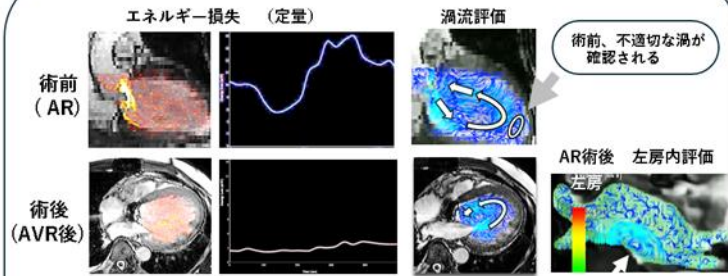


拡張期

収縮期

- ・ 左室に拡張早期、僧帽弁周囲に2つの渦を形成
- ・ 拡張中期以降、大型な渦を一つ形成する (研究代表者解析)

AR術前後 左心室評価



- ・ 術後拡張期中期 左心室の渦が2→1つ (渦流の適正化)
- ・ 術後エネルギー損失が低下

左房内の渦 1つ (渦流の適正化と予測している)

加賀 重亜喜

講師 外科学講座第2教室
(心臓血管外科、呼吸器外科、小児外科)

最近では心臓血管疾患の手術適応が拡大されており、Frailtyを伴った後期高齢者の手術も増加している状況である。一般に心臓外科手術を控えた患者は、入院前より心負荷がかからないよう安静生活をしており、健常者と比較し活動量も低下している。さらに術後は、創部の疼痛、点滴やドレーン類の挿入などにより活動量が低下することから、除脂肪体重の減少、骨格筋量の減少をきたしやすく、術後合併症との関連が報告されている。

これまで周術期患者の筋力・筋肉量の変化は、看護師や患者の主観に基づいて判断され、患者のケアに活用されてきた。周手術期患者の筋力・筋肉量に関する研究を概観すると、消化器がん患者でサルコペニアが合併症に及ぼす影響や合併症発症の予測因子としての有用性を評価した研究が散見されるのみで、心臓外科患者の周術期における筋力・筋肉量の変化に着目した調査はほとんどない。Frailtyを伴っている場合、侵襲度が高い心臓大血管手術後にベットからの離床が進まず要介護となる可能性が高くなることが予測される。そのため心臓血管外科手術を受ける高齢者では、術前にFrailtyを伴っているかどうかを診断し、早期に適切な介入を行うことにより生活機能の維持・向上を図ることが可能で最終的に手術成績向上につながると考えられる。一方で、高齢者は、転倒を機に活動量が減少し、虚弱(フレイル)が加速する。後期高齢者の1年間の転倒発生率は約30%といわれており、その主たる要因の一つに下肢筋力の低下や筋力バランスの変化や筋肉量の減少が挙げられている。周術期リハビリテーションの際に、転倒リスクを予測することも手術成績向上に極めて重要であることが考えられる。Frailtyを伴っている場合、心臓血管手術術後、合併症発症、要介護、せん妄となる可能性が高くなることが予測される。そのため心臓血管外科手術術前にFrailtyを判定し、術前、適切な介入(栄養、筋力トレーニング)を行うことにより、生活機能の維持・向上を図ることができ最終的に手術成績向上につながると考えられる。厚生労働省作成の基本チェックリストを基にしたFrailty評価システムの開発に焦点を当てており、これは日本独自の方法論を世界に発信することになる。これにより、日本が独自に開発した評価システムが世界中の医療機関で標準的に使用されることを目指し、国際的な医療分野において日本のプレゼンスを強化したい。

KEYWORDS

- フレイル
- リハビリテーション

波呂 浩孝

教授 整形外科学講座(脊椎脊髄疾患)



背景: 腰椎椎間板ヘルニアは20~40才の青壮年期に好発し、急性期には高度の腰下肢痛や神経障害を伴うため、社会経済的活動が大きく制限される。一方で、腰椎椎間板ヘルニアは発症から3か月程度で保存療法により軽快する。よって、治療の原則は保存療法であり、その方法は安静と非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が消炎鎮痛目的に投薬されるが、国内外の多くのガイドラインでは推奨される投薬はない。また、温熱治療や牽引などの理学療法やマニピュレーションについても、推奨されていない。現在実施されている保存的治療は対症療法であり、変性椎間板が脊柱管あるいは椎間孔、外に膨隆、脱出して神経根や硬膜管を圧迫し、炎症を惹起するという本疾患の病態に対する根治的治療とは言えない。我々は椎間板ヘルニアが経時的に退縮するメカニズムを解明し、MMP-7が重要な役割があることを解明した。ヒトリコンビナントMMP-7(KTP-001)を開発し、腰椎椎間板ヘルニアの新たな治療選択肢となる可能性について検討している。

AMEDの橋渡し研究PGのpreCおよびCに採択され、医師主導治験(Phase I/IIa)を実施し、KTP-001が安全性と忍容性で良好であり、探索的な有効性も認められた。次相では推奨用量と有効性について検討する計画を実施している。

KEYWORDS

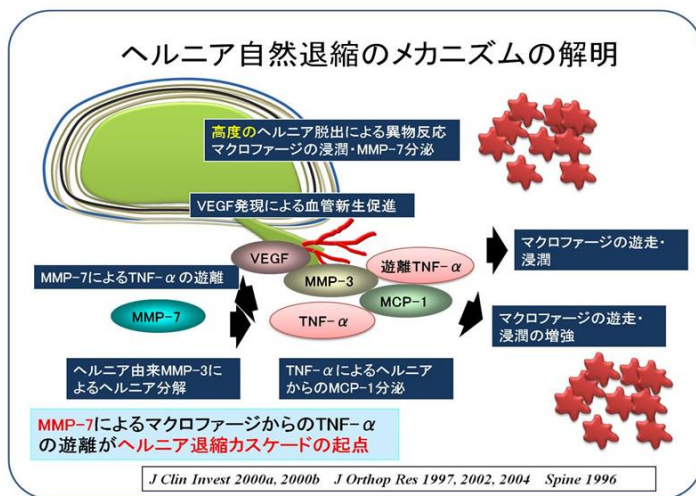
- 腰椎椎間板ヘルニア
- 椎間板内治療
- ヒトリコンビナント
- マトリックスメタロプロテアーゼ

SEEDS

- 脊椎脊髄疾患に対する臨床

NEEDS

- 現在、アカデミック間、企業間でプロジェクトを進捗しています。



PMDAと合意した治験デザイン

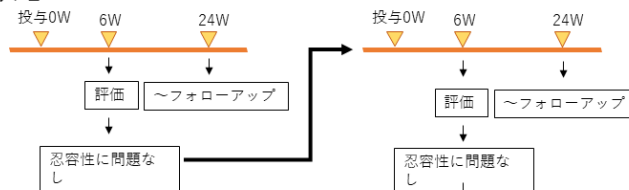
事前面談 (2019.9.24.) → RS戦略相談 (2019.12.27.) → フォローアップ相談 (2020.3.17.)

<コホート1: Sham 3例 & 低用量投与 3例> <コホート2: 中用量投与 6例> <コホート3: 高用量投与 6例>

来院	投与	評価	経過観察
-2W	0W	6W	~24W

- ・ 来院から2w以内に投与開始
- ・ 投与開始後6w時点で評価を実施
- ・ 24Wまで経過観察

<コホートスケジュール>



[コホート1は、Sham群3例、低用量群3例をランダム化して割付し、被験者には知らせない単盲検で実施する。]

忍容性が認められた場合に例数を追加しさらなる安全性と有効性を検討

市川 二郎

特任准教授 整形外科学講座(骨軟部腫瘍)

KEYWORDS

- 骨肉腫
- 腫瘍微小環境
- 血小板
- マクロファージ

SEEDS

- 細胞培養
- WB
- PCR
- マウス

NEEDS

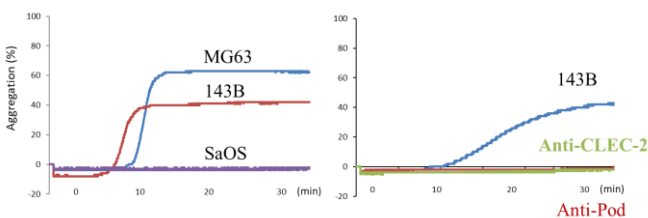
- 遺伝子解析
 - RNAseq
 - Single cell など

背景:骨肉腫は腫瘍細胞が類骨あるいは骨を直接生産する悪性非上皮性腫瘍と定義される。10歳台に好発し血行性遠隔転移をきたし予後不良であり、40年前には5年生存率は10-15%にすぎなかったが、手術療法の進歩、系統的化学療法の導入により現在70%程度に生存率が上昇した。しかしながら、この30年ではその生存率はほぼ変化がなく、更に現行の化学療法薬剤では強い副作用が問題となっており、新規治療ターゲットの検索は急務である。

我々の研究室では肉腫(特に骨肉腫)の腫瘍微小環境に注目し、肉腫による凝固系や血小板の活性化の詳細を報告してきた。更にマクロファージと肉腫の相互作用を検討して腫瘍関連マクロファージ(TAM)の骨肉腫への促進的な効果を明らかにした。以下にその一部を紹介したい。

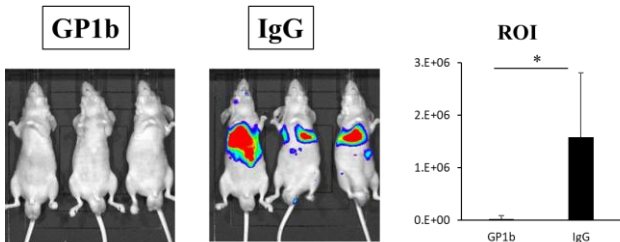
★血小板と骨肉腫;骨肉腫ポドプラニンと血小板CLEC-2との相互作用を治療標的として研究

骨肉腫細胞による血小板凝集



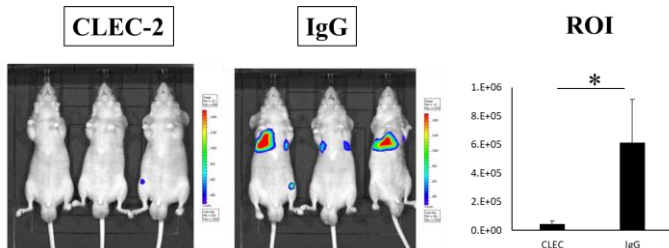
血小板と骨肉腫との共培養で凝集が起こり、CLEC-2なしポドプラニン抗体で抑制される

血小板減少による肺転移抑制



血小板減少により尾静注モデルでの骨肉腫の肺転移は抑制される

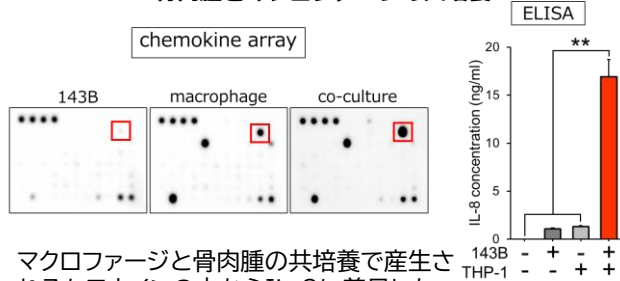
CLEC-2抗体による肺転移抑制



血小板CLEC-2発現を低下させることで骨肉腫の肺転移は同様に抑制される

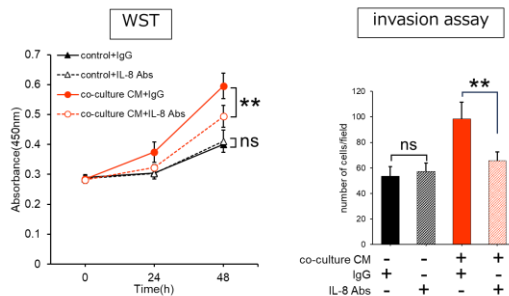
★マクロファージと骨肉腫;骨肉腫とマクロファージの相互作用により誘導されるケモカインの特徴と治療への応用

骨肉腫とマクロファージの共培養



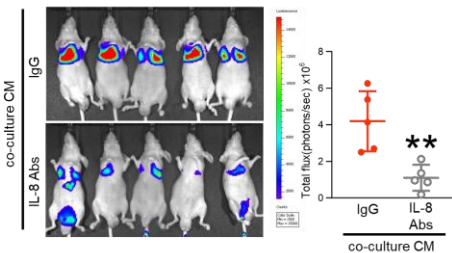
マクロファージと骨肉腫の共培養で産生されるケモカインの中からIL-8に着目した。

IL-8抗体による骨肉腫の増殖、浸潤抑制効果



マクロファージと骨肉腫の共培養上清にIL-8中和抗体を加えると増殖、浸潤とも抑制される

in vivoでのIL-8抗体の増殖・転移への効果



VivoモデルでもIL-8中和抗体を加えると増殖が抑制された

大場 哲郎

講師 整形外科学講座(脊椎)



KEYWORDS

■ 骨格筋変性

SEEDS

■ 画像の定量化

NEEDS

■ 免疫染色

■ In vitroの最新技術

成人脊柱変形に対する手術治療は合併症など課題が多く、患者・医療費への負担は計り知れない。手術に至らないため病態の解明と予防的治療方法の確立が急務である。申請者らはMRIを用いた研究で本疾患の病態に体幹筋の萎縮・脂肪変性が関与することを明らかにした。そこで本研究では、体幹筋の萎縮・脂肪変性メカニズムに重要な役割を果たす標的分子としてAZGP1を候補とし(1)臨床サンプルを用いてAZGP1の発現と骨格筋の萎縮・脂肪変性の相関 (2) In vitroで筋芽細胞の増殖・分化・脂肪化にAZGP1の与える影響を明らかにし、体幹筋にアプローチする新規分子治療の確立を目指す。

現在、成人脊柱変形に対する保存治療は鎮痛剤の処方やコルセット、リハビリテーションが行われているが効果が十分とは言えない (Keshavarzi F et al. Disabil Rehabil 2022)。この問題の背景には、成人脊柱変形の病因がいまだに未解明であることが挙げられる。脊柱が変形する要因として、骨粗鬆症や椎間板および椎間関節の軟骨の変性が知られている。しかし現状では骨や軟骨へのアプローチだけでは治療戦略として不十分であるため、我々は体幹筋肉の変性に着目した(図1)。

骨格筋は、筋衛星細胞により活性化された筋芽細胞の増殖・分化・融合により再生される。近年では損傷した骨格筋細胞からマイオカインが放出され、筋衛星細胞や筋芽細胞を活性化し、骨格筋の再生を促進するメカニズムが明らかになった。これらの過程は加齢や慢性炎症により代謝が低下し脂肪変性することが指摘されている(Soua V et al. Nature2014)(図2)

図1. 成人脊柱変形の体幹筋

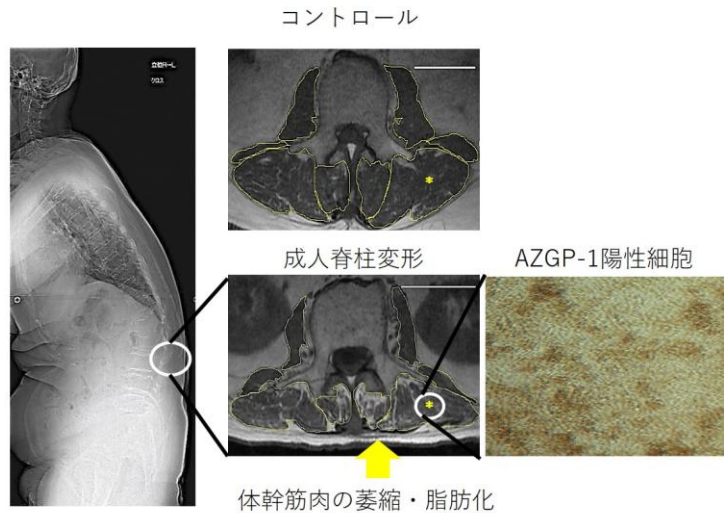
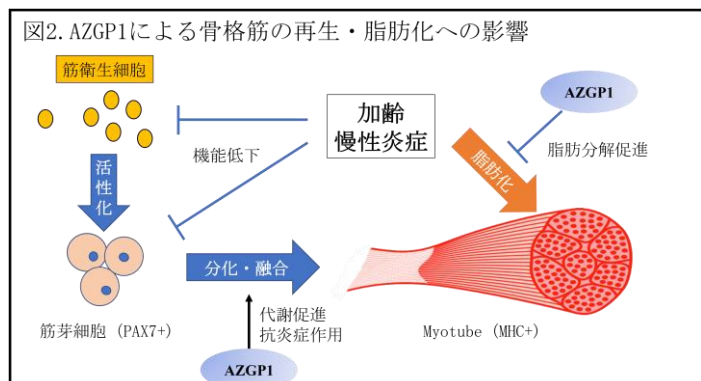


図2. AZGP1による骨格筋の再生・脂肪化への影響



若生 政憲

講師 整形外科学講座(小児整形外科)

われわれは以前より当大学の出生コホートセンターと協力し、小児の大規模コホートデータ(エコチルやまなし)を元に様々な調査を行ってきた。特に小児の足部形態や体組成、立位安定性を重心動揺計や体組成計で計測し、これらの関連性についてはすでに学会や論文にて報告済である(下記)。また、動画撮影を用いた股関節不安定性の評価法(下図)については特許(第6832215号)を取得している。今後これらを臨床応用し、成人股関節の不安定性の評価や小児における発育性股関節形成不全のスクリーニング調査等に活用していきたい。

エコチル やまなし

(a) Spearman's correlation coefficient between FT score and body composition.

	Boys		Girls	
	r	p-value	r	p-value
Height	0.115	0.057	0.167	0.003
Weight	0.100	0.097	0.171	0.003
Rohrer index	0.016	0.798	0.062	0.281
Body fat	0.045	0.456	0.103	0.074
Predicted muscle mass	0.109	0.072	0.162	0.005

	Boys		Girls	
	r	p-value	r	p-value
Height	-0.013	0.829	0.038	0.514
Weight	0.229	0.000	0.212	0.000
Rohrer index	0.375	0.000	0.316	0.000
Body fat	0.291	0.000	0.178	0.002
Predicted muscle mass	0.127	0.036	0.187	0.001

FT score, floating toe score; CSI, Chippaux-Smirak Index

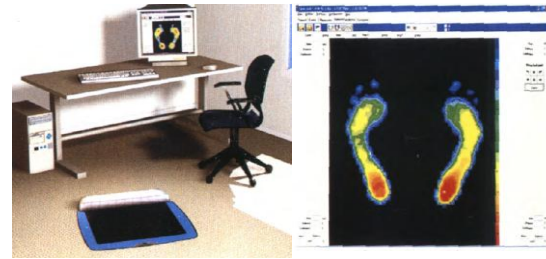


Table 3. Spearman's correlation coefficient between FT score and lower limb muscle weight and lower limb muscle weight/height

	Female (n=62)		Male (n=56)	
	Right	Left	Right	Left
MW	-0.102	0.110	0.006	-0.076
A-MW	-0.090	0.161	0.077	-0.064

FT: floating toe; MW: muscle weight; A-MW: muscle weight adjusted for height (muscle weight/height).

小児において扁平足は肥満と関連するが、筋肉量とは関連しない。浮き趾は全身の筋肉量、下肢の筋肉量と関連しない。

Wako M. J Phys Ther Sci, 2023
Wako M. Foot Ankle, 2022

Table 3. Floating toe score (mean ± SD) and classification.

FT score	classification n (%)	female (n = 216)			male (n = 180)		
		EO	EC	p-value	EO	EC	p-value
	FT	3.6±2.4	4.4±3.1*	0.000	3.7±3.3	4.9±3.7*	0.000
	incomplete	211 (97.7)	205 (94.9)		172 (95.6)	165 (91.7)	
	contact toe	5 (2.3)	10 (4.6)		6 (3.3)	13 (7.2)	
		0 (0)	1 (0.5)		2 (1.1)	2 (1.1)	

Table 4. Pearson's correlation coefficient of the measurements.

	FT score			
	female	p-value	male	p-value
a: eyes-open condition				
COP-path	0.275	0.000	0.495	0.000
COP-area	0.220	0.001	0.480	0.000
b: eyes-closed condition				
COP-path	0.411	0.000	0.545	0.000
COP-area	0.352	0.000	0.578	0.000

EO = eye open, EC = eye closed, FT = floating toe.
COP-path = the total displacement of center of pressure. COP-area = the area of the mean center of pressure.

小児において浮き趾は閉眼時に改善。重心動揺と浮き趾は有意に逆相関。この傾向は閉眼状態の方が顕著であり、閉眼による動揺性を足趾で安定化させようとする結果、浮き趾が改善す津ものと考えられる。

Fujimaki T. PLoS One, 2021

KEYWORDS

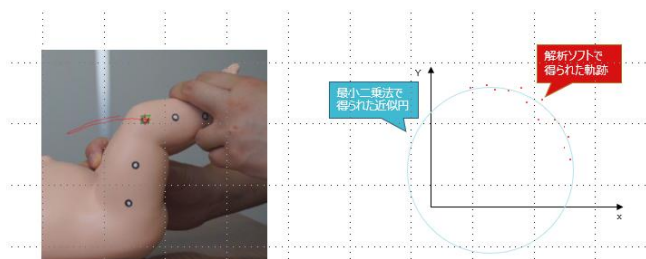
- 小児整形外科
- 扁平足
- 浮き趾
- 先天性股関節形成不全

SEEDS

- 蓄積した小児のコホートデータ
- 特許技術

NEEDS

- 小児の動作解析 など



谷口 直史

講師 整形外科学講座(リハビリテーション科/関節)

日本は超高齢社会となり高齢者の健康寿命の延伸が国家課題となり、日本整形外科学会より2007年にロコモティブシンドロームという概念が提唱された。ロコモティブシンドロームは「運動器の障害によって移動能力が低下した状態」を示す。著しい移動能力の低下は社会福祉サービスの必要性を上昇させる。ロコモティブシンドロームは身体機能評価の「立ち上がりテスト」「2ステップテスト」と患者立脚評価の「ロコモ25」からなるロコモ度テストで診断され、様々な疾患がロコモティブシンドロームを惹起することが報告されている。

下肢変形性関節疾患や脊椎疾患では下肢機能障害や神経障害により移動能力低下や日常生活に支障をきたすようになると外科治療の適応となる。下肢変形性関節疾患に対しては人工関節手術(股:THA、膝:TKA)、成人脊柱変形に対しては脊椎固定術(T/LIF)が行われており、年々手術件数は増加している。これらの下肢関節や脊椎の変性疾患に対し手術を要する患者は、移動能力が低下しておりロコモティブシンドロームを併存している(図1)。疾患ごとの術前後ロコモティブシンドロームの経過の相違を知ることは、術後必要とされる社会福祉資源の適切な分配に役立つ。

下肢関節(股・膝)および脊椎の変性疾患の手術後(脊椎:T/LIF群、股:THA群、膝:TKA群)は、ロコモティブシンドロームの改善経過が異なることを示した(図2)。Taniguchi N, et al. Mod Rheumatol 2022

KEYWORDS

- 変形性関節症
- 変形性脊椎症

SEEDS

- 下肢人工関節手術などの手術手技

NEEDS

- 地域高齢者の運動器検診などについて行政との連携

図1

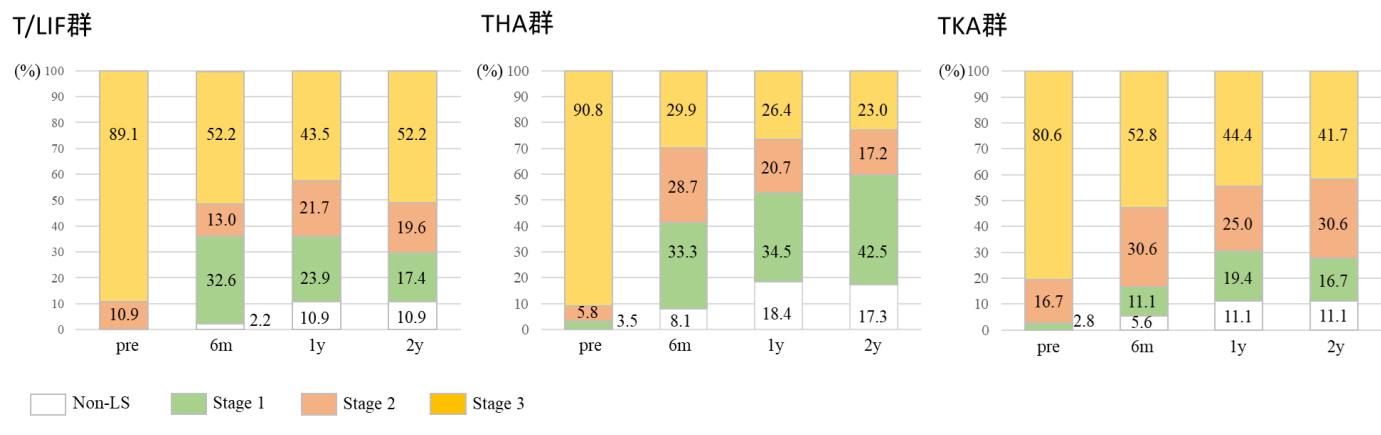
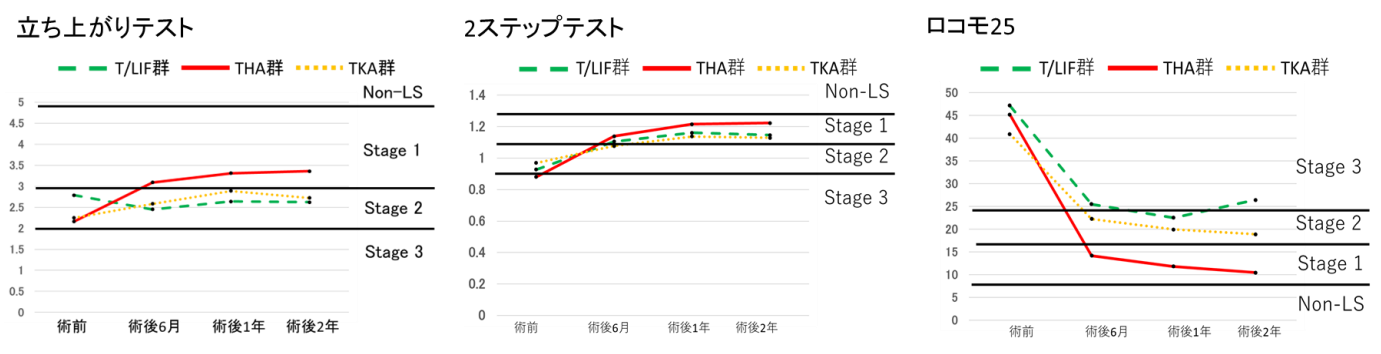


図2



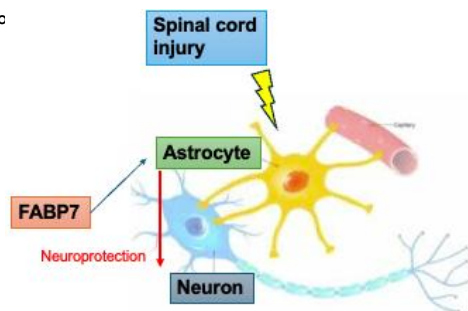
八木 貴

病院准教授(講師) 脳神経外科学講座
(脊椎脊髄末梢神経)

1. 脊髄損傷に対する神経保護治療の開発

脊髄損傷後の新規神経機能回復促進治療の開発を目的に研究を行っている。我々は、齧歯類のアストロサイトに発現し、脳損傷後に保護的に機能する脳型脂肪酸結合タンパク質(FABP7)に着目し、脊髄損傷後のFABP7の役割を検討した。FABP7ノックアウト(KO)マウスでは、脊髄損傷後の運動機能回復が野生型マウスよりも不良であり、FABP7が脊髄損傷後のアストロサイトの調整を介して神経保護作用を持つことを示した。今後、マウス脊髄損傷モデルを用いてその詳細機序を検討していく。

・ *Senbokuya et al., J Neurosurg Spine. 31:291-297, 2019*



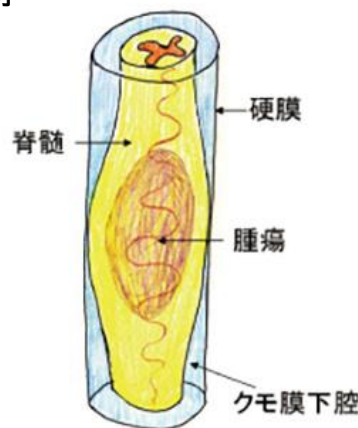
脊髄損傷に対する 神経保護治療の開発

2. 脊髄髄内腫瘍の外科治療の成績と特徴の解明

稀少疾患である脊髄髄内腫瘍に対し、多施設共同研究を通じて全国の脳神経外科施設から症例を集積し、手術治療成績および予後改善因子の解析を行った。稀な脊髄硬膜発生軟骨肉腫や上衣下腫についてその特徴を明らかにした。

更なるサブ解析を予定している。

・ *Saito et al., World Neurosurg. 145: 376-380, 2021*
・ *Yagi et al., Neurospine 20(3):735-746, 2023*

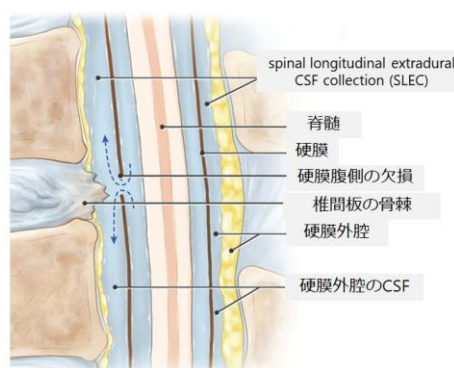


脊髄髄内腫瘍

3. 脊髄硬膜病変の病態解明

近年、脊髄硬膜の欠損や損傷により神経障害を引き起こす疾患として、duropathiesという概念が提唱されている。我々は、この疾患概念に含まれる脳表ヘモジデロシスや脊髄腹側くも膜下血腫の症例に対し、内視鏡を用いて脊髄腹側の硬膜病変を手術中に観察し、その病的解剖や病態について新たな知見を発見し、報告してきた。未解明な点も多く、今後手術症例を蓄積しその病態を明らかにしていく。

・ *Murase et al., Interdiscip Neurosurg. 31, 101709, 2023*
・ *Tanzawa et al., J Neurosurg Case Lessons 8(18): CASE24435, 2024*



脊髄硬膜病変

KEYWORDS

- 神経保護
- 低侵襲脊椎手術

SEEDS

- 脊髄損傷モデルマウス作製
- 脊椎脊髄疾患全般に対する外科治療
- 内視鏡的ヘルニア切除やピンポイントで頸椎神経根を除圧する低侵襲脊椎手術

NEEDS

- 手術支援ロボット開発における医工連携



齧歯類モデル動物を用いた
脳卒中後神経障害機序の解明と新規保護治療の開発(基礎研究)
もやもや病の病態解析や高難度血管障害治療法の開発(臨床研究)

吉岡 秀幸

准教授 脳神経外科学講座(脳血管障害)

KEYWORDS

- 虚血性神経細胞障害
- 脳保護療法
- もやもや病
- 脳動脈瘤

SEEDS

- 各種脳卒中モデル作製
- 高次脳機能障害の可視化
- もやもや病や脳動脈瘤などの脳卒中臨床データ(病理検体含む)

NEEDS

- 網羅的遺伝子解析
- 術中モニタリングシステムの新規開発

1. 齧歯類モデル動物を用いた脳卒中後神経障害機序の解明と新規保護治療の開発

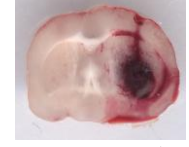
- ◆ 齧歯類(マウスとラット)局所もしくは全脳虚血モデル、脳出血モデル、くも膜下出血モデルを用い、各種脳卒中後の神経障害の機序を研究している。脳卒中後酸化ストレスやミトコンドリア障害の他、近年ではグリア細胞の役割を薬理学講座と共同研究をしている。
- ◆ プレコンディショニングもしくはポストコンディショニングによる脳虚血耐性現象の機序を解析している。耐性獲得には生存シグナルの発現亢進や、活性化ミクログリアの誘導が重要なことを解明している。
- ◆ 脳梗塞や脳出血に対する神経幹細胞移植治療の効果改善に向けた研究を行っている。移植幹細胞へのプレコンディショニングが治療効果を改善することを明らかにしている。



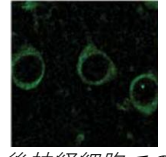
局所脳虚血モデル
(中大脳動脈閉塞)



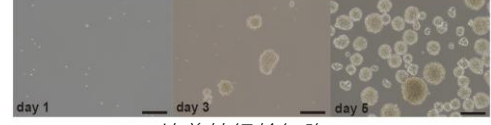
全脳虚血モデル
(海馬CA1細胞死)



脳内出血モデル



虚血後神経細胞での
活性化酸素産生酵素発現亢進



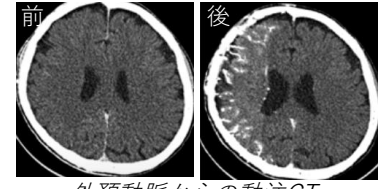
培養神経幹細胞

- Yoshioka et al., J Cereb Blood Flow Metab. 31: 868-880, 2011
- Shigetomi et al., Nat Commun. 15: 6525, 2024
- Wakai et al., J Cereb Blood Flow Metab. 36: 2134-2145, 2016

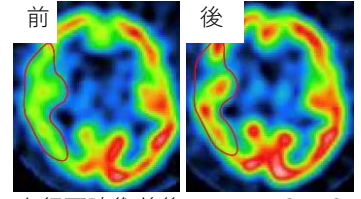
2. もやもや病血行再建術前後での血行動態と高次機能障害の可視化装置での動注CT血管撮影により、もやもや病血行再建術前後の各血管灌流領域の解剖学的変化が可視化され、灌流体積の定量も可能となる。

- ◆ 本方法を用い、もやもや病血行再建術後の外頸動脈系への灌流変換は開頭部の大脳皮質と島皮質に生じ、基底核領域へは及ばないことや、再建血行の灌流量増加と後大脳動脈の灌流量減少に相関があることを明らかにした。
- ◆ 近年、もやもや病患者の高次機能障害は社会的な問題となっている。血行再建術前後での高次機能と脳SPECTを含めた神経放射線画像所見を分析し、本病態の解析を行っている。
- ◆ ベンゾジアゼピン受容体へ高い親和性をもつiomazenil (IMZ) SPECT所見により、術前の高次脳機能と血行力学的脳虚血部位でのIMZ SPECT集積に関連があることが解明された。

- Tateoka et al., J Neurosurg 139: 1294-1301, 2023
- Yoshioka et al., Neurosurg (Online ahead of print)



外頸動脈からの動注CT
血行再建術前後での外頸動脈からの
灌流領域変化が明瞭に描出される

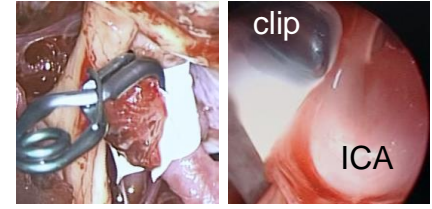


血行再建術前後でのIMZ SPECT
術後には神経機能の改善とともにIMZ
の集積が改善している

3. 内視鏡支援下高難度脳動脈瘤治療法の開発

- ◆ 蛍光神経内視鏡をはじめとしたmultimodalなモニタリング下での高難度脳動脈瘤直達術治療法の開発を行っている。
- ◆ 蛍光内視鏡支援により頭蓋底部脳動脈瘤での術野死角の脳血管の血流をリアルタイムに観察しながら病変を処置できることや、血豆状脳動脈瘤に対するラップクリッピング術が長期的成績にも優れることを解明している。

- Yoshioka et al., Neurol Med Chir (Tokyo) 55:469-478, 2015
- Hanihara et al., World Neurosurgery 126: e349-446, 2019



血豆状脳動脈瘤ラップクリッピング術中
写真内視鏡支援(写真右)によりクリップ
位置が明瞭に確認できる

橋本 幸治

特任講師 神経外科学講座
(脳血管内治療)



KEYWORDS

■ 脳血管内治療

SEEDS

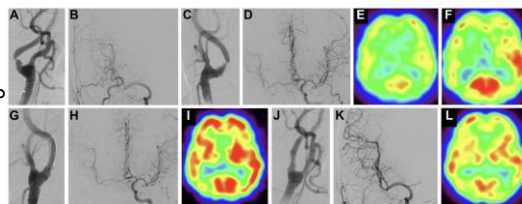
- 脳血管障害疾患全般に対する外科治療
- 血管内治療

NEEDS

- 脳血管内治療に関する新規デバイスの開発に向けた企業との連携

1. 脳血流動態と高次脳機能

本研究は、脳血管障害における脳血流動態と高次脳機能の関連性を明らかにすることを目的としています。もやもや病、頸部内頸動脈狭窄症および硬膜動静脈瘻を対象に、各疾患における術前および術後の高次脳機能の変化を観察し、脳血流動態の影響を検討しました。これにより、脳血管障害の治療および予後改善に向けた重要な知見が得られることが期待されます。

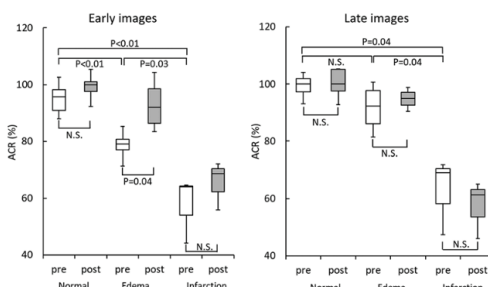


脳血管撮影 and 脳血流検査

- Yoshioka et al. Iodine-123-Iomazenil Single-Photon Emission Computed Tomography Revealed Recovery of Neuronal Viability in Association With Improvement of Cognitive Dysfunction After Revascularization in Moyamoya Disease. *Neurosurgery*. 2024
- Hashimoto et al. A Novel Staged Revascularization Strategy for Bilateral Severe Internal Carotid Artery Stenosis at High Risk for Hyperperfusion Syndrome. *World Neurosurgery*. 177:e294-e299, 2023

2. 硬膜動静脈瘻における皮質静脈逆流の病態解明

本研究は、硬膜動静脈瘻における皮質静脈逆流(RLVD)が引き起こす脳への影響を明らかにするものです。RLVDが神経細胞に直接与えるダメージはまだ十分に解明されていません。そこで、本研究では、SPECTを用い、脳血流や神経細胞の損傷を観察し、MRI画像で見られる脳静脈うっ血との関係を検討しました。この成果により、RLVDを伴う硬膜動静脈瘻の治療と予後改善に役立つ新たな知見が得られることが期待されます。

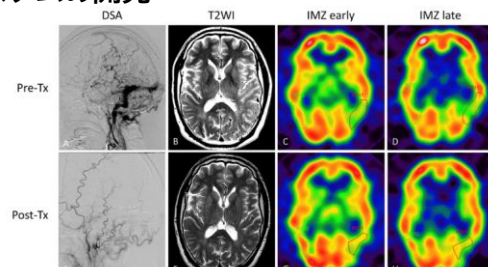


SPECTにより脳静脈うっ滞の重症度を診断

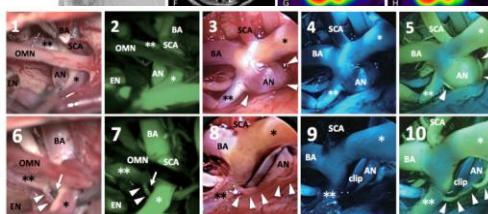
- Kanemaru et al. Neuronal dysfunction and hemodynamic disturbance due to venous congestion in dural arteriovenous fistula revealed by 123I-iomazenil SPECT. *J Neurosurg*. 138(3):760-767, 2022

3. 動脈瘤治療における新規内視鏡システムの開発

本研究は、新しい内視鏡蛍光血管造影システムが脳動脈瘤手術での血流確認に有効であることを示しました。従来の方法では見えない角度からも血流がはっきり確認でき、手術の安全性と治療効果が向上する可能性があります。



- Hashimoto et al. Efficacy of Endoscopic Fluorescein Video Angiography in Aneurysm Surgery —Novel and Innovative Assessment of Vascular Blood Flow in the Dead Angles of the Microscope. *Operative Neurosurgery*. 13(4):471-481, 2017



内視鏡蛍光血管造影システム

膠芽腫におけるMGMTメチル化と腫瘍浸潤および免疫回避の関係性(基礎研究)
 悪性神経膠腫バイオマーカー確立を目的としたメタボロミクス解析(基礎研究)
 術中MRIとモニタリングを用いたグリオーマ手術(臨床研究)



埴原 光人

講師 脳神経外科学講座(脳腫瘍)

KEYWORDS

- グリオーマ
- DNAメチル化、質量分析

SEEDS

- グリオーママウスモデル(皮下/頭蓋内)・質量分析計によるメタボロミクス解析
- 凍結脳腫瘍サンプル(保管数250)および臨床データ

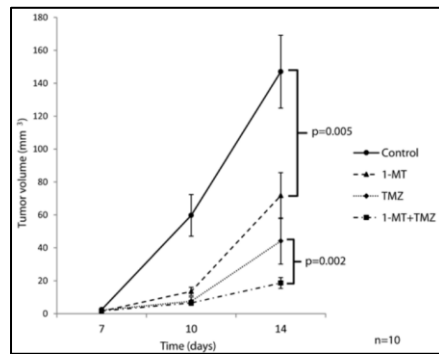
NEEDS

- 遺伝子解析技術
- エクソン/RNAシーケンス
- DNAメチル化解析

1. グリオーマと免疫療法

マウスのグリオーマモデルを用いて、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)阻害とテモゾロミド(TMZ)の併用による相乗的な抗腫瘍効果を検証しました。結果として、IDO阻害剤(1-MT)とTMZの併用は、単独治療に比べて顕著な腫瘍縮小効果を示し、新たな治療戦略としての可能性を示唆しました。今後は臨床応用を見据えて新規IDO阻害剤の実験やメカニズム解明を目指します。

- Hanihara M, et al. J Neurosurg. Jun 2016;124(6):1594-601.

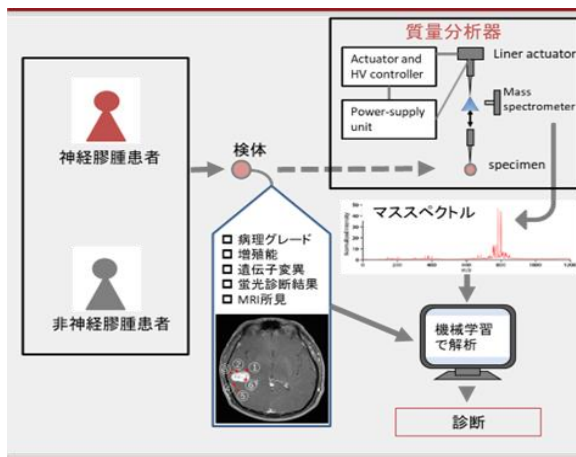


テモゾロミドと免疫療法(IDO阻害)の有効性

2. 質量分析を用いたグリオーマの診断システム開発

本研究では、質量分析と機械学習を組み合わせ、グリオーマの病理学的および放射線学的特性を予測する手法を開発しました。この手法は、診断精度の向上と個別化医療の推進に寄与することが期待されます。

- Suzuki K, et al. Neurosurgery Practice. 2021;2(1):okaa026.

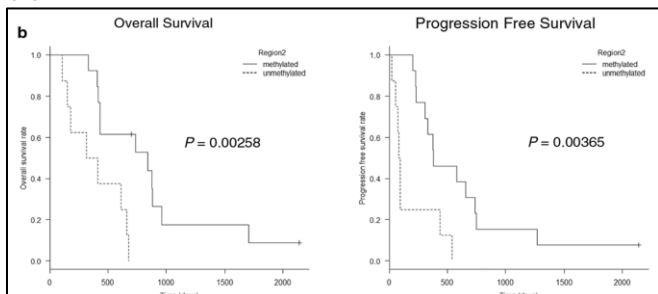
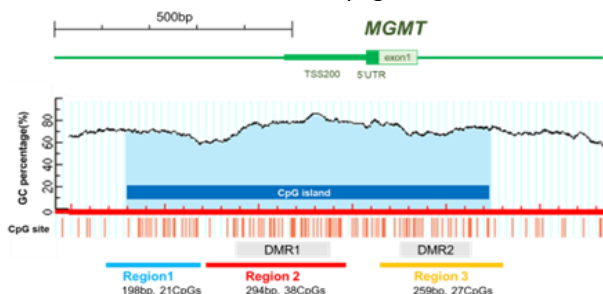


山梨大学独自のPESI-MSを使用

3. 膠芽腫の予後因子であるMGMTメチル化の新規解析法

本研究では、新たに診断された膠芽腫患者におけるMGMTメチル化状態を高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて評価しました。HPLCはMGMTメチル化状態の評価において高い精度と再現性を示し、臨床応用において有望であることが示されました。

- Hanihara M et al. Clin Epigenetics. Nov 17 2020;12(1):174.



予後判定に有用なプロモーター領域を同定

小口 健史

准教授 麻醉科学講座(麻醉科学)

人工心肺を用いる心臓手術の予後向上を目的として、ラットの摘出心臓モデルを用いて、様々な薬剤について検討してきました。Langendorff摘出心臓モデルでは、ラットから摘出した心臓の大動脈にカニューレを行い逆行性灌流を行います。更に、バルーンカテーテルを左室内へ挿入して左心室圧を測定して心収縮能の指標とします。肺動脈から流出する冠流液を経時的に採取して心筋酸素消費量を算出します。本実験モデルの特長は、血液を含まない晶質液で心臓のみを灌流すること、神経系・血管系・他臓器の影響を排除できること、左心室機能・冠循環・心筋代謝について研究できることです。

近年はインスリンの虚血再灌流障害に対する効果を検討して、インスリンはPI3K/Akt経路を介して心筋保護効果を発揮し、強心作用を有することを示しました。しかし、インスリンには低血糖への懸念から臨床応用の難しさを感じており、栄養系と心筋保護について、アミノ酸、ラクトフェリン、フラボノイドなどの心筋保護効果について更に研究を続けています。経口摂取可能な栄養素の心筋虚血に対する心筋効果が解明されれば、新たな心筋保護戦略になることが期待されます。

KEYWORDS

- 心筋虚血
- 再灌流障害
- PI3K/Akt経路
- インスリン
- ラクトフェリン

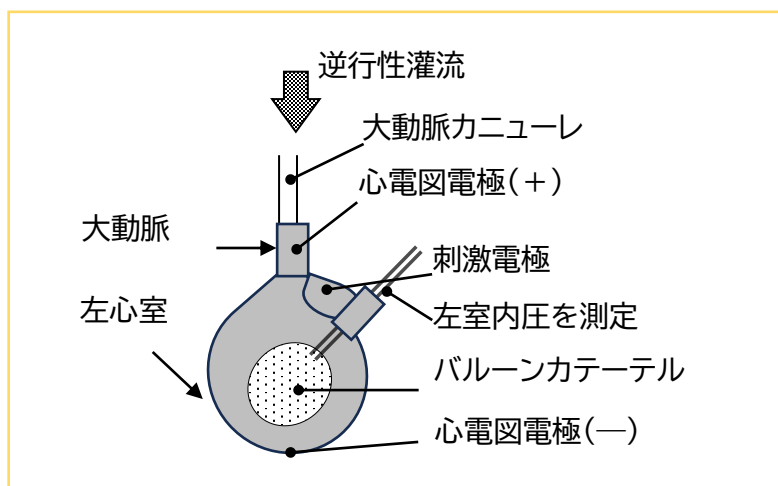
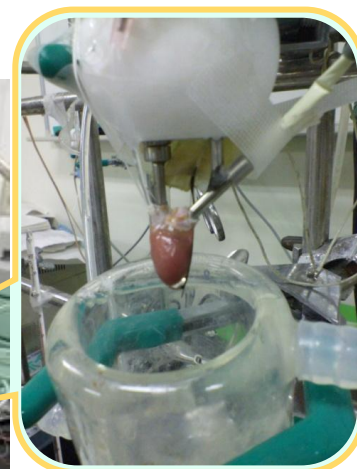
SEEDS

- 心機能への薬剤の直接作用の検討
- 心筋虚血障害に対する薬剤の保護効果の検討

NEEDS

- LC-MS/MS

Langendorff 摘出心臓標本



古藤田 眞和

講師 麻酔科学講座(麻酔科学)

疼痛は外傷や運動器疾患を始めとして、感染・腫瘍・手術など様々な疾患に伴う極めて普遍的な病態で、誰も一度は疼痛に苦しんだ経験があると思います。原因となる疾患の治癒後も疼痛は遷延・慢性化することが珍しくなく、個人の健康および生活の質・全身機能に著しい悪影響を与えます。

私たちは日々の臨床経験の中で、現行の鎮痛薬の副作用や医療限界に触れ、新規の鎮痛薬開発を目指して研究を行っています。

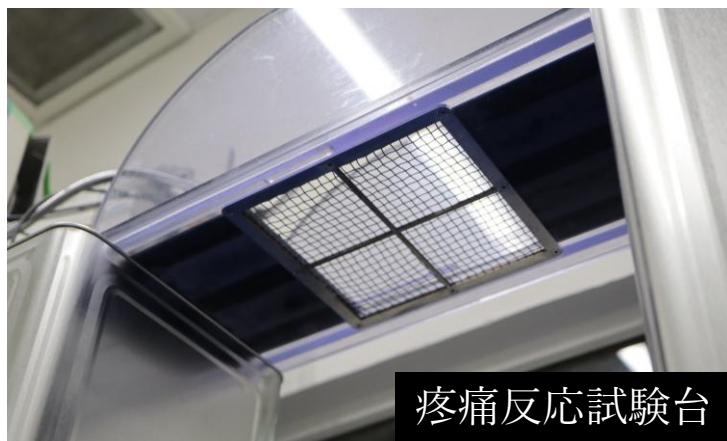
新規合成した化合物を中心に、各種疼痛モデル(無菌性外傷モデル、感染性炎症性疼痛モデル、非感染性炎症性疼痛モデルなど)や各種薬剤投与方法(経口・経皮・経静脈・局所・傍神経・脊髄くも膜下・点眼など)によりその鎮痛作用や麻酔作用の検証を行っています。

同時に、ナトリウムチャンネル阻害作用のある化合物では心房細動などの不整脈モデルを使用して抗不整脈作用の検証も行っています。

他の実験系としては、マクロファージのオートファジーの炎症調節機能に焦点を当て、各種炎症性疾患(炎症性疼痛・胸腹部大動脈瘤・炎症性眼疾患など)における組織保護作用の検証を行っています。主にCre-LoxPシステムを用いたミエロイド細胞特異的なオートファジー欠損マウスやオートファジー促進薬を用いて研究を行っています。



小中動物用手術・麻酔システム



疼痛反応試験台



モニタリングシステム

KEYWORDS

- 鎮痛薬
- マクロファージ
- オートファジー

SEEDS

- 小動物疼痛試験
- 各種疼痛モデルや薬剤投与

NEEDS

- パッチクランプ
- カルシウムイメージングなど

熊倉 康友

学部内講師 麻醉科学講座(麻醉科学)

がん悪液質は、進行がん患者の多くに認められ、筋・脂肪量の低下、食事摂取量低下、ADL低下を引き起こし、がん治療継続に支障をきたしたり、様々な苦痛症状を引き起こします。臨床では浮腫の悪化や胸腹水の増加といった体液貯留に関わる苦痛も多くみられ、これらに対する治療法は確立されておらず大きな問題となります。

近年、血管内皮上のグリコカリックスという構造物が血管透過性やホメオスタシスに関係し、敗血症などの全身性炎症でグリコカリックスの脱落が起こり、血管透過性が亢進することがわかってきています。がん悪液質も全身性炎症が原因であることから、がん悪液質でもグリコカリックスの脱落が生じ、それにより苦痛が出現しているのではと考え、研究を進めています。

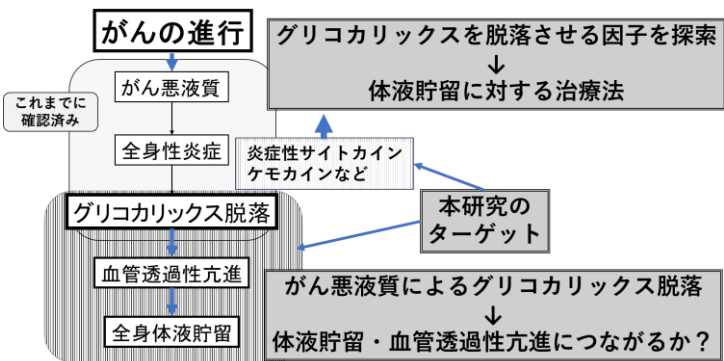
実験としては、

①がん悪液質を引き起こす細胞をマウスに皮下移植し、がん悪液質マウスモデルを作製します。

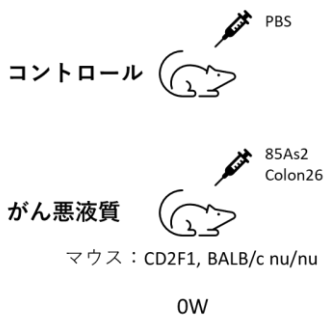
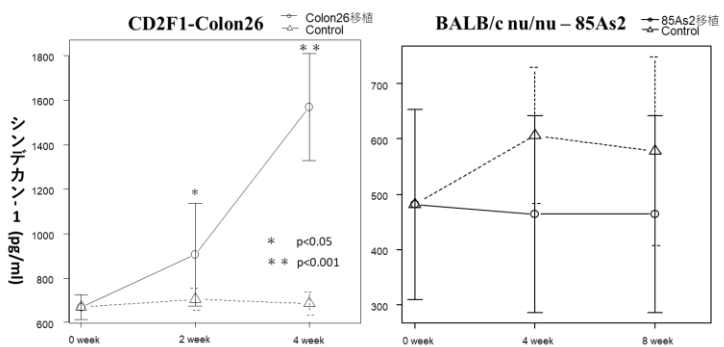
②血液サンプルを用いて、グリコカリックス構成成分やサイトカイン類の血清濃度を測定し、グリコカリックスの脱落が生じているかを確認します

③電子顕微鏡での観察や、蛍光染色などによりどの血管におけるグリコカリックスの変化が起こっているかを観察します。

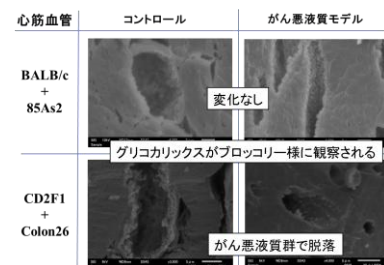
④グリコカリックスの脱落により血管透過性の亢進が生じているかを検証します。



今後は、詳細なグリコカリックスの脱落メカニズムを探索し、治療につながる方策を確立することを目指しています。



グリコカリックス成分の血清濃度変化



KEYWORDS

- 血管内皮グリコカリックス
- がん悪液質

SEEDS

- グリコカリックスの観察方法 など

NEEDS

- 電子顕微鏡技術(解剖学講座と連携中)
- マルチオミクス解析

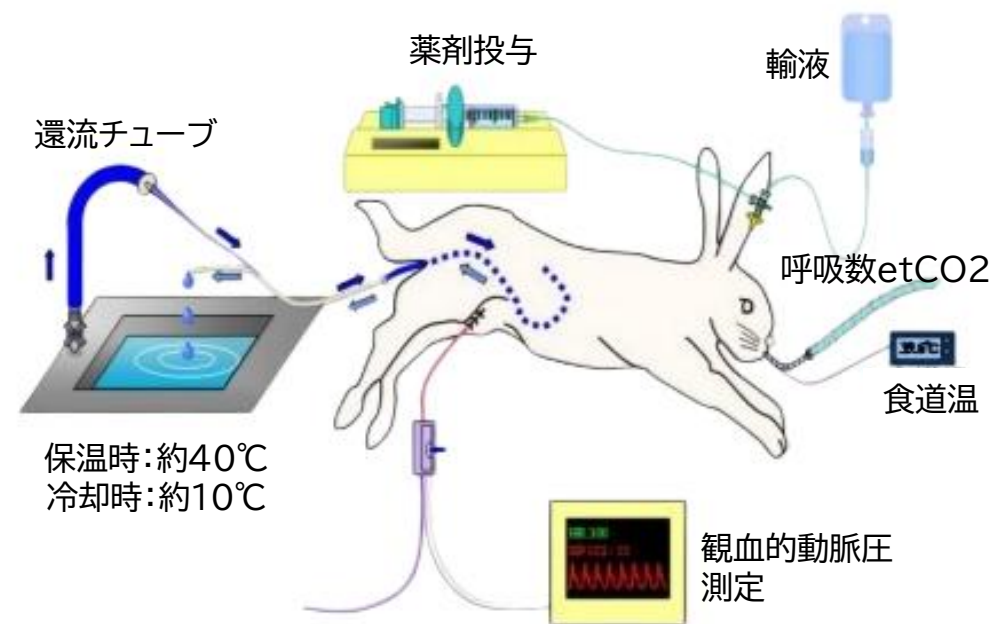
和田 啓一

助教 麻醉科学講座(麻醉科学)

私たちの教室では、以前よりウサギを用いてシバリング、すなわち震えによる熱産生の研究をしてまいりました。シバリングはある一定の温度よりも体温が低下した場合に、それを代償するために起きるといわれています。臨床上では特に、全身麻酔からの覚醒時に体温低下と前述のある一定の閾値温度の上昇が相俟ってシバリングが発生しやすい状況が生まれます。

より具体的には、健康なウサギを全身麻酔下に置き気管挿管を行います。その上で保温をして体温を保持しつつその麻酔深度を下げていきます。このようにすることで全身麻酔下にありつつも体温生理に関しては覚醒時に近い状態が形作られます。この状態から、冷水を直腸に還流することで体温を下げていき、目視でシバリングの発生を確認します。この際の温度が先ほどの閾値温度となります。条件によってはこの温度が上下することがあり、もしもある条件の下ではコントロール状態よりもより低温でシバリングが発生したとすると、その条件の下では臨床上でシバリングを抑制できる可能性があるのです。

また、現時点では目視でシバリングの発生を確認していますが、観察者によりばらつきがある可能性がありより普遍的な方法が望まれます。上記研究と並行して、機械学習を用いて客観的な指標によるシバリングの発生検知も研究しています。



KEYWORDS

- シバリング

SEEDS

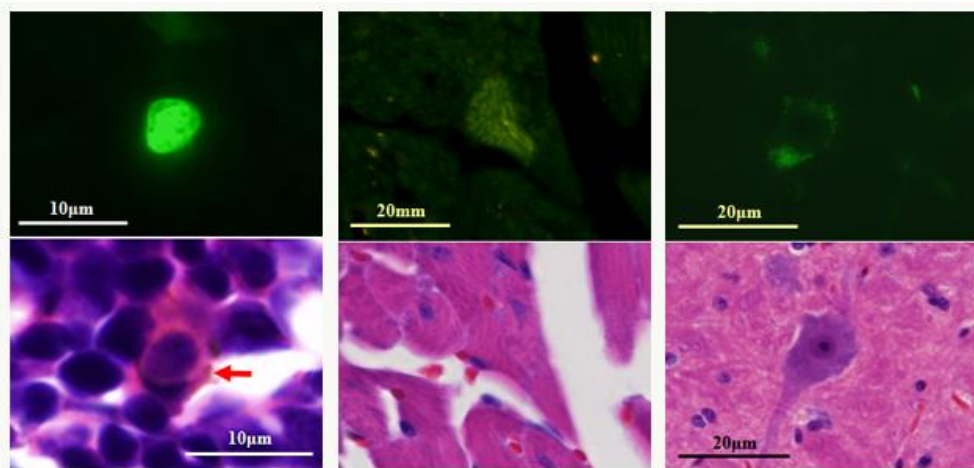
- ウサギ以上のサイズの動物への麻酔・挿管

吉野 修

教授 産婦人科学講座

fetal cell microchimerism とは、胎盤関門を超えて母体に移行した胎児由来細胞が分娩後も母体の免疫学的排除を受けることなく長期にわたって母体内に生存し続ける現象を指します。

我々は、妊娠初期の時点では、母体へ移行した胎児細胞が母児界面に存在する胎児細胞と同様に、母体の免疫学的排除を受けないこと、ならびに母体に生着する多分化能を有する細胞群 (pregnancy associated progenitor cells 以下 PAPCs) の多くが、妊娠初期に既に母体骨髄へと移行していることを報告しています。



母児界面を離れて母体の諸臓器へと分布した胎児細胞は、妊娠中期以降になると母体の免疫学的排除を受け、その多くは分娩後に速やかに消失します。この排除機構が存在しない先天性免疫不全マウスを母獣とした妊娠分娩モデルにおいては、分娩後に胎仔細胞が母獣内で著明に増加することから、多くの母獣が死に至ります。

PAPCsは多分化能を有すると同時に、母体の免疫学的排除を受けないという特殊な細胞集団でもあり、母体の傷害臓器の修復に関与していることが報告されています。

我々は、分娩後に母獣に虚血性臓器傷害や薬剤性臓器傷害を誘発することで、傷害臓器において臓器特異的な細胞形態を有する胎児細胞が検出されることを報告しています。

現在は、PAPCsが母体の免疫学的排除を受けないという特殊性を利用した再生医療への応用について研究を進めています。

多賀谷 光

講師 産婦人科学講座(腫瘍、予防医学)

子宮がん検診受診率が伸び悩む20代での受診率向上に寄与する受診勧奨方法の探索

- 検診受診歴のない若年者に対して、
 - A) 子宮頸がんと子宮がん検診について、講演や冊子を用いて知識普及のための働きかけをする
 - B) 「初めての子宮がん検診」を無料で提供する
 - C) 知識や検診の提供に対する感想、翌年以降の受診行動等についてアンケート調査を実施
- 効果的な検診の案内、普及方法について検討する

上記の研究は、2012年頃より手法をマイナーチェンジしながら実施しており、身内や見知った医療関係者からの勧めは効果的で、また、1度受診経験があると受診のハードルが下がるということが見出されている。

KEYWORDS

- がん検診

澤田 智史

准教授 泌尿器科学講座(排尿障害、性機能障害)

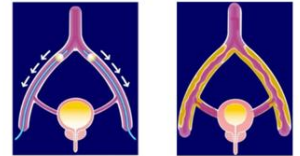
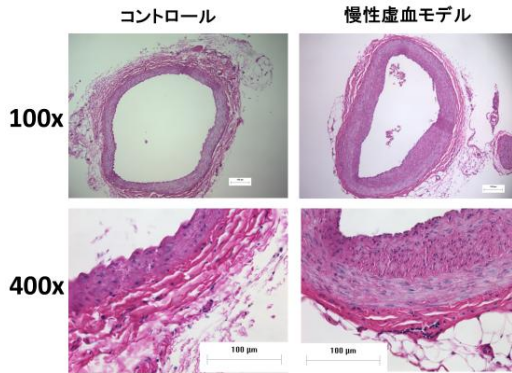


研究内容の紹介

1. 基礎研究

A) 慢性骨盤内虚血モデルをもちいた研究(図A参照)

- 慢性虚血が骨盤内臓器(膀胱、前立腺、陰茎等)におよぼす影響の探求
- 膀胱～慢性的な虚血の影響による低活動膀胱をいかに予防するか
- 前立腺～慢性的な虚血による前立腺肥大症への進展の促進と考えられる線維化と平滑筋収縮の亢進をいかに抑制するか
- 陰茎～慢性的な虚血による勃起障害をいかに予防するか



図A

KEYWORDS

- 慢性骨盤内虚血
- 排尿障害、性機能障害

SEEDS

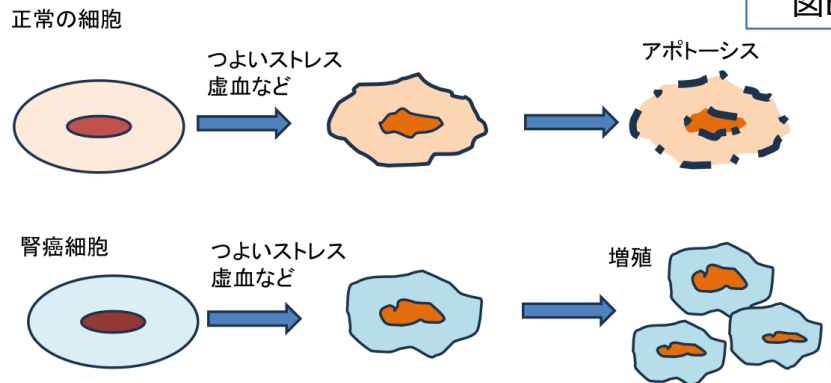
- 基礎
- ・ 慢性骨盤内虚血モデルの作製
- ・ 等尺性収縮実験
- ・ 膀胱内圧測定
- 臨床
- ・ 内視鏡ロボット手術

NEEDS

- CT画像のロボットスクリーンへの投射
- 手術教育のため

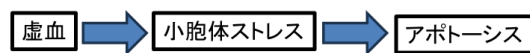
B) 腎癌の進行と小胞体ストレス(図B参照)

- 本来はつよい虚血による小胞体ストレスは細胞をアポトーシスに誘導するが、腎癌では増殖に誘導されているが、その逆行するメカニズムの探求。



図B

小胞体ストレスのシグナル経路



IRE-1
PERK
ATF-6

どの経路が障害されてアポトーシスに向かわないのか？

2. 臨床研究

- アンケートを用いたさまざまな患者コホートにおける性機能障害の探求
- 泌尿器科手術における絵をつかった指導法の探求



吉良 聡

講師 泌尿器科学講座
(下部尿路障害 泌尿器科低侵襲手術)

KEYWORDS

- 下部尿路機能障害
- 泌尿器ロボット腹腔鏡下手術

SEEDS

- 下部尿路機能評価
- 泌尿器ロボット手術

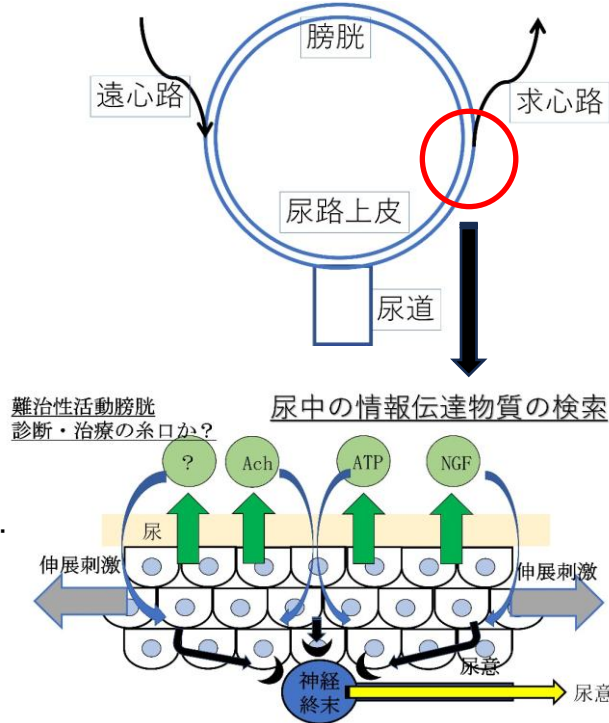
NEEDS

- オミクス解析
- 次世代シーケンシング

1. 下部尿路障害のける末梢求心路における分子メカニズムの探求及び新規治療法の開発

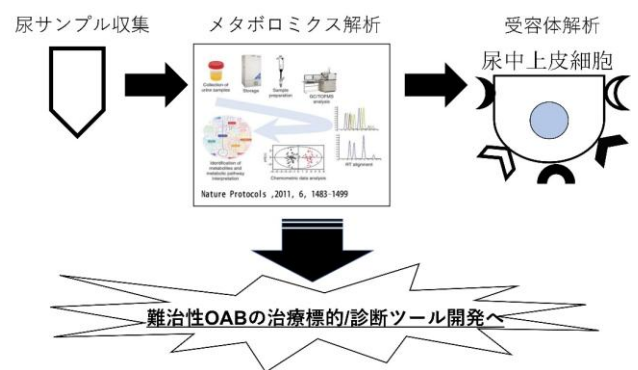
我々はこれまで、下部尿路障害に対して、末梢側求心路に着目して研究を継続しておこなっている。特に、尿路上皮における伸展刺激に対して放出される情報伝達物質並びにその受けてである各種受容体に関して研究している。

- ① Satoru Kira et al; P2Y6-deficiency increases micturition frequency and attenuates sustained contractility of the urinary bladder in mice. *Sci Rep.* 2017 Apr 10;7(1):771.
- ② Hiroshi Nakagomi, Satoru Kira et al; Urothelial ATP exocytosis: regulation of bladder compliance in the urine storage phase. *Sci Rep.* 2016 Jul 14;6:29761.
- ③ Tatsuya Miyamoto, Satoru Kira, et al; Functional Role for Piezo1 in Stretch-evoked Ca²⁺ Influx and ATP Release in Urothelial Cell Cultures. *J Biol Chem.* 2014 Jun 6;289(23):16565-75.



また、下部尿路障害をもつ患者さんから血液・尿サンプルを採取して、オミクス解析を行い、発生原因や関連する物質の網羅的解析も行っている。

- ① Satoru Kira et al; Potential Targets for Overactive Bladder in Older Men Based on Urinary Analysis of Metabolomics. *Urol Int* (2022) 106 (7): 672-678.
- ② Satoru Kira et al; Urinary metabolites identified using metabolomic analysis as potential biomarkers of nocturia in elderly men. *World J Urol.* 2020 Oct;38(10):2563-2569.
- ③ Satoru Kira et al; Liquid chromatography-mass spectrometry identification of serum biomarkers for nocturia in aged men. *World J Urol.* 2019 Oct;37(10):2199-2205.



2. 泌尿器低侵襲外科治療における再発率の低減を目指した術式開発

近年の手術機器の進歩に伴い、泌尿器科癌に対する根治的手術(腎細胞癌・膀胱癌・前立腺癌)の標準術式は、ロボット支援手術に移行している。我々は、これまでロボット支援手術や腹腔鏡手術に関して、術式に関する報告を行っている。今後も、継続して特に再発率を低減できるような術式の開発を念頭に置いた研究を継続していく予定である。

- ① Satoru Kira et al; Mayo Adhesive Probability Score Is Associated with the Operative Time in Laparoscopic Adrenalectomy *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2022 Jun;32(6):595-599.
- ② Satoru Kira et al; Feasibility and necessity of the fourth arm of the da Vinci Si surgical system for robot-assisted partial nephrectomy. *Int J Med Robot.* 2020 Jun;16(3):e2092.
- ③ Fumiakira Yano, Satoru Kira et al; Risk Factors for Atelectasis or Pneumomediastinum After Robot-Assisted Partial Nephrectomy. *Cureus.* 2021 Dec 13;13(12):e20383.



①大脳局所における排尿機能の機能解明
②泌尿器悪性腫瘍に関する疫学調査

望月 孝規

講師 泌尿器科学講座(排尿機能 泌尿器悪性腫瘍)

KEYWORDS

- 下部尿路機能
- 光遺伝学
- 泌尿器悪性腫瘍

SEEDS

- 光遺伝学
- 下部尿路機能評価

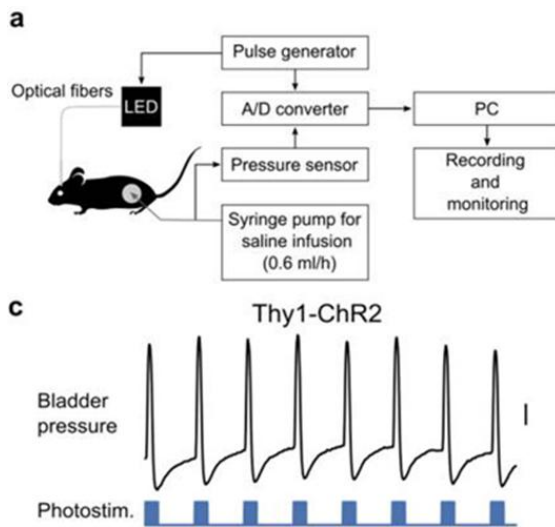
NEEDS

- プログラミングを使用した画像解析

1.大脳局所における排尿機能の機能解明(基礎研究)

大脳における排尿メカニズムは十分に解明されておらず、そのため中枢神経系を標的とした排尿障害治療は未だ確立していない。新規治療法の確立のためにもメカニズム解明は必要であると考えている。

我々は光遺伝学という特殊な波長の光と、光依存性受容体を使用し、脱分極、過分極を人為的に制御することで標的神経細胞の活動を数msecで制御することを可能とした技術を使用し、今回我々はマウス大脳の前帯状皮質を標的として光遺伝学を使用することでマウス排尿活動に変化をもたらすことを可能にした。光依存性脱分極型受容体であるチャネルロドプシン(ChR2)を大脳皮質V相興奮性ニューロンに発現させた Thy1-ChR2マウスを使用し、青色光を間欠的に照射したところ排尿圧の上昇を認めた。



Thy1ChR2マウスの前帯状皮質に向けて、光刺激を施行したところ光刺激時に排尿反射を確認した。

さらに興奮性ニューロン依存性に発現しているCa²⁺/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMK II)に着目し、CaMK2依存性にChR2を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV-CaMK2-ChR2)をマウス前帯状皮質に投与し、前帯状皮質に限局してChR2を発現させた。このマウスを使用しても光刺激時に排尿圧の上昇を認めた。この結果光刺激で排尿を制御する可能性を示すことができた。

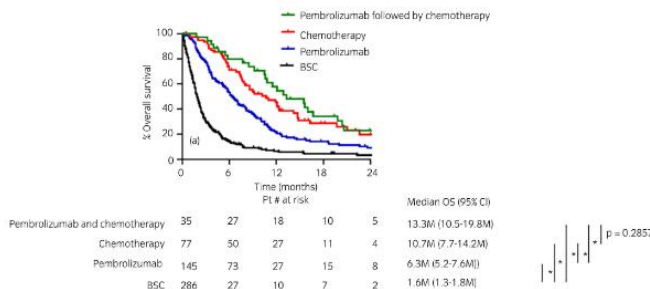
一方抑制性ニューロンのうち最も比率が多いバルブアルブミンニューロン(PVニューロン)にも着目し、PVニューロン特異的にCreタンパクをを発現しているPV-CreマウスとCre依存的にChR2を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV-DIO-ChR2)を利用してマウス前帯状皮質のPVニューロンだけにChR2を発現させたマウスを作成した。このマウスに光刺激を行ったところ排尿間隔の延長を認めた。以上のことから前帯状皮質がマウスの排尿活動に重要な領域であることを明らかにした。今後もさらに研究を進め、排尿に関する大脳中枢神経機構メカニズムを明らかにしていく予定である。

● Optogenetic stimulation of neurons in the anterior cingulate cortex induces changes in intravesical bladder pressure and the micturition reflex. Mochizuki T et al. Sci Rep. 2024 Mar 16;14(1):6367. doi: 10.1038/s41598-024-56806-8.

2.泌尿器悪性腫瘍に関する疫学調査(臨床研究)

現在日本臨床腫瘍研究グループ(Japan-clinical-Oncology-Group: JCOG)の施設コーディネーターを担当しており、泌尿器尿路悪性腫瘍(腎癌、前立腺癌、尿路上皮癌、精巣腫瘍)に関して後ろ向き解析を行っている。本邦のreal world dataとして進行性尿路上皮癌のEV投与前の化学療法における治療効果に関して報告を行っている。この他転移性腎癌に対し、免疫チェックポイント阻害薬に関する中止の是非に関する研究(JCOG1905)、High volume転移性去勢感受性前立腺癌に対する放射線治療の効果に関する研究(JCOG2011)に参加している。今後の泌尿器悪性腫瘍治療の指針となると予想している。

● Clinical practice pattern in patients with advanced urothelial cancer who had progressed on pembrolizumab in the pre-enfortumab vedotin era. Kita Y, Ito K, Sano T, Hashimoto K, Mochizuki T, et al. Int J Urol. 2022 Jul;29(7):647-655. doi: 10.1111/iju.14861. Epub 2022 Mar 18.



志村 寛史

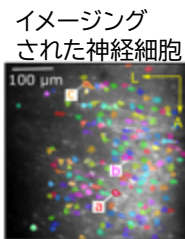
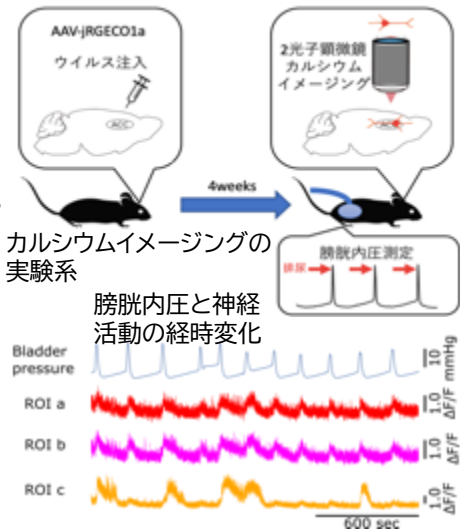
助教 泌尿器科学講座(排尿機能)



1. 下部尿路機能に関わる中枢神経の観察・操作(基礎研究)

排尿・蓄尿を司る中枢神経(特に大脳皮質)について、遺伝子操作技術(光遺伝学、化学遺伝学、カルシウムイメージング)を導入し、神経細胞の活動の観察や操作を行ってきた。マウスの大脳の対象領域にアデノ随伴ウイルスを注入し、カルシウムインディケータを発現させ、膀胱瘻造設後に排尿を誘発させている際に対象領域の神経活動を2光子顕微鏡カルシウムイメージングで観察した。それによると、神経細胞の局在や興奮性細胞・抑制性細胞の別、投射経路毎で、排尿に関与する神経活動の様式が異なることが判明した。

その他、光遺伝学の技術によって、そのような神経細胞を操作し、排尿を誘発させたり、抑制させたりする研究を進めてきた。これまでブラックボックスであった領域のメカニズム解明および、新技術での治療法開発に寄与する研究である。



KEYWORDS

- 光遺伝学
- 化学遺伝学
- カルシウムイメージング
- MRS
- エコチル調査

SEEDS

- 遺伝子導入による神経細胞の操作
- イメージング
- 下部尿路機能の観察・評価
- MRSの解析
- 小児下部尿路症状等のデータの提供

NEEDS

- MRSを希望される患者の呼びかけ

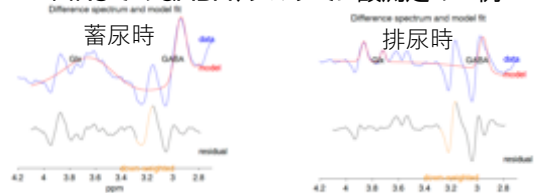
2. 脳領域の蓄尿時排尿時の代謝物質の観察(臨床研究)

上記基礎研究により、大脳皮質の前帯状皮質は、蓄尿時と排尿時に異なる神経細胞が活動していることが明らかとなった。これまでのヒトでの排尿・蓄尿時のPETやfunctional MRIでも、排尿時も蓄尿時も同部位は活動している。当講座ではmagnetic resonance spectroscopy (MRS)を用いて、排尿・蓄尿それぞれの状態での前帯状皮質の神経伝達物質を定量化することとした。下部尿路症状のない健常人で神経伝達物質のGABAやグルタミン酸を計測した。今後は下部尿路症状を有する患者においてそれらの計測を行い、また治療前後での変化も検討する予定である。それら代謝物質の変動、傾向を解析し、ヒトでの神経活動を捉え、上記基礎研究の橋渡しの一助とする見込みである。

MRS時の対象領域(前帯状皮質)



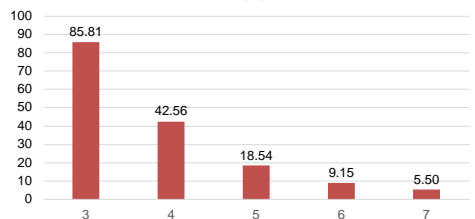
MRSでのGABA、グルタミン酸測定の一例



3. 小児下部尿路機能障害と大規模疫学研究

環境省主導での大規模かつ長期的な出生コホート研究であるエコチル調査を山梨県でも実施しており、山梨県ではそれら対象者に追加の調査を行い、当講座として毎年下部尿路機能の調査をアンケートで実施している。これにより尿禁制の獲得の時期や、夜尿症・昼間尿失禁の有無を確認し、これら下部尿路機能障害と、エコチル調査で得られた多くのデータからリスク因子の解析を行なった。尿禁制獲得の時期に寄与するリスク因子として、おむつの種類や、排便の自立などが挙げられた。現在、他の関与しうる因子として、手の第2指4指の長さの比や、遺伝子多型、腸内細菌叢、他採血データなどとの関連を今後は検討していく。小児の下部尿路機能障害の原因を大規模データから明らかにし、今後の治療ターゲットを模索していく足がかりとなりうる。

尿禁制未獲得率(%)



variable, n, %	log-rank test p value	Cox proportional hazard analysis HR 95% CI p value
性別 女性 211 (48.3%)	0.029	0.873 0.713 - 1.089 0.188
男性 226 (51.7%)		reference
オムツ 布着タイプ 10 (2.3%)	0.003	0.423 0.223 - 0.803 0.008*
紙おむつのみ 427 (97.7%)		reference
出産時の母の年齢 35歳以上 137 (31.4%)	0.009	0.821 0.664 - 1.015 0.069
35歳未満 300 (68.6%)		reference
3歳で精神運動発達遅滞診断 あり 5 (1.1%)	<0.001	0.893 0.731 - 1.092 0.271
なし 432 (98.9%)		reference
3歳で排便自立 している 152 (34.8%)	<0.001	0.615 0.500 - 0.757 <0.001*
していない 285 (65.2%)		reference
3歳時習い事 あり 55 (12.6%)	0.036	0.823 0.608 - 1.114 0.207
なし 382 (87.4%)		reference

米山 征吾

学部内講師 眼科学講座（網膜）

加齢黄斑変性(age-related macular degeneration:AMD)は、網膜中心である黄斑部真性血管が生じ、網膜出血や滲出性網膜剥離を来し、視力低下及び中心視野障害を来す疾病である。その原因は遺伝的要因と環境的要因が関与していると報告されている。我々はこれまで、AMD感受性遺伝子に関連する研究を行ってきた。具体的には、臨床所見や治療効果、再発などに関連がある遺伝子を探索することで、治療効果判定や予後予測などに役立つと考えている。実際に、AMD抑制遺伝子やある種の臨床所見と関連のある遺伝子、再発に関わる遺伝子について調査し、報告している。

一方、中心性漿液性脈絡網膜症(central serous chorioretinopathy: CSC)は、主に中年男性に見られる疾患であり、黄斑部の漿液性網膜剥離を特徴とする。網膜下液(subretinal fluid:SRF)は自然に消退し、視力予後が良好の場合もあるが、持続性または再発性のSRFを来し、網膜色素上皮の萎縮および視細胞障害により、不可逆的な重度視機能障害を引き起こすこともある。CSCの病因は完全には解明されていないが、脈絡膜機能障害が主要な要因であると考えられている。また、男性の性別、性ホルモン、ステロイド薬の使用および妊娠はCSCに関連していることが報告されている。CSCは、臨床所見において、AMDと共通する部分が多く、同じスペクトラムに属する疾患と考えられている。また、感受性遺伝子に関しても共通のものがある。そこで、我々はCSC感受性遺伝子と性差・ステロイドホルモン性CSC・臨床所見との関連などを調査し、報告している。

今後、AMDと遺伝子の関連から、同じスペクトラムに属するといわれているCSCを含むPachychoroid関連疾患においても、感受性遺伝子と臨床所見や治療反応性(視力予後や再発の頻度など)との関連を調べることにより、より深い病態解明や視力予後予測、個別化治療の発展、新たな治療の発見に結びつく可能性があると考えており、研究を進めている。

KEYWORDS

- 加齢黄斑変性
- 中心性漿液性脈絡網膜症
- 遺伝子

SEEDS

- 遺伝子解析

NEEDS

- 加齢黄斑変性及び中心性漿液性脈絡網膜症患者の臨床データなどの定驚

櫻井 大樹

教授 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
(耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

研究内容の紹介

1. アレルギー分野

- *アレルギー性鼻炎の発症機序・リスク解明・予防法開発
- *アレルギー性鼻炎の診断法、重症度判定法の開発
- *アレルギー性鼻炎の寛解機序の解明・バイオマーカー探索

KEYWORDS

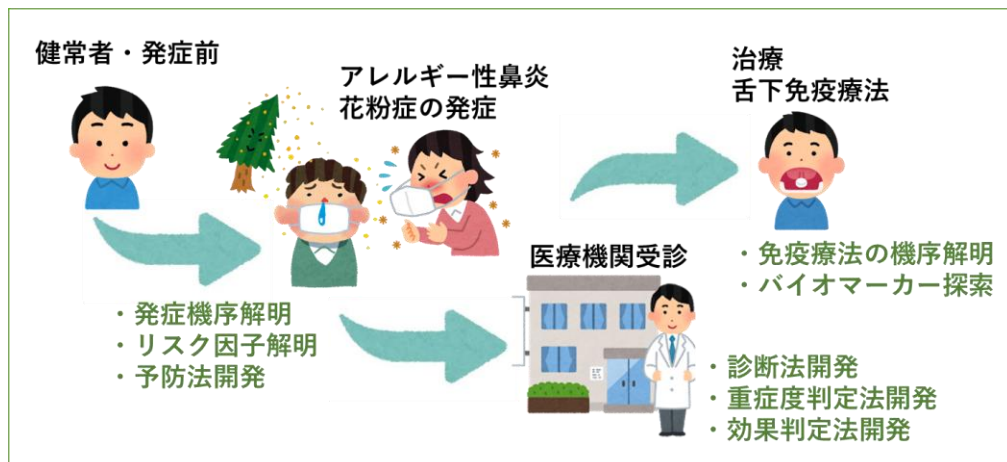
- 耳鼻咽喉科
- 頭頸部外科
- アレルギー
- 腫瘍免疫

SEEDS

- アレルギー性鼻炎の臨床研究
- 花粉飛散情報

NEEDS

- 遺伝子・タンパク・免疫学的解析技術
- 臨床研究の共同研究・実用化研究



2. 頭頸部腫瘍分野

- *頭頸部癌の免疫抑制機序の解明・治療法開発

- ①再発頭頸部癌上皮間葉転換に伴う細胞内代謝変化および免疫抑制環境相互影響の解析(基礎研究)
- ②アレルギー性鼻炎舌下免疫療法の機序解析および治療効果予測マーカー探索(臨床・基礎研究)
- ③鼻汁代謝解析を用いたアレルギー性鼻炎の重症度診断法の開発(臨床・基礎研究)
- ④新規嚥下機能評価法の開発(臨床・基礎研究)

石井 裕貴

講師 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
(:頭頸部癌、アレルギー、摂食・嚥下)

KEYWORDS

- 頭頸部癌
- 代謝解析
- 免疫抑制
- 舌下免疫療法
- 嚥下機能

SEEDS

- 生化学的解析
- mRNA seq
- メタボローム解析
- マウス実験
- 免疫細胞解析

①再発頭頸部癌上皮間葉転換に伴う細胞内代謝変化およびがん免疫抑制性微小環境相互影響の解析(基礎研究)

頭頸部癌細胞の上皮間葉転換(EMT)に伴う悪性形質の獲得は浸潤及び転移過程において悪影響を及ぼすと考えられており、また周囲のがん免疫抑制性微小環境の構築が促進すると考えられている。我々は、EMT関連転写因子(ZEB1, ZEB2, Snail, Slug)の発現をゲノム編集手法で変化させた頭頸部癌細胞株を用いて、抗がん剤への感受性および微小環境内での免疫抑制細胞との相互作用を明らかにして、新規治療戦略を構築する研究をすすめている。

②アレルギー性鼻炎舌下免疫療法の機序解析および治療効果予測マーカー探索(臨床・基礎研究)

アレルギー性鼻炎患者におけるアレルギー免疫療法(AIT)は、自然経過を改善させることのできる治療法であるが、脱落症例や効果不十分症例がいる。マルチオミクス解析(scRNAseqなどのトランスクリプトミクスやメタボロミクス)を用いてAITがアレルギー特異的ヘルパーT細胞を含めた免疫細胞への影響解析をすすめている。AITの機序に即した、より簡便で正確な効果予測判定バイオマーカーの探索も進めている。

③鼻汁代謝解析を用いたアレルギー性鼻炎の重症度診断法の開発(臨床・基礎研究)

アレルギー性鼻炎患者の鼻汁成分は鼻粘膜局所の肥満細胞、ILC2や好酸球を介したアレルギー反応を鋭敏に反映する物質が含まれていると考えられているが、微量なため、成分分析は難しい試料である。我々は一次代謝産物を中心に90種類以上の代謝産物の測定に成功しており、発現状況と症状の重症度判定との相関を統計学的に検証し、より客観的な代謝バイオマーカーを探索している。

④新規嚥下機能評価法の開発(臨床・基礎研究)

嚥下機能の評価の際、嚥下内視鏡検査及び透視造影検査が行われているがより侵襲性が少なく定量性に優れた検査の開発が求められている。我々は咽頭食道部超音波動画、頸部表面筋電図、嚥下音の3つの信号を同時に採取し、組み合わせてマルチモーダル解析を行い、それぞれの嚥下フェーズの解析を非侵襲的及び定量的に解析している。現在、年齢別の評価データを収集しながら、加齢による変化を明らかにしたり、頸部放射線療法中の嚥下機能の変化の評価を試みている。

松岡 伴和

病院准教授 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
(アレルギー学、免疫学)

研究内容

臨床研究としては、アレルギー性鼻炎に対する薬物療法、特に鼻噴霧ステロイド薬の効果について研究を行ってきた。さらに、所属している山梨環境アレルギー研究会を中心に、スギ花粉症患者を対象としたアンケート調査を毎年実施し、4000例を超える患者を対象に、様々な検討を行っている。

また、基礎研究では、アレルゲン免疫療法、特に舌下免疫療法の作用機序やバイオマーカーについて研究を行ってきた。2011年から2013年まで英国のImperial College LondonのDurham教授の教室に留学した経験があり、現在もDurham教授や同じ教室のShamji教授と情報交換を行っている。

アレルギーセンターの副センター長も務めており、最近是好酸球性副鼻腔炎や気管支喘息の臨床に力を入れている。生物学的製剤の使用も積極的に行っており、現在、臨床データの収集や解析を行っている。今後はこの分野でも、基礎研究を行う予定である。

KEYWORDS

- アレルギー性鼻炎
- アレルゲン免疫療法
- 好酸球性副鼻腔炎

SEEDS

- 細胞培養
- フローサイトメトリー
- アンケート等の疫学調査

NEEDS

- メタボローム解析
- シングルセル解析等



大西 洋

教授 放射線医学講座(放射線腫瘍学)

KEYWORDS

- 体幹部定位放射線治療
- 免疫放射線治療
- AIの放射線治療への応用
- 体表面誘導放射線治療
- 放射線治療の提供体制構築に資する研究

SEEDS

- 高精度放射線治療
- ・ 強度変調放射線治療
- ・ 定位放射線治療
- ・ 画像誘導放射線治療
- ・ 画像誘導ハイブリッド小線源治療
- ・ 核医学的治療

NEEDS

- 放射線治療関連装置開発企業
- 全国多施設共同研究協力施設

○体幹部定位放射線治療、免疫放射線治療について

- ◆ I期非小細胞肺癌に対するサイバーナイフによる自動計画を用いた内部高線量定位放射線治療
- ◆ 有転移性腎癌に対する免疫チェックポイント製剤の効果の定位放射線治療による増強効果の有無の研究
- ◆ I期非小細胞肺癌に対する線量比較試験(JCOG1408)
- ◆ I期非小細胞肺癌に対する長期(10年以上)予後の検討
- ◆ 腎癌の原発巣に対する定位放射線治療の国際共同研究
- ◆ 腎癌の原発巣に対する定位放射線治療の国内多施設共同研究
- ◆ 前立腺癌に対する精嚢を含まないCTVを設定した場合の根治的放射線治療の予後
- ◆ 肝細胞癌に対する定位放射線治療
- ◆ 種々のJCOG研究(分担施設)
- ◆ 中心型I期非小細胞肺癌に対する放射線治療

○AIの放射線治療への応用

- ◆ AIによる自動放射線治療計画

○体表面誘導放射線治療

- ◆ 体表面の変化から体内腫瘍位置を推測する研究

○放射線治療の提供体制構築に資する研究(厚労科研大西班)

- ◆ 高度放射線治療(特に強度変調放射線治療)についての集約化と連携を実現する具体的なモデル構築
- ◆ 放射線治療計画作業について、医師から物理士または技師、およびAIへのタスクシフトの具体的なモデル構築
- ◆ 増大する核医学治療を適切に提供するための人員やスタッフの要件とその実現対策の検討
- ◆ 緩和的放射線治療の適切な提供体制の構築
- ◆ 密封小線源治療の適切な提供体制の構築有機的な教育機会とその方法を検討する。:内田伸恵、渡辺未歩*
- ◆ 専従または有資格看護師の意義とあるべき職務について提言の作成
- ◆ 遠隔放射線治療計画技術の様々な活用(IMRT提供のために)
- ◆ 高精度放射線治療提供体制の国際比較
- ◆ ホウ素中性子捕捉療法に必要な施設数や連携のありかたの検討
- ◆ 適切な放射線治療提供体制を効率的かつ持続可能な形で実現するための診療報酬の見直し
- ◆ 患者側の視点で、どんな環境や政策が必要かを検討
- ◆ 一般市民に対して放射線治療の適切な認知と情報提供が行われるような仕組の構築

荒木 拓次

准教授 放射線医学講座(IVR)

1. 門脈大循環短絡の発生と門脈圧亢進症の関連について

(1) 胃静脈瘤の起源となる解剖は何なのか？

原発性アルドステロン症(PA)に対する副腎静脈サンプリング(AVS)の左副腎静脈の検査の際、芽向き試験としたカテーテルを左下横隔静脈に挿入し左下横隔静脈を造影し、その形態から、胃静脈瘤の元となる門脈-体循環短絡(PSS)構造は28%ほどの正常機能患者に認めることを証明した。この構造が胃静脈瘤の形態の起源であると推定される¹⁾。

1) Anatomy of Left Inferior Phrenic Vein in Patients Without Portal Hypertension. AJR 2021; 217: 411-417

(2) 門脈-体循環短絡(PSS)構造は正常肝機能患者にも認められるのか

教科書的には、肝障害が増悪して、門脈圧亢進状態の元でPSSが発達するとされる。現在では、猪瀬型肝性脳症のようなシャントによる肝性脳症機序が認知されるようになったが、このような症例の肝性脳症を引き起こしたPSSの多くは先天性と考えられる。このような先天性PSSも、肝硬変患者のPSSの一部と似た形態をとることが多い。ここで、先天的PSSと、肝硬変などの門脈圧亢進症状態で認めるPSSとは区別して考えるべきなのかが疑問の一つになる。食道静脈瘤、直腸静脈瘤、傍臍静脈拡張などはももとの生理的吻合路の圧勾配の変化に伴う発達であり、これらの形態は先天性PSSと呼ばれる症例ではあまり見かけない。ここで、肝障害時に発達するPSSの経路は、食道静脈瘤、直腸静脈瘤のような臓器の連続性から必ず存在する生理的経路のPSS(生理的PSS)と、脾腎短絡や胃静脈瘤、腸間膜静脈-体循環短絡などの、生来その経路はあるとは限らないが偶発的に生じる非生理的経路のPSS(非生理的PSS)に分けて考えるべきではないかと考えている。このように分類した非生理的PSSの形態は先天的PSSとかなり合致するからである。現在、この疑問に対し、PAに対するAVS施行患者の事前のCTを用い検討を行っている。AVS前の患者は正常肝機能であることが多く、右副腎静脈を明瞭に描出するためのプロトコールで施行しており、このタイミングはCTでは門脈が強く造影されるため、細かい門脈体循環短絡が見やすい。ここまでの検討で、28%ほどで非生理的PSSが確認されている一方で、生理的PSSはほとんど存在しない。

この先天的と考えられる非生理的PSSが正常肝機能患者に証明されることで、PSSの塞栓により門脈圧亢進が増悪することなく、肝機能が改善する症例があることの説明の根拠の一つとなる。また、発達した先天的PSSを持つ患者の肝機能の悪化は、見かけ上であり、PSSの塞栓により、正常の門脈血流が回復し肝機能が正常化しうると考えられる。

肝硬変による門脈圧亢進症状態からPSSが発達するという機序は正しい。ただその機序だけでは、説明しきれない症例があり、先天的要素という考え方を加えると、肝機能の改善が説明できるのではないかと？門脈体循環短絡による肝性脳症は、非生理的PSSの存在という先天的因子と肝硬変などの門脈圧亢進症を生む後天的因子が混在するスペクトラムな病態であるという仮定が成り立つのではないかと考えている²⁾。

2) 荒木拓次:門脈体循環短絡(Portosystemic shunt:PSS)の起源? 門脈圧亢進症学会雑誌, 28: 280-285. 2022.

2. 副腎静脈サンプリング

右副腎静脈の解剖とカテーテル形状による成功率

左副腎静脈の解剖 その特殊例のサンプリング

左下横隔静脈とサンプリングの関連

3. NBCA(N-butyl cyanoacrylate)

その重合物の電子顕微鏡における微視的構造について
NBCA使用後のカテーテル再生のための洗浄法について

KEYWORDS

- IVR
- 門脈圧亢進症のIVR
- 静脈サンプリング
- NBCA

SEEDS

- IVR

小宮山 貴史

講師 放射線医学講座(放射線腫瘍学)



* 定位放射線治療

患者をしっかりと固定し、位置を3-5mm以内の精度で再現し、多方向から放射線のビームを集中させて、1回高線量(5Gy以上)で短期間(1-10回、1-2週間)に治療を行う。

早期肺癌の場合、42-55 Gyを1-2週間で投与する。3cm以下の肺癌に対する局所制御は90%以上で、外科手術に匹敵する。有害事象は軽微である。

KEYWORDS

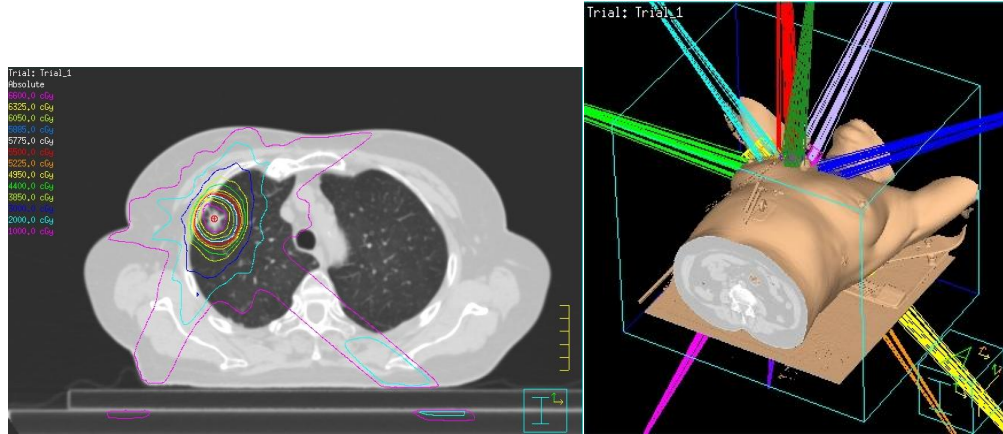
- 高精度放射線治療
- 定位放射線治療
- 化学放射線療法

SEEDS

- 高精度放射線治療

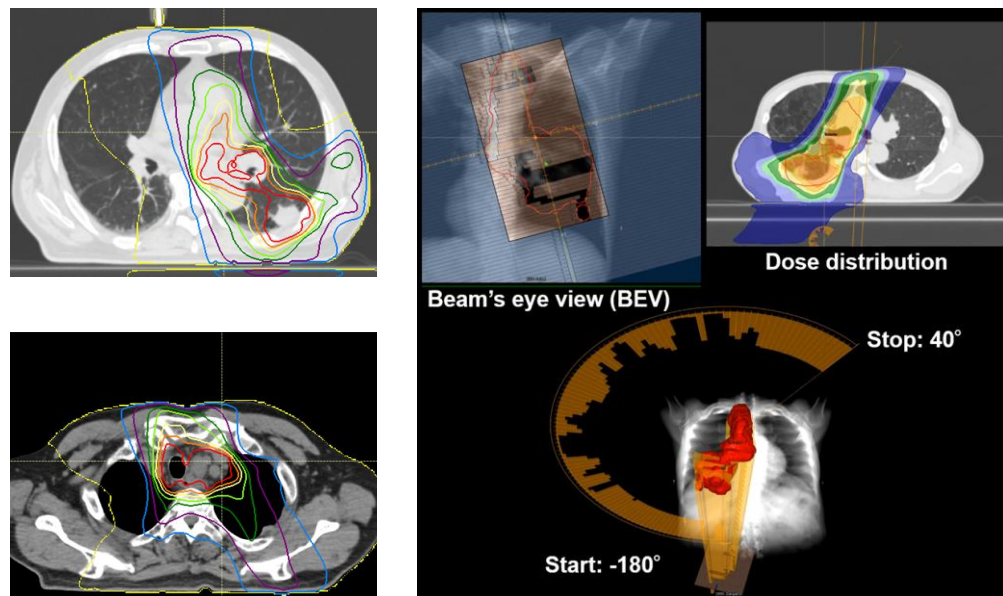
NEEDS

- 薬物療法
- 生検術



* 強度変調放射線治療

「逆方向治療計画」によって立案された複数の方向からの空間的・時間的に強度変調を施した線束を利用し、リスク臓器などを避けながら標的形狀と一致した最適な三次元線量分布を作成し治療する放射線治療」と定義され、1その最大の特徴は腫瘍に対して必要な線量をより安全に投与できることである。正常臓器の線量を抑えつつ、腫瘍に根治線量を投与できることによる治療適応症例の増加・有害事象の軽減、また腫瘍内部への線量をより高めることによる局所制御の向上が得られる



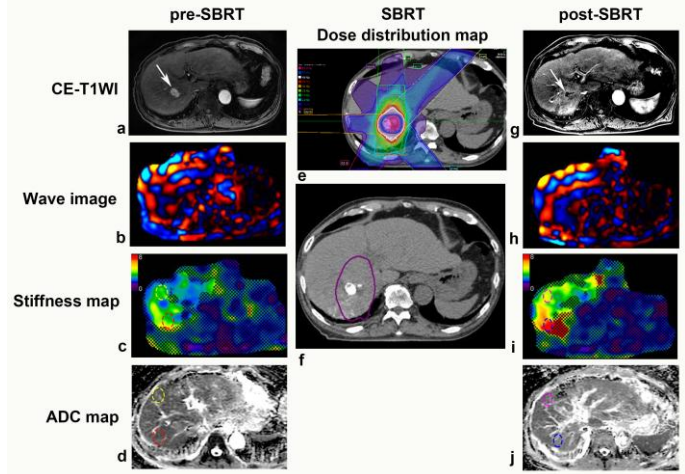


森阪 裕之

講師 放射線医学講座(画像診断)

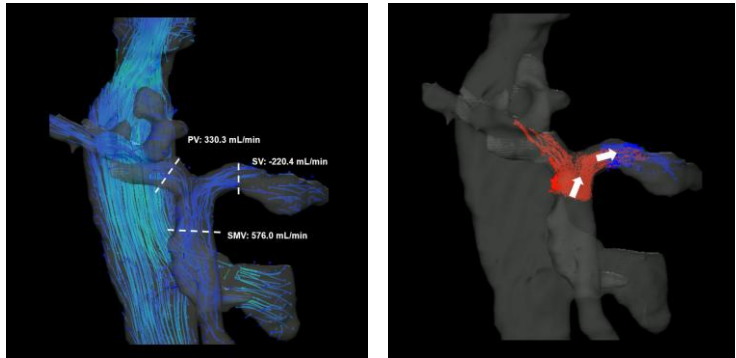
1. MR elastographyの臨床応用

MR elastographyは体外的に与えた振動によるプロトンの動きをphase contrastを利用して捉え、伝播する波の速度を計測する方法で、生体内組織の硬さ(波の伝わりやすさ)を類推することができる。主に肝臓に用いられ、肝線維化診断に有用である。当施設ではびまん性肝疾患の鑑別、放射線治療後の肝障害、臨床予後推定などの臨床応用を評価している。



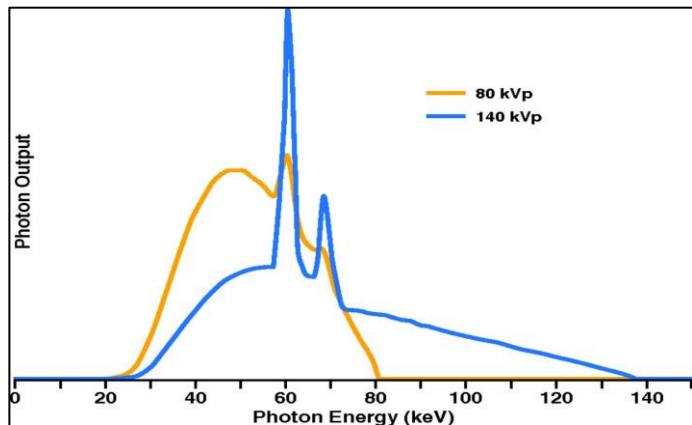
2. 4D flow MRIの臨床応用

生体内の血流をphase contrast法を用いて空間的3次元+時間軸のデータを収集し解析することで生体内の血流を可視化する方法である。大動脈疾患、門脈疾患の臨床応用を評価している。



3. Dual energy CTの臨床応用

CTを2種類の異なる管電圧(エネルギー)で撮像し減弱計数の変化をすることで物質を弁別できる。ヨードや尿酸カルシウムが主な対象であるが、そのほかの金属の弁別について臨床的有用性を検討している。



KEYWORDS

- MR elastography
- 4D flow MRI
- 拡散強調像
- 高精細CT
- dual energy CT

SEEDS

- MR elastography
- 4D flow MRI
- dual energy CT

NEEDS

- MRシーケンスの開発
- 画像解析/アプリケーション開発
- 機械学習

医学域

齋藤 正英

助教 放射線医学講座(医学物理学)



<① 肺癌などに対する放射線治療時の呼吸性移動対策技術>

肺癌は呼吸によって動いてしまうため、体の外から放射線を狙い撃ちすることが難しくなります。したがって、放射線治療時の呼吸性移動対策が治療を成功させるうえで重要となります。研究者らは、当科開発装置であるAbches(アブチェス、図1)を用いた息止め放射線治療や呼吸同期放射線治療、サイバーナイフによる動体追尾放射線治療に関する新たな追尾手法(図2)など、様々な研究を実施しています。

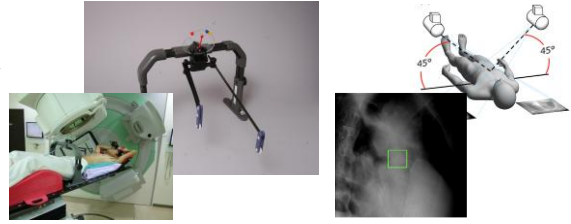


図1: 当科開発装置 Abches

図2: AIを用いた肺腫瘍の自動追尾アルゴリズム

KEYWORDS

- IMRT
- SBRT
- SGRT
- AI
- 画像解析

SEEDS

- 高精度放射線治療計画(IMRT、SBRT)に関する研究
- 呼吸性移動対策に関する研究
- SGRTに関する研究
- 画像解析に関する研究
- 医療AIに関する研究

<② 体表面画像誘導放射線治療:SGRT>

従来の放射線治療では、患者さんの皮膚に直接ペンで印をつけて放射線治療時の位置を合わせる必要がありました。SGRTは光学式デバイス(図3)を用いた新しい患者位置照合・監視技術であり、より低侵襲かつ高精度ながん・放射線治療が実現できる可能性があります。研究者らは臨床現場での精度検証に関する研究や、新たなSGRT技術の開発に関する研究を実施しています。

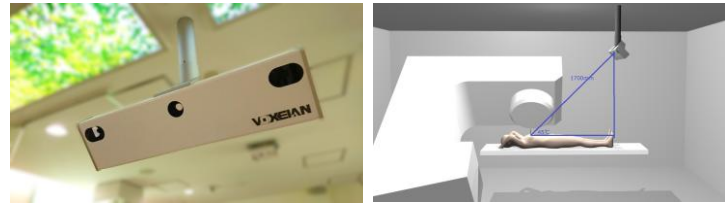
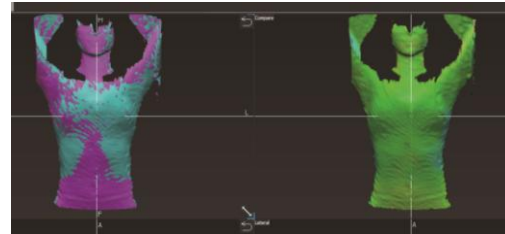


図3: 光学式デバイスを用いたSGRT (上:装置、左:リアルタイム患者体表画像)

NEEDS

- 加速器学
- 放射線生物学
- 臨床現場で必要なモノづくり



<③ Radiomics特徴量・肺機能画像の研究>

放射線治療の効果や有害事象の発生は患部や患者さんによって異なるため、個別の治療を行うことが大切です。予め正確に予測することは困難です。Radiomics解析(図4)は事前定義された膨大な計算式により画像から特徴量(定量化されたデータ)を抽出する技術であり、機械学習と組み合わせることで正確な治療効果や予後を予測できる可能性があります。研究者らは、この技術を用いて放射線治療後の再発予測や既存画像から肺機能画像を作成する手法(図5)についての研究を実施しています。

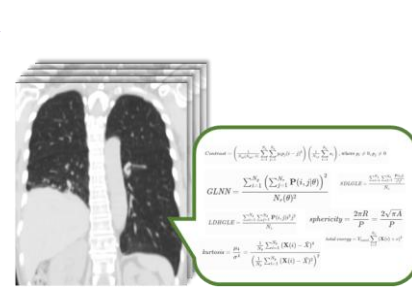


図4: CT画像の特徴を様々な演算処理を用いて定量化

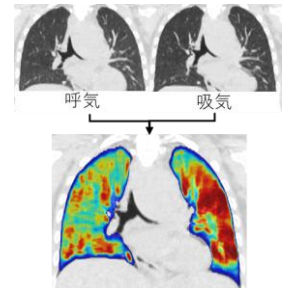
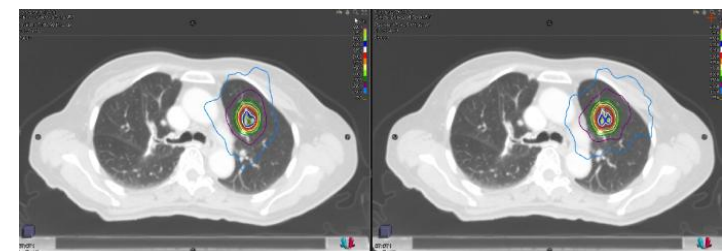


図5: 吸気・呼気肺CTから算出した肺機能画像

<④ AIを用いた高精度放射線治療(IMRT)計画業務の省力化>

IMRTの治療計画では、線量分布の計算や安全性の検証に多くの労力と時間を必要とします。研究者らは、労力のかかる計画業務をAIにより自動化する研究を行っています(図6)。これにより、医療スタッフの労力削減やIMRTの普及率向上につながり、多くの患者さんにIMRTを提供できるようになると考えます。



森口 武史

教授 救急集中治療医学講座
(救急医学 集中治療医学)

研究目的

救急患者の救急外来における各種検査の実施必要性を予測するシステムを開発する

概要

現在、救急外来では、どの患者にどの検査を行うべきかを判断するのが難しい状況です。特に夜間では、救急医療の知識や経験が限られた医師が診療に当たり、利用できる医療リソースも限られています。そのため、限られたリソースを最適に使い、患者にとって必要な検査を効果的に選ぶシステムが求められています。

本研究では、初期救急センターを受診する患者の情報(症状や初期評価)と実際に行われた検査のデータを集め、これを機械学習に利用します。集めたデータをもとに、患者情報からどの検査が本当に必要かを予測するアルゴリズムを作成し、このアルゴリズムが将来的に医師の判断をサポートするシステムとなることを目指しています。これにより、必要な検査を見極める効率的な仕組みが期待されます。

KEYWORDS

- 多臓器不全
- 血液浄化法
- 人工呼吸器管理
- 敗血症
- AI診断
- 初期救急

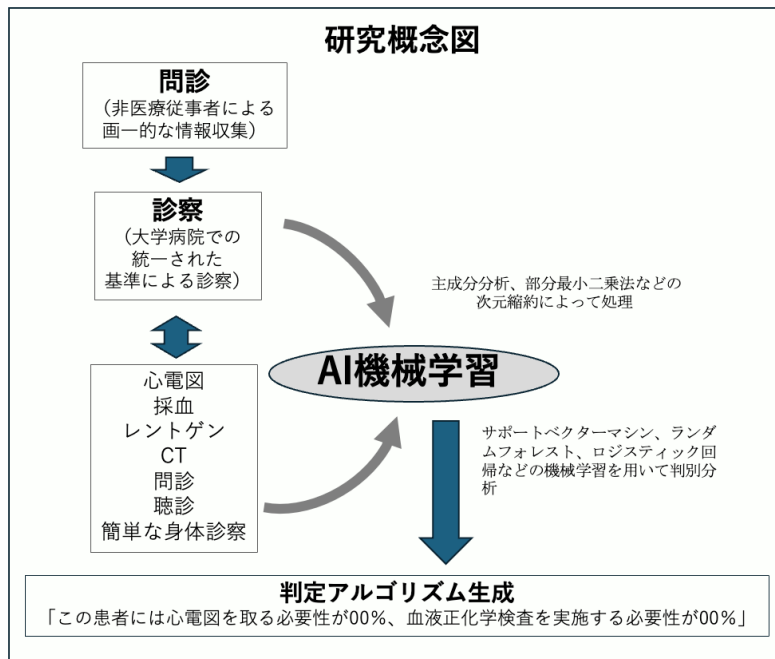
SEEDS

- 大量で均一の患者診療データの蓄積

NEEDS

- AI診断に関する技術的サポート

研究概念図



方法

1.情報収集

救急患者について、非医療従事者による簡単な問診から情報を収集し、その後、統一された基準で医師による診察が行われます。

2.検査の実施の有無

心電図や採血、レントゲン、CTなどの検査が行われた場合それらが記録されます。

3.AI機械学習

収集したデータを使ってAIが学習を行います。この学習では、データをまとめるための分析手法を使って、次元を縮小し、サポートベクターマシンやランダムフォレストなどの機械学習技術でデータを判別します。

4.判定アルゴリズムの生成

こうして構築されたアルゴリズムは、「この患者には心電図は必要ない」「血液検査は不要」などのように、患者ごとに必要な検査の有無を判断する支援を行います。

後藤 順子

講師 救急集中治療医学講座(集中治療)

研究目的

重症患者における経腸栄養の忍容性を予測しうるシステムを構築すること

概要

我々が以前の研究で開発した腸蠕動運動モニターを用いてICUに入室中の重症患者の超音数をモニターし、vital signsの変化や鎮痛・鎮静剤の投与量、及び嘔吐など副作用との関連を解明するため、以下に示す方法で研究を行っている。

モニターは記録装置と音響センサーで構成されている(図1)。記録装置は、4つのセンサーとマルチチャンネルデータロガーとパーソナルコンピュータから成る。腹部に貼付する音響センサーは、シリコンで覆われた長方形のアンプ内蔵型マイクロフォンである。

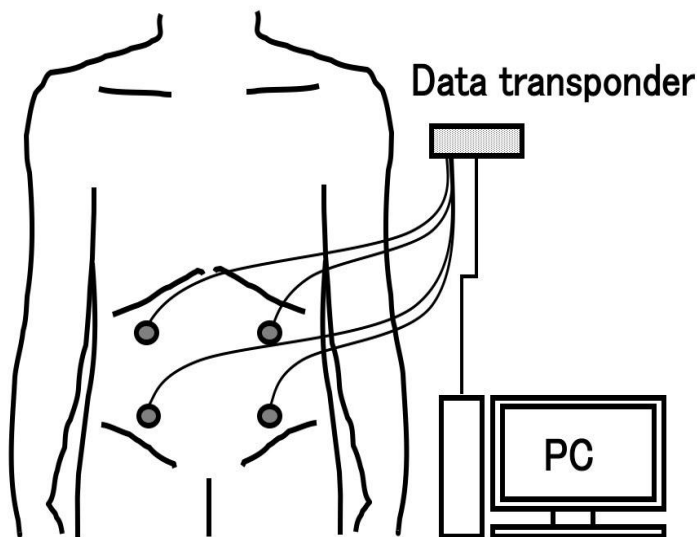


図1

それら4つの音響センサーを腹部に貼付し、以前の研究で確立した正常腸音パターンのテンプレート波形に一致する音を腸音として計数し、1分間毎の腸音数をリアルタイムで表示する(図2)。腸蠕動音の収集と並行し、被検者の体温、血圧、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和度、血中乳酸血などの生体データと鎮静薬、鎮痛薬、昇圧薬、経腸栄養投与量に加え腹痛、誤嚥、胃内容物逆流などの副作用も収集しそれぞれのデータと超音数との関連を解析する。

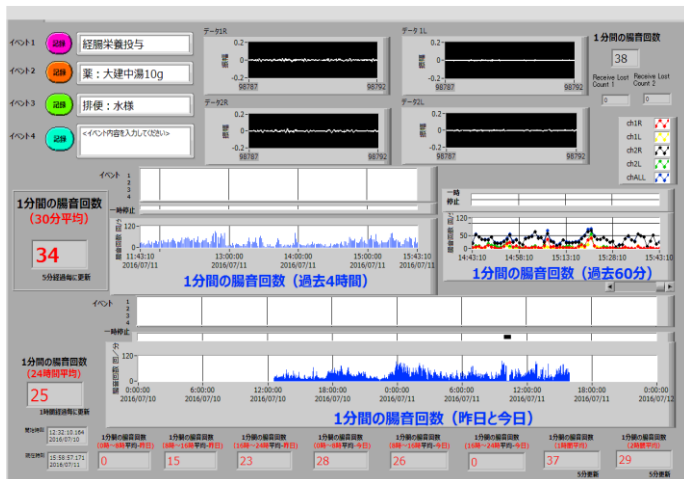


図2

KEYWORDS

- 重症患者
- 腸音

SEEDS

- リアルタイムかつ非侵襲的に長時間腸音数をカウント可能なパッケージ

NEEDS

- 腸蠕動運動モニターを製品化することが可能な企業との提携

平田 潤

特任助教/副センター長 CSTセンター(基礎医学)

研究内容

1.肉眼解剖実習に使用する献体のより良い固定法と保存の検討

肉眼解剖実習は、医学教育において必須科目です。医学生が使用する献体の多くはホルマリン固定法によるもので、最もスタンダードです。

ですが、近年、献体作成者の身体的影響や作業環境・実習実施環境の見直しが挙げられています。献体作成時のホルマリン濃度軽減化を行っても腐敗の阻止するアプローチが研究テーマです。献体作成や医学生のサステイナブルな医学環境を整えることを目指しています。

2.CST用献体のより良い固定法と保存の検討

近年、ご遺体を患者に見立て、研修医や手術手技のシミュレーションを行う教育・研究である外科的手術手技研修Cadaver Surgical Training(以下、CST) が世界的に活発化しています。

その中で使用される献体は、解剖実習用献体とは種類が違い体内外をより生きている状態に近づける必要があります。腐敗せずに長く保存でき且ついかに生きている状態に近づけるかが研究テーマです。

献体してくださった方々の御遺志を確実に患者・市民に還元することは勿論のこと医学教育と医師の育成と環境を整えることを目指しています。

KEYWORDS

- 医学教育
- CST
- ホルマリン固定法
- Thiel固定法

SEEDS

- 献体防腐処置並びに頭部処置
- ホルマリン固定法
- Thiel固定法

NEEDS

- Thiel固定法における脳固定
- SSS固定法
- 固定基準





- ①生体材料、力学的刺激を応用した顎骨再生に関する研究
- ②顎変形症と顎関節症発症に関する形態および力学解析
- ③口腔外科手術における三叉神経知覚誘発電位および神経組織変化に関する研究

上木 耕一郎

教授 歯科口腔外科学講座
(口腔顎顔面外科)

KEYWORDS

- 顎変形症
- 顎関節症
- 口腔インプラント
- 骨再生

顎変形症治療には顎関節を含めた骨、軟骨修復、再生の研究は必要であり、臨床に直接関係のある研究を家兎を用いて行ってきた。骨再生には、骨移植および骨延長法が現在用いられる。骨延長法も、当科では臨床的に多用している手法である。実験的に家兎の骨延長を成功させ免疫組織学的に検討した。一方、GBR(guided bone regeneration)という概念が広く普及しているが、これはゴアテックス、あるいはチタンメッシュなどの人工膜によりスペースを作り、採取した自家骨、人工骨、足場(scaffold)としてのスポンジなどを挿入したり、何も挿入せず骨再生を促すというものである。骨移植材料として骨誘導能、骨伝導能および抗原性などの点から最も優れているのは、自家骨であることはいうまでもない。しかし自家骨移植術は、他部位に外科的侵襲を与えること、移植を必要とする部位に比較して採取量が不十分となる可能性を有している。このような欠点を克服できる方法として、human recombinant bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2)と人工材料を組み合わせた実験的研究を行った。しかし、現在BMP-2は日本において臨床応用は認められていない。今日、明日の臨床を考えた場合、日本で使用可能な β -(tricalcium phosphate)TCPを用いてその性質を比較検討することが重要であると考え、実験研究を行った。 α -TCPを用いた骨再生の実験的研究を行うと同時に臨床例にも使用した。さらにCO₂レーザー、超音波低周波パルスなど力学刺激による骨再生実験、応用に着手している。

顎関節接触圧に関する研究は、開始してから長年経過している。この解析手法の歯科口腔外科領域での応用は皆無であるが、少ない情報量でより整合性の高い結果が得られることを実証してきた。剛体ばね理論を用いた顎関節応力分布の解析プログラムを用いることで現在、欧米の概念によって正常とされていた顎関節形態が、顎顔面骨格によって異なっており、とくに顎関節症の診断に有用である関節円板組織の形態、位置の多様性を見出した。形態学的データから剛体ばね理論モデルを用い解析し、咬合、顎骨、顎関節が力学的バランスにもとづいて構築されていることを実証した。今までは、側面セファロを用いてこれらの解析を行ってきたが、疑似3次元的な解析を念頭に考え現在は正面セファロでの解析を検討しすでにプログラム解析を行っている。当大学工学部とCT画像から自動的に顎関節形態を抽出し応力解析を行う手法を開発している。従来の幾何学シミュレーションに加え、咬合力計測結果などを統合し、より現実的な力学シミュレーションを目指している。

下唇の知覚鈍麻が下顎枝矢状分割術後に生じ得ることは、以前から報告されており、研究をより発展させている。体性感覚知覚誘発電位(TSEP)は最も客観的に知覚麻痺を評価できる方法であることを実証してきた。この計測方法をオトガイ領域だけでなく、上唇領域にも応用し、上顎骨骨切り術後の評価に有用であることがわかっている。実際の上顎骨切り術後に、上唇にも一時的な知覚鈍麻を生じていることを実証した。上顎では下顎より麻痺の回復は遅いものの確実に回復することがわかった。また、Computed tomography (CT)画像を術前、術後に撮影し、顎骨形態による要因、骨切り部位、骨片移動距離、固定材料の材質、利用方法、位置などの検討も行い、骨切り面積、プレート位置の影響が大きな要因であることがわかってきた。今後、咬合力、口輪筋収縮力、舌圧の測定結果も同時に行うことで、運動神経の賦活程度が知覚回復にいかに関連しているかを検討する予定である。これは、今まで全く報告のない外科矯正手術後のリハビリ方法を確立する上でも非常に重要な情報と成り得ると思われる。

諸井 明德

講師 歯科口腔外科学講座(生体材料)

B-TCPへのUV照射による親水性獲得の評価

KEYWORDS

- 親水性
- 硬組織

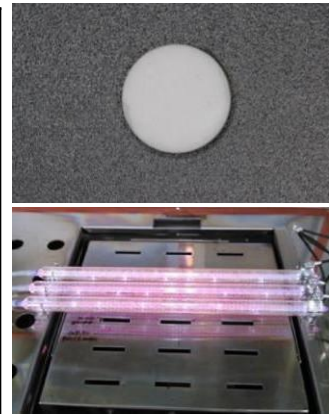
SEEDS

- 家兔実験

NEEDS

- 生体材料の臨床応用に関しての連携

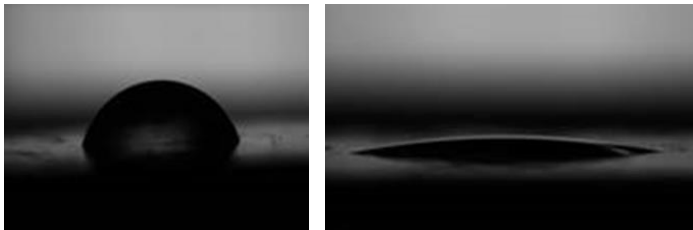
目的	A	β-TCPにUV照射により親水性の獲得は得られるのか
	B	獲得により骨造成にどのような変化が生じるか
方法	①	UV照射したβ-TCPの表面親水性の評価
	②	UV照射したβ-TCPの元素分析、FT-IRでの評価
	③	UV照射の有無によるβ-TCPの細胞接着の比較
	④	家兔によるUV照射の有無によるβ-TCPの骨造成の比較



β-TCPとUV照射様子

結果

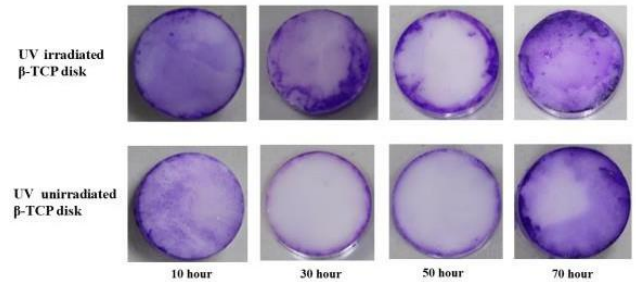
① UV照射したβ-TCPの表面親水性の評価



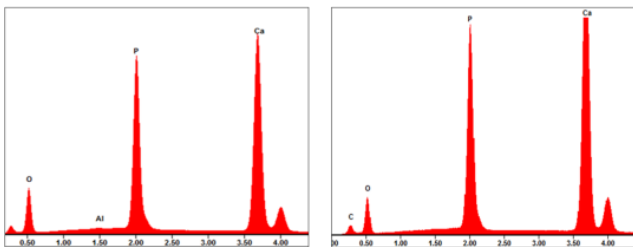
照射前

照射後

③ UV照射の有無によるβ-TCPの細胞接着の比較

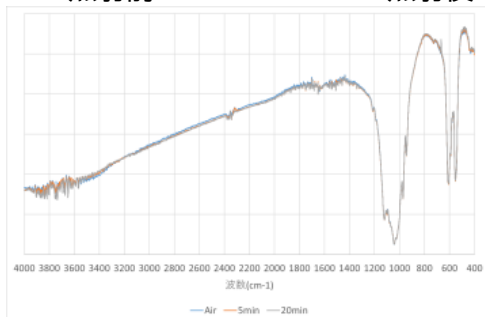


② UV照射β-TCPの元素分析、FT-IRでの評価

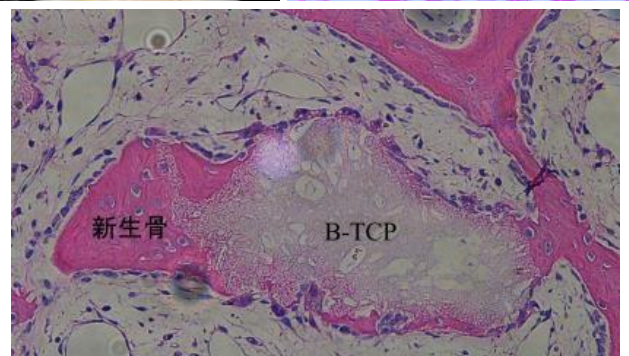
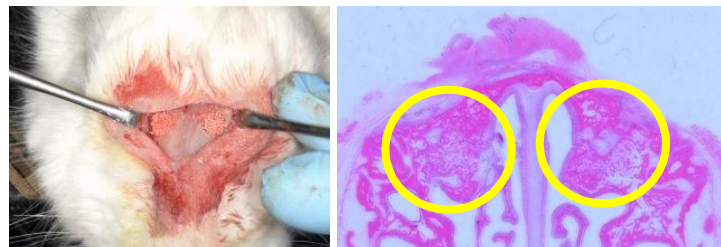


照射前

照射後



④ 家兔によるUV照射の有無によるβ-TCPの骨造成の比較



結論

β-TCPにUV照射を行うことにより親水性の獲得を認めた。親水性処理をすることにより細胞接着性が向上し、骨増生の促進が期待できる。

難治性口腔外科疾患(口腔癌、顎骨骨髓炎)に対する機械学習による治療支援ツールの開発

病理バーチャルスライドおよび顎骨レントゲン画像を用いて



吉澤 邦夫

准教授 歯科口腔外科学講座(画像解析)

KEYWORDS

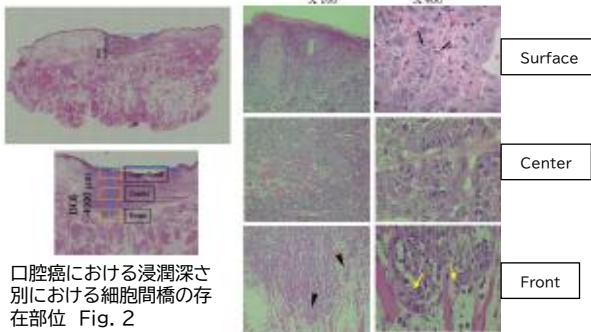
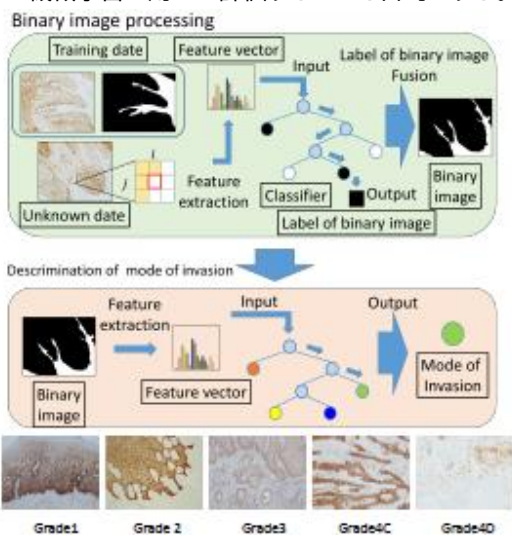
- 口腔癌
- 人工透析

- 目的**
- ① 口腔癌に対して、生検診断時に個別化した治療戦略を立てる
 - ② 人工透析患者に対して、将来的に発生リスクが高い顎骨骨髓炎と骨折リスク評価を行う

- 方法**
- ① 口腔癌バーチャルスライド(全病理組織標本)を利用して癌細胞の画像特徴を機械学習により抽出し、生存予後を含む臨床病理学的因子との関連を分析し、画像特徴から病変の特性や予後を予測できるツールを開発する。

これまで我々は、Binary image processingによる二値化とDiscrimination of mode of invasionによる浸潤様式の分類¹⁾を用いて機械学習により浸潤様式の自動分類化を行った。(Fig.1, Table 1)今回は、さらに、Whole slide imagin処理から関心領域を3か所(Surface, Center, Front)に決定した(Fig. 2)。そして、各領域における細胞間橋(Intercellular bridge)の存在を抽出し、病理組織学的因子との関連を検討した(Table 2)。また、細胞間橋を客観的に抽出する上で、Swim-Unetを利用してセグメンテーションを行った(Fig. 3)。

② 臨床研究として、当該人工透析導入患者に於いて顎骨骨髓炎、骨折リスクの評価を始めているが、投影する2次元(単純X線:オルソパントモグラフィ)と3次元(3D-CT)放射線画像を研究材料として、その両者のモダリティを機械学習することで、2次元から3次元所見を推測し、顎骨骨髓炎、骨折リスクまで評価できるようにしたい。CT被ばく量を低減した顎骨評価が可能となるかもしれない。また、同時に腰椎・大腿部の骨密度測定も行っており、歯科でスクリーニングとして用いるオルソパントモグラフィ単純X線から全身骨折リスクを機械学習を用いて評価することも目的とする。



黒矢印:×400の表層部において、がん腫瘍内の細胞間橋の存在を示す。
黒矢印:×100の浸潤先端部において、索状に浸潤する癌細胞を示す。
黄点線矢印:×400の浸潤先端部において、細胞間橋の消失を示す。

現在、カルシウムハイドロキシアパタイト濃度が既知であるファントムを利用した3次元CT画像から、CT値の近似式を利用してカルシウム当量を反映したCT画像へ変換している。次に症例ごとのオルソパントモ画像とCT画像を機械学習させることで、カルシウム当量を反映したオルソパントモ画像の構築化を目指している。

機械学習による浸潤様式の自動分類パターン Fig. 1

結果

Table 1. Precision-Recall

Grade	Number of correct answers	Discrimination number	Number of matches	Precision	Recall	F-measure
Grade 1	25	22	21	0.95	0.91	0.93
Grade 2	12	12	8	0.67	0.67	0.67
Grade 3	27	29	25	0.86	0.93	0.89
Grade 4C	21	20	17	0.85	0.81	0.83
Grade 4D	16	18	17	0.94	0.94	0.94

Table 2. Univariate and multivariate analysis for clinical parameters

Variables	Clinical groups	χ ²	Log-rank	Log regression analysis		P-value
				F-value	HR	
Age	≤65/ >65	3.83	0.050			
Gender	Male/Female	0.24	0.634			
T category	1,2 / 3, 4	3.44	0.064			
N category	N0/N+	13.58	0.003	9.38	2.09-42.03	0.003
Differentiation	Well/Modest-to-poor	3.82	0.051			
Intercellular bridges						
	ROI-S +/-	0.04	0.84			
	ROI-C +/-	1.47	0.230			
	ROI-F +/-	0.45	0.503			
	ROI-W +/-	5.26	0.02	3.64	1.10-11.99	0.045
DOI						
	≤4500/ >4500	4.30	0.038	1.77	0.61-5.13	0.29
	Mode of invasion 3/4C-4D	4.57	0.032	1.24	0.431-3.55	0.69

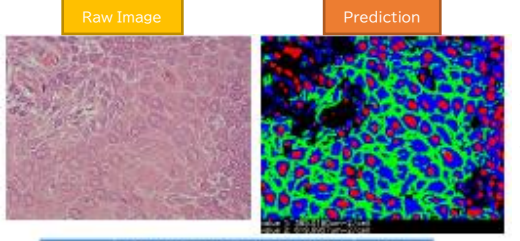
CI, confidence interval; DOI, depth of invasion; HR, hazard ratio; ROI-W, region of interest - whole area; ROI-S, region of interest-superficial area; ROI-C, region of interest-interrastriac center; ROI-F, region of interest-invasive front; P value in bold ppts indicate statistical significance.

DOI(浸潤深さ) > 4500μm、細胞間橋の消失、リンパ節転移陽性、浸潤様式が4C型以上の場合に予後不良であったが、多変量解析においてリンパ節転移及び全視野における細胞間橋の喪失がそれぞれ独立した予後不良であった。

人工透析下での難治性下顎骨骨髄炎発症例

透析導入時に骨髄炎発症リスクが分かっていたらここまで悪化することを防げた可能性が高い。

幸いにも手術治療と保存療法により、骨髄炎と骨折部の治癒化が得られたが、手術侵襲による全身合併症発症リスクも非常に高い症例であり、未然に防ぐべきであった。



Swim-Unetを利用した細胞間橋のセグメンテーション Fig. 3

Value 1	How to compute the number of cells	Unit
Value 1	based on number of cytoplasm	μm ² /cell
Value 2	based on number of nucleus	

研究業績:
 1) Yoshizawa K, et al., Automatic discrimination of Yamamoto-Kohama classification by machine learning approach for invasive pattern of oral squamous cell carcinoma using digital microscopic images: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2022 Apr;133(4):441-452.
 2) Yoshizawa K, et al., Loss of intercellular bridges in the depth of invasion measurement area is a novel negative prognostic factor for oral squamous cell carcinoma: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol., 2022 Jul;134(1):84-92.

まとめ

Whole slide Imagingデジタル画像を用いて、浸潤様式の自動分類化および細胞間橋の自動抽出について検討し、論文にて報告したが、まだ症例数も少なく、十分な機械学習化が出来ていないため、今後更なる検討が必要である。人工透析患者を対象とした顎骨骨髓炎と骨折リスク評価については、症例数が55例まで蓄積できており、順調に進捗している。



戸塚 凌太

特任助教 先端医用画像学講座(医学物理学)

【研究内容】

先端医用画像学講座では、人工知能(AI)に着目し、放射線医学(放射線治療・放射線診断)に関する物理学視点での様々な研究を実施しています。

< ① AIを用いた高精度放射線治療(IMRT)計画業務の省力化 >

IMRTの治療計画では、線量分布の計算や安全性の検証に多くの労力と時間を必要とします。

当講座では、労力のかかる計画業務をAIにより自動化する研究を行っています(図1)。これにより、医療スタッフの労力削減やIMRTの普及率向上につながり、**多くの患者さんにIMRTを提供できるようになると考えます。**

(附属病院放射線治療科との共同研究)

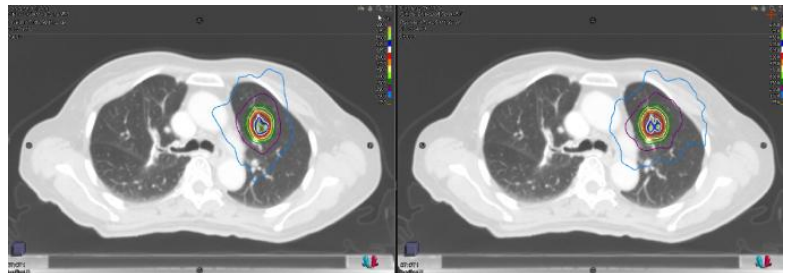


図1: AIと人間がそれぞれ作成した治療計画 (左:AI作成計画、右:人間作成計画)

KEYWORDS

- IMRT
- SBRT
- AI
- 画像解析
- 大規模言語モデル

SEEDS

- 高精度放射線治療計画(IMRT、SBRT)に関する研究
- 画像解析に関する研究、医療AIに関する研究
- 大規模言語モデルに関する研究

NEEDS

- 加速器学、放射線生物学
- 臨床現場に必要なモノづくり

< ② 大規模言語モデルを用いた画像診断補助 >

画像から適切に正確に疾患名を鑑別することは、放射線画像診断で最も重要である一方、労力と十分な経験が求められるタスクでもあります。

当講座では、大規模言語モデルを用いて画像所見から画像診断の補助を行う研究を行っています(図2)。大規模言語モデルは誤った回答をあたかも正しい情報かのように生成することがあるため、信頼できる情報のみから回答を生成するモデルの開発を行っています。

(附属病院放射線診断科との共同研究)

[CT findings input to LLM]

Case2 CT Findings:

- A 2 cm solid component diameter tumor is observed in the left lower lobe.
- The tumor invades the main bronchus but not the carina.
- Enlarged left mediastinal lymph nodes.
- There is a metastasis in the axial vertebrae.

Correct answer : T2a N2 M1b

[Answers by LLMs]

Case 2:

- T2: Tumor invades the main bronchus but not the carina.
- N2: Enlarged left mediastinal lymph nodes.
- M1c: Metastasis in the axial vertebrae.
- TNM: T2 N2 M1c.

GPT-4o without TED (Incorrect)

Case 2:

- T2b: Tumor is 2 cm in diameter, invades the main bronchus without carina involvement.
- N2: Enlarged left mediastinal lymph nodes.
- M1b: Metastasis in the axial vertebrae.
- Overall Classification: T2b N2 M1b

GPT-4o with TED (Correct)

The TNM classification for Case 2 is T2a N2 M1b.

Here's a breakdown based on the provided "TNM_japan_final.txt":

- T2a: The tumor size is 2 cm in diameter and invades the main bronchus. According to source 1, tumors with a solid component diameter greater than 3 cm and less than or equal to 5 cm, or a solid component diameter less than or equal to 3 cm with involvement of the main bronchus meet the criteria for T2. Additionally, source 3 states that tumors meeting the T2 criteria but are 2 cm or less in size are classified as T2a.
- N2: The case presents with enlarged left mediastinal lymph nodes. Since the primary tumor is in the left lung, the mediastinal lymph nodes are considered ipsilateral. Source 3 states that metastasis to the ipsilateral mediastinal lymph nodes falls under the N2 classification.
- M1b: The case notes "metastasis in the axial vertebrae," indicating metastasis outside the lungs. Source 4 states that a single metastasis outside the lungs is classified as M1b.

NotebookLM (Correct)

図2: 大規模言語モデルによる診断補助の回答生成例

< ③ フラクタル幾何学を活用したAIによる体内臓器セグメンテーション >

高精度放射線治療計画の立案のためには、体内の放射線を当てたい部位と当てたくない部位をセグメンテーションする必要があります。しかし、数百枚のCT画像に1枚1枚セグメンテーションを行うのは大きな労力になります。

この問題を解決するために、AIによるセグメンテーションが研究されていますが、患者さんのデータを集めるのは倫理的なハードルも高く、十分な精度が得られていません。

当講座では、数式で作成できるフラクタル構造に着目したAIセグメンテーションを開発しています(図3)。倫理的な問題が生じず、かつ自然界にありふれているフラクタル構造をAIに学習することで、高精度なAIセグメンテーションの実現を目指しています。

(工学部 安藤研究室との共同研究)

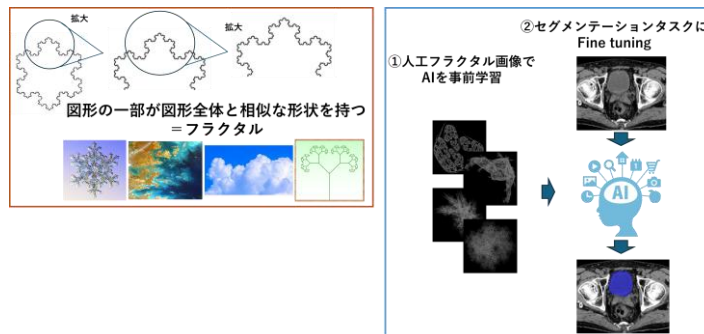
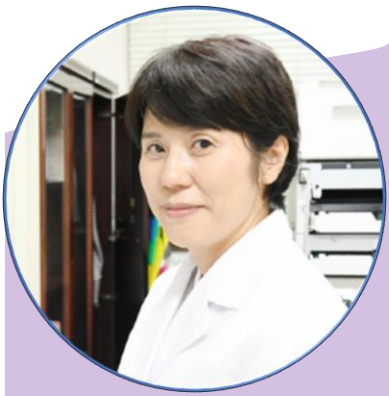


図3: 本研究の概要

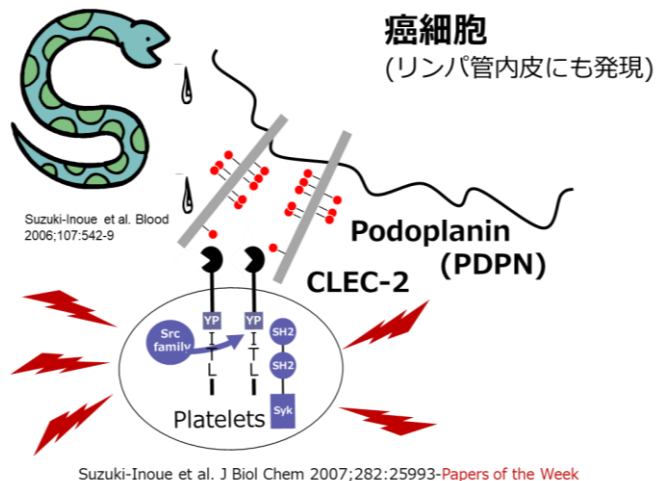


井上 克枝

教授 臨床検査医学講座
(血栓止血学、血小板生物学)

当講座は血小板活性化蛇毒ロドサイチンの受容体としてC-type lectin-like receptor 2 (CLEC-2) を血小板上に同定した。引き続き病態生理学的役割の解明と、検査試薬や創薬への応用を行い、血小板全般の研究にも広げている

CLEC-2 の発見と生体内リガンドPDPNの発見



KEYWORDS

- CLEC-2
- 血小板
- 血栓止血
- 血小板活性化マーカー

SEEDS

- 血小板機能解析
- 血栓症などのマウスモデル

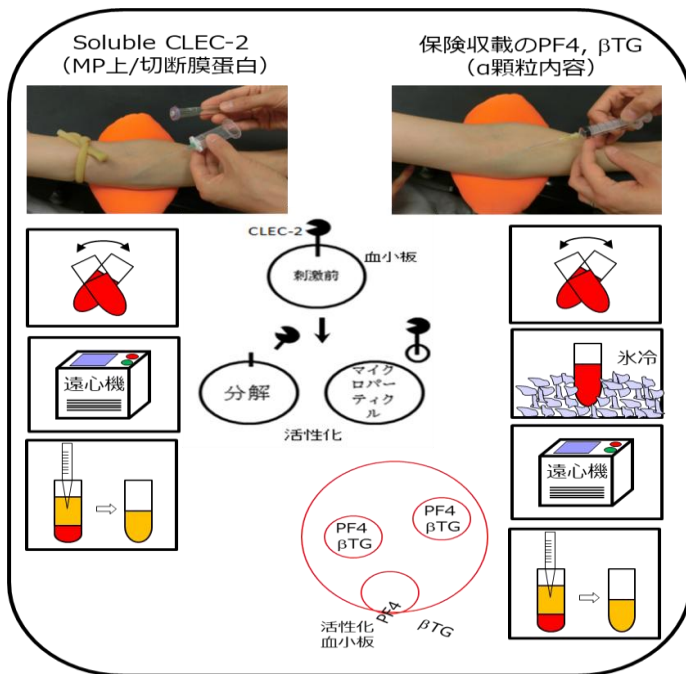


CLEC-2 の病態生理学的役割の解明

- 胎生期リンパ管と血管の分離促進 (Suzuki-Inoue et al. 2010 JBC)(Osada et al. 2012 JBC)
- 肺発生 (Tsukiji et al. 2018 Blood)
- 巨核球・血小板造血と赤血球造血 (Tamura et al. 2016 Blood, Otake et al. 2021 JTH)
- PDPN 発現腫瘍の血行性転移促進 (Shirai et al. 2017 JTH)
- 横紋筋融解症の腎障害促進 (Oishi et al. Blood Adv 2021)

血小板がリンパ管や肺発生に必須であることなど、意外な役割を発見

検査試薬への応用



研究試薬の販売

自作の研究試薬をコスモバイオ(株)より販売中
 ・リコンビナントロドサイチン (YAM-O1 100 uL ¥70,000)
 ・抗マウスCLEC-2抗体2A2B10 (YAM-MA01 100 ug ¥70,000)

CLEC-2は血小板活性化に伴って血中に遊離する。これを測定することで、生体内血小板活性化マーカーとする研究を検査会社と共に行っている。自動分析装置STACIAで測定でき、従来のマーカーのように、採血時の刺激で上昇しない。現在、脳梗塞の診断補助、病型分類に利用することを目的とした**多施設共同前向き試験(臨床性能試験)CLECSTRO study**を実施中

創薬・臨床への応用

癌悪液質治療薬のターゲットとしての開発を目指し、創薬ブースターに採用された(DNW-18027)。改善策を検討中。NODO K-pro の分担研究者 (iPS 由来血小板製剤の臨床研究)

血小板機能不全疑い患者の血小板機能解析請負

血小板活性化物質に対する反応等を検討して、コメントを返している。

佐々木 知幸

准教授 臨床検査医学講座
(ライフサイエンス/血液、腫瘍内科学/血液内科学)



1. 血小板活性化受容体CLEC-2の病態生理学的機能の解明と創薬研究

当講座では、血小板活性化蛇毒ロドサイチンの受容体としてC-type lectin-like receptor (CLEC-2)を同定し、その生体内リガンドがリンパ管内皮細胞やある種の癌細胞に発現する膜タンパク質podoplanin (PDPN)であることを見出しました (Suzuki-Inoue K et al. Blood 2006, Suzuki-Inoue K et al. JBC 2007)。

最近の取り組みでは、CLEC-2の新たな病態生理学的機能の解明を目指し、①新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症における血栓症発症のメカニズムに血小板CLEC-2が関与していることや②関節リウマチの増悪に血小板CLEC-2と増殖性滑膜細胞のPDPNの結合が重要であることを証明する研究を展開しています。これらを明らかにすることは、CLEC-2標的薬の可能性を見出すことでもあり、創薬研究の基盤となります。

2. 遺伝子組換え蛇毒の作製(研究ツールと創薬基盤研究)

蛇毒は、血栓止血学の分野で重要な研究ツールとして用いられ、その分野の研究の発展に大きく寄与してきた歴史があります。例えば、当講座の井上教授による血小板CLEC-2の発見は、マレーマムシが持つ蛇毒のひとつであるロドサイチンを無くして語ることはできません。しかしながら、新規の蛇毒の入手はワシントン条約などの規制によって困難な状況で、機能が保証された蛇毒成分の入手はさらに困難で高コスト化しています。私たちはこの問題は解決するために、遺伝子組換え蛇毒の作製を試み、天然ロドサイチンと同等の遺伝子組換えロドサイチンの作製に成功しており (Sasaki T et al. JTH 2018)、販売しております。また、その他の蛇毒の作製技術もあり、特許化、論文化の準備、そして販売を検討している段階です。

KEYWORDS

- 血小板
- CLEC-2
- 蛇毒

SEEDS

- 遺伝子組換えタンパク質の作製・精製 (分子細胞生物学手法)

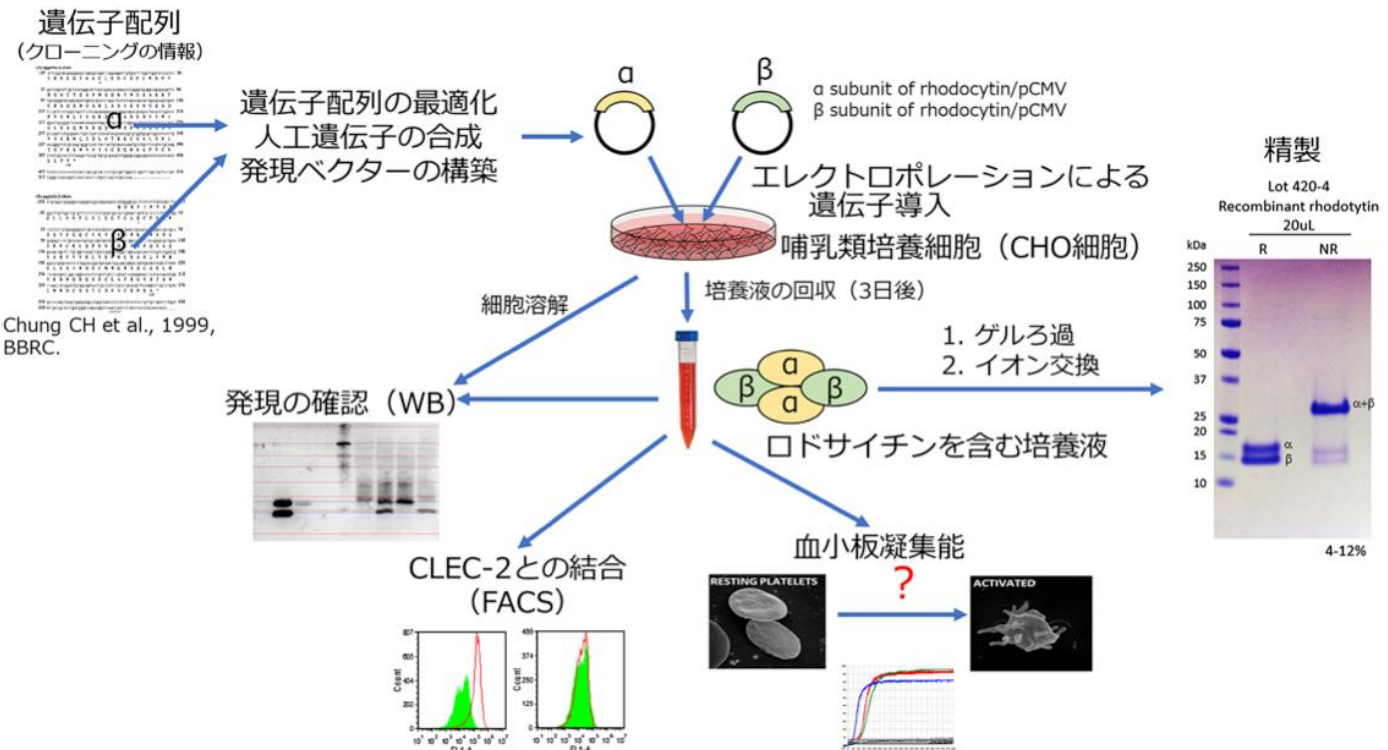


図. リコンビナント蛇毒ロドサイチンの作製と精製戦略

血栓止血誌2023; 34(4): 414-421

「血小板活性化受容体CLEC-2の基礎研究から臨床応用に向けた取り組み」より(一部改変)

築地 長治

講師 臨床検査医学講座(血栓止血学、発生生物学)

血栓止血において中心的な役割を果たす血小板ですが、それ以外にも多彩な機能を持っていることがここ10年くらいで急速に明らかにされてきました。当講座で発見した血小板活性化受容体CLEC-2(C-type lectin-like receptor-2)とそのリガンドPodoplaninの相互作用に関してこれまで多くの研究を発信し、現在ではCLEC-2は“血栓止血以外の血小板機能”を担う、最もよく知られた分子の一つとなっています。

私は大学院時代の研究領域であった発生生物学のバックグラウンドから、主要なテーマとして①血小板と器官発生について研究を行っています。CLEC-2欠損マウスは出生後に呼吸不全で死亡してしまいますが、CLEC-2は血小板にほぼ特異的でそれ以外ではいくつかの白血球や肝類洞内皮など、呼吸とは結び付かない細胞にしか発現していません。そこで血小板特異的CLEC-2欠損マウスの解析や血小板減少モデルマウスを詳細に解析し、最終的に血小板のCLEC-2が肺胞形成に関与していることを明らかにしました。まだ肺胞形成と血小板の関連については不明な点も多く、それ以外の器官についても血小板CLEC-2がその発生に関与していることが分かってきていて、現在その解析を進めています。

その他のプロジェクトとしては、②鉄動態と血小板、③sCLEC-2検査があります。

②鉄動態と血小板:体内に存在する鉄関連物質のうち、ヘモグロビン、ヘム、鉄イオンが血小板を活性化することが知られています(ヘムと鉄イオンについては当講座からの報告です)。それら主要な鉄関連物質による血小板活性化機構から、鉄動態と血小板がお互い作用しあうような関係にあるのではないかと考え、そのメカニズムの解明と鉄代謝異常疾患での血小板の役割についてマウスモデルを中心に現在研究を進めようとしています。

③sCLEC-2検査:sCLEC-2(soluble CLEC-2)は血小板活性化によって細胞膜上に存在するCLEC-2が切断、遊離することで生じます。そのため、生体内での血小板活性化レベルを反映する“血小板活性化マーカー”としての応用が期待され、臨床性能試験も実施中です。しかし、実はCLEC-2が切断されるメカニズムにはいまだ不明な点が多く、また発現の個人差やアイソフォームの存在など、解決できれば検査としての有用性を大きく高められるような課題が残っています。そこで、CLEC-2の切断部位や切断酵素の同定やアイソフォーム発現量の個人差やそれを作るメカニズムの解明から、より有用なsCLEC-2検査法を確立したいと考えています。

以上の研究のために当講座では、研究試薬特に組換えタンパクや抗体について日常的に作製、精製しています。具体的にはハイブリドーマからの抗体精製や組換えタンパクのプラスミド構築～一過性発現～精製です。最近当講座の白井助教がハイブリドーマ作製や高発現安定株の樹立なども確立しつつあり、より効率的な作製環境が整いつつあります。

KEYWORDS

- 血小板
- CLEC-2
- Podoplanin
- 器官発生
- 病態モデル
- sCLEC-2検査

SEEDS

- マウス病態モデル構築
- 血小板に関する様々な実験方法
- 組織学的解析
 - ・ 切片
 - ・ ホールマウント
- 組換えタンパクの産生/精製
- 抗体精製

NEEDS

- タンパク質の解析技術
- 結晶構造解析
- 配列決定
- 糖鎖解析
- 胎子のin vivo イメージング



高野 勝弘

講師 臨床検査医学講座(止血血栓学)

KEYWORDS

- 出血性疾患
- 血栓性素因
- 血小板
- 凝固因子
- 線溶系

SEEDS

- 出血傾向・血栓性素因の病態解析

NEEDS

- 遺伝子解析
- 凝固因子等に対する抗体解析

現在まで止血血栓領域の研究を行ってきました。これまでの血小板・凝固因子・線溶系に及ぶ基礎～臨床の研究経験から、出血・血栓症症例の総合的な病態解析に積極的に取り組んでいます。

・単球やリンパ球で活性化に伴い細胞膜から切り出されるマイクロパーティクルの存在や機能が初めて明らかとなってきた時期に、これら白血球系細胞と同様に活性化細胞である血小板でのマイクロパーティクルの研究を開始、先行研究で非生理的な強度の血小板刺激でしか惹起されないと考えられていた血小板マイクロパーティクル産生が、生理的濃度の細胞外Ca及び主に赤血球から供給されるADP存在下では生理的条件のコラーゲンで容易に産生されることを示し、関連する受容体を明らかにしました(Takano K, et al. Platelets 15: 223-9, 2004)。

・血友病の遺伝子治療の研究を行いました。血管内皮細胞特異的プロモーター下流にヒト凝固第IX因子遺伝子を搭載したAAV1ベクターを作成し、マウス下肢に筋注し局所の血管内皮細胞でヒト凝固第IX因子を発現させ、十分量の血中第IX因子濃度が得られるとともに内皮細胞への刺激により第IX因子産生誘導が可能でした(学会発表のみ、論文未発表)。また、SIVベクターでマウスの血小板に凝固第VIII因子を発現させ、止血部位での血小板の活性化により第VIII因子を放出させる研究を行いました(Ohmori T, Mimuro J, Takano K, et al. FASEB J 20: 1522-4, 2006)。

・糖尿病患者での血小板のアスピリン抵抗性に関する研究を行いました。HbA1c >8% の2型糖尿病患者の血小板に in vitro でアスピリンを作用させたところ、TxA2産生で評価したアスピリン薬効は健康人と全く同等であった一方、凝集反応は糖尿病群で増強が見られ、これはADP受容体阻害により抑制されたことから、糖尿病でもアスピリンの薬効はきちんと発揮されているもののADPを介した活性化などアスピリンの作用点以外の理由で血小板凝集能は増強している(従って糖尿病の血栓症の予防にはアスピリン単独では不十分かもしれない)との結論を得ました(Kimura Y, Takano K, et al. Clin Appl Thromb Hemost 20: 629-36, 2014)。

・脳出血で緊急入院した67歳の女性が頭MRIで陳旧性の出血痕が多く認められ、大出血の既往も何度もあり、またカテーテル検査翌日に穿刺部に大きな血腫を作るなど著明な出血傾向のため受診されました。血液検査で線溶系調節因子であるPAI-1が測定感度以下で、血清でも血小板からの放出も見られず、上腕圧迫刺激による血管内皮からの放出誘導でもPAI-1がほぼゼロでした。PAI-1欠乏症と考え、線溶系活性の唯一の検査であるEuglobulin Clot Lysis Time の検査のため浜松医大と共同研究を行い、この患者のPAI-1活性もほぼゼロであることを見出しました。遺伝子解析により新規の1塩基置換がhomozygousに見つかり、p.Gly397Argのアミノ酸置換により変異PAI-1がpolymerを形成し分泌できなくなることが欠乏症の機序と示されました。この報告はPAI-1の完全な欠乏症の世界で3例目の論文となりました。この患者の出血傾向は著明であり、また4回の流産歴があり子供はいないことから、PAI-1はヒトの止血機能及び妊娠の維持に必須であると考えられますが、PAI-1ノックアウトマウスでは出血傾向も全く示さず妊娠出産にも影響はなく、ノックアウトマウスのphenotypeが必ずしもヒトにあてはまらない好例となっています。臨床的には、67年間不明であったこの患者の出血傾向はPAI-1完全欠乏症によるものと初めて診断し、先天性疾患であるため根治療法はないものの、出血傾向の抑制には線溶抑制薬トランサミンが極めて有効である、と治療方針を提示できました(Iwaki T, Nagahashi K, Takano K, et al. Thromb Haemost 117 860-9, 2017)。

・凝固第V因子(FV)は止血に必須の凝固因子ですが、FVインヒビター獲得によりきわめて重篤な出血傾向を呈した後天性FV欠乏症の診療に関わりました。本症例はcross-mixing testで因子欠乏パターンであり、中和活性は検出できなかったため最初はFVの量的な欠乏が原因と考え、凝固因子補充治療を行いましたが無効でした。その後、ELISAで抗FV抗体が高力価に存在することが判明し、FV中和活性はないものの、抗体によりFVクリアランスが亢進するクリアランス促進型後天性FV欠乏症と診断し、血漿交換と免疫抑制療法が著効して救命できました。現在、ドメイン欠失FVによる本症例の抗体エピトープ解析やマウス実験により、クリアランス促進や重篤な出血傾向の機序、早期診断/経過フォローのための検査や有効な治療法についての研究を計画しています。

近藤 哲夫

教授 人体病理学講座



甲状腺癌の病理学的研究 Pathology of thyroid cancer

甲状腺癌は内分泌臓器に発生する悪性腫瘍のなかでも頻度が高く、患者数も世界的に増加しています。病理学的には、緩徐に進行し予後良好な乳頭癌、極めて悪性度の高い未分化癌、カルシトニンを産生する髄様癌とさまざまな病型が存在します。当講座では甲状腺癌の臨床病理学的・分子生物学的研究を主題とし、その成果を世界に向けて発信してきました。現在は、以下の研究課題に取り組んでいます。

KEYWORDS

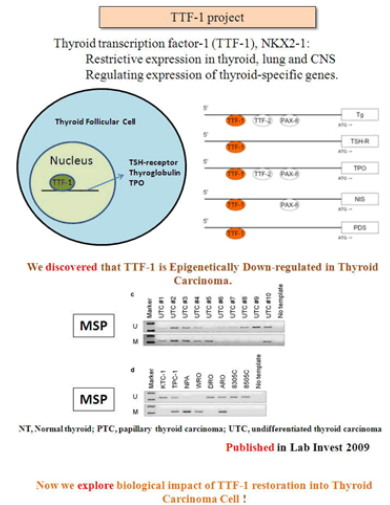
- 甲状腺癌
- 乳頭癌
- 未分化癌
- 分子病理
- NKX2-1
- TTF1

SEEDS

- 病理形態学的評価
- ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)標本からの遺伝子解析
- 免疫組織化学

■ 甲状腺癌のプログレッションにおけるTTF-1/NKX2.1の抑制機構の解明 Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2.1 in thyroid carcinomas

- Kondo T, Nakazawa T, Ma D, Niu D, Mochizuki K, Kawasaki T, Nakamura N, Yamane T, Kobayashi M, Katoh R. Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas. Lab Invest. 2009;89(7):791-9.



■ 甲状腺癌の浸潤におけるRUNX2の機能解析 Role of transcription factor RUNX2 in invasion of thyroid carcinomas

- Niu DF, Kondo T, Nakazawa T, Oishi N, Kawasaki T, Mochizuki K, Yamane T, Katoh R. Transcription factor Runx2 is a regulator of epithelial-mesenchymal transition and invasion in thyroid carcinomas. Lab Invest. 2012;92(8):1181-90.

■ 小児・若年甲状腺癌の臨床病理学的・遺伝子学的特徴の解明 Clinicopathological and genetic features of pediatric thyroid carcinoma

- Oishi N, Kondo T, Nakazawa T, Mochizuki K, Inoue T, Kasai K, Tahara I, Yabuta T, Hirokawa M, Miyauchi A, Katoh R. Frequent BRAFV600E and absence of TERT promoter mutations characterize sporadic pediatric papillary thyroid carcinomas in Japan. Endocr Pathol. 2017;28(2):103-111.

■ 甲状腺癌におけるTERTプロモーター変異の解析:特に未分化転化のリスク因子としての検討 TERT promoter mutation as a risk factor of anaplastic transformation in thyroid carcinoma

- Oishi N, Kondo T, Ebina A, Sato Y, Akaishi J, Hino R, Yamamoto N, Mochizuki K, Nakazawa T, Yokomichi H, Ito K, Ishikawa Y, Katoh R. Molecular alterations of coexisting thyroid papillary carcinoma and anaplastic carcinoma: identification of TERT mutation as an independent risk factor for transformation. Mod Pathol. 2017;30(11):1527-1537.
- Odate T, Oishi N, Kawai M, Tahara I, Mochizuki K, Akaishi J, Ito K, Katoh R, Kondo T. Progression of Papillary Thyroid Carcinoma to Anaplastic Carcinoma in Metastatic Lymph Nodes: Solid/Insular Growth and Hobnail Cell Change in Lymph Nodes Are Predictors of Subsequent Anaplastic Transformation. Endocr Pathol. 2021;32(3):347-356.

■ 本邦におけるnon-invasive follicular tumor with papillary-like nuclei (NIFTP)の解析 Clinicopathological and genetic features of non-invasive follicular tumor with papillary-like nuclei (NIFTP)

■ Serial block-face scanning electron microscopy(SBF-SEM)による甲状腺乳頭癌の核形態の解析 Morphological analysis of nuclei of papillary thyroid carcinoma using serial block-face scanning electron microscopy(SBF-SEM)

- Inoue T, Ohno N, Oishi N, Mochizuki K, Katoh R, Kondo T. Three-dimensional structural analysis of papillary thyroid carcinoma nuclei with serial block-face scanning electron microscopy (SBF-SEM). Pathol Int. 2023;73(8):341-350.

大石 直輝

准教授 人体病理学講座

T/NK細胞リンパ腫の分子病理学的解析

Molecular Pathology of T/NK-cell lymphomas

T/NK細胞リンパ腫は成熟T細胞もしくはnatural killer細胞(NK細胞)に由来する腫瘍で、我が国のリンパ腫症例の約10%を占める。T/NK細胞リンパ腫の特徴として、臨床的、病理学的、分子生物学的に不均一かつ多様なことが挙げられ、WHO分類はT/NK細胞リンパ腫を30以上の病型に分類している。また、T/NK細胞リンパ腫に対する標準治療は確立されておらず、患者の予後は一般に不良である。このように複雑なT/NK細胞リンパ腫の病態を明らかにするためには、腫瘍細胞に生じたゲノム・エピゲノム異常、遺伝子発現異常を包括的に解析する必要がある。

節外性NK/T細胞リンパ腫の分子解析 Molecular analysis of extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKTL)

節外性NK/T細胞リンパ腫(ENKTL)は、節外発生、Epstein-Barr virus陽性、NK細胞もしくは細胞障害性T細胞の形質を有するaggressiveリンパ腫である。我々はENKTLのゲノム解析をおこない、BCORとTP53の変異が共存する傾向があり、こうしたENKTL症例はMYCを高発現し予後不良であることを報告した。また、遺伝子発現プロファイリングから、JAK-STATシグナル伝達経路の活性化、細胞障害性分子Granzyme B (GZMB)を欠くENKTLの一群が存在することを示した。

- Oishi N, Satou A, Miyaoka M, Kawashima I, Segawa T, Miyake K, Mochizuki K, Kirito K, Feldman AL, Nakamura N, Kondo T. Genetic and immunohistochemical profiling of NK/T-cell lymphomas reveals prognostically relevant BCOR-MYC association. *Blood Adv.* 2023;7(1):178-189.
- Le MK, Oishi N, Satou A, Miyaoka M, Kawashima I, Mochizuki K, Kirito K, Feldman AL, Nakamura N, Kondo T. Molecular and clinicopathological features of granzyme B-negative extranodal NK/T-cell lymphoma. *Hum Pathol.* 2024;143:10-16.

KEYWORDS

- T/NK細胞リンパ腫
- 節外性NK/T細胞リンパ腫
- 未分化大細胞リンパ腫
- ゲノム異常

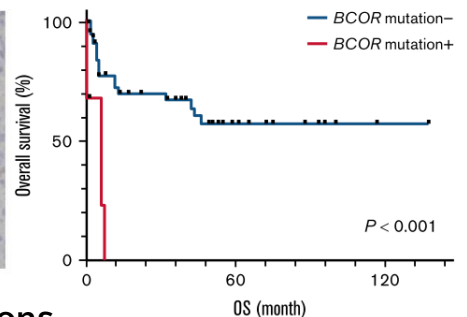
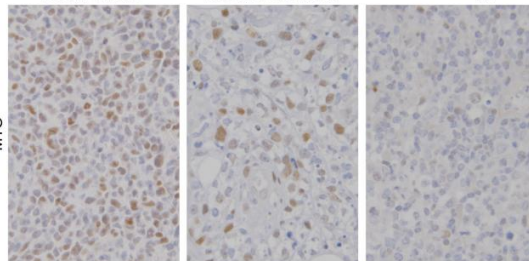
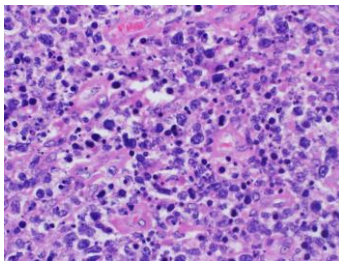
SEEDS

- 病理形態学的評価
- ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)標本からのゲノム解析
- 免疫組織化学

NEEDS

- バイオインフォマティクス解析支援

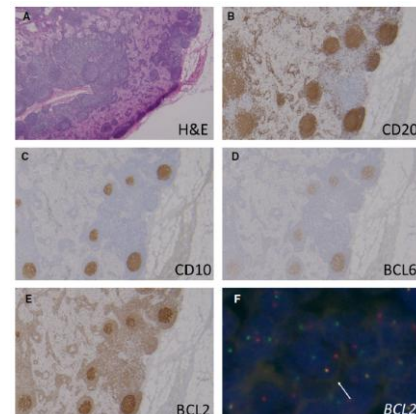
BCOR Q1378* BCOR S158Kfs*28 BCOR wildtype



濾胞性リンパ腫の前駆/早期病変の解析 Early/Precursor lesions of follicular lymphoma

濾胞性リンパ腫は頻度の高いB細胞リンパ腫であり、細胞遺伝学的にはt(14;18)の結果生じるIGH::BCL2を特徴とする。しかしながら、一見正常ないし反応性過形成にみえるリンパ濾胞胚中心のなかにIGH::BCL2を有する細胞がcolonizationする現象が知られており、*in situ* follicular B-cell neoplasmと呼ばれている。我々は、本邦における*in situ* follicular B-cell neoplasmの頻度を明らかにするとともに、そのゲノム異常を解析し報告した。

- Oishi N, Segawa T, Miyake K, Mochizuki K, Kondo T. Incidence, clinicopathological features and genetics of in-situ follicular neoplasia: a comprehensive screening study in a Japanese cohort. *Histopathology.* 2022;80(5):820-826.
- Oishi N. Precursory or early lesions of follicular lymphoma: clinical features, pathology, and genetics. *J Clin Exp Hematop.* 2023;63(2):65-72.





針井 則一

教授 地域医療学・総合診療学講座

<研究テーマ>

医師不足解消に向けた方策の検討

地域医療政策について

地域医療のDX化について

敗血症・敗血症性ショックの支持療法についての基礎研究

Acute Respiratory Distress Syndrome(ARDS)の病態および治療
についての基礎研究

組織特異的自己免疫疾患の治療についての基礎研究



石黒 浩毅

特任教授 臨床遺伝学講座

- ①精神疾患の疾患感受性遺伝子同定と環境要因総合作用の解明(基礎研究)
- ②産後うつ of 疾病特性の解明(基礎研究/臨床研究)
- ③遺伝性疾患の成人移行期の医療課題の調査(臨床研究)

基礎研究

- a. ゲノムコホート研究:
 1. 山梨大学+関連病院:統合失調症、気分障害、摂食障害の候補遺伝子関連解析
 2. 国際共同研究(精神疾患ゲノム研究国際コンソーシアム): 統合失調症エクソーム解析(Board Institute)と詳細解析(山梨大学)
- b. 依存メカニズム研究:
 1. 神経接着因子の関わる依存表現型の解析
 2. エンドカンナビノイドシステムが関与する依存および気分障害comorbidityの解析

KEYWORDS

- 統合失調症
- 気分障害
- 依存
- 疾患感受性遺伝子
- 22q11.2DS
- ダウン症候群

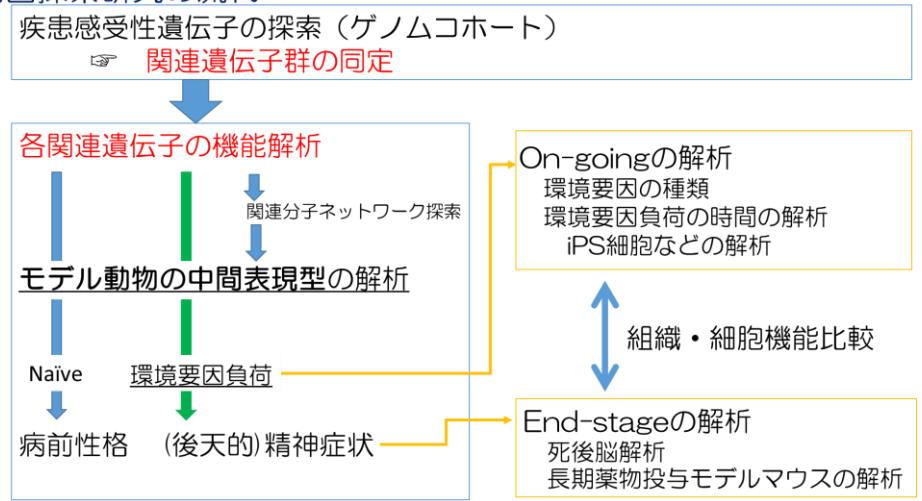
SEEDS

- 遺伝子関連解析
- 遺伝子発現解析/タンパク発現解析
- ヒト死後脳
- モデルマウス脳
- 動物薬理行動解析

NEEDS

- エクソーム解析
- 次世代シーケンサー、digital PCRなどの機器を用いた解析が学内あるいは連携研究機関に必要です

病因探索研究の流れ



臨床研究

- a. 成人移行期における遺伝性疾患の医療課題の検証
- b. 遺伝性結合組織疾患の病態解明と治療法開発(信州大学主幹)
- c. 周産期・産後メンタルヘルスの課題抽出と支援方法の開発
 1. 産後うつ他己評価票開発(MMSPの臨床応用)
 2. 産後うつ of バイオマーカー開発

医学域





井上 修

教授 感染症学講座(分子細胞生物)

研究内容

これまで実績のある研究
細胞外物質による細胞活性化シグナルの解析
(インテグリンによる血小板活性化機構の研究)

KEYWORDS

- シグナル伝達
- 血小板
- 細胞外物質
- インテグリン

SEEDS

- 蛍光顕微鏡を用いた画像解析
- 免疫沈降や蛋白電気泳動

NEEDS

- 細菌・細胞培養

JCB Article

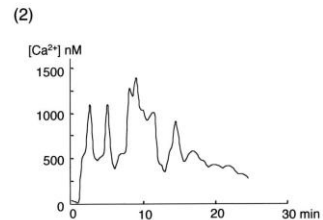
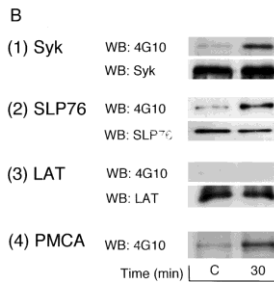
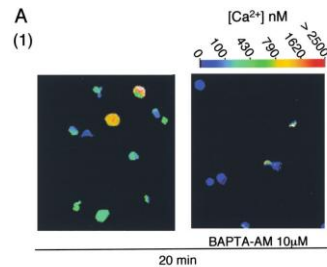
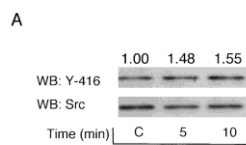
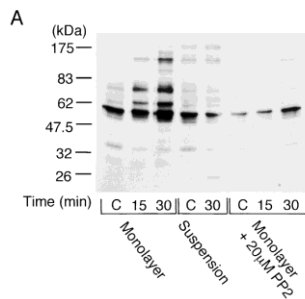
Integrin $\alpha_2\beta_1$ mediates outside-in regulation of platelet spreading on collagen through activation of Src kinases and PLC γ 2

Osamu Inoue,¹ Katsue Suzuki-Inoue,¹ William L. Dean,² Jon Frampton,³ and Steve P. Watson^{1,4}

¹Department of Pharmacology, University of Oxford, Oxford, OX1 3QT, UK

²Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Medicine, University of Louisville, Louisville, KY 40292

³Division of Infection and Immunity and ⁴Division of Medical Sciences, The Medical School, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, B15 2TT, UK



今後開始したい研究

1. 生物由来の新規抗菌物質の探索
2. 感染部位を可視化する検査プローブの開発
3. 感染制御に役立つ教育研究ツールの開発
4. 抗菌薬耐性遺伝子をキャンセルする新機軸
5. 県内の多剤耐性菌の発生動向調査
6. 血小板による感染症の制御(薬剤のデリバリー) など

医学域

鈴木 哲也

特任講師 感染症学講座(臨床感染症)



KEYWORDS

- 抗菌薬適正使用
- 感染症教育
- 感染症診療

SEEDS

- 臨床菌株

NEEDS

- 耐性遺伝子検査
- 菌株解析

川原 敦雄

曾根 良太

教授 総合医科学センター(発生生物学)

特任助教 総合医科学センター(発生生物学)

1. 脊椎動物の形態形成を制御する分子実体の解明

脊椎動物の受精卵は初期発生の形態形成のプロセスにより様々な器官が形成されますが、その分子メカニズムは十分には理解されていません。我々は、哺乳類と同じ脊椎動物であるゼブラフィッシュを用いて、形態形成を司る分子の実体の解明を目指しています。我々は、順遺伝学的な解析手法を用い形態形成に特異的な異常を示すゼブラフィッシュ変異体を作製しました。ゲノムマッピング解析により循環器システムの構築を制御する新規分子を同定しています(図)。特に、心臓前駆細胞の異常により2つの心臓の表現型(二叉心臓)を示す変異体の原因遺伝子は、新規の膜タンパク質Spns2分子でした。この分子が脂質メディエーターであるスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)の輸送体として機能することを世界に先駆け発見しました(Kawahara A. et al. Science 2009)。脂質メディエーターの分泌機構はこれまでブラックボックスでしたので、Spns2の発見は脂質生物学の分野で大変注目されています。

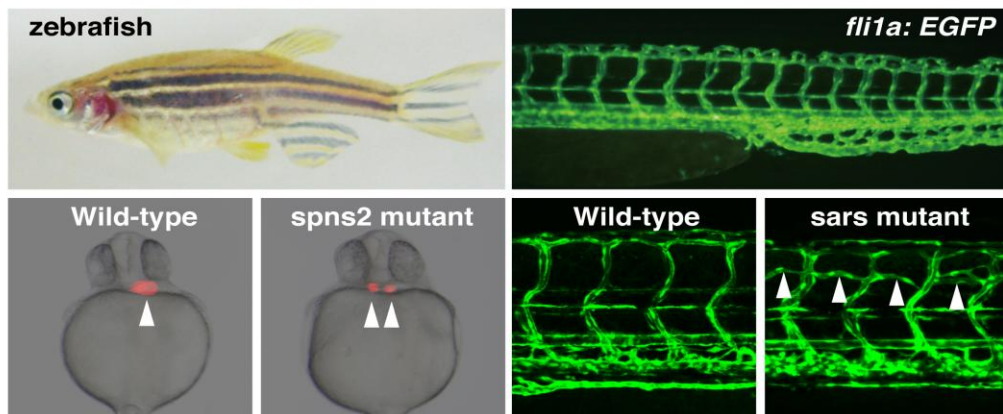


図: 形態形成に異常を示す変異体(spns2変異体は二叉心臓を、sarasは血管の異常を示す)

2. ゲノム編集技術の開発とその生命科学研究への応用

我々は、ゲノム編集技術(CRISPR-Cas9)を用いた遺伝子改変ゼブラフィッシュの作製法の開発に成功しました。その過程で我々が考案したheteroduplex mobility assay (HMA) および GIP-interacting mobility assay (GIMA)がゲノム編集活性の評価法およびゲノム変異の検出に大変有用であることを報告しました(Sone R. et al. Dev. Growth Differ. 2024)。このゲノム編集技術を活用して未解析の形態形成の制御因子候補の生体内での機能をその遺伝子を破壊した時の表現型解析から明らかにしたいと考えています。ヒト遺伝子疾患の原因遺伝子をゼブラフィッシュの相同遺伝子と置換することによってヒト遺伝病に相当する疾患モデル生物の作製が可能となります。疾患モデル・ゼブラフィッシュを器官形成の可視化システムと掛け合わせることで、病態の進行過程を詳細に解析できると考えています。また、ゼブラフィッシュ胚は1-2mmと非常に小さく化合物の効果を飼育水に加えることで簡単に評価できるなどケミカル・スクリーニングに最適です。そこで、疾患モデル・ゼブラフィッシュの病態を抑える低分子化合物の探索とその作用機序を調べることで新たな治療薬の開発へつなげていきたいと考えています。

KEYWORDS

- ゲノム編集技術
- 形態形成

SEEDS

- ゲノム編集技術

NEEDS

- エピジェネシス