

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

第70巻 第1,2号 (平成26年4月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 70, No. 1,2 (April 25, 2014)

特集：再生医療とコンピュータサイエンス



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

70巻1, 2号 目次

特集：再生医療とコンピュータサイエンス

巻頭言	三田村 佳典 佐々木 卓也 ...	1
加齢黄斑変性に対する再生医療	香 留 崇 ...	3
視神経再生療法の未来	原 田 高 幸 ...	7
オーダーメイド再生医療の実現に向けた コンピュータサイエンス	横 田 秀 夫 ...	13

総説：教授就任記念講演

皮膚発癌機構と分子標的治療薬	久 保 宜 明 ...	19
自閉症の脳画像研究	森 健 治 ...	25

学会記事：

第32回徳島医学会賞受賞者紹介	石 川 大 地 豊 田 健 二 ...	31
第11回若手奨励賞受賞者紹介	今 田 久美子 松 本 和 久 宮 内 雅 弘 ...	32
第248回徳島医学会学術集会（平成25年度冬期）		34

投稿規定

Vol. 70, No. 1, 2

Contents

Special Issue : Regenerative medicine and computer science

Y. Mitamura and T. Sasaki : Preface to the Special Issue.....	1
T. Katome : Regeneration therapy for age-related macular degeneration	3
T. Harada : The future of optic nerve regeneration therapy	7
H. Yokota : Computer science for the realization of custom made regenerative medicine	13

Reviews :

Y. Kubo : Molecular carcinogenesis of the skin for development of novel therapy	19
K. Mori : Neuroimaging study of autism	25

特集 再生医療とコンピュータサイエンス

【巻頭言】

三田村 佳 典 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座眼科学分野)

佐々木 卓 也 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座分子病態学分野)

近年、京都大学の山中教授が発表したiPS細胞を使った再生医療に社会的な注目が集まっているが、山中教授のノーベル賞受賞や、政府の新たな成長戦略として医療分野が挙げられたこと等もあいまって再生医療に対する国民の期待は日増しに強くなっている。第248回徳島医学会学術集会では、再生医療の現状を広く市民の方に知っていただきたいという主旨のもと、公開シンポジウムとして再生医療とコンピュータサイエンスを企画した。3人の演者の先生方からそれぞれの領域の再生医療の最前線のお話を伺うことができた。

まず、担当教室・眼科の香留が、世界初のiPS細胞を用いた再生医療として加齢黄斑変性に対する再生医療の現状について市民の皆さんにもわかりやすく解説した。近年、臨床応用された抗VEGF薬では進行例の視力改善が期待できないことを示した。また、硝子体手術による新生血管除去では新生血管とともに網膜色素上皮が除去されることが最大の欠点であったが、自家iPS細胞から網膜色素上皮シートを作成して欠損した網膜色素上皮層を回復させる治療の治験がスタートしていることを紹介した。

東京都医学総合研究所の原田先生には、視神経再生療法の実現についてお話いただいた。視神経は脳・脊髄などと同じ中枢神経であることから、一旦損傷されると逆行性変性を起こし網膜神経節細胞が細胞死に陥って、不可逆的な視機能障害に至る。したがって網膜神経節細胞が残存している間に軸索再生が可能となれば、交通外傷や緑内障による視神経症の治療にもつながりうる。これまでの知見として周囲のグリアからの再生阻害因子分泌を抑制することや、神経栄養因子により網膜神経節細胞を活性化することにより、軸索再生を促す手法を解説していただいた。また、ご自身の研究成果として、軸索先

端の成長円錐を直接刺激する手法をご紹介いただいた。これはグアニンヌクレオチド交換因子の1つであるDock3がアクチンおよび微小管重合の両者を促進することによって、視神経軸索の再生を引き起こすというものである。さらに、このような作用はiPS細胞の活用により、将来的に網膜神経節細胞の移植が可能になった場合の神経回路網の再構築において有用であることを話された。

最後に、理化学研究所の横田先生にオーダーメイド再生医療の実現に向けたコンピュータサイエンスについてご講演いただいた。講演では再生医療の実現のためには、臓器を構成する細胞機能の解明・再現と再生すべき臓器の機能解明・再現が必要であることを強調された。まず、細胞機能の解明にはライブイメージング技術により生体下での細胞内外の三次元情報を取得することが可能となっていることをご紹介いただいた。また、再生医療の実現のためにコンピュータシミュレーションを駆使して設計した臓器の機能や形の妥当性を検証することが重要であることを述べられた。次世代スーパーコンピュータの優れた計算能力を用いることにより複雑な臓器の役割を解析することや設計した臓器の機能をシミュレーションすることが期待されるとお話いただき、実際に複雑な臓器をコンピュータに再現するための方法や細胞・組織のシミュレータとその計算例などをお示しいただいた。われわれ医学研究者にとって、工学的な最新技術を駆使したシミュレーションは大変な驚きであった。眼科や泌尿器科の手術におけるコンピュータシミュレーションは医療教育の面でも非常に有用であることがわかり、講演終了後には活発な質問があり、最適な再生医療の実現には工学専門家との連携が重要であることを痛感させられた。

特集 再生医療とコンピュータサイエンス

・加齢黄斑変性に対する再生医療

香 留 崇 … 3

・視神経再生療法の未来

原 田 高 幸 … 7

・オーダーメイド再生医療の実現に向けたコンピュータサイエンス

横 田 秀 夫 … 13

特 集：再生医療とコンピュータサイエンス

加齢黄斑変性に対する再生医療

香 留 崇

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部眼科学分野

(平成26年3月7日受付) (平成26年3月7日受理)

はじめに

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration; AMD) は先進国の視覚障害原因疾患の上位を占める (表1)。近年, 抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 薬による治療によって良好な視力を得ることも可能となっている。しかし, 加齢黄斑変性の原因となる脈絡膜新生血管が線維性瘢痕を形成し, 網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium; RPE) の変性, さらに視細胞が変性した状態を改善することはできない。これらに対しては障害された細胞を新しい細胞で置き換える再生治療が必要となる。

人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell; iPS細胞) は, 体細胞が遺伝子導入によるリプログラミングによって, 自己複製能と分化多能性をもった多能性幹細胞になるという画期的な報告であった¹⁾が, 同時に多様な細胞を自己の細胞から作り出して疾患の治療に用いることができるという可能性を示したものであり, 以前より使用されてきた胚性幹細胞 (Embryonic stem cell; ES細胞) とともに, iPS細胞は再生医療における細胞源として近年最も注目を集めている。

本稿では再生医療のなかでも臨床応用の実現が近いとされる, AMDを対象にした再生医療について概説する。

表1 日本における視覚障害者手帳交付の原因疾患

第一位	緑内障
第二位	糖尿病網膜症
第三位	網膜色素変性
第四位	黄斑変性症
第五位	高度近視

(平成17年度総括・分担研究・報告書42. わが国における視覚障害の現状より)

細胞工学を用いた網膜の再生医療に関して

再生医療とは, 疾病や外傷により障害された組織・臓器の機能を回復させようとする治療であるが, 体内に損傷した組織・臓器を回復させられるだけの細胞源が存在しない場合には, 体外から細胞や組織を移植して治療することが必要になる。このとき, 細胞培養技術や組織工学を用いて細胞を大量に増殖させ, 組織を形成させて移植に利用できれば, 少ない細胞源からでも多数の患者の治療が可能になる。

眼球の網膜は中枢神経組織であり, 内在性の幹細胞の存在は示唆されているが大量に増殖させることは現状では難しく²⁾, 疾患の治療に使用できるほどの量の細胞を得るには他の細胞源が必要となると考えられる。iPS細胞やES細胞には生体を構成するあらゆる細胞や組織に分化する多能性があると同時に, 無限に増殖させることができる自己複製能も有しているため, 中枢神経組織の再生医療における細胞源として適している。さらに, iPS細胞による利点として本人の細胞を利用する自家移植のため, 理論的には免疫拒絶反応がおこらない。

AMDの概説と再生医療の可能性

AMDは, 感覚網膜下のRPE細胞やブルッフ膜の加齢に伴う変化が主因と考えられており, 日本人に多くみられる滲出型AMDでは, 網膜下に生じた脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization; CNV) からの出血, 滲出性変化により黄斑部網膜が障害され, 物がゆがんでみえる変視の症状や視力低下, 中心視野の障害の原因となっている (図1)。

以前は滲出型加齢黄斑変性に対する有効な治療法はなく, 一度発症すると確実に高度の視力低下をきたすのを観察するだけの時代が続いた。1980年代になり脈絡膜新



図1 典型的な滲出性加齢黄斑変性の眼底写真と OCT（光干渉断層計）画像
 a. 眼底写真 黄斑部に網膜下出血を認める
 b. OCT（光干渉断層計）画像（水平断・緑矢印）
 網膜色素上皮上に脈絡膜新生血管を認める

生血管に対してレーザー光凝固治療が行われるようになった。しかし、熱凝固では新生血管の上に位置する神経網膜も凝固されるため治療部分の視覚は犠牲になることや、不十分な凝固ではかえって新生血管の増殖を誘発する点や治療の適応症例が加齢黄斑変性全体の10%程度と限られていることなどの問題点があった。

現在では、光線力学療法（photo-dynamic therapy; PDT）や抗 VEGF 薬の投与が標準的な治療法であり、新生血管を退縮させ滲出性変化を抑制することによって視力が維持され良好な治療成績が得られている一方で、治療が奏効しても退縮した新生血管が黄斑部網膜下に線維性の瘢痕を形成し、瘢痕上の網膜が変性や萎縮に陥り、最終的に視力不良に至る症例もある。

滲出性 AMD に対する手術治療としては、過去には CNV の抜去術や黄斑移動術が多数行われていたこともある。CNV の抜去術を行った症例では病巣を除去した後に網脈絡膜萎縮が起こり、視力の改善は困難である。

以上の問題点を克服するため、iPS 細胞から作製した RPE 細胞シートを用いることにより、CNV の除去に加えて健全な RPE 細胞シートを移植することでバリア機能を回復し、視細胞を保護することができれば、網膜の再生治療として視力の改善も得られる可能性があると考えられる（図2）。

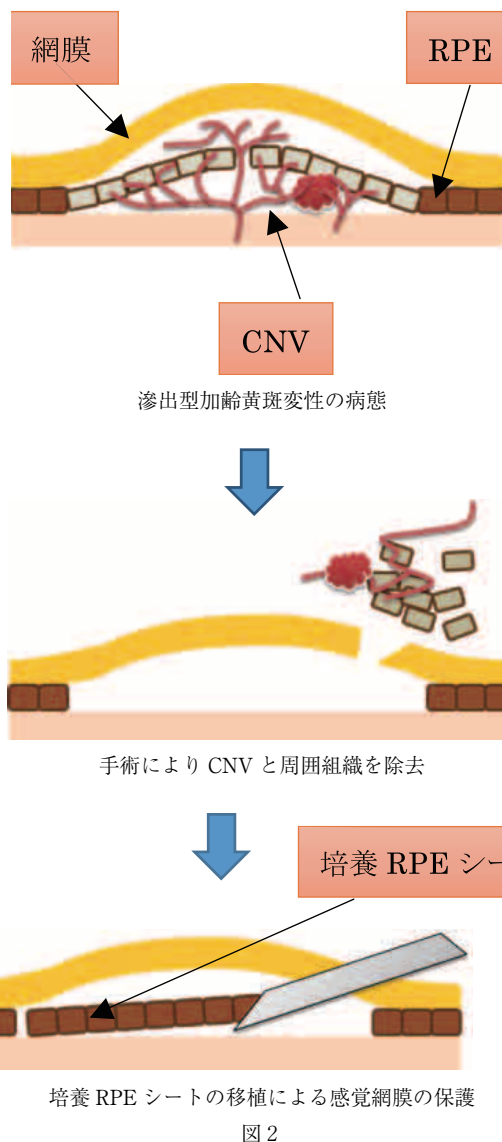


図2

現在の iPS 細胞を用いた AMD 治療の問題点

iPS 細胞由来の細胞の再生医療への臨床応用にあたって最も懸念されているのは、移植細胞の腫瘍化に関する点であると思われる。iPS 細胞を作製する際にレトロウイルスを使用する場合、ランダムな遺伝子の活性化が起こることで移植細胞が腫瘍化する可能性がある。iPS 細胞の作製については、レトロウイルスを使用せずプラスミドベクターにより遺伝子導入を行うことで、腫瘍化の危険は回避できると考えられている。

また、現在予定されている臨床試験では自己 iPS 細胞誘導から行うため、皮膚組織を採取してから実際に移植治療を行うまで1年近い歳月を必要とする。しかし実際

にはこれだけ時間がかかると病態や病期も変わってしまうこともあり、最適な治療時期を逸する可能性もあるため、今後の課題となると思われる。

実際の AMD の病態においては RPE のみならず網膜そのものも障害されていることもあり、その場合には視細胞組織の再建も必要となるが、近年ヒト ES 細胞から網膜組織が分化培養できることが報告されており³⁾、臨床応用が期待される。

いずれにせよ、iPS 細胞由来の細胞による治療の臨床応用においてまず優先されるのは安全性である。臨床試験による移植細胞の安全性が確認されることにより、今後の iPS 細胞を利用した治療法の開発全般についても弾みがつくことになるであろう。

おわりに

iPS 細胞を用いた AMD 治療の開発について簡潔に紹介した。治療対象となる滲出型 AMD は、既存の治療法が存在するため、当初は既存の治療では難治の症例に対して行われることになり、視力の大幅な改善は期待できないと思われる。

しかし、治療の安全性が確認され、将来的に治療の適応が拡大することにより、症例によっては大幅な視力向上も期待できる治療になる可能性がある。また視細胞と RPE 細胞を組み合わせた網膜の再生医療が可能になれば、より多くの疾患が治療適応となることが期待される。

文 献

- 1) Takahashi, K., Yamanaka, S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126 : 663-676, 2006
- 2) Ooto, S., Akagi, T., Kageyama, R., *et al.* : Potential for neural regeneration after neurotoxic injury in the adult mammalian retina. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 101 : 13654-13659, 2004
- 3) Eiraku, M., Takata, N., Ishibashi, H., *et al.* : Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature*, 472 : 51-56, 2011
- 4) 平見恭彦：網膜色素上皮の再生医療。眼科手術：566-571, 2013

Regeneration therapy for age-related macular degeneration

Takashi Katome

Department of Ophthalmology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Age related macular degeneration (AMD) is one of major cause of blindness in developed country. A clinical trial using induced Pluripotent Stem (iPS)-derived retinal pigment epithelial (RPE) sheet transplantation for exudative AMD is now going to start. The basic aim of the RPE transplantation therapy is completely different from that of the current standard anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in a sense that the former is the radical treatment whereas the latter is basically a symptomatic treatment with certain limitations. In anti-VEGF therapy, subfoveal scar tissue or scarred choroidal neovascular membrane may induce gradual vision decrease without exudative changes. The purpose of the current clinical trial is to confirm the safety of the use of iPS-derived RPEs. Pre-clinical researches using iPS-derived photoreceptors for retinal degeneration are also under way.

Key words : Age related macular degeneration, induced Pluripotent Stem, retinal pigment epithelial sheet

特集：再生医療とコンピュータサイエンス

視神経再生療法の未来

原田 高 幸

公益財団法人東京都医学総合研究所視覚病態プロジェクトプロジェクトリーダー

(平成26年3月2日受付) (平成26年3月3日受理)

はじめに

視神経は脳・脊髄などと同じ中枢神経であることから、一旦損傷されると回復が難しく、逆行性変性を起こすことが知られている。そして最終的には網膜神経節細胞 (RGC) が細胞死に陥って、不可逆的な視機能障害に至ると考えられる。したがって RGC が残存している時期に軸索再生が可能となれば、交通外傷や緑内障による視神経変性症の予防や治療にもつながることが期待される。これまでに軸索再生阻害因子に対する中和抗体や神経栄養因子の活用により、中枢神経の軸索再生を促す手法が多数報告されている。一方、われわれはグアニヌクレオチド交換因子の1つである Dock3が、成長円錐におけるアクチンおよび微小管重合の両者を刺激して、視神経再生を促進することを見出している。以上のような研究成果は人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を活用した神経細胞移植療法が可能になった場合にも、その後の神経回路網の再構築を考える上で極めて有用と思われる。

なぜ視神経再生療法が必要か？

眼球はしばしばカメラに例えられる。その場合、光の情報を最初に受け取る神経組織である網膜はフィルムに相当する。しかしその情報は視神経に伝えられ、脳の視覚野まで到達してはじめて目が見えたことになる。視神経は眼球の内層に位置する網膜神経節細胞 (RGC) の軸索が100万本以上集まったものであり、デジタルカメラでいえば、本体と記録媒体を接続するコードのような存在と考えられる (図1)。したがって交通事故や頭部外傷など、さまざまな原因で視神経が障害されると二次的な RGC 死が誘引され、結果的に視機能障害を引き起こし、最悪の場合には失明へと至ることになる。しかも網膜と視神経は中枢神経であるため、一旦障害を受ける

視神経は視覚情報を眼球から脳へ伝えるケーブル

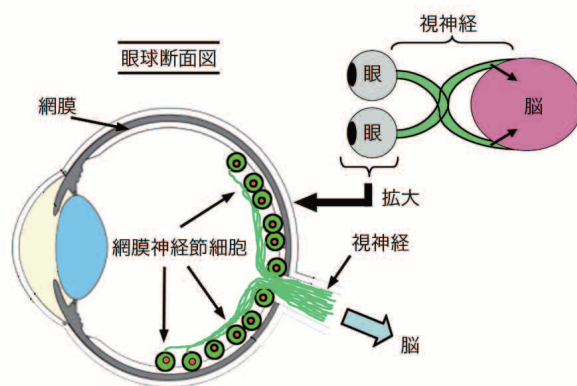
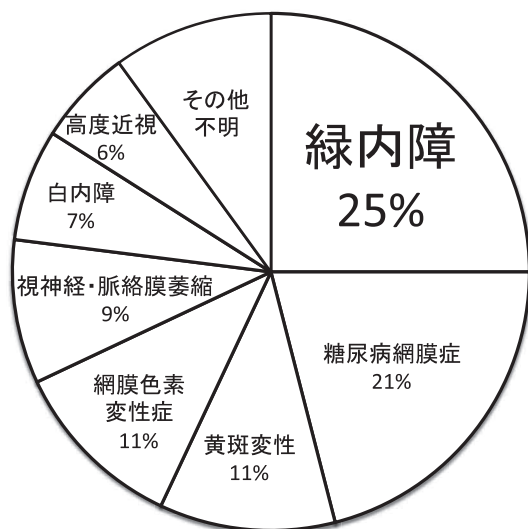


図1

と、根本的に治療することは困難である。

一方でわが国における失明原因¹⁾をみると視神経・脈絡膜萎縮は全体の1割にも満たないように思えるが、実際の臨床の場面ではより多くの病態で視神経変性を観察する機会がある (図2)。特にわが国で最大の失明原因である緑内障 (失明原因の約25%) では視神経障害とそれに伴う視野欠損が特徴的な所見とされており、40歳以上の罹患率は5%を超えている²⁾。したがって今後の高齢化社会においては、緑内障に対する根本的な治療法の確立がますます重要と考えられる。現在は眼圧 (眼球の内圧) を降下させる点眼薬や手術法がその主流となっているが、今後はより直接的な神経保護薬の登場や遺伝子治療法の確立が期待される。しかしそれだけでは失われた視機能が回復するものではない。そこで考えられるのが、まだ生き残っている自らの RGC を何らかの方法で刺激することにより、自然な視神経再生を促すという夢の治療である。また近年では iPS 細胞などの「万能細胞」から目的とする細胞を作り出して移植するという再生療

日本の失明原因の内訳



身体障害者手帳新規交付者の調査 中江ら(2006)より

図2

法に期待が集まっている。眼科領域では特にこうした研究が進んでおり、iPS細胞から分化させた網膜色素上皮細胞を加齢黄斑変性症患者へ移植する臨床試験が開始間近である。今のところRGCの分化法はまだ十分には確立しておらず、また視神経軸索を如何に視視野まで再投射させるかという問題も残る。しかし将来的にRGC移植が可能になることを想定すると、視神経再生研究はますます重要な段階に入ったと言えるだろう。

なぜ視神経は再生しないのか？

実験的に視神経損傷を起こすと、マウス、ラット、ネコなどの哺乳類では、ほとんど視神経が再生しないことが知られており、これはヒトと同様である。一方、魚類では視神経損傷後の1ヵ月程度で自然に視神経が再生し、行動学的検査でも視機能の回復が確認されている³⁾。また同じ哺乳類の神経でも末梢神経系には再生能力があることから、これらの再生メカニズムがわかれば、中枢神経の再生療法にも応用できる可能性がある。これまでの多くの研究から、哺乳類の中枢神経が再生しない原因の1つとして「再生阻害因子」の存在が特定されている(図3)。例えば損傷を受けた中枢神経系ではグリア細胞であるアストロサイトが活性化するが、反応性アストロサイトの増殖によって形成されたグリア瘢痕は物理的に軸

傷害された視神経はなぜ再生できないのか？

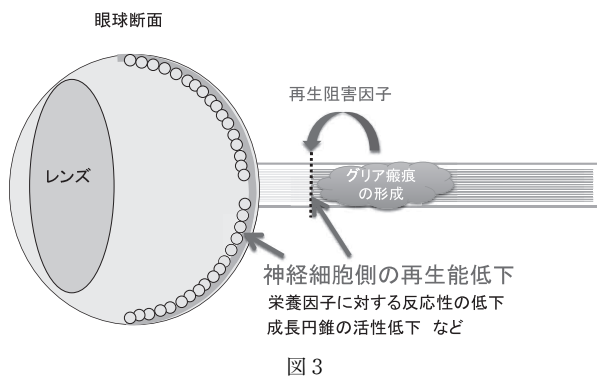


図3

索再生の障害になるだけでなく、神経突起伸長阻害因子として機能するコンドロイチン硫酸プロテオグリカンなどを大量に含むことが知られている。さらに髄鞘形成細胞であるオリゴデンドロサイトからもNogoA, ミエリン関連糖蛋白質 (myelin-associated glycoprotein; MAG), オリゴデンドロサイトミエリン糖蛋白質 (oligodendrocyte-myelin glycoprotein; OMgP) などの再生阻害因子が産生される。RGCをはじめとする神経細胞にはこれらの受容体が存在し、再生阻害シグナルが伝達される。その際には低分子量G蛋白質であるRhoAやRho結合キナーゼ (ROCK) の活性化によって、軸索先端の構造物である成長円錐の虚脱と軸索進展の抑制が誘発される。中枢神経系のオリゴデンドロサイトと異なり、末梢神経系の髄鞘形成細胞であるシュワン細胞では神経阻害因子の分泌量は少なく、逆に各種の神経栄養因子を放出することにより、神経の修復や再生を促進するとされている。さらにコンドロイチナーゼABCによるグリア瘢痕の除去や、再生阻害因子の中和抗体により、哺乳類でもある程度の軸索再生が可能なが報告されている⁴⁾。魚類などでは再生阻害因子やその受容体が哺乳類より少ないことも報告されており、こうした内在性の再生能を活用する手法は今後も注目される。

神経炎症による軸索再生メカニズム

ラット眼球では水晶体に傷をつけたり、眼球内に炎症を誘導するzymosan (酵母の細胞壁粗画分) を投与すると、好中球やマクロファージが眼内に浸潤し、強い視神経再生効果を得られる(図4)。その際に炎症性細胞から放出される因子としてカルシウム結合蛋白質の1つ

炎症による視神経再生

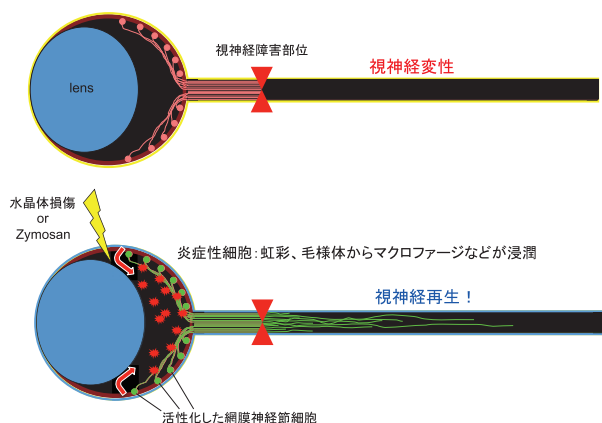


図 4

である oncomodulin が同定されている⁵⁾。また細胞内 cyclic AMP の眼球内注射を追加すると oncomodulin の産生が増加して、zymosan による視神経再生が促進される。さらに脱リン酸化酵素である phosphatase and tensin homolog (PTEN) の RGC 特異的欠損マウスにおいては、mammalian target of rapamycin (mTOR) の経路を介した、強い軸索伸長効果が報告されている。そこで PTEN 欠損マウスの眼球内に oncomodulin と cyclic AMP を投与すると、ほぼ視神経全長に渡る視神経の再生が観察され、一部は視交叉にまで到達した^{6,7)}。またこのマウスでは行動学的にある種の視機能回復が見られたことから、他の因子や手法の追加によって、さらなる視機能の向上が期待される。

成長円錐を刺激する Dock3 とは？

ここまでグリア瘢痕の形成や再生阻害因子の抑制、神経炎症の活用による軸索再生法を紹介したが、これらとは異なる手法として、成長円錐をより直接的に刺激することが考えられる。そこで最近われわれはグアニンヌクレオチド交換因子 (guanine nucleotide exchange factor; GEF) の 1 つである Dock3 の機能に注目している⁸⁾。GEF は Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質 (Rac1, Cdc42, RhoA など) の活性を制御することにより、細胞内でアクチン細胞骨格の再構築を調節している。たとえば Rac1 が細胞の先端部で活性化すると、アクチン骨格の重合促進により平板な葉状仮足 (ラメリポディア) が形成される。こうした機能は神経細胞でも重要であり、外界から

の刺激に応じて細胞骨格を使って形態を変化させることにより、細胞極性や軸索誘導にも関与することが知られている。GEF はこれまでに約 80 種類が知られているが、以前から良く知られている Double-homology domain (DH ドメイン) を持つグループと、Dock homology region (DHR) と呼ばれる独自の活性化領域を持つグループに大別される。このうち後者は Dock ファミリーと呼ばれる分子量 180-240kDa の分子ファミリーで、これまでに 11 種類 (Dock1~11) が同定されている。このうち Dock1 (Dock180) はアポトーシス細胞の食作用や筋芽細胞の融合などに重要な役割を持ち、そのシグナルネットワークに関しては国内外の研究者によって比較的多くの研究がなされている⁹⁾。また Dock2 はリンパ球の走化性に、Dock4 の変異はさまざまな癌の発生や転移に関与することが報告され、Dock family の生理活性は多岐に渡ることが予想される¹⁰⁾。

このような Dock family のうち Dock3 は別名で Modifier of cell adhesion protein (MOCA) と呼ばれ、アルツハイマー病の原因遺伝子産物である presenilin に結合する新規蛋白質として発見された。その後 Dock3 は Amyloid precursor protein (APP) の分解を促進することや、アルツハイマー病患者の脳で減少することが報告されたが、病態との関係は不明のままである¹¹⁾。われわれは Dock3 が主に中枢神経系に分布し、Rac1 を特異的に活性化することを報告した¹²⁾。そこで引き続き Dock3 を海馬の初代培養細胞に過剰発現させたところ、有意な軸索伸長効果があることを見出した。また Dock3 による軸索伸長には、強力な神経栄養因子である brain-derived neurotrophic factor (BDNF) との相乗効果が確認された¹³⁾。BDNF は脳の発生や学習・記憶といった高次機能にも関与することから、Dock3 欠損マウスでは神経軸索の形成不全などが予想される。しかし意外なことに Dock3 欠損マウスの軸索変性は極めて軽微だった¹⁴⁾。この原因としては、DHR-2 領域に存在する活性中心が Dock1~4 でほぼ共通していることが考えられる¹³⁾。活性中心のアミノ酸配列を変異させた Dock3 では Rac1 活性が大幅に低下し、軸索伸長効果も失われていた。それでは Dock3 による軸索伸長のメカニズムとはどのようなものであろうか？

Dock3 による視神経再生メカニズムと緑内障治療への応用

Rac1 の下流ではアクチンの重合を促進する WAVE

(WASP family verprolin-homologous protein) と呼ばれる蛋白が活性化され、葉状仮足形成を引き起こすことが知られている¹⁵⁾。研究の過程でわれわれは Dock3 が細胞質中で WAVE と複合体を形成し、しかもその結合部位はこれまで十分に機能が解明されていない DHR-1 領域であることを見出した (図 5)。Dock3 と WAVE 蛋白の複合体は BDNF の刺激によって成長円錐の細胞膜に輸送され、また Dock3 は細胞膜上でリン酸化を受ける。リン酸化 Dock3 は Rac1 の活性を高める一方で、WAVE との結合能は大きく低下していた。WAVE が細胞膜上で Rac1 と結合してアクチン繊維を活性化することを考慮すると、Dock3 は自ら Rac1 活性を高めるだけでなく、細胞膜近傍に WAVE を供給するというダブル作用で効率良くアクチン繊維の重合と軸索伸長を促進している可能性がある¹³⁾。

一方、グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 β (glycogen synthase kinase-3 β ; GSK-3 β) は β -catenin やタウ蛋白などを含む広範囲にわたる蛋白質をリン酸化するセリン/スレオニンキナーゼであり、糖尿病やアルツハイマー病などへの関与が知られている。しかし GSK-3 β は下流の collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2) のリン酸化を介して神経極性を制御することが明らかになっており、軸索伸長メカニズムにも寄与することが推定される¹⁶⁾。われわれは Dock3 が DHR-2 領域の近傍で

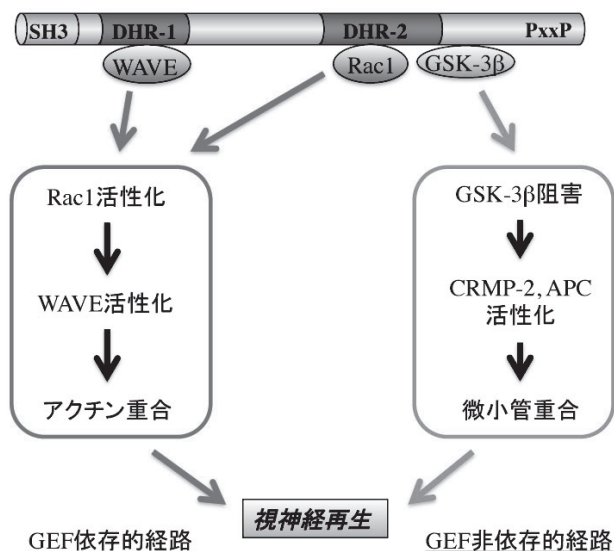


図 5 Dock3 結合分子と軸索再生のメカニズム
Dock3 は異なる部位に結合する蛋白質を使い分けて GEF 活性依存のおよび非依存的経路を駆使することにより、効率良く軸索伸長を促進すると考えられる。

GSK-3 β と結合し、リン酸化 (不活化) を誘導することを明らかにした (図 5)。リン酸化 GSK-3 β は CRMP-2 に加えて adenomatous polyposis coli (APC) を活性化し、その結果として微小管の重合を促進したが、Rac1 活性には変化を与えなかった。以上から Dock3 は GEF 活性非依存的な経路によっても、細胞骨格の制御が可能であることが示された¹⁷⁾。

わが国で最大の失明原因である緑内障においては、視神経変性とそれに伴う視野障害 (見える範囲が狭まる) が問題となっていることは前述の通りである。一方、視神経変性が始まっても緑内障の進行は極めて緩徐であり、一定期間は RGC の細胞体は正常であると考えられている。したがって細胞体が消失する前に軸索伸長を誘導できれば、新たな治療法につながる可能性がある。そこで Dock3 の遺伝子過剰発現 (Dock3 Tg) マウスを作製して視神経損傷実験を行ったところ、野生型マウスよりも視神経の再生が有意に亢進することがわかった (図 6)。さらに再生中の視神経軸索にはリン酸化 GSK-3 β の発現が確認された。以上から Dock3 は GEF 活性依存のおよび非依存的な複数の経路を介して、アクチンと微小管

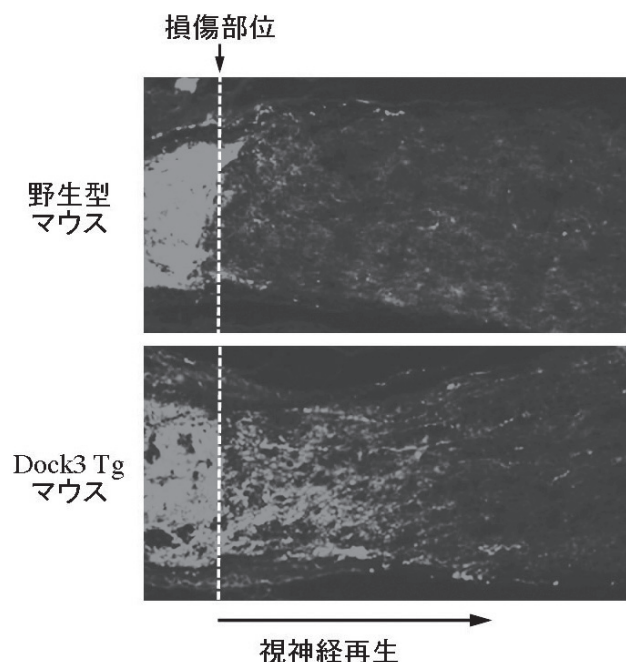


図 6 Dock3 過剰発現マウスにおける視神経外傷後の軸索再生の亢進
点線は視神経の損傷部位を示す。GAP43 による染色の結果、Dock3 過剰発現 (Tg) マウスでは野生型マウスと比較して、有意な軸索再生の促進が観察された。

それぞれの細胞骨格を制御するとともに、視神経軸索の伸長に関与することが示された。当研究室では日本の緑内障の7割を占める「正常眼圧緑内障」に関して、世界初の疾患モデル動物を確立している¹⁸⁾。今後はこのモデル動物に対する Dock3 の遺伝子治療実験を行い、さらに有効性の検討を進めていく予定である。

おわりに

視神経再生に関する最近の知見（再生阻害因子の抑制、神経炎症の活用など）に加えて、Dock3 を活用した成長円錐の活性化について概要をまとめた。最近では Dock3 に神経保護作用があることが確認されたことから¹⁹⁾、これら複数の手法を包括的に行うことにより、さらなる視神経再生の促進と視機能回復が期待される。iPS 細胞の臨床応用も見据えて、視神経再生療法が実際の臨床で実現するように引き続き努力していきたい。

文 献

- 1) 中江公裕, 増田寛次郎, 妹尾正, 小暮文雄 他: わが国における視覚障害の現状. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業, 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究班, 平成17年度報告書: 263-267, 2006
- 2) Iwase, A., Suzuki, Y., Araie, M., Yamamoto, T., *et al.*: The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology*, 111: 1641-1648, 2004
- 3) Kato, S., Matsukawa, T., Koriyama, Y., Sugitani, K., *et al.*: A molecular mechanism of optic nerve regeneration in fish: the retinoid signaling pathway. *Prog. Retin. Eye Res.*, 37: 13-30, 2013
- 4) Chew, D. J., Fawcett, J. W., Andrews, M. R.: The challenges of long-distance axon regeneration in the injured CNS. *Prog. Brain Res.*, 201: 253-294, 2012
- 5) Yin, Y., Henzl, M. T., Lorber, B., Nakazawa, T., *et al.*: Oncomodulin is a macrophage-derived signal for axon regeneration in retinal ganglion cells. *Nat. Neurosci.*, 9: 843-852, 2006
- 6) Kurimoto, T., Yin, Y., Omura, K., Gilbert, H. Y., *et al.*: Long-distance axon regeneration in the mature optic nerve: contributions of oncomodulin, cAMP, and pten gene deletion. *J. Neurosci.*, 30: 15654-15663, 2010
- 7) de Lima, S., Koriyama, Y., Kurimoto, T., Oliveira, J. T., *et al.*: Full-length axon regeneration in the adult mouse optic nerve and partial recovery of simple visual behaviors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 109: 9149-9154, 2012
- 8) 行方和彦, 原田高幸: 神経軸索の再生における Dock3 の機能. *生化学*, 84: 368-373, 2012
- 9) Katoh, H., Negishi, M.: RhoG activates Rac1 by direct interaction with the Dock180-binding protein Elmo. *Nature*, 424: 461-464, 2003
- 10) Côté, J. F., Vuori, K.: GEF what? Dock180 and related proteins help Rac to polarize cells in new ways. *Trends Cell Biol.*, 17: 383-393, 2007
- 11) Kashiwa, A., Yoshida, H., Lee, S., Paladino, T., *et al.*: Isolation and characterization of novel presenilin binding protein. *J. Neurochem.*, 75: 109-116, 2000
- 12) Namekata, K., Enokido, Y., Iwasawa, K., Kimura, H.: MOCA induces membrane spreading by activating Rac1. *J. Biol. Chem.*, 279: 14331-14337, 2004
- 13) Namekata, K., Harada, C., Taya, C., Guo, X., *et al.*: Dock3 induces axonal outgrowth by stimulating membrane recruitment of the WAVE complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 107: 7586-7591, 2010
- 14) Chen, Q., Peto, C. A., Shelton, G. D., Mizisin, A., *et al.*: Loss of modifier of cell adhesion reveals a pathway leading to axonal degeneration. *J. Neurosci.*, 29: 118-130, 2009
- 15) Takenawa, T., Suetsugu, S.: The WASP-WAVE protein network: connecting the membrane to the cytoskeleton. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 8: 37-48, 2007
- 16) Yoshimura, T., Kawano, Y., Arimura, N., Kawabata, S., *et al.*: GSK-3 β regulates phosphorylation of CRMP-2 and neuronal polarity. *Cell*, 120: 137-149, 2005
- 17) Namekata, K., Harada, C., Guo, X., Kimura, A., *et al.*: Dock3 stimulates axonal outgrowth via GSK-3 β -mediated microtubule assembly. *J. Neurosci.*, 32: 264-274, 2012
- 18) Harada, T., Harada, C., Nakamura, K., Quah, H. M., *et al.*: The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *J. Clin. Invest.*, 117: 1763-1770, 2007
- 19) Namekata, K., Kimura, A., Kawamura, K., Guo, X., *et al.*

al. : Dock3 attenuates neural cell death due to NMDA neurotoxicity and oxidative stress in a mouse model

of normal tension glaucoma. *Cell Death Differ.*, 20 : 1250-1256, 2013

The future of optic nerve regeneration therapy

Takayuki Harada

Visual Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan

SUMMARY

The optic nerve is a part of the central nervous system (CNS) and convey visual signals from the retina along their axons to the brain. Axonal damage can be induced by trauma, ischemia or in glaucoma, the most common cause of blindness in Japan. Like other CNS axons, the optic nerve has a very limited regenerative capacity. However, recent advances in research have revealed that combinational treatments, for example, overcoming the inhibitory environment of the glial scar and activating the intrinsic growth program, yield robust optic nerve regeneration. In addition, we revealed that overexpression of dedicator of cytokinesis 3 (Dock3), one of the atypical Rho-guanine nucleotide exchange factors (Rho-GEFs), plays important roles in promoting optic nerve regeneration. In response to the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Dock3 activates multiple pathways that stimulate both actin polymerization and microtubule assembly, which are processes involved in neuroregeneration. Furthermore, Dock3 prevents glaucomatous retinal degeneration by suppressing both glutamate neurotoxicity and oxidative stress, suggesting that Dock3 signaling is a potential therapeutic target for both optic nerve regeneration and retinal neuroprotection. Based on our current knowledge, a combinatory approach including stimulation of Dock3 signalling may be effective for the treatment of complex diseases such as glaucoma, and this type of strategy may be available for future regeneration therapy using induced pluripotent stem (iPS) cells.

Key words : optic nerve regeneration, retina, neuroprotection, glaucoma, Dock3

特集：再生医療とコンピュータサイエンス

オーダーメイド再生医療の実現に向けたコンピュータサイエンス

横田 秀夫

独立行政法人理化学研究所光量子工学研究領域画像情報処理研究チーム

(平成26年4月7日受付) (平成26年4月7日受理)

背景および研究の目的

現在、iPS細胞作成技術の開発や各種幹細胞の発見により、臓器などの再現を目指した再生医療技術の開発が進められている。この再生医療を実現するためには、臓器を構成する細胞機能の解明と再現に加えて、再生すべき臓器の機能の解明と再現が必要である。

一つめの課題である細胞機能の解明では、ライブセルイメージング技術により、生きた状態の細胞内外の三次元情報を取得することが可能となった。次に、再生組織を作り出すためには、組織の細胞を増やすことが必要であるが、iPS細胞や幹細胞の発見とその増殖技術の開発により、組織を構成する細胞を体外で増やすことが可能となってきた。一方では、同じ臓器であっても、それを構成している細胞は、臓器内の位置やその環境により役割が異なっている。つまり、細胞が集団として適切な位置に存在し、役割を分担することにより初めて個別の臓器の機能が生まれてくる。再生医療の実現には、個別の細胞や臓器の機能の解明の研究に加えて、細胞や臓器をどのように作り上げるかが重要な課題である。特に、肝臓や腎臓などの重要な臓器の再現には、臓器固有の細胞に加えて、細胞に栄養を供給する動脈や静脈などの血管、さらには、胆汁や尿を排出するための脈管系が不可欠である。このような臓器を再生するためには、臓器における細胞の位置や分布、さらにはその形態も重要な要素である。

この行程を、ものづくりの分野を例に考えると、人体を車とした場合、臓器がエンジンなどの部品であり、細胞は鉄やアルミニウムなどの材料に該当する。ものづくり(工学)の分野では、人が材料や部品などの最小単位を設計して製造し、車を組み立てて機能を作り上げている。一方、生物学は、生物の仕組みを分解して解析し、その仕組みを明らかにしてきた。また、医学では、体の

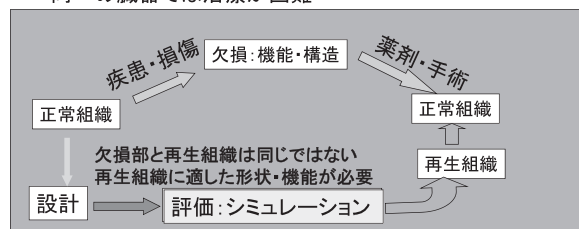
仕組みを明らかにして、異常な状態を正常に戻す方法を見つけ出すことが使命である。再生医療は、人体が失った機能を補うための臓器や装具を人が作り出すことが大きな違いであり、医学生物学の知見とものを作り出す工学の考え方が必要となっている。言い換えれば、再生医療においては、作り出す対象が臓器であり、患者毎に異なる失った機能を補うもの(臓器)を作る必要があり、その製造、設計には十分な検討が必要とされる(図1)。

この様に、再生医療の実現には、設計した臓器の機能や形の妥当性の検証が不可欠であり、コンピュータシミュレーションが非常に重要な鍵となっている。これまで、生命現象のシミュレーションは複雑なことから、簡略化した状態での計算に留まっていたが、2012年に運用を開始した次世代スーパーコンピュータ「京」では、1秒間に10京回もの膨大な計算を実現することが可能となった。この計算能力を用いれば、複雑な臓器の役割を解析し、設計した組織の機能をシミュレーションすることが期待される。

本稿では、複雑な臓器や組織をコンピュータに再現す

再生医学とコンピュータサイエンス

- 患者の病状、臓器は一人一人異なる
- 個別再生組織の設計が必要
 - 同一の臓器では治療が困難



- 個別の患者の治療に対しては、その手法、術式、再生組織の整合性を検証する道具(ツール)が不可欠

図1 再生医療とコンピュータサイエンスの関係

るための方法や細胞・組織のシミュレータとその計算例などを紹介し、今後の再生医療に公演するコンピュータサイエンスの役割について、筆者の研究範囲について、各項目の課題と現状を述べる。

臓器組織のシミュレーション

人体のシミュレーションの中でも、器官や臓器の大きさであるミリメートルからメートルのスケールでは、その支配的な構成方程式は力学である。工業の分野では、自動車や航空機の設計において、設計図面を元にした力学シミュレーション（構造力学、流体力学、動力学）によって、その設計の妥当性やコストの削減が行われている。一方、人体を対象としたシミュレーションでは、人体の設計図面が無く、そのために、人体の形状や材料の情報が不明なことから、工業製品の力学シミュレーションと違う困難さがある（図2）。この問題を解決する方法がImage Based Modelingである（図3）¹⁻³⁾。この手法は、実存する物を対象にして、X線CTやMRI等の物の内部の情報を撮影する装置を用いた断層画像を取得して、その連続画像を対象に、画像処理により3次元の形状モデルを構築する手法である。産業界では、製造した部品や製品を撮影し、設計図との差を求めて検査することに加えて、測定情報から3次元形状モデルを構築して、力学シミュレーションを行うことにより、製品が力を受けても機能を発揮できるか検討することが行われている。最先端の応用利用としては、機能を維持した状態での重量や熱伝達の最適化（軽量化や高効率化）することにも用いられている。この手法を利用すれば、図面の

人体のシミュレーション

設計図のない未知なるもの

1. 構成方程式が不明
2. 形の情報が不明
3. 材料の情報が不明

（力学的特性：大変形、非線形）



1mm分解能人体モデル

多くの生体を対象としたシミュレーションでは、生体の情報を連続画像として取得（例CT、MRI、VHP）

＝ボクセル情報

図2 人体シミュレーション

Image Based Modeling

- ・現実世界に存在するものを対象に、計測技術を用いて形状情報を取得し、解析モデルを構築する
- ・特に複雑形状、内部情報を連続する断層画像として取得することにより、3次元のボクセル情報として取り扱う事が有効

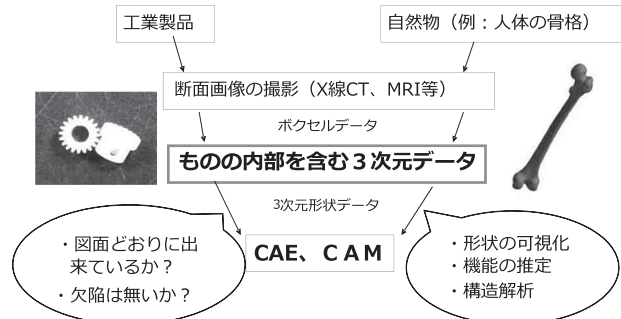


図3 Image Based Modeling

無い自然物である人体の力学解析が可能となる。筆者らは、理化学研究所に於いて1999年より、この手法を用いて、人体を対象としたシミュレーションとして、器官の損傷（構造力学）、血流の解析（流体解析）、人体の動作解析（動力学）の解析を目指した研究を実施した。これらの解析を実現するために、Image Based Modelingのためのソフトウェア開発⁴⁾と人体モデルの構築を実現した。ボランティアを対象に、X線CT、MRIによる断層画像を取得し、1mm分解能で人体の主要臓器46種とすべての骨を個別に属性を創成した人体全身モデルを構築した（図4）⁵⁾。さらに、人体の主要な組織の力学特性のデータベースを構築した^{6,7)}。これらの情報を元に、人体に力を負荷した際の体内にかかる力（応力の分布）を計算することが可能となった。図5に、人体の力学シミュレーションの応用として、腰に力を負荷した際の骨折防止装具であるヒップパットの有無による大腿骨にかかる応力分布を示す。装具により、大腿骨頭頸部への応力集中が緩和しており、骨折の危険性が低減していることが示唆される。この様に、人体の連続断層画像を元に、形状モデルを構築して力学シミュレーションを実現することが可能となってきた。人体の欠損した機能を回復するためのインプラントや再生組織の挿入による人体への影響やそれらの形状の最適化をシミュレーションにより事前に検討することが可能となってきた。

細胞シミュレーション

臓器レベルのシミュレーションでは、力学反応のシ

Voxel Human Model

シミュレーション可能な人体白地図

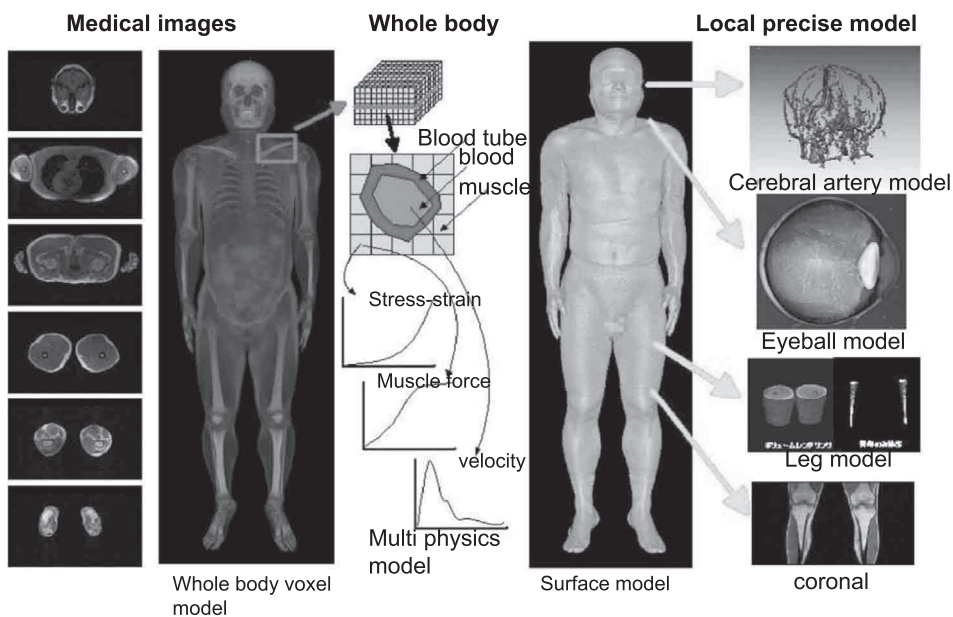
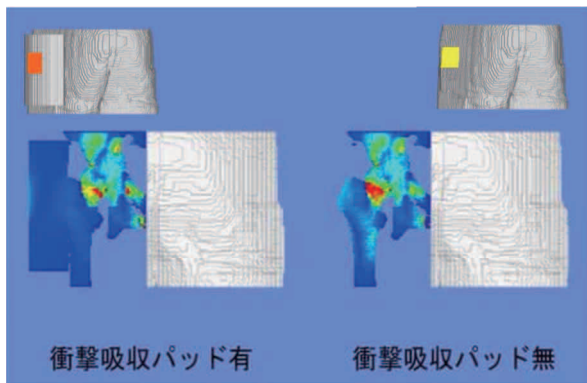


図4 人体 Voxel Model

大腿骨の骨折のシミュレーション



Collaborate with Shizuoka Industrial Research Institute

図5 ヒップパッドによる大腿骨応力集中緩和

シミュレーションを紹介したが、疾患のシミュレーションでは、力学反応以外の現象が支配的である。その要因は、臓器、組織における細胞の反応による生理学的な現象である。その最小単位である細胞を対象に、疾患を再現して、治療法を検証できるシミュレータの開発を目指した。

これまでに、細胞内の複雑な現象の中で細胞機能に最も重要な生化学反応を再現することを目的に E-Cell⁸⁾ や Cell Illustrator⁹⁾、CellDesigner¹⁰⁾などのシミュレーター

が開発され、細胞内の代謝やシグナル伝達を再現することが可能となってきた。しかし、これらのシミュレーターでは、細胞の中のオルガネラの位置や膜機能を考慮した計算はできなかった。実際の細胞では、オルガネラにより機能分担がなされており、反応が異なっている。また、同一組織内でも細胞の置かれた環境も均一ではなく、細胞膜の動脈側、静脈側では酸素濃度が異なり、必然的に細胞内の物質の濃度も場所により異なっている。さらに、細胞内外で生じている現象は、生化学反応、物質の拡散、流動による移動や膜電位などの複数の事象である(図6)。しかしながら、これらを統合して解析することができるシミュレータは存在していなかった。筆者らのグループでは、2012年に完成した次世代スパコン「京」にて実現した10 Peta Flops もの膨大な計算リソースの共用を念頭に、これまでに解析することができなかった、細胞内の複数事象に対して、細胞の不均一な場を考慮した時空間シミュレーションが可能となると考えた。そこで、次世代スーパーコンピュータ「京」のライフサイエンス分野におけるグランドチャレンジ：次世代生命体統合シミュレーションにおいて、細胞の時空間シミュレータ RICS (Riken Integrated Cell Simulator) の開発を行い、2013年1月より、細胞現象の解明の推進を目指して、プログ

細胞の時空間シミュレーション

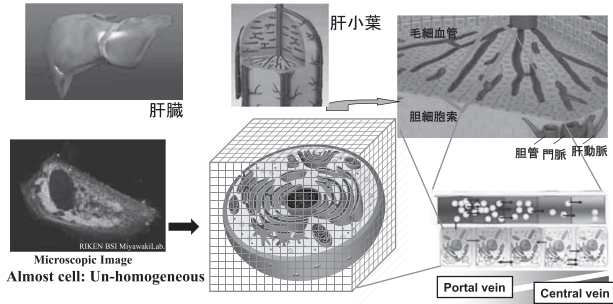


図6 時空間細胞シミュレータの必要性

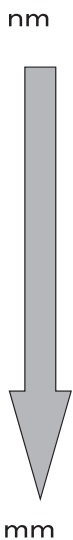
ラムの無償公開を開始した¹¹⁾。

開発した細胞シミュレータ RICS は細胞内のオルガネラ (核, ミトコンドリアなど) の構造と場を考慮して計算することが必要である。さらに, 上述の Image Based Modeling 技術と, 近年進展が著しいライブセルイメージング技術を組み合わせることにより構築した細胞形状モデルを用いて, 細胞の実形状の上で, 細胞内の場を考慮

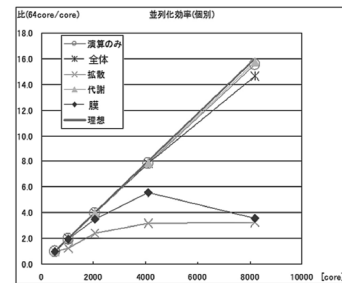
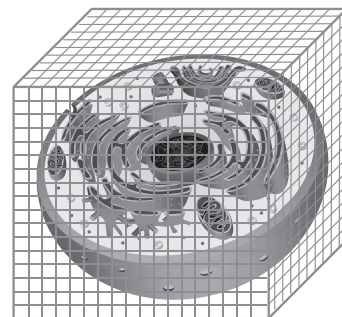
したシミュレーションを実現することに成功した。図7に開発した RICS の機能と場所を考慮したシミュレーションの模式図を示す。解析可能な事象は, 細胞の代謝 (生化学反応), 物質拡散, 膜機能 (選択透過, チャネル, 受容体), 膜電位機能 (Hodgkin-Huxley), 血流 (移流) 機能であり, さらに小組織解析のために, 複数細胞を計算するための細胞間物質輸送機能を実装した。RICS 内では, 細胞を直行格子の Voxel 空間に記載し, その立方体の空間毎に異なる属性 (オルガネラ), 物質の量, 拡散係数や移流などの情報を記述する。本システムは空間表現に, 理化学研究所の VCAD システム研究プログラム^{12,13)}で開発された Voxel 解析フレームワークを用いており, 細胞内の複雑な空間構造を表現できるシミュレーションシステムである。図8に解析モデルと解析結果を示す。右上段は, 肝細胞 HepG2 の顕微鏡画像から構築した細胞モデルの上で, カルシウムイオンの動態を解析した結果である。カルシウムイオンが時間経過と共に細胞内に広がる様子が示されている。右中段は, 肝小葉組織の代謝として, 多細胞と血管から構成される肝小

細胞シミュレーション
統合プラットフォーム: RICS

- 代謝 (化学反応)
 - SBML 新規ソルバ、E-cell
- 拡散 (受動輸送)
 - 濃度勾配
- 膜輸送 (能動輸送)
- 膜機能 (選択輸送・反応の場)
 - チャネル、ポンプ、受容体
- 血流 (移流拡散)
- 膜電位 (Hudgkin-Huxley)



- 上記事象の連成解析
- 複数細胞 (組織) のシミュレーション
- 超大規模並列演算: 京対応

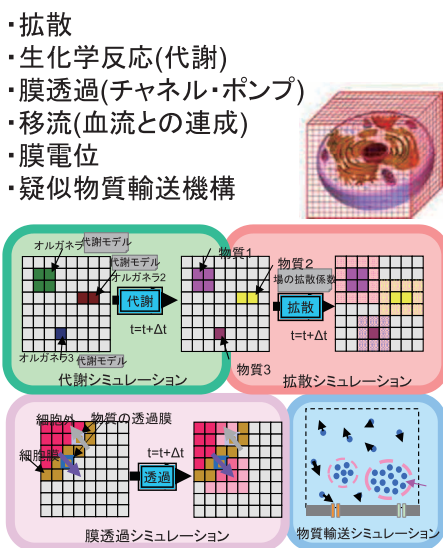


並列効率: 99.9952%
@196,608Core

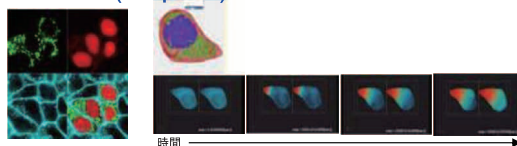
個別の細胞ではなく、汎用の時空間細胞シミュレータを開発

図7 細胞の時空間シミュレータ RICS

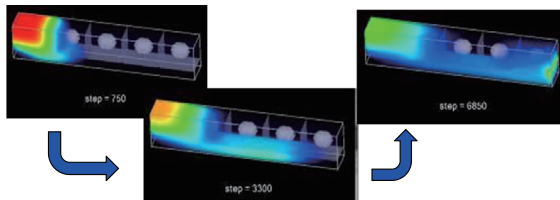
場を考慮したシミュレーション



肝臓細胞(HepG2)内のCa²⁺緩衝反応と拡散



血流と血管付近の細胞との物質交換



神経細胞での膜興奮と膜電位伝播

膜電位を拡散する物質として表現する。

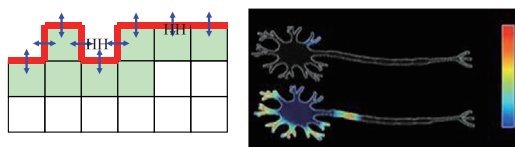


図8 RICSによる細胞・組織シミュレーション

葉を模擬し血流を考慮したシミュレーションを行った結果である。血流により物質が移動し、同一細胞の反応モデルにもかかわらず、その位置により細胞内の物質濃度が異なることがわかる。右下段は、神経細胞の電位シミュレーションの模式図と結果である。Hodgkin-Huxleyの数理モデルを導入しており、上段の細胞では刺激電圧が低いことから興奮領域が局在化しており、下段では刺激電圧が高いことから同一形状同一モデルであっても刺激が細胞内を伝播している様子がわかる。この様に、RICSにより、細胞内外の反応に加えて小組織における動態を再現することが可能となった。今後、開発が計画されているエクサスケールスーパーコンピュータでは、計算能力がさらに100倍向上することから、細胞を最小単位とした臓器レベルの計算が実現可能となると期待している。今後の再生医療においては、細胞の共同をシミュレーションして、最適な組織形状を計算により求めて、個別患者に最適な組織を用いた医療が可能になると考える。

今後の再生医療の臓器創成技術の開発と共に、さらなるシミュレーション技術の発展が求められている。

文 献

- 1) 姫野龍太郎, 横田秀夫: 生体力学シミュレーション研究シミュレーションのためのボクセル人体モデルの構築. 情報処理, 46(12): 1337-1342, 2005
- 2) 高村正人, 横田秀夫, 牧野内昭武: 測定データからの力学シミュレーション. 精密工学会誌, 74(11): 1249-1255, 2008
- 3) 横田秀夫, 姫野龍太郎: 生体力学シミュレーションのための人体モデル構築. 日本ロボット学会誌, 26(3): 218-221, 2008
- 4) http://vcad-hpsv.riken.jp/jp/release_software/V-Cat/
- 5) 横田秀夫: 3次元医用画像に基づくボリュームCADを用いた生体シミュレーション. バイオメカニズム学会誌, 36(1): 3-8, 2012
- 6) <http://cfd-duo.riken.go.jp/cbms-mp/j/>
- 7) 船井孝, 長津義之, 鈴木敬明, 加藤俊文, 片岡弘之, 横田秀夫, 姫野龍太郎: 超弾性を考慮した生体組織の物性値データベース構築. 日本機械学会第20回バイオエンジニアリング講演会講演論文集: 231-232, 2008
- 8) Tomita, M., *et al.*: Bioinformatics, 15: 72-84, 1999

- 9) Nagasaki, M., *et al.* : Applied Bioinformatics, 2 : 181-184, 2003
- 10) Funahashi, A. *et al.* : BIOSILICO, 1 : 159-162, 2003
- 11) http://www.csrp.riken.jp/application_j.html
- 12) <http://vcad-hpsv.riken.jp/>
- 13) 小野ら : 情報処理学会論文誌, 48 : 44-53, 2007

Computer science for the realization of custom made regenerative medicine

Hideo Yokota

Image Processing Research Team, Center for Advanced Photonics, RIKEN

SUMMARY

The discovery of stem cells and the development of iPS cell technology to create, the development of regenerative medicine technology that aims to reproduce the organ has been promoted. The regenerative medicine is replaced with the tissues of the patient to make up the tissue in vitro. In this health care law, it is insufficient in the treatment and understanding of disease in biology and medicine. In regenerative medicine, it is build up by designing the required tissue is required, engineering techniques are required. Since the organization and the patient's disease is different from individual to individual, verification by simulation is essential to the design of regenerated tissue.

In this paper, I will report the results of the latest research on the relationship of regenerative medicine research and the field of computer science.

Key words : simulation, regenerative medicine, computer science, image based modeling

総説 (教授就任記念講演)

皮膚発癌機構と分子標的治療薬

久保 宜明

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部皮膚科学分野
(平成26年3月6日受付) (平成26年3月11日受理)

はじめに

近年の高齢化に伴って、皮膚癌は世界的に増加傾向にある。表皮角化細胞由来の有棘細胞癌 (squamous cell carcinoma, 以下 SCC と略す) とメラノサイト由来の悪性黒色腫 (メラノーマ) は代表的な皮膚癌であり、早期に発見し外科的に切除すれば予後良好だが、遠隔転移をきたした進行期 SCC・メラノーマは、現在の化学療法や放射線療法などに抵抗性で予後不良である。これまでの研究成果をもとに、SCC・メラノーマにおける発癌機構の最新知見、分子標的治療薬の現状、今後の新規分子標的治療薬の可能性について述べる。

皮膚発癌機構の概要

SCC・メラノーマは、正常表皮角化細胞・メラノサイトに遺伝子変異やアレルのコピー数の増減などのジェネティックな異常、DNAメチル化やクロマチン構造の変化などのエピジェネティックな異常が蓄積し発生する。またそれらの過程には周囲の間質細胞との相互作用も関与する。これらの中で遺伝子異常が代表的な異常と考えられている。

癌化に係る遺伝子は、細胞増殖亢進やアポトーシス抑制など腫瘍促進作用をもたらす癌遺伝子と、それらの作用を抑制する癌抑制遺伝子の2つに大別される。また、遺伝子異常は、アレルのコピー数の増減を示す比較的大きな異常と遺伝子変異を示す小さな異常の2つに大別される。SCC・メラノーマの遺伝子異常は、癌遺伝子領域のアレルのコピー数の増加、癌遺伝子の活性化変異、癌抑制遺伝子領域のアレルのコピー数の減少、癌抑制遺伝子の不活性化変異が蓄積したものと考えることができる。

遺伝子異常が正常表皮角化細胞・メラノサイトに蓄積し、他臓器の癌と同様に図1に示すような evolution という過程を経て、SCC・メラノーマが発生・進行すると考えられている¹⁾。すなわち、おそらく自己複製可能な正常細胞 (幹細胞など) を起源として、ある有意な遺伝子異常が入るとそのクローンが増え、そのうちの1個にまた別の有意な遺伝子異常が入るとさらにそのクローンが増え、それを繰り返していわゆる clonal expansion をおこし SCC・メラノーマが発生・進行すると推測される¹⁾。

最近の網羅的解析では、この癌細胞の evolution という考え方を裏付けるように、1つの SCC・メラノーマの全 DNA において、ある特定の遺伝子異常を持つ DNA の占める割合は、それぞれの遺伝子異常によってさまざまであることが示されている²⁻⁴⁾。1つの癌において、個々の癌細胞が持つ遺伝子異常は決して均一ではなく、いわゆる intratumor heterogeneity があり、1つの癌はさまざまな遺伝子異常を持った癌細胞の集合体であると考えられる。intratumor heterogeneity を説明するモデ

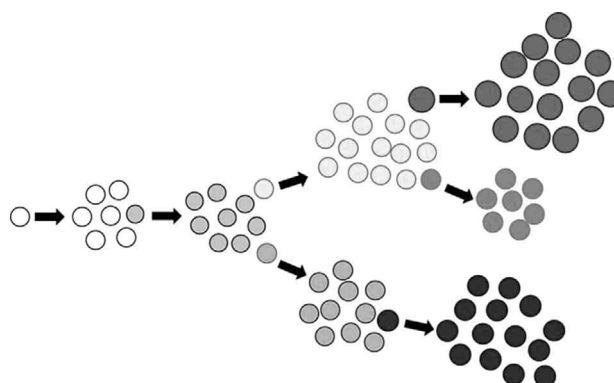


図1：癌細胞の evolution

ルとして、1つの癌を1つの木に見立てた Trunk and branch model (図2) が提唱されている⁵⁾。太い幹から次々と枝分かれする様は、driver 変異 (細胞増殖亢進やアポトーシス抑制などの腫瘍促進作用ももたらす癌化に有意な変異) の蓄積を象徴している。太い幹を形成する変異は、治療上最重要な標的と考えられ、actionable 変異と名付けられている⁵⁾。

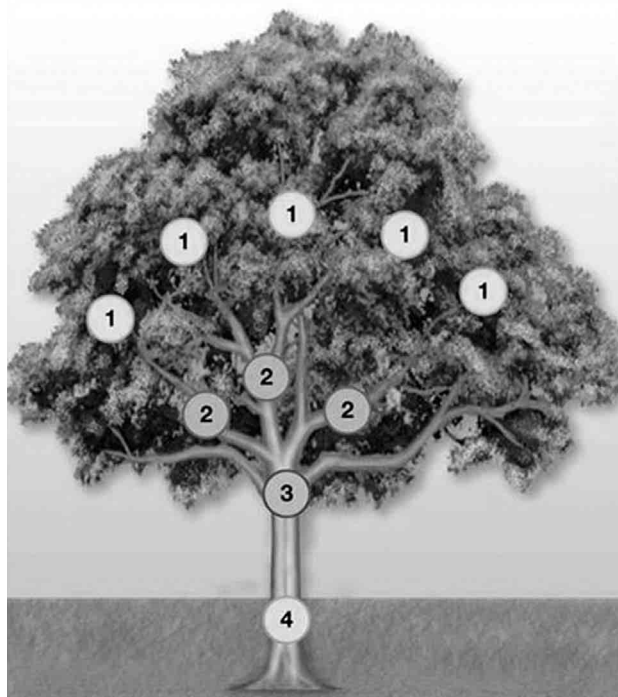


図2 : Trunk and branch model

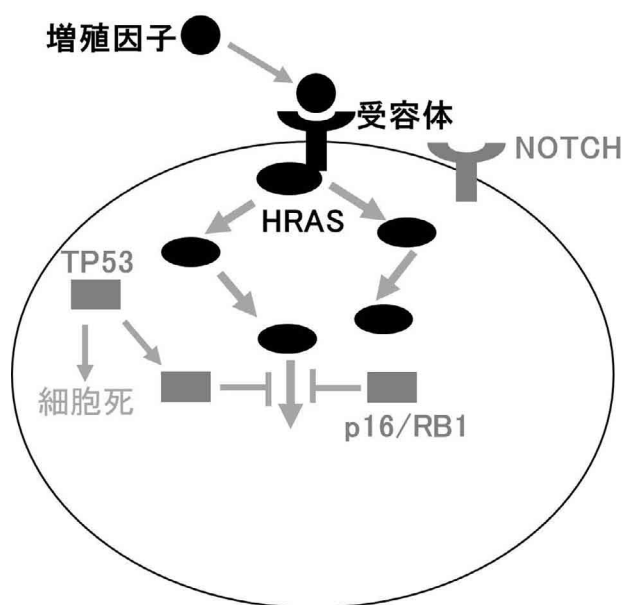
有棘細胞癌 (SCC)

SCC は、顔面などの日光暴露部や瘢痕などの前駆病変に好発し、紅色結節を呈することが多い⁶⁾。米国 UCSF のグループは2011年、8例の SCC と各人の正常組織において次世代シーケンサーを用いてゲノム DNA を網羅的に解析した²⁾。驚くことにエクソン部には、1つの SCC あたり約1,300個の1塩基変異が見つかった。見つかった変異の85%以上は、ピリミジン塩基が並ぶ部位のシトシン (C) からチミン (T) への変異であり、日光紫外線暴露による変異と考えられ、従来から知られている露光部に好発する SCC における日光紫外線の関与を裏付けている。彼らが調べたエクソン相当部は約40メガ (10⁶) 塩基なので、エクソン部約30,000塩基に1個の1塩基変異が存在していることになる。また、全ゲノムは約3ギガ (10⁹) 塩基なので、全ゲノムにわたりエクソンと同じ頻度で変異があると仮定すると、1つの SCC の全ゲノム内には約10万個の1塩基変異が存在することになる。メラノーマでも、ほぼ同じ数の変異が全ゲノム内に存在することが報告されており^{3,4)}、他臓器の悪性腫瘍と比べて、皮膚癌には変異数が多いことがわかってきた。おそらく大半の変異は passenger 変異 (癌化に明らかな意味の無い変異) であり、driver 変異の数は多くはないと推測される。現在 SCC における driver 遺伝子として、網羅的解析により再確認された TP53, CDKN2A, HRAS と新たに見出された NOTCH (表1)²⁾ などが挙げられる (図3)。

表1 : 主な遺伝子異常 (文献2の Table 1 を簡略化し、和訳)

	性	年齢	部位	免疫状態	TP53	CDKN2A	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4
1	男	76	頭	+	R248W	P135L	Q610X	W330X, R1838X		
2	男	87	頭	+	E285K		P1771S, R1595Q		P226S	
3	男	84	手背	+	E224 (Splice site)		C478F			R1333C
4	女	61	頬	+	Y220N					W309X
5	男	83	頬	+	H179Y, P278S		W1769X	Q1634X, T2278I		S1602F
6	男	85	こめかみ	+	P142N, H179Y	P133L	(Splice site)	S1836F, E297K		
7	男	58	耳介	-	E286K T329I, E349X		Q1924X	Q1616X, G488D		
8	男	63	下口唇	+						

太文字の変異は正常アレルの欠失を示す



癌遺伝子、癌抑制遺伝子

図3：SCCの主なdriver遺伝子

多くの癌腫と同様に、半数、もしくはそれ以上の SCC において TP53 変異がみられ、TP53 の局在する 17p には比較的高頻度にアレルの欠失がみられる⁶⁾。TP53 はゲノムの守護神と言われ⁷⁾、TP53 の機能を消失した細胞は、細胞増殖停止やアポトーシスに抵抗性となり、細胞増殖能が亢進するのに加えて、他の遺伝子異常が蓄積しやすくなると考えられる。網羅的解析 (表 1) でも SCC8 例中 7 例において TP53 が不活性化しており²⁾、TP53 は最も高頻度に異常がみられる driver 遺伝子と言える。

NOTCH の不活性化異常は TP53 と同様に高頻度で見られている (表 1)²⁾。NOTCH 1 は SCC において比較的高頻度にアレルの欠失がみられる 9q に局在し、表 1 の 8 例にさらに 3 例を加えた SCC11 例の解析では、SCC 11 例中 9 例に NOTCH1 の変異があり、そのうち 3 例には正常アレルの欠失、1 例には両アレルの変異がみられている⁸⁾。また、NOTCH 2, 3, 4 にも少なからず変異が同定されている⁸⁾。表皮角化細胞において、NOTCH は増殖抑制や分化誘導などの癌抑制機能があると報告されており⁹⁾、NOTCH は新規の driver 遺伝子と推測される。

CDKN2A は p14^{ARF} と p16^{INK4a} をコードし¹⁰⁾、主に共通する領域に不活性化異常がみられる。p14^{ARF} は HDM2 による TP53 の分解を阻害することから、p14^{ARF} の機能異常は、TP53 の分解を促進させ、TP53 の機能異常をもたらす。また、p16^{INK4a} は cyclin dependent kinase (CDK)

4, 6 に結合し、RB1 のリン酸化を防ぐことによって細胞周期を停止させる。p16^{INK4a} の機能異常により細胞増殖が亢進する。SCC において CDKN2A 変異率は比較的 low⁶⁾、網羅的解析 (表 1) でも SCC8 例中 2 例に CDKN2A の不活性化異常がみられる²⁾。

RAS は癌遺伝子の代表格であり、HRAS, NRAS, KRAS の 3 種がある。RAS は受容体型チロシキナーゼにより活性化される蛋白で、RAF-MEK-ERK のいわゆる MAPK 経路や PI3K 経路などを活性化させる¹¹⁾。RAS の活性化によって、細胞増殖促進作用、アポトーシス抑制作用、核酸・蛋白合成など多くの腫瘍促進作用をもたらす。SCC における RAS の活性化の頻度は比較的 low⁶⁾、網羅的解析 (表 1) でも SCC8 例中 1 例にみられている²⁾。

レトロウイルスベクターを用いて driver 候補遺伝子を連続的に導入したヒト表皮角化細胞を使ってヒト皮膚を作製し、免疫不全マウス (SCID) の背部に移植する実験系により、HRAS^{G12V}-CDK4 の 2 つの遺伝子の組み合わせで組織学的に invasive SCC に合致するヒト SCC モデルを作製した¹²⁾。RAS の活性化により多くの腫瘍促進効果をもたらされ、CDK4 の導入により細胞増殖が促進されたと考えた (図 4)。実際に HRAS の活性化変異と CDKN2A の不活性化変異を持つ SCC も経験している (図 5)。また HRAS^{G12V}-CDK4 の組み合わせで、皮膚の SCC のみならず、咽・喉頭、食道、子宮頸部のヒト SCC モデルが作製され¹³⁾、HRAS の活性化と CDKN2A の不活性化は、SCC 一般において非常に重要な driver 遺伝子異常であることが判明した。

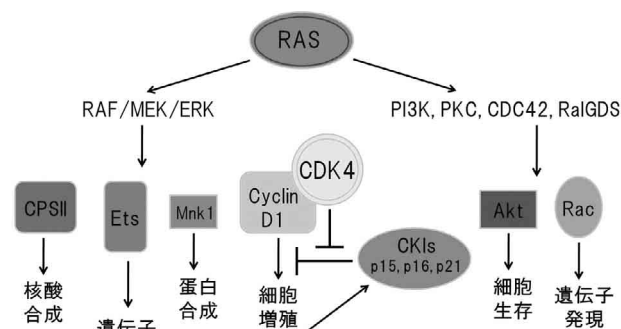


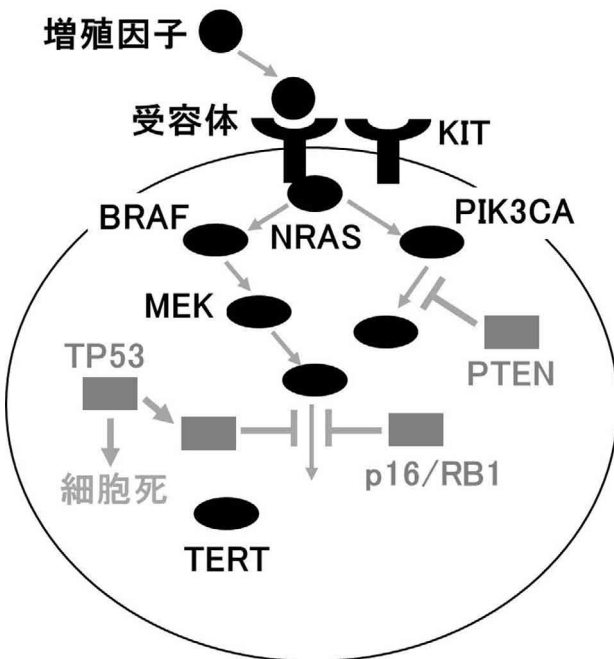
図4：HRAS^{G12V}-CDK4によるSCC発癌機構



図5：頭頂部の SCC

悪性黒色腫（メラノーマ）

メラノーマは最も予後の悪い皮膚癌であり、日本人ではメラニンを豊富に有し黒色班・結節を呈することが多い。SCCよりも病態の解析が進んでおり、図6のようなdriver 遺伝子が知られている¹⁴⁾。癌遺伝子として NRAS, BRAF, KIT など、癌抑制遺伝子として CDKN2A, PTEN, TP53などが挙げられる。CDKN2A は家族性メラノーマの原因遺伝子の1つであり、家系内に胚細胞性不活性化変



癌遺伝子、癌抑制遺伝子

図6：メラノーマの主な driver 遺伝子

異がみられる。NRAS や BRAF の活性化により MAPK 経路が活性化、PTEN の不活性化により PI3K 経路が活性化される。

皮膚粘膜のメラノーマは発症の分子機構の違いにより2006年、顔面など慢性的日光暴露部発症群 (chronic sun damaged : CSD), 体幹など慢性的日光暴露のない部位発症群 (Non-CSD), 手指足趾や足底などの末端部発症群 (acral), 粘膜発症群 (mucosal) の4群に分類された (図7)¹⁵⁾。全体として BRAF の活性化変異が最も高頻度で認められる。Non-CSD では、BRAF と NRAS の活性化変異が多いが、その他の群では KIT の活性化変異が比較的多い。日本人などアジアでは acral が最も多く、Non-CSD や CSD の多い欧米の白人とは好発する群が異なっている。

次世代シーケンサーを用いた網羅的なゲノム DNA 解析は、今までに十数報告されており、いままでの知見の確認に加えて、新規の driver 遺伝子が発掘されている^{3,4,16)}。あるグループは新規 driver 遺伝子として RAC1 を挙げ、メラノーマの約5%で RAC1の活性化変異がみられると報告している¹⁷⁾。RAC1の活性化変異により MAPK 経路が活性化する。さらに個々の変異頻度は少ないが、RAC1以外にも多くの MAPK 経路に関与する分子の活性化変異が見出されており、メラノーマにおいて MAPK 経路の活性化は一般的に生じていると考えられる。

SCC と同様、正常ヒトメラノサイトに driver 候補遺伝子を導入する方法でヒトメラノーマモデルが作製されてい

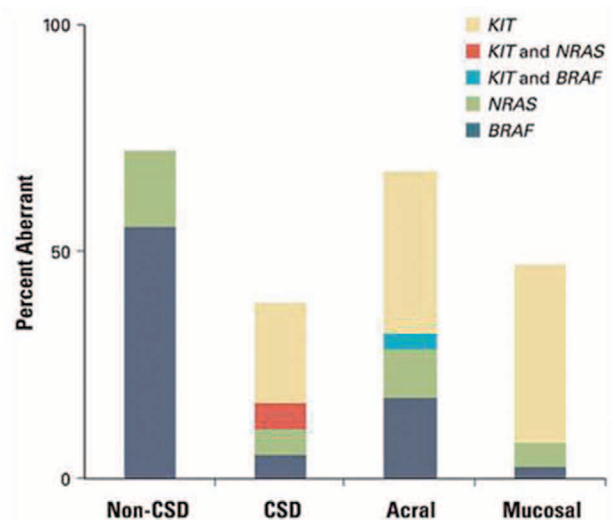


図7：メラノーマ4群における遺伝子変異率

る¹⁸⁾。遺伝子を導入したメラノサイトを正常ヒト表皮角化細胞と混ぜてヒト皮膚を作製し、免疫不全マウス (SCID) の背部に移植する実験系で、NRAS^{G12V}-CDK4^{R24C}-TERT, NRAS^{G12V}-TP53^{R248W}-TERT, PI3Kp110 α -CDK4^{R24C}-TP53^{R248W}-TERT の3つまたは4つの遺伝子の3パターンの組み合わせによりヒトメラノーマモデルが作製された¹⁸⁾。ヒト SCC モデルに類似しているが、ヒトメラノーマモデルにはテロメアーゼの逆転写酵素の TERT が必須であることが異なっていた。

最近、遺伝子導入によるヒトメラノーマモデルに合致する知見が報告された^{19,20)}。70例中50例 (71%) のメラノーマにおいて、TERT のプロモーター領域に変異が見つかり、その変異により TERT の転写活性が2~4倍に増強していた¹⁹⁾。TERT は新規の driver 遺伝子であると考えられる。

欧米では、抗 CTLA-4抗体や抗 PD-1抗体などを用いた免疫療法に加えて、driver 変異を標的とした分子標的治療薬の開発が盛んに行われている²¹⁾。有効性が示され、すでに承認されている薬剤もある。KIT 阻害剤は KIT の活性化変異を有するメラノーマの一部に有効性が示されている²²⁾。ベムラフェニブなどの BRAF 阻害薬は、BRAF の活性化変異を有するメラノーマの約半数に有効であることが示され²³⁾、本邦においても近く承認される予定である。しかし、欧米では BRAF 阻害薬を使用中に SCC などの二次発癌がみられており注意を要する²⁴⁾。BRAF の下流の MEK の阻害薬は、BRAF 阻害薬に比べ薬効が劣るものの二次発癌がみられないことから、BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用が注目されている²³⁾。また、NRAS の活性化変異を有するメラノーマには、MEK 阻害薬と CDK4阻害薬の併用が有効であることが報告されており²⁵⁾、ヒト SCC モデルから、HRAS の活性化変異を有する SCC にも同阻害薬の併用が有効だろうと推測される。

おわりに

皮膚発癌機構の解明は、進行期皮膚癌に対する新規分子標的治療薬の開発に直結することから、皮膚発癌機構の全容が今後さらに明らかになることが期待される。

文 献

1) Greaves, M., Maley, C. C.: Clonal evolution in cancer.

Nature, 481 : 306-313, 2012

- 2) Durinck, S., Ho, C., Wang, N. J., Liao, W., *et al.* : Temporal dissection of tumorigenesis in primary cancers. Cancer Discov., 1 : 137-143, 2011
- 3) Krauthammer, M., Kong, Y., Ha, B. H., Evans, P., *et al.* : Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. Nat. Genet., 44 : 1006-1014, 2012
- 4) Hodis, E., Watson, I. R., Kryukov, G. V., Arold, S. T., *et al.* : A landscape of driver mutations in melanoma. Cell, 150 : 251-263, 2012
- 5) Swanton, C. : Intratumor heterogeneity : evolution through space and time. Cancer Res., 72 : 4875-4882, 2012
- 6) Kubo, Y., Muraio, K., Matsumoto, K., Arase, S. : Molecular carcinogenesis of squamous cell carcinomas of the skin. J. Med. Invest., 49 : 111-117, 2002
- 7) Efeyan, A., Serrano, M. : p53 : guardian of the genome and policeman of the oncogenes. Cell Cycle, 6 : 1006-1010, 2007
- 8) Wang, N. J., Sanborn, Z., Arnett, K. L., Bayston, L. J., *et al.* : Loss-of-function mutations in Notch receptors in cutaneous and lung squamous cell carcinoma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108 : 17761-17766, 2011
- 9) Dotto, G. P. : Notch tumor suppressor function. Oncogene, 27 : 5115-5123, 2008
- 10) Gil, J., Peters, G. : Regulation of the INK4b-ARF-INK4a tumour suppressor locus : all for one or one for all. Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 7 : 667-677, 2006
- 11) Pylayeva-Gupta, Y., Grabocka, E., Bar-Sagi, D. : RAS oncogenes : weaving a tumorigenic web. Nat. Rev. Cancer, 11 : 761-774, 2011
- 12) Lazarov, M., Kubo, Y., Cai, T., Dajee, M., *et al.* : CDK4 coexpression with Ras generates malignant human epidermal tumorigenesis. Nat. Med., 8 : 1105-1114, 2002
- 13) Ridky, T. W., Chow, J. M., Wong, D. J., Khavari, P. A. : Invasive three-dimensional organotypic neoplasia from multiple normal human epithelia. Nat. Med., 16 : 1450-1455, 2010
- 14) Eggermont, A. M., Spatz, A., Robert, C. : Cutaneous melanoma. Lancet, 383 : 816-827, 2014
- 15) Curtin, J. A., Busam, K., Pinkel, D., Bastian, B. C. : So-

- matic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J. Clin. Oncol.*, **24** : 4340-4346, 2006
- 16) Kunz, M., Dannemann, M., Kelso, J. : High-throughput sequencing of the melanoma genome. *Exp. Dermatol.*, **22** : 10-17, 2013
 - 17) Krauthammer, M., Kong, Y., Ha, B. H., Evans, P., *et al.* : Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat. Genet.*, **44** : 1006-1014, 2012
 - 18) Chudnovsky, Y., Adams, A. E., Robbins, P. B., Lin, Q., *et al.* : Use of human tissue to assess the oncogenic activity of melanoma-associated mutations. *Nat. Genet.*, **37** : 745-749, 2005
 - 19) Huang, F. W., Hodis, E., Xu, M. J., Kryukov, G. V., *et al.* : Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science*, **339** : 957-959, 2013
 - 20) Horn, S., Figl, A., Rachakonda, P. S., Fischer, C., *et al.* : TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*, **339** : 959-961, 2013
 - 21) Garber, K. : Melanoma combination therapies ward off tumor resistance. *Nat. Biotechnol.*, **31** : 666-668, 2013
 - 22) Hodi, F. S., Corless, C. L., Giobbie-Hurder, A., Fletcher, J. A., *et al.* : Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J. Clin. Oncol.*, **31** : 3182-3190, 2013
 - 23) Jang, S., Atkins, M. B. : Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol.*, **14** : e60-69, 2013
 - 24) Su, F., Viros, A., Milagre, C., Trunzer, K., *et al.* : RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N. Engl. J. Med.*, **366** : 207-215, 2012
 - 25) Kwong, L. N., Costello, J. C., Liu, H., Jiang, S., *et al.* : Oncogenic NRAS signaling differentially regulates survival and proliferation in melanoma. *Nat. Med.*, **18** : 1503-1510, 2012

Molecular carcinogenesis of the skin for development of novel therapy

Yoshiaki Kubo

Department of Dermatology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Skin cancers are considered to develop through accumulations of genetic and/or epigenetic events in normal cells of the skin. Among them, we focus on common skin cancers, including squamous cell carcinoma and melanoma. Many important molecules have been found to be involved in molecular carcinogenesis of these disorders, and some drugs targeting those molecules have been already developed. We review the updates on molecular carcinogenesis with our current works.

Key words : skin cancer, keratinocyte, melanocyte, squamous cell carcinoma, melanoma

総説 (教授就任記念講演)

自閉症の脳画像研究

森 健 治

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部子どもの保健・看護学分野

(平成26年3月24日受付) (平成26年3月25日受理)

はじめに

自閉症は、対人的コミュニケーションおよび対人的相互交流の障害、行動、興味および活動の限局された反復的な様式を主徴とする乳幼児期に発現する発達の障害である。その症状の程度としてごく軽度のレベルから重度のものまでを含み、最近、改訂されたDSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-Vでは、自閉性障害、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害などのサブカテゴリーが自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder: ASD) というひとつの診断名に統合された¹⁾。ASDは、現在、遺伝子レベルから何らかの異常があり、脳画像のレベルでとらえることのできる生物学的な背景をもつ中枢神経系の発達障害であると考えられている。神経系の発生発達に関与する種々の遺伝子異常がその発症に関与していると考えられており、ASDの感受性遺伝子としては、これまで数百以上に及ぶ遺伝子が候補としてあげられている²⁾。そして、ASDは遺伝的に異種性の高い疾患であると想定されており、複数遺伝子の組み合わせによる多因子遺伝の可能性が強いこと、さらに、環境因子と遺伝子の相互作用がありうることも示唆されている。本稿では、脳画像研究より明らかになってきたASDの脳内機序について扁桃体を中心に概説する。

機能的MRIによる研究

社会脳あるいは社会的認知に関わる脳内ネットワークの研究は急速な進展をみせており、次第にコアとなる脳構造が明らかにされてきている。共感や社会性の認知機能に関与する主な領域 (社会脳) を簡略化して図1に示

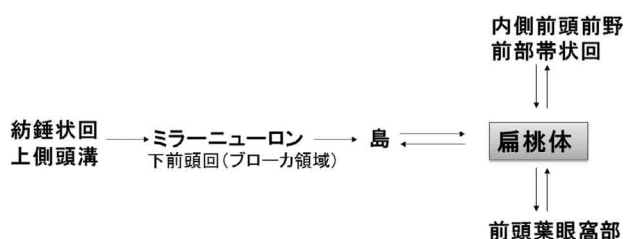


図1. 共感および「心の理論」の脳内メカニズム (社会脳)

す。複数の脳領域から形成される神経ネットワークの活動によって、情動的な対人コミュニケーションが実現されるのであるがASDではこれらの全ての領域においてさまざまな障害が報告されている。

紡錘状回は顔の知覚や個人情報処理に関与し、上側頭溝は顔の動きや視線方向の処理に関わっている。下前頭回のミラーニューロンは他者の表情を見たときに活動し、自身の表情表出でも活動する。ヒトはミラーニューロンにより、観察された顔の表情などをあたかも自分がしているかのようにシミュレーションをすると同時に、島を通じて大脳辺縁系、特に扁桃体に信号を送り、他者の感じていることを感じさせるのではないかと考えられている³⁾。

近年、ミラーニューロンは模倣、共感、他者の感情や意図を類推する能力「心の理論」などコミュニケーションの発達の基盤となる神経機構と考えられ、ASDにおいてこのシステムの活動低下を示唆する研究が報告されつつある。Daprettoら³⁾は、ASD児を対象に表情を模倣させる課題を行い、その間の脳活動を機能的MRIを用い計測した。健常児ではミラーニューロンが位置する下前頭回の賦活が認められた一方、ASD児では同部位および扁桃体周囲の賦活は乏しかった。さらに、下前頭

回の賦活低下は ASD 児の社会性の障害の重症度と関連していた。

大脳辺縁系の中核をなす扁桃体は、あらゆる外的刺激の価値評価および意味認知に重要であり、それに基づく情動の発現に中心的な役割を果たしている。扁桃体障害により外的刺激の価値評価が障害され、接近—回避判断がうまくいかない場合、回避傾向が優位になると、人への関心の障害の領域としては、「愛着の不全」といったことが起きてくると考えられる（図2）。ASD の方々は人よりも物に興味関心を示すことがよくみられるが、これは人よりも物のほうが分かりやすく安心しやすい存在であるため、ASD にみられるこだわりは安心感を得るための適応的行動と考えることもできる。Dalton らは、ASD では他者の目を見る時間が長くなるほど扁桃体がより強く活性化されることを報告した⁴⁾。すなわち ASD は視線に対し恐怖を感じやすく、視線を避けやすいと考えられるが、これにより他者の表情や意図が理解しにくくなり社会性の障害の増悪がもたらされるのである⁵⁾。

ASD における、他者の感情や意図を類推する能力「心の理論」の獲得障害の神経基盤を探るため、多くの機能的 MRI を用いた研究がなされてきた。異なる課題が用いられたものの多くの研究に共通する所見は、ASD における「心の理論」の獲得障害は、内側前頭前野、上側頭溝および扁桃体の活動低下と関連している、ということである⁶⁻⁹⁾。前頭葉眼窩皮質は扁桃体と相互に豊富な神経連絡をもち、扁桃体からの信号入力が高まるとこれを調節、抑制し、過剰な情動反応が発現しないように働いている。この前頭葉眼窩部が障害されると、倫理的、道徳的な行動の学習が困難になり、反社会的、衝動的、短絡的行動が出現しやすくなる。

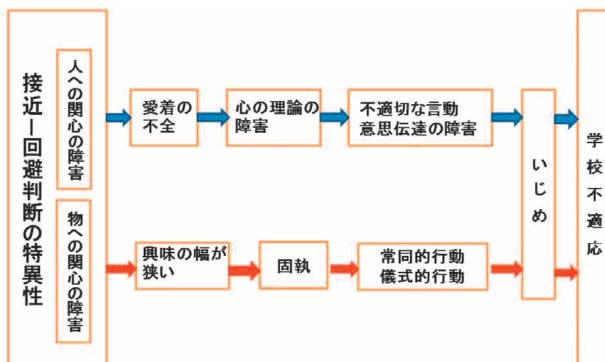


図2. 扁桃体障害と自閉症の症状発現

扁桃体の形態学的研究

頭囲は脳体積の臨床的な有用な指標であり、幼小児期にあつては脳重量・体積と頭囲は平行して変化する。ASD において大頭を示唆する頭囲の増大は諸家の報告によりまちまちであり、年長小児から成人例で10~30%に大頭がみられている。生後の変化について、頭囲は対照に比較して2~4、5歳まで急速に増大し、それと平行して大頭の頻度も増加してくる。しかし、その後増大の傾向は鈍化し、逆に対照の増大速度が勝るようになり、大頭の頻度は減少し差が少なくなってくるといわれている。著者らは ASD 児の母子手帳の記録を分析した。ASD の頭囲は出産時に対照と差がないが、その後急速に増大し6ヵ月で差がピークとなり、その後、差が少なくなる傾向であった¹⁰⁾。Courchesne ら¹¹⁾は MRI 研究より、2歳から3歳の ASD 児においては大脳皮質および白質共に正常対照と比べ大きいのが、年長児および思春期においてはそのような差は認めなくなると報告した。脳体積の各報告を対象とした症例の年齢を指標としてメタ分析してみても、幼小児期の ASD では増大しているが思春期以降は対照と差がなくなっていくとされている¹²⁾。上記のような神経系の早期過剰発育と早期の発育鈍化の発生機序として、生理的な神経細胞死（アポトーシス）の異常、シナプスの刈り込み過程の異常、神経成長因子の異常等が推測されている¹³⁻¹⁶⁾。

MRI 上の扁桃体体積の変化についても、年齢が重要な因子となっている。幼児期の ASD では扁桃体体積は増大しているとする報告¹⁷⁾が多い。思春期以降、正常対照と差がみられなくなり、ASD 成人ではむしろ減少しているとの報告^{18,19)}がある。扁桃体体積が幼児期に増大している生物学的原因はやはり不明であるが、ASD 児における扁桃体の過活動を反映しているのかもしれない。扁桃体の過活動は、ASD 児の不安、恐怖および慢性的なストレス反応を高めると考えられる。この慢性的なストレスが時間とともに扁桃体の神経細胞を障害し、神経細胞の減少および扁桃体の萎縮をもたらす可能性がある。Nacewicz らは、ASD では思春期以降、扁桃体体積が正常対照に比べ小さく、その程度が強いほど他者の目を見る時間が短く、さらに社会性の障害が重いと報告している¹⁹⁾。ASD の脳病理所見の中で最も特徴的だと考えられているのは大脳辺縁系の異常である。Kemper と Bauman は、扁桃体、海馬等でニューロンの小細胞化、海馬の CA1, CA4 の錐体ニューロンではゴルジ染色で樹状突起

に矮小化の異常を報告した²⁰⁾。さらに、最近、Schumannら²¹⁾は扁桃体の神経細胞数を定量的に解析し、その減少を報告している。

プロトン MRS による研究

プロトン MRS (magnetic resonance spectroscopy) は、生体内の神経細胞における神経化学的動態を調べる非侵襲的な手段である。MRS は、MRI で異常が見いだされない脳領域の異常を検出したり、MRI でも検出可能な異常の背後にある病態を明らかにするために用いられる。プロトン MRS を用いて、脳組織における分子量の小さな化学物質の濃度の測定が可能である。そのような物質として N-acetylaspartate (NAA), creatine/phosphocreatine (Cr), choline (Cho), myoinositol (Ins), lactate (Lac) 等があげられる。NAA はプロトン MRS の最も際立ったピークを作る物質であるが、この物質は神経細胞に特異的に存在するアミノ酸であり、神経細胞のマーカーとされている。NAA ピークの低下は神経細胞の脱落や神経細胞の機能低下を反映すると考えられている。著者らは扁桃体に関心領域を置いてプロトン MRS の測定を行った²²⁾ (図3)。その結果、Cho, Cr 濃度に対照と比べ差は認められなかったが、NAA 濃度は ASD 群 (年齢3～8歳) において対照と比べ有意に低下していた (図4)。さらに NAA 濃度は S-M 社会生活能力検査でもとめた社会生活指数 (SQ) とよく相関することを見出した (図5)。扁桃体に相互に豊富な神経連絡をもち、扁桃体の活動を調節している前頭葉眼窩皮質においても ASD 群で NAA 濃度の低下を認めた²²⁾。そして

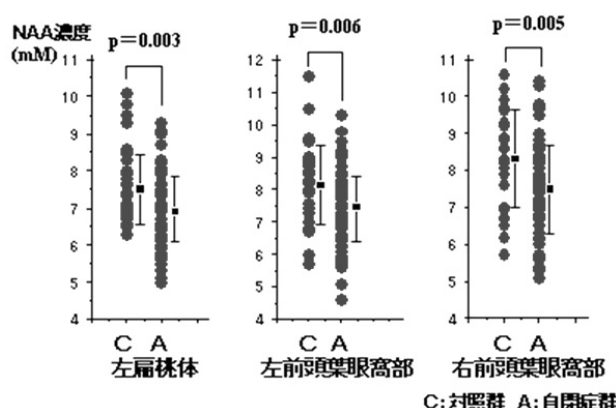


図4. 左扁桃体, 左右前頭葉眼窩部の NAA 濃度

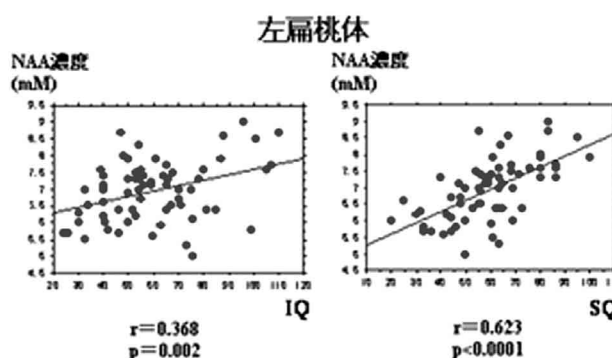


図5. 左扁桃体における NAA 濃度と知能指数 (IQ), 社会生活指数 (SQ) との相関

前頭葉眼窩皮質の NAA 濃度は S-M 社会生活能力検査でもとめた社会生活指数とよく相関していた。以上のことから、扁桃体および前頭葉眼窩皮質は ASD の責任脳部位として重要な役割を果たしていると推測された。さらに、プロトン MRS は ASD の重症度を予測する生物学的マーカーとなる可能性が示唆された。

おわりに

以上、ASD と扁桃体の関係に注目しながら神経画像研究の知見を紹介し、扁桃体の障害により ASD の主要な症状が説明可能であることについて論じた。今後は、中間表現型である脳形態および脳機能画像所見より比較的均質な ASD 集団を抽出し、それらの所見と遺伝子解析を組み合わせることにより、ASD の病態が解明され治療法が発展することが期待される (図6)。

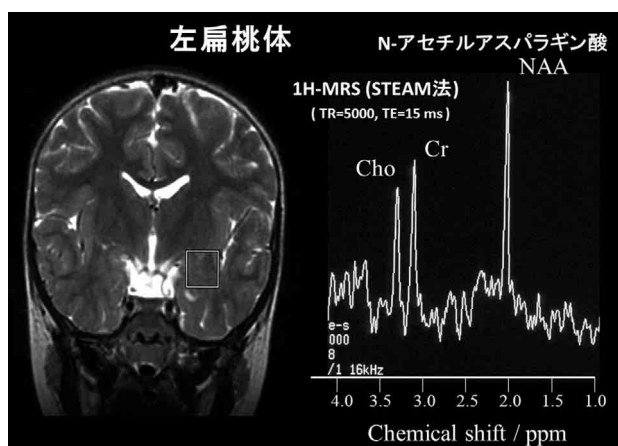


図3. 左扁桃体における¹H-MRS

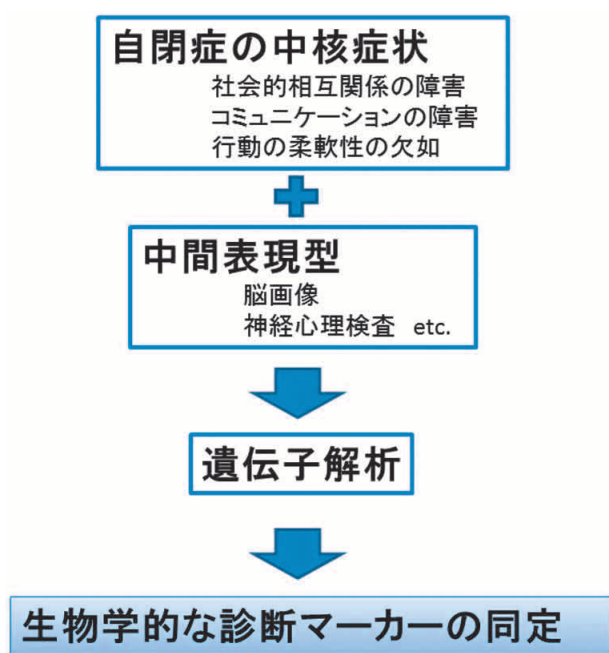


図6. 自閉症の病態解明

謝 辞

これまでご指導賜りました香美祥二教授をはじめとする徳島大学大学院 HBS 研究部小児医学分野の先生方および徳島大学大学院 HBS 研究部放射線科学分野の原田雅史教授，このような機会をいただきました徳島医学会関係の皆様は厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Arlington, VA : American Psychiatric Association ; 2013.
- 2) 桑原 齊, 江里口陽介, 音羽健司, 佐々木司 : 自閉症スペクトラム障害とゲノムとのかかわり. JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION, 21 : 1210-7, 2012
- 3) Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., *et al.* : Understanding emotions in others : mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. Nat. Neurosci., 9 : 28-30, 2006
- 4) Dalton, K. M., Nacewicz, B. M., Johnstone, T., Schaefer, H. S., *et al.* : Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. Nat. Neurosci., 8 : 519-26, 2005
- 5) Tanaka, J. W., Sung, A. : The “Eye Avoidance” Hypothesis of Autism Face Processing. J Autism Dev. Disord., 2013[Epub ahead of print].
- 6) Happe, F., Ehlers, S., Fletcher, P., Frith, U., *et al.* : Theory of mind in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. Neuroreport, 8 : 197-201, 1996
- 7) Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., *et al.* : Social intelligence in the normal and autistic brain : an fMRI study. Eur. J. Neurosci., 11 : 1891-8, 1999
- 8) Castelli, E., Frith, C., Happe, F., Frith, U. : Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. Brain, 125 : 1839-49, 2002
- 9) Wang, A. T., Lee, S. S., Sigman, M., Dapretto, M. : Reading affect in the face and voice : neural correlates of interpreting communicative intent in children and adolescents with autism spectrum disorders. Arch. Gen. Psychiatry, 64 : 698-708, 2007
- 10) Fukumoto, A., Hashimoto, T., Ito, H., Nishimura, M., *et al.* : Growth of head circumference in autistic infants during the first year of life. J. Autism Dev. Disord., 38 : 411-8, 2008
- 11) Courchesne, F., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., *et al.* : Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder : an MRI study. Neurology, 57 : 245-54, 2001
- 12) Amaral, D. G., Schumann, C. M., Nordahl, C. W. : Neuroanatomy of autism. Trends Neurosci., 31 : 137-45, 2008
- 13) Nelson, K. B., Grether, J. K., Croen, L. A., Dambrosia, J. M., *et al.* : Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. Ann. Neurol., 49 : 597-606, 2001
- 14) Fatemi, S. H., Stary, J. M., Halt, A. R., Realmuto, G. R. : Dysregulation of Reelin and Bcl-2 proteins in autistic cerebellum. J. Autism Dev. Disord., 31 : 529-35, 2001
- 15) Fatemi, S. H., Halt, A. R., Stary, J. M., Realmuto, G. R., *et al.* : Reduction in anti-apoptotic protein Bcl-2 in autistic cerebellum. NeuroReport, 12 : 929-33, 2001
- 16) Conciatori, M., Stodgell, C. J., Hyman, S. L., O’Bara, M.,

- et al.* : Association between the HOXA1A218G polymorphism and increased head circumference in patients with autism. *Biological Psychiatry*, **55** : 413-9, 2004
- 17) Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., *et al.* : The amygdale is enlarged in children but not adolescents with autism ; the hippocampus is enlarged at all ages. *J. Neurosci.*, **24** : 6392-401, 2004
- 18) Aylward, E. H., Minshew, N. J., Goldstein, G., Honeycutt, N. A., *et al.* : MRI volumes of amygdale and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology*, **53** : 2145-50, 1999
- 19) Nacewicz, B. M., Dalton, K. M., Johnstone, T., Long, M. T., *et al.* : Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch. Gen. Psychiatry*, **63** : 1417-28, 2006
- 20) Kemper, T. L., Bauman, M. : Neuropathology of infantile autism. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **57** : 645-52, 1998
- 21) Schumann, C. M., Amaral, D. G. : Stereological analysis of amygdale neuron number in autism. *J. Neurosci.*, **26** : 7674-9, 2006
- 22) Mori, K., Toda, Y., Ito, H., Mori, T., *et al.* : A proton magnetic resonance spectroscopic study in autism spectrum disorders : amygdala and orbito-frontal cortex. *Brain Dev.*, **35** : 139-45, 2013

Neuroimaging study of autism

Kenji Mori

Department of Child Health & Nursing, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Brothers proposed a network of neural regions that comprise the “social brain”, which includes the amygdala, the orbito-frontal cortex, and the superior temporal sulcus and gyrus. Since the psychiatric condition of autism involves deficits in “social intelligence”, it is plausible that autism may be caused by an abnormality of these regions.

We measured chemical metabolites in the left amygdala and the bilateral orbito-frontal cortex, which are the main components of the social brain. We also examined the association between these metabolic findings and social abilities in subjects with autism. The study group included 77 autistic patients and age-matched 31 normal children. Conventional proton magnetic resonance spectra were obtained using the STEAM sequence with parameters of TR= 5 sec and TE=15 msec by a 1.5-tesla clinical MRI system. We analyzed the concentrations of N-acetylaspartate (NAA), creatine/phosphocreatine (Cr), and choline-containing compounds (Cho) using LCModel (Ver. 6.1). The concentrations of NAA in the left amygdala and the bilateral orbito-frontal cortex in autistic patients were significantly decreased compared to those in the control group. In the autistic patients, the NAA concentrations in these regions correlated with their social quotient. These findings suggest the presence of neuronal dysfunction in the amygdala and orbito-frontal cortex in autism.

The amygdala is thought to play a central role in associating sensory cues with their motivational and emotional significance. Schoenbaum *et al.* proposed models of amygdala-frontal interaction in which motivational and emotional significance, coded by the amygdala, is conveyed to the orbito-frontal cortex for the control of action. Dysfunction in the amygdala and orbito-frontal cortex may contribute to the pathogenesis of autism.

Key words : autism, proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS), amygdala, orbito-frontal cortex

学会記事

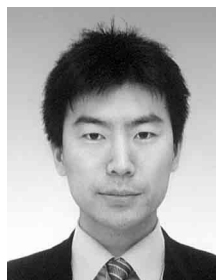
第32回徳島医学会賞及び第11回若手奨励賞受賞者紹介

徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期学術集会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなり、初期臨床研修医を対象とした若手奨励賞は第238回徳島医学会平成20年度冬期学術集会（平成20年2月15日、長井記念ホール）から設けられることとなりました。徳島医学会賞は原則として年2回（夏期及び冬期）の学術集会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各回ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られ、若手奨励賞は原則として応募演題の中から最も優れた研究に対して2名に贈られます。

第32回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定し、第11回若手奨励賞は次の3名の方々に決定いたしました。受賞者の方々には第249回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は次号に掲載予定です。

徳島医学会賞 （大学関係者）



氏名：石川大地
生年月日：昭和60年1月25日
出身大学：徳島大学医学部医学科
所属：徳島大学消化器移植外科

研究内容：肝細胞癌におけるSTAT4発現は細胞性免疫の制御に関与し予後因子となり得る受賞にあたり：

このたびは徳島医学会賞に選考していただき誠にありがとうございました。選考委員の先生方ならびに関係者の皆様には深く感謝申し上げます。

肝細胞癌（HCC）は、われわれ消化器移植外科が扱う疾患の中でも大きな割合を占めています。手術による根治ができたとしても、背景肝にC型あるいはB型肝炎

硬変が存在することが多く、Stage Iでも5年生存率は55%程度と予後不良です。化学療法にも抵抗性であることが多く、新規治療法開発のためにもHCCの分子生物学的特性の解明は急務です。今回着目しましたSTAT4という分子ですが、これはすでに中国からの論文でB型肝炎硬変からの発癌に関与する分子であることが報告されていました。しかし、①C型肝炎硬変や非B非C背景肝からのHCCについてはどうか、②STAT4の特徴である細胞性免疫の誘導とどう関係しているか、という点においてはまだ解答がでていなかったため、この2点についての究明をわれわれの主目的としました。われわれの結果からは、背景肝（C型、B型、非B非C）の間でSTAT4発現に差がないこと、STAT4が非癌部に比し癌部で低いこと、癌部でも特にSTAT4の発現が低下しているような症例では腫瘍浸潤CD8陽性T細胞の数が少ないこと、等が見えてきました。現在のところ臨床サンプルを用いたmRNAレベルでの結果ですが、今後はタンパクレベルでの検証、さらには*in vivo*、*in vitro*においても肝癌におけるSTAT4発現の重要性を証明できればと考えています。最後に、私のような若手にもチャンスをごさりました島田先生をはじめ御指導賜りました先生方にもこの場を借りて深謝いたします。

（医師会関係者）



氏名：豊田健二
生年月日：昭和32年2月20日
出身大学：埼玉医科大学
所属：徳島市医師会在宅連携委員会

研究内容：徳島市医師会における在宅医療への取り組み

受賞にあたり：

この度は第32回徳島医学会賞に選考頂き誠にありがとうございます。選考委員の先生方並びに関係各位の皆様には深く感謝申し上げます。

現在、わが国はかつて人類が経験したことのない超高齢化社会に向かって突き進んでおり、将来予測結果等からさまざまな深刻な問題が浮き彫りとなってきています。国はその打開策の1つとして地域包括ケアシステムを掲げ全国でその整備が進められており、在宅医療はその根

幹を成すものとして位置づけられています。

徳島市においても、入院受け入れ体制の限界等から急性期医療の崩壊や在宅難民の発生、看取り場所の消失など地域住民の安心できる暮らしの基盤を揺がしかねない事態が懸念されるため、徳島市医師会では最大の解決策の1つとして在宅医療の整備を掲げ、早い段階から積極的に取り組んで来ています。従来の取り組みに加え、今年度から新たに県の委託事業として3年間に亘り補助事業者である徳島市を經由して在宅医療連携拠点事業を実施しているところであり、地域のグランドデザインを描く役割を担う行政とも連携を密に図りながら在宅医療の整備を進めています。しかし、住民が安心して過ごせる在宅療養を継続的に支えるためには、今以上に質の高い在宅医療の提供や極めの細かい多職種の連携、スピーディーで効率的な情報の共有方法の構築など課題が山積しており、まだまだ道半ばといった状況にあります。

この度、栄えある徳島医学会賞を頂いたことは、これからの活動に対しての温かいエールを頂戴したものと受け止めており、これからも堅実に在宅医療の整備を進めていく所存ですので、どうかご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

若手奨励賞



氏名：今田久美子
生年月日：昭和61年11月22日
出身大学：徳島大学医学部医学科
所属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研究内容：心不全を合併した腎血管性高血圧に対する経皮的腎動脈形成術の有効性

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第11回若手奨励賞に選考頂き、誠にありがとうございます。選考していただきました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

昨年、腎動脈狭窄症を有し、心不全で入院を繰り返していた患者さんで、経皮的腎動脈形成術（PTRA）を施行することで心不全が改善した症例を経験しました。腎動脈狭窄症は比較的頻度の高い疾患であり、腎動脈狭窄症にうっ血性心不全等を呈する群を Cardiac disturbance syndrome（CDS）と呼びます。CDSにはPTRA

がAHAのガイドラインでも推奨されていますが、臨床的特徴は明らかではありません。今回、徳島大学病院循環器内科でCDSに対してPTRAを施行した症例の臨床的特徴と6ヵ月後の慢性期効果を検討しました。腹部血管雑音やレニンの上昇など典型的な症例は少なく、腎機能障害があり原因不明の心不全や治療抵抗性の高血圧に対して積極的にCDSを疑う必要があると思われました。今回は4症例のみでしたが、今後はさらに症例数を増やして検討を続けたいと思います。

最後になりましたが、このような貴重な機会を与えてくださり、御指導を賜りました佐田政隆先生、八木秀介先生をはじめ循環器内科の先生方、卒後臨床研修センターの先生方に心より感謝申し上げます。



氏名：松本和久
生年月日：昭和60年6月19日
出身大学：徳島大学医学部医学科
所属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研究内容：シロリムス溶出ステント留置7年後に初めて造影剤ステント周囲滲み出し像を認めた一例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第11回若手奨励賞に選考頂き誠に有難うございます。選考して下さいました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

PSSが出現する症例では再血行再建率や遅発性ステント血栓症の再発率が高いとされています。今回の症例を通じて、SES留置後7年が経過した時期においてもPSSを認めることがあり、SES留置後には定期的に冠動脈造影を行い、PSSの有無を確認する必要性を強く認識しました。

最後になりましたが、研修期間中にこのような貴重な機会を与えて下さり、御指導頂きました徳島大学循環器内科学佐田教授、若槻先生、山口先生、高島先生、並びにスタッフの皆様へ心から御礼申し上げます。

また日頃より御指導・御支援頂いております卒後臨床研修センターの佐田先生、西先生、梶浦先生、渡部先生、スタッフの皆様にも心から御礼申し上げます。



氏 名：^{みやうらまさひろ}宮内雅弘
 生年月日：昭和60年10月16日
 出身大学：兵庫医科大学
 所属：徳島大学卒後臨床研
 修センター

研究内容：Trastuzumab 単剤療法により partial response (PR) が得られた切除不能進行胃癌の1例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第11回若手奨励賞に選考していただき誠にありがとうございます。選考してくださいました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

現在わが国における死因の第1位は悪性新生物であり、その中でも胃癌の罹患率は日本人男性では第1位、女性でも乳癌に次いで第2位です。死亡率が減少してきたために『減ってきた』と勘違いされていますが、まだまだ一番多い癌であることに変わりはありません。

2011年に乳癌で使われている分子標的薬のトラスツズマブ（ハーセプチン）が、「HER2 過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発胃癌」に対しても承認されました。HER2 陽性の切除不能な進行再発の胃癌・食道胃接合部癌の初回治療例を対象に、主評価項目を全生存期間として、コントロール群である5-FU+シスプラチンあるいはカペシタビン+シスプラチン療法に対するトラスツズマブを上乗せした治療法の優越性を検証した

ToGA 試験ではトラスツズマブ併用群の優越性が証明されました。したがって、現在はHER2 陽性進行胃癌に対してトラスツズマブ併用療法が標準と考えられています。これによって胃癌も乳癌と同様、HER2 陽性とHER2 陰性に分けて治療戦略が考えられるようになりました。しかし、胃癌においてはHER2 の陽性率は13~22%と決して高くなく、今後、HER2 以外の有力な biomarker の探索が望まれています。

近年癌治療の薬物療法は目覚ましい勢いで進歩しています。また、分子生物学の進歩に伴い発癌・増殖・転移等のメカニズムが解明され、どの分子を抑えれば増殖・転移を抑制できるか分かってきて、それを抑える薬物（分子標的薬剤）が開発・臨床現場に導入されつつあります。恐らく今後10年以上は新薬の導入が続き、これまで治療不能であった癌にも薬物療法が有効になってくる可能性が高いと言えます。今回われわれはTrastuzumab 単剤療法が著効した切除不能進行胃癌の1例を経験しました。進行胃癌に対してTrastuzumab 単剤で治療効果を認めた症例はPubMed で検索したところ2例だけであり、現在までに報告されているT-mab 単剤で効果を認めた進行胃癌の2症例と自験例では男性である点やHER2 染色が強陽性である点は共通点として認められますが、年齢や、組織型などはばらばらであり、今後症例数を増やした検討が必要であると考えています。

最後になりましたが、今回このような貴重な症例と発表の機会を与えてくださり、ご指導・ご支援いただきました高岡先生、消化器内科の先生方に心より感謝申し上げます。

学会記事

第248回徳島医学会学術集会（平成25年度冬期）

平成26年2月16日（日）：於 大塚講堂

教授就任記念講演 1

皮膚発癌機構と分子標的治療薬

久保 宜明（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部皮膚科学分野）

皮膚癌は、皮膚を構成する正常細胞に遺伝子変異やアレルのコピー数の増減などのジェネティックな異常、DNAメチル化やクロマチン構造の変化などのエピジェネティックな異常が蓄積し発生する。またそれらの過程には周囲の間質細胞との相互作用も関与する。ケラチノサイト由来の有棘細胞癌（SCC）とメラノサイト由来の悪性黒色腫（メラノーマ）は代表的な皮膚癌であり、早期に発見し外科的に切除すれば予後良好だが、遠隔転移をきたした進行期SCC・メラノーマは、現在の化学療法や放射線療法などに抵抗性であり予後不良である。

進行期SCC・メラノーマに対する新規治療法をめざし、SCC・メラノーマ発生の分子機構に関する研究が精力的に行われている。最近では、次世代シーケンサーを用いた癌の全ゲノム配列決定や遺伝子をコードするエクソン部の配列決定により、SCC・メラノーマにおけるゲノム異常の全体像が明らかになりつつある。驚くことに1つのSCC・メラノーマの全ゲノム内には平均約10万個の体細胞変異が存在し、他臓器の癌に比べて変異数が多いことがわかってきた。もちろんそれらの体細胞変異すべてが細胞の癌化に関与しているのではなく、大半の変異は癌化に明らかな意味のないpassenger変異であり、一部の癌化に有意なdriver変異の蓄積によりSCC・メラノーマが発生していると考えられ、新たなdriver変異も見出されている。また欧米ではメラノーマにおいて、抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体などを用いた免疫療法に加えて、BRAF阻害剤やKIT阻害剤などのdriver変異を標的とした分子標的治療薬の開発が盛んに行われ、一部のメラノーマで有効性が示されている。これまでの研究成果をもとに、皮膚発癌機構の最新知見、分子標的治療薬の現状、今後の新規分子標的治療薬の可

能性について述べる。

教授就任記念講演 2

自閉症の脳画像研究

森 健治（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部子どもの保健・看護学分野）

自閉症は、遺伝子レベルから何らかの異常があり、脳画像のレベルでとらえることのできる生物学的な背景をもつ中枢神経系の発達障害であると考えられる。自閉症の脳内機序を明らかにするためMRI、近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）等を用い研究を行ってきた。

大脳辺縁系の中核をなす扁桃体は、あらゆる外的刺激の価値評価に重要であり、それに基づく情動の発現に中心的な役割を果たしている。扁桃体障害により接近回避判断が適切に行われず、回避傾向が優位になると、「愛着の不全」が起きてくると考えられる。さらに、自閉症では他者の意図を類推する能力「心の理論」に障害を認めるが、この高度な脳機能の発現には、内側前頭前野や前部帯状回が重要な役割を果たしている。扁桃体および前部帯状回に関心領域を置いてプロトンMRS（magnetic resonance spectroscopy）の測定を行った。その結果、N-acetylaspartate（NAA）濃度が自閉症群において有意に低下していた。NAA濃度は社会生活能力とよく相関することも見出した。NAAは神経細胞に特異的に存在するアミノ酸であり、NAAの低下は同部の神経細胞の障害を示唆している。さらに、前部帯状回においてはGABA濃度も有意に低下していた。GABAニューロンの障害により、自閉症児が高率にてんかんや不安障害を合併することを説明できる可能性がある。

顔表情の模倣課題を施行中の前頭葉活動について、自閉症と定型発達の小児例の間で、NIRSを用い比較検討を行った。初回検査時、両側下前頭回弁蓋部（Broca野）でのoxy-Hb濃度の上昇は、定型発達児に比べ自閉症群で有意に低かったが、同じ課題を複数回練習してから、再度、NIRSを施行したところ、同部でoxy-Hb濃度の有意な上昇が認められた。本研究により、自閉症においてミラーニューロンの機能障害が認められるものの、トレーニングをすることによりミラーニューロンを賦活できる可能性が示唆された。

今後、中間表現型としての脳画像所見に遺伝学的研究

を組み合わせて、自閉症の病態を解明していきたいと考えている。

公開シンポジウム

再生医療とコンピュータサイエンス

座長 三田村佳典 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部眼科学分野)

佐々木卓也 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子病態学分野)

1. 加齢黄斑変性に対する再生医療

香留 崇 (徳島大学病院眼科)

網膜は視細胞を含む感覚網膜とその直下にある網膜色素上皮から構成され、網膜色素上皮は感覚網膜への栄養補給や老廃物の消化を担っている。滲出型の加齢黄斑変性では、加齢に伴って黄斑部に脈絡膜新生血管が生じ、網膜側へと伸びて網膜色素上皮やさらには感覚網膜を損傷し黄斑部の機能が障害され、視力の低下や視野の歪みなどを生じる。加齢黄斑変性は50歳以上の約1%に見られると言われており、先進国の視覚障害原因疾患の上位を占め、年々増加傾向にある。

近年、抗 VEGF 薬を眼内に注入することで脈絡膜新生血管を退縮させ良好な視力を得ることも可能になった。しかし、抗 VEGF 薬では新生血管を退縮させることで初期の病態を改善させることはできても、より進行した加齢黄斑変性において網膜色素上皮や視細胞が変性し、視機能が障害された状態を改善することはできない。

以上のことより視機能の改善を目的とした再生医療が望まれ、2013年の6月に進行した加齢黄斑変性に対する iPS 細胞由来の網膜色素上皮細胞の移植治療が厚生労働省にて承認され、世界初の iPS 細胞を使用した治療として注目されている。具体的には、手術にて進行した加齢黄斑変性患者の脈絡膜新生血管を抜去し、新生血管とともに抜去された網膜色素上皮の代わりに自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞シートを移植する。また、視細胞移植に関してもマウス ES 細胞から層構造を持つ網膜の作成に成功したとの報告があり、将来の臨床応用が期待される。

本講演では加齢黄斑変性の病態や治療に加えて、眼科領域での再生医療について概説する。

2. 視神経再生療法の未来

原田 高幸 (東京都医学総合研究所視覚病態プロジェクト)

視神経は脳・脊髄などと同じ中枢神経であることから、一旦損傷されると回復が難しく、逆行性変性を起こすことが知られている。そして最終的には網膜神経節細胞 (RGC) が細胞死に陥って、不可逆的な視機能障害に至ると考えられる。したがって RGC が残存している時期に軸索再生が可能となれば、交通外傷や緑内障による視神経症の予防や治療にもつながることが期待される。これまでに周囲のグリアからの再生阻害因子分泌を抑制することや、神経栄養因子により直接 RGC を活性化することにより、軸索再生を促す手法が多数報告されている。最近では Zymosan の眼内投与による眼炎症が、主に活性化されたマクロファージから産生される Ca 結合蛋白である Oncomodulin を介して、視神経線維を再生させることが注目されている。PI3K-Akt-mTOR 経路を阻害する PTEN 遺伝子を欠損させたマウスでは視神経軸索再生が増強されるが、このマウスにさらに Zymosan と cAMP アナログを投与した場合には、一部の軸索が中枢まで投射することも報告されている。一方、軸索先端の成長円錐を直接刺激する手法として、われわれはグアニンヌクレオチド交換因子の1つであり、かつ RGC に強く発現する Dock3 の機能に注目している。Dock3 はアクチンおよび微小管重合の両者を促進することによって、視神経軸索の再生を引き起こすことを発見した (Namekata et al. PNAS, 2010; J Neurosci, 2012)。このような作用は iPS 細胞の活用により、将来的に RGC の移植が可能になった場合の神経回路網の再構築において、特に有用と思われる。また Dock3 には緑内障モデルマウス (GLAST 欠損マウス) における RGC 変性を抑制する効果もあることから、神経保護と軸索再生の両立にも期待がもたれる。こうしたテーマについて、最近の知見をご紹介します。

3. オーダーメイド再生医療の実現に向けたコンピュータサイエンス

横田 秀夫 (独立行政法人理化学研究所光量子工学研究領域画像情報処理研究チーム)

現在、iPS 細胞作製技術の開発や各種幹細胞の発見により、臓器などの再現を目指した再生医療技術の開発が

進められている。この再生医療を実現するためには、臓器を構成する細胞機能の解明と再現に加えて、再生すべき臓器の機能の解明と再現が必要である。

一つめの課題である細胞機能の解明には、ライブセルイメージング技術により、生きた状態の細胞内外の三次元情報が取得することが可能となった。次に、再生組織を作り出すためには、組織の細胞を増やすことが必要であるが、iPS細胞や幹細胞の発見とその増殖技術の開発により、組織を構成する細胞を体外で増やすことが可能となってきた。一方では、同じ臓器であっても、それを構成している細胞は、臓器内の位置やその環境により役割が異なっている。つまり、細胞が集団として適切な位置に存在し、役割を分担することにより初めて個別の臓器の機能が生まれてくる。再生医療の実現には、個別の細胞や臓器の機能の解明の研究に加えて、細胞や臓器をどのように作り上げるかが重要な課題である。特に、肝臓や腎臓などの重要な臓器の再現には、臓器固有の細胞に加えて、細胞に栄養を供給する動脈や静脈などの血管や胆汁や尿を排出するための脈管系が不可欠である。このような臓器を再生するためには、臓器における細胞の位置や分布、さらにはその形態も重要な要素である。

この行程を、ものづくり（工学）の分野を例に考えると、人体を車とした場合、臓器がエンジンなどの部品であり、細胞は鉄やアルミニウムなどの材料に該当する。ものづくりの分野では、人が材料や部品などの最小単位を設計して製造し、車を組み立てて機能を作り上げている。一方、生物学は、生物の仕組みを分解して解析し、その仕組みを明らかにしてきた。また、医学では、体の仕組みを明らかにして、異常な状態を正常に戻す方法を見つけ出すことが使命である。再生医療は、人体が失った機能を補うための臓器や装具を人が作り出すことが大きな違いであり、医学生物学の知見ともものを作り出す工学の考え方が必要となっている。言い換えれば、再生医療においては、作り出す対象が臓器であり、患者毎に異なる失った機能を補うもの（臓器）を作る必要があり、その製造、設計には十分な検討が必要とされる。

そこで、再生医療の実現には、設計した臓器の機能や形の妥当性の検証が不可欠であり、コンピュータシミュレーションが非常に重要な鍵となっている。これまで、生命現象のシミュレーションは複雑なことから、簡略化した状態での計算に留まっていたが、2012年に運用を開始した次世代スーパーコンピュータ「京」では、1秒間に10京回もの膨大な計算を実現することが可能となった。この

計算能力を用いれば、複雑な臓器の役割を解析し、設計した組織の機能をシミュレーションすることが期待される。

本講演では、複雑な臓器や組織をコンピュータに再現するための方法や細胞・組織のシミュレータとその計算例などを紹介し、今後の再生医療に公演するコンピュータサイエンスの役割についてお話しする。

ポスターセッション

1. CRC人材養成の試み — 徳島大学病院キャリア形成支援センター・看護部との連携モデル
宮本登志子, 明石 晃代, 天羽 亜美, 伊勢 夏子, 二見明香理, 吉丸 倫子, 小杉 知里, 楊河 宏章,
(徳島大学病院臨床試験管理センター)
赤池 雅史 (同 キャリア形成支援センター)
木田 菊恵, 近藤佐地子 (同 看護部)

【目的】

徳島大学病院臨床試験管理センターでは、看護部、薬剤部との人事交流や直接雇用の形でCRCを募集し現在7名のCRCが所属している。

キャリア形成支援センターでは、医師、歯科医師、看護師、助産師、医療技術職員および事務職員の生涯研修に関する業務の連携を行い、キャリア形成の円滑な実施を図るための取り組みを進めている。看護部は、「文部科学省平成22年度看護師の人材養成システムの確立事業（GP事業）」を実践中で、平成20年度より院内認定コース研修を開講し人材養成の成果を上げている。キャリア形成支援センターと看護部の協力を得、平成25年度院内認定コース研修（CRC）を開講し組織的に人材養成する試みを開始した。

【方法】

平成24年度を準備期間として1年間設定し臨床試験管理センター内に「院内認定コース研修（CRC）プロジェクト」を立ち上げ、広報活動と研修資料の作成準備の役割を分担した。プロジェクトでは月1回ミーティングを開催しそれぞれの進捗状況を検討し、臨床試験管理センター定例会議でその報告を行い情報の共有化を図った。看護部との連携では、看護部GP事業に関する情報や既に関講済みのコース責任者からも情報収集を行った。

【結果及び考察】

平成25年5月受講生の募集が始まり8名の参加希望者

があり、最終的には7名の受講生で開講した。同時に行った外部募集には希望者がなく、CRCの認知度とそれぞれの施設での必要性の側面が今後の課題となった。

2. 海外交流体験実習を利用したスキルラボでのグローバルスキルトレーニング

岩田 貴, 赤池 雅史, 長宗 雅美, 福富 美紀
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療教育開発センター)

岩田 貴, 島田 光生 (徳島大学病院消化器・移植外科)

【はじめに】 これまでにわれわれは各教育部と協力して海外視察・体験実習を行ってきた。3年間のスキルラボでの海外交流の取り組みの紹介と参加者アンケート行い、一定の知見を得たので報告する。

【対象・方法】

対象：2010～2012年に参加したフィンランド人留学生5名と本学看護学科生17名，医学科生1名とした。方法：2010年は留学生のみの参加，2011年から看護学生が参加した。ラボ教員の医師，看護師各1名が指導者となり，学習者の経験に応じ導尿，採血，衛生的手洗い実習をオリジナルの英語テキストで，シミュレーターや実際の医療器具を用いて施行した。2013年の医学，看護学科生との合同BLS実習では，タスクトレーニングの後に，シナリオベースの実習，ビデオフィードバック（VF）を行った。全て実習終了後にアンケートを実施した。

【結果】 セミナーに対する満足度は年々上昇し（大変良い：2012年：83%，2013年5月：90%，9月100%），チューターに対する評価も「大変良い」は2012年：67%，2013年は100%であった。自由記載では，英語での授業は新鮮であった，フィンランドとの違いなどが理解できたなどの意見があった。

【結語】 シミュレーション実習+VFは学習者の気付きを促し，学習効果が高かった。また，英語での実習は学習者に違和感はなく今後の英語実習の開発につながると考えられた。

3. 臨床実習における医学生のコミュニケーションの現状

長宗 雅美, 岩田 貴, 福富 美紀, 赤池 雅史
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療

教育開発センター)

【はじめに】 コミュニケーション能力は医療人に必須の基本的臨床能力であり，さまざまな教育方法が実施されている。しかし，臨床実習における学生のコミュニケーションの実態は明らかではない。【対象および方法】 クリニカルクラークシップを終了した医学科6年生105名を対象に，臨床実習におけるコミュニケーションの現状についてアンケート調査を実施した（回収率91%）。【結果】 患者とのコミュニケーションについては80%以上の学生がその機会は十分にあり，関係も良好であったと回答していた。留意した点は，「視線」，「謙虚な態度」，「笑顔」，「言葉遣い」の順であった。一方，困難であった経験としては「予後不良の患者」や「会話が進まない患者」との関係が挙げられていた。指導医とのコミュニケーションについては75%以上が良好と回答していたが，その際には「時間」に留意しており，「指導医の多忙，不在，機嫌」をコミュニケーションがうまくいかなかった際の要因と考えていた。医師以外のスタッフや他学科学生とのコミュニケーションがとれていたと回答した学生は30%に留まった。【結語】 医療系学生には，患者や指導医とのさまざまなコミュニケーション場面に対応できる能力が必要であり，このような汎用的能力の修得をアウトカムとした低学年からの連続的な教育が望まれる。また，専門職連携教育の機会をカリキュラムの中に積極的に導入する必要がある。

4. 救急隊への海部病院遠隔診療支援システム（k-support）の導入 —救命率向上を目指して—

小幡 史明, 森 敬子, 坂東 弘康 (徳島県立海部病院総合診療科)

坂本菜穂子, 原田 賢一, 森 雄一, 長谷 行恭
(同 医療技術局放射線技術科)

田畑 良, 谷 憲治 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部総合診療医学分野)

岡 博文, 影治 照喜 (徳島大学地域脳神経外科診療部)

【目的】 海部地域では，総合診療医の負担軽減や医療格差を是正する目的で，2013年2月よりスマートデバイスを用いた遠隔医療診療支援システム（k-support）を導入している。今回，われわれはさらなる救命率向上にむ

けて「k-support」を救急隊にまで拡充した。

【方法】本システムはスマートデバイスを用いて、病院内で撮影したCTやMRIなどの画像情報や患者情報を、登録デバイスにリアルタイムに転送することができる。2013年9月よりこのシステムを海南消防署牟岐出張所、海南消防署日和佐出張所、海部消防組合海南消防署、室戸市消防本部東洋出張所に新たに展開し、導入3ヵ月での有用性について検討した。

【結果】救急隊参加の使用症例は62例、脳神経外科疾患は13例(21%)で頭部外傷6例、脳梗塞5例、脳出血1例、その他1例であった。救急隊が心電図やバイタルサインを添付したり、患者情報をツイートして情報共有を行った。また、心原性脳塞栓症に対してrt-PAを投与しdrip and ship法を試みた症例を経験した。転帰としては、28例(45.2%)で自院入院、14例(22.6%)で高次機能病院に転院搬送となった。

【考察】本システムの導入は、本邦では初めての試みである。脳卒中や虚血性心疾患などの救急疾患に対して、初期対応の情報をシステム参加者に提供し共有することで、今まで以上に早期の的確・迅速な対応を行うことが可能となった。

5. 徳島県立海部病院による救急医療用ヘリコプター(以下ドクターヘリ)の利用状況

田畑 良, 森 敬子, 三橋乃梨子, 小幡 史明,
浦岡 秀行, 岡 博文, 影治 照喜, 中西 嘉憲,
清水 伸彦, 河野 光宏, 谷 憲治, 坂東 弘康
(徳島県立海部病院)

田畑 良, 中西 嘉憲, 清水 伸彦, 山口 治隆,
河野 光宏, 谷 憲治(徳島大学大学院ヘルスバイ
オサイエンス研究部総合診療医学分野)

岡 博文, 影治 照喜(徳島大学病院地域脳神経外
科学診療部)

【はじめに】当院は徳島県南部における地域の中核病院であり、救急指定病院でもある。施設間搬送が必要となる場合、従来は救急車(主に牟岐救急)での施設間搬送が中心であった。しかしドクターヘリ運用以降、施設間搬送にドクターヘリの要請も可能となり、徳島県南の救急医療にとって非常に有益であると考えている。

【方法】平成24年11月から平成25年11月までのドクターヘリ要請した全49例を院内データベースおよび患者カル

テからレトロスペクティブに検討した。患者の重症度を2つの基準で分類した。A. 緊急度: 1. JCS>100orGCS<8, 2. BP<90mmHg, 3. SpO2<90%or人工呼吸器or気道緊急の3つ, B. 疾患分類: 1. CPA, 2. ACS, 3. 大血管疾患, 4. 脳血管障害, 5. 外傷, 6. 敗血症, 7. 内因性疾患の7つに分類した。

【結果】緊急度基準を満たすのはA1: 7例, A2: 12例, A3: 5例であり、49例中23例(47%)であった。緊急度基準を満たす群の疾患分類はB1: 1例, B2: 5例, B3: 1例, B4: 5例, B5: 0例, B6: 3例, B7: 8例であった。緊急度基準を満たさない群の疾患分類はB1: 0例, B2: 7例, B3: 1例, B4: 10例, B5: 3例, B6: 0例, B7: 6例であった。

【まとめ】本研究ではドクターヘリの現行の要請基準を満たさない症例が半数みられた。高次機能病院への施設間搬送ではドクターヘリの要請に関して緊急度以外に、疾患別、陸路による患者への負担、また急変のリスク、県南の救急体制などを鑑みた新たな基準を検討すべきと思われる。

6. 徳島県ドクターヘリの現状と展望

神村盛一郎, 三村 誠二, 川下陽一郎, 大村 健史,
奥村 澄枝, 住友 正幸, 岩花 弘之(徳島県立中央
病院ドクターヘリチーム)

徳島県では徳島県立中央病院を拠点に、2012年10月9日よりドクターヘリが導入された。運航開始から2013年11月24日現在までの412日間の総フライト数は371件(うち離陸後のキャンセルは16件)、総傷病者数は364名(男性220名, 女性144名, 平均年齢62.3歳)であった。1日あたりの平均出動件数は0.9件であった。傷病の内訳は外傷37%, 心血管疾患20%, 脳血管障害18%であった。心肺停止症例は2%であった。出動形態は、現場61%, 施設間搬送39%であった。搬送先施設は、基地病院(当院)44%, 南部拠点病院31%, 西部拠点病院8%, 西部2次病院5%, 大学病院4%, 東部2次病院4%, 南部2次病院1%, 県外医療施設3%であった。ヘリコプターの離着陸可能なヘリポート・ランデブーポイントは整備が進み、県内206箇所、淡路島24箇所であるが、山間部が多い徳島県の地形を考慮するとさらなる拡充が必要である。より迅速な出動につながるキーワード方式の導入・定着や、多数傷病者及び重複出動要請時の他県と

の協力体制の構築が今後の課題である。導入から1年を経た徳島県ドクターヘリの現状と展望を報告する。

7. 高次脳機能障害に対する取り組み 徳島大学病院と県立海部病院における専門外来の設置

河野 光宏, 中西 嘉憲, 田畑 良, 湯浅 志乃, 清水 伸彦, 山口 治隆, 谷 憲治 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部総合診療医学分野)

岡 博文, 影治 照喜 (徳島大学病院地域脳神経外科診療部)

中村 和己 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野)

河野 光宏, 坂東 弘康 (徳島県立海部病院)

河野 光宏, 永廣 信治 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部脳神経外科学分野)

【はじめに】高次脳機能障害は本来失語症や失認といった高度な社会生活上に発生する障害全般を指していたが、平成17年厚労省よりガイドラインが作成され頭部外傷や脳卒中中等の脳損傷から生じた「記憶障害」「注意力障害」「遂行機能障害」「社会的行動障害」を同障害とする基本方針が策定された。徳島県の高次脳機能障害に対する取り組みは、平成18年に徳島大学脳神経外科が中心となり研究会を発足したことに始まり、現在徳島大学脳神経外科と県立海部病院で専門外来を開設し診療にあたっている。

【研究概要】徳島大学病院で専門外来を開始した平成22年6月から、また県立海部病院で専門外来を開始した平成24年5月から、平成24年12月までの外来患者合計94名について解析を行った。

【結果】原因疾患では交通事故が最も多く18名であった。以下脳梗塞17名、脳腫瘍11名、もやもや病による出血および梗塞9名、くも膜下出血5名、転落事故5名、前頭側頭葉萎縮症 (FTLD) 2名などその他27名であった。障害内訳は記憶障害52名、注意障害23名、意欲低下14名、失語症11名など。また職場復帰できた患者は13名であった。

【考察】徳島県では医療従事者や医療福祉に関わる方を対象とした講演会・勉強会などを開催しているが巷間ではまだ十分周知されてはならず、最終目標の一つである職場復帰は上司や同僚の理解を得られないことも多い。今後は同障害の啓蒙・周知をより一層進め早急に対策を

考慮する必要がある。

8. 認知症の「津波」ーサポート医の役割を考えるー

本田 壮一, 小原 聡彦 (美波町国民健康保険由岐病院内科)

本田 壮一, 山上 敦子 (徳島県医師会介護保険委員会)

橋本 崇代 (美波町国民健康保険由岐病院外科)

白川 光雄 (海陽町穴喰診療所)

【目的】高齢化社会の美波町では認知症患者が増え、合併する内科・外科診療に難渋している。自験例や「認知症サポート医」の活動を紹介する。【症例1】90歳代男性。x年に、徳島大学精神科で、アルツハイマー型認知症と診断、薬剤を開始。(x+5)年、当院に肺炎で入院。家族の治療への期待が強かった。肺炎が改善し退院。施設に入所していたが、(x+10)年、肺炎で当院に入院。治療で肺炎は改善したが、拒食となり逝去。【症例2】90歳代男性、ペースメーカー心。y年、特発性血小板減少症を合併し、当院や他院に入院。ステロイド治療で糖尿病を併発した。(y+2)年には、胆石・急性膵炎となり、他院に入院。物忘れ・徘徊が出現し、転びやすくなった。薬剤で改善を認めず、デイケアで、転倒や外傷を起すことがなくなった。その後も、慢性膵炎の増悪、肺炎などで、当院などに入退院を繰り返し、妻が付き添った。(y+7)年、肺炎で当院に入院。1ヵ月後に逝去。【サポート医】平成24年、認知症サポート医の養成研修を受講した。「かかりつけ医認知症対応力向上研修」や、認知症の劇(医療連携うずの会)・講話などを行った。【考察】専門科や介護施設との良質の連携が大切で、家族の希望を尊重するには、十分な説明と負担を軽減する工夫が必要である。【結論】認知症の治療には、薬物だけでなく、デイケア・ショートステイの利用や顔のみえる医療連携が重要である。

9. 徳島市医師会における在宅医療への取り組み

豊田 健二, 中瀬 勝則, 鶴尾 美穂, 坂東 智子,

岡部 達彦, 豊崎 纏 (徳島市医師会)

藤田 稔夫, 岡田 元成 (徳島市)

棚野 哲明, 石本 寛子 (徳島県保健福祉部)

急速に進む超高齢化社会の中において、2025年には莫

大な医療費・社会保障費の増大とともに地域における入院受け入れ体制の限界等から急性期医療の崩壊や在宅難民の発生、看取り場所の消失などが強く懸念されており、徳島県においても将来人口推計の分析結果等から同様の問題が目前に迫ってきている。徳島市医師会では、在宅医療の整備こそがこの問題に対する最大の対応策の1つとして位置づけ、地域の医療を担う公益的な役割として昨年度には厚労省委託事業である在宅医療連携拠点事業にも参画するなど、徳島市における在宅医療の整備を積極的に推し進めている。具体的には、患者を支える多職種間の連携体制やクラウドを利用した患者情報の共有体制の構築などを進めることで在宅医療に取り組む医師の負担の軽減を図り、より多くのかかりつけ医が在宅でも最期まで患者を診ることのできる環境の整備に重点を置き、質の高い在宅医療が地域で面として広く等しく提供されることを目指している。また、在宅医療の整備には医療・介護のグランドデザインを描く役割を担う行政との継続的な協力体制も重要であることから、今年度から新たに3年間に亘り徳島県が行う在宅医療連携拠点事業についても徳島市行政を補助事業者として緊密に連携を保ちつつ、当医師会での実施をすでに始めている。これらの超高齢化社会に向けた徳島市医師会における在宅医療への取り組みについて報告する。

10. 外来における糖尿病患者教育プログラムの有用性
小倉加代子, 近藤 恵, 佐藤 裕子, 仲尾 和恵,
森下 成美, 大下 千鶴 (社会医療法人川島会川島病院看護部)
小松まち子, 野間 喜彦, 島 健二 (同 糖尿病内科)
宮 恵子 (同 内科)

【背景】糖尿病の治療を行う上で患者教育の占める割合は非常に大きい。これまでは入院による患者教育が主であったが、患者の利便性の点や日常生活との乖離など、入院のみの教育では限界がある。

【目的】糖尿病外来教育プログラムを作成し、その有用性を検討する。

【対象】当院初診の糖尿病患者のうち、担当医により外来教育プログラムが選択され、2011年4月から2012年3月末までにプログラムを終了した25名 (年齢 59.8 ± 10.8 歳, 罹病歴 7.0 ± 6.1 年, BMI: 25.8 ± 3.9)。

【方法】2～8週毎の外来通院時にパスを用いた6回の療養指導を行い、開始時、終了時、終了後3～12ヵ月のHbA1cおよびBMIの推移と教育終了時の理解・満足度調査を評価項目として、プログラムの有用性を検討。

【結果】パス期間は 25 ± 10 週。1) HbA1c: 開始時 $8.6 \pm 1.8 \rightarrow$ 終了時 $6.8 \pm 0.7\%$ に有意に低下 ($p < 0.0001$)、以後1年間この状態を維持。HbA1c 7%未満達成率: 開始時16%, 終了時68%, その後も70-80%を維持。BMI: 変化なし。2) アンケート: 病気・治療・検査の理解度は90-100%, ほぼ全員が生活習慣の改善を実施または実施予定, 通院間隔, 1回の指導量, 全体の期間は80%が適切と回答。

【結論】長期間継続して療養指導を行う外来プログラムは、指導終了後も良好な血糖コントロール状態が維持され、患者の指導に対する理解・満足度も高く有用である。

11. 食道癌治療における血清 p53抗体価測定の意義

古北 由仁, 森下 敦司, 森本 雅美, 坪井 光弘,
西野 豪志, 武知 浩和, 吉田 卓弘, 清家 純一,
丹黒 章 (徳島大学病院食道・乳腺甲状腺外科)

【はじめに】2007年11月から本邦でも食道癌診断において、血清 p53抗体価が保険収載となり、その高い特異性から早期癌を診断する新しい検査として着目されている。悪性度の指標として、また化学療法治療効果との相関性も報告されている。

【対象と方法】①2012年7月以降、当科で初回治療としてDFP療法 (weekly DOC + low dose FP) を施行した食道扁平上皮癌33例。②根治術 (R0) を施行された食道扁平上皮癌86例。それぞれの血清抗 p53抗体価と臨床因子や治療経過の関係を他の腫瘍マーカー (SCC, CEA, CA19-9) と比較した。

【結果】① p53抗体価陽性群 ($>1.30\text{U/ml}$) 17例, 陰性群16例で、年齢や進行度等の臨床因子に差はなし。陽性群において奏効率が低く ($64.7\% \text{ vs } 81.2\% ; P=0.43$)、予後不良であった (1年無増悪生存率 $64.5\% \text{ vs } 83.3\% ; P=0.251$)。②根治術86例中の22例 (25.5%) が再発し、再発に対する p53抗体価の感度/特異度は SCC, CEA, CA19-9に比べて高かった ($63.6\%/84.3\% \text{ vs } 45.4\%/57.8\% \text{ vs } 31.8\%/81.2\% \text{ vs } 4.5\%/89.1\%$)。

【結論】血清 p53抗体価は、化学療法の効果予測因子として、また食道癌根治術後のフォローアップに有用な可

能性が示唆された。

12. 直腸切除術における縫合不全回避のための工夫：

ICG 蛍光法を用いた腸管血流評価

東島 潤, 島田 光生, 栗田 信浩, 岩田 貴,
佐藤 宏彦, 吉川 幸造, 近清 素也, 西 正暁,
柏原 秀也, 高須 千絵, 松本 規子, 江藤 祥平
(徳島大学病院消化器・移植外科)

【はじめに】直腸癌に対する腹腔鏡下手術は標準手術となりつつあるが、未だ縫合不全は極めて重要な問題の1つである。縫合不全を減少させるためには安全確実な手術手技と腸管血流の確保が重要である。当科での腹腔鏡下直腸切除術におけるICG蛍光法での腸管血流評価の結果を報告する。

【対象・方法】対象はICG蛍光法を行い腹腔鏡下直腸切除術、DST吻合を施行した直腸癌24例。方法は血管処理・腸管切離を行った後に、ICG 7.5mgを静注し、Hyper eyeにて近赤外線蛍光を用いて血流を可視化させ、蛍光までの時間、腸管切離断端の血流、並びに縫合不全との関係性を評価した。

【結果】ICG投与から蛍光までの中央値は46秒であった(31~80秒)。縫合不全は2例(8.3%)に認めた。縫合不全症例の蛍光時間は62秒と71秒で遅延し、他の1例は蛍光時間80秒で、口側の腸管血流が低下、腸管を追加切除後に吻合、縫合不全を認めなかった。

【結語】腹腔鏡下直腸切除術において緊張と血流を意識した手技とICG蛍光法による腸管血流の確保が縫合不全を減少させる可能性がある。特に蛍光時間が60秒を超える症例では縫合不全のリスクが高い可能性があり、追加切除が必要な可能性がある。今後は血流を数値化しての解析、また腹腔鏡用のHyper eyeを用いた肛門側断端の血流評価等の検討を行う予定である。

13. 肝細胞癌におけるSTAT4発現は細胞性免疫の制御に 関与し予後因子となり得る

石川 大地, 島田 光生, 山田眞一郎, 齊藤 裕,
岩橋 衆一, 金本 真美, 荒川 悠佑, 池本 哲也,
森根 裕二, 居村 暁, 宇都宮 徹 (徳島大学病院
消化器・移植外科)

【背景】STAT4は細胞性免疫に関与する遺伝子発現を亢進させることが知られているが、最近の全ゲノム解析を用いた報告でSTAT4低発現が肝細胞癌発癌のリスク因子であることが報告された (*Nat Genet. 2013*)。今回、肝細胞癌の癌部STAT4発現が腫瘍免疫の程度を反映し予後予測因子となりうるという知見を得たので報告する。

【方法】2005-2012年に切除施行した肝細胞癌症例 (n=66) の癌部および非癌部におけるSTAT4発現、IFN γ 発現をRT-PCR法にて解析した。低発現群 (n=33) と高発現群 (n=33) に分け、臨床病理学的因子との関連を調べた。また免疫組織染色にてCD8陽性T細胞を癌部、非癌部肝組織で計測しSTAT4との相関を検討した。

【結果】癌部STAT4発現は非癌部肝組織のSTAT4発現に比較し有意に低発現であった。癌部STAT4低発現群と高発現群と比較した結果、年齢、性、肝予備能には差を認めなかったが、低発現群で低分化型、vv陽性、Stage III, IV, PIVKA II高値が有意に高頻度であった (p<0.05)。IFN γ 発現は癌部で有意に発現低下しており、STAT4発現と正の相関を認めた (R²=0.54, p=0.001)。CD8+T細胞数は癌周囲の正常組織に比較し癌部で有意に少なく、さらにSTAT4陰性群では腫瘍浸潤CD8+T細胞が有意に少数であった (2.9個 vs 25.0個/400倍1視野, p<0.05)。予後に関しては、無再発生存率においてSTAT4低発現群では有意に不良であった (3年無再発率 低発現群31.3% vs 高発現群73.5%, p<0.05)。

【結論】肝癌症例において、癌部でのSTAT4発現低下は腫瘍免疫の破綻に関与することで癌悪性度増悪に寄与し、肝切除後の予後予測因子となり得ると考えられた。

14. 高齢者に対する肝切除術後の肝再生不全の機序解明と

その対策：ベッドサイドからベンチへのアプローチ

荒川 悠佑, 島田 光生, 石川 大地, 山田眞一郎,
齊藤 裕, 三上 千恵, 岩橋 衆一, 金本 真美,
森 大樹, 池本 哲也, 森根 裕二, 居村 暁,
宇都宮 徹, 三宅 秀則 (徳島大学大学院ヘルスバイ
オサイエンス研究部消化器・移植外科学分野)

【背景】加齢肝では肝切除術後の再生能が低下し術後管理に注意を要する。加齢肝において加齢指標蛋白質SMP30の低下、p16増加による肝再生抑制等の変化が報告されている。われわれは加齢肝における肝再生低下と加齢指標マーカーに着目し、臨床症例において肝切除後

の肝再生を評価し、これを踏まえマウスを用いた基礎的検討に加え、肝再生において重要な役割を持つとされている肝星細胞について検討を行った。

【方法】(1) 臨床的検討：肝切除99例を用い60歳以下を若年群 (n=45)、70歳以上を高年齢群 (n=54) として肝切除後肝再生を評価し、肝内の加齢指標マーカー (SMP30, p16, p66, SIRT1) を測定した。(2) 基礎的検討：雄性 balb/c マウスを用い8週齢以下を若年群 (n=5)、16ヵ月以上を高年齢群 (n=5) として70%肝切除を施行した。肝切除前後の加齢指標マーカーを測定した。さらに切除肝より分離困難な肝星細胞を分離・培養する系を確立し、肝再生関連因子 (HGF, TGF β) の発現を real time PCR にて測定した。

【結果】(1) 高年齢群において術後6ヵ月で肝再生は遅延しており、肝内 p16は高値で肝再生率と負の相関を示した。(2) 肝切除前では SMP30は高年齢群で低値、p66及び p16は高年齢群で高値であった。さらに肝星細胞においても p16及び肝再生抑制因子である TGF β が高値であった。

【結語】加齢肝における肝切除後の肝再生能低下に関する機序として加齢指標マーカーである SMP30, p16が関与していると考えられた。さらにこの肝再生不全のメカニズムとして肝星細胞の関与が示唆された。

15. 薬剤抵抗性の特発性心室頻拍に対し PCPS 下にカテーテルアブレーション治療を施行し、社会復帰に成功した一例

坂東左知子, 添木 武, 飛梅 威, 松浦 朋美,
佐田 政隆 (徳島大学病院循環器内科)
阪田 美穂, 早瀬 康信, 香美 祥二 (同 小児科)
井上 美紀, 森 一博 (徳島県立中央病院小児科)
木下 学 (木下内科循環器科)

症例は13歳男性。20XX年5月の学校検診時の心電図では異常はみられなかった。同年10月には時々動悸が出現し、自然に消失していた。二次健診の受診を促され、同19日に近医を受診した。この時点で促進型心室固有調律 (心拍数92~98/分、左脚ブロック型) であった。同25日には動悸が持続するため同院を受診した。心電図では心拍数180/分台の wide QRS 頻拍が認められたため、総合病院に救急搬送された。抗不整脈薬 (Na 遮断薬, Ca 拮抗薬, β 遮断薬, アミオダロン等) の投与、電気的除細動を施行されるも頻拍は停止せず当院に救急搬送され

た。心エコーでは左室駆出率は10~20%台、血圧30台まで低下し血行動態破綻となり、人工呼吸管理・PCPS装着となった。当院でも抗不整脈投与下に電気的除細動を施行したが停止せず、28日に人工呼吸管理・PCPS下にアブレーション治療を施行した。心内心電図では、房室解離を認め、最早期の心室波をマッピングしたところ中隔側に早期性を認めた。His 東カテーテルでは、心室波より先行する His 東・右脚電位を認めた。His から分岐直後の右脚付近を起源とし、abnormal automaticity を機序とした心室頻拍と診断し、同部位に対して通電を行い成功した。正常房室伝導に近接しており房室ブロックの危険性もあったが、術後は一過性に不完全右脚ブロックを認めるのみであった。術直後より左室駆出率は40%、翌日には60%まで改善し、術後2日目に PCPS より離脱した。特に後遺症もなく1ヵ月後に退院した。

16. ヒト結腸腺癌由来 Caco-2細胞の増殖に与える酸素分圧の影響

秦野 彩, 宮本 理人, 八木 祐子, 石澤 啓介,
土屋浩一郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部医薬品機能生化学分野)

宮本 理人 (徳島大学薬学部総合薬学研究推進室生理
化学・解析薬理研究室)

八木 祐子, 川添 和義, 水口 和生 (徳島大学病院
薬剤部)

【背景】急速に増殖する癌組織は低酸素環境下にあり、固形癌内部では0~6%O₂分圧に相当すると報告されている。また、虚血状態にある組織や、健常な動物でさえ、深部組織における酸素分圧は大気圧よりも遙かに低く、4~6%O₂分圧程度と報告されている。酸素分圧の違いは抗癌剤に対する抵抗性や細胞増殖に影響することが知られているが、そのメカニズムは明らかではない。

【目的】細胞増殖に与える酸素分圧の影響とそのメカニズムを解明する。【方法】ヒト結腸癌由来 Caco-2細胞を用い、MTT アッセイや LDH アッセイ、ウエスタンブロット法を用いることにより検討を行った。【結果】MTT アッセイ及び LDH アッセイの結果、1%O₂分圧の環境下では細胞増殖は抑制されたが、6%O₂分圧の環境下では細胞増殖が促進された。この時、Erk の活性と相関する部位のリン酸化は同様に1%O₂分圧の環境下では抑制され、6%O₂分圧の環境下では無刺激

状態にもかかわらず促進されていた。また、Erkの上流に位置するMEKの阻害剤により細胞増殖促進作用は完全に阻害された。【考察】正常な深部組織と同程度の軽度な低酸素圧下ではMEK-Erkシグナル経路の活性が高い状態にあり、この経路により細胞増殖を促進していると考えられる。よって、癌細胞へのMEK-Erk経路阻害によりその細胞増殖を抑える可能性が示唆される。

17. DPP-4阻害薬の血糖降下作用に対する有効性予測因子

八木 秀介, 松本 幸子, 松浦 朋美, 伊勢 孝之, 山口 浩司, 岩瀬 俊, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学分野)
粟飯原賢一, 松本 俊夫 (同 生体情報内科学分野)
赤池 雅史 (同 医療教育学分野)
福田 大受, 鳥袋 充生 (同 心臓血管病態医学分野)

【背景・目的】Dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は2型糖尿病に対して広く使用されているが、その血糖降下作用の予測因子は明らかでない。

【方法】徳島大学病院循環器内科ならびに内分泌・代謝内科にてDPP-4阻害薬を投与された連続191名の2型糖尿病患者において、12ヵ月後のHbA1c低下効果を後ろ向きに評価した。

【結果】DPP-4阻害薬投与により随時血糖 ($167 \pm 63 \rightarrow 151 \pm 49 \text{ mg/dl}$; $p < 0.01$) と HbA1c ($7.5 \pm 1.3 \rightarrow 6.9 \pm 0.9\%$; $p < 0.01$) の低下が認められた。いずれの症例も入院を要する重篤な副作用は認められなかった。12ヵ月後のHbA1c低下の予測因子は、3ヵ月後のHbA1c低下度、治療前の高HbA1c、body mass index 低値、冠動脈疾患がないこと、インスリン分泌促進薬投与 (グリニド、スルホニル尿素薬) であった。

【結論】DPP-4阻害薬は、肥満と冠動脈疾患がなく、インスリン分泌促進薬を投与されている2型糖尿病患者の血糖降下に有用である。また12ヵ月後の血糖降下度は3ヵ月後の血糖降下度で予測し得る。

18. 胎児右鎖骨下動脈起始異常に関する検討

新井 悠太 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
新井 悠太, 加地 剛, 高橋 洋平, 中山聡一郎, 苛原 稔 (同 産科婦人科)

前田 和寿 (四国こどもとおとなの医療センター)

【目的】

右鎖骨下動脈起始異常 (ARSA) は右鎖骨下動脈が大動脈弓から最後に分岐し、気管・食道の後方を走行する先天異常であるが、近年ダウン症や先天性心疾患 (CHD) との関連が指摘され注目されている。今回当院における胎児 ARSA 症例について検討したので報告する。

【方法】2011年1月から2013年10月までに当院で胎児期にみつかった ARSA 6例を対象に後方視的に検討した。ARSA の診断は超音波検査で3 vessel trachea view を描出し、カラードプラを用いて行った。また同時期に当院で出生した CHD 33例、ダウン症 4例における ARSA の頻度についても検討した。

【結果】ARSA 診断時期の中央値は妊娠25週 (18~35週) であった。診断の契機は全例で他の異常所見を認めたことであった。契機となった異常所見は合併奇形が5例、NTの増大のみが1例であった。合併奇形の内訳は CHD が4例 (1例は両側腎臓形成異常もあり)、クモ膜嚢胞が1例であった。NTの増大のみであった1例も出生後に CHD (心房中隔欠損症、大動脈二尖弁)、虹彩コロボーマなどが確認された。染色体異常を1例に認めたがダウン症例は無かった。

一方同時期に当院で出生した CHD、ダウン症における ARSA の頻度はそれぞれ12% (4/33)、0% (0/4) であった。

【結論】妊娠中期以降、カラードプラを用いた精査を行うことで ARSA の診断は可能である。また CHD 症例では ARSA を合併することも多い。しかしながら ARSA のダウン症超音波マーカーとしての意義についてはさらなる症例の蓄積が必要である。

19. 6年間にわたる多剤併用降圧療法が心・腎・大血管障害の改善に寄与した高レニン性高血圧症の1例

森本 佳奈 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
森本 佳奈, 粟飯原賢一, 大黒由加里, 倉橋 清衛, 近藤 剛史, 木内美瑞穂, 遠藤 逸朗, 松本 俊夫 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学分野 (内分泌・代謝内科))
田蒔 基行, 黒田 暁生, 松久 宗英 (徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター)
安藝菜奈子 (徳島大学病院糖尿病対策センター)

43歳の女性。治療抵抗性高血圧と高レニン・高アルドステロン血症・腎障害にて、2007年4月当科外来紹介受診。初診時、収縮期血圧260mmHg、クレアチニン2.55mg/dl (<1.0)、血漿レニン活性48.7ng/ml/hr (<2.0)、血漿アルドステロン591pg/ml (<150)、BNP390.3pg/ml (<18.3)と異常高値であった。また心エコー検査にて、左室相対壁厚0.97 (<0.45)、左室重量係数409g/m² (<110)と著しい心肥大と左室拡張障害所見があり、脈波伝播速度では、平均baPWV2200cm/sec (<1200)と異常高値で、頸動脈にもプラークを認めた。CT・MRIおよびレノグラムの検索では、明らかな腎動脈主幹部の狭窄や、レニン産生腫瘍は検出できなかった。治療としては、徐放型ニフェジピン、カンデサルタン、イミダプリル、スピロノラクトン、ドキサゾシンの多剤併用療法にて保存的に治療開始し、6年間にわたり継続中である。その結果、高レニン・高アルドステロン血症は残存するも、収縮期血圧130mmHg、クレアチニン1.36mg/dl、BNP15.2pg/ml、左室相対壁厚0.42、左室重量係数92g/m²、平均baPWV1410cm/secと著明に改善し、頸動脈プラークも退縮消失した。多臓器障害を有する高レニン性高血圧症において、保存的治療による心・腎・大血管障害の長期観察改善例はまれであり、若干の文献的考察を加えて報告する。

20. 弁破壊を伴わず左房後壁に疣腫を認めた感染性心内膜炎の1例

森本 潤 (徳島県立中央病院医学教育センター)
 奥村 字信, 寺田 菜穂, 蔭山 徳人, 原田 顕治,
 山本 浩史, 藤永 裕之 (同 循環器内科)
 筑後 文雄 (同 心臓血管外科)

症例は20歳代女性。入院2週間前に40℃の発熱を認めたため近医を受診した。血液検査で炎症所見を認め、抗菌薬投与で解熱していた。しかし入院3日前より再度発熱が出現し、さらに入院当日には意識障害も出現したために当院救急搬送とされた。来院時GCS E4V4M5と意識障害があり、頭部MRIで多発脳梗塞を認めた。聴診上、優位な心雑音を聴取しなかった。血液検査では炎症所見を認め、感染性心内膜炎の可能性も考慮し経胸壁心エコーを行ったが明らかな疣腫は認めなかった。入院の上、抗菌薬を開始し脳梗塞に対してエダラボンを開始した。第3病日に来院時の血液培養からMSSAが検出された。

再度心エコーを行ったところ、軽度の僧帽弁逆流と左房後壁に疣腫を認められた。さらに経食道心エコーでは、左房後壁付近にぶどうの房様の非常に脆弱な疣腫が認められた。感染性心内膜炎と診断、脳塞栓再発の可能性が大きいと判断し緊急で開胸術を行った。左房後壁から僧帽弁輪部近傍まで脆弱な疣腫を認めたが弁尖や弁輪部には感染所見は認めなかった。疣腫を切除し、感染部の左心房壁を搔爬した。軽度の僧帽弁逆流に対して僧帽弁形成術を追加した。

なお疣腫の細菌培養でも血液培養と同様にMSSAが検出された。術後は抗菌薬点滴加療を継続し第37病日に独歩退院となった。弁破壊を伴わず左房後壁に疣腫を認めたまれな感染性心内膜炎の1例を経験したので若干の文献的考察とともに報告する。

21. CPAを契機に発見された冠攣縮を合併した先天性QT延長症候群の一例

赤澤 早紀 (徳島県立中央病院医学教育センター)
 蔭山 徳人, 寺田 菜穂, 奥村 字信, 原田 顕治,
 山本 浩史, 藤永 裕之 (同 循環器内科)

症例は30歳代、女性。失神歴や突然死の家族歴なし。自家用車を運転中に携帯電話で闘病中の夫の急変の連絡を聞いた際、意識を失いフェンスに追突した。通行人が駆けつけた際には心肺停止状態であり心肺蘇生が行われた。救急救命士が到着し心室細動に対してAEDが行われて自己心拍が再開し当院に搬送された。来院時はJCS300と意識障害は遷延していたが、心拍数90bpm、血圧148/94mmHgと循環動態は安定していた。緊急心臓カテーテル検査を施行したが、左右冠動脈に有意な狭窄を認めず左室壁運動の異常も認めなかった。低体温療法を開始し第4病日には神経学的脱落症状なく回復した。来院時心電図ではQTcが466msecと延長を認めたが徐々に正常化し、第6病日にはQTcが383msecと正常化していた。第10病日に心臓電気生理学的検査を行い、心室刺激では持続性心室性不整脈は誘発されず、イソプロテレノール負荷においてQTc延長(341→451msec)が確認され、先天性QT延長症候群が考えられた。また冠動脈攣縮性狭心症も否定できないためアセチルコリン負荷を施行したところ左右冠動脈に90~99%のびまん性冠攣縮を認めた。第23病日に心室細動の二次予防のためICD植え込み術を施行し、第30病日に退院となった。本症例

は情動的ストレス時に心室細動を発症し、先天性QT延長症候群や冠攣縮が原因と考えられた。

22. シロリムス溶出ステント留置7年後に初めて造影剤ステント周囲滲み出し像を認めた一例

松本 和久 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
松本 和久, 高島 啓, 山口 浩司, 若槻 哲三,
西條 良仁, 高木 恵理, 原 知也, 斎藤 友子,
小笠原 梢, 坂東 美佳, 坂東左知子, 松浦 朋美,
伊勢 孝之, 發知 淳子, 木村恵理子, 飛梅 威,
八木 秀介, 岩瀬 俊, 山田 博胤, 添木 武,
佐田 政隆 (同 循環器内科)

薬剤溶出ステント使用により再狭窄は激減したが、慢性期に遅発性ステント血栓症などの有害事象が報告され問題となっている。その危険因子として血管造影で認められる造影剤ステント周囲滲み出し像 [Peri-stent contrast staining (PSS)] が指摘されている。今回われわれは、薬剤溶出ステント植え込み後3年までの経過は良好であったにもかかわらず、7年後の超慢性期になりPSSの出現を認めた症例を経験したので報告する。症例は74歳男性。2006年に当院循環器内科で左前下行枝および左回旋枝に1本ずつシロリムス溶出ステント (sirolimus-eluting stent: SES) を留置された。2009年に慢性期冠動脈造影を施行された際にはステント内再狭窄やPSSは認めなかったが、2013年にフォローアップの冠動脈造影を施行したところ、左前下行枝に留置したSESに4年前には認めなかった中等度のステント内再狭窄とPSSの出現を認めた。遅発性ステント血栓症のリスクが高いと考えられ、抗血小板薬は aspirin に clopidogrel を追加し dual antiplatelet therapy とした。PSS を伴う症例は局所凝固反応上昇の可能性も疑われ、本症例の経過よりSES留置ではかなりの長期経過観察が必要と思われ、若干の文献的考察を加えて報告する。

23. 心不全を合併した腎血管性高血圧に対する経皮的腎動脈形成術の有効性

今田久美子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
八木 秀介, 山口 浩司, 若槻 哲三, 伊勢 孝之,
太田 理絵, 門田 宗之, 高島 啓, 松浦 朋美,
飛梅 威, 岩瀬 俊, 山田 博胤, 添木 武,

赤池 雅史, 佐田 政隆 (同 循環器内科)

【目的・方法】

心不全を合併した腎血管性高血圧の臨床的特徴と、経皮的腎動脈形成術6ヵ月後の慢性期効果を明らかにするために経皮的腎動脈形成術を施行した4例を後ろ向きに解析した。

【結果】

平均年齢70.0±10歳, 男/女1/3名, 高血圧罹患歴 平均15.5±12.3年, 平均心不全入院回数2.0±1.2回。全例動脈硬化促進性の基礎疾患を有し, 3例に虚血性心疾患を合併していた。腹部雑音は全例聴取せず, また平均血清レニン活性は4.5±3.6ng/ml/hr と上昇は認められなかった。全例対側腎は無機能腎であった。経皮的腎動脈形成術により, 収縮期血圧 (157±18→124±8.6mmHg), 血清クレアチニン (3.2±2.6→2.7±2.2mg/dL), BNP (919±998→243±291pg/mL) の低下が認められた。心エコーでは, 左室駆出率 (51.5±15.2→55.8±14.0%) はほぼ変化しなかったが拡張能の指標 (E/e'16.1±5.2→9.7±3.7) は改善した。経皮的腎動脈形成術後6ヵ月間では再入院は認められなかった。

【結論】

心不全を合併した腎血管性高血圧において経皮的腎動脈形成術は心腎障害改善に有効である。高血圧と腎障害を合併する心不全症例では, 腹部血管雑音や血清レニン活性に関わらず腎動脈狭窄をスクリーニングする必要がある。

24. サルコイドーシスに合併し超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) にて診断した縦隔型肺癌の1例

原田 貴文 (徳島県立中央病院医学教育センター)
葉久 貴司, 田岡 隆成, 田村 潮, 稲山 真美,
米田 和夫 (同 呼吸器内科)
武田 美佐 (同 眼科)
山本 浩史 (同 循環器内科)
神村盛一郎 (同 耳鼻咽喉科)

【症例】70歳, 男性。20XX-1年2月, 両側唾液腺耳下腺腫脹, 唾液分泌低下あり, 当院へ紹介。各科で精査し, 眼, 心臓および唾液腺サルコイドーシスと診断され, 胸部Xp, CT上, 縦隔リンパ節腫大, 両側びまん性間質性

陰影も認められた。当科で気管支鏡 (BAL, TBLB) 施行し特異的所見認めなかったが、ガリウムシンチにて同部に集積認め、肺サルコイドーシスとして経過観察中であった。20XX年8月、霧視進行し、眼科にてPSL:30mg (経口) 投与受け改善したため漸減終了したが、10月に呼吸困難強くなり、胸部CT上、縦隔肺門リンパ節腫大の増大、肺野多発結節影、間質影の増強認め気管支鏡再検した。縦隔リンパ節#4は、特に増大しており同部位に対してEBUS-TBNAを施行し、腺癌細胞が検出され縦隔型肺腺癌と診断し化学療法 (CBDCA+PEM) を行った。【考察】サルコイドーシスは肺癌との合併例も散見されるが、サルコイドーシスのリンパ節腫大と肺癌のリンパ節転移の鑑別は画像検査のみでは困難である。今回EBUS-TBNAを用いることで低侵襲的に縦隔型肺腺癌を診断し治療しえた症例を経験したので報告する。

25. 肺原発滑膜肉腫の一例

津保 友香 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
津保 友香, 埴淵 昌毅, 吉嶋 輝実, 大塚 憲司,
佐藤 正大, 西條 敦郎, 豊田 優子, 手塚 敏史,
柿内 聡司, 後東 久嗣, 西岡 安彦 (同 呼吸器・
膠原病内科)
滝沢 宏光, 吉田 光輝, 先山 正二 (同 呼吸器外科)
坂東 良美 (同 病理部)

【症例】55歳男性 【主訴】胸部異常陰影 【現病歴】
毎年検診は受診していたが今年初めて胸部X線写真で異常陰影を指摘され、当院紹介となった。胸部CTでは右S⁵胸膜直下に空洞を伴う結節影と左S⁸に辺縁明瞭な結節影を認めた。気管支鏡検査を行い、右S⁵で擦過・洗浄、左S⁸でTBBを行ったがいずれも悪性所見を認めず、両結節に対してCTガイド下肺生検を実施した。その結果、右S⁵は杯細胞過形成が、左S⁸の結節は小細胞癌が疑われたが確定診断には至らなかった。PET-CTのFDG集積は右S⁵では軽度であったが左S⁸では亢進しており、他に転移を疑う所見は認めず、左S⁸の結節が小細胞癌であるとしても病期がIB期であったため、当院呼吸器外科にて胸腔鏡下左下葉切除術が行われた。病理所見では類円形～短紡錘形の核を有するN/C比の高い異型細胞が密に増殖し、束状に増殖する部分も見られた。異型細胞の大部分が免疫染色でCD56, Bcl-2, CD99,

vimentinに陽性、 α SMAやdesminに陰性であることなどより肺原発滑膜肉腫単相型の診断を得た。SYT-SSX融合遺伝子については現在検索中である。【考察】滑膜肉腫は軟部組織腫瘍の5～10%を占め、免疫組織学的検査での上皮系マーカーの陽性所見が特徴的であり、特異的な遺伝子の相互転座t(X;18)(p11.2;q11.2)によるSYT-SSX融合遺伝子の存在が診断に非常に重要である。約80%は四肢関節付近の深部軟部組織から発生するが、肺原発例は非常にまれであり、貴重な症例と考えられたため若干の文献的考察を踏まえて報告する。

26. 左上葉無気肺を呈したアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の一例

山本 聖子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
山本 聖子, 埴淵 昌毅, 森 住俊, 岸 昌美,
木下 勝弘, 河野 弘, 竹崎 彰夫, 豊田 優子,
東 桃代, 後東 久嗣, 岸 潤, 西岡 安彦
(同 呼吸器・膠原病内科)

【症例】34歳女性【主訴】発熱、胸痛【既往歴】von Hippel-Lindau病【現病歴】5月に発熱、胸痛が出現し、前医を受診、炎症反応高値と胸部CTで左上葉無気肺を認め、入院した。各種抗菌薬治療の反応乏しく、当院転院となった。胸部CTで左上葉支の閉塞と左上葉無気肺、左底幹支の狭窄を認めた。閉塞性肺炎としてMEPM+CAMによる治療を開始し、気管支鏡検査を行った。左B⁴, B⁶, B⁸は粘液栓により閉塞しており、鉗子で粘液栓を可及的に除去した後、左B⁴にてTBBを行った。組織検査では悪性所見はなく、好酸球の浸潤を認めたが菌体は認めなかった。喀痰と気管支洗浄液の培養で*Aspergillus fumigatus*を認め、末梢血の好酸球増多、血清IgEの著明高値、血清アスペルギルス特異的IgE抗体陽性、血清アスペルギルス沈降抗体陽性より喘息の既往は明らかでなかったがアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) と診断した。気管支鏡検査後より徐々に無気肺と炎症反応は改善し、抗菌薬投与は終了、プレドニゾン (PSL) 0.5mg/kg/日の内服を開始した。以後、無気肺は軽快し、外来でPSLを漸減中である。【考察】ABPAの診断には喘息の存在が重要とされるが本症例のように喘息を合併しない症例の報告が多数みられる。その画像所見は浸潤影と中枢性気管支拡張像を主として多彩であり、無気肺もまれではない。ABPAは気道内

のアスペルギルスに対するアレルギー反応だけでなく感染症の側面もあり、イトラコナゾールの併用も報告されているが本症例ではPSL単独で順調に経過した。

27. 食道癌放射線治療後の食道大動脈瘻に対し大動脈ステントグラフト内挿術で救命しえた1例

高橋 彩加（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
高橋 彩加，吉田 卓弘，西野 豪志，古北 由仁，
森下 敦司，森本 雅美，坪井 光弘，武知 浩和，
清家 純一，丹黒 章（同 食道・乳腺甲状腺外科）

【はじめに】食道癌に対する放射線治療は進歩してきているが、食道大動脈瘻などの致命的な合併症を引き起こすことがある。今回、食道癌放射線治療後の食道大動脈瘻に対して、胸部大動脈ステント内挿術（thoracic endovascular aortic repair: TEVAR）を施行し、救命しえた1例を経験したので報告する。【症例】50歳代，男性。食道癌，Lt, type3, m/d SCC, cT4（No.109L-左主気管支，No.7-大動脈）N2M0, stageIVA に対して，DFP療法（weekly DOC + low dose FP）を施行。効果判定SDにて，化学放射線療法へ移行したが，28Gy/14Frを照射した時点のCTで病変が縮小しておらず，患者の希望で陽子線治療に変更した。陽子線治療（55Gy/25Fr）後にPET-CTのFDG集積は低下したが，放射線性食道炎（Grade 3）が遷延した。陽子線治療終了1ヵ月後，多量吐血のためショックとなり，緊急造影CTでは腫瘍潰瘍底に血管外漏出像を認め，食道大動脈瘻の診断で発症4時間後にR（Thoracic endovascular aortic repair（TEVAR）を施行。術後より吐血は消失したが，次第に全身膿瘍が出現し，頻回のドレナージを要した。また前脊髄動脈血流低下の影響も否定できない不全対麻痺となり，食道大動脈瘻発症から2ヵ月後に再吐血をきたし死亡した。

【まとめ】食道大動脈瘻に対するEVARは救命には有用であるが，術後感染症等のために著しくQOLを損なう可能性があり決して安全な治療ではない。患者の全身状態や食道癌の進行度などを十分考慮して治療方針を検討する必要がある。

28. 甲状腺切除術の際の下咽頭損傷の1例

大西 康裕（徳島県立中央病院医学教育センター）

大西 康裕，河北 直也，松下 健太，宮谷 知彦，
杉本 光司，川下陽一郎，大村 健史，広瀬 敏幸，
倉立 真志，八木 淑之，住友 正幸（同 外科）

【はじめに】甲状腺癌術後の合併症として，反回神経麻痺や乳び漏は1%前後とされており，まれながら，しばしば経験される。今回われわれは甲状腺癌の転移リンパ節郭清の際に下咽頭損傷し，再手術を要した1例を経験したので報告する。

【症例】患者は80歳男性。左頸部腫瘍を自覚し，近医受診し当院紹介受診となった。当院の超音波検査，CT検査にて甲状腺左葉に25mm大の腫瘍と，左頸部上内深頸リンパ節から顎下リンパ節まで数個の腫大を認めた。腫瘍の穿刺吸引細胞診にてclass V乳頭癌の診断で，甲状腺左葉切除+D2bを施行した。術後3日目に頸部発赤があり開放したところ膿の流出を認め，創部感染として開放創とした。術後4日目には開放創部より食物残渣の流出を認め，CRPは37.7mg/dlと炎症反応上昇を認めた。同日経口ガストログラフィン造影を施行したところ，左下咽頭からの造影剤の漏出を認めため同日緊急手術を施行した。下咽頭収縮筋に5mmほどの穿孔部が確認できたので，同部を結節縫合した上，左胸鎖乳突筋を鎖骨・胸骨端で切離し，同部に被覆した。咽喉頭浮腫が強いため挿管帰室とし，再手術3日目に抜管した。その後は問題なく再手術後10日目に透視を施行し，下咽頭の修復を確認，その後食事を開始し，再手術後26日目に退院となった。

29. 多発膿瘍を合併し治療に難渋したコントロール不良2型糖尿病の1例

江戸 宏彰（徳島県立中央病院医学教育センター）
白神 敦久，山口 普史（同 糖尿病・代謝内科）
岩目 敏幸（同 整形外科）

症例は66歳，男性。アルコール多飲あり。30年前から糖尿病指摘も放置，10年程前から加療開始したがコントロール不良であった（HbA1c 9.2%）。5/18，歩行中にタクシーと衝突し左鎖骨，左上腕骨，左恥坐骨，仙骨骨折を認め入院となった。入院後より発熱，意識障害出現，5/23には白血球 9200/ μ l, CRP 32.0mg/dl, PCT 10ng/ml以上を認めた。尿，血液培養からB群レンサ球菌が検出され，CTで腎周囲の毛羽立ち様の濃度上昇，左鎖骨

部骨髄炎，膿瘍形成を認めた。MEPM 0.5g×2を開始し鎖骨近位部の皮膚切開を行った。5/29 CTRX 0.5g×2へ変更するが，炎症所見の改善悪く6/11造影CTを施行，左鎖骨部に加え，左上腕骨折部，左腋窩，左恥骨筋内に膿瘍形成を認めた。CTM 1g×3開始し，左鎖骨近位部の切開，鼠径部穿刺，洗浄を行った。7/2，CTで膿瘍は縮小したが，炎症反応改善乏しく，左下肢脱力の訴えあり，7/10に腰椎MRIを施行，L5/Sレベルに硬膜下膿瘍を認めた。7/27にMINOに変更し炎症反応などは軽快，近医に転院となった。糖尿病は強化インスリン療法を開始，コントロールは徐々に改善し，退院時はInsulin Glargine 6単位，vildagliptine 100mg，nateglinide 30mgにてHbA1c 5.4%と血糖コントロールは良好であった。本症例で膿瘍の多発，感染を繰り返した要因には，長年無治療でコントロール不良の糖尿病が背景にあると考えられ，血糖管理の重要性が示唆された。

30. Trastuzumab 単剤療法により partial response (PR) が得られた切除不能進行胃癌の1例

宮内 雅弘 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
宮内 雅弘，宮本 弘志，松本 友里，岡崎 潤，
田中 宏典，高岡 慶史，松本 早代，村山 典聡，
大塚加奈子，田中久美子，中村 文香，高岡 遠，
高山 哲治 (同 消化器内科)

【症例】78歳男性。下腿浮腫の原因検索中に胃幽門部腫瘍と多発性肝腫瘍を指摘されたため当科紹介受診となった。受診時の血液検査では腎機能障害を認め，CEA9850 ng/mlは異常高値であった。生検から tubular adenocarcinoma (tub1-2)，HER2 (3+)の病理診断が得られ，切除不能進行胃癌 cStage IV (T3 N1 M1)として化学療法を施行することとなった。腎機能障害のため，当科で pilot study として行っている DS-T 療法 (Docetaxel (DTX)+S-1+Trastuzumab (Tmab))を開始したが，初回治療後に顔面に滲出液を伴うびらん，手掌・手背に暗紅斑が出現し，2コース終了後に中止した。S-1あるいはDTXによる薬疹を疑って，以降Tmab単剤による治療を継続したところ再燃はなく，5コース終了後にはRECIST評価でPRが得られた。現在7コースまで終了しPRを維持している。【考察】5-FU/capecitabine+cisplatin+Tmab療法はHER2陽性進行胃癌に対する標準治療であるが，Tmab単剤療法の臨床試験は未だ行われ

ていない。PubMedで検索したところTmabが胃癌に対して有効であった症例は2例報告されている。本例もTmab単剤療法が切除不能胃癌に奏功した貴重な症例であり若干の文献的考察を加えて報告した。

31. 安全帯により腹部を締め付けられ多発腸管損傷をきたした1例

藤澤 一俊 (徳島県立中央病院医学教育センター)
藤澤 一俊，大村 健史，松下 健太，河北 直也，
杉本 光司，川下陽一郎，宮谷 知彦，広瀬 敏幸，
倉立 真志，八木 淑之，住友 正幸 (同 外科)
奥村 澄枝，三村 誠二 (同 救急科)
岩花 弘之 (同 地域医療科)

【症例】30代男性，工事現場での事故によりドクターヘリ要請された。

【MIST】M：安全帯が巻き込まれ腹部を締め付けられた，I：腹部にベルト痕があり腹痛を訴える，S：ショックなし，T：酸素投与とバックボード固定

【フライトスタッフ現場活動】ドクターヘリにてランデブーポイントとなる二次救急病院併設のヘリポートに先着した。救急車到着後初療室を借りて，二次救急病院スタッフとともに診察を行った。外観上外傷は腹部臍部付近のシートベルト痕のみであった。強い自発痛の訴えがあり，圧痛と筋性防御を認めた。輸液ラインを確保し鎮痛薬の投与を行ったのち，当院への搬送を行った。

【ER初療】搬送中状態の変化はなかった。搬送後も腹痛の訴えがあったがバイタルサインは安定していた。CT検査で腹水の貯留，小腸壁の不連続性および造影不良の部分があり，小腸損傷が疑われた。緊急開腹手術の方針となった。

【手術所見】開腹時腹腔内に血液が少量貯留していた。空腸の完全断裂 (日本外傷学会臓器損傷分類 II b) 5か所と腸間膜損傷 (同 II b)，上行結腸の漿膜損傷 (同 I a)，大網損傷 (同 II b) が認められた。腸間膜，大網の止血を行ったのち，損傷部空腸切除と回盲部切除術を行った。ともに一期的吻合を行った。

【術後経過】術後経過は順調で4病日から食事を開始し，10病日療養のため転院した。

【考察・結語】小腸損傷の原因はベルト締め付けによる直達損傷と考えられた。早期の手術により合併症なく転院することが可能であった。

32. 臍帯相互巻絡のため子宮内胎児死亡となった一絨毛膜一羊膜双胎, TRAP sequence の一症例

乾 宏影 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 乾 宏影, 高橋 洋平, 加地 剛, 中山聡一郎,
 苛原 稔 (同 産科婦人科)
 前田 和寿 (独立行政法人国立病院機構四国こどもと
 おとなの医療センター)

【緒言】一絨毛膜一羊膜双胎は臍帯相互巻絡という特徴的合併症を伴う。TRAP sequence では無心体への灌流による健常児の高拍出性心不全が問題となる。今回、一絨毛膜一羊膜双胎, TRAP sequence と診断され, 妊娠33週に臍帯相互巻絡により健常児の子宮内胎児死亡となった一例を経験したので報告する。

【症例】27歳, 経妊0, 経産0。前医で妊娠管理され妊娠15週に無心体双胎と疑われ当科に紹介受診となる。当科で一絨毛膜一羊膜双胎, TRAP sequence と診断された。妊娠21週まで無心体容積は増大したが, 健常児の心機能は正常であった。妊娠22週6日, 無心体臍帯の血流が自然消失した。その後, 無心体の増大傾向を認めず, 健常児の心機能も正常であった。一絨毛膜一羊膜双胎ではあるが, 早期の双胎一児死亡として管理した。妊娠33週3日に胎動消失を自覚し, 当科を受診し健常児の子宮内胎児死亡を確認した。妊娠34週0日に分娩誘発で経陰分娩となった。無心体臍帯は細いものの, 健常児の臍帯に巻絡し真結節となっており, 健常児死亡の原因となったと推定された。

【結語】一絨毛膜一羊膜双胎で TRAP sequence を合併した場合, 無心体血流の遮断後も臍帯相互巻絡による健常児の子宮内胎児死亡のリスクが依然として存在する。今後, 無心体の臍帯切断など胎児治療の有効性検討が考慮される。

33. 腎盂尿管移行部狭窄症術後再狭窄に対し下腎杯尿管吻合術を施行した一例

西田 望 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 三宅 毅志, 山本 恭代, 大豆本 圭, 塩崎 啓登,
 香川純一郎, 小森 政嗣, 仙崎 智一, 武村 政彦,
 高橋 久弥, 山口 邦久, 井崎 博文, 福森 知治,
 高橋 正幸, 金山 博臣 (同 泌尿器科)

【症例】36歳, 男性 【主訴】左腰背部痛 【現病歴】

1999年に左腎盂尿管移行部狭窄症 (UPJO) に対し開腹腎盂形成術を施行。2006年に術後再発に対し, 再度開腹腎盂形成術を施行したが, 再度通過障害に伴う腎盂腎炎を生じた。加療をすすめるも, 以降, 外来受診なく, 2013年5月に左腰背部痛を主訴に当科受診となった。著明な左水腎症を認め, 逆行性腎盂造影ではUPJから上部尿管にかけて約22mmの狭窄を認めた。ラシックス負荷利尿レノグラムでは左が38.1%, 右が60.9%の取り込みがあり, 左は閉塞パターン, 右が排泄遅延パターンであった。過去に2回の手術歴があり腎盂形成術は困難と判断し, 下腎杯尿管吻合術を行った。術後は, 通過障害や尿路感染症を生じず, 良好に経過している。下腎杯尿管吻合術はUPJOに対する標準的治療ではないが, 本症例のような再狭窄症例や腎盂が小さい場合には, 良い適応となると思われた。

34. ムコスタ®点眼薬 UD2%のドライアイに対する効果

森 輝美 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 森 輝美, 宮本 龍郎, 江口 洋, 三田村佳典
 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部眼科学分野)

【目的】レバミピドは, 胃炎・胃潰瘍治療剤として汎用されている薬剤である。眼科領域においても眼表面のムチン産生促進作用や角結膜上皮の修復作用が報告され, 近年点眼薬 (ムコスタ®点眼薬 UD2%) として上市された。今回ムコスタ®点眼薬使用前後にドライアイの自覚症状, 他覚所見, 有害事象について調査し, 同点眼薬のドライアイに対する効果を検討する。

【対象と方法】ドライアイ症例42例 (男性12例, 女性30例, 26~91歳, 平均65.5±13.9歳) を対象として, ムコスタ®点眼薬 UD2%使用前と1, 3, 6ヵ月後に涙液破壊時間 (break up time; BUT)・角結膜染色スコア (スコア)・涙液分泌量 (シルマー値) を測定し, その推移を一元配置分散分析で解析した。自覚症状に関する6項目, 有害事象に関する5項目, 点眼継続希望1項目についてアンケート調査を実施した。

【結果】BUTは使用前2.7±1.4秒が, 点眼1/3/6ヵ月後で3.7±1.7秒/3.8±2.2秒/4.0±1.8秒と有意に延長した。スコアは2.6±2.1点, 1.8±1.5点/1.6±1.4点/1.8±1.3点と有意に減少した。シルマー値は, 8.1±7.7mgが, 7.7±7.0mm/8.6±6.7mm/8.7±6.9mmとなり有

意な変化はなかった。90%が自覚症状の改善を自覚しており、眼乾燥感の改善が65%と最多だった。有害事象では苦みを訴えた症例が50%いたが、そのうち苦みが理由で点眼中止に至った症例は10%だった。

【結論】ムコスタ®点眼薬 UD2%は、ドライアイの自覚症状・他覚所見を改善させ、長期的な効果が期待できると考えられる。また、処方時には点眼時の苦みについて十分な説明が必要と考えられた。

35. 徳島大学病院精神科における摂食障害入院患者の治療経過

谷口 若葉（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
谷口 若葉，田丸 麻衣，濱谷 沙世，亀岡 尚美，
伊賀 淳一，大森 哲郎（同 精神科神経科）

【目的】摂食障害患者の9割は10～30歳代の女性であり、先進国で多く見られる。日本での摂食障害の生涯有病率は0.5～3.0%、死亡率は約7%とする報告がある。また患者数は増加（1980年頃から約10倍）しており、入院加療が必要とされる患者数も増加傾向にあるが、治療施設

や治療者が不足している。当科においても摂食障害の患者数は増加している。今回は当科の摂食障害入院患者について調査し、BMIや栄養状態などに着目しながら治療状況や経過について検討を行った。

【方法】徳島大学病院精神科病棟で2009年1月1日～2012年12月31日の4年間に入院治療を行った摂食障害の患者を対象とし、罹病期間、入院時年齢、性別、入院期間、入院回数、入院形態、入院時体重とBMI、入院後1週間の栄養摂取量と電解質変化について調査し、その臨床特徴について検討を行った。

【結果】対象とした摂食障害患者は72件（44人）、うち男性6件（3人）・女性66件（41人）であった。入院時年齢は 31.7 ± 9.8 歳であり、最高齢は56歳、最年少は11歳であった。また平均在院日数は 65.0 ± 60.7 日であり、最長284日、最短1日であった。当科ではリフィーディング症候群予防のため、低体重患者に対し血液検査をルーチン化している。また必要に応じて、栄養サポートチーム（NST）にコンサルトを行っている。他のデータについても検討し調査の上、当日はこれに若干の考察も含めて報告する。

四国医学雑誌投稿規定

(2009年3月改訂)

本誌では、医学研究および医療に従事する医師および研究者からの原稿を広く募集いたします。

但し、コメディカルの方は医師、もしくは教官の指導が必要です。

投稿論文は専門家が査読し、その論文の採否は査読者の意見を参考にして編集委員会が決定します。原稿の種類としては以下のものを受け付けています。

1. 原著、症例報告
2. 総説
3. その他

原稿の送付先

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
徳島大学医学部内
四国医学雑誌編集部
(電話) 088-633-7104 ; (FAX) 088-633-7115
e-mail : jmi@basic.med.tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってCDもしくはUSBメモリーのいずれか1つも付けてください。
- ・図(写真)作成時は、プライバシー保護のため、図(写真)等に氏名などの漏洩がないようにしてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。またはプリンター印刷でもかまいません。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1-3) …]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
 2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al. : Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
- 著者多数

3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本 (一部) 4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法 (緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214
- 単行本 (一部) 5. Sadron, C.L.: Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In: The Nucleic Acids* (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol. 3, Academic Press, N.Y., 1990, pp. 1-37
- 訳文引用 6. Drinker, C.K., Yoffey, J.M.: *Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue*, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass, 1971; 西丸和義, 入沢宏 (訳): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京, 1982, pp. 190-209

掲 載 料

- ・ 1 ページ, 5,000円 (税別) とします。
- ・ カラー印刷等, 特殊なものは, 実費が必要です。

メディアでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1. Mac, Windows とも基本的には, MS ワードを使用してください。
 - ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

2) 保存形式について

1. ファイル名は, 入力する方の名前 (ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください) にして保存してください。

(例) 四国一郎 — 1
 名前 ファイル番号

2. 保存は Mac, Windows とも CD, もしくは USB メモリーにしてください。

3) 入力方法について

1. 文字は, 節や段落などの改行部分のみにリターンを使用し, その他は, 続けて入力するようにしてください。
2. 英語, 数字は半角で入力してください。
3. 日本文に英文が混ざる場合には, 半角分のスペースを開けないでください。
4. 表と図の説明は, ファイルの最後にまとめて入力してください。

4) 入力内容の出力について

1. 必ず, 完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして, 添付してください。
2. 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

四国医学雑誌

編集委員長： 大 森 哲 郎

編集委員： 有 澤 孝 吉
勢 井 宏 義
三田村 佳 典
森 俊 明

宇都宮 正 登
高 橋 章
森 健 治

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Tetsuro Ohmori

Editors : Kokichi ARISAWA Masato UTSUNOMIYA
Hiroyoshi SEI Akira TAKAHASHI
Yoshinori MITAMURA Kenji MORI
Toshiaki MORI

*Published by Tokushima Medical Association
in The University of Tokushima Faculty of Medicine,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan
Tel : 088-633-7104 Fax : 088-633-7115
e-mail : jmi@basic.med.tokushima-u.ac.jp*

複写される方へ

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 3F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。（TEL：088-633-7104）

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has assigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail: info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619

四国医学雑誌 第70巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成26年4月20日 印刷

平成26年4月25日 発行

発行者：苛原 稔

編集責任者：大森 哲郎

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部
代表者 大森哲郎

印刷所：教育出版センター