

# 北野病院紀要

2019 年度



文献略号
------

北野紀要
------

☎530-8480 大阪市北区扇町 2-4-20  
公益財団法人 田附興風会 医学研究所

令和2年9月吉日

## ご挨拶

総長・病院長 吉村 長久  
医学研究所所長 武藤 誠

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚くお礼申し上げます。この度、令和元年（2019）度の医学研究所紀要を取りまとめましたので、お送りします。本紀要は平成21年度まで冊子体で発行していましたが、諸般の都合でその後中止しておりました。今般、時勢に鑑みて電子版として発行することとしました。

研究所業務の統括に関しまして従来は病院長が研究所長を併任していましたが、令和元年度より専任職とし、研究運営体制の強化を図っております。また、昨年度より新たに『北野カデット』制度を開始しました。これは、研究意欲旺盛な若手医師を毎年若干名採用し、臨床経験を積む場と研究を継続できる環境を提供し、次世代の医学を担う優れた医学研究者の育成を目指す3年間任期のプログラムで、京都大学医学研究科との連携・協力のもと実施されます。また京都大学医学研究科の連携大学院として昨年度より、卓越大学院プログラムも始まり、大学院生を受け入れるプログラムも今後充実していく予定です。今後とも当研究所の活動にご理解ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

なお、本紀要の編纂に当たり、研究所事務の西田宗一氏をはじめ関係の諸氏の多大なご尽力に感謝します。本誌についての礼状等のお気遣いをご放念ください。また、本誌の送付先変更などのご連絡は、恐れ入りますが下記までご連絡下さい。今後とも一層のご支援を賜りますようお願い申し上げます。

敬具

紀要編集委員会；

黄 政龍（第1研究部）	猪子 森明（第2研究部）	濱崎 暁洋（第3研究部）
井村 嘉孝（第4研究部）	松本 禎之（第5研究部）	秦 大資（第6研究部）
奥村 亮介（第7研究部）	高森 行宏（第8研究部）	足立 健彦（第9研究部）
松尾 文美（第10研究部）	北岡 有喜（第11研究部）	福井 基成（第12研究部）

〒530-8480 大阪市北区扇町2丁目4番20号

公益財団法人田附興風会 医学研究所 北野病院 研究所事務局 運営企画室

電話 06-6131-2792 E-mail: lab-mp@kitano-hp.or.jp

## 各研究部 概要

### 第1研究部 癌研究部門

第1研究部では、消化器系、呼吸器系、泌尿生殖器系、女性生殖器系、乳腺などの悪性腫瘍に関して研究しています。臨床では、ガイドラインだけでなく、科学的根拠に基づく研究を実施し、更にはがん治療の向上を目指し、分子生物学による基礎研究や臨床への応用研究も取り組んでいます。

### 第2研究部 心・血管・肺・血液障害研究部門

第2研究部では、生命維持に不可欠な呼吸と循環を担う心臓、血管、肺の疾患、呼吸・循環の調節システムの生理機能およびその障害に関する研究を実施しています。また、呼吸・循環障害の際に生命維持に必要な医療機器の研究も行っています。

### 第3研究部 代謝・消化栄養・体液平衡障害研究部門

第3研究部では、糖尿病などの代謝疾患や多様な内分泌疾患の病態解明、さらに個別化医療を目指した基礎、臨床研究を実施しています。また、腎疾患および腎生検データベースを活用した臨床研究や糸球体疾患の基礎研究に加え、多様な疾患の病態や治療経過を改善する栄養と食のあり方などを研究しています。

### 第4研究部 免疫・アレルギー・感染・病理研究部門

炎症は傷害に対する生体反応であり、本来病原体や異物を排除する仕組みである免疫でも引き起こされます。第4研究部では、自己または非自己抗原に対する自然免疫および獲得免疫や、その炎症反応を研究し、感染症や免疫疾患の病態解明と治療や予防法の確立を目指しています。

### 第5研究部 精神・神経・感覚・運動器障害研究部門

第5研究部では、視覚、聴覚および表在、固有感覚など外界の情報を脳で統合判断し、中枢および末梢神経を介して筋肉、骨、関節の随意運動に繋げるシステムに生じる病態について研究しています。たとえば、鼓膜の再生療法は長年の研究が実り、保険診療として承認されました。また脊髄損傷についての再生医療も研究しています。

### 第6研究部 発生・再生・発達障害研究部門

第6研究部では、小児科と小児外科領域の免疫やアレルギー、血液、神経、代謝や内分泌、新生児と未熟児等の各専門分野における臨床研究を実施しています。病態解明や治療に結びつくような症例報告や臨床研究の成果を発信し、同時に京都大学と協力して研究医の育成に注力しています。

### 第7研究部 生体画像・医療機器学研究部門

第7研究部では、放射線に対する生物・腫瘍の反応等の研究、画像・治療機器・方法等の研究、造影剤等の安全性・被曝管理等の研究を行います。

### 第8研究部 予防・医療疫学・検査医学研究部門

健診部は、生活・行動習慣と検査結果等を基に疾病の一次予防、二次予防に関する研究、臨床検査部は、検査試薬・機器の基礎的検討、血液製剤管理等、採血および生理検査に関する医療安全、臨床検査技師の関わるチーム医療等の研究を行います。

#### 第9研究部 薬学・生理学研究部門

第9研究部では、麻酔科、集中治療部、救急部での手術や敗血症に代表される急性の重症疾患における生体の侵襲反応の病態生理や、それを制御する薬理学の研究を実施しています。また、薬剤部では薬物療法の有効性と安全性の向上を目指した臨床研究を実施しています。

#### 第10研究部 看護学研究部門

第10研究部は、看護の質を向上させることを最終目的として、主に臨床での患者・家族、看護職員やその他の職員、環境等を対象に研究を行っています。看護技術に関する研究、看護介入による患者・家族の反応・影響、看護師の認識、労働環境等、事例研究や質的・量的研究に取り組んでいます。

#### 第11研究部 医療情報管理・経営企画研究部門

当部門では、病院情報システムの開発・導入・運用にかかる研究、診療記録管理および質の向上にかかる研究、診療データの二次利用・分析にかかる研究、DPC等医事関連データの管理および二次利用・分析にかかる研究、スペシャル医療クラークの業務や育成にかかる研究を通じて、医療の安全性や質の向上と医療経済の最適化に取り組んでいます。

#### 第12研究部 東西医学研究部門

第12研究部はリハビリテーションや東洋医学を中心に研究を行っています。医療の細分化が進むにつれてその弊害が目立ってきております。そこで患者の病態を包括的に捉え、多角的なアプローチを行うことで、新たなケアや治療のあり方を探ろうとしています。そして、東洋医学と西洋医学の融合を図る試みを行っています。

北野病院紀要 2019 年度

## 目次

1. 第 94 回学術講演会	1
特別講演	1
直鎖状ユビキチン鎖：慢性炎症・癌化に関わる新規シグナル系の発見	
岩井 一宏 先生    京都大学大学院医学研究科長、当財団理事長	
優秀論文最優秀論文受章者記念講演	16
・ミトコンドリア糖尿病における「変貌する」代謝性アシドーシス	
境内 大和（第 3 研究部・糖尿病内分泌内科）	
・肝虚血再灌流障害に対する抗酸化栄養素強化食の保護効果	
宮内 智之（第 1 研究部・客員研究員）	
研究所研究発表会	19
・制御性 T 細胞の異常と全身性エリテマトーデスの病態の関係	
高橋 令子（第 4 研究部・リウマチ膠原病内科）	
・同種造血幹細胞移植患者に対するメンタルサポート～自身へのメッセージ活動について～	
原 美樹子（第 10 研究部・看護部）	
・慢性閉塞性肺疾患における睡眠呼吸障害	
北島 尚昌（第 2 研究部・呼吸器内科）	
・NY-ESO-1 抗原発現と免疫反応は、MAGE-A4 ワクチンを受けた食道・頭頸部扁平上皮癌の予後不良と相関する	
上田 修吾（第 1 研究部・消化器外科）	
2. 研究所セミナー	24
第 92 回研究所セミナー	
ICT/IoT を利活用した医療分野における働き方改革	
北岡有喜（第 11 研究部・客員研究員）	
Administrative Database による臨床研究の取り組み	
松岡 森（第 12 研究部・リハビリテーション科）	
第 93 回研究所セミナー	
地域連携を中心とした膵癌診療の試み	
八隅 秀二郎（第 1 研究部・消化器内科）	
Administrative Database による臨床研究の取り組み	
森田 雄介（第 2 研究部 循環器内科）	

**第 94 回研究所セミナー**

肺非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM) 症女性患者における病状と  
栄養状態の関連

高山祐美管理栄養士 (第 3 研究部・栄養部)

SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1) の SLE 病態における役割

高橋 令子 (第 4 研究部・リウマチ膠原病内科)

**第 95 回研究所セミナー**

スタンダードな治療へと進化した鼓膜再生療法

金丸 眞一 (第 5 研究部・耳鼻咽喉科)

川崎病性冠動脈瘤の予測・関連因子の検討

野末 圭祐 (第 6 研究部・小児科)

**3. 特別研究所セミナー . . . . . 33**

MinION™を使ったクリニカルシーケンシングが拓く病原菌同定の新スタンダード

広田喜一 (関西医科大学 附属生命医学研究所 侵襲反応制御部門教授)

**4. 北野カデット第 1 期生研究進捗 . . . . . 35**

第 1 研究部 住友亮太

第 1 研究部 井口広太

第 2 研究部 稲野将二郎

第 5 研究部 三輪 徹

**5. 京都大学大学院医学研究科連携大学院 . . . . . 40****6. 事業報告 . . . . . 41**

主たる医学研究 . . . . . 43

論文 . . . . . 73

出版 . . . . . 87

# 第 94 回学術講演会

## 特別講演

直鎖状ユビキチン鎖：  
慢性炎症・癌化に関わる  
新規シグナル系の発見

岩井 一宏 先生

京都大学大学院医学研究科長、当財団理事長

## 直鎖状ユビキチン鎖：慢性炎症・癌化に関わる新規シグナル系の発見

京都大学大学院医学研究科科長 当財団理事長)  
講師 岩井 一宏 先生

## Abstract

ユビキチン修飾系は、76 アミノ酸からなる小球状タンパク質であるユビキチンを修飾させることによって、タンパク質を機能変換する翻訳後修飾系である。発見の経緯から「ユビキチン=分解」と考えられて研究が精力的に推進され、2004年に発見者らにノーベル化学賞が授与されている。しかしながら、現在ではユビキチン系は多様な様式でタンパク質を可逆的に修飾することでその機能を調節し、プロテアソームによる分解のみならず、膜タンパク質のエンドサイトーシス、シグナル伝達、DNA 修復、選択的オートファジーなど様々な細胞機能を司ること、ユビキチンの修飾、切断酵素、認識分子の異常が種々の疾患の原因となることなどが明確となっており、さらなる爆発的な発展を遂げている。ユビキチン系が多様な機能を果たせるのは、細胞内には多様なユビキチン修飾（多くの場合はポリマーであるユビキチン鎖）が存在しており、それぞれのユビキチン修飾は特異的な結合タンパク質によってデコードされるので、多彩な様式でタンパク質の機能を制御できるからである。ユビキチン鎖はユビキチンに7 個存在するリシン残基を介して形成されると考えられてきた。しかし我々は、ユビキチンのN 末端のメチオニンを介して生成される直鎖状ユビキチン鎖の存在と、それを選択的に生成するLUBAC ユビキチンリガーゼ複合体を発見し、ユビキチンの世界に全く新しい概念を導入した。我々が発見した直鎖状ユビキチン鎖は結合したタンパク質を分解に導くのではなく、免疫応答、細胞の生存などに関与する転写因子であるNF- $\kappa$ B の活性化、プログラム細胞死を抑制することなどで、癌、自己炎症性疾患の発症や細胞内感染菌の感染防御などに関与することが明らかになっている。本講演ではユビキチン鎖の生成のenzymology の研究の過程で発見した直鎖状ユビキチン鎖のpathophysiology とその新たな展開について議論したい。

紹介されると話しにくいので、なかった方がよかったのですけれども、私は黄先生、福井先生と同級生で、元々ちゃんと医者をするつもりでちゃんと大学院を出たのですが、なぜかどこかで道を踏み外しまして、こういうことになってしまいました。その後、ずっと大阪市大や阪大に行っていて、気分的には出身大学ではないので楽なのですが、自分の出身大学に移ってこんな目に遭って、北野病院に呼んでもらったからよかったのですけれども、早くやめたいと思っているのが正直な感想です。

今日、私はユビキチンの話をします。皆さんほとんどご存じないかもしれませんが、血液内科の人はユビキチンに関わるような薬を実際に結構使っておられます。元々ユビキチンはタンパク質分解と関わって見つかったもので、皆さん、タンパク質分解のことは、少しはご存じかと思います。最初にタンパク質分解やユビキチンの話を少しして、その後、私の話をしていきたいと思います。

ユビキチンとは何者かという、小さいタンパク質なのです。76 個のアミノ酸から成る小さいタンパク質です。普通、タンパク質にはそれぞれいろいろな役割があるわけです。例えば、インスリンだったらインスリンというホルモンシグナルを伝えるわけです。それがタンパク質です。ユビキチンはタンパク質なのですが、これ自体としては機能しないのです。他のタンパク質に結合して機能するという不思議なタンパク質です。他のタンパク質に結合するものとして有名なものにリン酸 (PO<sub>4</sub>) があります。リン酸が付くとリン酸化、それ以外にもアセチル化といったものがあります。

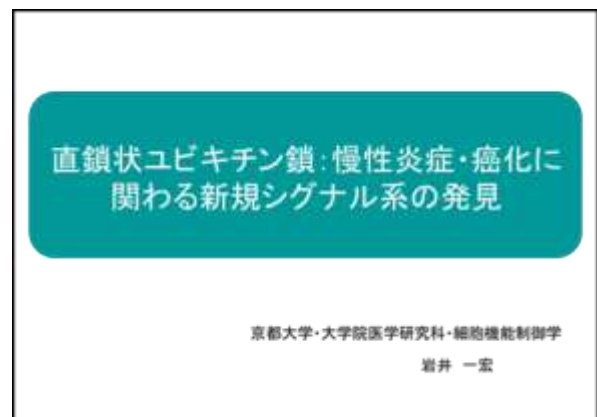


Fig.1

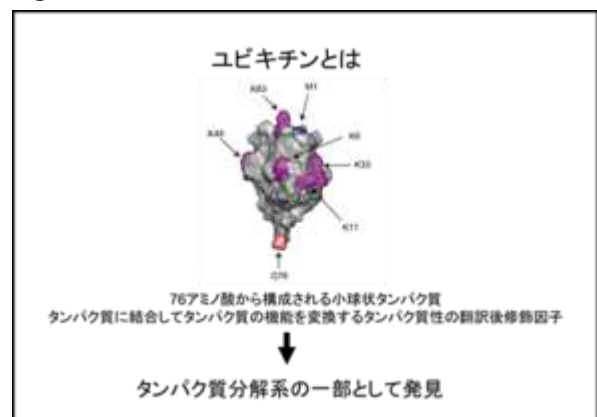


Fig.2



ユビキチンもリン酸と同じような働きをするもので、タンパク質が出来上がってから、その後、タンパク質に結合することによってタンパク質の機能を変えるという翻訳後修飾因子です。翻訳後修飾因子のくせに、それ自身がタンパク質であるという変わったものです。

元々はタンパク質分解系の一部として発見されました。どのように発見されたかという、タンパク質が分解するというのは、普通に考えると、例えば皆さんが食べ物を食べた後、胃で酸性になって変性されて、その後ペプシンやトリプシンなどタンパク質分解酵素で分解されていきます。タンパク質分解にはエネルギーは要らないのですが、細胞の中ではわざわざタンパク質を分解するにはエネルギーが要するということが 1953 年ぐらいに分かってきて、なぜだろうということに興味を持った人がいて、実験を始めてみたということです。

分かってきたことは何かというと、E1、E2、E3 という三つの酵素の働きで、E3 は別名ユビキチンリガーゼといいます。E3 が認識するタンパク質にユビキチンを付ける。1 個ユビキチンが付くと、その上にずるずると並んでユビキチンが鎖状に付く、これをユビキチン鎖といいます。

エネルギーはどこに使ったかという E1 とユビキチンが、チオエステルという高エネルギー結合なのですが、この結合を作るときにエネルギーが使われています。

実際にこの付いた鎖が何かというと、ユビキチンという鎖が付くと下流にあるタンパク質分解系酵素のプロテアソームに認識されて、プロテアソームは、ユビキチンそのまま「ご苦労さまでした、よくタンパク質を連れてきてくれましたね」と外すのですけれども、ユビキチン鎖が連れてきたタンパク質の方をずたずたにペプチドレベルまで分解していきます。免疫をよくご存じの方はご存じだと思いますが、こういうプロテアソームで分解されてきたペプチドが MHC のクラス I になっているわけです。そういう経路が使われています。

実際にユビキチンそのものに関して考えてみると、ユビキチンはどのタンパク質を分解するかを決めるマークなのです。プロテアソームは、どのタンパク質を分解するかということを決めないのです。ユビキチンが付いている、そのユビキチンを利用して、おまへは分解されるというふうに命令されてきているなどって、そのタンパク質を分解するというシステムです。エネルギーを使ってユビキチン鎖を付けて、どのタンパク質を分解するというシステムだったわけです。

先ほど少し話しましたが、これはタンパク質を同じように拡大した図です。長いもの、大きいもの、丸くて穴があいているものなどいろいろな形がありますよね。皆さんがよく推測されるように、私たちの体の中にはいろいろな生体高分子がありますけれども、その中でタンパク質が最も重要な機能分子です。なぜかは分かりますよね。いろいろな大きさ、いろいろな形の分子を作れるからです。大きさ、形にはすごく意味があって、機能と必ず相関があります。

例えば、考えてほしいのはタイヤです。タイヤが四角かったら困るでしょう。タイヤは丸くないと絶対に駄目ですよ。それから、軽自動車のタイヤとトラックのタイヤはサイズが同じだと困ります。軽自動車の方が小さくないと困りますね。サイズと形はいろいろな機能を果たす上でとても重要なのです。私たちの細胞の中でいろいろな機能を果たさないといけなくて、そうでないと身体がちゃんと働きません。だからこそ、いろいろな形、いろいろな大きさの分子を作るタンパク質は、とても重要なのです。だから、タンパク質を作るという情報が遺伝子、ゲノムに書かれています。コードされていて、それがタンパク質を作る。セントラルドグマに沿って研究が進んできたわけです。

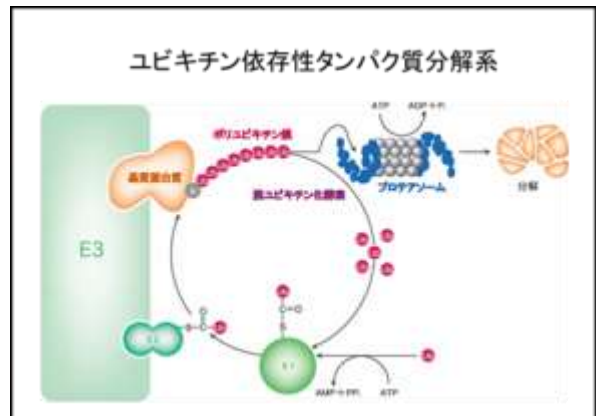


Fig.3

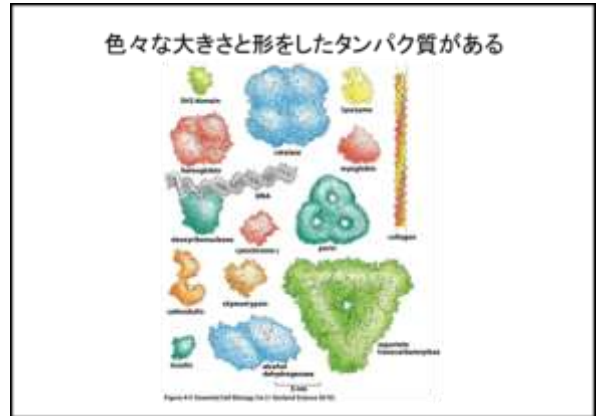


Fig.4

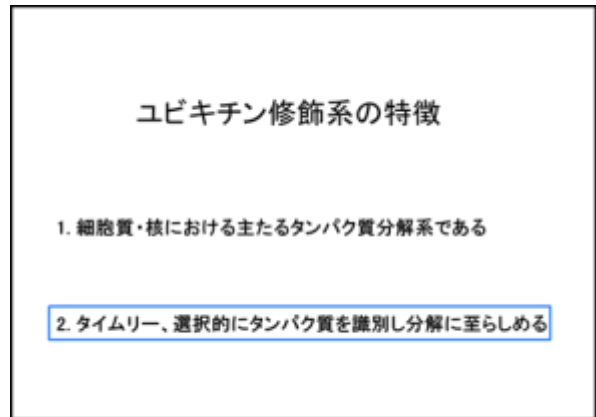


Fig.5

タンパク質分解は一応発見者が最終的にはノーベル賞を取るのですけれども、私たちの体の中にある重要なタンパク質をなぜわざわざ分解しなければいけないのか。せっかくエネルギーを使ってタンパク質を作ってきているのに、なぜわざわざ分解しなければいけないのか、って考えたことから発見されたのですね。なぜユビキチン系が重要なのかと考えてみると、理由として、タイムリーに、かつ選択的にタンパク質を識別して分解に持っていくことができる。こういう特徴を持っているというので、すごく重要だったのです。

一例を挙げてみましょう。皆さん聞いたことがあるかもしれません。低酸素応答性の転写因子 HIF-1 というものがあります。低酸素のときに HIF-1 は Hypoxia Responsive Element に付いて、いろいろな、VEGF や EPO や GLUT-1 など低酸素に必要な遺伝子の転写を上げる転写因子です。低酸素のときに機能して、酸素があるときは機能しません。

どうやって機能が変まっているかという、αサブユニットというものが低酸素のときは安定で核に移行してβサブユニットと二量体を作って転写因子として機能する。ところが酸素があるときは、あっという間に分解されてしまう。半減期は約5分です。だから、酸素があるときとないときと、状況に応じてユビキチン依存的に HIF-1 を分解する。状況に応じて分解するということをするからこそ、細胞は酸素があるときとないときとを区別して、酸素がないときには酸素がないように対応できるような機能を持つわけです。タイムリーかつ選択的にタンパク質を識別して分解するということは、体の中のいろいろな機能を調節する上で重要だということが分かってもらえるかと思えます。

この後、HIF-1 の研究を展開してきた人がいて、HIF-1 が酸素依存性に分解するユビキチンリガーゼは何かという研究をしました。私も一時期その研究をしていましたけれども、pVHL が入っている複合型のユビキチンリガーゼは、酸素がないときも、酸素があるときも、どちらも存在しています。そして、酸素がないときには HIF-1 の α サブユニットを認識しないのですが、酸素があるとばちっと認識してユビキチンを付けて分解します。

これは何かというと、酸素があると何かが変わります。当然、きっと形が変わるのだらうと思うのですけれども、何がかわるのか調べた人がいるわけです。調べていくと分かってきたのは、HIF-1 の α の特定のプロリン残基の4位が水酸化され、元々HのところはOHに変わる。HがOHに変わっただけで pVHL が認識して、ユビキチン化させて分解するということです。問題は、このOです。これはプロリンヒドロキシ化酵素ですが、このOがどこから来るかなのです。溶け込んでいる溶存酸素、O<sub>2</sub>から来るのです。酸素分圧が高いと溶け込んでいる O<sub>2</sub>が多くなるので、ここがOHになって HIF-1 が分解されるようになるのです。だから、なぜ HIF-1 は酸素依存性に分解されるのかという研究をしていくことによって、これが細胞の主たる酸素センシングシステムだということが分かってきたわけです。

ちなみに、プロリンヒドロキシラーゼという酵素は3種類ありますけれども、どんなタイプの酵素かという、2-オキソグルタル酸依存性ジオキシングナーゼです。ジオキシングナーゼは早石先生という先生が発見された酵素ですが、プロリンヒドロキシラーゼのファミリーは鉄と酸素とα-ケトグルタル酸、アスコルビン酸を使って反応する酵素で、私たちの体の中にこれが60種類ぐらいあるのですけれども、そのうちの10種類ぐらいは、先生方は興味があるでしょうか、histone demethylase です。KDMのファミリーがこれに当たっています。ですので、KDMは先ほど言いましたα-ケトグルタル酸、2-オキソグルタル酸=α-ケトグルタル酸なので、α-ケトグルタル酸の代謝 IDH2 が来るとα-ケトグルタル酸に何かできてきて、その酵素を阻害することによってヒストン構造が変わってしまうということが知られているわけです。そのタイプの酵素がエピジェネティック制御にも効いているということが分かっています。

これは体の中では生理的には意味があるということは確かに分かってきたのですが、そのうちに病気などいろいろなことに関わることが分かってきます。がんに関わることも分かってきました。がんは何かというと、これも先ほど VHL と言いましたけれども、これは元々は VHL (フォン・ヒッペル・リンドウ病) という、当時、家族性にいろいろな臓器の腫瘍を作る病気があって、その病気の責任遺伝子になります。

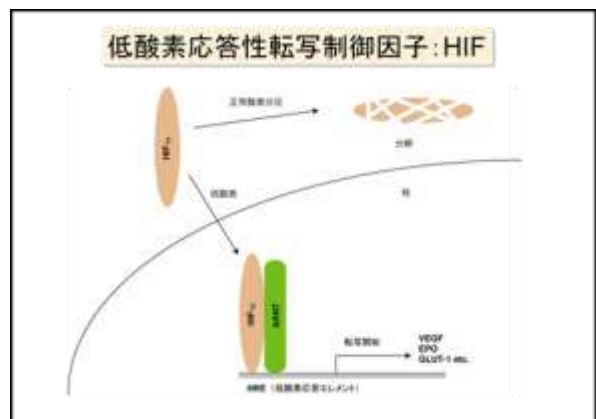


Fig.6

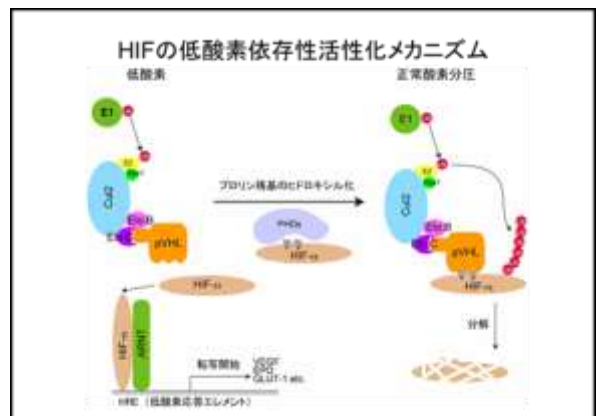


Fig.7

pVHL、VHL 病（フォン・ヒッペル・リンドウ病）の細かい話はしませんけれども、もう一つ、この VHL が何者かと知られているのは、腎臓の clear cell renal cell carcinoma（淡明細胞がん）というがんがありますけれども、VHL は 80% 以上の淡明細胞がんで不活化している tumor suppressor です。ということは、VHL を含むリガーゼはユビキチンリガーゼ複合体ですが、ユビキチンリガーゼは私たちの体の中に 600 種類ぐらいあり、その 1 種類がおかしくなるだけでがんになるのです。意外にタンパク質分解は重要なのだというイメージは持ってもらえるかと思えます。

実際にユビキチンプロテアソーム系をいじる薬が開発されて、抗がん剤として売られています。有名なプロテアソーム阻害剤、商品名ベルケイドは今、武田が売っていますけれども、どんな疾患に効いているかという、多発性骨髄腫です。これは 2000 年ごろのチャンピオンデータですが、IgA というタイプの抗体を作る多発性骨髄腫です。多発性骨髄腫とは、形質細胞、抗体産生細胞が癌化したものなので、血液中の抗体のタイターを測ってみると、病気の進行が分かるわけです。ベルケイドを使うと完全にきれいに消えているという形になります。

実際に bone marrow を見てみると、治療前が左のような感じですが、治療後は骨髄系や血液の白血球系などがきれいに普通の状態になります。ちなみに、このプロテアソーム阻害剤の開発が始まった 1990 年代の初めごろ、こんなものは薬になるとは多くの人が思っていなかったのです。なぜかという、ユビキチン依存性に分解されるものは結構たくさんあるのです。サイクリン、細胞周期の G2/M フェーズで完全に分解されるまで細胞周期は進まないタンパク質です。細胞周期のある段階でサイクリンに分解するのはユビキチンの働きです。プロテアソームを止めてしまうと、サイクリンは分解されなくなってしまいます。そんなものは薬になるわけがなかろうかと思います。臨床の先生方はよく分かると思うのですが、ジギタリス、今でもときどき循環器の先生は使うかもしれません。あんなものが薬なのです。ジギタリスは何を抑えているか知っていますか。細胞表面のナトリウム・カリウム ATPase です。でも 100%抑えたら、細胞の膜電位もなくなって、そうするといろいろなことが起きます。なぜ効いているかといったら、ほんの少しだけ抑えるのです。僕らが学生のときに習ったときに、今は濃度モニタリングができますけれども、当時は濃度モニタリングなんかできないし、ジギタリスは半減期が非常に長い薬なので、副作用がものすごく詳細に記載されていました。それは効き過ぎてしまうといろいろな副作用が出てくるからです。薬というのは、実験していると何となく 100%阻害するというイメージを持つのですが、実際には 5%か 10%、プロテアソーム阻害剤の場合は 15%ぐらい阻害すると抗がん剤としてうまく効くことが知られています。ちなみにこれは今、最終的に武田薬品が売るのですけれども、これを開発した理由は全く違うのです。抗がん剤の目的で開発したのではなくて、最初に作

ったのがマイオジェニックスというベンチャーなのです。何かというと、寝たきり老人など、寝たきりになると筋肉が萎縮するではないですか。筋萎縮を止めたいといって開発が進んだ薬で、それを他の会社が買い取っていった最終的にミレニアムが買うのですが、ミレニアムはその会社を買ったときに、このベルケイドという薬が付いていることさえ知らなかったのです。偶然買っただけでおしゃれ小鉢みたいになってきたもので大金持ちになったという話なのです。世の中、何が起きるか分からないというのが現実です。皆さんもやってみるといいかと思えます。

先ほどのプロテアソームの阻害剤が FDA で認可されたのが 2003 年で、ユビキチン系の発見が 1978 年です。25 年かかった薬なのですが、その翌年にチカノーバーさんがノーベル賞を取っています。

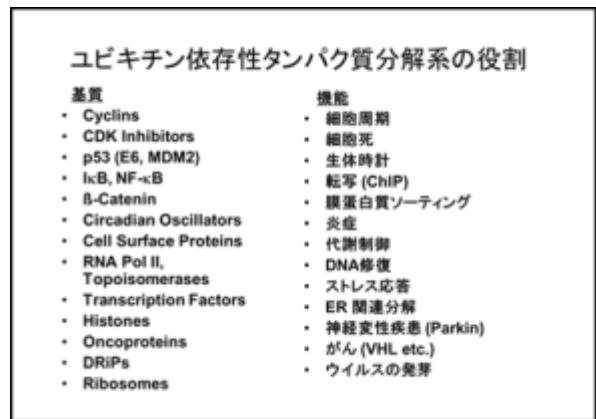


Fig.8

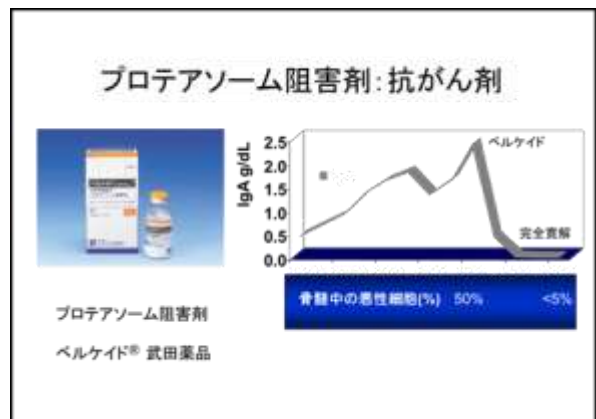


Fig.9

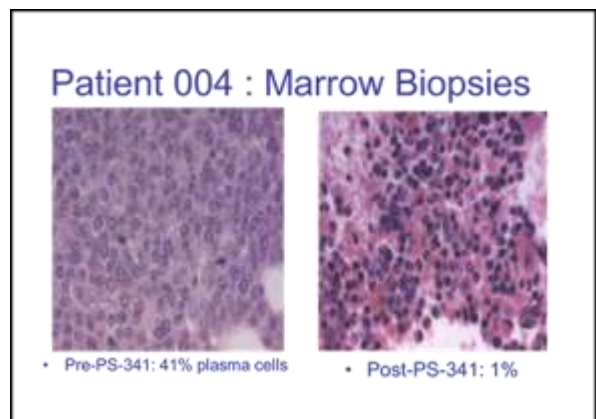


Fig.10

彼は僕の友達ですが、こんな感じです。これは昔、僕も髪の毛があったころです。京都大学にノーベル賞を取る前にいて、当時、D棟というところの5階、中西先生がおられるところにいました。2000年にラスカー賞を取ったとき、「ラスカー賞を取ったということを書いてもいいか」と尋ねるとチカノーバーさんがOKって言うので、中西先生に私が言ったのです。すると中西先生は「なんで湊先生のところにユビキチンでラスカー賞を取るやつが来てんねん」と言うような、非常にフランクな先生です。この写真は何かというと、チカノーバーさんがモレキュラーバイオロジーで大腸菌の培養プレートをかざしています。彼はユビキチンを生化学反応一本、精製などだけでユビキチン系を明らかにしているのです。モレキュラーバイオロジーは一切使ったことがない。「モレキュラーバイオロジーを教えろ」と書いて来たのですけれども、やはり実験がすごく上手で、あっという間にできて、「モレキュラーバイオロジー・イズ・キットロジー」と言っていましたけれども、簡単にやりました。なぜかという、1978年にユビキチン系が発見されていました。彼らはイスラエルで初めてのノーベル賞学者です。イスラエル国内は1978年にはどんな状態だったかという、1974年が第四次中東戦争という時代なので、お金もなければ物もない。そんな状況でも何か役立つことはないか、僕たちでもできることはないかというので、先に言ってしまいますが、エネルギー依存性タンパク質分解系というものに目を付けて実験したのです。タンパク質分解をするのに、原則的に先ほど言ったトリプシンやペプシンなどで消化するとき、エネルギーなど使いません。タンパク質分解はペプチド結合の加水分解なので、原則的にはペプチド結合を加水分解する方が、エネルギー量が低いので外れる方向の反応なので、エネルギーが要らないのです。エネルギーが要らないのに、わざわざ細胞はなぜエネルギーを投資するのだろうかということが分かりたいということで、細胞の抽出液を使って実験を始めます。彼は元々外科医なのですけれども、タンパク質分解の研究で最も邪魔なのは何かというと、リソソームです。リソソームの中にいろいろな加水分解酵素があるでしょう。リソソームが一番邪魔なのです。リソソームがなくてタンパク質分解が盛んな細胞を探してきて、その抽出液を採ったら実験できるだろうと考えるのはやはり医者だからだと思うのですが、そんな細胞があるのですけれども、皆さん何か想像がつかますか。網状赤血球です。赤血球は、先ほども出てきましたけれども血液芽球から分化していきます。網状赤血球には、核がありません。最終的に赤血球は細胞の中には何もありません。だから、いろいろなものを分解していくのですけれども、網状赤血球はまだリボソームだけ残っていて、リソソームやミトコンドリアなど細胞内のもは全部ないのです。だから、エネルギー依存性タンパク質分解系は残っているけれど、リソソームがない。だから、ウサギにフェニルヒドラジンを打つと溶血させるのです。溶血して貧血になる。そうすると一気に赤血球を作りだします。打ってから4日くらいたつと、末梢血が80~

90%、網状赤血球になるのです。それを使って実験することによってユビキチン系を発見していきます。

だから、大事な問題を探して、その問題にチャレンジして、できることはないかと考えていくと、こういうことになるのです。それと似たようなことをしたのが大隅さんです。実はチカノーバーさんは大隅さんをだいぶ応援してくれていて、ノーベル賞のアナウンスがあった3日後ぐらいに偶然日本に来る機会があって、そのときに「大隅に絶対会うから」といって、大隅先生もわざわざ彼の講演会に来てくれて一緒に撮ったのがこの写真です。大隅先生の疲れ具合がよく分かるでしょう。ほとんど寝ていないからふらふらされていました、それでも会いにきてくれました。彼も似たような仕事をしていて、チカノーバーさんも大隅先生もどちらも尊敬していますという感じです。

それ以外にユビキチン系を使った薬がもう1個あって、サリドマイド系の類縁化合物 (IMiDs) です。レナリドマイドなどがそうなのですが、これは実際にはユビキチンリガーゼの基質認識サブユニットに刺さっています。これはセレブロンというユビキチンリガーゼの基質認識サブユニットですが、セレブロンは本来の分解するタンパク質があるのです。ところがこれが刺さってしまうことによって、本来のタンパク質を分解できなくなる。これが、サリドマイドがいろいろな奇形を出した原因だと思われています。1990年代の終わりごろにNIHで drug reconditioning をして、その過程でサリドマイドが多発性骨髄腫に効くということが分かってきました。



Fig.11



Fig.12

多発性骨髄腫に効いた理由は何かというと、逆にここに薬剤が刺さっているので、薬剤を介して他のタンパク質がここ分布して、そして他のタンパク質を分解する。Ikaros、Aiolos というタンパク質がここで分解されて、多発性骨髄腫に効くということが分かってきました。現在、こういう薬剤のことを PROTAC といって、これを開発する競争が世界中で広がっています。ユビキチンリガーゼを認識する部分と、他のタンパク質を認識する部分、その橋渡しをするような化合物を作ってやると、自在に責任タンパク質がユビキチン依存性に分解できる。これが、がん原性のタンパク質だったら抗がん剤に使えますということが PROTAC といわれて積極的に進んでいます。

実際にペプチド結合の加水分解、これがタンパク質分解です。エネルギー不要です。なぜわざわざ細胞にエネルギーを投資してタンパク質を分解するのか。その単純な問いがノーベル賞になり、ノーベル賞になったことが重要ではなくて、単純な問いに答えていくことによっていろいろな生命現象を明らかにすることができ、それで実際に皆さんが臨床で使う薬を開発できる。これが研究者の醍醐味なのでしょうね。彼はこれでノーベル賞を取ったのですが、ユビキチンはタンパク質分解以外にいろいろな役割があることが分かっていて、私は今、そんなことを教えています。

実際にはユビキチンはタンパク質分解に使ったのですが、タンパク質分解でも膜タンパク質輸送などいろいろな役割をしているということが分かってきました。なぜいろいろな役割をしているかというと、細胞の中にはいろいろなタイプのユビキチン修飾があるのです。例えばリン酸だと、セリン、トレオニン、チロシンの水酸基に1つだけリン酸が結合します。ユビキチンの場合はユビキチンの上にユビキチンを作ることができて、長さも異なれば、つながり方も異なります。KKKK と書いてあるのは何かというと、シングルレターコードでアミノ酸を書いてあって、K はリシンです。ユビキチンの上にリシンが7個あって、そのどれかのリシンを介してユビキチン鎖ができます。このように形の違うユビキチン鎖ができます。最近では、ユビキチン自身がリン酸化されたり、ユビキチン自身がアセチル化されたり、こちら側は全部均一なつながり方をしていますけれども、一つか二つ角を出すような、分離するような分岐鎖があったり、こちらの 63 は先の方は直鎖違う鎖だったりする混合鎖とか、ものすごく多様なユビキチンの修飾の様式があるということが分かってきました。後で説明しますが、ユビキチンの修飾の様式が違えば、タンパク質の制御様式が違うということが分かってきましたので、分解以外にも多様な役割があるということが分かってきました。私が大阪市大にいたころに、このユビキチンの鎖、リシンを介する鎖がたくさんあるということが分かってきたことで、ユビキチンの鎖はどのように作るのか、ユビキチンの鎖はどのように作り分けをするのかということに私自身、興味を持つようになりました。

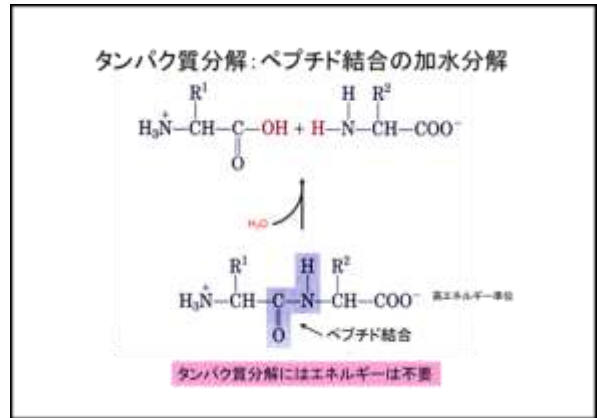


Fig.13

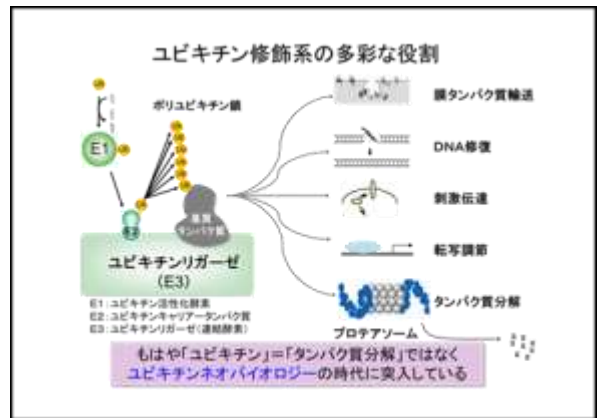


Fig.14

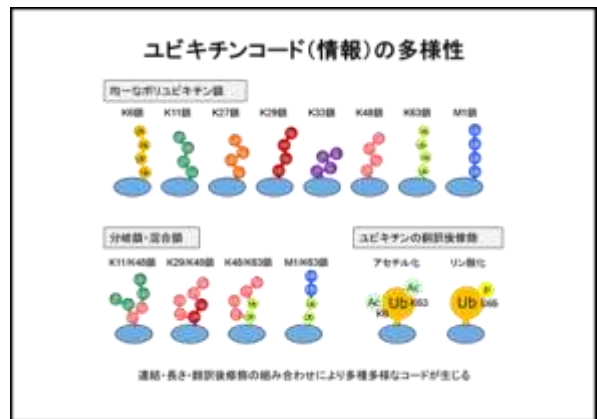


Fig.15

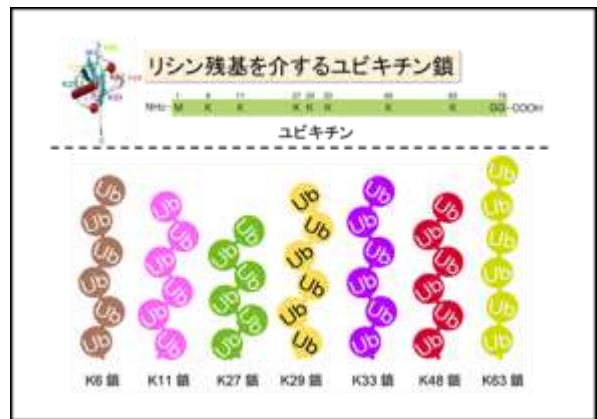


Fig.16

なぜこんなことに興味を持つようになったかという、先ほども申しましたが、ユビキチン鎖はE1、E2、E3という三つの酵素の働きで作っていきます。E3は酵素です。E3はいろいろなタイプがあるのですけれども、RING型といわれるタイプはE2と基質タンパク質を認識して、E2から基質タンパク質へのユビキチンの転移を促進する酵素です。面倒くさい話なので、ここは飛ばしていきましょう。

これはとてもおかしいのです。なぜかという、1個目が反応するところはここ、2個目が反応するところはここ、3個目が反応するところはここ、4個目が反応するところはここ、酵素と反応するところの位置がずれる、鎖が伸びれば伸びるほど反応する部位がずれるのです。そんなばかなことはないですよ。これは有名な「Molecular Biology of the cell」から取ってきた絵ですが、こちらが酵素(エンザイム)で、こちらが基質(サブストレート)です。酵素は基質を活性中心というところで必ず認識します。結合するごとに結合エネルギーで反応中間体のエネルギーを下げて、反応を進みやすくするのです。反応を進めるためには必ず活性中心で認識しています。だから、これがずれるなどということはあり得ない。こんなことはおかしくて仕方がない。それが私の最初の疑問だったので。

そのころに私たちが持っていたユビキチンリガーゼがあって、いろいろなドメインがあるのですが、つらつらドメイン構造を眺めてみると、先ほどのE2と結合するところがここRING1なのですけれども、それ以外にユビキチンと結合するようなドメインがたくさんあることに気が付いたので。それで考えたのが、1個目がどうやって付くかということなのですが、この酵素がユビキチンを認識して、その上にユビキチンを付けると考えたらどうか。それで、いつもユビキチン鎖の遠位端を認識したら、活性中心がずれずに反応をどんどんしていくのではないかと思ったのが最初です。今日は臨床の先生方が多いと思うのでデータの細かいものは全部すっ飛ばしますが、こだわって見てほしいですね。私が考えた仮説は結局は正しくて、実際に私たちが持っていたユビキチンリガーゼは、ユビキチンを認識してユビキチンを起こす活性がありました。

実際にもっと分かったのは、伸ばすのは、今まで分かったリシンではなくて、N末端メチオニンのαアミノ基で、ここにユビキチンを付けるという全く新しいタイプのユビキチン鎖であるということでした。そう、全く新しいタイプのユビキチン鎖を見つけてしまったのです。見つける気は全くなかったのですけれども偶然見つけました。それで、元々持っていたこのユビキチンリガーゼをLUBAC、直鎖状ユビキチン鎖を作る酵素だと名付けたのです。見つけてしまったから仕方がないから研究しようかとやっていたというのが実際のところ。進んで研究して「すごい、見つけた」という感じではないのです。

理由を説明してもいいのですけれども、医者をやめた後、こういうことをして人生を送れるのだろうかとかだいぶ悩んでいたのです。

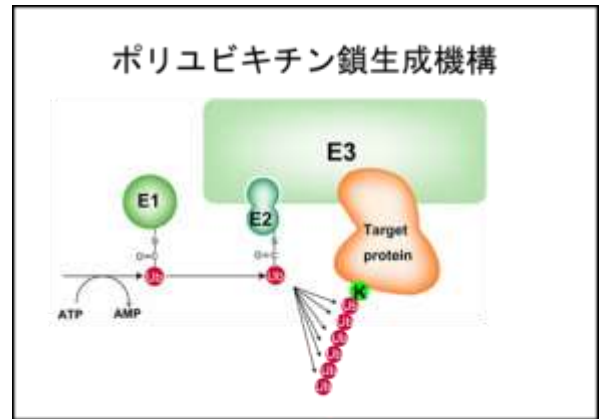


Fig.17

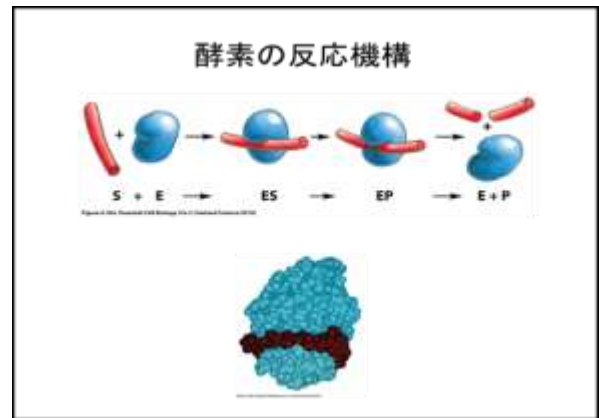


Fig.18

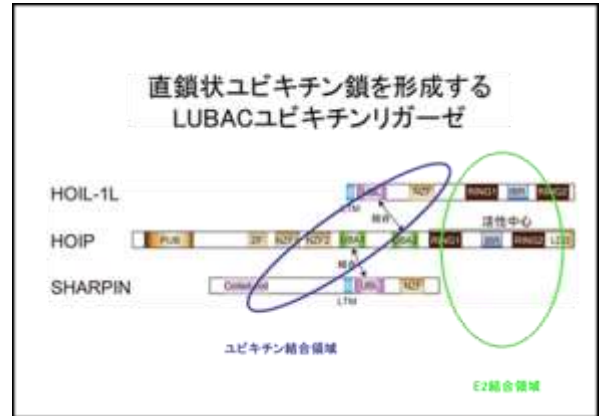


Fig.19

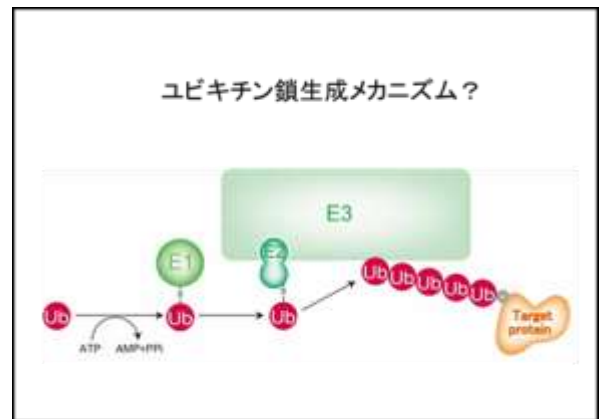


Fig.20

このまま仕事ができなかったら、また研究費もなくてどうするのだろうと思っていたのですが、大阪市大にいたときにこの新しいユビキチン鎖、LUBACを発見したので何とかかなりそうと思った、それが一番で、それだけで続けていたという、不純な動機ばかりで申し訳ないのですけれども、そういうことでやっていました。

先ほど言いましたけれども、ユビキチンはこんな構造で、48番目のリシンがここ、6番目がここ、63番目がここで、48番はこのように付きます。1番上のメチオニンはこののです。繋がり方が違うと立体構造が違うでしょう。構造が違ったら当然、結合するタンパク質も違うのです。48鎖を特異的に認識して結合するタンパク質、直鎖を特異的に認識して結合するタンパク質があることが知られていて、そうすると、ユビキチンのつながり方が違うと、違うタンパク質に読み解かれて、違う様式でタンパク質の機能を調整することができるわけです。だから、鎖の種類が違うとタンパク質の様式が違うということになります。

実際に僕たちがこの後、大変な思いをしながら機能解析をしていたのですが、そうすると、NF- $\kappa$ Bの不活性化型細胞死抑制に関わるということが分かってきました。

それを、TNF- $\alpha$ のシグナル系を例に少し説明します。TNFが結合すると、いろいろなタンパク質を付けてComplex Iというものが原則的にできます。うまくいけばシグナルが伝わるのですが、うまくいかないとこれがComplex IIというものになってしまう、アポトーシスやネクロプトーシスという細胞死を誘導するようになります。私たちがユビキチンリガーゼとして同定したLUBACは、cIAPsという、これも別のユビキチンリガーゼですが、それがK63鎖を作りますが、そのK63鎖を認識して僕たちが名付けたユビキチンリガーゼLUBACがここに来ます。IKK複合体はNF- $\kappa$ Bの活性化に関わっている重要なリン酸化酵素ですが、LUBACはその複合体中のNEMOを認識して、そこに直鎖状ユビキチン鎖を付けます。先ほど、直鎖状ユビキチン鎖など、それぞれのユビキチン鎖に特異的な結合タンパク質があるとしました。IKK複合体のNEMOは直鎖状ユビキチン鎖を特異的に認識するドメインを持っているタンパク質です。NEMOに付いたユビキチン鎖が他のNEMOに認識されるようになります。そうすると二つのIKK複合体が近くに来るようになって、trans-auto-phosphorylationで活性化されて、その結果、I $\kappa$ B $\alpha$ という阻害タンパク質をリン酸化します。I $\kappa$ B $\alpha$ 、これはNF- $\kappa$ Bの阻害タンパク質です。NF- $\kappa$ BはRelファミリーの二量体で存在していますが、この二量体は元々I $\kappa$ B $\alpha$ とあって、I $\kappa$ Bは阻害タンパク質と結合して細胞質にいるのです。NF- $\kappa$ Bは転写因子なので、DNAに結合してなんぼですから、細胞質にいたら活性がないわけです。シグナルが入ってくると、上流のIKK複合体が活性化されて、IKK複合体がI $\kappa$ B $\alpha$ の特定のセリン残基をリン酸化します。そうしますと、このリン酸化を認識するユビキチンリガーゼがあって、I $\kappa$ B $\alpha$ にユビキチンを付けてこれを分解します。

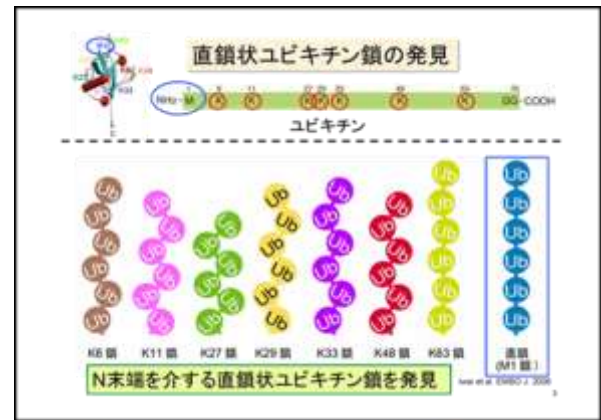


Fig.21

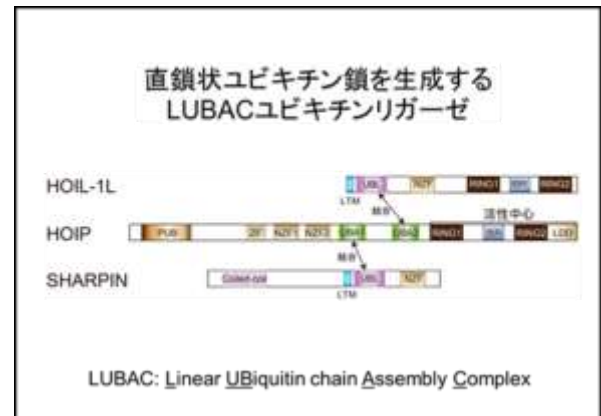


Fig.22

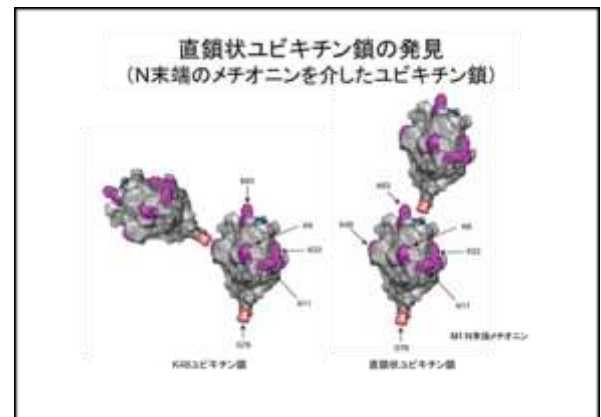


Fig.23

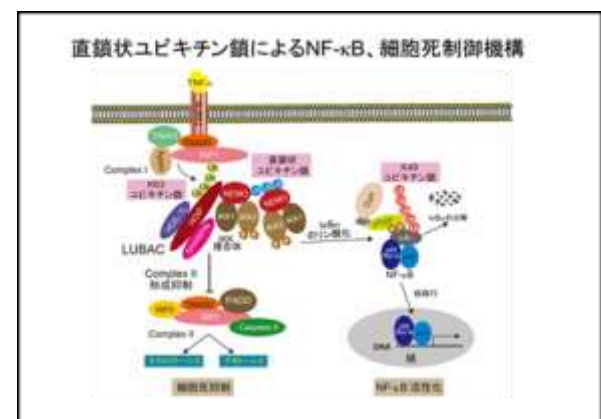


Fig.24

I $\kappa$ B $\alpha$ でNF- $\kappa$ Bが持っている核移行シグナルが隠されていたのです。I $\kappa$ B $\alpha$ が分解されてこの核移行シグナルが表に出て核に移行して、NF- $\kappa$ Bの活性化が起きます。細胞死の方はと言うと、LUBACがここに付いていると、恐らくRIP1に直鎖状ユビキチン鎖を付けるのが多分、細胞死を抑制する理由だろうとか、他に、完全に理由は分からないのですけれども、RIP1にユビキチンがつくとComplex Iも安定化することができて、Complex IIができなくなって細胞死を抑制するということが、NF- $\kappa$ Bの活性化と細胞死の抑制を両方するということが分かってきました。サイトカイン、インフラマソームとも関わりがあるようなことも分かってきていますけれども、まだ完全には細かい部分までは研究していないので今日はお話はしません。

これから少し病気の話をしていきます。私たちは偶然、新しいタイプの直鎖状ユビキチン鎖というものを見つけてしまったので、仕方がないから機能解析をしていたというのが近いのですけれども、機能解析をしていろいろな疾患と関わってくるのが分かってきました。

まず、がんの方の話をしましょう。がんの方の話は、阪大にいるころでしょうか、突然NIHのグループから、「おまえのところのユビキチンリガーゼは、ABC-DLBCLというタイプのリンパ腫と関わりがあるね」というメールが来ました。これを読むといつも早口言葉みたいで失敗するのですが、活性型B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫というものに関わるらしくて、B細胞リンパ腫の中で最も多いリンパ腫の一つで、予後が悪いリンパ腫らしいのです。分化段階でいくと、germinal centerから出てきた後のBリンパ芽球が腫瘍化したものらしいということで、NF- $\kappa$ Bの活性化が腫瘍の発症に関わっていることが知られていたのです。私たちのユビキチンリガーゼはNF- $\kappa$ Bの活性化に関わっているのです。まあリーズナブルかなと思って聞いていたのです。彼らが言ったのは、あるHOIPの特定のSNPsがあって、そのSNPsがABC-DLBCLの患者に高度に集積するということです。このSNPsがどこかというの難しい。HOIPがHOIL-1と結合するところ。HOIL-1と結合するところ、ここなのです。相手方と結合すると複合体を作るところにSNPsがある。SNPsがあると、ユビキチン複合体が強くて、ユビキチンリガーゼの活性が上がる、ユビキチン鎖をたくさん作ってくれるというので、そのせいでNF- $\kappa$ Bの活性化を上げていて、それでmodifierのように機能していてリンパ腫を起しやすくしているのだということが分かりました。

彼らは世界でDLBCLの患者さん以外からたくさんセルラインを集めてきて、tetracycline induceのようにshRNAを発現するようなシステムを作って、そして「よーいどん」で、ここでテトラサイクリンを足します。そうすると僕たちのユビキチンリガーゼの発現が抑制されるのです。見ていただくと分かります。青いものは全部だんだん死んでいきますけれども、赤いものは死にません。

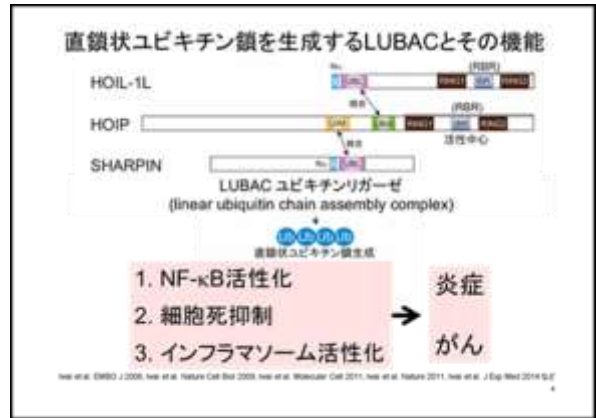


Fig.25

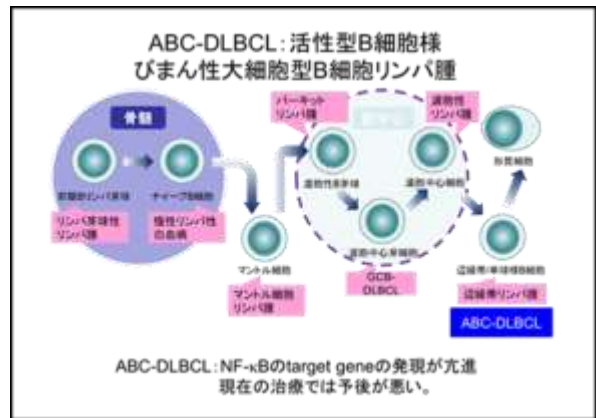


Fig.27

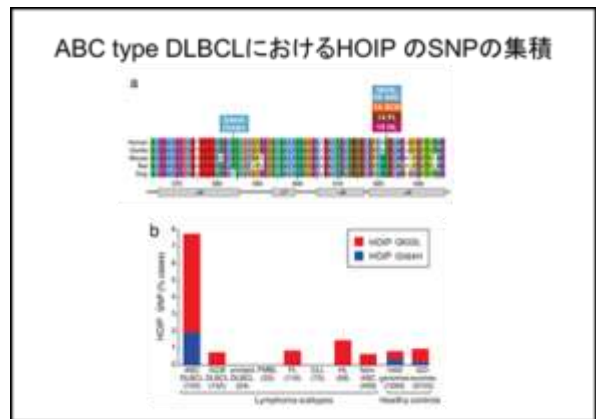


Fig.28

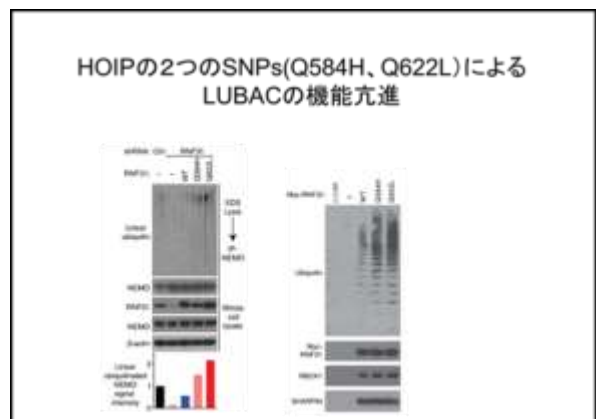


Fig.29



青いものは何かというとABC-DLBCLで、赤いものはGCBという別のタイプの細胞です。ABC-DLBCLは全部死んでいきます。このグラフは僕らが作ったのではなくて共同研究者が作ったのですが、日本人ではなかなかこう作らないでしょう。これはぱっと見ただけで、細胞の数は多いけれど色だけで簡単に2つの分類が判別できるでしょう。だから、うまく作ってあるのです。ぱっと見ただけで効いているというイメージがつかめる。先生方もスライドを作るときに少し細工をしてみてください。例えばエクセルで出てきた順番に出せばいいのではなくて、こういう感じで作ってみると結構うまく作れたりします。皆さんがそういうことを感じてくれるとうれしく思ったりもします。

次は慢性炎症、炎症との関わりの話をします。最後の方は少し難しくなるかもしれませんがご容赦ください。

先ほど言いましたけれども、ユビキチンリガーゼはこの複合体は3つのサブユニットからできているのですが、気がついたらSHARPINがないマウスがいる。元々そのマウスはジャクソン研究所で発見されて報告されていたのですが、どれが責任遺伝子か分からなかったのですが、僕たちがユビキチンリガーゼを取ったところに責任遺伝子がSHARPINだということが分かってきました。

そのマウスはcpdmという名前のマウスで、慢性皮膚炎や関節炎など、いろいろな臓器の慢性炎症を起こして免疫不全を起こすというマウスで、これは一応、皮膚炎です。ウエスタンブロット、分かってもらえらと思いますけれども、これはcpdmマウスだからSHARPINがなくて、他の二つも減っています。僕たちのユビキチンリガーゼが活性中心のHOIPというところにありますので、HOIPの量がものすごく減ってしまう。ものすごく減ってしまうということは、細胞の中で直鎖状ユビキチン鎖があまり作れなくなるということです。そういうことによって病気が起きているということが分かっています。

私たちがマウスで報告した後、ヒトではHOIL-1LとHOIP、他の二つのSHARPINの変異が、免疫不全と自己炎症性疾患を起こしているということが報告されました。でも、SHARPINの患者さんはいらっしゃるのですが、まだ報告されていませんけれども、症状はマウスに比べてマイルドな症状を示しているということが分かっていますが、僕たちのユビキチンリガーゼがなくなると症状が起きることが分かりました。

自己炎症の方はどうやって起きているかという、恐らく細胞死が亢進したことによって、細胞が死んでしまってDAMPsがたくさん出ることによって起きているのだろうということが想像されていて、NF-κBの活性が落ちている方がどちらかという免疫不全に効いているのだろうということが想像されています。

実際、自己炎症はどんな病気か。僕たちが学生のころは自己免疫疾患しかなかったのですが、自己炎症というものが1990年代の終わりぐらいから報告されるようになってきて、先ほど言ったインフラマソームの活性を調節

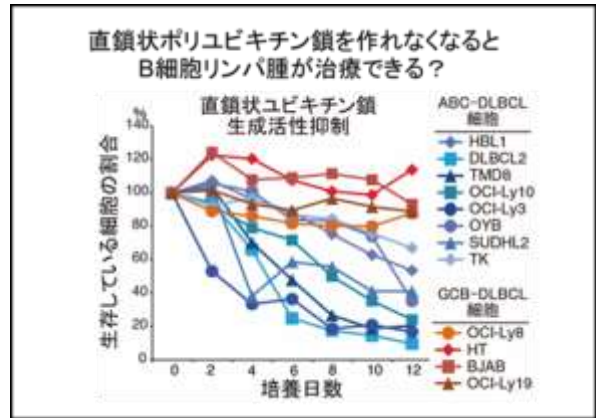


Fig.30

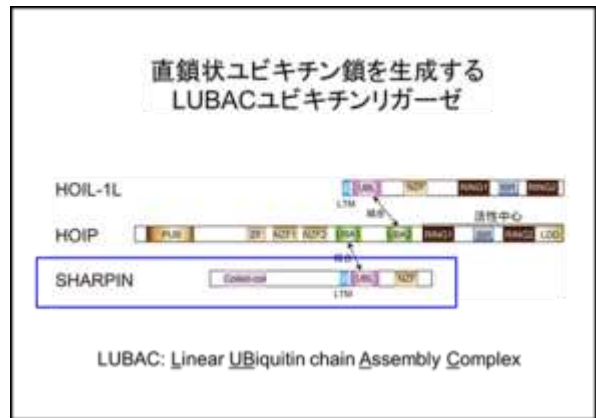


Fig.32

cpdmマウス: SHARPIN欠失マウス

- 慢性皮膚炎
- 関節炎
- 食道・胃の炎症
- 高IgM血症
- リンパ節構造異常
- 免疫応答の低下

免疫不全症と自己炎症性症候群様症状  
ヒトでもHOIL-1LあるいはHOIPの変異が免疫不全症と自己炎症性症候群様症状を惹起

Fig.33

自己炎症: 自己炎症性症候群

- 1999年に提唱された新概念。
- 自然免疫系の関与する遺伝子の変異によることが多い
- 反復する全身性炎症: 病原体、自己抗体、自己反応性T細胞不在

Fig.34

るサブユニット NLRP3 の変異などがあって、いつも炎症が起こるような状態になることで病気が起きるということです。原則的には自己免疫疾患の場合は獲得免疫系の異常だと思いますけれども、自然免疫系に関与する遺伝子の変異によることが多い病気で、自然免疫系が活性化されたり、いろいろな炎症性サイトカインが山ほど出るとか、そういうことで起きてくる病気だといわれています。私たちの見てきた cpdm マウスも、細胞が死ぬことによって DAMPs が出て自然炎症を起こすことによって起きているといわれています。獲得免疫系と自然免疫系、獲得免疫系の方はリンパ球です。リンパ球が活性化されて、実際に自己抗体などを作っているのが自己免疫ですけども、自己炎症性疾患はどちらかというとも自然免疫系が活性化されて起きている、骨髄系の細胞が活性化されてくるような病気です。僕たちが見つめてきた cpdm マウスで生じる自己炎症様症状ですから、LUBAC がおかしくなっていると、自然免疫系が上がった自己炎症だろうと思っていたのですが、ふと違うことをやる人がやはり世の中にはいて、cpdm マウスで T 細胞の方を見たのです。今日も最初の方に制御性 T 細胞の報告があったかと思うのですが、制御性 T 細胞はエフェクター T 細胞の機能を調整しているわけです。制御性 T 細胞の機能が落ちると、エフェクター T 細胞の機能が上がるか、要は獲得免疫系の機能が上がって、実際に制御性 T 細胞の機能が完全なくなると IPEX などのように完全な自己免疫疾患になります。Foxp3 を持っているのが制御性 T 細胞なので、Foxp3 (制御性 T 細胞) の中で SHARPIN をなくしてやろうというマウスを作ってみたら、先ほどの cpdm マウスとほとんど同じような皮膚炎を起こしたわけです。それで、本当かと思って cpdm マウスにトランスジェニックマウスを作って Foxp3、Treg にだけ SHARPIN を発現させると治るのです。ですので、T 細胞が関与しているということが分かってきたのです。

実際に皮膚の組織像を見てみると、cpdm マウスで浸潤しているのは F4/80、マクロファージや granulocyte が皮膚に浸潤してきて、T 細胞はほとんどないです。先ほど言った制御性 T 細胞で SHARPIN を飛ばしたマウスの皮膚にも、やはりマクロファージや granulocyte は浸潤するけれどもリンパ球はほとんど入っていない。逆に皮膚の細胞ケラチノサイトは制御性 T 細胞で SHARPIN を飛ばしたマウスも、cpdm と同じようにやはり病気が起きて、そのときもやはり起きている症状は同じです。

制御性 T 細胞がやられているから、T 細胞の機能は上がっているのに、病気は自己炎症性疾患みたいな病気を起こしているのです。自己炎症性疾患は T 細胞以外が原因になっているのかと思って、試しに自己抗体を見てみたら、cpdm は見ていないのですが、ちゃんと自己抗体も出ている。やはり獲得免疫系の機能が上がっていて、こんな病態を表すのです。なぜだろうと考えてみたのです。先ほど言いましたように、僕たちのユビキチンリガーゼの機能が落ちると細胞死が亢進するので、細胞死はどうなっているのだろうというので、ケラチノサイトで細胞死が起きている

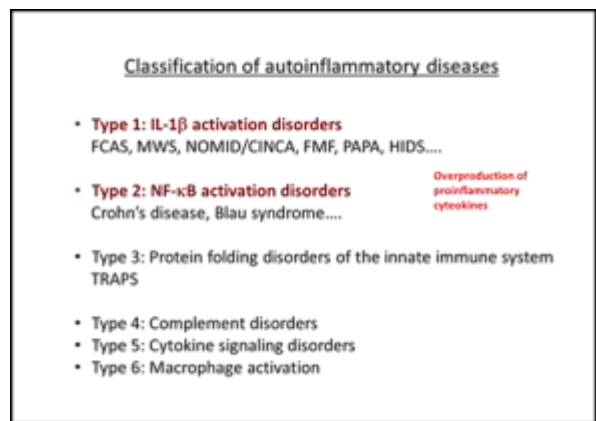


Fig.35

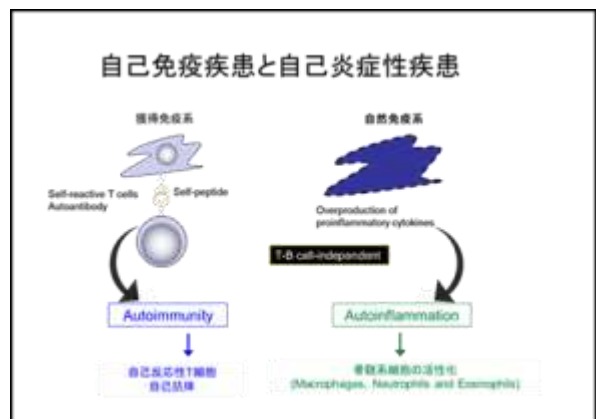


Fig.36



Fig.37

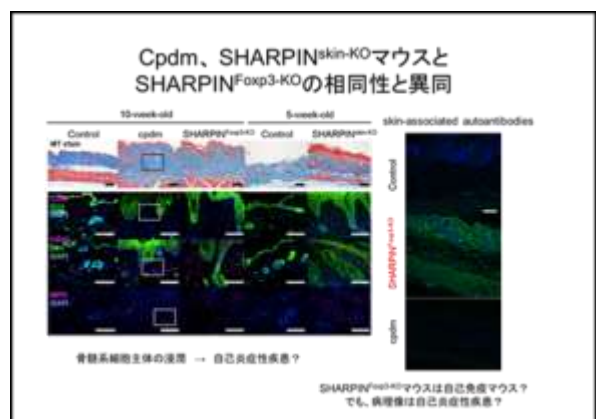


Fig.38

かを染色で見ってみました。ネクロプトーシスの場合はRIP3やMLKL がいいいのですけれども、今回はリン酸化のMLKLで見ましたし、アポトーシスはCleaved caspase3で見てるようにしました。

見てみると、ケラチノサイトだけで飛ばしたものは確かに MLKL の活性化、リン酸化されているものも Cleaved caspase3 が出ているものもあるので、アポトーシスを起こしているケラチノサイトも、ネクロプトーシスを起こしているケラチノサイトもあります。Foxp3 で SHARPIN を Treg だけで飛ばしたのも、やはり同じようにケラチノサイトは死んでいるのです。だから、T細胞がケラチノサイトを殺して、その結果として autoinflammatory が症状を起こしているということになります。だから、どのようにして殺しているのだろうと思って、T細胞依存的に SHARPIN 欠損細胞を殺すという in vitro の系を立てて、ケラチノサイトの方でいろいろな siRNA を作って落としていきます。

そうすると、TNF レセプターをなくしてやると死ななくなりますし、RIP3、これはネクロプトーシスを起こすものですが、これをなくしてやると死ななくなる。もう一つは、T細胞が CD3 などで TCR から活性化されると、左上の象限は TNF α ですが、TNF α の発現が誘導されます。ですので、T細胞が活性化されると、T細胞の表面に TNF α が出てきて、その結果として SHARPIN 欠損細胞を殺すのではないかということが分かってきました。

Foxp3 Cre で、マウスで SHARPIN を Treg で欠損しているマウスに、TNF α ノックアウトをかぶせると本当に病気が起きなくなるし、RIP3 ノックアウトをかぶせてやると病気がましになるので、恐らくケラチノサイトがネクロプトーシスで死んでいるとか、TNF α で細胞死を誘導させることが病気を起こしてきたのだろうと考えることができます。

私たちのユビキチンリガーゼは三つのサブユニットから出来上がっているのが特徴で、SHARPIN というサブユニットをなくしてやると、活性中心がここで残っていると先ほども言ったのですけれども、二つになって、すごく少ないですけれどもユビキチンリガーゼの活性は残ります。その状態になると、確かにこれは細胞死ですが、Cleaved caspase3 の出方が、野生型に比べてよく出るようになりますが、活性中心の HOIP 欠損に比べるとマイルドになります。ところが活性中心の HOIP をなくしてやると、ユビキチンリガーゼは完全になくなります。この状態になると細胞死がもっと強く起きるわけです。だから、どのサブユニットをつぶすか。SHARPIN だけをつぶす、HOIP だけをつぶす、SHARPIN を両方つぶして HOIP を半分にする。こういうやり方をするとユビキチンリガーゼの残存機能をいろいろな強さに変えることができるわけです。

こういうものを使おうということで、今日はたくさんはデータは持ってきませんでしたけれども、HOIP をなくしてやります。活性中心をなくしてやると、Treg の中で僕たちのユビキチンリガーゼの機能を完全になくしてしまうというマウスを作りました。

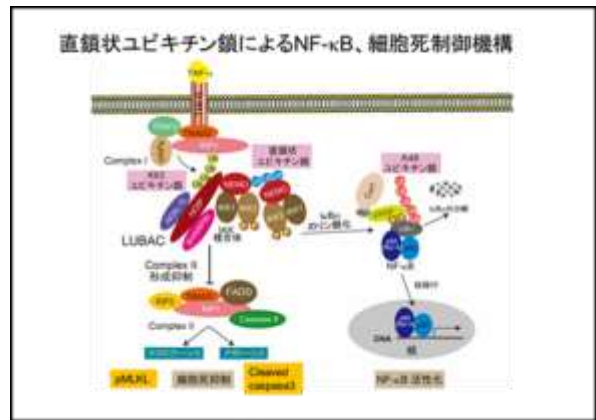


Fig.39

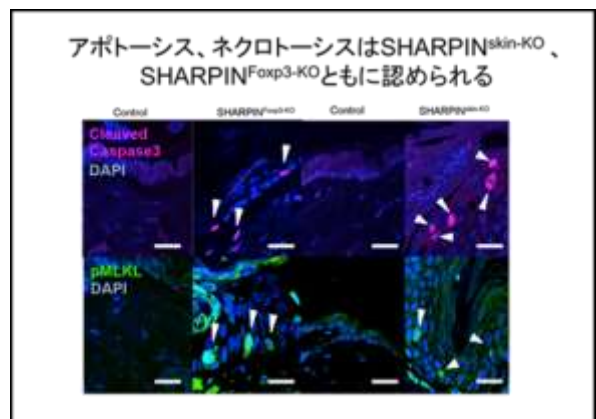


Fig.40

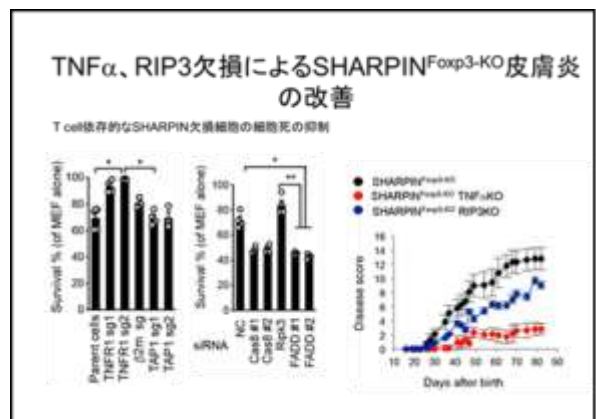


Fig.41

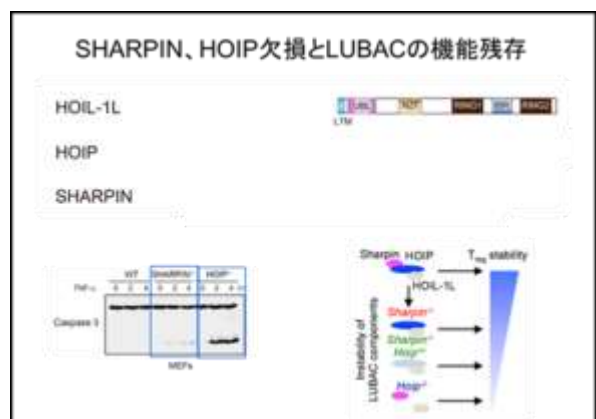


Fig.42

そのマウスを作ると、そのマウスの症状は Scurfy、IPEX のようになります。要は、Treg の機能が完全に廃絶されて、明確な、臨床的には自己免疫疾患の症状を起こしますし、実際に皮膚炎を起こした皮膚を見てみると、これは拡大していますが、HOIP を、Treg をなくすと浸潤している細胞は完全にリンパ球で、granulocyte やマクロファージは入っていない、自己免疫疾患の組織像です。SHARPIN をなくしてやると、リンパ球はほとんど入ってなくて granulocyte ばかり入る自己炎症様というのとは違いがあります。しかし、いずれのマウスでも自己抗体を持っているので、T 細胞依存的にこういうことを起こしているのだろうということが分かってきました。

少し面倒くさくなりますが、今度は SHARPIN を完全になくして、HOIP を半分にするというマウスを作ってみました。これがそうですけれども、このマウスを作ると、やはり Scurfy になったマウスと比べるとそれほどではないですけれども、症状はマイルドですけれども、入ってくるのはリンパ球に変わります。ですので、LUBAC の残存機能をより少なくする、少なくすればするほど自己免疫的要素が強くなってきます。

ところが、やはりそれでもケラチノサイトの細胞死、ネクロトーシスもアポトーシスもどちらもあるということが分かってきました。これが分かってきても、なかなか論文を通してくれなくて、免疫の雑誌はどの雑誌もエディターのところで reject されるというか、ひどい目に遭ってきたので、一般誌でやると Nature Communications に通ったのですけれども、概念的にはかなりいいと僕自身は思っているのですけれども、要は T 細胞そのものが恐らく細胞表面の TNF $\alpha$  を発現、誘導をかけることによって、innate response を自分で起こすことができる。その innate response によって起きているということだけを見たのが、SHARPIN を Treg 特異的にとばしたマウスだろうと思います。それは、もう少し Treg を持ってくる、T 細胞の獲得免疫系としての機能が亢進が出てきて、それで自己免疫病になる。だから、T 細胞、獲得免疫系は原則的に innate が最初に始動して、それから獲得免疫系が来ますけれども、T 細胞は自分である程度 innate response を起こして、それで獲得免疫系を動かすこと、自分自身を活性化させることができるのかなと。そういうことがあるのなら、リウマチはも T 細胞だけ...、これだけ入れると効くのかなと思ったりしているのですけれども、そんなことはないと思いますが、このようなことが分かってくるようになりました。意外に僕たちのユビキチンリガーゼは三つのサブユニットから成っているので、どれをつぶすかによって症状の強さを変えられるということを生かして、他のことができないかというのでやってみた一例がこういうものです。

もう 1 個はユビキチンリガーゼの活性亢進というものをやりました。これは神経内科の学生さんがやってくれたのですけれども、ユビキチンリガーゼの HOIP という、RING-IBR-RING というものが活性中心です。冷静に見てみると、HOIL-1L にも RING-IBR-RING という活性中心があるのです。

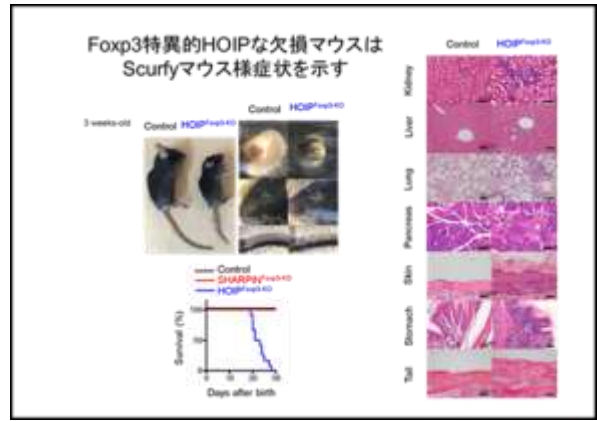


Fig.43

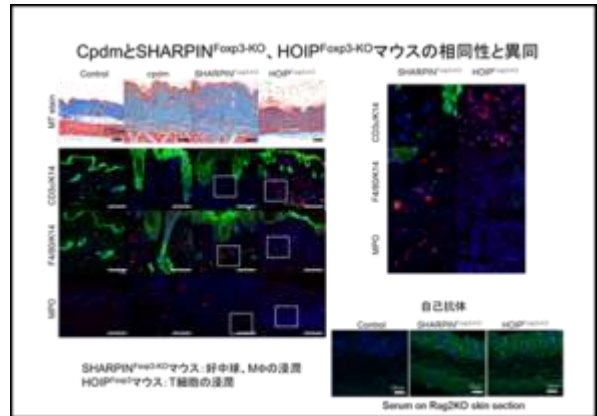


Fig.44

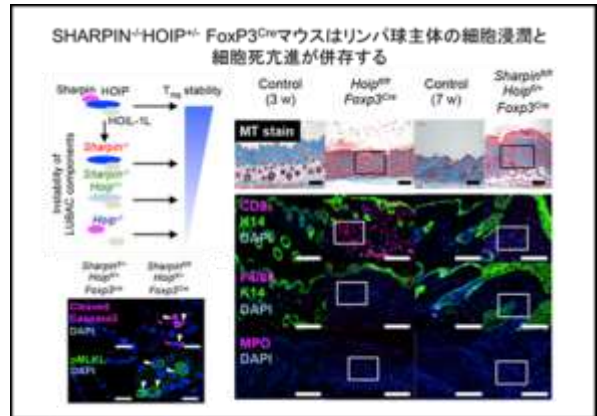


Fig.45

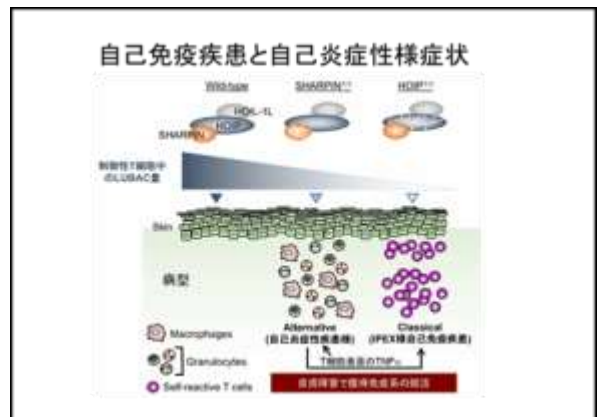


Fig.46

これが何をしているかということです。RING-IBR-RING ユビキチンリガーゼというのは E2 が RING1 に付いて、特定のシステイン残基が RING2 の中にあって、ここからユビキチンを 1 回ここに転移してから基質に行くので、そこで RING1 が無い、E2 と結合しないもの、要はユビキチンリガーゼとして機能しないものを作ってやりました。そういうものを作ってやると、RING1 欠損の方だけ見てもらったらいいのですけれども、ものすごく細胞内の直鎖状ユビキチン鎖の量が増えて、これが発現している細胞は TNF で処理しても全然死ななくなると、NF- $\kappa$ B の活性も上がる。要はこのユビキチンリガーゼの機能をなくしてやると、直鎖状ユビキチン鎖がよりたくさん作れるようになった。メカニズムは説明しませんけれども、そうになりました。

それで、このマウスを作ってやるということにしました。これを考えたのは、cpdm マウス。SHARPIN は欠損していますが HOIL-1L と HOIP はあります。そうしたら、そのマウスでこの HOIL-1L のユビキチンリガーゼの機能をなくしてやるとどうなるか。残存している HOIL-1L と HOIP の量は変わらないけれども機能を上げることができるのではないかとことをやってみると、病気が治りました。本当に比活性を上げるのだということが分かってきたということです。

そうすると、僕たちのユビキチンリガーゼは、結構いじってみるといろいろなことが起きる。いろいろな病気に対応できたりもする。時間がないので飛ばしますけれども、感染防御にも関わっていることが分かってきました。これも神経内科からの大学院生がやってくれています。神経内科の大学院生がこんなことをやって大丈夫ですかと、最初北野病院にいたことがある伏屋君という神経内科の先生ですけれども、何か知らないけれど突然、「先生のところで実験します」と言うので、「高橋先生に怒られへんか」と言うのと、「高橋先生、俺が行きます！」と言って OK を取ってきました」と言うのです。高橋先生は、僕の高校の先輩なので、高橋先生に会ったときに「高橋先生、いいのですか」と聞くと、「神経内科と関係あることでお願いします」と言われたので「細胞死だったらいいですか」「神経と細胞死は関わりがあるからいいです」ということだったので。それが全然関係ないことになってどうしようかなと思っているのですけれども、まあいいかといって今またうちの研究室で助教をしています。神経内科を忘れたらいけないからと、京大病院で神経内科の外來だけ診ています。給料ももらずにやっていていいのかなと思ったりもしますが、そういうことをやっています。この辺で話を終わることにします。私自身はユビキチンの発見ほど大した研究はしていませんけれども、酵素学におかしきろうというのが気になって、ユビキチン鎖はどうやって伸ばすのかというのでしばらく実験をして、全く新しいタイプのユ

ビキチン鎖を見つけてくるようになりました。私自身は、病気との関わりを実はあまりやる気がなくて、これは学生さんですとか臨床から来られた方がやっています。

黄先生などは同級生なのでご存じかもしれませんが、私は本当にはずみで、自分の本意でもなく医者をやめて研究者になったので、研究者になったときに誓ったことは、金をもうけるのだったら医者をやっている方がもうかる、人の役に立つというのだったら医者をやっている方が多分役に立つという実感がすぐに得られる。だから、金のもうかることをやるのはやめよう、人の役に立つと思ってやるのはやめようとして心に誓って、そして、マッドなことはいけませんけれども、自分の興味に従って大事な問題、おかしいなと思う問題に取り組もうと思ってやってきました。同級生などは「おまえ、膠原病をやっている、膠原病をやめたくせに、膠原病や免疫不全みたいな免疫の病気に関わることでよかったですね」と言うのですけれども、別に個人的には医者をやっていないのでどうでもいいといえどどうでもいいのです。本心はやっぱ医学部出身だから、病域に関わることでよかったですね。ただ、ここまでやってきて、今、京都大学で研究をしてくれる人も多くなってきたので、僕みたいに不本意でも目の前のことを真剣にやっていたら生きていけるよねという例で皆さんにお話しできればいいかなということでお話をしました。

先ほど言ったのは、この伏屋君というのが、最後の活性が上がるものを作ってくれましたし、Treg をやった佐々木君も今、講師をしていますけれども、この方は元々薬学部の方ですが、やってくれました。他、いろいろな方のご協力でここまでやってくることができました。ご拝聴いただき、ありがとうございました。以上です。



Fig.47

# 年間優秀論文表彰 最優秀賞受賞記念講演

症例部門 第4研究部 境内 大和  
原著部門 第1研究部 宮内 智之

“Switched” metabolic acidosis in mitochondrial diabetes mellitus

ミトコンドリア糖尿病における「変貌する」代謝性アシドーシス

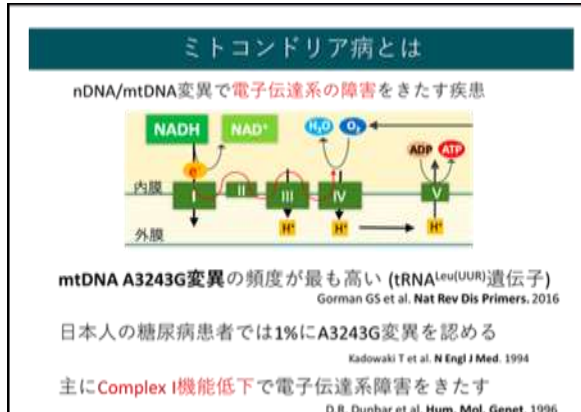
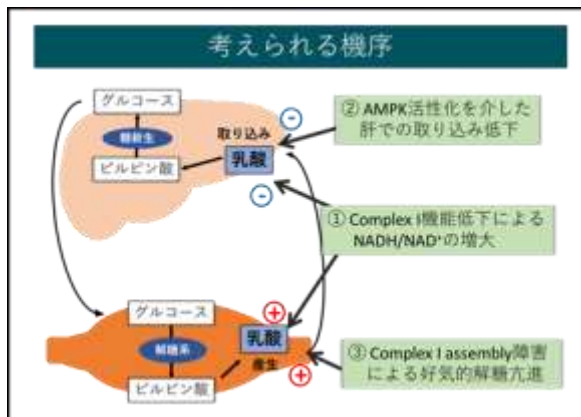
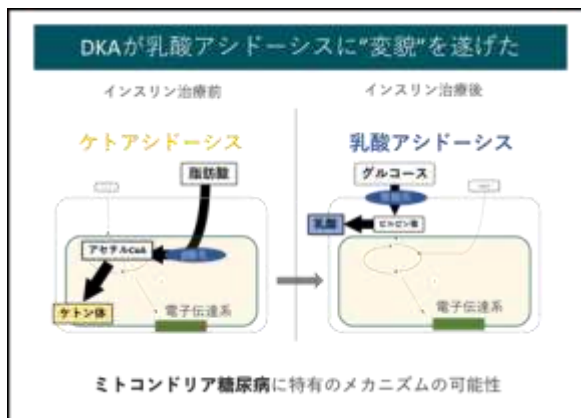
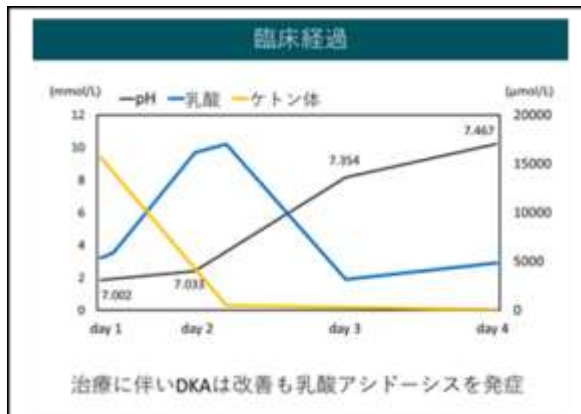
第3研究部 境内 大和, 岩崎順博, 本庶祥子, 阿部恵, 岩崎可南子, 濱崎暁洋

細胞は摂食後(インスリン存在下)にはグルコースを、飢餓時(インスリン欠乏下)には脂肪酸を主要なエネルギー基質として利用する。この摂食状況およびインスリンの有無に応じたエネルギー基質の切り替えにおいてエネルギー産生工場であるミトコンドリアは重要な役割を果たしていると考えられる。しかしミトコンドリア呼吸鎖の異常がエネルギー基質の切り替えの際に個体レベルでどのような影響を与えるのかはわかっていない。今回我々は、ミトコンドリア呼吸鎖に遺伝的欠損を持つ症例に生じた糖尿病ケトアシドーシスにおいて、ケトアシドーシスはインスリン治療により改善する一方、乳酸アシドーシスへと「変貌」することを見出した (“Switched” metabolic acidosis)。症例は72歳女性、ミトコンドリア糖尿病(mtDNA A3243G変異)でインスリン依存状態であった。感染性腸炎発症後にインスリン自己注射を数日間中断し、意識障害が出現したため救急搬送された。来院時、血糖 846 mg/dL、pH 7.002、乳酸 3.2mmol/L、アセト酢酸 2,561 μmol/L、ヒドロキシ酪酸 13,110 μmol/Lであった。糖尿病ケトアシドーシスの診断となり、インスリン、十分な輸液、抗菌薬が開始され循環動態、感染は速やかにコントロールされた。そして翌日血糖 338mg/dL、アセト酢酸 108 μmol/L、ヒドロキシ酪酸 378 μmol/Lとケトアシドーシスの著明な改善を認めた。しかしpHは7.03のままであり、予想外に乳酸が10.20 mmol/Lまで上昇しており、ケトアシドーシスから乳酸アシドーシスへと切り替わったことが明らかになった。

一般に糖尿病ケトアシドーシスでは適切なインスリン投与と十分な輸液によって、アシドーシスは速やかに改善することが知られており、本例における”Switched” metabolic acidosisはミトコンドリア呼吸鎖異常を持つ患者に特徴的な病態と考えられた。その機序としては細胞内NADH/NAD比の上昇による乳酸産生亢進、肝細胞でのAMPK活性化を介した乳酸クリアランスの低下、急激なグルコース流入によるComplex 1 assembly障害とそれに伴う好氣的解糖へのシフトなどが想定される。

本例はミトコンドリア糖尿病におけるケトアシドーシス治療の注意点を示すのみならず、ミトコンドリア機能不全により個体レベルで好氣的解糖が顕在化するという点で、その病態を理解する上で極めて重要な新発見だと考える。

Journal of Diabetes Investigation/Volume 10, Issue 4  
<https://doi.org/10.1111/jdi.12992>



# 肝虚血再灌流障害に対する抗酸化栄養素強化食の保護効果

第1研究部 宮内 智之 内田 洋一朗

【背景】虚血再灌流障害 (IRI) は、虚血後の臓器に血液が再灌流する際に好中球やマクロファージが組織に浸潤し産生する活性酸素 (ROS) や炎症性サイトカインによる細胞・臓器の障害である。

【目的】肝臓手術において IRI は、術後肝不全や肝移植後組織・臓器障害 (拒絶反応など) のリスクとなるため克服すべき課題である。本研究では、抗酸化栄養素の経口摂取によるマウス肝 IRI への保護効果について検証した。

【方法】通常飼料 (Control diet) と抗酸化栄養素 (ビタミンC・E, ポリフェノール類 [カテキン, プロアントシアニジン]) を強化した抗酸化栄養素強化飼料 (Ao diet) を作成した。野生型 C57BL/6 マウスを用いて肝 IRI モデルを作成し、IR 前に各飼料を7日間与えた。肝70%部分虚血60分を行い再灌流6時間後にサンプルを採取し、血清肝臓酵素 (AST・ALT) の測定、病理学的評価・免疫染色、定量PCRによる炎症性サイトカイン・細胞接着因子・抗酸化酵素の測定、酸化ストレスとして脂質酸化を反映するマロンデアルデヒド (MDA) の測定を行ない、Ao diet 群と Control diet 群において比較検討した。

【結果】7日間の経口摂取により、Ao diet 群で血清ビタミンC・Eの上昇を確認したが (p < 0.001)、肝組織中のポリフェノールに差を認めなかった。再灌流後6時間において、Ao diet 群で血清AST・ALT値の低下を認め (p < 0.05)、HE染色にてネクロシスの抑制を認めた (p < 0.05)。また、TUNEL染色において陽性細胞数の減少 (p < 0.05)、Western blot法にてAo diet群で肝組織中Cleaved caspase-3の発現低下を認め、アポトーシスの抑制を確認した。Ao diet群において、肝組織内の炎症性サイトカインIL-6, ケモカインCXCL1遺伝子発現の低下を認め (p < 0.05)、抗酸化酵素であるSOD1・2の上昇を認めた (p < 0.05)。Control diet群では、IRに伴う酸化ストレスによる肝組織MDAの上昇を認めたが、Ao diet群では抑制された (p < 0.05)。Ao diet群では細胞接着因子 ICAM-1 遺伝子発現が低下しており、免疫染色にて好中球とマクロファージの肝組織への浸潤の抑制を確認した (p < 0.05)。

【考察】ビタミンC・Eは代表的な抗酸化栄養素であるが、IR刺激により体内で急速に消費される。ビタミンEは、脂溶性であり細胞膜のリン脂質中に存在し、ROSによって自身が還元型から酸化型へと変化しROSを中和することで抗酸化能を発揮する。ビタミンCも抗酸化能を保持するが、酸化型ビタミンEを還元型へ還元する作用も有する。

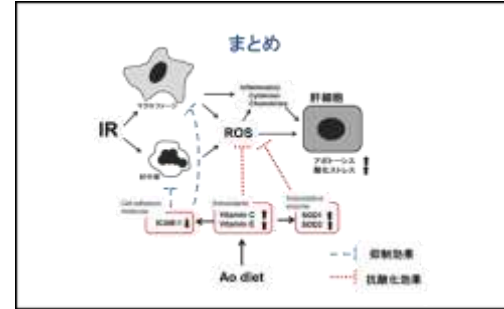
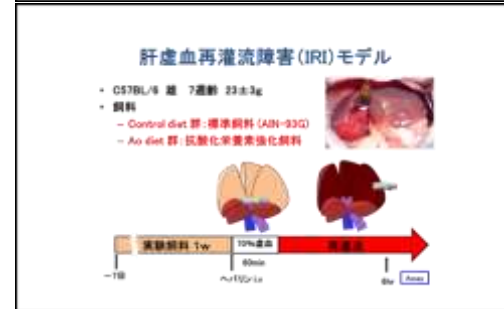
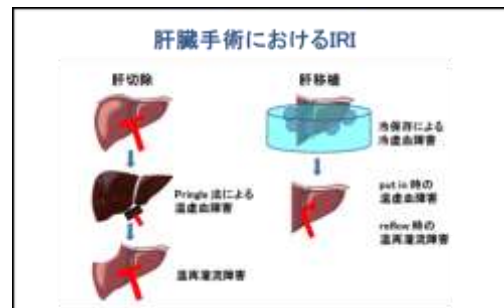
今回のIRIに対するAo dietの肝保護効果は、ビタミンC・Eの相乗効果によるものと考えられ、抗酸化栄養素を付加した食事により、抗酸化物質 (ビタミンC・E) と抗酸化酵素 (SOD1・2) は増加し、ROSに対する抗酸化効果の増加が示唆された。また、結果として、肝組織中のMDA増加が抑制された。さらにAo dietの摂取によって、ICAM-1の低下と肝組織に浸潤した好中球・マクロファージなどの炎症惹起細胞の減少、IL-6・CXCL1などの炎症性サ

イトカイン・ケモカインの低下を認め、IR誘導性の炎症反応も抑制されたことにより肝IRIに対する改善効果が得られたと考えられた。一方、経口摂取をしても、肝組織中ポリフェノールの増加を認めなかったことは、カテキン・プロアントシアニジンともに経口摂取における吸収率が非常に低いこと、生体内での半減期が短いことが一因であると考えられた。

【結論】術前に抗酸化栄養素を十分に摂取することは、肝臓外科において回避できないIRIを抑制し、術後成績向上に寄与する可能性がある。

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition Volume 43 Number 1

DOI: 10.1002/jpen.1308 wileyonlinelibrary.com





## 第 17 回研究所研究発表会

第 4 研究部 高橋 令子

第 10 研究部 原 美樹子

第 2 研究部 北島尚昌

第 1 研究部 上田修吾

## 制御性T細胞の異常と全身性エリテマトーデスの病態の関係

第4研究部 リウマチ膠原病内科 高橋令子

### 【背景】

全身性エリテマトーデス (SLE) の病態において免疫寛容の中心を担う制御性T細胞 (Treg) の異常に関しては、その数の増減についての知見は集積されているが、一定の見解は未だ存在しない。また、その質や機能の本態を解析した研究は少ない。

### 【目的】

2種類のSLEモデルマウスに関して、Tregの異常の有無を解析し、その病態を解明する。

### 【方法】

SLE様phenotypeを示すT細胞特異的SOCS1 (JAK/STAT経路のサイトカイン産生抑制分子) 欠損マウス、MRL/lprマウスを用いた。

1) Tregの数の変化、2) Tregの抑制能の変化、3) Tregの可塑性 (マスター因子Foxp3発現低下に加えIFN $\gamma$ を産生する現象)の有無などに関して解析した。

Tregの採取は、Foxp3-GFPもしくはCD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>により無傷で施行した。Tregの抑制能に関しては、in vivoやin vitroでnaïve T細胞に対するTregの効果を解析した。Tregの可塑性に関しては、in vivoへの移入やin vitroでの培養の後、Foxp3の発現とIFN $\gamma$ の産生の変化を解析した。

### 【結果】

1. Tregの数に関しては、対照と比較して、T細胞特異的SOCS1欠損マウスでは増加していた。MRL/lprマウスでは減少していた。

2. Tregの抑制能に関しては、対照と比較して、T細胞特異的SOCS1欠損マウスとMRL/lprマウス共に低下していた。

3. Tregの可塑性に関しては、対照と比較して、T細胞特異的SOCS1欠損マウスとMRL/lprマウス共にFoxp3発現の低下とIFN $\gamma$ 産生亢進を認め、可塑性が亢進していた。

### 【考察】

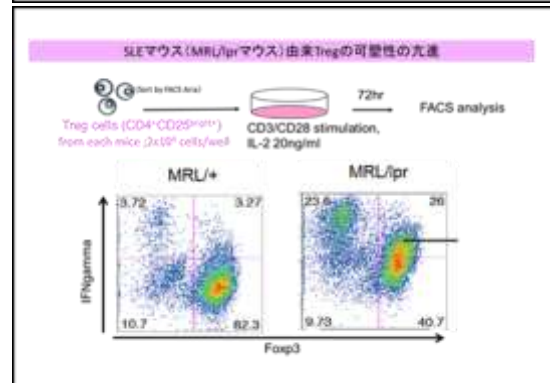
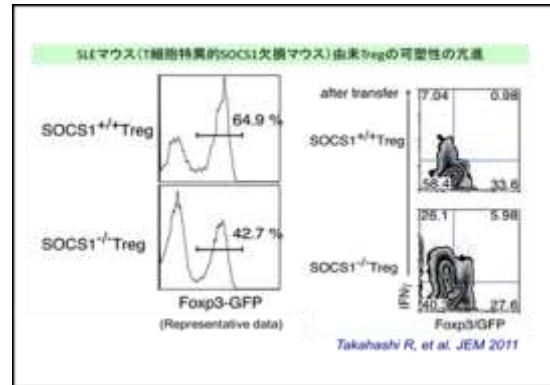
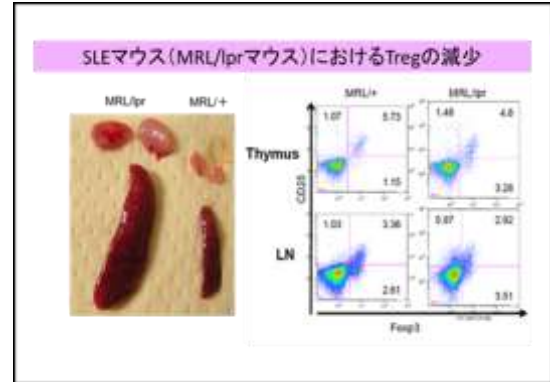
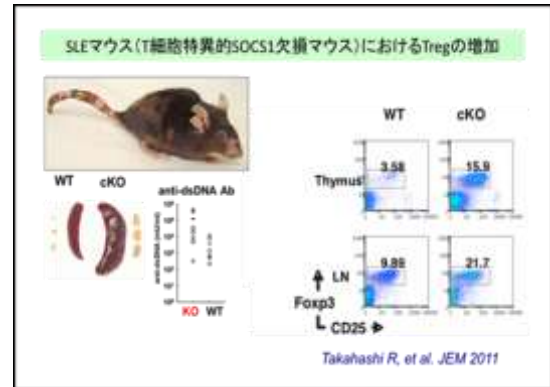
1. 2種類のSLEマウスに関して、Tregの抑制能の低下と可塑性の亢進を共通に認めた。Tregの数の解析のみでは解明されなかった、SLEにおいて重要と考えられる病態を解明した。

2. 自己反応性のT細胞受容体を有するTregが炎症性サイトカイン産生細胞に変化することは、naïve T細胞から分化するサイトカイン産生細胞よりも、SLEなどの自己免疫病態への影響が大きいことが考えられる。

### 【結論】

SLE病態におけるTregの可塑性という抑制能異常を解明した。Tregは数の変化のみならず、抑制能異常も解析する

必要がある。Treg以外の免疫担当細胞に関しても、その解析は重要である可能性も存在する。



# 同種造血幹細胞移植患者に対するメンタルサポート ～自身へのメッセージ活動について～

第10研究部 原 美樹子 (看護部)

【背景】同種造血幹細胞移植（以下、移植）患者は、移植前処置に伴う副作用や生着に伴う反応等の身体的苦痛に加え、多大な精神的苦痛を受けやすい。そのため、移植過程でのメンタルサポートは重要となるが、具体的なケア方法までは明らかになっていない。

【目的】「自身へのメッセージ活動」のメンタルサポートとしての有効性を明らかにし、より効果的な方法を検討する。

【方法】2017年5月～2018年7月に移植を受けた患者10名を対象に倦怠感の強い移植後早期のメンタルサポートを目的として「自身へのメッセージ活動」を実施した。評価するために患者の反応を記載した記録内容を分析し、得られたデータをコード化・カテゴリー化し、カテゴリーの関連性を検討した。この検討内容を研究としてまとめるにあたり、対象者のプライバシーの保護と、個人が特定されないよう配慮し、対象者には口頭と書面にて研究参加の同意を得た。看護部倫理審査委員会の承認を得た。

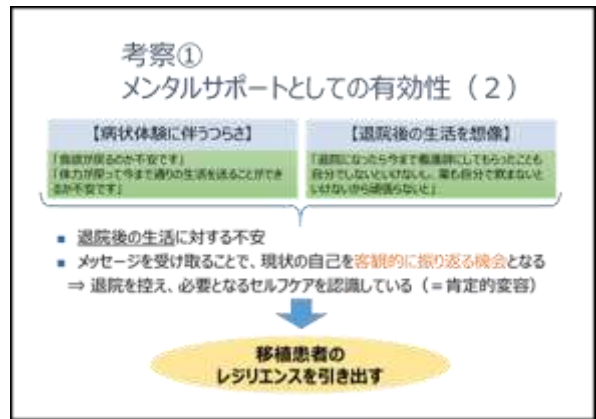
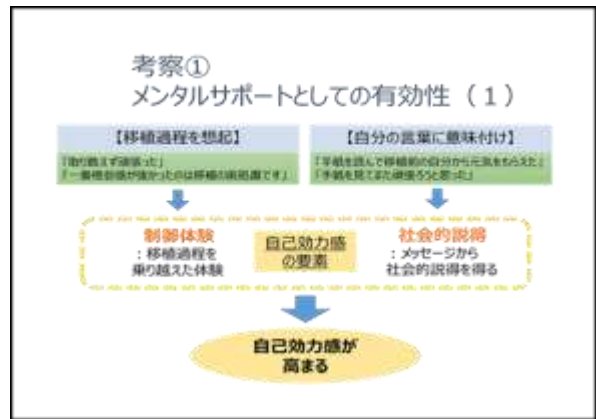
【結果】対象は20～60代、全例で急性GVHDを含む移植後の身体症状を体験し、メッセージの返却時期は移植後9～30日であった。分析結果より、『移植過程を想起』『自分の言葉に意味付け』『病状体験に伴うつらさ』『退院後の生活を想像』という4つの独立したカテゴリーが導き出された。

【考察】『移植過程を想起』『自分の言葉に意味付け』のカテゴリーは、心理社会学者のアルバート・バンデューラが提唱している自己効力感の要素のうち、制御体験と社会的説得に当たる。また、『病状体験に伴うつらさ』『退院後の生活を想像』のカテゴリーから退院後の生活に対する不安が共通して導き出され、メッセージを受け取ることで現在の状況を客観的に見つめ直す機会になったと考えられる。「自身へのメッセージ活動」は肯定的変容を促進し、移植患者のレジリエンスを引き出す援助の一つとなることが示唆された。また、入院中は患者のエンパワーメントを引き出し、自己効力感を高める援助を看護師が補っていた。しかし、退院後には患者自身のセルフケアが求められることで不安が増強しており、退院後生活に目を向けた継続的なメンタルサポートが求められた。このことから、メッセージの返却時期も退院前が有効であると考えられる。

【結論】「自身へのメッセージ活動」は、移植患者の自己効力感を高め、レジリエンスを引き出すということから、メンタルサポートと成り得る。そして、移植患者のメンタルサポートは、入院中のみでなく退院後においても継続したフォローアップに努める必要がある。また、メッセージの返却時期は、自己効力感を高め、退院に向かうためのメンタルサポートという視点から、退院前が有効である。

同種造血幹細胞移植患者に対するメンタルサポート  
～自身へのメッセージ活動について～

公益財団法人 田附興風会 医学研究所 第10研究部 ・ 看護部  
原美樹子、山口悠美、水瀬茉夕、奥野まどか



結論

- 『自身へのメッセージ活動』は、移植患者の自己効力感を高め、レジリエンスを引き出すということから、メンタルサポートと成り得る。
- 移植患者のメンタルサポートは、入院中のみでなく退院後においても継続したフォローアップに努める必要がある。
- メッセージの返却時期は、自己効力感を高め、退院に向かうためのメンタルサポートという視点から、退院前が有効である。

## 慢性閉塞性肺疾患における睡眠呼吸障害

### 第2研究部 呼吸器内科

北島尚昌・丸毛聡・島寛・白田全弘・井上大生・片山優子・糸谷涼・櫻本稔・福井基成

#### 【背景】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)では、しばしば日中の高二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)血症を合併し、その生命予後と関係する。高CO<sub>2</sub>血症は、まずREM睡眠期に顕著となり、経皮CO<sub>2</sub>モニターを用いることで、REM睡眠期に一致する周期的な経皮CO<sub>2</sub>分圧(PtcCO<sub>2</sub>)の上昇(episodic Nocturnal Hypercapnia: eNH)を確認できる。しかし、その臨床的意義は明らかでない。

#### 【目的】

本研究の目的は、安定期 COPD 患者における eNH の臨床的意義と eNH をターゲットとした非侵襲的人工呼吸療法(NPPV)の有効性を明らかにすることである。

#### 【方法】

当院において、2013年4月から2016年4月に安定期の重症・最重症 COPD と診断され、経皮CO<sub>2</sub>モニターを行った患者を後方視的に検討した。eNHの定義は、baselineのPtcCO<sub>2</sub>よりも5mmHg以上のPtcCO<sub>2</sub>の上昇を認めたものとした。eNH群と非eNH群に分類し、その臨床的特徴を比較した。また、eNHを合併した患者では、そのNPPV導入前後において、その臨床的特徴を比較した。

#### 【結果】

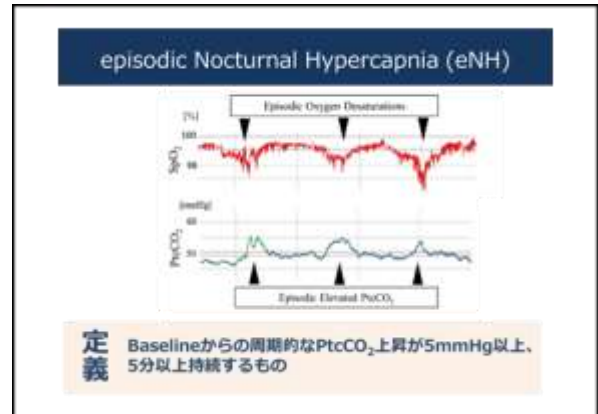
解析対象者は21名で、うち10名(47.6%)でeNHが確認された。eNH群では、血清アルブミン値(4.0±0.1g/dL vs 4.4±0.1g/dL,  $p=0.027$ )、推定収縮期肺動脈圧(47.0±4.8mmHg vs 33.6±2.6mmHg,  $p=0.037$ )、肺動脈径・大動脈径比(0.96±0.05 vs 0.79±0.03,  $p=0.019$ )が有意に高値であった。また、COPD増悪頻度はeNH群で有意に高値であった(2.8±0.8回/年 vs 0.8±0.2回/年,  $p=0.036$ )。eNH群10名でNPPVが導入され、日中のPaCO<sub>2</sub>は有意に減少を認めた(47.2±2.0mmHg vs 40.5±2.3mmHg,  $p=0.011$ )。COPD増悪頻度は、NPPV導入前と比較して、NPPV導入後では有意に減少を認めた(2.6±0.9回/年 vs 1.1±0.4回/年,  $p=0.030$ )。血清アルブミン値はNPPV導入後に有意に改善を認めた(3.95±0.01g/dL vs 4.50±0.06g/dL,  $p=0.001$ )。

#### 【考察】

重症・最重症 COPD において、eNHはCOPD増悪頻度、低アルブミン血症、肺高血圧と関連すると考えられた。また、eNH合併の重症・最重症 COPD 患者において、NPPVを導入することは、低アルブミン血症を改善させ、増悪回数を減少させると考えられた。

#### 【結論】

eNHは、COPD増悪のリスク因子であり、eNHをターゲットとしたNPPVはCOPD増悪を抑制するかもしれない。



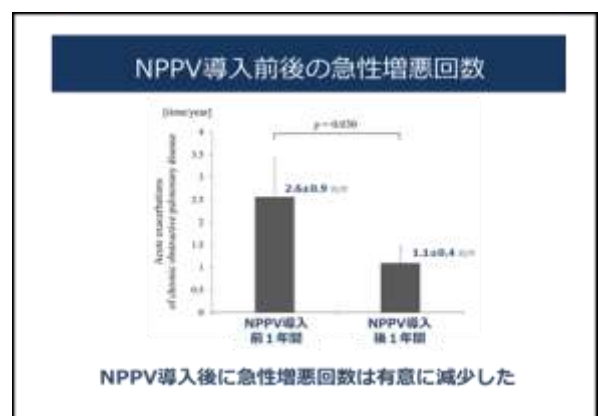
### 結果

	Non-eNH群 (n=11)	eNH群 (n=10)	p
Albumin (g/dL)	4.4±0.1	4.0±0.1	0.027
ESP (sp/yr)	18.0±29.3	144.0±53.6	0.064
serVIC	2.5±0.2	2.9±0.2	0.268
CAI	23.1±1.8	24.2±3.0	0.766
Ea/total fraction (%)	58.3±2.1	59.7±2.5	0.681
Estimated PASP (mmHg)	33.6±2.6	47.0±4.8	0.031
PA diameter (cm)	2.6±0.12	3.2±0.17	0.045
Ao diameter (cm)	3.3±0.11	3.3±0.09	0.599
PA: Ao ratio	0.79±0.03	0.96±0.05	0.019

eNH群では、低アルブミン血症、推定収縮期肺動脈圧上昇、肺動脈拡張を認めた

	Non-eNH群 (n=11)	eNH群 (n=10)	p
年間1年の急性増悪回数 (回/年)	0.8±0.2	2.8±0.8	0.036

eNH群では、急性増悪回数が多かった



# NY-ESO-1 抗原発現と免疫反応は、MAGE-A4 ワクチンを受けた

## 食道・頭頸部扁平上皮癌の予後不良と相関する

第1研究部 消化器外科 上田修吾

### 【背景】

MAGE-A4 は腫瘍組織でしばしば発現するがん精巢抗原で、Cholesteryl pullulan (CHP) はがんワクチンの新規抗原デリバリーシステムである。

### 【目的】

CHP-MAGE-A4 がんワクチンの安全性、がん抗原特異的免疫反応、抗腫瘍効果、生存期間への影響を明らかにする。

### 【方法】

CHP-MAGE-A4 phase I 臨床試験を北野病院、三重大学・長崎医療センターにおいて別々に実施した。主要評価項目は安全性、MAGE-A4 特異的免疫反応、副次評価項目は抗腫瘍効果、全生存期間とした。CHP-MAGE-A4 100 または 300µg を 2 週間毎に皮下投与した。6 回投与 (12 週間) 後に、安全性、抗腫瘍効果を判定した。

北野病院 (11 症例) : 試験実施期間 2009 年 7 月~2014 年 7 月(UMIN000002153)。三重大学・長崎医療センター (11 症例) : 試験実施期間 2008 年 12 月~2012 年 11 月(UMIN000001599)。

2 つの phase I 試験 22 症例を統合解析した。別のがん抗原 NY-ESO-1 に対する免疫反応も調べた。

### 【結果】

原発臓器 : 食道 16、頭頸部 4、卵巣 2、十二指腸 1 (うち 1 例は食道+咽頭扁平上皮癌)。

### 全症例

100µg 投与群: 7 例、300µg 投与群: 15 例 (うち OK-432 併用 3 例)。投与回数: 100µg 群: 中央値 7 回(4-16)、300µg 群: 中央値 7 回(4-15)。有害事象: Grade 1 皮膚反応 68%(15/22) のみ。抗腫瘍効果: SD 14%(3/22)、PD 72%(16/22)、NE 14%(3/22)。MAGE-A4 特異的免疫誘導: 24%(5/21)。開始前 NY-ESO-1 抗体陽性: 50%(11/22)

### 治療抵抗性食道・頭頸部扁平上皮癌: 16 例による全生存期間解析

CHP-MAGE-A4 投与量: 差なし。MAGE-A4 特異的免疫誘導の有無: 差なし。腫瘍内 NY-ESO-1 発現症例: 予後不良。

NY-ESO-1 抗体高値症例: 予後不良。

### 【結論】

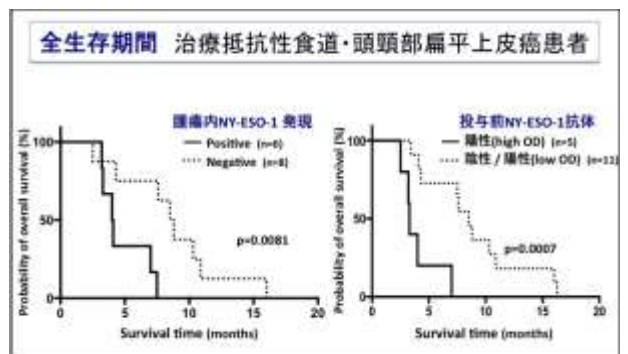
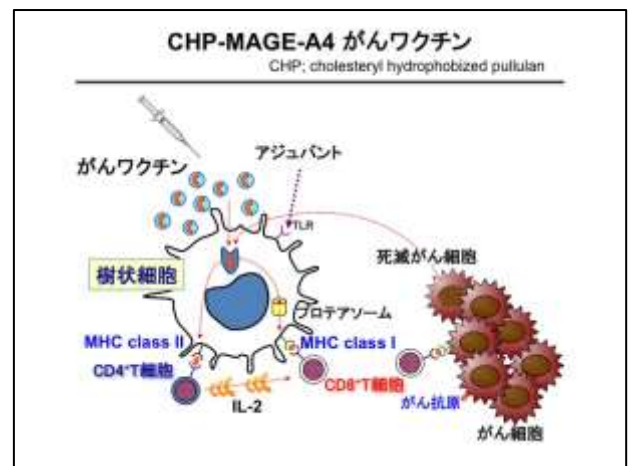
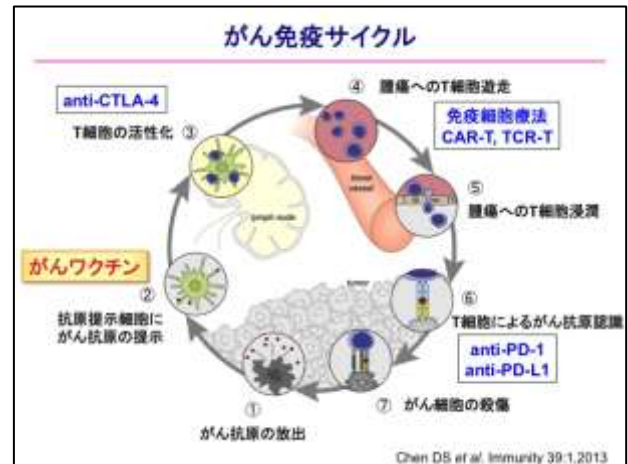
CHP-MAGE-A4 ワクチン投与において、治療効果に影響しうる腫瘍内 NY-ESO-1 発現や NY-ESO-1 抗体値を事前に調べることが重要である。

### 【共同研究者】

宮原慶裕、白石泰三、珠玖 洋、影山慎一 (三重大学)  
永田康浩、池田裕明 (長崎大学)  
佐藤永一 (東京医科大学)

原田直純 (ユナイテッド・イミュニティ)

Ueda S et al. NY-ESO-1 antigen expression and immune response are associated with poor prognosis in MAGE-A4-vaccinated patients with esophageal or head/neck squamous cell carcinoma. **Oncotarget** 9(89):35997-36011, 2018



## 研究所セミナー研究発表

### 第92回 研究所セミナー

第11研究部 北岡有喜

第12研究部 松岡 森

### 第93回 研究所セミナー

第1研究部 八隅秀二郎

第2研究部 森田 雄介

### 第94回 研究所セミナー

第3研究部 高山 祐美

第4研究部 高橋 令子

### 第95回 研究所セミナー

第5研究部 金丸 眞一

第6研究部 野末 圭祐

**ICT/IoT を利活用した医療分野における働き方改革**  
**: PHR と連動したスマートグラスによる体外循環技術の継承と安全性向上に関する研究開発**  
**DL 維持向上等体制加算におけるリハビリテーション開始基準の検討**  
**第11研究部 京都医療センター 北岡有喜**

**【背景】**

少子高齢化社会の大きな課題の一つに様々な専門性を持った人材の減少が挙げられている。特に、個別かつ専門的な医療が求められる心臓血管外科領域において、専門医や経験豊富な臨床工学技士の様々な知識や経験を数少ない次の世代の医療従事者に的確かつタイムリーに提供するためのインフラ整備が求められている。

**【目的】**

本研究では、今後予想される更なる少子高齢化による人材不足および職能の継承の問題や日々進化・高度化する約30万品目にもおよぶ医療機器に対応するため、その専門家である臨床工学技士や専門医等の業務支援を行うことで、より安全安心かつ最適な医療が提供できる環境を場所の如何に関わらず整備するために、以下の研究開発を行う。

本研究は、工業界において既に利活用されている拡張現実(AR)を搭載したスマートグラス(SG)を用いた業務支援環境と、クラウド型個人向け生涯健康・医療・福祉・介護履歴管理(PHR)サービス「ポケットカルテ®」の2ツールを用い、医師・臨床工学技士等が心臓血管外科手術時に人工心肺装置の準備や操作支援として応用導入することにより、当該医師・臨床工学技士等の同装置への経験や習熟度の如何に関わらず、安心安全かつ適切に準備や操作が可能となる支援システムの開発を目的とした。なお、SGを人工心肺装置へ応用した報告はなく、またSGとPHRの連動による研究報告も世界初の試みである。

**【方法】**

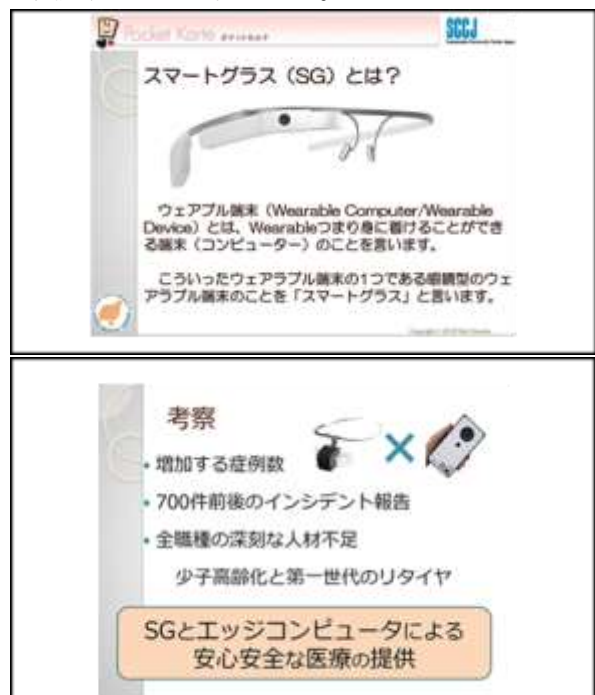
SGは、レンズ部に文字や画像情報を表示できハンズフリーで作業を行えるとともに、カメラを搭載することで遠隔者との通信により的確な指示と正確な現状把握が可能なツールである。「ポケットカルテ®」は、研究分担者である北岡有喜が考案・開発し、特定非営利活動法人日本サステイナブル・コミュニティ・センターが運営するクラウド型のPHRサービスで、2015年の地方創生に資する「地域情報化大賞」表彰事例において大賞/総務大臣賞を受賞し、2017年12月末現在、約56,500人が自身の健康管理基盤として利用しているサービスである。人工心肺装置は、心臓血管外科手術において心臓および肺の代行となる医療機器であり、主として臨床工学技士が操作・保守を担当している。人工心肺を用いた手術は全国約440施設で行われ、年間症例数が100以上はわずか約9%である。個々の臨床工学技士が全ての人工心肺関連機器に精通していることは稀で、学会の調査によると医療事故件数は増加傾向にあり、医療材料の誤選択や誤接続が重大な医療事故につながる

った報告もある。

本研究では、まずPHRの先進事例である「ポケットカルテ®」に新たに緊急時自己情報公開手帳(手術手帳)を新たに開発実装する。この手術手帳は、手術時に登録者が、自らの情報を第三者に開示する既往歴や透析などの特殊治療歴を網羅した電子版手帳である。この実装に次いで、「ポケットカルテ®」以外のPHRシステムへのこの手術手帳の展開を試みる。

**【期待される成果】**

SGへ「ポケットカルテ®」に新たに開発実装した手術手帳を各種ビューアソフトにて表示させ、臨床工学技士や医師は視線を動かすことなく診療で患者重要背景情報を閲覧し診療を行え、手術時間の短縮や移動による監視個所から離れる危険性を最小限に抑えることできる。さらに、遠隔者に同様の情報と搭載されているカメラの映像を共有することができ、的確な状況判断と診療を可能とする。一連の使用状況や閲覧情報のビックデータを分析し改修改善に活用するPDCAサイクルを回すことで、ナビゲーションの充実やトラブル予測が可能になるだけでなく、経験の浅い臨床工学技士や手術に執刀する若手心臓血管外科医へのシミュレーション教育の充実が図れ、経験の少ない施設においても安心安全かつ適切な人工心肺操作の提供が可能になる有用な支援ツールとして、医療の質の向上に貢献するものと考えられる。



# ADL 維持向上等体制加算におけるリハビリテーション開始基準の検討

第 12 研究部 リハビリテーション科 松岡 森

【はじめに】

ADL 維持向上等体制加算は、入院直後から療法士が評価・介入できるという特徴を持っている。当院では、2018 年より加算を開始し、消化器内科・外科混合病棟にて医師の指示に先行し、リハビリテーション(リハ)介入症例の選定・抽出を行っているが、転帰・治療経過などを考慮した上でのリハ開始時期や対象者の選定に難渋している。対象病棟に対して5名体制(専従1名、専任4名)で業務を行っているが、リハ介入基準は経験・知識による差異があり、リハの安定供給に繋がっていないのが現状である。とりわけリハ介入におけるエビデンスが構築されていない消化器内科では、差異が大きく、客観的指標によるリハ介入基準が必要である。消化器内科入院症例における入院日数が長期化する要因を明らかにし、その結果を基にリハ開始基準を検討した。

【方法】

対象は、2018 年 4 月 1 日から 2018 年 9 月 30 日の間に当院消化器外科・内科混合病棟に入院した 712 例の内、消化器内科管理となった 396 例(消化器外科・他科管理・死亡退院例を除外)。入院日数中央値 7 日未満を短期入院群(S群)、7 日以上を長期入院群(L群)に分類し、患者因子(年齢・性別・入院方法:緊急/予定)・身体機能(入院時 Barthel Index (BI) 60 点以上/未満・自立歩行可否)・社会的背景(独居有無・介護保険有無)・治療因子(鎮静が必要な処置・検査)において比較・検討した。統計解析は単変量解析(対応のないt検定・χ二乗検定)と多重ロジスティック回帰分析を用い、有意水準は5%未満とした。


【結果】

1) 年間の膵癌診断数は 200 症例以下から 300 症例弱へ増加し、切除率は 20%前後から 30%強へ大幅に上昇した。  
 2) 3年および5年生存率はそれぞれ 13.2%→21.0%と 8.1%→14.4%へ改善した。  
 3) Stage 0; 10 症例(上皮内癌)、Stage IA ; 27 例(膵管癌 23 例、腺房細胞癌 1 例、IPMC invasive 3 例)。  
 4) Stage 0 症例は全例 2014 年以降に診断した。  
 5) 診療所と他病院からの紹介が 38%と 11%、院内紹介 24%、消化器内科で経過観察 16%、救急部 11%であった。  
 6) Stage 0 の診断契機は画像検査異常と急性膵炎が各々 50%と 30%で多かった。

【結語】

医師会を中心とした地域診療体制の構築は、膵癌診断および切除率の向上に加え、膵癌早期発見に極めて重要である。さらに診断能力を高めるためには院内での膵癌診療に関わる部門との連携も肝要であると考えられた。

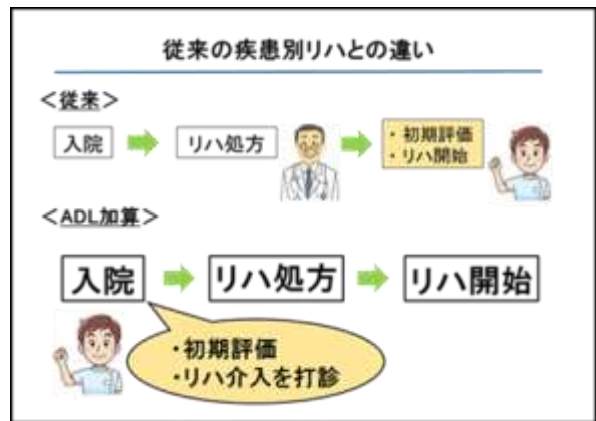
第92回研究所セミナー  
2019/5/15(水)



## ADL維持向上等体制加算における リハビリテーション開始基準の検討

松岡 森

(公財)田附興風会 医学研究所 北野病院  
第12研究部/リハビリテーション科



### 結果

	ADL加算開始前 (2018/2/1~3/31)	vs	ADL加算開始後 (2018/4/1~6/30)	
			開始前 (n=195)	開始後 (n=330)
ADL低下率(%) (退院時)	1.5		1.2	
新規褥瘡発生(%) (定期評価日)	不明		0	
平均在院日数(日)	11(1-95)		9(1-75)	

**ADL低下率向上・在院日数短縮**



## 地域医療を中心とした膵癌診療の試み

### 第1 研究部 消化器内科 八隅秀二郎

#### 【背景・目的】

膵癌診療ガイドライン（2016年版）において長期予後が期待出来る早期の膵癌とは腫瘍径が1cm以下と記載された。小膵癌を見つけるためには画像検査で“腫瘍を探す”から、微小な腫瘍による二次的変化である“膵管異常を拾い上げる”事にシフトしたが、実際に小膵癌を診断することは極めて困難とされている。

そこで、2013年から「大阪早期膵癌プロジェクト」として5つの基幹病院（北野病院、済生会中津病院、淀川キリスト教病院、大阪市総合医療センター、大阪赤十字病院）と地域医師会（北区、大淀、都島区、東淀川区、天王寺区、旭区、浪速区、中央区南、生野区、東成区医師会）が協力し、地域連携を柱とした多角的な取り組みを行っている。今回早期膵がん（特に Stage 0-IA）診断に関してプロジェクトの成果と得られた知見について検討した。

#### 【方法】

2011年から2018年6月末までに上記5病院で組織学的に診断した膵癌症例（BSC 症例のみ画像診断を可）を対象とし、2013年の運動開始の前後で以下の項目について検討した。

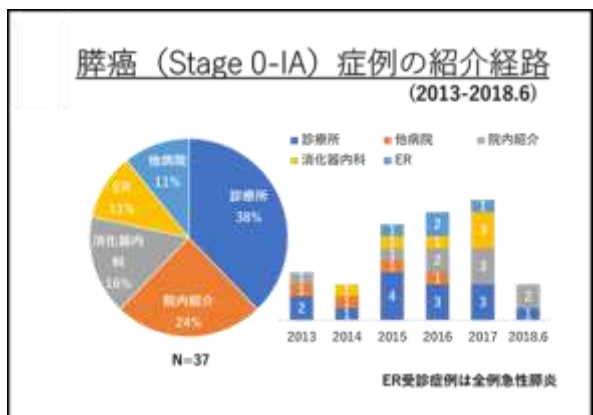
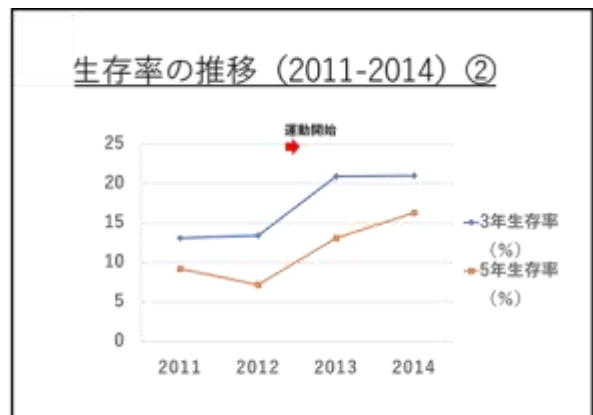
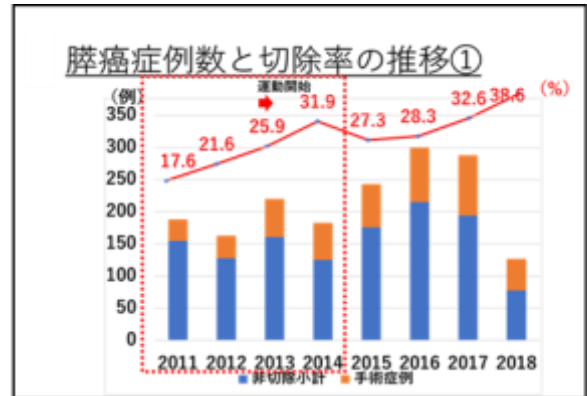
- 1) 膵癌症例数と切除率の推移、
- 2) 3年および5年生存率、
- 3) Stage 0-IA 症例数の内訳、
- 4) Stage 0-IA 症例数の推移、
- 5) Stage 0-IA 症例の紹介経路、
- 6) Stage 0-IA 症例の診断契機。

#### 【結果】

- 1) 年間の膵癌診断数は200症例以下から300症例弱へ増加し、切除率は20%前後から30%強へ大幅に上昇した。
- 2) 3年および5年生存率はそれぞれ13.2%→21.0%と8.1%→14.4%へ改善した。
- 3) Stage 0; 10 症例（上皮内癌）、Stage IA ; 27 例（膵管癌 23 例、腺房細胞癌 1 例、IPMC invasive 3 例）。
- 4) Stage 0 症例は全例2014年以降に診断した。
- 5) 診療所と他病院からの紹介が38%と11%、院内紹介 24%、消化器内科で経過観察 16%、救急部 11%であった。
- 6) Stage 0 の診断契機は画像検査異常と急性膵炎が各々50%と30%が多かった。

#### 【結語】

医師会を中心とした地域診療体制の構築は、膵癌診断および切除率の向上に加え、膵癌早期発見に極めて重要である。さらに診断能力を高めるためには院内での膵癌診療に関わる部門との連携も肝要であると考えられた。





## 肺非結核性抗酸菌症女性患者における病状と栄養状態の関連

### 第3研究部 栄養部 高山 祐美

#### 【目的】

本研究では、1) 肺 NTM 症女性患者の栄養プロフィール（体型や栄養摂取状況の特徴）を、一般の日本人成人との比較により明らかにする、2) 肺 NTM 症女性患者の病状を画像学的評価で点数化し（NICE score）、摂取栄養量や栄養状態、呼吸筋力等の特徴を比較・検討するために、以下の調査を行った。その調査より、栄養介入に資するデータを得ることを目的とした。

#### 【方法】

2018年7～10月に、肺NTM症のために当院呼吸器内科を外来受診した女性患者81症例を対象とし、患者背景（年齢、喫煙歴、併存疾患、病型、起炎菌）、体組成（BIA）、握力、歩行速度、血液検査、動脈血ガス分析、呼吸機能および呼吸筋力、24時間思い出し法による食事調査、食欲スコア（SNAQ-J）、身体活動状況（IPAQ）を調査した。さらに、画像学的評価で病状を点数化し（NICE score）、低値群と高値群に分類し、比較した。本研究は北野病院医の倫理委員会の審査を受け、承認を得て実施した。

#### 【結果】

##### 1) 栄養関連プロフィール（BMIと摂取栄養量）

本研究対象の平均BMIを日本人成人女性と比較すると、いずれの年代においても、肺NTM症女性患者の方が低値であった。しかし、エネルギー、たんぱく質、脂質摂取量には両者で差はみられなかった。

##### 2) NICE score 低値群と高値群の比較

両群で栄養摂取量および食欲スコアに有意な差はみられなかった。しかし、高値群において、体組成では、骨格筋力が有意に低く、BMI、体脂肪量も低い傾向であり、生化学的指標では、TTR、RBP、PaO<sub>2</sub>が有意に低く、呼吸機能では、%FVC、%FEV1.0、P<sub>lmax</sub>、PE<sub>max</sub>が有意に低かった。

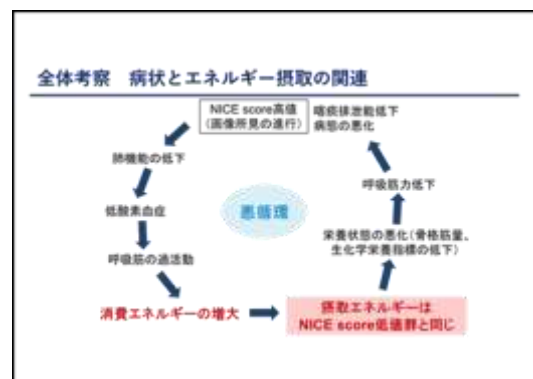
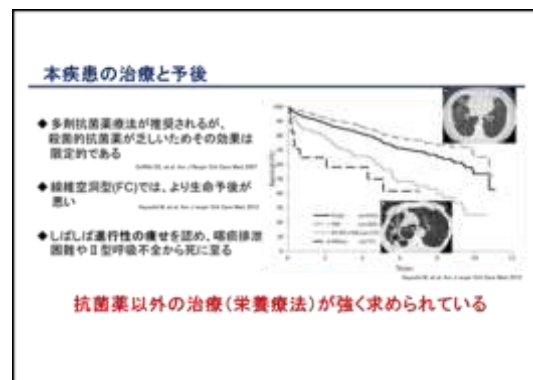
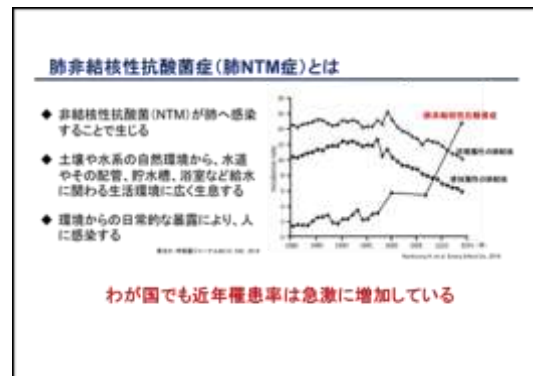
NICE score を目的変数、栄養関連指標を説明変数とした重回帰分析では、TTR が独立して関連していた。

#### 【結論】

- 1) 肺NTM症女性患者は、日本人成人女性と比較して、体格はやせていたが、エネルギーや栄養素の摂取は同レベルであった
- 2) 肺NTM症女性患者は、NICE score 高値群は低値群と比較して、骨格筋量、呼吸筋力、生化学的栄養指標の低下を認めた。しかし、食事から摂取するエネルギーや栄養素の摂取に差はなかった。
- 3) 栄養指標を説明因子とする重回帰分析の結果、病状の悪化にTTRが独立して関連しており、栄養指標としての有用性が示唆された。

以上より、食事療法として、同年代健康女性より多くの栄養

摂取により、骨格筋量の維持が求められること、および栄養指標のひとつとしてTTRを考慮する必要性が示唆された。食事療法の確立に向けた栄養介入研究が必要である。



**結論**

1. 肺NTM症女性患者は、日本人成人女性と比較して、体格はやせていたが、エネルギーや栄養素の摂取は同レベルであった。
2. 肺NTM症女性患者は、NICE score高値群は低値群と比較して、骨格筋量、呼吸筋力、生化学的栄養指標の低下を認めた。しかし、食事から摂取するエネルギーや栄養素の摂取に差はなかった。
3. 栄養指標を説明因子とする重回帰分析の結果、病状の悪化にTTRが独立して関連しており、栄養指標としての有用性が示唆された。

食事療法として、同年代健康女性より多くの栄養摂取により、骨格筋量の維持が求められること、および栄養指標のひとつとしてTTRを考慮する必要性が示唆された。食事療法の確立に向けた栄養介入研究が必要である。

# SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1) の SLE 病態における役割

## 第4研究部 リウマチ膠原病内科 高橋 令子

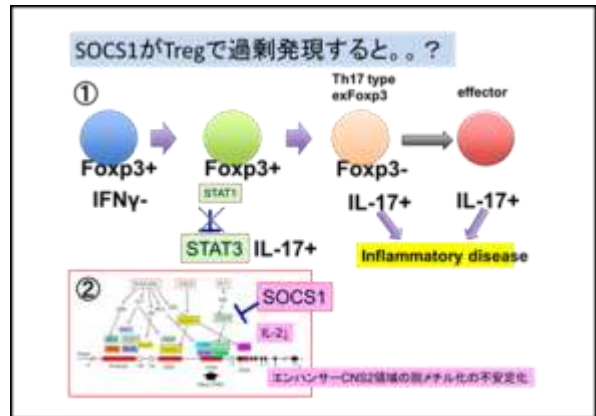
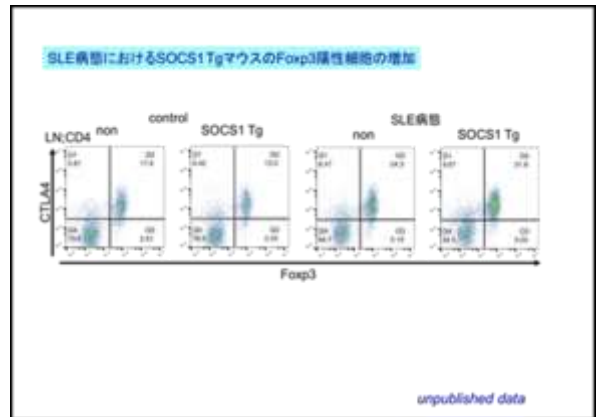
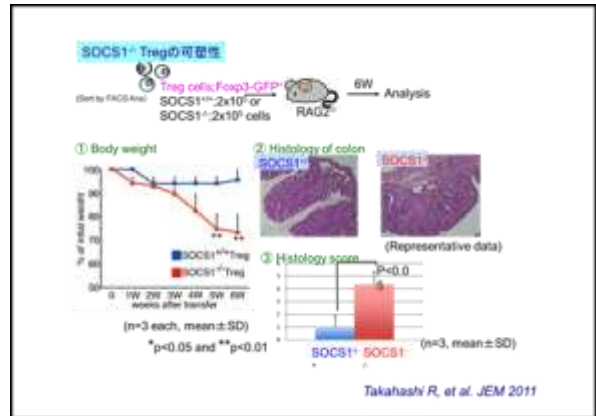
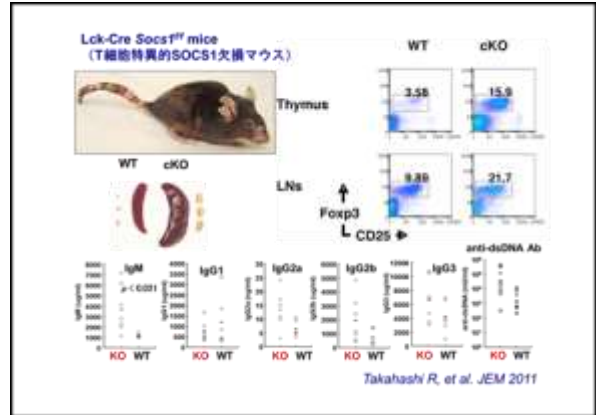
JAK/STAT サイトカイン産生経路の抑制分子である SOCS1 に関して、T 細胞特異的 SOCS1 欠損マウスは、全身性エリテマトーデス (SLE) の病態を呈する。

その免疫学的機序は、免疫寛容の中心を担う制御性 T 細胞 (Treg) の可塑性の亢進というマスター因子 Foxp3 発現の低下、抑制機能の低下とサイトカイン産生細胞への変化であることを報告した。自己反応性の T 細胞受容体を有する Treg が炎症性サイトカイン産生細胞に変化することは、naïve T 細胞から分化するサイトカイン産生細胞よりも、SLE などの自己免疫病態への影響が大きいことが考えられる。これら SOCS1 欠損マウスの実験結果から、Treg の抑制機能の安定化と SLE 病態の抑制には、Treg における SOCS1 の発現が重要な役割を担うと考えられた。

したがって今度は、SOCS1 トランスジェニックマウス (SOCS1 Tg) (免疫担当細胞を含む全身で SOCS1 の発現が高い状態) において、SLE 病態が抑制されるかを検討した。

予想に反して、SOCS1 Tg において SLE 病態は抑制されなかった。一方で、Foxp3 陽性細胞は増加した。SOCS1 Tg において、SLE 病態が抑制されないにも関わらず Foxp3 陽性細胞が増加しているということは、これら SOCS1 Tg の Foxp3 陽性細胞の抑制機能が低下しており、可塑性を示す細胞集団である可能性がある。

今後は、SLE を惹起した SOCS1 Tg 由来 Treg の可塑性の有無を含む抑制機能について検討する。ノックアウトマウスとトランスジェニックマウスの結果から、サイトカイン抑制分子 SOCS1 は恒常的に高発現でも低発現でも SLE が増悪し、その両者の機序に Treg の可塑性を含む抑制機能低下が関与する可能性がある。SLE 病態での SOCS1 発現の動態について、さらに詳細に調べて理解する必要がある。



## スタンダードな治療へと進化した鼓膜再生療法

### 第5研究部 金丸 眞一（耳鼻咽喉科）

シーズの段階から約 15 年の歳月を経て、鼓膜再生療法が、2019 年 11 月 19 日、我が国で健康保険の適用治療となった。この間、神戸医療産業都市推進機構医療イノベーション推進センターの支援で 2 回の医師主導型臨床治験を施行し、当院は協力病院として主要な役割を果たし、医学研究所として大学病院と同水準のトランスレーショナルリサーチが可能な高度な研究機関を有する病院であることを証明した。

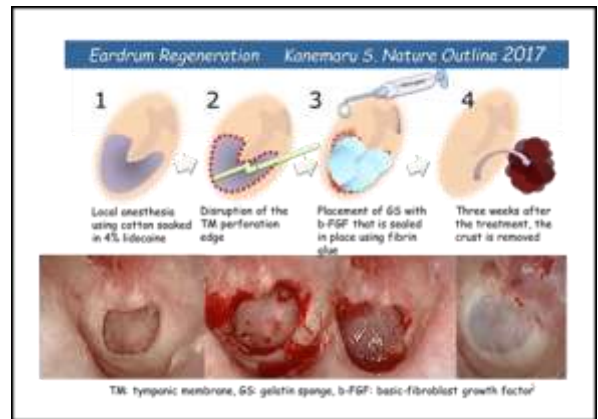
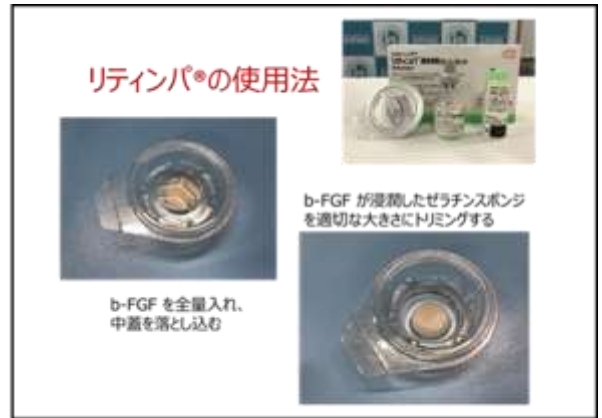
同年 12 月 9 日世界初の鼓膜再生治療薬リティンパ®（ノーベルファーマ株式会社、東京、日本）（図 1）の販売が開始され、耳科手術の経験のある耳鼻咽喉科医であれば、スタンダードな治療として全国の病院・診療所で鼓膜再生療法を施行できるようになった。これまで、全身麻酔下 1 時間以上の手術時間を要する鼓膜形成術や鼓室形成術の一部が、耳後部切開や自己組織採取が不要で、外来レベルで 20～30 分の処置で治療することが可能となった。術後も日常生活での制約がほとんどなく、鼓膜穿孔のみが原因の聴力障害の場合は、気骨導差のほとんどない理想的聴力改善が得られる、まさに近未来型の再生医療が現実のものとなったのである。

一般に組織・臓器を再生させるためには、良好な再生環境のもとに細胞・足場・調節因子という再生の三要素を配置することが必要である。鼓膜再生療法では、上記の三要素として足場はゼラチンスポンジ、調節因子として b-FGF（塩基性線維芽細胞増殖因子）を選択した。細胞に関しては、鼓膜が本来非常に再生しやすい組織であるという特性を踏まえ、再生の細胞源となる組織幹細胞/前駆細胞が鼓膜輪やツチ骨膈、柄部分に存在するという研究から、休止期にある幹細胞の再活性化を図るため、その trigger として鼓膜穿孔縁の新鮮創化を行い、これにより細胞移植を行わなくとも、本来の組織から最も適した細胞が供給され、安全性が高くコストも抑えることができた。さらに移植したゼラチンスポンジ表面をフィブリン糊で被覆・固定し、乾燥や足場のズレを防ぎ良好な再生環境を整えた。

本治療が健康保険収載されたことにより、これまでの鼓膜形成術のほとんどまた鼓室形成術の一部が必要なくなると考えられ、コストを抑えることができると同時に、手術による入院が不要となり日常生活での制限もほとんどないことから患者自身の精神的負担も少なくできる。さらに、近年、認知症の単独の risk factor として難聴があることが報告されているが、鼓膜穿孔による難聴が本治療により簡便に治療できることは、認知症の発症を少しでも抑制できる可能性があり、増大する医療費のコストダウンにつながると考えられる。

今後は国内での治療の流布と同時に海外での臨床治験を開始し、医療環境の良くない発展途上国で施行可能な治療とするのが最終目標である。

本講演では、難聴がもたらす問題点と鼓膜再生医療の実際について解説する予定である。



鼓膜再生療法と既存治療法の比較

比較項目	鼓膜再生療法		既存治療法
鼓膜閉鎖率	75%～98% (4回までの処置)	=	70～95% (86.8%) Tan HE, et al, 2016
聴力改善	理想的	>>	やや改善
侵襲性	非常に小さい 鼓膜穿孔縁の新鮮創化	>>	耳後切開 自家組織採取
麻酔	原則局所麻酔	>	原則全身麻酔
入院	原則外来治療	>	原則入院治療



## 川崎病性冠動脈瘤の予測・関連因子の検討

### 第6研究部 野末 圭祐 (小児科)

川崎病(KD)は乳幼児に好発する原因不明の全身性血管炎症候群であり、1967年に小児科医の川崎富作先生によって初めて報告された。発熱、両側眼球結膜の充血、口唇紅潮やいちご舌、発疹、四肢末端の変化、非化膿性頸部リンパ節腫脹などを主要症状とする疾患で、1歳前後を中心に、主に6カ月～4歳以下の乳幼児が発症する。日本をはじめとする東アジアに多い傾向や、過去に3度の流行があったことなどから、遺伝や感染による原因が考えられているが、いまだ原因の解明には至っていない。川崎病の病態は全身の中型の動脈に血管炎を生じることであり、最大の特徴は心臓を栄養する冠動脈に強い炎症を起こし、冠動脈病変(CAL)を形成することである。川崎病急性期治療の最大の目標はCALの発症を最小限に抑えることであり、炎症の程度が強いほど冠動脈の炎症が起りやすくCAL発症のリスクが高いことが頌推され、可能な限り早期に炎症を抑えることが重要と考えられている。治療に関しては、免疫グロブリン大量投与療法(IVIG)とアスピリン(ASA)の併用療法により冠動脈の発生が抑えられることが分かっており、ガイドラインでも推奨されている。診断については特徴的な主要症状6項目中5項目以上を認めた場合に確定とするが、判断に迷う場合も多い。また主要症状を呈さずにCALを合併する場合(不全型川崎病)もあり注意が必要であるが、診断の一助となる心エコー評価には熟練を要す。CALがどのような症例に発生するのかについての検討は本疾患の管理上最も重要な課題であり、今回その予測因子や関連因子について当科の経験例を後方視的に検討した。

**【方法】** KD治療はガイドラインに則り、1st line治療としてIVIG+ASA(肝障害あればFP)を行い、1st line治療終了後24時間以降も解熱を認めない場合は2nd line治療としてIVIG+pulsed mPSL+UTIを施行した。研究対象は2017年4月から2019年10月までの期間において急性期より観察した川崎病症例とし、CALを認めた11例(CALあり群)、冠CALを認めなかった119症例を用いた。今回検討した因子は、発症時月齢、入院中最高収縮期血圧(sBP max)、血清Alb値、血清CRP値、D-dimer、各種心エコー所見、群馬大学(小林ら)スコア(群馬スコア)で、多重ロジスティック回帰分析等を用いてCAL発症に関してどの因子が関係しているかを検討した。

**【結果】** CAL発症に関して、ガイドライン上で関連があるとされている群馬スコアは本研究では有意差を認めなかった。一方で、ARで有意差を認めた。

**【考察】** 群馬大学(小林ら)のスコアはその内容から全身の炎症を反映していると考えられ、CAL発症との関連が示されなかったことから、CAL発症は炎症の強さによらない可能性が示唆された。川崎病においてARは比較的稀な合併症とされるが、一方で急性期のデータではないがAR合併例にはCAL発症が多いとの新垣らの報告がある。今回、急性期においてもCALとARの関連が示された。川崎病急性期には心内膜炎からの炎症の波及で僧帽弁炎を認めることが分かっており、ARの原因として近接する冠動脈の

炎症を反映している可能性が考えられた。

< CAL発症と各項目ごとの関連 >

	グループ	CALあり群	CALなし群	p値
性別	男	7(63.6%)	55(46.2%)	0.350
	女	4(36.4%)	64(53.8%)	
群馬スコア	high risk	4(36.4%)	57(47.9%)	0.625
	low risk	7(63.6%)	62(52.1%)	
		means±SD	means±SD	
発症時月齢(ヶ月)		18.3 ± 14.9	35.8 ± 26.8	0.018
sBP max(mmHg)		120.4 ± 9.2	118.4 ± 9.1	0.495
Alb min(g/dL)		3.3 ± 0.4	3.2 ± 0.3	0.382
CRP max(mg/dL)		9.5 ± 5.5	8.5 ± 5.3	0.482
D-dimer max(Uug/mL)		3.3 ± 3.4	5.3 ± 5.3	0.831

< CAL発症と各項目ごとの関連 >

	グループ	CALあり群	CALなし群	p値
大動脈弁逆流(AR)	あり	8(72.7%)	16(13.4%)	<0.001
	なし	3(27.3%)	103(88.6%)	
僧帽弁逆流(MR)	あり	7(63.6%)	78(65.5%)	1.000
	なし	4(36.4%)	41(34.5%)	
肺動脈逆流(PR)	あり	0(0%)	0(0%)	NA
	なし	11(100%)	11(100%)	
三尖弁逆流(TR)	あり	1(9.1%)	23(19.3%)	0.688
	なし	10(90.9%)	96(80.7%)	
心震盪(PE)	あり	8(72.7%)	45(37.8%)	0.050
	なし	3(27.3%)	74(62.2%)	
		means±SD	means±SD	
%LVDD(% of normal)		108.6 ± 5.67	105.5 ± 6.2	0.120
EF(%)		62.6 ± 3.5	63.6 ± 5.0	0.465

< CAL発症に対する各因子の多重ロジスティック回帰分析 >

	オッズ比	95%CI	P値
発症時月齢	0.977	0.9360-1.020	0.288
AR	<b>22.000</b>	<b>3.5000-138.00</b>	<b>0.000985</b>
PE	5.1700	0.7950-33.50	0.0854
sBP max	0.960	0.8770-1.050	0.380
MR	0.3220	0.0538-1.930	0.215
群馬スコア	0.2060	0.0342-1.240	0.0841

< 治療内容と群馬スコアリスクの比較 >

	1st line治療群	2nd line治療群	p値	
群馬スコア	high risk	35(37.6%)	26(70.3%)	0.001
	low risk	58(62.4%)	11(29.7%)	

< ARとMRの関連 >

	ARあり	ARなし	p値
MRあり	6(25.0%)	39(36.8%)	0.346
MRなし	18(75.0%)	67(63.2%)	

# 特別研究所セミナー

MinION™を使ったクリニカルシーケンシングが拓く  
病原菌同定の新スタンダード

広田喜一先生

関西医科大学 附属生命医学研究所

侵襲反応制御部門教授

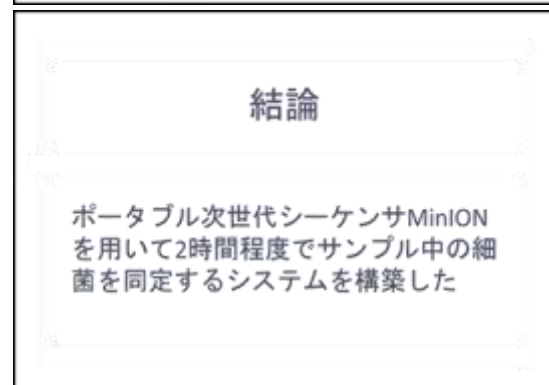
## MinION™を使ったクリニカルシーケンシングが拓く 病原菌同定の新スタンダード

関西医科大学 附属生命医学研究所 侵襲反応制御部門 教授  
講師 広田喜一 先生

感染管理は医療現場における最重要課題の一つである。抗菌薬による治療では細菌同定が重要な情報となるが、現在のスタンダード検査である細菌培養法では結果の取得に数日かかるため経験的に抗菌薬を選択し使用しているのが現実である。近年、臨床検査における技術進歩は著しく、血液を含む病巣から細菌を同定するための新しい検査法が続々と登場している。本稿では、すでに臨床に応用されはじめている遺伝子解析による細菌同定検査について概説し、ナノポアシーケンサーMinION™を使ったクリニカルシーケンシングによる病原菌同定法の確立に向けた著者らの取り組みを紹介した。

MinION™を用いた迅速細菌同定システムは、ピペット操作等の基本的操作以外に高度な実験技術は不要である。検体からのDNA精製を前提とした従来の手法に比べ、極めて短時間で簡便かつ高精度な細菌種の同定が可能である。また高額な大型実験装置を必要とせず、手術室などオンサイトで細菌検査に適したポータビリティを備えている点において、感染症診断に大きな変革をもたらす可能性を秘めている。病原菌同定を目的とした検査の精度と迅速性が向上すれば、より適切な抗菌薬治療が可能となる。これは患者病態の改善や死亡率の低減だけでなく、耐性菌の低減にも寄与すると考えられる。今後16S rRNA遺伝子を用いた遺伝子解析検査が、培養検査を補完する形で病原菌同定の有用なツールとなっていくと考えている。

1. Kai S, Matsuo Y, Nakagawa S, Kryukov K, Matsukawa S, Tanaka H, et al. Rapid bacterial identification by direct PCR amplification of 16S rRNA genes using the MinION™ nanopore sequencer. *FEBS Open Bio.* 2019;9(3):548-57.
2. Mitsuhashi S, Kryukov K, Nakagawa S, Takeuchi JS, Shiraishi Y, Asano K, et al. A portable system for rapid bacterial composition analysis using a nanopore-based sequencer and laptop computer. *Sci Rep.* 2017;7(1):5657.
3. 中川草, 三橋里美, Kryukov K, 今西規. 迅速な細菌種の組成解析. *実験医学.* 2018;36(1):32-7.





## 北野カデット第1期生研究進捗

第1研究部 住友亮太

第1研究部 井口広太

第2研究部 稲野将二郎

第5研究部 三輪 徹

## 北野カデット 1年次研究中間報告書

カデット R1 住友亮太  
メンター 黄 政龍

### 計画課題名

非小細胞肺癌における腫瘍関連マクロファージと Wnt に関する臨床的意義の解明と Wnt 抑制癌核酸医療の開発

Study on clinical significance of tumor-associated macrophage and Wnt and development of Wnt-inhibiting cancer gene therapy

### 全体計画

腫瘍関連マクロファージ(tumor-associated macrophage; TAM)と Wnt シグナルは、腫瘍内微小環境(tumor micro-environment; TME)の重要な構成因子であり、癌のプログレッションに関与する。非小細胞肺癌における新規癌治療の開発を目指し、TAMとWntの発現の臨床的意義を解明する。その中で、TAMは腫瘍抑制的なM1 TAMと腫瘍促進的なM2 TAMがあるとされており、まずM2 TAMの役割について主に研究する。さらに、癌促進的に作用するWntメンバーの抑制ベクターを用いて、癌核酸医療の開発も模索する。

- [1] 非小細胞肺癌におけるM2 TAMの発現分布とその臨床的意義
- [2] 非小細胞肺癌における腫瘍内Wnt発現とM2 TAMとの関連の検討
- [3] Wnt 抑制ベクターによる癌核酸医療の開発

### 年次計画

- 1年次 [1] 非小細胞肺癌におけるM2 TAMの発現分布とその臨床的意義  
検討項目：病理病期、腫瘍増殖能、炎症反応、PD-L1 など
- 2年次 [2] 非小細胞肺癌における腫瘍内Wnt発現とM2TAMとの関連の検討  
[3] Wnt 抑制ベクターによる癌核酸医療の開発 (*in vitro* 実験)
- 3年次 [3] Wnt 抑制ベクターによる癌核酸医療の開発 (*in vitro* から *in vivo* へ)

### 研究計画の進捗と達成度

1年次に計画していた研究は終了し、2本の論文を作成することができた。

Sumitomo R, Huang C, et al. M2 tumor-associated macrophage promote tumor progression in non-small-cell lung cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* 18:4490-4498, 2019

Sumitomo R, Huang C, et al. PD-L1 expression on tumor-infiltrating immune cells is highly associated with M2 TAM and aggressive malignant potential in patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 136: 136-144, 2019

現在は2年次以降に予定していたWntメンバーとの関連について研究準備を進めている。

## 北野カデット 1 年次研究中間報告書

カデット R1 井口公太  
メンター 上田修吾

### 計画課題名

ブタ NASH 関連肝癌モデルにおける肝臓 proteomic mass imaging  
(Biomarker discovery of NASH-associated liver cancer in pigs using proteomic mass imaging)

### 全体計画

肥満およびメタボリック症候群に関連する非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) が近年増加傾向にある。NASH は脂肪肝を背景とした慢性的な炎症により、肝線維化、肝硬変、そして肝細胞癌の発生へと進行性の経過を辿ることが問題となるが、NASH による発癌機序は明らかにされていない点が多い。本研究では遺伝学的・解剖生理学的に、よりヒトに近いブタを利用して NASH 関連肝癌モデルを確立し、ヒト研究への橋渡しとして NASH の病態と発癌機序の検証を行う

- [1] ブタ NASH 関連肝癌モデルの作成
- [2] NASH 関連肝癌のマーカー候補の抽出
- [3] マーカータンパクの同定

### 年次計画

- 1 年次 ブタ飼育と試料のサンプリングとイメージング質量分析
- 2 年次 イメージング質量分析とショットガン解析の導入
- 3 年次 同定された候補タンパクの他手法による validation

### 研究計画の進捗と達成度

ブタ NASH 関連肝癌モデルを作成することに成功した。ブタ 2 頭に対して高脂肪食を給餌し、2 週間に 1 回 diethylnitrosamine を腹腔内投与、実験開始 1 年後に脂肪肝を背景とした肝細胞癌を開腹下に確認した。また経時的な血液と肝臓を採取した。今年度はそのうち 1 個体において実験前の正常肝と発癌後の担癌肝の 2 サンプルを、同志社大学の保有する質量分析装置 rapiflex (Bruker 社) によるイメージング質量分析に供した。本実験は preliminary experiment の立ち位置で行ったが、肝臓組織切片上の proteome mapping により、正常背景肝と病的脂肪肝、ならびに腫瘍内の heterogeneity について効果的に描出することが可能であった。また HE 染色上、周囲と同等と思われた背景肝部に proteome profile の異なる領域が存在し、precancerous lesion の可能性を示唆された。今年度の計画は概ね達成されたので、来年度は発癌に至る経時的肝臓の利用と解像度を上げた本実験を行うと共に、興味あるペプチド・タンパクの annotation をショットガン解析にて実施する。

## 北野カデット 1年次研究中間報告書

カデット R1 稲野将二郎  
メンター 北野俊行

### 計画課題名

「エクソソームを介した細胞内分子標的治療の創出」  
(Targeting intracellular molecules via exosome)

### 全体計画

現在次世代シーケンスや siRNA スクリーニングを用いたがん細胞の生物学的特性の解明が加速度的に進歩しているが、その結果を最大限にがん治療に反映するには、細胞内部の蛋白を制御する手段が必要である。そのため、ユビキチン化酵素を、小型で安定な構造を持つ VHH 抗体 (nanobody) に結合させたキメラ蛋白を用いて特定の分子を分解し、さらにエクソソームに移行、周囲の細胞へ拡散させることで広範囲に影響することができるシステムの確率を目指す。特に、従来薬剤標的化が困難であった Ras などの G 蛋白を標的とする。

#### [1] 候補となるE3酵素のスクリーニング

GFPを発現する293T細胞に20種類程度の抗GFP VHHを結合したE3酵素を発現させてスクリーニングを行い、標的の分解能を有するものを選出する。

#### [2] エクソソーム移行配列

エクソソームへの移行配列を上述のキメラ蛋白に付加し、エクソソームへの移行性が良く、かつ分解能を損なわないものを同定する。

#### [3] 細胞内因子を標的としたVHH抗体での検証

活性型 (GTP結合) RhoAのみを標的とするVHH抗体は配列も含めて報告されており、キメラ蛋白を作成してRhoAの活性及び量を制御可能かどうか検証する

#### [4] 上述のキメラ蛋白を含んだエクソソームを超遠心によって精製し、培養細胞に添加することでRhoAの活性が制御できるかどうか検証する

### 年次計画

- 1年次 上記[1]を中心としたスクリーニングを行う
- 2年次 上記[2]を中心としたスクリーニングを行う
- 3年次 論文投稿、学会発表を行う

### 研究計画の進捗と達成度

[1]、[2]までを達成した。[3]についてもほぼ達成しているが、現在 validation を行っている段階である。今年度は[4]を中心に実験を進めていく計画である。

## 北野カデット 1 年次研究中間報告書

カデット R1      三輪 徹  
メンター          金丸眞一

### 計画課題名

長寿遺伝子 Sirtuins の発現調整による加齢性難聴発症予防の基礎的研究  
Prevention of age-related hearing loss via Sirtuins expression modification

### 全体計画

加齢性難聴は加齢に伴い進行する両側性の感音難聴である。脱アセチル化酵素である Sirtuin1 (Sirt1) は、細胞の老化及び加齢関連疾患において重要な役割を担っている。その発現において、MNAM (N1-methylnicotinamide) を介する Sirt1 タンパクの安定化が加齢関連疾患を抑制することが報告されている。本研究は、このメカニズムを介する加齢性難聴の治療法開発の可能性を探る研究である。

- [1] 聴覚評価システムの確立
- [2] Sirt1 タンパク発現量と加齢性難聴の関連性
- [3] 加齢性難聴発症抑制のメカニズム解明

### 年次計画

- 1 年次      聴覚評価システムの確立
- 2 年次      MNAM 経口摂取実験および中途評価
- 3 年次      組織学的検討、分子生物学的・遺伝学的定量的検討

### 研究計画の進捗と達成度

聴力評価のための Auditory brainstem response、DPOAE、蝸牛機能評価のための蝸牛電位測定システムも完成し、現在問題なく運用できている。

2 年次に向けて、Sirt1 タンパクを増加させる薬剤を投与しすでに 4 か月が経過している。10 月に 6 か月の評価を行う予定であり、順調に進んでいる。

# 京都大学大学院 医学研究科連携大学院

連携大学院講座                      客員教授                      武藤 誠（研究所長）  
先端・国際医学講座                  客員准教授                  寺嶋宏明（第1研究部）  
客員研究員（医学研究科肝胆膵・移植外科学講座 助教）  
内田洋一郎（第1研究部）

## 大学院生

宮内智之（2019年3月博士課程修了：客員研究員）  
川添准矢（博士課程3年生）  
嵯峨謙一（博士課程1年生）

## 2019年度論文

1. Miyauchi T, Uchida Y, Kadono K, Hirao H, Kawasoe J, Watanabe T, Ueda S, Okajima H, Terajima H, Uemoto S. Up-regulation of FOXO1 and reduced inflammation by  $\beta$ -hydroxybutyric acid are essential diet restriction benefits against liver injury, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 116:13533-42, 2019
- 2, Uchida Y  
Investigations into ischaemia and reperfusion injury  
Impact. 2019:18-20, 2019
- 3, Miyauchi T, Uchida Y, Kadono K, Hirao H, Kawasoe J, Watanabe T, Ueda S, Jobara K, Kaido T, Okajima H, Terajima H, Uemoto S.  
The preventive effect of antioxidative nutrient-rich enteral diet against liver ischemia and reperfusion injury  
J Parenter Enteral Nutr. 43:133-144, 2019

# 事業報告

2019 年度

## 2019 年度事業報告概要

2019 年度の科学研究費助成事業は申請 14 課題に対して新規採択 5 課題、継続・分担を含め計 19 課題を実施しました。AMED 関連事業では、代表 1 事業（シーズ B）、再委託 2 事業を実施しました。これらの研究を核として、研究所全体では 620 件を超える研究課題に取り組み、100 報を超える英文原著論文をはじめ、論文発表、学会発表などの業績を挙げました。8 月に開催した学術講演会・研究発表会では、きたの研究奨励金を授与された研究から 4 件の成果発表、特別公演には京都大学大学院医学研究科長の岩井一宏先生をお招きして活発な討論が行われました。

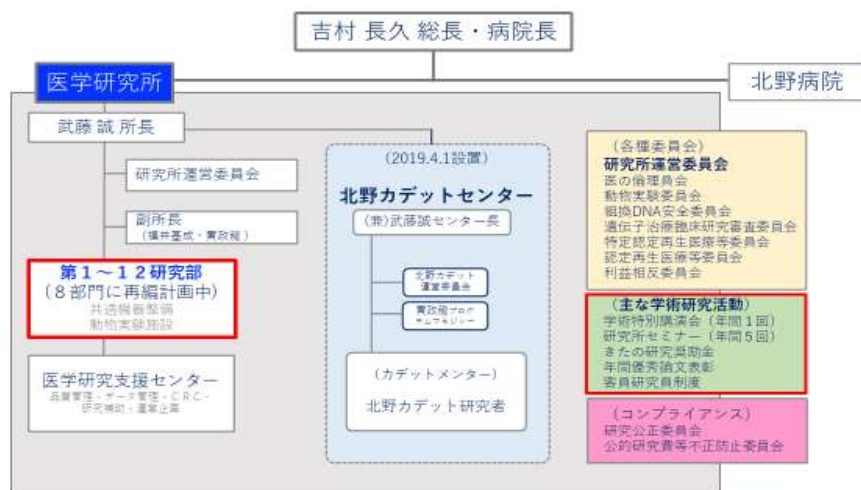
本年度より『北野カデット』制度が発足し、第 1 期生 4 名が参加しました。これは北野病院で臨床医として診療に従事すると同時に、第一線の研究活動を通じてその成果を発信し続ける若手医師を支援、育成する新たな 3 年間のプログラムです。これに伴い、研究所組織の一部変更を行いました。（下図を参照ください。）

また、耳鼻科の金丸主任部長の長年の研究と事業化努力が実り、鼓膜再生術が厚生労働省の認可を得て世界初の標準診療法として確立し、鼓膜センターがスタートしました。

研究所を含めた新棟建設については、地中埋設物除去のため当初より 11 ヶ月遅延し、竣工は 2020 年 11 月の見込みです。2019 年度末現在、全体の約半分の工程を完了しました。移転は 2021 年 1～2 月となる予定です。

新棟研究所への移転を期に、2021 年 4 月より研究所組織を再編し、研究部門の名称も分かり易い表現に変更すべく、検討を進めております。なお、本院の医学研究に対して多方面から多大の篤志を頂きました。ご寄付を賜った方々には深くお礼申し上げます。これらの寄附金は将来の事業も含めて研究活動に有効に活用させていただきます。

医学研究所の組織（研究部門再編計画中）





## 6. 主たる医学研究

## 第1研究部（癌研究部）

部長	黄政龍（呼吸器C呼吸器外科）
研究主幹	岡田卓也（泌尿器科）
	樋口壽宏（産婦人科）
	寺嶋宏明（消化器C消化器外科）
	上田修吾（消化器C消化器外科）
	八隅秀二郎（消化器C消化器内科）
	福永豊和（消化器C消化器内科）
	高原祥子（乳腺外科）
	西村貴文（腫瘍内科）
	梶山徹（緩和ケア科）

## 乳腺外科系

1. 閉経後再発乳癌患者を対象とした抗PD-1/PD-L1抗体薬と抗CTLA-4抗体薬あるいは放射線療法併用の有効性、安全性を探索する医師主導型臨床試験（臨床第II相試験）（高原祥子、吉本有希子）
2. エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対するS-1術後療法ランダム化比較第III相試験（POTENT）（高原祥子、山内清明）
3. HER2陰性ホルモン療法耐性転移乳癌患者における1次または2次化学療法としてのエリブリン療法の効果を探索する観察研究（E-SPEC）（高原祥子、吉本有希子、山内清明）
4. ICGを用いた乳癌腋窩郭清における上肢リンパ管温存に関する研究（葛城遼平、大林亜衣子、吉本有希子、高原祥子）
5. 乳癌術前化学療法の効果予測因子についての研究（高原祥子、葛城遼平、藤本優里、吉本有希子）
6. 乳がん微小環境形成に関わる分子生物学的機序の生体試料を用いた探索研究（高原祥子、山内清明、吉本有希子）
7. 原発性乳癌におけるnab-Paclitaxel起因性末梢神経障害に対する、手術手袋を用いた圧迫療法の予防効果に関するsingle-armed studyによる第3相試験（高原祥子、吉本有希子、藤本優里、葛城遼平、大林亜衣子）
8. 血液中のアミノ酸および代謝物濃度を用いた乳がんの新規バイオマーカーの開発に関する予備試験（高原祥子）
9. 家族性乳がん・膵がん患者の膵がん早期発見パイロットプロジェクト（吉本有希子、大瀬戸久美子、高原祥子、八隅秀二郎）
10. 遺伝性乳癌卵巣癌におけるリスク低減手術の適応と効果解析（吉本有希子、大瀬戸久美子、高原祥子）
11. Multi-gene panelを用いた遺伝学的検査の遺伝カウンセリングモデルに関する研究Ver.1（吉本有希子、藤本優里、小松茅乃、大瀬戸久美子、高原祥子）
12. 伝性腫瘍における医療格差の打開に必要なツールの検討Ver.1（大瀬戸久美子、吉本有希子、高原祥子）
13. BRCA遺伝子検査に関するデータベースの作成（吉本有希子、藤本優里、小松茅乃、大瀬戸久美子、高原祥子）
14. 乳癌患者に対する、研究にて判明した遺伝子変異の結果開示における遺伝カウンセリングのニーズ及び効果に関する調査（高原祥子、山内清明）
15. Oncotype DX検査の術補助療法決定への影響およびその予後についての検討（高原祥子）

16. 葉状腫瘍の至適診断・治療についての検討（吉本有希子）
17. cStageI乳癌におけるセンチネルリンパ節生検の必要性の検討（藤本優里）
18. 当院における75歳以上の原発性乳癌に対する外科治療の検討（大林亜衣子）

#### 泌尿器科系

1. 小径腎癌に対するロボット支援腎部分切除術の安全性の検討（岡田卓也、宗田武、池内亮介）
2. 腎移植症例における免疫抑制治療の検討（池内亮介、宗田武、岡田卓也）
3. 前立腺肥大症に対する経尿道的レーザー蒸散術（PVP）の有用性に関する検討（池内亮介、宗田武、岡田卓也）
4. 難治性過活動膀胱に対する仙骨神経刺激療法の有効性の検討（宗田武、池内亮介、岡田卓也）
5. 前立腺癌に対するロボット支援前立腺全摘術の臨床的有用性の検討（宗田武、池内亮介、岡田卓也）
6. 前立腺癌に対するRa223製剤の有用性に関する検討（池内亮介、宗田武、岡田卓也）
7. 前立腺癌に対する、エストロゲン製剤を含めた内分泌療法薬逐次交替療法の検討（岡田卓也、宗田武、池内亮介）
8. 過活動膀胱に対する投薬状況の検討（宗田武、池内亮介、岡田卓也）

#### 産婦人科系

1. 全腹腔鏡下広汎子宮全摘術の腫瘍学的予後の検討（関山健太郎、秦さおり、多賀敦子、濱田航平）
2. 腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清術の手術手技に関する検討（関山健太郎、吉岡弓子、奥田亜紀子、秦さおり、多賀敦子）
3. 広汎性子宮頸部摘出術の腔式手術への発展（吉岡弓子、小菌祐喜、多賀敦子、濱田航平）
4. 腹腔鏡補助下のセンチネルリンパ節検索の有用性の検討（吉岡弓子、小菌祐喜、多賀敦子、菅智美）
5. 腹腔鏡下子宮全摘術における尿管損傷回避のための術式検討（関山健太郎、秦さおり、多賀敦子、濱田航平）
6. 腹腔鏡下子宮筋腫核出時の筋腫細切術の工夫（秦さおり、関山健太郎、小菌祐喜、菅智美）
7. 婦人科癌手術における深部静脈血栓症の発生についての検討（小菌祐喜、吉岡弓子、奥田亜紀子、菅智美、濱田航平）
8. 前置胎盤帝王切開術時の出血量軽減に向けた術式改変（奥田亜紀子、菅智美、秦さおり、濱田航平）
9. 術後合併症の観点からの子宮頸部LEEP手術の術式改変（奥田亜紀子、多賀敦子、菅智美、芝本拓巳）

#### 消化器センター消化器外科系

##### 【食道】

1. 食道癌術前化学療法無効症例を同定するための血清バイオマーカー探索（上田修吾）
2. 食道癌におけるFGFR3IIIc発現の免疫組織染色検査法の開発と新規バイオマーカーとしての可能性の検討（京都産業大学・科研費H29-31科研費基盤C継続）（上田修吾）
3. 下部食道がん接合部がんに対する腹臥位胸腔鏡下食道胃管吻合法における手技の工夫と治療成績に関する研究（田中英治）
4. 腹臥位胸腔鏡下食道切除における左反回神経周囲リンパ節郭清の合理的手技の考案と短期成績に関する研究（田中英治）

5. 下部食道がん・接合部がんに対する腹腔鏡下経裂孔の下縦隔郭清における解剖学的特性に基づいた手技の定型化と有用性に関する研究（田中英治）
6. 手術支援ロボット（daVinci surgical system）を用いた食道手術における安全性、有用性に関する研究（田中英治）

#### 【胃】

7. Ramucirumab抵抗性進行胃癌に対するramucirumab+Irinotecan併用療法のインターグループランダム化第III相試験（RINDBeRG試験）（上田修吾）
8. 進行度（病理分類）I、II期胃癌患者の胃切除後の骨密度に関する前向きコホート研究（LOHAS study・胃癌学会）（上田修吾）
9. 腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法の第II相臨床試験（先進医療）（上田修吾）
10. 切除不能進行性胃癌症例におけるニボルマブのバイオマーカー探索を含めた観察研究（DELIVER試験）（JACCRO GC-08）（上田修吾）
11. StageIIIの治癒切除胃癌に対する術後補助化学療法としてのTS-1+Docetaxel 併用療法とTS-1 単独療法のランダム化比較第III相試験（JACCRO GC-07（START-2））におけるバイオマーカー研究JACCRO GC-07AR2（上田修吾）
12. 胃上部癌、食道胃接合部癌に対する術後QOL向上に寄与する胃切除術式、再建法に関する研究（上田修吾）
13. 京都大学外科関連多施設における胃癌手術レジストリ（上田修吾、田中英治）
14. 胃癌Stage IIIの術後Docetaxel+S1(DS)療法後早期再発症例に対するRamucirumab+Irinotecan併用療法第II相多施設共同臨床試験（OGSG1901）（上田修吾）
15. 大型3型/4型胃癌に対する術前S-1+Oxaliplatin+ Docetaxel併用療法の有効性と安全性確認第II相試験（OGSG1902）（上田修吾）
16. 4型進行胃癌に対する術後または周術期補助化学療法としての全身・腹腔内併用化学療法と全身化学療法の無作為化比較第III相試験（先進医療）（上田修吾）
17. 胃癌手術症例のバイオバンク構築（上田修吾、田中英治）
18. 完全腹腔鏡下胃全摘術におけるリニアステープラーを用いた吻合法の有用性と安全性に関する研究（田中英治）
19. 手術支援ロボット（da Vinci surgical system）を用いた胃癌手術における安全性有用性に関する研究（田中英治）
20. 切除可能胃癌に対するda Vinci surgical system (DVSS)によるロボット支援胃切除術の安全性、有効性、経済性に関する多施設共同臨床試験（田中英治）
21. 腹腔鏡下胃全摘術における食道空腸吻合法に関する多施設共同後ろ向き観察研究（田中英治）
22. 型糖尿病を有する胃癌患者に対する幽門側胃切除術後の消化管再建法の糖尿病経過への影響に関する多施設共同後ろ向き観察研究（田中英治）

#### 【大腸】

23. 治癒切除結腸癌（StageIII）を対象としたフッ化ピリミジン系薬剤を用いた術後補助化学療法の個別化治療に関するコホート研究（B-CAST）（福田明輝）
24. 術後補助化学療法にOxaliplatinを用いた大腸癌再発症例に対してのFOLFOX、XELOX±BVの再投与の検討（多施設共同研究）（福田明輝）
25. 直腸癌手術後における生活の質の調査（直腸術後QOL study：京大消化管外科）（福田明輝）
26. Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecanを含む化学療法に不応または不耐のKRAS野生型進行・再発結腸・直腸癌に対するregorafenibとcetuximabの逐次投与とcetuximabとregorafenibの逐次投与のランダム化第II相試験（福田明輝）
27. StageIII結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのmFOLFOX6療法または

- XELOX療法における5-FU系抗がん剤およびオキサリプラチンの至適投与期間に関するランダム化第Ⅲ相比較臨床試験（福田明輝）
28. 切除不能な進行・再発大腸癌に対する初回治療としてのFOLFOXIRI+ベバシズマブ療法多施設共同第Ⅱ相試験（福田明輝）
29. 切除不能な進行・再発大腸癌に対する2次治療としてのXELIRI with/without Bevacizumab療法とFOLFIRI with/without Bevacizumab療法の国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験（福田明輝）
30. 治癒切除不能進行・再発大腸癌に対する一次治療としてのカペシタビン/LV5FU2+ベバシズマブ療法後のXELOX/FOLFOX+ベバシズマブ 逐次療法とXELOX/FOLFOX+ベバシズマブ併用療法の多施設共同ランダム化第Ⅲ相臨床試験（福田明輝）
31. 再発危険因子を有するハイリスクStageⅡ結腸がん治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのmFOLFOX6療法またはXELOX療法の至適投与期間に関するランダム化第Ⅲ相比較臨床試験（福田明輝）
32. RAS遺伝子（KRAS/NRAS遺伝子）野生型で化学療法未治療の切除不能進行再発大腸癌患者に対するmFOLFOX6+ベバシズマブ併用療法とmFOLFOX6+パニツムマブ併用療法の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相無作為化比較試験（PARADIGM（パラダイム）試験）（福田明輝）
33. RAS野生型進行大腸癌患者におけるFOLFOXIRI+セツキシマブとFOLFOXIRI+ベバシズマブの最大腫瘍縮小率（DpR）を検討する無作為化第Ⅱ相臨床試験（福田明輝）

#### 【肝臓】

34. 食事制限による肝虚血再還流障害の制御機構の解明（学術研究助成基金助成金H30-32年度基盤研究C継続）（寺嶋宏明、内田洋一郎、川添准矢）
35. 肝虚血再灌流障害におけるリコモジュリン分画製剤の抗炎症作用の機序解明（旭化成ファーマ共同研究助成費）（寺嶋宏明、内田洋一郎）
36. 食物繊維配合飼料（イヌリン）を用いた肝虚血再灌流モデルマウスにおける研究（イーエヌ大塚学術研究助成費）（寺嶋宏明、内田洋一郎）
37. 同時性切除不能大腸癌肝転移に対する肝先行切除または原発先行切除の有用性及び安全性の検討（寺嶋宏明、上村良）
38. 大腸癌肝転移治癒切除後の患者に対する術後補助化学療法として、L-OHPベース化学療法にUFT/LV療法の逐次療法を行うことの安全性と有用性の検討（LOFT試験）（寺嶋宏明、上村良）
39. 肝内胆管癌におけるFGFRの異常に関する解析研究（寺嶋宏明、内田洋一郎、上村良）
40. NASH肝癌発生過程を血液と肝臓プロテオームから解き明かす～ブタからヒトへ～（学術研究助成基金助成金2019-2021年度基盤研究C）（井口公太）
41. 肝切除後肝再生・肝不全における脂質代謝ネットワークを探る（井口公太）
42. 大建中湯における肝虚血再灌流障害に対する保護効果に関する基礎研究（ソムラ受託研究助成費）（内田洋一郎）
43. 肝細胞癌における癌幹細胞の転移メカニズム解明と新規治療標的の同定に関する研究（学術研究助成基金助成金2018-2020年度若手研究）（河合隆之）
44. 癌幹細胞の観点から見た肝臓におけるゲノム不均一性の解明（学術研究助成基金助成金2019-2021年度基盤研究C分担研究者）（河合隆之）
45. 生体由来3次元スキャフォールドを用いた再生肝臓による生存率改善とECM解析（学術研究助成基金助成金2019-2021年度基盤研究C分担研究者）（河合隆之）
46. 肝細胞癌におけるkeratin 19陽性癌幹細胞を標的とした新規治療戦略構築に関する研究（公益財団法人がん研究振興財団がん研究助成金）（河合隆之）
47. 大腸癌肝転移に対する肝切除法と予後に関する研究（京都大学外科関連施設共同後ろ向き研究）（河合隆之、寺嶋宏明）

## 【胆道】

48. 肝葉切除を伴わない胆道癌切除例を対象としたゲムシタビン/シスプラチン (GC) 併用療法とゲムシタビン/S-1 (GS) 併用療法の術後補助化学療法のランダム化第Ⅱ相試験 (KHBO-1901) (寺嶋宏明、上村良)
49. 全国胆道癌の後方視的観察研究 (寺嶋宏明、上村良)

## 【膵臓】

50. 膵・消化管および肺・気管支・胸腺神経内分泌腫瘍の患者悉皆登録研究 (日本神経内分泌腫瘍研究会多施設共同臨床試験) (上村良、寺嶋宏明)
51. 膵頭十二指腸切除術後残膵膵管拡張の臨床的意義とそのリスクファクターの同定：多施設共同前方視的コホート研究 (DAIMONJI-Study) (上村良、寺嶋宏明)

## 【その他】

52. Multi-gene Panelを用いた遺伝学的検査の遺伝カウンセリングモデルに関する研究 (北野病院主管の多科/多施設共同臨床試験) (寺嶋宏明、上田修吾)
53. 肝胆膵外科領域における周術期の骨格筋量評価とリハ栄養の取り組み (内田洋一朗、松岡森、寺嶋宏明)
54. 抗血栓薬 (抗血小板薬・抗凝固薬) 服用患者における消化器外科手術の安全性の検証 (河合隆之、久野晃路、寺嶋宏明)
55. 水溶性植物繊維による肝保護効果とメカニズムの解明 (宮内智之)

## 消化器センター消化器内科系

1. 分枝型IPMNに対する前向き経過観察 (栗田亮、八隅秀二郎、工藤寧)
2. IgG4関連疾患における疾患関連遺伝子の解析 (栗田亮、八隅秀二郎、工藤寧、東俊二郎、森義治、渡辺昌樹、西村聡、渡邊幸太郎)
3. IgG4関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析 (栗田亮、八隅秀二郎、工藤寧、東俊二郎、森義治、渡辺昌樹、西村聡、渡邊幸太郎)
4. 先進医療として施行された大腸ESDの有効性と安全性と長期予後に関する多施設共同研究 (山内淳嗣、八隅秀二郎、河野孝一朗)
5. 2型糖尿病患者に対する膵癌発生についての前向き経過観察研究 (栗田亮、八隅秀二郎、本庶祥子、濱崎暁洋、高森行宏)
6. 家族性膵癌の疾患関連遺伝子に関する解析 (栗田亮、八隅秀二郎)
7. 大阪早期膵癌プロジェクト (八隅秀二郎、栗田亮、工藤寧、東俊二郎)
8. ERCP関連偶発症に関する多施設共同前向き観察研究 (八隅秀二郎、工藤寧、栗田亮、全37施設)
9. がん静脈血栓塞栓症の臨床研究：多施設共同前向き登録研究-Cancer-VTE1 Registry- (八隅秀二郎、栗田亮、東俊二郎、工藤寧、山内淳嗣、西村聡、渡邊幸太郎、森義治、菌誠、山川康平)
10. 切除不能膵頭部癌に伴う遠位胆管狭窄による閉塞性黄疸に対する大口径低axial force胆管金属ステント留置の有用性と安全性を検討する単施設前向き試験 (栗田亮、八隅秀二郎、工藤寧、東俊二郎、森義治)
11. 内視鏡的胆管内自己拡張型金属ステント留置後の内視鏡的抜去試行例についての多施設共同後方視的症例集積研究 (栗田亮)
12. StageⅡ/ⅢおよびCROSS1/2の閉塞性大腸癌に対するBridge to Surgery (BTS) 大腸ステントの長期予後に関する多施設共同無作為化臨床試験 (山内淳嗣、西村聡、渡邊幸太郎、八隅秀二郎)
13. 迅速ウレアーゼ試験における胃粘液検体からのヘリコバクターピロリ検出の検討 (山内淳嗣、八隅秀二郎、川口清隆、福永豊和、吉野琢哉、栗田亮、工藤寧、渡辺昌樹、西村聡、渡邊幸太郎)

14. 閉塞性黄疸を有する1型自己免疫性膵炎に対する胆管ステント非留置下ステロイド投与の安全性評価試験（栗田亮、工藤寧、東俊二郎、八隅秀二郎、森義治）
15. 氷水を用いた十二指腸乳頭冷却によるERCP後膵炎予防効果の検討（東俊二郎、八隅秀二郎、栗田亮、工藤寧、森義治、岩野光佑）
16. 超音波内視鏡下穿刺吸引生検法における膵腫瘍性病変の検体採取率について22G通常針と22Gフランシオン形状針を比較検討する多施設共同無作為化比較試験（栗田亮、東俊二郎、森義治）
17. Niti-s 大腸用ステントMDタイプ多施設共同前向き安全性観察研究（西村聡、山内淳嗣、渡邊幸太郎、八隅秀二郎）
18. 消化器内視鏡に関連する疾患、治療手技データベース構築（森義治）

#### 呼吸器センター呼吸器外科系

1. 肺癌における抗腫瘍剤関連バイオマーカーに基づく個別化治療（黄政龍、大竹洋介、住友亮太、平井達也）
2. 悪性縦隔腫瘍におけるバイオマーカーに基づく個別化治療（黄政龍、大竹洋介、住友亮太、平井達也）
3. 癌関連バイオマーカーのin vivo分子イメージングの開発（黄政龍、平井達也、櫻井康雄）
4. Wnt抑制ベクターによる癌核酸医療の開発（黄政龍、住友亮太、平井達也）
5. 肺癌における新規バイオマーカーの探索（黄政龍、住友亮太、平井達也）
6. 悪性縦隔腫瘍における新規バイオマーカーの探索（黄政龍、住友亮太、平井達也）
7. 肺癌切除例に対する術後補助化学療法の検討（黄政龍、大竹洋介、住友亮太、村上裕亮）
8. 肺葉切除における肺動静脈処理の順序と肺うっ血に関する研究（住友亮太、黄政龍、大竹洋介、村上裕亮）
9. 胸部手術術後疼痛に関する研究（村上裕亮、黄政龍、大竹洋介、住友亮太）
10. バーチャル気管支鏡ナビゲーションを利用した術前気管支鏡下マーキング（村上裕亮、黄政龍、大竹洋介、住友亮太）

#### 腫瘍内科系

1. がん化学療法における有害事象に関する臓器横断的研究（西村貴文）

#### 第2研究部（心、血管、肺、血液、障害研究部）

- 部長猪子森明（心臓C循環器内科）
- 研究主幹北野俊行（血液内科）
- 福井基成（呼吸器C呼吸器内科）
- 丸毛聡（呼吸器C呼吸器内科）
- 渡辺健（小児科循環器部門、心臓C先天性心疾患部門）
- 羽生道弥（心臓C心臓血管外科）
- 春名徹也（心臓C不整脈科）

#### 血液内科系

1. 再発難治低悪性度リンパ腫での、ベンダムスチン・リツキシマブ併用療法の予後因子の探索（北野俊行、瀧内曜子、山本和代、田端淑恵、饗庭明子）
2. HLA1座不適合非血縁者間骨髄移植における従来型GVHD予防法と抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン併用GVHD予防法の比較研究（北野俊行、瀧内曜子、山本和代、田端淑恵、饗庭明子）
3. 網羅的遺伝子検査を血液腫瘍の診療に役立てるための臨床研究（北野俊行、柴田翔、岡本吉央、有馬靖佳、田端淑恵、饗庭明子、山本和代、瀧内曜子）

4. 重鎖病の病態解明と肺高血圧症に及ぼす影響の研究（饗庭明子、田端淑恵、山本和代、瀧内曜子、北野俊行）
5. 新規レジメを用いた自家末梢血幹細胞動員（饗庭明子、田端淑恵、山本和代、瀧内曜子、北野俊行）
6. 難治性高悪性度リンパ腫の治療に関する臨床研究（田端淑恵、瀧内曜子、山本和代、饗庭明子、北野俊行）
7. 多発性骨髄腫に対する新規薬剤の臨床研究（田端淑恵、饗庭明子、山本和代、瀧内曜子、北野俊行）
8. 骨髄増殖性疾患に対する新規薬剤の臨床研究（田端淑恵、饗庭明子、山本和代、瀧内曜子、北野俊行）
9. 新規チロシンキナーゼ阻害薬と同種造血幹細胞移植に及ぼす影響（田端淑恵、饗庭明子、山本和代、瀧内曜子、北野俊行）
10. Richter症候群における腫瘍クローン表面抗原解析研究（瀧内曜子、山本和代、田端淑恵、饗庭明子、北野俊行）
11. TAFRO症候群におけるサイトカインプロファイルの検討（瀧内曜子、山本和代、有馬靖佳、田端淑恵、饗庭明子、北野俊行）
12. 慢性活動性EBウイルス感染症に対する同種移植の有効性の検討（瀧内曜子、山本和代、有馬靖佳、田端淑恵、饗庭明子、北野俊行）
13. Lenalidomideの樹状細胞に対する免疫修飾作用の解析（山本和代、瀧内曜子、田端淑恵、饗庭明子、北野俊行）
14. EBV陽性B細胞の増生に対してLenalidomideを使用したAITL症例（岸本渉、饗庭明子、田端淑恵、有馬靖佳、瀧内曜子、北野俊行）
15. 中枢神経原発悪性リンパ腫における新規バイオマーカーの同定（岸本渉、田端淑恵、饗庭明子、瀧内曜子、山本和代、有馬靖佳、北野俊行）
16. KIR2DLリガンドのグループ別に解析した造血幹細胞移植成績（有馬靖佳、北野俊行）

#### 呼吸器センター呼吸器内科系

##### 【肺癌関係】

1. RET融合遺伝子等の低頻度の遺伝子変化陽性肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究（LC-SCRUM JAPAN）多施設共同試験（山城春華、前谷知毅、山田翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成）
2. 進行・再発非小細胞肺癌患者の腸内細菌叢とニボルマブの治療効果や有害事象との関係についての検討（KCOG-1615）多施設共同前向き観察研究（糸谷涼、片山優子、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、小谷アヤ、山城春華、原伶奈、白田全弘、島寛、北島尚昌、井上大生、丸毛聡、福井基成）
3. PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究（LC-SCRUM JAPAN）多施設共同試験（山城春華、前谷知毅、山田翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成）
4. FGFR遺伝子変化等の稀な遺伝子変化を有する肺扁平上皮癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究（LC-SCRUM JAPAN）多施設共同試験（山城春華、前谷知毅、山田翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成）
5. 非小細胞肺癌（NSCLC）に対するNivolumab療法の実態調査に関する多施設共同研究：KTORG 1701（宇山倫弘、片山優子、山城春華、林優介、網本久敬、白石祐介、白田全弘、北島尚昌、井上大生、丸毛聡、福井基成）

6. 肺癌免疫療法におけるバイオマーカー探索のための前向き観察研究LC-SCRUM-Japan附随研究:Immuno-Oncology Biomarker Study (LC-SCRUM-IBIS) (山城春華、前谷知毅、山田翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成)
7. 進行がん患者に対するステロイド投与の倦怠感とQOL への影響に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検ランダム化臨床試験 (片山優子、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、小谷アヤ、原伶奈、山城春華、島寛、白田全弘、北島尚昌、井上大生、糸谷涼、丸毛聡、福井基成、山内清明、高原祥子、榊原敦子)
8. 切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者に対するアテゾリズマブの多施設共同前向き観察研究:(J-TAIL) (片山優子、前谷知毅、山田翔、宇山倫弘、林優介、白石祐介、網本久敬、山城春華、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、丸毛聡、村上裕亮、住友亮太、大竹洋介、黄政龍、福井基成)

#### 【呼吸器感染症関係】

9. 肺炎における入院時Body Mass Indexと予後との関係についての検討 (井上大生、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、片山優子、丸毛 聡、福井基成)
10. 肺炎におけるプレセプシン測定の有用性に関する検討 (井上大生、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、片山優子、丸毛 聡、福井基成)
11. Checkerboard法を用いたMycobacterium abscessusに対する抗菌薬のin vitro併用効果の検討 (白田全弘、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、北島尚昌、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成)
12. QFTキット搬入条件と陽性率の関係についての検討 (丸毛聡、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、北島尚昌、井上大生、片山優子、福井基成)
13. 気管支肺胞洗浄液を用いた、LAMP法によるアスペルギルス感染症の診断能力についての検討 (井上大生、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、片山優子、丸毛 聡、福井基成)
14. 気管支肺胞洗浄液を用いた、LAMP法によるニューモシスチス肺炎の診断能力についての検討 (井上大生、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林 優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、片山優子、丸毛 聡、福井基成)
15. 非結核性抗酸菌症の重症化予防を目的とした栄養介入実施と新たな栄養指示療法の提案 (高山祐美、永井成美、北島尚昌、福井基成)

#### 【喘息・COPD関係】

16. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に対する鍼治療を用いた長期予後の検討 (L-CAT) (鈴木雅雄、福井基成、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、北島尚昌、井上大生、片山優子、丸毛聡)
17. 閉塞性肺疾患の病態に関連した臨床指標に関する研究 (丸毛聡、松本久子、室繁郎、北島尚昌、井上大生、片山優子、福井基成)
18. 上気道疾患合併喘息における辛夷清肺湯の喘息治療効果の検討 (片山優子、前谷知毅、山田翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、北島尚昌、井上大生、丸毛聡、福井基成)
19. COPD患者におけるCOPDアセスメントテストのスコアと臨床症状との検討 (丸毛聡、島寛、前谷知毅、山田 翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、北島尚昌、井上大生、片山優子、福井基成)



- 20. 調剤薬剤師主導による吸入指導体制が喘息・COPD患者および地域医療に及ぼす影響（丸毛聡、三井克巳、井戸雅子、小山美鈴、岡部まさえ、福井基成）
- 21. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）における気道好酸球炎症と気道壁肥厚の関連の検討（前谷知毅、丸毛聡、山田翔、林優介、宇山倫弘、白石祐介、網本久敬、山城春華、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、片山優子、福井基成）
- 22. 気管支喘息患者における下気道粘液栓と好酸球性副鼻腔炎の関連の検討（林優介、丸毛聡、前谷知毅、山田翔、宇山倫弘、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、片山優子、福井基成）
- 23. 好酸球高値かつIgE高値の重症喘息症例での生物学的製剤の効果の検討（丸毛聡、前谷知毅、山田翔、林優介、宇山倫弘、白石祐介、網本久敬、山城春華、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、片山優子、福井基成）
- 24. 好酸球性肺炎合併喘息における全身ステロイド投与状況の検討（丸毛聡、前谷知毅、山田翔、林優介、宇山倫弘、白石祐介、網本久敬、山城春華、白田全弘、伊元孝光、北島尚昌、井上大生、片山優子、福井基成）

#### 【びまん性肺疾患関係】

- 25. 特発性肺線維症における白血球テロメア長と血中バイオマーカーおよび臨床指標の関連についての検討多施設共同研究（宇山倫弘、前谷知毅、山田翔、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、北島尚昌、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成）
- 26. 間質性肺疾患患者の血液およびBALにおけるサイトカインなどの検討（宇山倫弘、前谷知毅、山田翔、島寛、丸毛聡、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、北島尚昌、井上大生、片山優子、福井基成）

#### 【呼吸不全関係】

- 27. 慢性呼吸不全患者に対する包括的呼吸ケアプログラムが身体活動性および健康関連QOLに及ぼす影響についての検討（北島尚昌、本田憲胤、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成）
- 28. 在宅酸素療法を必要とする安定期COPD患者における長期高流量鼻カニューラ酸素療法に対する有効性及び安全性に関する検討多施設共同試験（北島尚昌、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成）
- 29. 高二酸化炭素血症および長期非侵襲的人工呼吸療法が肺非結核性抗酸菌症の予後に及ぼす影響についての検討（北島尚昌、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成）
- 30. episodic Nocturnal hypercapniaとCOPD増悪についての検討（北島尚昌、前谷知毅、山田翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成）
- 31. COPDにおける在宅での夜間経皮的二酸化炭素分圧測定は増悪頻度の予測に有効か（北島尚昌、前谷知毅、山田翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成）
- 32. 非結核性抗酸菌症におけるサルコペニアのサロゲートマーカーとしてのクレアチン/シスタチン比の検討（北島尚昌、高山祐美、前谷知毅、山田翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成）
- 33. 非結核性抗酸菌症における呼吸機能・呼吸筋力と四肢筋肉量との関係についての検討（北島尚昌、高山祐美、前谷知毅、山田翔、宇山倫弘、林優介、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、井上大生、片山優子、丸毛聡、福井基成）

小児科循環器／心臓C先天性心疾患系

1. インスタントメッセンジャーおよびクラウドを用いた心エコー遠隔診療支援システムの構築 (渡辺健)

心臓センター循環器内科、不整脈科

1. 心不全患者の運動療法における予後調査 (中根英策、猪子森明)
2. 十分な運動負荷が困難な労作性狭心症に対する運動ベッドを使った治療による検討 (宮本昌一、春名徹也、猪子森明)
3. 慢性心房細動例において、運動耐容能の評価が治療方針決定につながる可能性 (春名徹也、中根英策、船迫宴福)
4. 心房細動に対するアブレーションの長期成績向上を目的とした薬学的アプローチ及びレジストリー (KPAF study) (春名徹也、船迫宴福、臨床工学部)
5. 加速ベッドによる血管内皮機能改善を介した心不全の新しい治療法の開発 (宮本昌一、猪子森明)
6. 心不全に対する運動ベッドを使った治療による検討 (宮本昌一、藤田正俊、猪子森明)
7. 閉塞性動脈硬化症に対する運動ベッドを使った治療による検討 (宮本昌一、藤田正俊、猪子森明)
8. 肺高血圧症に対する運動ベッドを使った治療による検討 (宮本昌一、藤田正俊、猪子森明)
9. 冠血行再建術による心血管イベントリスクの減少効果を負荷心筋血流SPECTを用いた虚血量定量で評価するための調査研究 (J-ACCESS IV) (春名克純、加藤貴雄)
10. 血中・心嚢液中マイクロRNAの生理学的意義の検討 (宮本昌一、尾野亘、猪子森明)
11. 慢性心不全に対するIfチャンネルブロッカー (Ivabradine) の効果 (ONO-1162 study) (春名徹也、猪子森明、船迫宴福)
12. 心臓除細動器植え込み症例における遠隔モニタリングシステムの運用の意義 (春名徹也、船迫宴福、臨床工学部)
13. 大動脈弁狭窄症患者に対する治療法選択とその予後を検討する多施設前向きコホート研究 (CURRENT-AS Study-2) (林秀幸、加藤貴雄、春名徹也、船迫宴福、春名克純、山地雄平、中根英策、森田雄介、平間大介、森島学、羽生道弥、猪子森明)
14. 慢性冠動脈疾患患者におけるイコサペント酸エチルの二次予防効果の検討 (RESPECT-EPA) (宮本昌一、猪子森明)
15. 日本における急性うっ血性心不全入院患者の多施設レジストリ及び前向きコホート研究 - Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) Study - (中根英策、加藤貴雄、春名克純、山地雄平、春名徹也、船迫宴福、森田雄介、林秀幸、平間大介、森島学、羽生道弥、猪子森明)
16. 脂質異常症患者における内皮機能 [Endo-PAT]、アルブミン尿に対するEPA製剤 (エパデル) とEPA・DHA製剤 (ロトリガ) の効果に関する研究 (宮本昌一、猪子森明)
17. 心不全増悪早期に外来受診行動を可能にする新たな心不全自己管理用紙による心不全再入院防止の効果の検討 (中根英策、猪子森明)
18. 血行再建術困難下肢閉塞性動脈硬化症に対する末梢血単核球細胞分画移植による血行再建術：先進医療Bとしての臨床運用 (春名徹也、猪子森明、腎臓内科：垣田浩子、鈴木洋行、塚本達雄)
19. 心房細動患者に対する抗凝固療法についてのinternational registry (GLORIA II) (春名徹也、船迫宴福)
20. 心房細動患者に対する抗凝固療法についてのinternational registry (GLRORIA III) (春名徹也、船迫宴福)
21. 心臓同期療法治療選択における擬似両室ペーシングと即時左室内圧測定の有用性 (春名徹也、船迫宴福、臨床工学部)
22. 心電図異常の臨床的意義について～心エコー所見との比較～ (加藤貴雄、猪子森明)
23. 多施設共同研究J-COMPASS (Japanese Coronary-Angiography or Myocardial Perfusion

- Imaging for Angina Pectoris Study) 追跡調査 (春名克純、加藤貴雄、中根英策、猪子森明)
- 2 4. 急性大動脈解離や胸部大動脈瘤破裂および未破裂胸部大動脈瘤における心嚢液中 Granulocyte-Conlony Sitmulating Factor濃度や同組織染色における発現レベルの比較検討 (宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
  - 2 5. 多施設共同研究STOPDAPT-2 (ShorTand OPTimal duration of Dual Anti Platelet Therapy-2 study) : エベロリムス溶出性コバルトクロムステント (XIENCE) 留置後の抗血小板剤2剤併用療法期間を1ヵ月に短縮することの安全性を評価する研究 (森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純、船迫宴福、中根英策、春名徹也、猪子森明)
  - 2 6. 多施設共同研究CREDO-Kyoto 3 (Coronary REvascularization Demonstrating Outcome Study in Kyoto) 追跡調査: 日本における経皮的冠動脈インターベンション (PCI) および冠動脈バイパス手術 (CABG) のレジストリー・多施設による冠動脈疾患血行再建術後の長期成績・予後調査コホート3 (猪子森明、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純、船迫宴福、中根英策、春名徹也)
  - 2 7. HFrEF患者に対する心不全入院および心血管死に対するLCZ696の有効性と安全性をレニベースと比較検討する多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対象比較試験 (猪子森明、船迫宴福、中根英策、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純、春名徹也)
  - 2 8. バイエル薬品株式会社の依頼による下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患患者を対象とした重大な血栓性血管イベントの発現リスクの低減におけるリバーロキサバンの有効性及び安全性を検討する国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第Ⅲ相試験 (VOYAGER PAD試験) (猪子森明、船迫宴福、中根英策、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純、春名徹也)
  - 2 9. 多施設共同研究AFIRE study : 安定型冠動脈疾患を合併する非弁膜症性心房細動患者におけるリバーロキサバン単剤療法に関する臨床研究 (春名徹也、船迫宴福、中根英策、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純、猪子森明)
  - 3 0. 多施設共同研究J-ELD AF study : アピキサバンの登録研究 (春名徹也、船迫宴福、猪子森明)
  - 3 1. 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制に対するリバーロキサバンの有効性及び安全性に関する多施設登録観察研究 (J-RESCUE) (猪子森明、船迫宴福、中根英策、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純、春名徹也)
  - 3 2. 非弁膜症性心房細動を有する後期高齢患者を対象とした前向き観察企業主導多施設研究 (All Nippon AF In Eldery Registry -ANAFIE Registry-) (猪子森明、春名徹也、船迫宴福、中根英策、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純)
  - 3 3. 心房細動合併急性冠症候群患者における抗血栓治療後の出血と血栓リスクに関する前向き観察多施設共同研究 (STAR-ACS) (猪子森明、船迫宴福、中根英策、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純、春名徹也)
  - 3 4. 慢性心不全を合併した冠動脈疾患患者にイグザレルト群とプラセボの無作為化、二重盲検試験安全性とイベントに対する有効性を検討 (COMMANDER) (猪子森明、春名徹也、船迫宴福、中根英策、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純)
  - 3 5. 閉塞性動脈硬化症に伴う間欠性跛行を対象としたNS-304の後期第Ⅱ相試験 (猪子森明、春名徹也、船迫宴福、中根英策、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純)
  - 3 6. トホグリフロジンの安全性および有効性の検討前向き観察研究 (Assessment of - 18 - safetY and effectiveness: theclinical Use of tofogliflozin in patients with type2 diabetes Mellltus - AYUMI-) (猪子森明、春名徹也、船迫宴福、中根英策)
  - 3 7. 難治性心房頻拍及び心房細動を対象としたマーシャル静脈に対するケミカルアブレーションを用いた探索的介入研究 (春名徹也、船迫宴福)
  - 3 8. 心臓MRIによるco-existing AF and heart failureの病態評価と積極的洞調律化の妥当性の判定 (春名徹也、船迫宴福)

39. 持続性心房細動例における積極的洞調律化の妥当性を心房細動適応現象から判定する。(春名徹也、船迫宴福)
40. 持続性心房細動例の洞調律直後の血行動態から、リバーズリモデリングを推定する(春名徹也、船迫宴福、生理検査部)
41. 静脈血栓塞栓症における非ビタミンK阻害経口抗凝固薬治療の前向き追跡多施設共同研究(KUROSIO study)(猪子森明、春名徹也、中根英策、船迫宴福、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純)
42. 開心術患者の心嚢液中サイトカインや細胞外マトリックス蛋白測定における臨床的意義の検討(宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
43. 開心術患者の心嚢液中G-CSF測定における臨床的意義の検討(宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
44. 開心術患者の心嚢液中Troponin T測定における臨床的意義の検討(宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
45. 開心術患者の心嚢液中NT-proBNPとTroponinT測定における左室機能や生命予後に関する臨床的意義の検討(宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
46. 開心術患者の心嚢液中ケモカイン測定における臨床的意義の検討(宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
47. 慢性心不全患者を対象とした革新的ICT遠隔モニタリングシステムによる心不全増悪の早期検出能に関する研究(多施設共同研究)(猪子森明、春名徹也、中根英策、春名克純、山地雄平、船迫宴福、森田雄介、林秀幸)
48. Atrial Functional Mitral Regurgitation (AFMR) の機序およびAFMRに対する心房細動の影響に関する研究(林秀幸、仲宗根和孝、船迫宴福、猪子森明、春名徹也)
49. 僧帽弁閉鎖不全症に伴う肺動脈楔入圧上のv波の意義に関する研究(林秀幸、仲宗根和孝、船迫宴福、猪子森明、春名徹也)
50. 急性大動脈解離の治療の際の抗血栓療法継続の是非についての研究(濱口桃香、宮本昌一、羽生道弥、猪子森明)
51. 心不全Frailtyの予後予測妥当性と心臓リハビリテーション効果に関する研究(上坂健太、中根英策、猪子森明)
52. 急性冠症候群に対するエベロリムス溶出性コバルトクロムステント留置後の抗血小板剤2剤併用療法(DAPT)期間を1ヵ月に短縮することの安全性を評価する研究(STOPDAPT-2 ACS)(山地雄平、猪子森明)
53. 心不全医療の適正化に資するための全国規模データベースによるエビデンスの創出  
PREDICTing long-term clinical outcomes by Optical coherence tomography assessments of plaque characteristics of irregularities coronary artery[PREDICTOR Study](非血行再建冠動脈における光干渉断層撮影法評価による長期臨床成績の予測)(山地雄平、猪子森明)
54. 房細動合併患者における冠動脈インターベンション施行後の抗血栓療法の実態調査(REVEAL AF-PCI Registry)(春名克純、猪子森明)
55. レセプトおよびDPCデータを用いた循環器疾患における医療の質に関する研究(森田雄介、猪子森明)
56. 繰返し入院する慢性心不全患者を対象としたASV治療の予後に関する前向き観察研究—SAVIOR-L—(中根英策、猪子森明)
57. 入院期心不全患者に対する集団疾病管理指導による心不全再入院予防効果の検討(上坂健太、中根英策、猪子森明)
58. EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heaRt failure: 左室駆出率の保たれた慢性心不全の患者を対象にしたエンパグリフロジンのアウトカム試験)(猪子森明、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純、船迫宴福、中根英策、春名徹也)

59. EMPEROR-reduced (EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heaRt failure : 左室駆出率の低下した慢性心不全の患者を対象にしたエンパグリフロジンのアウトカム試験) (猪子森明、森田雄介、山地雄平、林秀幸、春名克純、船迫宴福、中根英策、春名徹也)
60. 至適な血管内超音波ガイド経皮的冠動脈インターベンションの複雑性病変における臨床経過を評価する前向き観察研究 (OPTIVUS-Complex PCI) (山地雄平、猪子森明)
61. 非弁膜症性心房細動を合併する冠動脈インターベンション施行患者の経口抗凝固薬と抗血小板薬の至適併用療法：オープンラベル、多施設、前向き、無作為比較試験 (OPTIMA-AF trial) (山地雄平、猪子森明)
62. 大腿膝窩動脈病変を有する症候性閉塞性動脈硬化症患者に対する薬剤溶出性バルーンを用いた末梢血管内治療に関する多施設前向き研究 (POPCORN) (山地雄平、猪子森明)
63. 多臓器マルチオミクスによる代謝恒常性ネットワークの解明 (森田雄介、猪子森明)
64. 本邦の経皮的冠動脈インターベンション治療における心房細動の頻度と傾向の検討 (森田雄介、猪子森明)
65. 本邦の非心臓手術における周術期心筋梗塞の頻度と傾向の検討 (森田雄介、猪子森明)

#### 心臓センター心臓血管外科

1. 冠動脈バイパス術におけるグラフト評価としてのTransit flow meter の有用性 (森島学、羽生道弥)
2. 内視鏡を用いた大伏在静脈グラフト採取の利点と欠点 (森島学、羽生道弥)
3. 高周波ablationによる肺静脈隔離の遠隔期成績 (羽生道弥、森島学)
4. オフポンプバイパス術とオンポンプバイパス術の選択の妥当性 (平間大介、森島学、羽生道弥)
5. 感染性心内膜炎の至適手術時期の検討 (平間大介、森島学、羽生道弥)
6. 総大腿動脈病変に対する内膜摘除術の遠隔予後 (平間大介、森島学、羽生道弥)
7. 心臓手術術前MRIによる頭部評価は術後脳合併症の発症抑制に繋がる (羽生道弥、森島学)
8. 中等度の僧帽弁閉鎖不全症への手術介入の遠隔期予後 (森島学、平間大介、羽生道弥)

#### 臨床工学系

1. 滅菌処理可能な脱細胞化小口径人工血管の開発 (石野直明)

#### 第3研究部 (代謝、消化栄養、体液平衡障害研究部)

部長 濱崎暁洋 (糖尿病内分泌内科)  
 研究主幹 塚本達雄 (腎臓内科)  
 本庶祥子 (栄養部)

#### 糖尿病内分泌内科系

1. 内分泌代謝疾患の新規バイオマーカーの探索 (岩崎順博、岩崎可南子、吉治智志、濱崎暁洋)
2. 遺伝性内分泌代謝疾患診断のための遺伝子解析研究 (岩崎順博、岩崎可南子、阿部恵、本庶祥子、吉治智志、濱崎暁洋)
3. 代謝内分泌疾患の病態生理解明と治療効果検討のための観察研究 (吉治智志、岩崎順博、岩崎可南子、阿部恵、本庶祥子、角田晃啓、濱崎暁洋)
4. ステロイド使用時の耐糖能悪化時のインクレチン関連薬治療に関する研究 (吉治智志)
5. 原発性アルドステロン症の治療経過における心血管・臓器障害の進行とリンパ球・サイトカインプロファイルの関連探索研究 (本庶祥子、濱崎暁洋)
6. 糖尿病と癌の発症についての後方視的研究 (本庶祥子)
7. 糖尿病患者における膵癌発生の前向き観察研究 (消化器内科との共同研究) (本庶祥子、阿部

- 恵、濱崎暁洋)
8. 高齢者糖尿病患者におけるサルコペニアの評価と介入に関する研究 (本庶祥子、角田晃啓)
  9. 糖尿病入院患者の運動状況と心理・社会背景とのかかわりに関する研究 (角田晃啓)
  10. 高齢者の筋組織・身体機能維持に必要な栄養素代謝環境の病態生理学的解明 (濱崎暁洋、本庶祥子、角田晃啓)
  11. ソマトスタチンアナログ製剤投与時の膵・腸管内分泌修飾と耐糖能異常の研究 (阿部恵、本庶祥子、濱崎暁洋)
  12. 下垂体腫瘍の臨床的特性と発現因子の免疫組織学的解析 (阿部恵、本庶祥子、濱崎暁洋)
  13. 糖尿病状態における味覚・消化管ホルモン分泌についての検討 (岩崎可南子)
  14. マイクロRNAの網羅的解析による2型糖尿病の個別化食事療法の推進 (岩崎可南子、岩崎順博) (科研費申請岩崎可南子)
  15. 先端巨大症の治療と耐糖能修飾に関する検討 (本庶祥子、阿部恵)
  16. 抗GAD抗体陽性患者の臨床的特徴に関する検討 (河崎祐貴子、本庶祥子、阿部恵、濱崎暁洋)
  17. 甲状腺機能の代謝修飾に関する検討 (河崎祐貴子、阿部恵、本庶祥子、濱崎暁洋)
  18. 糖尿病薬物療法の実臨床処方の特徴に関する検討 (長岡一葉、池上由利子)
  19. 免疫系における高血糖毒性の分子基盤解明とその糖尿病診療への応用 (岩崎順博) (科研費申請岩崎順博)
  20. 妊娠時耐糖能異常症例に対する介入効果の研究 (博多恵美、増田有美、古河てまり、山内亜耶、中山法子)
  21. 糖尿病教育入院患者における糖尿病の身体的側面と治療行動的側面、心理社会的側面の関連についての検討 (大家聡樹)
  22. 糖尿病患者の骨格筋ミトコンドリア機能をターゲットにした運動療法プログラムの開発 (佐藤真治)
  23. 全科型糖尿病診療サポートチームの多面的効果に関する検討 (竹内麻衣)
  24. 自己血糖測定患者における測定機器の特性とその有用性の評価に関する研究 (中山法子)
  25. 副腎腫瘍の病理学的特性に関する検討 (岡村絵美、本庶祥子、濱崎暁洋)
  26. 耐糖能障害発現機序におけるAsprosinの意義の検討 (徳本信介、濱崎暁洋)
  27. 膵島機能・量を修飾する因子の多面的解析 (岡村絵美、本庶祥子、濱崎暁洋)
  28. SGLT2阻害薬の血糖値改善効果と内分泌修飾に関する検討 (和田良春)
  29. 糖尿病治療薬剤選択による血糖値変動への影響についての検討 (藤本寛太、河崎祐貴子、本庶祥子、濱崎暁洋)
  30. インスリン分泌と感受性、インクレチン作用の定量的評価 (濱崎暁洋)
  31. 日常診療環境において持続的運用が可能なデータベースとその統合についての検討 (濱崎暁洋)
  32. 糖尿病患者の水痘ウイルス免疫に関する研究 (感染症科と共同研究) (本庶幸子、阿部恵、濱崎暁洋)
  33. 医療データを用いた内分泌代謝疾患の治療解析に関する研究 (京都大学と共同研究) (濱崎暁洋)
  34. 医療データからの診療行為の時系列的再構築に関する研究 (京都大学と共同研究) (濱崎暁洋)
  35. グルカゴン分泌修飾におけるインクレチンの役割の解明 (濱崎暁洋)
  36. 腸内環境と内分泌・代謝修飾連関の解明に関する研究医療データからの診療行為 (濱崎暁洋)
  37. 治療抵抗性を示す糖尿病症例の背景となる腸内環境・免疫内分泌因子の統合的解析 (濱崎暁洋)

## 腎臓内科系

## 1. 厚生労働省科学研究費補助金事業・AMED関連事業

## 1-1 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「難治性血管炎に関する調査研究」（研究協力者；塚本達雄、遠藤知美、武曾恵理、猪原登志子）

- ・抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解維持療法の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（Co-RemIT-JAV・RPGN）
- ・好中球細胞質抗体関連血管炎関連遺伝子に関する研究（RemIT-JAV、RemIT-JAV-RPGNとの連携）
- ・高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究
- ・大型血管炎（高安動脈炎と巨細胞性動脈炎）の診断・治療の現状と有効性に関する前向き観察研究
- ・AAVにおける腎組織病変とサイトカインプロファイルの相関研究（RemIT-JAV-RPGN公募二次研究）
- ・血管炎病理診断コンサルテーション事業（武曾恵理）
- ・抗好中球細胞質抗体関連血管炎を対象とした国際共同臨床試験の調整事務局機能構築に関する研究
- ・本邦における抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対するリツキシマブ療法の安全性と有効性に関するコホート研究（RemIRIT）

## 1-2 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「難治性腎障害に関する調査研究」ネフローゼ症候群ワーキンググループ（研究協力者；塚本達雄）

- ・日本ネフローゼ症候群コホート研究
- ・日本腎生検レジストリーを利用したわが国における単状分節性糸球体硬化症のvariantの予後についての二次調査
- ・日本膜性増殖性糸球体腎炎/C3腎症コホート研究
- ・成人期発症の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）患者に対するIDEC-C2B8の有効性及び安全性を確認する臨床第III相試験

## 1-3 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性疾患政策研究事業」（研究協力者；塚本達雄、武曾恵理）

## 1-4 日本医療研究開発機構（AMED）研究（臨床研究等ICT基盤構築研究事業）

（研究協力者；塚本達雄）

- ・Deep learning技術を用いた腎生検病理画像の自動分類による病理診断の効率化と診断補助に関する研究

## 2 共同研究・受託研究

- ・わが国の腎臓病疾患における腎生検データベース構築ならびに腎臓病総合データベース構築に関する研究（J-RBR、J-CKD-DB）（武曾恵理、鈴木洋行、遠藤知美、垣田浩子、塚本達雄）
- ・成人ループス腎炎の予後に関する観察研究（J-RBR公募二次研究）（遠藤知美、武曾恵理、垣田浩子、鈴木洋行、塚本達雄、リウマチ膠原病内科；藤田昌昭、井村嘉孝）
- ・腹膜透析の患者予後と治療方法についての調査, 2017-2020（DOPPS2）（塚本達雄、鈴木洋行）
- ・ヨーロッパと本邦におけるIgA腎症の臨床的特徴の比較調査研究（塚本達雄、遠藤知美）

## 3 企業治験（責任医師、分担医師）

- ・糖尿病腎臓病（DKD）と臨床診断された2型糖尿病患者における腎疾患の進行に関して標準治療に上乘せしたfinerenoneの有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験（バイエル薬品株式会社）（塚本達雄、垣田浩

- 子、遠藤知美、森田元、武曾恵理、櫻木実、林綾乃)
- ・活動性ループス腎炎患者を対象としてVoclosporin (23.7mg 1日2回) の有効性と安全性を腎奏功の達成においてプラセボと比較する、無作為化、比較対照二重盲検試験 (Aurinia Pharmaceuticals Inc. (治験国内管理人) シミック株式会社) (塚本達雄、鈴木洋行、遠藤知美、垣田浩子、リウマチ: 井村嘉孝、藤田昌昭、中野友美子、中島俊樹)
- ・ループス腎炎患者を対象としてVoclosporin (23.7mg 1日2回) の長期安全性及び有効性をプラセボと比較する、無作為化、比較対照二重盲検継続試験 (Aurinia Pharmaceuticals Inc. (治験国内管理人) シミック株式会社) (塚本達雄、リウマチ: 井村嘉孝、藤田昌昭、中野友美子、中島俊樹)
- ・保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファを対照とする比較試験 (切替え試験) (アステラス製薬株式会社) (塚本達雄、鈴木洋行、垣田浩子、遠藤知美、森田元、武曾恵理、櫻木実、林綾乃)
- ・赤血球造血刺激因子製剤治療を受けていない腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした経口molitustatの有効性及び安全性をダルベポエチンアルファと比較検討する無作為化非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験 (バイエル薬品株式会社) (塚本達雄、鈴木洋行、垣田浩子、遠藤知美、武曾恵理)
- ・赤血球造血刺激因子製剤にて治療中の腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした、経口molitustatの有効性及び安全性をダルベポエチンアルファと比較検討する無作為化非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験 (バイエル薬品株式会社) (塚本達雄、鈴木洋行、垣田浩子、遠藤知美、武曾恵理)
- ・アルポート症候群患者を対象としたバルドキシロンメチルの有効性及び安全性を検討する第2/3相試験 (株式会社Integrated Development Associates) (塚本達雄、鈴木洋行、垣田浩子、遠藤知美)
- ・抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎患者を対象に、リツキシマブ又はシクロホスファミド/アザチオプリンと併用投与したときのCCX168 (avacopan) の安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照、第Ⅲ相臨床試験 (ChemoCentryx, Inc.) (塚本達雄、鈴木洋行、垣田浩子、遠藤知美)
- ・慢性腎臓病患者における腎アウトカム及び心血管死に対するダンパグリフロジンの効果を検討する試験 (アストラゼネカ株式会社) (塚本達雄、鈴木洋行、垣田浩子、遠藤知美、糖尿病: 濱崎暁洋、本庶祥子、阿部恵、岩崎順博、吉治智志、池田弘毅、岩崎可南子)
- ・慢性腎臓病患者を対象にTCF-12を反復経口投与した際の有効性及び安全性を評価する多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検及び球形吸着薬対照非盲検並行群間比較探索的試験 (帝人ファーマ株式会社) (塚本達雄、鈴木洋行、垣田浩子、遠藤知美)
- ・糖尿病性腎臓病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 (協和発酵キリン株式会社) (塚本達雄、鈴木洋行、垣田浩子、遠藤知美)

#### 4 臨床研究

##### 4-1 特定臨床研究 (研究責任者、研究分担者)

- ・low-density lipoprotein (LDL) アフェレシス療法の重度尿蛋白を伴う糖尿病性腎症に対する多施設臨床試験 (塚本達雄、鈴木洋行、武曾恵理)
- ・維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした長期観察研究 (塚本達雄、鈴木洋行)

##### 4-2 臨床研究 (研究責任者、研究分担者)

- ・ANCA関連血管炎患者の腎生検病理所見における、長期腎予後予測に有用なパラメーター検索と評価法の検討 (遠藤知美)
- ・透析用カテーテルの機能不全およびカテーテル関連感染症に関する研究 (塚本達雄)
- ・慢性維持透析患者におけるがん診療に関する多施設共同観察研究 (塚本達雄)
- ・血液透析患者への定期的静注鉄補充によるヘモグロビン・サイクリングとエリスロポイエチン



反応性に関する研究（塚本達雄）

- ・横紋筋融解症の発症に関連するバイオマーカーの探索研究（塚本達雄、林綾乃）
- ・腎臓疾患および体液制御の異常に関わる危険遺伝子および遺伝子変異の同定（塚本達雄、遠藤知美）
- ・慢性腎臓病地域連携診療におけるアウトカム分析（塚本達雄）
- ・HDL機能と腎疾患との関連についての観察研究（塚本達雄、武曾恵理、鈴木洋行）
- ・「LDL-Aによる難治性ネフローゼ症候群寛解誘導の免疫学的機序の解明」（垣田浩子、武曾恵理）
- ・IgA腎症のEPA+Aspirin 療法の有効性（遠藤知美、鈴木洋行、垣田浩子、塚本達雄）
- ・IgA腎症におけるメサンギウムC4沈着意義の検討（鳥越和雄、武曾恵理、鈴木洋行、遠藤知美、垣田浩子、塚本達雄）
- ・SGLT2阻害薬の腎機能の低下したDM腎症に対する有効性と安全性（森田元、塚本達雄）
- ・VINCENTで測定した多発性嚢胞腎体積の推移・トルバプタン効果・腎不全進行の検証（林綾乃、鈴木洋行）
- ・成人発症MCNS/FSGSにおけるリツキシマブの有効性と安全性（平井大輔、塚本達雄）
- ・高齢発症ANCA関連血管炎患者の寛解導入における免疫抑制剤併用の有効性と安全性（櫻木実、塚本達雄）

栄養部系

1. 非結核性抗酸菌症の重症化予防を目的とした栄養介入実施と新たな栄養指示療法の提案（高山祐美、永井成美、北島尚昌、福井基成）

第4研究部（免疫、アレルギー、感染、病理研究部）

部長井村嘉孝（リウマチ膠原病内科）

研究主幹吉川義顕（皮膚科）

弓場吉哲（病理診断科）

羽田敦子（小児科・感染症科） - 26 -

リウマチ・膠原病内科系

1. インテグリン制御による新規抗リウマチ薬・抗炎症薬の開発（藤田昌昭）
2. 生物学的製剤使用関節リウマチ患者の長期安全性研究（SECURE 研究）多施設共同研究（井村嘉孝）
3. 抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体測定のためのOJ抗原精製と測定系の確立（井村嘉孝）
4. 抗MDA5陽性間質性肺炎合併皮膚筋炎に対する3剤併用療法プロトコルの有用性と安全性の検討---多施設共同研究（井村嘉孝）
5. 広域抗菌薬使用による腸内細菌叢への影響の検討（辻本孝平）
6. 急性炎症蛋白質制御による新規抗リウマチ薬・抗炎症薬の開発（藤田昌昭）
7. 我が国の若年全身性エリテマトーデス患者の現状と妊娠転帰を含む長期・短期予後に関する前向きコホート研究---多施設共同研究（井村嘉孝）
8. 全身性エリテマトーデスにおけるSOCS1の役割の解明と治療への応用（高橋令子）
9. ラパマイシンによる全身性エリテマトーデスの病態制御のメカニズムの解明（高橋令子）
10. 単量体CRPの検出及び単量体CRP制御による新規抗炎症剤の開発（藤田昌昭）

皮膚科系

1. 乾癬および掌蹠膿疱症における生物学的製剤使用を基盤とした集学的治療の有用性評価と最適化に関する研究（吉川義顕、一ノ名晶美、山上優奈、島香織、足立英理子、瀧玲子）

2. 円形脱毛症における標準的治療の最適な介入時期とアウトカムに関する研究（吉川義顕、一ノ名晶美、山上優奈、足立英理子）
3. 蕁麻疹治療の選択性が臨床的効果へ及ぼす影響に関する研究（吉川義顕、一ノ名晶美、山上優奈、足立英理子、瀧玲子）
4. アトピー性皮膚炎における標準的治療の有効性の臨床的評価方法に関する研究（吉川義顕、一ノ名晶美、山上優奈、島香織、足立英理子、瀧玲子）
5. 薬疹の重症度評価と治療選択に関与する予測因子の探索（吉川義顕、一ノ名晶美、山上優奈、足立英理子）

#### 病理診断科系

1. 腭液細胞診の精度向上のための検討（仲村佳世子、萩原葉子、弓場吉哲）
2. 悪性中皮腫診断のための酵素抗体法パネルの検討（弓場吉哲）
3. EUS-FNAにおける細胞診と組織診との整合性について（弓場吉哲）
4. 婦人科細胞診におけるLBCと従来法の比較検討（西岡千恵子、仲村佳世子、弓場吉哲）

#### 小児科系

1. インフルエンザに罹患した乳児に対するペラミビル治療の有効性と安全性（伊藤由依、明石良子、羽田敦子、秦大資）
2. 水痘ワクチン追加接種後追跡調査（羽田敦子、加藤健太郎、明石良子、辻本考平、丸毛 聡、秦 大資）
3. コクサッキーB群ウイルス感染の新生児における重症度に関する研究（加藤健太郎、羽田敦子、水本 洋、秦 大資）
4. NICUにおけるMRSA保菌患者の経時的変化（加藤健太郎、羽田敦子、水本 洋、秦 大資）
5. 感染性心内膜炎を伴うMRSA菌血症による感染性肺動脈瘤の保存的治療成功幼児例（壺岐陽一、羽田敦子、水本 洋、秦 大資）
6. POT法を用いたNICU内伝播のMRSA分子疫学解析（加藤健太郎、羽田敦子、水本 洋、秦 大資）
7. 妊婦GBSスクリーニング法改変による新生児侵襲性GBS感染症への影響（羽田敦子、吉岡孝和、加藤健太郎、水本 洋、秦 大資）

#### 感染症科系

1. ワクチンによる糖尿病患者における水痘帯状疱疹ウイルス特異的免疫反応の検討（文部科学省科学研究費補助金事業）（羽田敦子、糖尿病内分泌内科 濱崎暁洋、本庶祥子、河崎祐貴子）
2. 当院のESBL臨床分離株の検討（臨床検査部 中塚由香利、宇野将一、小林賢治、小児科 羽田敦子）
3. 水痘抗原皮内テストとIFN- $\gamma$ アッセイの水痘帯状疱疹ウイルス特異的免疫反応の相関分析（羽田敦子、榊原敦子、渡邊武、小林由佳、兵庫医科大学奥野壽臣、姫路獨協大学片山俊郎）
4. 糖尿病等の免疫低下時における帯状疱疹予防のための水痘ウイルス特異的免疫反応の検討（羽田敦子、渡邊武、小林由佳、榊原敦子、濱崎暁洋、浜本芳之、本庶祥子）

#### 検査部系

1. 全自動化学発光免疫測定装置「アボット社Alinityシステム」の基礎検討（垣内真子、大滝敦美、松井美甫香、伊東知沙紀、前田記代子、田畑宏道）
2. 当検査部における、全自動化学発光免疫測定装置「アボット社Alinityシステム」の導入有用性の検討（前田記代子、垣内真子、大滝敦美、松井美甫香、土肥慎哉、田畑宏道）
3. 血清プレセプシン測定の有用性について（前田記代子、垣内真子、田畑宏道、辻本考平、羽田敦子）

4. 質量分析装置導入による細菌検査の迅速化の検討（宇野将一、中塚由香利、南奈月、小林賢治、羽田敦子、田畑宏道）
5. 細菌検査システムの構築と運用（宇野将一、中塚由香利、南奈月、小林賢治、田畑宏道）
6. 微生物検査室からの情報発信の有用性（宇野将一、中塚由香利、南奈月、小林賢治、田畑宏道）
7. 臨床分離株における基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生大腸菌のMIC分布に関する研究（中塚由香利、宇野将一、南奈月、小林賢治、田畑宏道）
8. Loopamp Aspergillus FDetection Kitの基礎性能評価（中塚由香利、宇野将一、南奈月、小林賢治、田畑宏道）

#### 第5研究部（精神、神経、感覚、運動器障害研究部）

部長松本禎之（神経C脳神経内科）

研究主幹田辺晶代（眼科）

宮原晋介（眼科）

山岸洋（神経精神科）

高木賢一（神経精神科）

麻田義之（整形外科）

田村治郎（整形外科）

金丸眞一（耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

前谷俊樹（耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

鈴木義久（形成外科）

岩崎孝一（神経C脳神経外科）

脳神経内科系

1. パーキンソン病患者におけるL-ドパ/DCI配合剤治療へのセレギリンあるいはゾニサミドの上乗せ効果に関する無作為化比較第2相試験—多施設共同研究（榑勇人、齋木英資、松本禎之、伊東秀文（和歌山県立医科大学）、高橋牧郎（大阪赤十字病院）、竹島多賀夫（富永病院）、金子鋭（関西医科大学）、尾崎彰彦（済生会中津病院）、濱野利明（関西電力病院）、末長敏彦（天理よろづ相談所病院）、西中和人（住友病院）、河野隆一（大阪府済生会野江病院）、梶本賀義（和歌山ろうさい病院）、山下博史（和歌山医療センター）、井上学（大阪市立総合医療センター）
2. パーキンソン症状を呈する入院患者の臨床像に関する検討（齋木英資、松本禎之、里井斉、榑勇人、中川朋一、小松研一、山本真義、阿部宗一郎、植木秀伍、岡佑和、平藤哲也、菊谷明広）
3. パーキンソン病患者におけるイストラデフィリンのジスキネジア発現に対する臨床研究（介入研究）（齋木英資、松本禎之、里井斉、榑勇人、中川朋一、小松研一）
4. パーキンソン病に対する脳深部刺激療法が認知機能、精神状態へ与える影響（視床下核に対する脳深部刺激療法における導線と刺激電極の位置及び刺激の強度と、術後の認知機能の変化との関係を調べる研究）（齋木英資）
5. パーキンソン病と脳梗塞における頸動脈超音波検査による頸部迷走神経萎縮に関する研究（齋木英資、松本禎之、里井斉、榑勇人、中川朋一、小松研一、山本真義、阿部宗一郎、植木秀伍、岡佑和、平藤哲也、菊谷明広）
6. 心原性脳塞栓症における潜在性心房細動検出為のスコアや血液マーカーの検討（里井斉、松本禎之）
7. 神経内科入院患者における脳卒中データベースの構築（里井斉）
8. 神経内科訪問診療における病診連携の検討（榑勇人、松本禎之）
9. 硬膜静脈瘻における神経症候の検討（小松研一）
10. 脳神経内科診療における精神科連携の重要性の検討（小松研一）

## 1 1. 新規抗てんかん薬のてんかん重積への有用性の検討 (中川朋一)

## 眼科系

1. 近視眼における緑内障性視神経障害の早期診断 (田辺晶代山川百季子室山絵美子)
2. 近視緑内障における固視点障害の危険因子の検討 (田辺晶代山川百季子室山絵美子)
3. 緑内障術後の網膜および乳頭深部構造の変化と視機能予後 (田辺晶代)
4. 末期緑内障に対する緑内障手術後の視機能経過 (田辺晶代)
5. 線維柱帯眼内法の長期成績 (田辺晶代山川百季子)
6. サイトメガロウイルス起因性続発緑内障の長期予後 (田辺晶代)
7. 加齢黄斑変性症に対する抗VEGF薬硝子体内投与後の長期経過 (田辺晶代、宮原晋介、室山絵美子)
8. 糖尿病黄斑浮腫に対する抗VEGF薬硝子体内投与と予後決定因子 (田辺晶代、宮原晋介、濱田舞)
9. 黄斑円孔に対するinvertedILM flap法術後の網膜構造と視機能 (田辺晶代、宮原晋介、室山絵美子)
- 1 0. 黄斑前膜の術後視機能変化と関連因子 (田辺晶代、宮原晋介、山川百季子)

## 神経精神科系

1. 精神医学の古典的文献の翻訳 (山岸洋)
2. 深部脳刺激療法による認知機能に対する影響についての研究 (深尾真由子、波多腰桃子、上田敬太、村井俊哉、山岸洋)
3. 精神科患者にみられる妄想の統計的解析についての研究 (水田弘人、三木寛隆、深尾真由子、仲山彰俊、山岸洋)
4. 統合失調症の精神病理学的研究 (喜綿永充、深尾真由子、仲山彰俊、山岸洋)
5. 生物心理社会モデルbiopsychosocial model についての批判的方法論的検討 (山岸洋、深尾真由子、仲山彰俊、村井俊哉)
6. 統合失調症の脳構造画像 (MRI) に関する研究 (藤本心祐、村井俊哉)
7. 総合病院精神科に受診するうつ病患者に対する精神療法 (坪倉誠、山岸洋)
8. 摂食障害患者の家族療法についての研究 (岩崎明日香、山岸洋)
9. 緩和ケアにおける精神療法についての研究 (波多腰桃子、山岸洋)
- 1 0. 精神科リエゾンコンサルテーションにおける統計学的研究 (波多腰桃子、岩崎明日香、坪倉誠、丸山千佳、山岸洋)
- 1 1. 非定型精神病の臨床病像の変遷についての研究 (山岸洋、須賀英道)
- 1 2. 精神医学と分析的哲学の境界領域に関する理論的研究 (山岸洋、深尾憲二郎、村井俊哉、植野仙経)

## 整形外科系

1. Surgical navigation systemを応用した頸椎手術の臨床評価 (太田雅人)
2. 新しく開発したチタン合金製椎間板スペーサーを用いた腰椎固定術の臨床研究 (太田雅人)
3. 新しく開発した椎弓根スクリュースシステムを用いた最小侵襲腰椎固定術の臨床研究 (太田雅人)
4. 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する椎体再建術の臨床研究 (太田雅人)
5. クロスリンクポリエチレンと26ミリ径コバルトクロム人工股関節骨頭との組み合わせによるソケット磨耗の経時的臨床的測定評価 (田村治郎)
6. 高強度チタン合金ダブルテーパーステム (HS-3 Taper) を用いた人工股関節の開発、中長期臨床成績の分析 (大腿骨皮質へのストレス分散に関する検討) (田村治郎)
7. 非吸収性のハイドロキシアパタイト (ボーンセラム) を用いた生体活性骨セメント手技によ

- る人工股関節ソケット固定の短期レントゲン所見、および臨床成績の分析（田村治郎）
8. 超長期耐用を目指した新しい生体活性骨セメント手技の開発研究（生体界面における人工骨顆粒の分散および適切な顆粒径の分析）（田村治郎）
  9. ハイドロキシアパタイト顆粒を用いた大腿骨頭壊死に対する小侵襲の骨頭温存手術の開発、臨床成績の分析（田村治郎）
  10. 人工骨、吸収性のスクリュー（スーパーフィクソープ）を用いた小侵襲臼蓋形成術の開発、および臨床成績の分析（田村治郎）
  11. セメント固定による人工股関節再置換におけるロングステム、サポートプレートおよび人工骨、同種骨の併用使用症例の臨床成績の分析（田村治郎）
  12. メカニカルガイド使用による人工股関節ソケットの設置角度の正確性の検討（ナビゲーションとの比較）（田村治郎）
  13. 新しい後十字靭帯切除型人工膝関節置換術（BS5）の従来型（KU4）との比較検討（田村治郎、佐治隆彦）
  14. 後十字靭帯切除型人工膝関節置換術（KU4, BS5）の後方拘束性人工膝関節（Posterior stabilizer type）との臨床的比較検討。（田村治郎、佐治隆彦）
  15. 人工股関節手術、人工膝関節手術の術後骨折のリスクファクターおよび術後臨床成績の分析（田村治郎）
  16. 絞扼性神経障害における手術前後の電気生理学的検討（麻田義之）
  17. 鏡視下足関節固定術の臨床評価（麻田義之、佐治隆彦）
  18. 腱板広範囲断裂に対する菱形筋前進併用腱板修復術の臨床研究（麻田義之、佐治隆彦）

## 耳鼻咽喉科・頭頸部外科系

1. 頭頸部進行癌に対する超選択的動注による化学療法確立（前谷俊樹、金丸眞一、吉田季来、北田有史）
2. 乳突蜂巣再生による難治性中耳炎に対する再生医療の開発（金丸眞一、金井理絵、前谷俊樹、吉田季来、北田有史）
3. 組織工学的手法による外耳道軟部組織の再生医療（金丸眞一、金井理絵、吉田季来、北田有史、前谷俊樹）
4. 鼓膜組織幹細胞の同定と鼓膜再生医療の開発（金丸眞一、金井理絵、前谷俊樹、吉田季来、北田有史）
5. メニエール病患者に対するガドリニウム鼓室内投与MRI画像による内リンパ嚢開放術の効果判定の研究（金丸眞一、金井理絵、坂本達則、前谷俊樹、吉田季来、北田有史）
6. 突発性難聴に対するi-TASS（intra-Tympanic administration of Steroid Sponge）療法の開発（金丸眞一、金井理絵、坂本達則、前谷俊樹、西田明子、吉田季来、北田有史）
7. 人工神経管と単核球移植による末梢神経の機能的再生（金丸眞一、金井理絵、坂本達則、山本季来、北田有史、前谷俊樹）
8. グローバル、スタンダードを目指したbFGFによる鼓膜再生療法の開発（金丸眞一、金井理絵）
9. 高濃度ステロイド浸潤ゼラチンスポンジ正円窓留置による内耳性難聴への新治療の開発（金丸眞一、金井理絵）
10. 鼓膜組織幹細胞の同定と動態の解明（金井理絵）
11. 末梢性顔面麻痺に対するステロイド鼓室内投与方法の開発（金丸眞一）
12. 細胞核DNA変異によるミトコンドリア機能異常が聴覚に及ぼす影響についての検討（三輪徹）
13. 切除不能甲状腺癌に対するレンバチニブの効果に関する多施設共同後方視的研究（原田博之）
14. 当科における耳下腺多形腺腫摘出術に伴う術後経過の後方視的研究（原田博之）

15. 日本における頭頸部悪性腫瘍登録事業の実施（原田博之）
16. 口腔癌に関する多施設共同後方視的研究（原田博之）
17. 鼻副鼻腔悪性腫瘍に関する多施設共同での後ろ向き解析：後ろ向きコホート研究（原田博之）

#### 形成外科系

1. 末梢神経損傷を対象とする神経再生補助材の開発平成29-31年度AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム：シーズB橋渡し研究拠点名：京都大学、代表者所属機関：田附興風会医学研究所北野病院（鈴木義久、分担研究者：羽瀧友則、中村正樹）
2. 脊髄損傷後の新規再生治療法の開発：大脳損傷メカニズムの解明と骨髄細胞を用いた修復平成29-31年度科学研究費、基盤研究（B）（鈴木義久分担研究者：小島秀人、岡野純子、寺島智也、石川奈美子連携研究者：樫美和子、今井晋二、井出千束）
3. アルギン酸を使用した再生医療技術のための新規scaffoldの開発AMED 研究成果最適展開支援プログラムハイリスク挑戦タイプ（鈴木義久）
4. 中枢末梢神経軸索再生における瘢痕の抑制平成30年度基盤研究（C）（一般）（石川奈美子、鈴木義久）
5. 人工リンパ節からのリンパ管新生についての検討脂肪由来間質細胞付加の効果について平成30年度若手研究（武田孝輔）
6. ヒト幹細胞臨床研究骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷（ASIA機能障害尺度A,B）に対する第II相試験（鈴木義久）
7. アルギン酸を使用した再生医療技術のための新規scaffoldの開発（鈴木義久、石川奈美子、平井達也）
8. 磁場による神経血管再生（石川奈美子）
9. 四肢リンパ浮腫患者のリンパ管の再生（石川奈美子）

#### 脳神経外科系

1. 脳腫瘍全国統計調査と解析（臓器がん登録調査）（岩崎孝一 他 研究代表者：成田善孝（国立がん研究センター中央病院・脳脊髄腫瘍科））
2. グリオーマにおける化学療法感受性の遺伝子指標の検索とそれに基づくテーラーメイド治療法の開発（岩崎孝一 他 研究代表者：金村米博（大阪医療センター・臨床研究センター・室長））
3. 小児頭蓋内悪性腫瘍の遺伝子診断体制の構築 I. 髄芽腫、上衣腫（岩崎孝一 塩田光隆 西田南海子 研究代表者：西川亮（日本脳腫瘍学会理事長）坂本博昭（日本小児神経外科学会理事長））
4. 急性期虚血性脳卒中の再開通療法における施設間医療連携に関する調査研究（岩崎孝一 後藤正憲）
5. 未破裂脳動脈瘤の増大・破裂を促進する因子同定のための臨床研究（岩崎孝一 後藤正憲）
6. 拡散テンソル画像によるパーキンソン病の前頭葉一線条体回路領域特異性の検討（戸田弘紀）
7. 拡散テンソル画像と微小電極記録による視床腹部の3次元機能解剖解析（戸田弘紀）
8. Small Unruptured Aneurysm Verification (SUAVe) -Prevention Effect against Growth of cerebral Aneurysm Study Using Statin (PEGASUS)（岩崎孝一）
9. 無症候性頸動脈狭窄症の虚血発症リスク層別化に関する観察研究（SmartK study）（後藤正憲・岩崎孝一）
10. 成体神経幹細胞増殖制御におけるIGF-1・インテグリン $\alpha v \beta 3$ 協調作用の役割（戸田弘紀）
11. Japan Neurosurgical Database (JND)（岩崎孝一他研究代表者：嘉山孝正・飯原弘二）

(一般社団法人日本脳神経 外科学会 ) )

#### 第6 研究部 (発生、再生、発達障害研究部)

部長 秦大資 (小児科) - 34

研究主幹 佐藤正人 (小児外科)

諸富嘉樹 (小児外科)

塩田光隆 (小児科)

水本洋 (小児科)

小児科系

1. 小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備 (文部科学省科学研究費補助金事業) (主任研究者吉川徳茂、分担研究者秦大資 (羽田敦子、秦大資))
2. 免疫グロブリン療法不応の川崎病に対するステロイド療法の併用に関する検討 (吉岡孝和、阿部純也、明石良子、熊倉啓、水本洋、塩田光隆、羽田敦子、渡辺健、秦大資)
3. 乳児一過性高フェリチン血症に関する診断と治療の検討について (塩田光隆)
4. Aicardi-Goutières症候群の遺伝子解析 (阿部純也)
5. TREX1遺伝子変異を用いたインターフェロン関連疾患の病態解析および治療法開発 (阿部純也)
6. 「水痘ワクチン追加接種後追跡調査」 (羽田敦子、明石良子、(リウマチ膠原病内科辻本考平、総合内科松村拓朗、呼吸器内科丸毛聡、) 秦大資)
7. グロブリン製剤の濃度の違いによる川崎病治療効果の差異の検討 (吉岡孝和)
8. Joubert症候群の臨床像の検討 (熊倉 啓、佐々木宏太、武藤亜季)
9. 人の臍帯組織を用いたカテーテル挿入実習の有用性に関する検討 (水本 洋、本倉浩嗣、木村美輝)
10. 周期性嘔吐症に対するlamotrigineの効果の検討 (熊倉 啓、佐々木宏太)
11. 乳児虐待における頭部MRI画像の検討 (熊倉 啓、石嶺里枝、秋田充代)
12. 新生児蘇生における心電図使用が、蘇生者の行動に及ぼす影響に関する検討 (水本 洋)
13. 新生児呼吸障害に対するβ2刺激薬吸入の効果の検討 (水本 洋、木村美輝)
14. 乳児巨大リンパ管腫に対するpropranololの効果の検討 (木村美輝、水本 洋)
15. アロマセラピーが脳性麻痺児の睡眠に及ぼす効果に関する検討 (水本 洋)
16. 特発性低身長におけるメチル化解析を含めたGH-IGF1系関連蛋白遺伝子解析 (山下純英)
17. GATA3 遺伝子変異とHDR症候群の臨床像の検討 (山下純英)
18. 低ALP血症を合併した頭蓋鎖骨異形成症におけるRUNX2およびALPL遺伝子解析 (山下純英)
19. Gorin 症候群の臨床症状の検討 (熊倉 啓、石嶺里枝)
20. 1歳未満のインフルエンザ患者に対するラピアクタの投与 (羽田敦子、伊藤由依、片山俊郎、吉岡孝和、秦大資)
21. 小児インフルエンザウイルス感染症を対象としたバロキサビル・マルボキシルのペラミビルとの併用療法の検討 (加藤健太郎、羽田敦子、秦 大資)
22. CDH2遺伝子異常、SZT2遺伝子異常の臨床像の検討 (熊倉 啓、荒井 篤)
23. 皮膚形成異常に伴う難治てんかんに対するケトン食およびperamppanelの効果の検討 (熊倉 啓、吉田真衣)

小児外科系

1. 人工気胸下小児胸腔鏡手術における循環動態の研究 (佐藤正人、遠藤耕介、東尾篤史、諸富嘉樹)
2. 重症心身障がい児に対する腹腔鏡下噴門形成術の定型化の試み (佐藤正人、遠藤耕介、東尾

篤史)

3. 小児内視鏡外科教育システムの構築 (佐藤正人、遠藤耕介、東尾篤史、諸富嘉樹)
4. 小児外科領域における単孔式腹腔鏡下手術の開発 (佐藤正人、遠藤耕介、東尾篤史、諸富嘉樹)
5. ASH (abdomino scrotal hydrocele) の成因についての研究 (諸富嘉樹、東尾篤史、遠藤耕介)
6. 小児消化管異物症例の疫学的検討 (遠藤耕介、佐藤正人)
7. 先天性胆道拡張症に対する腹腔鏡手術術式の開発 (佐藤正人、遠藤耕介、東尾篤史、諸富嘉樹)
8. 膀胱尿管逆流症に対する低侵襲手術の開発 (諸富嘉樹、遠藤耕介、東尾篤史、佐藤正人)
9. ヒルシュスプルング病類似疾患における腸管神経細胞の分布についての検討 (佐藤正人、遠藤耕介、諸富嘉樹)
10. ヒルシュスプルング病診断におけるカルレチニンの応用 (佐藤正人、遠藤耕介)
11. 先天性胆道閉鎖症の成因についての研究 (諸富嘉樹、遠藤耕介、東尾篤史)
12. 先天性胆道閉鎖症初回手術時における線維化ならびに炎症性マーカーからの予後推定に関する研究 (東尾篤史、諸富嘉樹)
13. 腹腔鏡下鼠径ヘルニア根治術 (LPEC) 術式の開発・普及 (諸富嘉樹、遠藤耕介、東尾篤史)
14. 漏斗胸手術至適年齢の検討 (諸富嘉樹、遠藤耕介、東尾篤史)

#### 第7研究部 (生体画像、医療機器学研究部)

部長奥村亮介 (放射線科)

研究主幹高木雄久 (放射線科)

滋野長平 (放射線科)

##### 放射線科系

1. 拡散MRIを用いた革新的な腫瘍診断技術の構築 (飯間麻美、片岡正子、富樫かおり (京都大学画像診断科) 奥村亮介北野病院放射線科)
2. 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対する塩化ラジウム内用療法の臨床的有用性に関する検討 (継続) (熱田智子、高木雄久)
3. 進行食道癌患者に対する緩和的放射線科治療のQOLへの影響のご検討 (熱田智子、高木雄久)
4. 局所進行非小細胞肺癌に対する根治的放射線療法+地固めdulvalumab療法の多施設後ろ向きき研究 (熱田智子、高木雄久)
5. 子宮頸癌術後再発に対する小線源組織内照射の適応(強度変調放射線治療との比較)および至適線量の検討 (熱田智子、高木雄久)

##### 脳神経外科系

1. 神経内視鏡・画像を用いたくも膜下腔・脳室の形態学的研究及び治療への応用 (西田南海子)
2. 運動障害疾患に対する脳深部刺激術維持期のデバイス管理についての研究 (西田南海子、戸田弘紀、齋木英資 他)
3. 歩行運動障害を来す神経疾患における指運動の定量評価 (西田南海子、佐野佑子 (株式会社日立製作所中央研究所研究員) 神鳥明彦 (同主管研究員) 他)
4. 特発性正常圧水頭症の髄液不均等分布及び脳白質障害とL-PGDSについての研究 (西田南海子、永田奈々恵 (東京大学農学部・農学生命科学研究科) 他)
5. PIカテーテルを用いた低出生体重出生児の脳室内出血後水頭症に対するドレナージ治療 (西田南海子、水本洋)



## 6. 片側顔面痙攣症の神経基盤を探る研究（西田南海子、戸田弘紀、岩崎孝一他）

## 第8研究部（予防、医療疫学、検査医学研究部）

部長高森行宏（健診部）

研究主幹木内俊一郎（救急部）

藤川潤（検査部）

## 健診部系

1. ドック健診における高感度CRP検査と生活習慣との関連について（高森行宏）
2. 大腸腫瘍の有無と生活習慣、健診データとの関連性について（高森行宏）
3. 中高年女性における健康意識および生活習慣と健診データとの関連性（高森行宏）
4. 脂肪肝症例における肝線維化マーカー（FIB4 Index）と健診データの検討（遠藤真紀子）
5. 壮年期男性の頸動脈超音波所見の検討（遠藤真紀子）
6. 日本の子宮頸がん死亡・罹患率の年次変動と将来予測：ベイズ型Age-Period-Cohort（APC）分析（榊原敦子、片山俊郎、樋口壽宏）
7. 日本人女性における喫煙割合と子宮頸がん死亡・罹患率の経年変化：Birth cohort analysis（榊原敦子、片山俊郎、樋口壽宏）
8. 日本人女性における喫煙割合と子宮頸がん死亡・罹患率の経年変化：Joinpoint analysis（榊原敦子、片山俊郎、樋口壽宏）
9. 出生コホートによる子宮頸がん罹患率とリスクファクターの関連：相関・回帰分析（榊原敦子、片山俊郎、樋口壽宏）
10. 子宮頸癌における年齢と予後の関連についての検討：多施設共同研究（榊原敦子、片山俊郎、樋口壽宏）
11. 北野病院医療情報を使用したHPVワクチン接種状況の記述統計学的分析（榊原敦子、片山俊郎、樋口壽宏）
12. 北野病院産婦人科癌登録データを使用した若年子宮頸癌およびCIN3の時系列分析（榊原敦子、片山俊郎、樋口壽宏）
13. 日本における若年子宮頸がん予防対策の効果の推計（榊原敦子、片山俊郎、樋口壽宏）
14. 子宮頸がん症例に対する手術療法・放射線療法（同時化学放射線療法）・化学療法の成績における年齢因子の影響の解析（榊原敦子、片山俊郎、樋口壽宏）

## 救急部系

1. 集団災害時におけるヘリコプター救急医療ネットワークの構築（木内俊一郎、新谷裕）
2. 携帯電話を用いた個人医療情報通知システムの構築（木内俊一郎、新谷裕）
3. 熱中症からの急性循環不全における凝固線溶系への影響（木内俊一郎、新谷裕）

## 検査部系

1. 急性腎障害マーカーとしての尿中NGAL測定の有用性について（土肥慎哉、松井美甫香、横森未来、大滝敦美、垣内真子、前田記代子、田畑宏道）
2. Free PSA測定の臨床的意義について（大滝敦美、松井美甫香、土肥慎哉、伊東知沙紀、垣内真子、田畑宏道）
3. 免疫血清部門におけるコントロール血清の効率的運用について（大滝敦美、伊東知沙紀、横森未来、土肥慎哉、垣内真子、前田記代子）
4. シーメンス社製全自動免疫生化学統合測定装置DimensionEXL200を用いた生化学特殊項目の院内化への可能性（垣内真子、松井美甫香、大滝敦美、前田記代子、田畑宏道）
5. 検査終了後廃棄血清を用いた日常精度管理用プール血清の有用性について（土肥慎哉、伊東知沙紀、松井美甫香、大滝敦美、垣内真子、前田記代子）
6. 検体検査搬送システムでのTAT短縮の工夫および結果照会画面への報告時間表示機能、院

- 内導入の検討（田畑宏道、大滝敦美、垣内真子、前田記代子）
7. 大規模災害時の検体検査室の役割に関する検討（前田記代子、土肥慎哉、大滝紘平、小林賢治、上西徳治、田畑宏道）
  8. 院外検査センターと当院検査システムとの効率的な接続（院外検査データ情報取り込みの新たな仕組み）導入後の検証（前田記代子、田畑宏道、藤川潤）
  9. 検査センター実施項目のリアルタイムTAT表示とその有用性の検証、および問題点（前田記代子、垣内真子、田畑宏道、藤川潤）
  10. NST（栄養サポートチーム）活動における栄養評価項目の有用性の検討（垣内真子、山崎みどり）
  11. 当院における術式別平均出血量の算出およびSBOEにもとづいた手術血準備の構築（T&Sのあり方もふくめて）（大滝紘平、宮内万知子）
  12. オート輸血自動分析器・VISIONによる移植時抗体価測定の見直し（大滝紘平、志賀千代美、堀明日香、横森未来、宮内万知子）
  13. 輸血管理アプリケーションBTDXを用いたオーダーリングシステムとの輸血連携について（大滝紘平、宮内万知子、田畑宏道）
  14. 幹細胞移植における輸血連携業務について（採取・保管管理、マーカー検査もふくめて）（大滝紘平、宮内万知子、田畑宏道）
  15. アルブミン製剤の製剤管理と適正輸血について（大滝紘平、宮内万知子）
  16. 輸血後鉄過剰症のマネジメントについて（大滝紘平、宮内万知子）
  17. 当院における自己血輸血の現状と評価（大滝紘平、宮内万知子）
  18. 産婦人科危機的出血シミュレーションによる輸血体制の構築（大滝紘平、宮内万知子）
  19. Sysmex社XN-10BFモードによる体液測定の実用化について（飯田奈緒、大滝紘平、高橋明日香、浅田薫、宮内万知子、志賀千代美、田畑宏道）
  20. CELLAVISION社DM9600の運用の評価（高橋明日香、飯田奈緒、大滝紘平、浅田薫、宮内万知子、志賀千代美、田畑宏道）
  21. BECKMANCOULTER社NaviosEXにおけるフローサイトメトリーの基礎的検討（大滝紘平、高橋明日香、志賀千代美、田畑宏道）
  22. 運動負荷PWV・ABI、皮膚灌流圧、下肢動脈エコーとの相関について（岡本知恵子、伴洋子、宮原佳子、井上美砂、河関恵理子、上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、嶋田昌子、大西めぐみ、尾花綾乃、渡邊裕子、小田嶋康雄、中野尋文、秋田育美、森本幸、吉田美由紀、山中美佳、船橋妹、井ノ上紗季、平井絵理香、下川知春、鋸本遥、山上真依、稲葉蒼樹、横山明希野、河北友紀）
  23. 呼気NOと気道可逆性検査の比較検討（宮原佳子、岡本知恵子、伴洋子、中野尋文、秋田育美、吉田美由紀、山中美佳、平井絵理香、下川知春、稲葉蒼樹、横山明希野、河北友紀）
  24. 心電図による左室肥大診断の臨床的意義についての検討（心エコーデータとの比較検討）（岡本知恵子、伴洋子、宮原佳子、井上美砂、河関恵理子、上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、嶋田昌子、大西めぐみ、尾花綾乃、小田嶋康雄、渡邊裕子、中野尋文、秋田育美、森本幸、吉田美由紀、山中美佳、船橋妹、井ノ上紗季、下川知春、鋸本遥、山上真依、稲葉蒼樹、横山明希野、河北友紀）
  25. ASの進行する要因について心エコーでの検討（上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、大西めぐみ、尾花綾乃、森本幸、小田嶋康雄）
  26. 腹部エコーでの胆嚢壁肥厚と形態・血流評価の検討（井上美砂、河関恵理子、上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、森本幸、大西めぐみ、秋田育美、下川知春）
  27. 側頭動脈炎と血管エコー所見についての検討（河関恵理子、上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、森本幸、大西めぐみ、秋田育美）
  28. EVAR後のEndoleak評価・エコーとCTでの相関（上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、河関恵理子、井上美砂、尾花綾乃）

29. シャントエコーの有用性についての検討 - シャント作成前の動脈評価やPTA前評価など - (上妻玉恵、生熊誠子、土井千賀子、河関恵理子、尾花綾乃、井上美砂)
30. 2型糖尿病患者に対する膵癌発生についての前向き経過観察 (糖尿病内科・消化器内科共同研究) (井上美砂、河関恵理子、上妻玉恵、土井千賀子、生熊誠子、森本幸、大西めぐみ、秋田育美、下川知春)
31. 脳波検査において、意識障害症例における徐波出現率とJCSとの比較検討 (嶋田昌子、渡邊裕子、井ノ上紗季、鋸本遥、井上美砂、山中美佳、宮原佳子)
32. 神経伝導検査において、F波出現率低下症例における正中神経刺激時の安静時と運動時での出現率の比較検討 (嶋田昌子、渡邊裕子、井ノ上紗季、鋸本遥、中野尋文、井上美砂)
33. PSG検査において、REM低換気症例検討 (嶋田昌子、渡邊裕子、井ノ上紗季、鋸本遥、中野尋文、宮原佳子、井上美砂)
34. 検査情報システムの開発 (藤川潤)
35. 臨床研究のためのデータベースの構築 (藤川潤)

#### 第9研究部 (薬学、生理学研究部)

- 部長 足立健彦 (麻酔科)
- 研究主幹 尾上雅英 (薬剤部)
- 宮崎嘉也 (集中治療部)
- 加藤茂久 (麻酔科)
- 黒寄明子 (麻酔科)

#### 麻酔科系

1. 麻酔台帳 I T化を利用した周術期合併症の要因分析 (原朋子)
2. 糖尿病患者の術前コントロールと周術期合併症に関する後ろ向き研究 (佐々木由紀子、直井紀子)
3. 新生児、乳児の鏡視下手術の麻酔管理 (黒寄明子)
4. 小児前投薬における経口ミダゾラムシロップの有用性に関する研究 (黒寄明子)
5. 敗血症患者管理におけるプレセプシン測定の有効性に関する検討 (宮崎嘉也)
6. 高度低肺機能患者の胸腔鏡下手術における自発呼吸下麻酔の有用性および安全性に関する研究 (加藤茂久)
7. 腹腔鏡下手術時のポート部位と術後痛予防に有効な末梢神経ブロックの種類に関する研究 (加藤茂久)
8. 麻酔術前診察時の患者自己申告体重と実体重との隔たりに関与する因子についての研究 (加藤茂久)
9. 胸部手術における超音波ガイド下 serratus plane block の有用性に関する研究 (加藤茂久)
10. 術後悪心嘔吐の予防目的で術中投与するドロペリドールの副作用である錐体外路症状に関する調査研究。特に若年者における状況 (加藤茂久)
11. 血管内皮バリア機能制御におけるIFN $\beta$ 1aシグナルと低酸素応答系のクロストーク (足立健彦・広田喜一 (関西医科大学附属生命医学研究所侵襲反応制御部門))

#### 薬剤部系

1. 抗がん剤の副作用発現に関連する因子の探索 (尾上雅英、中多陽子、三宅麻文、近藤篤、柏井琢)
2. 電子カルテ機能を活用した医療安全システムの構築 (三井克己、伊藤俊和、石川弘子、尾上雅英)
3. 新入職職員や薬学部実習生に対する教育システムの開発 (上田覚、伊藤俊和、尾上雅英)

4. 薬剤性副作用の指標となる患者側要因の探索 (河原宏之、尾上雅英)
5. カルバペネム系抗菌薬の長期症例への介入が処方日数へ与える影響について (上田覚、高橋有、尾上雅英)
6. セフメタゾール注の投与回数別の有効性の比較検討 (上田覚、伊藤俊和、尾上雅英)
7. 老年期における薬物療法の実態調査 (河原宏之、尾上雅英)
8. ジェネリック薬品導入前後の病院に与える経済的評価 (河原宏之、尾上雅英)
9. 輸血後鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤長期投与の効果 (上ノ山和弥、尾上雅英)
10. 高齢者の多剤服用の現状把握と多職種間での薬物療法の適正化について (尾上雅英)
11. irAE発現に影響を及ぼす併用薬の探索 (中多陽子、柏井琢、尾上雅英)
12. 眼科手術後の予防的経口抗菌薬中止による術後感染症発生率の影響について (高橋有、小林和博、尾上雅英)
13. 新生児期の薬物動態変動機構の解析 (新生児における酢酸亜鉛製剤投与後の血清亜鉛及び血清銅の推移に関する個体間変動要因の解明) (伊藤俊和、尾上雅英)

#### 第10研究部 (看護学研究部)

部長松尾文美 (看護部)

##### 看護系

1. 看護の質担保とコストパフォーマンスへの取り組み (松尾文美)
2. 改善活動から職員の意識変化 (松本洋美)
3. 看護職への障害者雇用導入報告 (木戸宏美)
4. 看護管理に対し「どのように職務を遂行するか」を実践できる副看護部長の支援を考える (白井智子)
5. A病院の病棟浴室内における非結核性抗酸菌の検出状況 (高詰江美)
6. 医療関連機器圧迫創傷 (MDRPU) の実態調査と課題 (松本忍、佐藤恵美子、釘宮真紀)
7. 妊娠22週以降の妊婦の衛生材料の使用実態 (継続研究) (西本由季)
8. 糖尿病患者における良好な病状コントロールを促す要因 (竹内麻衣)
9. 陽・陰圧体外式人工呼吸器を使用した間質性肺炎患者・家族に対するアドバンスケアプランニングの一例 (高橋美稀)
10. 終末期呼吸不全患者との関わりの振り返り「看取り場面での振り返り」 (西野春香)
11. 5S活動を通しての看護師の意識変化と行動変化 (松田美和子、中山奈美、保田久留美)
12. 特別病室入院患者の特徴を捉えた看護サービスの提供と患者満足 (外間真奈美、山田夏奈子、川原恵理香、福坂知美)
13. 気温の推移と患者数及び発症との関連 (継続研究) (山口かおり、島本真弓、田中かおり)
14. 夜尿症CLAリストの分析 (継続研究) 島本真弓、山口かおり、村岡愛子)
15. 外来におけるトリアージの効果と今後の期待 (稲村あづさ)

#### 第11研究部 (医療情報管理・経営企画研究部)

部長北岡有喜 (客員)

研究主幹松島大介 (客員)

1. 個人向け健康医療福祉履歴情報管理サービス (Personal Health Records: PHR) 「ポケットカルテ」の機能拡張と、地域共通診察券との連動による情報自動収集システムの開発 (北岡有喜、小森由宗、松島大介)
2. 医療機関における個人向け健康医療福祉履歴情報管理サービス (Personal Health Records: PHR) 「ポケットカルテ」の利活用を支援するためのユーザインタフェースに関する研究 (小森由宗、松島大介、北岡有喜)
3. 個人向け健康医療福祉履歴情報管理サービス (Personal Health Records: PHR) 「ポケット

- カルテ」を高齢者が簡易に利活用するためのユーザインタフェースに関する研究（松島大介、小森由宗、北岡有喜）
4. 「ヘルスケア家計簿」システムと個人向け健康医療福祉履歴情報管理サービス（Personal Health Records: PHR）「ポケットカルテ」の連携における安心・安全な シングルサインオンに関する研究（小森谷祥明、小森由宗、松島大介、北岡有喜）
  5. 地域共通診察券の発行に係る人的資源の継続的確保に関する研究（横田健吾、滝川裕介、小川麻理、北岡有喜）
  6. 地域中核病院内における情報通信ネットワーク構築とその維持管理におけるリスク管理の洗い出し及び、障害発生前の潜在的リスク感知と予防的保守作業を行うための方法論に関する研究（滝川裕介、北岡有喜）
  7. 地域医療連携基盤構築のための地域中核病院の支援とその対象人口に関する研究（横田健吾、滝川裕介、北岡有喜）
  8. 地域医療ネットワーク基盤を提供するNPO法人の財務会計の健全化に関する研究（小川麻理、北岡有喜）
  9. 地域医療連携システムの構築・維持管理にかかる経費を持続的に獲得するための方法論に関する研究（小森谷祥明、田中啓之、北岡有喜）
  10. 競争的資金を用いて地域医療情報システムを構築する際の一般競争入札のあり方に関する研究（小森谷祥明、田中啓之、北岡有喜）
  11. スペシャル医療クラークの導入効果（診療報酬請求に関わる各種書類の作成率向上）（滝川裕介、松島大介、北岡有喜）
  12. DPCデータを用いた医療機関の経営分析とその結果を経営改善に利活用するための方法論に関する研究（北岡有喜、滝川裕介、松島大介）
  13. 働き方改革を支援する医療分野のIoT：スマートグラスに関する研究（北岡有喜、湊拓巳、大岩秀行）
  14. スマートグラスによる体外循環技術の安全性向上に関する研究（湊拓巳、北岡有喜）

#### 第12研究部（東西医学研究部）

部長福井基成（呼吸器C呼吸器内科）

研究主幹金尾顕郎（客員）

鈴木雅雄（客員）

1. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する鍼治療を用いた長期予後の検討（L-CAT）（鈴木雅雄、福井基成、網本久敬、白石祐介、山城春華、白田全弘、北島尚昌、井上大生、片山優子、丸毛聡）
2. 早産児のストレス刺激が感覚感受性と神経運動発達に与える影響に関する研究（本田憲胤、澤田優子）
3. 心不全Frailtyの予後予測妥当性と心臓リハビリテーション効果に関する研究（上坂建太、吉田都、辻本実奈美）
4. 心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行に関連する因子の検討（上坂建太、吉田都、辻本実奈美）
5. 急性期脳卒中患者における誤嚥性肺炎合併後の嚥下状態の経過（豊浦尊真、國廣良、前坂奈緒、猪崎愛、高田智理、吉田都、佐藤慶彦、浦慎太郎、上坂建太、本田憲胤、後藤正憲、岩崎孝一）
6. 肝胆膵領域癌患者における周術期リハ栄養の有用性について（松岡森、本田憲胤、内田洋一朗）
7. パーキンソン病患者における下肢機能とバランス能力の関係（甲斐太陽、浦慎太郎）
8. 心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行に関連する因子の検討（上坂建太、吉田都、辻本実奈美）

9. 非侵襲的陽圧換気併用による収縮能の保たれた心不全の運動耐容能改善に関する研究（上坂建太、中根英策、猪子森明）
10. デイケアにおけるサーキットトレーニングの身体機能に及ぼす効果に観察研究（東本有司、本田憲胤、矢木崇善、渡辺健太）
11. 慢性閉塞性肺疾患患者における認知障害と運動時脳皮質酸素化との関連の検討（東本有司）
12. 極低出生体重児の身体活動と認知運動発達に関する研究（本田憲胤、澤田優子、水本洋、東本有司）
13. 慢性呼吸不全患者の胸郭形態変化と肺機能・運動機能・認知機能との関連（本田憲胤野村知里東本有司）
14. パーキンソン病における身体機能と体組成系の関連について（浦慎太郎、甲斐太陽）
15. パーキンソン病患者における二重課題負荷が方向転換動作時の移動軌跡に与影響（浦慎太郎、甲斐太陽）
16. ハイリスク新生児の発達支援（澤田優子、本田憲胤、成宮牧子、水本洋）
17. 心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行に関連する因子の検討（坂建太、吉田都、辻本実奈美）
18. 心不全Frailtyの関連因子ならびに心臓リハビリテーション効果に関する研究（上坂建太、吉田都、辻本実奈美）

## 論文

## 消化器センター消化器内科

1. Hiroki Yamashita Akira Kurita MD, PhD Shunjiro Azuma MD1, Yasushi Kudo MD1, Naomi Matsuzaki MD, Shujiro Yazumi MD, PhD Usefulness of immunohistochemical staining for MUC5AC in differentiating primary pancreatic cancer from pancreatic metastasis of breast cancer *Diagnostic Cytopathology* 2019
2. Makoto Sono, Akihisa Fukuda, Hiroshi Seno and Shujiro Yazumi Paraplegia as an initial manifestation of pancreatic cancer *Gastroenterology and Hepatology* 2019;3:353-354
3. Chikashi Terao, Masao Ota, Takeshi Iwasaki, Masahiro Shiokawa, Shuji Kawaguchi, Katsutoshi Kuriyama, Takahisa Kawaguchi, Yuzo Kodama, Izumi Yamaguchi, Kazushige Uchida, Koichiro Higasa, Motohisa Yamamoto, Kensuke Kubota, Shujiro Yazumi, Kenji Hirano, Yasufumi Masaki, Hiroyuki Maguchi, Tomoki Origuchi, Shoko Matsui, Takahiro Nakazawa, Hideyuki Shiomi, Terumi Kamisawa, Osamu Hasebe, Eisuke Iwasaki, Kazuo Inui, Yoshiya Tanaka, Koh-ichi Ohshima, Takashi Akamizu, Shigeo Nakamura, Seiji Nakamura, Takako Saeki, Hisanori Umehara, Tooru Shimosegawa, Nobumasa Mizuno, Mitsuhiro Kawano, Atsushi Azumi, Hiroki Takahashi, Tsuneyo Mimori, Yoichiro Kamatani, Kazuichi Okazaki, Tsutomu Chiba, Shigeyuki Kawa, Fumihiko Matsuda, on behalf of the Japanese IgG4-Related Disease Working Consortium \*IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study *Lancet Rheumatology* 2019
4. Iwano K, Kurita A, Azuma S, Yazumi S. Pancreatic Schwannoma: A Rare Pancreatic Tumor *Intern Med* 2019
5. Kurita A, Yasukawa S, Zen Y, Yoshimura K, Ogura T, Ozawa E, Okabe Y, Asada M, Nebiki H, Shigekawa M, Ikeura T, Eguchi T, Maruyama H, Ueki T, Itonaga M, Hashimoto S, Shiomi H, Minami R, Hoki N, Takenaka M, Itokawa Y, Uza N, Hashigo S, Yasuda H, Takada R, Kamada H, Kawamoto H, Kawakami H, Moriyama I, Fujita K, Matsumoto H, Hanada K, Takemura T, Yazumi S. Kurita A, Yasukawa S, Zen Y, Yoshimura K, Ogura T, Ozawa E, Okabe Y, Asada M, Nebiki H, Shigekawa M, Ikeura T, Eguchi T, Maruyama H, Ueki T, Itonaga M, Hashimoto S, Shiomi H, Minami R, Hoki N, Takenaka M, Itokawa Y, Uza N, Hashigo S, Yasuda H, Takada R, Kamada H, Kawamoto H, Kawakami H, Moriyama I, Fujita K, Matsumoto H, Hanada K, Takemura T, Yazumi S. Comparison of a 22-gauge Franseen-tip needle with a 20-gauge forward-bevel needle for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis: a prospective randomized, controlled multicenter study. *GIE* 2019
6. Sono M, Fukuda A, Yazumi S. Refractory Perforated Gastric Ulcer After Particle Beam Radiation Therapy Followed By Bevacizumab Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019
7. Kurita A, Kudo Y, Yoshimura K, Takemura T, Mori Y, Azuma S, Sono M, Yamakawa K, Watanabe K, Nishimura S, Yamashita H, Akiyama S, Omatsu M, Yazumi S. Comparison between a rotatable sphincterotome and a conventional sphincterotome for selective bile duct cannulation. *Endoscopy* 2019
8. Iwano K, Fukunaga T, Yazumi S. Pseudotumor Mimicking a Mass within the Inferior Vena Cava. *Intern Med* 2019
9. Iwano K, Kurita A, Mori Y, Azuma S, Yazumi S. Endoscopic papillary large balloon dilation for pancreatic duct stone: a first report. *Endoscopy* 2019

10. Iwano K, Kurita A, Yazumi S. Follicular cholangitis mimicking perihilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2019
11. Iwano K, Kurita A, Yazumi S. Multi-stent technique via one endoscopic ultrasonography-guided hepaticogastrostomy fistula for malignant hilar obstruction. *Digestive Endoscopy* 2019

消化器センター消化器外科

1. T. Yamamoto, Y. Uchida and H. Terajima. Clinical impact of margin status on survival and recurrence pattern after curative-intent surgery for pancreatic cancer. *Asian J Surg* 42(1): 93-99, 2019
2. Shogo Kobayashi, Hiroaki Nagano, Akira Tomokuni, Kunihito Gotoh, Daisuke Sakai, Etsuro Hatano, Satoru Seo, Hiroaki Terajima, Yoichiro Uchida, Tetsuo Ajiki, Hironaga Satake, Keiko Kamei, Taiji Tohyama, Tetsuro Hirose, Iwao Ikai, Satoshi Morita, and Tatsuya Ioka. A prospective, randomized phase II study of adjuvant gemcitabine versus S-1 after major hepatectomy for biliary tract cancer (KHBO 1208). *Kansai Hepato-Biliary Oncology Group Ann Surg*: 270(2), 230-237, 2019 [Epub Date: 2018/10/20]
3. T. Miyauchi, Y. Uchida, K. Kadono, H. Hirao, J. Kawasoe, T. Watanabe, S. Ueda, K. Jobara, T. Kaido, H. Okajima, H. Terajima, S. Uemoto. Preventive effect of antioxidative nutrient-rich enteral diet against liver ischemia and reperfusion injury. *J Parenter Enteral Nutr* 43(1): 133-144, 2019
4. Hiroshi Okabe, Hiroaki Hata, Hisahiro Hosogi, Shugo Ueda, Shuji Ota, Yousuke Kinjo, Nobuaki Hoshino, Shigeo Hisamori, Shigeru Tsunoda, Kazutaka Obama, and Yoshiharu Sakai on behalf of The Kyoto University Surgical Oncology Group (KUSOG). A Phase 2 Study of Induction Chemotherapy Using Docetaxel, Cisplatin, and S-1 for Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis (KUGC06). *Ann Surg Oncol* 26(6): 1779-1786, 2019 [Epub Date: 2019/2/14]
5. Yoichiro Uchida. Investigations into ischaemia and reperfusion injury. *Impact* 2019:18-20, 2019
6. Tomoyuki Miyauchi, Yoichiro Uchida, Kentaro Kadono, Hirofumi Hirao, Junya Kawasoe, Takeshi Watanabe, Shugo Ueda, Hideaki Okajima, Hiroaki Terajima, and Shinji Uemoto. Up-regulation of FOXO1 and reduced inflammation by  $\beta$ -hydroxybutyric acid are essential diet restriction benefits against liver injury. *PNAS* 116(27):13533-13542, 2019
7. Takaya Handa, Hiroyuki Suzuki, Hiroyuki Matsubara, Hiroaki Terajima and Tatsuo Tsukamoto. Unusual communication of an embedded peritoneal dialysis catheter with the colon before use: a case report with literature review. *Renal Replacement Therapy* 5:1-6, 2019
8. 上村良、内田洋一朗、伊藤聖顕、岡本共弘、上田修吾、寺嶋宏明. 内視鏡下経胃的ドレナージ後に根治術を行った網膜膿瘍合併十二指腸癌の1例. *日臨外会誌* 80(7), 1309-1314, 2019
9. Takahito Minami, Takamichi Ishii, Kentaro Yasuchika, Ken Fukumitsu, Satoshi Ogiso, Yuya Miyauchi, Hidenobu Kojima, Takayuki Kawai, Ryoya Yamaoka, Yu Oshima, Hiroshi Kawamoto, Maki Kotaka, Katsutarō Yasuda, Kenji Osafune, and Shinji Uemoto. Novel hybrid three-dimensional artificial liver using human induced pluripotent stem cells and a rat decellularized liver scaffold. *Regen Ther* 10:127-133, 2019
10. 岡本共弘、内田洋一朗、西村貴文、寺嶋宏明. 固形がんに伴うDICに対する緩和治療としてのrTMの新たな可能性. *Thromb Med* 9巻4号, 366-370, 2019
11. Hiroki Hashida, Masato Sato, Yukiko Kumata, Motoko Mizumoto, Masato Kondo, Hiroyuki Kobayashi, Takehito Yamamoto, Hiroaki Terajima, Satoshi Kaihara. Usefulness of laparoscopic



- posterior rectopexy for complete rectal prolapse: A cohort study *Int J Surg* 72: 109-114, 2019"
12. 岡本共弘、内田洋一朗、伊藤聖頭、寺嶋宏明緻密な手術戦略により安全に摘出し得た超巨大脾血管腫の1例手術 *74(2)*, 243-249, 2020
  13. Tomoaki Yoh, François Cauchy, Takayuki Kawai, Anne-Sophie Schneck, Bertrand Le Roy, Claire Goumard, Ailton Sepulveda, Safi Dokmak, Olivier Farges, Olivier Scatton, and Olivier Soubrane Laparoscopic right hepatectomy using the caudal approach is superior to open right hepatectomy with anterior approach and liver hanging maneuver: a comparison of short-term outcomes *Surg Endosc* 34(2), 636-645, 2020 [Epub Date: 2019/5/6]
  14. Gen Yamamoto, Kojiro Taura, Iwao Ikai, Takahisa Fujikawa, Ryuta Nishitani, Satoshi Kaihara, Masazumi Zaima, Hiroaki Terajima, Tsunehiro Yoshimura, Yukinori Koyama, Kazutaka Tanabe, Takahiro Nishio, Yukihiro Okuda, Yoshinobu Ikeno, Kenji Yoshino, Keita Fukuyama, Satoru Seo, Etsuro Hatano, Shinji Uemoto ALPlat criterion for the resection of hepatocellular carcinoma based on a predictive model of posthepatectomy liver failure *Surgery* 167(2), 410-416, 2020 [Epub Date: 2019/9/21]

#### 心臓センター循環器内科

1. Takeji Y, et al.; CURRENT AS registry Investigators. Clinical outcome after surgical aortic valve replacement in low-risk Japanese patients with severe aortic stenosis. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020 Mar 13.
2. Kato T, et al. Association with Controlling Nutritional Status (CONUT) Score and In-hospital Mortality and Infection in Acute Heart Failure. *Sci Rep.* 2020 Feb 24;10(1):3320.
3. Takeji Y, et al.; on behalf of the CURRENT AS Registry Investigators and K-TAVI Registry Investigators. Transcatheter Aortic Valve Implantation vs. Surgical Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis in Real-World Clinical Practice. *Circ J.* 2020 Feb 1.
4. Kushiya A, et al.; CURRENT AS Registry Investigators. Age-Related Differences in the Effects of Initial Aortic Valve Replacement vs. Conservative Strategy on Long-Term Outcomes in Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circ J.* 2020 Jan 24;84(2):252-261.
5. Minamino-Muta E, et al.; CURRENT AS Registry Investigators. Decline in Left Ventricular Ejection Fraction During Follow-Up in Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Dec 23;12(24):2499-2511.
6. Seko Y, et al. Association of the low e' and high E/e' with long-term outcomes in patients with normal ejection fraction: a hospital population-based observational cohort study. *BMJ Open.* 2019 Nov 21;9(11):e032663.
7. Morita Y, et al. Temporal trends in prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2020 Jan;43(1):33-42.
8. Kato T, et al. Association between abnormal myocardial scintigraphy findings and long-term outcomes for elderly patients 85 years or older: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Nov 6;19(1):246.
9. Seko Y, et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Hypertension. *Hypertension.* 2019 Dec;74(6):1357-1365.
10. Takeji Y, et al.; CURRENT AS registry Investigators and the K-TAVI registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation versus conservative management for severe aortic stenosis in real clinical practice. *PLoS One.* 2019

Sep 26;14(9):e0222979.

11. Kimura Y, et al. Left Ventricular Diastolic Function During the Normal Peripartum Period. *Circ J*. 2019 Oct 25;83(11):2265-2270.
12. Hayashi H, et al. Prognostic significance of moderate primary mitral regurgitation and concomitant paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2019 Sep 13. pii:S0914-5087(19)30276-X.
13. Ishii M, et al; CURRENT AS Registry Investigators. Reasons for Choosing Conservative Management in Symptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis- Observations From the CURRENT AS Registry. *Circ J*. 2019 Aug 23;83(9):1944-1953.
14. Seko Y, et al. Association with left atrial volume index and long-term prognosis in patients without systolic dysfunction nor atrial fibrillation: an observational study. *Heart Vessels*. 2020 Feb;35(2):223-231.
15. Morita Y, et al. Thirty-Day Readmission After Infective Endocarditis: Analysis From a Nationwide Readmission Database. *J Am Heart Assoc*. 2019 May 7;8(9):e011598.
16. Hayashi H, et al. Impact of stroke volume on prognostic outcome in patients with atrial fibrillation and concomitant heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2019 Apr;73(4):307-312.
17. Shiba M, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis: A cross-sectional patient-population study in a Japanese hospital. *J Cardiol*. 2019 Apr;73(4):276-279.
18. Amano M, et al. Impact of concomitant tricuspid regurgitation on long-term outcomes in severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar 1;20(3):353-360.

#### 心臓センター心臓血管外科

1. Miura S, Inoue K, Kumamaru H, Yamashita T, Hanyu M, Shirai S, Ando K Clinical impact of pathology-proven etiology of severely stenotic aortic valves on mid-term outcomes in patients undergoing surgical aortic valve replacement *PLoS One*. 2020 Mar 10;15(3) : e0229721.
2. Takeji Y, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Ehara N, Nakagawa Y, Kato T, Tazaki J, Kato ET, Yaku H, Yoshikawa Y, Tada T, Hanyu M, Kadota K, Komiya T, Ando K, Kimura T Diabetes Mellitus and Long-Term Risk for Heart Failure After Coronary Revascularization *CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort Investigators* *Circ J*. 2020 Feb 25;84(3):471-478.
3. Morita Y, Hamaguchi T, Yamaji Y, Hayashi H, Nakane E, Haruna Y, Haruna T, Hanyu M, Inoko M Temporal trends in prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients undergoing percutaneous coronary intervention *Clin Cardiol* 2020 Jan;43(1):33-42.
4. Inoue S, Nakao K, Hanyu M, Hayashida K, Shibahara H, Kobayashi M, Asaoka M, Nishikawa K, Clancy S, Koshiishi J, Sakamaki H Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using a Balloon-Expandable Valve in Japan: Experience From the Japanese Pilot Health Technology Assessment *Value Health Reg Issues*. 2019 Oct 25;21:82-90.
5. Matsumura-Nakano Y, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Ando K, Yamaji K, Shizuta S, Sakata R, Hanyu M, Shimamoto M, Komiya T, Kimura T Surgical Ineligibility and Long-Term Outcomes in Patients With Severe Coronary Artery Disease *CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators* *Circ J*. 2019 Sep 25;83(10):2061-2069.
6. Watanabe H, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Tazaki J, Watanabe H, Natsuaki M, Minatoya K, Hanyu M, Komiya T, Kimura

- TPercutaneous coronary intervention versus coronary arterial bypass grafting in patients with multi-vessel coronary revascularization (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG registry/cohort-2)CREDO-Kyoto PCI/CABG registry/cohort-2 investigatorsCatheter Cardiovasc Interv. 2019 Aug 7.
7. Nakatsu T, Minakata K, Tanaka S, Minatoya K Intermediate-term outcomes of aortic valve replacement with bioprosthetic or mechanical valves in patients on hemodialysisPROGRESS-Kyoto InvestigatorsJ Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Jun;157(6):2177-2186.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.104. Epub2018 Sep Erratum in: J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Jan 7;
  8. Miura S, Yamashita T, Hanyu M, Kumamaru H, Shirai S, Ando KPropensity score-matched analysis of patients with severe aortic stenosis undergoing surgical aortic valve replacementOpen Heart. 2019 May 21;6(1):e000992.
  9. Morita Y, Haruna T, Haruna Y, Nakane E, Yamaji Y, Hayashi H, Hanyu M, Inoko M.Thirty-Day Readmission After Infective Endocarditis: Analysis From a Nationwide Readmission DatabaseJ Am Heart Assoc. 2019 May 7;8(9):e011598.

## 小児科

1. Mikami T, Mizumoto H, Katayama T, Hata D.Transition of gastric pH after birth for verification of feeding tube placement.Pediatr Int. 2019; 61: 832-834
2. Shibata A. Kasai M. Hoshino A. Miyagawa T. Matsumoto H. Yamanaka G.Kikuchi K. Kuki I. Kumakura A. Hara S. Shiihara T. Yamazaki S. Ohta M.Yamagata T. Takanashi J. Kubota M. Oka A. Mizuguchi M.Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy.Brain Dev. 2019 Nov;41(10):862-869.
3. 荒井篤、塩田光隆、伊藤由作、木村美輝、加藤健太郎、阿部純也、嵯峨謙一、遠藤耕介、諸富嘉樹、佐藤正人、秦大資骨髄検査時に急性呼吸不全を来した前縦隔腫瘍の3歳女児例小児科臨床 72(7):839-843,2019
4. 大岩香梨、阿部純也、水本洋、遠藤耕介、佐藤正人、秦大資腸回転異常症術後に持続する胆汁性胃残とCRP上昇から新生児・乳児消化管アレルギーと診断した1例小児科60(13):1831-1835,2019
5. 榊野浩彰、水本洋、木村美輝、秦大資Rh-D陰性母体から出生した胎児母体間輸血症候群による重症貧血の正期産児例日本周産期新生児医学会雑誌55巻4号1032-1036. 2019年
6. 石嶺里枝、中川権史、阿部純也、羽田敦子、秦大資水痘罹患後にメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) 菌血症と左大腿部の化膿性筋炎・骨髄炎を発症した1乳児例小児科第60巻第9号1303-1308頁2019年
7. 伊藤由作、塩田光隆、野末圭祐、榊野浩彰、飯塚千紘、木村美輝、三上貴司、南原利彦、水本洋、梅田雄嗣、平松英文、渡邊健一郎、伊藤悦朗、足立壮一、秦大資一過性骨時異常増殖症と鑑別を要した急性巨核芽球性白血病の新生児の一例日本小児血液・がん学会雑誌56(3): 343-347, 2019
8. 吉村元文、塩田光隆、澤田彩李、伊藤由作、澤田健、遠藤耕介、佐藤正人、梅田雄嗣、滝田順子、秦大資ETV6-NTRK3 融合遺伝子変異を伴う先天性間葉芽腎腫の乳児例日本小児放射線学会雑誌J Jpn Soc Pediatr Radiol 36(1):46-51, 2020
9. Mizumoto H, Kimura M, Hata D. Colonic perforation in a term newborn with hereditary protein C deficiency.Indian Pediatr. 56: 1057-1059,2019
10. O Iki Y, Hata A, Fukuyama M, Yoshioka T, Watanabe K, Asari S, Hata D.Successful Conservative Treatment of Mycotic Pulmonary Artery Aneurysms Caused by MRSA Bacteremia.Pediatrics 144(5)e20190672 2019
11. Yoichi Iki, Atsuko Hata, Midori Fukuyama, Takakazu Yoshioka, Ken Watanabe,Seishi Asari, Daisuke Hata.Successful Conservative Treatment of Mycotic Pulmonary Artery Aneurysms

Caused by MASA Bacteremia. *Pediatrics* 144(5)e20190672 2019

12. Yuiko Sato, Mitsutaka Shiota, Kouta Sasaki, Atsuko Hata, Daisuke Hata Early therapy with corticosteroid and surfactant for acute idiopathic pulmonary hemorrhage in infants: Two case reports *Medicine* (in press)

#### 形成外科

1. Nakano, N., Kanekiyo, K., Yamada Y., Tamachi, M., Suzuki, Y., Fukushima, M., Saito, F., Abe, S., Tsukagoshi, C., Miyamoto, C., Ide, C. Structures of Filum Terminale and Characteristics of Ependymal Cells of Its Central Canal in Rats. *Brain Res.* Mar 15;1707:208-215. 2019

#### 皮膚科

1. Eriko Adachi, Gyohei Egawa, Kenji Kabashima Case of capecitabine - induced severe erosional radiation recall dermatitis in a patient with breast cancer *The Journal of Dermatology* Volume 46, Issue 10 First published: 14 May 2019 Onlineのみ <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14920>
2. 北口紘子、白瀬智之、奥野知子、水本智咲、石河利広、吉川義頭 多発性骨髄腫に合併した臍黄色腫とびまん性扁平黄色腫の1例 皮膚科の臨床 62 (3), 345-349, 2020

#### 呼吸器センター 呼吸器内科

1. Arai T, Kida H, Ogata Y, Marumo S, Matsuoka H, Gohma I, Yamamoto S, Mori M, Sugimoto C, Tachibana K, Akira M, Edahiro R, Hamasaki T, Inoue Y; Osaka Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia Research Group; Recombinant thrombomodulin for acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology.* 2019 Jul;24(7):658-666. doi: 10.1111/resp.13514. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30835911
2. Ito A, Ito I, Inoue D, Marumo S, Ueda T, Nakagawa H, Taki M, Nakagawa A, Tatsumi S, Nishimura T, Shiota T, Ishida T; The utility of serial procalcitonin measurements in addition to pneumonia severity scores in hospitalised community-acquired pneumonia A multicentre, prospective study. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar;92:228-233. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.018. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981766
3. Maetani T, Shima H, Shiraishi Y, Marumo S; Case of summer-type hypersensitivity pneumonitis complicated with IgA nephropathy. *BMJ Case Rep* 2019 12(6) e228785.
4. Inoue D, Marumo S, Ishii H, Fukui M. Secondary pulmonary alveolar proteinosis during corticosteroid therapy for organising pneumonia associated with myelodysplastic syndrome *BMJ Case Rep* 2019 12(9) e231055.
5. Shirata M, Tamaru A, Marumo S, Fukui M Mycobacterium triplex pulmonary disease in an immunocompetent host A case report and literature review *IDCases* 2019 18 e00648.
6. Yamada S, Kawakami D, Ohira J, Ueta H Airway Obstruction Caused by Mucinous Material Adherent to the Epiglottis in a Patient with a Progressive Neurological Disorder An Unusual Case of a Condition Mimicking Acquired Laryngomalacia *Intern Med* 2019 58(18) 2711-2714.
7. 富井啓介、門脇 徹、北島尚昌、福井基成、永田一真、堀江健夫、阿部博樹、奥田みゆき、丞々弥生、坪井知正、仁多寅彦、蝶名林直彦 在宅ハイフローセラピーの現状 日呼び誌 2019 28(2) 291-297
8. 北島尚昌、福井基成 慢性呼吸不全患者における睡眠時低換気と在宅NPPV導入の実際 難病と在宅ケア 2019 25(4) 41-46

#### 呼吸器センター呼吸器外科

1. Ryota Sumitomo, Tatsuya Hirai, Masaaki Fujita, Hiroaki Murakami, Yosuke Otake, Cheng-long Huang. PD-L1 expression on tumor-infiltrating immune cells is highly associated with M2 TAM and aggressive malignant potential in patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 136: 136-144, 2019
2. Ryota Sumitomo, Tatsuya Hirai, Masaaki Fujita, Hiroaki Murakami, Yosuke Otake, Cheng-long Huang. M2 tumor-associated macrophages promote tumor progression in non-small cell lung cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* 18: 4490-4498, 2019
3. Hidenori Ando, Amr S. Abu Lila, Cheng-long Huang, et al. A simplified method for manufacturing RNAi therapeutics for local administration. *International Journal of Pharmaceutics* 564: 256-262, 2019
4. Ando H, Fukushima M, Eshima K, Hasui T, Shimizu T, Ishima Y, Huang C, Wada H, Ishida T. Cheng-long Huang, Tatsuhiro Ishida, et al. A novel intraperitoneal therapy for gastric cancer with DFP-10825, a unique RNAi therapeutic targeting thymidylate synthase, in peritoneally disseminated xenograft model. *Cancer Medicine* 2019 (in-press)
5. 黄政龍肺がん診療室：医療の進歩に感謝大阪から肺がんをなくす会ニュース・レター第17号2019
6. 住友亮太、村上裕亮、大竹洋介、黄政龍、肺葉切除における肺動静脈の切離順序と肺うっ血に関する検討日本呼吸器外科学会雑誌33 (6): 588-592, 2019

## 腎臓内科

1. Yamada H, Doi K, Tsukamoto T, Kiyomoto H, Yamashita K, Yanagita M, Terada Y, Mori K. Low-dose atrial natriuretic peptide for prevention or treatment of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019 Feb 11;23(1):41
2. Yagita M, Hata S, Miyata H, Kakita H, Tsukamoto T, Muso E, Fujita M. Systemic Lupus Erythematosus Associated with Ovarian Cancer. *Intern Med*. 2019 Mar 1;58(5):731-735.
3. Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Arimura Y, Makino H, Matsuo S. Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2019 Mar;23(3):387-394
4. Kato T, Ushioji Y, Yokoyama H, Hara S, Matsunaga A, Muso E, Saito T. A case of apolipoprotein E2/2 showing non-immune membranous nephropathy-like glomerular lesions with foamy changes. *CEN Case Rep*. 2019 May;8(2):106-111
5. Nanayakkara S, Senevirathna ST, ML D, Harada KH, Chandrajith R, Hitomi T, Abeysekera T, Muso E, Watanabe T, Koizumi A. Systematic evaluation of exposure to trace elements and minerals in patients with chronic kidney disease of uncertain etiology (CKDu) in Sri Lanka. *J Trace Elem Med Biol*. 2019 Jul;54:206-213
6. Shinzawa M, Tanaka S, Tokumasu H, Takada D, Tsukamoto T, Yanagita M, Kawakami K. Association of Low Birth Weight With Childhood Proteinuria at Age 3 Years: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2019 Jul;74(1):141-143
7. Tsukamoto T, Miyata M, Hirata N, Hosoi N, Matsumura Y, Akiba T. Modification of the Dialysate Port of Plasma Separators for Safe Blood Purification in Japan. *Ther Apher Dial* 2019 Oct;23(5):396-403

8. Yano K, Suzuki H, Oda T, Ueda Y, Tsukamoto T, Muso E Crescentic poststreptococcal acute glomerulonephritis accompanied by small vessel vasculitis: case report of an elderly male *BMC Nephrol.* 2019 Dec 18;20(1):471
9. Saito T, Matsunaga A, Fukunaga M, Nagahama K, Hara S, Muso E Apolipoprotein E-related glomerular disorders. *Kidney Int* 2020 Feb;97(2):279-288
10. 塚本達雄より安全な血液浄化を提供するために～現場からの発信と製品開発例～日本血液浄化技術学会誌27巻1号2-7, 2019
11. 塚本達雄【AKI診療のエビデンスと課題】AKIに対する血液浄化療法臨床透析35巻6号605-610, 2019
12. 林綾乃、鈴木洋行、藤田昌昭、井村嘉孝、塚本達雄血栓性微小血管症を伴う強皮症腎クリーゼに対して血漿交換が奏功した1例日本アフエレンシス学会雑誌、38巻3号291-295、2019
13. 斉藤喬雄、松永彰、武曾恵理、福永恵【全身性疾患と腎update】(第2章)代謝性疾患脂質代謝障害・腎臓専門医の視点より腎と透析86巻増刊Page166-170、2019
14. 武曾恵理：【IgA腎症-診断・治療の最新動向-】IgA腎症の治療学IgA腎症と抗血小板・抗凝固療法日本臨床77巻4号Page696-702、2019

## -血液内科

1. Kazuyo Yamamoto, Toshio Kitawaki, Naoshi Sugimoto, Haruyuki Fujita, Yumi Kawase, Akifumi Takaori-Kondo, Norimitsu Kadowaki Anti-inflammatory modulation of human myeloid-derived dendritic cell subsets by lenalidomide. *Immunol Lett.* 2019 Jul;211:41-48
2. A. Yonezawa, Y. Otani, T. Kitano, M. Mori, S. Masui, Y. Isomoto, M. Tsuda, S. Imai, Y. Ikemi, M. Denda, Y. Sato, S. Nakagawa, T. Omura, T. Nakagawa, I. Yano, M. Hayakari, A. Takaori-Kondo, and K. Matsubara Concentration and Glycoform of Rituximab in Plasma of Patients with B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Pharm Res.* 2019. 36(6): p. 82.
3. Maruyama, D., H. Nagai, N. Fukuhara, T. Kitano, T. Ishikawa, and T. Nishikawa Final analysis of a phase II study of ibrutinib in Japanese patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* 2019. 59(2): p. 98-100.
4. Kazuma, Y., Y. Shimazu, M. Hishizawa, M. Nishikori, T. Kitano, T. Kondo, K. Yamashita, and A. Takaori-Kondo Effectiveness of cord blood transplantation for the treatment of refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a series of three cases. *Bone Marrow Transplant.* 2019. 54(10): p. 1710-1712.
5. Iwasaki, M., J. Kanda, M. Hishizawa, T. Kitano, T. Kondo, K. Yamashita, and A. Takaori-Kondo Effect of laminar air flow and building construction on aspergillosis in acute leukemia patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019. 19(1): p. 38.
6. 柴田翔、北野俊行、岡本吉央、瀧内曜子、山本和代、田端淑恵、饗庭明子、吉田裕治、南谷泰仁、小川誠司、有馬靖佳 網羅的遺伝子検査によって診断が確定した本態性血小板血症 *臨床血液* 2019. 60(12): p. 1630-1634.
7. 岡本吉央、田端淑恵、柴田翔、瀧内曜子、山本和代、饗庭明子、北野俊行、有馬靖佳 二重微小染色体による MYC 遺伝子増幅を認めた非定型慢性骨髄性白血病 *臨床血液* 2019. 60(11): p. 1538-1543.
8. Takahiko Ito, Natsuka Tojo, Keiko Takashiro, Kouhei Yoshimura, Kazuyo Yamamoto, Shigeo Hara, Kouhei Takesue, Naoko Yoshimatu, Toshiyuki Obata, Noriko Takahara IgM-mediated Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: An Autopsy Report. *Intern Med.* 2019 Apr 1;58(7):999-1002
9. Nagano, M., T. Ayaki, N. Koita, T. Kitano, M. Nishikori, N. Goda, S. Minamiguchi, A. Ikeda, A.

- Takaori-Kondo, and R. Takahashi Recurrent Epstein-Barr Virus-positive (EBV+) Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) in a Patient with Clinical Features of Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids (CLIPPERS). *Intern Med*, 2019. 58(6): p. 849-854.
10. Kishimoto, W., Y. Takiuchi, Y. Nakae, S. Tabata, A. Fukunaga, N. Matsuzaki, Y. Yuba, T. Kitano, and N. Arima A case of AITL complicated by EBV-positive B cell and monoclonal plasma cell proliferation and effectively treated with lenalidomide. *Int J Hematol*, 2019. 109(4): p. 499-504.
  11. Iemura, T., T. Kitano, A. Ishii, M. Hishizawa, T. Kondo, K. Yamashita, and A. Takaori-Kondo Metronidazole-induced encephalopathy during treatment for refractory diarrhea after cord blood transplantation. *Clin J Gastroenterol*, 2019. 12(5): p. 414-419.

## リウマチ膠原病内科

1. Yamamoto H, Nakajima T, Kawahara R, Nakabo S, Hashimoto M, Yamamoto W, Masuda I, Ito H, Mimori T, Fujii Y. Evaluation of risk factors for atherosclerosis using carotid ultrasonography in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jul;22(7):1312-1318.
2. Sumitomo R, Hirai T, Fujita M, Murakami H, Otake Y, Huang CL. PD-L1 expression on tumor-infiltrating immune cells is highly associated with M2 TAM and aggressive malignant potential in patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019 Oct;136:136-144.
3. Kawahara R, Nakabo S, Shimizu M, Yamamoto H, Sasai T, Nishida Y, Funakoshi S, Gon Y, Taniguchi M, Nakajima T, Hiwa R, Hashimoto M, Tomizawa T, Azukizawa M, Nishitani K, Murata K, Tanaka M, Ito H, Mimori T, Fujii Y. Feasibility of patient-oriented ultrasound joint selection: Cross-sectional observational study on rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019 Oct 28:1-7. [Epub ahead of print]
4. Sumitomo R, Hirai T, Fujita M, Murakami H, Otake Y, Huang CL. M2 tumor-associated macrophages promote tumor progression in non-small-cell lung cancer. *Exp Ther Med*. 2019 Dec;18(6):4490-4498.
5. Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, Imura Y, Yagita M, Yoshifuji H, Hirata S, Nojima T, Sugiyama E, Hatta K, Taguchi Y, Katayama M, Tanizawa K, Handa T, Uozumi R, Akizuki S, Murakami K, Hashimoto M, Tanaka M, Ohmura K, Mimori T. Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy With High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Mar;72(3):488-498.
6. 林綾乃、鈴木洋行、藤田昌昭、井村嘉孝、塚本達雄血栓性微小血管症を伴う強皮症腎クリーゼに対して血漿交換が奏功した1例日本アフェレシス学会雑誌38巻3号Page291-295

## 脳神経内科

1. Kimura K, Okada Y, Fujii C, Komatsu K, Takahashi R, Matsumoto S, Kondo T. Clinical characteristics of autoimmune disorders in the central nervous system associated with myasthenia gravis. *J Neurol*. 2019 Jul 24. doi: 10.1007/s00415-019-09461-3. [Epub ahead of print]
2. Tada Y, Kume K, Matsuda Y, Kurashige T, Kanaya Y, Ohsawa R, Morino H, Tabu H, Kaneko S, Suenaga T, Kakizuka A, Kawakami H. Genetic screening for potassium

- channel mutations in Japanese autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *J Hum Genet.* 2020 Apr;65(4):363-369
3. Toyama M, Okuma Y, Yamamoto M, Kashihara K, Yoshida K, Saiki H, Maeda T, Tsuboi Y, Takahashi Y, Nakayama T. Non-motor symptoms depending on motor severity in Japanese patients with Parkinson's disease: A multicenter cross-sectional study. *J Neurol Sci.* 2019 Dec 19;412:116641. doi: 10.1016/j.jns.2019.116641.
  4. Ikeda A, Nishioka K, Meng H, Takanashi M, Hasegawa I, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Li Y, Yoshino H, Mori A, Okuzumi A, Yamaguchi A, Nonaka R, Izawa N, Ishikawa KI, Saiki H, Morita M, Hasegawa M, Hasegawa K, Elahi M, Funayama M, Okano H, Akamatsu W, Imai Y, Hattori N. Mutations in CHCHD2 cause  $\alpha$ -synuclein aggregation. *Hum Mol Genet.* 2019 Dec 1;28(23):3895-3911.
  5. 山本真義、里井斉、松本禎之自覚的な発汗の左右差を伴うBrown-Sequard症候群に回盲部膿瘍と腹腔内の痛覚鈍麻を合併した急性脊髄炎の1例臨床神経, 59, 282-285, 2019.  
6 岡佑和、小松研一、津崎光司、松本禎之胸骨正中切開術後に腕神経叢障害を呈した3例末梢神経 2019;30:97-104.
  6. 岡佑和、小松研一、津崎光司、松本禎之胸骨正中切開術後に腕神経叢障害を呈した3例末梢神経 2019;30:97-104.

#### 脳神経外科

1. Yamamoto Y, Hashikata H, Toda H, Iwasaki K. Nervus intermedius section to mobilize the anterior inferior cerebellar artery in microvascular decompression surgery for hemifacial spasm: a technical case report. *World Neurosurg*2019;122:491-494
2. 辻博文、後藤正憲、箸方宏州、岩崎孝一海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻術後および医原性S状静脈洞閉塞後に新規形成された多発硬膜動静脈瘻の1例脳神経外科ジャーナル2020;29 (3) :207-214
3. Goto M, Hashikata H, Toda H, Iwasaki K Parent Artery Stenosis and Visual Disturbance after Balloon-assisted Coil Embolization of an Unruptured Cerebral Aneurysm: A Case Report. *Journal of Neuroendovascular Therapy*2019;13:376-381
4. 後藤正憲、箸方宏州、三木義仁、岩崎孝一傍矢状洞髄膜腫の摘出術後に新規出現した硬膜動静脈瘻に対し皮質静脈直接穿刺による塞栓術を行った1 例脳血管内治療早期公開

#### 乳腺外科

1. Tsuyuki S, Yamagami K, Yoshiyoshi H, Sugie T, Mizuno Y, Tanaka S, Kato H, Okuno T, Ogura N, Yamashiro H, Takuwa H, Kikawa Y, Hashimoto T, Kato T, Takahara S, Katayama T, Yamauchi A, Inamoto T. Effectiveness and safety of surgical glove compression therapy as a prophylactic method against nanoparticle albumin-bound-paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast.* 2019 Oct;47:22-27.
2. Takuwa H, Hagiwara R, Takahara S, Yamauchi A. Assisted reproductive technology is effective for but does not affect the prognosis of young patients with breast cancer: Experience in a single institution. *Breast J.* 2018 Nov;24(6):1001-1005.
3. Takuwa H, Saji S, Takada M, Takahara S, Yamauchi A. The relationship between serum E2 levels and recurrence in premenopausal, ER-positive breast cancer patients: A retrospective study. *Breast Dis.* 2018;37(4):185-190.

#### 臨床検査部

1. 中塚由香利, 宇野将一, 南奈月, 小林賢治, 土屋咲子, 田畑宏道当院における2004年と2017年のESBL産生大腸菌の比較について日本医学検査学会抄録集68回Page42(2019.05)
2. 前田季大子, 土井信也, 田畑博道臨床に役立つ検体検査情報の提供外来検体検査進捗状況の見える



化日本臨床検査自動化学会誌44巻4号Page545(2019.08)

3. 土肥慎哉, 前田記代子, 田畑宏道全自動電解質分析装置EA10Mの有用性 日本臨床検査自動化学会誌44巻4号Page516(2019.08)

#### 糖尿病内分泌内科

1. Keidai Y, Iwasaki Y, Honjo S, Aizawa-Abe M, Iwasaki K, Hamasaki A "Switched" metabolic acidosis in mitochondrial diabetes mellitus. J Diabetes Investig 2019;10: 1116-1117
2. Iwasaki Y, Sone M, Inagaki N Reversal of Cushing Pigmentation by Sunitinib J Endocr Soc 2019;3: 714-715
3. Seno Y, Iwasaki Y, Aizawa-Abe M, Iwasaki K, Yoshiji S, Honjo S, Hamasaki A Facilitating screening of Klinefelter syndrome among patients with diabetes J Diabetes Investig 2020;11: 506-507
4. Khotimah PH, Yoshikawa M, Hamasaki A, Sugiyama O, Okamoto K, Kuroda T Assessing the Impact of a New Released Medicine Towards Medication Strategy Using Graph Based Visualization International Conference on Computer, Control, Informatics and its Applications (IC3INA) 2020; DOI: 10.1109/IC3INA48034.2019.8949567
5. 本庶祥子生活習慣の工夫で血糖変動を安定させるための基礎知識糖尿病ケア 2019;16:1010-1012
6. 角田晃啓、上田覚、本庶祥子、石田梨奈、古河てまり多職種チームで開催する糖尿病教室～参加者からの質問分析～DM Ensemble 2019;8; 30-31

#### 栄養部

1. Noriko Kurokawa, et, al Determination of Cutoff Point of an Early Energy Target to Maximize Better Clinical Outcomes in SCU Patients with Cerebral Hemorrhage Bio Medical journal of Scientific & Technical Research, Volume 22-Issue 2, 14680-16485, 2019, 10 DOI: 10.26717/BJSTR.2019.22.003716

#### 整形外科

1. Tamura J, Asada A, Oota M, Matsuda Y Clinical results of the THA stem with double-tapered design and smooth surfaced titanium alloy for more than 10 years. Orthopaedic Proceedings. 2019 ; 101-B Supp : 4
2. 船本知里、塚本義博、麻田義之陳旧性指神経損傷に対する後骨間神経終末枝移植術の長期成績日本手外科学会雑誌.2019;36 (3) :295-297
3. 村上晃規吉田繁央、平雄一郎、泰永募不安定型大腿骨転子部骨折に対するNail長による成績比較骨折.2019;41 (3) :940-943
4. 船本知里、麻田義之外科的治療を行った上腕二頭筋橈骨滑液包炎の2例 日本肘関節学会雑誌 2019;26 (2) :199-201
5. 三輪晶子、中川泰彰、山田茂、向井章吾、佐治隆彦、瀬戸口芳正上腕骨小頭離断性骨軟骨炎との鑑別が困難であった上腕骨外側上顆裂離骨折の1例整形外科2019 ; 70 (13) : 1360-1363

#### 小児外科

1. 佐藤正人特集：技術認定医が解説する高難易度内視鏡外科手術：先天性横隔膜弛緩症（胸腔鏡、腹腔鏡）小児外科2019 : 51(4) ; 342-346
2. 荒井篤、塩田光隆、伊藤由作、木村美輝、加藤健太郎、安部純也、嵯峨謙一、遠藤耕介、諸富嘉樹、佐藤正人、秦大資骨髄検査時に急性呼吸不全を来した前縦隔腫瘍の3歳女児例小児科臨床 2019 : 72(7) ; 839-843

#### 産婦人科

1. 秦さおり、菅智美、多賀敦子、山本瑠美子、小菌祐喜、辻なつき、関山健太郎、樋口壽宏腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術後に重度下肢障害が残存した下肢コンパートメント症候群を併発した2例日本産科婦人科内視鏡学会雑誌Vol.35,No.1,P.131-137, 2019年
2. Matsuoka M, Taga A, Hata S, Yamamoto R, Ando Y, Kozono Y, Tsuji N, Sekiyama K, Higuchi T, Nagano T. Abnormal menstruation after radical trachelectomy and its effects on fertility. *J Obstet Gynaecol Res* 2019 Sep;45(9):1906-1912
3. Yamamoto R, Sekiyama K, Higuchi T, Ikeda M, Mikami M, Kobayashi Y, Nagase S, Yokoyama M, Enomoto T, Katabuchi H. Value and limitation of conization as a diagnostic procedure for cervical neoplasm. *J Obstet Gynaecol Res* 2019 Dec;45(12):2419-2424.
4. Sekiyama K, Ando Y, Taga A, Kozono Y, Higuchi T, Fujii S. Laparoscopic technique for step-by-step nerve-sparing Okabayashi radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Feb;30(2):276-277. doi: 10.1136/ijgc-2019-000726. Epub 2019 Oct 23.
5. 多賀敦子、関山健太郎、濱田航平、菅智美、秦さおり、奥田亜紀子、小菌祐喜、樋口壽宏腹腔鏡手術において子宮を吊り上げる工夫を行った症例および本術式の後方視的検討日本産科婦人科内視鏡学会雑誌Vol.35,No.2,P.340-344, 2019年

## 神経精神科

1. 山岸洋モデルとしての感情論理 (Ciompi) 精神科治療学34(10), 1149-1152, 2019.

## 耳鼻咽喉科

1. Kawai Y, Kishimoto Y, Sogami T, Suzuki R, Tsuji T, Hiwatashi N, Tateya I, Kanemaru SI, Nakamura T, Omori K, Hirano S. Characterization of aged rat vocal fold fibroblasts. *Laryngoscope*. 2019 Mar;129(3):E94-E101. doi: 10.1002/lary.27464. Epub 2018 Nov 19.
2. Kishimoto Y, Harada H, Funakoshi M, Miyamoto SI, Suehiro A, Kitamura M, Muto M, Tateya I, Omori K. Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery for elderly patients. *Auris Nasus Larynx*. 2019 Apr;46(2):279-284. doi: 10.1016
3. Hayashi K, Kikuchi M, Imai Y, Yamashita D, Hino M, Ito K, Shimizu K, Harada H, Shinohara S. Clinical Value of Fused PET/MRI for Surgical Planning in Patients With Oral/Oropharyngeal Carcinoma. *Laryngoscope*. 2019 Mar 21. doi: 10.1002/lary.27911
4. Hori R, Shinohara S, Kojima T, Kagoshima H, Kitamura M, Tateya I, Tamaki H, Kumabe Y, Asato R, Harada H, Kitani Y, Tsujimura T, Honda K, Ichimaru K, Omori k : Real-World Outcomes and Prognostic Factors in Patients Receiving Nivolumab Therapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2019 Sep 6;11(9). pii: cancers11091317. doi: 10.3390/cancers11091317.
5. Toru Miwa, Ryosei Minoda, Hidetake Matsuyoshi, Hiroki Takeda The effect of cochlear implants on vestibular-evoked myogenic potential responses and postural stability *Auris Nasus Larynx* 46(1), 50-57, 2019
6. Ryosei Minoda, Toru Miwa Non-microscopic Middle Ear Cholesteatoma Surgery: A Case Report of a Novel Head-Up Approach. *Otology & Neurotology* 40(6):1, 2019
7. Toru Miwa, Ryosei Minoda, Yoshihide Ishikawa, Tomohito Kajii, Yorihisa Orita, Takahiro Ohyama Role of Dach1 revealed using a novel inner ear-specific Dach1-knockdown mouse model. *Biology Open* 8(8):bio.043612, 2019
8. Toru Miwa, Kyoko Tachii, Fan-Yan Wei, Taku Kaitsuka, Kazuhito Tomizawa Intranasal Drug Delivery into Mouse Nasal Mucosa and Brain Utilizing Arginine-Rich Cell-Penetrating Peptide-Mediated Protein Transduction.

Int J Pept Res Ther (2019). <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09971-8>

9. Hiroki Takeda\*, Toru Miwa\*, Min Young Kim, Byung Yoon Choi, Yori-hisa Orita, Ryosei Minoda (\*:equal contributor) Prenatal electroporation-mediated gene transfer restores Slc26a4 knock-out mouse hearing and vestibular function (2019) . Scientific Reports 9, 17979, doi:10.1038/s41598-019-54262-3
10. 三輪徹、蓑田涼生熊本県耳鼻咽喉科における地震後めまい調査についての報告 *Equilibrium Research*78(2):93-101, 2019
11. Yuki Kusaba\*, Toru Miwa\*, Momoko Ise, Ryosei Minoda. (\*:equal contributor) Pharyngocutaneous fistula caused by dried 'Kombu' (edible seaweed) after total laryngectomy. *BMJ Case Rep.* 26:12(2), 2019

#### 健康管理センター

1. 榑原敦子、中山健夫、上田豊、伊藤ゆり、内田博之、小田切陽一、片山俊郎、樋口壽宏、小西郁生 たばこ子宮頸がんの密接な関連：出生コホートによる比較産婦人科の実際69巻4号2020年、金原書店(in press)

#### 病理診断科

1. Kishimoto W, Takiuchi Y, Nakae Y, Tabata S, Fukunaga A, Matsuzaki N, Yuba Y, Kitano T, Arima N. A case of AITL complicated by EBV-positive B cell and monoclonal plasma cell proliferation and effectively treated with lenalidomide. *Int J Hematol.* 2019 Apr;109(4):499-504.
2. Endo K, Sato M, Saga K, Higashio A, Yuba Y, Morotomi Y. Torsion of vermiform appendix: case report and review of the literature. *Surg Case Rep.* 2020 Jan 8;6(1):6

#### 薬剤部

1. 伊藤俊和、高橋有、上田覚、尾上雅英 バンコマイシンの血中濃度モニタリングにより目標血中濃度に到達できた超低出生体重児1例 TDM研究36(3):125-129(2019)
2. 近藤篤、上ノ山和弥、宇佐美友佳子、小林和博、三宅麻文、石川弘子、河原宏之、北野俊行、尾上雅英 悪性リンパ腫患者に対するリツキシマブ先行バイオ医薬品とバイオ後続品の Infusion Reaction 発現率の比較 日本病院薬剤師会雑誌55:1304-1309 (2019)

#### 第12研究部

1. 上坂建太、吉田都、辻本実奈美、本田憲胤、金川久美子、岡田麻佑、牧山由美、板原夢、中根英策、東本有司、猪子森明 入院期心不全患者に対する集団疾病管理指導による心不全再入院予防効果の検討 *心臓リハビリテーション*25(2) ; 194-198 2019
2. 本田憲胤 家族と一緒にいる赤ちゃんの発達ケア with NEO32 (1) ; 158-160 2019

#### 連携大学院

1. Miyauchi T, Uchida Y, Kadono K, Hirao H, Kawasoe J, Watanabe T, Ueda S, Okajima H, Terajima H, Uemoto S.  
Up-regulation of FOXO1 and reduced inflammation by  $\beta$ -hydroxybutyric acid are essential diet restriction benefits against liver injury,  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 116:13533-42, 2019
2. Uchida Y  
Investigations into ischaemia and reperfusion injury  
*Impact.* 2019:18-20, 2019
3. Miyauchi T, Uchida Y, Kadono K, Hirao H, Kawasoe J, Watanabe T, Ueda S, Jobara K, Kaido T,

Okajima H, Terajima H, Uemoto S.

The preventive effect of antioxidative nutrient-rich enteral diet against liver ischemia and reperfusion injury

J Parenter Enteral Nutr. 43:133-144, 2019

## 出版

## 消化器内科

1. 八隅秀二郎、工藤寧、栗田亮 膵胆道の内視鏡的インターベンション内科学書改訂第9版中山書店
2. 八隅秀二郎 日本消化器内視鏡学会専門医学術試験問題とその解説 Gastroenterological Endoscopy 日本消化器内視鏡学会誌2019;61(10):2434-2436
3. 八隅秀二郎、山内淳嗣改訂第5版臨床病態学改訂第五版臨床病態学南江堂P267-279 2020

## 呼吸器内科

1. 北島尚昌 薬物療法によるストレスコントロールの考え方：医師・ナースのためのNPPVまるごと事典 Respica 2019年夏季増刊p140-145
2. 福井基成 呼吸器疾患の治療-薬物療法-漢方医学、伊達洋至、平井豊博監修：最新呼吸器内科・外科学 pp282-290 株式会社メディカルレビュー社東京2019年11月
3. 福井基成 全身疾患に伴う肺疾患・肝臓疾患、炎症性腸疾患、胃食道逆流に伴う呼吸器疾患 伊達洋至、平井豊博監修：最新呼吸器内科・外科学 pp601-602 株式会社メディカルレビュー社東京2019年11月

## 循環器内科・不整脈科

1. 中根英策 心リハにつながる！10分でわかる心臓病 第5回：慢性心不全(拡張性; HF p EF) ハートナーシング 2020年 33巻 P60-61

## 脳神経内科

1. 松本禎之 特発性正常圧水頭症私の治療 [2019-20年度版] Page38、2019年、日本医事新報社

## 小児科

1. 水本洋 これで行く新生児呼吸管理呼吸管理の実際非侵襲的呼吸療法 ラリングアルマスク 周産期医学、49巻4号418-421頁、2019年
2. 水本洋 新生児の観察と見きわめ・介入ポイント FGR、late preterm、吸引分娩、低血糖、呼吸障害 etc. 出生前・後のリスクを見逃さない！新生児仮死で生まれた児ペリネイタルケア、38巻5号448-453頁、2019年
3. 水本洋 NICUにおけるCGM (continuous glucose monitoring) の応用 日本新生児成育医学会雑誌、4巻2号323-327、2019年
4. 水本洋 新生児医療67の臨床手技とケアタイミング、流れ&コツ、評価まで見える (第2章) 治療・検査の手技 (1節) 蘇生ラリングアルマスク (LMA) With NEO、秋季増刊45-48頁、2019年

## 小児外科

1. 佐藤正人 (協力委員) 内視鏡外科ガイドライン：小児外科領域 ヒルシュスプルング病 日本内視鏡外科学会ガイドライン2019
2. 諸富嘉樹 (協力委員) 内視鏡外科ガイドライン：ヘルニア領域 小児 日本内視鏡外科学会ガイドライン2019

## 栄養部

1. 高山祐美 血糖変動を安定させるおすすめレシピ 糖尿病ケア Vol.16(11):53-55, 2019 メディカ出版

## 耳鼻咽喉科

1. Shin-ichi Kanemaru. A tissue-engineering approach to tympanic membrane regeneration. The

Principles of Regenerative Medicine. p38-46, p95-104, 24, Jan, 2020,  
Editor Masanori Fukushima, Editorial/Translational Research Center for Medical Innovation,  
Kobe, Japan

2. 三輪徹、蓑田涼生人工内耳、生き物と音の事典生物音響学会編、2. 哺乳類1霊長類ほか2-32、2019、朝倉書店

#### 神経精神科

1. 高木賢一検査法. In：子安増生（監修），村井俊哉（編集），野間俊一（編集）：公認心理師のための精神医学 - 精神疾患とその治療，p.141-153金芳堂京都2020
2. 高木賢一身体症状症. In：宮地良樹（総編集）：各科スペシャリストが伝授 - 内科医が知っておくべき疾患102p.130-131中山書店東京2020
3. 波多腰桃子むずむず脚症候群，その他の睡眠関連障害治療薬. In：杉田尚子・諏訪太朗（編集），村井俊哉（監修）：精神科の薬 - 抗精神病薬・抗うつ薬・睡眠薬・抗認知症薬・・・はや調べノート p.216-225メディカ出版大阪2020

#### 薬剤部

1. 尾上雅英編集後記大阪府薬剤師会雑誌69(6)：92、2019.
2. 河野正憲新入局薬剤師研修会に参加してO.H.P.NEWS62(2)：15、2020.
3. 尾上雅英「薬剤部一同がやりがいを持ち、共に成長できる」組織を目指して 日本病院薬剤師会雑誌56:228-230 2020.
4. 尾上雅英BOOK Review月間薬事62:1692020.
5. 尾上雅英市販の痛み止めや風邪薬の正しい選び方・飲み方。処方薬との使い分けも eo健康 <https://eonet.jp/health/article/4104215.html>

#### 看護部

1. 佐藤恵美子：18. 既製孔、19. 自在孔、30. ロック式装具、装着式装具消化器ナーシング2019年秋季増刊号「ケア力UP!のポイント x 149ナースのためのストーマ用語辞典」メディカ出版（2019年秋）
2. 松尾文美：北野病院看護部が実践している子育て支援に向けた諸施策の推進「看護のチカラ」産労総合研究所（2019/12/1）
3. 松本忍：急性期現場の創傷ケアの基礎知識「呼吸・循環・脳実践ケア」12・1月号日総研出版（2019/12/20）
4. 釘宮真紀：MDR P Uの予防ケア「呼吸・循環・脳実践ケア」12・1月号日総研出版（2019/12/20）
5. 田中敦子：事例にみる乳がん患者と家族へのトータルケア「再発後，病状進行に伴い治療選択を求められる患者」看護技術2020年2月号Vol.66No.2メヂカルフレンド社（2020/2/20）
6. 松本忍：～術後急性期から使用可能であった凸型形状面板～エキスパートインフォメーションコンバテックジャパン株式会社

#### 第11研究部

1. 湊拓巳、北岡有喜、滝川裕介、白神幸太郎、片岡剛、大谷直哉、嵯峨根由奈、瀬津健太郎スマートグラスによる体外循環技術の安全性向上に関する研究 公益財団法人政策医療振興財団研究助成事業報告書(平成30年度)2019, 233-238
2. 湊拓巳、嵯峨根由奈、瀬津健太郎、滝川裕介、北岡有喜経皮的心肺補助装置の遠隔システムの開発 体外循環技術2019,46,3,261-261

