日本医科大学医学会雑誌

第17巻 2021年4月 第2号

目次	INDEX
■ 橘桜だより	
パンデミックに打ち勝つ,更なる学問交流を	横堀 將司 36
● 定年退職教授記念講演会要旨	
神経伝達物質研究の歩みと展望	鈴木 秀典 38
造血器腫瘍の分子生物学黎明期より成長期の研究に携わって	猪口 孝一 45
精神医学と分子イメージング	大久保善朗 54
不育症学とともに歩んで	竹下 俊行 63
◆ 綜説	
全身麻酔薬と周術期管理:microRNAを介した機序	石川 真士 72
● 論説	
臨床現場における薬剤師の役割(9):	長野 槙彦 他 81
救命救急センターにおける専任薬剤師の抗菌薬適正使用支援の取り組み	
● 話	
研究者への社会的要請と自由な発想	森田 林平 88
● JNMSのページ	
Journal of Nippon Medical School Vol. 87, No. 2 Summary	90

令和3年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

令和3年2月15日

会員各位

日本医科大学医学会 会 長 弦 間 昭 彦

下記のとおり、日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します.

1. 応募規定

- (1) 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待しうる研究を対象とします。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限ります。
- (2) 応募者(グループで応募する場合には研究代表者)は、応募締切日現在、本会会員歴3年以上、満45歳以下とし、個人またはグループとします。

2. 申込方法

応募者は、大学院教授、または本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学及び付置施設の専任の教授(臨床教授・診療教授を含む)からの推薦書を添え、所定の申請書類(電子データ*1を含む)に必要事項を記入のうえ、お申し込みください。

- 3. 締切期日 令和3年5月14日(金)
- **4. 申込先** 〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号 日本医科大学医学会事務局*²

5. その他

- (1) 選考については、選考委員会を設けて選考をいたします. (授賞内定期日は令和3年7月下旬の予定です.)
- (2) 授賞者には、賞状・副賞及び記念品の贈呈がありますので、授賞式に出席のうえ授賞研究内容を講演いただきます.

(授賞式は、9月4日(土)に開催予定の「第89回日本医科大学医学会総会」にて行う予定です。)

- (3) 総会での記念講演の英文抄録は、本会機関誌「Journal of Nippon Medical School」に掲載いたします。ポイントとなる図表とともに後日提出してください。
- *1 書類は、本会ホームページから出力してください.

(https://www.nms.ac.jp/ma/)

*2 原本は、日本医科大学医学会事務局(大学院棟地下1階)までご提出ください。

上記お問い合わせ先 医学会事務局 小久保 電話 03-3822-2131 (内線 5111) FAX 03-5814-6765 E-mail manms@nms.ac.jp



パンデミックに打ち勝つ, 更なる学問交流を

横堀將司

日本医科大学大学院医学研究科 救急医学分野 大学院教授

2020年4月より前任の編集副主幹であった吉田寛大学院教授より引き継ぎ、Journal of Nippon Medical School (JNMS) および日本医科大学医学会雑誌(以下、日医大医会誌)の編集副主幹を引き継がせていただきました、横堀將司と申します。大役を仰せつかり改めて身が引き締まる思いです。日本医科大学医学会と日医大医会誌の発展のため、誠心誠意取り組みます。読者の方々におかれましては、どうか引き続きのご指導ご鞭撻をお願い申し上げます。

さて、日本国内で初めて新型コロナウイルス感染症が確認された昨年の1月以降、私たちの生活は大きく変わってしまいました。待ち望んでいたオリンピック・パラリンピックも延期となり、開催されるのかも不透明な状況。 GDP 成長率は戦後最悪に、社会の閉塞感が否めない日常になってしまいました。

医学の日常も大きく変わってしまいました. 急性期診療からリハビリテーション, 慢性期に至る患者さんのケアにおいて, あるいは緻密な研究活動においても, 多職種で連携しチームで医学を発展させていく姿勢は, 医学の進歩に貢献するわれわれの本来のあるべき姿といえます. しかしこのコロナ禍では, そのさまざまなフェーズで変化を求められています.

いわゆる "密"を回避することで感染症の蔓延は予防されているのかもしれません。一方でこれまで行われてきたカンファレンスや学会、ハンズオンコースなどの中止によって、われわれの "知識の連携" の糸をも断ち切られてしまっているように感じます。

新型コロナウイルス感染症は、今後も第四波、第五波とわれわれの生活と医療に影響を与え続けるでしょう. "ウィズコロナ・ポストコロナ"の時代には、この憎き感染症と闘いながら、共存していかなくてはなりません。われわれには、常に環境に順応しフレキシブルに活動できるよう、そのための変革が迫られています。ゆえに、ともに研究成果やトピックスを共有しうる日医大医会誌の重要性は、今まで以上に高まっていると言えます。





どんな困難があろうとも、私たちは学問を決して止めてはならないのです.

苦境を乗り越えてより強い医療を築き上げるため、そして日医大医会誌のさらなる発展のために、どうかご支援をお願い申し上げます。会員・読者の皆さまにおかれましても、引き続き積極的なご執筆・ご査読のご協力の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

(受付: 2021年2月5日)



鈴木 秀典 大学院教授

略歴

1980年3月	東京医科歯科大学医学部卒業	1995年7月	日本医科大学薬理学講座 講師
1980年6月	東京医科歯科大学医学部附属病院	1998年4月	日本医科大学薬理学講座 助教授
	小児科 医員 (研修医)	2001年12月	日本医科大学薬理学講座 教授
1982年4月	東京医科歯科大学大学院医学研究科(内	2012年4月	日本医科大学大学院 医学研究科薬理
	科学系小児科学専攻)入学		学分野 大学院教授(改組)
1986年3月	東京医科歯科大学大学院医学研究科		日本医科大学大学院 医学研究科長
	修了(学位取得 医学博士)		(2012年4月~2019年3月)
1986年4月	東京医科歯科大学医学部附属病院	2015年12月	学校法人日本医科大学 理事
	小児科 医員	2018年4月	学校法人日本医科大学 常任理事
1987年6月	武蔵野赤十字病院小児科 副部長	2019年4月	学校法人日本医科大学 常務理事
1989年10月	東京医科歯科大学医学部薬理学講座	2021年3月	日本医科大学定年退職
	助手		

主な研究領域

神経薬理学

所属学会

日本薬理学会 (評議員) 日本臨床スポーツ医学会 (評議員) 日本疼痛学会(代議員) 日本神経科学学会

主催学会

第137回日本薬理学会関東部会(2017年)

社会活動

厚生労働省薬事・食品衛生審議会専門委員 独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員 スポーツ庁スポーツ審議会委員 独立行政法人日本スポーツ振興センタースポーツ振興 事業助成審査委員会委員 財団法人日本アンチ・ドーピング機構理事 公益財団法人日本アンチ・ドーピング機構理事・会長 World Anti-Doping Agency, List Committee 委員 World Anti-Doping Agency, Health, Medical & Research Committee 委員

記念講演会要旨

神経伝達物質研究の歩みと展望

鈴木 秀典

薬理学分野

はじめに

神経細胞と神経細胞を含む近接する効果器との情報伝達を担う化学物質は神経伝達物質と呼ばれている. 神経系において多くの神経伝達物質が働いていることは、現在では当然のように考えられているが、1960 年代初めには、確立された物質としてはアセチルコリンとノルアドレナリンのみであった。一般に、ある生体内物質が神経伝達物質であることを確立するには、1) その候補物質が神経細胞中に含まれること、2) 特定の神経細胞を刺激することで放出されること、3) 候補物質の作用と神経刺激による効果が同じであること、4) 拮抗薬で両方の効果が抑制されること、5) 不活性化過程が存在すること、が挙げられる。こうした基準を満たす神経伝達物質候補を電気生理学および生化学的手法によって同定する試みが20世紀半ばから続けられた。1980 年代以降は、分子生物学的手法の画期的な進歩によって、多くの神経伝達物質とその受容体が実体をもって明らかにされた。これらの基礎研究を通して現在治療に活用されている多くの薬物が生まれることになる。

ここでは、哺乳類のペプチド性神経伝達物質として初めて同定されたサブスタンス P(substance P, SP)を取り上げて、基礎から臨床まで、筆者の研究を含めて概観する。

神経伝達物質としてのサブスタンスP

SP は 1931 年 von Euler と Gaddum によって血圧下降を惹き起こし、平滑筋を収縮させる物質(正確には SP を含む抽出物)として発見されていたが、神経伝達物質としての機能どころか、構造さえも決定されていなかった. 脊髄の前根と後根の抽出物質の化学組成の違いに着目し、1953 年に Lembeck は SP 様物質が一次感覚神経の伝達物質であろうという仮説を提出していたが、その後発展しなかった.1971 年に Chang と Leeman によって SP の構造が決定されたことで研究が飛躍的に進んだ.1974 年、東京医科歯科大学の大塚正徳博士らは SP がラット脊髄で強力な興奮作用を示すことを見出した.続いて、後根刺激で SP が放出されること、後角の一次求心性線維終末中に存在することを明らかにし、神経伝達物質である証拠を積み重ねた.しかしながら、その後しばらく SP の不活性化機構については、とくに生体における電気生理学的な応答に関して十分な証拠が得られなかった.1994 年、筆者らは電気生理学と生化学の手法を用いて、SP が複数の内因性ペプチダーゼで分解されて不活性化されることを、新生ラット脊髄後根の電気刺激による実験およびカプサイシン刺激による SP の放出実験から証明した.これによって、SP が神経伝達物質の基準を満たし、哺乳類における神経伝達物質であることが厳密な意味で明らかになった. SP とともにタキキニンと呼ばれるファミリーを形成する、ニューロキニン A neurokinin A (NKA)、ニューロキニン B neurokinin B (NKB)、が日本の複数のグループによって、同定されている.

タキキニン受容体

京都大学の中西重忠博士らのグループは、1987年に電気生理学と分子生物学を組み合わせた画期的手法によって SP 受容体(NK₁ 受容体)のクローニングに成功し、さらに NKA と NKB にそれぞれ親和性の高い NK₂、NK₃ 受容 体を見出した。新生ラット脊髄では SP の作用と NK₁ 受容体拮抗薬の効果にミスマッチがみられたことから、筆者 らは第4の受容体があるのではないかと考え、中西博士らと共同研究を行った。しかしながら、新しい受容体は見出せず、現在まで他のグループからも報告はなされていない。

In situ hybridization や免疫組織化学の発展を通して、タキキニンや受容体の分布がわかってきた。予想されていたように、一次求心性線維の中で、侵害刺激を伝える無髄の C 線維と有髄の $A\delta$ 線維の一部に SP が含まれている。 NK_1 と NK_2 受容体は脊髄後角の神経細胞に発現しており、一次求心性線維中枢端から放出された SP は痛覚伝達に関わると考えられる。末梢においては一次求心性線維末梢端から放出され、皮膚の血管内皮細胞や免疫細胞の NK_1

受容体に作用し、神経原性炎症を惹起する。したがって、 NK_1 および NK_2 受容体拮抗薬が新規鎮痛薬となる可能性が期待された。

受容体拮抗薬の臨床応用研究

臨床応用に向けたタキキニン受容体拮抗薬の開発研究にとっての大きな転機の一つは、1991年の非ペプチド性 NK₁ 受容体拮抗薬の開発である。これを契機に実用化に向けた研究、とくに新しい鎮痛薬の開発が飛躍的に進むと 思われた。しかしながら、動物では鎮痛効果がみられるものの、臨床試験で有効性を示す拮抗薬は現在でも得られていない。薬物の中枢移行は確認されており、明確な理由は不明である。一方、タキキニンが中枢神経系から末梢 組織まで広く発現し、様々な生理機能を生体内において引き起こしていることから、多方面にわたる臨床応用研究が進められるようになる。筆者らは、恐怖や不安にかかわる中枢神経領域である扁桃体において、タキキニンが GABA 作動性神経伝達を修飾することを見出した。拮抗薬の受容体親和性がげっ歯類とヒトで異なるため、臨床応用を見据えて、京都大学霊長類研究所の林基治博士と共同研究し、アカゲザルのタキキニン受容体のクローニングと脳内分布を検討した。ヒトと同様の薬理学的特性を有する受容体 NK₁と NK₃が大脳辺縁系に分布することを明らかにし、これらの受容体関連薬が神経精神疾患の治療薬となりえることを示した。

近年、ヒトの生体において中枢神経系の薬物動態あるいは薬理作用を調べる手法が、positron emission tomography(PET)あるいは functional MRI(fMRI)によって確立し、薬物開発に使われている。そこで、筆者らは本学精神・行動医学大久保善朗博士および放射線医学総合研究所分子イメージング研究センターの須原哲也博士との共同研究で PET 用の放射性 NK₁ 受容体トレーサーを開発し、アカゲザルとヒトで生体における NK₁ 受容体の可視化に成功した。さらに、筆者らは健常者を対象に NK₁ 受容体拮抗薬アプレピタントの報酬機能に対する効果について fMRI を用いて検討し、報酬予測時の側坐核での blood oxygen level-dependent(BOLD)信号が、アプレピタント単回投与でプラセボに比べ減少することを見出した。すなわち、報酬系機能障害に関わる神経精神疾患に対して、NK₁ 受容体拮抗薬が治療薬となりうると考えられる。

神経精神疾患への拮抗薬の応用がいまだ開発段階である一方、嘔吐反射のネットワークにおいて、末梢(腸管の迷走神経)および中枢神経系(最後野、孤束核および迷走神経運動核)に NK₁ 受容体が発現し、拮抗薬が嘔吐反射を抑制することが明らかとなった。こうした研究結果を基に、抗悪性腫瘍薬投与に伴う遅発期を含む消化器症状(悪心、嘔吐)に対する治療薬として、アプレピタントとホスアプレピタントが臨床で用いられている。

神経伝達物質研究の展望

筆者らはSPを標的とした鎮痛薬の開発を端緒として、難治性疼痛の一つである神経障害性疼痛の研究を進めた. タキキニンだけでなく神経栄養因子やタンパク質をコードしない非コード RNA などの疼痛病態における役割について検討してきた. 末梢神経損傷によって、非コード RNA の1種である microRNA が後根神経節において発現変動し、Na⁺や K⁺チャネルのサブユニット発現を調節し、疼痛の発症・維持に関与することを見出した. microRNA は産生される細胞内で作用するだけでなく、細胞外へ放出され、近傍もしくは遠隔の細胞に働くことが近年わかってきている. 筆者らも、培養細胞系を用いて一次感覚神経も非コード RNA を放出することを確認している. また、変形性膝関節症モデルラットにおいて、microRNA が滑膜細胞から放出され、関節を神経支配している一次求心性線維に作用し、疼痛を惹起することを見出した. すなわち、非コード RNA は新たな細胞間コミュニケーションの伝達物質として機能することが明らかにされつつある. 20世紀に始まったアミノ酸やペプチドなどの神経伝達物質研究が、非コード RNA などの核酸を含めた幅広い情報伝達物質研究へと発展していくことが期待される.

おわりに

以上のように、2つの世紀にわたって神経系における伝達物質研究は大きく変わっている。基礎と臨床は並行して、時に交差し、時に離れて進んではいるが、前世紀の基礎研究が現在の多くの臨床応用を生み出している。多くの研究者は時代の流れの中で、流れに影響されながら研究を進めている。しかし、川の流れが滞留することなく次の流れを生むように、ささやかな個々の研究が新たな医療に繋がっていけば望外の喜びであろう。

最後に、研究を導いてくださった恩師、共に研究を行い、あるいは研究を支えてくれた、先輩、同僚、共同研究者、学生、ポストドクターの皆様、自由な研究の場を与えてくださった日本医科大学に深く感謝申し上げます.

主たる研究業績

1.	Simple and sensitive assay of dopamine β -hydroxylase in human cerebrospinal fluid by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection	J Chromatogr	1985	341	176—181
2.	Developmental change of dopamine $\beta\text{-hydroxylase}$ activity in cerebrospinal fluid of epileptic and non-epileptic children	J Neural Transm Gen Sect	1990	80	225—230
3.	Serotonergic fibers induce a long-lasting inhibition of monosynaptic reflex in the neonatal rat spinal cord	Neuroscience	1992	47	521—531
4.	Muscarinic excitatory and inhibitory mechanisms involved in afferent fiber-evoked depolarization of motoneurons in the neonatal rat spinal cord	Br J Pharmacol	1993	110	61—70
5.	Pharmacological characteristics of tachykinin receptors mediating acetylcholine release from neonatal rat spinal cord	Eur J Pharmacol	1993	241	105—110
6.	Involvement of enzymatic degradation in the inactivation of tachykinin neurotransmitters in neonatal rat spinal cord	Br J Pharmacol	1994	113	310—316
7.	Characteristics of substance P-evoked release of amino acids from neonatal rat spinal cord	Neuroscience	1995	68	577—584
8.	Enzymatic inactivation of enkephalin neurotransmitters in the spinal cord of the neonatal rat	Neurosci Res	1997	28	261—267
9.	Prominent expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in human skeletal muscle	J Comp Neurol	1998	402	303—312
10.	Differential effects of wortmannin on the release of substance P and amino acids from the isolated spinal cord of the neonatal rat	Br J Pharmacol	1998	125 1	1661—1668
11.	Up-regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression in regenerating muscle fibers in neuromuscular diseases	Neurosci Lett	1998	257	165—167
12.	Decreased expression of glial cell line-derived neurotrophic factor signaling in rat models of neuropathic pain	Br J Pharmacol	2003	140 1	1252—1260
13.	Neural differentiation of adipose-derived stem cells isolated from GFP transgenic mice	Biochem Biophys Res Commun	2005	333	116—121
14.	Distribution and pharmacological characterization of primate NK-1 and NK-3 tachykinin receptors in the central nervous system of the rhesus monkey	Br J Pharmacol	2006	147	316—323
15.	Locomotor activity correlates with modifications of hippocampal mossy fiber synaptic transmission	Eur J Neurosci	2006	24 1	1867—1873
16.	Expression changes of cation chloride cotransporters in the rat spinal cord following intraplantar formalin	Neurosci Res	2006	56	435—440
17.	Dopamine selectively potentiates hippocampal mossy fiber to CA3 synaptic transmission	Neuropharmacology	2007	52	552—561
18.	In vivo mapping of substance P receptors in brains of laboratory animals by high-resolution imaging systems	Synapse	2007	61	205—215
19.	The prolonged analgesic effect of epidural ropivacaine in a rat model of neuropathic pain	Anesth Analg	2008	106	313—320
20.	Involvement of neural cell adhesion molecule signaling in glial cell line-derived neurotrophic factor-induced analgesia in a rat model of neuropathic pain	Pain	2008	137	378—388
21.	Prenatal dexamethasone exposure affects anxiety-like behaviour and neuroendocrine systems in an age-dependent manner	Neurosci Res	2008	60	364—371
22.	Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia	Schizophr Res	2008	101	58—66
23.	Chronic fluoxetine bidirectionally modulates potentiating effects of serotonin on the hippocampal mossy fiber synaptic transmission	J Neurosci	2008	28 6	5272—6280
24.	Increase in hemokinin-1 mRNA in the spinal cord during the early phase of a neuropathic pain state	Br J Pharmacol	2008	155	767—774
25.	Quantitative analysis of NK_1 receptor in the human brain using PET with $^{18}\text{F-FE-SPA-RQ}$	J Nucl Med	2008	49 1	1749—1755

26.	Modulatory effects of serotonin on GABAergic synaptic transmission and membrane properties in the deep cerebellar nuclei	J Neurophysiol	2009	101 1361—1374
27.	Cerebral activation associated with speech sound discrimination during the diotic listening task: An fMRI study	Neurosci Res	2010	67 65—71
28.	Reversal of hippocampal neuronal maturation by serotonergic antidepressants	Proc Natl Acad Sci USA	2010	107 8434—8439
29.	A local anesthetic, ropivacaine, suppresses activated microglia via a nerve growth factor-dependent mechanism and astrocytes via a nerve growth factor-independent mechanism in neuropathic pain	Mol Pain	2011	7 2
30.	Modulatory effects of serotonin on glutamatergic synaptic transmission and long-term depression in the deep cerebellar nuclei	Neuroscience	2011	172 118—128
31.	A subset of μ -opioid receptor-expressing cells in the rostral ventromedial medulla contribute to thermal hyperalgesia in experimental neuropathic pain	Neurosci Res	2011	70 35—43
32.	Behavioral destabilization induced by the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine	Mol Brain	2011	4 12
33.	Overexpression of GDNF in the uninjured DRG exerts analgesic effects on neuropathic pain following segmental spinal nerve ligation in mice	J Pain	2011	12 1130—1139
34.	Intra-articular administration of tachykinin NK, receptor antagonists reduces hyperalgesia and cartilage destruction in the inflammatory joint in rats with adjuvant-induced arthritis	Eur J Pharmacol	2011	668 163—168
35.	Distribution and pharmacological characterization of primate NK-2 tachykinin receptor in the central nervous system of the <i>rhesus</i> monkey	Neurosci Lett	2011	503 23—26
36.	Chronic fluoxetine selectively upregulates dopamine D ₁ -like receptors in the hippocampus	Neuropsychopharma- cology	2012	37 1500—1508
37.	Activation of NK_1 receptors in the locus coeruleus induces analgesia through noradrenergic-mediated descending inhibition in a rat model of neuropathic pain	Br J Pharmacol	2012	166 1047—1057
38.	Hemokinin-l gene expression is upregulated in microglia activated by lipopolysaccharide through NF-κB and p38 MAPK signaling pathways	PLoS One	2012	7 e32268
39.	Early intervention with fluoxetine reverses abnormalities in the serotonergic system and behavior of rats exposed prenatally to dexamethasone	Neuropharmacology	2012	63 292—300
40.	Electrophysiological and pharmacological properties of GABAergic cells in the dorsal raphe nucleus	J Physiol Sci	2013	63 147—154
41.	Acute NK_1 receptor antagonist administration affects reward incentive anticipation processing in healthy volunteers	Int J Neuropsychopharmacol	2013	16 1461—1471
42.	Corticosterone facilitates fluoxetine-induced neuronal plasticity in the hippocampus	PLoS One	2013	8 e63662
43.	Nerve injury-induced upregulation of miR-21 in the primary sensory neurons contributes to neuropathic pain in rats	Biochem Biophys Res Commun	2013	435 176—181
44.	miR-7a alleviates the maintenance of neuropathic pain through regulation of neuronal excitability	Brain	2013	136 2738—2750
45.	Occupancy of serotonin transporter by tramadol: a positron emission tomography study with $[^{11}\mathrm{C}]$ DASB	Int J Neuropsychopharmacol	2014	17 845—850
46.	In vivo activity of modafinil on dopamine transporter measured with positron emission tomography and $[^{18}F]$ FE-PE2I	Int J Neuropsychopharmacol	2014	17 697—703
47.	Effect of mazindol on extracellular dopamine concentration in human brain measured by PET	Psychopharmacology	2014	231 2321—2325
48.	Modafinil augments brain activation associated with reward anticipation in the nucleus accumbens	Psychopharmacology	2014	231 3217—3228
49.	Glial cell line-derived neurotrophic factor-mediated enhancement of noradrenergic descending inhibition in the locus coeruleus exerts prolonged analgesia in neuropathic pain	Br J Pharmacol	2015	172 2469—2478

50.	miR-15b mediates oxaliplatin-induced chronic neuropathic pain through BACE1 downregulation	Br J Pharmacol	2017	174	386—395
51.	Modafinil enhances alerting-related brain activity in attention networks	Psychopharmacology	2017	234 2	2077—2089
52.	Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice	Sci Adv	2017	3	e1603001
53.	MicroRNA cluster miR-17-92 regulates multiple functionally related voltage-gated potassium channels in chronic neuropathic pain	Nat Commun	2017	8	16079
54.	Differential effects of neonatal SSRI treatments on hypoxia- induced behavioral changes in male and female offspring	Neuroscience	2017	360	95—105
55.	Developmental changes in serotonergic modulation of GABAergic synaptic transmission and postsynaptic GABAareceptor composition in the cerebellar nuclei	Cerebellum	2018	17	346—358
56.	Critical roles of serotonin-oxytocin interaction during the neonatal period in social behavior in 15q dup mice with autistic traits	Sci Rep	2018	8	13675
57.	Bupropion increases activation in nucleus accumbens during anticipation of monetary reward	Psychopharmacology	2019	236 3	3655—3665
58.	Targeting extracellular miR-21-TLR7 signaling provides long-lasting analgesia in osteoarthritis	Mol Ther Nucleic Acids	2020	19	199—207
59.	Change in serotonergic modulation contributes to the synaptic imbalance of neuronal circuit at the prefrontal cortex in the 15q11-13 duplication mouse model of autism	Neuropharmacology	2020	165	107931
60.	Upregulated 5-H $T_{\rm \scriptscriptstyle IA}$ receptor-mediated currents in the prefrontal cortex layer 5 neurons in the 15q11-13 duplication mouse model of autism	Mol Brain	2020	13	115



猪口 孝一 大学院教授

略歴

山形大学医学部卒業	1995年9月	日本医科大学内科学第三 講師
日本医科大学第三内科学教室 入局(研	1999年4月	日本医科大学血液内科学 助教授
究生)	2003年7月	日本医科大学付属病院生命科学研究セ
日本医科大学大学院入学(生化学第一		ンター 副室長
専攻)	2004年4月	日本医科大学血液内科学 教授
米国国立衛生研究所(NIH)臨床血液	2006年4月	日本医科大学付属病院生命科学研究セ
部門に visiting fellow で留学		ンター 副室長 (再任)
日本医科大学大学院 医学研究科	2007年10月	日本医科大学千葉北総病院に赴任
修了 医学博士	2008年4月	日本医科大学千葉北総病院 血液内科
米国国立衛生研究所(NIH)より帰国		部長兼消化器内科部長
日本医科大学研究生(内科学第三)入	2013年4月	日本医科大学大学院医学研究科 血液
籍		内科学分野 大学院教授
甲州リハビリ病院に派遣		日本医科大学付属病院 血液内科部長
日本医科大学内科学第三 助手	2014年4月	学校法人日本医科大学知的財産推進セ
日本医科大学内科学第三 講師(定員		ンター センター長
外)	2021年3月	日本医科大学定年退職
日本医科大学生化学第二 兼担		
	日本医科大学第三内科学教室 入局(研究生) 日本医科大学大学院入学(生化学第一専攻) 米国国立衛生研究所(NIH)臨床血液部門にvisiting fellowで留学日本医科大学大学院 医学研究科修了 医学博士 米国国立衛生研究所(NIH)より帰国日本医科大学研究生(内科学第三)入籍 甲州リハビリ病院に派遣日本医科大学内科学第三 助手日本医科大学内科学第三 講師(定員外)	日本医科大学第三内科学教室 入局(研究生) 2003年7月 日本医科大学大学院入学(生化学第一専攻) 2004年4月 米国国立衛生研究所(NIH)臨床血液 2006年4月 部門にvisiting fellowで留学 日本医科大学大学院 医学研究科 2007年10月 修了 医学博士 2008年4月 米国国立衛生研究所(NIH)より帰国 日本医科大学研究生(内科学第三)入 2013年4月 籍 甲州リハビリ病院に派遣 日本医科大学内科学第三 助手 2014年4月 日本医科大学内科学第三 講師(定員外) 2021年3月

主な研究領域

造血器腫瘍の転座型遺伝子変異・点突然変異解析と癌 化機構

46

主な所属学会・役職等

日本血液学会 理事 日本内科学会 関東支部 常任理事 関東 CML 研究会 代表 日本内科学会認定内科医 日本血液学会専門医、日本血液学会指導医、日本血液 学会 CML-TFR 委員、日本血液学会名誉会員、日本が ん治療暫定教育医、「臨床血液」編集副委員長、 American Association of Hematology member

主催学会

2016年3月第4回日本血液学会関東甲信越地方会

2018年6月 第641 回内科学会関東地方会

2021年3月第667回内科学会関東地方会

2021年5月 第12回日本血液学会国際シンポジウム (予定)

学会活動, 社会活動

日本内科学会,日本血液学会,日本造血細胞移植学会,日本教育学会,日本リンパ網内系学会,日本再生医療学会,日本癌学会,日本分子生物学会,日本生化学会,日本消化器内視鏡学会,日本血液学会専門医,日本血液学会指導医,日本血液学会理事,日本血液学会代議

員,日本がん治療暫定教育医,「臨床血液」編集副委員 長,日本血液学会 CML-TFR 委員,厚労省電離放射線 障害検討会委員,社会保険特別審査委員,厚労省医師 国家試験試験委員(合計6期),文部科学省科学研究費 助成事業審査委員,関東 CML 研究会 代表

受 賞

1990 年 日本医科大学同窓会賞・代表 慢性骨髄性白血病における bcr-abl キメラ蛋 白質と thrombopoiesis

1991 年 内藤記念科学財団奨励賞・代表 p210bcr/abl 蛋白質の生理機能の検索

1992 年 上原記念生命科学財団研究奨励賞・代表 bcr-abl 蛋白質の生理機能と造腫瘍能

1993年 日本医科大学医学会奨学賞・代表 白血病の癌遺伝子と癌抑制遺伝子

1996年 東京都医師会医学研究奨励賞・代表

白血病微量残存病変の臨床応用

1998 年 高橋産業経済研究財団研究助成金・分担 白血病細胞のアポトーシス抑制に働く新た な遺伝子の同定

2000 年 高橋産業経済研究財団研究助成金・代表 IFNα 難治性慢性骨髄性白血病の p51, FasR 異常とシグナル伝達分子の同定

2001 年 高橋産業経済研究財団研究助成金・代表 変異 p51/p63 導入 bcr/abl トランスジェニッ ク (Tg) マウス病態解析

公的研究助成

文部科学省科学研究助成事業

- 1. 奨励(A)代表(1989年度) 二次性白血病における N-ras 癌遺伝子活性化機構
- 奨励(A)代表(1991年度) 慢性骨髄性白血病におけるキメラ abl 遺伝子コドン832番の点突然変異と癌化
- 3. 奨励(A)代表(1992年度) p210bcr/abl蛋白質の生理機能:血液幹細胞増殖 分化因子としての可能性
- 4. 一般研究(C)代表(1994年度) 細胞接着分子 DCC の解明と造血機能分析
- 5. 基盤研究 (C) 代表 (1997~1998 年度) 慢性骨髄性白血病に突然変異を認める c-mpl, c-kit 遺伝子に関する研究

- 6. 基盤研究(C)代表(1999~2000年度) 慢性骨髄性白血病進展に関わるアポトーシス制御 遺伝子と c-kit 遺伝子
- 基盤研究(C)代表(2001~2002年度)
 変異 p51/p63, calpastatin 導入 bcr/abl-Tg マウス
- 基盤研究(C)代表(2003~2004年度) MLL/AF4遺伝子の癌化能と分子標的薬の基礎実 らい。
- 基盤研究(C)分担(2005~2006年度)
 MLL/AF4遺伝子の癌化能と分子標的薬の基礎実
- 10. 基盤研究 (C) 代表 (2007~2008 年度) MLL/AF4 遺伝子導入白血病モデルマウスの分子 病態解析と新規分子標的薬の開発

11. 基盤研究 (C) 代表 (2010~2012 年度) MLL-AF4 白血病の S100A6 分子病態と新規分子 標的薬の開発

- 12. 基盤研究 (C) 代表 (2014~2016 年度) 新規 RCSD1-ABL1 遺伝子癌化能と分子標的薬開 発
- 13. 基盤研究 (C) 分担 (2016~2018 年度) 先天性角化不全症の新規原因遺伝子変異の同定と 新規治療法の開発
- 14. 基盤研究 (C) 代表 (2017~2019 年度) 白血病幹細胞 Hippo pathway による遺伝子変異 獲得と耐性機序の解明

記念講演要旨

造血器腫瘍の分子生物学黎明期より成長期の研究に携わって

猪口 孝一 (血液内科学分野)

はじめに

日本医科大学の門をたたいたのは 1980 年の事です。常岡健二教授に面会・面接し入局を許可され、翌年 1981 年に日本医科大学第三内科に入局しました。当時、研修医制度がない頃で消化器内科・血液内科・内分泌内科の 3 内科を 1 内科講座で研修できるのが大変魅力的でした。第三内科は野村武夫教授、若林一二教授が在籍されていて 3 大巨匠下での臨床研修は大変魅力的で、新鮮なものでした。今日まで私を導き、時に叱咤激励された多くの方々に感謝の意を込めて、私の 40 年に及ぶ日本医科大学人生活を振り返り述べてみたい。

生化学・分子遺伝学の出会いと留学

私は1981年の1年間は第三内科に在籍しましたが、1年後、大学院生として宿谷良一教授が主任の第一生化学講座で研究を主体に過ごしました。指導医は講師の後藤至孝先生でした。研究テーマは「肝臓ミトコンドリア環状遺伝子と蛋白合成」で臨床にもまして基礎研究にのめり込みました。その当時土日なく研究に没頭しました。2年間で学位論文を仕上げたのち、米国国立衛生研究所 NIH の臨床血液課(Hematology branch)に2年間留学の機会を与えられ29歳での留学となりました。留学時の Hematology branch ラボチーフの A.W.Nienhuis とラボにおられました島田隆教授に大変お世話になり、研究姿勢と何よりも今まで蛋白研究の研究手法しか持ち合わせない私に分子生物学の研究テーマと研究手法を会得する機会をいただき、大変充実した日々でした。研究テーマは「Chromatin structure of the human dihydrofolate reductase (DHFR) gene promoter」で、この DHFR はリンパ腫や関節リウマチに使用するメトトレキサート(MTX)の分子標的遺伝子です。MTX がこの DHFR を阻害することで DNA 合成を抑制し、抗がん作用を示します。この分子の遺伝子発現を調節する promoter/enhancer の 3 次構造を解析する研究テーマで大変魅力的な研究でした。この研究がきっかけで、帰国後は造血器腫瘍を研究テーマとすることを内に秘めました。

2年間の留学後1986年に帰国し、直接日本医科大学第三内科に戻りました。日本医科大学では第一生化学以外はまだ分子生物学的研究手法を取り入れた研究はどの科も取り入れておらず、日本医科大学各臨床科に分子生物学的手法が普及するまでは研究はやめられないとの使命感で精力的に研究を開始しました。生命科学研究センター(当時・臨床研究棟)1階の生化学研究室は倉庫同然で、研究機器を導入しつつ部屋を整理しながら少しずつ研究を開始しました。

当時は癌遺伝子、癌抑制遺伝子研究の黎明期で、造血器腫瘍での研究はすべての造血器腫瘍を対象に研究を開始しました。研究対象はすなわち急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、悪性リンパ腫等と広範囲であり、若手が研究しやすいテーマでかつ患者治療を十分に時間配分できる研究にテーマをその都度選びました。つまり、特定の造血器腫瘍につき分子生物学的な解明をしてきたわけではなく、臨床意欲の高い若手臨床医のモチベーションを一番に考慮し研究テーマを選択してきました。患者の疾患から分子生物学的な興味を抱き、分子生物学的な疾患解明を研究テーマとして研究の創成期、成長期の10年間研究を続けてきました。

ライフワークとなった研究テーマ「造血器腫瘍の遺伝子異常」

米国留学より帰国した1987年,野村武夫教授を筆頭に檀和夫先生,岩手医科大学に教授として赴任された厨真一郎先生は,臨床研究で分子遺伝学的研究を進めていました.分子生物学的遺伝子研究をベースに「造血器腫瘍の遺伝子異常」研究を開始しました.分子生物学的研究器具や解析器具は当時全くありませんでしたので,野村武夫教授に大変御協力をいただきながら研究を開始しました.「DNA分離分画施設」の部屋を今の臨床研究センター事務室の隣に設けました.塩化セシウムを使用し、目的とする遺伝子を含むプラスミッドを超高速遠心機にかけて研究

をすることが当時必須の手法でした。今では polymerase chain reaction (PCR) は通常の簡単な解析方法ですが、まだ普及されていませんでした。PCR は3種温度の水浴をそれぞれ用意し、人力でサイクルインキュベートして DNA を増幅しました。その後数年で逆転写酵素が使用できるようになり、RNA を reverse transcription-PCR (RT-PCR) で増幅し解析することが可能になってきました。日本でいち早くRT-PCR 法を取り入れたのが当教室です。

RT-PCR 開発と bcr/abl 遺伝子解析

開発した RT-PCR で bcr/abl 遺伝子の癌化能と分子生理学的機能を解析し、雑誌 Blood を中心に 1990 年代世界に発信し、世界的な議論が活性化しました。慢性骨髄性白血病(CML)で原因遺伝子である major bcr/abl 遺伝子のサブタイプにより臨床症状や予後が決定することを 1991 年に発表しました。この発表後、造血器腫瘍は相互転座型の遺伝子異常が多く、我々の開発した RT-PCR を用いた研究と臨床での診断が普及されるようになりました。この「major bcr/abl 遺伝子のサブタイプで臨床症状や予後が決定される」との論文発表後、世界的に議論沸騰になり、四半世紀を経た今でも議論され、世界的に引用され、このチロシンキナーゼ阻害剤(TKIs)の時代でも「major bcr/abl 遺伝子のサブタイプで臨床症状や予後が決定する」臨床的マーカーとしての存在が証明されています。この臨床的マーカーとは、bcr/abl 遺伝子に bcr 遺伝子のエクソン b3 の有無で、1:血小板数の高低が見られ、エクソン b3 が存在すると血小板数が多くなる。2:患者さんの予後が決定されエクソン b3 が存在すると治療効果が高い、の2点でした。1980 年代のハイドレア、1990 年代のインターフェロン、2000 年代のチロシンキナーゼ阻害剤(TKIs)と CML の治療法が次第に分子標的薬の進化に伴っても変わらず上記 2 点が示され、世界的な評価を得た研究でした。振り返れば 30 年間の私のライフワークの一つとなりました。

N-ras遺伝子・p53遺伝子変異と急性骨髄性白血病(AML),骨髄増殖性疾患(MPN),骨髄異形成症候群(MDS) 留学から帰国後、造血器腫瘍の分子生物学的解析が可能な遺伝子は、固形腫瘍同様 K-・N-・H-ras 遺伝子・p53遺伝子が中心でした。造血器腫瘍の疾患別でまだ解析不十分である N-ras遺伝子変異、p53遺伝子変異を DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma) 遺伝子変異を含めて網羅的に精力的に解析しました。特に AML では多数の発表をし、AML、MPN、MDS でもそれぞれ発表しました。特に、p53遺伝子変異を有した AML は有意に予後不良となることを示しました。microsatellite instability と N-ras 変異との相関も明らかにし、AML1-MTG8、p53、p73遺伝子異常を有する白血病細胞株を樹立しました。AML に関しては J Clinical Investigation、Blood、Clinical Cancer Research、Cancer、Leukemia、Genes Chrosomes Cancers と high impact factor 雑誌に報告し、日本医科大学血液内科の名声を確立しました。

悪性リンパ腫(ML)の遺伝子変異解析

ML は病理診断が必須であるが確定診断が容易ではない場合もかなりあり、その場合遺伝子解析にてクロナリティをサザンにて診断する必要があります。希少・診断困難 ML では、その分子生物学的機構も不明で、その研究に immunoglobulin 遺伝子や T-cell receptor 遺伝子のサザンによるクロナリティ解析と p53 遺伝子異常の解析、抗アポトーシス遺伝子の Survivin, and EPR-1 遺伝子異常並びに DCC の解析を行いました。また当時、島田隆教授の分子遺伝学分野と共同研究にて ML の遺伝子治療の可能性を研究しました。Gene Chromosome & Cancer、Brit J Haematol, Cancer Genetics Cytogen、Gene Therapy、Am J Hematology 等に発表しました。

急性リンパ性白血病(ALL)と MLL/AF4 遺伝子と p53 遺伝子変異

pro B-ALL は t (4:11); MLL/AF4の核型・遺伝子異常をその70%に認め、発症時白血球数も多いとされています。一方で2抗原性を有するALL 亜型の混合形質性白血病(MPAL)は、BCR-ABL1遺伝子、MLL/AF4遺伝子がかなりの確率で異常を認めます。通常診療で最近はBCR-ABL1遺伝子、MLL/AF4遺伝子の有無を検出することが可能となったが、我々はMLL/AF4cDNAの作成にいち早く成功し遺伝子導入マウスを作成し、MLL/AF4遺伝子の癌化機構を解明しました。MLL/AF4分子の下流シグナル伝達にp53分子を含めS100A6分子の白血病化機構をはじめて提唱しました。その他 AYA 世代に多い ALL に RCSD1-ABL1の新規遺伝子異常も発見し詳細に解析しました。Blood、Cancer Res、Blood Cancer Journal、Bone Marrow Transplant 等に発表しました。

NIH3T3 細胞を用いた in vivo transforming assay にて個々の白血病の driver 遺伝子の検出

1990年当初それぞれの造血器腫瘍で白血病化に driver となる活性化遺伝子変異を検出する方法は「NIH3T3 細胞を用いた *in vivo* transforming assay」しかありませんでした。それをいち早く取り入れ CML での driver gene やクローナルエボリューションを加速化する遺伝子を同定しました。この研究により CML 発症には主たる原因遺伝子 BCR-ABL1 以外にも個々に driver gene の活性化が存在することを証明しました。

この *in vivo* transforming assay は 21 世紀になっても信頼性が高く使われている手法です. Blood, Leuk Res, Leuk & Lymph 等に発表しました.

2種類のトランスジェニック (Tg) マウスの作成と特許取得

通常のCMLではP210 Bcr/Abl1 異常キメラ蛋白が認められますが、稀に見られる P230 Bcr/Abl1 は通常のCML より血小板が多く、予後は比較的良好とされています。この P230 Bcr/Abl1 cDNA を作成し Tg マウスを作成し、2003 年に世界で初の P230 Bcr/Abl 発現白血病モデルマウスを発表しました。反響は大きく世界的にこのモデルマウスが利用研究されています。 さらに 2012 年に MLL/AF4cDNA を用いて Tg マウスを作成し、2013 年に特許を取得しました。これもまた、反響は大きく世界でこの Tg モデルマウスが広く利用されています。これらの Tg モデルマウスを使用し、TKI 治療の効果と遺伝子治療効果の可能性を追求しました。 Blood、Gene Ther、Int J Hematol、Blood Cancer Journal 等に発表しました。

塩基配列決定法の進化と造血器腫瘍分子生物学的解析の進化

塩基配列決定法は、私が留学した 1980 年代はサンガー法が主流で、研究者の匠の技が必要でした。 1990 年代に入り蛍光色素を用いたキャピラリー電気泳動法が主流となり、21 世紀に入り次世代塩基配列決定法が取って代わりました。遺伝子のデータベースも充実し、塩基配列データからアミノ酸、ゲノム、3D 高分子データベースなどあらゆるデータベースが瞬時に解析可能な年代となってきました。電子データが臨床研究の必須のツールになってきました。 平成8年の GCP(Good Clinical Practice)の法制化に伴い、臨床研究の厳正化とヒト全ゲノム解読プロジェクトによる研究手法の開発により、研究手法がさらにワンステップ進化してきました。より高度の解析法に即応し研究を更に高めてくれている素晴らしい同僚・後輩に恵まれて大変感謝しています。

謝辞

私は大学を卒業後40年間日本医科大学に大変お世話になりました。医師として診療に、そして教育、研究に携わってきました。この間日本医科大学の皆様に支えられてきました。日本医科大学の皆様に深く感謝申し上げます。

主たる研究業績

1.	Protein synthesis in the liver of bullfrog tadpole, Rana catesbeiana, during metamorphosis	Comparative Biochem Physiol	1984	77B	733—735
2.	Chromatin structure of the human dihydrofolate reductase gene promoter; Multiple protein-binding sites	J Biol Chem	1986	261	1445—1452
3.	Site-specific demethylation and normal chromatin structure of the human dihydroforate reductase gene promoter after transfection into CHO cells	Mol Cell Biol	1987	7	2830—2837
4.	Transforming genes and chromosome aberrations in therapy- related leukemia and myelodysplastic syndrome	Ann Hematol	1991	62	211—216
5.	Activation of <i>bcr-abl</i> fusion gene and <i>ras</i> oncogenes in chronic myelogenous leukemia	Leukemia Lymphoma	1991	5	163—169
6.	The relationship between the site of breakpoints within the bcr gene and thrombopoiesis of Philadelphia-positive chronic myelocytic leukemia	Leukemia Res	1991	15	1067—1073
7.	A possible correlation between the type of bcr-abl hybrid messenger RNA and platelet count in Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia	Blood	1991	78	3125—3127
8.	N-ras activation in the terminal stage of undifferentiated chronic myeloproliferative disease	Int J Hematol	1992	56	9—16
9.	Relationship of the type of <i>bcr-abl</i> hybrid mRNA to clinical courses and transforming activity in Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia	Leukemia Res	1992	16	1071—1075
10.	Alterations in the Deleted in Colorectal Carcinoma gene in human primary leukemia	Blood	1993	82	927—930
11.	Expression of the DCC gene in myelodysplastic syndromes and overt leukemia	Leukemia Res	1993	17	785—788
12.	p53 and N-ras mutations in two new leukemia cell lines established from a patient with multi-lineage CD7-positive acute leukemia	Blood	1993	82	2829—2836
13.	Marked basophilia in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: molecular analysis of the cell origin of the basophils	Brit J Haematol	1994	86	870—872
14.	Dual rearrangement of immunoglobulin and T-cell receptor genes in a case of splenic lymphoma with villous lymphocytes	Leukemia L ymphoma	1995	18	357—360
15.	Establishment and characterization of villous lymphoma cell line from splenic B-cell lymphoma	Leukemia Res	1995	19	817—822
16.	Loss of expression of the human MSH3 gene in hematological malignancies	Biochem Biophy Res Co	1995	214	171—179
17.	Inactivation of the DCC tumor suppressor gene in a B-cell lymphoma cell line with the alteration of chromosome 18	Am J Hematol	1995	50	124—132
18.	DCC protein expression in Hematopoietic cell populations and its relation to leukemogenesis	J Clinical Investigation	1996	97	1—6
19.	Possible transforming activity of Interferon regulatory factor 2 in tumorigenicity assay of NIH3T3 cells transfected with DNA from chronic myelogenous leukemia	Leukemia Res	1996	20	601—605
20.	Heterogeneous expression of bcr-abl fusion mRNA in a patient with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia	Brit J Haematol	1997	97	837—840
21.	Extramedullary presentation of chronic myelogenous leukemia with P190 BCR/ABL transcripts	Cancer Genet Cytogen	1998	102	74—77
22.	Genotype configuration in a case of primary gastric lymphoma with T-cell phenotype	Cancer Genetics C ytogen	1998	101	103—108
23.	Minimal residual disease of the patients with acute myelogenous leukemia having PML/RAR or AML1/ETO mRNA and phenotypic analysis of possible T and natural killer cells in bone marrow	Leukemia Lymphoma	1998	29	553—561
24.	Relationship of microsatellite instability to N-ras mutation and duration of disease-free survival in acute leukemia	Cancer	1998	83	475—481

25.	Alteration in the DCC gene and DCC protein in a novel human myeloid leukemia cell line with trisomy 18 established from overt leukemia-after myelodysplastic syndrome	Int J Hematol	1998	67	153—164
26.	Establishment of a cell line with variant BCR/ABL breakpoint expressing P180BCR/ABL from late-appearing Philadelphia-positive acute biphenotypic leukemia	Gene Chromosome Canc	1998	23	227—238
27.	CD4+ cytotoxic T-cell clones specific for bcr-abl b3a2 fusion peptide augment colony formation by chronic myelogenous leukemia cells in a b3a2-specific and HLA-DR-restricted manner	Blood	1998	92	3355—3361
28.	Establishment of a near-triploid human B-cell lymphoma cell line with t (14;18) and a p53 gene point mutation	Br J Haematol	1999	105	764—767
29.	Analysis of HLA-DRB1 alleles in Japanese Patients with Chronic Myelogenous Leukemia	Am J Hematol	2000	63	99—101
30.	Disturbed expression of the anti-apotosis gene, Survivin, and EPR-1 in hematologic malignancies	Leukemia Res	2000	24	965—970
31.	Establishment of a cell line with AML1-MTG8, TP53, and TP73 abnormalities from acute myelogenous leukemia	Gene Chromosome & Cancer	2001	32	182—187
32.	Mutation of the p $51/p63$ gene is associated with blastic crisis in chronic myelogenous leukemia	Leukemia	2001	15	1729—1734
33.	Abnormality of c-Kit oncoprotein in certain patients with chronic myelogenous leukemia - Potential clinical significance	Leukemia	2002	16	170—177
34.	Mutation of bcl-x gene in non-Hodgkiin's lymphoma	Am J Hematol	2002	69	74—76
35.	Loss of DCC gene expression is of prognostic importantce in acute myelogenous leukemia	Clinical Cancer Research	2002	8	1882—1888
36.	The study for loss of bcl-xs expression as a prognostic factor in acute myeloid leukemia	Leukemia Research	2002	26	1119—1123
37.	Myeloproliferative disease in transgenic mice expressing P230 Bcr/Abl: longer disease latency, thrombocytosis, and mild leukocytosis	Blood	2003	102	320—323
38.	Antiangiogenic gene therapy of myeloproliferative disease developed in transgenic mice expressing P230 bcr/abl	Gene Ther	2005	12	541—545
39.	Oral administration of imatinib to P230 BCR/ABL-expressing transgenic mice changes clones with high BCR/ABL complementary DNA expression into those with low expression	Int J Hematol	2006	84	346—353
40.	HIV vector-mediated targeted suicide gene therapy for adult T-cell leukemia	Gene Ther	2007	14	1662—1667
41.	Multicenter prospective trial evaluating the tolerability of imatinib for Japanese patients with chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: Does body weight matter?	Am J Hematol	2008	83	835—839
42.	Clinical features of adult acute leukemia with 11q23 abnormalities in Japan: a co-operative multicenter study	Int J Hematol	2008	87	195—202
43.	Multistep pathogenesis of leukemia via the MLL-AF4 chimeric gene/Flt3 gene tyrosine kinase domain (TKD) mutation-related enhancement of S100A6 expression	Exp Hematol	2009	37	701—714
44.	Importance of c-kit mutation detection method sensitivity in prognostic analyses of $t(8;21)(q22;q22)$ acute myeloid leukemia	Leukemia	2011	25	1423—1432
45.	Resistance of MLL-AFF1-positive acute lymphoblastic leukemia to tumor necrosis factor-alpha is mediated by S100A6 upregulation	Blood Cancer J	2011	e38	doi: 10.1038/ bcj.2011.37
46.	RCSD1-ABL1-positive B lymphoblastic leukemia is sensitive to dexamethasone and tyrosine kinase inhibitors and rapidly evolves clonally by chromosomal translocations	Int J Hematol	2011	94	255—260
47.	AAV-8 vector expressing IL-24 efficiently suppresses tumor growth mediated by specific mechanisms in MLL/AF4-positive ALL model mice	Blood	2012	119	64—71
48.	Mutations of the epigenetics modifying gene (<i>DNMT3a</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1/2</i>) at diagnosis may induce <i>FLT3</i> -ITD at relapse in de novo acute myeloid leukemia	Leukemia	2013	27	1044—1052
49.	Sustained upregulation of effector natural killer cells in chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib	Cancer Sci	2013	104	1146—1153

50.	Inhibition of S100A6 induces GVL effects in MLL/AF4-positive ALL in human PBMC-SCID mice	Bone Marrow Transplant	2014	49	699—703
51.	Shorter halving time of BCR-ABL1 transcripts is a novel predictor for achievement of molecular responses in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with dasatinib: Results of the D-first study of Kanto CML study group	Am J Hematol	2015	90	282—287
52.	Profiling of somatic mutations in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD at diagnosis and relapse	Blood	2015	126	2491—2501
53.	Complex molecular genetic abnormalities involving three or more genetic mutations are important prognostic factors for acute myeloid leukemia	Leukemia	2016	30	545—554
54.	Clinical features of Japanese polycythemia vera and essential thrombocythemia patients harboring CALR, JAK2V617F, JAK2Ex12del, and MPLW515L/K mutations	Leuk Res	2016	40	68—76
55.	D816V mutation in the KIT gene activation loop has a greater cell proliferative and anti-apoptotic ability than N822K mutation in core binding factor-acute myeloid leukemia	Exp Hematol	2017	52	56—64
56.	Amlexanox Downregulates S100A6 to Sensitize $KMT2A/AFF1$ -Positive Acute Lymphoblastic Leukemia to TNF α Treatment	Cancer Res	2017	77	4426—4433
57.	Dasatinib cessation after deep molecular response exceeding 2 years and natural killer cell transition during dasatinib consolidation	Cancer Sci	2018	109	182—192
58.	Therapeutic effects of tyrosine kinase inhibitors and subtypes of BCR-ABL1 transcripts in Japanese chronic myeloid leukemia patients with three-way chromosomal translocations	Leuk Res	2018	65	74—79
59.	Prognostic impact of low allelic ratio <i>FLT3</i> -ITD and <i>NPM1</i> mutation in acute myeloid leukemia	Blood Adv	2018	2	2744—2754
60.	Regulatory T cell inhibition by dasatinib is associated with natural killer cell differentiation and a favorable molecular response-The final results of the D-first study	Leuk Res	2018	66	66—72



大久保善朗 大学院教授

略歴

1980年3月	東京医科歯科大学医学部卒業	1998年8月	東京医科歯科大学医学部精神科神経科
1980年7月	東京医科歯科大学医学部精神科神経科		助教授
	研修医	1999年4月	大学院医歯学総合研究科精神行動医科
1981年11月	医療法人静和会浅井病院 医員		学に変更
1984年2月	東京医科歯科大学医学部精神科神経科	2000年4月	東京医科歯科大学医学部保健衛生学科
	医員		臨床生理学 教授
1989年1月	東京医科歯科大学医学部精神科神経科	2001年4月	大学院保健衛生学研究科生命機能情報
	助手		解析学に変更
1994年1月	東京医科歯科大学医学部精神科神経科	2003年8月	日本医科大学精神医学教室 主任教授
	講師	2007年7月	大学院医学研究科精神・行動医学分野
1997年4月	スウェーデン・カロリンスカ研究所		に変更
	精神医学教室 文部省長期在外研究員	2021年3月	日本医科大学定年退職

主な研究領域

精神医学, 分子イメージング, 神経精神薬理学, てんかん, 認知症, 総合病院精神医学

主な専門資格

1988年6月	精神保健指定医	2015年5月	日本総合病院精神医学会一般病院連携
1998年9月	認定産業医		精神医学専門医
1999年10月	てんかん学会認定医 (臨床専門医)	2020年6月	日本精神神経学会認知症診療医
2007年4月	日本精神神経学会精神科専門医, 指導医		

所属学会

日本精神神経学会(代議員),日本総合病院精神医学会 (評議員,元理事),日本てんかん学会(評議員),日本 神経精神薬理学会(評議員),日本生物学的精神医学会 (評議員),日本精神科診断学会(評議員),日本うつ病学会(評議員),日本統合失調症学会(評議員),日本社会精神医学会(元理事)

主催学会

第23回日本総合病院精神医学会総会 2010年11月 第101回東京精神医学会 2014年7月

主な社会的活動

2004年4月 共用試験実施機構 医学系CBT試験事後評価小委員会委員,医学系CBT新形式問題作成ワーキンググループ委員
2004年7月 東京都精神医療審査会委員
2004年11月 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所評価委員
2005年4月 学校法人玉川大学脳科学研究所特別研究員(客員教授)
2006年5月 文部科学省・大学設置・学校法人審議会専門委員
2008年9月 独立行政法人医薬品医療機器総合機構・専門委員
2009年4月 厚生労働省・医師国家試験委員
2010年10月 公益財団法人日本アンチ・ドーピング

機構・学術委員会委員
2012年9月 公益財団法人精神・神経科学振興財団法人 理事
2014年5月 社会福祉振興・試験センター・精神保健福祉士試験委員
2017年4月 国立研究開発法人日本医療研究開発機構・科学技術調査員
2017年9月 日本心理研修センター・公認心理士試験副委員長
2018年4月 独立行政法人学位授与機構学位審査会専門委員

2019 年 10 月 量子科学技術研究開発機構・臨床研究 審査委員会技術専門員

受 賞

1997 年 第5回日本生物学的精神医学会学術賞

2009年 第46回ベルツ賞1等賞(共同受賞)

公的研究助成(代表分のみ記載)

文部科学省科学研究費助成事業

- 1. 基盤研究 (C) (1995 年度・1996 年度) PET による精神分裂病患者および遅発性錐体外 路症状の神経伝達物質受容体の研究
- 2. 基盤研究 (C) (1998 年度・1999 年度) てんかんおよびてんかん性精神病におけるドーパ ミン D₁, D₂ 受容体の研究
- 3. 基盤研究 (B) (1998 年度~2001 年度) 三次元生体神経伝達機能標準脳図譜の作成と合理 的向精神薬治療法開発への応用
- 4. 基盤研究 (B) (2003 年度~2006 年度) 統合失調症の進行性増悪過程に関する脳形態およ び脳機能画像を用いた前方視研究
- 5. 基盤研究(B)(2007年度~2010年度) 分子イメージングによる統合失調症のドーパミン 神経伝達異常の解明

- 6. 挑戦的萌芽研究 (2010 年度~2014 年度) サブスタンス P 受容体を標的とした新規アルコー ル依存症治療薬の探索と脳機能画像による有効性 評価
- 7. 基盤研究(B)(2011年度~2014年度) アミロイド分子イメージングによる中高年うつ病 のアルツハイマー病前駆病変の検出
- 9. 基盤研究 (B) (2015 年度~2018 年度) アミロイド関連うつ病の分子イメージング

厚生労働科学研究費補助金

- 1. こころの健康科学研究事業 (2002 年度) 神経伝達機能イメージングを用いた精神疾患の診 断法および治療効果の客観的評価法の確立に関す る研究
- 2. こころの健康科学研究事業 (2003年度~2005年

度)

神経伝達機能イメージングを用いた機能性精神疾 患の治療効果の客観的評価法および診断法の確立 に関する研究

- 3. こころの健康科学研究事業 (2007年度~2009年度)
 - 分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立に関する研究
- 4. 障害者対策総合研究事業 (精神障害/神経·筋疾患 分野 (2010 年度~2012 年度)

- 精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージ ングバイオマーカーの開発と臨床応用
- 5. 難病・がん等の疾患分野の医療実用化研究事業(精神疾患関係研究分野)(2013年度~2015年度) 高齢者うつ病の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカー開発と実用化

公益財団法人日本アンチ・ドーピング機構

1. ドーピング検査技術開発事業またはスポーツ振興 くじ助成事業 (2011 年度~2020 年度)

記念講演会要旨

精神医学と分子イメージング

大久保善朗

(精神・行動医学分野)

はじめに

こころの病の医療を目的とする精神医学はその歴史の中で、こころの一次的身体器官である脳の存在を軽視してきた時代があった。しかし、1970年代から米国を中心に精神科診断分類の見直しが盛んになり、再分類された精神障害を自然科学に基づく医学的方法論によって明らかにする必要性が認識されるようになった。このような立場は、脳のメカニズムを重視し精神障害の自然科学的研究を志向する精神医学の発展を促した。

脳波研究から分子イメージング研究へ

私は1980年に東京医科歯科大学医学部を卒業し同大学神経精神医学教室に入局した. 当時の教室には、精神病理、神経科学、神経生理学という3つの研究グループがあり、私は神経生理グループに属し、脳波研究に参加した. 神経生理グループでは波形認識法に基づく脳波の定量解析法の開発に加わり、同時に脳波解析を用いた統合失調症などを対象とした臨床研究を行った. 当時、脳波は脳機能を定量的に評価する方法の一つであったものの、脳波を用いた精神障害の研究には限界もあった. 私の学位論文は、脳波の定量診断のための標準値作成を目的に多数例の学童脳波を収集した際、偶然発見した健康学童に認められたてんかん性放電を調査した研究であった.

1994年,私が東京医科歯科大学に勤務していた頃,国立放射線医学総合研究所(現,国立研究開発法人・量子科学技術研究開発機構)から、Positron Emission Tomography (PET)を用いた統合失調症の共同研究の申し入れがあり、大学側の共同研究の担当となった。

PET は、ポジトロン(陽電子)放出核種で標識した化合物を体内に投与し、放出されたポジトロンが消滅する時の γ 線を測定することによって化合物の結合する生体分子の体内分布と動態を画像化する分子イメージング技術である。同技術により 1983 年に脳内 D_2 受容体が初めて生体で画像化された。ドーパミン D_2 受容体は統合失調症の治療薬の作用点であることから、PET 研究では統合失調症などの精神障害が重要な研究対象となり始めていた。

統合失調症とうつ病の病態と治療の評価

PET による分子イメージングでは、さまざまな生体情報、生体分子を評価するために適切な標識リガンド・分析プローブの開発が必要である。さらに生体内受容体測定では in vitro の方法と異なり、血流の影響、さらに生体内の非特異結合を物理的な方法で分離できない等の問題があり、用いる分析プローブごとに適切な定量評価法を確立する必要がある。放射線医学総合研究所の技術水準は世界的にも高く、以後、同研究所分子イメージング研究センター須原哲也先生との共同研究を長年にわたり継続し、さまざまな臨床研究を行った。

われわれは特にドーパミン神経系の高次機能への関わりに着目し、大脳皮質を中心とした線条体外のドーパミン神経伝達機能を評価する一連の研究を行った。大脳皮質は線条体に比較し受容体密度が低いため定量評価は困難と考えられていたが、放射線医学総合研究所の分子プローブの開発能力は世界的にも高く、大脳皮質領域のドーパミン受容体の測定においても十分な測定精度で測定することが可能になった。われわれは世界に先駆けて大脳皮質を含む線条体外のドーパミン受容体測定を行い、その結果、統合失調症の大脳皮質ドーパミン D_1 受容体の変化、また前部帯状回および視床における D_2 受容体の変化など、統合失調症の大脳皮質ドーパミン受容体研究で世界的にも注目される成果をあげることができた。さらに、抗うつ薬の標的部位として注目されるセロトニントランスポーターについても定量法を開発、気分障害における視床の変化と、抗うつ薬によるセロトニントランスポーター占有率を世界で初めて報告した。

日本医科大学健診医療センターにおける分子イメージング

私は2003年に日本医科大学に赴任した. 分子イメージングには一つ一つの分子プローブ毎に合成装置の導入を要するという大きな制約があることから、本学に赴任後も放射線医学総合研究所のPET 施設を利用して臨床研究を継続した. しかしながら、幸いなことに、放射線科、健診医療センターの協力を得て、2008年に本学健診医療センターに放射線リガンド・分析プローブの合成装置を開発導入することができた. 以後、本学においてPETを用いた分子イメージング研究を現在まで継続している. われわれの研究は、実際に診療している患者症例を対象にする臨床研究であり、本学において分子イメージングが可能になった利点はとても大きかった.

これまでに、健診医療センターにおいて、統合失調症に関連するドーパミン D_2 および D_3 受容体、うつ病に関連するセロトニントランスポーターとセロトニン 1B 受容体、興奮薬ドーピングに関連するドーパミントランスポーター、認知症に関連するアミロイドおよびタウ蛋白などの 10 種類の分子プローブの導入実績がある。このような数多くの分子プローブが利用可能な精神医学教室は、世界的にも、われわれが長年共同研究を続けてきたスウェーデン・カロリンスカ研究所などごく少数の施設にとどまる。少なくとも国内の他大学の精神医学教室では不可能で、この分野における本学のアドバンテージの一つとして誇れると自負している。このようなアドバンテージがあったからこそ、競争的研究費の獲得や開発治験の獲得の実績を積み上げることができたと、本学の恵まれた体制にとても感謝している。

電気けいれん療法 (ECT) と分子イメージング

2003年8月,旧来のサイン波治療器から当時認可されたばかりで国内医療機関ではあまり使用されていなかったパルス波治療器をいち早く導入し、無けいれん性 ECT を本格稼働した。ECT 実施件数は年々増加し、さらに麻酔科の協力を得て手術室ではなく精神神経科病棟で ECT を実施することで、現在では年間に約400件以上の国内でも有数の実施実績を上げるまでになっている。2016年日本総合病院精神医学会は ECT について一定の実績のある施設を認定する ECT 研修施設制度を開始したが、当施設は初年度から ECT 研修施設として認定され、全国 27ECT 研修施設の実績報告を蓄積する多施設観察研究の代表施設を務めている。

さて、ECT は難治性のうつ病、統合失調症に対する有効性が確立しているが、その作用機序は未だ十分に解明されていない。われわれは長年にわたり、うつ病患者を対象に ECT の治療前後の神経伝達機能の変化を分子イメージングで調べ、これまでに、ドーパミン D_2 受容体、ドーパミントランスポーター、セロトニン 1B 受容体などの変化を明らかにし、ECT がドーパミンやセロトニン神経伝達に作用して治療効果を発揮しているということを明らかにした。

分子イメージングによる認知症の早期診断

アルツハイマー病では、脳内のアミロイド β 蛋白の沈着を発端とし、タウ蛋白の蓄積、神経機能障害、神経変性が引き起こされ、最終的に認知症が発症する。 2004 年米国において PET による脳内のアミロイドイメージングが開発され、当時米国でスタートした大規模観察研究に取り入れられ、アルツハイマー病の早期の病態理解に大きな貢献を果たした。 2012 年米国において、より半減期の長い放射性核種 [18 F] で標識したアミロイド診断薬 [18 F] florbetapir が食品医薬品局(FDA)による認可を受けた。

われわれは日本医科大学健診医療センターに [ISF] florbetapir を導入し、アルツハイマー病の認知症、軽度認知障害における脳内アミロイドの評価を行った。その結果、アミロイドの沈着は認知機能低下が出現する以前から始まっており、認知機能障害が発現した段階ではすでにプラトーに達していること、認知機能低下は海馬の萎縮で示される神経障害に伴って発現することなどを報告した。

アミロイドイメージングに続いて、放射線医学総合研究所では、[ºC] PBB3 を開発して世界で初めて in vivo で タウのイメージングに成功し、続いて [ºF] PM-PBB3 を開発した。われわれは両タウイメージングプローブを日本医大に導入し認知症の診断、研究を開始している。

さて、われわれはアミロイドおよびタウイメージングの導入に伴い、ここ数年、アルツハイマー病の認知症発症前の早期診断および治療の臨床に積極的に取り組んだ、現在、世界中の製薬企業が、アミロイドやタウ蛋白を標的としたアルツハイマー病新規治療薬の開発にしのぎを削っている。最近になって、アメリカ食品医薬品局に承認申請の段階にまで達した治療薬もあり、いよいよ、認知症が発症する前の軽度認知障害の段階でアルツハイマー病を

早期診断し認知症への移行を予防する早期治療の可能性が期待できるようになった。アルツハイマー病の認知症の新規治療薬の導入は、世界中の高齢者医療に大きな変革をもたらす可能性がある。これまでの臨床試験の開発動向を考慮すると、新規治療薬の臨床への導入にあたっては PET による分子イメージングによる評価が大きな役割を果たすことが見込まれる。この領域における本学の実績は、国内でも抜きんでていると自負できることから、近い将来、導入されるアルツハイマー病の早期診断・早期治療、さらには新しい高齢者医療の分野においても、大いなる役割を果たすものと期待できる。

おわりに

私は2003年から18年間にわたり日本医科大学に勤務させて頂きました。恵まれた環境で研究、教育、臨床に携われたことを振り返り、改めてご支援頂いた日本医科大学の皆様に心から感謝申し上げます。本学の分子イメージング技術は、本学の将来の研究、教育、臨床活動の発展に必ず活かせるものと思います。日本医科大学のさらなる発展を信じています。

主たる研究業績

1.	Collaborative multicenter field trial of the Draft of ICD-10 in Japan-interdiagnostician reliability and disagreement: a report from the WHO project on "field trials of ICD-10, Chapter V"	Jpn J Psychiatry Neurol	1992	46	23—35
2.	Topographical changes in alpha power in medicated and unmedicated schizophrenics during digits span reverse matching test	Biol Psychiatry	1992	32	870—879
3.	EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases	Biol Psychiatry	1992	32	1028—1034
4.	A cross-national EEG study of children with emotional and behavioral problems: a WHO collaborative study in the Western Pacific Region	Biol Psychiatry	1993	34	59—65
5.	Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences	Epilepsia	1994	35	832—841
6.	Electroencephalography in schizophrenic patients: comparison between neuroleptic-naive state and after treatment	Biol Psychiatry	1996	40	452—456
7.	Possible role of dopamine D1 receptors in schizophrenia	Mol Psychiatry	1997	2	291—292
8.	Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET	Nature	1997	385	634—636
9.	Lung as reservoir for antidepressants in pharmacokinetic drug interactions	Lancet	1998	351	332—335
10.	Mapping of central D2 dopamine receptors in man using [¹¹C] raclopride: PET with anatomic standardization technique	Neuroimage	1999	9	235—242
11.	PET mapping of extrastriatal D2-like dopamine receptors in the human brain using an anatomic standardization technique and [11 C] FLB 457	Neuroimage	1999	10	666—674
12.	Serotonin 5-HT2 receptors in schizophrenic patients studied by positron emission tomography	Life Sci	2000	66	2455—2464
13.	Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia.	Biol Psychiatry	2001	49	20—27
14.	Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia	Arch Gen Psychiatry	2002	59	25—30
15.	Serotonin transporter binding in patients with mood disorders: a PET study with ["C](+) $McN5652$	Biol Psychiatry	2002	51	715—722
16.	Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity	Biol Psychiatry	2003	15	150—156
17.	High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography	Arch Gen Psychiatry	2003	60	386—391
18.	["C]PE2I: a highly selective radioligand for PET examination of the dopamine transporter in monkey and human brain	Eur J Nucl Med Mol Imaging	2003	30	1220—1230
19.	Inhibitory effect of hippocampal 5-HT1A receptors on human explicit memory	Am J Psychiatry	2003	160	334—340
20.	Decreased 5-HT1A receptor binding in amygdala of schizophrenia	Biol Psychiatry	2004	55	439—444
21.	Low dopamine D2 receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia	Am J Psychiatry	2004	61	1016—1022
22.	Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment: an fMRI study	Neuroimage	2004	23	967—974
23.	An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia	Neuroimage	2004	22	1247—1254
24.	Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study	Neuroimage	2005	27	991—1001
25.	Language processing and human voice perception in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study	Biol Psychiatry	2006	59	948—957
26.	Men and women show distinct brain activations during imagery of sexual and emotional infidelity	Neuroimage	2006	32	1299—1307
27.	Memory and frontal lobe functions; possible relations with dopamine D2 receptors in the hippocampus	Neuroimage	2007	34	1643—1649

28.	Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive functions	J Neurosci	2008	28	12032— 12038
29.	Quantitative analysis of norepinephrine transporter in the human brain using PET with (S,S)-18F-FMeNER-D2	J Nucl Med	2008	49	1270—1276
30.	Quantitative analysis of NK1 receptor in the human brain using PET with 18F-FE-SPA-RQ	J Nucl Med	2008	49	1749—1755
31.	When your gain is my pain and your pain is my gain: neural correlates of envy and schadenfreude	Science	2009	323	937—939
32.	Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human	J Neurosci	2010	30	3043-3047
33.	Positron emission tomography measurement of dopamine D2 receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia	J Clin Psychiatry	2010	71	1131—1137
34.	Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with <code>["C]</code> DAA1106	Int J Neuropsychopharmacol	2010	13	943—950
35.	Functional deficits in the extrastriate body area during observation of sports-related actions in schizophrenia	Schizophr Bull	2010	36	642—647
36.	Epileptic, organic and genetic vulnerabilities for timing of the development of interictal psychosis	Br J Psychiatry	2010	196	212—216
37.	Dopamine D2 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice	J Neurosci	2010	30	16567— 16572
38.	Analogy between psychosis antedating epilepsy and epilepsy antedating psychosis	Epilepsia	2011	52	1239—1244
39.	Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness	Proc Natl Acad Sci U S A	2012	109	4281—4284
40.	Influence of contact with schizophrenia on implicit attitudes towards schizophrenia patients held by clinical residents	BMC Psychiatry	2012	12	205
41.	Occupancy of serotonin and norepinephrine transporter by milnacipran in patients with major depressive disorder: a positron emission tomography study with [11C] DASB and (S,S)-[18F] FMeNER-D(2)	Int J Neuropsychopharmacol	2013	16	937—943
42.	Effects of menopause on brain structural changes in schizophrenia	Psychiatry Clin Neurosci	2013	67	3—11
43.	Striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy by a novel antipsychotic, blonanserin: a PET study with ["C] raclopride and ["C] FLB 457 in schizophrenia	J Clin Psychopharmacol	2013	33	162—169
44.	Age-related decline in dopamine transporter in human brain using PET with a new radioligand [18F] FE-PE2I	Ann Nucl Med	2014	28	220—226
45.	Effect of mazindol on extracellular dopamine concentration in human brain measured by PET	Psychopharmacology (Berl)	2014	231	2321—2325
46.	Occupancy of serotonin transporter by tramadol: a positron emission tomography study with $[^{11}\text{C}]$ DASB	Int J Neuropsychopharmacol	2014	17	845—850
47.	In vivo activity of modafinil on dopamine transporter measured with positron emission tomography and $[^{18}\mathrm{F}]$ FE-PE2I	Int J Neuropsychopharmacol	2014	17	697—703
48.	Gender differences in suicide attempters: a retrospective study of precipitating factors for suicide attempts at a critical emergency unit in Japan	BMC Psychiatry	2014	14	144
49.	Eating disorders among patients incarcerated only for repeated shoplifting: a retrospective quasi-case-control study in a medical prison in Japan	BMC Psychiatry	2014	14	169
50.	Assertive case management versus enhanced usual care for people with mental health problems who had attempted suicide and were admitted to hospital emergency departments in Japan (ACTION-J): a multicentre, randomised controlled trial	Lancet Psychiatry	2014	1	193—201
51.	Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with [18F] florbetapir positron emission tomography and magnetic resonance imaging voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy	Int J Geriatr Psychiatry	2015	30	505—513
52.	Amyloid imaging with $\lceil ^{18}F \rceil$ florbetapir in geriatric depression: early-onset versus late-onset	Int J Geriatr Psychiatry	2015	30	720—728
53.	Affinity States of Striatal Dopamine D2 Receptors in Antipsychotic-Free Patients with Schizophrenia	Int J Neuropsychopharmacol	2017	20	928—935

54.	Effect of apolipoprotein E phenotype on the association of plasma amyloid β and amyloid positron emission tomography imaging in Japan	Alzheimers Dement (Amst)	2017	9	51—56
55.	Comparison of Dopamine D3 and D2 Receptor Occupancies by a Single Dose of Blonanserin in Healthy Subjects: A Positron Emission Tomography Study With ["C]-(+)-PHNO	Int J Neuropsychopharmacol	2018	21	522—527
56.	Relationship of Area of Soft Drusen in Retina with Cerebral Amyloid- β Accumulation and Blood Amyloid- β Level in the Elderly	J Alzheimers Dis	2018	62	239—245
57.	Hypofunction of left dorsolateral prefrontal cortex in depression during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study	J Affect Disord	2018	231	83—90
58.	Low dopamine transporter binding in the nucleus accumbens in geriatric patients with severe depression	Psychiatry Clin Neurosci	2020	74	424—430
59.	Electroconvulsive therapy decreases striatal dopamine transporter binding in patients with depression: A positron emission tomography study with <code>[18F]</code> FE-PE2I	Psychiatry Res Neuroimaging	2020	301	111086
60.	Evaluation of dopamine D(3) receptor occupancy by blonanserin using ["C]-(+)-PHNO in schizophrenia patients	Psychopharmacology (Berl)	2020		DOI: 10.1007/ s00213-020- 05698-3



竹下 俊行 大学院教授

略歴

1981年3月	日本医科大学医学部卒業	1992年10月	日本医科大学付属第一病院産婦人科
1981年6月	日本医科大学産婦人科 研究生		医局長
1986年3月	日本医科大学大学院医学研究科修了	1993年10月	日本医科大学産婦人科学教室 講師
1986年4月	日本医科大学 医員助手	1998年10月	日本医科大学産婦人科学教室 助教授
1986年9月	厚生連栃木県下都賀総合病院	2003年4月	日本医科大学産婦人科学教授
1988年3月	日本医科大学 医員助手		日本医科大学大学院女性生殖発達病態
1989年8月	米国National Institutes of Health(NIH)		学分野 大学院教授
	留学	2014年4月	日本医科大学医学教育センター長(2020
	National Cancer Institute, Visiting		年3月31日まで)
	Fellow	2021年3月	日本医科大学定年退職
1992年1月	帰国		

主な研究領域

不育症, 不妊症, 生殖免疫学

主な所属学会, 役職等

日本産科婦人科学会(理事, コンプライアンス委員会 委員長, 前教育担当常務理事) 日本産科婦人科内視鏡学会(常務理事, 前理事長) 日本生殖医学会(第65回日本生殖医学会学術講演会会 長) 日本生殖免疫学会(常任理事)

日本産科婦人科遺伝診療学会(常務理事) 日本受精着床学会(理事) 日本生殖内分泌学会(理事) 日本胎盤学会(理事) 日本妊娠高血圧学会(理事) 日本エンドメトリオーシス学会(理事)

日本周産期新生児医学会(評議員) 日本婦人科腫瘍学会(代議員)

64

The Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy,

APAGE (International Board Member)

American Association of Gynecologic Laparoscopists,

AAGL (Past President of Associated Society)

主催学会

2007 年 第 25 回東京母性衛生学会学術集会2009 年 第 24 回日本生殖免疫学会学術講演会2013 年 第 366 回東京産科婦人科学会例会

2014年 第127回関東連合産科婦人科学会総会・学術 集会

2015年 第33回日本絨毛性疾患研究会

2015年 第23回日本胎盤学会学術集会

2016年 第34回日本受精着床学会総会・学術講演会 2017年 第38回日本エンドメトリオーシス学会学術 講演会

2017年 第383回東京産科婦人科学会例会

2020年 第65回日本生殖医学会学術講演会・総会

社会的活動

医薬品医療機器総合機構健康被害救済事業専門家協議委員(2005年10月~2009年3月) 東京都母体保護法指定医審査委員会委員(2008年4月

来京都母体床設法指定医審查安員云安員(2008年4月 ~2019年6月)

東京都周産期医療協議会委員(2009年4月~2011年3

診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業東京地域評価委員会委員長(2009年4月~10月)環境省エコチル調査企画評価委員会委員(2015年10月~)

公的研究助成

文部科学省科学研究費助成事業

- 1. 基盤研究 (C) (1995 年度・1996 年度) 妊娠と接着分子一流産・妊娠中毒症の病態形成に おける接着分子の役割について
- 2. 基盤研究 (C) (1998 年度~2000 年度) ヒトパピローマウイルスを特異的に認識する T 細胞の誘導とそのエピトープの解析
- 3. 基盤研究 (B) (2004 年度~2006 年度) 胎盤における IgG 輸送の鍵となる II 型 Fc 受容体 を含む新しい細胞内小器官の解析
- 萌芽研究(2004年度・2005年度) 胎盤における IgG 輸送機構の鍵となる Fc 受容体 のディファレンシャル解析
- 5. 萌芽研究(2004年度・2005年度) 自己抗原解析を中心とした子宮内膜症の病態プロ テオミクス
- 6. 萌芽研究(2005 年度・2006 年度) 精巣形成過程における生殖細胞に特異的なマイク ロ RNA の同定と発現解析
- 7. 萌芽研究(2006年度・2007年度) 胎盤機能不全に対する胎児型 Fc 受容体を利用し た新治療法開発のための萌芽研究
- 8. 萌芽研究(2007年度) 異常妊娠早期診断のための妊婦血漿中のマイクロ RNAに関するプロファイリング解析

- 9. 基盤研究 (C) (2007 年度・2008 年度) ヘパリンの抗流産作用とその機転に関する研究
- 10. 挑戦的萌芽研究 (2008 年度~2010 年度) 診断ツールの開発を目指した抗リン脂質抗体に対 する栄養膜マイクロ RNA の動態解析
- 11. 基盤研究 (C) (2008 年度~2010 年度) 妊娠中の肝機能異常における自己傷害性 T 細胞 の関与の検討
- 12. 基盤研究 (B) (2008 年度~2011 年度) 胎盤特異的マイクロ RNA の機能解析と異常妊娠 早期診断への臨床応用のための基盤研究
- 14. 基盤研究 (C) (2011 年度~2013 年度) 妊娠高血圧症候群に伴う蛋白尿発症に関わるマイ クロ RNA の同定と機能解析
- 15. 基盤研究 (C) (2012 年度~2014 年度)子宮頸管リモデリング制御におけるプロゲステロンシグナリングの作用分子機構
- 16. 基盤研究 (C) (2012 年度~2014 年度) 胎児免疫寛容における胎児抗原特異的 CTL の挙 動と胎盤のバリア機構の解明
- 基盤研究(B)(2012年度~2015年度)
 妊娠高血圧症候群の分子病態におけるマイクロ

- RNA の役割解明と新規予知因子の開発
- 18. 基盤研究 (C) (2013 年度~2016 年度) 原因不明不育症における新規自己抗体とその標的 抗原の同定
- 19. 基盤研究 (C) (2017 年度~2019 年度) 競合内在性 RNA からみたトロホブラストの遺伝 子発現制御網解明と妊娠高血圧腎症予知
- 20. 基盤研究 (C) (2018 年度~2020 年度) 中隔子宮における流産メカニズムの解明
- 21. 基盤研究 (C) (2018 年度~2021 年度) 新たな早産予防戦略を指向した,子宮頸管におけ る無菌性炎症とその制御機構の解明
- 22. 基盤研究 (B) (2019 年度~2021 年度) 高度な医療コミュニケーション教育に向けたアン ドロイド型医療面接システム

厚生労働科学研究費補助金

- 1. 子ども家庭総合研究事業 (2006 年度~2008 年度) 全国的実態調査に基づいた人工妊娠中絶の減少に 向けた包括的研究
- 2. 子ども家庭総合研究事業 (2007 年度~2009 年度) 全国規模の多施設共同ランダム化比較試験と背景 因子分析に基づく早産予防ガイドラインの作成
- 3. 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (2007 年 度~2009 年度)
 - 生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証

- と生殖補助医療技術の標準化に関する研究
- 4. 子ども家庭総合研究事業 (2008 年度~2011 年度) 不育症治療に関する再評価と新たなる治療法の開 発に関する研究
- 5. 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (2010 年 度~2012 年度)
 - 生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証 と生殖補助医療技術の標準化に関する研究
- 6. 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (2013 年 度~2015 年度)
 - 生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証 と生殖補助医療技術の標準化に関する研究
- 7. 成育疾患克服等次世代育成基板研究事業健やか次 世代育成同号研究事業分野(2018年度~2020年 度)
 - 配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術 の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究

日本医療研究開発機構 (AMED)

- 1. 成育疾患克服等総合研究事業(2016年度~2018年度)
 - 不育症の原因解明、予防治療に関する研究
- 2. 成育疾患克服等総合研究事業(2016年度~2018年度)
 - 生殖補助医療の技術の標準化と出生児の安全性に 関する研究

記念講演会要旨

不育症学とともに歩んで

竹下 俊行

(女性生殖発達病態学分野)

不育症とは、「妊娠はするが流産や死産を繰り返して生児が得られない状態」と定義されます。最近でこそ不育症という言葉がメディアにも登場し一般国民にも知られるようになりましたが、一昔前までは産婦人科医ですらその詳細を語れるものはごく限られていました。そんな不育症に私が取り憑かれ、不育症学とともに歩んできた産婦人科医としての半生を振り返ってみたいと思います。

夫リンパ球免疫療法

私は昭和56年に当時室岡一教授が主宰する産婦人科学教室に入局し、その一年後には大学院に入学しました。大学院に入学したのは是非基礎研究をしたいと思っていたからです。そして当時飛ぶ鳥を落とす勢いだった免疫学を学びたいと思い、木村義民教授率いる微生物学・免疫学教室で免疫学を専攻しました。

その当時、腎臓移植に先立ちドナーのリンパ球を輸血(donor specific transfusion, DST)しておくと腎臓の生着率が向上することが分かり、臨床応用が始まろうとしていました。今となっては歴史的な治療になりましたが、当時の移植免疫学にとっては画期的な方法として注目されていました。

一方, 産婦人科の領域では、DST にヒントを得て免疫学的流産を防止する試みが始まっていました。不育症の原因には様々なものがありますが、そのひとつに母体が胎児を異物と認識して排除する免疫学的流産を繰り返すタイプ (同種免疫異常) があるといわれています。胎児は母方、父方双方の移植抗原を持つ半同種移植片と考えられます。同種免疫異常があると、母体は父方抗原を持つ胎児を異物と認識し流産を起こすというものです。そこで、DST と同様、夫のリンパ球を妻に接種し、夫抗原に対する寛容状態を惹起して流産を防止する夫リンパ球免疫療法が行われるようになりました。大学院で学んだ免疫学をそのまま臨床に使うことが出来るこの治療は、当時の私にとってわくわくするほどの魅力がありました。大学院を卒業し臨床に復帰した私は早速患者さんにこの治療を行い、それなりによい治療成績を得ました。現在ではエビデンスが不十分でほとんど行われなくなりましたが、私が不育症に興味を持ったきっかけがこの夫リンパ球免疫療法でした。

中隔子宮

こうして、私はどんどん不育症にのめり込んで行くわけですが、不育症学は奥が深く勉強すればするほどかえって疑問が湧いてくるような学問領域です。不育症の原因は多岐にわたり、エビデンスが確立されている抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形、夫婦染色体構造異常をはじめ、甲状腺機能異常、血液凝固異常などがあります。子宮奇形の中でも最も不育症と関連が深いのは中隔子宮です。中隔子宮は、流産メカニズムの深淵性、外科的介入の有用性の2点で研究者として、また外科系臨床医としてのチャレンジマインドを煽るものです。

幸い,在任中に微生物学・免疫学教室との共同研究で中隔子宮の流産メカニズムの一端を解明することが出来ました。中隔子宮でなぜ流産が起こるのか?この命題に答えようと古今,病理学的,生化学的,分子遺伝学的なアプローチによって解明が試みられてきましたが明確な回答はなされていません。特に病理学的には,血管増生と線維化で相反する結果が出されるなど昏迷を極めています。われわれは、中隔部の免疫細胞の分布と機能を調べたところ,中隔部にはある種の樹状細胞がきわめて少なく本来起こるべき適切な炎症反応が起こっていないことを明らかにしました。このことは、外科的に中隔を切除することの妥当性を証明することにもなりました。

中隔子宮の子宮鏡下手術では、術前処理や切除法に改良を加えました。中隔子宮は比較的稀な疾患ですが、北は仙台、南は沖縄から当院での手術を求めて患者さんが集まり、日本産科婦人科内視鏡学会の年間登録症例の約半数を当院の手術患者さんで占めた年もありました。産婦人科医の醍醐味は、内科的治療と外科的治療の双方を駆使して病気を治して行くことにあります。原因病態が多岐にわたる不育症では、まさに内科的治療を行う場合と外科的

治療を行う場合がありますが、中隔子宮を外科的治療によりこの手で治し、元気な赤ちゃんが生まれたときの喜び は外科医冥利に尽きるといってよいでしょう.

着床前検査

わが国の少子化に歯止めがかかりません.原因は婚姻数の減少,初婚,妊娠年齢の高年齢化だといわれています.最近の統計 (2018年)では、体外受精・胚移植などの高度生殖補助医療を受ける年齢のピークは 40歳であり、体外受精・胚移植を行った 42%が 40歳以上でした. 母体が高年齢化すると妊娠率・出産率は低下し、逆に流産率は上昇します. これは、母体が高年齢化し卵子の老化が起こると、染色体異常などの胚(受精卵)異常が起きやすくなるからです。すなわち、女性の年齢が上がると胎児の染色体異常を繰り返す不育症が多くなると考えられます。そこで、体外受精で得られた受精卵の染色体数的異常を着床させる前に検出する技術、「着床前スクリーニング」を導入しようという動きが出るようになりました。2013年ごろのことです。

日本産科婦人科学会では産婦人科医の医療・研究が生命倫理に直結することから、「倫理に関する見解」により医療行為・研究活動の自主規制を行ってきました。この「見解」では、着床前の胚(受精卵)に遺伝学的診断を行う着床前診断では「スクリーニングを目的としない」と規定されています。したがって、この「見解」によれば着床前スクリーニングは行ってはいけないということになります。そこで、学会が主導して行う特別枠の臨床研究という形で、わが国の医療事情に即した着床前スクリーニングの有用性を科学的に検証するパイロット試験を行うことになりました。私がその研究班(着床前スクリーニングに関する小委員会)の座長を仰せつかり、第1回の委員会が開かれたのは2014年の2月のことでした。

着床前診断で常に議論になるのが命の選別になるのではないかということです。着床前スクリーニングの目的は、移植しても着床しないか流産してしまう胚を見つけることで、それ自体は命の選別にはあたらないと思われますが、問題は 13, 18, 21 トリソミーや X モノソミーの扱いです。これらの数的異常では生まれてくることはありますが、実は $80\sim90\%$ が流産して淘汰されてしまうのです。多くの議論を経て、流産率が減るかどうかを検証するのが目的のパイロット試験ですから、これらの胚は移植しないことにしました。倫理の問題に加え研究資金の問題など多くの困難を乗り越え、プロトコルの大筋ができるまでに 1 年ほどの時間を要しました。

この研究は社会的にも大きな関心を呼び、このプロトコルが日本産科婦人科学会の理事会で承認される前日に読売新聞の夕刊一面にスクープされたこともありました。どこからリークしたのかはいまだに不明です。その他にも多くの取材を受け、委員会が終わると外に待ち受けていた報道陣からぶら下がりの取材を受けることもありました。プロトコルがようやく完成し、紆余曲折を経て症例の登録が始まったのは2017年1月からで、最終的に症例登録

結果は、胚移植あたりの妊娠率、出産率は劇的に向上するというものでした。ところが、この研究の第二のエンドポイントである流産率の低下は確認できませんでした。理由はいくつか考えられますが、最大の理由は統計学的なパワー不足と思われました。パイロット試験の成果をまとめた論文は、生殖医学の領域ではトップジャーナルである Human Reproduction 誌に掲載されることが決まったときには、長年の苦労が報われたと研究班一同大いに喜んだものでした。

現在、わが国では第二段階の臨床研究に入り、パイロット試験でのパワー不足を補うため参加施設を全国に広げて症例の集積を重ねています。

省察

が完了したのは 2018 年の 11 月のことでした.

2020年12月現在,不育症患者台帳には5,945名が登録されています.ここ数年,年間500~600例の登録がありますので,私が退任する2021年3月までには6,000人を超えることになるでしょう.お陰で,日本医科大学での診療を求めて遠方からでも多くの患者さんが来てくれるようになりました.一度の流産でも辛いはずですが,それを繰り返す不育症の患者さんは精神的にも身体的にもこの上ない苦痛を味わっています.妊娠できる時間には限りがあります.そうした患者さんは必死の思いで来院されます.それを思うとこちらも手を抜くわけにはいきません.私は若い頃から一人ひとりの患者さんに真摯に向き合ってきたつもりでしたが,今の自分に比べるとその真摯さは十分ではなかったと,今さらながら反省しています.

ある薬の治験は、難治性不育症を対象とした二重盲検試験として行われました。第1例目の患者さんは過去8回

の流産歴があり、藁にもすがる思いでその治験に参加してきました. 投与後最初の診察では、こともあろうに診察する側の私も赤ちゃんは生きているだろうかと、いつになく緊張感をもって診察に臨んでいました. こちらはその治験薬に思い入れがあったからですが、患者さんにとっては胎児が無事育ってくれているかだけが問題です. 「大丈夫、赤ちゃん元気ですよ!」と告げると、嬉しさですり泣く患者さんの声が診察室に響きました. 患者さんは皆、祈るような気持ちで診察台に上がっていたのだと気づいた瞬間でした. この時、私はすでに 4,000 人ほどの不育症患者さんを診ていましたが、患者さんの気持ちを分かっているつもりでいただけで実は分かっていなかったのです. それまで教授として後進の指導に際し、「患者さんの気持ちになれ」と言ってきた自分を恥ずかしく思ったのもこの時でした.

医師になって40年,浅学非才な私が大学人としてここまで来られたのは,多くの方々のご指導,ご支援と,そのような大切な方々との出会いをくれた幸運の賜だと思います。お世話になったすべての人々,そして愛する日本医科大学に感謝して大学を去りたいと思います。

主たる研究業績

1.	Suppression of liver regeneration resulting from intravenous injection of splenic glass adherent cells activated by poly I:C	Immunobiology	1988	176	217—227
2.	Induction of CD8+ cytotoxic T cells by immunization with purified HIV-1 envelope protein in ISCOMs	Nature	1990	344	873—875
3.	Excess beta 2 microglobulin promoting functional peptide association with purified soluble class I MHC molecules	Nature	1991	349	74—77
4.	Serum angiotensin-1 converting enzyme activity processes a human immunodeficiency virus 1 gp160 peptide for presentation by major histocompatibility complex class I molecules	J Exp Med	1992	175	1417—1422
5.	Role of conserved regions of class I MHC molecules in the activation of CD8+ cytotoxic T lymphocytes by peptide and purified cell-free class I molecules	Int Immunol	1993	5	1129—1138
6.	The importance of dominant negative effects of amino acid side chain substitution in peptide-MHC molecule interactions and $T\ cell\ recognition$	J Immunol	1993	150	331—341
7.	Enhanced immunogenicity of HIV-1 vaccine construct by modification of the native peptide sequence	Proc Natl Acad Sci U S A	1997	94	10856— 10861
8.	Preventive effect of monoclonal antibodies to intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte function-associate antigen-1 on murine spontaneous fetal resorption	Am J Reprod Immunol	2000	43	180—185
9.	Breast milk macrophages spontaneously produce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and differentiate into dendritic cells in the presence of exogenous interleukin-4 alone	Immunology	2003	108	189—195
10.	Transmission of macrophage-tropic HIV-1 by breast-milk macrophages via DC-SIGN	J Infect Dis	2005	191	174—181
11.	Effect of sera on the adhesion of natural killer cells to the endothelium in severe pre-eclampsia	J Obstet Gynaecol Res	2006	32	443—448
12.	Prediction of HELLP syndrome with assessment of maternal dual hepatic blood supply by using Doppler ultrasound	Arch Gynecol Obstet	2006	274	303—309
13.	Proteome analysis of human placentae: pre-eclampsia versus normal pregnancy	Placenta	2007	28	676—687
14.	Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in human endometrial cancer in cooperation with steroid hormones	Int J Oncol	2008	32	565—574
15.	Rat GnRH neurons exhibit large conductance voltage-and Ca2+-Activated K+ (BK) currents and express BK channel mRNAs	J Physiol Sci	2008	58	21—29
16.	Proteomic analyses of recombinant human follicle-stimulating hormone and urinary-derived gonadotropin preparations	J Reprod Med	2009	54	459—466
17.	Relevance of declines in serum human chorionic gonadotropin levels to the management of persistent ectopic pregnancy	J Obstet Gynaecol Res	2009	35	961—966
18.	Expression of fibroblast growth factor receptor 2 IIIc in human uterine cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer	Int J Oncol	2010	36	331—340
19.	Inhibition of DC-SIGN-mediated transmission of human immunodeficiency virus type 1 by Toll-like receptor 3 signalling in breast milk macrophages	Immunology	2010	130	597—607
20.	Short RNA duplexes elicit RIG-I-mediated apoptosis in a cell type-and length-dependent manner	Sci Signal	2011	4	ra74
21.	Disruption of maternal immune balance maintained by innate DC subsets results in spontaneous pregnancy loss in mice	Immunobiology	2012	217	951—961
22.	Expression and role of nestin in human cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer	Int J Oncol	2012	41	441—448
23.	MiR-21 is enriched in the RNA-induced silencing complex and targets COL4A1 in human granulosa cell lines	Reprod Sci	2012	19	1030—1040
24.	Rapid and transient upregulation of CCL11 (eotaxin-1) in mouse ovary during terminal stages of follicular development	Am J Reprod Immunol	2012	67	358—368

25.	Correlation between an absence of cervical gland area on transvaginal sonography and cervical mucus hyaluronic acid levels in women with threatened preterm delivery	J Perinat Med	2013	41	151—157
26.	Estrogens downregulate urocortin 2 expression in rat uterus	J Endocrinol	2013	219	269—278
27.	Novel hybrid laparoscopic sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse with a severe paravaginal defect	J Obstet Gynaecol Res	2013	39	603—607
28.	Type and location of placenta previa affect preterm delivery risk related to antepartum hemorrhage	Int J Med Sci	2013	10	1683—1688
29.	A low, non-toxic dose of paclitaxel can prevent dendritic cell-precursors from becoming tolerogenic dendritic cells with impaired functions	Biomed Res	2014	5	369—380
30.	Human exosomal placenta-associated miR-517a-3p modulates the expression of PRKG1 mRNA in Jurkat cells	Biol Reprod	2014	91	129
31.	Placenta-specific miRNA (miR-512-3p) targets PPP3R1 encoding the calcineurin B regulatory subunit in BeWo cells	J Obstet Gynaecol Res	2014	40	650—660
32.	Proteomic identification of dihydrolipoamide dehydrogenase as a target of autoantibodies in patients with endometrial cancer	Anticancer Res	2014	34	5021—5027
33.	Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention	J Obstet Gynaecol Res	2014	40	230—236
34.	Consecutive cervical length measurements as a predictor of preterm cesarean section in complete placenta previa	J Clin Ultrasound	2015	43	17—22
35.	Cystatin B as a potential diagnostic biomarker in ovarian clear cell carcinoma	Int J Oncol	2015	46	1573—1581
36.	Gonadotropin regulation and role of ovarian osteopontin in the periovulatory period	J Endocrinol	2015	224	49—59
37.	Proteomic identification of autoantibodies in sera from patients with ovarian cancer as possible diagnostic biomarkers	Anticancer Res	2015	35	881—889
38.	Immunoelectron microscopic observation of the subcellular localization of kisspeptin, neurokinin B and dynorphin A in KNDy neurons in the arcuate nucleus of the female rat	Neurosci Lett	2016	612	161—166
39.	$\alpha\text{-}Galactosylceramide-activated}$ murine NK1.1 (+) invariant-NKT cells in the myometrium induce miscarriages in mice	Eur J Immunol	2016	46	1867—1877
40.	Differential effects of neonatal SSRI treatments on hypoxia- induced behavioral changes in male and female offspring	Neuroscience	2017	360	95—105
41.	Distribution of invariant natural killer T cells and dendritic cells in late pre-term birth without acute chorioamnionitis	Am J Reprod I mmunol	2017	77	DOI: 10.1111 /aji.12658
42.	Diversity of progesterone action on lipopolysaccharide- induced expression changes in cultured human cervical fibroblasts according to inflammation and treatment timing	Am J Reprod Immunol	2017	78	DOI: 10.1111 /aji.12731
43.	Laparoscopic posterior colporrhaphy using a unidirectional barbed suture for risk hedging laparoscopic sacrocolpopexy	Gynecol Minim Invasive Ther	2017	6	96—97
44.	Retrospective cohort study of the risk factors for secondary infertility following hysteroscopic metroplasty of the uterine septum in women with recurrent pregnancy loss	Reprod Med Biol	2017	17	77—81
45.	Cervical Dilatation Curves of Spontaneous Deliveries in Pregnant Japanese Females	Int J Med Sci	2018	15	549—556
46.	Expression of hypothalamic kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin A neurons attenuates in female Zucker fatty rats	Neurosci Lett	2018	665	135—139
47.	Immunoproteomic identification of anti-C9 autoimmune antibody in patients with seronegative obstetric antiphospholipid syndrome	PLoS One	2018	13	e0198472
48.	Influence of perinatal low-dose acetylsalicylic acid therapy on fetal hemodynamics evaluated by determining the acceleration-time/ejection-time ratio in the ductus arteriosus	J Obstet Gynaecol Res	2018	44	87—92
49.	Innate immune cells in reproduction	J Obstet Gynaecol Res	2018	44	2025—2036
50.	Miscarriage induced by adoptive transfer of dendritic cells and invariant natural killer T cells into mice	Eur J Immunol	2018	48	937—949
51.	Is hysteroscopic metroplasty using the incision method for septate uterus a risk factor for adverse obstetric outcomes?	J Obstet Gynaecol Res	2019	45	634—639

52.	Accuracy and clinical value of an adhesion scoring system: A preoperative diagnostic method using transvaginal ultrasonography for endometriotic adhesion	J Obstet Gynaecol Res	2020	46	466—478
53.	Distribution of dendritic cells in the septate uterus: An immunological perspective	Am J Reprod Immunol	2020	83	e13241
54.	Expression level of long noncoding RNA H19 of normotensive placentas in late pregnancy relates to the fetal growth restriction	J Obstet Gynaecol Res	2020	46	1025—1034
55.	High Expression of p21 as a Potential Therapeutic Target in Ovarian Clear-cell Carcinoma	Anticancer Res	2020	40	5631—5639
56.	Inappropriate activation of invariant natural killer T cells and antigen-presenting cells with the elevation of HMGB1 in preterm births without acute chorioamnionitis	Am J Reprod Immunol	2020		e13330
57.	Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure	Hum Reprod	2020	35	255
58.	Significance of Anti-Phosphatidylethanolamine Antibodies in the Pathogenesis of Recurrent Pregnancy Loss	Reprod Sci	2020	27	1888—1893
59.	Use of tumor markers to distinguish endometriosis-related ovarian neoplasms from ovarian endometrioma	Int J Gynecol Cancer	2020	30	831—836
60.	The Trained Sniffer Dog Could Accurately Detect the Urine Samples from the Patients with Cervical Cancer, and Even Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3: A Pilot Study	Cancers (Basel)	2020	12	3291

一綜 説一

全身麻酔薬と周術期管理:microRNA を介した機序

石川 真士

日本医科大学付属病院麻酔科・ペインクリニック

General Anesthesia and Perioperative Management via microRNA

Masashi Ishikawa

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Nippon Medical School Hospital

Abstract

General anesthetics have various effects such as anesthetic effects, organ protective effects against ischemia-reperfusion injury/inflammatory and onco-/anti-cancer effects. General anesthetics have been revealed to change about 1.5% of gene expressions and to control biological activity. But a part of gene expression changes induced by general anesthesia have been found not to be associated with protein expression changes. Since the discovery of posttranslational modification by microRNAs (miRNAs), it has become clear that intracellular signaling and cell-to-cell communication are complicated mechanisms. miRNAs are, in turn, expected to influence the effects of general anesthesia. Previous reports revealed that the miRNA expression changes induced by general anesthetics 1) depend on the organ, and 2) depend on the anesthetics. It has also been shown that general anesthetics can provide renal and lung protection via miRNAs. Furthermore, miRNA is one of the treatment targets that can be expected to be applied in perioperative management. However, to date, only a few studies have been published in the field of perioperative management via miRNA. Because post-translational modification by miRNAs involves a complicated mechanism, it is necessary to confirm the effect of general anesthetics via miRNAs in clinical research. In future, accumulation of further knowledge might contribute to selecting the optimal anesthesia method in consideration of each patient's comorbidities.

(日本医科大学医学会雑誌 2021; 17: 72-80)

Key words: microRNA, general anesthesia, perioperative management

はじめに

全身麻酔下の外科手術は世界的に増加傾向である. 麻酔の目的は鎮静,鎮痛,無動,有害反射の抑制により,手術にて発生する侵襲から身体を守り,安全な手 術を提供することにある。全身麻酔薬はその使用経験、臨床研究の結果に基づき使用されているが、作用機序は明らかになっていない。全身麻酔で使用される薬剤は、セボフルラン、デスフルラン、イソフルランなどの吸入麻酔薬、プロポフォールやミダゾラムといった静脈麻酔薬、麻薬性鎮痛薬、筋弛緩薬などが挙

Correspondence to Masashi Ishikawa, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8602, Japan

E-mail: masashi-i@nms.ac.jp

Journal Website (https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/)

げられる。これら薬剤は麻酔作用を示すのみではなく、虚血再灌流障害や炎症に対する臓器保護効果、癌細胞に対する抗腫瘍効果あるいは腫瘍促進効果と様々な臓器、疾患に対しても作用する。しかし、分子生物学的検討が行われることは少なく、その機序は不明な点が多い。麻酔薬が疾患に与える影響、疾患の遺伝学的な特徴を明らかにすることは、各疾患に合わせた治療効果の高い周術期管理につながる。われわれの研究結果も踏まえて、麻酔薬、周術期に関わる疾患について遺伝学的検討、特に microRNA (miRNA) に着目し解説する。

麻酔薬の作用:遺伝子発現制御

われわれ、臨床医にとって全身麻酔薬は日々使用し ている安全な薬剤である.しかし、その作用を遺伝学 的に検討した研究の歴史は浅い. 2005年にマイクロ アレイ法を用いて麻酔薬による包括的な遺伝子発現変 化が報告された1. 健常ラットに臨床投与量である 4.5% セボフルランを6時間投与後,血液、脾臓、腎臓、肝 臓,肺,心臓,脳を摘出し,約12,000遺伝子の発現 変化を測定している. その結果, 約1.5% の遺伝子が 発現変化しており、セボフルランは1) 脳内日内変動 遺伝子発現の抑制、2) 肝臓における薬物代謝関連遺 伝子発現、3) 肺循環系における血管緊張調整遺伝子 発現に影響を与えることがわかった. この報告以後, 麻酔薬による各臓器、疾患に与える影響を遺伝学的に 検討した報告がされるようになった. 吸入麻酔薬は肺 血管において血管収縮/弛緩関連遺伝子を同時に発現 させること²、肝臓での薬物代謝関連遺伝子発現変化 は吸入麻酔薬,静脈麻酔薬と薬剤によって異なること3 が明らかになった.

麻酔薬が生体活動へ影響を与えるためには、発現した遺伝子がタンパクへと翻訳される必要がある.機能的、構造的タンパクの変化を大規模、網羅的に解析するプロテオミクス解析を用いて、脳における吸入麻酔薬、静脈麻酔薬の影響が検討された。遺伝子発現変化と同様に、吸入麻酔薬、静脈麻酔薬と薬剤によってタンパク発現は異なっていた.しかし、タンパク発現は遺伝学的検討から予想された結果と異なるものであった

以上の結果より、麻酔薬は遺伝子発現変化を介し生体に影響を与えることが明らかとなったが、麻酔薬により誘導される遺伝子発現からタンパク発現に一連の関連性が見いだされなかった。この研究の過程で、小分子 RNA が翻訳過程でタンパク発現を修飾する現象

が示され、麻酔薬の作用にも関係していることが示唆 された. 本過程を明らかにすることは、麻酔薬の作用 の解明、ひいては、患者、疾患毎に適切な麻酔薬を選 択する一助となることが期待され研究が進んでいる.

microRNA の性質と作用様式

翻訳後修飾の主体として miRNA をはじめとする小分子 RNA の関与が明らかとなっている。 miRNA はタンパクをコードしない塩基長 20~24 塩基のシングルストランド小分子 RNA である。その作用は RNA 干渉により標的とする messenger RNA (mRNA) の発現を抑制することであり、これを翻訳後修飾と言う。タンパクをコードしている遺伝子は全塩基対の2%以下でしかなく、転写される遺伝子の大部分は非タンパクコード RNA を生み出す。つまり、タンパク発現の多様性は miRNA らの翻訳後修飾によるものである。先に述べた、麻酔薬による遺伝子発現変化とタンパク発現変化の不一致は翻訳後修飾によるものと理解できる。

miRNA は1993年に初めて線虫⁷⁸より,2001年に なって脊椎動物より発見された。. その後, 数千種類 の miRNA が同定されており、miRNA は発生や分化 などあらゆる生命活動の調整や疾患の発生に重要な役 割を担っていることが報告されている. さらに. miRNA の発現パターンは臓器、細胞によって異な り、この差異が各組織独自機能の基礎となってい る^{5,10}. miRNA の生合成(**図1**) は、RNA ポリメラー ゼ II によりゲノムより miRNA 前駆体であるステム ループ構造の primary miRNA が転写される". primary miRNA は核内で RNaseIII 様酵素である Drosha らマイクロプロセッサ整合体に切断され、70 塩基対程度のペアピン構造の precursor miRNA とな る. precursor miRNA は Exoirtin-5 により細胞質へ と輸送され、Dicerの切断を受けることで3'突出端 末を有する22塩基程度の二本鎖RNAとなる.これ が Argonaute を含む RNA 誘導サイレンシング複合 体を形成し、成熟した一本鎖 miRNA となる1213. miRNA はターゲットとする mRNA の 3'非翻訳領域 へ結合し、その相補性の違いにより翻訳抑制や mRNA の分解促進を起こし、遺伝子発現を抑制する(図2). つまり、完全に一致した配列でなくても miRNA は作 用するため、1つの miRNA は多数の mRNA の翻訳 制御を担う. 同様に1つの mRNA は多数の miRNA の翻訳制御を受けるため、非常に複雑なタンパク発現 制御機構であると言える. miRNA は細胞内の翻訳抑

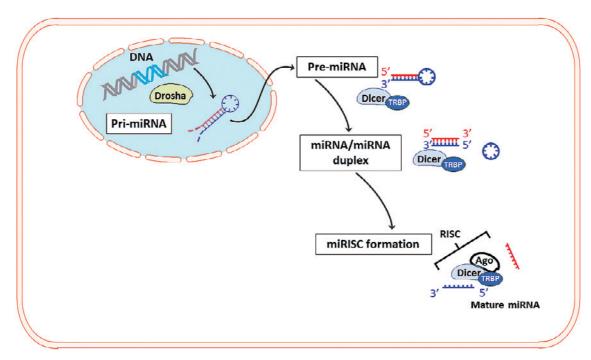


図1 microRNA の生合成

RISC: RNA-induced silencing complex, TRBP: trans-activation response RNA binding protein

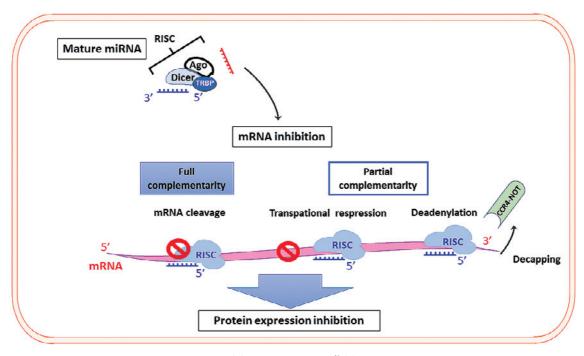


図 2 microRNA の作用

制だけではなく、エクソソームのような小胞に包まれることで細胞外に放出される。これにより近傍もしくは遠隔の細胞に影響を与えるcell to cell communication としての機能も有する 14 (図3).

miRNA を用いた治療

miRNA は疾患の発生や進展に関わっているため、miRNA の研究は新たな治療ターゲットとして創薬へとつながっている。疾患により発現低下した miRNA を外的に補充する、あるいは、発現亢進した miRNA

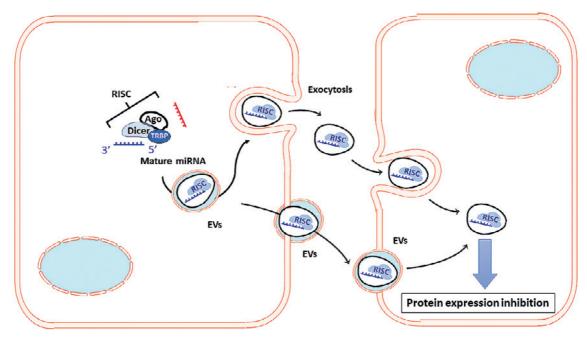


図 3 microRNA による細胞間コミュニケーション EVs: Extracellular vesicles

を阻害することにより治療効果を発揮する. 既に癌, 心血管系疾患, 炎症性疾患, 先天性疾患を対象に研究が進んでいる. miR-122 は肝臓に最も発現している miRNA であり, C型肝炎ウイルスの複製にも関わる. miR-122 阻害薬は HCV 治療薬として開発され, 第 II 相臨床試験を終了し HCV ウイルスの抑制をしたと報告されている¹⁵. また, 悪性胸膜中皮腫や非小細胞肺癌に対し miR-16 補充療法が開発中である¹⁶.

以上のように、miRNA は多種多様な生命活動や疾患にも関わるが、周術期管理となると未だ研究は不十分である。周術期に疾患特有の miRNAs を抑制する麻酔薬の使用、あるいは、miRNAs 薬剤投与が生命予後改善をもたらす可能性がある。そのため、周術期管理に関わる疾患や麻酔薬の miRNA 発現変化を理解することは、より最適な周術期管理を提供するために重要である。

周術期と miRNA

I. 術後疼痛と miRNA

術後疼痛管理も麻酔の大きな役割の1つである. フェンタニルをはじめとしたオピオイドは嘔気,嘔吐だけではなく呼吸抑制をもたらし,低酸素血症など重篤な合併症を発生させる可能性がある.そのため,オピオイドに加えて,アセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬,区域麻酔と複数の方法を組み合わせる multimodal analgesics が推奨されている「. 現状は対 症療法しか手段がなく, その機序を明らかにする必要 がある.

術後疼痛の発生機序として炎症、免疫反応や虚血再灌流障害が挙げられるが、その発生にも miRNA は関与している $^{18-20}$. 神経障害時には脊髄後根神経節細胞より miR-21 を含んだ Extracellular vesicles (EVs) を放出しマクロファージの成熟を促進する 21 . 外科侵襲モデルにおいても末梢組織、中枢神経においてmiRNA の発現は有意に変化する。切開創においてmiR-203 の発現が低下し、Phospholipase A2-activating protein の発現亢進を介してアラキドン酸カスケードに影響を与える 22 . miR-124-3p, miR-141 は炎症性疼痛モデルの中枢神経で発現低下しており、それに相反するように Interleukin-6 (IL-6)、 IL-6 レセプター、IL-1B や Tumor necrosis factor- α (TNF- α) といった炎症性メディエーターの上昇を認める 2324 .

miRNA は急性期疼痛だけではなく、それに引き続いて起こり得る慢性疼痛にも重要な役割を果たす.複合性局所疼痛症候群症例では 18 種の血中 miRNA 発現が変化している.特に、miR-532-3p は複合性局所疼痛症候群 2 型において IL-1 レセプターや Vascular endothelial growth factor (VEGF)を介して、疼痛強度に関連している.さらに、miR-206-5p、miR-361-3p や miR-30d も疼痛強度と相関している。 前述したように、術後疼痛はオピオイドを主に使用する.しか

し、オピオイドが miRNA を介してオピオイド耐性を誘導し、治療に難渋することがある。オピオイド使用は中枢神経あるいは脊髄後根神経節細胞レベルにて、疼痛刺激下で miR-93-5p の上昇あるいは miR-365, miR-219-5p, miR-338 の減少を、疼痛刺激がない環境下では miR-223-3p の発現亢進を誘導しモルヒネ耐性を形成する²⁶⁻²⁸.

II. 癌と miRNA

癌領域は miRNA 研究が特に進んでいる領域であ る. miRNA は癌細胞において細胞周期, 発生や分化, 遊走, 免疫応答と様々な細胞活動に関与している. そ の作用は腫瘍細胞抑制作用と促進作用に大別される. miR-34a は正常組織で高く発現している腫瘍細胞抑制 miRNAであり、癌細胞の5'-C-phosphate-G-3'メチル 化に関与している29. 肺癌, 乳癌, 尿路上皮癌, 子宮 頸癌では miR-34a は発現低下しており癌細胞の進展 に寄与している30. また, 12の miRNA から構成され る let-7 family は代表的な癌遺伝子の 1 つである Ras 遺伝子をターゲットとし腫瘍細胞抑制作用を示す. 一 方で, miR-17-92 cluster は乳癌, 大腸癌, 肺癌, 膵癌, 前立腺癌, 胃癌で発現亢進し腫瘍細胞の分化, 血管新 生を促進している³¹. miR-21 は主要な癌関連 miRNA の1つである. そのターゲットは phosphatase and tensin homolog (PTEN)32, programmed cell death 4³³, BTG antiproliferation factor 2³⁴と癌進展を抑制 する重要なタンパクであり、それらの発現抑制を介し て腫瘍細胞促進効果を示す. miRNA の発現は癌細胞 の種類, 進行度によっても異なる複雑なものである.

III. 臓器障害と miRNA

手術、麻酔の技術進歩にも関わらず術後臓器障害による周術期死亡が米国の死因第3位⁵⁵となっており、 周術期管理は重要な研究課題である。miRNA は臓器 障害の進展機序にも関わっている。特に、生命予後に 影響を与える肺障害、心筋障害、腎障害についてまと める。

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)は一次性,あるいは 敗血症などに続発する二次性の急性肺障害で,炎症に 伴う肺浮腫から高度の低酸素血症を来す疾患である. 集中治療室にて人工呼吸管理を必要とする重症症例の 23%がARDSへ進展し,その死亡率は46%に及ぶと 報告されている³⁶.しかし,ARDSを予防あるいは直 接的に治療する薬剤は未だになく,主要な治療法は一 回換気量や輸液制限といった肺保護戦略のみであ る³⁷.炎症からARDS進展に至る機序として複数の miRNA が報告されている。miR-155 は感染やエンドトキシンに暴露された肺胞マクロファージで発現亢進する miRNA であり、肺障害を促進させる作用を有する³⁸。miR-155 は免疫系を抑制する suppressor of cytokines signaling-1 を抑制し炎症増悪につながる。一方で、炎症抑制効果のある miRNA も存在する。miR-146a は Lipopolysaccharide(LPS)に誘導された単球にて発現亢進し、抗炎症作用を示す³⁹。miR-223 は ARDS マウスモデルにて肺内での IL-6、chemokine ligand 1 の抑制を介して組織障害、炎症を抑制し、肺保護作用を有する⁴⁰.

急性心筋梗塞は冠動脈狭窄による心筋虚血に起因 し、周術期死亡の主因を担っている。その中でも非心 臓手術後心筋障害はトピックスとなっている. これは 非心臓手術後に起こり、症状や心電図異常を伴わない 心筋障害で高感度トロポニンTの測定によって診断 されるものである. 軽微な心筋障害のようであるが, 術後30日以内死亡のリスク因子となることが示され ている⁴¹. 心筋障害において miR-31 は心筋トロポニ > T, E2F transcription factor 6, nuclear receptor subfamily 3 group C member 2, metalloprotease inhibitor 4をターゲットとし障害を進展させる. ラッ ト心筋障害モデルにて心筋細胞内の miR-31 発現抑制 が心機能改善をもたらした42. 現在, 虚血性心疾患の 治療法としてカテーテル治療などが確立しているが、 心筋細胞内の miR-31 発現抑制をする薬剤の開発が新 たな治療法の可能性として見いだされた. 心筋障害下 では細胞は低酸素環境にあるが、低酸素やそれによっ て誘導される hypoxia inducible factor 1α (HIF-1α) は miR-210 を誘導し、心筋細胞の低酸素環境への順 応を促す43.44. 実際にアポトーシス細胞に比べ、生存 心筋細胞内で miR-210 の発現は亢進している⁴.

急性腎機能障害は感染症、薬剤、手術などにより引き起こされる急激な腎機能の低下であり、生命予後不良、慢性腎臓病へとつながる。しかし、有効な治療法はない、ラット虚血再灌流障害における網羅解析では13種のmiRNAが有意に発現亢進し、12種が低下していた46、その中でもmiR-687は虚血再灌流モデルの腎皮質や低酸素環境下の腎培養細胞において極めて上昇していた。低酸素環境下においてHIF-1αがmiR-687を誘導し、PTENをターゲットとし細胞障害をもたらしていた47、H2A histone family member X(H2A.X)とheme oxygenase-1(HO-1)はDNA障害や酸化ストレスに対する保護作用がある48.49、miR-24はH2A.XとHO-1を翻訳抑制することにより尿細管や内皮細胞のアポトーシスを促進する50、miR-494は

虚血再監修障害の腎組織において速やかに発現亢進しactivated transcription factor 3をターゲットとする. miR-494 の発現亢進は IL-6 などの炎症性メディエーターや NF-kβ 依存性の炎症性反応を誘導し、アポトーシスをもたらし腎機能障害につながる⁵¹.

麻酔と microRNA

前述のように麻酔薬の作用には miRNA による翻訳 後修飾が関与しているとの仮説をもとに、われわれは 健常ラット肝臓⁵²において吸入麻酔薬セボフルラン, 静脈麻酔薬プロポフォールによる miRNA 発現変化に ついて検討した. 健常ラットに臨床用量かつ等力価で あるセボフルラン 2.4%, プロポフォール $600 \, \mu g/kg/$ min をそれぞれ6時間投与後に肝臓を摘出し、373種 の代表的な miRNA 発現変化パターンを解析した. セ ボフルランにて27種、プロポフォールにより39種の miRNA の発現変化を認め、miRNA 発現パターンは 薬剤によって異なった. その後, 他臓器でも同様に miRNA 発現変化を測定した。肺53および脳54において も 50~80% の miRNA に発現変化を認めた. これら 結果より麻酔薬による miRNA 発現変化は、1) 臓器 によって異なる、2)薬剤によって異なる、3)同薬剤 の臨床使用範囲内の濃度による発現パターンに差はな いということが分かった. つまり、麻酔薬は薬剤、臓 器ごとに異なる多数の miRNA 発現変化を誘導し、複 雑な作用を持つと考えられる.

I. 麻酔と miRNA: 臓器保護効果

麻酔薬の miRNA を介した作用の研究として、虚血 再灌流障害、敗血症による臓器障害に対する保護作用 の報告が散見される。ラット脳虚血再灌流障害モデル においてセボフルランのプレコンディショニングが miR-181a/X chromosome-linked inhibitor-of-apoptosis protein を介して脳保護作用を示す 55 . プロポフォール は敗血症に随伴する腎障害モデルにおいて miR-290-5 p/C-C motif chemokine 2 を介して障害を減弱化させることができる 56 . 敗血症モデルではその他にも吸入 麻酔薬が肺障害 57 、 H^{58} や腎 59 における虚血再灌流障害 に対する miRNA を介した保護作用を有することが明らかになっている.

II. 麻酔と miRNA: 癌

細胞増殖を誘導する細胞内情報伝達経路の ERK 経路, 細胞外マトリックスの分解やサイトカインの活性をもたらす matrix metalloproteinase (MMP) は麻酔

薬の癌への作用に重要な役割を果たす. 大腸癌細胞ではセボフルランは miR-203 発現亢進により ERK 経路と MMP-9 を抑制し癌の浸潤と遊走移動を阻害する⁶⁰. さらに, セボフルランは miR-637 を誘導することで protein kinase B (Akt) を抑制し, 神経膠腫細胞の浸潤や遊走を抑制する⁶¹. プロポフォールは miR-199a 亢進により MMP-9 を抑制し肝細胞癌の浸潤を阻害⁶²し, miR-143/MMP-13 経路を介して骨肉腫細胞の増殖を抑制する⁶³. 一方で, イソフルランは miR-21 を介して癌細胞の活動性を促進させる⁶⁴.

さらに、麻酔薬が miRNA を介して cell to cell communication に変化を与えることも示されてい る. 細胞間の情報伝達として細胞表面のligandreceptor 間の相互作用による直接的なものや、サイ トカインやホルモンといったメディエーター分泌に よって行われる間接的なものがある^{65,66}. EVs は間接 的な細胞間伝達のキャリアであり、生体内において血 液や尿、唾液など様々なものに分泌、循環しており、 miRNA を運搬している. miR-143/145 はアテローム 性動脈硬化症において血球と血管内皮細胞との連携を 図り、その進展に関わっている67. 同様に癌の進展に ついても分泌された miRNA の関与が示されている. EVsにて運搬されたmiR-150がchicken cellular homolog (C-Myb) を抑制することで腫瘍細胞の遊走 能や浸潤能をコントロールし、腫瘍細胞の活動性を亢 進させる68. 静脈麻酔薬プロポフォールはヒトにおい て腫瘍細胞の分化能や遊走能を担う mRNA をター ゲットとする miRNA の分泌パターンを変化させ、腫 瘍抑制効果を示す可能性がある⁶⁹.

結 語

miRNA をはじめとする non-coding 小分子 RNA が発見されて以降、細胞内シグナリングや細胞間コミュニケーションがより複雑な機構であることがわかった。この機構の解明とともに miRNA をターゲットとする薬剤が開発された。周術期管理への応用が期待されるが、miRNA を介した麻酔薬の生体内あるいは疾患における作用、機序の研究は未だ少ない。さらに、臨床研究によって麻酔薬の作用を確認が必要と、この研究分野が臨床応用に至るまでの課題は多い。しかし、今後の研究の進展による更なる知見の集積により各患者背景を考慮した最適な麻酔方法の選択、治療につながる周術期管理が可能となる。

Conflict of Interest: 小野薬品工業株式会社より研究費として奨学寄附金を受領している.

文 献

- Sakamoto A, Imai J, Nishikawa A, et al.: Influence of inhalation anesthesia assessed by comprehensive gene expression profiling. Gene 2005; 356: 39–48.
- Takemori K, Kobayashi K, Sakamoto A: Expression of pulmonary vasoactive factors after sevoflurane anaesthesia in rats: a quantitative real-time polymerase chain reaction study. Br J Anaesth 2008; 100: 190–194.
- Nakazato K, Yoshida Y, Takemori K, Kobayashi K, Sakamoto A: Expressions of genes encoding drugmetabolizing enzymes are altered after sevoflurane, isoflurane, propofol or dexmedetomidine anesthesia. Biomed Res 2009; 30: 17–24.
- Tsuboko Y, Sakamoto A: Propofol anaesthesia alters the cerebral proteome differently from sevoflurane anaesthesia. Biomed Res 2011; 32: 55–65.
- Ambros V: The functions of animal microRNAs. Nature 2004; 431: 350–355.
- Boon RA, Jae N, Holdt L, Dimmeler S: Long Noncoding RNAs: From Clinical Genetics to Therapeutic Targets? J Am Coll Cardiol 2016; 67: 1214–1226.
- 7. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V: The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993; 75: 843–854.
- 8. Wightman B, Ha I, Ruvkun G: Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in C. elegans. Cell 1993; 75: 855–862.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T: Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. Science 2001; 294: 853–858.
- Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, et al.: A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. Cell 2007; 129: 1401– 1414.
- 11. Herrera-Carrillo E, Berkhout B: Dicer-independent processing of small RNA duplexes: mechanistic insights and applications. Nucleic Acids Res 2017; 45: 10369–10379.
- 12. Kim VN, Han J, Siomi MC: Biogenesis of small RNAs in animals. Nat Rev Mol Cell Biol 2009; 10: 126–139.
- Carthew RW, Sontheimer EJ: Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. Cell 2009; 136: 642–655.
- 14. van Niel G, D'Angelo G, Raposo G: Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. Nat Rev Mol Cell Biol 2018; 19: 213–228.
- Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, et al.: Treatment of HCV infection by targeting microRNA. N Engl J Med 2013; 368: 1685–1694.
- van Zandwijk N, Pavlakis N, Kao SC, et al.: Safety and activity of microRNA-loaded minicells in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma: a first-in-man, phase 1, open-label, dose-escalation study. Lancet Oncol 2017; 18: 1386– 1396.
- 17. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD:

- Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. Anesthesiol Clin 2017; 35: e115–e143.
- Neudecker V, Brodsky KS, Kreth S, Ginde AA, Eltzschig HK: Emerging Roles for MicroRNAs in Perioperative Medicine. Anesthesiology 2016; 124: 489–506.
- Neudecker V, Yuan X, Bowser JL, Eltzschig HK: MicroRNAs in mucosal inflammation. J Mol Med (Berl) 2017; 95: 935–949.
- 20. Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, et al.: Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome. J Exp Med 2017; 214: 1737–1752.
- 21. Park CK, Xu ZZ, Berta T, et al.: Extracellular microRNAs activate nociceptor neurons to elicit pain via TLR7 and TRPA1. Neuron 2014; 82: 47–54.
- Sun Y, Li XQ, Sahbaie P, et al.: miR-203 regulates nociceptive sensitization after incision by controlling phospholipase A2 activating protein expression. Anesthesiology 2012; 117: 626–638.
- 23. Liu CC, Cheng JT, Li TY, Tan PH: Integrated analysis of microRNA and mRNA expression profiles in the rat spinal cord under inflammatory pain conditions. Eur J Neurosci 2017; 46: 2713–2728.
- 24. Shen WS, Xu XQ, Zhai NN, Zhou ZS, Shao J, Yu YH: Potential mechanisms of microRNA-141-3p to alleviate chronic inflammatory pain by downregulation of downstream target gene HMGB1: in vitro and in vivo studies. Gene Ther 2017; 24: 353– 360.
- Orlova IA, Alexander GM, Qureshi RA, et al.: MicroRNA modulation in complex regional pain syndrome. J Transl Med 2011; 9: 195.
- Wang J, Xu W, Zhong T, et al.: miR-365 targets betaarrestin 2 to reverse morphine tolerance in rats. Sci Rep 2016; 6: 38285.
- 27. Hu XM, Cao SB, Zhang HL, et al.: Downregulation of miR-219 enhances brain-derived neurotrophic factor production in mouse dorsal root ganglia to mediate morphine analgesic tolerance by upregulating CaMKIIgamma. Mol Pain 2016; 12.
- 28. Xiao WF, Li YS, Lou W, et al.: MicroRNA-93-5p may participate in the formation of morphine tolerance in bone cancer pain mouse model by targeting Smad5. Oncotarget 2016; 7: 52104–52114.
- Cui X, Zhao Z, Liu D, et al.: Inactivation of miR-34a by aberrant CpG methylation in Kazakh patients with esophageal carcinoma. J Exp Clin Cancer Res 2014; 33: 20.
- 30. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al.: Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 2999–3004.
- 31. Olive V, Li Q, He L: mir-17-92: a polycistronic oncomir with pleiotropic functions. Immunol Rev 2013; 253: 158–166.
- 32. Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T: MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. Gastroenterology 2007; 133: 647–658.
- Gaur AB, Holbeck SL, Colburn NH, Israel MA: Downregulation of Pdcd4 by mir-21 facilitates glioblastoma proliferation in vivo. Neuro Oncol 2011;

- 13: 580-590.
- 34. Liu M, Wu H, Liu T, et al.: Regulation of the cell cycle gene, BTG2, by miR-21 in human laryngeal carcinoma. Cell Res 2009; 19: 828–837.
- 35. Bartels K, Karhausen J, Clambey ET, Grenz A, Eltzschig HK: Perioperative organ injury. Anesthesiology 2013; 119: 1474–1489.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al.: Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA 2016; 315: 788– 800
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD: Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2017; 377: 1904–1905.
- 38. Wang W, Liu Z, Su J, et al.: Macrophage micro-RNA-155 promotes lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice and rats. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2016; 311: L494–L506.
- 39. Nahid MA, Pauley KM, Satoh M, Chan EK: miR-146a is critical for endotoxin-induced tolerance: IMPLICATION IN INNATE IMMUNITY. J Biol Chem 2009; 284: 34590–34599.
- Neudecker V, Brodsky KS, Clambey ET, et al.: Neutrophil transfer of miR-223 to lung epithelial cells dampens acute lung injury in mice. Sci Transl Med 2017; 9.
- 41. Writing Committee for the VSI, Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, et al.: Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. JAMA 2017; 317: 1642–1651.
- 42. Martinez EC, Lilyanna S, Wang P, et al.: MicroRNA-31 promotes adverse cardiac remodeling and dysfunction in ischemic heart disease. J Mol Cell Cardiol 2017; 112: 27–39.
- Camps C, Buffa FM, Colella S, et al.: hsa-miR-210 Is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14: 1340–1348.
- Gou D, Ramchandran R, Peng X, et al.: miR-210 has an antiapoptotic effect in pulmonary artery smooth muscle cells during hypoxia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012; 303: L682–L691.
- 45. Hu S, Huang M, Li Z, et al.: MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease. Circulation 2010; 122: S124–S131.
- 46. Wei Q, Bhatt K, He HZ, Mi QS, Haase VH, Dong Z: Targeted deletion of Dicer from proximal tubules protects against renal ischemia-reperfusion injury. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 756–761.
- 47. Bhatt K, Wei Q, Pabla N, et al.: MicroRNA-687 Induced by Hypoxia-Inducible Factor-1 Targets Phosphatase and Tensin Homolog in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 1588–1596.
- Cook PJ, Ju BG, Telese F, Wang X, Glass CK, Rosenfeld MG: Tyrosine dephosphorylation of H2AX modulates apoptosis and survival decisions. Nature 2009; 458: 591–596.
- 49. Olszanecki R, Rezzani R, Omura S, et al.: Genetic suppression of HO-1 exacerbates renal damage: reversed by an increase in the antiapoptotic signaling pathway. Am J Physiol Renal Physiol 2007;

- 292: F148-F157.
- Lorenzen JM, Kaucsar T, Schauerte C, et al.: MicroRNA-24 antagonism prevents renal ischemia reperfusion injury. J Am Soc Nephrol 2014; 25: 2717– 2729
- Lan YF, Chen HH, Lai PF, et al.: MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 2012–2023.
- 52. Ishikawa M, Tanaka S, Arai M, Genda Y, Sakamoto A: Differences in microRNA changes of healthy rat liver between sevoflurane and propofol anesthesia. Anesthesiology 2012; 117: 1245–1252.
- 53. Tanaka S, Ishikawa M, Arai M, Genda Y, Sakamoto A: Changes in microRNA expression in rat lungs caused by sevoflurane anesthesia: a TaqMan(R) low-density array study. Biomed Res 2012; 33: 255–263.
- 54. Goto G, Hori Y, Ishikawa M, Tanaka S, Sakamoto A: Changes in the gene expression levels of microRNAs in the rat hippocampus by sevoflurane and propofol anesthesia. Mol Med Rep 2014; 9: 1715–1722.
- Zhang Y, Shan Z, Zhao Y, Ai Y: Sevoflurane prevents miR-181 a-induced cerebral ischemia/ reperfusion injury. Chem Biol Interact 2019; 308: 332-338.
- 56. Zheng G, Qu H, Li F, Ma W, Yang H: Propofol attenuates sepsis-induced acute kidney injury by regulating miR-290-5p/CCL-2 signaling pathway. Braz J Med Biol Res 2018; 51: e7655.
- 57. Otsuki T, Ishikawa M, Hori Y, Goto G, Sakamoto A: Volatile anesthetic sevoflurane ameliorates endotoxin-induced acute lung injury via microRNA modulation in rats. Biomed Rep 2015; 3: 408–412.
- Morita T, Ishikawa M, Sakamoto A: Identical MicroRNAs Regulate Liver Protection during Anaesthetic and Ischemic Preconditioning in Rats: An animal study. PLoS One 2015; 10: e0125866.
- 59. Yamamoto M, Morita T, Ishikawa M, Sakamoto A: Specific microRNAs are involved in the renoprotective effects of sevoflurane preconditioning and ischemic preconditioning against ischemia reperfusion injury in rats. Int J Mol Med 2020; 45: 1141–1149.
- Liu J, Yang L, Guo X, et al.: Sevoflurane suppresses proliferation by upregulating microRNA-203 in breast cancer cells. Mol Med Rep 2018; 18: 455–460.
- 61. Yi W, Li D, Guo Y, Zhang Y, Huang B, Li X: Sevoflurane inhibits the migration and invasion of glioma cells by upregulating microRNA-637. Int J Mol Med 2016; 38: 1857–1863.
- 62. Zhang J, Zhang D, Wu GQ, Feng ZY, Zhu SM: Propofol inhibits the adhesion of hepatocellular carcinoma cells by upregulating microRNA-199a and downregulating MMP-9 expression. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2013; 12: 305–309.
- 63. Ye Z, Jingzhong L, Yangbo L, Lei C, Jiandong Y: Propofol inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells by regulation of microRNA-143 expression. Oncol Res 2013; 21: 201–207.
- 64. Liao H, Xiao Y, Hu Y, et al.: Methylation-induced silencing of miR-34a enhances chemoresistance by directly upregulating ATG4B-induced autophagy through AMPK/mTOR pathway in prostate cancer. Oncol Rep 2016; 35: 64–72.
- 65. Scholkmann F, Fels D, Cifra M: Non-chemical and non-contact cell-to-cell communication: a short

- review. Am J Transl Res 2013; 5: 586-593.
- 66. Davis DM, Sowinski S: Membrane nanotubes: dynamic long-distance connections between animal cells. Nat Rev Mol Cell Biol 2008; 9: 431–436.
- 67. Rader DJ, Parmacek MS: Secreted miRNAs suppress atherogenesis. Nat Cell Biol 2012; 14: 233–235.
- 68. Zhang Y, Liu D, Chen X, et al.: Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration. Mol Cell 2010; 39: 133–144.
- 69. Buschmann D, Brandes F, Lindemann A, et al.:
 Propofol and Sevoflurane Differentially Impact
 MicroRNAs in Circulating Extracellular Vesicles
 during Colorectal Cancer Resection: A Pilot Study.
 Anesthesiology 2020; 132: 107–120.

(受付: 2021年2月17日) (受理: 2021年3月29日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際(CC BY NC ND)ライセンス(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

一論 説一

臨床現場における薬剤師の役割(9)

救命救急センターにおける専任薬剤師の抗菌薬適正使用支援の取り組み

長野 槙彦 近藤 匡慶 菅谷 量俊 髙瀬 久光 日本医科大学多摩永山病院薬剤部

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (9): Efforts to Support Antibacterial Stewardship by Full-time Pharmacists in the Intensive Care Unit

> Makihiko Nagano, Masayoshi Kondo, Kazutoshi Sugaya and Hisamitsu Takase Department of Pharmacy, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

Purpose: Efficient antimicrobial stewardship (AS) effectively involves monitoring targets for infectious disease treatments, including the use of antimicrobial agents, infectious disease test results, special populations, and special pathological conditions. Many institutions have collaborated with antimicrobial stewardship teams (ASTs) to evaluate antibiotic use and infectious disease test results and have reported their usefulness. Although the intensive care unit (ICU) is considered an intervention for special populations, AST intervention alone in the ICU is insufficient, and no usefulness of AST has been reported to date. This study investigated the patient mortality rate and susceptibility to antimicrobial and antifungal drugs in the ICU before and after a pharmacist was assigned to actively perform AS.

Methods: All study patients had tested positive for bacterial infection in blood cultures. Those treated during the period when no pharmacist was assigned to the ICU (June-November 2013) were used as the control group, and those treated during the period when a pharmacist was assigned to the ICU and actively performed AS (June-November 2017) made up the active intervention group. The primary endpoints were ICU death and death within 30 days of ICU admission. The secondary endpoints were the intervention status of antibacterial and antifungal agents, days of therapy (DOT) in the ICU, and the susceptibility of each antimicrobial agent to *Pseudomonas aeruginosa*.

Results: ICU deaths occurred in 45% (5/11) and 28% (5/18) of patients in the control and intervention groups, respectively (P=0.33). The 30-day mortality rates were 44% (4/9) and 33% (4/12) in the control and intervention groups, respectively (P=0.64). Regarding the secondary endpoint, pharmacists confirmed 90% antibiotic usage and intervened in the treatment of 18% of the patients. The number of interventions accepted was 196, and the number of non-interventions was 13. Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) increased DOT in the ICU, whereas quinolones and carbapenems decreased DOT in the ICU. The susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to ceftazidime and TAZ/PIPC decreased, while its susceptibility to quinolone and carbapenem antibiotics increased.

E-mail: m-nagano@nms.ac.jp

Journal Website (https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/)

Conclusion: Although there were no statistically significant differences between the groups in terms of ICU deaths or death within 30 days of ICU admission, effective AS can be performed by a ward pharmacist with knowledge of the pathologies of the infectious disease patients. We suggest that the resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to each antibiotic can be prevented with the intervention of a ward pharmacist.

(日本医科大学医学会雑誌 2021; 17: 81-87)

Key words: pharmacist, intensive care unit, antimicrobial stewardship

はじめに

救急医療は、重症度や緊急度の高い患者に対して、迅速かつ高度な医療の提供が必要とされ、様々な医薬品を使用するため、薬剤師の積極的な関与が必要な領域のひとつである。厚生労働省は2007年に「集中治療室(Intensive Care Unit:ICU)における安全管理について(報告書)」を公表した。薬剤師は集中治療室における医薬品管理責任者として、薬剤投与の適切性の確認を行うことや配合禁忌等の最新情報を速やかに提供することが指針として示されており、ICUでの薬剤師の関与が期待されている。このような状況から、2011年に日本臨床救急医学会より救急認定薬剤師の認定制度が設立されたことや2020年に日本集中治療学会より「集中治療室における薬剤師の活動指針」が公開された2等救急集中治療領域への薬剤師活動体制が整備されつつある。

当院薬剤部は、薬剤師 27名(2021年1月現在)所属しており、うち日本臨床救急医学会救急認定薬剤師が2名在籍している。病棟薬剤業務は2013年より内科病棟から運用を開始し、2014年10月より「病棟薬剤実施加算1」取得に伴い全病棟に専任薬剤師を配置した。当時、病棟薬剤業務は、特定集中治療室管理料をはじめとする特定入院料に含まれ、ICU等の入院患者は算定対象とはならず努力目標とされていた。しかし、薬剤師配置の要望が強く、救命救急センターも専任薬剤師を配置し病棟薬剤業務を開始した。2018年度の診療報酬改定では、ICUにおいてチーム医療を推進する観点から、薬剤師配置に対する評価として「病棟薬剤実施加算2」が新設され、同年4月より取得を開始している。

救命救急センターでは、救急認定薬剤師を中心とした薬剤師2名が交代制で日勤帯に常駐し、病棟薬剤業務を実施している、業務内容としては、入院前服薬状況の確認、薬物治療の相談応需・提案、抗菌薬適性支

援(Antimicrobial Stewardship: AS), 点滴ルート管理, TPN無菌調製及び医薬品管理等多岐にわたる. 日本化学療法学会は「抗菌薬適性使用プログラム実践のためのガイダンス」を公表し³, ASを統計的に実施するためには感染症専門の薬剤師や医師が中心となって行うのが望ましいとしている. また,薬剤師主導の臨床薬学的なアプローチによる抗菌薬使用の最適化を支援する仕組み(治療効果,用法・用量や治療期間について必要に応じて主治医にアドバイスを行う)が必要であり,病棟担当薬剤師と連携することで効率的なASが可能になると述べている.

救命救急センター病棟担当薬剤師による AS の有用性についての評価を行ったため報告する.

背 景

抗菌薬適正使用支援プログラム実践ガイダンスでは、感染症治療のモニタリング対象として、抗菌薬の使用、感染症検査結果、特殊集団や特殊病態などを挙げている³. 多くの施設では、カルバペネム系などの特定抗菌薬使用患者や血液培養陽性患者へ抗菌薬適正支援チーム(Antimicrobial Stewardship Team:AST)が介入しており、有用性についての報告が挙げられている⁴⁵. しかし、特殊集団としてICU病棟が挙げられている⁴⁵. しかし、特殊集団としてICU病棟が挙げられているものの有用性の報告はない、特殊集団をモニタリングする場合は、抗菌薬・抗真菌薬の効果や妥当性などについて連日評価する必要があり、ASTだけで特殊集団への介入を行うことは難しいのが現状である。

病棟薬剤業務実施前は、注射供給担当薬剤師と感染 制御チーム(Infection Control Team:ICT)及び抗 菌化学療法認定薬剤師を中心に使用状況を確認し、AS を実施してきた、病棟薬剤業務実施後では、病棟担当 薬剤師が中心となり、持続的ろ過透析(Continuous hemodiafiltration: CHDF)や血液透析(Hemodialysis: HD) 施行患者をはじめとした腎機能低下時の投与量

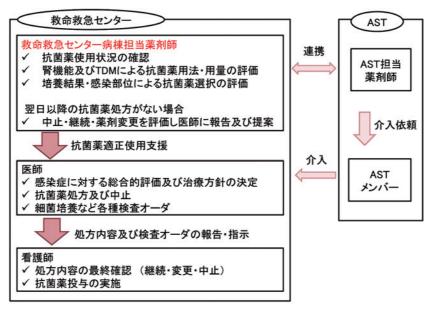


図1 救命救急センター担当薬剤師の抗菌薬適性支援体制

の提案や治療薬物モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring: TDM)に基づく投与量設計,及び細菌培養に基づく de-escalation(経験的に投与された広域抗菌薬を培養結果や臨床経過に基づいて狭域抗菌薬に変更もしくは中止するなど抗菌薬治療の最適化を行うこと)の推奨等迅速な AS を実施している.

当初、病棟薬剤業務実施は翌日以降の抗菌薬と抗真 菌薬の処方がない場合、看護師が中心となって医師に 継続有無を確認していたが、2017年6月より病棟担 当薬剤師が処方継続時に積極的に関与し看護師との連 携を強化した. 処方前に、病棟担当薬剤師は、臨床症 状、検査結果、培養結果を基に医師と共に継続の有無 及び抗菌薬選択の妥当性を評価し、翌日以降の抗菌薬 処方及び中止を依頼し、看護師は医師より報告・指示 を受け最終確認を実施するように体制を強化した. 加 えて、救急担当薬剤師と AST 担当薬剤師で連携し、 必要な場合は AST の介入を依頼している(図1). こ のように病棟業務の一環として救命救急センターの抗 菌薬使用患者へのモニタリング体制を確立させた.

本研究目的は、特殊集団として救命救急センター病棟での病棟担当薬剤師が行った ASの有用性を評価するために、救命救急センター病棟に薬剤師が配置されていなかった期間と、救命救急センター病棟に薬剤師が配置され AS を積極的に行った期間で患者死亡率や抗菌薬・抗真菌薬の感受性などの比較検討を行った.

方 法

救命救急センター病棟に薬剤師が配置されていなかった期間(2013年6月から2013年11月)を対照群とし、救命救急センター病棟に薬剤師が配置されASを積極的に行った期間(2017年6月から2017年11月)を積極的介入群とした。この研究は、当院倫理員会によって承認されている(No.540)、救命救急センター病棟に配属された薬剤師は2名であり、日本臨床救急医学会救急認定薬剤師の資格を取得している

対象は、血液培養陽性患者とした。主要評価項目は、血液培養陽性後救命救急センター病棟内の死亡率、血液培養陽性後 30 日以内の死亡率とした。除外患者は、当日退院した患者、コンタミネーションの可能性が高い菌種(Bacillus sp, Coagulase-negative staphylococcus, Corynebacterium sp, Propionibacterium sp) が検出された患者とした。

副次評価項目は、抗菌薬・抗真菌薬の介入状況、救命救急センター病棟における Days of Therapy (DOT) (一定期間における抗菌薬治療日数の合計を患者延べ日数で補正した値) と各抗菌薬の緑膿菌の感受性の推移とした.

結 果

対象患者はそれぞれ、対照群11例、積極的介入群

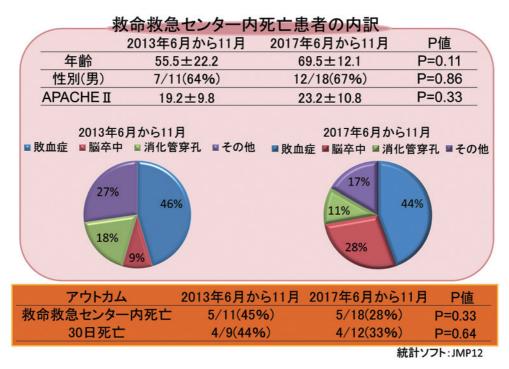


図2 薬剤師の病棟常駐後の患者内訳及び死亡率

18 例であり、年齢、性別、APACHEII スコアに有意 差はなく、入院時病名については**図2** に示した。また、 それぞれの期間での血液培養 2 セット実施率は対照群 30/31 (84%)、積極的介入群 27/32 (97%) であった (**図2**).

主要評価項目は, 救命救急センター内死亡率は対照群 5/11 (45%), 積極的介入群 5/18 (28%) であった. 30 日死亡率においては, 対照群 4/9 (44%), 積極的介入群 4/12 (33%) であった.

副次評価項目は、抗菌薬・抗真菌薬の介入状況では、積極的介入群の延べ抗菌薬使用患者1,436名のうち、薬剤師が救命救急センター病棟に常駐していた日の抗菌薬使用確認は893/988 (90%) となっている. そのうち、全介入延べ患者数181名 (18%) に介入していた(図3). また、積極的介入群での介入件数は209件であり、うち介入が受理された件数は196件であり、採択率は95.1%であった(図4). 救命救急センター病棟におけるDOTでは、タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)が増加し、キノロン系およびカルバペネム系抗菌薬は減少した(図5). 各抗菌薬の緑膿菌の感受性は、セフタジジム(CAZ)およびTAZ/PIPC は低下し、キノロン系およびカルバペネム系抗菌薬は上昇した(図6).

考察

翌日以降の抗菌薬処方がない場合、看護師主体で医師に継続有無を確認していた対照群と比べて、病棟担当薬剤師が継続有無に積極的に関与し医師・看護師との連携を強化した積極的介入群は、効率的な AS が行えていると考えられた、救命救急センター病棟に抗菌薬・抗真菌薬の使用へ精通した薬剤師を配置し、薬剤師が中心となって AS を実施することで AST だけでは難しい特殊集団への AS を行うことが可能となる、主要評価項目である救命救急センター内死亡率と 30日死亡率は有意差を示さなかったものの、死亡率は減少傾向にあった。これは先行論文で、薬剤師が救命救急センター入室患者へ介入することにより生命予後が延長したと報告しているものと類似した結果になった、病棟担当薬剤師が効率的な AS を行うことにより、死亡率が減少することが示唆された。

副次評価項目である抗菌薬・抗真菌薬の介入状況では、病棟担当薬剤師の常駐日の抗菌薬使用確認は90%とほぼ抗菌薬処方の把握は行えていた。ほとんどの介入内容は受理され薬剤師による質の高い介入が行えていたと考えられる。一方で、非採択となった事例としては、抗菌薬無効時のescalation(狭域抗菌薬で治療を開始し、反応を見ながら抗菌薬を併用することや、より広域抗菌薬に変更すること)、投与量の増量など

2013年6月から11月 2017年6月から11月

延べ入院患者34543209延べ抗菌薬使用患者13181436

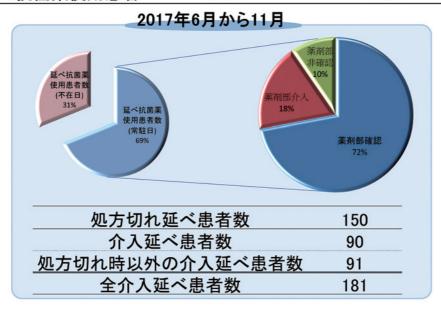


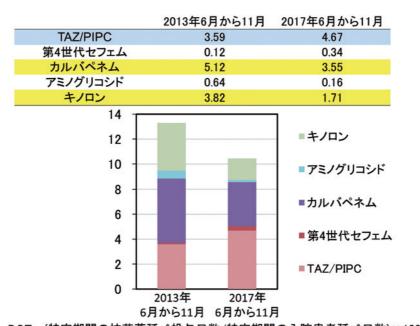
図3 抗菌薬・抗真菌薬の介入状況①

2017年6月から11月の介入内訳

		合計
31	1	32
48	3	51
18	0	18
4	0	4
10	3	13
17	1	18
13	3	16
4	0	4
17	2	19
38	0	38
17	0	17
11	0	11
10	0	10
196	13	209
	48 18 4 10 17 13 4 17 38 17 11	48 3 18 0 4 0 10 3 17 1 13 3 4 0 17 2 38 0 17 0 11 0 11 0 10 0

図4 抗菌薬・抗真菌薬の介入状況②

変更提案が示され、原因菌不明の感染症治療において 医師と想定する原因菌の違いによるものなどの理由が 考えられた。介入内容については割愛するが、バンコ マイシンのTDM、抗菌薬のde-escalation・escalation、 CHDF 時の投与量設定など多岐にわたる。また、介 入内訳では、抗菌薬の中止依頼が48件ともっとも多 く、他の報告と同様に費用削減につながる可能性が示 唆された7. 救命救急センター病棟におけるDOTで は、TAZ/PIPCの使用量は増えたものの、キノロン系およびカルバペネム系抗菌薬の使用量を減らすことができた。これにより近年問題となっているキノロン系およびカルバペネム系抗菌薬の緑膿菌の耐性化は防げていると考える。TAZ/PIPCの使用量の増加については、当院のキノロン系およびカルバペネム系抗菌薬の感受性率が、低下傾向であったことを懸念し、その代わりとして使用したことが原因と考える。



DOT=(特定期間の抗菌薬延べ投与日数/特定期間の入院患者延べ日数)×100





図6 各抗菌薬の緑膿菌の感受性率の推移

今回の報告は、①抗菌薬の知識を十分に持っていると考えられる救急認定薬剤師が2名救命救急センター病棟に配置され、積極的にASを行った期間が短かったため、対象期間が短かった、②対象期間中、救命救急センター勤務医は同一ではない、などのいくつかの限界があった。

まとめ

り、抗菌薬・抗真菌薬使用全患者に対してリアルタイムに介入することが可能となった。これにより今まで以上に AST と連携と取ることができ、効果的な AS が行えると考えられる。今後病棟薬剤師は、AST だけでなく、栄養サポートチーム(Nutrition Support Team: NST)や緩和ケアチーム(Palliative Care Team: PCT)などと連携を取り、チーム医療の一員として貢献していくことが必要であると考える。

病棟薬剤師が感染症患者の病態を把握することによ

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし.

文 献

- 1. 厚生労働省:集中治療室 (ICU) における安全管理について (報告書). https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/s0401-1.html Accessed February 5, 2020.
- 2. 日本集中治療医学会集中治療における薬剤師のあり方 検討委員会:集中治療室における薬剤師の活動指針. 日集中医誌 2020; 27: 244-247.
- 3. 日本化学療法学会:抗菌薬適性使用プログラム実践のためのガイダンス(最終版). http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/ASPguidance.pdf
- 4. 前田真之, 三浦遼子, 石野敬子:特定抗菌薬届出制導 入による抗菌薬処方への影響とその教育的効果. 日病 薬誌 2012; 48: 341-345.
- 5. 前田真之, 詫間隆博, 吉川雅之ほか: Antimicrobial stewardship team による血液培養陽性患者ラウンドのアウトカム評価. 日化療会誌 2015; 63: 350-356.
- 6. Bond CA, Raehl CL, Franke T: Clinical pharmacy

- services and hospital mortality rates. Pharmacotherapy 1999; 19: 556–564.
- Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS: Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. Arch Intern Med 1988; 148: 2019–2022.

(受付: 2021年2月27日) (受理: 2021年3月23日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際(CC BY NC ND)ライセンス(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

一話 題一

研究者への社会的要請と自由な発想

日本医科大学微生物学·免疫学 **森田 林平**

科学の歴史は新規的発見・発明の歴史であるが、その時々の社会的背景や要請が科学者の志向を強く規定する. 私たちは自己の「自由な発想」で日々の研究を進めている一方で、「周囲の様子」を覗いながらプロジェクトを立案していることを自覚する.

免疫学の始まり

19世紀まで人類の健康を脅かす問題は感染症であった. 1796年5月にエドワード・ジェンナーが天然痘ワクチンを開発したが、その切っ掛けは彼が医師として修行を受けていた時、受診に訪れた搾乳婦の「私は以前牛痘に罹ったので、天然痘に罹ることはありません」の一言であった. ジェンナーは開業医として仕事を始めた後に、その言葉を実験的に証明した. これが「免疫学」の始まりと言われている.

その後1879年、ルイ・パスツールにより弱毒菌ワクチ ン法が開発された. 当時, 多数の養鶏を死に至らしめるニ ワトリコレラはフランス畜産業における喫緊の問題であ り、既に酵母によるワインの発酵を発見し名声を得ていた ルイ・パスツールに問題解決の依頼が来た. 彼はニワトリ コレラ菌を培養し、ニワトリに注射をする実験を繰り返し た. ある夏, 培養が上手くいかず (暑くて培養条件が悪化 した説と夏休みを取っていた説がある) 培養中のニワトリ コレラ菌の状態を悪化させてしまった. 彼はこのニワトリ コレラ菌をニワトリに注射し、更に健常なニワトリコレラ 菌を注射したところ、驚いたことにこのニワトリは死なな かった. このニワトリコレラの予防方法はフランスの畜産 業の発展に大きく貢献した. 更に当時炭疽は人類にとり恐 るべき感染症であった. パスツールはロバート・コッホと 独立して炭疽菌の分離培養に成功しており、ニワトリコレ ラ菌と同様の培養方法で炭疽菌の「弱毒化」を試みたが上 手く行かなかった. そこで加熱処理をした炭疽菌をウサギ に注射し、次いで通常の炭疽菌を注射したところ、そのウ サギは発症しなかった. これらの「弱毒生ワクチン」の開 発は再感染に対する防御反応という免疫システムの本質を 示すものであった. しかしワクチンにより誘導される防御 因子が何であるかは不明であった.

近代免疫学の始まり

1889年、北里柴三郎は自身が開発した嫌気的培養装置

を用いて破傷風菌の純粋培養に世界で初めて成功した. 世 界的な名声を得た彼は続いてパスツールの方法により破傷 風菌のワクチン開発を試みた. しかし破傷風菌は芽胞を形 成するため加熱処理で弱毒化させることは困難であった。 そこで彼は菌が作り出す破傷風菌毒素を用いることに方針 を変えた.彼は傷風菌毒素をヨードホルムで「消毒」し(実 際は、この処理により毒素が変性したことが重要であった と考えられている)、極少量をモルモットに注射をし、次 いで少しずつ量を増やして同じモルモットに注射を続け た. 最後に致死量の傷風菌毒素を投与したが、そのモルモッ トは死ななかった. 次に彼は毒素に耐性化したモルモット の血清を別のモルモットに注射したところ、そのモルモッ トも毒素に対する耐性を獲得していた. つまり. 血清中に 「抗毒素」が存在することを発見した.彼の同僚のフォン・ ベーリングは同様の方法でジフテリア毒素に対する抗毒素 を開発し、その功績により第1回ノーベル生理学・医学賞 を受賞した.

これは異物に対する抗体産生の発見である. しかし抗体がどのように様々な異物に対応するのか? 当時の免疫学の大きな疑問であった.

免疫学の発展

ベーリングの同僚であるポール・エールリッヒはベーリングの実験から、白血球の表面には様々な種類の「側鎖」とよばれる抗原受容体があり、毒素(抗原)が結合すると側鎖は細胞の中で増えて抗体として細胞外に分泌される、という「側鎖説」を提唱した(1897年). これに対してカール・ランドシュタイナー(ABO 血液型と Rh 血液型の発見者)は自然界に存在しない人工化合物に対しても抗体が産生されることを示し、側鎖説を否定した.

次いでタンパク結晶解析で有名なライナス・ポーリングは抗体産生細胞中のグロブリンが抗原に対応して折り畳まれる「鋳型説」を唱えた.これは人工物に対する抗体産生を説明はできたが、このような都合の良いタンパクが存在するとは考え難かった.

ウイルス学者であったフランク・バーネットは病原体と宿主の相互作用に目を向け、自己と非自己を区別する免疫システムの本質に興味を抱いた.彼はウイルス肝炎患者の肝抽出物と血清の抗原抗体反応を観察する中で、ウイルスの特異的な反応には個人差があり、最も強い反応はマクログロブリン血症患者の血清で見られることを発見した.この発見を基に彼は「抗体産生のクローン選択説」という革命的な理論を唱えた(1957年).多くの実験結果はこの説を支持するものであったが、彼は「この理論では、胎生期にガンマグロブリン遺伝子の構造の一部を規定する遺伝子の『ランダム化』を考えなくてはならない」と極めて深淵は予言をしている.そしてその予言は利根川進のゲノム再構成の発見により証明された(1983年).

抗体を中心とした免疫学の系譜を振り返ると、研究者は 自身が生きる社会背景を背負ながら「自由に」発想してい ることが分かる。自分の研究がどのように社会から求めら れているのか考えることは意義のあることかも知れない。

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし.

文 献

- 1. E. ノルビー: ノーベル賞の真実―いま明かされる選 考の裏面史―. 井上 栄訳. 2018; 東京化学同人.
- 2. 石田寅夫: ノーベル賞からみた免疫学入門. 2002; 東京化学同人.

3. ポール・ド・クライフ: 微生物の狩人. 秋元寿恵夫 訳. 1980; 岩波書店.

> (受付: 2020年10月13日) (受理: 2020年11月27日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際(CC BY NC ND)ライセンス(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

一JNMS のページー

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論 文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として 簡潔にまとめたものです.

Journal of Nippon Medical School

Vol. 87, No. 2 (2020年4月発行) 掲載

Combined Use of Magnetic Resonance Imaging and Fine-Needle Aspiration Cytology for Diagnosis of Soft-Tissue Tumors

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 54–59)

軟部腫瘍の術前診断における MRI と穿刺吸引細胞診の 相補的関係

北川泰之¹ 角田 隆¹ 南野光彦² 新井 悟³ 高井信朗¹

- 1日本医科大学付属病院整形外科
- 2日本医科大学多摩永山病院整形外科
- 3日本医科大学多摩永山病院病理部

目的:軟部腫瘍の診断は難しく慎重な対応を要する. MRI は病変全体を描出するがその信号は非特異的なことが多い. 一方, FNAC は病変の一部を観察しているに過ぎずまた十分な材料を採取することが困難な場合があるものの, 実際の細胞を観察することが可能である. このように, MRI と FNAC は相補的な面があることから両者を組み合わせて診断することにより術前診断率が向上することが推測される.

方法: 術前に MRI と FNAC を行い、組織診または臨床 経過から最終診断を得た 148 例(153 病変)について検討 した. 診断は良性が 137 病変、悪性が 16 病変であった. MRI と FNAC の結果は診断レポートと診療記録を参考と し、それぞれの良悪性の鑑別の推定診断率(正しく良悪性 を鑑別した病変数を検査施行総病変数で除したもの)およ び両者の組み合わせによる診断率(両者の結果がそろわな かった場合の取り扱いは、一つの検査で判定困難とされた がもう一つの検査で正診した場合のみを "正診" とカウン トし、両者の診断結果が相反した場合は "正診" にカウン トしない)を検討した.

結果: 良悪性の鑑別の推定診断率は、MRI は 81.7%、FNAC は 84.3% であった。組み合わせた診断結果は 92.2% と向上した。

結論:軟部腫瘍の術前診断において MRI と FNAC は相

補的な面があり、両者を組み合わせることによって診断率 が向上する.

Three-Dimensional Finite Analysis of the Optimal Alignment of the Tibial Implant in Unicompartmental Knee Arthroplasty

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 60-65)

3次元有限要素解析を用いた片側置換型人工膝関節における脛骨インプラントの至適アライメントに関する検討

笹谷勝巳1 眞島任史1 村瀬晃平2 松本健郎3

竹内直樹3 大島康史1 高井信朗1

- 1日本医科大学大学院医学研究科整形外科学分野
- 2大阪大学大学院基礎工学研究科
- 3名古屋大学大学院工学研究科

背景:片側置換型人工膝関節置換術(UKA)は手術手技の向上やインプラントの改良,適切な手術適応の検討などにより近年良好な成績が報告されている。UKAは低侵襲手術であることから術後早期の回復や高い患者満足度が期待される一方で、脛骨インプラントの沈下、緩みや脛骨内側顆部骨折などの合併症も報告されている。その原因の一つとして脛骨インプラントの設置角度の問題があるが、その至適な設置角度については未だ結論を得ていない。そこで、3次元有限要素解析(3D-FEA)を用いて脛骨インプラントの至適設置角度の検討を行った。

方法: CT-DICOM データをもとに、UKA 後の脛骨近位部の3次元有限要素モデルを構成した. 脛骨インプラントの設置角は脛骨長軸に対して前額面で中間位および内外反5°、矢状面では後傾0°、5°、10°とした. 各条件下で脛骨インプラントに緩みのある状態と緩みのない状態を再現した. 脛骨遠位端を固定し、脛骨長軸方向に内側顆・外側顆均等に計1,500 N の荷重を加え、インプラント直下の軟骨下骨と脛骨近位内側皮質の応力変化を解析した.

結果:緩みのない状態では、内反5°モデルではインプラント直下の軟骨下骨に応力集中を認めた。また後傾の増大に伴いインプラント直下の軟骨下骨の応力集中が前方から後方に移動した。いずれの条件下でも脛骨近位内側皮質の応力分布は変化しなかった。

緩みのある状態では、いずれの条件下でもインプラント 直下の軟骨下骨の応力分布に一定の傾向は認められなかった。 脛骨近位内側皮質には外反 5° モデルにおいては応力

集中部を認めた.

結論: 3D-FEA を用いて検討した脛骨インプラントの至 適設置角度は前額面では中間位, 矢状面では本来の脛骨の 軽度後傾であった.

Acute Kidney Injury in Non-Intensive Care and Intensive Care Patients Treated with Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 66–72)

非 ICU 患者および ICU 患者におけるバンコマイシンと タゾバクタム・ピペラシリン配合剤併用による急性腎 障害リスクに関する検討

稲毛俊介¹ 中村翔太郎¹ 礒江雄人¹ 岡本早織¹ 植竹 将¹ 村上美聖¹ 山口礼華¹ 森島雅世²

根井貴仁2 伊勢雄也1 片山志郎1

1日本医科大学付属病院薬剤部

2日本医科大学付属病院感染制御室

背景:急性腎障害(以下 AKI)は入院中の患者にしばしばみとめられる合併症であり、AKI の発生は入院患者の死亡率上昇と関連する事が知られている。バンコマイシン(以下 VCM)は細菌感染症治療薬として広く用いられているが、高用量投与、長期投与、血中濃度高値により腎機能低下を引き起こすことが知られており、臨床上たびたび問題となる。近年、VCM に加えて広域抗菌薬であるタゾバクタム・ピペラシリン配合剤(以下 TAZ/PIPC)を同時に併用することにより AKI 発生リスクが増加するという後ろ向き観察研究が報告されているが、結果にはばらつきがある。また、集中治療領域においては相反する報告があり、VCM と TAZ/PIPC の併用が AKI リスクを上昇させるかは明らかでない。本研究は、VCM と TAZ/PIPC 併用による AKI の発生とリスク因子について明らかにすることを目的とした。

研究デザイン:単施設後ろ向きコホート研究

対象患者: 2016 年 1 月 1 日~2017 年 12 月 31 日までに VCM の投与を 48 hr 以上受けた患者

結果:対象となった患者は593名で、そのうち131名がTAZ/PIPCを併用していた。全体のAKI 発生率はTAZ/PIPC 非併用群で8.0%、TAZ/PIPC 併用群で19.8% (OR: 2.84 p<0.01) であり、TAZ/PIPC の併用は有意にAKI 発生率の増加と関連していた。また、TAZ/PIPC 非併用群と併用群のAKI 発生率は、ICU においてはそれぞれ10.5%と22.5% (OR: 2.51 p=0.045)、非ICU においてはそれぞ

れ 6.9% と 18.4% (OR: 3.04 p=0.003)であり VCM と TAZ/PIPC の併用は病床タイプにかかわらず、AKI 発生率を有意に増加させた.傾向スコア逆数重み法を用いた解析においても TAZ/PIPC 投与は VCM による AKI 発生を有意に増加させた.病床タイプにかかわらず結果は同様であった

結語: VCM 投与患者に対する TAZ/PIPC 併用は AKI の発生を増加させた. 非 ICU においても ICU においても 結果は同様であり、VCM と TAZ/PIPC の併用は重症度 にかかわらず AKI 発生リスクを上昇させるということが 示唆された.

Capecitabine + Epirubicin + Cyclophosphamide Combination Therapy (CEX Therapy) as Neoadjuvant Chemotherapy for HER-2-Negative Breast Cancer: A Retrospective, Single-Center Study

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 73–79)

当院における HER-2 陰性乳癌に対する capecitabine + epirubicin + cyclophosphamide 併用療法 ('CEX'療法) による術前補助化学療法の後方視的検討

横山 正¹ 牧野浩司¹ 関 奈紀¹ 上田純志¹ 細根 勝² 片山博徳² 武井寛幸³ 吉田 寛⁴ ¹日本医科大学多摩永山病院消化器外科・乳腺外科・一般外科

2日本医科大学多摩永山病院病理部

3日本医科大学乳腺科

4日本医科大学消化器外科

背景:我々は、HER-2 陰性乳癌症例に対して、術前補助化学療法(NAC)として capecitabine + epirubicin + cyclophosphamide 併用療法(CEX 療法)を計画し、実施した。本研究ではこれを後方視的に評価し、その有効性と忍容性について検討した。

対象と方法:組織学的に HER-2 陰性, cT1-T2, cN1, M0, PS-0~1, 年齢 75 歳以下, EF>60%, の原発性乳癌症例を対象とした. 投与設定としては, epirubicin:80 mg/ m^2 + cyclophosphamide:500 mg/ m^2 (3 週毎の投与)および capecitabine:1,500 mg/ m^2 (2 週投与 1 週休薬)で計 4 コース実施時の臨床的評価を行なった.

結果: 2009~2013 年までに 18 例に実施した. 全例に臨床的有用性が得られた. 奏効率: 83.3% (15/18), 臨床的完全奏効率: 50% (9/18) であり, 手術は全例に乳房温存

術が実施されることで整容性の獲得が可能であった. また, 病理組織学的完全奏効率:33.3% (トリプルネガティブ:6 例, ホルモン陽性:0 例), n0:68.8% (トリプルネガティブ:8 例, ホルモン陽性:3 例), と良好な結果が得られた. 尚, 有害事象は全例 Grade2 以下であった.

考察と結語: CEX 療法の NAC としての有用性,特に TN 乳癌への高い有用性と乳癌個別化治療の重要な選択肢となる可能性が示唆された.

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目:	投稿日:	年	月	日
著者名:	所属:			
表 題:				
□ 1. 日本医科大学医学会会員(共著者含む)で会費; □ 2. 著者数は10名以内である.	が納入されている.			

□ 3. 投稿論文は、個人情報保護法に準拠している.

□ 4. 投稿論文が人間または動物を被験者として研究を記述している場合は、倫理審査委員会の承認を得ている証明および研究対象者からインフォームドコンセントが得られている.

□ 5. 投稿論文は、下記の規定どおりである.

種 目	文字数	英文抄録	図表写真の点数
グラビア	700 字以内		
カラーアトラス	1,000 字以内		
原著	16,000 字以内	400 語以内	制限なし
綜説 (論説)	16,000 字以内	400 語以内	12 点以内
臨床医のために	4,000 字以内	400 語以内	6 点以内
臨床および実験報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
症例報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
CPC・症例から学ぶ 基礎研究から学ぶ	6,400 字以内	400 語以内	文字数に含む
話 題	2,200 字以内		

			,				
\Box 6	. 原稿(文献も含む) にページを記載	している.				
\Box 7	. 体裁が次の順に構	成されている.					
	①表題 ②Title	・著者名・所属	(和文・英文)	③Abstract (英文) 4Key Words	(英語) ⑤	緒言
	⑥研究材料および	方法 ⑦結果 ((成績) ⑧考察	9結論 10	文献 ⑪Figure L	egend	
□ 8	. Abstract はネイラ	-ィブチェックを5	きけている.				
□ 9	. Abstract は doubl	e space で 400 語	以内である.				
□ 1	0. Key Words は英	語 5 語以内である	. また, 選択に際	し, 医学用語辞典	(南山堂)·Medical	Subject Head	ding を参考にしている.
□ 1	1. 文献の記載が正し	_くされている. (投稿規程記載見本	本参 照)			
□ 1	2. 文献の引用が本	女中順番に引用さき	れている.				
□ 1	3. (1) 表・図は英文	文(推奨)で作成	されている.				
	(2) 表・図および	び写真は各1枚ず	つにされている.				
	(3) 表・図および	び写真の数は規定に	内である.				
	(4) 表・図を電	子媒体で作成する	場合は,300dpi 以	上で作成されてい	る.		
	(5) 本文中の表	・図の挿入位置が	明示され,順番に	出ている.			
	(6) 表・図は香	売しやすい大きさ、	である				

連絡先 希望する連絡先

E-mail @

(7) 写真は鮮明である.□ 14. 誓約書・著作権委譲書がある.□ 15. 投稿者は、印刷経費の実費を負担する.

メモ:

誓約書・著作権委譲書

(更新日:令和2年4月15日)

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、 下記の論文に使用されている表・図等は、未公開のものです。

採用された場合にはこの論文の著作権を日本医科大学医学会に委譲することに同意いたします. また, 下記のオープン・アクセス・ポリシーに同意いたします.

なお、本論文の内容に関しては、著者(ら)が一切の責任を負います.

【オープン・アクセス・ポリシー】

日本医科大学医学会雑誌は,第 16 巻第 2 号(令和 2 年 4 月)以降に掲載するすべての論文に対して,クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際(CC BY NC ND)ライセンス(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)を採用した.ライセンス採用後も,すべての論文の著作権については,日本医科大学医学会が保持するものとする.ライセンスが付与された論文については,非営利目的の場合,元の論文のクレジットを表示することを条件に,すべての者が,ダウンロード,二次使用,複製,再印刷,頒布を行うことが出来る.営利使用または改変を行う場合は,編集主幹による利用許諾を要する.また,第 16 巻第 2 号(令和 2 年 4 月)以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する.

論文名		
署名	氏名	日付

注:著者は必ず全員署名して下さい.

日本医科大学医学会雑誌(和文誌)論文投稿規程

- 1. 日本医科大学医学会雑誌(和文誌)は基礎,臨床 分野における医学上の業績を紹介することを目的と し,他誌に未投稿のものでなければならない.
- 2. 本誌への投稿者(全共著者を含む)は原則的に日本医科大学医学会会員に限る. ただし, 依頼原稿についてはこの限りではない.
- 3. 日本医科大学医学会雑誌,第16巻第2号(令和2年4月)以降に掲載するすべての論文に対して,クリエイティブ・コモンズ表示4.0 国際(CC BY NC ND)ライセンス (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)を採用した. すべての論文の著作権については,論文が採用された場合,日本医科大学医学会が保持するものとする. ライセンスが付与された論文については,非営利目的の場合,元の論文のクレジットを表示することを条件に,すべての者が,ダウンロード,二次使用,複製,再印刷,頒布を行うことができる. 営利使用または改変を行う場合は,編集主幹による利用許諾を要する. また,第16巻第2号(令和2年4月)以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する.
- 4. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言,実験動物の 飼養および保管等に関する基準(「日本医科大学動物 実験規程」参照)」,あるいは各専門分野で定められ た実験指針および基準等を遵守して行われたもので あること.
- 5. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること.

なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を 特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権 を損なうことのないように配慮し、研究対象者から インフォームドコンセントが得られていること.

また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること

- 6. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する.
- 7. 本誌には次のものを掲載する.
- (1) 原著, (2) 綜説 (論説), (3) 臨床医のために, (4) 臨床および実験報告, (5) 症例報告, (6) CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ, (7) 話題, (8) その他編集委員会が認めたもの.

種目	原稿	英文抄録	図表写真の 点数
原著	16,000 字 以内	400 語以内	制限なし
綜説 (論説)	16,000 字 以内	400 語以内	12 点以内
臨床医の ために	4,000字以内	400 語以内	6 点以内

臨床および 実験報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
症例報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
CPC・症例 から学ぶ・ 基礎研究 から学ぶ	6,400 字 以内*	400 語以内	文字数に 含む
話題	2,200 字 以内	_	_

*ただし. 図・表・写真に関しては. 1点400字に相当.

8. 論文の投稿は、電子投稿システム 「ScholarOne Manuscripts」で行う.

投稿ウェブサイト:

https://mc.manuscriptcentral.com/manms *事前にアカウント登録が必要.

9. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権 委譲書」・「利益相反(COI)自己申告書」(全共著者 を含む)を添付する.

なお、論文内に利益相反の状態(利益相反が無い 場合もその旨)を明記する.

- 10. ネイティブではない著者が執筆した英文抄録については、事前にネイティブの者の校正を受けること.
- 11. 原稿の構成は、(1) 表紙、(2) 抄録、(3) Key words (英語) 5 語以内、(4) 本文 [緒言、研究材料 および方法、結果(成績)、考察、結論、文献]、(5) 図・表・写真とその説明、(6) その他とする.
- 12. 原稿の内容は.
 - (1) 表紙:表題,所属名,著者名,連絡先(所属機関,勤務先または自宅の住所,電話番号,Fax番号,e-mail address).以上を全て和文と英文で提出する.表題には略語を使用しない.著者は原則として10名以内とする.
 - (2) 文献:本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1.2.3.…とつける。文献には著者名(6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文は et al. で記載する。)と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌では"NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases"による。

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals

i. 雑誌の記載例

松谷 毅,藤田逸郎,金沢義一ほか:残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術.

日医大医会誌 2014;10:178-181.

Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. J Nippon Med Sch. 2007; 74: 332–337.

ii. 単行書の記載例

横田裕行: 救急医療における終末期医療. 第10巻 救急医療(シリーズ生命倫理学). 有賀 誠, 手嶋 豊編. 2012; pp 79-100, 丸善出版 東京.

Ogawa R: Diagnosis, Assessment, and Classification of Scar Contractures. In Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery (Hyakusoku H, Orgill DP, Téot L, Pribaz JJ, Ogawa R, eds), 2010; pp 44–60, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin.

iii. オンラインジャーナルの記載例

Yoshida H, Taniai N, Yoshioka M, et al.: The current status of laparoscopic hepatectomy. J Nippon Med Sch. 2019 Aug 15; 86: 201–206 https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2019_86-411

iv. Web サイトの記載例

National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Ver. 2; 2018. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf

v. データベースの記載例

U.S National Institutes of Health. SEER Summary Staging Manual-2000. http://seer.cancer.gov/tools/ssm/ Accessed Jan 26 2015.

(3) 図・表, 写真:

表題,説明を含め英文(推奨)で作製する. 表は Table 1 (表 1), Table 2 (表 2) …, 図は Fig. 1 (図 1), Fig. 2 (図 2) …とし本文の欄外に挿入箇所を明示する.

表の上には必ず表題、図には図題を付ける. また、本文を併読しなくともそれだけでわかるよう 実験条件を図・表・写真の下に簡単に記載することが望ましい.

(4) 見出し符号:

見出し符号を付ける場合は1, (1), 1), i, (i),

- i) を基本順位とする. ただし, 緒言, 結論には見出し符号は付けない.
- (5) 原則として国際単位系 (SI) を用いる. 記号の あとにはピリオドを用いない. 数字は算用数字を 用いる.
- 13. 論文の採否は、編集委員会が決定する.
- 14. 投稿前に英文校閲を希望する場合は,事務局にご 連絡下さい. (有料)
- 15. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限以内に返却するものとする、校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
- 16. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の 全額を著者が負担する.
- 17. 別刷の費用は著者負担とする. ただし, 依頼原稿 は別刷 50 部を無料贈呈する.
- 18. 投稿に関する問い合わせ・連絡先 〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号 日本医科大学医学会事務局内 日医大医会誌編集委員会

電話: 03-3822-2131 (内線 5111)

FAX: 03-5814-6765

E-mail: jmanms@nms.ac.jp

(令和2年10月15日)

Copyright©The Medical Association of Nippon Medical School