

大阪市医学会雑誌

Vol. **67**
December 2018

第 67 卷
平成30年12月25日 発行

C O N T E N T S

総 説

- 腸管の自然免疫機構と疾患制御法の開発 植 松 智 1
 肺がん薬物療法の歴史とがん免疫療法の発展 川 口 知 哉 7
 光 岡 茂 樹, 金 田 裕 靖, 鈴 村 倫 弘,
 澤 兼 士, 渡 辺 徹 也, 浅 井 一 久
 加齢黄斑変性におけるゲノム研究とprecision medicineへの展望 ... 本 田 茂 15
 子供たちの健やかな成長のために 濱 崎 考 史 21

原 著

- 真性多血症と本態性血小板増加症患者における
 包括的な血漿サイトカインプロファイルの相違 高 桑 輝 人 27
 自閉スペクトラム症児の身体症状 浅 田 延 佳 37

症例報告

- 低身長を契機に診断された遺伝性多発性骨軟骨腫の家族例 児 玉 菜津子 45
 西 垣 五 月, 濱 崎 考 史, 新 宅 治 夫

- 第 16 回 市大医学部 & 大阪市立弘済院ジョイントセミナー 51
 第 15 回 修士論文発表会 53
 大阪市医学会第 502 回例会記事 56
 大阪市医学会第 503 回例会記事 59
 大阪市医学会第 504 回例会記事 60
 大阪市医学会第 505 回例会記事 68
 大阪市医学会第 506 回例会記事 71
 大阪市医学会第 507 回例会記事 72
 大阪市医学会第 508 回例会記事 74
 部 報 78
 会 報 80
 第 67 巻総目次 84
 2017 年大阪市医学会構成単位別論文表題概要 85
 投稿規定 132

The Journal of the Osaka City Medical Association

Vol. 67 December 2018

C O N T E N T S

Intestinal Innate Immune System and Development of Disease Control Method	<i>Satoshi Uematsu</i>	1
History of Lung Cancer Treatment and Immunotherapy	<i>Tomoya Kawaguchi</i>	7
<i>Shigeki Mitsuoka, Hiroyasu Kaneda, Tomohiro Suzumura, Kenji Sawa, Tetsuya Watanabe, and Kazuhisa Asai</i>		
Genome Study and Precision Medicine for Age-related Macular Degeneration	<i>Shigeru Honda</i>	15
To Support Healthy Child Development	<i>Takashi Hamazaki</i>	21
Different Plasma Cytokine Profiles in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia	<i>Teruhito Takakuwa</i>	27
Somatic Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder ...	<i>Nobuyoshi Asada</i>	37
Familial Short Stature is Associated with Hereditary Multiple Osteochondromas	<i>Natsuko Kodama</i>	45
<i>Satsuki Nishigaki, Takashi Hamazaki, and Haruo Shintaku</i>		

腸管の自然免疫機構と疾患制御法の開発

植 松 智

大阪市立大学大学院医学研究科 ゲノム免疫学

Intestinal Innate Immune System and Development of Disease Control Method

Satoshi Uematsu

(Department of Immunology and Genomics, Osaka City University Graduate School of Medicine)

Abstract

The gastrointestinal tract induces immune responses against invading pathogenic microorganisms and appropriately eliminates them. On the other hand, it induces immune tolerance to dietary ingredients and commensal bacteria so as not to cause excessive immune response. In the intestinal lamina propria, innate immune cells such as dendritic cells, macrophages, and eosinophils are present and play an important role in the intestinal barrier mechanism. Recently it has become apparent that these immune cells control whole intestinal immunity through innate immune responses. For example, dendritic cells in the intestinal lamina propria are important not only for induction of immunoglobulin A (IgA), which is very important as a mucosal surface defense mechanism, but also induction of Th1 cells, Th17 cells, and regulatory T cells. Eosinophils in intestinal lamina propria are very important for the pathophysiological mechanism of fibrosis of intestinal tract induced by radiation damage. In this article, we will outline the role of intestinal innate immune cells and the development of new therapy targeting on these cells including the latest knowledge of our works.

要 約

消化管は、侵入してくる病原微生物に対しては免疫応答を誘導して、適切に排除する。一方、食餌成分や常在細菌に対しては免疫寛容を誘導して過剰な免疫応答を起こさないようにしている。腸管粘膜固有層には、樹状細胞やマクロファージ、好酸球といった自然免疫細胞が存在し、腸管バリア機構の重要な役割を担っている。それらの免疫細胞は、自然免疫応答を通じて腸管免疫を制御していることが近年明らかとなってきた。例えば、腸管粘膜固有層の樹状細胞は、粘膜面の防御機構として非常に重要な免疫グロブリン A (immunoglobulin A: IgA) の誘導に重要であるだけでなく、Th1 細胞や Th17 細胞、制御性 T 細胞の誘導に重要である。一方、腸管粘膜固有層の好酸球は放射線障害によって誘導される腸管の繊維化の病態メカニズムにとっても重要である。本稿では、筆者らの最新の知見を含めて概説する。

Key Word: 自然免疫, 粘膜免疫, 樹状細胞, TLR, 好酸球

1. はじめに

消化管の粘膜面は、体の内宮にありながら常に外界と接している臓器の一つである。ヒトにおいて消化管粘膜の総面積は 400 平方メートルとも言われ、これは皮膚や呼吸器などよりはるかに大きい。特に消化管粘膜組織は、病原微生物の侵入を防ぐだけでなく、食餌成分などの外来抗原（異物）に対しては過剰な免疫応答を起こさないよう制御される必要があり、非常にユニークな腸管バリア機構が存

在する。例えば、宿主と病原微生物・外来抗原を分け隔てる物理的バリアとして、単層の腸管上皮細胞が規則正しく並んでいるが、これらは吸収上皮細胞、パネート細胞、ゴブレット細胞、M 細胞、腸管上皮幹細胞などが組み合わさって構成されている。

腸管内腔には細菌・ウイルス・真菌などから構成される常在微生物叢が存在している。宿主のバリア機構とうまく共存した関係を構築しており、例えば宿主側は腸内細菌が

生育するために必要な環境などを与え、腸内細菌は宿主の生存に必要となるビタミン等の栄養素の生成や難溶解性の多糖類の分解などを助けることが知られている。従来は、培養法をはじめとした古典的な解析手法を用いて腸内細菌叢の解析が行われていたが、近年、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析技術の向上により、腸内細菌叢の解析（特に 16SrRNA をターゲットとした解析）が安価かつ簡便になり、身近に行われるようになった。その結果、腸内細菌叢が腸管恒常性維持に与える影響が次々に解明されてきている。特に疾患との関連は非常に重要なトピックスの一つであり、自己免疫疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、関節リウマチ、多発性硬化症など）や生活習慣病と呼ばれるような代謝疾患（肥満、糖尿病、動脈硬化など）、さらには悪性腫瘍や自閉症などの発達障害に至るまで腸内細菌叢における細菌種の構成異常（dysbiosis）が疾患制御と密接に結びついていることが明らかになってきている¹⁾。

一方、自然免疫は宿主防御に必須の免疫応答であるが、腸管においても病原体の排除において重要な役割を担っている。樹状細胞やマクロファージなどの自然免疫細胞は、それぞれ特徴的なパターン認識受容体 [Toll-like 受容体 (TLR), C-type lectin 受容体, Retinoic acid-inducible gene- I-like 受容体, Nucleotide binding oligomerization domain-like receptor (NOD-like receptor) など] を発現しており、病原微生物の構成成分を認識して自然免疫応答を惹起する。パターン認識受容体の遺伝的な異常があると腸管炎症が誘導されることが知られており、腸管恒常性に自然免疫応答は必須である^{2,3)}。近年では、クローン病や潰瘍性大腸炎などの消化管疾患だけでなく、関節リウマチ、1 型糖尿病、アレルギー、肥満、動脈硬化など様々な疾患の病態に腸管免疫応答が関わりと報告されている⁴⁾。

高線量の放射線に急激に被曝した場合には、数時間から数日の間で被曝した臓器の機能や放射線感受性に応じて特徴的な障害が生じる。特に、感受性が高い造血組織や消化管組織においては、それぞれおよそ 1.5 Gy および 5 Gy 以上の放射線被曝によって障害が誘導される。さらに高線量の数十 Gy の被曝では、不可逆な中枢神経系への影響が生じ、死を避けられない状態になる。低線量の被曝で発症する造血組織や消化管組織の障害も致死的な病態へ発展しうるため、これら 3 つの組織における一連の障害のことを急性放射線症候群と呼ぶ。近年私たちは、急性放射線性消化管症候群にウイルスの 2 本鎖 RNA を認識するレセプターである TLR3 が関与していることを明らかとした (図 1)⁵⁾。急性放射線性消化管症候群においては、p53 (癌抑制遺伝子の一つ) 依存的に細胞死した細胞から漏出した自己の RNA によって TLR3 が活性化され、p53 非依存的に Toll IL-1 receptor-domain-containing adapter-inducing

interferon- β (TRIF) -RIP1 (receptor-interacting protein 1) 経路を介してアポトーシスが誘導される。さらに、マウスモデルにおいて TLR3 の活性化を阻害することが放射線障害に伴う細胞死の抑制と生存率の上昇に寄与していることも明らかとなり、現在 TLR3 を介した新たな治療法が強く期待されている。

粘膜組織の恒常性は非常に複雑な免疫機構により制御されている。それらの免疫機構を解明すべく、これまで私たちは腸管粘膜固有層に存在するユニークな自然免疫細胞の観点から研究してきた。マウス小腸粘膜固有層の自然免疫細胞は、マクロファージマーカーである CD11b と樹状細胞マーカーである CD11c の発現によって、4 つのサブセット: 2 種類の樹状細胞 (CD11c^{high}CD11b^{low} と CD11c^{high}CD11b^{high})、マクロファージ (CD11c^{int}CD11b^{int})、好酸球 (CD11c^{int}CD11b^{high}) に分類される (図 2)^{6,7)}。当研究室では、腸管粘膜固有層からこれらの細胞の単離法を確立し、生体での役割を解析した。

2. 腸管粘膜固有層の樹状細胞

粘膜組織の恒常性は非常に複雑な免疫機構により制御されている。他の組織と比較して粘膜面には多量の免疫グロブリン A (immunoglobulin A; IgA) が存在しており、粘膜免疫制御において重要な役割を果たしている。腸管では粘膜固有層に存在する形質細胞は主に 2 量体の形で IgA を分泌し、分泌された IgA は腸管腔内で病原体や病原体由来の抗原に結合することでそれらが体内へ侵入することを抑制している⁸⁻¹⁰⁾。さらに、分泌された IgA は腸内細菌をコントロールすることで腸管の恒常性を維持する働きもある¹¹⁻¹³⁾。

前述した粘膜固有層に存在する 4 つのサブセットのうち、CD11c^{high}CD11b^{high} 樹状細胞が、ビタミン A 誘導体のレチノイン酸産生能を有し、粘膜固有層における IgA 産生形質細胞の分化だけでなく、抗原特異的な CD4 陽性ヘルパー Th1 細胞と Th17 細胞の分化を TLR5 刺激依存的に誘導することが明らかとなった。

一方、CD103 陽性樹状細胞は、小腸粘膜固有層や腸管膜リンパ節において代表的な抗原提示細胞であり、CD103 陽性樹状細胞はレチノイン酸を産生し、TGF- β 存在下に Foxp3 陽性制御性 T 細胞を誘導する。そのため CD103 陽性樹状細胞は経口免疫寛容の誘導に重要な抑制性の細胞であり、これまで単一サブセットであると考えられていた。これまでの私たちの研究から、CD103 陽性樹状細胞は CD8 α の発現によって、2 つのサブセットに分けられることが明らかとなった。さらに、CD103 陽性 CD8 α 陽性樹状細胞は CD11c^{high}CD11b^{low} 樹状細胞に対応し、CD103 陽性 CD8 α 陰性樹状細胞は、CD11c^{high}CD11b^{high} 樹状細胞に対応していることが明らかとなった (図 3)⁷⁾。これら 2 つ

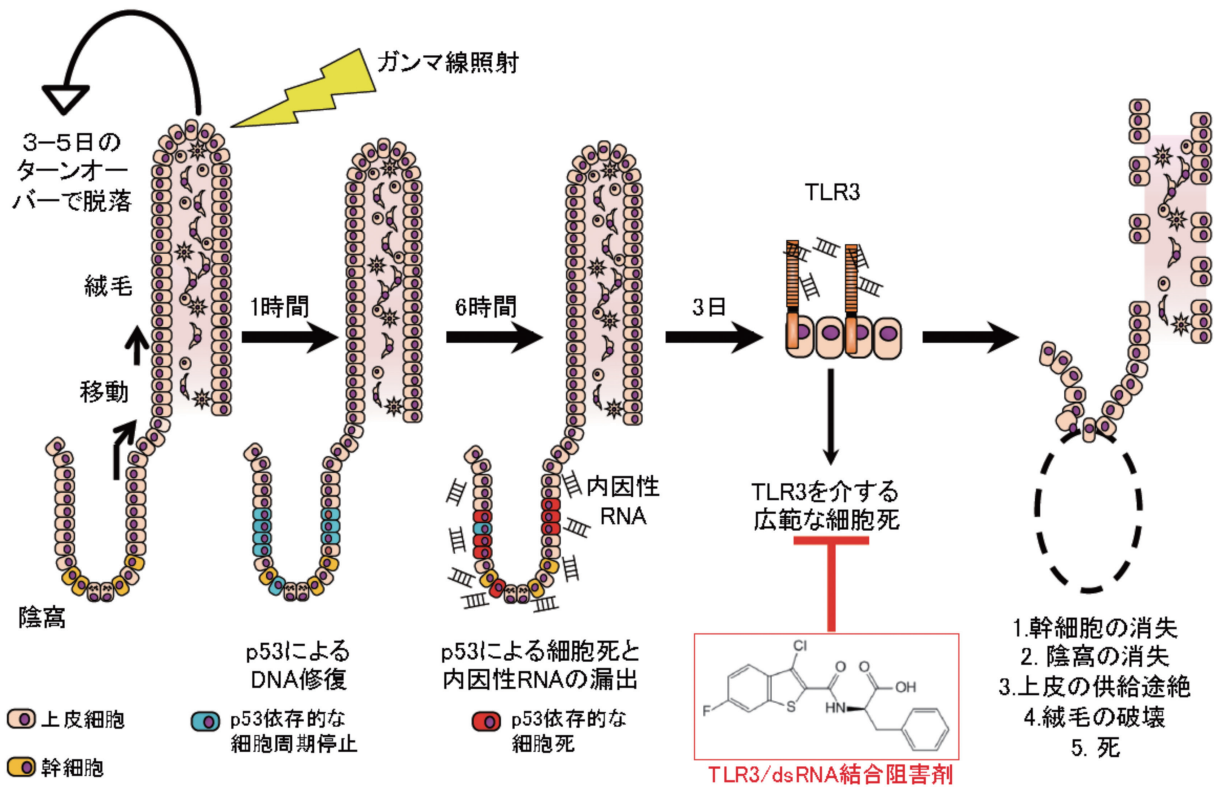


図1 急性放射線性消化管症候群の病態メカニズム。電離放射線によって小腸陰窩の細胞のDNAが傷害されると、DNA修復のためにp53が細胞周期を停止する。DNAの損傷が修復不可能な場合、p53は細胞死を誘導する。p53依存的に細胞死した細胞からは、自己のRNAが漏出する。陰窩の上皮細胞はTLR3を強く発現しており、漏出したRNAを認識して活性化すると、細胞死を誘導する。TLR3依存的な細胞死によって陰窩の腸上皮幹細胞が死滅すると上皮細胞の供給が絶え、絨毛上皮の構造または機能が破綻して消化管症候群となる。TLR3の選択的阻害剤はp53の機能に影響することなく、消化管症候群の発症を予防する可能性がある。(文献5より引用し改変)

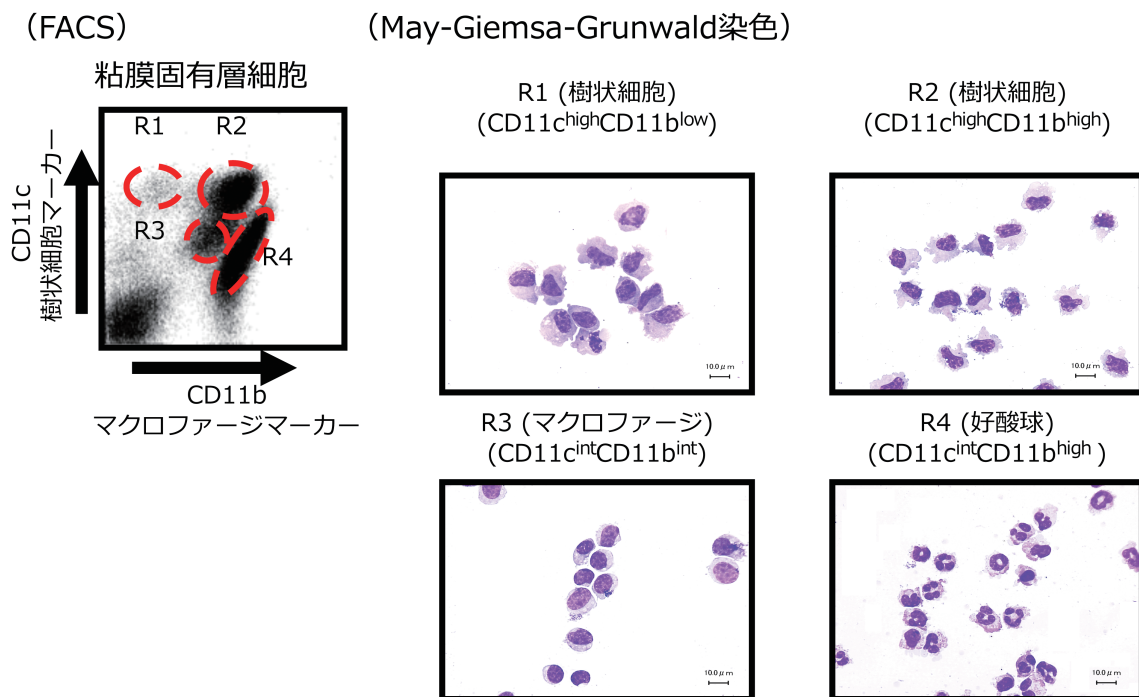


図2 マウス小腸粘膜固有層の自然免疫細胞サブセット。マウス小腸粘膜固有層の自然免疫細胞はCD11bとCD11cのマーカーを用いて大きく4種類に分けられる(文献7より引用し改変)。

	CD103 陽性 CD8 α 陽性樹状細胞	CD103 陽性 CD8 α 陰性樹状細胞
TLRの発現	TLR3, TLR7, TLR9	TLR5, TLR9
制御性 T 細胞の誘導	(-)	(+)
レチノイン酸産生能	(-)	(+)
抗原特異的 IgG の誘導	(+)	(+)
抗原特異的 IgA の誘導	(-)	(+)
Th1 応答	(+)	(+)
Th17 応答	(-)	(+)
細胞傷害活性	(+)	(++)

図 3 マウス小腸粘膜固有層の樹状細胞サブセットの比較. マウス小腸粘膜固有層に存在する 2 種類の樹状細胞サブセットについて、TLR の発現、制御性 T 細胞の誘導、レチノイン酸産生能、抗原特異的 IgG の誘導、抗原特異的 IgA の誘導、Th1 応答、Th17 応答、細胞傷害活性について比較した。

の樹状細胞サブセットを比較すると、CD11c^{high}CD11b^{low} 樹状細胞は TLR3, TLR7, TLR9 を発現していて Th1 応答、抗原特異的 IgG、細胞傷害性 T 細胞活性を誘導する細胞であり、CD11c^{high}CD11b^{high} 樹状細胞は TLR5, TLR9 を発現し、Th1 と Th17 応答、IgA 産生、強い細胞傷害性 T 細胞活性を誘導する細胞である。レチノイン酸産生能を有する細胞は、CD11c^{high}CD11b^{high} 樹状細胞であり、TGF- β 存在下に TLR リガンドで未刺激時に Foxp3 陽性制御性 T 細胞を誘導するのはこの樹状細胞サブセットであることが明らかとなった。以上から、CD11c^{high}CD11b^{high} 樹状細胞は、感染防御に重要な腸管粘膜の IgA 産生に必須の細胞であり、さらに細胞性免疫に重要な Th1 細胞の誘導に関わることから、経口粘膜ワクチン開発の重要なターゲット細胞になると考えられる。CD11c^{high}CD11b^{high} 樹状細胞はヒト腸管にも存在しており、現在この樹状細胞を標的として、抗原特異的な IgA を誘導できる次世代粘膜ワクチンの開発を進めている。

3. 腸管粘膜固有層のマクロファージ

小腸粘膜固有層のマクロファージ (CD11c^{int}CD11b^{int}) は、ケモカイン受容体 chemokine c-x3-c motif receptor 1 (CX3CR1) を発現している。当初このサブセットは、樹状細胞の集団と考えられていたが、近年では CD11c^{int}CD11b^{int} CX3CR1⁺ 細胞はその特性からマクロファージであると捉えられている^{14,15)}。このマクロファージは上皮間隙から自身の樹状突起を伸ばして管腔の抗原を捕捉することが知られている^{16,17)}。しかし、このマクロファージ自身は腸間膜

リンパ節への移動、ナイーブ T 細胞刺激、ホーミング誘導などの機能が乏しい¹⁸⁾。それゆえ、マクロファージによる免疫応答は粘膜固有層に限られており、主には細菌を捕食して殺菌する自然免疫バリアとして機能していると考えられている。近年の研究によると、腸内フローラの構成に異常をきたした状態、あるいは TLR の共通アダプター分子である Myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88) の遺伝子欠損マウスでは、このマクロファージが活性化して CCR7 依存的に MLN へと移動し、腸内細菌に対する獲得免疫応答を惹起すると報告されている¹⁹⁾。その詳細は明らかでないが、健康状態では腸内フローラが TLR 依存的にこのマクロファージの活性化を制御している可能性がある。健康状態の小腸のマクロファージにも僅かながら CCR7 を発現している集団が混在している²⁰⁾。近年、新たに炎症性 DC として同定された CD11b⁺CD103⁻ 集団も同様の細胞表面マーカー CX3CR1 を有するが²¹⁾、この集団は炎症性樹状細胞なのか、それとも未分化の CX3CR1⁺ マクロファージの前駆体であるのか、その分類については未だに定まっていない。今後の解析が待たれる。

4. 腸管粘膜固有層の好酸球

好酸球は好酸性の顆粒を持つ白血球として、1879 年に Paul Ehrlich によって命名された。同時期に気管支喘息や蕁麻疹などのアレルギー疾患で好酸球数が増加することが知られていた。1970 年代から 1980 年代にかけて、4 つの好酸球顆粒タンパク質である major basic protein (MBP) や eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived

neurotoxin (EDN), eosinophil peroxidase (EPO) が分離され、それらとアレルギー疾患との関連が数多く報告されるようになった。消化管を主病変とする好酸球性疾患としては、日本国内で難病に指定されている好酸球性消化管疾患（新生児～乳児における食物蛋白誘発胃腸炎，幼児～成人における好酸球性食道炎，好酸球性胃腸炎の総称）が挙げられる。腸管バリア機構の破綻や免疫応答異常などが原因として考えられているが，病態メカニズムの解明が進んでおらず，治療法の確立も十分にされていない。

私たちは腸管粘膜固有層の自然免疫細胞解析を通じて，好酸球が定常状態においても数多く存在していることを明らかにしていた（図 2）⁷⁾。

悪性腫瘍などの治療目的で消化管が照射部位に入ると，照射後数ヶ月経過してから腸管の狭窄および線維化が誘導される。重篤な場合は腸閉塞に至る場合もあり，患者の生活の質を著しく低下させる副作用の一つであり，放射線誘導性腸線維症と呼ばれている。副作用の発現を最小限にするために，放射線を分割照射するなど可能な限り治療の工夫がされているが，現時点で有効な治療法は確立されていない。前述した急性の放射線性消化管障害に引き続き，放射線誘導性腸線維症の病態メカニズムの解明を進めていたところ，ヒトの放射線誘導性腸線維症と類似したマウスモデルの解析から，線維化を起こした粘膜下層の組織には過剰な好酸球の浸潤が確認できた。好酸球を欠損したマウス

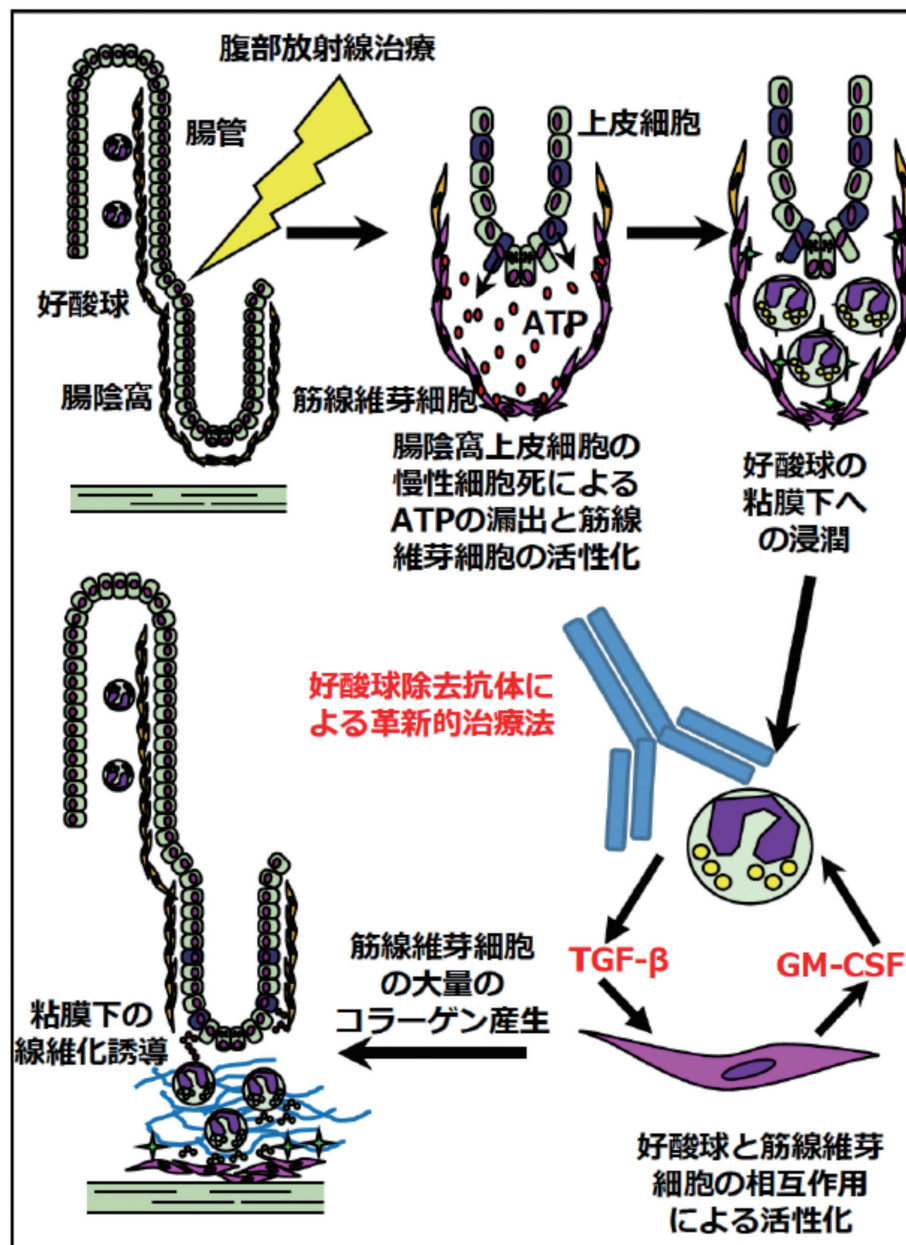


図 4 腹部放射線治療後に誘導される腸線維症のメカニズム²²⁾。好酸球と筋線維芽細胞の相互作用により，粘膜下層において線維化が進展する。

では、放射線誘導性腸線維症が著明に改善されたことから、腸管に存在している好酸球は放射線誘導性腸線維症の発症に必須であることが明らかとなった²²⁾。さらに、放射線の照射による陰窩上皮細胞の壊死は、ATPの細胞外放出を介して筋線維芽細胞にケモカインであるCCL11を発現させ、好酸球の遊走させること、また活性化した筋線維芽細胞は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子を産生し、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子によって活性化された好酸球はTGFβ1を産生して筋線維芽細胞の線維化を促進することが明らかとなった。抗インターロイキン5受容体α抗体の投与によって腸内の好酸球を顕著に減少させることで、放射線誘導性腸線維症が抑制できることも明らかとなった(図4)。したがって、ヒトにおいても好酸球をターゲットとした放射線誘導性腸線維症に対する治療法が有効である可能性が示唆された。

5. おわりに

本稿では腸管バリア機構と自然免疫を考える上で、腸管粘膜固有層の自然免疫細胞サブセットの解析から得られた私たちの知見を踏まえながら概説した。有効な次世代型粘膜ワクチンを考える上で、IgAの誘導機構は非常に重要である。腸管樹状細胞の解析を基盤として、現在次世代の粘膜ワクチン開発に取り組んでいるところである。さらに、マウスの急性放射線性消化管症候群および放射線誘導性腸線維症の解析から、新規治療法の可能性を見出すことができた。病態メカニズムの解明だけにとどまらず、治療法の確立されていない疾患を制御することを今後も目指していきたい。

文 献

- Gilbert JA, Quinn RA, Debelius J, et al. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. *Nature* 2016;535:94-103.
- Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014;14:141-153.
- Fukata M, Michelsen KS, Eri R, et al. Toll-like receptor-4 is required for intestinal response to epithelial injury and limiting bacterial translocation in a murine model of acute colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G1055-1065.
- Thaiss CA, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016;535:65-74.
- Takemura N, Kawasaki T, Kunisawa J, et al. Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. *Nat Commun* 2014;5:3492.
- Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. *Nat Immunol* 2008;9:769-776.
- Fujimoto K, Karuppuachamy T, Takemura N, et al. A new subset of CD103+CD8α+ dendritic cells in the small intestine expresses TLR3, TLR7, and TLR9 and induces Th1 response and CTL activity. *J Immunol* 2011;186:6287-6295.
- Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity* 2008;28:740-750.
- Strugnell RA, Wijnburg OL. The role of secretory antibodies in infection immunity. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:656-657.
- Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol* 2012;12:821-832.
- Fagarasan S, Muramatsu M, Suzuki K, et al. Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora. *Science* 2002;298:1424-1427.
- Suzuki K, Meek B, Doi Y, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1981-1986.
- Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, et al. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell host microbe* 2007;2:328-339.
- Miller JC, Brown BD, Shay T, et al. Deciphering the transcriptional network of the dendritic cell lineage. *Nat Immunol* 2012;13:888-899.
- Farache J, Zigmund E, Shakhari G, et al. Contributions of dendritic cells and macrophages to intestinal homeostasis and immune defense. *Immunol Cell Biol* 2013;91:232-239.
- Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001;2:361-367.
- Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science* 2005;307:254-258.
- Schulz O, Jaensson E, Persson EK, et al. Intestinal CD103+, but not CX3CR1+, antigen sampling cells migrate in lymph and serve classical dendritic cell functions. *J Exp Med* 2009;206:3101-3114.
- Diehl GE, Longman RS, Zhang JX, et al. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells. *Nature* 2013;494:116-120.
- Kocsó B, Gowda K, Schell TD, et al. Purification of dendritic cell and macrophage subsets from the normal mouse small intestine. *J Immunol Methods* 2015;421:1-13.
- Cerovic V, Houston SA, Scott CL, et al. Intestinal CD103(-) dendritic cells migrate in lymph and prime effector T cells. *Mucosal Immunol* 2013;6:104-113.
- Takemura N, Kurashima Y, Mori Y, et al. Eosinophil depletion suppresses radiation-induced small intestinal fibrosis. *Sci Trans Med* 2018 Feb 21;10(429). pii: eaan0333.

肺がん薬物療法の歴史とがん免疫療法の発展

川口 知哉^{1,2)}, 光岡 茂樹²⁾, 金田 裕靖²⁾, 鈴木 倫弘²⁾, 澤 兼士²⁾, 渡辺 徹也¹⁾, 浅井 一久¹⁾

大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学¹⁾, 臨床腫瘍学²⁾

History of Lung Cancer Treatment and Immunotherapy

Tomoya Kawaguchi^{1,2)}, Shigeki Mitsuoka²⁾, Hiroyasu Kaneda²⁾, Tomohiro Suzumura²⁾, Kenji Sawa²⁾, Tetsuya Watanabe¹⁾, and Kazuhisa Asai¹⁾

(Departments of Respiratory Medicine¹⁾ and Clinical Oncology²⁾, Osaka City University Graduate School of Medicine)

Abstract

Treatment strategies for lung cancer have been developed based on many clinical trials by the wisdom and efforts of the predecessor. The history of anticancer drugs is exactly the history of clinical trials. Drug therapy for lung cancer is classified as a cytotoxic drug, angiogenesis inhibitor, molecular targeted therapy, immunotherapy. Molecular targeted therapy is a treatment for targeting gene mutations. Several Phase III trials comparing epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors with cytotoxic agents have been reported in lung cancer patients with EGFR mutation, which showed that EGFR inhibitor is significantly better in progression-free survival. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) is also one type of tyrosine kinase involved in cancer proliferation, and the efficacy of ALK inhibitors has also been proven by clinical trials. Immunotherapy is a novel treatment for attacking cancer cells by activating immune cells. An immuno-checkpoint inhibitor is a drug that inhibits a part of the brake called “immuno-checkpoint”, and as results of clinical trials, it exceeds conventional chemotherapy in effect in first and secondary treatments. It is known that the drug has a different mechanism of action from conventional treatment in the course of treatment and adverse events. In particular, for adverse events (immune related adverse events) caused by excessive immune reactions, early detection and appropriate management are necessary. The environment surrounding the treatment of lung cancer has changed dramatically through the introduction of molecular targeted agents and immune-checkpoint inhibitors. There is no doubt that clinical trials will continue to be essential to establishing a more optimal treatment. Regarding immunotherapy, future combination therapy with other drugs, and the identification of more precise biomarker predicting the outcome are required.

要 約

先人の英知と努力による多くの臨床比較試験により、肺がんに対する治療戦略は構築されてきた。薬物療法の歴史は、まさに臨床試験の歴史そのものである。

肺がんの薬物療法は殺細胞性抗がん剤、血管新生阻害剤、分子標的療法、免疫療法に分類される。分子標的療法は、遺伝子変異をターゲットとした治療である。現在までに epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異を有する非小細胞肺がんを対象に EGFR 阻害剤と殺細胞性抗がん剤を比較した第Ⅲ相試験が複数報告されており、EGFR 阻害剤群が無増悪生存期間で有意に良好な結果を示している。Anaplastic lymphoma kinase (ALK) も癌増殖に関わるチロシンキナーゼの 1 種であるが、臨床試験により ALK 阻害剤の有効性も証明されている。

癌免疫療法は癌細胞による免疫のブレーキを解除することで、免疫細胞の働きを再び活発にして癌細胞を攻撃する新たな治療法である。免疫チェックポイント阻害薬は、「免疫チェックポイント」と呼ばれているブレーキ役部分を阻害する薬で、臨床試験の結果、1 次、2 次治療において生存期間で従来の化学療法を上回る効果を示している。同薬剤は、従来の治療とは作用機序が異なり、治療の経過・有害事象も異なることが分かってきている。特に、過度の免疫反応に起因する有害事象（免疫関連有害事象）については、早期発見および適切なマネジメントが必要である。分子標的治療薬、がん免疫チェックポイント阻害剤が登場し、肺癌治療をめぐる環境は大きく変化してきた。より最適な治療法の

確立には引き続き臨床試験が不可欠であることは論を俟たない。免疫療法に関しては、今後、がん免疫療法と他剤の併用療法や、よりの確な効果予測因子の同定が求められる。

Key Word: 臨床試験, EGFR, ALK, 免疫療法, 免疫関連有害事象

1. はじめに

肺癌は、世界では毎年約 180 万人、日本では約 13 万人が罹患している。そして、世界では毎年約 160 万人、日本では約 7 万 7000 人が死亡していると報告されている。進行・再発肺癌に対する治療は過去 20 年で進歩したもの未だ予後不良であり、より効果的な治療選択肢が求められている。治療戦略は多くの臨床比較試験により構築されてきた。世界初のランダム化比較試験は、1940 年代にイギリスにおいて結核患者に対して抗結核薬のストレプトマイシンが効くかどうかを調査するために、Hill らによって行われた。抗がん剤に関しては 1954 年にその影響を受けた米国国立癌研究所の Zubrod により小児の急性リンパ性白血病に対して初めてランダム化比較試験が行われた。今日まで多くの先人の英知と努力により実に多くの臨床試験が実施されてきた。抗癌剤の歴史はまさに臨床試験の歴史そのものである。薬物療法は殺細胞性抗がん剤、血管新生阻害剤、分子標的薬、免疫療法に分類されるが、本稿では、肺癌全体の 85%-90% を占める非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC) に焦点をあてて転移性進行肺癌のこれまでの薬物療法の変遷を重要な臨床試験の結果を取り上げて解説する。最近注目を浴びている免疫療法については、その特徴と有用性、今後の課題についても概説する。

2. 殺細胞性抗がん剤

殺細胞性抗がん剤では、アルキル化剤、白金製剤、代謝拮抗薬、トポイソラメーゼ阻害薬、微小管阻害薬、抗腫瘍性抗生物質の 6 つに分類されている。1970 年代後半にシスプラチン（第一世代）が登場して以来、プラチナ製剤が化学療法の中心を担ってきた。1980 年代にビンデシン、イフォスマミドなど（第二世代）が、1990 年代にゲムシタビン、イリノテカンなど（第三世代）が登場した。2000 年代に入ると、アムルピシン、S-1、ペメトレキセドなどの薬剤が使用可能となった。日本肺癌学会の 2016 年度肺癌診療ガイドラインに基づく、進行肺癌の内科治療はまず組織型別に分類し、その後、epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK) 等の遺伝子変異の有無、免疫療法関連タンパクである programmed cell death-Ligand 1 (PD-L1) 高発現の有無の結果で初回治療方針を決めることになっている。このことから、殺細胞性抗がん剤は主に EGFR, ALK 遺

伝子変異陰性（最近では、ROS1, BRAF 遺伝子変異も測定可能）、PD-L1 陽性腫瘍細胞割合 (Tumor Proportion Score; TPS) 50% 未満の患者が中心になる (図 1)。

1) 一次治療

75 歳未満の一次治療については、患者の全身状態が良好であれば、標準的治療はプラチナ製剤（シスプラチンあるいはカルボプラチン）を含む二剤併用療法（プラチナ併用療法）である¹⁾。プラチナに併用する抗癌薬に関するメタ解析によると第 2 世代より第 3 世代の抗癌薬併用の方が奏効割合、生存率ともに優れていることが報告された。その後、シスプラチン+ペメトレキセドとシスプラチン+ゲムシタビンを比較した JMDB 試験において、非扁平非小細胞肺癌ではペメトレキセド群が有意に全生存期間を延長することが報告された (11.8 カ月 vs 10.4 カ月, ハザード比=0.81, $p=0.05$)²⁾。この試験結果により現在の組織型別の治療戦略が構築され、シスプラチン+ペメトレキセドは非扁平上皮非小細胞肺癌、特に腺癌において最も頻用されるレジメンとなった。

従来、一次治療はプラチナ併用療法を合計 4 ないし 6 コース施行し、その後は増悪または再発まで休薬期間をおき、増悪、再発時に二次治療を行うのが標準治療であった。しかし、ペメトレキセドのように毒性が少なく非扁平上皮肺癌に効果が高い抗癌薬が使用可能になり、導入療法後にこれら薬剤を継続投与する維持療法の有用性が試された。PARAMOUNT 試験はシスプラチン+ペメトレキセドの導入療法後、ペメトレキセドの維持療法をする群としない群に無作為に割り付け、ペメトレキセドの継続維持療法の有効性を検証した第Ⅲ相ランダム比較試験である。ペメトレキセド維持療法はランダム化からの全生存期間を有意に延長した (全生存期間: 13.9 カ月 vs 11.0 カ月, ハザード=0.78, $p=0.0195$)³⁾。この結果から、非扁平上皮肺癌にはシスプラチン+ペメトレキセドによる導入療法後はペメトレキセド単剤の維持療法を増悪まで行うことが推奨されるようになった。

化学療法を選択する上で、高齢者、performance status (PS) 2 の化学療法においては別のアプローチが必要である。高齢者は現在、75 歳以上を指すことが多いが、もちろん高齢というだけで化学療法を控える必要はなく、PS、主要臓器機能、併存症の有無などを考慮し適応を判断する必要がある。高齢者に対する標準治療はドセタキセルをはじめとした第 3 世代抗癌剤単剤と考えられている⁴⁾。

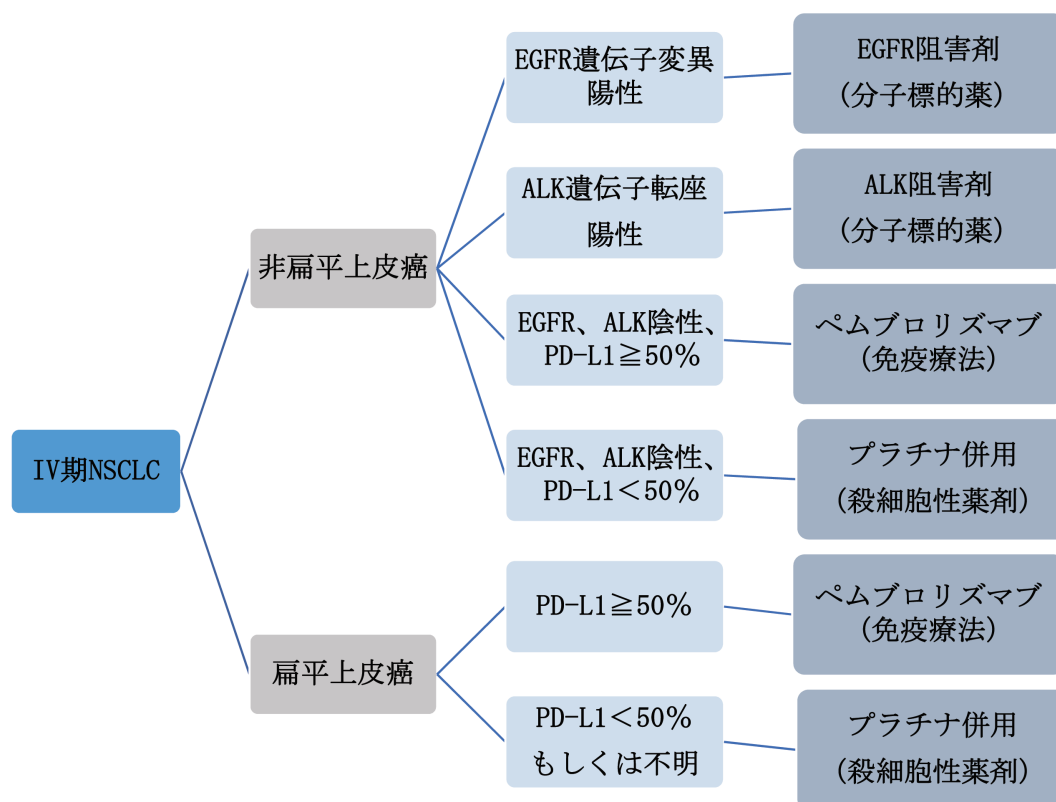


図1 IV期非小細胞肺癌の治療戦略（一次治療）: 2016年肺癌診療ガイドラインより

2) 二次治療

二次治療についても多くの臨床試験が実施された。プラチナ製剤を含む化学療法無効または奏功後に再発した非小細胞肺癌に対しては、プラチナ二剤併用療法を行うべき明らかなエビデンスはないため単剤治療が標準治療になる。これまでの臨床試験の結果⁵⁾から、プラチナ製剤を含む治療に不応ないし再発例に対する非小細胞肺癌の二次化学療法としては、本邦では、ドセタキセル 60 mg/m²の有用性が確立されている。ドセタキセル投与による血球減少は日本人で多くみられることも知られている⁶⁾。非扁平上皮肺癌症例の二次治療ではペメトレキセドの有用性も証明されている⁷⁾。

エルロチニブは分子標的薬に分類されるが、二次治療としてのエルロチニブ単剤療法についてもいくつかの第Ⅲ相試験が実施された。BR21試験⁸⁾、TAILOR試験⁹⁾、本邦で行われたDELTA試験¹⁰⁾が有名であるが、現在は、EGFR遺伝子変異陰性患者の二次治療としては殺細胞性抗がん剤の方がエルロチニブより効果が高いと結論付けられている。

以上の結果より、プラチナ製剤を含む併用化学療法を使用した患者には二次治療としてドセタキセルあるいはペメトレキセド単剤の投与を行うよう勧められる。また、経口抗がん薬であるS-1単剤が、日本を中心に東アジア諸国で

行われた臨床試験により、再発治療選択のひとつとなることが証明された¹¹⁾。一方後述するが、最近のデータから免疫療法がドセタキセルに比べて全生存期間で治療成績が上回っており、2次治療には免疫療法が中心になってきている。三次、四次治療以降ではどの抗がん剤薬が最適であるかを示した明確なデータはなく、生存期間延長よりも症状やQOLの改善・維持により重点を置く必要があり患者選択にも注意が必要である。他の考慮すべき抗がん剤として、ゲムシタビン、ビンOREルビン、アムルピシン、ネダプラチン、ナブパクリタキセル等がある。いずれも、第Ⅱ相試験、後向き研究等であるが、有効性は証明されている。

3. 血管新生阻害剤

癌細胞は増殖に必要な酸素や栄養素の供給の為、自ら血管を新生することが知られているが、この血管新生に必要な因子が血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor; VEGF）である。ベバシズマブはリガンドであるVEGFに対するモノクローナル抗体で、その働きを阻害することにより、血管新生を抑えたり腫瘍の増殖や転移を抑えたりする作用を持つ。ECOG4599試験は、未治療進行期NSCLC（扁平上皮癌を除く）を対象として、カルボプラチン+パクリタキセル併用療法とカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ併用療法を比較検討した第Ⅲ

相試験である。主要評価項目である全生存期間に加え (12.3 カ月 vs 10.3 カ月, ハザード=0.79, $p=0.003$), 副次評価項目である無増悪生存期間 (6.2 カ月 vs 4.5 カ月, ハザード=0.66, $p<0.001$), 奏効率 (35% vs 15%, $p<0.001$) のいずれにおいてもベバシズマブ併用群が有意に優れていた¹²⁾。この結果から, カルボプラチン+パクリタキセルとベバシズマブの併用療法は, 進行非扁平上皮 NSCLC の初回治療における標準治療の 1 つと位置づけられた。その後, プラチナ併用療法とプラチナ併用療法+ベバシズマブの比較試験のメタ解析が報告され全生存期間を有意に延長することが示された。なお本剤の投与は, 扁平上皮癌には適応外, 喀血の既往がある患者には禁忌となっており, VEGF 阻害剤に特徴的な有害事象としては喀血, 高血圧, 蛋白尿などに注意が必要である。

その後, VEGF 受容体 (VEGFR-2) の細胞外ドメインをターゲットにしたラムシルマブが本邦で承認された。REVEL 試験は二次治療で NSCLC を対象に実施された第Ⅲ相試験で, ラムシルマブ+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルが比較された¹³⁾。その結果, ラムシルマブ+ドセタキセルの併用療法は, 二次治療において生存期間を延長することが証明された (生存期間: 10.5 カ月 vs 9.1 カ月, ハザード=0.86, $p=0.023$)。

4. 分子標的療法

ガイドラインにもあるように治療選択を考えるうえで, EGFR (上皮成長因子受容体) と ALK 遺伝子変異を測定することは重要である (図 1)。最近では, ROS1, BRAF の遺伝子変異の測定も可能である。遺伝子変異をターゲットとした治療を分子標的療法という。本邦では EGFR 遺伝子変異の頻度が欧米より高く, 著者らが行った多数の遺伝子変異解析を組み入れた大規模分子疫学研究でも, 非喫

煙者を多く含んだ腺癌患者の 68% に EGFR 遺伝子変異を認めた¹⁴⁾。

1) EGFR 阻害剤

EGFR は, 癌の細胞増殖・転移など生存シグナルに関わる受容体である。EGFR 阻害剤にはゲフィチニブ, エルロチニブ, アファチニブがあるが, EGFR の ATP 結合部位に特異的に結合することにより EGFR のリン酸化を阻止し, EGFR 由来の細胞増殖シグナルを抑制する。これによって, がん細胞の増殖, 進展に関わるシグナル伝達が遮断され, 抗腫瘍効果を発揮する。EGFR 阻害剤に特徴的な有害事象としては間質性肺炎, 皮疹, 下痢などがある。当初, EGFR 阻害剤の効果予測因子は, 女性, 腺がん, 非喫煙者, 東アジア人と考えられていたが, 2004 年に EGFR 遺伝子変異が発見され, この EGFR 遺伝子変異を有する肺癌に対して EGFR 阻害剤が薬剤感受性を有することが報告された。その後, 日本を含むアジア各国で, 喫煙歴のないまたは軽度の未治療進行肺腺癌を対象として, ゲフィチニブと従来の標準化学療法であるカルボプラチン+パクリタキセル併用療法を比較した IPASS 試験が実施された¹⁵⁾。本試験は, これまでの抗癌剤開発の歴史の中でも重要な試験である。同試験のサブグループ解析で EGFR 遺伝子変異を有する症例においてゲフィチニブ群が無増悪生存期間および奏効率で, 有意に良好な結果を示した (無増悪生存期間中央値: 9.5 カ月 vs 6.3 カ月, HR=0.48, $p<0.001$; 奏効率: 73.2% vs 47.3%, $p<0.001$)。この結果を基に EGFR 遺伝子変異を有する症例のみを対象にした第Ⅲ相試験が日本で 2 つ行われ (NEJ002¹⁶⁾ および WJTOG3405¹⁷⁾), いずれの試験においてもゲフィチニブ群が, それまでの標準治療であったプラチナ併用療法群に対して無増悪生存期間で有意に良好な結果を示した。これらの結果から, EGFR 遺伝子変異が EGFR 阻害剤の効果予測因子と認識される

試験の名称	症例数	薬剤	無増悪生存期間 (月)	ハザード比	生存期間 (月)	ハザード比
IPASS	132	ゲフィチニブ	9.5	0.48	21.6	1
	129	カルボプラチン+パクリタキセル	6.3		21.9	(0.76-1.33)
NEJ002	98	ゲフィチニブ	10.8	0.357	27.7	
	96	カルボプラチン+パクリタキセル	5.4	(0.25-0.51)	26.6	
WJOG3405	77	ゲフィチニブ	9.6	0.52	35.5	1.185
	82	シスプラチン+ドセタキセル	6.6	(0.528-0.715)	36.8	(0.767-1.829)
OPTIMAL	82	エルロチニブ	13.7	0.168	22.7	1.04
	72	カルボプラチン+ゲムシタビン	4.6	(0.105-0.256)	28.9	(0.69-1.58)
EURTAC	86	エルロチニブ	9.7	0.37	19.3	1.04
	87	プラチナタブレット	5.2	(0.25-0.54)	19.5	(0.65-1.68)
LUX Lung3	230	アファチニブ	11.1	0.58	28.2	0.88
	115	シスプラチン+ペメトレキセド	6.9	(0.43-0.78)	28.2	(0.66-1.17)
LUX Lung6	242	アファチニブ	11	0.28	23.1	0.93
	124	シスプラチン+ゲムシタビン	5.6	(0.20-0.39)	23.5	(0.72-1.22)

図 2 EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の初回治療で EGFR, チロシンキナーゼ阻害剤とプラチナ併用療法を比較した第Ⅲ相試験。

こととなった。

現在までに EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC を対象として EGFR 阻害剤とプラチナ併用療法を比較した第Ⅲ相試験が複数報告されている。

いずれの試験においても EGFR 阻害剤群が無増悪生存期間で有意に良好な結果であった。そのため肺癌診療ガイドラインでは、EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC に対する初回治療は EGFR 阻害剤を標準治療として推奨している。

一方で、EGFR 阻害剤は奏効したほとんどすべての患者で投与開始 1～数年前後で耐性を示すため、耐性克服の治療戦略が新たな問題となっている。EGFR 阻害剤の耐性機序として T790M における EGFR 遺伝子変異の関与が 50%-60% に及ぶと報告されている。オシメルチニブは、この耐性化の克服のために開発された第三世代の EGFR 阻害剤で、T790M 変異を有する非小細胞肺癌に対して効果が示された¹⁸⁾。EGFR 阻害剤に耐性となり、腫瘍再生検で T790M の耐性変異を認めた症例に対してオシメルチニブの安全性および有効性を検証した AURA1 試験および AURA2 試験でその奏効率は 66.1%、無増悪生存期間の中央値は 9.7 カ月であった。また、オシメルチニブは脳血液関門を通ることができるため、脳転移を有する症例においても有効性があることが示唆されている。これらの結果を踏まえて初回治療におけるオシメルチニブの有効性を検証する FLAURA 試験が実施された。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌を対象に、標準治療であるゲフィチニブあるいはエルロチニブとオシメルチニブを head to head で比較した第Ⅲ相試験である¹⁹⁾。主要評価項目の無増悪生存期間は有意にオシメルチニブ群で良好であった (18.9 カ月 vs 10.2 カ月、ハザード=0.50, $p<0.001$)。本試験の結果から、現在では EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の 1 次療法としてオシメルチニブが使用可能となっている。

2) ALK 阻害剤

ALK も癌増殖に関わるチロシンキナーゼの 1 種である。ALK 阻害剤は、ALK の ATP 結合部位に特異的に結合することにより、ALK のリン酸化を阻害し、ALK 由来の生存シグナル伝達を抑制する薬剤である。ALK 遺伝子転座を有する割合は NSCLC 全体の約 4% と言われている。

ALK 阻害剤の中で、本邦において初めて承認されたのはクリゾチニブであるが、ALK キナーゼ活性を選択的かつより強力に阻害する第二世代の ALK 阻害薬アレクチニブが開発された。本邦での ALK 遺伝子転座陽性肺癌を対象にしたアレクチニブの第Ⅰ/Ⅱ相試験 (AF-001JP 試験) では、46 例全例で腫瘍縮小を認め、奏効率は 93.5% (95% 信頼区間: 82.1%-98.6%) と極めて良好な抗腫瘍効果を示した²⁰⁾。二つ目の第二世代の ALK 阻害薬であるセリチニブも、高い抗腫瘍効果が示されている²¹⁾。その後、本邦で

未治療 ALK 陽性肺癌を対象としたクリゾチニブに対するアレクチニブの効果を検証する head to head の第Ⅲ相試験 J-ALEX 試験が行われ、アレクチニブの優越性が証明された²²⁾。本試験は世界に先駆けて ALK 阻害剤どうしの直接比較試験の結果を日本から発信し、標的 (ALK) の同じ阻害剤でも、その薬の特性によって臨床効果に大きな差を認めることを実証した。

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌が EGFR 阻害剤に奏効後、不応になると同様にアレクチニブも一定期間奏功したあとにやがて治療抵抗性となる。アレクチニブに対する耐性獲得のメカニズムとしては、ALK 融合遺伝子そのものによる耐性、二次的な耐性遺伝子の出現や ALK 融合遺伝子のコピー数の増加などが知られている。その他の機序としては ALK 以外のバイパス経路の活性化による耐性も報告されている。今後、ALK 阻害剤に耐性後の再生検の研究が必要になってくると考えられる。

3) 新しい治療標的と分子標的薬の開発

EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子が発見されてから、治療標的となる新たなドライバー遺伝子変異を同定する試みが世界中で行われている。発癌能がきわめて強いがん遺伝子の場合には細胞の生存・増殖が、がん遺伝子産物の機能に依存しており、そのような遺伝子産物の機能を阻害する薬剤は、EGFR 阻害剤、ALK 阻害剤のように、従来の抗癌剤を凌駕する治療効果を発揮することがわかってきた。最近では、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異、RET 融合遺伝子など新たな治療標的となり得るドライバー遺伝子が相次いで同定されており、臨床試験において分子標的薬の有効性が示されている。ALK 阻害剤として開発されたクリゾチニブは、ALK 阻害活性以外に ROS1 阻害活性も有しているため、ROS1 融合遺伝子に対してクリゾチニブの有効性が第Ⅱ相試験で示され、すでに臨床導入されている。

5. がん免疫療法

数年前から癌免疫療法という新しい治療が台頭してきた。癌細胞は免疫機能にブレーキをかけて免疫細胞からの攻撃を阻止していることが分かっている。そこで、癌細胞によるブレーキを解除することで免疫細胞の機能を再び活性化して癌細胞を攻撃できるようにする新たな治療法が考えられた。免疫チェックポイント阻害薬は、「免疫チェックポイント」と呼ばれているブレーキ役部分の PD-1 とそのリガンドの PD-L1 との結合を阻害するモノクローナル抗体である。

これまでの免疫チェックポイント阻害剤の臨床開発の経緯から、まず 2 次療法から筆を進めたい。

1) 2 次療法

Checkmate017 は進行扁平上皮癌に対する二次治療と

して、抗 PD-1 抗体であるニボルマブとドセタキセルを比較した第Ⅲ相試験である²³⁾。主要評価項目の全生存期間は有意にニボルマブ群で良好であった (9.2 カ月 vs 6.0 カ月, ハザード=0.59, $p=0.00025$)。奏効率は 20%, 9% とニボルマブ群において有意に高く ($p=0.0083$)。無増悪生存期間もニボルマブ群で有意に良好であった (3.5 カ月 vs 2.8 カ月, ハザード=0.62, $p=0.0004$)。毒性に関しては, grade3 以上の有害事象は 7% と 57% で, ニボルマブ群において頻度が少ない結果であった。PD-L1 陽性細胞を 28-8 抗体にて評価した PD-L1 発現割合のサブグループ解析において, PD-L1 発現の有無・程度にかかわらず, 全生存期間と無増悪生存期間ともにニボルマブ群で良好な結果であった。

その後, KEYNOTE-010 試験でもうひとつの抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブの有用性が²⁴⁾, OAK 試験では抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブの有効性がいずれもドセタキセルと比較して生存延長効果が証明された²⁵⁾ (図 3)。

ニボルマブとは対照的に, ペムブロリズマブとアテゾリズマブの治療においては, PD-L1 発現評価がバイオマーカーとして有用であることが示唆された。PD-L1 陽性細胞は, 22C3 抗体 (ペムブロリズマブ), SP142 抗体 (アテゾリズマブ) にて評価された。

2) 1 次療法

KEYNOTE-010 試験の結果から, 22C3 抗体による PD-L1 陽性腫瘍細胞 (tumor proportion score; TPS) 割合 50% 以上の腫瘍を有する患者を対象とした 1 次療法で, ペムブロリズマブ単独とプラチナ併用療法を比較する第Ⅲ相試験の KEYNOTE-024 試験が実施された。主要評価項目の無増悪生存期間は有意にペムブロリズマブ単独群で良好であった (10.3 カ月 vs 6.0 カ月, ハザード=0.50, $p<0.001$)²⁶⁾。奏効率は 44.8% vs 27.8% とペムブロリズマブ

単独群において有意に高く, PD 後にはクロスオーバーが許容されており, 化学療法群は再発治療でペムブロリズマブを使用したにもかかわらず全生存期間でもペムブロリズマブ単独群が有意に良好であった (ハザード=0.60, $p=0.005$)。本結果から, EGFR, ALK 陰性, PD-L1TPS 50% 以上の非小細胞肺がんの 1 次療法として, ペムブロリズマブ単独が勧められるようになった。

3) 併用療法

PD-L1 発現の有無に関わらず, さらに 1 次療法の治療成績の向上を目指して, 化学療法との併用による臨床試験が多く実施されている。2018 年米国臨床腫瘍学会で示されたように (図 4 に示すように), 複数の臨床試験で免疫チェックポイント阻害剤と化学療法の併用療法が生存期間あるいは無増悪生存期間の延長に関して化学療法を凌駕した結果であった²⁷⁻²⁹⁾。今後, 免疫チェックポイント阻害剤を含む併用療法が 1 次治療の中心になっていくことが予想される。

4) 副作用

免疫チェックポイント阻害剤は, 従来の化学療法と比べて重篤な有害事象の頻度は低いと言われているが, 今まであまり経験することがなかった, 過度の免疫反応に起因する有害事象 (免疫関連有害事象 immune-related AE; irAE) が発現することがあり, 早期発見および適切なマネジメントが必要である。特に注意を要する副作用として, 間質性肺炎, 大腸炎・重度の下痢, 肝機能障害・肝炎, 神経障害, 重度の皮膚障害, infusion reaction, 重症筋無力症・筋炎, 1 型糖尿病, 甲状腺機能障害, 腎障害, 脳炎, 静脈血栓塞栓症などがある。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合は, 他の要因を除外すること, また副作用の重篤度に基づいて, 免疫チェックポイント阻害剤の投与を中止し, 副腎皮質ステロイドの投与を検討し, 必要であればホルモン補充療法等を開始する必要がある。

試験の名称	症例数	薬剤	生存期間 (月)	ハザード比	無増悪生存期間 (月)	ハザード比
Checkmate 017 (扁平上皮癌)	135	ニボルマブ	9.2	0.59	3.5	0.62
	137	ドセタキセル	6.0		2.8	
Checkmate 057 (非扁平上皮癌)	292	ニボルマブ	12.2	0.73	2.3	0.92
	290	ドセタキセル	9.4		4.2	
KEYNOTE 010 (全症例)	344	ペムブロリズマブ 2 mg/kg	10.4	0.71	3.9	0.88
	346	ペムブロリズマブ 10 mg/kg	12.7	0.61	4.0	0.79
	343	ドセタキセル	8.5		4.0	
KEYNOTE 010 (PD-L1 $\geq$ 50%)	139	ペムブロリズマブ 2 mg/kg	14.9	0.54	5.0	0.59
	151	ペムブロリズマブ 10 mg/kg	17.3	0.50	5.2	0.59
	152	ドセタキセル	8.2		4.1	
OAK	425	アテゾリズマブ	13.8	0.73	2.8	0.95
	425	ドセタキセル	9.6		4.0	

図 3 免疫チェックポイント阻害剤の 2 次療法の有用性。免疫チェックポイント阻害剤とドセタキセルを比較した第Ⅲ相試験。

試験の名称	症例数	薬剤	生存期間 (月)	ハザード比	無増悪生存期間 (月)	ハザード比
Checkmate 227		ニボルマブ				
		ニボルマブ+イビリマブ			7.2 (TMB $\geq$ 10/Mb)	
	177	ニボルマブ+プラチナ併用			5.6	0.74
	186	プラチナ併用			4.7	
KEYNOTE 189	410	ペムプロリズマブ+プラチナ /PEM	NR	0.49	8.8	0.52
	206	プラチナ /PEM	11.3		4.9	
KEYNOTE 407	278	ペムプロリズマブ+CBDCA/PTX (nabPTX)	15.9	0.64	6.4	0.56
	281	CBDCA/PTX (nabPTX)	11.3		4.8	
IMpower131	343	アテゾリズマブ+CBDCA/PTX (nabPTX)	14.0	0.96	6.3	0.71
	340	CBDCA/PTX (nabPTX)	13.9		5.6	
Impower150	359	アテゾリズマブ+CBDCA/PTX+Bev	19.2	0.78	8.3	0.59
		アテゾリズマブ+CBDCA/PTX				
	337	CBDCA/PTX+Bev	14.7		6.8	

図4 免疫チェックポイント阻害剤の併用療法の有用性. 免疫チェックポイント阻害剤の併用療法とプラチナ併用療法を比較した第Ⅲ相試験.

5) 今後の展望

免疫チェックポイント阻害剤は、従来の治療とは作用機序が異なり、治療の経過・有害事象も異なることが分かってきている。非小細胞肺癌の標準治療である分子標的薬は、投与初期に非常に高い効果が認められるが、1年前後で再発するケースが多い。一方、免疫チェックポイント阻害薬は患者自身の免疫機能を利用して癌を攻撃するため、投与初期の効果はそれほど高くないものの、一度効果が発現するとその効果が長期に持続するという特徴がある。

免疫チェックポイント阻害剤は、有効かつ有望な薬剤であるが、効果の乏しい症例があること、また予想困難で多彩な副作用が発現する点や、今後増大が予想される医療費の問題から、同薬剤のバイオマーカーを見つけるのは喫緊の課題である。対象選択におけるPD-L1発現評価の有用性は示されてきているが、tumor mutation burdenなどもバイオマーカーとして有望であり³⁰⁾、さらなる検討や解析が必要である。

6. おわりに

これまでの肺がんの治療について概説した。2002年に分子標的治療薬が、2015年にがん免疫チェックポイント阻害剤が登場し、肺癌治療をめぐる環境は大きく変化してきた。より最適な治療法の確立には引き続き臨床試験が不可欠であることは論を俟たない。免疫療法に関しては、今後より高い効果を目指したがん免疫療法と他剤の併用療法や、よりの確な効果予測因子の同定が進められている。

文 献

- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine

2002;346:92-98.

- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551.
- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2009;374:1432-1440.
- Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 2006;24:3657-3663.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18:2095-2103.
- Hasegawa Y, Kawaguchi T, Kubo A, et al. Ethnic difference in hematological toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy: a pooled analysis on Asian versus non-Asian in phase II and III clinical trials. J Thorac Oncol 2011;6:1881-1888.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589-1597.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353:123-132.
- Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients

- with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:981-988.
- 10) Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol* 2014;32:1902-1908.
 - 11) Nokihara H, Lu S, Mok TSK, et al. Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (East Asia S-1 Trial in Lung Cancer). *Ann Oncol* 2017;28:2698-2706.
 - 12) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
 - 13) Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-673.
 - 14) Kawaguchi T, Koh Y, Ando M, et al. Prospective analysis of oncogenic driver mutations and environmental factors: Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study. *J Clin Oncol* 2016;34:2247-2257.
 - 15) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
 - 16) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-2388.
 - 17) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-128.
 - 18) Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-1699.
 - 19) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-125.
 - 20) Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:590-598.
 - 21) Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016;34:2866-2873.
 - 22) Nokihara H, Hida T, Kondo M, et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from the J-ALEX study. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl).
 - 23) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135.
 - 24) Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
 - 25) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-265.
 - 26) Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
 - 27) Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-2104.
 - 28) Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092.
 - 29) Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301.
 - 30) Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124-128.

加齢黄斑変性におけるゲノム研究と precision medicine への展望

本 田 茂

大阪市立大学大学院医学研究科 視覚病態学

Genome Study and Precision Medicine for Age-related Macular Degeneration

Shigeru Honda

(Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Osaka City University Graduate School of Medicine)

Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of central vision loss in the elderly in industrialized countries including Japan. In particular, exudative AMD (exAMD) is a serious phenotype of AMD which is mostly treated with anti-vascular endothelial growth factor agents in current clinical practice. However, photodynamic therapy is known to be effective in certain cases which have beneficial factors for this therapy. Recently, several genetic association studies have disclosed the molecular mechanisms of AMD and some genetic information could be used to predict the outcomes of several interventions for exAMD. In this review article, an overview of clinical aspects and genetic predisposition of AMD are described. Then, future perspective for a precision medicine of AMD is discussed.

要 約

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration; AMD) はわが国を含む先進国における主要な中途失明原因である。中でも滲出型 AMD (exudative AMD; exAMD) は重症型とされ、現在は抗血管内皮増殖因子療法が治療の主体となっている。しかしながら、適応症例を選べば光線力学療法も有力な治療手段となる事が知られている。近年の遺伝子関連研究によって AMD の分子メカニズムが解明されつつあるが、これらの遺伝情報は様々な治療の予後を予測する上でも有用である。この総説では AMD の臨床的特徴および遺伝因子を概説すると共に、AMD 医療における precision medicine の導入に向けた展望について述べる。

Key Word: 加齢黄斑変性 (AMD), 感受性遺伝子, 補体 H 因子, *ARMS2/HTRA1*, 抗血管内皮増殖因子療法, 光線力学療法, Precision medicine

1. はじめに

最近の医学会ではゲノム情報を用いた precision medicine についての議論が活発化している。特にがん治療の現場において、治療の効果と副作用のバランスを推測する上でゲノム情報は大きな役割を果たしているが、眼科領域でもゲノム情報の応用が期待される大変重要な疾患がある。加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration; AMD) のゲノム研究は世界をあげて推進されたヒトゲノム計画における最大の成功例の一つであり、ある報告では AMD に関連する遺伝子多型 3 種類の累積オッズ比は 70 倍を超えるとされ他の疾患に比べて群を抜いている¹⁾。そのため、

AMD に対しては遺伝情報を用いた個別化医療の展開が期待されており、筆者もその実現に向けた努力を続けている。本稿では AMD 医療の現状と precision medicine への取り組みについて概説する。

2. わが国における AMD の現状

AMD は加齢を基盤に発症する典型的な加齢疾患の一つであるが、現在わが国における有病率は前駆病変まで含むと 40 歳以上人口の約 10% とされている²⁾。この数字は今後わが国の更なる高齢化に伴い、ますます増加することが予想される。前駆病変では自覚症状がない場合も多く見ら

れるが、一旦発症すれば無治療では不可逆的に視力低下が進行し、多くが2年以内に矯正視力0.1以下に陥る。AMDによる中心視力の喪失は不慮の事故を起こす危険性と共に、読み書き能力を著しく低下させ、高齢者の社会適合を困難にし、意欲の低下など社会的問題を引き起こすリスクをはらんでいる。

3. AMDの臨床型における人種差

臨床的にAMDは大きく二つの病型に分類される。一つは欧米に多い萎縮型であるが、これは黄斑（網膜の中心部）の細胞が進行性に萎縮するタイプで視力は徐々に低下して行く。それに比べてわが国においては殆ど（約90%）が急速に進行し、視力予後の不良な滲出型（図1）の症例で占められている。また、欧米においてはAMDの男女比はやや女性が多いのに比べ、わが国では男性患者が女性患者の約3倍となっている。滲出型AMDはその臨床像をもとにさらに典型AMD（typical AMD; tAMD）とその特殊型とされるポリープ状脈絡膜血管症（polypoidal choroidal vasculopathy; PCV）、網膜血管腫状増殖（retinal angiomatous proliferation; RAP）の3型に細分類されるが、欧米では滲出型AMDのおよそ9割がtAMDであるのに対し、わが国ではPCVの症例が約半数を占める。これら3つの病型は臨床的に異なる自然経過や治療への反応性を示すが、各々の病態を引き起こすメカニズムについて

では未だ不明な点が多い。

4. 滲出型AMDの各臨床型の特徴

組織学的に滲出型AMDの原因は脈絡膜における血管新生（choroidal neovascularization; CNV）である（図2）。黄斑下で発生したCNVがその内側にあるブルッフ膜を貫通して網膜色素上皮細胞（retinal pigment epithelium; RPE）層の下、さらにはPRE層も突き破って網膜下に広がり、出血などの滲出性変化を呈することで徐々に視細胞の障害をきたし、視力低下や変視症（ものが歪んで見える）を引き起こす。AMDの特殊型であるPCVではポリープ状血管病巣を含む脈絡膜異常血管がRPE下（ブルッフ膜内）に生じ、初期の視力低下は軽度であるが、時に急激な出血性変化を起こして著しい視力障害を来す。もう一つの特特殊型であるRAPは滲出型AMDの3%～5%を占め、初期の血管新生が黄斑部の網膜血管から起こることが特徴とされているが、進行するとCNVも生じるためAMDの範疇に分類されている。殆どが両眼性に発症し、また多くの治療に抵抗性であるため難治である。

5. 最近のAMD治療の進歩と変遷

平成16年にわが国で光感受性物質の静注と非発熱レーザーの眼底照射を組み合わせた光線力学的療法（photodynamic therapy; PDT）が導入されてからは、そ

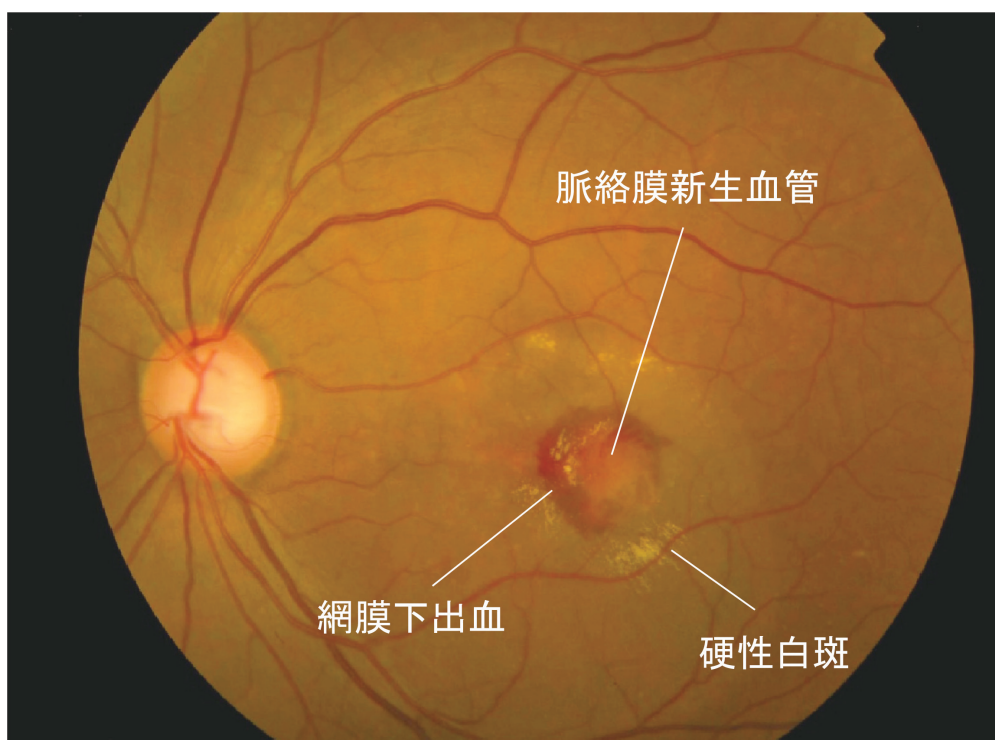


図1 滲出型AMDの眼底像

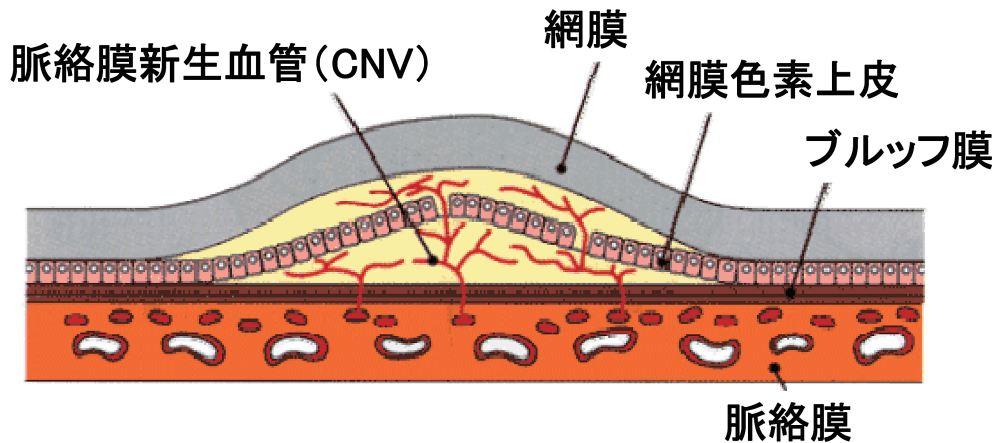


図2 滲出型 AMD の病理

れまでのレーザー凝固術や手術療法などに替わって滲出型 AMD の第一選択治療になった。PDT は多くの患者の視力維持に貢献できた一方で、無効例が少なからず存在することや治療後早期の視力低下や出血増強など考慮すべき合併症も明らかになった。後に抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 療法が登場すると、欧米では前向きランダム化比較対象試験において抗 VEGF 療法の視力維持・改善効果が PDT のそれを有意に上回ったため³⁾、evidence-based medicine (EBM) の原則に基づきそれ以降現在まで PDT は殆ど行なわれていない。抗 VEGF 療法はわが国でも平成 20 年から 24 年にかけて 3 種の製剤が導入され、現在滲出型 AMD に対する第一選択治療として広く行なわれている。しかしながら、わが国では PDT も依然重要な治療法として使用されている。それは PDT が、欧米に少なくわが国に多い PCV への優れた病巣縮小効果を有しているからである⁴⁾。最近の報告では PCV に対して抗 VEGF 療法に PDT を併用する

ことで、より優れた治療成績（視力改善）と治療頻度の減少が得られるとされている⁵⁾。先に述べたように、AMD の病態や治療効果には民族特異的、さらに言えば個人特有の要因が関与しているということが解明されつつあり、AMD 治療に関する一連の事象は欧米の臨床試験の結果がそのままわが国の実情に当てはまるとは限らないことを示唆している。

6. AMD のゲノム研究

AMD は元来、加齢や喫煙による後天的疾患と考えられていたが、今世紀に入ってからその遺伝的素因に注目が集まった。2005 年から以降に補体 H 因子 (*complement factor H*; *CFH*) をはじめとする補体系の遺伝子多型と AMD の関連に関する報告が相次いでなされ⁶⁻⁸⁾、それ以外にも数々の AMD 感受性遺伝子が発見された (表 1)。現在では、AMD はありふれた疾患 (common disease) の中で最も遺伝因子の影響が強い疾患の一つとされている。

表 1 今までに報告された滲出型 AMD の感受性遺伝子

遺伝子	染色体位置	主な働き
<i>CFH</i>	1q32	免疫 (補体系)
<i>ARMS2/HTRA1</i>	10q26	細胞間基質代謝
<i>C3</i>	19p13	免疫 (補体系)
<i>C2-CFB-SKIV2L</i>	6p21	免疫 (補体系)
<i>ApoE</i>	19q13	脂質代謝
<i>CFHR1-3</i>	1q32	免疫 (補体系)
<i>TIMP3</i>	22q12	細胞間基質代謝
<i>CFI</i>	4q25	免疫 (補体系)
<i>LIPC</i>	15q21	脂質代謝
<i>CETP</i>	16q21	脂質代謝
<i>CD36</i>	7q11	脂質代謝
<i>TNFRSF10A</i>	8p21	アポトーシス
<i>VEGFA</i>	6p21	血管新生
<i>FRK/COL10A1</i>	6q22	血管新生

AMD 感受性遺伝子の代表である CFH は炎症における補体代替経路に介在する液性補体調節因子であり、CFI を介した C3b の不活性化や C3b-Bb 複合体から Bb を引き離すことによって補体経路を抑制する働きがある。C-reactive protein (CRP) と結合すると CFH の補体経路抑制能が増す事が報告されているが、CFH Y402H 多型は CRP との結合部位に存在し、402H 型 (リスクタイプ) は 402Y 型に比べて CRP との結合性が低いことが示されている。つまり、CFH の 402H 型は相対的に補体経路の抑制能が低下し、慢性炎症が亢進するという病態が考えられる。また、CFH I62V 多型は C3b との結合に関与し、こちらも CFH の働きに影響しているものと思われる。最近では CFH が脈絡膜厚の制御に関与している可能性も指摘されており^{9,10)}、AMD の病態に深くかかわっている事がうかがわれる。AMD のゲノム研究で判明したもう一つ重要な感受性遺伝子は *age-related maculopathy susceptibility 2* (ARMS2) と *high-temperature requirement factor A1* (HTRA1) という 10 番染色体上で隣接した二つの遺伝子である^{11,12)}。両遺伝子は強い連鎖不平衡にあるため、どちらの分子が実質的に AMD の病態に絡んでいるのか、あるいは両者共に重要な役割を果たしているのかは遺伝統計学的に鑑別する事は困難であり、様々な角度から研究した報告も出されているが未だに結論は出ていない。ただ、HTRA1 のトランスジェニックマウスでは網膜下沈着物やブルッフ膜の変化および脈絡膜血管新生など AMD 様の眼底所見を呈する事

が報告されている¹³⁻¹⁵⁾。現在までに報告された AMD 関連遺伝子群を元に推測される AMD の病態を図 3 に示した。

7. AMD の表現型と遺伝子型

AMD の表現型と遺伝子多型の関連解析をした報告も多数見られる。代表的なものとしては上記 ARMS2 A69S 多型と AMD 病変の大きさの関連を示した報告が複数あり、いずれもリスクアレルを所有すると病変が大きくなるというものであった¹⁶⁻¹⁸⁾。また同遺伝子のリスクアレルが多くなるほど脈絡膜が薄いという報告もなされている。また、滲出型 AMD を臨床的所見によって典型 AMD と PCV というサブタイプに分類して各遺伝子多型との関連を検討した報告も多数あり、両者の感受性遺伝子の多くは共通しているものの、幾つかの相違点も指摘されている。例えば ARMS2/HTRA1 の遺伝子多型において典型 AMD と PCV のマイナーアレル頻度にはメタ解析で有意差を認めた¹⁹⁾。また、最近では RhoGEF and PH domain containing 6 (FGD6) 遺伝子におけるまれなミスセンス SNP rs77466370 (Lys329Arg 置換) が PCV との関連はあるものの典型 AMD との関連は見られなかったとする報告がある²⁰⁾。FGD6 は細胞の極性や VEGF のシグナル経路に関与すると考えられており、両サブタイプの病態の違いに関与している可能性が示唆される。一方で、PCV 内にはインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見を基にしたサブタイプ (Type 1 PCV と Type 2 PCV) が存在することが提唱され²¹⁾、この

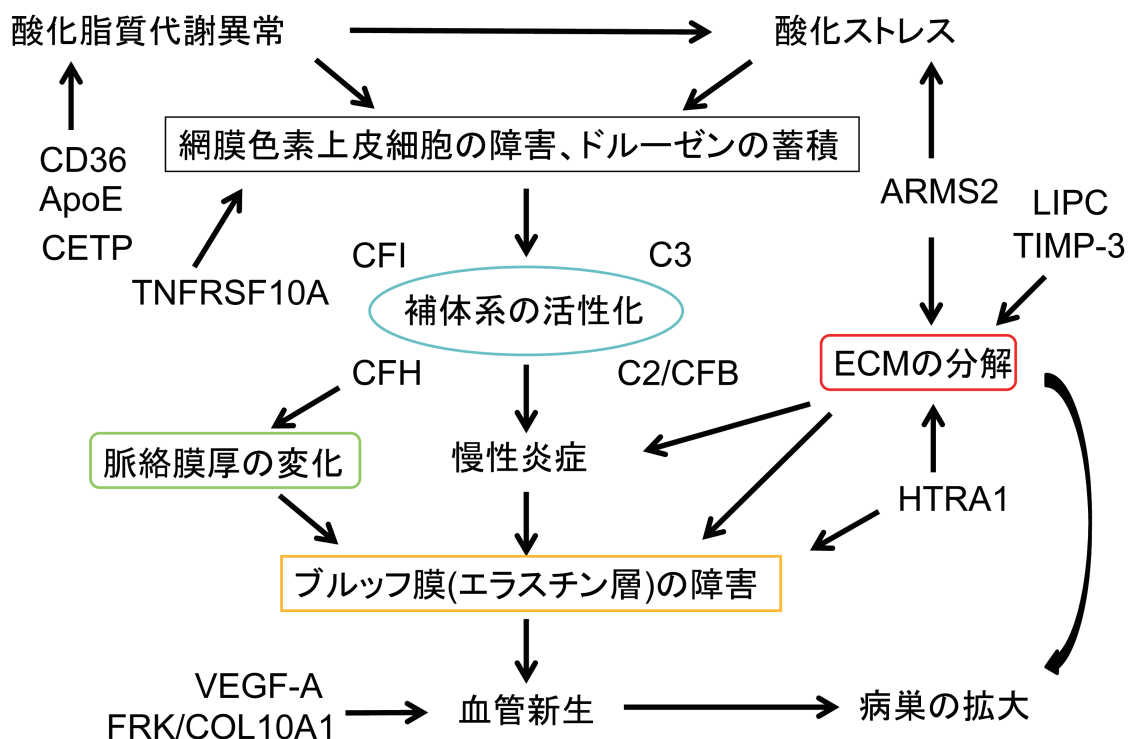


図3 報告された感受性遺伝子群から推測する AMD の病態

2つのPCVサブタイプ間で遺伝子多型の差異があるかどうかを検証された。その結果、Type 1 PCVとARMS2 A69S多型には非常に強い関連がみられたのに対し、Type 2 PCVとの間に関連はみられなかった^{22,23)}。このことは臨床的に細分類される各滲出型AMDの病型が見た目の違いだけではなく、その病態に遺伝因子を伴っていることを示唆しており、AMDという疾患を理解する大きなヒントになると思われる。

8. 遺伝子多型情報を応用したAMDの治療

現在、医療界全般にわたって遺伝情報を活用したprecision medicineの導入が進んでいるが、上述のように病態に遺伝因子が強くかわるAMDの医療は最も遺伝情報を活用しやすい分野と考えられるため、AMDにおけるprecision medicineは近い将来の現実になることが予想される。遺伝子研究結果を起点にした病態解明によって様々な分子標的治療の開発が期待される一方で、現存する治療法の効果と高い相関を示す遺伝子多型がある場合には、その情報を利用することで不要あるいは不適当な治療を避け、治療効率を高める事ができる。最近の報告ではAMDの感受性遺伝子はPDTや抗VEGF療法などの治療効果にも関連しているとされており、例えば日本人を対象にした研究ではARMS2/HTRA1における特定のSNPとPDTの効果には強い相関が認められる²⁴⁾ (図4)。またCFHに

おける特定のSNPがPDTおよび抗VEGF療法の効果に対して相反する関連を持つことも明らかになり^{25,26)}、これは治療選択において重要な情報となり得る。現在、我々は各AMD患者に対する治療方針の決定に遺伝情報を取り入れる前向き試験を計画中であり、眼科領域における最初のprecision medicineの確立を目指している。

9. おわりに

ゲノム研究の進歩によって殆どの疾患には遺伝因子が存在し、それが病勢や治療効果に影響する事が分かってきた現在、遺伝情報を活用したprecision medicineの導入はわが国の医療における必然の流れと思われる。その中でもAMD医療は最も遺伝情報を活用しやすい分野と考えられるため、AMDにおけるprecision medicineは近い将来の現実になることが予想される。

文 献

- 1) Mori K, Gehlbach PL, Kabasawa S, et al. Coding and noncoding variants in the CFH gene and cigarette smoking influence the risk of age-related macular degeneration in a Japanese population. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48:5315-5319.
- 2) Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, et al. Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study.

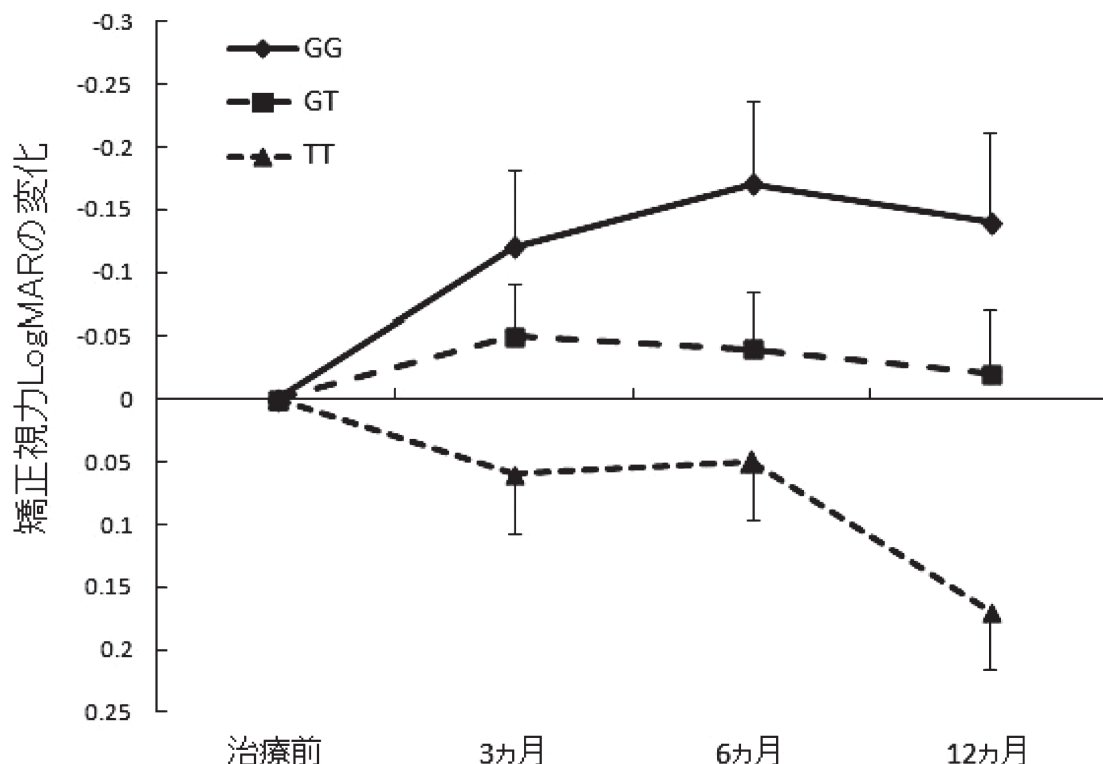


図4 AMDに対する光線力学療法後の視力経過とARMS2 A69S多型

- Ophthalmology 2009;116:2135-2140.
- 3) Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
 - 4) Akaza E, Yuzawa M, Matsumoto Y, et al. Role of photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:270-277.
 - 5) Koh A, Lai TYY, Takahashi K, et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:1206-1213.
 - 6) Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-421.
 - 7) Maller J, George S, Purcell S, et al. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:1055-1059.
 - 8) Mori K, Gehlbach PL, Kabasawa S, et al. Coding and noncoding variants in the CFH gene and cigarette smoking influence the risk of age-related macular degeneration in a Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5315-5319.
 - 9) Yoneyama S, Sakurada Y, Kikushima W, et al. Genetic factors associated with choroidal vascular hyperpermeability and subfoveal choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2016;36:1535-1541.
 - 10) Hosoda Y, Yoshikawa M, Miyake M, et al. *CFH* and *VIPR2* as susceptibility loci in choroidal thickness and pachychoroid disease central serous chorioretinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:6261-6266.
 - 11) Dewan A, Liu M, Hartman S, et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:989-992.
 - 12) Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:992-993.
 - 13) Vierkotten S, Muether PS, Fauser S. Overexpression of HTRA1 leads to ultrastructural changes in the elastic layer of Bruch's membrane via cleavage of extracellular matrix components. *PLoS One* 2011;6:e22959.
 - 14) Kumar S, Berriochoa Z, Ambati BK, et al. Angiographic features of transgenic mice with increased expression of human serine protease HTRA1 in retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3842-3850.
 - 15) Nakayama M, Iejima D, Akahori M, et al. Overexpression of HtrA1 and exposure to mainstream cigarette smoke leads to choroidal neovascularization and subretinal deposits in aged mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:6514-6523.
 - 16) Kondo N, Honda S, Ishibashi K, et al. LOC387715/HTRA1 variants in polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration in a Japanese population. *Am J Ophthalmol* 2007;144:608-612.
 - 17) Gotoh N, Yamada R, Nakanishi H, et al. Correlation between CFH Y402H and HTRA1 rs11200638 genotype to typical exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy phenotype in the Japanese population. *Clin Exp Ophthalmol* 2008;36:437-442.
 - 18) Sakurada Y, Kubota T, Imasawa M, et al. Angiographic lesion size associated with LOC387715 A69S genotype in subfoveal polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2009;29:1522-1526.
 - 19) Yanagisawa S, Kondo N, Miki A, et al. Difference between age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the hereditary contribution of the A69S variant of the age-related maculopathy susceptibility 2 gene (ARMS2). *Mol Vis* 2011;17:3574-3582.
 - 20) Huang L, Zhang H, Cheng CY, et al. A missense variant in FGD6 confers increased risk of polypoidal choroidal vasculopathy. *Nat Genet* 2016;48:640-647.
 - 21) Kawamura A, Yuzawa M, Mori R, et al. Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e474-481.
 - 22) Tanaka K, Nakayama T, Mori R, et al. Associations of complement factor H (CFH) and age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) genotypes with subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7441-7444.
 - 23) Miki A, Honda S, Kondo N, et al. The association of age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) and complement factor H (CFH) variants with two angiographic subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmic Genet* 2013;34:146-150.
 - 24) Bessho H, Honda S, Kondo N, et al. The association of ARMS2 polymorphisms with phenotype in typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Mol Vis* 2011;17:977-982.
 - 25) Bessho H, Honda S, Kondo N, et al. Positive association of *complement factor H* gene variants with the effect of photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology* 2011;2:122.
 - 26) Nischler C, Oberkofler H, Ortner C, et al. Complement factor H Y402H gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e344-349.

子供たちの健やかな成長のために

濱 崎 考 史

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学

To Support Healthy Child Development

Takashi Hamazaki

(Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine)

Abstract

Human babies are born helpless, cannot creep and speak. Medical care for the newborns are far different from practices for adults patients, who usually visit hospital with chief complaints. During the newborn period, there are great opportunities to prevent or detect certain disease conditions early before having irreversible mental and physical damages. Phenylketonuria (PKU) is an exemplary case having the benefit from newborn screening program. Japan launched nation-wide newborn screening for PKU in 1977. Since then, over 600 patients with PKU were saved from severe mental retardation. Many rare diseases, however, are waiting to be on newborn screening program and their diagnosis are delayed due to the rarity even though new treatment options are available. Recent advances in DNA sequencing technologies make possible to diagnose previously undiagnosed patients. In Japan, Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD) launched in 2015 by collaborating with many rare disease specialists. DNA sequencing technologies are also revealing how human genetic variations associate with differential health risks, disease susceptibilities and drug responses. Such information is now expected to help evaluate individual health risks, design personalized health plans and treat patients with precision. It is still challenging, however, to understand how such genetic variations cause the phenotypic alterations in pathobiologies and treatment response. Human induced pluripotent stem cell (iPSC) technologies are emerging as a promising strategy to fill the knowledge gaps between genetic association studies and underlying molecular mechanisms.

要 約

赤ちゃんは自分では何もできない状態で生まれ、一般的な主訴があって受診する成人での診療と全くことなる医療が必要となる。この新生児期には、不可逆的な障がいを引き起こす前に診断ができる大きな可能性を秘めている。その代表的な疾患は、フェニルケトン尿症 (Phenylketonuria; PKU) である。日本では 1977 年に新生児マススクリーニングが開始となり、これまでに 600 人以上の患者が、重篤な精神発達遅滞を免れることができた。しかし、未だ新生児スクリーニングに加えられない疾患があり、稀少な疾患であるが故に診断が遅れ、新規治療法があるにもかかわらず、治療の機会が失われている。近年のゲノム解析技術の革新により、これまで未診断であった患者の診断が可能となってきた。2015 年、日本で未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases; IRUD) が立ち上がり、多くの稀少疾患専門医との連携診療体制が整いつつある。ゲノム解析技術の進歩により、個々の遺伝子の多型による健康への影響や、薬に対する反応性を予測することも可能になってきた。一方、ゲノム情報の総体としての表現型を評価することは現在も困難であり、一つのツールとして、iPS 細胞を用いた疾患モデルが注目されており、ゲノム研究からの成果から推測される分子メカニズムを実証することが期待される。

Key Word: 新生児スクリーニング, フェニルケトン尿症, 希少難病, ゲノム医療, プレシジョンメディスン, iPS 細胞

1. はじめに

成人での医療行為は、何らかの体の不調に気づき、症状に関する訴え“主訴”があって成立することが多い。しかし、新生児期の医療では訴えを聞くことはなく、医療者が全身をこまかくチェックし、身体計測、哺乳状態、皮膚色、聴診、筋トーン、反射、外表奇形などから異常がないか早期発見に務める。また、虐待やネグレクトも増加しており、養育環境にリスクがないか出生前の妊娠中からのアセスメント、産後の母親の児への関わり方の観察も重要となる。医学的なエビデンスに基づき、新生児期にさまざまな予防的な介入が行われている。例えば、ビタミンKの投与は、全新生児に行われ、頭蓋内出血、腸管出血の予防に寄与している。それ以外にも、黄疸のスクリーニング、聴覚スクリーニング、胆道閉鎖症の便色スクリーニングなども行われている。それらに加えて日本では、先天性の代謝・内分泌疾患を対象とした新生児マススクリーニング事業が50年近く実施されてきた¹⁾。

2. 新生児マススクリーニングの歴史

新生児マススクリーニングが成立する契機となった疾患は、症状が出る前に治療できれば、通常の社会的生活が営むことが可能であるものであった。症状に気づいてから病院を受診した場合には不可逆的な障がいですでに來しており、健康的な生活を営むことが困難となる。症状が出る前に検査をするので、対象はできるだけ広範囲、理想的には

出生児全員が望ましい。そのためコストを考えると検査法は安価で、かつ、高い精度が求められる。さらに、症状がない新生児に検査を行うので大きな侵襲を伴う検査は避けなければならない。1950年頃、癌研究者であったロバートガスリー博士は、彼の息子に発達の障害があり、さらに姪も出生後、知的な障がいが発達したこと、病院を受診しフェニルケトン尿症(Phenylketonuria; PKU)との診断を受けた。もし早く診断されていれば、障がいは軽度あるいは防ぎえたことを知り、そのことを契機に、彼自身の研究手法を応用したPKUを発症する前に診断する安価で簡便なスクリーニング検査法を1961年に開発した²⁾。その方法は、生後5日目の新生児のかかとから少量の血液を濾紙に採取し、乾燥後、常温にて郵送して検査センターに集めて、大量の検体を一度に検査することができ、非常に効率のよい検査であった。日本では、1960年代から大阪市立大学医学部小児科の大浦敏明博士がPKUの治療を先駆的におこなっていたことから、米国での新生児マススクリーニングの開始に遅れをとらずに、1977年から全国で開始することができた。このガスリー検査は、見逃しがほぼない精度の高い検査で、日本では今日までに600名以上の患者がこの検査にて早期に診断、発症前に治療され、重篤な知的障がいを回避することができている。日本ではPKUも含めた、先天性の代謝・内分泌疾患の6疾患のスクリーニングが1970年代から実施が開始となっている¹⁾ (Fig. 1)。

Major milestones of PKU in Japan

- 1960s Dr Oura first treated PKU & BH₄ deficiency patient
- 1977 Newborn screening was launched (6 diseases)
- 1999 Dr Kure first reported BH₄-responsive PKU
- 2007 Pilot MS/MS screening program was launched
- 2009 provisional guideline for BH₄-responsive PKU was published
- 2013 Nationwide MS/MS screening screening program started (~23 diseases)
- 2015 JSIMD published clinical guideline for PKU

Fig. 1 Major milestones of PKU in Japan.

3. 拡大スクリーニングの時代

ガスリー検査は、フェニルアラニン要求性をもつ枯草菌を用い、乾燥濾紙血中のPheを検出する原理であった。他のアミノ酸や代謝産物を同時測定はできないため、液体クロマトグラフィーで複数の物質をカラム分離して検出する手法へとその後移行する。1990年代以降、質量分析技術の実用化に伴いタンデムマス法が開発された。タンデムマス法では、煩雑なカラムによる分離を必要とせず、質量分析器に2台連続して通すことで、生体試料中の代謝産物を一度に多数の物質（50種類以上）を短時間（数分）で検出することが可能となった。日本は、米国より導入が遅れていたが、島根大学の山口清次博士らがパイロット研究を立ち上げ、大阪はパイロット研究に参加することで2007年よりタンデムマス法によるスクリーニングを開始できた。この方法により、6疾患であった対象疾患が20疾患以上に飛躍的に拡大することとなる。新たに追加された疾患には、有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症など乳幼児突然死の原因となる疾患が多く含まれている³⁾。2008年、財政難であえぐ大阪府は、財政再建プログラム試案の中で、この新生児マススクリーニング事業を廃止することを検討することを議題にかかげたが、患者団体からの強い廃止反対の要望により撤回された。廃止が検討されたという残念な事実、この事業自体が一般市民には重要性があまり認知されていないことを反映していると考えられる。また、このような母子保健事業は、地域格差を生まないよう国レベルでの運営が理想と思われるが、現在も地方自治体単位の裁量に任されている。2012年に厚生労働省はようやく、この拡大タンデムマススクリーニングを全国の自治体も実施するよう通達した。現在では、全国の自治体で実施されているが、全国規模の追跡調査は、自治体ごとの個人情報保護の壁に阻まれて、実態把握が難しく、がん登録制度のような国レベルでのレジストリー制度の整備が望まれる。

4. 希少難病は稀ではない

新生児マススクリーニングの対象となる疾患は、個々の発症頻度は数万出生に1人と非常に頻度は低い。ほとんどが酵素欠損などで、劣性遺伝形式の遺伝病である。ゲノム解析の技術革新により、これまで原因不明であった疾患の原因遺伝子が次々と同定され、2018年現在、Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) のデータベース上の集計では、表現型と責任遺伝子の関係が明らかとなっている遺伝性疾患は5000種類以上に増加している。ヒトの遺伝子は2万種類程度なので、今後もさらに増加するものと予想される。このような遺伝性疾患の原因となる遺伝子変異の一般集団における保因者頻度を計算してみると、例えば、4万出生に1人発生する疾患では、保因者頻

度は100人に1人となる。また、網羅的なゲノム解析が数万円程度の安価にできるようになり、検査すると誰もが、少なくとも200種類以上の遺伝子の片方に変異があり、何らかの遺伝性疾患の保因者であると言える。別の統計では、稀少疾患の有病率は全体として100人に1人という意見もある。従って、稀少難病は個々には稀だが、全体としては決して稀ではなく、多くの未診断例も存在するものと推定されている。遺伝性の稀少難病の多くは、乳児・小児期発症の疾患であるが、責任遺伝子が同定されることで、成人でも、それまで別の疾患と思われていたり、疾患と認識されていなかった病態が実は、同じ責任遺伝子による遅発例、軽症例であったと明らかとなる場合が増えてきている。つまり従来の疾患概念として連続性があり、小児科と成人科で分けることは難しく、稀少難病に対して小児科・成人科の連携した診療体制の整備が望まれる。

5. 治療可能な稀少難病が増えている

稀少難病は、稀であるためその疾患を研究する研究者が少なく、病態や治療法の開発は難しい現実がある。そのため、診断がつかなくても、治療法がないという状況も多かった。ゲノム研究や生命工学の急速な進歩にともない、そのような難病に光があたる時代となってきた。米国では、国家レベルでの稀少難病研究のコンソーシアム、ネットワークが形成されている。日本でも、多くの難病研究班が厚生労働省や国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受けて研究活動を行なっている。2014年には難病法的大幅な改正があり、従来の特定疾患56疾患から、指定難病として、331疾患が対象となり患者支援と治療薬の開発へのインセンティブ（オーファンドラッグの認定など）が与えられるようになった。例えば、PKUの治療法に関しては、1953年にビッケル博士が食事中的フェニルアラニンを除去する食事療法を開発した。これにより先に述べた新生児マススクリーニングが開始される前提条件としての治療可能な疾患として確立された。しかし、現実的には、極端なタンパク摂取制限と不足する窒素源を補うためのフェニルアラニンを除去したアミノ酸粉末ミルクの摂取は、想像以上に困難で生活の質を低下させている。以前は、乳幼児期、小児期は厳格な食事療法が必要といわれ、成人期には緩和される傾向にあったが、成人期の研究により、食事療法の中断による脳高次機能の低下、抑うつなどの精神症状が出現することが明らかとなってきた。1999年に、東北大学の呉博士がPKUの責任酵素であるフェニルアラニン水酸化酵素の補酵素であるテトラヒドロbiopterinを大量投与することで、残存酵素活性が上昇し、食事療法が緩和できる現象を初めて報告した。2008年にテトラヒドロbiopterin療法として日本で承認された。しかし、この治療法が有効なのは、PKU患者の30%程度で

稀少難病の新規治療の開発の進歩に伴い、早期に診断することが望まれているが、個々の疾患は稀少であり、その

疾患を経験した医師が診察する可能性は低く、多くの場合、未診断か、症状が進行した段階でようやく診断される現実がある。従って、新生児マススクリーニングの要件を満たす、すなわち、確立した治療法があり、早期に診断することで予後が改善し、比較的安価で、精度の高いスクリーニング法がある疾患に関しては、現行のスクリーニングに追加していく動きが活発に行われている。当科でも、当院出生の児で検査の同意が得られた場合にライソゾーム病の一部の疾患のなかで、治療法のあるムコ多糖症、ポンペ病のスクリーニングのパイロット研究を行なった。同様に、いくつかの大学、研究所でもパイロット研究が進行しているが、研究費での運用は資金面では継続困難な状況に直面している。また国や自治体は社会での認知が低いことを反映し、積極的ではなく、全国レベルでのスクリーニングの拡大には高いハードルが存在する。そのため、現状、治療法があるが、症状がでてから病院を受診する場合は手遅れになる。受診してもなかなか診断がつかない難病につ

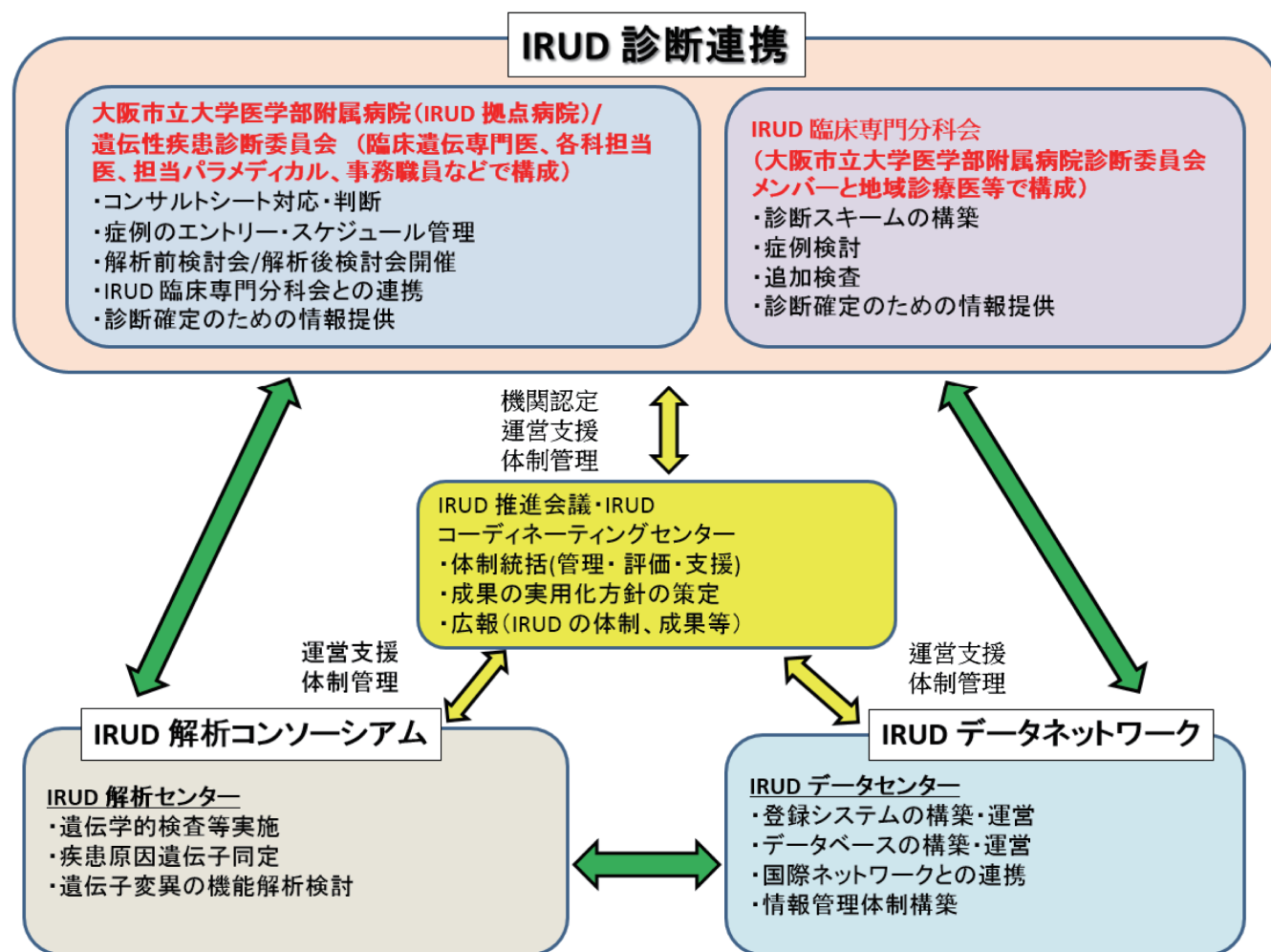


Fig. 2 Schematic workflow of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD) operation. The role of Osaka City University was mainly described.

いて、出生時に希望する家族が費用を払って検査するオプションスクリーニングとして実施される方向に進んでいる⁵⁾。このような状況が一般的となると、分娩する地域、施設で受けられるサービスに格差が生じることになるとも言える。日本では、自己負担のなく適切にその後の診断、治療が受けられる公的な全国規模の新生児スクリーニングとしては、2012年から全国的に6疾患からやっと約20疾患に拡大されたが、米国では現在50疾患以上がすでに対象となっており、国民が等しく受けられる制度改革が望まれる。現在、難病研究班では、新規のスクリーニングをどのような基準で追加すべきかのガイドラインの試案を策定中である⁶⁾。

スクリーニングにより早期に発見、診断できる疾患はまだまだ限られており、多くの稀少難病が疑われる患者は、未診断のまま診断への長い道のりを乗り越えなくてはならない。2015年に発足したAMEDの事業の中核の一つとして、未診断例の診断を行う体制を整備してきた。通常の診療で診断がつかず、遺伝的要因が考えられる患者を対象として、先端的なゲノム解析を行い、何らかの異常を認めた場合に、該当する稀少難病の専門家、難病研究班と連携して確定診断やその後のフォローアップ体制を現在整えている⁷⁾。大阪市立大学も未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases; IRUD)の拠点病院の一つとして参画し活動を行なっている(Fig. 2)。これまでにIRUDを通じて、既存の稀少難病と診断された例

はもちろんのこと、新規の遺伝性疾患の発見につながった例も報告されている⁸⁾。

7. ゲノム解析の今後の課題

ゲノムDNAの配列自体は安価に解析できるようになり、塩基配列の違いを検出すること自体は容易になった。しかし、配列の違いから病気を理解することはまだまだ研究すべき課題が残されている。“塩基配列の違い”は、疾患とは関係しない部分で大いに異なる。例えば、血液型も遺伝子の配列の違いにより、A型、B型、O型、AB型に表現型に分かれるが、この配列の違いはいずれも一般集団の健常者に頻度が高く認められるので、遺伝子多型と呼ばれる。これまでの概念としては、“多型”は疾病とは関連がないもの、一方、稀少疾患の責任遺伝子で見つかる配列の違いは、一般集団での出現頻度は低く“変異”と呼ばれる。しかし、変異(mutation)も多型(polymorphism)も本質的には、ゲノムDNAの配列の違い(variant)であり、一人一人にとっては、それらの組み合わせで表現型が決定される。ここで、何を問題として指摘したいのかというと、疾患が疑われて、ゲノム解析により配列の違いを検索すると通常、300万箇所ものvariantが検出される。そのほとんどは、一般集団では100人1人以上の頻度で見つかる“多型”である。それらの“多型”を除いても数百箇所以上のvariantが候補として残る。候補のvariantのうち実際に臨床経過を説明しうるものを絞り込むことは

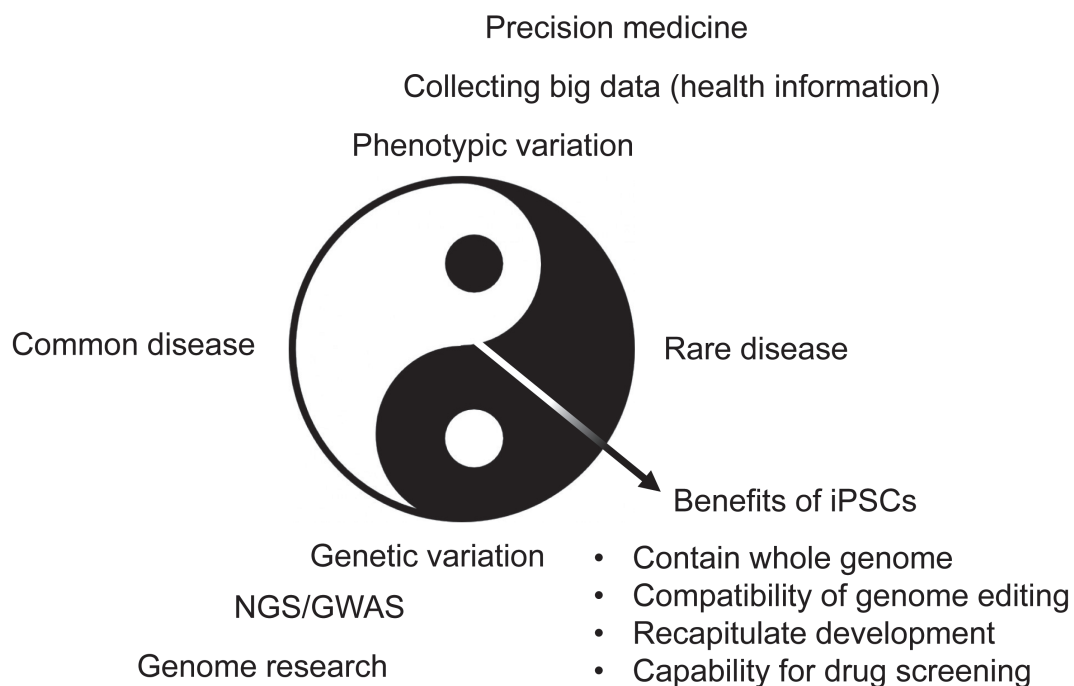


Fig. 3 Each person has a unique set of variants that contribute to susceptibility and protection for both common & rare disorders. Human iPSCs provide a unique opportunity to dissect molecular mechanisms underlying these genotype-phenotype associations.

まだまだ手作業で行われており、さらに多くの臨床データとゲノム情報が結合したデータの蓄積が不足している。稀少疾患の診断の過程では“多型”は疾病とは関連がないものとして、無視しているが、2000年以降のSingle Nucleotide Polymorphism (SNP) アレイの技術開発により、遺伝子多型と健康とのリスクの関連性について大規模な研究、いわゆる、ゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Studies; GWAS) が盛んに行われた。その結果、“多型”も少なからず、さまざまな疾病リスクに寄与していることが明らかになっている。そして、究極的には、成人病という頻度の高い疾患も一人一人のゲノム情報を解析してみるとその特性 (生活習慣改善の介入の効果、降圧薬の反応性、動脈硬化のリスクなど) が一人一人異なることがわかるようになりつつある⁹⁾。個々には稀な存在とも言える。逆に稀少疾患においては、責任遺伝子に既知の変異が同定されるのにも関わらず、未発症例は存在し、責任遺伝子の影響を代償する別の修飾遺伝子群の存在が示唆されている¹⁰⁾。この事実はゲノム上の配列の違いの影響は、個々の遺伝子の機能解析のみでは、予測することは難しく、個人個人のゲノム情報全体の表現型を評価するツールやデータベースの構築が期待される。ヒトゲノム情報の影響の総体を評価する一つのツールとして、iPS細胞を用いた疾患モデルが注目されており、当初は稀少疾患の研究のツールとして有用性が次々としめされたが、現在は、成人病などの頻度の高い疾病の研究への応用が拡大している (Fig. 3)。一般集団での、性別、人種、血圧や健康に関する情報とリンクしたヒトiPS細胞の大規模なバイオバンクがすでに米国では構築されており研究者が利用できる体制がある¹¹⁾。これらの研究の発展により、個人の違いをより精密に考慮した医療の提供、プレジジョンメディスンが実用化されるものと期待される¹²⁾。

文 献

- 1) Kitagawa T. Newborn screening for inborn errors of metabolism in Japan. A history of the development of newborn screening. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;10 Suppl 1:8-25.
- 2) Guthrie R. The introduction of newborn screening for phenylketonuria. A personal history. *Eur J Pediatr* 1996; 155:S4-5.
- 3) Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep* 2018;16:5-10.
- 4) Harding CO, Amato RS, Stuy M, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: a pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab* 2018;124:20-26.
- 5) Oda E, Tanaka T, Migita O, et al. Newborn screening for Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab* 2011;104:560-565.
- 6) Bombard Y, Miller FA, Hayeems RZ, et al. Reconsidering reproductive benefit through newborn screening: a systematic review of guidelines on preconception, prenatal and newborn screening. *Eur J Hum Genet* 2010;18:751-760.
- 7) Adachi T, Kawamura K, Furusawa Y, et al. Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): towards an end to the diagnostic odyssey. *Eur J Hum Genet* 2017;25:1025-1028.
- 8) Takenouchi T, Okamoto N, Ida S, et al. Further evidence of a mutation in *CDC42* as a cause of a recognizable syndromic form of thrombocytopenia. *Am J Med Genet A* 2016;170A:852-855.
- 9) Welter D, MacArthur J, Morales J, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res* 2014;42:D1001-1006.
- 10) Chen R, Shi L, Hakenberg J, et al. Analysis of 589,306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases. *Nat Biotechnol* 2016;34: 531-538.
- 11) Hamazaki T, El Rouby N, Fredette NC, et al. Concise review: induced pluripotent stem cell research in the era of precision medicine. *Stem Cells* 2017;35:545-550.
- 12) Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;372:793-795.

真性多血症と本態性血小板増加症患者における 包括的な血漿サイトカインプロファイルの相違

高 桑 輝 人*

大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学

Different Plasma Cytokine Profiles in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia

Teruhito Takakuwa

(Department of Hematology, Osaka City University Graduate School of Medicine)

Abstract

[Objective] It is known that plasma cytokine levels increase in myeloproliferative neoplasms (MPN), but the differences of cytokine profiles in each type of MPN or Janus kinase 2 (JAK2) V617F mutation status are still unknown. Therefore, in this study, we compared the plasma cytokine levels and clinical manifestations in patients with polycythemia vera (PV) and essential thrombocythosis (ET) as a function of their JAK2V617F status.

[Materials and Methods] Sixty-eight patients diagnosed with MPN, who visited the Department of Hematology, Osaka City University Hospital from July to November 2013, were entered into the study. Thirty-eight patients had PV, and twenty-three patients had ET. We collected information on symptoms, age, sex, and history of thrombohemorrhagic complications at the time of blood sampling. Cytokine levels were measured using Bio-Plex Pro™ assays.

[Results] In comparison to PV, a significant increase in IL-12, IL-17, FGF basic, MCP-1, MIP-1α, PDGF-bb, and TNF-α was measured in the ET patients, whereas there was no significant difference except for IP-10 between JAK2 positive and negative patients. Next, in the group at high risk of thrombosis, aged 60 years or older and JAK2 positive, seventeen cytokine levels (IL-1β, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, G-CSF, IFN-γ, IP-10, MIP-1α, TNF-α, and VEGF) showed a significant increase. In addition, patients with clinical symptoms such as pruritus and rash showed significantly high levels of IL-5.

[Conclusions] Various inflammatory cytokines were elevated in the group at high risk of thrombosis and management of cytokine levels may lead to a reduced risk of thrombotic complications and mortality.

要 約

【目的】 骨髄増殖性疾患（MPN）では血漿サイトカインレベルが上昇することが知られているが、各病型におけるサイトカインの関与や JAK2V617F 変異の有無による相違は未だ不明である。本研究では真性多血症（PV）および本態性血小板増加症（ET）患者において、サイトカイン、ケモカインが JAK2V617F 変異の有無、さらには臨床症状にどう関与するか検討するために、血漿中のサイトカイン、ケモカインを包括的に測定し、比較検討した。

【対象と方法】 対象は 2013 年 7 月 1 日から 2013 年 11 月 30 日までの間に大阪市立大学医学部附属病院血液内科外来を受診した PV 38 例、ET 23 例の合計 61 例の患者である。対象患者より同意取得後、血清、血漿を採取し、採血時の自覚症状、年齢、性別、病歴など情報を収集した。サイトカイン、ケモカインは Bio-Rad 社の Bio-PlexPro™ Assays を用いて測定を行った。

【結果】 ET は PV に比べて、IL-12、IL-17、FGF basic、MCP-1、MIP-1α、PDGF-bb、TNF-α が有意に高値であったが、JAK2V617F 変異の有無による 2 群比較では、IP-10 を除いて有意な差は認められなかった。また、年齢 60 歳以上かつ JAK2 変異陽性である血栓症のハイリスク群ではローリスク群と比較して、IL-1β、IL-1ra、IL-2、IL-4、IL-5、

* 大阪市立大学大学院医学研究科臨床医科学専攻（血液腫瘍制御学）課程修了
受付 平成 29 年 8 月 30 日、受理 平成 29 年 11 月 28 日

IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, G-CSF, IFN- γ , IP-10, MIP-1 α , TNF- α , VEGF の 17 種類において有意に高値を示した。さらに、掻痒感や皮疹などの臨床症状を有する有症状群は無症状群と比較して、IL-5 が高値であった。

【結論】血栓症のハイリスク群において炎症性サイトカインを含む種々のサイトカイン、ケモカインが高値を示しており、サイトカインレベルのコントロールが血栓症の発症や死亡リスクの軽減につながる可能性がある。

Key Word: Polycythemia vera, Essential thrombocytosis, Myeloproliferative neoplasms, JAK2, Cytokine

略語: MPN; myeloproliferative neoplasms, PV; polycythemia vera, ET; essential thrombocytosis, **JAK2**; Janus activating kinase 2

緒 言

骨髓増殖性疾患 (myeloid proliferative neoplasm; MPN) は造血幹細胞の異常によりクローナルな増殖がおこる疾患群で、遺伝子変異が病態の背景にあるとされる。MPN の代表的疾患としては真性多血症 (polycythemia vera; PV), 本態性血小板増加症 (essential thrombocythemia; ET) が挙げられる。これらの疾患は Janus activating kinase 2 (JAK2) V617F 変異の頻度が高く¹⁾, MPN の疾患形成に重要な役割を果たしていることが知られている。JAK2V617F 変異は、JAK2 の恒常的な活性化を生じることにより、サイトカインの感受性の増加や、サイトカイン非依存性に増殖シグナルを伝達して細胞増殖を引き起こす²⁾。JAK2V617F 変異は疾患形成に非常に重要な変異であるが、JAK2V617F 変異がない MPN も存在し、同じ JAK2V617F 変異であっても PV と ET では病態が異なることから、この変異のみでは病態を完全に説明することはできない³⁾。

また、MPN では血漿サイトカインレベルの上昇が知られているが⁴⁾, MPN における血中のサイトカインレベルの上昇が、MPN における病型形成にどのように関わっているかは十分解明されておらず、PV と ET でサイトカインプロファイルが異なっている可能性も考えられる。血中のサイトカインレベルが上昇する機序としては、JAK2 依存性のサイトカインの活性化、サイトカインネットワークや autocrine loop などの機序の存在の可能性が議論されはじめているが⁵⁾, 増殖した細胞数と血漿サイトカインレベルが必ずしも相関しておらず²⁵⁾, MPN における JAK2V617F 変異と血漿サイトカインレベル上昇との関係は、未だ不明である。

実際、JAK1/2 阻害剤による治療では治療前に上昇していたサイトカインは抑制されるが、JAK2 選択的阻害剤では炎症性サイトカインの変化は見られなかったという報告があり⁶⁻⁸⁾, MPN において JAK2 の活性化が直接、サイトカインの産生や分泌増加に関与していない可能性もある。

本研究では、MPN の表現型、JAK2V617F 変異の有無、臨床症状の有無によってサイトカイン、ケモカインプロ

ファイルの相違があるか否かを検討するために、PV, ET 患者を対象として、血漿中のサイトカイン、ケモカインを包括的に測定し、JAK2V617F 変異陽性例、陰性例両者におけるサイトカイン、ケモカインのプロファイルを比較検討した。

対 象 と 方 法

1. 対象

対象は 2013 年 7 月 1 日から 2013 年 11 月 30 日までの間に大阪市立大学医学部附属病院血液内科外来を受診した、PV 38 例、ET 23 例の合計 61 例の患者である。診断基準は診断年に応じて米国真性赤血球増加症研究グループの基準^{9,10)}, 2001 年 WHO 分類¹¹⁾, 2008 年 WHO 分類¹²⁾ を用いた。対象者には本研究の主旨を十分に説明した上で、書面による同意を得ている。本研究は大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を得ている (承認番号 2578)。

2. 方法

対象患者より同意取得後、血清、血漿を採取し、採血時の自他覚症状 (掻痒感、皮疹、頭痛、その他の疼痛、腹部膨満感、全身倦怠感、脾腫)、年齢、性別、病歴 (発症年月日、既往歴、内服歴) の情報を収集した。症状の有無については患者アンケートを行い、情報を得た。一般血液生化学検査項目として血算、乳酸脱水素酵素 (LD)、総ビリルビン、間接ビリルビン、C 反応性蛋白 (CRP) を測定した。JAK2V617F の変異の有無は次項の通り遺伝子解析装置を用いて測定した。サイトカイン、ケモカイン濃度を測定するための患者検体は 1600×g の遠心力、20 分、4℃ で分離し、血漿を -80℃ で凍結保存した。

1) i-densy™ IS-5320 による Quenching Probe を用いた、Tm 解析による JAK 遺伝子変異解析

JAK2V617F 変異は、患者全血を用い、変異の有無を遺伝子解析装置 i-densy™ IS-5320 (ARKRAY inc., Kyoto, Japan) を用いて測定した¹³⁾。i-densy は Quenching Probe (QProbe) を用いた Tm 解析法によって変異の有無を検出する (QProbe 法)¹³⁾。JAK2V617F 変異に相補的な QProbe を設計すると陰性の場合、DNA 結合が弱くな

Table 1 Clinical characteristics and cytokine levels of Polycythemia vera and Essential thrombocythemia patients

Characteristics	Polycythemia vera (n=38)		Essential thrombocythemia (n=23)		p value
	Median	range	Median	range	
Age	63	32-84	66	26-80	0.333
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	96	43-336	78	29-237	0.176
Basophil ($/\mu\text{L}$)	128	0-4624	57	0-192	0.024
Eosinophil ($/\mu\text{L}$)	249	0-1302	142	0-1040	0.133
Neutrophil ($/\mu\text{L}$)	6093	272-28560	4911	1711-19197	0.291
Lymphocyte ($/\mu\text{L}$)	1772	630-4400	1909	576-3619	0.712
Monocyte ($/\mu\text{L}$)	428	150-4243	359	0-678	0.123
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	5.75	3.62-8.85	3.75	2.56-6.99	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	14.3	10.7-21.2	13.3	9.3-15.3	0.001
Hematocrit (%)	46.1	32.6-67.2	39.3	28.7-51.0	<0.001
Reticulocyte ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	7.99	3.93-16.2	5.47	3.52-10.3	0.002
Platelets ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	31.4	6.3-100	56.6	34.7-109	<0.001
LD (IU/L)	259	141-1060	215	160-333	0.274
Total-Bilirubin (mg/dL)	0.7	0.4-1.6	0.65	0.4-1.4	0.804
Direct-Bilirubin (mg/dL)	0.2	0.2-0.5	0.2	0.1-0.4	0.573
CRP (mg/dL)	0.06	0.01-0.89	0.05	0.01-0.21	0.562

Cytokine	Median (pg/mL)	Range (pg/mL)	Median (pg/mL)	Range (pg/mL)	p value
IL-1 β	1.56	0.52-14.1	2.68	0.59-12.4	0.087
IL-1ra	135	26.0-3385	226	59.1-2173	0.051
IL-2	0	0-382	4.47	0-74.1	0.085
IL-4	1.54	0.25-15.4	2.21	0.44-12.7	0.125
IL-5	6.94	1.65-57.0	10.2	2.16-74.2	0.118
IL-6	4.82	1.13-59.2	8.23	2.42-54.9	0.116
IL-7	4.43	0.71-37.7	6.71	1.59-35.3	0.087
IL-8	11.1	2.47-79.5	17.4	3.32-85.4	0.178
IL-9	5.19	0-1185	7.36	0.6-98.3	0.102
IL-10	8.01	0.5-142	17.0	0.23-102	0.059
IL-12	16.5	1.45-1771	28.4	5.64-296	0.032
IL-13	6.25	0.70-39.6	6.61	2.74-25.1	0.503
IL-15	0	0-105	0	0-12.9	0.736
IL-17	22.3	0-3240	68.6	0-621	0.014
Eotaxin	0.75	0-717	14.8	0-154	0.147
FGF basic	39.8	0-1639	63.4	17.3-232	0.004
G-CSF	55.1	3.02-617	75.9	9.87-312	0.209
GM-CSF	22.1	0-1166	26.2	0-497	0.552
IFN- γ	71.5	10.2-713	84.2	34.5-681	0.051
IP-10	265	77.2-1469	215	89.2-1728	0.122
MCP-1	14.9	0-80.5	26.5	0-87.4	0.025
MIP-1 α	3.21	0.97-200	5.55	1.07-19.5	0.015
PDGF-bb	406	80.2-2280	593	76.5-2719	0.019
MIP-1 β	38.8	14.7-196	36.0	12.4-77.0	0.988
TNF- α	36.2	6.34-786	63.4	10-389	0.045
VEGF	14.3	0-808	27.3	3.9-91.9	0.061

WBC, white blood cells; RBC, red blood cells; LD, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; FGF, fibroblast growth factor; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; IFN, interferon; IP-10, interferon gamma-induced protein 10; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MIP, macrophage inflammatory protein; PDGF, platelet derived growth factor; TNF- α , tumor necrosis factor; and VEGF, vascular endothelial growth factor.

Table 2 Clinical manifestations in patients with PV and ET

	itching	skin rash	headache	other pain	abdominal distention	weakness	splenomegaly
PV (n=38)	7	2	4	2	4	5	4
ET (n=22)	5	2	2	4	1	5	1

PV, polycythemia vera; and ET, essential thrombocythemia.

Table 3 Comparison of plasma cytokine levels in symptomatic and asymptomatic patients

Cytokine	symptomatic patients (n=23)		asymptomatic patients (n=37)		p value
	Median (pg/mL)	Range (pg/mL)	Median (pg/mL)	Range (pg/mL)	
IL-5	10.3	2.85-74.2	6.64	1.65-57.0	0.047
IL-7	5.87	1.93-35.3	4.2	0.71-37.7	0.072
G-CSF	67.6	11.4-312	51.5	3.02-617	0.090
IP-10	274	129-1448	232	77.2-1728	0.069
MIP-1 β	43.6	15.0-77.0	31.6	12.4-196.3	0.072
TNF- α	52.2	9.03-340	33.4	6.34-786	0.099

IL, interleukin; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; IP-10, interferon gamma-induced protein 10; MIP, macrophage inflammatory protein; and TNF- α , tumor necrosis factor.

り Tm 値が低下するため、蛍光検出される温度の差を利用して変異の有無を確認した。

2) サイトカイン、ケモカイン濃度の測定

Bio-Rad 社の Bio-PlexPro™ Assays を用いて 27 種類のサイトカイン、ケモカイン [IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MIP-1 α , MIP-1 β , IP-10, Eotaxin, RANTES, MCP-1, VEGF, FGF basic, PDGF-bb] を測定した¹⁴⁾。-80℃で凍結保存された患者血漿を 31200×g の遠心力、10 分、4℃で分離を行い、上清をサンプルとした。サンプルを Sample Diluent で 4 倍希釈し、50 μ L ずつ duplicate で 96 穴プレートへ入れ、そこへ一次抗体付ビーズを 50 μ L ずつ加え、室温で 60 分間振盪させた。各ウェルを洗浄後、検出用抗体 (ビオチンラベル抗体) を 25 μ L ずつ加え、さらに 30 分振盪させた。最後に各ウェルにストレプトアビジン-フィコエリスリン溶液を 50 μ L ずつ加え、遮光下で 10 分間振盪させ、3 回洗浄した後に Assay Buffer を 125 μ L 加え、Bio-Plex マネージャーソフトウェア ver.6.2 で分析を行った¹⁴⁾。変動係数は TNF- α , IL-2, FGF basic が 16.2%-17.4%, IL-6, IL-8, IL-9, IL-15, GM-CSF, MCP-1, VEGF が 11%-14.5%, その他は全て 10% 未満である¹⁵⁾。

3. 統計

数値はすべて中央値 (median) で示した。患者プロファイル、サイトカイン、ケモカインなどの 2 群比較では

Mann-Whitney test を用いた。統計学的検定には SPSS ver.22.0.0.0 を用い、両側検定で $p < 0.05$ を有意水準とした。

結 果

1. PV と ET の比較

同意を取得できた 61 例の患者のうち、38 例が PV、23 例が ET であった (**Table 1**)。性別は PV で男性 23 例 (61%)、女性 15 例 (39%)、ET で男性 8 例 (35%)、女性 15 例 (65%) であった。年齢中央値は PV で 63 歳、ET で 66 歳と有意差はなかった。両群間で白血球数、LD、総ビリルビン、間接ビリルビン、CRP に有意差はなかったが、好塩基球、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数は PV で有意に高く、血小板数は ET で有意に高かった。検体採取時点で血栓症の既往がある患者は PV で 1 例 (肺塞栓)、ET で 2 例 (ともに足趾血流障害) であった。出血の既往がある患者は PV で 2 例 (消化管出血、鼻出血)、ET で 2 例 (消化管出血、鼻出血) であったが、いずれも軽微であった。両群間で掻痒感、皮疹、頭痛、その他の疼痛、腹部膨満感、全身倦怠感、脾腫の有無に有意差は認めなかった (それぞれ $p = 0.432, 0.582, 0.871, 0.114, 0.432, 0.348, 0.432$) (**Table 2**)。

PV と ET の 2 群において、Bio-Rad 社の Bio-PlexPro™ Assays を用いて 27 種類のサイトカイン、ケモカインを比較した。測定感度未満のものは 0 として処理し、RANTES は 61 例中 55 例 (90.2%) で測定感度以上となったため、

Table 4 Clinical characteristics and cytokine levels according to JAK2 mutation status

Characteristics	JAK2 mutation positive (n=38)		JAK2 mutation negative (n=23)		p value
	Median	range	Median	range	
Age	66	37-84	59	26-80	0.059
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	100	43-336	72	29-125	0.002
Neutrophil ($/\mu\text{L}$)	7699	2150-28560	3739	272-9125	<0.001
Lymphocyte ($/\mu\text{L}$)	1859	576-3619	1788	744-4400	0.55
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	456	256-787	522	306-885	0.771
Hemoglobin (g/dL)	13.6	10.5-18.3	14.6	9.3-21.2	0.447
Platelets ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	48.1	12.6-109.6	35.7	6.3-108.5	0.057

Cytokine	JAK2 mutation positive (n=38)		JAK2 mutation negative (n=23)		p value
	Median (pg/mL)	Range (pg/mL)	Median (pg/mL)	Range (pg/mL)	
IP-10	274	77.2-1728	202	129-530	0.017
TNF- α	41.2	6.34-786	30.4	9.03-340	0.084
VEGF	23.9	3.9-808	10.5	0-91.9	0.063

JAK2, Janus kinase 2; WBC, white blood cells; RBC, red blood cells; IP-10, interferon gamma-induced protein 10; TNF- α , tumor necrosis factor; and VEGF, vascular endothelial growth factor.

分析対象から除外した (Table 1). その結果, 7つのサイトカイン (IL-12, IL17, FGF basic, MCP-1, MIP-1 α , PDGF-bb, TNF- α) で有意差が検出され, いずれも ET で高値を示した. また, IL-1ra, IL-2, IL-7, IL-10, IFN- γ および, VEGF の6つは有意ではないが, ET で高い傾向がみられた (それぞれ, $p=0.051$, 0.085 , 0.087 , 0.059 , 0.051 , 0.061).

PV および ET の患者で掻痒感, 皮疹, 頭痛, その他の疼痛, 腹部膨満感, 全身倦怠感, 脾腫のいずれかを有する患者 (有症状群) といずれも有しない患者 (無症状群) におけるサイトカインレベルを比較した (Table 3). ET 患者 23 例のうち 1 例のみアンケート未回答であった. その結果, 有症状群で IL-5 のレベルが有意に高かった (10.3 pg/mL vs 6.64 pg/mL , $p=0.047$). また, IL-7, G-CSF, IP-10, MIP-1 β , TNF- α は有症状群でやや高い傾向を示した.

2. JAK2 変異の有無による比較

JAK2V617F 変異の陽性率は PV で 63.2% (24 例), ET で 60.8% (14 例) であった (Table 4). 全体では JAK2V617F 変異陽性が 38 例, 陰性が 23 例であり, 年齢中央値はそれぞれ, 66 歳, 59 歳と JAK2V617F 変異陽性群でやや高い傾向がみられた ($p=0.059$). また, JAK2V617F 変異陽性群では白血球数が有意に高く, 特に好中球数が高かった ($p<0.001$). サイトカインの結果は JAK2V617F 変異陽性群で IP-10 が有意に高く (274 pg/mL vs 202 pg/mL , $p=0.017$), TNF- α および VEGF でも高い傾向がみられた (それぞれ, 41.2 pg/mL vs 30.46 pg/mL , $p=0.084$, 23.9 pg/mL vs 10.5 pg/mL , $p=0.063$).

3. 血栓症リスクによる比較

血栓症のリスクによるサイトカインプロファイルの差異を検討した. 血栓症の既往に関しては研究対象とした 61 例中 3 例しかみられず, 比較は困難であったため, 年齢 60 歳以上かつ JAK2V617F 変異陽性である患者を血栓症の high risk, いずれも該当しない, またはいずれか一方のみに該当する患者を血栓症の low risk として 2 群比較を行った. high risk, low risk に該当する患者はそれぞれ 27 名, 34 名で, 年齢中央値はそれぞれ 69 歳, 54 歳であった (Table 5). 2 群間で白血球数, 赤血球数, 血小板数に有意な差はみられなかった. 全 26 種類のサイトカイン, ケモカインのうち, IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, G-CSF, IFN- γ , IP-10, MIP-1 α , TNF- α , VEGF の 17 項目で有意差がみられ, いずれも high risk 群が高値を示した. また, FGF basic, MIP-1 β は有意ではなかったが, やはり high risk で高い傾向を示した.

考 察

本研究で PV と ET のサイトカイン, ケモカインプロファイルを比較したところ, ET で PV に比べて, サイトカイン, ケモカインレベル (IL-12, IL17, FGF basic, MCP-1, MIP-1 α , PDGF-bb, TNF- α) が有意に高値を示していた. このことは, MPN おける病型にサイトカイン, ケモカインプロファイルの違いが関与していることを示唆する. また, 血栓症のリスクによるサイトカインプロファイルの差異を検討し, 血栓のリスクが高い群で IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-

Table 5 Clinical characteristics and cytokine levels according to risk of thrombosis

Characteristics	High risk (n=27)		Low risk (n=34)		p value
	Median	range	Median	range	
Age	69	60-84	54	26-80	<0.001
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	101	46-336	81.5	29-289	0.098
Neutrophil (μL)	8085	2654-28560	5594	1711-24276	0.087
Lymphocyte (μL)	1716	576-3619	1824	744-2730	0.673
RBC ($\times 10^{12}/\mu\text{L}$)	420	324-784	418	256-787	0.366
Hemoglobin (g/dL)	13.6	11.2-17.7	13.4	9.3-18.3	0.236
Platelets ($\times 10^{12}/\mu\text{L}$)	49.4	16.1-110	48.2	12.6-109	0.796

Cytokine	High risk (n=27)		Low risk (n=34)		p value
	Median (pg/mL)	Range (pg/mL)	Median (pg/mL)	Range (pg/mL)	
IL-1 β	2.26	0.71-14.19	1.33	0.52-12.4	0.007
IL-1ra	229	49-3385	123	26.0-2174	0.004
IL-2	6.02	0-382	0	0-74.1	0.004
IL-4	2.34	0.47-15.5	1.46	0.25-12.8	0.017
IL-5	11.1	3.09-57.1	6.77	1.65-74.3	0.014
IL-6	8.2	2.42-59.3	4.18	1.13-54.9	0.003
IL-7	6.39	1.23-37.7	3.82	0.71-33.4	0.002
IL-8	15.5	3.60-85.4	9.14	2.47-84.3	0.009
IL-9	9.31	0.36-209	5.38	0-1186	0.034
IL-10	13.8	2.40-143	6.61	0.23-102	0.017
IL-12	26.0	5.29-1771	16.5	1.45-212	0.021
FGF basic	67.1	12.4-1640	44.5	0-257	0.059
G-CSF	77.9	16.0-618	48.9	3.02-288	0.013
IFN- γ	101	28.2-713	72.2	10.2-681	0.041
IP-10	354	147-1729	201	77.3-530	<0.001
MIP-1 α	5.12	1.59-201	3.05	0.97-19.5	0.004
MIP-1 β	39.3	15.1-196	32.6	12.4-57.6	0.076
TNF- α	56.8	13.0-787	30.8	6.34-340	0.004
VEGF	27.0	3.90-809	10.6	6.34-340	0.003

WBC, white blood cells; RBC, red blood cells; IL, interleukin; FGF, fibroblast growth factor; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; IFN, interferon; IP-10, interferon gamma-induced protein 10; MIP, macrophage inflammatory protein; TNF- α , tumor necrosis factor; and VEGF, vascular endothelial growth factor.

10, IL-12, G-CSF, IFN- γ , IP-10, MIP-1 α , TNF- α , VEGF の 17 種類で有意に高いレベルを示した。血栓症のハイリスク症例で、広範なサイトカイン、ケモカインが高値を示したことは、血栓症形成に様々なサイトカイン、ケモカイン上昇が複合的に関与している可能性を示唆する。一方、JAK2V617F 変異の有無による 2 群比較では、JAK2 変異陽性の群で好中球数が有意に多かったが、IP-10 を除いて、JAK2V617F 変異の有無で血漿中の可溶性因子のレベルに有意な違いが見られなかった。さらに、掻痒感、皮疹、頭痛、その他の疼痛、腹部膨満感、全身倦怠感、脾腫のいずれかを有する患者はいずれも有しない患者と比べ、IL-5 のレベルが有意に高かった。

PV と ET における年齢中央値や男女比などのプロファイルは既に報告と矛盾するものではなかった^{9,16-19)}。PV と比

べ、ET で IFN- γ , MCP-1, PDGF-bb などのサイトカインが有意に高値を示すことが報告されている²⁰⁾、本研究でも同様に ET のサイトカインレベルが有意に高値であった。

活性化した血小板は単独で、または血管内皮細胞との相互作用で種々のサイトカインレベルを引き上げることが知られており²¹⁻²³⁾、ET で複数のサイトカインレベルが上昇していることから、単純に病態を論じることはできないが、本研究で上昇を認めた複数のサイトカインが、PV と ET の病態の差異を反映している可能性はあると考える。PV と ET における血栓性合併症の発生率は報告によって様々であるが、とくに、ET で血栓症が多いという報告はなく、上昇が見られたサイトカインが、ET における血栓形成にどの程度関与しているかは不明である。

JAK2V617F 変異陽性患者は陰性患者と比べ、年齢が高く、白血球数が多いことが報告されており^{24,25)}、本研究でも同様の結果が得られた。一方、今回の我々の結果では、JAK2V617F 変異陽性患者と陰性患者では、IP-10 を除いてほとんどのサイトカインで有意差はなく、JAK2V617F 変異そのものが MPN における血漿中のサイトカインレベル上昇に直接的には寄与していない可能性がある。PV と ET のいずれにも共通する危険因子としては血栓症の既往に加え、白血球数、年齢および JAK2V617F 変異が挙げられるが²⁶⁻³¹⁾、今回の結果からは、JAK2V617F 変異に伴う可溶性因子の上昇よりむしろ、白血球数の増加および活性化や、血小板の活性化が血栓形成に大きく関与している可能性があると考えられる³²⁾。JAK2 はシグナル伝達兼転写活性化因子 3 (STAT3) 経路を介して好中球の活性を上昇させ、STAT5 の経路を介して造血細胞の増殖と分化の調節に重要な役割を果たしていることが報告されており³³⁾、好中球は組織因子経路インヒビターを分解することで、血管内での血栓形成を促進することが知られている³⁴⁾。これは多くの報告で JAK2 変異陽性およびそれに起因する白血球数の増加が血栓症合併のリスク因子になっていることの説明の 1 つになると考える。

一般的に血栓症の危険性が高いとされているのは、年齢 60 歳以上、血栓症の既往、JAK2 変異陽性³⁵⁾ であるが、本研究において年齢 60 歳以上かつ JAK2 変異陽性である血栓症のハイリスク群で、広範なサイトカイン、ケモカインが高値を示した。IL-1 は単球やマクロファージなどによって産生させる炎症性サイトカインとして古くから知られている³⁶⁾。IL-1 は下流で IL-17 や TNF- α などの発現を誘導することによって炎症を誘導する³⁷⁾。IL-12 は NK 細胞を活性化し、IFN- γ の産生を促進し、その IFN- γ はナイーブ T 細胞から Th1 への分化誘導を促進する。そして、Th1 が IL-2、IFN- γ 、TNF- α などのサイトカインを産生する。また、IL-7 は IL-12 と相乗的に作用し、IL-2 および IFN- γ の産生を促進することが知られている³⁸⁾。FGF basic は強力な血管新生因子であり、内皮細胞分裂促進因子であるが、慢性炎症疾患を有する患者で、その血中濃度が増加することが知られている^{39,40)}。MCP-1、MIP-1 α 、RANTES といった CC ケモカインは T リンパ球の活性化に必要なシグナルを提供し、それによって抗原提示を促進し、IL-2 の産生を増加させることが知られている^{41,42)}。これらのサイトカインは近年、眼科領域や脳外科領域、循環器疾患領域で幅広く研究されており、急性冠症候群で MCP-1、MIP-1 α 、RANTES が有意に上昇しているとする報告は興味深い⁴³⁾。なかでも MCP-1 は酸化的損傷によって分泌が亢進され、局所にマクロファージを遊走させることによって、炎症反応を惹起することが知られており⁴⁴⁾、活動性肺結核⁴⁵⁾ や急性膵炎⁴⁶⁾ など、高度の炎症を引き起こ

す疾患で上昇していることが報告されている。これらのサイトカイン、ケモカインが複合的に血栓症の発症に関与している可能性はある。

症状の有無で 2 群比較した際、有症状群で IL-5 が有意に高値であった。IL-5 は好酸球の分化、成熟、維持に不可欠であり⁴⁷⁾、喘息を含めた多くのアレルギー疾患でその病態に関与している⁴⁸⁾。掻痒感や皮疹などのアレルギー様の症状を引き起こした結果を示している可能性はある。今回の研究では MPN の病型や血栓症リスクによる群間比較と比べ、症状の有無による群間比較において有意な差異を示すサイトカイン、ケモカインの項目数は少なく、他の要因が MPN における症状形成に大きく関与している可能性が残る。また、症状出現の閾値には個人差があると考えられ、これが解析結果に影響した可能性もある。

本研究の限界は以下の点である。まず、多重解析によって一部の可溶性因子で偶然有意差が生じた可能性がある。また、横断研究であるため、白血化、血栓症発症やサイトカインの推移を経時的観察できていないため、病態との因果関係を結論づけることは出来ない。さらに、診断年が異なるために、異なる診断基準が用いられており、真に均一な集団ではない可能性がある。しかしながら、これらの限界はあるにしても本研究において、特に血栓症のハイリスク群において広範な可溶性因子で有意差が出ていることは血栓症発症の病態を解明する上で意味のあることと考えている。

血栓症のリスクが高いグループにおいて種々の炎症性サイトカインが上昇しているという事実は今後の治療戦略を立てる上で重要な発見であり、サイトカインレベルのコントロールが血栓症の発症や死亡リスクを軽減させることにつながる可能性がある。また、今後、サイトカインを継続的に観察する追加研究などが行われることによって、病勢や血栓リスクと強く相関する特定のサイトカインが治療のメルクマールになる可能性がある。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、懇切なる御指導、御高閣を賜りました大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学教室、日野雅之教授、中前博久准教授に深甚なる謝意を捧げます。また、御協力頂きました大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学教室の皆様にも厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-1790.
- 2) Reuther GW. JAK2 activation in myeloproliferative neoplasms: a potential role for heterodimeric receptors. *Cell Cycle* 2008;7:714-719.
- 3) Chen E, Beer PA, Godfrey AL, et al. Distinct clinical

- phenotypes associated with JAK2V617F reflect differential STAT1 signaling. *Cancer Cell* 2010;18:524-535.
- 4) Panteli KE, Hatzimichael EC, Bouranta PK, et al. Serum interleukin (IL)-1, IL-2, sIL-2Ra, IL-6 and thrombopoietin levels in patients with chronic myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005;130:709-715.
 - 5) Boissinot M, Cleyrat C, Vilaine M, et al. Anti-inflammatory cytokines hepatocyte growth factor and interleukin-11 are over-expressed in Polycythemia vera and contribute to the growth of clonal erythroblasts independently of JAK2V617F. *Oncogene* 2011;30:990-1001.
 - 6) Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:1117-1127.
 - 7) Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB 018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2010;115:3109-3117.
 - 8) Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2011;29:789-796.
 - 9) Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. *Semin Hematol* 1975;12:339-351.
 - 10) Murphy S, Peterson P, Iland H, et al. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997;34:29-39.
 - 11) Pierre R, Imbert M, Thiele J, et al. Polycythemia vera. WHO Classification of Tumors. In: Jaffe ES. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 3th ed. Lyon: IARC Press, 2001. pp. 32-34.
 - 12) J. Thiele, H.M. Kvasnicka, A. Orazi, et al. Essential thrombocythaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008. pp. 48-50.
 - 13) Tanaka R, Kimura S, Ashihara E, et al. Rapid automated detection of ABL kinase domain mutations in imatinib-resistant patients. *Cancer Lett* 2011;312:228-234.
 - 14) Nakamae H, Koh H, Katayama T, et al. HLA haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using reduced dose of posttransplantation cyclophosphamide for poor-prognosis or refractory leukemia and myelodysplastic syndrome. *Exp Hematol* 2015;43:921-929.e1.
 - 15) Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:383-391.
 - 16) Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27:1874-1881.
 - 17) Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol* 1994; 47:89-93.
 - 18) Gugliotta L, Marchioli R, Fiacchini M, et al. Epidemiological, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood* 1997;90:348a.
 - 19) Srour SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. *Br J Haematol* 2016;174:382-396.
 - 20) Pourcelot E, Trocme C, Mondet J, et al. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients: clinical implications. *Exp Hematol* 2014;42: 360-368.
 - 21) Hawrylowicz CM, Howells GL, Feldmann M. Platelet-derived interleukin 1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. *J Exp Med* 1991;174:785-790.
 - 22) Ripoché J. Blood platelets and inflammation: their relationship with liver and digestive diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:353-357.
 - 23) Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci Rep* 2016;6:32188.
 - 24) Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, et al. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer* 2007;109:2279-2284.
 - 25) Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia* 2008;22:1299-1307.
 - 26) Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012;120:1197-1201.
 - 27) Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 1995;123:656-664.
 - 28) Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23:2224-2232.
 - 29) Gangat N, Strand J, Li CY, et al. Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br J Haematol* 2007;138:354-358.
 - 30) Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012;120:

- 5128-5133; quiz 5252.
- 31) Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J* 2015;5:e369.
 - 32) Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica* 2006;91:169-175.
 - 33) Oku S, Takenaka K, Kuriyama T, et al. JAK2 V617F uses distinct signalling pathways to induce cell proliferation and neutrophil activation. *Br J Haematol* 2010;150:334-344.
 - 34) Ruf W, Ruggeri ZM. Neutrophils release brakes of coagulation. *Nat Med* 2010;16:851-852.
 - 35) Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92:94-108.
 - 36) Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-2147.
 - 37) Nakae S, Saijo S, Horai R, et al. IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:5986-5990.
 - 38) Fry TJ, Mackall CL. Interleukin-7: from bench to clinic. *Blood* 2002;99:3892-3904.
 - 39) Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, et al. VEGF, basic-FGF, and TGF-beta in Crohn's disease and ulcerative colitis: a novel mechanism of chronic intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2001;96:822-828.
 - 40) Gudbjörnsson B, Christofferson R, Larsson A. Synovial concentrations of the angiogenic peptides bFGF and VEGF do not discriminate rheumatoid arthritis from other forms of inflammatory arthritis. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:9-15.
 - 41) Taub DD, Turcovski-Corrales SM, Key ML, et al. Chemokines and T lymphocyte activation: I. Beta chemokines costimulate human T lymphocyte activation in vitro. *J Immunol* 1996;156:2095-2103.
 - 42) Wong M, Fish EN. RANTES and MIP-1alpha activate stats in T cells. *J Biol Chem* 1998;273:309-314.
 - 43) Kobusiak-Prokopowicz M, Orzeszko J, Mazur G, et al. Kinetics of chemokines in acute myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2005;62:301-14; discussion 315-316.
 - 44) Du Z, Wu X, Song M, et al. Oxidative damage induces MCP-1 secretion and macrophage aggregation in age-related macular degeneration (AMD). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:2469-2476.
 - 45) Liang Y, Wang Y, Li H, et al. Evaluation of a whole-blood chemiluminescent immunoassay of IFN- γ , IP-10, and MCP-1 for diagnosis of active pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy patients. *APMIS* 2016;124:856-864.
 - 46) Yang YZ, Xiang Y, Chen M, et al. Clinical significance of dynamic detection for serum levels of MCP-1, TNF- α and IL-8 in patients with acute pancreatitis. *Asian Pac J Trop Med* 2016;9:1111-1114.
 - 47) Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992;79:3101-3109.
 - 48) DeKruyff RH, Yu S, Kim HY, et al. Innate immunity in the lung regulates the development of asthma. *Immunol Rev* 2014;260:235-248.

(英文校正者: Nigel Douglas Hooper)

自閉スペクトラム症児の身体症状

浅 田 延 佳^{*}

大阪市立大学大学院医学研究科 神経精神医学

Somatic Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder

Nobuyoshi Asada

(Department of Neuropsychiatry, Osaka City University Graduate school of Medicine)

Abstract

[Objective] Autism spectrum disorder (ASD) is a group of neurodevelopment disorders characterized by social communication difficulties, localized repetitive behaviors, and sensory abnormalities. Somatic symptoms, which possibly result from psychological stress, are quite common in childhood and adolescence. However, somatic symptoms in children with ASD have not been studied and are largely unknown. This study aimed to clarify the prevalence of somatic symptoms, the background psychopathology, and their association, in children with ASD.

[Subjects and Methods] The subjects comprised 85 children with ASD (ASD group) and 74 children without ASD (non-ASD group). Somatic symptoms possibly resulting from psychological stress, including headache, vomiting, dizziness, hearing loss, symptoms of the limbs, and palpitations were investigated. In addition, the comorbid rate of mood disorders or anxiety disorders and the Child Behavior Checklist (CBCL) scale scores were compared between the two groups. Logistic regression analysis was performed with somatic symptoms as the dependent variable and with ASD, age, sex, absence of a parent, CBCL scale score, mood disorders, and anxiety disorders as independent variables.

[Results] The proportion of children in the ASD group with at least one somatic symptom was 55.3%, which was significantly lower than the 81.1% observed in the non-ASD group. The prevalence of somatic symptoms were significantly lower in the ASD group than in the non-ASD group. In a multivariable logistic regression analysis, ASD [odds ratio (OR): 0.40], CBCL externalizing scale (OR: 0.34), absence of a parent (OR: 0.44), age (OR: 1.25), and mood disorders (OR: 4.82) were associated with somatic symptoms.

[Conclusions] The present study showed that children of school-going age with ASD have fewer somatic symptoms than their non-ASD counterparts. Children with ASD may have more severe background psychopathology, even if their somatic symptoms are not noticeable. Therefore, careful psychiatric assessment should be performed in these children, including the evaluation of comorbid mood or anxiety disorders.

要 約

【目的】 自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder; ASD) は社会的コミュニケーションの障害と限局された反復的な行動および感覚異常に特徴付けられる神経発達症である。児童思春期は、心理的ストレスの関与が考えられる身体症状がしばしばみられるが、ASD 児では調査されておらず不明である。本研究の目的は、ASD 児の身体症状の有症率、背景の精神病理および身体症状と ASD の関連を明らかにすることにした。

【対象と方法】 対象は ASD 児 85 名 (ASD 群) および非 ASD 児 74 名 (非 ASD 群) であった。心理的なストレスが関与している頭痛、嘔吐、めまい、難聴、四肢の症状、動悸などの身体症状と気分障害、不安障害の併存や精神病理の重篤性を Child Behavior Checklist (CBCL) について調査し 2 群間で比較した。さらに身体症状を従属変数に、ASD 診断の有無、年齢、性別、片親、CBCL、気分障害および不安障害を独立変数にしたロジスティック回帰分析を行った。

【結果】 ASD 群で少なくとも 1 つ以上身体症状を有する割合は 55.3% で、非 ASD 群の 81.1% より有意に少なかった。

^{*} 大阪市立大学大学院医学研究科臨床医科学専攻 (神経精神医学) 課程修了
受付 平成 29 年 9 月 5 日, 受理 平成 29 年 11 月 28 日

頭痛、嘔吐、めまい、難聴、四肢の症状、動悸の有症率はASD児が非ASD児より有意に低かった。またロジスティック回帰分析により身体症状は、ASD [odds ratio (OR): 0.40], CBCLの外向尺度 (OR: 0.34), 片親 (OR: 0.44), 年齢 (OR: 1.25), 気分障害 (OR: 4.82) が関連していた。

【結論】学童期のASD児に身体症状が少ないことが明らかになった。ASD児は、身体症状が目立たなくても、背景の精神病理がより重症の可能性があるので、ASD児の精神症状評価は、気分障害や不安障害の併存の有無を含め、より慎重にすべきと考えられる。

Key Word: Autism spectrum disorder, Somatic symptoms, Children

略語: **DSM-5;** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, **K-SADS-PL;** Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime Version, **CBCL;** Child Behavior Checklist, **SPSS;** Statistical Package for the Social Sciences version, **OR;** odds ratio, **CI;** confidence interval

緒 言

児童思春期は、児が身体的器質因のはっきりしない頭痛や腹痛などの多彩な身体の不調を訴えることが多い^{1,2)}。奥野らは、身体症状を訴え小児科を受診した患者のうち身体的器質因がなく、心理的なストレスの関与が影響していると判断した例は5.9%であったと報告している³⁾。身体症状は「身体言語」や「援助の嘆願」の一形態として他者に働きかけるという点で、コミュニケーション機能を有することが示唆されている^{4,5)}。また身体症状は気分障害⁶⁻⁸⁾や不安障害^{7,9)}と関連すると報告されている。児童思春期は成人期に比べて気分症状や不安症状は表出されることが多く、精神科医であってもその同定が困難なことが多い¹⁰⁾。しかし、身体症状は同定しやすい症状であるため、背景にある気分障害や不安障害を疑う契機になりうる。したがって、児童思春期において明らかな身体的器質因がなく、心理的なストレスの関与が影響していると判断される身体症状に精神科医が注目することは重要である。

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder; ASD) は社会的コミュニケーションの障害と限局された反復的な行動および感覚異常に特徴づけられる、男児に多い神経発達症である。社会的コミュニケーションにおける言語的および非言語的な障害はさまざまな現れ方をする。言葉の遅れ、会話の理解が乏しい、または格式張った過度に字義通りの言語など多くのものに言語の障害が認められる。また非言語的コミュニケーションの障害は、視線をあわせること、身振り、会話の抑揚などの欠如あるいは減少などによって明らかになる。社会的関心の乏しさもみられ、それらは他者への拒絶、消極性、または攻撃的や破壊的に見える不適切な働きかけとして現れる¹¹⁾。ASDの中核的障害が社会的コミュニケーション障害であることを考慮すると、ASD児には身体症状が少ない可能性がある。一方でASDは近年、身体症状に関連が指摘されている気分障害や不安障害の併存が多いことが明らかになりつつあり^{12,13)}、身体症状の有症率が高い可能性も残されている。しかし、

ASD児の身体症状については研究がほとんど無く、身体症状の中でも消化器症状に限定した研究がわずかに存在するだけで、その有症率も20%から70%と一定の見解が得られていない¹⁴⁻¹⁶⁾。また消化器症状以外の身体症状も多い可能性を示唆されているが、実証的な研究は皆無である^{17,18)}。

そこで我々はASDにおける身体症状の研究が必要であると考えた。本研究の目的は、ASD児における身体症状について、その有症率を明らかにすること、身体症状を有するASD児の精神病理を明らかにすること、そして交絡因子となりうる性別、気分障害および不安障害などを調整したうえで、身体症状とASDの関連を検討することとした。

対 象 と 方 法

1. 対象

対象は、大阪市立大学医学部附属病院神経精神科外来を2011年4月1日から2014年3月31日までに受診した、5歳から16歳までの連続例205名とした。除外基準は対象群と比較対照群で共通とし、児の精神症状の正確な評価が困難となる知的発達症 (26名)、統合失調症 (7名)、コントロール不良のてんかん (4名)、身体症状の器質因になり得る身体疾患を有するもの (7名) および生物学的両親が不在で生育歴の詳細な聴取が出来ないもの (2名) の46名を研究対象から除外した。包含基準はアメリカ精神医学会のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5)¹¹⁾ のASD診断基準を満たすこととし、その結果ASD児は85名 (ASD群) であった。対照群は同時期受診した非ASD児74名 (非ASD群) とした。非ASD児の主診断は、気分障害 (21名)、適応障害 (9名)、不安障害 (32名)、摂食障害 (12名) であった。

なお、対象者および保護者には本研究の主旨を十分説明し同意を得た。本研究は大阪市立大学医学部倫理委員会の

承認（承認番号 3527）を得ている。

2. 方法

今回調査する身体症状は、明らかな身体的器質因がなく、心理的なストレスの関与が影響していると判断される身体症状で、少なくとも最近6ヶ月以上の間、持続性または再発を繰り返し、日常生活に影響を及ぼしている症状と定義した。身体症状は本人ならびに親の面接において評価した。調査する身体症状は先行研究で頻度が高かったものを参考にし、倦怠感、頭痛（頭重感を含む）、腹痛、嘔吐（嘔気を含む）、めまい、呼吸困難感、難聴、四肢の症状（痙攣、痺れを含む）、動悸およびその他の部位の疼痛の10症状とした^{1,9)}。

児の不安障害、気分障害の併存を評価するために、小児および青年の精神病理の現在および過去のエピソードを評価する半構造化面接の Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)¹⁹⁾ の日本語版を用いた。

児の診断ならびに身体症状の評価については、本人と両親のどちらかへの問診、質問について半構造化を行い、学校健診の結果を含む情報を教師から質問紙または電話で得て、これらの情報を基に主治医と少なくとも2名の児童精神科医を含む医師で構成されたチームコンセンサスミーティングを行い、症状の有無を評価した。

児の精神病理を評価するために Child Behavior Checklist (CBCL)²⁰⁾ を用いた。CBCLは、親が記入する質問紙で、

性別および年齢で標準化されており、118の質問項目と書きこみ可能な1項目から構成されている。118の項目は「よくあてはまる」「あてはまる」「あてはまらない」の3段階で、「よくあてはまる」を2点、「あてはまる」を1点、「あてはまらない」を0点で評価する。これらの得点は標準化されたプロフィール表にプロットするとT得点に換算される。これらの質問により評価される症状群尺度は、「ひきこもり」、「身体的訴え」、「不安/抑うつ」、「社会性の問題」、「思考の問題」、「注意の問題」、「非行的行動」、「攻撃的行動」の8つの軸からなり、さらに「ひきこもり」、「身体的訴え」、「不安/抑うつ」からなる内向尺度、「非行的行動」と「攻撃的行動」からなる外向尺度と総得点がある。

3. 統計

統計学検定には Statistical Package for the Social Sciences version 20.0J for windows (SPSS Japan, 東京) を用いた。2群間比較について、二区分変数では χ^2 検定またはFisherの正確検定を用いた。連続変数では、正規性を認めなかったため、Mann-WhitneyのU検定を用いた。

ASDと身体症状の関連を明らかにするために、身体症状の有無を従属変数、ASD診断の有無を独立変数とするロジスティック回帰分析を行った。また他の独立変数として、年齢、性別および社会経済状況を反映する片親の不在の背景因子に加えて、気分障害の併存有無、不安障害の併存有無、CBCLの内向尺度および外向尺度得点を選択し

Table 1 Characteristics and CBCL scores of the children

	Total subjects n=159	ASD n=85	Non-ASD n=74	χ^2/U	p
Age (years: mean (SD))	12.1 (2.4)	11.7 (2.5)	12.6 (2.3)	2480.5 ^b	0.022 [*]
Male/Female (n (%))	66 (41.5)/93 (58.5)	48 (56.5)/37 (43.5)	18 (24.3)/56 (75.7)	16.838 ^a	0.000 [*]
Absence of a parent (n (%))	62 (39.0)	27 (36.5)	35 (41.2)	0.366 ^a	0.545
CBCL, mean (SD)					
Total	67.0 (10.2)	68.9 (9.2)	64.8 (10.9)	2388.5 ^b	0.009 [*]
Internalizing	68.5 (9.8)	69.3 (9.0)	67.5 (10.6)	2723 ^b	0.145
Externalizing	62.4 (12.2)	63.9 (11.9)	60.8 (12.5)	2637.5 ^b	0.079
Withdrawn	66.1 (10.1)	67.9 (9.7)	64.1 (10.3)	2452 ^b	0.016 [*]
Somatic Complaints	64.1 (10.0)	63.9 (10.5)	64.3 (9.5)	3059.5 ^b	0.767
Anxious/Depressed	67.5 (10.5)	67.8 (9.1)	67.2 (11.9)	2901.5 ^b	0.4
Social Problems	60.0 (9.2)	63.8 (9.4)	55.6 (6.8)	1511 ^b	<0.001 [*]
Thought Problems	63.7 (11.9)	65.3 (11.7)	61.8 (12.0)	2640.5 ^b	0.074
Attention Problems	61.9 (9.3)	64.6 (8.6)	58.7 (9.1)	1869.5 ^b	<0.001 [*]
Delinquent Behaviour	60.6 (10.1)	61.9 (9.6)	59.0 (10.6)	2534 ^b	0.032 [*]
Aggressive Behaviour	62.1 (10.4)	63.5 (10.6)	60.6 (10.0)	2658 ^b	0.079
Diagnosis (n (%))					
Any mood disorder	39 (24.5)	18 (21.2)	21 (28.4)	1.108 ^a	0.292
Any anxiety disorder	51 (32.1)	27 (31.8)	24 (32.4)	0.008 ^a	0.928

^a χ^2 test; and ^bMann-Whitney U-test. CBCL, Child Behavior Checklist; and ASD, autism spectrum disorder.

Table 2 Somatic symptoms of the children

	Total subjects n=159	ASD n=85	Non-ASD n=74	χ^2	χ^2 (p) or Fisher's exact test (p)
Any somatic symptoms (n (%))	107 (67.3)	47 (55.3)	60 (81.1)	11.953	<0.001*
Fatigue (n (%))	62 (39.0)	28 (32.9)	34 (45.9)	2.812	0.094
Headache (n (%))	54 (34.0)	22 (25.9)	32 (43.2)	5.316	0.021*
Abdominal pain(n (%))	44 (27.7)	25 (29.4)	19 (25.7)	0.276	0.599
Vomitting (n (%))	38 (23.9)	14 (16.5)	24 (32.4)	5.542	0.019*
Dizziness (n (%))	29 (18.2)	9 (10.6)	20 (27.0)	7.169	0.007*
Dyspnea (n (%))	27 (17.0)	11 (12.9)	16 (21.6)	2.114	0.146
Hearingloss (n (%))	19 (11.9)	6 (7.1)	13 (17.6)	4.152	0.042*
Limbs symptoms (n (%))	17 (10.7)	2 (2.4)	15 (20.3)	13.3	<0.001*
Palpitation(n (%))	16 (10.1)	4 (4.7)	12 (16.2)	5.791	0.016*
Others pain (n (%))	6 (3.8)	2 (2.4)	4 (5.4)		0.278 ^a

^aFisher's exact test; and multiple answers allowed. ASD, autism spectrum disorder.

Table 3 Characteristics and CBCL scores of the children with ASD

	Total subjects n=85	Somatic symptoms n=47	Non-somatic symptom n=38	χ^2/U	p
Age (years: mean (SD))	11.7 (2.5)	12.6 (2.2)	10.6 (2.4)	467.5 ^b	<0.001*
Male/Female (n (%))	48 (56.5)/37 (43.5)	27 (57.4)/20 (42.6)	21 (55.3)/17 (44.7)	0.041 ^a	0.84
Absence of a parent (n (%))	27 (36.5)	16 (34.0)	19 (50)	2.209 ^a	0.137
CBCL, mean (SD)					
Total	68.9 (9.2)	69.0 (9.6)	68.9 (8.8)	832.5 ^b	0.592
Internalizing	69.3 (9.0)	70.9 (8.5)	67.3 (9.2)	724 ^b	0.135
Externalizing	63.9 (11.9)	62.0 (12.0)	66.3 (11.4)	671 ^b	0.049*
Withdrawn	67.9 (9.7)	68.3 (9.1)	67.3 (10.4)	786 ^b	0.342
Somatic Complaints	63.9 (10.5)	68.8 (9.8)	57.8 (7.8)	350 ^b	<0.001*
Anxious/Depressed	67.8 (9.1)	68.2 (9.0)	67.2 (9.2)	860 ^b	0.77
Social Problems	63.8 (9.4)	63.3 (9.6)	64.4 (9.2)	837.5 ^b	0.621
Thought Problems	65.3 (11.7)	66.4 (12.3)	64.0 (11.0)	809.5 ^b	0.453
Attention Problems	64.6 (8.6)	62.5 (9.0)	67.3 (7.4)	568 ^b	0.04*
Delinquent Behaviour	61.9 (9.6)	60.6 (9.5)	63.6 (9.5)	729 ^b	0.145
Aggressive Behaviour	63.5 (10.6)	61.9 (11.1)	65.5 (9.8)	664.5 ^b	0.043*
Diagnosis (n (%))					
Any mood disorder	18 (21.2)	15 (31.9)	3 (7.9)	7.263 ^a	0.007*
Any anxiety disorder	27 (31.8)	17 (36.2)	10 (26.3)	0.941 ^a	0.332

^a χ^2 test; and ^bMann-Whitney U-test. CBCL, Child Behavior Checklist; and ASD, autism spectrum disorder.

た。独立変数について多重共線性の問題がないことを確認し、強制投入法で解析した。統計学的有意水準は5%未満とした。

結 果

Table 1に全対象群、ASD群、非ASD群の患者背景と臨床的特徴を示した。年齢はASD群が非ASD群より有意に低かったが、平均年齢差は0.9歳であった。男児の割合はASD群が非ASD群より有意に多かった。CBCLの総得点とCBCLの下位尺度の「ひきこもり」、「社会性の

問題」、「注意の問題」および「非行的行動」の得点は、ASD群が非ASD群より有意に高かった。気分障害や不安障害の併存率については2群に有意差はなかった。

次に**Table 2**に身体症状の症状についてASD群と非ASD群の比較を示した。ASD群で少なくとも1つ以上身体症状を有する割合は55.3%で、非ASD群の81.1%より有意に少なかった。頭痛、嘔吐、めまい、難聴、四肢の症状および動悸の有症率はASD群が非ASD群より有意に低かった。ASD群の身体症状は倦怠感、腹痛および頭痛が多く認められた。ASD群と非ASD群において認めら

Table 4 Characteristics and CBCL scores of the children with non-ASD

	Total subjects n=74	Somatic symptoms n=60	Non-somatic symptom n=14	χ^2/U	p
Age (years: mean (SD))	12.6 (2.3)	12.8 (2.1)	11.5 (2.9)	308.5 ^b	0.124
Male/Female (n (%))	18 (24.3)/56 (75.7)	12 (20)/48 (80)	6 (42.9)/8 (57.1)	3.222 ^a	0.073
Absence of a parent (n (%))	35 (41.2)	21 (35)	6 (42.9)	0.302 ^a	0.582
CBCL, mean (SD)					
Total	64.8 (10.9)	65.7 (10.8)	60.9 (10.7)	318.5 ^b	0.161
Internalizing	67.5 (10.6)	69.0 (10.7)	60.6 (7.2)	224.5 ^b	0.007*
Externalizing	60.8 (12.5)	60.5 (12.2)	61.8 (14.2)	410 ^b	0.89
Withdrawn	64.1 (10.3)	65.4 (10.8)	58.9 (5.2)	268.5 ^b	0.036*
Somatic Complaints	64.3 (9.5)	65.8 (9.4)	57.9 (6.9)	216 ^b	0.005*
Anxious/Depressed	67.2 (11.9)	68.7 (12.3)	60.8 (7.8)	259 ^b	0.026*
Social Problems	55.6 (6.8)	56.0 (11.5)	54.2 (6.2)	350.5 ^b	0.322
Thought Problems	61.8 (12.0)	62.4 (12.1)	59.3 (11.5)	363 ^b	0.411
Attention Problems	58.7 (9.1)	59.1 (9.7)	57.1 (5.8)	414 ^b	0.933
Delinquent Behaviour	59.0 (10.6)	58.4 (9.9)	61.7 (13.3)	350.5 ^b	0.319
Aggressive Behaviour	60.6 (10.0)	60.5 (9.6)	60.8 (11.9)	405 ^b	0.835
Diagnosis (n (%))					
Any mood disorder	21 (28.4)	20 (33.3)	1 (7.1)	3.831 ^a	0.044*
Any anxiety disorder	24 (32.4)	22 (36.7)	2 (14.3)	2.595 ^a	0.094

^a χ^2 test; and ^bMann-Whitney U-test. CBCL, Child Behavior Checklist; and ASD, autism spectrum disorder.

Table 5 Multiple logistic regression analysis for somatic symptoms

Variable	OR	95% CI	p
Autism spectrum disorder	0.40	0.17-0.93	0.033*
Age	1.25	1.07-1.45	0.005*
Sex, Male	1.12	0.50-2.52	0.784
Absence of a parent	0.44	0.19-0.98	0.045*
Any mood disorder	4.82	1.28-18.10	0.020*
Any anxiety disorder	0.91	0.40-2.10	0.830
T scores of CBCL			
Internalizing	1.90	0.75-4.79	0.176
Externalizing	0.34	0.14-0.84	0.019*

OR, odds ratio; CI, confidence interval; and CBCL, Child Behavior Checklist.

れやすい身体症状に大きな差異は認められなかった。

Table 3に ASD 群について身体症状を有する群と有さない群に分け、患者背景と臨床的特徴を示した。年齢、CBCL の下位尺度の「身体的訴え」の得点および気分障害の併存率は身体症状を有する群が身体症状を有さない群より有意に高かった。CBCL の外向尺度、下位尺度の「注意の問題」および「攻撃的行動」の得点は、身体症状を有する群が身体症状を有さない群より有意に低かった。

同様に **Table 4**に非 ASD 群について身体症状を有する群と有さない群に分け、患者背景と臨床的特徴を示した。CBCL の内向尺度、下位尺度の「ひきこもり」および「不安/抑うつ」の得点は、身体症状を有する群が身体症状を

有さない群より有意に高かった。ASD 群と同様に、CBCL の下位尺度の「身体的訴え」の得点および気分障害の併存率は、身体症状を有する群が身体症状を有さない群より有意に高かった。

Table 5に身体症状の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果を示した。オッズ比が 1 未満かつ有意であったのは、ASD [odds ratio (OR): 0.40, 95% confidence interval (CI): 0.17-0.93], 外向尺度 (OR: 0.34, 95% CI: 0.14-0.84), 片親 (OR: 0.44, 95% CI: 0.19-0.98) であった。オッズ比が 1 より大きくかつ有意であったのは、年齢 (OR: 1.25, 95% CI: 1.07-1.45), 気分障害 (OR: 4.82, 95% CI: 1.28-18.10) であった。

考 察

本研究は学童期の ASD 児に身体症状が少ないことを明らかにした初めての研究である。ASD 群は非 ASD 群よりわずかに低年齢で男児が多く、CBCL を用いた精神病理がより重症であったが、片親の不在、不安障害および気分障害の併存については差を認めなかった。ASD 群において、多く認めた身体症状は倦怠感、腹痛および頭痛であったが、ASD 群と非 ASD 群において認められやすい身体症状に大きな差異は認められなかった。ASD 群において身体症状を有する群は身体症状を有さない群より年齢が高く、CBCL の非行行動や攻撃的行動を反映する外向尺度の得点が低く、気分障害の併存が多かった。不安障害については差を認めなかった。非 ASD 群では身体症状を有する群は身体症状を有さない群より CBCL の引きこもり、不安および抑うつなどの内向尺度の得点が高く、気分障害の併存が多かった。不安障害については差を認めなかった。身体症状を減少させる因子として ASD であること、片親であることおよび非行行動や攻撃的行動といった外在化症状があることが同定された。また身体症状を増加させる因子として、年齢が高くなることおよび気分障害を有することが同定された。

ASD 群が非 ASD 群に比べ年齢が低かったが、平均年齢差は 1 歳未満とわずかであり問題としないと考えた。ASD 群において男児が多いこと、「ひきこもり」、「社会性の問題」、「注意の問題」および「非行行動」の得点が高いことは、男性に多く、社会的コミュニケーションの問題があり、行動障害や注意欠如多動性障害の併存が多いこと¹³⁾が知られている。ASD の特長を反映したものと考えられた。また、ASD 児では非 ASD 児に比べ、不登校や粗暴行為などの行動障害を伴いやすいため^{17,18)}、問題が顕在化しやすく受診につながりやすい。そのため、本研究でも ASD 群では非 ASD 群に比べ、低年齢かつ CBCL の総得点が高くなっており、ASD 群の方が非 ASD 群よりも精神病理が重症と考えられた。

本研究では、全対象における身体症状を有する割合は 67.3% と高率であった。先行研究におけるコミュニティサンプルの身体症状の有症率は 9.9%-56.3% とばらつきがある¹⁻³⁾。その原因として、研究により身体症状の調査項目数が 6 項目から 36 項目までばらつきが大きいこと、身体症状の原因となりうる器質的疾患の症状が持続している可能性を除外できているかどうか、の 2 つが挙げられる。

臨床サンプルに対する先行研究では、小児科受診した 3 歳以上の児において 5.9% が心理的なストレスが関与していると考えられたとする報告がある³⁾。本研究における身体症状の有症率は、いずれの先行研究に比べ高いものとなった。本研究は精神科専門外来を受診した児を対象にしているため、心理的ストレスが発症や症状に関与している

児は、身体症状を有しやすい、ということを反映しているのかもしれない。

ASD 群の身体症状の有症率は、55% と半数程度にみられた。非 ASD 群では身体症状は 80% と高率にみられ、ASD 児では非 ASD 児にくらべ身体症状が少なかった。ASD 児の身体症状に関する先行研究では、消化器症状の有症率は 20% から 70% という報告もあり¹⁴⁻¹⁶⁾、ASD 児の消化器症状について、ASD 児の感覚過敏に伴う偏食が腸管の健康に影響している可能性²¹⁾や ASD 児における扁桃体の異常が、視床下部-下垂体-副腎軸および扁桃体をベースとする回路の異常をきたし、不安や感覚過敏、消化器症状を引き起こすとした報告¹⁴⁾がある。本研究における消化器症状の有症率は ASD 群で 29.4%、非 ASD 群では 45.9% にみられた。ASD 児の身体症状は倦怠感、腹痛および頭痛が多くみられ、消化器症状が特に多いということではなく、非 ASD 児の身体症状と同様の傾向で、ASD 児の身体症状の傾向に特異なものはなかった。先行研究でも倦怠感、腹痛および頭痛は頻度が高い症状と報告されており、本研究の ASD 児にみられやすい症状と同様の傾向であった^{1,3,9)}。ASD 児の身体症状に非 ASD 児にくらべ特異性があるかどうかは、消化器症状を含む身体症状のみならず body mass index など体格も含めたさらなる症例数を増やした研究が必要と考えられた。

また ASD 群と非 ASD 群内でそれぞれ身体症状を有する児の背景病理を比較検討した。ASD 群では身体症状を有する群において、CBCL の非行行動や攻撃的行動を反映する外向尺度に関する得点が低くなるが、非 ASD 群では身体症状を有する群において、CBCL の引きこもりや不安および抑うつなどの内向尺度に関する得点が高くなるなどの違いがみられた。このことにより ASD 児と非 ASD 児では身体症状の形成過程や背景病理が異なる可能性が示唆され、次の多変量解析の重要性を支持すると考えた。

ASD と身体症状の関連について交絡因子となり得る年齢や性別、気分障害および不安障害などの影響を統制したうえで、ASD 児の身体症状が、非 ASD 児に比べ少ないことが明らかになった。非 ASD 児では身体症状を「身体言語」や「援助の嘆願」といったコミュニケーション機能の一形態として表出しているが^{4,5)}、ASD 児では社会的コミュニケーション障害があり、身体症状をコミュニケーションのツールとして、他者に対して援助希求をしない傾向があるため、非 ASD 児に比べ身体症状が少ないのではないかと考えられた。社会経済状況を反映する片親については、片親であれば身体症状の表出が減少するという結果になった。1984 年と 1996 年の社会経済状況と身体症状を調査した研究では、強い因果関係はないが、低い社会的地位と経済状況は児の身体症状のリスクとなることが報告

されている²⁾。一方で児の身体症状は親によって身体症状に対して示された注意および関心と関連している可能性が指摘されている²²⁾。片親の際には児の身体症状に対して十分な注目を得られないため、そのようなコミュニケーションの方法を取りにくいのかもしれない可能性や、両親が存在する場合に比べて、児の身体症状を正確に評価出来ない可能性がある。身体症状と片親の関連を明らかにするためにはさらなる研究が必要と考えられた。さらに非行の行動や攻撃的行動が増加すると身体症状が減少する可能性が示唆された。身体症状は葛藤表現の1つであるという可能性^{18,22)}が提唱されており、児が葛藤によるストレスをコントロール出来ない際に、身体症状もしくは行動化によって表現されるのかもしれない。

先行研究において年齢が上がるにつれて身体症状の訴えが増加^{2,22-24)}することが報告されているが、本研究についても同様の結果だった。このことは、年齢が上がるにつれて、対人関係が複雑になるなど発達課題や権威的存在への反発と依存といった両価性の問題により、学校や家庭において葛藤を生じやすくなることを反映しているのかもしれない。また先行研究の結果と一致して気分障害を有すると身体症状が増加した⁶⁻⁸⁾。

性別については、先行研究において女性に身体症状が多いとされていた^{2,22,23)}が、本研究では性差がみられなかった。この理由として、一般的に女兒では気分障害の併存が多いため²⁵⁾、気分障害の影響を調整していない先行研究では女兒に身体症状が多かったのかもしれない。身体症状と不安障害については関連すると報告されていたが^{7,9)}、本研究の結果からは身体症状と不安障害に関連はみられなかった。この理由として不安障害には気分障害が併存しやすいため²⁶⁾、気分障害が先行研究では交絡因子となっていた可能性がある。

本研究の解釈の限界として、対象者数が少ないこと、健常対照群との比較検討をしていないこと、初診時での横断的研究であることがあげられる。今後、症例数を増やし、健常対照群と比較するための症例数を十分確保し、縦断的な研究が必要と考えられる。またさらなる限界としては、身体的器質因の除外が十分に出来ない可能性があるが、身体症状の研究においては確立され、標準化された手法が存在していない。心理的なストレスの関与が影響している身体症状を評価する際には身体的器質因を除外することが望ましく、また心理的なストレスの影響を定量化することが必要であるが、多くの場合困難である。そのため身体症状の分野は児童思春期において、臨床場面において非常によくみられる症状にも関わらず、児童精神医学の分野において研究が少ない。今回の研究においては本人、家族、教師から学校検診の結果などを含めた詳細な問診を行い、最近少なくとも6ヶ月以上持続していること、症状が繰り返

返しみられていることと限定し、できる限り身体的器質因を除外するよう努めた。

ASD児の身体症状は少ないことが明らかになり、また非行の行動や攻撃的行動が多い児も同様に身体症状が少ないことが示された。ASD児は、身体症状が目立たなくても、背景の精神病理がより重症の可能性があるので、ASD児の精神症状評価は、気分障害や不安障害を併存の有無を含め、より慎重にすべきと考えられる。また身体症状が目立たないASD児は、非行の行動や攻撃的行動の問題を起こす可能性があるため、より早期の介入が必要かもしれない。今後は身体症状の有無だけでなく、症状重症評価を含めた、標準化された評価手法の開発および縦断的研究が必要である。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、直接ご指導とご鞭撻をいただきました大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学の宮脇 大講師に深甚なる謝意を表し、さらに本研究においてご助言をいただきました大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学の井上幸紀教授をはじめ同教室の各位に厚く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Garber J, Walker LS, Zeman J. Somatization symptoms in a community sample of children and adolescents: further validation of the Children's Somatization Inventory. *A Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1991;3:588-595.
- 2) Berntsson LT, Köhler L. Long-term illness and psychosomatic complaints in children aged 2-17 years in the five Nordic countries Comparison between 1984 and 1996. *Eur J Public Health* 2001;11:35-42.
- 3) 奥野晃正, 衛藤 隆, 星加明徳ほか. 心身症・神経症等の実態把握及び対策に関する研究. 厚生科学研究子ども家庭総合研究事業 2001;310-355.
- 4) Goodyer IM, Taylor DC. Hysteria. *Arch Dis Child* 1985; 60:680-681.
- 5) Maisami M, Freeman JM. Conversion reactions in children as body language: a combined child psychiatry/neurology team approach to the management of functional neurologic disorders in children. *Pediatrics* 1987;80:46-52.
- 6) Baji I, Lopez-Duran NL, Kovacs M, et al. Age and sex analyses of somatic complaints and symptom presentation of childhood depression in a Hungarian clinical sample. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1467-1472.
- 7) Egger HL, Angold A, Costello EJ. Headaches and psychopathology in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:951-958.
- 8) Bohman H, Jonsson U, Von Knorring AL, et al. Somatic symptoms as a marker for severity in adolescent depression. *Acta Paediatr* 2010;99:1724-1730.
- 9) Hughes AA, Lourea-Waddell B, Kendall PC. Somatic

- complaints in children with anxiety disorders and their unique prediction of poorer academic performance. *Child Psychiatry Hum Dev* 2008;39:211-220.
- 10) Robert Goodman, Stephen Scott. アセスメント. 氏家武, 原田 謙, 吉田敬子監訳. 必携児童精神医学. 第2版. 東京: 岩崎学術出版社, 2011. pp. 4-6.
 - 11) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM 5. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013. pp. 31-53 (In Japanese)
 - 12) Kusaka H, Miyawaki D, Nakai Y, et al. Psychiatric comorbidity in children with high-functioning pervasive developmental disorder. *Osaka City Med J* 2014;60:1-10.
 - 13) Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord* 2006;36:849-861.
 - 14) Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, et al. Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J Abnorm Child Psychol* 2013;41:165-176.
 - 15) Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2009;39:405-413.
 - 16) Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, et al. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27:S128-136.
 - 17) 山下達久. 子どものメンタルヘルス: 自閉症スペクトラムを中心に. *心身医学* 2015;55:1329-1334.
 - 18) 石崎優子. 子どもの心身症・不登校・集団不適應と背景にある発達障害特性. *心身医学* 2017;57:39-43.
 - 19) Miyawaki D, Suzuki F, Mamoto A, et al. The reliability and validity of Japanese version of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL). The 44th Congress of for Establishment and Development of Child and Psychiatry at Fukuoka International Congress Center. *Japanese Journal of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;197. (In Japanese)
 - 20) Itani T, Kanbayashi Y, Nakata Y. Standardization of the Japanese version of the Child Behavior Checklist/4-18. *Jpn J Child Psychiatry Neurol* 2001;41:243-252. (In Japanese)
 - 21) Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord* 2014;44:1117-1127.
 - 22) Schulte IE, Petermann F. Somatoform disorders: 30 years of debate about criteria! What about children and adolescents? *J Psychoaom Res* 2011;70:218-228.
 - 23) Campo JV. Annual research review: functional somatic symptoms and associated anxiety and depression -- developmental psychopathology in pediatric practice. *J child Psychol Psychiatry* 2012;53:575-592.
 - 24) Fritz GK, Fritsch S, Hagino O. Somatoform disorders in children and adolescents: a review of the past 10 years 1997;36:1329-1338.
 - 25) Merikangas KR, He JP, Burstein M, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication -- Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:980-989.
 - 26) Birmaher B, Brent D, Bernet W, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1503-1526.

(英文校正者: Pamela Mok)

低身長を契機に診断された遺伝性多発性骨軟骨腫の家族例

児玉菜津子, 西垣 五月, 濱崎 考史, 新宅 治夫

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学

Familial Short Stature is Associated with Hereditary Multiple Osteochondromas

Natsuko Kodama, Satsuki Nishigaki, Takashi Hamazaki, Haruo Shintaku

(Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine)

Abstract

A 5-year-old boy was referred to our hospital from public health service due to progressive short stature noticed at their three-years-old check-up. Perinatal history was unremarkable. At two years of age, he received chondrectomy of the left fourth digit. Based on his father's height (162 cm) and his mother's height (147 cm), his target height was estimated as 163 cm (−1.4 SD). On examination at our hospital, height was 100.5 cm (−2.2 SD) and obesity was 8.3%. No characteristic facial feature nor cardiac murmur was recognized, no joint stiffness nor pain was detected, and laboratory tests showed normal thyroid function and normal IGF-1 levels (94 ng/mL). Left hand-wrist radiograph for bone age revealed multiple osteochondromas. Additional osteochondromas were found in the scapula and distal radial bone thorough physical examination. Family interviewing revealed that his mother's uncle and grandmother also had similar osteochondromas. We diagnosed him as hereditary multiple osteochondromas (HMO) by detecting a c.992C >A (p.A331D) mutation in exon2 of *EXT1*. Since patients with HMO will be referred to pediatricians due to short stature as a chief complain, pediatric physicians need to be aware of this disease as a differential diagnosis for short stature. A detailed family history and physical inspection are essential for early diagnosis of this disease, and if diagnosed, genetic counseling is also important for the family.

要 約

5歳7ヵ月男児が3歳児健診で低身長を指摘され、改善しないため当科受診した。周産期・発達歴に異常なし。既往歴として2歳時に左4指の軟骨切除術を受けていた。父の身長162 cm, 母の身長147 cm, 目標身長163 cm (−1.4 SD)であった。初診時、身長100.5 cm (−2.2 SD), 肥満度8.3%, 特異顔貌や心雑音なく、関節可動域制限、疼痛部位なし。血液検査で甲状腺機能正常、IGF-1 94 ng/mLであった。骨年齢計測目的で撮影した左手単純レントゲンにて軟骨腫が多発していた。全身を観察すると、肩甲骨や橈骨遠位に外表から突出を触知した。家族歴で母、母方叔父、母方祖母に同様に軟骨腫があり、本人と母について*EXT1* 遺伝子の Exon 2 に c.992C >A (p.A331D) 変異を同定したため、遺伝性多発性骨軟骨腫と考えた。遺伝性多発性軟骨腫の小児例では、低身長を主訴として小児科医師が初診対応することもあるため、成長障害の鑑別疾患の一つとして念頭に置くとともに、詳細な家族歴聴取と全身診察が重要である。

Key Word: Hereditary multiple osteochondromas, Short stature, *EXT1*, Growth hormone, 遺伝性多発性骨軟骨腫, 低身長症, *EXT1* 遺伝子, 成長ホルモン

略語: **HMO**; hereditary multiple osteochondromas, **FGF**; fibroblast growth factors, **BMP**; bone morphogenic protein

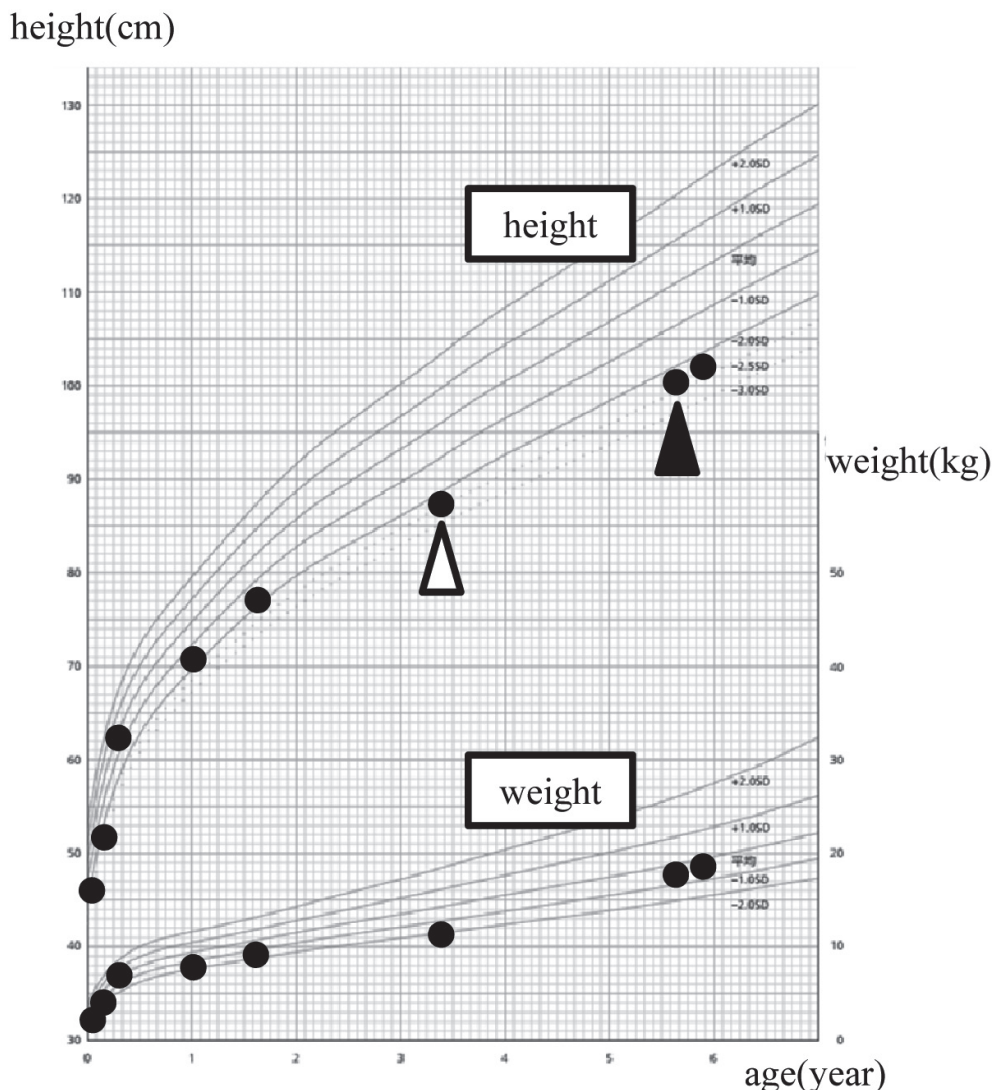


Fig. 1 Growth chart of this patient. △, Three-years-old check-up; ▲, The age of 5 years and 7 months.

諸 言

遺伝性多発性骨軟骨腫（以下HMO; hereditary multiple osteochondromas）は多発性骨軟骨腫の増殖を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患で、頻度は1/50000出生程度である^{1,2)}。原因遺伝子として90%以上の症例でEXT1もしくはEXT2にヘテロ変異が同定される^{3,4)}。軟骨腫は特に成長軟骨の閉鎖する思春期終了時期までに増大傾向が強く、神経圧迫症状や関節可動域制限などが出現する場合は外科的切除術が必要となる^{5,6)}。軟骨腫は大部分が良性であるが、生涯で0.5%-5%程度に悪性化すると報告されている^{7,8)}。軽度の低身長を呈することも知られており、特にEXT1遺伝子に変異を有する症例ではEXT2の症例よりも高頻度と報告されている⁹⁾。

今回、我々は低身長を主訴に来院した5歳男児を発端者とし、EXT1のミスセンス変異を有するHMOの1家系を経験したので報告する。

症 例

患者: 5歳7ヵ月、男児。

主訴: 低身長。

既往歴: 2歳時に左第4指軟骨腫切除術以外には特記すべきことなし。正常発達。

周産期歴: 在胎39週、体重2758g、身長46.7cm、頭位経膈分娩。仮死なし。

家族歴: 父162cm（別離）、母147cm、目標身長163cm（-1.4SD）

現病歴: 3歳児健診で低身長を指摘された。当時家庭の事情ですぐに受診できず、その後改善しないため、5歳7ヵ月に当科受診（成長曲線: Fig. 1）。

身体所見: 身長100.5cm（-2.2SD）、体重16.9kg（-0.6SD）、肥満度8.3%、特異顔貌なし、心雑音なし、外反肘なし、四肢短縮なし、皮疹なし。外陰部: 正常男性型、P-1、精巣容積2mL、両側陰嚢内に触知。



Fig. 2 Left hand radiograph of this patient showing multiple osteochondroma.

初診時の対応: -2 SD 前後で推移しており、精密検査の緊急性の必要はないと判断した。スクリーニングのための採血と、骨年齢測定のための左手単純レントゲンを撮影し帰宅とした。

血液検査: 血算、一般生化学検査に異常なし。TSH 2.63 μ IU/mL, fT4 1.31 ng/dL, IGF-1 94 ng/mL (年齢性別の ± 2 SD 値: 44-193)。

左手単純レントゲン: 軟骨腫の多発を認めた (Fig. 2)。

その後の経過: 体表を診察すると橈骨遠位、左肩甲骨部にも外表から突出を触知した。詳細な家族歴を聴取すると、母、母方叔父 2 名、母方祖母に同様に軟骨腫の既往があった。叔父 2 名には増大した軟骨腫に対し、外科的切除術が施行されていた (家系図: Fig. 3)。病態、遺伝形式から HMO と考え、原因遺伝子の中で高頻度とされる *EXT1* 遺伝子の解析を行った (Table 1)。本人の末梢血から DNA を抽出し、*EXT1* 遺伝子の全 Exon 領域に対しダイレクト

シーケンス法を行ったところ、Exon2 に c.992C > A (p.A331D) 変異をヘテロで認め (Fig. 4)、母にも同じ変異を認めた。このミスセンス変異は HMO として既報であり、本症例の病因変異と考えた¹⁰⁾。以上、家族歴・臨床症状・遺伝子変異から HMO と診断した。関節可動域制限や疼痛、脚長差を認めず、この段階で外科的介入は不要と考えられた。遺伝カウンセリングとして、本疾患の浸透率は男性 100%、女性 96% で常染色体優性遺伝形式をとることから、次児の罹患率は約 1/2 であること、本児の子世代も罹患率は約 1/2 であることを説明した¹¹⁾。本症例の低身長症について、随時採血で IGF-1 が年齢性別基準値として正常範囲であり、ここ数年の成長率低下を認めないこと、非罹患者の父も低身長であることから、本症例の低身長の原因は成長ホルモン分泌不全ではなく、HMO や家族性によるものと考え、成長ホルモン分泌負荷試験は実施せず、成長を経過観察することとした。患者家族へ、一般

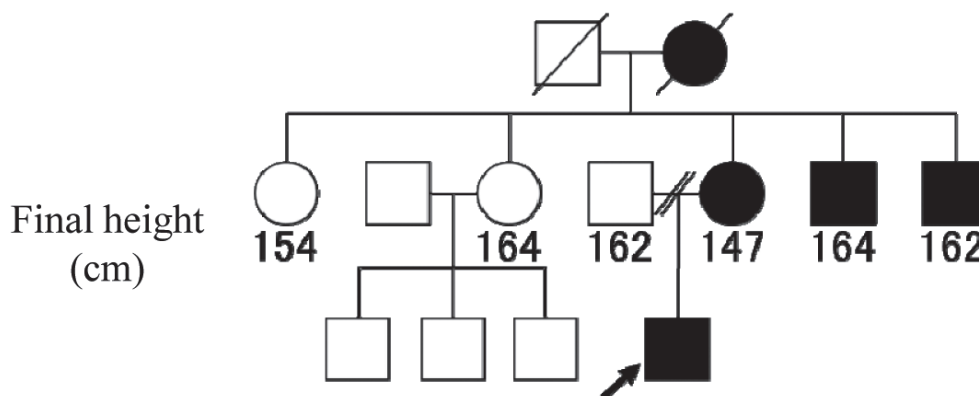


Fig. 3 Pedigree of the family. Bold symbols are patients with multiple osteochondromas. Genetic analysis was performed in the proband (arrow) and his mother.

Table 1 Primers used in *EXT1* gene analysis

Exon	Forward sequence	Reverse sequence
1-first half	AAAGGCATCCAGAGAAGGTG	TGGAGACTCTGCACTTTGGA
1-latter half	AGGGCTCCAGGTTCTACACC	CTCAGTTCCAGGCTCAAAGG
2	ACCCAACCTCCTTCCTCAAA	CAGATCCTCAAGGGAAACCA
3	TCAAAAATGCCAGTCATTGAG	CTGGGGAGATTTTGTGGAA
4	AAGAATAAAAGCCTAACCCAGTTG	CACACATCCCTAATAGCAAAACA
5	TTTCGAATTTGGATTGAGCA	TTCCATTTTGCAATGCTCTG
6	ACATTTGCTCCAGCATGAGG	CGGGGGATAACAGGTAAGGA
7	TGCTGAGATTTCCAGTCCT	CTAGGGCCAAGACCCAAAGT
8	AGGTGAGGATGGGAGAATTG	CAAGGCACGGCTAAAAGAAG
9	AGTCCCCGGATTTTGCATTA	GCAAAACTTAAGCGGGGATA
10	GGGATTCAAAGAATGGGTATG	CTGGGTGGAACAGCTAGAGG
11	GCTCATTTGCCTGACTCCAT	CAATCTGGCTCTGCTGATGA

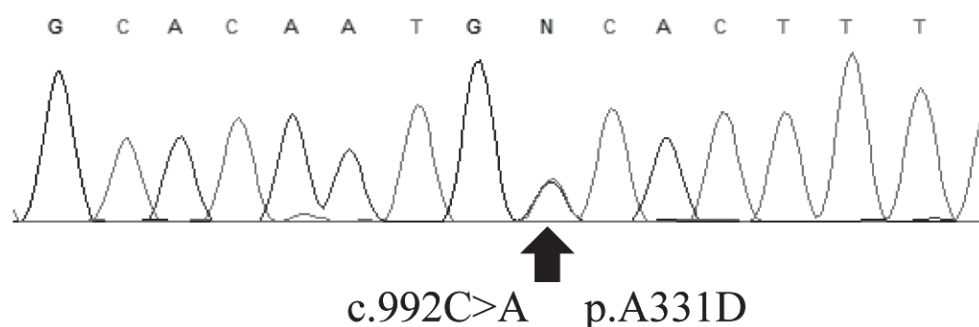


Fig. 4 Sequence analysis of the *EXT1* gene. Chromatograms show the heterozygous missense variant (c.992C > A, p.A331D) of the *EXT1* gene in the proband and his mother.

的に生命予後は良好であるが、軟骨腫の増殖により神経症状や脚長差が出現しうること、稀であるが悪性化の可能性もあるため、神経症状出現時や外表から軟骨腫が急激増大した場合は速やかに受診する必要があることを伝え、定期通院中である。

考 察

HMOは以前に多発性外骨腫 (multiple exostosis) と呼ばれていた疾患と同一で、原因遺伝子名は *EXT* で exostosis に由来している。骨の成長障害や軟骨腫による神経圧迫症状、関節可動域制限などを呈し、多くが12歳

までに診断される¹²⁾。本症例は骨の成長障害から低身長をきたし5歳で診断に至った。遺伝カウンセリングを実施し、次兄や発端者の次世代の発症率について、また母親や他の発症血縁者の悪性化リスクについて情報提供することができた。小児科領域では -2 SDを下回る低身長に対してGH分泌不全が確認されれば成長ホルモン治療が行われる。しかしHMOでは成長ホルモン治療による腫瘍の増殖作用が懸念され、その評価には賛否両論ある¹³⁾。低身長の程度も、あくまで一般集団と比べて低身長という程度で、多くは -2 SDを下回らないうえ、さらにGH分泌不全を合併する確率は低いため、成長ホルモン治療に至る症例は少ないと考えられる¹¹⁾。本症例でも成長率の低下が見られないこと、IGF1値が正常範囲であることから成長ホルモン分泌不全は考えにくく、低身長については積極的介入しなかった。

HMOの原因遺伝子として*EXT1*、*EXT2*が報告されており、どちらもプロテオグリカンを構成するヘパラン硫酸の合成に必要な糖転移酵素をコードしている¹⁴⁾。*EXT1*と*EXT2*は複合体を形成して働き、どちらか片方の遺伝子のヘテロ変異でも全身のヘパラン硫酸合成が半減することが知られている¹⁵⁾。ヘパラン硫酸の合成に際し*EXT1*が*EXT2*より主要な役割を担うため、*EXT1*変異症例のほうが臨床症状は顕著と報告されており、本症例もHMOの典型的症状をもち*EXT1*遺伝子の変異を同定した¹⁶⁾。本症例の家系で見られたように、一般に男性のほうが軟骨腫の増殖が顕著とされているが、その機序は不明である¹⁷⁾。同一家系、同一性別、同変異でも症状の強さに個人差が大きいことも知られており、現在のところ変異部位と臨床像の関連はないとされている⁸⁾。

*EXT*遺伝子の片アレルのみ、つまりヘテロ変異により骨軟骨腫が多発するメカニズムは完全には解明されていない。単純に*EXT*遺伝子を片アレルノックアウトした*EXT1*^{+/-}マウスではHMOの臨床像を呈さない¹⁸⁾。本症例では詳細な検討ができず立証できなかったが、*EXT*遺伝子のヘテロ変異を持つ個体に発生した骨軟骨腫から採取した細胞を遺伝解析すると、二次的にヘテロ接合性の消失(loss of heterozygosity)が確認できたとする報告もある¹⁹⁾。すなわち骨軟骨腫細胞においては、生殖細胞変異に加えて、いわゆるセカンドヒットとして局所的な体細胞性変異が生じている機序が推測されている。

ヘパラン硫酸プロテオグリカンは発生や成長の過程にある細胞膜の表面や細胞外マトリックスにおいて、FGF、BMPといった成長因子の安定性、受容を制御していることが示唆されている²⁰⁾。HMO患者ではヘパラン硫酸が減少し、細胞増殖・組織のパターン形成に重要なFGFやBMPのシグナリングが制御できず、異所性に骨軟骨腫が形成されHMOの病態を呈すると考えられる²¹⁾。また、ヒ

トHMO患者の骨軟骨腫ではヘパラーゼ蛋白が多く発現しており、これによりヘパラン硫酸がさらに分解・減少する²²⁾。このヘパラーゼを阻害すると軟骨形成が抑制されることが示されており、今後の治療標的となる可能性が期待される²³⁾。

低身長は小児内分泌外来の初診で最も多い主訴で、健診や一般診療で相談を受ける機会も多い。HMOは根本的治療がなく、主に切除術の適応があり整形外科領域の疾患のようではあるが、本症例のように小児科的主訴で初診対応することもあるため、成長障害という一般的主訴に対する鑑別疾患の1つとして念頭におく必要があると考えた。

文 献

- 1) Solomon L. Hereditary multiple exostosis. *Am J Hum Genet* 1964;16:351-363.
- 2) Schmale GA, Conrad EU 3rd, Raskind WH. The natural history of hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:986-992.
- 3) Cheung PK, McCormick C, Crawford BE, et al. Etiological point mutations in the hereditary multiple exostoses gene *EXT1*: a functional analysis of heparan sulfate polymerase activity. *Am J Hum Genet* 2001;69:55-66.
- 4) Hecht JT, Hogue D, Strong LC, et al. Hereditary multiple exostosis and chondrosarcoma: linkage to chromosome II and loss of heterozygosity for *EXT*-linked markers on chromosomes II and 8. *Am J Hum Genet* 1995;56:1125-1131.
- 5) Stieber JR, Dormans JP. Manifestations of hereditary multiple exostoses. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13:110-120.
- 6) Jones KB. Glycobiology and the growth plate: current concepts in multiple hereditary exostoses. *J Pediatr Orthop* 2011;31:577-586.
- 7) Porter DE, Lonie L, Fraser M, et al. Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostoses. A genotype-phenotype study. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:1041-1046.
- 8) Pedrini E, Jennes I, Tremosini M, et al. Genotype-phenotype correlation study in 529 patients with multiple hereditary exostoses: identification of "protective" and "risk" factors. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:2294-2302.
- 9) Clement ND, Duckworth AD, Baker AD, et al. Skeletal growth patterns in hereditary multiple exostoses: a natural history. *J Pediatr Orthop B* 2012;21:150-154.
- 10) Jennes I, Entius MM, Van Hul E, et al. Mutation screening of *EXT1* and *EXT2* by denaturing high-performance liquid chromatography, direct sequencing analysis, fluorescence in situ hybridization, and a new multiplex ligation-dependent probe amplification probe set in patients with multiple osteochondromas. *J Mol Diagn* 2008;10:85-92.
- 11) Wuyts W, Schmale GA, Chansky HA, Raskind WH.

- Hereditary Multiple Osteochondromas. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, Stephens K, Amemiya A, Ledbetter N, editors. *Gene Reviews*. Seattle: University of Washington, 2013. PMID: 20301413.
- 12) Legeai-Mallet L, Munnich A, Maroteaux P, et al. Incomplete penetrance and expressivity skewing in hereditary multiple exostoses. *Clin Genet* 1997;52:12-16.
 - 13) Bozzola M, Gertosio C, Gnoli M, et al. Hereditary multiple exostoses and solitary osteochondroma associated with growth hormone deficiency: to treat or not to treat? *Ital J Pediatr* 2015;41:53.
 - 14) Bishop JR, Schuksz M, Esko JD. Heparan sulphate proteoglycans fine-tune mammalian physiology. *Nature* 2007;446:1030-1037.
 - 15) Anower-E-Khuda MF, Matsumoto K, Habuchi H, et al. Glycosaminoglycans in the blood of hereditary multiple exostoses patients: half reduction of heparan sulfate to chondroitin sulfate ratio and the possible diagnostic application. *Glycobiology* 2013;23:865-876.
 - 16) Busse-Wicher M, Wicher KB, Kusche-Gullberg M. The exostosin family: proteins with many functions. *Matrix Biol* 2014;35:25-33.
 - 17) Clement ND, Porter DE. Hereditary multiple exostoses: anatomical distribution and burden of exostoses is dependent upon genotype and gender. *Scott Med J* 2014; 59:35-44.
 - 18) Zak BM, Schuksz M, Koyama E, et al. Compound heterozygous loss of Ext1 and Ext2 is sufficient for formation of multiple exostoses in mouse ribs and long bones. *Bone* 2011;48:979-987.
 - 19) Reijnders CM, Waaijer CJ, Hamilton A, et al. No haploinsufficiency but loss of heterozygosity for EXT in multiple osteochondromas. *Am J Pathol* 2010;177:1946-1957.
 - 20) Billings PC, Pacifici M. Interactions of signaling proteins, growth factors and other proteins with heparan sulfate: mechanisms and mysteries. *Connect Tissue Res* 2015;56: 272-280.
 - 21) Huegel J, Mundy C, Sgariglia F, et al. Perichondrium phenotype and border function are regulated by Ext1 and heparan sulfate in developing long bones: a mechanism likely deranged in Hereditary Multiple Exostoses. *Dev Biol* 2013;377:100-112.
 - 22) Trebicz-Geffen M, Robinson D, Evron Z, et al. The molecular and cellular basis of exostosis formation in hereditary multiple exostoses. *Int J Exp Pathol* 2008;89: 321-331.
 - 23) Huegel J, Enomoto-Iwamoto M, Sgariglia F, et al. Heparanase stimulates chondrogenesis and is up-regulated in human ectopic cartilage: a mechanism possibly involved in hereditary multiple exostoses. *Am J Pathol* 2015;185:1676-1685.
- (英文校正者: Katherine Santostefano)

第 16 回 市大医学部 & 大阪市立弘済院 ジョイントセミナー

平成 30 年 10 月 21 日 (日)
大阪市立大学医学部学舎 大講義室

プログラム

講演 1: 「脳・からだ・アンチエイジング」

大阪市立大学大学院医学研究科
神経内科学 非常勤講師 安宅 鈴香

講演 2: 「こころをつなぐ回想法～弘済院懐かしの会の 10 年より～」

大阪市立大学大学院生活科学研究科
総合福祉・心理臨床科学講座 准教授 篠田 美紀

講演の要旨

講演 1. 「脳・からだ・アンチエイジング」

大阪市立大学大学院医学研究科
神経内科学 非常勤講師
安宅 鈴香

認知症にはいくつかの種類があり、その中でもアルツハイマー型認知症は最もかかる人が多い病気です。これまで世界中で認知症の治療法の研究が行われていますが、まだ根本的治療薬はありません。現在病院で処方される薬は進行を遅らせたり、症状を和らげたりする、気持ちを落ち着けるなどの効果があります。薬を飲むことはもちろん大切ですが、それ以上に大切なことは、患者さんや家族が毎日の生活をどのように過ごすかということです。薬だけに頼るのではなく、食事やサプリメント、運動などをとり入れ、趣味や楽しみをもち、脳を刺激していくことが大切です。脳もからだの一部であり、使わなければ衰えていく一方です。家族の方の心の持ち方や接し方もとても重要です。認知症になったからといってすべてができなくなっている訳ではなく、感情もきちんとあり、むしろこれまで以上に敏感になっています。まだできることまで手を出すのではなく、できる限りご本人にやらせてもらうこと、一緒にすること、できなくてもイライラせず、怒らずに待つ。家族のかたの接し方や言葉がけ一つでご本人の症状がよくなったり悪くなったりします。

2017 年の厚生労働省の調査では男性の平均寿命は 81.06 歳、女性の平均寿命は 87.26 歳となり昨年よりも延びました。けれども健康寿命はもっと低く、大阪の平均健

康寿命は男性 70.46 歳、女性 72.49 歳です。

85 歳以上の 2 人に 1 人は認知症と言われています。ガンや脳血管障害が治療できるようになったため、残っている病気は認知症です。長生きすればするほど認知症にはなりやすいのです。アルツハイマー型認知症は病気が発症する 15～20 年前からすでに脳の変化が始まっていることがわかっています。ですので、症状がない時期から予防を意識することが重要です。そのためには何ができるのかを講演でお話させていただきます。また、2014 年に Aging という論文にデール・ブレデセン博士が発表されたりコード (Reversal of cognitive decline) 法を簡単にご紹介します。日本でも“アルツハイマー病 真実と終焉”という邦題で本になり話題となっていますが、内容は一般の方が読むにはなかなか難しく、これをすべて実践するのはかなり困難ですが、無理のない範囲でできることをご紹介しますと思います。

講演 2. 「こころをつなぐ回想法～弘済院懐かしの会の 10 年より～」

大阪市立大学生生活科学研究科
総合福祉・心理臨床科学講座 准教授
篠田 美紀

回想法とは、昔の懐かしい写真や音楽、昔使っていた馴染み深い家庭用品などを見たり、触れたりしながら、昔の経験や思い出を語り合う一種の心理療法です。1960 年代にアメリカの精神科医、ロバート・バトラー氏が提唱し、アメリカ、イギリスをはじめ、世界中で高齢者を対象とした心理療法のひとつとして実践されてきました。日本では 1990 年代より特に認知症の方へのアプローチとして注目され、病院や高齢者施設で実施されるようになりました。近年では認知症予防活動として、各自治体や地域のなかで様々な活動に取り入れられるまでになっています。

認知症になると、何もかも忘れてしまうと思われがちですが、認知症による最初の記憶障害は 今のことを憶える → 頭 (心) の中に保存する → 後で取り出す、という一連の記憶の操作が難しくなるだけで、昔から心の中に蓄積されてきた大切な思い出と人生経験は変わらず心の中に保たれています。しかし、現代のようにめまぐるしく状況が変化する暮らしの中で次々と遭遇する新しいことに戸惑ううち、すっかり自信を失ってしまい、人と話すこともおっくうになり、気分が沈んで家に引きこもりがちになる方がとても多いのです。体を動かす機会が減り、人と話す機会が減り、新しい経験が減り、認知症の症状はどんどん進行してしまいます。認知症でなくても、このような生活は心と体の老化をどんどん進めてしまうでしょう。回想法は心の奥に眠っている大切な昔の記憶を今に繋ぎ、山あり谷ありの激動の時代を生き抜いてきた経験を同世代の人々と分かち合う場となり、それぞれの人生の歩みを確かめる機会となります。

弘済院附属病院の回想法～懐かしの会～は、大阪市立大学都市問題研究プロジェクトとして 2005 年 (平成 17 年)

に始まり、今年で13年目を迎えます。弘済院附属病院物忘れ外来に通院される軽度の認知症の方を対象にこれまで、40グループ、400セッションのグループ回想法を行ってきました。参加された方は100名以上になります。最初は人前に出るのは嫌、会に出席するのは嫌だとおっしゃっていた方が、会に参加するのをだんだん楽しみにされるようになり、外出の機会も増え、笑顔が増してゆく事例が沢山ありました。回想法に参加することで、名前は憶えられなくても顔なじみの仲間ができ、その結びつきは大変強いものになります。残念ながら、回想法の参加によって物忘れが改善するわけではありませんが、これまで弘済

院で継続して行ってきた研究結果からは、回想法の効果として抑うつ気分の改善が認められています。

認知症になっても顔なじみの仲間と思い出を語り、暮らしてきた時代を語り、人生を語り、生き抜いてきた自分とグループのメンバーを讃える。弘済院附属病院での回想法はそんな場を創り続けてきました。

本日は回想法についてご紹介するとともに、弘済院附属病院での懐かしの会の様子、効果検証、日常の中での回想法のちょっとした使い方についてご紹介したいと思います。

第15回 修士論文発表会

日 時 平成30年2月1日(木)
会 場 市大医学部学舎6F
中 講 義 室(2)

1. Neural Activity Induced by Visual Food Stimuli Presented Out of Awareness: A Magnetoencephalography Study 無意識下の視覚的食刺激による神経メカニズムに関連する脳活動の役割: 脳磁図研究

高田 勝子 (大学院医学研究科
医科学専攻修士課程)

【目的】ヒトの摂食行動には無意識の意思決定過程が重要な役割を果たすことが指摘されている。本研究では食欲に関わる無意識の神経メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【対象】健康な男性20名。

【方法】バックワードマスキング法を用い、食品の画像とその画像から作成したモザイク画像を意識に上らない形で提示した。画像提示により生じる脳神経活動を脳磁図で計測し、日常の食行動に関わる質問項目との関係性を検討した。心電図の計測により自律神経活動の評価を行った。

【結果】食品画像の提示により交感神経活動の増加を認め、その増加は日常の食に対する認知抑制の程度と負の相関を示した。食品画像の提示によって生じた下前頭回および島皮質における α 帯域のパワー値の増加は、それぞれ交感神経活動および日常の食に対する認知抑制の程度と関連していた。

【結論】無意識下での食品画像に対する脳の反応が日常の食行動に関わる可能性が示された。

2. マウス経胎盤曝露による有機ヒ素化合物 Dimethylarsinic acid の発がん性の検討

熊田 賢次 (大学院医学研究科
医科学専攻修士課程)

【目的】有機ヒ素化合物 Dimethylarsinic acid (DMA) の経胎盤曝露による次世代への発がん性の有無およびその機序について検討を行った。

【方法】CD-1 マウスを用いて、妊娠第8日から第18日に200 ppm DMA を飲水投与し、得られた仔マウスを84週齢まで無処置で飼育し、その発がんについて検討を行った。発がん機序については、DMA 経胎盤曝露により得られた雄性新生仔マウス肺を用いた。

【結果】雄仔マウス肝臓、肺で有意な腫瘍発生頻度および個数の増加が、DMA 経胎盤曝露群でみられた。発がん機

序について、メチル供与体の増加によるヒストン H3K9me3 の有意な増加が DMA 経胎盤曝露群でみられた。

【結論】DMA の経胎盤曝露によって雄仔マウスにおいて肺発がんおよび肝発がんを誘発することが明らかとなった。また、その機序に関しては、メチル供与体によるヒストン修飾異常の関与が明らかとなった。

3. Heat Shock Protein 72 は in vitro において腫瘍の増悪因子となりうる

塩谷 一史 (大学院医学研究科
医科学専攻修士課程)

【目的】HSP72 は多くの癌種で高発現しており、その発現レベルと悪性化は相関していることが示唆されている。これまでの報告では、実験技術上の問題により、癌における HSP72 の働きを厳密に評価できていない可能性がある。そこで HSP72 欠損腫瘍細胞を用いて、HSP72 が癌の悪性化に関与しているかを in vitro で検討した。さらに細胞膜上の HSP72 を認識する抗体を作製し、その役割を検討した。

【対象】ヒト膵癌細胞株 PANC-1。

【方法】細胞増殖および熱ストレス耐性はトリパンプルー法、抗癌剤耐性は WST 法にて検証した。細胞遊走は Transwell および Wound healing アッセイにて検討した。スフェロイドは三次元培養にて形成させた。発現タンパク質はウエスタンブロット法にて確認した。

【結果】HSP72 の欠損により、細胞増殖、遊走、スフェロイド形成が抑制され、抗癌剤の感受性が上昇した。また細胞膜上の HSP72 認識抗体の添加により、細胞増殖が抑制された。

【結論】in vitro において HSP72 は癌の増悪因子であり、特に細胞膜上の HSP72 は癌細胞の増殖に寄与することが示唆された。

4. 上皮性卵巣癌患者の年齢による予後および予後因子の違い

吉川 健治 (大学院医学研究科
医科学専攻修士課程)

【目的】高齢卵巣癌患者と非高齢卵巣癌患者の予後と予後因子の違いに関して検討する。

【対象】上皮性卵巣癌患者114例。

【方法】65歳以上を高年齢群(34例)、65歳未満を非高年齢群(80例)とし、両群間の患者背景と予後を比較し、予後因子について多変量解析を行った。

【結果】高年齢群、非高年齢群の患者背景では、組織型の分布 ($p=0.006$) と手術完遂度 ($p=0.03$) に有意差を認めた。両群間の全生存期間 (OS) に有意差を認めず ($p=0.50$)、無病生存期間も有意差は認めなかった ($p=0.11$)。多変量解析の結果、全症例における OS に対する予後因子は、進行期 ($p=0.0006$)、標準初回治療 ($p<0.0001$) だった。また高年齢群における予後因子は、PS ($p=0.02$) のみで、非高年齢群における予後因子は、進行期 ($p=$

0.0007), 標準初回治療 ($p=0.0006$) であり両群間に予後因子の違いを認めた。

【結論】 卵巣癌患者の予後改善を目指すにあたり, 高齢者と非高齢者では異なる戦略が必要な可能性が示唆された。

5. 非アルコール性肝炎 (NASH) に伴う EMP1 発現誘導の分子機序解析

樋口 萌 (大学院医学研究科
医科学専攻修士課程)

【目的】 非アルコール性肝炎 (NASH) に伴う EMP1 発現誘導の分子機序解析。

【対象】 NASH モデルマウス, 単純性脂肪肝炎モデルマウス, 臨床検体, マウス初代培養肝細胞, HepG2 細胞。

【方法】 1) mRNA の発現量は定量的 PCR によって測定された。2) ヒト EMP1 遺伝子レポータープラスミドのレポーター活性は, Dual-Luciferase Reporter Assay System (PROMEGA) によって測定された。

【結果】 1) TGF β は EMP1 遺伝子発現の誘導に関与していることが推定された。2) -360~-247, -155~-115 のプロモーター領域が, TGF β の EMP1 発現誘導に重要であることが推定された。上記の領域と結合する転写因子を調べたところ, SMAD2/3 と ELK1 が結合可能であった。

【結論】 炎症性サイトカインのなかで TGF β は EMP1 遺伝子の発現を誘導することおよびその誘導に必要なそのプロモーター領域が明らかになった。

6. ヒト肝星細胞における TGF- β 1/Smad シグナルを介した Cytoglobin 発現制御機構

翁 良徳 (大学院医学研究科
医科学専攻修士課程)

【目的】 Hepatic Stellate Cells (HSC) を用いて TGF- β 1 によるヒト CYGB の発現制御機構を検討すること。

【対象】 ヒト培養 HSC 細胞株 (HHStEC), 初代ヒトならびにマウス HSC の 3 種類の HSC を対象とした。

【方法】 HHStEC および初代ヒト HSC は Supplement 含有 2% FBS/SteCM で培養した。初代マウス HSC は 10% FBS/DMEM で培養した。TGF- β 1 (0-10 ng/mL) 処理による CYGB と α SMA 発現量を Western blot と RT-PCR で解析した。Smad2, Smad3 の siRNA による阻害実験を行った。レポーターアッセイとクロマチン免疫沈降法により転写活性を調べた。

【結果】 ヒト HSC において TGF- β 1 は濃度および時間依存的に CYGB 発現を抑制したが, マウス HSC では発現抑制が認められなかった。TGF- β 1 による CYGB 発現低下は siRNA-Smad2 で回復した。ヒトとマウス CYGB のプロモーター配列の違いから, 転写因子 SP1/3 の関与を疑った。レポーターアッセイでは TGF- β 1 によりヒト CYGB のプロモーター活性は減弱し, SP1/3 の DNA 結合部位への変異導入によりプロモーター活性の抑制は解除された。ヒト HSC では TGF- β 1 刺激により SP3 が DNA に直接結合する事が判明した。

【結論】 ヒト HSC において TGF- β 1 は Smad2-SP3 シグナルを介して CYGB 発現を抑制する。

7. FGF2 のヒト肝星細胞に対する細胞増殖促進と α SMA 発現抑制機構の探索

吹田安佐詠 (大学院医学研究科
医科学専攻修士課程)

【目的】 Fibroblast growth factor 2 (FGF2) によるヒト培養肝星細胞である HHStEC の増殖様式と Alpha smooth muscle actin (α SMA) 発現抑制機構を解明することを目とした。

【方法】 ヒト培養肝星細胞, HHStEC はサプリメント含有 2% FBS/SteCM にて培養した。Western blot, 3 種類の細胞増殖アッセイキット (CCK8, MTT, CellTiter-Glo Assay) と Reporter assay にて解析を行った。

【結果】 HHStEC では FGF2 (4 ng/mL) 処理 72 時間後に, 未処理と比較して細胞数が 3.05 倍に増加したことから, FGF2 が HHStEC の増殖を誘導することがわかった。細胞数のカウントと MTT assay, CellTiter-Glo assay は相関が見られたが, CCK8 では必ずしも相関しなかった。FGF2 は 4 時間をピークに ERK1/2 のリン酸化を誘導した。 α SMA には転写 Variant が 3 種類存在し, 各プロモーター配列を導入した Reporter assay を行った。その結果, FGF2 は α SMA 転写 Variant 2 (NM001513.2) でのみプロモーター活性を有意に抑制した。

【結論】 本研究により HHStEC の増殖様式と α SMA の発現制御機構を調べるための方法論が確立された。 α SMA の転写 Variant 2 のプロモーター領域に FGF2 下流のシグナルによる転写制御領域が存在することが示唆された。

第 15 回 修士論文発表会

日 時 平成 30 年 2 月 2 日 (金)
会 場 市大医学部学舎 6 F
中 講 義 室 (2)

8. 敗血症性ショックに対する PMX-DHP 療法の有効性についての研究

棕本 匡俊 (大学院医学研究科
医科学専攻修士課程)

【目的】 敗血症性ショックに対する PMX-DHP 療法の有効性と施行時間との関係を明らかにすること。

【対象】 大阪警察病院 (OPH) および大阪市立大学医学部

附属病院（OCU）のICUに入室しPMX-DHP療法を実施した症例。

【方法】研究1: OPHにおいてPMX-DHP療法を長時間施行した12例を、28日転帰にて生存と死亡のサブグループに分け、開始時と開始後72時間迄のカテコラミンインデックス（CAI）を比較した。研究2: OPHおよびOCUのICUにてPMX-DHP療法を施行した生存例13例について、施行時間毎にサブグループに分け、開始時と開始後72時間迄のCAIを比較した。

【結果】研究1: 生存群において治療開始後72時間でCAIに低下を認めた（ $p<0.05$ ）。研究2: 短時間施行群では、有意な変化を認めなかったが、長時間施行群において開始時と72時間後でCAIの低下を認めた（ $p<0.05$ ）。

【結論】PMX-DHP療法は、従来より延長施行した場合でも危険性がなく実施できた。PMX-DHP療法の長時間施行により、循環動態の改善が得られる可能性が示唆された。

た、術後早期では上腕延長率が高いほど三角筋硬度が高くなる傾向が確認できた。

第15回

修士論文発表会

日 時 平成30年2月5日(月)

会 場 市大医学部学舎12F

中 講 義 室(2)

9. リバース型人工肩関節全置換術症例における shear wave elastography を用いた三角筋硬度測定

小倉亜弥子（大学院医学研究科
医科学専攻修士課程）

【目的】本研究の目的は、リバース型人工肩関節全置換術（以下RSA）術後の上腕延長と三角筋硬度との関連性を超音波診断装置 Shear Wave Elastography（以下SWE）を使用して検討することである。

【対象】対象は、RSAを施行した11名11肩である。

【方法】三角筋硬度測定の測定部位および測定肢位について検者間信頼性を検討した。また、単純X線像から術前後の上腕長を計測し、術前長を基準として算出した上腕延長率と、術後3カ月、術後6カ月に測定した三角筋のSWE値との相関を検討した。

【結果】肩外転位および三角筋中部線維の中央部の測定が高い検者間信頼性を示した。また、上腕延長率と術後3カ月の三角筋のSWE値は、相関係数0.67と相関関係を認めたが、術後6カ月では相関関係を認めなかった。

【結論】三角筋硬度測定は、肩外転位および三角筋中部線維の中央部における測定が至適であることが判明した。ま

大 阪 市 医 学 会 第 502 回 例 会 記 事

日 時 平成 29 年 11 月 16 日(木)
会 場 市大医学部学舎 4 F
大 講 義 室

普 通 演 題

1. Progression of Hepatic Adenoma to Carcinoma in *Ogg1* Mutant Mice Induced by Phenobarbital

Ogg1 ミュータントマウスにおけるフェノバルビタール投与による肝細胞腺腫から癌への進行

梯 アンナ・石井 真美・奥野 高裕・
藤岡 正喜・魏 民・福島 昭治・
鰐淵 英機

(大 学 院 医 学 研 究 科)
(分 子 病 理 学)

【目的】本研究では、*Mmh/Ogg1* 遺伝子失活マウス (*Ogg1*^{-/-}) と野生型マウス (*Ogg1*^{+/+}) を用いて、フェノバルビタール (PB) の発がん性試験を試みた。

【方法】14 週齢の雄雌性 *Ogg1*^{-/-} と *Ogg1*^{+/+} マウスを用いて、0 および 500 ppm の PB を 4 週間および 78 週間混餌投与した。

【結果】PB 投与開始後 78 週目に *Ogg1*^{-/-} マウスでは総腫瘍の形成数、頻度が上昇し、肝細胞癌が発生した。一方、*Ogg1*^{+/+} マウスでは肝細胞腺腫のみが観察された。PB 投与の *Ogg1*^{-/-} マウスの肝臓では 8-OHdG の形成および細胞増殖の有意な上昇とアポトーシスの有意な減少が見られた。肝臓のプロテオーム解析の結果、*Ogg1*^{-/-} マウスの肝細胞癌において Nrf2 転写因子の活性抑制が認められた。

【結論】PB が *Ogg1*^{-/-} マウスに対し、肝細胞癌を誘発し、それには酸化ストレスによる DNA の 8-OHdG の形成が関与することが明らかになった。

学位論文審査会の報告

1. PIK3CA Mutation as a Distinctive Genetic Feature of Non-small Cell Lung Cancer with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comprehensive Mutational Analysis from a Multi-institutional Cohort

PIK3CA 遺伝子変異は COPD 合併肺癌における特徴的な変異である：多施設共同研究による網羅的遺伝子解析

澤 兼士 (大 学 院 医 学 研 究 科)
(呼 吸 器 内 科 学)

【目的】非小細胞肺癌と COPD は発症メカニズムにおいて関連があるとされているが、未解明の部分が多い。COPD 合併肺癌の遺伝子変異プロファイルの検討を行った。

【対象】先行研究および大阪市立大学医学部附属病院における 2010 年から 2013 年の間の手術症例から抽出した非小細胞肺癌の手術検体 197 例。

【方法】最大 72 のがん関連遺伝子を次世代シーケンサーで解析した。ロジスティック回帰分析を用いて COPD と遺伝子変異の関連を解析した。

【結果】COPD 群は 77 例で、58 例が扁平上皮癌、19 例が腺癌であった。非 COPD 群は 120 例で、53 例が扁平上皮癌、64 例が腺癌、3 例がその他の組織型であった。PIK3CA 変異は COPD 群で有意に高頻度であった。COPD の有無、年齢、喫煙量、病理病期、組織型についての多変量解析では、PIK3CA 変異は COPD 症例において有意に頻度が高かった。

【結論】COPD 合併肺癌の PIK3CA 変異は年齢、喫煙量、病理病期、組織型を考慮しても、特徴的なものであることが示された。

【主査：平田一人 副査：井口広義・吉川貴仁】

2. Efficacy of a Concomitant Elemental Diet to Reduce the Loss of Response to Adalimumab in Patients with Intractable Crohn's Disease

難治性クローン病患者のアダリムマブ治療効果減弱に対する成分栄養療法併用の有効性

杉田奈央子 (大 学 院 医 学 研 究 科)
(消 化 器 内 科 学)

【目的】クローン病 (CD) 患者への adalimumab (ADA) 寛解維持療法の効果減弱 (Loss of Response; LOR) に対する成分栄養療法 (Elemental Diet; ED) 併用の有効性を検討した。

【対象と方法】当科 ADA 投与患者で中止例を除いた 117 例を対象とした。症状増悪で治療の追加や変更、入院、手術を要した例を LOR とし、累積非 ADA-LOR 率を ED 併用群、ED 非併用群と比較した。ED 摂取と ADA-LOR リスクの関連、ADA-LOR に対する infliximab (IFX) 使用歴と ED 摂取の相互作用について評価した。ED 併用効果を血清 ADA 濃度と血清 TNFα 値にて検討した。

【結果】ED 併用群の累積非 ADA-LOR 率は ED 非併用群に比べ有意に高かった (p=0.023) が、ED 摂取は ADA-LOR に対する独立した予測因子ではなかった。一方、IFX 不応・不耐例では ED 摂取量依存性に有意に ADA-LOR を低下させた (P for interaction<0.20)。ED 併用群は ED 非併用群に対し血清 ADA 濃度に差はなかったが血清 TNFα は有意に低値であった。

【結論】IFX 不応・不耐例の ADA 治療において ED 併用は摂取量依存性に LOR リスクを低下させた。ED 併用による TNFα 低下が一因である可能性が示唆された。

平成 29 年 11 月 10 日(金)市大学舎 1F 応接室

【主査：藤原靖弘 副査：大平雅一・稲葉雅章】

3. Expression of Serum Exosomal and Esophageal MicroRNA in Rat Reflux Esophagitis

ラット逆流性食道炎における血清エクソソームと食道組織の microRNA の発現に関する研究

上村 理沙 (大学院医学研究科
消化器内科学)

【目的】胃食道逆流症と microRNA の関連についてラット逆流性食道炎モデルを用いて検討した。

【方法】7 週齢の雄性 Wistar ラットに前胃結紮および幽門部半結紮を行い、酸逆流モデルを作製し、術後 3 日目 (急性期)、7 日目 (亜急性期)、21 日目 (慢性期) に屠殺した。コントロール群はそれぞれ開腹操作のみを行った。慢性期における血清エクソソーム由来の microRNA について網羅的解析を行い、有意な発現のあった microRNA を定量リアルタイム PCR 法で検討した。

【結果】網羅的解析の結果、miRNA-29a-3p, miRNA-128-3p, miRNA-223-3p, miRNA-3473 の発現が有意に上昇していた。エクソソーム由来の miRNA-29a-3p の発現が慢性期でコントロール群と比較し有意に上昇していた。また食道組織の miRNA-223-3p の発現はコントロール群と比較し有意に上昇し、急性期から慢性期にかけて段階的に減少傾向であった。

【結論】エクソソーム由来の miRNA-29a-3p と食道組織の miRNA-223-3p は胃食道逆流症と関連している可能性が示唆された。

平成 29 年 11 月 10 日 (金) 市大学舎 1F 応接室

【主査: 藤原靖弘 副査: 大平雅一・鰐淵英機】

4. Clinical Features of Women with Turner Syndrome Experiencing Transition Period in Japan

移行期年齢ターナー女性の臨床像

西垣 五月 (大学院医学研究科
発達小児医学)

【目的】ターナー症候群 (以下 TS) の多くは小児期に診断されるが、合併症には生涯の医療介入が必要である。移行期年齢の TS 女性の臨床像と移行期医療の問題点を明らかにする。

【対象】大阪市立大学医学部附属病院小児科にて診療歴のある 16 歳以上の TS 女性 63 例。

【方法】診療録の後方視的検討。

【結果】平均年齢 29.1 ± 9.1 歳, TS 診断時平均年齢 8.7 ± 5.0 歳, 自然月経発来 9 例。当院小児科で継続診療 33 例, 自己中断 8 例, 紹介 22 例 (当院産婦人科医師 7 例, 他院産婦人科 13 例, 他院小児科 2 例)。当院小児科継続例で骨粗鬆症 25%, 脂肪肝 33%, 高血圧 12% を認めた。自己中断 7 例は 16-24 歳時に中断, 7 例が女性ホルモン投薬中だった。

【結論】多くが小児科のまま診療継続されていたが、小児科医が不得手な成人期合併症を認めた。自己中断は移行期年齢に多く、患者教育の重要性が示唆された。TS 女性では小児期から成人期を見据えた移行期医療のプロトコール

作成が必要である。

平成 29 年 11 月 21 日 (火) 市大学舎 12F セミナー室
【主査: 新宅治夫 副査: 稲葉雅章・古山将康】

5. Pre-load-induced Changes in Forward LV Stroke and Functional Mitral Regurgitation: Echocardiographic Detection of the Descending Limb of Starling's Curve 前負荷増加による前向き一回拍出量と機能性僧帽弁逆流の変化: 心エコー図検査によるスターリング曲線の下行脚の検出

阿部 幸雄 (大学院医学研究科
循環器内科学)

【目的】前負荷を増やす足挙げ負荷心エコー図検査でスターリング曲線の下行脚にいるかどうかを診断することで、心不全例の予後予測が可能かどうかを調べること。

【対象】左室駆出率が 40% 未満の連続 35 例を対象とした。

【方法】足挙げ負荷心エコー図検査を行った。

【結果】前向き一回拍出量は 15 例 (43%) において減少した。前向き一回拍出量の変化は機能性僧帽弁逆流量の変化と逆相関した ($r = -0.56$)。 2.8 ± 2.2 年で心不全イベントは 15 例 (43%) で生じた。前向き一回拍出量減少の単変量解析ハザード比は 4.44 ($p = 0.011$) で、他の有意な予測因子と組み合わせると心不全イベント予測能が上がった。

【結論】左室収縮不全を伴う心不全例で前負荷の増加によっても前向き一回拍出量が減少する理由に、機能性僧帽弁逆流の増加が挙げられる。本現象を足挙げ負荷心エコー図検査で検出することは予後予測に有用である。

平成 29 年 11 月 21 日 (火) 市大学舎 12F セミナー室
【主査: 葭山 稔 副査: 稲葉雅章・柴田利彦】

6. Relationship between Tissue Doppler Measurements of Left Ventricular Diastolic Function and Silent Brain Infarction in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation 非弁膜症性心房細動患者における組織ドプラ法を用いた左室拡張能評価と無症候性脳梗塞の関連性

石川 世良 (大学院医学研究科
循環器内科学)

【目的】無症候性脳梗塞は、将来の認知症および症候性脳梗塞発症の危険因子である。本研究では、非弁膜症性心房細動患者を対象として、組織ドプラ法による左室拡張能指標と無症候性脳梗塞の関連性を検討した。

【対象】神経学的無症状の非弁膜症性心房細動患者 171 例 (平均年齢 63 ± 11 歳) を対象とした。

【方法】無症候性脳梗塞の評価のために頭部 MRI、組織ドプラ法を用いた拡張能評価のために、経胸壁心エコー図検査を施行した。拡張能指標として、左室急速流入血流速度 (E 波)、僧帽弁輪運動速度 (e') を計測し、両者の比である E/e' を算出した。

【結果】多変量解析の結果、 $E/e' \geq 12.4$ cm/s は無症候性脳梗塞の独立した関連因子であった。

【結論】組織ドプラ法による左室拡張能評価は、非弁膜症性心房細動患者における早期脳障害のリスク層別化に有用である可能性が示唆された。

〔平成 29 年 11 月 21 日(火)市大学舎 12F セミナー室〕

【主査: 葦山 稔 副査: 稲葉雅章・柴田利彦】

7. Altered Serum n-6 Polyunsaturated Fatty Acid Profile and Risks of Mortality and Cardiovascular Events in a Cohort of Hemodialysis Patients

血液透析患者における血清 n-6 多価不飽和脂肪酸プロファイルの変化と死亡および心血管イベントリスクに関するコホート研究

桑村 幸伸 (大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学)

【目的】血液透析患者では血清 n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA)/アラキドン酸 (AA) 比が低値を示し、心血管リスクと関連する。一方 n-6 系の AA とジホモ γ リノレン酸 (DGLA) の比の意義は不明である。本研究では血液透析患者における AA/DGLA 比の特徴、および予後との関係を検討した。

【対象】517 名の血液透析患者および 122 名の健常対照群。

【方法】血清 PUFA を測定し 2 群間の AA/DGLA 比を比較した。透析コホートでは AA/DGLA 比四分位と総死亡、心血管イベント発症との関連を、多変量で調整した Cox 比例ハザードモデルで解析した。

【結果】健常対照群に比し血液透析患者の AA/DGLA 比は高値を示した。透析コホートにおいて、AA/DGLA 比高値は総死亡や心血管イベント発症の高リスクと関連した。

【結論】血液透析患者において AA/DGLA 比は高値を示し、同比高値は独立した予後予測因子である。

〔平成 29 年 11 月 21 日(火)市大学舎 12F セミナー室〕

【主査: 稲葉雅章 副査: 仲谷達也・葦山 稔】

8. Effects of Darbepoetin Alfa and Epoetin Beta Pegol on Iron Kinetics in Hemodialysis Patients

血液透析患者におけるダルベポエチンアルファおよびエポエチンベータペゴル投与による鉄代謝に関する検討

澤 絢 (大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学)

【目的】血液透析患者でエポエチンベータペゴル (CERA) とダルベポエチンアルファ (DPO) の鉄代謝に対する影響を検討した。

【対象】南大阪透析クリニックで 6 か月以上維持透析治療中の 7 名の外来患者。

【方法】非盲検単群介入研究にて DPO (40 μ g/週 1 回)、CERA (75 μ g/2 週に 1 回) 投与 2 週間の Hb 値と鉄代謝指標 (Fe, TSAT, ferritin, hepcidin25) の変動を測定した。鉄代謝指標は投与 2 週間の血清濃度下面積 (AUC) にて評価した。

【結果】Hb 値は CERA 群で有意な変化を認めず、DPO 群で投与 14 日目までに有意な上昇を認めた ($p=0.034$) が、

両剤間で有意差は認めなかった。両剤間で TSAT および hepcidin25 の AUC に差を認めなかったが、血清 ferritin AUC は CERA 群で有意に小さかった。 ($p=0.018$)。

【結論】CERA の 2 週毎 1 回投与は DPO の週 1 回投与と比べて鉄利用効率は同等もしくはそれ以上であることが示された。

〔平成 29 年 11 月 21 日(火)市大学舎 12F セミナー室〕

【主査: 稲葉雅章 副査: 仲谷達也・新宅治夫】

9. U-shaped Relationship between Serum Uric Acid Levels and Intrarenal Hemodynamic Parameters in Healthy Subjects

健常人において血清尿酸値と腎内血行動態指標は U 字の関連性を示す

上殿 英記 (大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学)

【目的】健常者の血清尿酸値 (UA) と腎内血行動態指標の関連性について検討した。

【対象】腎移植ドナー候補者 (健常者) 48 例 (男性 19 名、年齢 54.6 ± 13.4 歳)

【方法】糸球体濾過率 (GFR) をイヌリンクリアランス (C_{in})、腎血漿流量 (RPF) をパラアミノ馬尿酸クリアランス (C_{pah}) で評価し、腎内血行動態指標は Gomez の式より算出した。

【結果】UA は C_{in} 、 C_{pah} と逆 U 字カーブ曲線の関係を示し (C_{in} : $p < 0.0001$, C_{pah} : $p = 0.0093$)、腎輸入細動脈血管抵抗 (R_a) ($p = 0.0011$) とは U 字カーブ曲線の関係を示した。ダミー変数化 (UA 正常群 = 0, 軽度異常群 = 1) した重回帰分析モデルでも UA の軽度異常群は GFR および RPF 低値、 R_a 高値の独立した関連因子であった。

【結論】ヒトにおいて UA の軽度異常は、低値・高値のいずれであっても R_a の高値と関連しており、GFR, RPF 低値の一因となっている可能性が示唆された。

〔平成 29 年 11 月 21 日(火)市大学舎 12F セミナー室〕

【主査: 稲葉雅章 副査: 葦山 稔・富田修平】

10. Lipopolysaccharide-binding Protein is Associated with Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-sectional Study

2 型糖尿病患者において血清 lipopolysaccharide-binding protein 濃度は大動脈スティフネスと関連する: 横断研究

佐倉 剛史 (大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学)

【目的】2 型糖尿病患者における血清 lipopolysaccharide-binding protein (LBP) 濃度と大動脈スティフネスとの関連について検討した。

【対象】2 型糖尿病患者 196 (男 101, 女 95) 名。

【方法】血清 LBP 濃度を ELISA 法により測定し、大動脈スティフネスは自動周波数分析装置を用いて心臓大腿動脈間脈波伝播速度 (PWV) で評価した。

【結果】対象群は、平均年齢 61 歳、糖尿病罹病期間 10 年、

BMI 27.1 kg/m²であった。また血清 LBP 濃度は平均 18.2 µg/mL, PWV は平均 1194 cm/s であった。血清 LBP 濃度は BMI, ウエスト周囲長, 中性脂肪, HOMA-R と正の相関を示した。肥満や他の心血管危険因子により調整後の重回帰分析において、血清 LBP 濃度は PWV に対する独立した正の関連因子であった。また、性別による層別解析において、血清 LBP 濃度と PWV との関連は男性においてのみ認められた。

【結論】2 型糖尿病患者において、男性患者においてのみ血清 LBP 濃度は独立して大動脈スティフネスと関連する。

平成 29 年 11 月 21 日(火)市大学舎 12F セミナー室

【主査: 稲葉雅章 副査: 葭山 稔・古山将康】

11. Thyroid Heterogeneity, as Indicated by the CV of Ultrasonographic Intensities, Correlates with Anti-thyroid Peroxidase Antibodies in Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis

甲状腺機能正常橋本病患者における超音波強度の CV を用いた不均質性と抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の相関関係

脇田 洋輔 (大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学)

【目的】甲状腺機能正常橋本病における甲状腺内部の不均質性を甲状腺破壊の指標と考え、超音波強度の変化を heterogeneity index (HI) として算定し、橋本病での測定の意味を検討した。

【対象】各群 44 (男 12, 女 32) 名の甲状腺機能正常橋本病患者と年齢・性を適合させた健常人対象者の HI を比較検討した。

【方法】10-MHz のリニアプローブ、片葉 4 か所ずつ直径 2 mm の円形カーソル内の超音波強度を計測し、計 8 か所の coefficient of variance (CV) から HI を算定した。

【結果】橋本病群は健常群に比し HI は高い傾向を示し、HI と抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体価 (TPO-Ab) に有意な正の相関関係を認めた。

【結論】甲状腺内部の超音波強度の不均質性と TPO-Ab の相関関係を初めて報告した。TPO-Ab は炎症・破壊の程度を反映するため、甲状腺機能正常橋本病の正常と区別し難い軽度の炎症・破壊でも、その程度に応じた甲状腺内部の不均質性が存在することが示唆された。

平成 29 年 11 月 21 日(火)市大学舎 12F セミナー室

【主査: 稲葉雅章 副査: 大平雅一・古山将康】

12. Examination of *in vivo* Mutagenicity of Sodium Arsenite and Dimethylarsinic Acid in *Gpt* Delta Rats *gpt* delta ラットを用いたジメチルアルシン酸および亜ヒ酸ナトリウムの *in vivo* 変異原性の検討

藤岡 正喜 (大学院医学研究科
分子病理学)

【目的】Dimethylarsinic acid (DMA^V) は Sodium arsenite

(iAs^{III}) の主要尿代謝物の一つであり、ラット膀胱がんを誘発することが知られている。しかし、その *in vivo* 変異原性は明らかでない。本研究では、*gpt* delta ラットを用いて、DMA^V および iAs^{III} の *in vivo* 変異原性について検討した。

【方法】10 週齢 *gpt* delta F344 ラット 36 匹を用いて、無処置群、92 ppm DMA^V 投与群、87 ppm iAs^{III} 投与群に分けて 13 週間飼育し、剖検を行った。剖検後、変異原性の評価を行った。

【結果】膀胱粘膜上皮および肝臓のそれぞれにおいて、ヒ素投与群のいずれにおいても変異体頻度の有意な変動はみられなかった。

【結論】ラット膀胱粘膜上皮および肝臓において DMA^V および iAs^{III} が *in vivo* 変異原性を有さないことが明らかとなった。

平成 29 年 11 月 22 日(水)市大学舎 12F セミナー室

【主査: 鰐淵英機 副査: 三浦克之・富田修平】

大 阪 市 医 学 会 第 503 回 例 会 記 事

日 時 平成 29 年 12 月 21 日(木)

会 場 市大医学部学舎 4 F

大 講 義 室

学位論文審査会の報告

1. Xanthine Oxidoreductase Activity is Associated with Serum Uric Acid and Glycemic Control in Hemodialysis Patients

血液透析患者において、血清尿酸値と血糖コントロールは、キサンチン酸化還元酵素活性に関連する

仲谷あゆ美 (大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学)

【目的】血液透析患者におけるキサンチン酸化還元酵素 (XOR) 活性の臨床的意義を調べた。

【対象】維持透析中の 163 名 (非糖尿病 74 名, 糖尿病 89 名)。

【方法】XOR 活性は、透析直前の血漿に [¹³C₂, ¹⁵N₂] キサンチンを加え、質量分析計を用いて測定した。

【結果】随時血糖と尿酸は XOR 活性と有意な正の相関を示した (随時血糖: r=0.229, p=0.003, 尿酸: r=0.228, p=0.003)。XOR 活性に対して、随時血糖 (β=0.300, p<0.001), 糖尿病の合併 (β=0.156, p=0.028) が有意な正

の関連を示した。非糖尿病群では、尿酸値が XOR 活性に正に寄与する因子であった ($\beta=0.200$, $p=0.042$) が、糖尿病群では、随時血糖 ($\beta=0.363$, $p=0.001$) と、Glycated albumin ($\beta=0.330$, $p=0.004$) が XOR 活性と有意な正の関連を示した。

【結論】 XOR 活性の観点から、非糖尿血液透析病患者では尿酸の、糖尿病透析患者では、血糖コントロールが重要である。

【主査：稲葉雅章 副査：葭山 稔・新宅治夫】

2. Search for Plasma Biomarkers in Drug-free Patients with Bipolar Disorder and Schizophrenia Using Metabolome Analysis

薬物療法を受けていない患者血漿の網羅的代謝産物解析による双極性障害および統合失調症のバイオマーカー探索

影山 祐紀 (大学院医学研究科
神経精神医学)

【目的】薬を服用していない統合失調症、うつ病、双極性障害患者と健常者の血液を用いてメタボローム解析を行い、治療薬の影響を除去したバイオマーカー候補の探索を行った。

【対象】薬物投与を受けていない統合失調症 17 人、うつ病 9 人、双極性障害 6 人、健常者 19 人についてメタボローム解析を行った。薬物療法を受けている双極性障害 16 名、健常者 16 名について結果の再現性を行った。

【方法】キャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計を用いた。候補代謝産物について、統合失調症は既報との比較を行い、双極性障害は独立サンプルを用いて再現性の確認を行った。

【結果】統合失調症の候補として、クレアチン、2-ヒドロキシ酪酸は先行研究と一致しなかった。双極性障害でのシトルリンは独立サンプル群で再現されなかった。

【結論】信頼性の高いバイオマーカーを確立するためには内服の有無以外にも罹病期間などの交絡因子を除去する必要がある。

【主査：井上幸紀 副査：伊藤義彰・吉川貴仁】

3. The Effect of Long-term Sickness Absence on Coworkers in the Same Work Unit

長期休職による同じ部署内の同僚への影響について

福田 友一 (大学院医学研究科
神経精神医学)

【目的】精神障害による長期休職の発生により生じる同部署に所属する就労者の職業性ストレスの変化を評価することを目的とした。

【対象】A 市の公務員のうち、管理監督者と長期休職者を除き、2011、2012 年に職業性ストレス簡易調査票 (BJSQ) に回答した 16032 人の就労者を対象とした。

【方法】部署内の休職者の休職期間の合計が 1 年以上である長期休職部署と 1 年未満である短期休職部署に分け、共

分散分析を用い、ベースライン時の BJSQ スケールの下位項目 (ストレス要因、ストレス反応、社会的支援)、背景因子を共変量として調整し、BJSQ スケールの下位項目得点の差分の差異を分析した。

【結果】短期休職部署に比べ、長期休職部署に所属する同僚ではストレス要因とストレス反応が有意に悪化していた。

【結論】同じ部署内で精神障害による長期休職が発生した後に、同僚の精神状態に注意することや早期の介入が同僚の二次的な精神障害や休職を防ぐために重要である。

【主査：井上幸紀 副査：伊藤義彰・吉川貴仁】

4. Sorafenib Stimulates Human Skin Type Mast Cell Degranulation and Maturation

ソラフェニブは皮膚型肥満細胞の脱顆粒を促進し、分化を誘導させる

水上裕加里 (大学院医学研究科
皮膚病態学)

【目的】ソラフェニブは肝細胞癌等に使用される分子標的薬である。しかし約 90% の使用患者で痒感等の皮膚有害事象を伴う。同薬剤に伴う痒みのメカニズムに関して肥満細胞に焦点を当てた研究を行った。

【対象と方法】ヒト皮膚組織培養系に同薬剤を添加し、肥満細胞に関して評価 (脱顆粒、数) した。また同薬剤による薬疹の確定診断のために用いた皮膚切片内の肥満細胞に関する評価も行った。

【結果】同薬剤の培養皮膚への投与は、肥満細胞の脱顆粒を誘導し、その数も増加させた。しかし肥満細胞の増殖能および apoptosis は影響をうけず、同薬剤は肥満細胞の分化を誘導することが示唆された。その分化誘導には、PI3K を介するシグナル伝達経路の活性化以外に、同細胞の分化誘導因子である Stem Cell Factor (SCF) も関与していた。同薬剤による薬疹患者皮膚でも培養の結果と同様の所見が得られた。

【結論】同薬剤は SCF および PI3K シグナル伝達経路を介して、肥満細胞を活性化する。同細胞の制御は、ソラフェニブによる副作用治療に貢献する可能性がある。

【主査：鶴田大輔 副査：徳永文稔・井口広義】

大 阪 市 医 学 会 第 504 回 例 会 記 事

日 時 平成 30 年 1 月 18 日 (木)
会 場 市 大 医 学 部 学 舎 4 F
大 講 義 室

学位論文審査会の報告

1. Protective Effect of Biodegradable Nerve Conduit against Peripheral Nerve Adhesion after Neurolysis 生体吸収性人工神経は神経剥離後の神経癒着を防止する

新谷 康介（大学院医学研究科
整形外科学）

【目的】人工神経で末梢神経を被覆し、癒着防止効果をラット坐骨神経癒着モデルを用いて検証することである。

【対象と方法】ラットの坐骨神経を剥離し、神経床をバイポーラ焼灼することで神経周囲の癒着を形成した（焼灼群、 $n=16$ ）。神経床を焼灼した後に、ポリ乳酸とポリカプロラクトンから構成される生体吸収性人工神経で神経を被覆した群を人工神経群（ $n=16$ ）、神経をヒアルロン酸で保護した群を HA 群（ $n=12$ ）神経剥離のみを行った群を対照群（ $n=12$ ）とし、術後 6 週で力学的、電気生理学的、組織学的評価を行った。

【結果】焼灼群は神経の癒着が最も強く、電気生理学的に障害が高度であった。人工神経群は焼灼群や HA 群に比べて神経周囲の癒着、電気生理学的神経障害はともに軽度で、炎症性マクロファージの神経内浸潤が防止されていた。

【結論】生体吸収性人工神経は神経の癒着を防止し、神経障害を軽減することが判明した。

【主査：中村博亮 副査：池田一雄・吉川貴仁】

2. Mechanical Stress Induces Elastic Fibre Disruption and Cartilage Matrix Increase in Ligamentum Flavum 黄色靱帯に対するメカニカルストレスは弾性線維減少と軟骨基質増加を引き起こす

林 和憲（大学院医学研究科
整形外科学）

【目的】腰部脊柱管狭窄症における黄色靱帯肥厚の機序は未解明である。本研究の目的は力学的負荷が黄色靱帯に与える影響を検討することである。

【方法】ウサギ 25 匹を①第 2/3 腰椎と第 4/5 腰椎を固定した群、②前述の固定に加え第 3/4 腰椎間棘上筋を切除した固定+切除群、③シャム群の 3 群に分けた。術後 16 週で犠牲死させ、第 3/4 腰椎間の黄色靱帯を採取し、黄色靱帯の厚み、弾性線維面積、軟骨基質陽性面積、Collagen type 2 (Col2) 陽性細胞数を計測した。遺伝子変動は PCR を用いて検討した。

【結果】第 3/4 腰椎間の黄色靱帯は固定+切除群において有意に肥厚し、軟骨化生と Col2 陽性細胞の増加がみられた。固定群では弾性線維の有意な減少がみられた。PCR では固定群、固定+切除群で Col2 の発現上昇、Elastin の低下を認めた。

【結論】黄色靱帯への力学負荷増大が軟骨化生を惹起し、その肥厚に関与することが判明した。

【主査：中村博亮 副査：池田一雄・吉川貴仁】

3. The Accelerated Effect of Recombinant Human Bone

Morphogenetic Protein-2 Delivered by Beta-Tricalcium Phosphate on Tendon-to-bone Repair Process in Rabbit Models

β-TCP を担体として用いた BMP-2 による腱骨連結部の修復促進効果の検討

平川 義弘（大学院医学研究科
整形外科学）

【目的】本研究の目的は、BMP-2 を β-TCP に吸着させ、腱骨連結部の断裂修復に応用し、その効果を検証することである。

【方法】日本白色家兎で腱板断裂モデルを作製した。腱骨連結部に β-TCP のみを骨孔内に挿入したコントロール群と β-TCP に BMP-2 を吸着させた BMP 群を作製した。両群において組織学的評価と力学的評価を行った。

【結果】術後 4 週ではコントロール群で腱骨連結部の組織学的修復は認めなかった。一方、BMP 群では線維軟骨様組織の形成を認めた。腱骨連結部の成熟度を表すスコアは術後 4 週時点で BMP 群で有意に高値であったが、2、8 週では両群間に差は認めなかった。力学的評価において、術後 4 週の破断強度は BMP 群で有意に高値であったが、術後 8 週では差を認めなかった。

【結論】腱骨連結部に BMP を吸着させた β-TCP を用いる事により、腱骨連結部修復術後早期から骨腱付着部の修復促進効果が認められた。

【主査：中村博亮 副査：鰐渕英機・吉川貴仁】

4. Effect of Eldecalcitol on Articular Cartilage through the Regulation of Transcription Factor Erg in a Murine Model of Knee Osteoarthritis

活性型ビタミン D₃ 誘導体（エルデカルシトール）の転写因子 Erg を介した関節軟骨細胞に与える影響

山村 一正（大学院医学研究科
整形外科学）

【目的】本研究の目的は、活性型ビタミン D₃ 誘導体：エルデカルシトール（ED-71）が関節軟骨変性および関節軟骨細胞分化に与える影響を検討することである。

【方法】8 週齢オス野生型マウスの右膝関節に変形性関節症（OA）モデルを作製し、膝関節内に ED-71 を週 1 回投与した。術後 4 週、12 週において非投与群と組織学的に比較検討した。またマウス軟骨細胞に ED-71 を添加後の RNA を回収し、Erg の発現量をリアルタイム RT-PCR 法で評価した。

【結果】術後 4 週では ED-71 投与により関節軟骨変性が非投与群と比べ組織学的有意に抑制されたが、術後 12 週では組織学的有意な差は認めなかった。リアルタイム RT-PCR の結果、ED-71 添加群では非添加群と比べ Erg の有意な発現上昇を認めた。

【結論】マウス OA モデルにおいて、ED-71 の局所関節内投与により早期での関節軟骨変性の進行を予防できることが判明した。

【主査：中村博亮 副査：稲葉雅章・吉川貴仁】

5. Anatomical Analysis of Human Ligamentum Flavum in the Cervical Spine: Special Consideration to the Attachments, Coverage, and Lateral Extent

頸椎における黄色靱帯の解剖学的評価

Mohammad Suhrab Rahmani

(大学院医学研究科)
(整形外科学)

【目的】 当研究の目的は、頸椎黄色靱帯の解剖学的特徴を脊椎後方要素との関連から明らかにすることである。

【対象】 ホルマリン固定屍体 15 体を対象とした。

【方法】 全脊椎を一塊にして摘出後に、椎弓根基部を切離し、前方要素と後方要素に分離した。黄色靱帯に鉄粉を塗布し、CT 撮影を行った。黄色靱帯の形状、椎弓の被覆範囲、椎弓孔や椎間関節との関係を評価した。

【結果】 黄色靱帯は下位頸椎ほど縦方向に長くなり、その幅は短縮していた。椎弓腹側の被覆は、C2 高位では 33% に対して、C6 高位では 70% であり、下位になるほど黄色靱帯によって被覆される割合が高かった。黄色靱帯は椎間関節関節包の内下方を被覆していたが、椎間孔内の被覆は認められなかった。

【結論】 本研究結果から、椎弓形成術の骨溝作成は尾側側の椎弓下方より開始することが、また、椎弓孔拡大術は、内上方の椎弓より掘削を開始することがより安全であることが判明した。

【主査: 中村博亮 副査: 西川精宣・首藤太一】

6. Superior Efficacy of Lipid Emulsion Infusion over Serum Alkalinization in Reversing Amitriptyline-induced Cardiotoxicity in Guinea Pig

アミトリプチリン中毒に対する脂肪乳剤の有効性 - アルカリ化療法との比較 -

辻川 翔吾 (大学院医学研究科)
(麻酔科学)

【目的】 アミトリプチリン (ami) の心毒性に対する脂肪乳剤とアルカリ化療法の効果について、*in-vivo* および摘出心を用いた灌流実験と単離心筋細胞でのパッチクランプ法で比較検討した。

【対象と方法】 Hartley 系モルモットを使用し、標準液に脂肪乳剤を混合したりピッド液と標準液を pH 7.55 に調整したアルカリ液を作成した。灌流実験では QRS 時間、心拍数、左室駆出圧を測定した。心筋細胞ではホールセル・パッチクランプ法によるナトリウム (Na) 電流の記録を行った。

【結果】 灌流実験ではリピッド液がアルカリ液よりも ami による心機能抑制を改善させた。パッチクランプ記録ではリピッド液がアルカリ液よりも ami による Na 電流抑制を回復させた。

【結論】 脂肪乳剤による Na 電流回復が、灌流実験における心機能回復に関連していると考えられ、三環系抗うつ薬中毒の心毒性には脂肪乳剤が優れている可能性が示唆された。

【主査: 西川精宣 副査: 溝端康光・富田修平】

7. Pyruvate Kinase Isozymes M2 and Glutaminase Might be Promising Molecular Targets for the Treatment of Gastric Cancer

PKM2 とグルタミナーゼは胃癌の治療標的分子として有望である

北山 紀州 (大学院医学研究科)
(腫瘍外科学)

【背景と目的】 癌の悪性度を高める一因として癌組織の低酸素環境が示唆されている。低酸素環境における胃癌細胞の糖代謝経路およびグルタミン代謝経路について検討した。

【方法】 胃癌細胞親株 4 株 (OCUM-12, OCUM-2MD3, NUGC-3, NUGC-4)、低酸素 (1%) 耐性細胞株 4 株 (OCUM-12/hypo, OCUM-2MD3/hypo, NUGC-3/hypo, NUGC-4/hypo) を用いて糖代謝関連酵素が胃癌細胞増殖におよぼす影響について検討した。

【結果】 *ENO1*, *PKM2*, *GLSmRNA* が低酸素耐性株で高発現していた。PKM2 および GLS のノックダウンにより低酸素耐性細胞の増殖を抑制し、これらの阻害剤を併用することで細胞増殖の抑制やアポトーシスに相乗効果を示した。*in vivo* における検討でもこれらの阻害剤を併用することで細胞増殖抑制に効果的であった。

【結論】 PKM2 と GLS は胃癌細胞の増殖に重要な代謝酵素であることが示唆された。これらの阻害剤を用いて PKM2 と GLS を分子標的とした治療は胃癌に対し効果的でありうることが示唆された。

【主査: 大平雅一 副査: 藤原靖弘・大谷直子】

8. CD9-positive Exosomes from Cancer-associate Fibroblasts Stimulate the Migration Ability of Scirrhus-type of Gastric Cancer Cells

癌周囲線維芽細胞由来の CD9 陽性エクソソームはスキルス胃癌細胞における運動能を亢進する

三木友一郎 (大学院医学研究科)
(腫瘍外科学)

【目的】 癌周囲線維芽細胞 (CaF) の分泌するエクソソームが癌細胞の遊走能に与える影響について検討した。

【対象と方法】 5 種類の胃癌由来細胞株と 2 種類の CaF が用いられた。CaF 由来のエクソソームに対して western blot を行った。CaF のエクソソームの癌細胞への取り込みおよび遊走能への影響を解析した。エクソソームの添加による癌細胞の MMP2 の発現の変化を確認した。また 619 例の胃癌症例における CD9, MMP2 の免疫染色を行った。

【結果】 CaF 由来のエクソソームはスキルスタイプ胃癌細胞で取り込みが多かった。CD9 陽性の CaF 由来エクソソームはスキルスタイプ胃癌細胞における遊走能、浸潤能を亢進しており、これらは CD9 中和抗体や CD9-siRNA の導入により阻害された。MMP2 の発現は CD9-siRNA の導入により低下した。CD9 陽性症例はスキルスタイプ、MMP2 発現などと有意に関連があり、CD9 陽性症例の生存転帰は有意に不良であった。

【結論】CaF 由来の CD9 陽性エクソソームはスキルス胃癌における遊走能の亢進に関与している。

【主査: 大平雅一 副査: 鰐淵英機・藤原靖弘】

9. The Association between Monocyte Surface CD163 and Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes 2 型糖尿病患者における単球表面 CD163 とインスリン抵抗性の関連

瓦林 令奈 (大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学)

【目的】2 型糖尿病患者における単球表面 CD163 発現とインスリン抵抗性の関連について検討した。

【対象】糖尿病治療目的に入院した 2 型糖尿病患者 166 名。

【方法】横断研究。単球表面 CD163 発現はフローサイトメトリー、血漿 soluble CD163 (sCD163) は ELISA 法にて測定した。インスリン抵抗性の指標は HOMA-R を用いて解析した。

【結果】単変量解析では単球表面 CD163 は $\log$ [HOMA-R] に対して負の相関を示した ($r=-0.257$, $p=0.010$)。一方、sCD163 は $\log$ [HOMA-R] に対して正の相関を示した ($r=0.198$, $p=0.042$)。 $\log$ [HOMA-R] を従属変数とし、単球表面 CD163, sCD163, 年齢, 性別, BMI, 中性脂肪, HDL-C, Cre, hsTNF α , hsCRP を独立因子とした多変量解析 ($R^2=0.281$, $p=0.001$) では単球表面 CD163 ($\beta=-0.220$, $p=0.020$) が BMI ($\beta=0.277$, $p=0.023$) に加えて有意な独立した寄与因子であった。

【結論】2 型糖尿病患者において単球表面 CD163 はインスリン抵抗性と負に関連する。

【主査: 稲葉雅章 副査: 新宅治夫・古山将康】

10. Bioabsorbable Nerve Conduits Coated with Induced Pluripotent Stem Cell-derived Neurospheres Enhance Axonal Regeneration in Sciatic Nerve Defects in Aged Mice

iPS 細胞由来神経前駆細胞を付加した人工神経は老齢マウスの坐骨神経欠損において末梢神経再生を促進する

横井 卓哉 (大学院医学研究科
整形外科学)

【目的】本研究の目的は、若齢および老齢マウスの坐骨神経欠損に対して神経移植 (自家神経・人工神経・iPS 細胞付加工人工神経) を行い、軸索再生能の差異を検討することである。

【方法】マウス (若齢: 6 週齢, 老齢: 92 週齢) の坐骨神経 5 mm 欠損例に、自家および人工神経を移植した。人工神経は単独および iPS 細胞由来神経前駆細胞を付加したものを使用した。移植後 12 週で、腓腹筋の複合活動電位の振幅と神経移植中央部の再生軸索数を計測し、神経再生能を評価した。

【結果】老齢マウスは若齢マウスに比べ、自家および人工神経移植ともに複合活動電位の振幅と再生軸索数は減少し

ていた。老齢マウスでは、人工神経に iPS 細胞由来神経前駆細胞を付加することで、単独使用に比べ複合活動電位の振幅と再生軸索数はともに増加していた。

【結論】神経再生能が低下した老齢マウスにおいて、人工神経に iPS 細胞由来神経前駆細胞を付加することで末梢神経再生が促進することが判明した。

【主査: 中村博亮 副査: 中島裕司・元村尚嗣】

11. The Incidence of Nerve Root Injury by Highspeed Drill Can be Reduced by Chilled Saline Irrigation in a Rabbit Model

ハイスピードドリルが産出する摩擦熱による神経損傷は冷却した生理食塩水の使用により軽減できる

玉井 孝司 (大学院医学研究科
整形外科学)

【目的】家兎を用いて脊椎手術を再現し、ハイスピードドリルの摩擦熱が神経根に及ぼす影響を評価する事である。

【対象】ニュージーランド白色家兎を対象とした。

【方法】L3, L5 神経根周囲に温度計を挿入し、椎弓を 60 秒間掘削する際の温度推移を評価した。洗浄を行わない群 (コントロール群: $n=30$) と、生理食塩水による洗浄を行う群 (室温水洗浄群, 冷却水洗浄群: 各 $n=30$) を作製し、術後 7 日目に神経根を採取し組織学的検討を行った。

【結果】コントロール群において神経根周囲の温度は平均 52.0 度まで上昇し、44.0% に組織学的損傷を認めた。室温水洗浄群では温度上昇は軽減 (平均 46.5 度) するが、組織学的損傷の有意な低下は認めなかった。冷却水洗浄群では温度上昇はさらに軽減し (平均 39.0 度)、組織学的損傷も有意に軽減できた。

【結論】ハイスピードドリルによる摩擦熱は組織学的神経損傷を惹起するが、冷却生理食塩水による洗浄で軽減できる事が判明した。

【主査: 中村博亮 副査: 大平雅一・元村尚嗣】

12. Comparison of Propofol with Midazolam in Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Controlled Trial

食道扁平上皮癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の鎮静におけるプロポフォールとミダゾラムのランダム化比較試験

大南 雅揮 (大学院医学研究科
消化器内科学)

【目的】食道 ESD におけるプロポフォール鎮静法の従来法と比べた有効性と安全性を明らかにすること。

【対象】術前に表在型食道癌と診断され、当院で食道 ESD を予定している症例。

【方法】目標症例数を 132 例とし、プロポフォール群 (P 群) 66 例とミダゾラム群 (M 群) 66 例にランダム化し、鎮静不良による治療中止率、麻酔偶発症、治療偶発症を比較検討した。

【結果】鎮静不良による治療中止率はP群0%, M群37.9%で, P群で有意に低値であった ($p<0.001$)。麻酔偶発症では, 血圧低下, 低酸素血症, 徐脈は, P群:M群で47.0%:28.8% ($p=0.04$), 93.9%:89.4% ($p=0.53$), 19.7%:19.7% ($p=1.00$)であり, 血圧低下がP群で有意に多かった。治療偶発症は両群で有意差はなかった。

【結論】食道ESDにおいて, プロポフォールはミダゾラムと比較して, より有効な鎮静法である。

【主査: 藤原靖弘 副査: 大平雅一・西川精宣】

13. Hsp70 Inhibitors Suppress Androgen Receptor Expression in LNCaP95 Prostate Cancer Cells

前立腺癌 LNCaP95 において HSp70 inhibitor はアンドロゲンレセプターの発現を抑制する

北 和晃 (大学院医学研究科
泌尿器病態学)

【目的】ホルモン療法耐性前立腺癌細胞に対する Hsp70 inhibitor の抗腫瘍効果を証明する。

【対象】前立腺癌細胞株である LNCaP95 と 22Rv1 を対象とする。

【方法】LNCaP95 と 22Rv1 に対して2種類の Hsp70 inhibitor (Quercetin, VER155008) を用いる。増殖抑制, アポトーシスの発現, アンドロゲンレセプター (AR) の発現の変化を確認する。また AR の発現抑制のメカニズムを解明する。

【結果】Hsp70 inhibitor は前立腺癌細胞株に対して増殖抑制, アポトーシス誘導を示した。VER155008 は LNCaP95 において AR やそのスプライスバリエント (AR-V7) の発現を転写レベルで抑制した。その抑制機序として Y-box binding protein 1 (YB-1) が Hsp70 結合蛋白として同定された。

【結論】Hsp70 inhibitor は進行性前立腺癌に対して抗腫瘍効果を示した。Hsp70 inhibitor は AR と AR-V7 を転写レベルで抑制した。Hsp70 inhibitor は YB-1 抑制を介して AR や AR-V7 の発現抑制を生じていることが示唆された。

【主査: 仲谷達也 副査: 大平雅一・鰐淵英機】

14. Inframammary Fold Reconstruction That is Not Depend on Firm Fixation to the Chest Wall

胸壁への固定に依存しない乳房下溝再建術

原岡 剛一 (大学院医学研究科
形成外科学)

【目的】乳房下溝 (inframammary fold; IMF) は乳房の重要な特徴である。しかし, 従来の方法では経時的に IMF が浅くなる問題は解決されていない。われわれは新しい IMF 再建方法を開発し良好な結果を得た。

【方法】乳房一次二期再建を行った18名の乳癌患者に本法を施行した。IMF 裏面を真皮下血管網が露出するまで切開することで, 自然に生じる折れ目を新たな IMF とした。手術結果を後ろ向きに検討した。再建乳房が健側と対

称に動く群と, 動かない群に分け, 2群の間に影響する因子を統計学的に検討した。

【結果】重大な合併症は認めなかった。17例ではほぼ左右対称な乳房が得られ, 追跡期間内で良好な IMF 形態が維持された。13例の再建乳房が健側乳房と対称に動き, その可動性には body mass index など4項目で統計学的に有意な関与を認めた。

【結論】本法は, 整容性と持続性に優れ, さらに可動性も期待できる優れた IMF 再建方法であると結論付けた。

【主査: 元村尚嗣 副査: 大平雅一・角 俊幸】

15. Prophylactic Combined Use of Anticoagulant Agent and Ursodeoxycholic Acid for Sinusoidal Obstruction Syndrome after Allogeneic Myeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation

骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群に対する抗凝固薬とウルソデオキシコール酸の予防的併用

岡村 浩史 (大学院医学研究科
血液腫瘍制御学)

【目的】類洞閉塞症候群 (SOS) は同種造血幹細胞移植後の致死合併症であり, その予防法の確立は重要である。同種造血幹細胞移植後の SOS 発症予防として, ウルソデオキシコール酸 (UDCA) と抗凝固薬の併用投与の有効性を検討した。

【対象と方法】骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植後の SOS 予防として UDCA, およびダルテパリンまたはダナバロイドいずれかの薬剤が併用投与された患者 (Group1) と UDCA 単剤の投与がなされた患者 (Group2) の連続した成人患者252例を対象とし, 両群間における SOS 発症率について後方視的に検討した。

【結果】Group1 の59例中9例 (15.3%) と Group2 の193例中28例 (14.5%) が SOS を発症した。両群間における SOS 発症率に統計学的有意差は認めなかった ($p=0.90$)。

【結論】同種造血幹細胞移植の SOS 予防に UDCA を使用する場合, さらに抗凝固薬を併用投与する意義は乏しい可能性がある。

【主査: 日野雅之 副査: 河田則文・大澤政彦】

16. Different Plasma Cytokine Profiles in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia

真性多血症と本態性血小板増加症患者における包括的な血漿サイトカインプロファイルの相違

高桑 輝人 (大学院医学研究科
血液腫瘍制御学)

【目的】真性多血症 (PV) および本態性血小板増加症 (ET) 患者のサイトカインプロファイルの相違について検討する。

【対象】2013年7月1日から11月30日の間に大阪市立大学医学部附属病院血液内科外来を受診した PV 38例,

ET 23 例の患者。

【方法】血清、血漿を採取し、臨床検査、自他覚症状、病歴などの情報収集および、27 種類のサイトカイン濃度、JAK2V617F 変異を測定した。

【結果】ET は PV に比べて、IL-12、IL-17、FGF basic、MCP-1、MIP-1 α 、PDGF-bb、TNF- α が有意に高値であったが、JAK2V617F 変異の有無による 2 群比較では、IP-10 を除いて有意な差は認めなかった。年齢 60 歳以上かつ JAK2 変異陽性である血栓症のハイリスク群ではローリスク群と比較して、17 種類のサイトカインが有意に高値であった。さらに、有症状群は無症状群と比較して、IL-5 が高値であった。

【結論】ET および血栓症のハイリスク群では種々のサイトカインが高値を示した。

【主査：日野雅之 副査：首藤太一・大澤政彦】

17. Concurrences and Differences between Faculty Staff and Standardized Patients in the Assessment of Medical Students in the Post-Clinical Clerkship Objective Structured Clinical Examination 臨床実習後客観的臨床能力試験での医学生評価における教員と模擬患者の一致と相違

幕内安弥子（大学院医学研究科
総合医学教育学）

【目的】臨床実習後客観的臨床能力試験（Post-CC OSCE）での医学生評価で、教員群内、模擬患者（SP）群内、両群間での一致と相違について検討すること。

【対象】Post-CC OSCE を受けた大阪市立大学医学部医学科 6 年生 94 名。

【方法】学生は、教員と SP から 4 段階で評価された。1) 94 名の概略評価と項目別評価の平均点、2) 概略評価の平均点が教員と SP の間で 2 段階以上の差を認めなかった学生の項目別評価の平均点、3) 2 段階以上の差を認めた学生の項目別評価の平均点、について解析した。

【結果】88 名では、両群間で 1 項目の項目別評価のみ有意差を認めた。概略評価に 2 段階以上の差を認めた 5 名では、5 項目の項目別評価で有意差を認めた。

【結論】88 名の評価は、両群間でほぼ一致していた。5 名では、5 項目の項目別評価で差があり、教員と SP は異なる視点で多角的な評価を行っていた可能性が示唆された。

【主査：首藤太一 副査：日野雅之・金子幸弘】

18. Obsessions and Compulsions are Strongly Associated with Anxiety and Depressive Symptoms in Childhood and Adolescent Autism Spectrum Disorder 児童青年期の自閉スペクトラム症において強迫症状は不安や抑うつと強く関連する

岩倉 慶裕（大学院医学研究科
神経精神医学）

【目的】児童期の強迫症における自閉スペクトラム症の併存率は高い。強迫症状と不安や抑うつと関連は指摘されて

きたが、自閉スペクトラム症においては不安の関連が小さいとも言われている。本研究の目的は、自閉スペクトラム症群と対照群において、強迫症状と不安や抑うつを含むその他の因子との関連を検討することである。

【対象と方法】2011 年 1 月から 2013 年 12 月の期間に大阪市立大学医学部附属病院の精神科を受診した 9 歳から 15 歳の小・中学生 138 名を対象とした。対象を自閉スペクトラム症群と対照群に分け、強迫症状の程度と不安、抑うつ、その他の因子との関連を検討する。

【結果】両群において、不安、抑うつ、強迫症の併存が有意に強迫症状と関連していた。注意欠如多動症、慢性チック症、トゥレット症は強迫症状とは関連していなかった。

【結論】自閉スペクトラム症の有無にかかわらず強迫症状は不安や抑うつと関連していると示唆された。

【主査：井上幸紀 副査：新宅治夫・首藤太一】

19. Higher Occupational Stress and Stress Responses in Public Servants Requiring Long-term Sickness Absence due to Mental Disorders 精神疾患に伴う長期休職に至る公務員の高い職業性ストレスとストレス反応について

小川弘一郎（大学院医学研究科
神経精神医学）

【目的】本研究の目的は精神疾患により長期休職に至った労働者と非長期休職者における職業性ストレスやストレス反応を比較することである。

【対象】2011 年度に職業性ストレス簡易調査票（BJSQ）に完全回答した A 市の市役所、区役所に所属する公務員のうち、観察期間内に精神疾患により 90 日以上長期休職に至った労働者と、傾向スコアを用いてマッチングした非長期休職者、それぞれ 191 人が対象である。

【方法】ウィルコクソンの符号順位検定を用いて、精神疾患による長期休職者と非長期休職者における BJSQ の得点をそれぞれ比較した。

【結果】精神疾患に伴う長期休職者は非長期休職者と比較して高い質的労働負荷、低い技能活用度、高い身体的負担度、少ない同僚からの支援、低い仕事と生活の満足度を呈していた。

【結論】精神疾患による長期休職を減らすためには、労働者の職業性ストレスやストレス反応に着目し、労働環境を改善することが重要である。

【主査：井上幸紀 副査：古山将康・首藤太一】

20. Correlating Child and Parent Anxiety Ratings: A Cross-sectional Study of Children with Autism Spectrum Disorder 自閉スペクトラム症児における児と親の不安評価の相関

柳川（柳原）枝里佳（大学院医学研究科
神経精神医学）

【目的】自閉スペクトラム症（ASD）児と親の不安評価の相関を明らかにする。

【対象】当院神経精神科外来を受診した9～16歳の連続例のうち、知的発達症を併存しないASD児51名（ASD群）と他の精神障害群42名（対照群）。

【方法】ASD群および対照群およびその親に不安に関する自記式質問紙であるSCAS-CおよびSCAS-P等を実施した。児と親の不安評価の相関を検出し、不一致の方向性について評価した。

【結果】ASD群ではSCAS-Cと-Pの総得点とほとんどの下位項目得点で弱い～中等度の正の相関を認めた。一方、対照群では中等度～強い正の相関を認めた。ASD群における不一致は、対照群と異なり両方向に認められた。

【結論】ASD児では、児と親の不安評価における不一致があり、その方向性も多様であった。ASD児の不安を適切に評価するには、児と親の評価を統合し、調整する必要がある。

【主査：井上幸紀 副査：新宅治夫・古山将康】

21. Somatic Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder

自閉スペクトラム症児の身体症状

浅田 延佳（大学院医学研究科
神経精神医学）

【目的】児童はストレス関連性の身体症状をしばしば有している。本研究の目的は、自閉スペクトラム症（ASD）児における身体症状の有症率と他の精神症状との関連について明らかにすることである。

【対象と方法】当科通院中の5-16歳のASD群85名と非ASD群74名を対象に、頭痛、嘔吐、めまいなどの身体症状を調査した。また身体症状の存在を従属変数に、ASD診断有無や気分障害の有無などを独立変数にしたロジスティック回帰分析を行った。

【結果】何らかの身体症状を有する割合はASD群（55%）が非ASD群（81%）より有意に低かった。一部の精神症状についてはASD群が有意に重症であった。また身体症状は、ASD診断が無いこと、加齢や気分障害などに関連していた。

【結論】ASD児には身体症状が少ないが、ASD児は身体症状が目立たなくても、背景の精神病理がより重症の可能性がある。ASD児診療においては、気分障害の併存等を慎重に評価すべきと考えられた。

【主査：井上幸紀 副査：新宅治夫・角 俊幸】

22. How Low BMI and Obsession with Obesity Decrease Quality of Life in Bulimia Nervosa Women with Normal Weight

正常体重の神経性過食症患者において、低いBMIと肥満感が生活の質の低下にどのように関連するか

宮本沙緒里（大学院医学研究科
神経精神医学）

【目的】正常体重の神経性過食症（BN）女性の生活の質（QOL）低下に関する因子を検討する。

【対象】2014年1月から2016年12月に、大阪市立大学医学部附属病院神経精神科を受診した正常体重BN女性70人。

【方法】QOL評価にはWorld Health Organization Quality of Life Measureを、ボディイメージ評価にはBody Attitude Questionnaire（BAQ）を使用した。BMI、肥満歴、受診歴などの背景を用い、階層的重回帰分析により、これらの変数と患者のQOL低下との関連を調査した。

【結果】低いBMI、BAQの強い「肥満感」、弱い「強さ/健康度」、長い「最初の医療機関受診から専門医療機関である当科初診までの期間」がQOL低下に関連した。

【結論】低いBMIは、正常体重であってもQOLに影響する。体重や肥満感への執着を軽減するための心理教育的アプローチの重要性、早期に専門治療に繋げる体制を作る必要性が示唆された。

【主査：井上幸紀 副査：池田一雄・角 俊幸】

23. Clinical Significance of Serum Duke Pancreatic Monoclonal Antigen Type 2 for Diagnosing Biliary Tract Cancer

胆道癌診断における血清DUPAN-2の有用性

伊藤 得路（大学院医学研究科
心臓血管外科学）

【目的】胆道癌診断における血清DUPAN-2の有用性を明らかにする。

【対象と方法】胆道癌90例（BTC群）と良性胆道疾患47例（対照群）で血清DUPAN-2、CA19-9、CEA値を測定し、各腫瘍マーカーの有用性を検討した。

【結果】対照群と比較した胆道癌診断能をROC曲線で検討したところ、AUCはDUPAN-2: 0.821, CA19-9: 0.788およびCEA: 0.698であった。Youden indexよりDUPAN-2の至適カットオフ値を30 IU/mLに設定したところ、感度・特異度はそれぞれ74.4%, 83.0%であった。診断能（陽性的中率+陰性的中率）はDUPAN-2: 77.4%, CA19-9: 67.2%, CEA: 46.2%であった。更に、Stage 0-I胆道癌においてもDUPAN-2は60.9%と最も高い感度を示した。

【結論】血清DUPAN-2測定は胆道癌の診断に有用である。

【主査：柴田利彦 副査：河田則文・池田一雄】

24. Comparison of Long-term Outcomes between Thoracoscopic Esophagectomy and Open Esophagectomy by Using the Propensity Score Matching in 655 Patients with Esophageal Cancer

食道癌患者655例における胸腔鏡手術と開胸手術の傾向スコアマッチングを用いた長期成績の比較

李 栄柱（大学院医学研究科
心臓血管外科学）

【目的】食道癌に対する胸腔鏡手術の長期成績におけるランダム化比較試験の報告はいまだない。傾向スコアマッチングという統計学的手法を用いてランダム化比較試験のよ

うに胸腔鏡手術例と開胸手術例の背景因子をそろえて、胸腔鏡手術と開胸手術の長期成績を比較検討する。

【対象】1995年5月から2014年12月までに胸部食道癌に対して胸腔鏡手術を行なった454例と同時期に胸腔鏡手術の適応を満たしながら開胸手術を行なった201例。

【方法】多変量ロジスティック回帰分析（ステップワイズ法）により各患者の傾向スコアを算出、マッチングし、長期成績を比較検討した。

【結果】傾向スコアマッチングにより174例ずつが両群に選出された。術後5年生存率は胸腔鏡手術例が55.6%、開胸手術例が55.0%と有意な差は見られなかった。

【結論】胸壁破壊、術後呼吸機能低下および呼吸器合併症が軽減される胸腔鏡手術は有用である。

【主査：柴田利彦 副査：藤原靖弘・仲谷達也】

25. Treatment Results of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Radical Esophagectomy in Patients with Initially Inoperable Thoracic Esophageal Cancer 切除不能進行胸部食道癌に対する術前化学放射線療法の治療成績の検討

森本 英之（大学院医学研究科
放射線腫瘍学）

【目的】当院の胸部食道癌の症例で、切除不能と判断された症例のうち、CRT後に病期改善が得られ、手術が施行された症例の治療成績について遡及的に評価した。

【対象】2008年1月から2013年12月に切除不能と判断された胸部食道癌のうち、CRT後に病期改善が得られ、手術が施行された連続42症例（32例でcT4、10例でリンパ節転移の臓器浸潤）。

【方法】1回線量1.8 Gy、総線量41.4 Gyの放射線治療および同時併用化学療法を施行。終了直前に造影CTにて再評価。

【結果】観察期間中央値は42ヶ月。全例でcT3以下に、またはリンパ節による臓器浸潤が解除されたと判断され、手術が施行された。3年全生存率および局所制御率は、cT4群で65%、80%、リンパ節の臓器浸潤群で50%、67%、根治切除率はcT4群で94%、リンパ節の臓器浸潤群で70%。

【結論】cT4群で良好な根治切除率、全生存率、局所制御率を認めた。診断時に切除不能と判断された胸部食道癌で、CRTにより病期改善が得られた症例では、手術は有効な治療選択肢になると考えられる。

【主査：三木幸雄 副査：藤原靖弘・柴田利彦】

26. Evaluation of the Relationship between the Serum Immunoglobulin G2 Level and Repeated Infectious Diseases in Children: A Longitudinal Study 感染症を繰り返す小児における血清IgG2の検討：3症例の経時的観察

山下加奈子（大学院医学研究科
発達小児医学）

【目的】反復感染症のため外来通院や入院を繰り返す小児における血清IgG2の検討。

【対象】当院で血清IgG2を測定した小児23例。

【方法】低IgG2を示す患者について、肺炎球菌特異IgG2抗体の分析を含む免疫学的プロフィール、後方視的な病歴、基礎疾患の有無を調査した。また、感染症スコアを用いて、易感染性の評価を行った。

【結果】23例中11例で血清IgG2が100 mg/dL未満であった。低IgG2を示した全員に反復感染症の既往や入院歴があった。長期フォローができた神経疾患をもつ3例で感染症スコアが高値を示した。そのうち2例で血清IgG2 80 mg/dL未満を示したため、IgG2欠乏に対する免疫グロブリン療法を行った。肺炎球菌特異IgG2抗体と感染症スコアに有意な相関はなかった。

【結論】染色体異常や神経疾患などの基礎疾患を有する児においては反復感染症の一因として、血清IgG2測定は有意義である。免疫グロブリン療法は、2症例で有効であった。

【主査：新宅治夫 副査：掛屋 弘・金子幸弘】

27. Molecular Characterization of Familial Platelet Disorder with Propensity to Develop Acute Myeloid Leukemia during the Course of Leukemogenesis 家族性白血病FPD/AMLにおける白血病発症の分子生物学的解析

中矢 雅治（大学院医学研究科
発達小児医学）

【目的】Familial platelet disorder with propensity to develop acute myeloid leukemia (FPD/AML)は先天性血小板減少症と急性骨髄性白血病(AML)への発症傾向を持つ常染色体優性疾患であり、21番染色体に位置する転写因子RUNX1が原因遺伝子と考えられている。本研究の目的はFPD/AMLにおける白血病発症機序を明らかにすることである。

【対象】7歳時にAMLを発症したFPD/AML患者。

【方法】患者の末梢血および骨髄を用い、寛解期と再発期において精密G-Band染色体検査、アレイCGH、FISH法を行い、RNAシーケンスとリアルタイムPCRを再発期に行った。

【結果】21番染色体において先天的な複雑構造異常を認めた。白血病発症時には、RUNX1領域のexon3とexon4の間の分離部においてその5'側領域は数倍に増幅していた。他の既知の融合遺伝子や突然変異は認めなかった。

【結論】FPD/AMLにおいて変異RUNX1遺伝子の増幅が白血病発症を促進する可能性があることが示唆された。

【主査：新宅治夫 副査：日野雅之・三浦克之】

28. In vitro Study of Serial Changes to Carmustine Wafers (Gliadel) with MR Imaging and Computed Tomography カルムスチンウェーハー（ギリアデル）のMRIおよび

CT での経時変化に関する *in vitro* 研究土井下 怜 (大学院医学研究科
放射線診断学・IVR学)

【目的】脳内留置用剤 carmustine wafer (CW) を使用された症例では、術後の画像検査で、薬剤自体の T1 強調像一過性高信号や切除腔内のガス貯留などの経時変化を認める。その機序を推測するため、CW の *in vitro* での画像上の変化を評価した。

【対象と方法】切除腔を模したファントムを作成し、MRI と CT における CW と対照物質 (ポリエチレン円板) の 182 日間の変化を、視覚評価と定量評価にて解析した。また、ファントム作成 24 時間後の CW と対照物質周囲のガスの体積を、CT 像を基に定量した。

【結果】対照物質は実験期間中 T1/T2 強調像で低信号、CT で低吸収であった。一方 CW は、24 時間後には同様の信号/CT 値であったが、月単位で生理食塩水の信号/CT 値に近づいていった。但し、T1 強調像高信号とはならなかった。CW 周囲のガスの体積は対照物質に比して大きかった。

【結論】*In vivo* での CW の T1 強調像高信号は生体反応によるもの、ガスの発生は CW に内在する性質と推測される。

平成 30 年 1 月 12 日 (金) 市大学舎 12F セミナー室

【主査: 三木幸雄 副査: 大畑建治・伊藤義彰】

大 阪 市 医 学 会 第 505 回 例 会 記 事

日 時 平成 30 年 2 月 8 日 (木)

会 場 市大医学部学舎 4 F

大 講 義 室

学位論文審査会の報告

1. Pirfenidone Suppresses Polarization to M2 Phenotype Macrophages and the Fibrogenic Activity of Rat Lung Fibroblasts

ビルフェニドンは M2 型マクロファージへの分極抑制を介してラット肺線維芽細胞の活性化を抑制する

戸田 道仁 (大学院医学研究科
心臓血管外科学)

【目的】抗線維化薬 Pirfenidone (PFD) は線維芽細胞活性化を抑制する濃度と最大血中濃度に解離があり作用機序が不明である。Macrophage (MΦ) は炎症性の M1 と抗炎症・線維化病態の M2 に分極することに着目し PFD が

MΦ 分極制御を介し線維化を抑制するかを検討した。

【方法】肺胞 MΦ 細胞株に PFD, LPS+IFN γ または IL4 +IL13 を添加した 24 時間後の培養上清中 TGF- β 濃度・細胞内分極マーカーを解析した。さらに肺線維芽細胞株 (RLF) に MΦ 上清添加後の増殖能・collagen 合成関連蛋白・mRNA 発現および肺線維化ラットに PFD を連日投与した肺組織中 MΦ 動態をそれぞれ解析した。

【結果】PFD は M1 分極に影響せず低濃度で M2 分極を抑制し、M2MΦ 培養上清中 TGF- β 産生、M2MΦ 上清添加時の RLF 増殖・collagen 蛋白・mRNA 発現、線維化肺組織中 M2MΦ の増加も抑制した。

【結論】PFD は低濃度で M2MΦ の分極抑制を介し抗線維化効果を示す。

【主査: 柴田利彦 副査: 平田一人・鰐淵英機】

2. Circulating Tumor Cell Clusters-associated Gene Plakoglobin is a Significant Prognostic Predictor in Patients with Breast Cancer

血中循環腫瘍細胞関連遺伝子プラコグロビンは乳癌患者の予後予測因子として有用である。

後藤 航 (大学院医学研究科
腫瘍外科学)

【目的】乳癌患者において、原発腫瘍内に細胞接着に関連する plakoglobin が高発現している症例では、血中循環腫瘍細胞の細胞塊を多く認める。本研究では、乳癌患者における plakoglobin の発現と予後との関連について検討した。

【対象】術前化学療法を施行した 121 例の乳癌症例を対象とした。

【方法】Plakoglobin の発現は免疫組織染色で評価した。同時に、上皮間葉転換 (EMT) マーカーである E-cadherin についても併せて評価を行った。

【結果】Plakoglobin 高発現群では有意に無遠隔転移再発生存期間が不良であった ($p=0.016$)。多変量解析では、遠隔転移において plakoglobin 高発現は独立した予後不良因子であった ($HR=5.052$, $p=0.013$)。また、plakoglobin と E-cadherin の発現は有意に相関していた。

【結論】Plakoglobin の発現は、特に遠隔転移において独立した予後予測因子であり、その機序に EMT が関連している。

【主査: 大平雅一 副査: 鰐淵英機・角 俊幸】

3. XPA Expression is a Predictive Marker of the Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Uterine Cervical Cancer

XPA の発現による局所進行子宮頸癌に対する主治療前化学療法の効果予測

和田 卓磨 (大学院医学研究科
機能細胞形態学)

【目的】XPA の局所進行子宮頸癌に対する主治療前化学療法 (NAC) の効果予測因子としての有用性を検討した。

【対象と方法】対象は1995年～2010年にNACを行った子宮頸癌Ⅲ期56例。NAC有効群31例とNAC無効群25例に分類し、XPAの発現を免疫組織化学的に検討した。さらに子宮頸癌細胞株においてsiRNAを用いてXPAをノックダウンし、シスプラチンに対する感受性の変化について検討した。

【結果】両群間に平均年齢、組織型分布の差を認めなかった。XPAはNAC無効群で有意に高発現だった($p=0.038$)。全生存期間はNAC有効群で有意に予後良好だった($p<0.001$)。また子宮頸癌細胞株においてsiRNAを用いてXPAをノックダウンすることで、シスプラチン投与後の細胞生存率が有意に低下した($p<0.05$)。

【結論】XPAの発現は局所進行子宮頸癌において主治療前化学療法の効果予測因子となりうる可能性が示唆された。

【主査: 角 俊幸 副査: 大平雅一・大澤政彦】

4. Expression of UCP2 is Associated with Sensitivity to Platinum-based Chemotherapy for Ovarian Serous Carcinoma

進行卵巣漿液癌におけるUCP2の発現はプラチナ製剤感受性に関連する

川西 勝 (大学院医学研究科
女性病態医学)

【目的】進行卵巣漿液癌におけるUncoupling protein 2 (UCP2)の発現とプラチナ製剤感受性との関連について検討した。

【対象と方法】対象は2005年～2012年に当院で治療を行った卵巣漿液癌Ⅲ-Ⅳ期症例54例。対象症例をプラチナ製剤感受性群27例、プラチナ製剤抵抗性群27例に分類し、UCP2の発現を免疫組織化学的に検討した。また卵巣漿液性癌細胞株においてUCP2 inhibitorを添加することによるカルボプラチンに対する感受性の変化について検討した。

【結果】両群の平均年齢、組織型、進行期の分布に差を認めなかった。UCP2の発現はプラチナ製剤抵抗性群で有意に高かった($p=0.017$)。全生存期間はUCP2高発現群で有意に短かった($p=0.006$)。また卵巣漿液性癌株においてUCP2 inhibitorを添加することで、カルボプラチンへの感受性が有意に上昇した($p<0.05$)。

【結論】UCP2の発現は進行卵巣漿液癌のプラチナ製剤感受性に関連する可能性が示唆された。

【主査: 角 俊幸 副査: 大平雅一・大澤政彦】

5. TBX2 Expression is Associated with Platinum-sensitivity of Ovarian Serous Carcinoma

TBX2の発現は卵巣漿液性癌におけるプラチナ感受性に関連している

田坂 玲子 (大学院医学研究科
女性病態医学)

【目的】進行卵巣漿液癌におけるT-box 2 (TBX2)の発現とプラチナ製剤感受性との関連について検討した。

【対象と方法】対象は2005年～2012年に当院で治療を行った卵巣漿液癌Ⅲ-Ⅳ期症例54例。対象症例をプラチナ製剤感受性群27例、プラチナ製剤抵抗性群27例に分類し、TBX2の発現を免疫組織化学的に検討した。また卵巣漿液性癌細胞株におけるsiRNA導入下のプラチナ製剤感受性の変化についても検討した。

【結果】両群の平均年齢・組織型・進行期の分布に差を認めなかった。TBX2の発現はプラチナ製剤抵抗性群で有意に高かった($p=0.005$)。全生存期間はTBX2高発現群で有意に短かった($p=0.023$)。また卵巣漿液性癌株において、siRNAの導入によりTBX2の発現を抑制すると、プラチナ製剤への感受性が有意に上昇した($p<0.05$)。

【結論】TBX2の発現は進行卵巣漿液癌のプラチナ製剤感受性に関連する可能性が示唆された。

【主査: 角 俊幸 副査: 大平雅一・大澤政彦】

6. Risk of Pancreatitis after Pancreatic Duct Guidewire Placement During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography

内視鏡的逆行性胆道膵管造影法における膵管ガイドワイヤー留置法がおよぼす膵炎のリスク

垣谷 (石川) 有紀 (大学院医学研究科
消化器内科学)

【目的】内視鏡的逆行性胆道膵管造影法(ERCP)に用いられることがある膵管ガイドワイヤー留置法(PGW)はERCP後膵炎(PEP)のリスク因子になると考えられているが、明らかなリスクであるという結果はでていない。今回我々は膵管径に着目し、膵管径が細い症例ではPEPのリスクが高くなるという仮説をたて検討した。

【対象】2010年1月～2015年12月に当科でERCPを施行した332例に対して検討を行った。

【方法】背景因子を疑似的ランダム化しPGWにおけるPEPのリスクを検討した。

【結果】PEPのリスク因子に関して単変量解析するとPGWはPEPのリスク因子であった。背景因子すべてに関して多変量解析を行ってもPGWがPEPの強いリスク因子になることがわかった。

【結論】術前の画像検査にて膵管径の最大径が3 mm以下の症例ではPGWがPEPのリスク因子になるため、ERCPにおいて細心の注意が必要である。

【主査: 藤原靖弘 副査: 大平雅一・首藤太一】

7. Clinical Factors Associated with Positive Capsule Endoscopy Findings in Patients with Obscure Gastrointestinal Bleeding: A Single-center Study

原因不明の消化管出血の患者におけるカプセル内視鏡陽性所見に関連する臨床因子の検討: 単施設試験

島田 直 (大学院医学研究科
消化器内科学)

【背景】原因不明の消化管出血(OGIB)に対するカプセル内視鏡(CE)は有用な検査だが、その有所見率は各報

告間で差があり、患者背景の差が影響している可能性が想定される。

【目的】CEの陽性所見検出に関連する患者因子を評価した。

【方法】2007年5月以降の8年間に、OGIBの原因検索目的でCEを施行された患者を対象とし、CEで観察された病変がOGIBの原因となりうると判断された場合を陽性とした。患者因子と陽性所見の関連を単変量・多変量解析で検討した。

【結果】578名中284名(49.1%)が陽性だった。多変量解析で低ヘモグロビン(Hb)値(1 g/dL低下毎のオッズ比(OR) 1.142, $p < 0.001$), Charlson 併存疾患指数(1点上昇毎のOR 1.170, $p < 0.001$), 非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)使用歴(OR 1.640, $p = 0.044$)が陽性と関連していた。

【結論】CEはOGIB患者のうち特に低Hb値の患者、高度の合併症を有する患者、又はNSAIDs使用歴のある患者にとって有用な検査と考える。

【主査: 藤原靖弘 副査: 大平雅一・首藤太一】

8. Tet2-mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Experimental Heart Failure through an IL-1 β /NLRP3 Inflammasome Mechanism

Tet2 変異によるクローン性造血は IL-1 β /NLRP3 インフラマソームを介して心不全を増悪させる

佐野 宗一 (大学院医学研究科
循環器内科学)

【目的】体細胞変異によるクローン性造血は、心血管イベント発症との関連が示されている。しかしイベント発症後の予後との関連は不明である。クローン性造血の原因遺伝子として高頻度に認められる Tet2 に関して、クローン性造血と心不全の予後の関連についてマウスを用いて検討した。

【方法】クローン性造血をマウスで再現するため Tet2 欠損骨髓細胞を用いた競合的骨髓再構築を行なった。それらのマウスに対して大動脈縮窄術による心室圧負荷モデル、および冠動脈結紮術による虚血性心不全モデルを作成した。

【結果】移植実験によって Tet2 変異造血幹細胞の増殖優位性を確認した。Tet2 変異を有するマウスは IL-1 β の発現増加を伴って心不全の表現型を増悪させた。表現型の増悪は NLRP3 インフラマソーム阻害薬の投与により改善した。

【結論】Tet2 変異によるクローン性造血は IL-1 β /NLRP3 インフラマソームを介して心不全を増悪させることが示された。

【主査: 葭山 稔 副査: 富田修平・徳永文稔】

9. Avian Coronary Endothelium is a Mosaic of Sinus Venous- and Ventricle-derived Endothelial Cells in a Region-specific Manner

冠状血管内皮は領域特異性をもって静脈洞および心室心

内膜由来の内皮細胞で構成される

上村 竜也 (大学院医学研究科
器官構築形態学)

【目的】冠状血管内皮細胞(CVEC)の起源を明らかにすること。

【方法】EGFP 遺伝子導入あるいは蛍光色素による細胞標識とウズラ/ニワトリ胚異種間同所性移植により、静脈洞内皮、心外膜原基(PEO)表層、心室心内膜のいずれかを選択的に標識したキメラ胚を作製した。キメラ胚は再孵卵後、発生4から9日胚の心臓組織切片を作製し、内皮細胞マーカー(QH1)の免疫染色によってEGFP(あるいは蛍光色素)陽性CVECを検出した。

【結果】静脈洞由来のCVECは冠状動脈主幹部および心室自由壁に認められ、心室心内膜由来のCVECは心室中隔冠状動脈に分布していた。PEO表層の臓側中胚葉は主に冠状血管中膜に分化した。

【結論】従来の報告とは異なり、鳥類のCVECは心室自由壁では主に静脈洞内皮、心室中隔では心室心内膜に由来することが明らかになった。

【主査: 中島裕司 副査: 池田一雄・葭山 稔】

10. Role of Hypoxia-inducible Factor-1 in the Development of Renal Fibrosis in Mouse Obstructed Kidney: Special References to HIF-1 Dependent Gene Expression of Profibrogenic Molecules

マウス片側尿管閉塞モデルを用いた腎線維化進展における低酸素誘導因子 HIF-1 の役割: HIF-1 依存的な線維化促進因子遺伝子発現との関連

壁井 和也 (大学院医学研究科
泌尿器病態学)

【目的】線維化に関連する HIF-1 依存的な遺伝子発現および線維化進行における HIF-1 の役割を検討した。

【方法】タモキシフェン誘導的に HIF-1 α 遺伝子を欠損させたマウスを用いて片側尿管閉塞(UUO)モデルを作成し、腎線維化や遺伝子発現を評価した。

【結果】UUO 術後の腎組織では腎線維化病変が認められ、UUO 後3日に HIF 標的遺伝子が UUO 腎において HIF-1 依存的に上昇することを明らかにした。HIF 標的遺伝子の中で線維化促進作用を持つ PAI-1, CTGF の遺伝子発現は UUO 腎で上昇するが UUO 後3日においてのみ HIF-1 欠損に伴って有意に抑制された。Collagen I の UUO 腎の上昇も UUO 後3日においてのみ有意に抑制され、組織学的にも腎線維化は抑制傾向を認めた。

【結論】腎線維化病変では HIF-1 の活性化が認められるが線維化の進行と共に減弱する。HIF-1 依存的な線維化促進因子の遺伝子発現の亢進ならびに腎線維化への関与は線維化発症早期に限られることが示された。

【主査: 仲谷達也 副査: 稲葉雅章・葭山 稔】

11. Cervical Lift-up Laminoplasty with Titanium Basket Plates after Resection of Intradural Tumor

頸椎硬膜内腫瘍摘出後の Lift-up 式バスケット椎弓形成術の報告

城阪 佳佑 (大学院医学研究科
脳神経外科学)

【目的】頸椎硬膜内腫瘍の手術では、硬膜を露出する際に頸椎椎弓切除が一般的に行われるが、頸椎後彎変形などの術後の脊柱変形が時に問題になる。その予防策として、当施設では椎弓を一塊として切除して硬膜内操作を行った後に、チタン製のバスケット型椎弓形成を用いた Lift-up 式バスケット頸椎椎弓形成術を行っており、術後成績を報告する。

【対象と方法】現在までに施行した頸椎硬膜内腫瘍の手術 14 例を解析対象とした。全例で Lift-up 式バスケット頸椎椎弓形成術を行い、術後経過での脊柱変形などの有害事象の有無について検討した。

【結果】椎弓形成手技に関連した合併症は経験しなかった。術後経過においてスクリー脱転などの内固定トラブルはなかった。アラインメントおよび C2-7 角、前後屈可動域については、有意な悪化を認めなかった。

【結論】頸椎硬膜内腫瘍切除後の頸椎椎弓形成の手技として、Lift-up 式バスケット頸椎椎弓形成術の術後成績を報告した。

【主査: 大畑建治 副査: 伊藤義彰・中村博亮】

大阪市医学会 第 506 回例会記事

日時 平成 30 年 5 月 17 日(木)
会場 市大医学部学舎 4 F
大講義室

学位論文審査会の報告

1. Imaging Differences between Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and Multiple Sclerosis: A Multi-institutional Study in Japan

視神経脊髄炎関連疾患と多発性硬化症の画像所見の差異: 多施設共同研究

立川 裕之 (大学院医学研究科
放射線診断学・IVR 学)

【目的】多症例の画像解析により、視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) と多発性硬化症 (MS) の画像的差異を明らかにする。

【対象と方法】2008 年から 2012 年の間に MRI を撮影さ

れた連続症例を国内の 9 施設合計し、NMOSD と MS 患者それぞれ 89 例を対象とし、後方視的に脳・脊髄のすべての病変の数、位置、サイズを調べ、検討を行った。

【結果】脳については NMOSD 79 例から 911 個、MS 87 例から 1659 個の脳病変、脊髄については NMOSD 57 例から 86 個、MS 55 例から 102 個の脊髄病変を同定した。脳病変の分布は 2 群で有意に異なり、脳室周囲白質および深部白質での頻度は、NMOSD では 17% と 68%、MS では 41% と 42% であった。脊髄における頸髄および胸髄病変の頻度は 2 群で有意に異なり、NMOSD では 29% と 71%、MS では 46% と 54% であった。また、NMOSD では胸髄病変は頸髄病変より有意に長かった。

【結論】多症例の画像解析により、脳病変の分布、脊髄病変の分布と長さについての 2 群間の差が明らかとなった。

【主査: 三木幸雄 副査: 伊藤義彰・井上幸紀】

2. Low dose Irradiation of Mouse Embryos Increases Smad-p21 Pathway Activity and Preserves Pluripotency マウス初期胚における低線量放射線の影響の解析

林 雅美 (大学院医学研究科
女性生涯医学)

【目的】低線量 (1 Gy 以下) X 線照射における着床前胚への影響について解析する。

【方法】BDF-1 雌マウスより 2 細胞期胚を採取し、8 細胞期胚に X 線照射を行い、胚盤胞期胚への発生率、偽妊娠マウス子宮移植後の着床率と胎児への発生率を調査した。また、胚盤胞の遺伝子発現 (p21, Smad2, Foxo1, Cdx2, Oct4, Nanog) を RT-PCR にて解析し、蛍光免疫染色を用いてアポトーシスを分析した。

【結果】低線量 X 線照射後に 90% 以上が形態学的に正常な胚盤胞期胚となり着床率や胎児への発生率も低下しなかった。しかし、0.5 Gy 以上の X 線照射後に発生した胚盤胞はアポトーシス細胞が有意に増加していた。また、p21, Smad2 の遺伝子発現が 0.5 Gy 以上で有意に増加していた。一方 Cdx2, Oct4, Nanog の遺伝子発現は維持していた。

【結論】低線量 X 線照射は着床前期胚にアポトーシスを引き起こすが、胚盤胞や胎児への発生に影響が与えなかった。Smad-p21 経路による抗アポトーシス作用と多能性の保持が胚発生を保護する可能性が示唆される。

【主査: 古山将康 副査: 三木幸雄・富田修平】

3. Differential Gene Expression of Extracellular-matrix-related Proteins in the Vaginal Apical Compartment of Women with Pelvic Organ Prolapse 骨盤底臓器脱における細胞外マトリックス関連タンパク質遺伝子発現の差異

王 海姣 (大学院医学研究科
女性生涯医学)

【目的】骨盤底臓器脱 (Pelvic Organ Prolapse; POP) は多因子性障害であり、子宮頸部が延長するタイプとしない

タイプが存在する。本研究では、この2タイプPOPの疾患特性を細胞外マトリックス関連遺伝子の発現に焦点をあて解析した。

【対象】 本学附属病院のPOP患者29名を対象とした。

【方法】 POP患者を子宮頸部正常群と延長群に分類し、腔壁、仙骨子宮靱帯および子宮頸部組織における細胞外マトリックス関連遺伝子をRT-PCR法により、タンパク質の局在、発現を免疫組織染色法およびWestern Blotting法により解析した。

【結果】 子宮頸部正常群において遺伝子発現はPOPの進行に伴い低下しているのに対し、延長群の仙骨子宮靱帯では遺伝子発現はPOPの進行に伴い増加した。さらに、子宮頸部においては関連遺伝子全てがPOPの進行度とともに有意に増加した。

【結論】 細胞外マトリックス関連遺伝子の発現は、子宮頸部正常群と延長群では逆の相関を示した。子宮頸部延長を伴うPOPの病態には細胞外マトリックス関連タンパク質が影響を与えている可能性がある。

【主査：古山将康 副査：元村尚嗣・水関健司】

4. Long-term Prognostic Factors after Hepatic Resection for Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma, with a Special Reference to Viral Status

C型肝炎関連肝細胞癌切除後長期生存に寄与する因子：特にウイルス病態に関する検討

江田 将樹（大学院医学研究科
心臓血管外科学）

【目的】 C型肝炎関連肝細胞癌（肝癌）切除後の長期生存因子：特にウイルス病態について検討した。

【対象と方法】 C型肝炎関連初発肝癌切除後の207例について術後5年、10年、15年後での生存例と死亡例を比較し、長期生存因子を検討した。

【結果】 切除5年、10年、15年後の生存例は107例（52%）、38例（18%）および19例（9%）であった。IFN治療によりSVRを達成した群は、SVRを得られなかった群およびIFN治療を受けなかった群に比べて全生存率・無再発生存率ともに有意に良好であった。5年生存の予後因子は低ICG15分値、低腫瘍個数および組織学的脈管侵襲陰性、10年生存の予後因子はSVRと低ICG15分値、15年生存の予後因子はSVRのみであった。

【結論】 C型肝炎関連肝細胞癌切除後の予後因子は術後期間によって変化し、術後5年までは腫瘍因子が含まれるが、術後15年ではSVRのみが予後因子であった。C型肝炎関連肝細胞癌切除後に長期生存を得るにはIFN療法によるSVRの達成が重要である。

【主査：柴田利彦 副査：首藤太一・池田一雄】

大阪市医学会 第507回例会記事

日時 平成30年7月19日(木)

会場 市大医学部学舎4F

大講義室

学位論文審査会の報告

1. Use of the Tumor-infiltrating CD8 to FOXP3 Lymphocyte Ratio in Predicting Treatment Responses to Combination Therapy with Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Advanced HER2-positive Breast Cancer
HER2陽性乳癌に対するペルツズマブ、トラスツズマブ、ドセタキセル併用レジメンでの治療効果に対するTILsのCD8/FOXP3リンパ球比率の有用性

高田 晃次（大学院医学研究科
乳腺・内分泌外科学）

【目的】 癌の免疫微小環境は抗癌剤治療の効果や予後に影響し、その指標として腫瘍浸潤リンパ球（TILs）が報告されている。ペルツズマブ併用化学療法（TPDレジメン）はHER2陽性乳癌に対する一次治療として確立され、免疫微小環境に与える影響が注目されている。今回我々は、HER2陽性乳癌に対するTPDレジメンにおける免疫微小環境について検討した。

【対象と方法】 HER2陽性乳癌に対してTPDレジメンを施行した30例を対象とし、癌間質部のCD8、FOXP3、PD1、CD163、LAG3-TILs、癌細胞のPD-L1、PTENの蛋白発現解析を行い、臨床病理学的因子と比較検討を行った。

【結果】 CD8高発現群、PD-L1低発現群、CD8/FOXP3率高値群では有意に無増悪生存期間の延長が確認された（それぞれ $p=0.045$, $p=0.040$, $p=0.007$, log-rank）。CD8/FOXP3率高値群では有意に全生存期間の延長も認められた（ $p=0.034$, log-rank）。

【結論】 HER2陽性乳癌に対するTPDレジメンでは、CD8/FOXP3率高値は予後因子となる可能性が示唆された。

【主査：大平雅一 副査：角 俊幸・川口知哉】

2. Verification of the Methodology for Evaluating Tumor-infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer
大腸癌における腫瘍浸潤リンパ球の評価の方法論の検証

松谷 慎治（大学院医学研究科
消化器外科学）

【目的】 Tumor-infiltrating Lymphocytes（TILs）の浸潤度は抗腫瘍免疫を反映し、癌患者の予後と相関すると報告

されているが、TILs 浸潤度の最適な評価法は確立されていない。本研究では TILs 浸潤度の評価方法を検証し、至適な評価法を確立することを目的とした。

【対象】2007～2012年に根治切除術を施行した Stage II, III 大腸癌 313 例。

【方法】免疫組織染色を行い下記の評価方法で腫瘍先進部の TILs 数を測定した。(1) T cells サブセット (CD4, CD8), (2) 視野選択方法 (無作為, hot spots に限定), (3) リンパ球の局在 (腫瘍間質内, 腫瘍内, 一視野全体)。

【結果】無作為な視野選択で評価した, 間質内または一視野全体の CD8⁺TILs 高浸潤群では, 低浸潤群に比べて無再発生存, 疾患特異的生存ともに有意な予後延長を認めた。

【結論】腫瘍浸潤リンパ球の最適な評価法は無作為な視野選択で評価した一視野全体の CD8⁺TILs 数であると考えられた。

【主査: 大平雅一 副査: 藤原靖弘・富田修平】

3. Neutrophils in Primary Gastric Tumors are Correlated with Neutrophil Infiltration in Tumor Draining Lymph Nodes and the Systemic Inflammatory Response

胃癌原発巣に浸潤した好中球は所属リンパ節の好中球浸潤と全身の炎症反応と関連する

平松宗一郎 (大学院医学研究科
腫瘍外科学)

【目的】胃癌組織内の Tumor Associated Neutrophil (TAN) と術前 Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) を含めた臨床病理学的因子との関係について検討した。

【対象】当科で 2007 年～2008 年に施行した胃癌切除症例 120 例を対象とした。

【方法】原発巣, 所属リンパ節を抗 CD15 抗体で免疫染色を行い, 好中球を同定し, 平均値の中央値より 2 群に分類した。また術前 NLR も中央値より 2 群に分類し, 臨床病理学的因子を比較検討した。また TAN の機能解析として CXCR2, TWIST, IL-6 の発現を in vitro に検討した。

【結果】原発巣, リンパ節の TAN 高浸潤群は, T 因子, N 因子と関連し予後不良で, リンパ節内の TAN 高浸潤は, 独立予後因子となった。原発巣とリンパ節の TAN の浸潤数は正の相関を認め, 原発巣の TAN と術前 NLR も, 正の相関を認めた。CXCR2 は TAN と同部位に発現し, 腫瘍上清を加えた好中球は TWIST, IL-6 遺伝子の発現が上昇した。

【結論】胃癌局所に浸潤した TAN は, 所属リンパ節における TAN や, 全身の炎症と関連し, リンパ節転移を誘導する可能性が示唆された。

【主査: 大平雅一 副査: 藤原靖弘・富田修平】

4. A Non-clinical Experimental Study of the Ligation Process with Knot Pushers

非臨床実験によるノットプッシャーを用いた結紮プロセスに関する研究

西村 慎亮 (大学院医学研究科
心臓血管外科学)

【目的】knot pusher を用いた縫合糸結紮過程の数値的評価を行うことを目的とした。

【方法】非吸収性縫合糸 (Suture-A: ポリエステル糸, Suture-B: 絹糸, Suture-C: モノフィラメント糸) を使用し, 材料試験機上に knot pusher を用いた結紮を再現した。糸の張力を 100, 200, 300 gf とし, 左右の張力によってグループを設定し結紮過程における押込み荷重を計測した。

【結果】押込み荷重は Group (100-100) 114±1 gf, Group (200-200) 328±5 gf, Group (300-300) 478±2 gf, Group (200-100) 109±1 gf, Group (300-100) 100±3 gf, Group (300-200) 231±3 gf であった。縫合糸毎の比較では Suture-A 104±1 gf, Suture-B 112±2 gf, Suture-C 97±1 gf で各群間に有意差を認めた。水分添加で Suture-B の押込み荷重が有意に増加した。

【結論】knot pusher の使用時には, 押込み方法や牽引力の調整で押込み荷重を小さくすることが可能であり, 水分添加は疎水性縫合糸では押込み荷重への有意な影響はないと示された。

【主査: 柴田利彦 副査: 元村尚嗣・井口広義】

5. Functional Neuroimaging in Rasmussen Syndrome ラスムッセン症候群における脳機能イメージング

九鬼 一郎 (大学院医学研究科
発達小児医学)

【目的】ラスムッセン症候群 (Rasmussen syndrome; RS) は難治性てんかんを示す慢性脳炎の 1 つである。脳機能イメージングとてんかん外科手術標本を用いて RS の病態解明を行った。

【対象】Bien (2005) の診断基準により診断した 23 例 (12 例の組織診断例を含む)。

【方法】脳血流 (CBF)-SPECT (発作間欠時, 発作時)・中枢性ベンゾジアゼピン受容体 (BZR)-SPECT・18F-FDG-PET を使用し, 画像所見を視察的に評価した。発作起始領域の検出率, 組織所見 (脳炎所見, focal cortical dysplasia; FCD の有無) と比較検討した。

【結果】発作起始領域では, 発作間欠期 CBF-SPECT; 低灌流 (16/22: 73%), 発作期 CBF-SPECT; 高灌流 (10/12: 83%), BZR-SPECT; 集積低下 (9/9: 100%), FDG-PET; 集積低下 (5/5: 100%) を示した。組織所見は, 12 例全例で慢性脳炎の像を呈し, 5 例で FCD を認めた。

【結論】脳機能イメージングでは, 効率的に発作起始領域を明瞭な異常所見として検出することができた。てんかんの難治化には, BZR の障害や FCD の存在が関与している可能性がある。

平成 30 年 7 月 12 日 (木) 市大附属病院 18F 第 1 会議室
【主査: 濱崎考史 副査: 井上幸紀・伊藤義彰】

大 阪 市 医 学 会 第 508 回 例 会 記 事

日 時 平成 30 年 10 月 18 日(木)

会 場 市大医学部学舎 4 F

大 講 義 室

普 通 演 題

1. Neural Activity Induced by Visual Food Stimuli Presented Out of Awareness: A Preliminary Magnetoencephalography Study

無意識下の視覚的食刺激による神経メカニズムに関連する脳活動の役割: 脳磁図研究

高田 勝子, 石井 聡, 松尾 貴司,
中村 千華, 宇治 正人, 吉川 貴仁

(大学院医学研究科)
(運動生体医学)

【目的】ヒトの摂食行動には無意識の意思決定過程が重要な役割を果たすことが指摘されている。本研究では食欲に関わる無意識の神経メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方法】健康な男性 20 名にバックワードマスキング法を用い、食品の画像とその画像から作成したモザイク画像を意識に上らない形で提示した。画像提示により生じる脳神経活動を脳磁図で計測し、日常の食行動に関わる質問項目との関係性を検討した。心電図の計測により自律神経活動の評価を行った。

【結果】食品画像の提示により交感神経活動の増加を認め、その増加は日常の食に対する認知抑制の程度と負の相関を示した。食品画像の提示によって生じた下前頭回および島皮質における α 帯域のパワー値の増加は、それぞれ交感神経活動および日常の食に対する認知抑制の程度と関連していた。

【結論】無意識下での食品画像に対する脳の反応が日常の食行動に関わる可能性が示された。

2. Relationship between Tissue Doppler Measurements of Left Ventricular Diastolic Function and Silent Brain Infarction in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation

非弁膜症性心房細動患者における組織ドプラ法による左室拡張能評価と無症候性脳梗塞の関連性

石川 世良 (大学院医学研究科)
(循環器内科学)

杉岡 憲一 (医療法人)
(杉岡内科医院)

坂本 真一 (大学院医学研究科)
(放射線診断学・IVR学)

藤田澄吾子 (市立柏原病院)
(循環器内科)

伊藤 朝広 (大学院医学研究科)
(循環器内科学)

則岡 直樹 (医療法人古川医院)
(内科)

岩田 真一 (大学院医学研究科)
(循環器内科学)

仲川 将志 (大阪市立総合医療センター)
(循環器センター)

高木 雅彦 (関西医科大学総合医療センター)
(循環器腎内分泌代謝内科)

三木 幸雄 (大学院医学研究科)
(放射線診断学・IVR学)

上田真喜子 (森ノ宮医療大学)
(保健医療学部)

葭山 稔 (大学院医学研究科)
(循環器内科学)

【目的】無症候性脳梗塞は、将来の認知症および症候性脳梗塞発症の危険因子である。本研究では、非弁膜症性心房細動患者を対象として、組織ドプラ法による左室拡張能指標と無症候性脳梗塞の関連性を検討した。

【対象】神経学的無症状の非弁膜症性心房細動患者 171 例 (平均年齢 63 ± 11 歳) を対象とした。

【方法】無症候性脳梗塞の評価のために頭部 MRI、組織ドプラ法を用いた拡張能評価のために、経胸壁心エコー図検査を施行した。拡張能指標として、左室急速流入血流速度 (E 波)、僧帽弁輪運動速度 (e') を計測し、両者の比である E/e' を算出した。

【結果】多変量解析の結果、 $E/e' \geq 12.4$ cm/s は無症候性脳梗塞の独立した関連因子であった。

【結論】組織ドプラ法による左室拡張能評価は、非弁膜症性心房細動患者における早期脳障害のリスク層別化に有用である可能性が示唆された。

学位論文審査会の報告

1. Prior Vaccinations Improve Immunogenicity of Inactivated Influenza Vaccine in Young Children Aged 6 Months to 3 Years: A Cohort Study

6 ヶ月から 3 歳の若年小児における不活化インフルエンザワクチンの免疫原性は、過去のインフルエンザワクチン接種によって改善される: コホート研究

伊藤 一弥 (大学院医学研究科)
(公衆衛生学)

【目的】若年小児において、過去の不活化インフルエンザワクチン (IIV) 接種が、後続シーズンに接種した IIV の免疫原性に与える影響を評価した。

【対象】2006年10月にインフルエンザワクチン接種を希望して小児科診療所6施設を受診した、6ヶ月から3歳の小児266人を対象とした。

【方法】3価のIIVを2回接種し（3歳未満0.25 mL/回、3歳0.5 mL/回）、接種前、1回接種後、2回接種後のワクチン抗原に対する赤血球凝集抑制抗体価（HI価）を測定した。過去にIIVを接種した児と過去に接種したことがない児で、抗体保有割合（接種後HI価1:40以上）を比較した。

【結果】前シーズンに接種した1歳児の抗体保有割合（AH1: 77%; AH3: 86%; B: 18%）は、前シーズンに接種しなかった1歳児に比べ有意に高かった。特に、AH1とAH3に対する抗体保有割合は、過去に少なくとも1回接種した2・3歳児と同等であった。

【結論】若年小児におけるIIVの免疫原性は、過去のIIV接種によって改善した。

【主査: 福島若葉 副査: 林 朝茂・濱崎考史】

2. Effects of Teriparatide and Sequential Minodronate on Lumbar Spine Bone Mineral Density and Microarchitecture in Osteoporosis

骨粗鬆症患者におけるテリパラチド治療とミノドロロン酸後療法による腰椎骨密度および海綿骨微細構造に対する効果の検討

宮岡 大知（大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学）

【目的】テリパラチド（TPTD）治療およびミノドロロン酸（MINO）後療法による、第1-4腰椎骨密度（LS-BMD）とTrabecular bone score（TBS）の経時的変化を検討する。

【対象】原発性骨粗鬆症患者28例。

【方法】TPTD投与前、投与後3、6、12、18、24ヵ月、MINO後療法12ヵ月後におけるLS-BMDをQDR-4500Aにより測定し、TBS iNsight softwareを用いて、腰椎のDXA画像よりTBSを算出した。

【結果】26名の患者（年齢 69.4 ± 11.8 歳）が少なくとも12ヵ月間のTPTD治療を完遂し、26名中19名が12ヵ月間のMINO治療を受けた。TPTD治療により、LS-BMDは投与後6ヵ月で有意に増加し、12ヵ月後にはさらに増加した。一方、TBSは、投与後3ヵ月で有意に増加し、12ヵ月後まで維持された。TPTD治療終了後のMINO後療法により、TPTD治療で改善したLS-BMDとTBSは維持された。

【結論】TPTD治療による、骨密度増加に先んじた海綿骨微細構造の改善効果、およびMINO後療法での骨指標改善の維持効果が示された。

【主査: 稲葉雅章 副査: 三木幸雄・中村博亮】

3. Increased Bone Mineral Density and Improved Metabolic Bone Markers in Patients with Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia Treated with the Calcimimetic, Cinacalcet

低リン血症性くる病/骨軟化症患者において、カルシミメティックスであるシナカルセト塩酸塩投与により、骨代謝マーカーは改善し、骨密度は増加する

林 礼行（大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学）

【目的】ビタミンD抵抗性低リン血症性くる病/骨軟化症患者におけるシナカルセト塩酸塩（シナカルセト）投与による骨代謝マーカー、骨密度（BMD）に対する効果を検討。

【対象】アルファカルシドール（ $1\alpha D_3$ ）で治療中の低リン血症性くる病/骨軟化症患者4名。

【方法】シナカルセト25 mg/日を2年間投与し、骨代謝マーカー、BMDを評価。 $1\alpha D_3$ 投与量は1年目は固定、2年目は高カルシウム（Ca）血症や高Ca尿症を呈さない最大投与量に3ヵ月毎変更。

【結果】シナカルセト投与による血清副甲状腺ホルモン低下に伴い、有意な血清Ca濃度低下と血清リン濃度上昇を認めた。投与2年目の $1\alpha D_3$ 投与量は増加。血清骨型アルカリホスファターゼは低下し、腰椎・大腿骨近位部BMDは増加。

【結論】低リン血症性くる病/骨軟化症患者において、シナカルセト投与とそれに伴う $1\alpha D_3$ 投与量の増加は、骨芽細胞成熟化とBMD増加に対し有効である。

【主査: 稲葉雅章 副査: 中村博亮・三浦克之】

4. Association of Decreased Handgrip Strength with Reduced Cortical Thickness in Japanese Female Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

2型糖尿病女性患者の握力低下と皮質骨厚低下との関連

中村 美之（大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学）

【目的】2型糖尿病女性と健常女性において皮質骨厚と握力との関連につき検討した。

【対象】当院入院の2型糖尿病女性122名と検診被検者の非糖尿病女性702名。

【方法】非利き手の橈骨遠位5.5%部位における皮質骨厚・海綿骨骨密度を2波検出型超音波骨密度計（LD-100）[®]により測定し、同側の握力との関連を横断的に解析した。

【結果】40歳以降において2型糖尿病女性是非糖尿病女性よりも握力と皮質骨厚が有意な低値を示したが、海綿骨骨密度では差がなかった。単変量解析では、2型糖尿病において握力は皮質骨厚および海綿骨骨密度と有意な正の相関関係を示した。多変量解析では、皮質骨厚Z-scoreに対して握力は有意な独立した正の寄与因子（ $\beta=0.319$, $p=0.001$ ）であったが、海綿骨骨密度Z-scoreに対して、握力は有意な寄与因子として示されなかった。

【結論】2型糖尿病女性では非糖尿病女性に比べて早期より握力が低下し、握力低下は皮質骨厚低下の重要な関連因子である。

【主査: 稲葉雅章 副査: 中村博亮・葭山 稔】

5. Association between the Left Atrial Emptying

Fraction and Silent Brain Infarction in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation

発作性心房細動患者における左房駆出率と無症候性脳梗塞の関連

河相 優 (大学院医学研究科
循環器内科学)

【目的】 無症候性脳梗塞は、将来の症候性脳梗塞の危険因子とされており、心房細動患者においてもしばしば認められる。発作性心房細動患者を対象として、左房駆出率 (left atrial emptying fraction: LAEF) を用いて、左房機能と無症候性脳梗塞の関連について検討した。

【対象】 カテーテルアブレーションもしくは電気的除細動が予定された発作性心房細動患者の中で、神経学的異常所見を認めない患者 77 例を対象とした。

【方法】 経胸壁心エコー図検査にて LAEF を算出、頭部 MRI にて無症候性脳梗塞の評価を行い、これらの関連を調べた。

【結果】 CHA₂DS₂-VASc スコアおよび eGFR を含めた多変量解析の結果、LAEF <45.5% は無症候性脳梗塞の独立した関連因子であった。

【結論】 LAEF 低下は、発作性心房細動患者において、無症候性脳梗塞のリスク評価に有用である可能性が示唆された。

【主査: 葭山 稔 副査: 稲葉雅章・柴田利彦】

6. Positive Association of Plasma Leptin with Sleep Quality in Obese Type 2 Diabetes Patients

肥満 2 型糖尿病における睡眠の質に血漿レプチンは正に関連する

広田 知依 (大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学)

【目的】 睡眠の質の異常は肥満および糖尿病に関連する。今回 2 型糖尿病患者において客観的睡眠構造を評価し、レプチンと睡眠の質との関連性を検討した。

【対象】 2 型糖尿病の入院患者 182 名。

【方法】 空腹時血漿レプチン濃度を ELISA 法にて測定し、携帯型睡眠脳波計により測定した睡眠第 1 周期デルタ波の総量 (デルタパワー値) を睡眠の質の指標とした。

【結果】 肥満群において、血漿レプチン濃度はデルタパワー値と有意な正の相関を示した。さらに就寝中血圧、AHI を調整因子に含めた重回帰分析の結果、デルタパワー値に対して年齢と BMI が負の、血漿レプチン濃度が正の独立した関連を示した。一方で非肥満群においてはデルタパワー値と血漿レプチン濃度との関連はなく、両群において全睡眠時間と血漿レプチン濃度との間に有意な関連を認めなかった。

【結論】 肥満 2 型糖尿病において血漿レプチンは肥満度や睡眠時呼吸障害とは独立して睡眠の質と正に関連する。

【主査: 稲葉雅章 副査: 井上幸紀・葭山 稔】

7. Association of Increased Serum Ferritin with

Impaired Muscle Strength/Quality in Hemodialysis Patients

血液透析患者における血清フェリチン高値と筋肉強度/質との関連

濱井 智恵 (大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学)

【目的】 貯蔵鉄の血清マーカーである血清フェリチン値と握力および上肢の筋肉の質の関連性を検討した。

【方法】 血清フェリチン、非利き側の握力 (handgrip strength; HGS)、および二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) で測定した上肢筋肉量と考えられる arm lean mass (ALM) を測定した。筋肉の質は HGS/ALM 比 (kg/kg) で示した。

【結果】 血清フェリチンは過去 6 か月間に経口投与した鉄総量と正相関を示し、貯蔵鉄の有用なマーカーとして捉えられた。HGS と筋肉の質はそれぞれ 23.1 ± 10.4 kg と 11.6 ± 3.8 kg/kg であった。血清フェリチンは HGS、筋肉の質と独立して関連するかを検討するため、log 血清フェリチンに加えて年齢、性別、血液透析期間、糖尿病の有無、BMI、log (CRP+0.01)、TSAT を独立因子として含んだ多変量解析にて、log 血清フェリチンは HGS と有意な負の相関 ($\beta = -0.091$, $p = 0.0395$)、筋肉の質と負の相関傾向 ($\beta = -0.100$, $p = 0.0754$) がみられた。

【結論】 血清フェリチン値は血液透析患者において HGS や筋肉の質と関連し、血液透析患者の筋肉障害の点からも鉄の過剰投与に注意が必要である。

【主査: 稲葉雅章 副査: 葭山 稔・三浦克之】

8. Disulfiram Enhanced Delivery of Orally-administered Copper into the Central Nervous System in Menkes Disease Mouse Model

メンケス病モデルマウスを用いた経口による銅投与時の中枢神経への輸送に対するジスルフィラムの有用性の検討

保科 隆男 (大学院医学研究科
発達小児医学)

【目的】 メンケス病は銅輸送タンパクの機能不全によって重度の神経変性を引き起こす。我々は親油性キレート剤であるジスルフィラムが、メンケス病モデルマウス (マクラマウス) において腸管からの銅吸収を促進し、血液脳関門を通過して脳組織へ銅を輸送できるかどうかを調べた。

【方法】 野生型マウスおよびマクラマウスにジスルフィラムを経口投与し、30 分後に $^{64}\text{CuCl}_2$ を経口投与した。経時的に各臓器の銅の取り込みを定量した。

【結果】 ジスルフィラムの前処置をしたマクラマウスは、ジスルフィラムを含まないマクラマウスと比較して、24 時間で脳内銅濃度を増加させた。オートラジオグラフィーでは、ジスルフィラムにより経口投与された銅の脳実質への取り込みが増強されたことが観察された。

【結論】 我々のデータは、マクラマウスにおいて、ジスルフィラムが経口投与された銅の中枢神経系への輸送を増強

することを実証した。

〔平成 30 年 10 月 4 日(木)市大附属病院 18F 第 5 会議室〕
 【主査: 濱崎考史 副査: 古山将康・元村尚嗣】

9. C-X-C Motif Ligand 1 (CXCL1) from Melanoma Cells Down-regulates the Invasion of their Metastatic Melanoma Cells

メラノーマ細胞の分泌する CXCL1 は、メラノーマ転移細胞の浸潤能を抑制する

羽多野隆治 (大学院医学研究科
形成外科学)

【目的】我々は、悪性黒色腫の原発巣を切除した後に、転移巣が急速に進行する症例を経験する。このことから、原発巣が転移巣を制御していると考え本研究を行った。

【方法】悪性黒色腫細胞親株 B16 および、その高肺転移細胞株 B16/BL6 を使用した。Invasion assay, 細胞形態, サイトカインアレイ等を用い, B16 細胞と B16/BL6 細胞との間の相互作用を調べた。

【結果】B16 細胞の上清は, B16/BL6 細胞の浸潤能を有意に ($p=0.02$) 阻害し, 細胞形態も変化させた。B16 細胞は, B16/BL6 細胞と比べ多くの CXCL1 を産生し, CXCL1 は B16/BL6 細胞の浸潤能を有意に ($p=0.01$) 低下させた。CXCL1 の中和抗体の添加後にはその作用は有意に ($p=0.046$) 抑制された。

【結論】原発性メラノーマ細胞が, CXCL1 を介して転移性メラノーマ細胞の浸潤活性を抑制する可能性がある。

〔平成 30 年 10 月 15 日(月)市大附属病院 18F 第 1 会議室〕
 【主査: 元村尚嗣 副査: 大平雅一・鶴田大輔】

10. Enhanced Sterilization and Healing of Cutaneous Pseudomonas Infection Using 5-Aminolevulinic Acid as a Photosensitizer with 410-nm LED Light

410-nm LED ライトと光感受性物質としての 5-アミノレブリン酸を用いた皮膚緑膿菌感染症に対する殺菌効果と治癒促進効果

片山 文平 (大学院医学研究科
皮膚病態学)

【目的】光線力学療法 (photodynamic therapy; PDT) は光感受性物質と光が反応することで細菌等を死滅させる治療法であり, 細菌感染症の新たな治療法として注目されている。今回, 皮膚の感染症で問題となる緑膿菌に対する

5-aminolevulinic acid (ALA) と青色 LED を用いた PDT の効果について検討した。

【方法】*In vitro* で殺菌効果を確認するため, ALA を添加して培養した緑膿菌に PDT を行い, 24 時間後の菌量を測定した。次に, *in vivo* での効果を確認するため, 緑膿菌感染皮膚潰瘍に PDT を行った。

【結果】*In vitro* においては緑膿菌に対して PDT を行うことで殺菌効果を認めた。*In vivo* においては感染潰瘍に対して PDT を行うことで有意に創傷治癒が促進された。

【結論】ALA を用いた PDT は皮膚の緑膿菌感染症の新たな治療法になりうることを示唆された。

〔平成 30 年 10 月 15 日(月)市大附属病院 18F 第 1 会議室〕
 【主査: 鶴田大輔 副査: 徳永文稔・元村尚嗣】

11. Re-investigating the Basement Membrane Zone of Psoriatic Epidermal Lesions: Is Laminin-511 a New Player in Psoriasis Pathogenesis?

乾癬皮疹部における基底膜分子の再検討: ラミニン -511 は乾癬の病態に寄与するか?

夏見 亜希 (大学院医学研究科
皮膚病態学)

【目的】本研究では, 乾癬皮疹部における基底膜分子の発現およびその役割に関して, 皮膚において主要なラミニンであるラミニン-511 を含めて再検討することを目的とする。

【方法】乾癬における基底膜分子の発現について, 乾癬患者病変部皮膚および乾癬モデルマウス皮膚を用いて, 免疫組織化学的検討を行い, 電子顕微鏡による評価も行った。また, HaCaT 細胞を用いた細胞培養研究を行った。

【結果】乾癬患者病変部および乾癬モデルマウス皮膚で, ラミニン-511 の発現が有意に上昇していた。さらに電顕的には, 乾癬モデルマウスと対照群ではヘミデスモソームの密度には有意な変化を認めなかったが, 乾癬モデルマウスでは基板自体の肥厚と, 基板の部分的な裂隙を認めた。最後に, ラミニン-511 は HaCaT 細胞の増殖能を促進させ, アポトーシスを阻害した。

【結論】乾癬の病態には基底膜分子が関与し, 特にラミニン-511 は乾癬の病態に強く寄与する可能性が示唆された。

〔平成 30 年 10 月 15 日(月)市大附属病院 18F 第 1 会議室〕
 【主査: 鶴田大輔 副査: 徳永文稔・元村尚嗣】

部 報

退職・復職退職(*)

12月31日			
講師	諸富 嘉樹	外科 学	
特任教授	石河 修	泌尿生殖・発達医学	
病院講師	田中 秀典	臓器器官病態内科学	
2月28日			
助教	楠谷 尚	感覚・運動機能医学	
3月31日			
教授	平田 一人	臓器器官病態内科学	
教授	白木 邦彦	感覚・運動機能医学	
教授	新宅 治夫	泌尿生殖・発達医学	
准教授	久野みゆき	分子生体医学	
准教授	寺本 勲	都市医学	
准教授	加茂 理英	感覚・運動機能医学	
准教授	花谷 彰久	臓器器官病態内科学	
准教授	羽室 雅夫	病態診断・生体機能管理医学	
准教授	前田 清	外科 学	
准教授	朴 勤植	医療管理医学	
講師	田中 雅彰	分子生体医学	
講師	元山 宏華	臓器器官病態内科学	
講師	坂本 真一	病態診断・生体機能管理医学	
講師	片山 浩子	泌尿生殖・発達医学	
講師	舟尾 友晴	病態診断・生体機能管理医学	
助教	藤岡 正喜	分子生体医学	
助教*	則岡 直樹	臓器器官病態内科学	
助教*	市川 耕一	感覚・運動機能医学	
特任教授	渡辺 恭良	感覚・運動機能医学	
特命准教授	中野伊知郎	感覚・運動機能医学	
特任准教授	山本 景一	医療管理医学	
特任講師	若林 由美	医療管理医学	
病院講師	辰巳 裕亮	臓器器官病態内科学	
病院講師	小塚 立蔵	臓器器官病態内科学	
病院講師	杉森 聖司	臓器器官病態内科学	
病院講師	湯川 知洋	臓器器官病態内科学	
病院講師	児玉 祐也	臓器器官病態内科学	
病院講師	寒川 悦次	病態診断・生体機能管理医学	
病院講師	横井 夏子	泌尿生殖・発達医学	
病院講師	西垣 五月	泌尿生殖・発達医学	
病院講師	福岡 達成	外科 学	
病院講師	堀池 正樹	外科 学	
病院講師	矢寺めぐみ	感覚・運動機能医学	
病院講師	上村 卓也	感覚・運動機能医学	
病院講師	万代 幸司	感覚・運動機能医学	
病院講師	岩崎 理恵	感覚・運動機能医学	
病院講師	藤本 寛樹	医療管理医学	
6月30日			
病院講師	北田 諒子	臓器器官病態内科学	
病院講師	渡辺 徹也	臓器器官病態内科学	
7月31日			
准教授	安宅 伸介	感覚・運動機能医学	
講師	山本 秀文	感覚・運動機能医学	

助教	石原 拓磨	医療管理医学
8月31日		
准教授	道上 知美	都市医学
病院講師	辻川 翔吾	病態診断・生体機能管理医学
9月30日		
准教授	山本 紘司	医療管理医学
講師	田中 智章	泌尿生殖・発達医学
特任講師	北島正二郎	分子生体医学
病院講師	山崎 健史	泌尿生殖・発達医学
病院講師	西本 光孝	臓器器官病態内科学
病院講師	山崎 広之	病態診断・生体機能管理医学

採用・採用出向(*)

1月1日		
病院講師	井尻 尚樹	臓器器官病態内科学
4月1日		
教授	本田 茂	感覚・運動機能医学
教授	澁谷 景子	病態診断・生体機能管理医学
准教授	泉家 康宏	臓器器官病態内科学
講師	蒲池 史卓	分子生体医学
講師	城戸 康年	都市医学
講師	西垣 五月	泌尿生殖・発達医学
講師	横井 夏子	泌尿生殖・発達医学
講師	山内 真	泌尿生殖・発達医学
講師	越智 章展	臓器器官病態内科学
助教	福岡 達成	外科 学
助教	湯浅 秀人	分子生体医学
助教	神谷 知憲	分子生体医学
助教	辰巳 裕亮	臓器器官病態内科学
助教	大村 玲奈	感覚・運動機能医学
助教	夏見 亜希	感覚・運動機能医学
助教	岩城 佳子	感覚・運動機能医学
助教	寒川 悦次	病態診断・生体機能管理医学
助教	平川 義弘	感覚・運動機能医学
助教	万代 幸司	感覚・運動機能医学
助教	堀池 正樹	外科 学
特任教授	花谷 彰久	臓器器官病態内科学
特任教授	平川 弘聖	外科 学
特任教授	朴 勤植	医療管理医学
特任准教授	吉田 寿子	医療管理医学
特任講師	藤岡 正喜	分子生体医学
特任講師	金田 裕靖	臓器器官病態内科学
病院講師	柴田 敦	臓器器官病態内科学
病院講師	北田 諒子	臓器器官病態内科学
病院講師	中井 俊之	臓器器官病態内科学
病院講師	山本 典雄	臓器器官病態内科学
病院講師	大南 雅揮	臓器器官病態内科学
病院講師	丸山 紘嗣	臓器器官病態内科学
病院講師	後藤 彩子	臓器器官病態内科学
病院講師	天野 公輔	病態診断・生体機能管理医学
病院講師	吉田 敦史	病態診断・生体機能管理医学

病院講師	辻川	翔吾	病態診断・生体機能管理医学
病院講師	前田	敏樹	病態診断・生体機能管理医学
病院講師	橘	陽介	病態診断・生体機能管理医学
病院講師	匹田	典克	泌尿生殖・発達医学
病院講師	井関	康仁	外科
病院講師	田内	幸枝	外科
病院講師	小松	弘明	外科
病院講師	岩崎	成仁	感覚・運動機能医学
病院講師	渡部	祐輔	感覚・運動機能医学
病院講師	横井	卓哉	感覚・運動機能医学
7月1日			
講師	渡辺	徹也	臓器器官病態内科学
講師	田上	瑞記	感覚・運動機能医学
病院講師	吉山	智貴	臓器器官病態内科学
病院講師	前田	周作	感覚・運動機能医学
8月1日			
教授	植松	智	老年医学
助教	藤本	康介	老年医学
病院講師	中野	嘉子	老年医学
10月1日			
講師	山崎	健史	泌尿生殖・発達医学
講師	一ノ瀬	努	感覚・運動機能医学
講師	山崎	広之	病態診断・生体機能管理医学
講師	堀	耕太郎	病態診断・生体機能管理医学
病院講師	大年	太陽	泌尿生殖・発達医学
病院講師	南野	智	臓器器官病態内科学

昇任・昇任出向(*)・復職昇任(**)・配置換え昇任(***)

4月1日			
教授	濱崎	考史	泌尿生殖・発達医学
教授	川口	知哉	臓器器官病態内科学
准教授	根来	伸夫	臓器器官病態内科学
准教授	小澤	俊幸	感覚・運動機能医学
准教授	小山	孝一	病態診断・生体機能管理医学
准教授	六車	一哉	外科
7月1日			
准教授	浅井	一久	臓器器官病態内科学
准教授	瀬戸	俊之	泌尿生殖・発達医学
10月1日			
准教授	立石	千晴	医療管理医学

出向・退職出向(*)・配置換え出向(**)・復職出向(***)
(大阪社会医療センターへ)

4月1日			
准教授	山上	博一	臓器器官病態内科学

講師	土井	淳史	臓器器官病態内科学
講師	萩原	淳司	臓器器官病態内科学
助教	平川	義弘	感覚・運動機能医学
7月1日			
講師	田中	浩明	外科
講師	木村	健二郎	外科

復職・復帰配置換え(*) (大阪社会医療センターより)

3月31日			
助教	則岡	直樹	臓器器官病態内科学
助教	市川	耕一	感覚・運動機能医学
4月1日			
准教授	谷川	徹也	臓器器官病態内科学
准教授	村上	善基	臓器器官病態内科学
7月1日			
講師	澁谷	雅常	外科
講師	柏木	伸一郎	外科

配置換え・職種変更配置換え(*)

4月1日			
教授	大平	雅一	外科
准教授	吉田	佳世	分子生体医学
准教授	小野田	尚佳	外科
准教授	西山	典利	外科
講師	永原	央	外科
講師	田中	浩明	外科
講師	豊川	貴弘	外科
講師	澁谷	雅常	外科
講師	天野	良亮	外科
講師	木村	健二郎	外科
講師	山添	定明	外科
講師	高島	勉	外科
講師	野田	諭	外科
講師	泉	信博	外科
講師	月岡	卓馬	外科
病院講師	吉井	直子	医療管理医学
病院講師	小谷	晃平	臓器器官病態内科学
病院講師	田村	達郎	外科
病院講師	大平	豪	外科
病院講師	新川	寛二	外科

5月1日			
講師	立石	千晴	医療管理医学
7月1日			
病院講師	森崎	珠実	外科
病院講師	田内	幸恵	病態診断・生体機能管理医学

会 報

1. 編集委員会

平成 29 年 11 月 28 日（火）に平成 29 年度第 3 回編集委員会、平成 30 年 1 月 16 日（火）に第 4 回編集委員会、平成 30 年 4 月 17 日（火）に平成 30 年度第 1 回編集委員会がそれぞれ開催され、欧文雑誌 Vol.64. No.1（平成 30 年 6 月 30 日発行）・No.2（平成 30 年 12 月 25 日発行）にそれぞれ 7 編の受理論文を掲載することが承認された。また、和文雑誌第 67 巻 1 号（6 月発行）は見合わせ、第 67 巻として 12 月発行にまとめて掲載することとなった。

2. 大阪市医学会例会

下記のとおり例会が開催された。

第 502 回例会

平成 29 年 11 月 16 日（木） 市大医学部学舎 4F 大講義室

第 503 回例会

平成 29 年 12 月 21 日（木） 市大医学部学舎 4F 大講義室

第 504 回例会

平成 30 年 1 月 18 日（木） 市大医学部学舎 4F 大講義室

第 505 回例会

平成 30 年 2 月 8 日（木） 市大医学部学舎 4F 大講義室

3. 大阪市医学会理事会

平成 29 年 12 月 13 日（水）に平成 29 年度第 3 回理事会が開催され、下記の議案を検討し、承認された

1. 大阪市医学会会長賞選考等について
2. 理事会役員・委員のについて

4. 平成 29 年度（第 63 回）大阪市医学会会長賞授与式

平成 29 年 12 月 13 日（水）開催の第 3 回理事会において、白木邦彦選考委員長より大阪市医学会会長賞応募論文の選考経過についての報告があり、会長賞 2 編、学会賞 7 編、合計 9 編の論文が下記の通り決定された。平成 29 年度より、「大阪市医学会会長賞授与式」は学位授与式とは別の日の開催となり、教授会終了後、「Teacher of the Year」「医学部長賞」授与式に引続き、同会場において挙行する

こととした。平成 29 年度は、3 月 15 日（木）午後 3 時 30 分（予定）より市大医学部学舎 4 階大講義室において、田中正博大阪市役所医師会会長、大畑建治大阪市立大学大学院医学研究科長（大阪市医学会会長）ご出席の上、盛大に挙行された。

5. 大阪市医学会理事会

平成 30 年 6 月 20 日（水）、平成 30 年度第 1 回理事会が開催され、次の議案を検討して、承認された。

1. 平成 30 年度役員および委員の変更について
2. 平成 29 年度決算報告、平成 30 年度予算案について
3. 平成 30 年度会費納入について
4. 大阪市医学会会長賞の応募について
5. 評議員への総会のお知らせについて
6. 大阪市医学会構成単位別論文表題概要（2017 年）について
7. 大阪市医学会年間予定について

また、平成 30 年度大阪市医学会会長賞選考委員長および委員が下記のとおり決定した。

平成 30 年度（第 64 回）会長賞選考委員（変更前）

委員長	三浦 克之	教授
委 員 基礎部門	石川 隆紀	教授
	徳永 文稔	教授
	吉川 貴仁	教授
臨床部門	井口 広義	教授
	首藤 太一	教授
	日浦 義和	十三市民病院 糖尿病内科部長
公衆衛生・ 疫学部門	大仲 博之	健康局医務監兼 保健所医務主幹
	半羽 宏之	北部保健医療監兼 北区役所医務主幹
	林 朝茂	教授

平成 29 年度（第 63 回）

大阪市医学会 会長賞、大阪市医学会 学会賞 受賞者

【大阪市医学会 会長賞】

1. Long-term Prognosis of Expanded-indication Differentiated-type Early Gastric Cancer Treated with Endoscopic Submucosal Dissection or Surgery Using Propensity Score Analysis

（分化型早期胃癌の適応拡大病変に対する内視鏡的粘膜下層剥離術と外科手術の長期予後-傾向スコア分析を用いて-）

掲載誌および発刊年：Gastrointestinal Endoscopy 2017;85:143-152

福永 周生、永見 康明、斯波 将次、
大南 雅揮、谷川 徹也、山上 博一
田中 浩明、六車 一哉
渡辺 俊雄、富永 和作、藤原 靖弘

（大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学）
（大阪市立大学大学院医学研究科 腫瘍外科学）
（大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学）

大平 雅一, 平川 弘聖

(大阪市立大学大学院医学研究科 腫瘍外科学)

荒川 哲男

(大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学)

2. Diffuse-type Gastric Cancer Cells Switch their Driver Pathways from FGFR2 Signaling to SDF1/CXCR4 Axis in Hypoxic Tumor Microenvironments

(低酸素癌周囲微小環境においてびまん浸潤型胃癌細胞の増殖経路は FGFR2 から SDF1/CXCR4 経路に変化する)

掲載誌および発刊年: Carcinogenesis 2015;36:1511-1520

木下 春人, 八代 正和, 福岡 達成,

長谷川 毅, 森崎 珠実, 笠島 裕明,

増田 剛, 野田 倫, 平川 弘聖

(大阪市立大学大学院医学研究科 腫瘍外科学)

【大阪市医学会 学会賞】

1. Progression of Hepatic Adenoma to Carcinoma in *Ogg1* Mutant Mice Induced by Phenobarbital

(Ogg1 ミュータントマウスにおけるフェノバルビタール投与による肝細胞腺腫から癌への進行)

掲載誌および発刊年: Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2017;2017:8541064

梯 アンナ, 石井 真美, 奥野 高裕,

藤岡 正喜, 魏 民, 福島 昭治,

鰐淵 英機

(大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学)

2. Outcomes of Hepatic Resection in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients with Diabetes, Hypertension, and Dyslipidemia: Significance of Routine Follow-up

(糖尿病, 高血圧, 脂質異常症患者における肝内胆管癌の切除成績 - 定期受診の重要性 -)

掲載誌および発刊年: Liver Cancer 2016;5:107-120

西岡 孝芳

(大阪市立大学大学院医学研究科 心臓血管外科学)

久保 正二, 田中 肖吾

(大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵外科学)

若狭 研一

(大阪市立大学大学院医学研究科 診断病理学)

竹村 茂一, 木下 正彦, 濱野 玄弥

(大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵外科学)

桑江 優子

(大阪市立大学大学院医学研究科 診断病理学)

柴田 利彦, 末廣 茂文

(大阪市立大学大学院医学研究科 心臓血管外科学)

3. Carbonic Anhydrase 2 is a Novel Invasion-associated Factor in Urinary Bladder Cancers

(炭酸脱水酵素 2 は膀胱癌における新しい浸潤関連因子である)

掲載誌および発刊年: Cancer Science 2017;108:331-337

立花 大和

(大阪市立大学大学院医学研究科 泌尿器病態学)

魏 民

(大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学)

加藤 実

(大阪市立大学大学院医学研究科 泌尿器病態学)

山野 莊太郎, 藤岡 正喜, 梯 アンナ

(大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学)

平山 幸良, 香山 侑弘, 玉田 聡,

仲谷 達也

(大阪市立大学大学院医学研究科 泌尿器病態学)

鰐淵 英機

(大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学)

4. Three-dimensional Conformal Radiotherapy for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis: Evaluating Effectiveness of the Model for End-stage Liver Disease (MELD) Score Compared with the Child-Pugh Classification

(門脈腫瘍栓を伴う局所進行肝細胞癌に対する三次元放射線治療の成績: Child-Pugh 分類と比較した MELD スコアの有効性の検討)

掲載誌および発刊年: British Journal of Radiology 2016;89:20150945

岡崎 栄一郎, 山本 晃

(大阪市立大学大学院医学研究科 放射線診断学・IVR 学/放射線腫瘍学)

西田 典史

(済生会中津病院 放射線科)

羽室 雅夫

(大阪市立大学大学院医学研究科 放射線診断学・IVR 学/放射線腫瘍学)

荻野 亮

(多根総合病院 放射線治療科)

細野 雅子, 島谷 康彦, 堤 真一,

濱本 晋一, 寒川 悦次, 城後 篤志,

三木 幸雄

(大阪市立大学大学院医学研究科 放射線診断学・IVR 学/放射線腫瘍学)

5. Long-term Follow-up of Resistance-associated Substitutions in Hepatitis C Virus in Patients in which Direct Acting Antiviral-based Therapy Failed

(C 型肝炎患者における直接作用型抗ウイルス薬非著功例の薬剤耐性変異の長期経過観察について)

掲載誌および発刊年: International Journal of Molecular Sciences 2017;18:E962

吉田 香奈子, Hoang Hai, 田守 昭博,

寺西 優雅, 小塚 立蔵, 元山 宏行,
川村 悦史, 萩原 淳司, 打田 (小林) 佐和子,
森川 浩安, 榎本 大, 村上 善基,
河田 則文

(大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学)

6. Association of Visceral Fat and Liver Fat with Hyperuricemia

(腹部内臓脂肪および肝臓の脂肪蓄積と高尿酸血症の関係)

掲載誌および発刊年: Arthritis Care & Research 2016;68:553-561

山田 章子, 佐藤 恭子, 衣畑 成紀,
上原新一郎, 圓藤 吟史
正田 米造
Fujimoto WY
Boyko EJ

(大阪市立大学大学院医学研究科 産 業 医 学)
(鳳 総 合 健 診 セ ン タ ー)
(ワシントン州立大学医学部 代謝・内分泌・栄養学)
(退 役 軍 人 病 院
ビュージェットサウンドヘルスケアシステム 疫学研究情報センター)

林 朝茂

(大阪市立大学大学院医学研究科 産 業 医 学)

7. Effectiveness of 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine and Seasonal Influenza Vaccine for Pneumonia among the Elderly – Selection of Controls in a Case-control Study

(高齢者肺炎に対する 23 価肺炎球菌ワクチンと季節性インフルエンザワクチンの予防効果 -症例対照研究における対照選択の重要性)

掲載誌および発刊年: Vaccine 2017;35:4806-4810

近藤 亨子
鈴木 幹三
鷺尾 昌一
大藤さとこ, 福島 若葉, 前田 章子
廣田 良夫

(大阪市立大学大学院医学研究科 公 衆 衛 生 学)
(名 古 屋 市 立 大 学 看 護 学 部)
(聖マリア学院大学大学院看護学研究科 内科学・公衆衛生学)
(大阪市立大学大学院医学研究科 公 衆 衛 生 学)
(保 健 医 療 経 営 大 学)

6. 大阪市医学会「評議員会および総会」

平成 30 年 7 月 19 日 (木), 平成 30 年度大阪市医学会
評議員会および総会において, 次の議案が承認された。

1. 平成 29 年度大阪市医学会事業報告, 決算報告について
2. 平成 30 年度大阪市医学会事業計画, 予算案について
3. 会費の納入について
4. 大阪市医学会役員および委員の変更について
5. 大阪市医学会会長賞の応募について
6. その他

次の議案を検討し, 承認された。

1. 大阪市医学会会長賞について
◇応募の進捗状況報告について
◇副賞について
◇開催について
2. 大阪市医学会論文表題概要の提出状況の報告と掲載について
3. 大阪市医学会ホームページ作成について
4. その他

7. 大阪市医学会編集委員会

平成 30 年 6 月 12 日 (火), 第 2 回編集委員会が開催され, 第 67 巻の和文雑誌に, 今年度の新任教授に総説を依頼し, 掲載する事とした。また, 大阪市立大学学術機関リポジトリへの許諾については, 欧文・和文ともに著作権の有効時期からさかのぼっての掲載を許諾することとした。

8. 大阪市医学会例会

下記のとおり例会が開催された

第 506 回例会

平成 30 年 5 月 17 日 (木) 市大医学部学舎 4F 大講義室

第 507 回例会

平成 30 年 7 月 19 日 (木) 市大医学部学舎 4F 大講義室

第 508 回例会

平成 30 年 10 月 18 日 (木) 市大医学部学舎 4F 大講義室

9. 大阪市医学会理事会

平成 30 年 9 月 20 日 (水), 第 2 回理事会が開催され,

10. 大阪市医学会会長賞選考委員会

平成 30 年 10 月 19 日 (金), 平成 30 年度第 1 回大阪市医学会会長賞選考委員会が開催され, 次の議案が検討された。

1. 選考委員の異動等について
2. 各部門の代表者と代表補佐について
3. 応募論文の部門別振り分けについて

また, 平成 30 年度の大阪市医学会会長賞部門別選考委員の関係者からの応募があり, 下記の通り, 変更となった。

平成 30 年度 (第 64 回) 会長賞選考委員 (変更後)

委員長	三浦 克之	教授
委員 基礎部門	○石川 隆紀	教授
	△徳永 文稔	教授
	林 朝茂	教授
臨床部門	○井口 広義	教授
	△日浦 義和	十三市民病院 糖尿病内科部長

首藤 太一 教授
公衆衛生・
疫学部門 ○大仲 博之 健康局医務監兼
保健所医務主幹

△半羽 宏之 北部保健医療監兼
北区役所医務主幹
吉川 貴仁 教授

○は部門の代表委員 △は代表者補佐

平成 29 年度大阪市医学会会計収支計算書

1. 収入の部

科 目	平成 29 年度予算額	平成 29 年度決算額	差異
(1) 会費収入	3,273,000	3,300,800	27,800
甲 1・甲 2 会員	1,600,000	1,671,800	
乙会員	1,650,000	1,616,000	
乙→甲 2	23,000	13,000	
(2) 掲載料収入	3,100,000	2,528,008	▲ 571,992
論文掲載料金 (和文)	400,000	340,200	
論文掲載料金 (欧文)	2,300,000	1,783,080	
抄録掲載料金	250,000	244,728	
論文投稿料金	150,000	160,000	
(3) 購読料収入	6,000	6,000	0
(4) その他収入	805,164	395,487	▲ 409,677
広告料収入	800,000	392,000	▲ 408,000
受取利息	5,000	3,233	▲ 1,767
雑収入	164	254	
(5) 会長賞収入	1,440,000	1,440,000	
副賞	1,440,000	1,440,000	
当 期 収 入 合 計	8,624,164	7,670,295	▲ 953,869
前 期 繰 越 金	10,847,584	10,847,584	
収 入 合 計	19,471,748	18,517,879	▲ 953,869

(平成 29 年 4 月 1 日から平成 30 年 3 月 31 日まで)

2. 支出の部

科 目	平成 29 年度予算額	平成 29 年度決算額	差異
(1) 事業費	1,744,000	1,565,575	▲ 178,425
機関誌出版費			
和文誌 発行料金	600,000	584,496	
欧文誌 発行料金	1,100,000	934,200	
編集委員会議費	10,000	8,375	
編集・査読費	34,000	38,504	
(2) 管理費	6,870,000	6,924,628	54,628
①運営費			
理事会・会長賞選考委員会議費	10,000	7,156	
②事務費			
人件費および交通費	5,400,000	5,463,630	
印刷・消耗品費・その他	100,000	112,180	
通信費	10,000	9,316	
雑費	10,000	0	
③会長賞関係費			
副賞	1,300,000	1,300,000	
賞状・ポスター・花等	40,000	32,346	
当 期 支 出 合 計	8,614,000	8,490,203	▲ 123,797
次 期 繰 越 金	10,857,748	10,027,676	
支 出 合 計	19,471,748	18,517,879	▲ 953,869

平成 30 年度大阪市医学会予算案 (平成 30 年 4 月 1 日から平成 31 年 3 月 31 日まで)

1. 収入の部

科 目	平成 30 年度予算額(案)	摘 要
(1) 会費収入	3,363,000	
甲 1・甲 2 会員	1,700,000	
乙会員	1,650,000	
乙→甲 2	13,000	
(2) 掲載料収入	3,260,000	
論文掲載料金 (和文)	850,000	
論文掲載料金 (欧文)	2,000,000	
抄録掲載料金	250,000	
論文投稿料金	160,000	
(3) 購読料収入	6,000	
(4) その他収入	615,300	
広告料収入	610,000	
受取利息	5,000	
雑収入	300	
(5) 会長賞収入	1,440,000	
副賞	1,440,000	
当 期 収 入 合 計	8,684,300	
前 期 繰 越 金	10,027,676	
収 入 合 計	18,711,976	

2. 支出の部

科 目	平成 30 年度予算額(案)	摘 要
(1) 事業費	1,594,000	
機関誌出版費		
和文誌 発行料金	600,000	
欧文誌 発行料金	950,000	
編集委員会議費	10,000	
編集・査読費	34,000	
(2) 管理費	7,085,000	
①運営費		
理事会・会長賞選考委員会議費	10,000	
②事務費		
人件費および交通費	5,600,000	
印刷・消耗品費・その他	120,000	
通信費	10,000	
雑費	5,000	
③会長賞関係費		
副賞	1,300,000	
賞状・ポスター・花等	40,000	
当 期 支 出 合 計	8,679,000	
次 期 繰 越 金	10,032,976	
支 出 合 計	18,711,976	

大阪市医学会雑誌 第 67 巻 平成 30 年度

雑誌編集委員長

池田 一雄（和文）・稲葉 雅章（欧文）

雑誌編集委員

藤原 靖弘・福島 若葉・今中 基晴・井上 幸紀・河田 則文
久保 正二・三木 幸雄・西口 幸雄・大澤 政彦・角 俊幸
田中 正博・鶴田 大輔

（ABC 順）

総 目 次

腸管の自然免疫機構と疾患制御法の開発	植 松 智 (1)
肺がん薬物療法の歴史とがん免疫療法の発展	川 口 知 哉 (7)
光 岡 茂 樹, 金 田 裕 靖, 鈴 村 倫 弘, 澤 兼 士, 渡 辺 徹 也, 浅 井 一 久	
加齢黄斑変性におけるゲノム研究と precision medicine への展望	本 田 茂 (15)
子供たちの健やかな成長のために	濱 崎 考 史 (21)
真性多血症と本態性血小板増加症患者における 包括的な血漿サイトカインプロファイルの相違	高 桑 輝 人 (27)
自閉スペクトラム症児の身体症状	浅 田 延 佳 (37)
低身長を契機に診断された遺伝性多発性骨軟骨腫の家族例	児 玉 菜津子 (45)
西 垣 五 月, 濱 崎 考 史, 新 宅 治 夫	
第 16 回 市大医学部 & 大阪市立弘済院ジョイントセミナー	(51)
第 15 回 修士論文発表会	(53)
大阪市医学会第 502 回例会記事	(56)
大阪市医学会第 503 回例会記事	(59)
大阪市医学会第 504 回例会記事	(60)
大阪市医学会第 505 回例会記事	(68)
大阪市医学会第 506 回例会記事	(71)
大阪市医学会第 507 回例会記事	(72)
大阪市医学会第 508 回例会記事	(74)
部 報	(78)
会 報	(80)
第 67 巻総目次	(84)
2017 年大阪市医学会構成単位別論文表題概要	(85)
投稿規定	(132)

2017 年大阪市医学会構成単位別論文表題概要

基礎医科学専攻・分子生体医学大講座

分子病態薬理学

1. Osada-Oka M, Shiota M, Izumi Y, Nishiyama M, Tanaka M, Yamaguchi T, Sakurai E, Miura K, Iwao H. Macrophage-derived exosomes induce inflammatory factors in endothelial cells under hypertensive conditions. *Hypertens Res* 2017;40:353-360.
2. Kitajima S, Lee KL, Hikasa H, Sun W, Huang RY, Yang H, Matsunaga S, Yamaguchi T, Araki M, Kato H, Poellinger L. Hypoxia-inducible factor-1 α promotes cell survival during ammonia stress response in ovarian cancer stem-like cells. *Oncotarget* 2017;8:114481-114494.
3. Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Using TILs to predict therapeutic effect of chemotherapy (Pertuzumab, Trastuzumab, Docetaxel) on HER2-positive breast cancer. *Anticancer Res* 2017;37:5623-5630.
4. Kita K, Shiota M, Tanaka M, Otsuka A, Matsumoto M, Kato M, Tamada S, Iwao H, Miura K, Nakatani T, Tomita S. Heat shock protein 70 inhibitors suppress androgen receptor expression in LNCaP95 prostate cancer cells. *Cancer Sci* 2017;108:1820-1827.
5. Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Circulating tumor cell clusters-associated gene plakoglobin is a significant prognostic predictor in patients with breast cancer. *Biomark Res* 2017;5:19.
6. Nishimura Y, Ueki M, Imanishi M, Tomita S, Ueno M, Morishita J, Nishiyama T. Reoxygenation with 100% oxygen following hypoxia in mice causes apoptosis. *Shock* 2017;48:590-594.
7. Koyama S, Matsunaga S, Imanishi M, Maekawa Y, Kitano H, Takeuchi H, Tomita S. Tumour blood vessel normalization by prolyl hydroxylase inhibitor repaired sensitivity to chemotherapy in a tumour mouse model. *Sic Rep* 2017;7:45621.
8. Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Noda S, Takashima T, Onoda N, Tomita S, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Use of Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) to predict the treatment response to eribulin chemotherapy in breast cancer. *PLoS One* 2017;12:e0170634.
9. Islam J, Sato S, Watanabe K, Watanabe T, Ardiansyah, Hirahara K, Aoyama Y, Tomita S, Aso H, Komai M, Shirakawa H. Dietary tryptophan alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis through aryl hydrocarbon receptor in mice. *J Nutr Biochem* 2017;42:43-50.
10. Mino-Oka A, Izawa T, Shinohara T, Mori H, Yasue A, Tomita S, Tanaka E. Roles of hypoxia inducible factor-1 α in the temporomandibular joint. *Arch Oral Biol* 2017;73:274-281.
11. Sun W, Kato H, Kitajima S, Lee KL, Gradin K, Okamoto T, Poellinger L. Interaction between von hippel-lindau protein and fatty acid synthase modulates hypoxia target gene expression. *Sci Rep* 2017;7:7190.

分子病態学

1. Goto E, Tokunaga F. Decreased linear ubiquitination of NEMO and FADD on apoptosis with caspase-mediated cleavage of HOIP. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;485:152-159.
2. Yamamotoya T, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Fukushima T, Yamazaki H, Kaneko S, Fujishiro M, Kikuchi T, Kushiyaama A, Tokunaga F, Asano T, Sakoda H. Reduced SHARPIN and LUBAC formation may contribute to CCl₄- or acetaminophen-induced liver cirrhosis in mice. *Int J Mol Sci* 2017;18:E326.
3. Hattori M, Shimizu A, Oikawa D, Kamei K, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Tokunaga F, Ishikawa O. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2017;177:e92-e93.
4. Shibata Y, Tokunaga F, Goto E, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi H, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K, Inoue JI. HTLV-1 Tax induces formation of the active macromolecular IKK complex by generating Lys63- and Met1-linked hybrid polyubiquitin chains. *PLoS Pathog* 2017;13:e1006162.

病態生理学

1. Iwamoto M, Cai D, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Ohtani N, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, Guo H, Watashi K. Functional association of cellular microtubules with viral capsid assembly supports efficient hepatitis B virus replication. *Sci Rep* 2017;7:10620.
2. Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity. *Cancer Discov* 2017;7:522-538.
3. Watanabe S, Kawamoto S, Ohtani N, Hara E. Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases. *Cancer Sci* 2017;108:563-569.
4. 大谷直子. 発癌とマイクロバイオーム. *THE LUNG-perspectives* 2017;25:148-152.
5. 大谷直子. 腸内細菌と消化器がん. *Medical Science Digest* 2017;43:187-190.
6. 大谷直子. がん微小環境における SASP の役割. *Clinical Calcium* 2017;27:835-843.
7. 大谷直子. 腸内細菌由来の代謝物と発がん -TLR2 シグナルを介した COX-2 経路の活性化による肥満誘導性肝がんの進展-. *実験医学* 2017;35:1696-1700.
8. 大谷直子. 肥満とがん -腸内細菌の関与について-. *生体の科学* 2017;68:118-122.
9. 大谷直子. 腸内フローラとがん. *ファルマシア* 2017;53:1069-1072.
10. 大谷直子. 細胞老化と SASP の生体における役割. *アンチ・エイジング医学* 2017;13:479-485.
11. 大谷直子. 細胞老化と細胞老化随伴分泌現象 SASP -その誘導機構と生体における役割-. *大阪市医学会雑誌* 2017;66:1-6.
12. 湯川芳美. Direct-acting antivirals 治療例における C 型肝炎ウイルス感染経路の検討 -再感染リスクを踏まえて-. *肝臓* 2017;58:435-440.

分子細胞生理学

1. Li G, Miura K, Kuno M. Extracellular phosphates enhance activities of voltage-gated proton channels and production of reactive oxygen species in murine osteoclast-like cells. *Pflugers Arch* 2017;469:279-292.
2. Notomi T, Kuno M, Hiyama A, Nozaki T, Ohura K, Ezura Y, Noda M. Role of lysosomal channel protein TPC2 in osteoclast differentiation and bone remodeling under normal and low-magnesium conditions. *J Biol Chem* 2017;292:20998-21010.

機能細胞形態学

1. Kim JH, Yamaori S, Tanabe T, Takagi M, Matsubara T, Okamoto M, Kimura S, Gonzalez FJ. Lack of epithelial PPAR γ causes cystic adenomatoid malformations in mouse fetal lung. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;491:271-276.
2. Sato-Matsubara M, Matsubara T, Daikoku A, Okina Y, Longato L, Rombouts K, Thuy LTT, Adachi J, Tomonaga T, Ikeda K, Yoshizato K, Pinzani M, Kawada N. Fibroblast growth factor 2 (FGF2) regulates cytoglobin expression and activation of human hepatic stellate cells via JNK signaling. *J Biol Chem* 2017;292:18961-18972.

神経生理学

1. Kitanishi T, Ito HT, Hayashi Y, Shinohara Y, Mizuseki K, Hikida T. Network mechanisms of hippocampal laterality, place coding, and goal-directed navigation. *J Physiol Sci* 2017;67:247-258.
2. Kitanishi T, Matsuo N. Organization of the claustrum-to-entorhinal cortical connection in mice. *J Neurosci* 2017;37:269-280.
3. Miyawaki H, Billeh YN, Diba K. Low activity microstates during sleep. *Sleep* 2017;40(6).
4. Mizuseki K, Miyawaki H. Hippocampal information processing across sleep/wake cycles. *Neurosci Res* 2017;118:30-47.
5. Saito H, Nishizumi H, Suzuki S, Matsumoto H, Ieki N, Abe T, Kiyonari H, Morita M, Yokota H, Hirayama N, Yamazaki T, Kikusui T, Mori K, Sakano H. Immobility responses are induced by photoactivation of single glomerular species responsive to fox odour TMT. *Nat Commun* 2017;8:16011.

細胞機能制御学

1. Toba S, Jin M, Yamada M, Kumamoto K, Matsumoto S, Yasunaga T, Fukunaga Y, Miyazawa A, Fujita S, Itoh K, Fushiki S, Kojima H, Wanibuchi H, Arai Y, Nagai T, Hirotsune S. Alpha-synuclein facilitates to form short unconventional microtubules that have a unique function in the axonal transport. *Sci Rep* 2017;7:16386.
2. Kumamoto K, Iguchi T, Ishida R, Uemura T, Sato M, Hirotsune S. Developmental downregulation of LIS1 expression limits axonal extension and allows axon pruning. *Biol Open* 2017;6:1041-1055.
3. Jin M, Pomp O, Shinoda T, Toba S, Torisawa T, Furuta K, Oiwa K, Yasunaga T, Kitagawa D, Matsumura S, Miyata T, Tan TT, Reversade B, Hirotsune S. Katanin p80, NuMA and cytoplasmic dynein cooperate to control microtubule dynamics. *Sci Rep* 2017;7:39902.

器官構築形態学

薬効安全性学

1. Osada-Oka M, Shiota M, Izumi Y, Nishiyama M, Tanaka M, Yamaguchi M, Sakurai E, Miura K, Iwao H. Macrophage-derived exosomes induce inflammatory factors in endothelial cells under hypertensive conditions. *Hypertens Res* 2017;40:353-360.
2. Naghavi N, Yokoyama H, Yamashina Y, Hirasawa Y, Takeda R, Ota A, Imai D, Morioka T, Emoto M, Okazaki K, Miura K. Elevation in serum irisin levels after a single bout of exercise do not modulates resting energy expenditure and diet-induced thermogenesis in healthy young adults. *Osaka City Medical Journal* 2017;63:93-104.
3. Li G, Miura K, Kuno M. Extracellular phosphates enhance activities of voltage-gated proton channels and production of reactive oxygen species in murine osteoclast-like cells. *Pflugers Arch* 2017;469:279-292.
4. Kita K, Shiota M, Tanaka M, Otsuka A, Matsumoto M, Kato M, Tamada S, Iwao H, Miura K, Nakatani T, Tomita S. Heat shock protein 70 inhibitors suppress androgen receptor expression in LNCaP95 prostate cancer cells. *Cancer Sci* 2017;108:1820-1827.

RI 実験施設

共同実験機器施設

1. Osada-Oka M, Shiota M, Izumi Y, Nishiyama M, Tanaka M, Yamaguchi T, Sakurai E, Miura K, Iwao H. Macrophage-derived exosomes induce inflammatory factors in endothelial cells under hypertensive conditions. *Hypertens Res* 2017;40:353-360.
2. Kita K, Shiota M, Tanaka M, Otsuka A, Matsumoto M, Kato M, Tamada S, Iwao H, Miura K, Nakatani T, Tomita S. Heat shock protein 70 inhibitors suppress androgen receptor expression in LNCaP95 prostate cancer cells. *Cancer Sci* 2017;108:1820-1827.

基礎医科学専攻・都市医学大講座

分子病理学

1. Tachibana H, Gi M, Kato M, Yamano S, Fujioka M, Kakehashi A, Hirayama Y, Koyama Y, Tamada S, Nakatani T,

- Wanibuchi H. Carbonic anhydrase 2 is a novel invasion-associated factor in urinary bladder cancers. *Cancer Sci* 2017; 108:331-337.
2. Yamaguchi T, Gi M, Yamano S, Fujioka M, Tatsumi K, Kawachi S, Ishii N, Doi K, Kakehashi A, Wanibuchi H. A chronic toxicity study of diphenylarsinic acid in F344 rats in drinking water for 52 weeks. *Exp Toxicol Pathol* 2017;69:1-7.
 3. Okada S, Mizuguchi S, Izumi N, Komatsu H, Toda M, Hara K, Okuno T, Shibata T, Wanibuchi H, Nishiyama N. Prognostic value of the frequency of vascular invasion in stage I non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65:32-39.
 4. Ishii N, Gi M, Fujioka M, Yamano S, Okumura M, Kakehashi A, Wanibuchi H. Diphenylarsinic acid exerts promotion effects on hepatobiliary carcinogenesis in a rat medium-term multiorgan carcinogenicity bioassay. *J Toxicol Pathol* 2017; 30:39-45.
 5. Kakehashi A, Stefanov VE, Ishii N, Okuno T, Fujii H, Kawai K, Kawada N, Wanibuchi H. Proteome characteristics of non-alcoholic steatohepatitis liver tissue and associated hepatocellular carcinomas. *Int J Mol Sci* 2017;18:E434.
 6. Doi K, Fujioka M, Sokuza Y, Ohnishi M, Gi M, Takeshita M, Kumada K, Kakehashi A, Wanibuchi H. Chemopreventive action by ethanol-extracted brazilian green propolis on post-initiation phase of inflammation-associated rat colon tumorigenesis. *In Vivo* 2017;31:187-197.
 7. Sakimura C, Tanaka H, Okuno T, Hiramatsu S, Muguruma K, Hirakawa K, Wanibuchi H, Ohira M. B cells in tertiary lymphoid structures are associated with favorable prognosis in gastric cancer. *J Surg Res* 2017;215:74-82.
 8. Yamaguchi T, Gi M, Fujioka M, Doi K, Okuno T, Kakehashi A, Wanibuchi H. A carcinogenicity study of diphenylarsinic acid in F344 rats in drinking water for 104 weeks. *J Toxicol Sci* 2017;42:475-483.
 9. Kakehashi A, Ishii N, Okuno T, Fujioka M, Gi M, Fukushima S, Wanibuchi H. Progression of hepatic adenoma to carcinoma in *ogg1* mutant mice induced by phenobarbital. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:8541064.
 10. Kakehashi A, Ishii N, Okuno T, Fujioka M, Gi M, Wanibuchi H. Enhanced susceptibility of *Ogg1* mutant mice to multiorgan carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2017;18:E1801.
 11. Toba S, Jin M, Yamada M, Kumamoto K, Matsumoto S, Yasunaga T, Fukunaga Y, Miyazawa A, Fujita S, Itoh K, Fushiki S, Kojima H, Wanibuchi H, Arai Y, Nagai T, Hirotsune S. Alpha-synuclein facilitates to form short unconventional microtubules that have a unique function in the axonal transport. *Sci Rep* 2017;7:16386.
 12. Sawa K, Koh Y, Kawaguchi T, Kambayashi S, Asai K, Mitsuoka S, Kimura T, Yoshimura N, Yoshimoto N, Kubo A, Saka H, Matsumura A, Wanibuchi H, Yamamoto N, Nishiyama N, Hirata K. PIK3CA mutation as a distinctive genetic feature of non-small cell lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive mutational analysis from a multi-institutional cohort. *Lung Cancer* 2017;112:96-101.

産業医学

1. Shibata M, Sato KK, Uehara S, Koh H, Kinuhata S, Oue K, Kambe H, Morimoto M, Hayashi T. Blood pressure components and the risk for proteinuria in Japanese men: The Kansai Healthcare Study. *J Epidemiol* 2017;27:505-510.
2. 林 朝茂, Edward J Boyko, Wilfred Y Fujimoto. 日系アメリカ人の疫学データからの考察: 我が国の今後の糖尿病一次予防・二次予防に対する提言. *月刊糖尿病* 2017;9:45-55.
3. 佐藤恭子, 林 朝茂. 我が国の大規模前向きコホート研究から展望する: これから求められる糖尿病一次予防・二次予防の近未来図. *月刊糖尿病* 2017;9:63-72.
4. 佐藤恭子. 糖尿病の基礎知識. *安全と健康* 2017;68:953-957.

公衆衛生学

1. Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2017;35:4796-4800.
2. Fukushima W, Ozasa K, Okumura A, Mori M, Hosoya M, Nakano T, Tanabe T, Yamaguchi N, Suzuki H, Mori M, Hatayama H, Ochiai H, Kondo K, Ito K, Ohfuji S, Nakamura Y, Hirota Y. Oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza: is a self-controlled case series study applicable? *Vaccine* 2017;35: 4817-4824.
3. Ohfuji S, Kobayashi M, Ide Y, Egawa Y, Saito T, Kondo K, Ito K, Kase T, Maeda A, Fukushima W, Hirota Y. Key points in evaluating immunogenicity of pandemic influenza vaccines: a lesson from immunogenicity studies of influenza A (H1N1)

pdm09 vaccine. *Vaccine* 2017;35:5303-5308.

4. Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, Koyama M, Takagi T, Yoshioka T, Urae A, Fukushima W, Hirota Y; Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Estimating influenza disease burden among pregnant women: application of self-control method. *Vaccine* 2017;35:4811-4816.
5. Ohfuji S, Ito K, Ishibashi M, Shindo S, Takasaki Y, Yokoyama T, Yokoyama T, Yamashita Y, Shibao K, Nakano T, Tsuru T, Irie S, Hirota Y. Immunogenicity study to investigate the interchangeability among three different types of polio vaccine: a cohort study in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7073.
6. Ohfuji S, Okada K, Nakano T, Ito H, Hara M, Kuroki H, Hirota Y. Control selection and confounding factors: a lesson from a Japanese case-control study to examine acellular pertussis vaccine effectiveness. *Vaccine* 2017;35:4801-4805.
7. Kondo K, Suzuki K, Washio M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Hirota Y; Study Group for Pneumonia in the Elderly Individuals. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and seasonal influenza vaccine for pneumonia among the elderly -selection of controls in a case-control study-. *Vaccine* 2017;35:4806-4810.
8. Kondo K, Jingushi S, Ohfuji S, Sofue M, Itoman M, Matsumoto T, Hamada Y, Shindo H, Takatori Y, Yamada H, Yasunaga Y, Ito H, Mori S, Owan I, Fujii G, Ohashi H, Fukushima W, Maeda A, Inui M, Takahashi S, Hirota Y. Factors associated with functional limitations in the daily living activities of Japanese hip osteoarthritis patients. *Int J Rheum Dis* 2017;20:1372-1382.
9. Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, Suzuki K, Katsurada M, Katsurada N, Misawa M, Otsuka Y, Kondo K, Hirota Y. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in patients with lung cancer undergoing anticancer chemotherapy. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:543-550.
10. Kashiwagi S, Fukushima W, Asano Y, Goto W, Takada K, Noda S, Takashima T, Onoda N, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Identification of predictive markers of the therapeutic effect of eribulin chemotherapy for locally advanced or metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2017;17:604.
11. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Nakamura Y; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan. *Neurosci Lett* 2017;643:97-102.
12. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Hirota Y, Tamakoshi A, Mori E, Kato T, Tokuda T, Urae A, Arai H. Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav* 2017;7:e00635.
13. Moriyasu F, Furuichi Y, Tanaka A, Takikawa H, Yoshida H, Sakaida I, Obara K, Hashizume M, Kage M, Ohfuji S, Kitano S, Kawasaki S, Kokubu S, Matsutani S, Eguchi S, Shiomi S, Kojima T, Maehara Y, Kuniyoshi Y. Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics: the aberrant portal hemodynamics study group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. *Hepatol Res* 2017;47:373-386.
14. Mochizuki K, Hayakawa M, Urushihara N, Miyake H, Yokoi A, Shiraishi J, Fujinaga H, Ohashi K, Esumi G, Ohfuji S, Amae S, Yanai T, Furukawa T, Tazuke Y, Minagawa K, Okuyama H. Timing and outcome of stoma closure in very low birth weight infants with surgical intestinal disorders. *Surg Today* 2017;47:1001-1006.
15. Hiroi S, Morikawa S, Nakata K, Kase T. Surveillance of adenovirus respiratory infections in children from Osaka, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2017;70:666-668.
16. Yamamoto N, Asada R, Kawahara R, Hagiya H, Akeda Y, Shanmugakani RK, Yoshida H, Yukawa S, Yamamoto K, Takayama Y, Ohnishi H, Taniguchi T, Matsuoka T, Matsunami K, Nishi I, Kase T, Hamada S, Tomono K. Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant enterobacteriaceae among hospitalized patients in Japan. *J Hosp Infect* 2017;97:212-217.
17. 湯川芳美, 田守昭博, 寺西優雅, 元山宏行, 小塚立蔵, 川村悦史, 萩原淳司, 打田(小林)佐和子, 森川浩安, 榎本 大, 村上善基, 福島若葉, 河田則文. Direct-acting antivirals 治療例における C 型肝炎ウイルス感染経路の検討 -再感染リスクを踏まえて-. *肝臓* 2017;58:435-440.

運動生体医学

1. Ishii A, Tanaka M, Yoshikawa T, Watanabe Y. Evidence for unconscious regulation of performance in fatigue. *Sci Rep* 2017;7:16103.
2. Yoshikawa T, Ueda S, Ishii A, Yamano Y, Takada K, Matsuo T, Nakamura C, Uji M. Brain science of exercise-eating linkage for improvements in modern human health. *Journal of Physical Fitness and Sports Medicine* 2017;6:295-300.

3. 吉川貴仁, 浅井一久, 平田一人. 運動誘発喘息/アスリート喘息. 三嶋理晃編. 呼吸器疾患 診断治療アプローチ. 初版. 東京: 中山書店, 2017. pp. 350-354.
4. 宇治正人, 吉川貴仁. 運動時に苦しくなるのですが, どうしたらよいのでしょうか?. 内科 2017;120:367-368.

運動環境生理学

1. Naghavi N, Yokoyama H, Yamashina Y, Hirasawa Y, Takeda R, Ota A, Imai D, Morioka T, Emoto M, Okazaki K, Miura K. Elevation in serum irisin levels after a single bout of exercise do not modulate resting energy expenditure and diet-induced thermogenesis in healthy young adults. *Osaka City Medical Journal* 2017;63:93-104.
2. 岡崎和伸. 子どもの暑さや寒さに対応する能力は, 大人と同じ?. 征矢英昭, 本山 貢, 石井好二郎編. もっとなっとく使える スポーツサイエンス. 1 版. 東京: 講談社サイエンティック, 2017. pp. 131-133.
3. 岡崎和伸. 暑さや寒さに対応する能力は, 老化によって衰える?. 征矢英昭, 本山 貢, 石井好二郎編. もっとなっとく使える スポーツサイエンス. 1 版. 東京: 講談社サイエンティック, 2017. pp. 134-136.

生物統計学

1. Kasai Y, Fukui M, Takahashi K, Ohtori S, Takeuchi D, Hashizume H, Kanamori M, Hosono N, Kanchiku T, Wada E, Sekiguchi M, Konno S, Kawakami M. Verification of the sensitivity of functional scores for treatment results -substantial clinical benefit thresholds for the Japanese Orthopaedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire (JOABPEQ)-. *J Orthop Sci* 2017;22:665-669.
2. 嶋田裕之, 東海林幹夫, 池内 健, 鈴木一詩, 千田道雄, 石井賢二, 松田博史, 岩田 淳, 井原涼子, 岩坪 威, 武藤香織, 中澤栄輔, 関島良樹, 森 悦朗, 池田 学, 池田将樹, 川勝 忍, 中西亜紀, 橋本 衛, 布村明彦, 松原悦朗, 福井 充, 白戸朋代, 平井香織, 坂本昌子, 藤井比佐子, 森 啓. DIAN/DIAN-J/DIAN-TU. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2017;69:701-709.

法医学

1. Matsusue A, Ishikawa T, Michiue T, Waters B, Hara K, Kashiwagi M, Takayama M, Ikematsu N, Kubo S. Association between cerebrospinal fluid dopamine concentrations and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms in forensic autopsy cases of methamphetamine abusers. *Forensic Sci Int* 2017;270:159-164.
2. Oritani S, Michiue T, Chen JH, Tani N, Ishikawa T. Biodistribution of diphenhydramine in reproductive organs in an overdose case. *Hum Cell* 2017;30:106-116.
3. Morioka F, Tani N, Michiue T, Oritani S, Potente S, Ishikawa T. Two autopsy cases assessing the association of rare tumors adjacent to the sella turcica with cause of death and a review of the literature. *International Journal of Forensic Science & Pathology* 2017;5:319-325.
4. Ikeda T, Tani N, Michiue T, Oritani S, Morioka F, Potente S, Ishikawa T. Postmortem histopathological examination of changes due to systemic ischemia/hypoxia in the thyroid gland. *Forensic Science and Criminology* 2017;2:1-5.
5. Tani N, Ikeda T, Oritani S, Michiue T, Ishikawa T. Role of circadian clock genes in sudden cardiac death: a pilot study. *Journal of Hard Tissue Biology* 2017;26:347-354.
6. Potente S, Kettner M, Verhoff MA, Ishikawa T. Minimum time since death when the body has either reached or closely approximated equilibrium with ambient temperature. *Forensic Sci Int* 2017;281:63-66.
7. Ikeda T. Estimating age at death based on costal cartilage calcification. *Tohoku J Exp Med* 2017;243:237-246.
8. 谷 直人, 道上知美, 織谷茂樹, Potente S, 森岡郁哉, 池田知哉, 石川隆紀. 介護に係る高齢者同居死亡例の社会医学的解析. 法医病理 2017;23:21-28.
9. Cecchetto G, Bajanowski T, Cecchi R, Favretto D, Grabherr S, Ishikawa T, Kondo T, Montisci M, Pfeiffer H, Bonati MR, Shokry D, Vennemann M, Ferrera SD. Back to the Future-Part 1. The medico-legal autopsy from ancient civilization to the post-genomic era. *Int J Legal Med* 2017;131:1069-1083.
10. Ferrera DS, Cecchetto G, Cecchi R, Favretto D, Grabherr S, Ishikawa T, Kondo T, Montisci M, Pfeiffer H, Bonati RM, Shokry D, Vennemann M, Bajanowski T. Back to the Future - Part 2. Post-mortem assessment and evolutionary role of the bio-medico-legal sciences. *Int J Legal Med* 2017;131:1085-1101.
11. Kondo T, Ishikawa T, Ishihara K. History of Forensic Medicine and autopsy in Japan. In: Madea B, editor. History of

Forensic Medicine. Berlin: Lehmanns Media GmbH, 2017. pp. 211-218.

12. Ishikawa T, Michiue T, Oritani S, Tani N. New Approach for Death Investigation in Medicolegal Autopsy Cases. Forensic Science. Avid Science. 2017. pp. 2-29.

ウイルス学

細菌学

1. Tsubouchi T, Kaneko Y. Draft genome sequence of the arsenic-resistant bacterium *Brevundimonas denitrificans* TAR-002^T. Genome Announc 2017;5:e01326-17.
2. Namikawa H, Yamada K, Shibata W, Fujimoto H, Takizawa E, Niki M, Nakaie K, Nakamura Y, Oinuma KI, Niki M, Takemoto Y, Kaneko Y, Shuto T, Takeya H. Clinical characteristics and low susceptibility to daptomycin in *Enterococcus faecium* bacteremia. Tohoku J Exp Med 2017;243:211-218.
3. Sato K, Oinuma K, Niki M, Yamagoe S, Miyazaki Y, Asai K, Yamada K, Hirata K, Kaneko Y, Takeya H. Identification of a novel *Rhizopus*-specific antigen by screening with a signal sequence trap and evaluation as a possible diagnostic marker of mucormycosis. Med Mycol 2017;55:713-719.
4. Yamada K, Namikawa H, Fujimoto H, Nakaie K, Takizawa E, Okada Y, Fujita A, Kawaguchi H, Nakamura Y, Abe J, Kaneko Y, Takeya H. Clinical characteristics of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal bacteremia in a tertiary hospital. Intern Med 2017;56:781-785.
5. Namikawa H, Yamada K, Fujimoto H, Oinuma KI, Tochino Y, Takemoto Y, Kaneko Y, Shuto T, Takeya H. Clinical characteristics of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a tertiary hospital. Intern Med 2017;56:1807-1815.
6. Totani T, Nishiuchi Y, Tateishi Y, Yoshida Y, Kitanaka H, Niki M, Kaneko Y, Matsumoto S. Effects of nutritional and ambient oxygen condition on biofilm formation in *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* via altered glycolipid expression. Sci Rep 2017;7:41775.
7. Akiyama T, Ishii M, Takawa A, Oinuma KI, Sasaki Y, Takaya N, Yajima S. Structural basis of the substrate recognition of hydrazidase isolated from *Microbacterium* sp. strain HM58-2, which catalyzes acylhydrazide compounds as its sole carbon source. Biochem Biophys Res Commun 2017;482:1007-1012.
8. 金子幸弘. 真菌の分類と疫学. 日本医師会雑誌 2017;146:473-476.

寄生虫学

1. Yamanaka M, Kusutani N, Sowa-Osako J, Kotsubo E, Tanaka S, Ohsawa M, Teramoto I, Isozumi R, Kaneko A, Tsuruta D. Gnathostomiasis caused by ingestion of raw *Oncorhynchus masou ishikawae* roe. J Dermatol 2017;44:e208-e209.
2. Idris ZM, Chan CW, Kongere J, Hall J, Logedi J, Gitaka J, Drakeley C, Kaneko A. Naturally acquired antibody response to *Plasmodium falciparum* describes heterogeneity in transmission on islands in Lake Victoria. Sci Rep 2017;7:9123.
3. Weitz CA, Olszowy KM, Dancause KN, Sun C, Pomer A, Silverman H, Lee G, Tarivonda L, Chan CW, Kaneko A, Lum JK, Garruto RM. Rolling tobacco in banana leaves, newspaper, or copybook paper associated with significant reduction in lung function in Vanuatu. Asia Pac J Public Health 2017;29:180-188.
4. Idris ZM, Chan CW, Mohammed M, Kalkoa M, Taleo G, Junker K, Arcà B, Drakeley C, Kaneko A. Serological measures to assess the efficacy of malaria control programme on Ambae Island, Vanuatu. Parasit Vectors 2017;10:204.
5. Olszowy KM, Sun C, Silverman H, Pomer A, Dancause KN, Chan CW, Lee G, Tarivonda L, Kaneko A, Weitz C, Koji Lum J, Garruto RM. Secular change in adult stature associated with modernization in Vanuatu. Am J Hum Biol 2017;29.
6. Thriemer K, Ley B, Bobogare A, Dysoley L, Alam MS, Pasaribu AP, Sattabongkot J, Jambert E, Domingo GJ, Commons R, Auburn S, Marfurt J, Devine A, Aktaruzzaman MM, Soheli N, Namgay R, Drukpa T, Sharma SN, Sarawati E, Samad I, Theodora M, Nambanya S, Ounekham S, Mudin RN, Da Thakur G, Makita LS, Deray R, Lee SE, Boaz L, Danansuriya MN, Mudiyansele SD, Chinanonwait N, Kitchakarn S, Nausien J, Naket E, Duc TN, Do Manh H, Hong YS, Cheng Q,

- Richards JS, Kusriastuti R, Satyagraha A, Noviyanti R, Ding XC, Khan WA, Swe Phru C, Guoding Z, Qi G, Kaneko A, Miotto O, Nguitragool W, Roobsoong W, Battle K, Howes RE, Roca-Feltrer A, Duparc S, Bhowmick IP, Kenangalem E, Bibit JA, Berry A, Sintasath D, Abeyasinghe R, Sibley CH, McCarthy J, von Seidlein L, Baird JK, Price RN. Challenges for achieving safe and effective radical cure of *Plasmodium vivax*: a round table discussion of the APMEN Vivax Working Group. *Malar J* 2017;16:141.
7. Gitaka JN, Takeda M, Kimura M, Idris ZM, Chan CW, Kongere J, Yahata K, Muregi FW, Ichinose Y, Kaneko A, Kaneko O. Selections, frameshift mutations, and copy number variation detected on the *surf_{4.1}* gene in the western Kenyan *Plasmodium falciparum* population. *Malar J* 2017;16:98.
 8. Shimizu K, Isozumi R, Takami K, Kimata I, Shiokawa K, Yoshimatsu K, Tsuda Y, Nishio S, Arikawa J. Evidence of infection with *Leptospira interrogans* and spotted fever group rickettsiae among rodents in an urban area of Osaka City, Japan. *J Vet Med Sci* 2017;79:1261-1263.
 9. Obana S, Shimizu K, Yoshimatsu K, Hasebe F, Hotta K, Isozumi R, Nguyen HT, LE MQ, Yamashiro T, Tsuda Y, Arikawa J. Epizootiological study of rodent-borne hepatitis E virus HEV-C1 in small mammals in Hanoi, Vietnam. *J Vet Med Sci* 2017;79:76-81.
 10. Chan CW, Iata H, Yaviong J, Kalkoa M, Yamar S, Taleo G, Isozumi R, Fukui M, Aoyama F, Pomer A, Dancause KN, Kaneko A. Surveillance for malaria outbreak on malaria-eliminating islands in Tafea Province, Vanuatu after Tropical Cyclone Pam in 2015. *Epidemiol Infect* 2017;145:41-45.
 11. Abe N, Teramoto I. Anisakis haemoglobin is a main antigen inducing strong and prolonged immunoreactions in rats. *Parasitol Res* 2017;116:2035-2039.

刀根山結核研究所

1. Totani T, Nishiuchi Y, Tateishi Y, Yoshida Y, Kitanaka H, Niki M, Kaneko Y, Matsumoto S. Effects of nutritional and ambient oxygen condition on biofilm formation in *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* via altered glycolipid expression. *Sci Rep* 2017;7:41775.
2. Nishiuchi Y, Iwamoto T, Maruyama F. Infection sources of a common non-tuberculous mycobacterial pathogen, *Mycobacterium avium* complex. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:27.
3. Yano H, Iwamoto T, Nishiuchi Y, Nakajima C, Starkova DA, Mokousov I, Narvskaya O, Yoshida S, Arikawa K, Nakanishi N, Osaki K, Nakagawa I, Ato M, Suzuki Y, Maruyama F. Population structure and local adaptation of MAC lung disease agent *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*. *Genome Biol Evol* 2017;9:2403-2417.

基礎医科学専攻・老年医科学大講座

免疫制御学

1. Atsumi T, Suzuki H, Jiang JJ, Okuyama Y, Nakagawa I, Ota M, Tanaka Y, Ohki T, Katsunuma K, Nakajima K, Hasegawa Y, Ohara O, Ogura H, Arima Y, Kamimura D, Murakami M. Rbm10 regulates inflammation development via alternative splicing of Dnmt3b. *Int Immunol* 2017;29:581-591.

認知症病態学

1. Umeda T, Kimura T, Yoshida K, Takao K, Fujita Y, Matsuyama S, Sakai A, Yamashita M, Yamashita Y, Ohnishi K, Suzuki M, Takuma H, Miyakawa T, Takashima A, Morita T, Mori H, Tomiyama T. Mutation-induced loss of APP function causes GABAergic depletion in recessive familial Alzheimer's disease: analysis of Osaka mutation-knockin mice. *Acta Neuropathol Commun* 2017;5:59.
2. Palavicini JP, Wang C, Chen L, Hosang K, Wang J, Tomiyama T, Mori H, Han X. Oligomeric amyloid-beta induces MAPK-mediated activation of brain cytosolic and calcium-independent phospholipase A₂ in a spatial-specific manner. *Acta Neuropathol Commun* 2017;5:56.
3. Honjo Y, Ayaki T, Tomiyama T, Horibe T, Ito H, Mori H, Takahashi R, Kawakami K. Decreased levels of PDI and P5 in oligodendrocytes in Alzheimer's disease. *Neuropathology* 2017;37:495-501.

4. Kasai T, Kondo M, Ishii R, Tanaka A, Ataka S, Shimada H, Tomiyama T, Mori H, Taylor M, Allsop D, Nakagawa M, Mizuno T, Tokuda T. A β levels in the jugular vein and high molecular weight A β oligomer levels in CSF can be used as biomarkers to indicate the anti-amyloid effect of IVIg for Alzheimer's disease. *PLoS One* 2017;12:e0174630.
5. 富山貴美. タウ免疫療法-現状と展望-. 実験医学 2017;35:2148-2154.
6. 富山貴美. ドラッグ・リポジショニングによる抗認知症薬の探索. 実験医学 2017;35:2159-2165.
7. 富山貴美. タウのモデルマウスと免疫療法. *Pharm Stage* 2017;16:47-52.
8. 富山貴美. アルツハイマー病の最新メカニズム, モデルマウスの作製と創薬への応用. 技術情報協会編. 動物/疾患モデルの作製技術・病態解析・評価手法. 東京: 技術情報協会, 2017. pp. 314-324.
9. 梅田知宙. 細胞内 A β による軸索輸送障害とシナプス変性. 実験医学 2017;35:1991-1995.
10. 梅田知宙. イントロン挿入タウ Tg マウス. 実験医学 2017;35:2046-2050.

血管病態制御学

1. Kawarabayashi R, Motoyama K, Nakamura M, Yamazaki Y, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Imanishi Y, Shioi A, Shoji T, Emoto M, Inaba M. The association between monocyte surface CD163 and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2017;2017:6549242.
2. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y, Inoguchi T, Maeda Y, Kohara K, Tabara Y, Nakamura M, Ohkubo T, Watada H, Munakata M, Ohishi M, Ito N, Nakamura M, Shoji T, Vlachopoulos C, Yamashina A. Brachial-ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Hypertension* 2017;69:1045-1052.
3. Ohkuma T, Tomiyama H, Ninomiya T, Kario K, Hoshida S, Kita Y, Inoguchi T, Maeda Y, Kohara K, Tabara Y, Nakamura M, Ohkubo T, Watada H, Munakata M, Ohishi M, Ito N, Nakamura M, Shoji T, Vlachopoulos C, Yamashina A. Proposed cutoff value of brachial-ankle pulse wave velocity for the management of hypertension. *Circ J* 2017;81:1540-1542.
4. Okute Y, Shoji T, Hayashi T, Kuwamura Y, Sonoda M, Mori K, Shioi A, Tsujimoto Y, Tabata T, Emoto M, Inaba M. Cardiothoracic ratio as a predictor of cardiovascular events in a cohort of hemodialysis patients. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:412-421.
5. Sakura T, Morioka T, Shioi A, Kakutani Y, Miki Y, Yamazaki Y, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, Shoji T, Emoto M, Inaba M. Lipopolysaccharide-binding protein is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:62.
6. Shoji T, Niihata K, Fukuma S, Fukuhara S, Akizawa T, Inaba M. Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:685-693.
7. Sonoda M, Shoji T, Kuwamura Y, Okute Y, Naganuma T, Shima H, Motoyama K, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Shioi A, Shimono T, Fujii H, Kabata D, Shintani A, Emoto M, Inaba M. Plasma homocysteine and cerebral small vessel disease as possible mediators between kidney and cognitive functions in patients with diabetes mellitus. *Sci Rep* 2017;7:4382.
8. Shoji T, Niihata K, Fukuma S, Fukuhara S, Akizawa T, Inaba M. Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:685-693.
9. 奥手祐治郎, 庄司哲雄. 慢性腎臓病 (CKD) と脂質異常症は, どのように関係しているのでしょうか? 臨床栄養 (別冊 栄養指導・管理のためのスキルアップシリーズ vol.5) 2017;84-87.
10. 桑村幸伸, 庄司哲雄. 脂質代謝異常. 薬事 2017;59:2060-2066.
11. 庄司哲雄. 心血管疾患予防を見据えたミネラル代謝異常の管理. *Astellas Square: 明日の医療を考える* 2017;13:4-10.
12. 庄司哲雄. 高 TG 血症と慢性腎臓病. *Progress in Medicine* 2017;37:1061-1065.
13. 庄司哲雄. CKD の脂質代謝異常とその対応. *成人病と生活習慣病* 2017;47:685-689.
14. 庄司哲雄. 腎症を伴った糖尿病患者の脂質代謝異常と心血管リスク. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 2017;44:195-201.
15. 松藤勝太, 辻本吉広, 西村眞理, 矢野嘉昭, 西澤良記, 庄司哲雄. 透析患者の転倒-危険因子, 合併症, 生命予後との関連-. *大阪透析研究会会誌* 2017;35:105-109.
16. 辻本吉広, 庄司哲雄. 血管石灰化-CKD-MBD 診療ガイドラインに基づいた管理-. *臨床泌尿器科* 2017;71:920-926.

癌分子病態制御学

1. Ishimoto T, Miyake K, Nandi T, Yashiro M, Onishi N, Huang KK, Lin SJ, Kalpana R, Tay ST, Suzuki Y, Cho BC, Kuroda D, Arima K, Izumi D, Iwatsuki M, Baba Y, Oki E, Watanabe M, Saya H, Hirakawa K, Baba H, Tan P. Activation of transforming

growth factor beta 1 signaling in gastric cancer-associated fibroblasts increases their motility, via expression of rhomboid 5 homolog 2, and ability to induce invasiveness of gastric cancer cells. *Gastroenterology* 2017;153:191-204. e116.

2. Itoh G, Chida S, Yanagihara K, Yashiro M, Aiba N, Tanaka M. Cancer-associated fibroblasts induce cancer cell apoptosis that regulates invasion mode of tumours. *Oncogene* 2017;36:4434-4444.
3. Tanaka M, Kuriyama S, Itoh G, Maeda D, Goto A, Tamiya Y, Yanagihara K, Yashiro M, Aiba N. Mesothelial cells create a novel tissue niche that facilitates gastric cancer invasion. *Cancer Res* 2017;77:684-695.
4. Kitayama K, Yashiro M, Morisaki T, Miki Y, Okuno T, Kinoshita H, Fukuoka T, Kasashima H, Masuda G, Hasegawa T, Sakurai K, Kubo N, Hirakawa K, Ohira M. Pyruvate kinase isozyme M2 and glutaminase might be promising molecular targets for the treatment of gastric cancer. *Cancer Sci* 2017;108:2462-2469.
5. Miki Y, Yashiro M, Ando K, Okuno T, Kitayama K, Masuda G, Tamura T, Sakurai K, Toyokawa T, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Osawa M, Hirakawa K, Ohira M. Examination of cancer cells exposed to gastric serosa by serosal stamp cytology plus RT-PCR is useful for the identification of gastric cancer patients at high risk of peritoneal recurrence. *Surg Oncol* 2017;26:352-358.
6. Kasashima H, Yashiro M, Nakamae H, Masuda G, Kinoshita H, Morisaki T, Fukuoka T, Hasegawa T, Nakane T, Hino M, Hirakawa K, Ohira M. Clinicopathologic significance of the CXCL1-CXCR2 axis in the tumor microenvironment of gastric carcinoma. *PLoS One* 2017;12:e0178635.
7. Miki Y, Toyokawa T, Kubo N, Tamura T, Sakurai K, Tanaka H, Muguruma K, Yashiro M, Hirakawa K, Ohira M. C-reactive protein indicates early stage of postoperative infectious complications in patients following minimally invasive esophagectomy. *World J Surg* 2017;41:796-803.
8. Sakurai K, Kubo N, Tamura T, Toyokawa T, Amano R, Tanaka H, Muguruma K, Yashiro M, Maeda K, Hirakawa K, Ohira M. Adverse effects of low preoperative skeletal muscle mass in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2712-2719.
9. Tamura T, Kubo N, Yamamoto A, Sakurai K, Toyokawa T, Tanaka H, Muguruma K, Yashiro M, Maeda K, Hirakawa K, Ohira M. Cervical chylous leakage following esophagectomy that was successfully treated by intranodal lipiodol lymphangiography: a case report. *BMC Surg* 2017;17:20.
10. Tokumoto M, Tanaka H, Tauchi Y, Tamura T, Toyokawa T, Kimura K, Muguruma K, Yashiro M, Maeda K, Hirakawa K, Ohira M. Immunoregulatory function of lymphatic endothelial cells in tumor-draining lymph nodes of human gastric cancer. *Anticancer Res* 2017;37:2875-2883.
11. 八代正和. スキルス胃癌に対する分子標的治療の展開. *胃がん perspective* 2017;9:198-203.
12. 豊川貴弘, 田村達郎, 渋谷雅常, 大平 豪, 山添定明, 木村健二郎, 永原 央, 天野良亮, 田中浩明, 六車一哉, 八代正和, 平川弘聖, 大平雅一. 進行再発胃癌に対する SOX 療法の治療成績. *癌と化学療法* 2017;44:405-408.
13. 辻尾 元, 永原 央, 中尾重富, 福岡達成, 渋谷雅常, 前田 清, 松谷慎治, 木村健二郎, 豊川貴弘, 天野良亮, 田中浩明, 六車一哉, 八代正和, 平川弘聖, 大平雅一. バリウム内服を契機に発症した小腸重積により診断された転移性小腸腫瘍の1例. *癌と化学療法* 2017;44:1973-1975.
14. 永原 央, 中尾重富, 福岡達成, 渋谷雅常, 前田 清, 松谷慎治, 土井洋輔, 大谷 博, 山崎健史, 天野良亮, 田中浩明, 六車一哉, 八代正和, 平川弘聖, 大平雅一. 前立腺浸潤が疑われた局所進行直腸癌に対し腹腔鏡下に手術を施行した1例. *癌と化学療法* 2017;44:1523-1525.

臨床医科学専攻・臓器器官病態内科学大講座

循環器内科学

1. Matsuda K, Park K, Tatsumi H, Kitada R, Yoshiyama M. The use of electronic medical record data to analyze the association between atrial fibrillation and birth month. *Online J Public Health Inform* 2017;9:e199.
2. Kaneko H, Hara M, Mizutani K, Yoshiyama M, Yokoi K, Kabata D, Shintani A, Kitamura T. Improving outcomes of witnessed out-of-hospital cardiac arrest after implementation of International Liaison Committee on Resuscitation 2010 consensus: a nationwide prospective observational population-based study. *J Am Heart Assoc* 2017;6(8).
3. Nakagawa M, Naruko T, Sugioka K, Kitabayashi C, Shirai N, Takagi M, Yoshiyama M, Ohsawa M, Ueda M. Enhanced expression of natriuretic peptide receptor A and B in neutrophils of culprit lesions in patients with acute myocardial infarction. *Mol Med Rep* 2017;16:3324-3330.

4. Mizutani K, Hara M, Iwata S, Murakami T, Shibata T, Yoshiyama M, Naganuma T, Yamanaka F, Higashimori A, Tada N, Takagi K, Araki M, Ueno H, Tabata M, Shirai S, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Elevation of B-type natriuretic peptide at discharge is associated with 2-year mortality after transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: insights from a multicenter prospective OCEAN-TAVI (optimized transcatheter valvular intervention-transcatheter aortic valve implantation) registry. *J Am Heart Assoc* 2017;6(7).
5. Nakanishi K, Yoshiyama M, Homma S. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *Trends Cardiovasc Med* 2017;27: 575-581.
6. Ito K, Abe Y, Takahashi Y, Shimada Y, Fukumoto H, Matsumura Y, Naruko T, Shibata T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Mechanism of atrial functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: a study using three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Cardiol* 2017;70:584-590.
7. Sakamoto S, Kataoka T, Okai T, Matsusaki N, Takagi M, Yoshiyama M. Life-threatening pulmonary embolism associated with multiple venous aneurysms. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5:413-416.
8. Mizutani K, Hara M, Ishikawa H, Nishimura S, Ito A, Iwata S, Takahashi Y, Sugioka K, Murakami T, Shibata T, Yoshiyama M. Safety and efficacy of simultaneous biplane mode of 3-dimensional transesophageal echocardiography-guided antegrade multiple-inflation balloon aortic valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis. *Circ J* 2017;81: 748-754.
9. Ishikawa S, Sugioka K, Sakamoto S, Fujita S, Ito A, Norioka N, Iwata S, Nakagawa M, Takagi M, Miki Y, Ueda M, Yoshiyama M. Relationship between tissue Doppler measurements of left ventricular diastolic function and silent brain infarction in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1245-1252.
10. Nonin S, Iwata S, Sugioka K, Fujita S, Norioka N, Ito A, Nakagawa M, Yoshiyama M. Plaque surface irregularity and calcification length within carotid plaque predict secondary events in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2017;256:29-34.
11. Abe Y, Akamatsu K, Furukawa A, Ito K, Matsumura Y, Haze K, Naruko T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Pre-load-induced changes in forward LV stroke and functional mitral regurgitation: echocardiographic detection of the descending limb of Starling's curve. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:611-618.
12. Sakamoto S, Takagi M, Kakihara J, Hayashi Y, Doi A, Sugioka K, Yoshiyama M. The utility of T-wave alternans during the morning in the summer for the risk stratification of patients with Brugada syndrome. *Heart Vessels* 2017;32:341-351.
13. Hanatani A, Shibata A, Kitada R, Iwata S, Matsumura Y, Doi A, Sugioka K, Takagi M, Yoshiyama M. Administration of tolvaptan with reduction of loop diuretics ameliorates congestion with improving renal dysfunction in patients with congestive heart failure and renal dysfunction. *Heart Vessels* 2017;32:287-294.
14. Hayashi Y, Takagi M, Kakihara J, Sakamoto S, Doi A, Sugioka K, Hanatani A, Yoshiyama M. Safety and efficacy of high-rate cutoff and long detection interval ICD programming in secondary prevention patients. *Heart Vessels* 2017;32:175-185.
15. Murakami T, Suehiro Y, Nishimura S, Sugioka K, Iwata S, Ito A, Sohigawa E, Mizutani K, Yoshiyama M, Shibata T. Transcatheter closure through transapical access for mitral paravalvular leak after previous trans-septal mitral operation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65:289-292.
16. Furukawa A, Abe Y, Ito M, Tanaka C, Ito K, Komatsu R, Haze K, Naruko T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Prediction of aortic stenosis-related events in patients with systolic ejection murmur using pocket-sized echocardiography. *J Cardiol* 2017;69:189-194.

腎臓病態内科学

1. Mori K, Emoto M, Numaguchi R, Yamazaki Y, Urata H, Motoyama K, Morioka T, Shoji T, Inaba M. Potential advantage of repaglinide monotherapy in glycemic control in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Acta Endocrinol-Buch* 2017;13:133-137.
2. Sonoda M, Shoji T, Kuwamura Y, Okute Y, Naganuma T, Shima H, Motoyama K, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Shioi A, Shimono T, Fujii H, Kabata D, Shintani A, Emoto M, Inaba M. Plasma homocysteine and cerebral small vessel disease as possible mediators between kidney and cognitive functions in patients with diabetes mellitus. *Sci Rep* 2017;7: 4382.
3. Nakatani A, Nakatani S, Ishimura E, Murase T, Nakamura T, Sakura M, Tateishi Y, Tsuda A, Kurajoh M, Mori K, Emoto M, Inaba M. Xanthine oxidoreductase activity is associated with serum uric acid and glycemic control in hemodialysis

patients. Sci Rep 2017;7:15416.

4. Uedono H, Tsuda A, Ishimura E, Nakatani S, Kurajoh M, Mori K, Uchida J, Emoto M, Nakatani T, Inaba M. U-shaped relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters in healthy subjects. Am J Physiol Renal Physiol 2017;312:F992-F997.
5. 森 克仁, 絵本正憲. 糖尿病性腎症の進行度はどのように判定するのでしょうか? 臨床栄養 別冊 (栄養指導・管理のためのスキルアップシリーズ 7) 2017;85-89.
6. 森 克仁, 絵本正憲. 透析にならないために透析予防指導, 検査, 治療を受けてほしい. 糖尿病ケア 2017;14:525-527.
7. 森 克仁, 稲葉雅章. 糖尿病を有する慢性腎臓病 (CKD) 患者の血糖コントロール指標とその目標. 月刊糖尿病 2017;9:70-76.
8. 森 克仁. 血糖管理の意義と管理指標. 透析フロンティア 2017;27:7-10.
9. 奥野仙二, 石村栄治. 慢性腎臓病における栄養障害と低リン血症. 腎と骨代謝 2017;30:31-38.

呼吸器内科学

1. Sato K, Oinuma KI, Niki M, Yamagoe S, Miyazaki Y, Asai K, Yamada K, Hirata K, Kaneko Y, Kakeya H. Identification of a novel *Rhizopus*-specific antigen by screening with a signal sequence trap and evaluation as a possible diagnostic marker of mucormycosis. Med Mycol 2017;55:713-719.
2. Sugiyama Y, Asai K, Yamada K, Kureya Y, Ijiri N, Watanabe T, Kanazawa H, Hirata K. Decreased levels of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, are related to emphysema associated with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:765-772.
3. Okamoto A, Nojiri T, Konishi K, Tokudome T, Miura K, Hosoda H, Hino J, Miyazato M, Kyomoto Y, Asai K, Hirata K, Kangawa K. Atrial natriuretic peptide protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis via vascular endothelial cells in mice: ANP for pulmonary fibrosis. Respir Res 2017;18:1.
4. Sawa K, Koh Y, Kawaguchi T, Kambayashi S, Asai K, Mitsuoka S, Kimura T, Yoshimura N, Yoshimoto N, Kubo A, Saka H, Matsumura A, Wanibuchi H, Yamamoto N, Nishiyama N, Hirata K. PIK3CA mutation as a distinctive genetic feature of non-small cell lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive mutational analysis from a multi-institutional cohort. Lung Cancer 2017;112:96-101.
5. Matsumoto Y, Kawaguchi T, Yamamoto N, Sawa K, Yoshimoto N, Suzumura T, Watanabe T, Mitsuoka S, Asai K, Kimura T, Yoshimura N, Kuwae Y, Hirata K. Interstitial lung disease induced by osimertinib for epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M-positive non-small cell lung cancer. Intern Med 2017;56:2325-2328.
6. Tochino Y, Fujioka M, Sakazaki H, Ikuno Y, Tochino R, Yoshii N, Shintaku H, Hirata K. Current usage and effectiveness of influenza medications and factors regarding the time taken to alleviate fever based on postcard questionnaire survey. J Gen Fam Med 2017;18:386-392.
7. Tochino Y, Asai K, Shuto T, Hirata K. Asthma-COPD overlap syndrome-Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in elderly patients and parameters for their differentiation. J Gen Fam Med 2017;18:5-11.
8. Tohda Y, Iwanaga T, Sano H, Kume H, Hirata K, Ohkura N, Tachibana I, Nishimura Y, Matsumoto H, Minakata Y, Yoshikawa M, Fujimura M; Kansai & Hokuriku Academy for Asthma Treatment. Improved quality of life in asthma patients under long-term therapy: assessed by AHQ-Japan. Int J Clin Pract 2017;71(1).
9. Ichinose M, Minakata Y, Motegi T, Ueki J, Seki T, Anzai T, Takizawa A, Grönke L, Hirata K. Study design of VESUTO®: efficacy of tiotropium/olodaterol on lung hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. Adv Ther 2017;34:1622-1635.
10. Watanabe M, Kawaguchi T, Isa SI, Ando M, Tamiya A, Kubo A, Saka H, Takeo S, Adachi H, Tagawa T, Kawashima O, Yamashita M, Kataoka K, Ichinose Y, Takeuchi Y, Watanabe K, Matsumura A, Koh Y. Multiplex ultrasensitive genotyping of patients with non-small cell lung cancer for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations by means of picodroplet digital PCR. EBioMedicine 2017;21:86-93.
11. Soo RA, Kubo A, Ando M, Kawaguchi T, Ahn MJ, Ou SI. Association between environmental tobacco smoke exposure and the occurrence of EGFR mutations and ALK rearrangements in never-smokers with non-small-cell lung cancer: analyses from a prospective multinational ETS registry. Clin Lung Cancer 2017;18:535-542.
12. Morimoto M, Okishio K, Akira M, Omachi N, Tamiya A, Asami K, Kawaguchi T, Atagi S. Duration of twice-daily thoracic radiotherapy and time from the start of any treatment to the end of chest irradiation as significant predictors of outcomes in limited-disease small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2017;18:e117-e127.
13. Tambo Y, Hosomi Y, Sakai H, Nogami N, Atagi S, Sasaki Y, Kato T, Takahashi T, Seto T, Maemondo M, Nokihara H,

Koyama R, Nakagawa K, Kawaguchi T, Okamura Y, Nakamura O, Nishio M, Tamura T. Phase I/II study of docetaxel combined with resminostat, an oral hydroxamic acid HDAC inhibitor, for advanced non-small cell lung cancer in patients previously treated with platinum-based chemotherapy. *Invest New Drugs* 2017;35:217-226.

14. 平田一人, 浅井一久. 去痰薬. 福井次矢監修, 小松康宏, 渡邊裕司編. *Pocket Drugs* 2017. 東京: 医学書院, 2017. pp. 225-229.
15. 平田一人. 気管支喘息治療薬. 矢崎義雄監修, 松澤佑次, 永井良三, 伊藤貞嘉, 松原和夫編. *治療薬 UP-TO-DATE* 2017. 大阪: メディカルレビュー社, 2017. pp. 350-359.
16. 平田一人, 浅井一久. 高齢者喘息と合併症. *喘息・アレルギー* 2017;30:139-144.
17. 平田一人, 浅井一久. 発症と疫学. *Pharma Medica* 2017;35:17-22.
18. 平田一人, 浅井一久. COPD からみた ACOS. *アレルギーの臨床* 2017;37:331-335.
19. 川口知哉. 肺薬物療法の進歩とがん免疫療法の可能性. *大阪府薬剤師学術雑誌* 2017;68:40-49.
20. 金澤 博. 気管支喘息の病態と診断に関する最新の話題. *大阪府内科医会誌* 2017;26:130-135.
21. 浅井一久, 平田一人. 喫煙の影響 -ACOS を含む-. *喘息・アレルギー* 2017;30:34-39.
22. 浅井一久. 気道炎症とアポトーシス. 別冊 *Bio Clinica: 慢性炎症と疾患* 2017;6:78-82.
23. 柳生恭子, 小島和也, 岡 隆子, 清家則孝, 松下晴彦, 平田一人. Sjogren 症候群に抗リン脂質抗体症候群を併発した ANCA 関連肺出血の 1 例. *日本呼吸器学会誌* 2017;6:383-388.
24. 大森 健, 田中友理, 河端 弘, 浅井一久. アミノ酸等含有サプリメントの長期摂取が睡眠, 疲労, ストレスに与える影響 -二重盲検クロスオーバープラセボ対照試験-. *薬理と治療* 2017;45:921-927.

肝胆臓病態内科学

1. Kozuka R, Hai H, Teranishi Y, Motoyama H, Kawamura E, Hagihara A, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N, Tamori A. Correlation between polymorphism in the inosine triphosphatase and the reductions in hemoglobin concentration and ribavirin dose during sofosbuvir and ribavirin therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32:1495-1502.
2. Saito N, Adachi H, Tanaka H, Nakata S, Kawada N, Oofusa K, Yoshizato K. Interstitial fluid flow-induced growth potential and hyaluronan synthesis of fibroblasts in a fibroblast-populated stretched collagen gel culture. *Biochim Biophys Acta* 2017;1861:2261-2273.
3. Kakehashi A, Stefanov VE, Ishii N, Okuno T, Fujii H, Kawai K, Kawada N, Wanibuchi H. Proteome characteristics of non-alcoholic steatohepatitis liver tissue and associated hepatocellular carcinomas. *Int J Mol Sci* 2017;18(2).
4. Younossi ZM, Tanaka A, Eguchi Y, Lim YS, Yu ML, Kawada N, Dan YY, Brooks-Rooney C, Negro F, Mondelli MU. The impact of hepatitis C virus outside the liver: evidence from Asia. *Liver Int* 2017;37:159-172.
5. Van Thuy TT, Thuy LT, Yoshizato K, Kawada N. Possible involvement of nitric oxide in enhanced liver injury and fibrogenesis during cholestasis in cytoglobin-deficient mice. *Sci Rep* 2017;7:41888.
6. Yoshida K, Hai H, Tamori A, Teranishi Y, Kozuka R, Motoyama H, Kawamura E, Hagihara A, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N. Long-term follow-up of resistance-associated substitutions in hepatitis C virus in patients in which direct acting antiviral-based therapy failed. *Int J Mol Sci* 2017;18:E962.
7. Liu X, El-Mahdy MA, Boslett J, Varadharaj S, Hemann C, Abdelghany TM, Ismail RS, Little SC, Zhou D, Thuy LT, Kawada N, Zweier JL. Cytoglobin regulates blood pressure and vascular tone through nitric oxide metabolism in the vascular wall. *Nat Commun* 2017;8:14807.
8. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, Chayama K, Kawada N, Okanoue T, Itoh Y, Mochida S, Toyoda H, Yoshiji H, Takaki S, Yatsuzuka N, Yodoya E, Iwasa T, Fujimoto G, Robertson MN, Black S, Caro L, Wahl J. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol* 2017;52:520-533.
9. Enomoto M, Murakami Y, Kawada N. Detection of HCV RNA in sustained virologic response to direct-acting antiviral agents: occult or science fiction? *Gastroenterology* 2017;153:327-328.
10. Sato-Matsubara M, Kawada N. New player in tumor-stromal interaction: granulins as a novel therapeutic target for pancreatic ductal adenocarcinoma liver metastasis. *Hepatology* 2017;65:374-376.
11. Iida-Ueno A, Enomoto M, Tamori A, Kawada N. Hepatitis B virus infection and alcohol consumption. *World J Gastroenterol* 2017;23:2651-2659.
12. Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Namisaki T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwaru E, Itoh Y, Ide

- T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe H, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Tanaka Y; Japanese Genome-Wide Association Study Group for Viral Hepatitis. Genome-wide association study identifies TLL1 variant associated with development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus Infection. *Gastroenterology* 2017;152:1383-1394.
13. Okada M, Enomoto M, Kawada N, Nguyen MH. Effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:1095-1104.
 14. Morikawa H, Toyota S, Wada K, Uchida-Kobayashi S, Kawada N, Horinaka H. Development of ultrasound-assisted fluorescence imaging of indocyanine green. *J Med Ultrason* (2001) 2017;44:13-21.
 15. Murakami Y, Kawada N. MicroRNAs in hepatic pathophysiology. *Hepatol Res* 2017;47:60-69.
 16. Ikeda M, Shimizu S, Sato T, Morimoto M, Kojima Y, Inaba Y, Hagihara A, Kudo M, Nakamori S, Kaneko S, Sugimoto R, Tahara T, Ohmura T, Yasui K, Sato K, Ishii H, Furuse J, Okusaka T. Reply to the Letter to the editor 'Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial' by Fornaro et al. *Ann Oncol* 2017;28:903-904.
 17. Hai H, Tamori A, Thuy LTT, Yoshida K, Hagihara A, Kawamura E, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N. Polymorphisms in MICA, but not in DEPDC5, HCP5 or PNPLA3, are associated with chronic hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017;7:11912.
 18. Sato-Matsubara M, Matsubara T, Daikoku A, Okina Y, Longato L, Rombouts K, Thuy LTT, Adachi J, Tomonaga T, Ikeda K, Yoshizato K, Pinzani M, Kawada N. Fibroblast growth factor 2 (FGF2) regulates cytoglobin expression and activation of human hepatic stellate cells via JNK signaling. *J Biol Chem* 2017;292:18961-18972.
 19. Tamori A, Hai H, Uchida-Kobayashi S, Enomoto M, Kozuka R, Motoyama H, Kawamura E, Hagihara A, Teranishi Y, Yoshida K, Morikawa H, Murakami Y, Kawada N. Outcomes for cirrhotic patients with hepatitis C virus 1b treated with asunaprevir and daclatasvir combination. *Ann Hepatol* 2017;16:734-741.
 20. Jourdain FL, Xu H, Reilly T, McKellar K, El Alaoui C, Steppich J, Liu YF, Zhao W, Ginnan R, Conti D, Lopez-Soler R, Asif A, Keller RK, Schwarz JJ, Thanh Thuy LT, Kawada N, Long X, Singer HA, Jourdain D. The Hemoglobin homolog cytoglobin in smooth muscle inhibits apoptosis and regulates vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:1944-1955.
 21. Uemura R, Murakami Y, Hashimoto A, Sawada A, Otani K, Taira K, Hosomi S, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Taguchi YH, Fujiwara Y. Expression of serum exosomal and esophageal microRNA in rat reflux esophagitis. *Int J Mol Sci* 2017;18(8).
 22. Wada T, Toma T, Matsuda Y, Yachie A, Itami S, Taguchi YH, Murakami Y. Microarray analysis of circulating microRNAs in familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 2017;27:1040-1046.
 23. Honda T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishikawa T, Murakami Y, Iwadate M, Umeyama H, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H, Hirooka Y. Core I97L mutation in conjunction with P79Q is associated with persistent low HBV DNA and HBs antigen clearance in patients with chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:407.
 24. Tanaka S, Tamori A, Takemura S, Hamano G, Ito T, Kawada N, Kubo S. Surgical outcomes in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: special reference to sustained virological responses to interferon therapy. *Am Surg* 2017;83:1246-1255.
 25. 榎本 大, 元山宏行, 河田則文. Cytoglobin と肝星細胞活性化. *肝・胆・膵* 2017;74:41-46.
 26. 小田桐直志, 元山宏行, 河田則文. 肝線維化研究の進歩. *肝・胆・膵* 2017;74:11-17.
 27. 中田理恵子, 格谷洋和, 杉村直毅, 勝野貴之, 青松和輝, 早川 剛, 打田佐和子[小林], 荒川哲男, 三輪秀明. 遷延する低血糖をきたした insulin-like growth factor-II 産生性肝細胞癌の 1 例. *日本消化器病学会雑誌* 2017;114:256-263.
 28. 小塚立蔵, 河田則文. プロテアーゼ阻害薬+ペグインターフェロン+トリパビリン 3 剤併用療法を用いた治療の進め方. *消化器の臨床* 2017;20:42-47.
 29. 木村達郎, 福本真也, 森川浩安, 中野朱美, 田中史生, 森崎珠実, 河田則文, 平田一人. 胸部要精密検査判定の現況と呼び出しシステムの活用. *人間ドック* 2017;31:661-667.
 30. 榎本 大, 河田則文. 抗ウイルス治療中の B 型肝炎における発癌リスク. *Medical Practice* 2017;34:761-766.
 31. 打田佐和子, 河田則文. Superb Micro vascular Imaging (SMI) を用いた C 型慢性肝疾患の肝内血管構築評価の試み. *映像情報 Medical* 2017;49:48-52.
 32. 松原三佐子, 河田則文. サイトグロビンと肝疾患. *医学のあゆみ* 2017;261:829-830.
 33. 湯川芳美, 田守昭博, 寺西優雅, 元山宏行, 小塚立蔵, 川村悦史, 萩原淳司, 打田佐和子[小林], 森川浩安, 榎本 大, 村上善基,

福島若葉, 河田則文. Direct-acting antivirals 治療例における C 型肝炎ウイルス感染経路の検討 -再感染リスクを踏まえて-. 肝臓 2017;58:435-440.

34. 榎本 大, 河田則文. C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の進歩と門脈圧亢進症. 日本門脈圧亢進症学会雑誌 2017;23:149-154.
35. 菊川佳菜子, 打田佐和子, 河田則文. 肝線維化診断と臨床的意義 -オーバービュー-. 消化器・肝臓内科 2017;2:422-429.

消化器内科学

1. 藤原靖弘. 胸やけ -「胸が焼けるように熱いです」-. Medicina 2017;54:856-859.
2. 沢田明也, 須川貴史, 藤原靖弘. 逆流性食道炎. 診断と治療 2017;105:23-26.
3. 鎌田紀子, 渡辺憲治, 渡部公彦, 平田直人, 細見周平, 湯川知洋, 山上博一, 藤原靖弘. 全身性エリテマトーデス (SLE) を疑う腸病変. 消化器内視鏡 2017;29:736-739.
4. 渡邊俊雄, 東森 啓, 灘谷祐二, 大谷恒史, 谷川徹也, 藤原靖弘. 腸内細菌と NSAIDs. Progress in Medicine 2017;37:681-685.
5. 上村理沙, 須川貴史, 藤原靖弘. 胃食道逆流症. 最新医学 (別冊 睡眠時無呼吸症候群) 2017;289-295.
6. 藤原靖弘. 胃食道逆流症 (GERD). 別冊 Bio Clinica: 慢性炎症と疾患 2017;6:14-18.
7. 大谷恒史, 渡邊俊雄, 藤原靖弘. NSAID 起因性小腸傷害の現状と対策. 臨床リウマチ 2017;29:77-84.
8. 渡邊俊雄, 大谷恒史, 灘谷祐二, 谷川徹也, 富永和作, 藤原靖弘, 荒川哲男. NLRP3 インフラマソーム活性化阻害薬としてのコルヒチン -NSAIDs 起因性小腸傷害の治療薬としての可能性-. 潰瘍 2017;44:44-47.
9. 谷川徹也, 渡邊俊雄, 灘谷祐二, 大谷恒史, 荒川哲男, 藤原靖弘. 生薬甘草有効成分イソリクイリチゲニンがインフラマソーム活性化阻害作用を介して非ステロイド系抗炎症薬起因性小腸傷害を抑制する. 潰瘍 2017;44:68-71.
10. 大谷恒史, 渡邊俊雄, 藤原靖弘. 中国 (香港を含む) における Helicobacter pylori 除菌による胃がん予防. Helicobacter Research 2017;21:336-340.
11. 渡邊俊雄, 谷川徹也, 灘谷祐二, 大谷恒史, 藤原靖弘. NSAIDs 起因性小腸傷害の病態とプロバイオティクスの活用. 薬局 2017;68:3437-3441.
12. 藤原靖弘. GERD 疫学 -最近の動向-. 日本消化器病学会雑誌 2017;114:1781-1789.
13. 藤原靖弘. GERD の薬物治療. 消化器・肝臓内科 2017;2:362-368.
14. 沢田明也, 藤原靖弘. GERD 診療ガイドラインの検証と課題. Mebio 2017;34:20-26.
15. Maruyama H, Tominaga K, Kato K, Sugimori S, Shiba M, Watanabe T, Fujiwara Y. Safety and efficacy of transpapillary bridged bilateral side-by-side stenting for unresectable malignant hilar biliary obstruction. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2017;16:659-661.
16. Iizumi S, Shimoi T, Tsushita N, Bun S, Shimomura A, Noguchi E, Kodaira M, Yunokawa M, Yonemori K, Shimizu C, Fujiwara Y, Tamura K. Efficacy and safety of eribulin in patients with locally advanced or metastatic breast cancer not meeting trial eligibility criteria: a retrospective study. BMC Cancer 2017;17:819.
17. Kato K, Sugimori S, Kakiya Y, Maruyama H, Fukunaga S, Nagami Y, Shiba M, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y. Brushing the distal biliary stricture in the surrounding of the papilla increased the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a retrospective study using propensity score analysis. United European Gastroenterol J 2017;5:1015-1023.
18. Fujiwara Y. Recent epidemiology of GERD in the Japanese population. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi 2017;114:1781-1789.
19. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H, Yukawa T, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Analysis of the risk factors of surgery after endoscopic balloon dilation for small intestinal strictures in Crohn's disease using double-balloon endoscopy. Intern Med 2017;56:2245-2252.
20. Uemura R, Murakami Y, Hashimoto A, Sawada A, Otani K, Taira K, Hosomi S, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Taguchi YH, Fujiwara Y. Expression of serum exosomal and esophageal microRNA in rat reflux esophagitis. Int J Mol Sci 2017;18(8).
21. Otani K, Tanaka S, Kawara F, Fujikawa J, Sawada A, Uemura R, Tanigawa T, Watanabe T, Azuma T, Fujiwara Y. Distal esophageal spasm with multiple esophageal diverticula successfully treated by peroral endoscopic myotomy. Clin J Gastroenterol 2017;10:442-446.
22. Kato K, Shiba M, Kakiya Y, Maruyama H, Ominami M, Fukunaga S, Sugimori S, Nagami Y, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y. Celecoxib oral administration for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized prospective trial. Pancreas 2017;46:880-886.
23. Fujiwara Y, Ono S. Regulatory review of new therapeutic agents. N Engl J Med 2017;376:2598.

24. Shimada S, Watanabe T, Nadatani Y, Otani K, Taira K, Hosomi S, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Fujiwara Y. Clinical factors associated with positive capsule endoscopy findings in patients with obscure gastrointestinal bleeding: a single-center study. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1219-1223.
25. Fujikawa Y, Tominaga K, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Postprandial symptoms felt at the lower part of the epigastrium and a possible association of pancreatic exocrine dysfunction with the pathogenesis of functional dyspepsia. *Intern Med* 2017;56:1629-1635.
26. Nagami Y, Shiba M, Ominami M, Sakai T, Minamino H, Fukunaga S, Sugimori S, Tanaka F, Kamata N, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Single locoregional triamcinolone injection immediately after esophageal endoscopic submucosal dissection prevents stricture formation. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e75.
27. Yamagami H, Nishida Y, Nagami Y, Hosomi S, Yukawa T, Otani K, Tanaka F, Taira K, Kamata N, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Fujiwara Y. A comparison of short-term therapeutic efficacy between infliximab and tacrolimus for moderate to severe ulcerative colitis. *Rom J Intern Med* 2017;55:151-157.
28. Kotoura Y, Fujiwara Y, Hayashida T, Murakami K, Makio S, Shimizu Y, Oka Y, Kim WC, Ogura T, Kubo T. Valgus slipped capital femoral epiphysis in patient with hypopituitarism. *Case Rep Orthop* 2017;2017:8981250.
29. Nagami Y, Ominami M, Shiba M, Minamino H, Fukunaga S, Kameda N, Sugimori S, Machida H, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. The five-year survival rate after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasia. *Dig Liver Dis* 2017;49:427-433.
30. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H, Yukawa T, Otani K, Nagami Y, Tanaka F, Taira K, Kamata N, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting loss of response to infliximab in ulcerative colitis. *PLoS One* 2017;12:e0169845.
31. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, Shimada S, Nadatani Y, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion* 2017;95:22-28.
32. Fujiwara Y, Maruyama H, Kosaka N, Ishimori Y. Simultaneous acquisition of high-contrast and quantitative liver T₁ images using 3D phase-sensitive inversion recovery: a feasibility study. *Acta Radiol* 2017;58:899-905.
33. Kakiya Y, Shiba M, Okamoto J, Kato K, Minamino H, Ominami M, Fukunaga S, Nagami Y, Sugimori S, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. A comparison between capsule endoscopy and double balloon enteroscopy using propensity score-matching analysis in patients with previous obscure gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:306-311.
34. Fukunaga S, Nagami Y, Shiba M, Ominami M, Tanigawa T, Yamagami H, Tanaka H, Muguruma K, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Ohira M, Hirakawa K, Arakawa T. Long-term prognosis of expanded-indication differentiated-type early gastric cancer treated with endoscopic submucosal dissection or surgery using propensity score analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;85:143-152.

代謝内分泌病態内科学

1. Abe M, Hamano T, Hoshino J, Wada A, Inaba M, Nakai S, Masakane I. Is there a “burnt-out diabetes” phenomenon in patients on hemodialysis? *Diabetes Res Clin Pract* 2017;130:211-220.
2. Fukagawa M, Inaba M, Yokoyama K, Shigematsu T, Ando R, Miyamoto KI. An introduction to CKD-MBD research: restart for the future. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:1-3.
3. Imanishi Y, Fukuma S, Karaboyas A, Robinson BM, Pisoni RL, Nomura T, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Saito A, Fukuhara S, Inaba M. Associations of employment status and educational levels with mortality and hospitalization in the dialysis outcomes and practice patterns study in Japan. *PloS One* 2017;12:e0170731.
4. Ishimura E, Okute Y, Nakatani S, Ichii M, Tsuda A, Inaba M. Focal accumulation of ⁶⁷gallium in the kidney in a patient with anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton)* 2017;22:728-729.
5. Kadoya M, Koyama S, Morimoto A, Miyoshi A, Kakutani M, Hamamoto K, Kurajoh M, Shoji T, Moriwaki Y, Koshiba M, Yamamoto T, Inaba M, Namba M, Koyama H. Serum macro TSH level is associated with sleep quality in patients with cardiovascular risks - HSCAA study. *Sci Rep* 2017;7:44387.
6. Kawarabayashi R, Motoyama K, Nakamura M, Yamazaki Y, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Imanishi Y, Shioi A, Shoji T, Emoto M, Inaba M. The association between monocyte surface CD163 and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2017;2017:6549242.

7. Kurajoh M, Kadoya M, Morimoto A, Miyoshi A, Kanzaki A, Kakutani-Hatayama M, Hamamoto K, Shoji T, Moriwaki Y, Yamamoto T, Inaba M, Namba M, Koyama H. Plasma brain-derived neurotrophic factor concentration is a predictor of chronic kidney disease in patients with cardiovascular risk factors - Hyogo Sleep Cardio-Autonomic Atherosclerosis study. *PloS One* 2017;12:e0178686.
8. Kuriyama N, Inaba M, Ozaki E, Yoneda Y, Matsui D, Hashiguchi K, Koyama T, Iwai K, Watanabe I, Tanaka R, Omichi C, Mizuno S, Kurohawa M, Horii M, Niwa F, Iwasa K, Yamada S, Watanabe Y. Association between loss of bone mass due to short sleep and leptin-sympathetic nervous system activity. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;70:201-208.
9. Miyaoka D, Imanishi Y, Ohara M, Hayashi N, Nagata Y, Yamada S, Mori K, Emoto M, Inaba M. Effects of teriparatide and sequential minodronate on lumbar spine bone mineral density and microarchitecture in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2017;101:396-403.
10. Nakatani A, Nakatani S, Ishimura E, Murase T, Nakamura T, Sakura M, Tateishi Y, Tsuda A, Kurajoh M, Mori K, Emoto M, Inaba M. Xanthine oxidoreductase activity is associated with serum uric acid and glycemic control in hemodialysis patients. *Sci Rep* 2017;7:15416.
11. Okute Y, Shoji T, Hayashi T, Kuwamura Y, Sonoda M, Mori K, Shioi A, Tsujimoto Y, Tabata T, Emoto M, Inaba M. Cardiothoracic ratio as a predictor of cardiovascular events in a cohort of hemodialysis patients. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:412-421.
12. Sakura T, Morioka T, Shioi A, Kakutani Y, Miki Y, Yamazaki Y, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, Shoji T, Emoto M, Inaba M. Lipopolysaccharide-binding protein is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:62.
13. Sakura T, Okuno S, Nishio E, Norimine K, Ishimura E, Yamakawa T, Shoji S, Inaba M. The association of serum adiponectin with abdominal aortic calcification in Japanese male hemodialysis patients: a cross-sectional observational study. *Sci Rep* 2017;7:6434.
14. Shoji T, Niihata K, Fukuma S, Fukuhara S, Akizawa T, Inaba M. Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:685-693.
15. Sonoda M, Shoji T, Kuwamura Y, Okute Y, Naganuma T, Shima H, Motoyama K, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Shioi A, Shimono T, Fujii H, Kabata D, Shintani A, Emoto M, Inaba M. Plasma homocysteine and cerebral small vessel disease as possible mediators between kidney and cognitive functions in patients with diabetes mellitus. *Sci Rep* 2017;7:4382.
16. Uedono H, Tsuda A, Ishimura E, Nakatani S, Kurajoh M, Mori K, Uchida J, Emoto M, Nakatani T, Inaba M. U-shaped relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters in healthy subjects. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312:F992-F997.
17. 稲葉雅章. 骨粗鬆症患者における慢性腎臓病合併による骨折リスク: 副甲状腺機能亢進症・サルコペニア・無形成骨の関与. *日本骨粗鬆症学会雑誌* 2017;3:469-473.
18. 稲葉雅章. 慢性腎臓病 (CKD). *日本骨粗鬆症学会雑誌* 2017;3:367-370.
19. 稲葉雅章. 心血管リスクとしての閉経後骨粗鬆症: リン・カルシウム制御の重要性. *日本女性医学学会雑誌* 2017;24:186-188.
20. 稲葉雅章, 長谷川毅. 糖尿病 (DM). *日本透析医学会雑誌* 2017;50:768-769.
21. 永田友貴, 今西康雄. ロコモと高血圧 -内分泌代謝内科医の視点から-. *Loco Cure* 2017;3:182-186.
22. 永田友貴, 今西康雄. (3章) 検査はいつ, 何の目的で, 何を測るのか? 骨代謝マーカーを検査する目的は? いつ, 何を測るのか? *jmed mook* 2017;49:48-54.
23. 奥手祐治郎, 庄司哲雄. 慢性腎臓病 (CKD) と脂質異常症は, どのように関係しているのでしょうか? *臨床栄養 (別冊 栄養指導・管理のためのスキルアップシリーズ 5)* 2017;84-87.
24. 桑村幸伸, 庄司哲雄. 脂質代謝異常. *薬事* 2017;59:2060-2066.
25. 今西康雄. 骨代謝マーカーと慢性腎臓病への応用. *日本透析医会雑誌* 2017;32:276-281.
26. 今西康雄. 副甲状腺機能亢進症における副甲状腺腫瘍化機序. *腎と骨代謝* 2017;30:265-272.
27. 今西康雄. 骨粗鬆症学会認定医制度. *THE BONE* 2017;31:47-49.
28. 今西康雄, 稲葉雅章. CKD-MBD. *Progress in Medicine* 2017;37:63-65.
29. 山崎祐子, 絵本正憲. (第1章) 糖尿病の病態生理 -インスリンはたくさん出ているのに効きが悪いってどういうこと? 糖尿病ケア (2017 春季増刊) 2017;50-51.
30. 山崎祐子, 絵本正憲. 糖尿病はなぜ高血糖になるの? 高血糖ってどんな状態? 糖尿病ケア (2017 春季増刊) 2017;13.
31. 山田真介. マグネシウムと糖尿病. *マグネシウム* 2017;35:38-47.
32. 山田真介, 稲葉雅章. 糖尿病血糖コントロールと睡眠治療. *医学のあゆみ (別冊 睡眠障害診療 29 のエッセンス)* 2017;54-60.
33. 山田真介, 稲葉雅章. 骨質劣化をもたらす疾患・病態. *Clinical Calcium* 2017;27:1097-1103.

34. 山田真介, 稲葉雅章. 関節リウマチ. 炎症と免疫 2017;25:204-209.
35. 山田真介, 都井律和, 稲葉雅章. 内分泌・代謝疾患における睡眠障害. 内科 2017;120:1095-1100.
36. 山田真介, 林 礼行, 都井律和, 稲葉雅章. 関節リウマチと睡眠障害. ねむりとマネージメント 2017;4:77-81.
37. 森 克仁, 稲葉雅章. 糖尿病を有する慢性腎臓病 (CKD) 患者の血糖コントロール指標とその目標. 月刊糖尿病 2017;9:70-76.
38. 森 克仁, 絵本正憲. 糖尿病性腎症の進行度はどのように判定するのでしょうか? 臨床栄養 (別冊 栄養指導・管理のためのスキルアップシリーズ 7) 2017;85-89.
39. 森 克仁, 絵本正憲. 透析にならないために透析予防指導, 検査, 治療を受けてほしい. 糖尿病ケア 2017;14:525-527.
40. 藤井智子, 酒井幸生, 西川千恵, 山田真介, 安田英煥, 岡田千佳子, 岡田茂樹. 外来透析施設における HIV 陽性患者の一看護例 -はじめての受け入れ経験を振り返って-. 大阪透析研究会会誌 2017;35:139-143.
41. 立石 悠, 稲葉雅章. CKD-MBD 治療におけるクエン酸第二鉄の位置付け -リン低下, 鉄補充, クエン酸補充の効果を享受するために-. 腎・高血圧の最新治療 2017;6:66-70.
42. 櫻井真由美, 大野良晃, 榎野亮次郎, 杉田省三, 井上圭右, 吉本 充, 稲葉雅章. 透析前 5 分間のバランスマット運動の有用性. 日本透析医学会雑誌 2017;50:457-463.
43. 藏城雅文. 飲酒と尿酸代謝・糖代謝. 尿酸と血糖 2017;3:198-200.
44. 藏城雅文. 慢性の痛風発作とコレステロール値の異常には関係はあるか? (HDL, LDL 低値との関連の有無). 日本医事新報 2017;4849:65-66.
45. 藏城雅文. ビールの飲み方 -低プリン体ビールとノンアルコールビール-. 高尿酸血症と痛風 2017;25:35-38.
46. 藏城雅文, 稲葉雅章. 糖尿病性骨粗鬆症と心血管イベント. 日本臨床 2017;75:1751-1755.
47. 藏城雅文, 山本徹也. PK/PD に影響する諸要因 -薬物代謝酵素-. 高尿酸血症と痛風 2017;25:112-116.
48. 藏城雅文, 小山英則. Prader-Willi 症候群に伴う糖尿病. 月刊糖尿病 2017;9:37-44.

血液腫瘍制御学

1. Makuuchi A, Takemoto Y, Okamura H, Nakane T, Namikawa H, Fukumoto K, Kobayashi M, Kinuhata S, Morimura M, Hirohashi K, Hino M, Shuto T. Favorable effects of motivational interviewing and support in a patient with schizophrenia and alcohol abuse. J Gen Fam Med 2017;18:271-274.
2. Hosen N, Matsunaga Y, Hasegawa K, Matsuno H, Nakamura Y, Makita M, Watanabe K, Yoshida M, Satoh K, Morimoto S, Fujiki F, Nakajima H, Nakata J, Nishida S, Tsuboi A, Oka Y, Manabe M, Ichihara H, Aoyama Y, Mugitani A, Nakao T, Hino M, Uchibori R, Ozawa K, Baba Y, Terakura S, Wada N, Morii E, Nishimura J, Takeda K, Oji Y, Sugiyama H, Takagi J, Kumanogoh A. The activated conformation of integrin β_7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. Nat Med 2017;23:1436-1443.
3. Ido K, Aoyama Y, Nagasaki J, Koh S, Ichihara H, Harada H, Kawano K, Tani Y, Matsuyama N, Hirayama F, Kohsaki M, Takaku S, Mugitani A. Pulmonary involvement of acute myeloid leukemia mimicking transfusion-related acute lung injury. Intern Med 2017;56:2493-2496.
4. Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka N, Nakakuma H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, Kurokawa M; for National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study). Am J Hematol 2017;92:1324-1332.
5. Maruyama D, Nagai H, Maeda Y, Nakane T, Shimoyama T, Nakazato T, Sakai R, Ishikawa T, Izutsu K, Ueda R, Tobinai K. Phase I/II study of pralatrexate in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Cancer Sci 2017;108:2061-2068.
6. Koh S, Koh H, Kubo Y, Kuroda M, Nishimoto M, Yoshimura T, Nakashima Y, Nakane T, Nakamae H, Ohsawa M, Hino M. An elderly woman with anti-neutrophil antibody-positive agranulocytosis who responded to high-dose intravenous methylprednisolone. Intern Med 2017;56:2199-2203.
7. Kasashima H, Yashiro M, Nakamae H, Masuda G, Kinoshita H, Morisaki T, Fukuoka T, Hasegawa T, Nakane T, Hino M, Hirakawa K, Ohira M. Clinicopathologic significance of the CXCL1-CXCR2 axis in the tumor microenvironment of gastric carcinoma. PLoS One 2017;12:e0178635.
8. Kondo T, Nagamura-Inoue T, Tojo A, Nagamura F, Uchida N, Nakamae H, Fukuda T, Mori T, Yano S, Kurokawa M, Ueno

- H, Kanamori H, Hashimoto H, Onizuka M, Takanashi M, Ichinohe T, Atsuta Y, Ohashi K. Clinical impact of pretransplant use of multiple tyrosine kinase inhibitors on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2017;92:902-908.
9. Tojo A, Kyo T, Yamamoto K, Nakamae H, Takahashi N, Kobayashi Y, Tauchi T, Okamoto S, Miyamura K, Hatake K, Iwasaki H, Matsumura I, Usui N, Naoe T, Tugnait M, Narasimhan NI, Lustgarten S, Farin H, Haluska F, Ohyashiki K. Ponatinib in Japanese patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia, a phase 1/2 study. *Int J Hematol* 2017; 106:385-397.
 10. Nakane T, Nakamae M, Koh H, Nishimoto M, Nakashima Y, Hirose A, Hino M, Nakamae H. Autonomic nervous system pretransplant malfunction is a powerful predictor of survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplantation* 2017;101:2801-2809.
 11. Yamasaki S, Suzuki R, Hatano K, Fukushima K, Iida H, Morishima S, Suehiro Y, Fukuda T, Uchida N, Uchiyama H, Ikeda H, Yokota A, Tsukasaki K, Yamaguchi H, Kuroda J, Nakamae H, Adachi Y, Matsuoka KI, Nakamura Y, Atsuta Y, Suzumiya J. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after hematopoietic cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:969-976.
 12. Nakamae H, Fujisawa S, Ogura M, Uchida T, Onishi Y, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Ohashi K, Li L, Miyoshi M. Dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the DASISION 5-year final report. *Int J Hematol* 2017;105:792-804.
 13. Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A, Makuuchi Y, Kuno M, Takakuwa T, Okamura H, Koh S, Yoshimura T, Nanno S, Nakamae M, Hirose A, Nakashima Y, Nakane T, Hino M, Nakamae H. Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2000-2007.
 14. Nishimoto M, Nakamae H, Matsumoto K, Morita K, Koga Y, Momose D, Hino M. Dasatinib and prednisolone induction therapy for a case of Philadelphia Chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with dilated cardiomyopathy accompanied by life-threatening ventricular tachycardia. *Case Rep Hematol* 2017;2017:4027908.
 15. Koh H, Nanno S, Katayama T, Hirose A, Nakamae M, Hino M, Nakamae H. Diagnostic usefulness of plasma presepsin (soluble CD14-subtype) for diagnosing hemophagocytic syndrome in hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2017; 58:2489-2492.
 16. Murata M, Ikegame K, Morishita Y, Ogawa H, Kaida K, Nakamae H, Ikeda T, Nishida T, Inoue M, Eto T, Kubo K, Sakura T, Mori T, Uchida N, Ashida T, Matsuhashi Y, Miyazaki Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Teshima T. Low-dose thymoglobulin as second-line treatment for steroid-resistant acute GvHD: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:252-257.
 17. Nakane T, Nakamae H, Yamaguchi T, Kurosawa S, Okamura A, Hidaka M, Fuji S, Kohno A, Saito T, Aoyama Y, Hatanaka K, Katayama Y, Yakushijin K, Matsui T, Yamamori M, Takami A, Hino M, Fukuda T. Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. *Int J Hematol* 2017;105:485-496.
 18. Nanno S, Koh H, Nakashima Y, Katayama T, Okamura H, Koh S, Yoshimura T, Nishimoto M, Hayashi Y, Nakamae M, Hirose A, Nakane T, Hino M, Nakamae H. Diagnostic value of serum ferritin and the risk factors and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1664-1672.
 19. Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Osumi T, Aoki T, Aoki K, Suzuki R, Fukuda T, Miyamoto T, Kato K, Nakamae H, Goto H, Eto T, Inoue M, Mori T, Terui K, Onizuka M, Koh K, Koga Y, Ichinohe T, Sawada A, Atsuta Y, Suzumiya J. Outcome differences between children and adolescents and young adults with non-Hodgkin lymphoma following stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2017;105:369-376.
 20. 小林 武, 大橋一輝, 原口京子, 奥山美樹, 日野雅之, 田中淳司, 上田恭典, 西田徹也, 熱田由子, 高梨美乃子, 飯田美奈子, 室井一男, 矢部善正, 宮村耕一. 本邦における血縁者ドナーからの末梢血幹細胞の事前採取と凍結保存の現状. *臨床血液* 2017; 58:2205-2212.
 21. 折原勝己, 吾郷浩厚, 奥山美樹, 落合亮一, 澤 正史, 田野崎隆二, 玉井佳子, 豊嶋崇徳, 中尾康夫, 日野雅之, 宮崎泰司, 神田善伸, 金森平和. 日本骨髓バンクドナーの2回骨髓提供に関する検討. *日本造血細胞移植学会雑誌* 2017;6:108-114.
 22. 中前美佳. 同種造血幹細胞移植の基礎と臨床検査の関わり. *臨床病理* 2017;65:331-338.
 23. 中根孝彦, 山下真理子. 同種造血幹細胞移植前後における呼吸機能検査の意義. *臨床病理* 2017;65:351-354.
 24. 西本光孝, 吉川淳一. 心エコー検査. *臨床病理* 2017;65:355-360.

25. 中前博久. 移植後大量 cyclophosphamide を用いた HLA 半合致移植. 小澤敬也, 中尾眞二, 松村 到編. 血液疾患最新の治療 2017-2019. 東京: 南江堂, 2017. pp.40-44.
26. 日野雅之. 血液腫瘍による貧血の予防・管理. 日本臨床 (増刊 1 貧血学) 2017;75:559-563.

神経精神医学

1. Deguchi Y, Iwasaki S, Ishimoto H, Ogawa K, Fukuda Y, Nitta T, Mitake T, Nogi Y, Inoue K. Relationships between temperaments, occupational stress, and insomnia among Japanese workers. PLoS One 2017;12:e0175346.
2. Konishi A, Iwasaki S, Deguchi Y, Ishimoto H, Inoue K. Workers' job stress is associated with departmental incidence of associates' long-term sickness absence caused by mental disorders. Osaka City Medical Journal 2017;63:25-35.
3. Kodama Y, Yamauchi T, Harada T, Miyamoto S, Inoue K. Some milder psychopathological manifestations of late-onset anorexia nervosa with short illness duration in Japanese population. Osaka City Medical Journal 2017;63:67-76.
4. 井上幸紀. Fregoli 症候群. 日本臨床 (別冊 精神医学症候群 I) 2017;326-329.
5. 井上幸紀. 第 7 章 4 緊急事態への対応. 大阪商工会議所編. メンタルヘルス・マネジメント検定試験公式テキスト I 種. 4 版. 大阪: 大阪商工会議所, 2017. pp. 295-306.
6. 片上素久・井上幸紀. PTSD (外傷後ストレス障害). 猿田享男, 北村総一郎監修. わたしの治療 2017-18 年度版. 東京: 日本医事新報社, 2017. pp. 1657-1658.
7. 井上幸紀. 適応障害. 丸山総一郎編. 女性のメンタルヘルス. 東京: 南山堂, 2017. pp. 225-229.
8. 山内常生, 井上幸紀. 摂食障害の経過と予後. 日本医師会雑誌 2017;146:1573-1576.
9. 井上幸紀. 精神科医療と職域の連携はなぜ必要か. 産業精神保健 2017;25:322-324.
10. 井上幸紀. ストレスチェック制度の実施から見てきたこと -実施者として見てきたこと-. 産業精神保健 (特別号) 2017; 25:121-125.
11. 門脇 彩, 出口裕彦, 柳川枝里佳, 野木優香子, 井上幸紀. 新規抗うつ薬で強い副作用が出現し低用量のイミプラミンへの切り替えが有効であった重症うつ病の 1 症例. 臨床精神医学 2017;46:1031-1036.
12. 寺川裕基, 岩崎進一, 井上幸紀. 再生不良性貧血の経過中に幻覚妄想状態を呈した 1 例. 精神医学 2017;59:491-495.
13. 野木優香子, 林 皓章, 深田亮介, 出口裕彦, 岩崎進一, 木岡哲郎, 井上幸紀. Paroxetine 増量後 10 日目にセロトニン症候群を呈した 1 例. 精神科治療学 2017;32:1671-1674.
14. 松田泰範, 田川 亮, 内田健太郎, 大友 理, 丸田純平, 東山滋明, 河辺譲治, 河原田洋次郎, 中西亜紀, 塩見 進, 井上幸紀. 抑うつ症状を有する非認知症高齢者の線条体ドパミントランスポーターイメージングを用いた縦断的研究. 公益財団法人 大阪認知症研究会 2017;25:79-81.

臨床腫瘍学

1. Sawa K, Koh Y, Kawaguchi T, Kambayashi S, Asai K, Mitsuoka S, Kimura T, Yoshimura N, Yoshimoto N, Kubo A, Saka H, Matsumura A, Wanibuchi H, Yamamoto N, Nishiyama N, Hirata K. PIK3CA mutation as a distinctive genetic feature of non-small cell lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive mutational analysis from a multi-institutional cohort. Lung Cancer 2017;112:96-101.
2. Matsumoto Y, Kawaguchi T, Yamamoto N, Sawa K, Yoshimoto N, Suzumura T, Watanabe T, Mitsuoka S, Asai K, Kimura T, Yoshimura N, Kuwae Y, Hirata K. Interstitial lung disease induced by osimertinib for epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M-positive non-small cell lung cancer. Intern Med 2017;56:2325-2328.

神経内科学

1. Kikukawa T, Saito H, Hasegawa I, Takeuchi J, Takeda A, Kawabe J, Wada Y, Mawatari A, Watanabe Y, Kitamura S, Shimada H, Higuchi M, Suhara T, Itoh Y. Localized accumulation of tau without amyloid-beta in aged brains measured with [11C]PBB3 and [11C]PiB positron emission tomography. Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism 2017;7:401.
2. Mino T, Saito H, Takeuchi J, Ito K, Takeda A, Ataka S, Shiomi S, Wada Y, Watanabe Y, Itoh Y. Cerebral blood flow abnormality in clinically diagnosed Alzheimer's disease patients with or without amyloid β accumulation on positron emission tomography. Neurology and Clinical Neuroscience 2017;5:55-59.
3. Tsukada N, Katsumata M, Oki K, Minami K, Abe T, Takahashi S, Itoh Y, Suzuki N. Diameter of fluorescent microspheres determines their distribution throughout the cortical watershed area in mice. Brain Res 2017;1679:109-115.

4. Yamakawa Y, Itoh Y. Serum albumin-amyloid beta complex level is significantly lower in patients with Alzheimer's disease than patients with mild cognitive impairment. *Osaka City Medical Journal* 2017;63:17-23.
5. 伊藤義彰. 脳卒中の診断. 診断と治療 2017;105:17-26.
6. 伊藤義彰. 必携 脳卒中ハンドブック. 高嶋修太郎, 伊藤義彰編. 改定第3版. 東京: 診断と治療社, 2017.
7. 伊藤義彰. TIAと軽症脳梗塞の評価と早期治療. *カレントセラピー* 2017;35:1114-1119.
8. 伊藤義彰. 脳静脈洞血栓症 治療. *日本臨牀 (増刊5 動脈・静脈の疾患 (下))* 2017;676-680.
9. 安部貴人. 血液凝固異常. *日本医師会雑誌 (特別1)* 2017;146:S102-S103.
10. 武田景敏. 注意障害. *Brain Nursing* 2017;33:773-777.
11. 武田景敏. 記憶障害・注意障害などの認知機能障害の治療はどうするのでしょうか. 吉良潤一編, 中枢脱髄性疾患 (神経内科 Clinical Questions & Pearls). 東京: 中外医学出版社, 2017. pp. 378-383.

臨床医科学専攻・病態診断・生体機能管理医学大講座

放射線診断学・IVR学

1. Yamamoto A, Hamamoto S, Matsuoka T, Kageyama K, Jogo A, Sohawa E, Okuma T, Hamuro M, Toyoshima M, Kawabe J, Nagahara H, Miki Y. Spontaneous regression of untreated tumors with immuno-radiofrequency ablation, RF ablation in combination with local injection of OK-432, in a patient with lung metastases of colon cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28:477-479.
2. Cheng H, Chua V, Liao C, Purwin TJ, Terai M, Kageyama K, Davies MA, Sato T, Aplin AE. Co-targeting HGF/cMET signaling with MEK inhibitors in metastatic uveal melanoma. *Mol Cancer Ther* 2017;16:516-528.
3. Ueki A, Okuma T, Hamamoto S, Miki Y. Therapeutic effects of CT-guided radiofrequency ablation with concurrent platinum-doublet chemotherapy in a rabbit VX2 lung tumor model. *Radiology* 2017;283:391-398.
4. Koyama K, Kubo S, Ueki A, Shimono T, Takemura S, Tanaka S, Kinoshita M, Hamano G, Miki Y. MR imaging and MR cholangiopancreatography of cholangiocarcinoma developing in printing company workers. *Jpn J Radiol* 2017;35:233-241.
5. Sonoda M, Shoji T, Kuwamura Y, Okute Y, Naganuma T, Shima H, Motoyama K, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Shioi A, Shimono T, Fujii H, Kabata D, Shintani A, Emoto M, Inaba M. Plasma homocysteine and cerebral small vessel disease as possible mediators between kidney and cognitive functions in patients with diabetes mellitus. *Sci Rep* 2017;7:4382.
6. Kageyama K, Ohara M, Saito K, Ozaki S, Terai M, Mastrangelo MJ, Fortina P, Aplin AE, Sato T. Establishment of an orthotopic patient-derived xenograft mouse model using uveal melanoma hepatic metastasis. *J Transl Med* 2017;15:145.
7. Maruta U, Shimono T, Tokuhara D, Hanayama Y, Miki Y. Attenuated brain lesion on magnetic resonance imaging in an adult patient with methionine adenosyltransferase I/III deficiency. *Neurol Sci* 2017;38:1131-1133.
8. Tokura S, Akira M, Okuma T, Tazawa R, Arai T, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Takada T, Nakata K, Ishii H, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Inoue Y. A semiquantitative computed tomographic grading system for evaluating therapeutic response in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1403-1411.
9. Arai T, Tachibana K, Sugimoto C, Inoue Y, Tokura S, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S, Inoue Y. High-dose prednisolone after intravenous methylprednisolone improves prognosis of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology* 2017;22:1363-1370.
10. Takita H, Takeshita T, Shimono T, Tanaka H, Iguchi H, Hashimoto S, Kuwae Y, Ohsawa M, Miki Y. Cystic lesions of the parotid gland: radiologic-pathologic correlation according to the latest World Health Organization 2017 Classification of Head and Neck Tumours. *Jpn J Radiol* 2017;35:629-647.
11. Ishikawa S, Sugioka K, Sakamoto S, Fujita S, Ito A, Norioka N, Iwata S, Nakagawa M, Takagi M, Miki Y, Ueda M, Yoshiyama M. Relationship between tissue Doppler measurements of left ventricular diastolic function and silent brain infarction in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1245-1252.
12. Takita H, Shimono T, Kawamura T, Hirose M, Kashiwara Y, Miki Y. Head MRI in a case with intermediate DEND syndrome. *Osaka City Medical Journal* 2017;63:117-121.
13. Tanaka N, Tada T, Tokunaga T, Makihara M, Sunami T, Doishita S, Takeshita T. Small-bowel obstruction due to Pouch-type internal hernia through a defect in the broad ligament of the uterus diagnosed with multidetector computed tomography: a case report. *Osaka City Medical Journal* 2017;63:111-115.

14. 大隈智尚. 胸部単純X線写真で「胸膜肥厚がある」「ブラがある」と言われたら. 伊藤澄信編. 検診データで困ったら -よくある検査異常への対応策-. 東京: 医学書院, 2017. pp. 37-41.
15. 植木 愛, 下野太郎. 新生児・小児疾患の画像診断 頭部 血管性 もやもや病. 荒木 力, 原 裕子, 野坂俊介編. 『画像診断』別冊 KEY BOOK シリーズ すぐわかる小児の画像診断. 改定第2版. 東京: 学研プラス, 2017. pp. 204-205.
16. 横田悠介, 伏見育崇, 三木幸雄. 撮像方法 下垂体のMRI・CT 撮像条件 -MRI-. 三木幸雄, 佐藤典子編. 下垂体の画像診断. 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 42-48.
17. 横田悠介, 伏見育崇, 三木幸雄. 撮像方法 下垂体のMRI・CT 撮像条件 -CT-. 三木幸雄, 佐藤典子編. 下垂体の画像診断. 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 49-51.
18. 三木幸雄. 正常像 -前葉-. 三木幸雄, 佐藤典子編. 下垂体の画像診断. 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 52-57.
19. 里上直衛, 三木幸雄. 正常像 -下垂体柄-. 三木幸雄, 佐藤典子編. 下垂体の画像診断. 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 74-77.
20. 三木幸雄, 坂本真一. 腫瘍性疾患 -下垂体腺腫-. 三木幸雄, 佐藤典子編. 下垂体の画像診断. 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 97-109.
21. 坂本真一, 三木幸雄. 下垂体腺腫の出血・下垂体卒中. 三木幸雄, 佐藤典子編. 下垂体の画像診断. 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 110-117.
22. 坂本真一, 三木幸雄. 頭蓋咽頭腫・ラトケ嚢胞. 三木幸雄, 佐藤典子編. 下垂体の画像診断. 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 126-139.
23. 立川裕之, 三木幸雄. 下垂体細胞腫. 三木幸雄, 佐藤典子編. 下垂体の画像診断. 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 140-142.
24. 下野太郎. 下垂体過形成と下垂体外疾患による下垂体腫大を呈する病態. 三木幸雄, 佐藤典子編. 下垂体の画像診断. 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 186-192.
25. 土井下怜, 三木幸雄. 下垂体膿瘍. 三木幸雄, 佐藤典子編. 下垂体の画像診断. 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 229-232.

放射線腫瘍学

1. Okazaki E, Kuratsukuri K, Ishii K, Tanaka T, Ogino R, Nishikawa T, Morimoto H, Hosono M, Miki Y. Correlations of post-implant regional dosimetric parameters at 24 hours and one month, with clinical results of low-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2017;9:499-507.
2. Okazaki E, Matsushita N, Tashiro M, Shimatani Y, Ishii K, Hosono M, Oishi M, Teranishi Y, Iguchi H, Miki Y. Efficacy and toxicity profiles of two chemoradiotherapies for stage II laryngeal cancer - a comparison between late course accelerated hyperfractionation (LCAHF) and conventional fractionation (CF). *Acta Otolaryngol* 2017;137:883-887.

核医学

1. Kotani K, Kawabe J, Higashiyama S, Shiomi S. Regional liver disorder with differences in the accumulation of ^{99m}Tc -phytate and ^{99m}Tc -galactosyl human serum albumin. *World J Nucl Med* 2017;16:320-323.
2. Kawabe J, Higashiyama S, Sougawa M, Yoshida A, Kotani K, Shiomi S. Usefulness of stereotactic radiotherapy using cyberknife for recurrent lymph node metastasis of differentiated thyroid cancer. *Case Rep Endocrinol* 2017;2017:7956726.
3. Yamamoto A, Hamamoto S, Matsuoka T, Kageyama K, Jogo A, Sohagawa E, Okuma T, Hamuro M, Toyoshima M, Kawabe J, Nagahara H, Miki Y. Spontaneous regression of untreated tumors with immuno-radiofrequency ablation, RF ablation in combination with local injection of OK-432, in a patient with lung metastases of colon cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:477-479.
4. 吉田敦史, 河邊譲治, 東山滋明, 小谷晃平, 塩見 進. 腎実質の炎症性疾患の鑑別における SPECT/CT を用いたガリウムシンチグラフィの有用性. *臨床放射線* 2017;62:1825-1831.
5. 山永隆史, 片山 豊, 中間翔太, 垣見明彦, 長畑智政, 岸本健治, 市田隆雄, 東山滋明, 河邊譲治, 塩見 進. ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT における視野外ペネトレーションの散乱線補正に関する検討 -シミュレーション法とマルチウィンドウ法の比較-. *日本放射線技術学会雑誌* 2017;73:1028-1038.

診断病理・病理病態学

1. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Noda S, Takashima T, Onoda N, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation

of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC Cancer* 2017;17:888.

2. Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Using TILs to predict therapeutic effect of chemotherapy (pertuzumab, trastuzumab, docetaxel) on HER2-positive breast cancer. *Anticancer Res* 2017;37:5623-5630.
3. Iimori N, Kashiwagi S, Ishikawa T, Kawajiri H, Takashima T, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Mammary phyllodes tumor with six episodes of a relapse: a case report. *J Med Case Rep* 2017;11:261.
4. Tokumoto M, Onoda N, Tauchi Y, Kashiwagi S, Noda S, Toi N, Kurajoh M, Ohsawa M, Yamazaki Y, Sasano H, Hirakawa K, Ohira M. A case of Adrenocorticotrophic hormone -independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia concomitant with primary aldosteronism. *BMC Surg* 2017;17:97.
5. Kashiwagi S, Fukushima W, Asano Y, Goto W, Takada K, Noda S, Takashima T, Onoda N, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Identification of predictive markers of the therapeutic effect of eribulin chemotherapy for locally advanced or metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2017;17:604.
6. Takita H, Takeshita T, Shimono T, Tanaka H, Iguchi H, Hashimoto S, Kuwae Y, Ohsawa M, Miki Y. Cystic lesions of the parotid gland: radiologic-pathologic correlation according to the latest World Health Organization 2017 Classification of Head and Neck Tumours. *Jpn J Radiol* 2017;35:629-647.
7. Koh S, Koh H, Kubo Y, Kuroda M, Nishimoto M, Yoshimura T, Nakashima Y, Nakane T, Nakamae H, Ohsawa M, Hino M. An elderly woman with anti-neutrophil antibody-positive agranulocytosis who responded to high-dose intravenous methylprednisolone. *Intern Med* 2017;56:2199-2203.
8. Nakagawa M, Naruko T, Sugioka K, Kitabayashi C, Shirai N, Takagi M, Yoshiyama M, Ohsawa M, Ueda M. Enhanced expression of natriuretic peptide receptor A and B in neutrophils of culprit lesions in patients with acute myocardial infarction. *Mol Med Rep* 2017;16:3324-3330.
9. Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Circulating tumor cell clusters-associated gene plakoglobin is a significant prognostic predictor in patients with breast cancer. *Biomark Res* 2017;5:19.
10. Yamanaka M, Kusutani N, Sowa-Osako J, Kotsubo E, Tanaka S, Ohsawa M, Teramoto I, Isozumi R, Kaneko A, Tsuruta D. Gnathostomiasis caused by ingestion of raw *Oncorhynchus masou ishikawae* roe. *J Dermatol* 2017;44:e208-e209.
11. Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Hamano G, Ito T, Aota T, Koda M, Ohsawa M, Kubo S. Ruptured focal nodular hyperplasia observed during follow-up: a case report. *Surg Case Rep* 2017;3:44.
12. Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Noda S, Takashima T, Onoda N, Tomita S, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Use of Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) to predict the treatment response to eribulin chemotherapy in breast cancer. *PLoS One* 2017;12:e0170634.
13. Sera T, Kashiwagi S, Takashima T, Asano Y, Goto W, Iimori N, Noda S, Onoda N, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Multiple metastatic malignant phyllodes tumor of the breast with tonsillar metastasis: a case report. *BMC Res Notes* 2017;10:55.
14. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Tanaka S, Morisaki T, Takashima T, Noda S, Onoda N, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Cancers (Basel)* 2017;9(1).
15. Kusutani N, Kamo R, Sowa-Osako J, Goto K, Ohsawa M, Yanagihara S, Tsuruta D. Onychocytic matricoma as an underrecognized benign mimicker of subungual malignant melanoma and Bowen's disease. *J Dermatol* 2017;44:e73-e74.
16. Matsumoto Y, Kawaguchi T, Yamamoto N, Sawa K, Yoshimoto N, Suzumura T, Watanabe T, Mitsuoka S, Asai K, Kimura T, Yoshimura N, Kuwae Y, Hirata K. Interstitial lung disease induced by osimertinib for epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M-positive non-small cell lung cancer. *Intern Med* 2017;56:2325-2328.

麻酔科学

1. 末廣浩一, 田中克明, 西川清宣. 本邦における GDT の実施状況等について. *日本臨床麻酔学会誌* 2017;37:211-218.
2. Juri T, Suehiro K, Kuwata S, Tsujimoto S, Mukai A, Taknaka K, Yamada T, Mori T, Nishikawa K. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus crystalloid co-loading during general anesthesia induction: a randomized controlled trial. *J Anesth* 2017;31:878-884.
3. Suehiro K, Funao T, Fujimoto Y, Mukai A, Nakamura M, Nishikawa K. Transcutaneous near-infrared spectroscopy for monitoring spinal cord ischemia: an experimental study in swine. *J Clin Monit Comput* 2017;31:975-979.
4. Joosten A, Desebbe O, Suehiro K, Murphy LS, Essiet M, Alexander B, Fischer MO, Barvais L, Van Obbergh L, Maucort-

- Boulch D, Cannesson M. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring devices in perioperative medicine: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;118:298-310.
5. Fujimoto Y, Suehiro K, Mukai A, Nishikawa K. Perioperative cardiac output monitoring utilizing non-pulse contour methods. *Current Anesthesiology Reports* 2017;7:399-409.
 6. Joosten A, Desebbe O, Suehiro K, Essiet M, Alexander B, Ricks C, Rinehart J, Faraoni D, Cecconi M, Van der Linden P, Cannesson M. Impact of advanced monitoring variables on intraoperative clinical decision-making: an international survey. *J Clin Monit Comput* 2017;31:205-212.
 7. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, Yamada T, Rahman S, Hofer I, Kazanjian K, Sack J, Mahajan A, Lin A, Cannesson M. Impact of enhanced recovery after surgery and opioid-free anesthesia on opioid prescriptions at discharge from the hospital: a historical-prospective study. *Anesth Analg* 2017;125:1784-1792.
 8. Kawai S, Yamada T, Matsuura T, Funao T, Nishikawa K. Neuropathic pain attenuates ischemia reperfusion injury through β 2-adrenergic pathway. *Life Sci* 2017;187:9-16.
 9. 田村悠希, 田中克明, 沼本阿也加, 三河美佳, 堀耕太郎, 西川精宣. 抗血小板療法中のもやもや病合併妊婦の帝王切開の麻酔管理. *麻酔* 2017;66:859-861.
 10. 羽阪めぐみ, 西川精宣. 術後下肢コンパートメント症候群. 高崎眞弓, 河本昌志, 白神豪太郎, 萩平 哲編. *麻酔偶発症 A to Z*. 1 版. 東京: 文光堂, 2017. pp. 162-163.
 11. 西川精宣. 弾性ストッキングによる接触皮膚炎. 高崎眞弓, 河本昌志, 白神豪太郎, 萩平 哲編. *麻酔偶発症 A to Z*. 1 版. 東京: 文光堂, 2017. pp. 178-179.
 12. 山崎広之, 西川精宣. 副甲状腺手術時の副甲状腺機能低下, 副甲状腺手術時の副甲状腺機能亢進. 高崎眞弓, 河本昌志, 白神豪太郎, 萩平 哲編. *麻酔偶発症 A to Z*. 1 版. 東京: 文光堂, 2017. pp. 254-255.

救急医学

1. 永田高志, 村上壮一, 佐藤武揚, 久志本成樹, 藤田 尚, 伊澤祥光, 晋山直樹, 溝端康光, 赤星朋比古, 前原喜彦, 橋爪 誠, 千先康二, アラン瓦井レフォー. *Advanced Trauma Operative Management (ATOM) コース*. 日本外科学会雑誌 2017;118: 506-512.
2. 藤田 尚, 溝端康光, 坂本哲也, 行岡哲男, Boffard Kenneth D. *Definitive Surgical Trauma Care (DSTC) コース*. 日本外科学会雑誌 2017;118:513-520.
3. 西村哲郎, 溝端康光. 意識障害患者の救急医療. *生物試料分* 2017;40:193-198.
4. Hirose T, Kimbara F, Shinozaki M, Mizushima Y, Yamamoto H, Kishi M, Kiguchi T, Shiono S, Noborio M, Fuke A, Akimoto H, Kimura T, Kaga S, Horiuchi T, Shimazu T. Screening for hereditary angioedema (HAE) at 13 emergency centers in Osaka, Japan: a prospective observational study. *Medicine Baltimore* 2017;96:e6109.
5. Mizobata Y. Damage control resuscitation: a practical approach for severely hemorrhagic patients and its effects on trauma surgery. *Journal of Intensive Care* 2017;5:4.
6. Horibe M, Sasaki M, Sanui M, Sugiyama D, Iwasaki E, Yamagishi Y, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Shinomiya W, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Moriya T, Shirai K, Mayumi T, Kanai T. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitors has no efficacy in the treatment of severe acute pancreatitis: a retrospective multicenter cohort study. *Pancreas* 2017;46:510-517.
7. Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Itoh M, Ohta Y, Yamamura H. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1321-1328.
8. Ikeura T, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Kuwagata Y, Nishi K, Kariya S, Sawano H, Goto T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Ogura Y, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Yamamoto S, Oe K, Ito T, Iwasaki E, Kanai T, Okazaki K, Mayumi T. Validation of the efficacy of the prognostic factor score in the Japanese severity criteria for severe acute pancreatitis: a large multicenter study. *United European Gastroenterol J* 2017;5:389-397.
9. Miyamoto K, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Sugiyama D, Kato S, Yamashita T, Goto T, Iwasaki E, Shirai K, Oe K, Sawano H, Oda T, Yasuda H, Ogura Y, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Oshima T, Yamamoto T, Nagata K, Mine T, Saito K, Sekino M, Furuya T, Matsuda N, Hayakawa M, Kanai T, Mayumi T. Plasmapheresis therapy has no triglyceride-lowering effect in patients with hypertriglyceridemic pancreatitis. *Intensive Care Med* 2017;43:949-951.

10. Kitamura K, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Yamamiya A, Ishii Y, Yoshida H, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Ogura Y, Miyazaki D, Hirose K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Azumi Y, Nagata K, Saito N, Sato M, Miyamoto K, Iwasaki E, Kanai T, Mayumi T. The prognosis of severe acute pancreatitis varies according to the segment presenting with low enhanced pancreatic parenchyma on early contrast-enhanced computed tomography: a multicenter cohort study. *Pancreas* 2017;46:867-873.

先端予防医療学

1. Sakura T, Morioka T, Shioi A, Kakutani Y, Miki Y, Yamazaki Y, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, Shoji T, Emoto M, Inaba M. Lipopolysaccharide-binding protein is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:62.
2. Sonoda M, Shoji T, Kuwamura Y, Okute Y, Naganuma T, Shima H, Motoyama K, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Shioi A, Shimono T, Fujii H, Kabata D, Shintani A, Emoto M, Inaba M. Plasma homocysteine and cerebral small vessel disease as possible mediators between kidney and cognitive functions in patients with diabetes mellitus. *Sci Rep* 2017;7:4382.
3. Kawarabayashi R, Motoyama K, Nakamura M, Yamazaki Y, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Imanishi Y, Shioi A, Shoji T, Emoto M, Inaba M. The association between monocyte surface CD163 and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2017;2017:6549242.
4. Kozuka R, Hai H, Teranishi Y, Motoyama H, Kawamura E, Hagihara A, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N, Tamori A. Correlation between polymorphism in the inosine triphosphatase and the reductions in hemoglobin concentration and ribavirin dose during sofosbuvir and ribavirin therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1495-1502.
5. Yoshida K, Hai H, Tamori A, Teranishi Y, Kozuka R, Motoyama H, Kawamura E, Hagihara A, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N. Long-term follow-up of resistance-associated substitutions in hepatitis C virus in patients in which direct acting antiviral-based therapy failed. *Int J Mol Sci* 2017;18:E962.
6. Tamori A, Hai H, Uchida-Kobayashi S, Enomoto M, Kozuka R, Motoyama H, Kawamura E, Hagihara A, Teranishi Y, Yoshida K, Morikawa H, Murakami Y, Kawada N. Outcomes for cirrhotic patients with hepatitis C virus 1b treated with asunaprevir and daclatasvir combination. *Ann Hepatol* 2017;16:734-741.
7. Sawa K, Koh Y, Kawaguchi T, Kambayashi S, Asai K, Mitsuoka S, Kimura T, Yoshimura N, Yoshimoto N, Kubo A, Saka H, Matsumura A, Wanibuchi H, Yamamoto N, Nishiyama N, Hirata K. PIK3CA mutation as a distinctive genetic feature of non-small cell lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive mutational analysis from a multi-institutional cohort. *Lung Cancer* 2017;112:96-101.
8. Matsumoto Y, Kawaguchi T, Yamamoto N, Sawa K, Yoshimoto N, Suzumura T, Watanabe T, Mitsuoka S, Asai K, Kimura T, Yoshimura N, Kuwae Y, Hirata K. Interstitial lung disease induced by osimertinib for epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M-positive non-small cell lung cancer. *Intern Med* 2017;56:2325-2328.
9. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, Shimada S, Nadatani Y, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion* 2017;95:22-28.
10. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H, Yukawa T, Otani K, Nagami Y, Tanaka F, Taira K, Kamata N, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting loss of response to infliximab in ulcerative colitis. *PLoS One* 2017;12:e0169845.
11. Yamagami H, Nishida Y, Nagami Y, Hosomi S, Yukawa T, Otani K, Tanaka F, Taira K, Kamata N, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Fujiwara Y. A comparison of short-term therapeutic efficacy between infliximab and tacrolimus for moderate to severe ulcerative colitis. *Rom J Intern Med* 2017;55:151-157.
12. Shimada S, Watanabe T, Nadatani Y, Otani K, Taira K, Hosomi S, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Fujiwara Y. Clinical factors associated with positive capsule endoscopy findings in patients with obscure gastrointestinal bleeding: a single-center study. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1219-1223.
13. Otani K, Tanaka S, Kawara F, Fujikawa J, Sawada A, Uemura R, Tanigawa T, Watanabe T, Azuma T, Fujiwara Y. Distal esophageal spasm with multiple esophageal diverticula successfully treated by peroral endoscopic myotomy. *Clin J Gastroenterol* 2017;10:442-446.
14. Uemura R, Murakami Y, Hashimoto A, Sawada A, Otani K, Taira K, Hosomi S, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Taguchi YH, Fujiwara Y. Expression of serum exosomal and esophageal

microRNA in rat reflux esophagitis. *Int J Mol Sci* 2017;18:E1611.

15. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Tanaka S, Morisaki T, Takashima T, Noda S, Onoda N, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Cancers* 2017;9(1).
16. Kitayama K, Yashiro M, Morisaki T, Miki Y, Okuno T, Kinoshita H, Fukuoka T, Kasashima H, Masuda G, Hasegawa T, Sakurai K, Kubo N, Hirakawa K, Ohira M. Pyruvate kinase isozyme M2 and glutaminase might be promising molecular targets for the treatment of gastric cancer. *Cancer Sci* 2017;108:2462-2469.
17. 木村達郎, 福本真也, 森川浩安, 中野朱美, 田中史生, 森崎珠実, 河田則文, 平田一人. 胸部要精密検査判定の現況と呼び出しシステムの活用. *人間ドック* 2017;31:661-667.
18. 田中史生, 福本真也, 森川浩安, 木村達郎, 中野朱美, 大谷恒史, 森崎珠実, 藤原靖弘, 河田則文, 平田一人. 細径内視鏡を用いた当院人間ドックにおける胃がん標準化発見比の検討. *人間ドック* 2017;32:537-543.
19. 大谷恒史, 渡辺俊雄, 藤原靖弘. NSAID 起因性小腸傷害の現状と対策. *臨床リウマチ* 2017;29:77-84.
20. 大谷恒史, 渡辺俊雄, 藤原靖弘. 中国（香港を含む）における *Helicobacter pylori* 除菌による胃がん予防. *Helicobacter Research* 2017;21:336-340.
21. 辻尾 元, 柏木伸一郎, 浅野有香, 後藤 航, 高田晃次, 森崎珠実, 野田 論, 高島 勉, 小野田尚佳, 大澤政彦, 平川弘聖, 大平雅一. 腋窩リンパ節転移を来した T1a 乳癌の 1 例. *癌と化学療法* 2017;44:1059-1061.
22. 高田晃次, 柏木伸一郎, 後藤 航, 浅野有香, 森崎珠実, 野田 論, 高島 勉, 小野田尚佳, 大澤政彦, 平川弘聖, 大平雅一. 乳頭部乳癌が疑われた乳頭部腺腫の 1 例. *癌と化学療法* 2017;44:1071-1073.
23. 福井康裕, 柏木伸一郎, 高田晃次, 後藤 航, 浅野有香, 森崎珠実, 野田 論, 高島 勉, 小野田尚佳, 大澤政彦, 平川弘聖, 大平雅一. 浸潤性乳管癌の術前診断であった硬化性腺症内非浸潤性乳管癌の 1 例. *癌と化学療法* 2017;44:1089-1091.
24. 福井康裕, 柏木伸一郎, 高田晃次, 後藤 航, 浅野有香, 森崎珠実, 野田 論, 高島 勉, 小野田尚佳, 平川弘聖, 大平雅一. QOL-ACD を用いた乳癌術前化学療法後の予後解析. *癌と化学療法* 2017;44:1092-1094.
25. 瀬良知央, 柏木伸一郎, 高田晃次, 後藤 航, 浅野有香, 森崎珠実, 野田 論, 高島 勉, 小野田尚佳, 平川弘聖, 大平雅一. 乳腺組織生検における EnCor ENSPIRE システムの使用経験. *癌と化学療法* 2017;44:1832-1834.
26. 後藤 航, 柏木伸一郎, 浅野有香, 高田晃次, 森崎珠実, 野田 論, 高島 勉, 小野田尚佳, 平川弘聖, 大平雅一. 腫瘍随伴性皮膚筋炎との鑑別を要した乳癌化学療法に伴う皮膚炎の 1 例. *癌と化学療法* 2017;44:1930-1932.
27. 後藤 航, 柏木伸一郎, 浅野有香, 高田晃次, 森崎珠実, 野田 論, 高島 勉, 小野田尚佳, 平川弘聖, 大平雅一. 膀胱転移を来した高度進行乳癌の 1 例. *癌と化学療法* 2017;44:1933-1935.
28. 古蘭 勉, 福本真也. 再生医療に役立つナノアパタイト/生体吸収性高分子からなるコアシェル微粒子. *セラミックス* 2017;52:134-137.

歯科・口腔外科学

1. Soutome S, Yanamoto S, Funahara M, Hasegawa T, Komori T, Yamada SI, Kurita H, Yamauchi C, Shibuya Y, Kojima Y, Nakahara H, Oho T, Umeda M. Effect of perioperative oral care on prevention of postoperative pneumonia associated with esophageal cancer surgery: a multicenter case-control study with propensity score matching analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7436.
2. Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kiritani T, Nakahara H, Shinohara M, Umeda M. Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *J Bone Miner Res* 2017;32:2022-2029.

臨床医科学専攻・泌尿生殖・発達医学大講座

女性生涯医学

1. Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, Koyama M, Takagi T, Yoshioka T, Urae A, Fukushima W, Hirota Y, Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Estimating influenza disease burden among pregnant women: application of self-control method. *Vaccine* 2017;35:4811-4816.
2. Honda KI, Asada R, Kageyama K, Fukuda T, Terada H, Yasui T, Sumi T, Koyama M, Ishiko O, Sugawa T. Protein complex of fibrinogen gamma chain and complement factor H in ovarian cancer patient plasma. *Anticancer Res* 2017;37:2861-2866.

3. Betschart C, Cervigni M, Contreras Ortiz O, Doumouchtsis SK, Koyama M, Medina C, Haddad JM, la Torre F, Zanni G. Management of apical compartment prolapse (uterine and vault prolapse): A FIGO Working Group report. *Neurourol Urodyn* 2017;36:507-513.
4. 古山将康. 骨盤臓器脱とHRT. *産科と婦人科* 2017;84:1477-1481.
5. 羽室明洋, 三枚卓也, 橘 大介, 古山将康, 春木 篤, 三枚史子. 早発卵巣不全に対する持続性卵胞ホルモン製剤の有効性について. *産婦人科の進歩* 2017;69:332-334.
6. 植田恵梨子, 片山浩子, 横井夏子, 羽室明洋, 三枚卓也, 橘 大介, 古山将康. 常位胎盤早期剥離における児の予後に関連する因子の検討. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 2017;27:38-39.
7. 古山将康. 骨盤臓器脱の外科手術における再発, 下部尿路症状防止のための工夫. *日本女性医学学会雑誌* 2017;24:209-213.
8. 二宮典子, 大林美貴, 中村綾子, 関口由紀, 堀江延和, 蔭山 充, 古山将康. 腹圧性尿失禁を有する女性の慢性の咳に対する滋陰至宝湯の有用性. *産婦人科漢方研究のあゆみ* 2017;34:33-37.
9. 中井恭子, 網 和美, 山田成利, 越田光伸, 堀江延和, 蔭山 充, 古山将康, 今中基晴. 潤腸湯エキスを服用した女性 20 例の不孕治療への影響の検討. *産婦人科漢方研究のあゆみ* 2017;34:24-27.
10. 古山将康. 骨盤臓器脱の診断の仕方. *Modern Physician* 2017;37:296-297.
11. 橘 大介, 横井夏子. 週産期 症例: 胎児血流計測 (2). *臨床婦人科産科* 2017;71:131-134.

女性病態医学

1. Imai K, Fukuda T, Wada T, Kawanishi M, Tasaka R, Yasui T, Sumi T. UCP2 expression may represent a predictive marker of neoadjuvant chemotherapy effectiveness for locally advanced uterine cervical cancer. *Oncol Lett* 2017;14:951-957.
2. Honda K, Asada R, Kageyama K, Fukuda T, Terada H, Yasui T, Sumi T, Koyama M, Ishiko O, Sugawa T. Protein complex of fibrinogen gamma chain and complement factor H in ovarian cancer patient plasma. *Anticancer Res* 2017;37:2861-2866.
3. Tasaka R, Fukuda T, Wada T, Kawanishi M, Imai K, Kasai M, Hashiguchi Y, Ichimura T, Yasui T, Sumi T. A retrospective clinical analysis of 5 cases of vaginal melanoma. *Mol Clin Oncol* 2017;6:373-376.
4. Yagi A, Ueda Y, Egawa-Takata T, Tanaka Y, Nakae R, Morimoto A, Terai Y, Ohmichi M, Ichimura T, Sumi T, Murata H, Okada H, Nakai H, Mandai M, Matsuzaki S, Kobayashi E, Yoshino K, Kimura T, Saito J, Hori Y, Morii E, Nakayama T, Suzuki Y, Motoki Y, Sukegawa A, Asai-Sato M, Miyagi E, Yamaguchi M, Kudo R, Adachi S, Sekine M, Enomoto T, Horikoshi Y, Takagi T, Shimura K. Realistic fear of cervical cancer risk in Japan depending on birth year. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:1700-1704.
5. Hayashi T, Kawano M, Sano K, Ichimura T, Gur G, Yaish P, Zharhary D, Kanai Y, Tonegawa S, Shiozawa T, Yaegashi N, Konishi I. A novel diagnostic biomarker for human uterine leiomyosarcoma: PSMB9/β1i. *Chin Clin Oncol* 2017;6:22.
6. Hayashi T, Ichimura T, Kasai M, Sano K, Zharhary D, Shiozawa T, Yaegashi N, Konishi I. Characterization of leiomyomatoid angiomatous neuroendocrine tumour (LANT)-like tumour in the myometrium with histopathological examination. *Anticancer Res* 2017;37:1765-1772.
7. 笠井真理, 和田卓磨, 川西 勝, 田坂玲子, 今井健至, 福田武史, 橋口裕紀, 市村友季, 安井智代, 角 俊幸. 当院におけるリンパ嚢胞の発生因子についての検討. *産婦人科の進歩* 2017;69:318-320.
8. 市村友季. 悪性黒色腫について. *産婦人科の進歩* 2017;69:60-62.
9. 笠井真理. リンパ浮腫指導管理料について. *産婦人科の進歩* 2017;69:63.

発達小児医学

1. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivetto I, Sakai N, Deegan P, Dimmock D, Eyskens F, Germain OP, Goker-Alpan O, Hachulla E, Jovanovic A, Lourenco CM, Narita I, Thomas M, Wilcox WR, Bichet DG, Schittmann R, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Johnson F, Boudier P, Benjamin ER, Locknart DJ, Barlow C, Skuban N, Castelli JP, Barth J, Feldt-Rasmussen U. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54:288-296.
2. Kubaski F, Mason RW, Nakatomi A, Shintaku H, Xie L, van Vlies NN, Church H, Giugliani R, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T, Fukao T, Montaña AM, Tomatsu S. Newborn screening for mucopolysaccharidoses: a pilot study of

- measurement of glycosaminoglycans by tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2017;40:151-158.
3. Hamazaki T, El Roubi N, Fredette NC, Santostefano KE, Terada N. Concise review: induced pluripotent stem cell research in the era of precision medicine. *Stem Cells* 2017;35:545-550.
 4. Seto T, Hamazaki T, Nishigaki S, Kudo S, Shintaku H, Ondo Y, Shimojima K, Yamamoto T. A novel CASK mutation identified in siblings exhibiting developmental disorders with/without microcephaly. *Intractable Rare Dis Res* 2017;6:177-182.
 5. Lu Y, Chong PF, Kira R, Seto T, Ondo Y, Shimojima K, Yamamoto T. Mutations in *NSD1* and *NFIX* in three patients with clinical features of sotos syndrome and malan syndrome. *J Pediatr Genet* 2017;6:234-237.
 6. Kubski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, D ng VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Monta o AM, Orii KE, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic stem cell Transplantation for patients with mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1795-1803.
 7. Seto T, Yamamoto T, Shimojima K, Shintaku H. A novel *COL1A1* mutation in a family with osteogenesis imperfecta associated with phenotypic variabilities. *Hum Genome Var* 2017;4:17007.
 8. Yamamura T, Nozu K, Miyoshi Y, Nakanishi K, Fujimura J, Horinouchi T, Minamikawa S, Mori N, Fujimaru R, Nakanishi K, Ninchoji T, Kaito H, Mariko TI, Morioka I, Matsuo M, Iijima K. An in vitro splicing assay reveals the pathogenicity of a novel intronic variant in *ATP6V0A4* for autosomal recessive distal renal tubular acidosis. *BMC Nephrol* 2017;18:353.
 9. Ihara K, Fukano C, Ayabe T, Fukami M, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Kikuchi N, Yokota I, Takemoto K, Mukai T, Nishii A, Kikuchi T, Mori T, Shimura N, Sasaki G, Kizu R, Takubo N, Soneda S, Fujisawa T, Takaya R, Kizaki Z, Kanzaki S, Hanaki K, Matsuura N, Kasahara Y, Kosaka K, Takahashi T, Minamitani K, Matsuo S, Mochizuki H, Kobayashi K, Koike A, Horikawa R, Ieno S, Tsubouchi K, Mochizuki T, Igarashi Y, Amemiya S, Sugihara S. FUT2 non-secretor status is associated with Type 1 diabetes susceptibility in Japanese children. *Diabet Med* 2017;34:586-589.
 10. Okuno M, Kasahara Y, Onodera M, Takubo N, Okajima M, Suga S, Watanabe N, Suzuki J, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Kikuchi T, Amemiya S, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Sugahara S. Nucleotide substitutions in CD101, the human homolog of a diabetes susceptibility gene in non-obese diabetic mouse, in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* 2017;8:286-294.
 11. Mochizuki M, Kikuchi T, Urakami T, Kikuchi N, Kawamura T, Yokomichi H, Hoshino T, Matsuura N, Sasaki N, Sugihara S, Amemiya S. Improvement in glycemic control through changes in insulin regimens: findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017;18:435-442.
 12. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, Satomura K, Ito T, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Suzuki K, Takakura M, Boroevich KA, Tsunoda T, Yamauchi T, Shojima N, Kadowaki T. Structural basis and genotype-phenotype correlations of INSR mutations causing severe insulin resistance. *Diabetes* 2017;66:2713-2723.
 13. Tokuhara D, Watanabe K, Cho Y, Shintaku H. Patency capsule tolerability in school-aged children. *Digestion* 2017;96:46-51.
 14. Tokuhara D, Hayashi E, Cho Y, Shintaku H. Efficacy and safety of globin digest as a functional beverage for the treatment of childhood obesity. *Journal of Food and Nutrition Research* 2017;5:281-284.
 15. Nishigaki S, Hamazaki T, Tsuruhara A, Yoshida T, Imamura T, Inada H, Fujita K, Shintaku H. Clinical features of women with Turner syndrome experiencing transition period in Japan. *Endocr J* 2017;64:499-505.
 16. Kawasaki Y, Kuki I, Ehara E, Murakami Y, Okazaki S, Kawawaki H, Hara M, Watanabe Y, Kishimoto S, Suda K, Saitsu H, Matsumoto N. Three cases of KCNT1 mutations: malignant migrating partial seizures in infancy with massive systemic to pulmonary collateral arteries. *J Pediatr* 2017;191:270-274.
 17. Yotani N, Kizawa Y, Shintaku H. Differences between pediatricians and internists in advance care planning for adolescents with cancer. *J Pediatr* 2017;182:356-362.
 18. Yotani N, Kizawa Y, Shintaku H. Advance care planning for adolescent patients with life-threatening neurological conditions: a survey of Japanese paediatric neurologists. *BMJ Paediatr Open* 2017;1:e000102.
 19. 新宅治夫. 先天代謝異常症. *小児科* 2017;58:1535-1545.
 20. 新宅治夫. セビアプテリン還元酵素欠損症の診断と治療. *新薬と臨牀* 2017;66:1344-1348.
 21. 藤岡弘季, 新宅治夫. 瀬川病では血液ネオプテリン値が低下する. *関西福祉科学大学紀要* 2017;20:91-98.
 22. 瀬戸俊之. 眼振と頭痛を訴える13歳男子. *脳と発達* 2017;49:387-389.
 23. 瀬戸俊之. 骨形成不全症における神経合併症. *脳と発達* 2017;49:418.
 24. 櫻井紀宏, 中村安孝, 山田康一, 時政定雄, 西川武司, 新宅治夫, 永山勝也, 掛屋 弘. 小児の発熱性好中球減少症におけるバンコマイシンの有効性と安全性に関する検討. *日本病院薬剤師会雑誌* 2017;53:176-180.

25. 春日彩季. プテリジン. 日本小児アレルギー学会誌 2017;31:749-750.
26. 橋村裕也, 藤丸季可, 笠原克明. 症例検討から最善の治療選択を学ぶ -3施設における症例の経過と問題点について-. 日本小児腎不全学会雑誌 2017;37:62-67.
27. 久富隆太郎, 上田博章, 藤丸季可. 小児腎腫瘍寛解後に末期腎不全に至った3例. 日本小児腎不全学会雑誌 2017;37:178-180.
28. 谷村一輝, 久富隆太郎, 川北理恵, 上田博章, 依藤 亨, 藤丸季可. 正常 pH 値を示した低カリウム血症の一例. 日本小児体液研究会誌 2017;9:31-34.
29. 橋村夏野子. 1型糖尿病キャンプにおけるインスリンデグルデクと他の基礎インスリンの調整方法の比較検討. 大阪市医学会雑誌 2017;66:13-21.
30. 関口真有, 坂野雄二, 高垣耕企, 広瀬正和, 川村智行, 松本 宙. 児童青年期の1型糖尿病患者の血糖コントロールに影響を与える心理的要因の検討. 心身医学 2017;57:1046-1055.
31. 山田佑子, 和栗雅子, 宮里 舞, 光田信明, 川村智行, 和田芳直. Sensor augmented pump を使用し血糖管理を行った1型糖尿病合併妊娠の1例. 糖尿病と妊娠 2017;17:98-102.
32. 徳原大介. 小児に対するカプセル内視鏡を用いた小腸病変の検索. 小児科 2017;58:1219-1226.
33. 徳原大介, 藤本浩毅. 摂食障害. 小児科 2017;58:1411-1419.
34. 島崎真央, 徳原大介, 相本理恵, 藤本浩毅, 趙 有季, 宮脇 大, 新宅治夫. 栄養サポートチームと箱庭療法が有用であった回避・制限性食物摂取症. 日本小児科学会雑誌 2017;121:1731-1737.
35. 野々村光穂, 徳原大介, 趙 有季, 新宅治夫. 急性膵炎を契機に MRCP で膵管癒合不全を指摘しえた5歳女児例. 小児科臨床 2017;70:485-491.
36. 菊池菜摘, 徳原大介, 野々村光穂, 趙 有季, 林 宏昭, 諸富嘉樹, 新宅治夫. 腹痛に対する除痛治療が重要であった先天性胆道拡張症の6歳女児例. 小児科臨床 2017;70:498-504.
37. 坂崎百合, 徳原大介, 趙 有季, 新宅治夫. 若年性ポリープの1例 -家族歴とポリープの個数に関する考察-. 小児科臨床 2017;70:1119-1123.
38. 掛屋 弘, 山田康一, 藤本寛樹, 瀬戸俊之. 麻疹患者来院に由来した職員の院内麻疹発症, その対策を考える. Modern Media 2017;63:164-169.

泌尿器病態学

1. 内田潤次, 仲谷達也. 免疫抑制薬の進歩と使用法. 山縣邦弘, 南学正臣編. 腎疾患・透析最新治療 2017-2019. 東京: 南江堂, pp. 317-319.
2. 花岡吾子. アフェレシスの実際. 武本佳昭編. よくわかるシリーズ 透析療法必須知識. 東京: 東京医学社, pp. 25-32.
3. 長沼俊秀, 武本佳昭. プロブレム2 アクセス 基礎知識. 深川雅史, 常喜信彦, 花房規男編. こんな時どうすれば!? 透析患者の内科管理コンサルタント. 東京: 金芳堂, pp. 18-26.
4. 長沼俊秀, 武本佳昭. コンサルト3 内シャントは, どちらの腕にどの血管をつなぐのがよいのでしょうか? 深川雅史, 常喜信彦, 花房規男編. こんな時どうすれば!? 透析患者の内科管理コンサルタント. 東京: 金芳堂, pp. 27-31.
5. 長沼俊秀, 武本佳昭. コンサルト4 どのようなときに人工血管を用いるのですか? 深川雅史, 常喜信彦, 花房規男編. こんな時どうすれば!? 透析患者の内科管理コンサルタント. 東京: 金芳堂, pp. 32-36.
6. 長沼俊秀, 武本佳昭. コンサルト5 動脈表在化が適しているのはどのような患者ですか? 深川雅史, 常喜信彦, 花房規男編. こんな時どうすれば!? 透析患者の内科管理コンサルタント. 東京: 金芳堂, pp. 37-41.
7. 長沼俊秀, 武本佳昭. コンサルト6 長期留置カテーテル (カフ型カテーテル) はどのようなときにもちいるのがよいですか? 深川雅史, 常喜信彦, 花房規男編. こんな時どうすれば!? 透析患者の内科管理コンサルタント. 東京: 金芳堂, pp. 42-46.
8. 長沼俊秀, 武本佳昭. コンサルト7 AVF を作製しても, すぐに閉塞してしまいます. 何に気をつければよいのでしょうか? 深川雅史, 常喜信彦, 花房規男編. こんな時どうすれば!? 透析患者の内科管理コンサルタント. 東京: 金芳堂, pp. 47-52.
9. 内田潤次, 仲谷達也. ABO 血液型不適合腎移植の現状と問題点. 細胞 2017;49:13-16.
10. 内田潤次, 仲谷達也. 腎代替療法 (PD, HD, 腎移植) の医療経済のエビデンス. 腎と透析 2017;82:161-165.
11. 仲谷達也. さらなる腎移植普及を目指そう! 日本腎不全看護学会誌 2017;19:15-21.
12. 内田潤次, 仲谷達也. 腎不全・腎機能障害 -慢性腎不全-. 臨床泌尿器科 2017;71:208-210.
13. 内田潤次, 仲谷達也. 腎不全・腎機能障害 -急性腎不全-. 臨床泌尿器科 2017;71:204-207.
14. 武本佳昭, 長沼俊秀. 透析液清浄化. 腎と透析 2017;82:655-660.
15. 井口太郎, 玉田 聡, 仲谷達也. エンザルタミドの効果的な使い方. 臨床泌尿器科 2017;71:482-487.
16. 田中智章, 仲谷達也. 下部尿路機能障害に起因する夜間頻尿の薬物治療 update. 排尿障害プラクティス 2017;25:55-61.
17. 武本佳昭, 長沼俊秀. 透析関連医療費の国際比較. 日本透析医会雑誌 2017;32:224-228.

18. 玉田 聡, 仲谷達也. 薬物療法の副作用対策. 日本臨床 (増刊 6 新腎・泌尿器癌 (上)) 2017;75:354-358.
19. 玉田 聡. 腎がん -抗 PD-1 抗体の副作用コントロール-. Uro-Lo: 泌尿器 Care & Cure 2017;22:573-575.
20. 長沼俊秀, 武本佳昭. <バスキュラーアクセス (VA) 作製手技のポイント> AVF (arteriovenous fistula). 臨床泌尿器科 2017;71:848-852.
21. 鞍作克之. 陰茎部分切除術. 日本臨床 (増刊 7 新腎・泌尿器癌 (下)) 2017;75:519-521.
22. 長沼俊秀, 武本佳昭. アクセスに起因する感染の実態と対策 -バスキュラーアクセス-. 透析フロンティア 2017;27:7-9.
23. 武本佳昭, 長沼俊秀. 腎不全の医療経済. 泌尿器外科 2017;30:1753-1756.
24. 内田潤次, 岩井友明, 桑原伸介, 長沼俊秀, 武本佳昭, 仲谷達也. ABO 血液型不適合腎移植の周術期に骨盤内血腫, 腎被膜下血腫を合併した 1 例. 泌尿器外科 2017;30:1129-1131.
25. 大原義和, 加藤 実, 山崎健史, 井口太郎, 玉田 聡, 仲谷達也. 晩期再発を認めた腎細胞癌の 2 例. 泌尿器外科 2017;30:1781-1783.
26. 岩井友明, 長沼俊秀. (第 3 章) 腎臓 免疫抑制薬は一生続けなければならないのでしょうか? [55 歳女性, CKD G3TA1, 移植歴 2 年]. 臨床雑誌内科 2017;120:533-534.
27. 長沼俊秀. (第 3 章) 透析患者の体の変化 透析治療に関連する変化 -透析後に頭痛・吐き気がする-. 透析ケア (夏季増刊) 2017; 170-173.
28. 山縣邦弘, 岡田浩一, 柏原直樹, 旭 浩一, 斎藤知栄, 四方賢一, 柴垣有吾, 杉山 斉, 鶴岡秀一, 鶴屋和彦, 仲谷達也, 長田太助, 西 慎一, 深川雅史, 横山 仁, 和田隆志, 荒谷紗絵, 今澤俊之, 大野岩男, 甲斐平康, 風間順一郎, 要 伸也, 金子朋広, 菅野義彦, 佐藤 博, 佐藤 稔, 常喜信彦, 鈴木祐介, 寺脇博之, 中井健太郎, 長沼俊秀, 中山昌明, 長谷部直幸, 花房規男, 馬場園哲也, 原 章規, 藤井秀毅, 藤野貴行, 古市賢吾, 宮本 聡, 守山敏樹, 谷澤雅彦, 安田宜成, 渡辺裕輔, 日本腎臓学会, 日本糖尿病学会, 日本高血圧学会, 日本老年医学会, 日本透析医学会, 日本臨床腎移植学会. 腎障害進展予防と腎代替療法へのスムーズな移行 CKD ステージ G3b~5 診療ガイドライン 2017 (2015 追補版). 日本腎臓学会誌 2017;59:1093-1216.
29. 長沼俊秀, 武本佳昭, 岩井友明, 桑原伸介, 内田潤次, 仲谷達也, 花岡吾子. ABO 血液型不適合腎移植における術前アフェレシスとしての FFP 部分置換型 SePE の検討. 大阪透析研究会会誌 2017;35:115-117.
30. 長沼俊秀, 武本佳昭, 仲谷達也. 平成 28 年度大阪府下慢性透析患者の実態調査. 大阪透析研究会会誌 2017;35:145-163.
31. 島田久生, 桑原伸介, 香束昌宏, 西出峻治, 壁井和也, 岩井友明, 町田裕一, 長沼俊秀, 熊田憲彦, 内田潤次, 武本佳昭, 仲谷達也. 腎移植レシピエントに発症したニューモシスチス肺炎の臨床的検討. 大阪透析研究会会誌 2017;35:111-113.
32. 小角幸人, 花房 徹, 高原史郎, 野々村祝夫, 東 治人, 仲谷達也, 山口誓司, 江左篤信, 金 卓, 植村天受, 能勢和宏, 西岡伯, 松田公志, 阪口勝彦, 客野宮治, 熊田憲彦, 岡田卓也, 藤本宜正. 大阪府で行われた腎移植に関する実態調査. 大阪透析研究会会誌 2017;35:165-178.
33. 花山佳子, 井口太郎, 柴志津江, 塚田哲信, 仲谷達也. 尿路結石症患者に対する栄養食事指導の必要性に関する検討. 日本尿路結石症学会誌 2017;16:143-145.
34. Takemoto Y, Naganuma T. The Economic Issues of Hemodialysis Therapy within the Japanese Health Care System. In: Kawanishi H, Takemoto Y, eds. Contrib Nephrol, 2016/12/13 ed2017:257-261.
35. Tsuchida K, Nagai K, Yokota N, Yamada S, Michiwaki H, Minakuchi J. Evidence for Targeting Low-Molecular-Weight Proteins in Hemodialysis and Hemodiafiltration. In: Kawanishi H, Takemoto Y, eds. Contrib Nephrol;2017:189-196.
36. Uchida J, Iwai T, Nishide S, Kabei K, Kuwabara N, Yamasaki T, Naganuma T, Kumada N, Takemoto Y, Nakatani T. Acute cellular rejection in ABO-incompatible renal transplant recipients receiving rituximab is associated with delayed-onset neutropenia. Annals of Transplantation 2017;22:455-462.
37. Naganuma T, Takemoto Y. Prospects for vascular access education in developing countries: current situation in cambodia. Blood Purification 2017;44 Suppl 1:52-54.
38. Naganuma T, Takizawa A, Wakai H, Hyodo T. Standard procedure for arteriovenous fistula, superficialization and percutaneous transluminal angioplasty. Cambodian J Nephrol 2017;2:4-5.
39. Kita K, Shiota M, Tanaka M, Otsuka A, Matsumoto M, Kato M, Tamada S, Iwao H, Miura K, Nakatani T, Tomita S. Heat shock protein 70 inhibitors suppress androgen receptor expression in LNCaP95 prostate cancer cells. Cancer Sci 2017; 108:1820-1827.
40. Tachibana H, Gi M, Kato M, Yamano S, Fujioka M, Kakehashi A, Hirayama Y, Koyama Y, Tamada S, Nakatani T, Wanibuchi, H. Carbonic anhydrase 2 is a novel invasion-associated factor in urinary bladder cancers. Cancer Sci 2017; 108:331-337.
41. Tamada S, Ninomiya N, Kitamoto K, Kato M, Yamasaki T, Iguchi T, Ohmachi T, Nakatani T. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and curative radiotherapy in localized prostate cancer: long-term follow-up. J Radiat Res 2017; 58:552-558.

42. Sasaki S, Kawarazaki H, Hasegawa T, Shima H, Naganuma T, Shibagaki Y. Anemia and long-term renal prognosis in patients with post-renal acute kidney injury of nonmalignant cause. *Nephron* 2017;135:129-136.
43. Nakagawa T, Komemushi Y, Kawai T, Otsuka M, Miyakawa J, Uemura Y, Kanatani A, Taguchi S, Naito A, Suzuki M, Nishimatsu H, Hirano Y, Tanaka Y, Matsumoto A, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Efficacy of post-nephroureterectomy cisplatin-based adjuvant chemotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional retrospective study. *World Journal of Urology* 2017;35:1569-1575.

臨床医科学専攻・外科学大講座

腫瘍外科学

1. Kubo N, Ohira M, Tamura T, Sakurai K, Toyokawa T, Tanaka H, Yashiro M, Yamashita Y, Hirakawa K. Prognostic significance of baseline nutritional index for patients with esophageal squamous cell carcinoma after radical esophagectomy. *Esophagus* 2017;14:84-90.
2. Fukunaga S, Nagami Y, Shiba M, Ominami M, Tanigawa T, Yamagami H, Tanaka H, Muguruma K, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Ohira M, Hirakawa K, Arakawa T. Long-term prognosis of expanded-indication differentiated-type early gastric cancer treated with endoscopic submucosal dissection or surgery using propensity score analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;85:143-152.
3. Suzuki N, Hazama S, Iguchi H, Uesugi K, Tanaka H, Hirakawa K, Aruga A, Hatori T, Ishizaki H, Umeda Y, Fujiwara T, Ikemoto T, Shimada M, Yoshimatsu K, Shimizu R, Hayashi H, Sakata K, Takenouchi H, Matsui H, Shindo Y, Iida M, Koki Y, Arima H, Furukawa H, Ueno T, Yoshino S, Nakamura Y, Oka M, Nagano H. Phase II clinical trial of peptide cocktail therapy for patients with advanced pancreatic cancer: VENUS-PC study. *Cancer Sci* 2017;108:73-80.
4. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Iseki Y, Ikeya T, Hirakawa K. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett* 2017;13:1000-1006.
5. Shindo Y, Hazama S, Suzuki N, Iguchi H, Uesugi K, Tanaka H, Aruga A, Hatori T, Ishizaki H, Umeda Y, Fujiwara T, Ikemoto T, Shimada M, Yoshimatsu K, Takenouchi H, Matsui H, Kanekiyo S, Iida M, Koki Y, Arima H, Furukawa H, Ueno T, Yoshino S, Fujita T, Kawakami Y, Nakamura Y, Oka M, Nagano H. Predictive biomarkers for the efficacy of peptide vaccine treatment: based on the results of a phase II study on advanced pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2017;36:36.
6. Sera T, Kashiwagi S, Takashima T, Asano Y, Goto W, Iimori N, Noda S, Onoda N, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Multiple metastatic malignant phyllodes tumor of the breast with tonsillar metastasis: a case report. *BMC Res Notes* 2017;10:55.
7. Tezuka K, Takashima T, Kashiwagi S, Kawajiri H, Tokunaga S, Tei S, Nishimura S, Yamagata S, Noda S, Nishimori T, Mizuyama Y, Sunami T, Ikeda K, Ogawa Y, Onoda N, Ishikawa T, Kudoh S, Takada M, Hirakawa K. Phase I study of nanoparticle albumin-bound paclitaxel, carboplatin and trastuzumab in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2017;6:534-538.
8. Kimura K, Amano R, Yamazoe S, Ohira G, Nishio K, Hirakawa K, Ohira M. The clinical indications for limited surgery of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Surg* 2017;41:1358-1365.
9. Tokumoto M, Tanaka H, Tauchi Y, Tamura T, Toyokawa T, Kimura K, Muguruma K, Yashiro M, Maeda K, Hirakawa K, Ohira M. Immunoregulatory function of lymphatic endothelial cells in tumor-draining lymph nodes of human gastric cancer. *Anticancer Res* 2017;37:2875-2883.
10. Iseki Y, Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Tamura T, Ohira G, Yamazoe S, Kimura K, Toyokawa T, Amano R, Tanaka H, Muguruma K, Hirakawa K, Ohira M. The impact of the preoperative peripheral lymphocyte count and lymphocyte percentage in patients with colorectal cancer. *Surg Today* 2017;47:743-754.
11. Sakimura C, Tanaka H, Okuno T, Hiramatsu S, Muguruma K, Hirakawa K, Wanibuchi H, Ohira M. B cells in tertiary lymphoid structures are associated with favorable prognosis in gastric cancer. *J Surg Res* 2017;215:74-82.
12. Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Noda S, Takashima T, Onoda N, Tomita S, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Use of Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) to predict the treatment response to eribulin chemotherapy in breast cancer. *PLoS One* 2017;12:e0170634.
13. Kuroda K, Kashiwagi S, Teraoka H, Kinoshita H, Nanbara M, Noda E, Chikugo T, Hirakawa K, Ohira M. Kimura's

- disease affecting the axillary lymph nodes: a case report. *BMC Surg* 2017;17:63.
14. Iseki Y, Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Ikeya T, Hirakawa K. Significance of E-cadherin and CD44 expression in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett* 2017;14:1025-1034.
 15. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Tanaka S, Morisaki T, Takashima T, Noda S, Onoda N, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Cancers* 2017;9(1).
 16. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Fukuoka T, Nakao S, Matsutani S, Hirakawa K, Ohira M. The peripheral monocyte count is associated with the density of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment of colorectal cancer: a retrospective study. *BMC Cancer* 2017;17:404.
 17. Sakurai K, Kubo N, Tamura T, Toyokawa T, Amano R, Tanaka H, Muguruma K, Yashiro M, Maeda K, Hirakawa K, Ohira M. Adverse effects of low preoperative skeletal muscle mass in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2712-2719.
 18. Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Circulating tumor cell clusters-associated gene plakoglobin is a significant prognostic predictor in patients with breast cancer. *Biomark Res* 2017;5:19.
 19. Miura K, Kimura K, Amano R, Yamazoe S, Ohira G, Nishio K, Kametani N, Hirakawa K, Ohira M. Analysis of the origin of anaplastic pancreatic cancer and the mechanism of its dedifferentiation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:176-184.
 20. Nishio K, Kimura K, Amano R, Yamazoe S, Ohira G, Nakata B, Hirakawa K, Ohira M. Preoperative predictors for early recurrence of resectable pancreatic cancer. *World J Surg Oncol* 2017;15:16.
 21. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Fukuoka T, Nakao S, Matsutani S, Hirakawa K, Ohira M. The prognostic significance of the tumor-infiltrating programmed cell Death-1⁺ to CD8⁺ lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2017;37:4165-4172.
 22. Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Using TILs to predict therapeutic effect of chemotherapy (pertuzumab, trastuzumab, docetaxel) on HER2-positive breast cancer. *Anticancer Res* 2017;37:5623-5630.
 23. Kashiwagi S, Fukushima W, Asano Y, Goto W, Takada K, Noda S, Takashima T, Onoda N, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Identification of predictive markers of the therapeutic effect of eribulin chemotherapy for locally advanced or metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2017;17:604.
 24. Iimori N, Kashiwagi S, Ishikawa T, Kawajiri H, Takashima T, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Mammary phyllodes tumor with six episodes of a relapse: a case report. *J Med Case Rep* 2017;11:261.
 25. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Noda S, Takashima T, Onoda N, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC Cancer* 2017;17:888.
 26. Tanaka R, Nagahara H, Maeda K, Ohtani H, Shibutani M, Tamura T, Ikeya T, Sugano K, Iseki Y, Sakurai K, Yamazoe S, Kimura K, Toyokawa T, Amano R, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Hirakawa K, Ohira M. A case of bowel perforation due to traumatic hernia at a pelvic fracture site: a case report and review of the literature. *BMC Surg* 2017;17:81.
 27. Tanaka H, Kanda M, Morita S, Taguri M, Nishikawa K, Shimada M, Muguruma K, Koeda K, Takahashi M, Nakamori M, Konno H, Tsuji A, Hosoya Y, Shirasaka T, Yamamitsu S, Sowa M, Kitajima M, Okajima M, Kobayashi M, Sakamoto J, Saji S, Hirakawa K. Randomized phase II study of daily and alternate-day administration of S-1 for advanced gastric cancer (JFMC43-1003). *Int J Clin Oncol* 2017;22:1052-1059.
 28. Kusuhashi H, Takashima T, Fujii H, Takashima T, Tanaka M, Ishii A, Tazawa S, Takahashi K, Takahashi K, Tokai H, Yano T, Kataoka M, Inano A, Yoshida S, Hosoya T, Sugiyama Y, Yamashita S, Hojo T, Watanabe Y. Comparison of pharmacokinetics of newly discovered aromatase inhibitors by a cassette microdosing approach in healthy Japanese subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2017;32:293-300.
 29. Nishio K, Kimura K, Amano R, Nakata B, Yamazoe S, Ohira G, Miura K, Kametani N, Tanaka H, Muguruma K, Hirakawa K, Ohira M. Doublecortin and CaM kinase-like-1 as an independent prognostic factor in patients with resected pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2017;23:5764-5772.
 30. Kitayama K, Yashiro M, Morisaki T, Miki Y, Okuno T, Kinoshita H, Fukuoka T, Kasashima H, Masuda G, Hasegawa T, Sakurai K, Kubo N, Hirakawa K, Ohira M. Pyruvate kinase isozymes M2 and glutaminase might be promising molecular targets for the treatment of gastric cancer. *Cancer Sci* 2017;108:2462-2469.
 31. 大平雅一. 胃癌-高齢者胃癌治療-. 日本外科学会雑誌 2017;118:213-215.
 32. 天野良亮, 花山佳子, 清水久美代, 賀来裕子, 堀 栄里, 古川祐子, 永原 央, 大平雅一. 外来化学療法患者に対する栄養管理.

日本静脈経腸栄養学会雑誌 2017;32:817-821.

33. 田中浩明, 田村達郎, 豊川貴弘, 六車一哉, 平川弘聖, 大平雅一. 食道浸潤胃癌に対する経裂孔的アプローチによる胃全摘術. 消化器外科 2017;40:373-382.
34. 柏木伸一郎, 浅野有香, 大平雅一. がん患者における DIC 治療 -rTM をどう駆使するか-. Thrombosis Medicine 2017;7:121-125.
35. 福岡達成, 前田 清, 澁谷雅常, 永原 央, 中尾重富, 大平雅一. 中毒性巨大結腸症を伴う潰瘍性大腸炎に対する緊急手術. 手術 2017;71:965-969.
36. 森 拓哉, 山添定明, 大平 豪, 木村健二郎, 天野良亮, 大平雅一. 脾 sclerosing angiomatoid nodular transformation の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌 2017;78:1102-1106.
37. 長嶋大輔, 櫻井克宣, 久保尚士, 田村達郎, 豊川貴弘, 大平雅一. 2 期再建術を行った食道癌, 胃癌, 大腸癌の同時性 3 重複進行癌の 1 例. 臨牀と研究 2017;94:124-128.
38. 倉光 瞳, 柏木伸一郎, 山神和彦, 高島 勉, 大澤政彦, 平川弘聖, 大平雅一. 乳腺原発間質肉腫の 2 例. 臨牀と研究 2017;94:351-354.
39. 冢瀬 諒, 高橋克之, 永井大地, 徳和目篤史, 光川康子, 六車一哉, 平川弘聖, 大平雅一, 永山勝也. 進行再発胃がんに対する S-1+オキサリプラチン療法の忍容性に影響する因子の検討. 医療薬学 2017;43:154-160.
40. 杉本敦史, 岩間英明, 白濁義晴, 松本慎一郎, 鷹巣晃昌. gastric plexiform fibromyxoma に対して幽門側胃切除術を行った 1 例. 消化器外科 2017;40:987-992.
41. 久保尚士, 櫻井克宣, 玉森 豊, 大平雅一, 豊川貴弘, 西口幸雄. 胃切除後食道癌に対する空腸再建術. 手術 2017;71:1199-1203.
42. 登千穂子, 柏木伸一郎, 大澤政彦, 高島 勉, 平川弘聖, 大平雅一. 非浸潤性小葉癌および浸潤性乳管癌の混在を認めた乳癌の 1 例. 臨牀と研究 2017;94:730-732.
43. 岡崎由季, 小野田尚佳, 田内幸枝, 柏木伸一郎, 野田 諭, 稲葉雅章, 大澤政彦, 大平雅一. 腹腔鏡下手術にて診断的治療を行った副腎神経節細胞腫の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌 2017;78:2135-2139.
44. 高島 勉. S-1 単剤・UFT 単剤-経口薬ではあるが, 下痢・肝機能障害などの副作用には留意-. 増田慎三編, 乳がん薬物療法 副作用マネジメント, 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 58-61.
45. 豊川貴弘. 食道-胃-. オペナーシング 2017;32:876-879.
46. 天野良亮, 木村健二郎, 山添定明, 大平 豪, 大平雅一. 局所進行膵癌に対する肝動脈合併膵切除の治療成績. 胆と膵 2017;38:1275-1280.
47. 辻尾 元, 柏木伸一郎, 羽多野隆治, 浅野有香, 後藤 航, 高田晃次, 野田 諭, 高島 勉, 小野田尚佳, 元村尚嗣, 平川弘聖, 大平雅一. 再建乳房から局所再発を来した乳癌の 1 例. 癌と化学療法 2017;44:1056-1058.
48. 辻尾 元, 柏木伸一郎, 浅野有香, 後藤 航, 高田晃次, 森崎珠実, 野田 諭, 高島 勉, 小野田尚佳, 大澤政彦, 平川弘聖, 大平雅一. 腋窩リンパ節転移を来した T1a 乳癌の 1 例. 癌と化学療法 2017;44:1059-1061.
49. 高田晃次, 柏木伸一郎, 後藤 航, 浅野有香, 森崎珠実, 野田 諭, 高島 勉, 小野田尚佳, 大澤政彦, 平川弘聖, 大平雅一. 乳頭部乳癌が疑われた乳頭部腺腫の 1 例. 癌と化学療法 2017;44:1071-1073.
50. 高田晃次, 柏木伸一郎, 天野良亮, 後藤 航, 浅野有香, 大平 豪, 木村健二郎, 大澤政彦, 平川弘聖, 大平雅一. 同時性三重複癌 (乳癌・十二指腸癌・肺癌) の 1 例. 癌と化学療法 2017;44:1074-1076.
51. 福井康裕, 柏木伸一郎, 高田晃次, 後藤 航, 浅野有香, 森崎珠実, 野田 諭, 高島 勉, 小野田尚佳, 大澤政彦, 平川弘聖, 大平雅一. 浸潤性乳管癌の術前診断であった硬化性腺症内非浸潤性乳管癌の 1 例. 癌と化学療法 2017;44:1089-1091.
52. 福井康裕, 柏木伸一郎, 高田晃次, 後藤 航, 浅野有香, 森崎珠実, 野田 諭, 高島 勉, 小野田尚佳, 平川弘聖, 大平雅一. QOL-ACD を用いた乳癌術前化学療法後の予後解析. 癌と化学療法 2017;44:1092-1094.
53. 永原 央, 中尾重富, 福岡達成, 澁谷雅常, 前田 清, 松谷慎治, 土井洋輔, 大谷 博, 山崎健史, 天野良亮, 田中浩明, 六車一哉, 八代正和, 平川弘聖, 大平雅一. 前立腺浸潤が疑われた局所進行直腸癌に対し腹腔鏡下に手術を施行した 1 例. 癌と化学療法 2017;44:1523-1525.
54. 森 拓哉, 前田 清, 福岡達成, 澁谷雅常, 永原 央, 田村達郎, 大平 豪, 山添定明, 木村健二郎, 豊川貴弘, 天野良亮, 田中浩明, 六車一哉, 平川弘聖, 大平雅一. 肛門扁平上皮癌症例の治療成績. 癌と化学療法 2017;44:1647-1649.
55. 瀬良知央, 柏木伸一郎, 高田晃次, 後藤 航, 浅野有香, 森崎珠実, 野田 諭, 高島 勉, 小野田尚佳, 平川弘聖, 大平雅一. 乳腺組織生検における EnCor ENSPIRE システムの使用経験. 癌と化学療法 2017;44:1832-1834.
56. 後藤 航, 柏木伸一郎, 浅野有香, 高田晃次, 森崎珠実, 野田 諭, 高島 勉, 小野田尚佳, 平川弘聖, 大平雅一. 腫瘍随伴性皮膚筋炎との鑑別を要した乳癌化学療法に伴う皮膚炎の 1 例. 癌と化学療法 2017;44:1930-1932.
57. 後藤 航, 柏木伸一郎, 浅野有香, 高田晃次, 森崎珠実, 野田 諭, 高島 勉, 小野田尚佳, 平川弘聖, 大平雅一. 膀胱転移を来した高度進行乳癌の 1 例. 癌と化学療法 2017;44:1933-1935.

58. 辻尾 元, 永原 央, 中尾重富, 福岡達成, 渋谷雅常, 前田 清, 松谷慎治, 木村健二郎, 豊川貴弘, 天野良亮, 田中浩明, 六車一哉, 八代正和, 平川弘聖, 大平雅一. バリウム内服を契機に発症した小腸重積により診断された転移性小腸腫瘍の1例. 癌と化学療法 2017;44:1973-1975.

消化器外科学

1. 橋場亮弥, 藤原有史, 李 榮柱, 岸田 哲, 形部 憲, 大杉治司. 傍気管嚢胞を伴う食道癌の3例. 日本臨床外科学会雑誌 2017;78:2040-2044.
2. Matsuda Y, Habu D, Lee S, Kishida S, Osugi H. Enteral diet enriched with ω -3 fatty acid improves oxygenation after thoracic esophagectomy for cancer: a randomized controlled trial. *World J Surg* 2017;41:1584-1594.
3. Fujiwara Y, Lee S, Kishida S, Hashiba R, Gyobu K, Takemura M, Osugi H. Safety and feasibility of thoracoscopic esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Surg Today* 2017;47:1356-1360.
4. Okada G, Matsumoto Y, Nakamura Y, Hayashi F, Kato K, Momoki C, Yasui Y, Habu D, Edagawa E, Matsuda Y, Kishida S, Lee S, Osugi H. Nutritional changes and factors contributing to postoperative weight recovery after esophagectomy. *Esophagus* 2017;14:343-350.
5. Ikeda M, Sekimoto M, Fukunaga Y, Konishi K, Fujiwara Y, Mizushima T, Takemasa I, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. A phase I study of oral UFT/leucovorin and irinotecan, plus radiation for locally recurrent rectal cancer. *Journal of the Anus Rectum and Colon* 2017;1:50-55.

肝胆膵外科学

1. Iida H, Kaibori M, Tanaka S, Takemura S, Wada H, Hirokawa F, Nakai T, Hayashi M, Eguchi H, Kubo S. Low incidence of lymph node metastasis after resection of hepatitis virus-related intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2017;41:1082-1088.
2. Sato Y, Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Hamano G, Nakamori S, Fujikawa M, Sugawara Y, Yamamoto T, Arimoto A, Yamamura M, Sasaki M, Harada K, Nakanuma Y, Kubo S. The PD-1/PD-L1 axis may be aberrantly activated in occupational cholangiocarcinoma. *Pathol Int* 2017;67:163-170.
3. Koyama K, Kubo S, Ueki A, Shimono T, Takemura S, Tanaka S, Kinoshita M, Hamano G, Miki Y. MR imaging and MR cholangiopancreatography of cholangiocarcinoma developing in printing company workers. *Jpn J Radiol* 2017;35:233-241.
4. Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Hamano G, Ito T, Aota T, Koda M, Ohsawa M, Kubo S. Ruptured focal nodular hyperplasia observed during follow-up: a case report. *Surg Case Rep* 2017;3:44.
5. Takada Y, Kaido T, Shirabe K, Nagano H, Egawa H, Sugawara Y, Taketomi A, Takahara T, Wakabayashi G, Nakanishi C, Kawagishi N, Kenjo A, Gotoh M, Toyoki Y, Hakamada K, Ohtsuka M, Akamatsu N, Kokudo N, Takeda K, Endo I, Takamura H, Okajima H, Wada H, Kubo S, Kuramitsu K, Ku Y, Ishiyama K, Ohdan H, Ito E, Maehara Y, Honda M, Inomata Y, Furukawa H, Uemoto S, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T; LTx-PET study group of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and the Japanese Liver Transplantation Society. Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients: a Japanese multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:49-57.
6. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Kubo S, Sakamoto M, Nakashima O, Kumada T, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a Japanese nationwide survey. *Hepatology* 2017;66:510-517.
7. Miyaji K, Yamamoto T, Wakasa K, Tanaka S, Uenishi T, Fukumoto N, Kubo S. Hepatic perivascular epithelioid cell tumor: a case report and literature review. *Osaka City Medical Journal* 2017;63:57-65.
8. Yamamoto T, Uenishi T, Kaneda K, Okawa M, Tanaka S, Kubo S. Secure, low-cost technique for laparoscopic hepatic resection using the crush-clamp method with a bipolar sealer. *Asian J Endosc Surg* 2017;10:96-99.
9. Tanaka S, Kubo S, Kanazawa A, Takeda Y, Hirokawa F, Nitta H, Nakajima T, Kaizu T, Kaneko H, Wakabayashi G. Validation of a difficulty scoring system for laparoscopic liver resection: a multicenter analysis by the endoscopic liver surgery study group in Japan. *J Am Coll Surg* 2017;225:249-258.
10. Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, Sato J, Watanabe A, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, Hanaki H, Sumiyama Y, Kitagawa Y, Mizuguchi T, Ambo Y, Konosu M, Ishibashi K, Matsuda A, Hase K, Harihara Y, Okabayashi K, Seki S, Hara T, Matsui K, Matsuo Y, Kobayashi M, Kubo S, Uchiyama K, Shimizu J, Kawabata R, Ohge H, Akagi S, Oka M, Wakatsuki T, Suzuki K,

- Okamoto K, Yanagihara K. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from surgical site infections in Japan: comparison of data from nationwide surveillance studies conducted in 2010 and 2014-2015. *J Infect Chemother* 2017;23: 339-348.
11. Hiraoka A, Michitaka K, Kumada T, Izumi N, Kadoya M, Kokudo N, Kubo S, Matsuyama Y, Nakashima O, Sakamoto M, Takayama T, Kokudo T, Kashiwabara K, Kudo M. Validation and potential of albumin-bilirubin grade and prognostication in a nationwide survey of 46,681 hepatocellular carcinoma patients in Japan: the need for a more detailed evaluation of hepatic function. *Liver Cancer* 2017;6:325-336.
 12. Kaibori M, Kon M, Kitawaki T, Kawaaura T, Hasegawa K, Kokudo N, Ariizumi S, Beppu T, Ishizu H, Kubo S, Kamiyama T, Takamura H, Kobayashi T, Kim DS, Wang HJ, Kim JM, Han DH, Park SJ, Kang KJ, Hwang S, Roh Y, You YK, Joh JW, Yamamoto M. Comparison of anatomic and non-anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:616-626.
 13. Tanaka S, Tamori A, Takemura S, Hamano G, Ito T, Kawada N, Kubo S. Surgical outcomes in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: special reference to sustained virological responses to interferon therapy. *Am Surg* 2017;83: 1246-1255.
 14. Toyoda H, Tada T, Johnson PJ, Izumi N, Kadoya M, Kaneko S, Kokudo N, Ku Y, Kubo S, Kumada T, Matsuyama Y, Nakashima O, Sakamoto M, Takayama T, Kudo M; Liver Cancer Study Group of Japan. Validation of serological models for staging and prognostication of HCC in patients from a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2017;52:1112-1121.
 15. Shinkawa H, Takemura S, Tanaka S, Kubo S. Portal vein embolization: history and current indications. *Visc Med* 2017; 33:414-417.
 16. Kubo S, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Kinoshita M, Hamano G, Ito T, Koda M, Aota T. Occupational cholangiocarcinoma caused by exposure to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Ann Gastroenterol Surg* 2017;2: 99-105.
 17. Urushihara N, Hamada Y, Kamisawa T, Fujii H, Koshinaga T, Morotomi Y, Saito T, Itoi T, Kaneko K, Fukuzawa H, Ando H. Classification of pancreaticobiliary maljunction and clinical features in children. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24: 449-455.
 18. Sato M, Hamada Y, Kohno M, Ise K, Uchida K, Ogata H, Masuyama H, Morotomi Y, Yasufuku M, Wada M. Neonatal gastrointestinal perforation in Japan: a nationwide survey. *Pediatr Surg Int* 2017;33:33-41.
 19. 田中肖吾, 竹村茂一, 久保正二. 2. 肝右葉切除術. *消化器外科* 2017;40:701-707.
 20. 久保正二, 竹村茂一, 田中肖吾, 濱野玄弥, 伊藤得路, 倉島夕紀子, 青田尚哲, 江田将樹. 多発肝臓に対する外科治療. *外科* 2017;79:135-140.
 21. 木下正彦, 田中肖吾, 竹村茂一, 濱野玄弥, 田中さやか, 久保正二. 多臓器合併切除を要した最大径 26 cm の下大静脈原発平滑筋肉腫の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌* 2017;78:951-957.
 22. 圓藤吟史, 久保正二, 熊谷信二. 胆管癌と職業. *成人病と生活習慣病* 2017;47:979-981.
 23. 山本隆嗣, 宮崎 徹, 金田和久, 大河昌人, 田中肖吾, 上西崇弘, 久保正二, 大野耕一. 肝内胆管癌との鑑別が困難であった良性肝内胆管狭窄の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌* 2017;50:803-811.
 24. 林 宏昭, 諸富嘉樹, 北田智弘. 直腸脱を契機に発見されたシスチン尿症に伴う小児膀胱結石症の 1 例. *日本小児外科学会雑誌* 2017;53:1298-1301.
 25. 濱田 洋, 濱田吉則, 白井 剛, 高橋良彰, 坂口達馬, 中村有佑, 諸富嘉樹, 權 雅憲. 鼠径管内に発生した血管腫の 1 例. *日本小児外科学会雑誌* 2017;53:1068-1072.
 26. 長江逸郎, 遠藤昌夫, 嵩原裕夫, 土岐 彰, 松藤 凡, 諸富嘉樹. 鼠径部ヘルニア診療のガイドライン. *小児外科* 2017;49:797-800.
 27. 金子健一郎, 土田明彦, 石原 慎, 小野 滋, 諸富嘉樹. 先天性胆道拡張症における用語と定義に関する問題. *胆と膵* 2017;38: 339-342.
 28. 菊池菜摘, 徳原大介, 野々村光穂, 趙 有季, 林 宏昭, 諸富嘉樹, 新宅治夫. 腹痛に対する除痛治療が重要であった先天性胆道拡張症の 6 歳女児例. *小児科臨床* 2017;70:498-504.
 29. 久保正二. 胆道腫瘍. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成編. *今日の治療指針 2017 年度版*. 1 版. 東京: 医学書院, 2017. pp. 545-547.

心臓血管外科学

1. 柴田利彦. 医療と医療機器技術の今後 - IoT 社会を視野に入れて. *Biophilia* 2017;5:5-10.
2. 柴田利彦. 一次性僧帽弁逆流に対する外科治療: 弁形成術の工夫と限界. *心臓 (特別号)* 2017;49:52-57.
3. 柴田利彦. 僧帽弁・三尖弁形成術のトレンド. *心エコー* 2017;18:262-267.
4. 柴田利彦. まい・てくにつく: 僧帽弁リング縫着のコツ. *胸部外科* 2017;70:816.
5. 柴田利彦, 中麻里子. 僧帽弁輪石灰化 (MAC) への対策. 國原 孝編. *ハートチームのための心臓血管外科 手術周術期管理のすべて*. 1 版. 東京: メジカルビュー社, 2017. pp. 346-350.
6. 柴田利彦. 心臓弁疾患 (大動脈弁・僧帽弁疾患). *ハートナーシング* 2017;30:124-131.
7. 柴田利彦, 村上貴志, 藤井弘通, 阪口正則, 高橋洋介. 心臓手術におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 保菌対策の現状. *日本外科感染症学会雑誌* 2017;14:47-49.
8. 村上貴志. *胸部大動脈瘤 -ハイブリット治療-*. 東谷迪昭, 尾原秀明, 金岡祐司, 水野 篤編. *末梢血管疾患診療マニュアル*, 2017. pp. 255.
9. Murakami T, Suehiro Y, Nishimura S, Sugioka K, Iwata S, Ito A, Sohgawa E, Mizutani K, Yoshiyama M, Shibata T. Transcatheter closure through transapical access for mitral paravalvular leak after previous trans-septal mitral operation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65:289-292.
10. Murakami T, Fujii H, Sakaguchi M, Takahashi Y, Suehiro Y, Nishimura S, Sakon Y, Yasumizu D, Sohgawa E, Shibata T. Intravascular ultrasound for transcatheter paravalvular leak closure. *Gen Thoracic Cardiovasc Surg* 2017;65:466-469.
11. Murakami T, Yasumizu D, Hosono M, Sakaguchi M, Takahashi Y, Shibata T. Preoperative simulation of minimally invasive aortic valve replacement using patient-specific replica. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65:302-303.
12. Murakami T, Nishimura S, Hosono M, Nakamura Y, Sohgawa E, Sakai Y, Shibata T. Transapical endovascular repair of thoracic aortic pathology. *Ann Vasc Surg* 2017;43:56-64.
13. Takahashi Y, Sasaki Y, Bito Y, Motoki Y, Murakami T, Shibata T. Perigraft fluid collection mimicking graft infection in patients with a para-anastomotic aneurysm. *J Vasc Surg* 2017;65:1189-1191.
14. Morisaki A, Hosono M, Murakami T, Sakaguchi M, Nishimura S, Shibata T. Comparison of multifurcated and composite vascular grafts for abdominal aortic aneurysms with iliac arterial lesions. *Indian Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2017;1:1-7.
15. Mizutani K, Hara M, Iwata S, Murakami T, Shibata T, Yoshiyama M, Naganuma T, Yamanaka F, Higashimori A, Tada N, Takagi K, Araki M, Ueno H, Tabata M, Shirai S, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Elevation of B-type natriuretic peptide at discharge is associated with 2-year mortality after transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: insights from a multicenter prospective OCEAN-TAVI (optimized transcatheter valvular intervention-transcatheter aortic valve implantation) registry. *J Am Heart Assoc* 2017;6(7).
16. Mizutani K, Hara M, Ishikawa H, Nishimura S, Ito A, Iwata S, Takahashi Y, Sugioka K, Murakami T, Shibata T, Yoshiyama M. Safety and efficacy of simultaneous biplane mode of 3-dimensional transesophageal echocardiography-guided antegrade multiple-inflation balloon aortic valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis. *Circ J* 2017;81:748-754.
17. Toda M, Izumi N, Tsukioka T, Komatsu H, Okada S, Hara K, Ito R, Shibata T, Nishiyama N. Huge mediastinal liposarcoma resected by clamshell thoracotomy: a case report. *Surg Case Rep* 2017;3:16.
18. Okada S, Mizuguchi S, Izumi N, Komatsu H, Toda M, Hara K, Okuno T, Shibata T, Wanibuchi H, Nishiyama N. Prognostic value of the frequency of vascular invasion in stage I non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65:32-39.
19. Tsukioka T, Nishiyama N, Izumi N, Mizuguchi S, Komatsu H, Okada S, Toda M, Hara K, Ito R, Shibata T. Sarcopenia is a novel poor prognostic factor in male patients with pathological Stage I non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:363-368.
20. Tsukioka T, Takemura S, Minamiyama Y, Mizuguchi S, Toda M, Okada S. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats with S-allyl cysteine. *Molecules* 2017;22:E543.
21. Hara K, Izumi N, Tsukioka T, Komatsu H, Toda M, Miyamoto H, Suzuki S, Kimura T, Shibata T, Nishiyama N. Solitary splenic metastasis from lung adenocarcinoma: a case report. *Thorac Cancer* 2017;8:539-842.

皮膚病態学

1. Hashimoto T, Ishii N, Tsuruta D. Production of neopeptides by dynamic structural changes on BP180/type XVII collagen, *J Invest Dermatol* 2017;137:2462-2464.
2. Yanagishita-Nakatsuji S, Fukai K, Ohya A, Umekoji A, Sowa-Osako J, Tsuruta D. Probable allergic contact dermatitis from hydroquinone presenting as leukomelanoderma: report of two cases. *J Dermatol* 2017;44:e330-e331.
3. Shiratori T, Sowa-Osako J, Fukai K, Tsuruta D. Severe stomatitis with a deep buccal ulcer associated with an allergic reaction to methyl methacrylate used for dental treatment. *Contact Dermatitis* 2017;77:406-407.
4. Tsuruta D. Intercellular IgA dermatosis. *Br J Dermatol* 2017;176:13-14.
5. Nishida M, Fukai K, Kamo R, Tsuruta D. Case of chronic venous insufficiency-associated Kaposi's sarcoma in a Japanese patient. *J Dermatol* 2017;44:e344-e345.
6. Mizukami Y, Sugawara K, Kira Y, Tsuruta D. Sorafenib stimulates human skin type mast cell degranulation and maturation. *J Dermatol Sci* 2017;88:308-319.
7. Kanekura T, Seishima M, Honma M, Etou T, Eto H, Okuma K, Okubo Y, Yamaguchi Y, Kambara T, Mabuchi T, Suga Y, Morita A, Yamanishi K, Tsuruta D, Itoh K, Yamaji K Ikeda S. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes by adsorptive apheresis for psoriatic arthritis: efficacy of a non-drug intervention for patients refractory to pharmacologies. *J Dermatol* 2017;44:1353-1359.
8. Hashimoto T, Tsuruta D, Ishii N. Immunoglobulin E autoantibodies in bullous pemphigoid detected by immunoglobulin E enzyme-linked immunosorbent assays. *JAMA Dermatol* 2017;153:15-17.
9. Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, Hachiya T, Kuroda K, Hashiguchi M, Kawakami T, Ishii N. Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2017;177:141-151.
10. Nakai Y, Ozawa T, Mizuno F, Onishi S, Owari T, Hori S, Morizawa Y, Tatsumi Y, Miyake M, Tanaka N, Tsuruta D, Fujimoto K. Spectrophotometric photodynamic detection involving extracorporeal treatment with hexaminolevulinate for bladder cancer cells in voided urine. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:2309-2316.
11. Yanagihara S, Sugita K, Yoshida Y, Tsuruta D, Yamamoto O. Psoriasis vulgaris in a hepatitis B virus carrier successfully treated with secukinumab and entecavir combination therapy. *Eur J Dermatol* 2017;27:185-186.
12. Yamanaka M, Kusutani N, Sowa-Osako J, Kotsubo E, Tanaka S, Ohsawa M, Teramoto I, Isozumi R, Kaneko A, Tsuruta D. Gnathostomiasis caused by ingestion of raw *Oncorhynchus masou ishikawae* roe. *J Dermatol* 2017;44:e208-e209.
13. Takahashi T, Asano Y, Sugawara K, Yamashita T, Nakamura K, Saigusa R, Ichimura Y, Toyama T, Taniguchi T, Akamata K, Noda S, Yoshizaki A, Tsuruta D, Trojanowska M, Sato S. Epithelial Fli1 deficiency drives systemic autoimmunity and fibrosis: possible roles in scleroderma. *J Exp Med* 2017;214:1129-1151.
14. Omura R, Fukai K, Sugawara K, Tsuruta D, Okamura K, Hozumi Y, Suzuki T. Ultrastructural study of dyschromatosis symmetrica hereditaria with widespread pigmentary eruption. *J Dermatol* 2017;44:e150-e151.
15. Nakagawa K, Okabayashi A, Shimizu N, Tohda R, Imanishi H, Tsuruta D. Melanoacanthoma on the genital region of a young woman. *J Dermatol* 2017;44:729-730.
16. Kusutani N, Kamo R, Sowa-Osako J, Goto K, Ohsawa M, Yanagihara S, Tsuruta D. Onychocytic matricoma as an underrecognized benign mimicker of subungual malignant melanoma and Bowen's disease. *J Dermatol* 2017;44:e73-e74.
17. Kono M, Fukai K, Shimizu N, Nagao J, Takeichi T, Tsuruta D, Sugiura K, Akiyama M. Punctate palmoplantar keratoderma type 1 with a novel AAGAB frameshift mutation: intrafamilial phenotype variation due to ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e175-e176.
18. Kono M, Fukai K, Omura R, Sugawara K, Tsuruta D, Sugiura K, Akiyama M. A case of epidermolytic ichthyosis showing a very mild phenotype due to a novel tail extension mutation in KRT10. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e68-e69.
19. Ikkaku N, Tateishi C, Oda Y, Tsuruta D, Horikawa T. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis developing during late pregnancy. *J Dermatol* 2017;44:e44-e45.
20. Hayakawa T, Hirako Y, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Ishii N, Karashima T, Kaneda M, Oyu Y, Tateishi C, Sugawara K, Yonamine A, Shinkuma S, Shimizu H, Fukano H, Shimozato K, Nguyen NT, Marinkovich MP, Tsuruta D, Hashimoto T. Unique mouse monoclonal antibodies reactive with maturation-related epitopes on type VII collagen. *Exp Dermatol* 2017; 26:811-819.

21. Cho Z, Konishi E, Kanemaru M, Isohisa T, Arita T, Kawai M, Tsutsumi M, Mizutani H, Takenaka H, Ozawa T, Tsuruta D, Katoh N, Asai J. Podoplanin expression in peritumoral keratinocytes predicts aggressive behavior in extramammary Paget's disease. *J Dermatol Sci* 2017;87:29-35.
22. Kono M, Fukai K, Shimizu N, Nagao J, Takeichi T, Tsuruta D, Sugiura K, Akiyama M. Punctate palmoplantar keratoderma type 1 with a novel AAGAB frameshift mutation: intrafamilial phenotype variation due to ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e175-e176.
23. Tohda R, Nakagawa K, Okabayashi A, Shimizu N, Watanabe D, Imanishi H, Tsuruta D. Three cases of herpetic folliculitis caused by varicella-zoster virus: immunohistochemical analysis. *J Dermatol* 2017;44:1333-1334.
24. Shiratori T, Sowa-Osako J, Fukai K, Tsuruta D. Severe stomatitis with a deep buccal ulcer associated with an allergic reaction to methyl methacrylate used for dental treatment. *Contact Dermatitis* 2017;77:406-407.
25. 氏家英之, 岩田浩明, 山上 淳, 名嘉真武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江 渉, 藤本 亘, 天谷雅行, 清水 宏, 類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン作成委員会. *日本皮膚科学会雑誌* 2017;127:1483-1521.
26. 鶴田大輔. 自己免疫性水疱症における免疫抑制剤の使用. *日本皮膚科学会雑誌* 2017;127:2091-2095.
27. 西田麻里奈, 山中美佳, 深井和吉, 鶴田大輔. 顔面の腫脹を契機に発見された AIDS 関連型 Kaposi 肉腫の 1 例. *皮膚の科学* 2017;16:248-253.
28. 岡村玲子, 峠岡理沙, 北村佳美, 大狩慶治, 若林祐輔, 服部淳子, 益田浩司, 加藤則人, 立石千晴, 鶴田大輔. 抗 BP180 粘膜類天疱瘡の 1 例. *皮膚の科学* 2017;16:254-259.
29. 越智沙織, 寺前彩子, 進藤翔子, 田原真由子, 高橋 彩, 深井和吉, 鶴田大輔, 片山一郎. 乾燥性皮膚疾患に対する低刺激肌着の検討. *皮膚の科学* 2017;16:266-273.
30. 田中康之, 上原慎司, 楠谷 尚, 野間直樹, 米澤栄里, 大迫順子, 小澤俊幸, 鶴田大輔. Leukonychia (白色爪) および Koilonychia (匙状爪) を伴った多発性 Trichilemmal cyst の家族例. *皮膚の科学* 2017;16:328-336.
31. 大霜智子, 中川浩一, 長廻 隼, 岡林 綾, 今西久幹, 鶴田大輔. 草刈り機の金属片による lymphocytoma cutis の 1 例. *臨床皮膚科* 2017;71:147-150.
32. 深井和吉, 大磯直毅, 川口雅一, 佐藤美保, 堀田喜裕, 種村 篤, 金田真理, 川上民裕, 西村栄美, 林 思音, 山下英俊, 錦織千佳子, 佐野栄紀, 片山一郎, 鈴木民夫, 眼皮膚白皮症診療ガイドライン作成委員会. *日本皮膚科学会雑誌* 2017;127:133-135.
33. 山中美佳, 立石千晴, 鶴田大輔. 自己免疫性水疱症. *皮膚科の臨床* 2017;59:812-821.
34. 名嘉真武国, 川村みゆき, 鶴田大輔. 悪性黒色腫? 色素性母斑? それとも… . *日本医事新報* 2017;4857:5-6.
35. 立石千晴, 鶴田大輔. 水疱症の痒み. *Visual Dermatology* 2017;16:1064-1065.
36. 松村泰宏, 大迫順子, 楠谷 尚, 大霜智子, 柳原茂人, 鶴田大輔. 足底に生じた色素性 Spitz 母斑. *皮膚病診療* 2017;39:69-72.
37. 堤 美穂, 峠岡理沙, 中川有夏, 上田有希子, 張 財源, 益田浩司, 加藤則人, 立石千晴, 鶴田大輔, 橋本 隆. 抗ラミニン $\gamma 1$ 類天疱瘡の 1 例. *臨床皮膚科* 2017;71:37-42.
38. 楠谷 尚, 加茂理英, 大迫順子, 鶴田大輔. 非典型的な臨床像をとり, 結膜病変を合併した内眼角部色素細胞性母斑. *Skin Surgery* 2017;26:87-89.
39. 安水真規子, 黒岡定浩, 鶴田大輔. 重症虚血肢による皮膚潰瘍に対して経皮的血管形成術後に陰圧閉鎖療法を用いて骨癒合が得られた 1 例. *臨床皮膚科* 2017;71:583-586.
40. 加茂理英, 楠谷 尚, 鶴田大輔. 同側の鼠径部と腋窩部にリンパ節転移を伴った側腹部エクリン汗孔癌. *Skin Surgery* 2017;26:115-119.
41. 岡林 綾, 東田理恵, 清水奈美, 中川浩一, 大迫順子. Eccrine angiomatous hamartoma. *皮膚病診療* 2017;39:1149-1152.

視覚病態学

1. Yasui A, Yamamoto M, Hirayama K, Shiraki K, Theisen-Kunde D, Brinkmann R, Miura Y, Kohno T. Retinal sensitivity after selective retina therapy (SRT) on patients with central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:243-254.
2. 白木邦彦. 神経線維腫症 1 型 (von Recklinghausen 病). 飯田知弘, 近藤峰生, 石龍鉄樹編. 眼底疾患パーフェクトアトラス. 初版. 東京: 文光堂, 2017. pp. 166-167.
3. 大石奈津子, 河野剛也, 原田翔平, 上江田信彦, 白木邦彦. 一過性網膜虚血に伴った傍中心窩急性中間層黄斑症の 1 例. *臨床眼科* 2017;71:1569-1574.
4. 井上祥子, 河野剛也, 平林倫子, 趙 晃国, 白木邦彦. 特発性傍中心窩急性中間層黄斑症 Paracentral acute middle maculopathy (PAMM) の一例. *眼科臨床紀要* 2017;10:664-668.

5. 白木邦彦. 硝子体の臨床的様相. 日本の眼科 2017;88:1288-1291.
6. 安宅伸介, 河野剛也. 外傷 - 野球ボールが眼に当たって前房出血した患者への対応について教えてください -. あたらしい眼科(臨時増刊) 2017;34:80-83.

耳鼻咽喉病態学

1. Maruyama Y, Inoue K, Mori K, Goral K, Shimamoto R, Otsuka T, Iguchi H, Okazaki M, Nakagawa M. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as predictors of wound healing failure in head and neck reconstruction. *Acta Otolaryngol* 2017;137:106-110.
2. Takita H, Takeshita T, Shimono T, Tanaka H, Iguchi H, Hashimoto S, Kuwae Y, Ohsawa M, Miki Y. Cystic lesions of the parotid gland: radiologic-pathologic correlation according to the latest World Health Organization 2017 Classification of Head and Neck Tumours. *Jpn J Radiol* 2017;35:629-647.
3. 井口広義. 上咽頭癌 nasopharyngeal carcinoma (NPC). 福井次矢, 高木 誠, 小室一成編. 今日の治療指針. 初版. 東京: 医学書院, 2017. pp. 1489-1490.
4. 井口広義. 頭頸部悪性リンパ腫の診断と治療. 日本臨床 (増刊号 2). 2017;75:570-574.
5. 河端志保, 中村安孝, 松下直樹, 高橋克之, 高橋典子, 西川武司, 井口広義, 永山勝也. 頭頸部癌における化学放射線療法に伴う粘膜障害に対するオピオイド疼痛管理. 日本緩和医療薬学雑誌 2017;10:13-18.
6. Kasakura-Kimura N, Masuda M, Mutai H, Masuda S, Morimoto N, Ogahara N, Misawa H, Sakamoto H, Saito K, Matsunaga T. WFS1 and GJB2 mutations in patients with bilateral low-frequency sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2017;127:E324-E329.
7. 阪本浩一. ケミカルメディエーター遊離抑制剤はどのような患者の治療に有効か. アレルギー性鼻炎患者に点鼻用血管収縮薬はどのように使用すれば良いか. 鼻アレルギーフロンティア 2017;17:22-23.
8. 阪本浩一. 症状からみた対応と病院に送るタイミング -咳-. *JOHNS* 2017;33:617-621.
9. 阪本浩一, 大津雅秀. 耳鼻咽喉科外来を「言葉の問題」を主訴に受診した小児の現況と問題点. 音声言語医学 2017;58:171-176.
10. 阪本浩一. 頸・顔・口・首の異常 -首のふくらみ-. 周産期医学 2017;47:1113-1116.
11. 高野さくらこ, 阪本浩一, 坂下哲史, 岡本幸美, 小杉祐季, 井口広義. ムコ多糖症の聴覚障害. *Otology Japan* 2017;27:706-712.
12. Okazaki E, Matsushita N, Tashiro M, Shirataki Y, Ishii K, Hosono M, Oishi M, Teranishi Y, Iguchi H, Miki Y. Efficacy and toxicity profiles of two chemoradiotherapies for stage II laryngeal cancer - a comparison between late course accelerated hyper fractionation (LCAHF) and conventional fractionation (CF). *Acta Otolaryngol* 2017;137:883-887.
13. 岩崎成仁, 善本知広. エンドトキシンを引き金とした IgE 非依存性鼻炎症状の誘導. アレルギー 2017;66:936-944.
14. 岩崎成仁, 阪本浩一. 好酸球. 鼻アレルギーフロンティア 2017;17:74-76.
15. 寺西裕一, 河相裕子, 山本祐輝, 大石賢弥, 横田知衣子, 桑江優子, 大澤政彦, 井口広義. 経鼻内視鏡下に摘出した上咽頭明細胞癌の 1 例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2017;89:753-758.

脳神経外科学

1. 高見俊宏, 内藤堅太郎, 山縣 徹, 大畑建治. Goel-Harms 法 -C1 lateral mass-C2 screw fixation. 脊椎脊髄ジャーナル 2017;30:23-29.
2. 内藤堅太郎, 高見俊宏, 川上太一郎, 大畑建治. 頭蓋頸椎移行部の脊髄硬膜動静脈瘻に対する直達手術 -選択的色素動注法的重要性-. 脳神経外科ジャーナル 2017;26:226-231.
3. 高見俊宏, 内藤堅太郎, 山縣 徹, 大畑建治. 脊髄髄内腫瘍の手術 -手術安全性・正確性を最適化するための万策-. 脳神経外科ジャーナル 2017;26:333-340.
4. 下川宣幸, 佐藤英俊, 城坂佳佑, 中川智弘, 高見俊宏. 頸椎椎弓根スクリュー (CPS) 刺入精度の変遷 -ナビゲーションシステムを中心に-. 脊椎外科 2017;31:59-66.
5. 山縣 徹, 高見俊宏, 内藤堅太郎, 中西勇太, 西嶋脩悟, 大畑建治. 頸椎前方椎間除圧固定術の適応・基本手技と手術成績. 脊椎外科 2017;31:87-89.
6. 長濱篤文, 内藤堅太郎, 山縣 徹, 大畑建治, 高見俊宏. 脊髄円錐・馬尾神経鞘腫における臨床的特徴と手術成績. 脊椎外科 2017;31:93-95.
7. 吉村政樹, 高見俊宏, 田上雄大, 鶴田 慎, 一ノ瀬努, 鶴野卓史. 緊張型頭痛患者における頸部圧痛点と頸椎 X 線による頸部筋骨格系評価. 脊椎外科 2017;31:96-98.

8. 内藤堅太郎, 高見俊宏, 山縣 徹, 大畑建治. 脊髄癒着性くも膜炎に対する手術成績. *Journal of Spine Research* 2017;8:1255-1260.
9. 内藤堅太郎, 高見俊宏, 山縣 徹, 大畑建治. 脊髄腫瘍 (髄外) 手術における体位工夫. *脊椎脊髄ジャーナル* 2017;30:1021-1026.
10. 高見俊宏, 内藤堅太郎, 山縣 徹, 大畑建治. 髄内腫瘍の手術を最適化するための脊髄切開経路の選択. *脊椎脊髄ジャーナル* 2017;30:1079-1084.
11. 後藤剛夫. 錐体斜台部腫瘍に対する経椎体到達法. *脳神経外科* 2017;45:175-186.
12. 金城雄太, 三橋 豊, 早崎浩司, 大畑建治. 糖原病 1a 型に破裂脳動脈瘤を合併した 1 例. *脳卒中* 2017;39:287-291.
13. 永田 崇, 三橋 豊, 川上太一郎, 杉野敏之, 井上 剛, 大畑建治. 症候性頸動脈狭窄症に対するステント留置術後に小脳塞栓症をきたした 1 例. *脳卒中の外科* 2017;45:483-487.
14. 森迫拓貴, 渡部祐輔, 中条公輔, 後藤浩之, 後藤剛夫, 大畑建治. 脳幹部橋海綿状血管腫に対する経椎体到達法の有用性. *脳卒中の外科* 2017;45:260-265.
15. Naito K, Yamagata T, Nagahama A, Kawahara S, Ohata K, Takami T. Surgical management of solitary nerve sheath tumor originating around the epiconus or conus medullaris: a retrospective case analysis based on neurological function. *Neurosurg Rev* 2017;41:275-283.
16. Takami T, Naito K, Yamagata T, Kawahara S, Ohata K. Surgical outcomes of posterolateral sulcus approach for spinal intramedullary tumors: tumor resection and functional preservation. *World Neurosurg* 2017;108:15-23.
17. Yamagata T, Naito K, Yoshimura M, Ohata K, Takami T. Influence of prevertebral soft tissue swelling on dysphagia after anterior cervical discectomy and fusion using a rectangular titanium stand-alone cage. *J Craniovertebr Junction Spine* 2017;8:179-186.
18. Takami T, Naito K, Yamagata T, Shimokawa N, Ohata K. Benefits and limitations of indocyanine green fluorescent image-guided surgery for spinal intramedullary tumors. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2017;13:746-754.
19. Tsuyuguchi N, Terakawa Y, Uda T, Nakajo K, Kanemura Y. Diagnosis of brain tumors using amino acid transport PET imaging with 18F-fluciclovine: a comparative study with L-methyl-¹¹C-methionine PET imaging. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2017;5:85-94.
20. Bohoun CA, Terakawa Y, Goto T, Tanaka S, Kuwae Y, Ohsawa M, Morisako H, Nakajo K, Sato H, Ohata K, Yokoo H. Schwannoma-like tumor in the anterior cranial fossa immunonegative for Leu7 but immunopositive for Schwann/2E. *Neuropathology* 2017;37:265-271.
21. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Shuto T, Akabane A, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Aoyama H. A multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901 Study Update): irradiation-related complications and long-term maintenance of mini-mental state examination scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:31-40.
22. Sato H, Terakawa Y, Uda T, Abe J, Higashiyama S, Ohata K, Tsuyuguchi N. Characteristics of L-methyl-¹¹C-methionine accumulation in recurrent and progressive diffuse astrocytoma. *Osaka City Medical Journal* 2017;63:77-84.

整形外科

1. Okano T, Inui K, Sugioka Y, Sugioka K, Matsumura Y, Takahashi S, Tada M, Mamoto K, Wakitani S, Koike T, Nakamura H. High titer of anti-citrullinated peptide antibody is a risk factor for severe carotid atherosclerotic plaque in patients with rheumatoid arthritis: the TOMORROW study. *Intl J Rheum Dis* 2017;20:949-959.
2. Okano T, Inui K, Tada M, Sugioka Y, Mamoto K, Wakitani S, Koike T, Nakamura H. Loss of lean body mass affects low bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis - results from the TOMORROW study. *Mod Rheumatol* 2017;27:946-952.
3. Mamoto K, Inui K, Okano T, Sugioka Y, Tada M, Koike T, Nakamura H. Incidence rate of falls and its risk factors in patients with rheumatoid arthritis compared to controls: four years of the TOMORROW study. *Mod Rheumatol* 2017;27:8-14.
4. Okano T, Inui K, Tada M, Sugioka Y, Mamoto K, Wakitani S, Koike T, Nakamura H. High frequency of vertebral fracture and low bone quality in patients with rheumatoid arthritis-results from TOMORROW study. *Mod Rheumatol* 2017;27:398-404.
5. Hoshi M, Oebisu N, Ieguchi M, Ban Y, Takami M, Nakamura H. Clinical features of soft tissue sarcoma presenting intra-tumour haematoma: case series and review of the literature. *Int Orthop* 2017;41:203-209.

6. Konishi E, Nakashima Y, Mano M, Tomita Y, Kubo T, Araki N, Morii E, Yoshikawa H, Haga H, Toguchida J, Ueda T, Osawa M, Hoshi M, Inoue T, Aono M, Yanagisawa A. Chondroblastoma of extra-craniofacial bones: clinicopathological analyses of 103 cases. *Pathol Int* 2017;67:495-502.
7. Takigami J, Hashimoto Y, Yamasaki S, Terai S, Nakamura H. A case of asymptomatic bilateral massive pulmonary embolism after arthroscopic multiple knee ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25:260-262.
8. Yamasaki S, Hashimoto Y, Takigami J, Terai S, Takahashi S, Nakamura H. Risk factors associated with knee joint degeneration after arthroscopic reshaping for juvenile discoid lateral meniscus. *Am J Sports Med* 2017;45:570-577.
9. Terai S, Hashimoto Y, Orita K, Yamasaki S, Takigami J, Shinkuma T, Teraoka T, Nishida Y, Takahashi M, Nakamura H. The origin and distribution of CD68, CD163, and α SMA⁺ cells in the early phase after meniscal resection in a parabiotic rat model. *Connect Tissue Res* 2017;58:562-572.
10. Minoda Y, Hata K, Goto K, Itohara T, Nakamura H. Sequentially annealed highly cross-linked polyethylene reduced in vivo wear particle generation in total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2017;25:2309499017718909.
11. Minoda Y, Hata K, Ikebuchi M, Mizokawa S, Ohta Y, Nakamura H. Comparison of in vivo polyethylene wear particles between mobile- and fixed-bearing TKA in the same patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25:2887-2893.
12. Minoda Y, Sugama R, Ohta Y, Nakamura H. Impingement of the patellar component against the tibial post after posterior stabilized and constrained TKA: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2017;137:861-865.
13. Minoda Y, Yamamura K, Sugimoto K, Mizokawa S, Baba S, Nakamura H. Detection of bone defects around zirconium component after total knee arthroplasty. *Knee* 2017;24:844-850.
14. Nakamura S, Minoda Y, Nakagawa S, Kasoya Y, Takemura S, Kobayashi A, Mizokawa S, Ohta Y, Itokazu M, Takahashi S, Yamamura K, Nakamura H. Clinical results of alumina medial pivot total knee arthroplasty at a minimum follow-up of 10 years. *Knee* 2017;24:434-438.
15. Ueyama H, Matsui Y, Minoda Y, Matsuura M, Nakamura H. Using accelerometer-based portable navigation to perform accurate total knee arthroplasty bone resection in Asian patients. *Orthopedics* 2017;40:e465-e472.
16. Yamamura K, Minoda Y, Mizokawa S, Ohta Y, Sugama R, Nakamura S, Ueyama H, Nakamura H. Novel alignment measurement technique for total knee arthroplasty using patient specific instrumentation. *Arch Orthop Trauma Surg* 2017;137:401-407.
17. Yokoi T, Uemura T, Kazuki K, Onode E, Shintani K, Okada M, Nakamura H. Low second to fourth digit ratio in Dupuytren disease. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7801.
18. Hidaka N, Uemura T, Nakamura H. Successful conservative treatment outcomes and clinical characteristics of congenital hypoplasia of the extensor tendon central slip. *J Hand Surg Eur* 2017;42:295-300.
19. Kumamoto K, Iguchi T, Ishida R, Uemura T, Sato M, Hirotsune S. Developmental downregulation of LIS1 expression limits axonal extension and allows axon pruning. *Biol Open* 2017;6:1041-1055.
20. Yamada K, Abe Y, Satoh S, Yanagibashi Y, Hyakumachi T, Masuda T. A novel diagnostic parameter, foraminal stenotic ratio using three-dimensional magnetic resonance imaging, as a discriminator for surgery in symptomatic lumbar foraminal stenosis. *Spine J* 2017;17:1074-1081.
21. Takahashi S, Hoshino M, Takayama K, Iseki K, Sasaoka R, Tsujio T, Yasuda H, Sasaki T, Kanematsu F, Kono H, Toyoda H, Nakamura H. Time course of osteoporotic vertebral fractures by magnetic resonance imaging using a simple classification: a multicenter prospective cohort study. *Osteoporos Int* 2017;28:473-482.
22. Takahashi S, Hoshino M, Tsujio T, Terai H, Suzuki A, Namikawa T, Kato M, Matsumura A, Takayama K, Nakamura H. Risk factors for cognitive decline following osteoporotic vertebral fractures: a multicenter cohort study. *J Orthop Sci* 2017;22:834-839.
23. Takahashi S, Buser Z, Cohen JR, Roe A, Myhre SL, Meisel HJ, Brodke DS, Yoon ST, Park JB, Wang JC, Youssef JA. Complications related to the recombinant human bone morphogenetic protein 2 use in posterior cervical fusion. *Clin Spine Surg* 2017;30:E1269-E1273.
24. Takahashi S, Lord EL, Hayashi T, Cohen JR, Lao L, Yao Q, Suzuki A, Nakamura H, Wang JC. Radiologic factors associated with the dynamic change of dural sac diameter in lumbar spine: a Kinematic MRI study. *Clin Spine Surg* 2017;30:E827-E832.
25. Hayashi K, Terai H, Toyoda H, Suzuki A, Hoshino M, Tamai K, Ohyama S, Nakamura H. Incidence of pleural fluid and its associated risk factors after posterior spinal fusion in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42:603-609.

26. Hayashi K, Toyoda H, Terai H, Suzuki A, Hoshino M, Tamai K, Ohyama S, Nakamura H. Cervical lordotic alignment following posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis: reciprocal changes and risk factors for malalignment. *J Neurosurg Pediatr* 2017;19:440-447.
27. Hayashi K, Suzuki A, Abdullah AS, Terai H, Yamada K, Hoshino M, Toyoda H, Takahashi S, Tamai K, Ohyama S, Javid A, Suhrab RM, Hasib MM, Nakamura H. Mechanical stress induces elastic fibre disruption and cartilage matrix increase in ligamentum flavum. *Sci Rep* 2017;7:13092.
28. Tamai K, Kato M, Konishi S, Matsumura A, Hayashi K, Nakamura H. Facet effusion without radiographic instability has no effect on the outcome of minimally invasive decompression surgery. *Global Spine J* 2017;7:21-27.
29. Tamai K, Terai H, Suzuki A, Toyoda H, Hoshino M, Takahashi S, Hayashi K, Ohyama S, Nakamura H. Anterior cervical discectomy and fusion provides better surgical outcomes than posterior laminoplasty in elderly patients with C3-4 level myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42:548-555.
30. Tamai K, Suzuki A, Takahashi S, Akhgar J, Rahmani MS, Hayashi K, Ohyama S, Nakamura H. The incidence of nerve root injury by high-speed drill can be reduced by chilled saline irrigation in a rabbit model. *Bone Joint J* 2017;99-B:554-560.
31. Suzuki A, Daubs MD, Hayashi T, Ruangchainikom M, Xiong C, Phan K, Scott TP, Wang JC. Magnetic resonance classification system of cervical intervertebral disk degeneration: its validity and meaning. *Clin Spine Surg* 2017;30:E547-E553.
32. 家口 尚, 星 学, 大戎直人, 高松聖仁, 中村博亮. 重粒子線治療後, 長期経過観察した3例の四肢悪性腫瘍. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2017;60:57-58.
33. 大戎直人, 星 学, 家口 尚, 伴 祥高, 中村博亮. 類骨骨腫に対するRFAの経時的画像変化を確認できた1例. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2017;60:859-860.
34. 高田尚輝, 青野勝成, 伴 祥高, 嶋谷彰芳, 日高典昭. Solitary fibrous tumor (SFT) の画像所見の検討. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2017;60:77-78.
35. 西田洋平, 橋本祐介, 山崎真哉, 瀧上順誠, 寺井彰三郎, 寺岡貴徳, 新熊孝文, 中村博亮. MRI-T2 マッピングを用いた外側円板状半月に対する術前後の軟骨評価. *JOSKAS* 2017;42:60-61.
36. 西田洋平, 橋本祐介, 山崎真哉, 瀧上順誠, 寺井彰三郎, 寺岡貴徳, 新熊孝文, 中村博亮. MRI-T2 マッピングを用いた外側円板状半月に対する術前後の半月評価. *JOSKAS* 2017;42:64-65.
37. 橋本祐介, 山崎真哉, 瀧上順誠, 寺井彰三郎, 中村博亮. 外側半月板水平断裂に対する半月縫合術の臨床成績. *JOSKAS* 2017;42:78-79.
38. 寺岡貴徳, 橋本祐介, 寺井彰三郎, 西田洋平, 中村博亮. 解剖学的前十字靭帯二重束再建術における脛骨側骨孔位置とMRI移植腱信号変化の関係. *JOSKAS* 2017;42:140-141.
39. 池田樹広, 橋本祐介, 谷内政俊, 瀧上順誠, 中井秀和, 勝谷洋文, 富原朋弘, 島田永和, 中村博亮. 脛骨外側関節面に生じた離断性骨軟骨炎に関節鏡視下逆行性骨軟骨柱移植を施行した一例. *JOSKAS* 2017;42:408-409.
40. 濱 峻平, 平川義弘, 間中智哉, 市川耕一, 松田淑伸, 清水勇人, 伊藤陽一, 中村博亮. 陳旧性上腕骨大結節骨折に対する鏡視下骨接合術の有用性. *肩関節* 2017;41:464-467.
41. 間中智哉, 伊藤陽一, 市川耕一, 平川義弘, 松田淑伸, 清水勇人, 中村博亮. 鏡視下腱板修復術におけるスーチャーブリッジ法と骨孔法の治療成績比較. *肩関節* 2017;41:528-531.
42. 松田淑伸, 間中智哉, 伊藤陽一, 市川耕一, 平川義弘, 清水勇人, 中村博亮. 変形性肩鎖関節症に対する鏡視下鎖骨遠位端切除術の術後5年での臨床成績と画像評価. *肩関節* 2017;41:545-548.
43. 平川義弘, 間中智哉, 伊藤陽一, 池淵充彦, 中島重義, 市川耕一, 松田淑伸, 清水勇人, 中村博亮. リバース型人工肩関節置換術術後の経時的動態解析. *肩関節* 2017;41:581-585.
44. 洲 謙 亮, 箕田行秀, 大田陽一, 中村博亮, 小林章郎, 溝川滋一, 原口圭司, 高橋信太郎. THA後の術後疼痛管理-関節周囲多剤カクテル療法vs硬膜外ブロック-. *日本関節病学会誌* 2017;36:107-111.
45. 上村卓也, 岡田充弘, 横井卓哉, 新谷康介, 斧出絵麻, 中村博亮. 神経鞘腫による末梢神経の電気生理学的変化. *末梢神経* 2017;28:73-77.
46. 鈴木亨暢. 転移性脊椎腫瘍に対する椎体形成術の有用性. *整形外科最小侵襲ジャーナル* 2017;84:43-49.
47. 星 学. 骨軟部. 日本癌治療学会編. 小児, 思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン. 2017年版. 東京: 金原出版, 2017. pp. 147-149.

形成外科学

1. 辻尾 元, 柏木伸一郎, 羽多野隆治, 浅野有香, 後藤 航, 高田晃次, 野田 論, 高島 勉, 小野田尚佳, 元村尚嗣, 平川弘聖, 大平雅一. 再建乳房から局所再発を来した乳癌の1例. 癌と化学療法 2017;44:1056-1058.
2. 嶺尾万莉, 元村尚嗣, 坂原大亮, 藤井奈穂. 早期治癒・早期退院をなし得た多発褥瘡の1例. 創傷 2017;8:69-75.
3. 小川 令, 元村尚嗣. ケロイドの外科的治療 -手術だけでは再発するが, 手術直後から2～3回の放射線照射で再発予防が可能-. 日本医事新報 2017;4851:61.
4. 元村尚嗣, 出口綾香, 岩崎理恵, 嶺尾万莉. 前頭部. 形成外科 2017;60:264-271.
5. 元村尚嗣, 橋川和信. 皮膚悪性黒色腫の外科的治療における最近の進歩 -局所・所属リンパ節の制御と整容性維持を外科的治療で施行する時代へ-. 日本医事新報 2017;4849:63-64.
6. 元村尚嗣. Recipient Bed Preparation を念頭においた耳下腺癌切除後の顔面神経即時再建. Facial N Res Jpn 2017;37:5-7.
7. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Noda S, Takashima T, Onoda N, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. BMC Cancer 2017;17:888.
8. Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Using TILs to predict therapeutic effect of chemotherapy (pertuzumab, trastuzumab, docetaxel) on HER2-positive breast cancer. Anticancer Res 2017;37:5623-5630.
9. Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Circulating tumor cell clusters-associated gene plakoglobin is a significant prognostic predictor in patients with breast cancer. Biomark Res 2017;12:19.
10. Tsujio G, Kashiwagi S, Hatano T, Asano Y, Goto W, Takada K, Noda S, Takashima T, Onoda N, Motomura H, Hirakawa K, Ohira M. A case of breast cancer with local recurrence in the reconstructed breast tissue. Gan To Kagaku Ryoho 2017;44:1056-1058.
11. 元村尚嗣. 皮膚以外の腫瘍と腫瘍性病変. 波利井清紀監修, 中塚貴志, 亀井 譲編, TEXT 形成外科学, 3 版, 東京: 南山堂, 2017. pp. 352-359.
12. 元村尚嗣. ケロイドと肥厚性瘢痕, 瘢痕拘縮の診断. 鈴木茂彦, 寺師浩人編. 創傷治療のすべて. 東京: 南江堂, 2017. pp. 272-277.
13. 元村尚嗣. 慢性創傷の治療. 武本佳昭編. 透析療法必須知識. 東京: 東京医学社, 2017. pp. 60-69.
14. 元村尚嗣. 頬部. 小川 令編. 局所皮弁. 顔面・頸部・体幹. 東京: 克誠堂出版, 2017. pp. 60-85.
15. 元村尚嗣. 鼻部. 小川 令編. 局所皮弁. 顔面・頸部・体幹. 東京: 克誠堂出版, 2017. pp. 86-109.

臨床医科学専攻・医療管理医学大講座

医薬品・食品効能評価学

総合医学教育学

1. Tochino Y, Fujioka M, Sakazaki H, Ikuno Y, Tochino R, Yoshii N, Shintaku H, Hirata K. Current usage and effectiveness of influenza medications and factors regarding the time taken to alleviate fever based on postcard questionnaire survey. J Gen Fam Med 2017;18:386-392.
2. Tochino Y, Asai K, Shuto T, Hirata K. Asthma-COPD overlap syndrome-Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in elderly patients and parameters for their differentiation. J Gen Fam Med 2017;18:5-11.
3. Toyoda H, Takahashi S, Hoshino M, Takayama K, Iseki K, Sasaoka R, Tsujio T, Yasuda H, Sasaki T, Kanematsu F, Kono H, Nakamura H. Characterizing the course of back pain after osteoporotic vertebral fracture: a hierarchical cluster analysis of a prospective cohort study. Arch Osteoporos 2017;12:82.
4. Toyoda H, Terai H, Yamada K, Suzuki A, Dohzono S, Matsumoto T, Nakamura H. Prevalence of diffuse idiopathic

skeletal hyperostosis in patients with spinal disorders. *Asian Spine J* 2017;11:63-70.

5. Namikawa H, Yamada K, Shibata W, Fujimoto H, Takizawa E, Niki M, Nakaie K, Nakamura Y, Oinuma KI, Niki M, Takemoto Y, Kaneko Y, Shuto T, Takeya H. Clinical characteristics and low susceptibility to daptomycin in *Enterococcus faecium* bacteremia. *Tohoku J Exp Med* 2017;243:211-218.
6. Namikawa H, Takemoto Y, Kainuma S, Umeda S, Makuuchi A, Fukumoto K, Kobayashi M, Kinuhata S, Isaka Y, Toyoda H, Kamata N, Tochino Y, Hiura Y, Morimura M, Shuto T. Addison's disease caused by tuberculosis with atypical hyperpigmentation and active pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 2017;56:1843-1847.
7. Namikawa H, Yamada K, Fujimoto H, Oinuma KI, Tochino Y, Takemoto Y, Kaneko Y, Shuto T, Takeya H. Clinical characteristics of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a tertiary hospital. *Intern Med* 2017;56:1807-1815.
8. Namikawa H, Takemoto Y, Umeda S, Kobayashi M, Kinuhata S, Kamata N, Morimura M, Hosono M, Takeya H, Shibata T, Shuto T. Recurrent high fever due to intestinal bacteria-associated bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2017;65:1764-1765.
9. Makuuchi A, Takemoto Y, Okamura H, Nakane T, Namikawa H, Fukumoto K, Kobayashi M, Kinuhata S, Morimura M, Hirohashi K, Hino M, Shuto T. Favorable effects of motivational interviewing and support in a patient with schizophrenia and alcohol abuse. *J Gen Fam Med* 2017;18:271-274.
10. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H, Yukawa T, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Analysis of the risk factors of surgery after endoscopic balloon dilation for small intestinal strictures in crohn's disease using double-balloon endoscopy. *Intern Med* 2017;56:2245-2252.
11. Uemura R, Murakami Y, Hashimoto A, Sawada A, Otani K, Taira K, Hosomi S, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Taguchi YH, Fujiwara Y. Expression of serum exosomal and esophageal microRNA in rat reflux esophagitis. *Int J Mol Sci* 2017;18(8).
12. Shimada S, Watanabe T, Nadatani Y, Otani K, Taira K, Hosomi S, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Fujiwara Y. Clinical factors associated with positive capsule endoscopy findings in patients with obscure gastrointestinal bleeding: a single-center study. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1219-1223.
13. Fujikawa Y, Tominaga K, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Postprandial symptoms felt at the lower part of the epigastrium and a possible association of pancreatic exocrine dysfunction with the pathogenesis of functional dyspepsia. *Intern Med* 2017;56:1629-1635.
14. Nagami Y, Shiba M, Ominami M, Sakai T, Minamino H, Fukunaga S, Sugimori S, Tanaka F, Kamata N, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Single locoregional triamcinolone injection immediately after esophageal endoscopic submucosal dissection prevents stricture formation. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e75.
15. Yamagami H, Nishida Y, Nagami Y, Hosomi S, Yukawa T, Otani K, Tanaka F, Taira K, Kamata N, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Fujiwara Y. A comparison of short-term therapeutic efficacy between infliximab and tacrolimus for moderate to severe ulcerative colitis. *Rom J Intern Med* 2017;55:151-157.
16. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H, Yukawa T, Otani K, Nagami Y, Tanaka F, Taira K, Kamata N, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting loss of response to infliximab in ulcerative colitis. *PLoS One* 2017;12:e0169845.
17. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, Shimada S, Nadatani Y, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion* 2017;95:22-28.
18. Kobayashi T, Hishida A, Tanaka H, Nuki Y, Bamba S, Yamada A, Fujii T, Shinzaki S, Yokoyama Y, Yoshida A, Ozeki K, Ashizuka S, Kamata N, Nanjo S, Kakimoto K, Nakamura M, Matsui A, Yamauchi R, Takahashi S, Tomizawa T, Yoshino T, Hibi T. Real-world experience of anti-tumor necrosis factor therapy for internal fistulas in Crohn's disease: a retrospective multicenter cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:2245-2251.
19. Hayashi K, Suzuki A, Abdullah Ahmadi S, Terai H, Yamada K, Hoshino M, Toyoda H, Takahashi S, Tamai K, Ohya S, Javid A, Suhrab Rahmani M, Hasib MM, Nakamura H. Mechanical stress induces elastic fibre disruption and cartilage matrix increase in ligamentum flavum. *Sci Rep* 2017;7:13092.
20. Dohzono S, Toyoda H, Takahashi S, Suzuki A, Terai H, Nakamura H. Restrictions of cervical flexion after laminoplasty increase in the mechanical stress at the occipitocervical junction in non-rheumatoid arthritis patients. *J Clin Neurosci* 2017;45:187-192.
21. Takahashi S, Hoshino M, Takayama K, Iseki K, Sasaoka R, Tsujio T, Yasuda H, Sasaki T, Kanematsu F, Kono H, Toyoda H,

- Nakamura H. Time course of osteoporotic vertebral fractures by magnetic resonance imaging using a simple classification: a multicenter prospective cohort study. *Osteoporos Int* 2017;28:473-482.
22. Rahmani MS, Terai H, Akhgar J, Suzuki A, Toyoda H, Hoshino M, Tamai K, Ahmadi SA, Hayashi K, Takahashi S, Nakamura H. Anatomical analysis of human ligamentum flavum in the cervical spine: special consideration to the attachments, coverage, and lateral extent. *J Orthop Sci* 2017;22:994-1000.
 23. Hayashi K, Toyoda H, Terai H, Suzuki A, Hoshino M, Tamai K, Ohyama S, Nakamura H. Cervical lordotic alignment following posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis: reciprocal changes and risk factors for malalignment. *J Neurosurg Pediatr* 2017;19:440-447.
 24. Dohzono S, Toyoda H, Matsumura A, Terai H, Suzuki A, Nakamura H. Clinical and radiological outcomes after microscopic bilateral decompression via a unilateral approach for degenerative lumbar disease: minimum 5-year follow-up. *Asian Spine J* 2017;11:285-293.
 25. Tamai K, Terai H, Suzuki A, Toyoda H, Hoshino M, Takahashi S, Hayashi K, Ohyama S, Nakamura H. Anterior cervical discectomy and fusion provides better surgical outcomes than posterior laminoplasty in elderly patients with C3-4 level myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42:548-555.
 26. Hayashi K, Terai H, Toyoda H, Suzuki A, Hoshino M, Tamai K, Ohyama S, Nakamura H. Incidence of pleural fluid and its associated risk factors after posterior spinal fusion in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42:603-609.
 27. Akhgar J, Terai H, Rahmani MS, Tamai K, Suzuki A, Toyoda H, Hoshino M, Ikebuchi M, Ahmadi SA, Hayashi K, Nakamura H. Anatomical analysis of the relation between human ligamentum flavum and posterior spinal bony prominence. *J Orthop Sci* 2017;22:260-265.
 28. Shibata M, Sato KK, Uehara S, Koh H, Kinuhata S, Oue K, Kambe H, Morimoto M, Hayashi T. Blood pressure components and the risk for proteinuria in Japanese men: The Kansai Healthcare Study. *J Epidemiol* 2017;27:505-510.
 29. 森村美奈, 野口 愛. 慢性骨盤痛. *心身医学* 2017;57:856-861.
 30. 竹本恭彦. 医療安全に配慮した多職種連携でのファシリテーター育成シナリオの作成 -職種間連携教育シナリオ作成. *新しい医学教育の流れ* 2017;16:277-278.
 31. 鎌田紀子, 渡辺憲治, 渡部公彦, 平田直人, 細見周平, 湯川知洋, 山上博一, 藤原靖弘. 全身性エリテマトーデス (SLE) を疑う腸病変. *消化器内視鏡* 2017;29:736-739.
 32. 豊田宏光, 星野雅俊, 高橋真治, 辻尾唯雄, 中村博亮. 高齢者の腰痛 -腰痛と骨粗鬆症性椎体骨折-. *臨床整形外科* 2017;52:1153-1158.
 33. 小林正宜. ワクチン (海外旅行を含む). *日本病院総合診療医学会雑誌* 2017;12:93-96.
 34. 並川浩己, 棚野吉弘. 肺炎予防. *日本病院総合診療医学会雑誌* 2017;13:34-36.
 35. 並川浩己, 竹本恭彦, 竹重友美, 奥 幸子, 幕内安弥子, 福本一夫, 小林正宜, 衣畑成紀, 豊田宏光, 鎌田紀子, 棚野吉弘, 森村美奈, 首藤太一. 看護学生1年生に対する情報通信技術を活用した事前授業とシミュレータ演習を合体したブレンド型授業導入の試み. *日本プライマリ・ケア連合学会誌* 2017;40:192-194.
 36. 幕内安弥子, 竹本恭彦. 医師のプロフェッショナルアイデンティティ形成 (PIF) を考える -Professionalism から Professional Identity Formation (PIF)-. *新しい医学教育の流れ* 2017;16:177-179.
 37. 石川和信, 小林 元, 菅原亜紀子, 諸井陽子, 小松弘幸, 廣橋一裕, 首藤太一. シミュレーション医学教育に関する全国アンケート調査 2016. *医学教育* 2017;48:305-310.
 38. 竹本恭彦, 並川浩己, 片岡由美, 幕内安弥子, 井上佳世, 小林正宜, 木村亜未, 衣畑成紀, 阿部美佐子, 棚野吉弘. 各種臨床検査の理論と演習. 錦織 宏編. 看護師特定行為研修 共通科目テキストブック 臨床推論. 1版. 大阪: メディカルレビュー社, 2017. pp. 84-114.

臨床感染制御学

1. Sato K, Oinuma KI, Niki M, Yamagoe S, Miyazaki Y, Asai K, Yamada K, Hirata K, Kaneko Y, Kakeya H. Identification of a novel *Rhizopus*-specific antigen by screening with a signal sequence trap and evaluation as a possible diagnostic marker of mucormycosis. *Med Mycol* 2017;55:713-719.
2. Nishikawa H, Fukuda Y, Mitsuyama J, Tashiro M, Tanaka A, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K. In vitro and in vivo antifungal activities of T-2307, a novel arylamidine, against *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1709-1713.

3. Yamada K, Namikawa H, Fujimoto H, Nakaie K, Takizawa E, Okada Y, Fujita A, Kawaguchi H, Nakamura Y, Abe J, Kaneko Y, Takeya H. Clinical characteristics of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal bacteremia in a tertiary hospital. *Intern Med* 2017;56:781-785.
4. Namikawa H, Yamada K, Fujimoto H, Oinuma KI, Tochino Y, Takemoto Y, Kaneko Y, Shuto T, Takeya H. Clinical characteristics of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a tertiary hospital. *Intern Med* 2017;56:1807-1815.
5. Nakamura S, Miyazaki T, Izumikawa K, Takeya H, Saisho Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S. Efficacy and safety of intravenous peramivir compared with oseltamivir in high-risk patients infected with influenza A and B viruses: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx129.
6. Yamada K, Nakaie K, Takizawa E, Namikawa H, Fujimoto H, Okada Y, Fujita A, Nakamura Y, Abe J, Kaneko Y, Takeya H. Clinical and molecular characteristics of university hospital patients from whom multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains were isolated. *Osaka City Medical Journal* 2017;63:1-8.
7. Namikawa H, Takemoto Y, Umeda S, Kobayashi M, Kinuhata S, Kamata N, Morimura M, Hosono M, Takeya H, Shibata T, Shuto T. Recurrent high fever due to intestinal bacteria-associated bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2017;65:1764-1765.
8. Namikawa H, Yamada K, Shibata W, Fujimoto H, Takizawa E, Niki M, Nakaie K, Nakamura Y, Oinuma KI, Niki M, Takemoto Y, Kaneko Y, Shuto T, Takeya H. Clinical characteristics and low susceptibility to daptomycin in *Enterococcus faecium* bacteremia. *Tohoku J Exp Med* 2017;243:211-218.
9. 掛屋 弘. ニューモシスティス症. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成編. 今日の治療指針, 東京: 医学書院, 2017. pp. 220-221.
10. 櫻井紀宏, 中村安孝, 山田康一, 時政定雄, 西川武司, 新宅治夫, 永山勝也, 掛屋 弘. 小児の発熱性好中球減少症におけるバンコマイシンの有効性と安全性に関する検討. *日本病院薬剤師会雑誌*. 2017;53:176-180.
11. 掛屋 弘. 真菌感染症 カンジダ症. 日本感染症学会編. 感染症専門医テキスト. 改訂第2版. 東京: 南江堂, 2017. pp. 1144-1147.
12. 藤本寛樹, 掛屋 弘. ガイドラインとアムホテリシンBリボソーム製剤: 国内外のガイドラインでの位置づけと今後の展望. *感染と抗菌薬* 2017;20:1:67-72.
13. 掛屋 弘. ムーコル症 (接合菌症). 矢崎義雄総編. 内科学. 11版. 東京: 朝倉書店, 2017. pp. 293.
14. 掛屋 弘, 山田康一, 藤本寛樹. 侵襲性肺アスペルギルス症の第一選択薬は? *呼吸器ジャーナル* 2017;65:482-489.
15. 掛屋 弘, 山田康一, 藤本寛樹, 瀬戸俊之. 麻疹患者来院に由来した職員の院内麻疹発症, その対策を考える. *Modern Media* 2017;63:164-169.
16. 山田康一, 掛屋 弘. 呼吸器感染症における吸入療法の意義. *呼吸器感染症 呼吸器疾患診断治療アプローチ 2*. 三嶋理晃, 藤田次郎編集. 東京: 中山書店, 2017. pp. 333-335.
17. 柴多 渉, 掛屋 弘. 麻疹・風疹について -彼を知り己を知れば百戦殆うからず-. *感染と消毒* 2017;24:98-104.

医療安全管理学

1. 山口 (中上) 悦子. 学習する病院組織を育てる -よりよい医療の質と安全を求めて-. *システム/制御/情報* 2017;61:233-239.
2. 山口 (中上) 悦子, 鈴木理恵子, 宮坂真紀子, 山野雅之, 伊澤 敏. 医療現場における芸術の意義についての一考察 -佐久総合病院訪問記-. *アートミーツケア* 2017;8:44-47.
3. 宮坂真紀子, 山口 (中上) 悦子, 鈴木理恵子, 山野雅之. 日本の医療現場における Art and Design に関する基礎調査 -現状把握を目的としたインタビュー調査を通して-. *アートミーツケア* 2017;8:17-33.
4. 小松 友, 山口 (中上) 悦子, 川端秀治, 仲谷達也. 病院の施設管理に必要とされるアートとデザイン. *アートミーツケア* 2017;8:34-44.

医療統計学

1. Kaneko H, Hara M, Mizutani K, Yoshiyama M, Yokoi K, Kabata D, Shintani A, Kitamura T. Improving outcomes of witnessed out-of-hospital cardiac arrest after implementation of International Liaison Committee on Resuscitation 2010 consensus: a nationwide prospective observational population-based study. *J Am Heart Assoc* 2017;6(8). pii:e004959.
2. Tada S, Ikebe K, Kamide K, Gondo Y, Inomata C, Takeshita H, Matsuda KI, Kitamura M, Murakami S, Kabayama M, Oguro R, Nakama C, Kawai T, Yamamoto K, Sugimoto K, Shintani A, Ishihara T, Arai Y, Masui Y, Takahashi R, Rakugi H, Maeda Y. Relationship between atherosclerosis and occlusal support of natural teeth with mediating effect of

atheroprotective nutrients: from the SONIC study. *PLoS One* 2017;12:e0182563.

3. Yokoi K, Hara M, Ueda Y, Yamamoto K, Ota K, Kabata D, Kitamura T, Sakata Y, Shintani A. Epidemiological and outcome data in Japanese patients with deep vein thrombosis with and without malignancy. *Heart Vessels* 2017;32:1469-1477.
4. Kitahara M, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Shintani A, Akita T, Sawa Y. Biodegradable vs nonbiodegradable cardiac support device for treating ischemic cardiomyopathy in a canine heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017;29: 51-61.
5. Sonoda M, Shoji T, Kuwamura Y, Okute Y, Naganuma T, Shima H, Motoyama K, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Shioi A, Shimono T, Fujii H, Kabata D, Shintani A, Emoto M, Inaba M. Plasma homocysteine and cerebral small vessel disease as possible mediators between kidney and cognitive functions in patients with diabetes mellitus. *Sci Rep* 2017;7:4382.
6. Yoshida S, Fukushima S, Miyagawa S, Nakamura T, Yoshikawa Y, Hata H, Saito S, Yoshioka D, Domae K, Kashiya N, Yamamoto K, Shintani A, Nakatani S, Toda K, Sawa Y. Mitral valve structure in addition to myocardial viability determines the outcome of functional mitral regurgitation after coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2017;81:1620-1627.
7. Yamamoto K, Ota K, Akiya I, Shintani A. A pragmatic method for transforming clinical research data from the research electronic data capture “REDCap” to Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) Study Data Tabulation Model (SDTM): development and evaluation of REDCap2SDTM. *J Biomed Inform* 2017:65-76.
8. Yokoi K, Hara M, Ueda Y, Sumitsuji S, Awata M, Salah YK, Kabata D, Shintani A, Sakata Y. Ideal guiding catheter position during bilaterally engaged percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2017;119:1518-1524.
9. Ishikawa H, Hara M, Ryuge M, Takafuji J, Youmoto M, Akira M, Nagasaka Y, Kabata D, Yamamoto K, Shintani A. Efficacy and safety of super selective bronchial artery coil embolisation for haemoptysis: a single-centre retrospective observational study. *BMJ Open* 2017;7:e014805.
10. Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I. Efficacy and safety of topical sirolimus therapy for facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2017;153:39-48.
11. Arisawa A, Watanabe Y, Tanaka H, Takahashi H, Matsuo C, Fujiwara T, Fujimoto Y, Yamamoto K, Tomiyama N. Vessel-masked perfusion magnetic resonance imaging with histogram analysis improves diagnostic accuracy for the grading of glioma. *J Comput Assist Tomogr* 2017;41:910-915.
12. Takeuchi D, Kerdin A, Akeda Y, Chiranairadul P, Loetthong P, Tanburawong N, Areeratana P, Puangmali P, Khamisara K, Pinyo W, Anukul R, Samerchea S, Lekhalula P, Nakayama T, Yamamoto K, Hirose M, Hamada S, Dejsirilert S, Oishi K. Impact of a food safety campaign on *streptococcus suis* infection in humans in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2017;96: 1370-1377.
13. Nagami Y, Ominami M, Shiba M, Sakai T, Fukunaga S, Sugimori S, Otani K, Hosomi S, Tanaka F, Taira K, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Ishihara T, Yamamoto K, Fujiwara Y. Prediction of esophageal stricture in patients given locoregional triamcinolone injections immediately after endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2017; Aug. 13.
14. Ikeda M, Matsumoto H, Ogura H, Hirose T, Shimizu K, Yamamoto K, Maruyama I, Shimazu T. Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *J Crit Care* 2017;43:48-53.
15. Yamamoto K. Clinical research and biostatistics. *Brain Nerve* 2017;69:843-847. (In Japanese)

大阪市医学会雑誌 投稿規定

[平成 30 年 1 月 16 日 改正]

1. 投稿資格・条件

本誌への投稿は原則として投稿者・共著者を含め本会会員に限る。掲載論文はその内容が過去に他誌に掲載されたり、現在も掲載が予定されていないことを条件とする。投稿に際して著者（共著者全員を含む）は二重投稿でない旨を記した誓約書にサイン・捺印し添付する（見本参照）。なお、総説、講座等で、編集委員会が依頼する原稿についてはこの限りではない。

2. 論文の種類

1) 投稿論文

a. 原著論文 b. 短報 c. 症例報告の投稿を受け付ける。a. b. c. の振り分けについては、投稿者の希望をもとに編集委員会が決定する。

2) 依頼論文

a. 総説 b. 講座 c. 解説等を編集委員会が必要に応じて依頼する。依頼論文についても採否は編集委員会が決定する。

3. 論文原稿の留意事項

1) 書き方

原稿は原則としてワードプロセッサにて作成し、横書き、新仮名づかいの口語体とする。原稿のファイル形式は doc あるいは docx とする。用紙は A4 で上下左右 3 cm 程度余白をとり、1 行おきに空白を入れる。字の大きさは 12 ポイントとする。英文はすべて（抄録、図表、図表の説明、文献）ワードプロセッサを用いダブルスペースで原稿を作成する。外来語はカタカナで、外国語および外国人名は、原綴のまま明記すること。

2) 論文の構成

原著論文は、1) 表題、著者名、所属機関名、2) 要約、英文抄録、3) キーワード、4) 緒言、5) 対象と方法、6) 結果、7) 考察、8) 謝辞、9) 文献、10) 図・表とその説明の順序で構成し、各項目ごとにそれぞれ新しい用紙から記載する。通しページ番号をつける。

短報、症例報告は、図・表を含めて刷り上がり 4 頁以内（15 枚程度）にする。また、症例報告、総説の構成は原著論文に準ずる。

(1) 表題、著者名、所属機関

タイトルページに表題、著者名、所属機関名の順に記載し、それぞれの英文名をつける。

(2) 要約、英文抄録

要約は 800 字以内にまとめ、本文の前におく。研究目的、主な研究方法、具体的な結果を提示した知見ならびに結論を記載する。要約の前に 300 語程度の英文抄録をつける。英文抄録（その他、英文はすべて）は投稿前にネイティブ・スピーカーに校正を依頼し、英文校正したことを証明する書類（日付け・会社名・校正責任者名・電話番号・FAX 番号を記載したもの）を同時に提出のこと。なお、英文校正者名は論文の最後に記載すること。

(3) キーワード

キーワードは要約の後に英語および日本語それぞれ 3～5 語句以内を記載する。

(4) 略語

略語使用の場合は、略語を書き、それに続き正式名を記載する。（記載例）BMI; body mass index

(5) 原則として、本文の対象と方法、結果、考察には見出しをつけ（見出しに番号はつけない）、小見出しに番号を記載する場合は、1, 2, 3, …, 1), 2), 3), …, (1), (2), (3), …, a), b), c), …, の順序で使用する。

(6) 図・写真・表

a) 図・写真・表の形式は、図・写真は、JPG あるいは TIF 形式とする。表は xls あるいは xlsx 形式とする。

b) 図・写真・表は一括して末尾におき、裏面に著者名、Fig. ○, Table ○, というように一連番号および天地を記載する。写真はその他の Figure と通して Fig. ○, というように一連番号をつけ、厚手の白色紙に貼付すること。

c) 図・写真はそのまま製版できる鮮明なものとする。

d) 図・表およびその説明は英文とし、本文を参照せずに理解できるよう記載する。それぞれのタイトルおよび説明文は表は表と同じページに、図は別の用紙にまとめること。

e) 図・表の挿入位置は本文の右側余白に赤で記入する。

(7) 文献（見出しをつける）の記載は次の形式にする。

a) 文献は本文中への引用順とする。引用箇所の右肩に上付きで、文献番号 1), 2, 3), 3-5), のように記載する。

b) 雑誌名の略称は、原則として医学中央雑誌および PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) に準ずる。もし、PubMed にのっていない場合はフルタイトルを記載すること。また、著者名が多数の場合は、氏名は 3 人までとし、4 人目より“ほか”あるいは“et al”とする。

c) 雑誌の場合は、著者名（欧文著者名は姓、名の順に記載し、名はその頭文字で記載）。表題。雑誌名 出版年（西暦）；巻：頁（始頁-終頁）。の順とする。

単行本の場合には著者名。引用部分の題名。編者名。書名。版数。発行地：発行所。出版年（西暦）。pp. (始頁-終頁)。をつける。

（記載例）

〈雑誌〉

① 栗山一孝, 吉田真一郎, 今西大介ほか. JALSG における AML の化学療法-スコアリングシステムを用いた予後判定-. 臨床血液 1998;39:98-102.

② Ris soan MC, Soumelis V, Kadowaki N, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell

differentiation. Science 1999;283:1183-1186.

〈単行本〉

③中村恭一. 胃癌の構造. 2 版. 東京: 医学書院, 1990. pp. 35-45.

④Donaldson JA. Surgical anatomy of the temporal bone. 4th ed. New York: Raven Press, 1992. pp. 328.

⑤遠山尚孝, 馬場謙一. 過食の精神病理と精神力動. 下坂幸三編. 過食の病理と治療. 2 版. 東京: 金剛出版, 1991. pp. 33-62.

⑥Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, editors. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. pp. 597-615.

〈訳本の引用〉

⑦Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Deuticke: Leipzig, 1911 (飯田 眞, 下坂幸三, 保崎秀夫ほか訳. 早発性痴呆症または精神分裂病. 東京: 医学書院, 1974).

- (8) 度量衡の単位
国際単位を用い, 数字と単位の間は 1 文字空けること. (記載例) 5 mg
- (9) 原稿の送付
原稿は封筒表に「投稿原稿」と記載し, 正副 3 題 (2 題はコピー可), 図・写真・表各々 3 組 (写真のコピーは不可) と同一内容を記録した CD-R か DVD-R を添えて書留郵便で送付, または持参.
原稿送付先: 〒 545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 大阪市立大学医学部 学舎 12 階 大阪市医学会事務局宛 (TEL & FAX: 06-6645-3782)
- (10) 利益相反に関する開示書の提出について
投稿論文の研究について, 他者との利害関係の有無を記載した利益相反に関する開示書 (別紙規定書式) を提出すること.
- (11) 投稿原稿の CD-R・DVD-R の提出について
大阪市医学会に投稿する原稿と同一内容を記録した CD-R か DVD-R を添付する. なお, CD-R・DVD-R には著者名, タイトル, ソフトウエア (文章は Microsoft Word, 図は Adobe Photoshop, 表は Microsoft Excel が望ましい), ファイル形式を記載したラベルをつけること.
- (12) 投稿料金
投稿時に投稿料金として 1 万円を支払うこと. 投稿料金は原則として返金しない. 修正論文の再投稿の期限は 6 ヶ月以内とし, それを過ぎると新規扱いとなり投稿料金も発生する.
- (13) 著者校正
著者校正は 2 校 (初校・再校) までとし, 指定期限内に返却するものとする. 校正時に誤植以外の訂正, 変更, 削除, 挿入はさけること. 掲載原稿および CD-R・DVD-R は原則として返却しない.
- (14) 掲載料金
印刷費は著者の実費負担とする.
- (15) 別 冊
著者の希望により 50 部以上作成し, その費用は著者の負担とする. なお, 希望部数は予め原稿に記載するか著者校正の時に 50 部以上で申し込む.
- (16) 編集委員会より
論文内容を審査し, そのまま掲載することが不適当と認められた論文は, 書き直しを求めたり掲載を断ることがある.
- (17) 本投稿規定は, 本誌 67 巻より摘要する.

大阪市医学会編集委員会

編集委員長 池田 一雄

藤原 靖弘,	福島 若葉,	今中 基晴,	稲葉 雅章,	井上 幸紀,
河田 則文,	久保 正二,	三木 幸雄,	西口 幸雄,	大澤 政彦,
角 俊幸,	田中 正博,	鶴田 大輔		

(ABC 順)

誓約書

大阪市医学会雑誌

編集委員会殿

年 月 日

1. 下記投稿論文は、その内容が過去に他誌に掲載されておらず、現在も予定されておらず、投稿中でもありません。
2. 掲載された論文の著作権は、大阪市医学会に所属することを承諾します。

上記を誓約します。

論文名： _____

筆頭者名（自著、捺印）： _____

所属名 _____

共著者名（自著、捺印）

- | | |
|----|-----|
| 1. | 6. |
| 2. | 7. |
| 3. | 8. |
| 4. | 9. |
| 5. | 10. |

利益相反（conflict of interest）に関する開示書

本書類は、貴論文を理解する上で影響を受ける可能性のある、著者と他組織との関係について情報を開示する事を目的としており、貴論文の採否には影響しませんので、もし何らかの利益相反がある場合には、明記して下さい。なお、「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」には同一組織から1年間の総額で100万円を超える場合を「経済的利益関係」としていますので、この額を参考に開示して下さい。

大阪市医学会編集委員会

下記の当てはまる方の□にチェックをつけて頂き、必要事項をご記入下さい。

大阪市医学会編集委員会 殿

☐ 利益相反なし

下記投稿論文は、投稿者全員が当該論文の公表により利益を受ける可能性のある他者との間に、いかなる利益相反も有していません。

☐ 利益相反あり

下記投稿論文は、投稿者のうち1名あるいは複数名が、当該論文の公表により利益を受ける可能性のある他者との間に、下記の利益相反を有していることを開示いたします。内容（研究費の助成、その他のサポート、競合関係など）は下記のとおりです。

提出年月日： 年 月 日

論文名：

筆頭者所屬：

筆頭者氏名： _____ 印 _____

論文識別番号（付与されている場合）：

編 集 後 記

今年9月、医学部は外部の日本医学教育評価機構（JACME）の分野別認証の評価を受けたが、その結果の要旨は、「現状では、学修成果基盤型教育の構築などが十分でないこと、学修方略ごとの成績評価基準が統一されていないこと、教学IR機能がなく、教育上の課題におけるデータ収集が行われていないこと、プログラム評価が行われておらず、PDCAサイクルが実施されていないこと、などのきわめて重大な課題を多く残している。今後、課題の改善が必要であり、さらなる努力が求められる。」と大変厳しい評価が示された。7年間の認定を受けるところ、3年間の暫定認定で、次回は失敗が許されない状況となっている。

一方、10月に入り、明るい話題として今年のノーベル医学・生理学賞に京都大学、本庶佑特別教授が選出されたニュースが紙面を飾った。この30年間、次は、早石一門のどなたかが取る取ると言われ続けてきたが、ついに本命中の本命の本庶教授が選ばれた。免疫システムにブレーキをかける仕組みを発見し、それをがん治療に応用することで、これまでとは全く異なるタイプの第4のがん治療法を開発したことが受賞理由となった。これで日本のノーベル賞受賞者数は26名、医学・生理学賞に限っても5名となった。万博誘致を進める関西にとっても誠に喜ばしい出来事であり、関西の生命科学、健康科学分野のよりいっそうの発展に市大医学部の貢献も是非期待されるところである。

さて、大阪市医学会雑誌は今年、第67巻の発刊となりました。一昨年より新たなころみとして、新任教授の先生方に総説を寄稿していただいております。今回は、4名の教授より総説を寄稿していただきましたが、和文雑誌への投稿は年々減少しております。医学会員の皆様には、是非、英文雑誌とともに和文雑誌への投稿をお願いして編集後記とさせていただきます。

(和文雑誌編集委員長；池田一雄)

大 阪 市 医 学 会 雑 誌

第 67 巻

平成 30 年 12 月 20 日 印刷

平成 30 年 12 月 25 日 発行

発 行 者 大 畑 建 治

編 集 者 池 田 一 雄

発 行 所 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

郵便番号 545-8585

大阪市立大学医学部内 学舎 12 F

大 阪 市 医 学 会

印 刷 所 大阪市西区江戸堀2-1-13

あさひ高速印刷株式会社