

金沢大学医薬保健研究域

教育と研究の歩み 2022

*Kanazawa University Institute of Medical,
Pharmaceutical and Health Sciences*

序にかえて

金沢大学医薬保健研究域長
堀 修

この度、「金沢大学医薬保健研究域 教育と研究の歩み 2021」を刊行する運びとなりました。「教育と研究の歩み」の開始は1993年までさかのぼります。当時、金沢大学医学部の教育、研究、診療、管理運営を自己点検・評価し、その後の改善に役立てる為、第1号が編集されました。以後、本誌は定期的に刊行され、2008年度の部局再編を受けて、医薬保健研究域に所属するすべての分野を含む自己点検・評価書となりました。医薬保健研究域に属する各系の教育、研究、診療の業績が網羅されていることから、現在、大学・部局レベルの点検評価の対象と位置付けられております。具体的には、学校教育法に基づき大学評価・学位授与機構が7年に一度行う外部評価（認証評価）、国立大学法人法に基づき国立大学法人評価委員会が各事業年度に行う実績評価、更に令和4年度から開始される第四期中期目標期間（6年間）における達成状況の評価対象になっております。

前回、刊行されました「金沢大学医薬保健研究域 教育と研究の歩み 2018」以降に特記すべきこととして、研究面ではまず、2017年に文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）に採択されたのを機に、医薬保健研究域とナノ生命科学研究所、理工研究域との間で新たな医学・理工学融合研究が生まれ、その成果は既にトップジャーナルに報告されております。また、2020年には、超高齢化が進む現在の日本と将来の世界に共通する持続可能な健康長寿社会モデルを確立するため、医薬保健研究域内にAIホスピタル・マクロシグナルダイナミクス開発研究センターが設置されました。AIを活用した新たな医療・福祉ネットワークの構築と、それに利用した臨床研究推進が期待されています。

教育面では、2019年に文科省卓越大学院プログラム「ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム」が採択され、ナノ精密技術を基盤とした医学・理工学融合教育を実現しました。広い専門性及び高い課題解決力を持つ、新たな医療人材、理工系人材の育成を目指しています。更に2021年には、医学・創薬分野における基礎研究者養成を強化する目的で、医薬保健学域内に医薬科学類が設置されました。今後、医薬保健学総合研究科と連携して医薬科学類に続く大学院の整備が行われる予定です。

超高齢社会の到来に加え、未知の感染症拡大や地球規模の環境変動など、私たちを取り巻く環境は、日々、目まぐるしく変化しております。医療の分野でも、専門性を生かして個々の課題を解決することに加え、広い視野に立ち、これまで経験したことがないような広範囲に及ぶ課題も克服できる人材が求められています。本誌が医薬保健研究域内外における新たな連携及び融合研究・教育のきっかけになることを願っております。

最後に本誌の刊行に当たって、谷口巧教授を委員長とする編集委員会の各委員、記事を執筆された教員、また各系の事務職員の皆様に深く感謝いたします。

目 次

序にかえて

医薬保健研究域組織図

I 医学系

第1章 医学系の現状と課題

大学院医薬保健学総合研究科医学博士課程および医学系の理念と教育体制	1
医科学専攻修士課程	3
医学類の教育	5
共通教育と導入教育	13
医学類の学生募集と入学試験	15
医学類学生生活の現状と課題	19
医学系の国際化	20
北信がんプロ – 超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成 –	24
北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン	28
未来医療研究人材養成拠点事業「第三の道：医療改革を専門とする医師の養成」	35
医歯工法連携による次代の法医学者および地域関連人材の養成	41
子どものこころの発達研究センター および 連合大学院小児発達学研究科	56
先進予防医学共同専攻（金沢大学先進予防医学研究科に平成28年4月開講）	60
管理運営	68
施設・設備	69
金沢大学学生医学研究推進白井奨学金の実績	70

第2章 各研究分野別概要及び業績

組織細胞学	79
機能解剖学	83
神経解剖学	88
血管分子生理学	93
統合神経生理学	97
分子遺伝学	101
血管分子生物学	104
分子情報薬理学	110
分子細胞病理学	112
人体病理学	115

細菌学	123
衛生学・公衆衛生学	127
法医学	136
国際感染症制御学	139
幹細胞免疫制御学	144
脳神経医学	147
細胞分子機能学	151
革新ゲノム情報学	155
免疫学	161
システム生物学	165
循環器内科学	175
リウマチ・膠原病内科学	189
血液内科学	196
呼吸器内科学	209
腎臓内科学	216
内分泌・代謝内科学 / 包括的代謝学	227
脳神経内科学	233
精神行動科学	244
小児科学	251
放射線科学	261
核医学	268
皮膚分子病態学	278
心臓血管外科学	284
呼吸器外科学	289
消化管外科学 / 乳腺外科学	293
肝胆膵・移植外科学 / 小児外科学	300
整形外科学	309
脳・脊髄機能制御学	333
泌尿器集学的治療学	343
眼科学	350
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	360
産科婦人科学	368
麻酔・集中治療医学	374
顎顔面口腔外科学	377
救急・災害医学	384
臨床薬理動態学	387
医療経営学	391
臨床開発・システム構築学	393
疾患モデル学	396

トレーサー情報解析学	400
寄附講座 地域呼吸器症候学講座	404
寄附講座 先進運動器医療創成講座	405
寄附講座 地域未来医療整形外科学講座	407
寄附講座 機能画像人工知能学講座	408
寄附講座 認知症先制医学講座	413
寄附講座 包括的 IgG4 関連免疫学講座	414
寄附講座 地域連携呼吸器内科学講座	417
共同研究講座 消化器がん精密医療学講座	419
共同研究講座 社会薬物学講座	421

II 薬学系

第1章 薬学系の現状と課題

1. はじめに	423
2. 薬学系における教育と研究	428
3. 学士課程（薬学類，創薬科学類）の現状と課題	432
4. 大学院課程（薬学専攻，創薬科学専攻（博士前期・後期）の現状と課題	438
5. 卒業修了生の就職	442
6. 社会貢献と地域・国際連携	443
7. 点検評価と教育方法改善	447

第2章 各研究室・研究グループの概要と業績

遺伝情報制御学	451
衛生化学	455
活性相関物理化学	459
機能性分子合成学	462
分子生薬学	466
生体防御応答学	471
生物有機化学	476
精密分子構築学	481
分子薬物治療学	485
薬理学	490
薬物代謝安全性学	495
薬物動態学研究室	500
臨床分析科学	507
臨床薬学	512
ワクチン・免疫科学	517

国際薬科学	521
環日連携研究グループ	522
内山研究グループ	526
メデイ-クウォリテイ セキュリティ講座	528

Ⅲ 保健学系

第1章 保健学系の現状と課題

1. 教育の実施体制	533
2. 教育・研究の現状と課題	535
3. 教育内容と教育方法	542
4. 学業の成果	546
5. 進路（就職・進学）状況および支援の現状と課題	548
6. 入学者選抜の現状と課題	552
7. 図書室活動の現状と課題	555
8. 広報活動の現状と課題	556
9. 北信がんプロ超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成	557
10. 管理運営	558
11. 施設・設備	559

第2章 各領域・講座別概要及び業績

1. 看護科学領域<沿革・現状と課題>	561
臨床実践看護学講座<教育・研究>	563
健康発達看護学講座<教育・研究>	577
2. 医療科学領域<沿革・現状と課題>	584
量子医療技術学講座<教育・研究>	586
病態検査学講座<教育・研究>	605
3. リハビリテーション科学領域<沿革・現状と課題>	619
理学療法科学講座<教育・研究>	621
作業療法科学講座<教育・研究>	627

IV 医薬科学類

第1章 医薬科学類の現状と課題	635
-----------------------	-----

V 域内センター

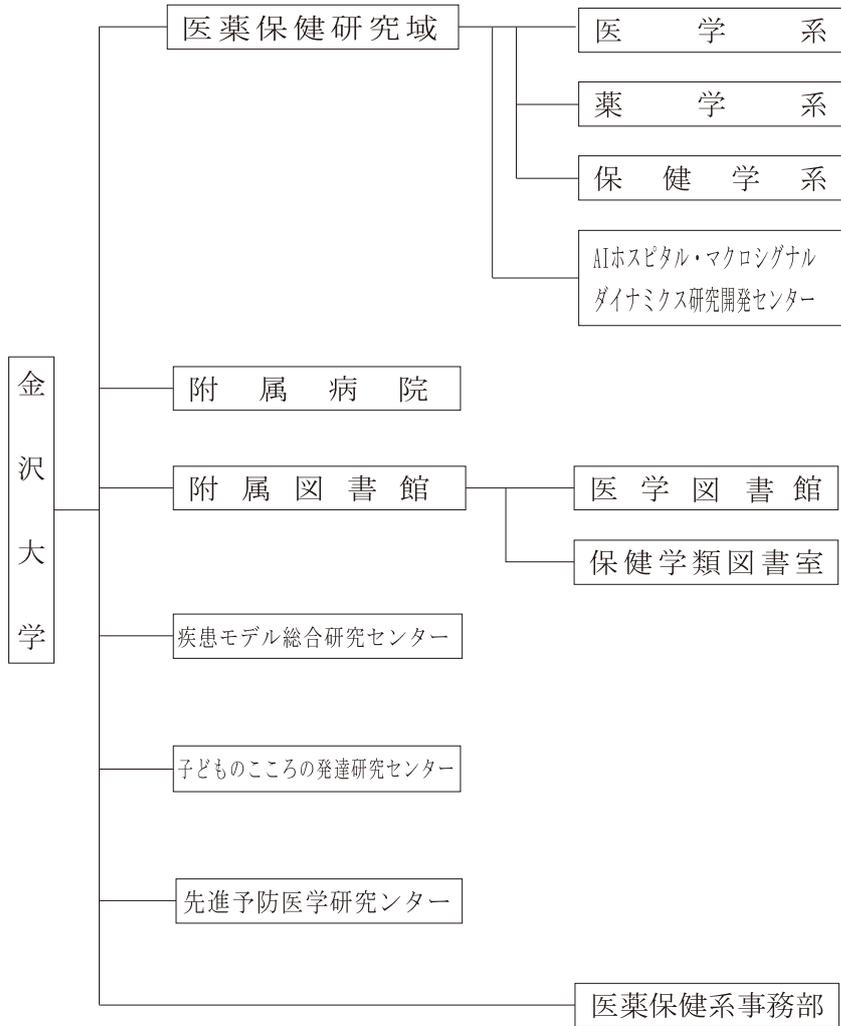
AI ホスピタル・マクロシグナルダイナミクス研究開発センター	643
--------------------------------------	-----

VI 先進予防医学研究センター

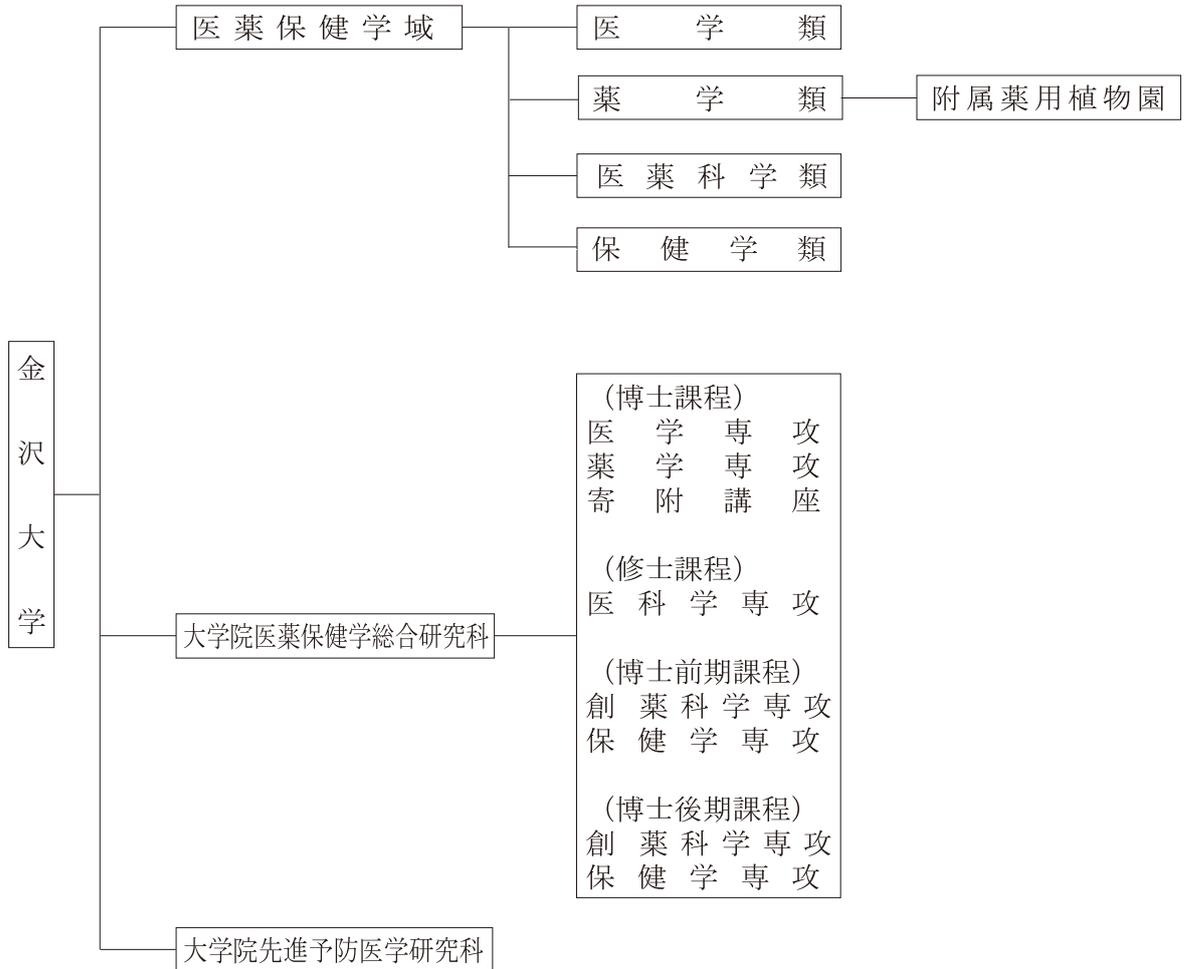
.....	649
-------	-----

編集後記

医薬保健研究組織図



医薬保健教育組織図



I 医学系

第1章 医学系の現状と課題

大学院医薬保健学総合研究科医学博士課程および 医学系の理念と教育体制

近年、国立大学を取り巻く情勢は大きく変化し、私たちはこれまで以上に積極的で強力な改革を求められています。平成26年度、本学はスーパーグローバル大学支援事情に採択され、「グローバル社会の中核となって活躍できる人材の育成」を大きな目標として掲げました。更に、平成28年度に開始された第三期中期計画において、本学は重点支援③、即ち「卓越した成果を創出している海外大学と伍して、全学的に世界で卓越した教育研究、社会実装を推進する取組を機能強化の中核とする国立大学」を選択し、世界レベルの研究拠点形成やグローバル人材育成を目指すことを宣言しました。

こうした中、大学院医学博士課程の体制も大きく変化してきました。まず、平成28年度から医薬保健学総合研究科に加え、新たに先進予防医学研究科がスタートしました。これは、本学、千葉大学及び長崎大学がそれぞれの強みを活かして、特に予防医学分野で世界を牽引できる人材を育成する共同大学院であり、日本で初めてのものです。一方、医薬保健学総合研究科においても、従来の「脳医科学専攻」「がん医科学専攻」「循環医科学専攻」「環境医科学専攻」の4専攻から単一の「医学専攻」とする改組が行われました。これにより、医学博士課程は従来の「目的重点型の4専攻分野（脳・がん・循環・環境）」を基盤としつつも、基礎・臨床の融合的・発展的な教育研究をより一層推進できる組織として再編され、世界水準の研究展開ができる拠点形成を目指す体制となりました。幸いなことに、本学では平成20年度の学域等組織再編により、職域が医学系として定められ、学士教育は医学類へ、研究と博士教育は研究科へ、あるいは診療は附属病院へと柔軟に対応できることから、こうした体制の変更が可能となり現在に至ります。

前回の教育と研究の歩み2018以降には、次のような特筆すべき活動が行われました。第2期に続いて平成29年に採択された文部科学省の第3期がんスペシャリスト養成プログラム「多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン」では、超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成“北信がんプロ”は文部科学省の事後評価において、令和4年7月にA評価を受けました。今後実施されるであろう第4期がんプロの獲得に期待が持てます。平成26年に採択された文部科学省「問題解決型高度医療人育成プログラム」における「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン」の補助金事業は平成30年度で終了したものの、令和元年より新たに事業共同実施協定を締結の上、大学の自己資金で事業継続されています。平成29年度に、金沢大学が肝炎、肝癌部門で初めてWHO協力機関としてcollaborating centre (WHO-CC)に指定されたWHO感性肝炎肝癌協力センターは活動を継続しています。令和元年には医薬保健学総合研究科および先進予防医学研究科において、国費外国人留学生の優先配置を行う特別プログラムにより、「ロシア・東アジア地域をつなぐ先制医療リーダー育成プログラム」を設置し、以後多数の受入を行っています。また、令和元年に本学が自然科学研究科、医薬保健学総合研究科、先進予防医学研究科、新学術創成研究科の4研究科にまたがる医学・理工学異分野融合型教育プログラムに

よるナノ技術を活用できる健康課題解決人材育成を掲げる「ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム」が採択され、令和2年4月から活動を行っています。

産学連携の活動として、平成31年に認知症先制医学講座、令和元年に消化器がんに対する精密医療学共同研究講座、令和2年に社会薬物学共同研究講座が寄付講座として設置されました。

令和4年に就任された和田隆志学長が発出された金沢大学未来ビジョン「志」には、本学の基本理念である「地域と世界に開かれた教育重視の研究大学」の合い言葉を基として大学院の飛躍的機能強化が謳われています。学長の理念に呼応して、大学院教育・研究を強化するため、一層の発展、飛躍を期待いたします。

(文責 和田 隆志, 堀 修, 絹谷 清剛)

医科学専攻修士課程

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医科学専攻修士課程は、平成17年度より学生定員15名／年を受け入れており、医・歯・薬学部（6年制）以外の4年制学部の卒業生を迎え入れ、生命医学分野の優れた高度専門職業人、教育研究者の育成を行なっている。

医学系の修士課程は全国の医学系大学院で広く設置されているため、各大学院では定員充足や優秀な学生の確保を目指して努力を続けている。本医科学専攻修士課程は定員15名のところ、平成27年度10人、28年度12人、29年度9人と定員充足に苦慮する時期があったが、北陸3県の大学やこれまで入学生を受け入れたことがある全国の医療系大学への広報を強化したところ、平成30年度18名、31年度14名、令和2年度13名、3年度17名と、ほぼ定員は充足できるようになった。しかし、志願倍率は1.0から1.4倍に留まり、優れた高度専門職業人や教育研究者の育成を目指している本専攻としては、志の高い優秀な学生に志願してもらうためのさらなる努力を続けている。客観的で実践的な語学力の評価のため、令和2年度入試から、外国語の学力検査として英語の外部試験を採用している。またスキルアップを目指す社会人が志願しやすいように、社会人特別選抜や夜間開講授業の拡充、長期履修制度の実施などを引き続き進めている。

大学院教育・研究の国際化のためには、留学生の参画は必須である。国際協力機構（JICA）がアフガニスタンで実施している「未来への架け橋・中核人材育成プロジェクト」に平成28年度に申請・採択され、アフガニスタンからの留学生1名が、平成29年10月に来日し、平成30年4月に本専攻に入学、令和2年度末に修了し、アフガニスタンに帰国し政府機関に復職している。同じくJICAが進めている長期研修員プログラム「SDGsグローバルリーダー」でも、令和3年10月からケニアからの留学生を1名受け入れている。上記のプログラムの学生を含めて、本専攻としての留学生の受け入れは、平成30年度4名、31年度2名、令和2年度5名、3年度8名となり、留学生は増加傾向にある。プログラムへの応募・申請や、関連する教員による留学生獲得の努力によると思われる。海外人材育成への貢献は、国際貢献からも、また、留学生の増加による大学院教育の充実にとっても、今後も重要な方向性と考えられる。留学生が履修しやすいカリキュラムや生活面・精神面のサポートのより一層の整備が必要である。

高度専門職業人の育成を目指す一環として、令和2年度に、遺伝カウンセリングコースを設置した。北陸地域に初めての遺伝医療における基幹医療・教育施設の整備を進めることを目指している。令和2年度に2名、令和3年度に1名の入学者を迎え、令和3年度末に1期生1名が修了した。修了生は、現在、毎年秋に実施される認定試験を目指し、金沢大学附属病院で遺伝医療に携わりながら研鑽を積んでいる。

今後も既存の教育プログラムを充実させながら、社会からの要請に応じてプログラムの改編や新プログラム・コースの設置を進め、大学の新規卒業者、社会人、留学生が広く志願してくれるように努めていきたい。

修士課程の学生は、入学後、専門教育の基盤となる教養科目を受講している。異分野交流・融合教育を進め、実践的能力を学生に身につけさせる目的で、全学主導で、令和4年度より、科目数が増加・充実した大学院GS基盤科目の立ち上げが進められている。学生は、大学院GS基盤科目に続き、基礎医学、社会医学、臨床医学の医学的基礎知識を習得し、並行して、各研究分野で教員に

よる指導を受け、専門知識を身に付けながら研究に取り組み修士論文を作成する。医薬保健学総合研究科の創薬科学・薬学専攻や保健学専攻、先進予防医学研究科、自然科学研究科、がん進展制御研究所、疾患モデル総合研究センター、ナノ生命科学研究所、新学術創成研究機構など、他部局の教員も参画する学際的教育も本課程の特色である。また、平成29年度からは、完全に英語だけで修了できるカリキュラムが整っている。英語で開講される授業は、日本人学生も選択科目として受講可能とすることで、国際的競争力の強化をも図っている。さらに、グローバル社会を牽引する人材を育成するために、平成30年度からは、在学中に英語外部試験の受験を修了要件とし、令和3年度からは一定のスコアを上回る成績を取めることを要件化し、学生の英語力向上を目指している。

医科学専攻修士課程における学生の卒業進路は、医学的専門性を活かし、企業の研究・学術職への就職が比較的多く、内訳は、製薬系、食品系、機械系、製造系など多岐にわたる。研究部門に加え、知財部門や、営業職、経営コンサルタントというのもあった。修士課程進学前に取得していた医療系資格を生かし、高度専門職業人として、県職員、消防本部、病院、専門学校教員へ復職しているものも多く、資格としては、臨床検査技師、救急救命士、胚培養士、看護師、臨床工学士、管理栄養士であった。就職決定率は概ね高いレベルで維持され、平成30年度は3名進路が把握できていないが、平成29年度、平成31年度、令和2年度、令和3年度は100%である。また、比較的多くの博士課程進学者が見られ、平成29年度30%、30年度13%、31年度42%、令和2年度42%、3年度40%となっている。修了者のほとんどが専門性を活かせる企業や職種に就職するか、博士課程へ進学しているので、「優れた高度専門職業人・教育研究者の育成」という本専攻の使命を遂行できていると思われ、今後もより教育・研究指導を充実させていくことが重要である。

現在の喫緊の課題は、現行の修士課程を改組し、新たな博士前期・後期課程を立ち上げることである。令和2年に設置された4年制の学士課程である、生命医科学・創薬科学研究者育成を目的とした医薬科学類に接続する、5年制博士課程が必要となっているからである。加速度を増す学術的進歩や、競争と変化の激しい国際情勢の中で、生命医科学分野に於いて、未来課題を克服し、社会の中核的リーダーとなる金沢大学ブランド人材を輩出できる新しい大学院を作ることが、いま、求められている。

(文責 尾崎 紀之)

医学類の教育

1. 教育の実施体制

医学類では、医学系および附属病院所属とがん進展制御研究所、子どものこころの発達研究センター、学際科学実験センターならびに医学系寄附講座所属の常勤 359 名 (58.9%)、非常勤 250 名、合わせて 609 名の教員が講義と実習を担当している。常勤教員のうち女性は 51 名 (14.2%)、教員 1 人あたりの学生数は 1.18 名 (常勤 + 非常勤)、1.99 名 (常勤) である。さらに後述するように教育提携医療機関の臨床実習インストラクター 176 名が学外医療機関での臨床実習指導を担当している。また職員は 249 名で、教員と職員の比率は約 7 : 3 である。学内学の教員と職員が連携して学生教育に当たっている (いずれも 2021 年 4 月 1 日現在)。

一方 1 学年あたりの学生定員は 1 年次の入学定員 112 人、2 年次の編入学定員 5 人を合わせて合計 117 人である。2021 年 5 月 1 日現在、在籍学生数は 717 人 (うち女子は 165 人、23.0%) である (表 1)。

これまで医学類の教育課程に関する事項は、医学類長が指名する教授を委員長とし、医学系教授 10 名、附属病院所属特任教授 1 名、医学教育研究センター准教授 1 名、助教 2 名、学生課長 1 名により構成される医学類教育委員会で審議・立案し、その後に医学類会議に諮り、決定してきた。2017 年度以降は、教育委員会の下に、順次カリキュラム委員会、カリキュラム評価委員会、医学教育 IR 室、使命策定委員会などの「小委員会」や「ワーキンググループ」を設置し、それぞれ関連する課題について発議し、上申する仕組みとしている。例えば教育理念や 3 つのポリシーについては使命策定委員会で、教育プログラムに関する事項は、カリキュラム委員会で発議し、具体案を教育委員会で審議・立案している。同様に、診療参加型臨床実習ワーキンググループ (現臨床系ワーキンググループ) を立ち上げ、後述する拡大した 72 週の診療参加型臨床実習の実現に中心的役割を果たした。また 2019 年度には医学教育 IR 室を設置し、教学データの収集と分析に取り組み、教育プログラム評価に役立っている。さらに 2021 年度より、教育委員会やカリキュラム評価委員会などにも学生代表が委員として加わるようになったことは特筆すべきことであろう。学生も参画して、教育プログラムを体系的に策定し、実施、管理、評価する仕組みが、ようやくできたところである。

また教員がその教育能力を高めるための実践的方法を習得するためのファカルティ・ディベロップメント (FD) 活動は、医学教育研究センターの教員が中心となって FD 委員会が定期的に講習会を開催している。評価の方法やアクティブ・ラーニングの推進に加え、支援が必要な学生の対応など幅広い分野の講演会のみならず、FD 活動には共用試験医学系 Computer Based Testing (CBT) 問題作成説明会、Objective Structured Clinical Examination (OSCE) ステーション責任者会議、チュートリアル教育におけるチューター研修会、統合臨床試験問題作成説明会等を含んでいる。さらにすべての専門科目についての授業評価アンケート調査を学生に対して実施し、学生の意見を教員にフィードバックするだけでなく、カリキュラム評価委員会が各授業科目をシラバスや授業資料、試験内容などからレビューして科目責任者にフィードバックしている。なお 2019 年度からセンター教員と国際基幹教育院高等教育開発・支援系 (現：教学マネジメントセンター) の教員とで各学年

3ないし4名の学生に対して学年毎に Focus Group Interview: FGI を実施しており、学生の意見を吸い上げて教育内容の改善に役立てている。実際 2020 年度 FGI で、臨床医学基礎の講義および試験日程の過密化が課題として抽出され、医学教育 IR 室からカリキュラム評価委員会へ提言、審議された。その結果、カリキュラム委員会での具体的な対応の検討を行うことが決定し、授業時間数の削減と開講集中化による定期試験の分散を実現している。

また医学教育に重要な設備としてシミュレーションセンターが挙げられる。医療人の養成課程において、学習者が主体的に、さまざまな制約のない安全な環境で繰り返し実習を行うことは、系統的な臨床技能教育に不可欠であり、シミュレーション教育の特徴の一つはそこにあると言える。参加型臨床実習の充実が求められる医学教育においてもその重要性和効果は確認され、金沢大学では 2016 年度に医薬保健学域医学類シミュレーションセンターが設置されて以来、卒前卒後医学教育に活用されて来た。2019 年 3 月からは、それまでの医学類 D 棟 5 階から現在の医学類 F 棟 3 階へシミュレーションセンターが移設拡充され、さらに 2020 年度 3 次補正予算補助金「感染症医療人材養成事業」を活用して、シミュレーションセンターの機材を大幅に拡充することができた。診断学実習にとどまらずグループや個人でも年々活用実績が上がっており、センターのより一層の充実が求められている。

2. 教育内容と教育方法

医学類の教育理念は、「人間性を重視し、かつ高度で総合的な能力を有する医療人・医学者の育成を図ることにより、世界の医療、健康、福祉に貢献する」である。

医学類のディプロマポリシーとして、「教育理念」を達成するような人材育成に当たり、知識及び技能の習得はもとより、研究心や医療・研究に対する倫理観と、プロとしての自覚の醸成、コミュニケーション能力の開発、そして、危険・事故を予防する能力を高めていくことを考慮し、本学では「学修到達目標」として「6 領域 21 項目」にまとめている。

この目標を達成するために、医学類では教育過程の編成及び実施に関する方針（CP）に基づいてカリキュラムを構築し、近年の科学技術の進歩を取り入れた医学知識と技能を学生に習得させている。

医学類の教育課程は共通教育と専門教育に分けられ、専門教育は臨床前専門教育および臨床実習からなる。1 年次は教養教育課程と一部専門教育の導入からなる。臨床前専門教育は主に 2 年次から 4 年次まで行われ、基礎医学系の授業および臨床医学系の講義・PBL チュートリアルや診断学実習が含まれる。臨床実習は、4 年次から 6 年次 7 月までの、コア・ローテーション 40 週、サブスペシャリティー・ローテーション 18 週、エレクトティブ（現インターンシップ）14 週の計 72 週で構成されている。2 年、3 年次の修了時に進級バリアーを設けるとともに、4 年次修了予定者に対して全国共用試験 CBT および OSCE を実施し、臨床前専門教育の習得の達成度を評価するとともに、スチューデントドクターとしての知識、技能、態度が評価される。6 年次の卒業判定においては、診療参加型臨床実習、Post CC OSCE の合格、公衆衛生学Ⅱ、総括講義の単位取得の他、統合臨床試験において所定の成績を修めることを要件としている。

ここではこれらの教育内容のうち医学生の学修意欲を高める特徴的なカリキュラムとして以下を取り上げる。

- 1) 倫理観やコミュニケーション、社会科学・行動科学、また地域医療を担う意欲・使命感の向

上を学ぶ授業

- 2) 科学的探究心を涵養するため、「基礎研究室配属」、「医学研究特設プログラム」
- 3) 基本的臨床能力の確実な修得を目指す参加型臨床実習

1) 倫理観やコミュニケーション，社会科学・行動科学，また地域医療を担う意欲・使命感の向上を学ぶ授業

入学初年次には教養教育課程を通じて幅広い教養の習得を行うとともに，早期から医師としてのプロフェッショナルリズムを惹起させるため，「医学入門」「早期医療体験Ⅰ・Ⅱ」等の医学の導入的カリキュラムを実施している。

1年次最初に開講される早期医療体験では，膠原病患者会の患者さんとの懇談を通して患者さんの医療者に対する思いを知る機会である。また，理解できない外国語のインタビューやマスク越しのインタビューを観察して非言語のコミュニケーションの重要性を学んだり，共感する面接とは何かをロールプレイを介して学ぶ Empathy Workshop も実施している。

2年次には「プロフェッショナルリズム」において学生小グループによる研究者，行政，国際保健等々さまざまなバックグラウンドを持つ15人の医師へのインタビューを通じて，医師の使命とさまざまなキャリアを知り，キャリアのプランニングに役立っている。

2年次に開講される「社会医学・行動科学」はさらにユニークな点がいくつかある。

看護学専攻学生との合同授業であり，映画を題材にして学ぶシネ・メディケーションを採用している。登場人物である患者をとりまく社会的背景を加味した医療と福祉について小グループで議論し，保険制度や貧困等さまざまな課題の発見と考察を行い，同時に多職種連携の意義を学んでいる。

4年次の「総合診療・地域アセスメント実習」では，看護学専攻の学生との合同で北陸地域の地域アセスメントを行い，地域に応じた医療のあり方について考察する機会となっている。本学自然科学研究科・地球社会基盤学専攻（修士）および環境デザイン学専攻（博士）大学院生がチューターとして参加するのも特徴の一つである。

2) 科学的探究心を涵養するため、「基礎研究室配属」、「医学研究特設プログラム」

2年次以降は，科学的根拠に基づく医療を行なえる能力を身に付けるため，基礎医学および臨床医学を関連付けた統合カリキュラムを実践する。同時に，医学研究を担うために適切な基礎となる知識，技能および態度を習得し，科学的探究心を涵養するため，「基礎研究室配属」、「医学研究特設プログラム」を提供している。

「基礎研究室配属」では，学生は基礎医学系研究分野に配属され，最先端の研究の一翼を担うことにより，論文読解力，研究技術，論理思考などを主体的に習得する機会を設けている。最終日には，所属研究室ごとに学生が成果発表を行い，相互に質疑応答する発表会を設けることにより，プレゼンテーションやディスカッション能力の向上を図っている。

さらに2012年度から継続しているメディカル・リサーチ・トレーニング（MRT）プログラムがある。これは研究に興味をもつ学生が入学後早期から基礎医学系を中心とする研究室に籍を置き，主に放課後や休暇中に正規授業とは別に研究指導を受け，セミナーや研究発表会，学会などに参加するというものであり，本プログラムの一層の発展を図って，2015年度より，正式選択科目とした。本プログラム参加学生には，短期海外研修などに対して経済的支援も行い，卒業時にはプログラム

修了証を授与している。同様の研究プログラムが実施されておられる医系大学と合同で全国的な成果発表の会（北日本研究医養成コンソーシアム・夏のリトリート）も開催されており、本学の学生が積極的にこのリトリートに参加できるよう、支援を継続したいと考えている。

3) 基本的臨床能力の確実な修得を目指す参加型臨床実習

4年次以降は、「基本的臨床手技実習」、「臨床医学チュートリアル」やケーススタディを通して実際の臨床に段階的に関わり、患者中心の医療および保健活動を実践できる基盤を構築している。

本学の臨床実習は4年次秋から6年次夏にかけて72週にわたり行われ、患者と十分に接することができる期間を保証しているのが第一の特徴である。内科、外科など主な診療科を原則4週間毎にローテートするコア・ローテーション40週、その他の診療科や病院部門をローテートするサブスペシャリティ・ローテーション18週、自ら選択した医療機関の診療科で4週間実習を行うエレクトティブ（現在インターンシップと名称変更）14週に分かれている。

この拡大した参加型実習を実現するためには、診療科によっては実習期間が従来の約2倍になるため、密度の高い実習を維持し、かつ多様な疾患や臨床現場の経験ができるように、約半数の学生を大学附属病院外の関連病院で実習を行うこととしたことが大きな変革であった。これが第二の特徴である。石川県内のみならず福井、富山と新潟、神奈川の関連病院に協力を依頼し、42医療機関が、いわば一つの大学病院として参加型臨床実習を行う改革を断行した。これらの多くは臨床研修病院として研修医が研修を行っており、いわゆる屋根瓦式の臨床教育を取り入れて実質的な参加を担保している。さらに、この42教育提携医療機関のうち、20の病院では、地域医療臨床実習を行っており、一つの病院に、一人の学生が4週間滞在し、訪問診療も含めたプライマリケアを経験していることは第3の特徴であり、特筆すべきであろう。

3. COVID-19 パンデミックに対する医学教育の対応

2019年12月初旬に、中国の武漢市で第1例目の感染者が報告された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、わが国においては、2020年1月15日に最初の感染者が確認され、日本を含め全世界で猛威を振るった。COVID-19感染症の流行は、医学教育への影響も、感染症拡大の最前線に立つ医療と不可分であるゆえに甚大であった。

2020年2月27日政府による全国の小中学校・高校などへの一斉休校要請を受け、金沢大学では、28日に危機対策本部を招集、授業の中止を決定した。この決定を受けて医学類は同日13時に医学教育研究センターに関係者が集まって協議し、講義、実習の中断を決定した。決定後、教職員と学生が一丸となって立ち向かった記録、コロナ禍でも学びを止めない取り組みの詳細については、十全同窓会誌176号緊急特集「COVID-19感染症対策」（2020.10）にゆずるが、ここでは以下の点に言及しておきたい。

医学類では授業中断約2ヶ月後の4月20日にオンライン授業を開始できたが、ゼロからの立ち上げには、授業オンライン化WGの貢献に加え学生ボランティアがサポーターとして加わった事が大きかった。結果的にオンライン講義が、他大学で発生したLMS（学習管理システム：Learning Management System）の破綻も逃れつつ早期に軌道に乗れたのも、この学生サポーターの支援を得た授業オンライン化WGのリーダーシップの元、技術的な制約も踏まえて「非同期型」を基本としたベストプラクティスを教員が堅実に実行したこと、そして学務係をはじめとした職員、

メディア基盤センター、国際高等教育院をはじめとした専門家集団の強力なサポートがあったからこそである。またこのオンライン化の取り組みは、対面授業の代替に止まらず、オンデマンド教材を活用しての反転授業の採用や、種々のアプリを用いてグループ演習や診断学実習医療面接のオンライン化に発展した。その集大成として臨床実習前及び臨床実習後 OSCE を最大限の非接触化を図った上で実施できたことは特筆すべきことであった。また臨床実習再開に向けては関連病院の理解と協力なくしては実現できなかった。前例のないこの災害に対応し、ご尽力くださった学生、保護者、医学類・附属病院教職員、関連病院関係者を初め、関係する全ての方にあたたためて感謝申し上げます。with コロナ時代がしばらく続くことは間違いないが、今回の経験を通して今後どんな事態に遭遇しても皆で協力して乗り切ることができると確信している。

4. 学業の成果と学生支援

医学類の6領域21項目の学修到達目標については、学生は半年ごとに教務システムのポートフォリオ上で達成度を自己評価し、学修に役立てている。また獲得すべき知識については、主に各科目で課す筆記試験や共用試験 CBT で、技能については、共用試験 OSCE で、態度については、早期医療体験（アーリーエクスポージャー）や基礎研究室配属での観察によって評価している。

表2は過去12年間における各学年での留年者数（休学者を含む）を示す。2年次、4年次のバリエアで留年者数が多い。表3は過去12年間における CBT 成績を示す。4年次の臨床実習参加には、CBT 試験及び OSCE 合格が必須要件であるが、2021年に医師法が改正され、2023年度より共用試験の合格後の臨床実習が国家試験受験の要件となった。低学年での成績が CBT と相関し、また CBT の結果は国試の合否にも直結するが分かっている。現在医学類では各学年の進級時での成績を学生の保護者に通知する制度を開始しているが、その目的は、留年を含む成績不振の状況を早期のうちに保護者に認識してもらい、当該学生への生活指導に協力していただくこととである。しかし一方で学業不振の理由として学力の不足のみならず、またはその背景としての発達特性や精神症状が問題となるケースが少なくないのも最近の傾向である。これらの兆候にいち早く気づき支援するためには、普段からのコミュニケーションが重要であることは論を待たない。医学類では、1年次より学生6、7名に一人の教員がチューターとして卒業まで担当し、年2回の面談を行っている。問題があれば学年担任や学生支援委員会、学務係と連携して対応している。

5. 進路・就職の状況

表4に過去10年間における卒業生の医師国家試験成績を示す。本学では6年次の秋に国家試験を見据えた一連の講義を実施する一方、年間を通して教育棟の一角や図書館などを自主学習スペースとして開放するなど学生の学習環境を整備し、支援している。国家試験においても一定の成績を維持している背景には、このような環境下での学生による自主的な勉強に加えて、医王保護者の会の援助によって2012年度から実施している、6年次の模擬試験受験等も有効に働いていると考えられる。また、ビデオ教材など、インターネットを利用した勉学ツールの利用にも医王保護者の会の援助を受けている。引き続きこれらの支援を継続しながら、適切な生活指導を行なうことによって、高い医師国家試験合格率を維持することが求められる。

表5に卒業生の進路を示す。本学附属病院を含めた石川県および北陸3県での臨床研修者数は、近年厚労省による研修条件の弾力化や、本学附属病院の研修プログラムの改革、学生への研修説明

会の開催などにより、回復してきている。マッチング制度開始前には及ばないものの、おおよそ安定的に推移していると考えている。一方、大学院進学は臨床研修終了後に進学するケースがほとんどであり、徐々に回復している。

6. 最後に

今回「医学類の教育」について原稿を書くに当たっては、日本医学教育評価機構（JACME）による医学教育分野別評価基準に基づく外部評価の受審とそれに向けての取り組みを外すわけにはいかない。2022年1月に5日間に渡る実地評価を受け、評価基準に適合しているとの最終報告を受け取った。国際標準の教育プログラムが行われていると認定されたことになる。これは2017年から順次委員会設置などの仕組みづくりをはじめ、2019年10月には分野別評価受審WGを立ち上げて、全ての研究分野主任教授が自己評価報告書の領域を分担する体制を取りつつ、それぞれの領域責任者が中心となって全学類あげて取り組んできた成果の賜物である。ここにあらためて全ての教職員に感謝申し上げるとともに、この認定はスタートであり、今回の受審をきっかけとして、本学医学教育プログラムの弛まぬ改善を続けていくことをお約束したい。

(文責 杉山和久, 太田邦雄, 山本靖彦)

表1 医学類の在籍学生数(人)

2021年5月1日現在

	1年次	2年次	3年次	4年次	5年次	6年次	合計
医学類	111 (27)	119 (28)	116 (33)	130 (28)	124 (23)	117 (26)	717 (165)
() は女子の数で内数						総計	717 (165)

表2 医学部医学科・医学類における留年者数(人)

年度	1年次	2年次	3年次	4年次	5年次	6年次
2010	1	7	4	1	0	4
2011	1	8	6	2	1	4
2012	1	10	3	7	1	4
2013	0	7	3	2	3	1
2014	0	8	5	2	0	0
2015	0	5	4	0	0	7
2016	0	8	0	9	1	7
2017	0	10	3	10	1	5
2018	0	6	5	5	0	5
2019	0	3	2	9	1	4
2020	0	2	0	8	1	8
2021	0	3	0	6	3	6

各年度末の進級判定結果(休学者を含む)を示す

第1章 医学系の現状と課題

表3 医学部医学科・医学類における CBT 成績

年度	金沢大学正答率 (%)	全国平均正答率 (%)
2010	77.3	77.3
2011	79.2	78.3
2012	77.5	77.7
2013	80.8	77.2
2014	82.3	77.6
2015	81.3	78.2
2016	79.8	78.2
2017	77.0	78.4
2018	80.4	77.9
2019	77.6	78.0
2020	77.8	80.0
2021	80.0	78.8

2012年度のCBTとは、本学では2013年3月に施行したものの

表4 医学部医学科・医学類卒業生の医師国家試験成績

卒業 年月	新卒者		既卒者		受験者数	合格者数 (合格率)	全国順位
	受験者数	合格者数 (合格率)	受験者数	合格者数 (合格率)			
2012	101	93 (92.1%)	8	4 (50.0%)	109	97 (89.0%)	54/80
2013	94	92 (97.9%)	11	6 (54.5%)	105	98 (93.3%)	22/80
2014	101	96 (95.0%)	7	2 (28.6%)	108	98 (90.7%)	44/80
2015	95	95 (100%)	9	6 (66.7%)	104	101 (97.1%)	9/80
2016	120	114 (95.0%)	4	3 (75.0%)	124	117 (94.4%)	21/80
2017	116	112 (97.0%)	8	7 (87.5%)	123	118 (95.9%)	7/80
2018	120	116 (96.7%)	5	4 (80.0%)	125	120 (96.0%)	9/80
2019	106	102 (96.2%)	6	5 (83.3%)	112	107 (95.5%)	9/80
2020	121	114 (94.2%)	5	4 (80.0%)	126	118 (93.7%)	46/80
2021	111	106 (95.5%)	8	3 (37.5%)	119	109 (91.6%)	48/80

2012年3月卒業生の医師国家試験とは、同年2月に施行した第106回のこと

表 5 医学部医学科・医学類卒業生の進路（人数）（十全同窓会調べ）

卒業年月	石川県	富山県	福井県	北陸3県	その他 (不明含む)	合計
2010	21	10	10	41	53	99
2011	25	13	4	42	61	103
2012	26	9	5	40	61	101
2013	18	13	10	41	51	92
2014	34	9	10	53	48	101
2015	41	14	44	66	30	96
2016	39	11	9	59	61	120
2017	38	10	11	59	57	116
2018	35	16	4	55	66	121
2019	39	13	4	56	60	106
2020	33	27	4	64	57	121
2021	30	15	6	51	60	111

共通教育と導入教育

医学類の教育課程は、基本的な教養を身につける共通教育と医学専門知識と技能を学ぶ専門教育に分けられる。本学では、「主体性を涵養する教育により、学士課程においては、専門分野における確かな基礎学力と総合的視野を身に付け、国際性と地域への視点を兼ね備えた人材を育成するとともに、大学院課程においては、高度な専門的知識・技能と学際性を兼ね備え、国際的視野を有する研究者及び専門職業人等、グローバル化する社会を積極的にリードする人材を育成する。」という目標を実現するために、平成28年度に国際基幹教育院が設置された。それを境に、共通教育カリキュラムが大きく変更された。この改革の基本理念は、金沢大学グローバルスタンダード [Kanazawa University Global Standard (KUGS)] に掲げた5つの能力、すなわち (1) 自己の立ち位置を知る、(2) 自己を知り、自己を鍛える、(3) 考え・価値観を表現する、(4) 世界とつながる、(5) 未来の課題に取り組む、の各能力の涵養を目的としたカリキュラムを構成することである。2020年度までのカリキュラムは、「導入科目（大学・社会生活論、初学者ゼミⅠ、情報処理基礎、地域概論）」、5群の「GS科目」、「GS言語科目」、「基礎科目」、「初習言語科目」及び「自由履修科目」の6つの科目区分で構成されていた。2021年度からは、これまでの5つの能力に加え、6つ目である「(6) 新しい社会を生きる」を新たに追加し、Society 5.0において、幅広い分野や考え方を俯瞰して異分野をつなげる力と新たな物事にチャレンジするマインドを備え、多様な他者との協働により未来の社会的課題を解決に導くための能力についても涵養する目的のカリキュラムを加えることとなった。それ故、2021年度の新入生からは、「導入科目（大学・社会生活論、データサイエンス基礎、地域概論）」、6群となった「GS科目」、「GS言語科目」、「基礎科目」、「初習言語科目」及び「自由履修科目」へと編成され変更となった。

導入科目は、新入生ができるだけ早く大学のあり方に慣れ、大学生らしい学習態度・生活態度を身につけて、将来を見据えながら充実した大学生活をおくれるようになることを目的とした授業科目である。導入科目として、大学・社会生活論・初学者ゼミⅠ・情報処理基礎・地域概論の4科目が当初は設定されていたが、2021年度の新入生からは、大学・社会生活論・データサイエンス基礎・地域概論の3科目となった。大学・社会生活論では、図書館利用法、健康論、留学と国際交流、ハラスメントなどについて学ぶ。情報処理基礎は、“情報倫理とネットワークセキュリティ”、“学術情報検索”、“学類独自のITリテラシー”の3つの内容があり、必携の携帯型パソコンを使って授業が行われていた。しかし、2021年度からは、遺伝情報や患者情報のビッグデータの扱いも将来的にできるようになることを想定し、データサイエンスの学習に必要な学内ネットワークの適切利用、セキュリティ、コンプライアンス・モラル、および基礎的情報リテラシー等を学習する内容に強化された。地域概論は、学類で学ぶ専門分野と地域・社会との繋がりについて理解し、地域・社会に対する関心を高め、自分の将来の目標を意識しつつ大学でどのように学ぶかを考えるものである。

GS科目の5群の内容は、①歴史、社会学、倫理学、物理学、化学など、②哲学、文学、心理学、健康科学、細胞・分子生物学など、③プレゼンテーション・ディベート論（初学者ゼミⅡ）、クリティカル・シンキング、認知科学、芸術など、④地域文化、日本文化、異文化理解など、⑤科学技術と化学方法論、情報科学、環境学などであった。2021年度からは、KUGSに掲げた上記の5つの能

力に加え、6つ目として(6)新しい社会を生きる、を加え、計6つの項目それぞれに4～6つのGS科目を配置し、目標とする6つの学修成果を達成できるように設計をし直した。現在、その内容は、①現代世界への歴史学的アプローチ、グローバル時代の政治経済学、グローバル時代の社会学、ケーススタディによる応用倫理学、地球生物圏と人間、物理の世界、化学の世界など、②哲学(自我論)、パーソナリティ心理学、グローバル時代の文学、健康科学、細胞・分子生物学、エクササイズ&スポーツ実技、③クリティカル・シンキング、価値と情動の認知科学、論理学から見る世界、数学的発想法、芸術と自己表現、スポーツ科学、④金沢・能登と世界の地域文化、日本史・日本文化、異文化間コミュニケーション、異文化体験、グローバル時代の国際協力、グローバル社会と地域の課題、⑤科学技術と科学方法論、統計学から未来を見る、情報の科学、環境学とESD、生活と社会保障、現代社会と人権、⑥論理学と数学の基礎、インテグレートド科学、AI入門、情報の科学、デザイン思考入門などとなっている。GS科目では、アクティブ・ラーニングや英語化を推進している。

GS言語科目は、「TOEIC準備」と「EAP(English for Academic Purposes)」の2つのコースで構成されている。医学類では、専門教育科目の学域GS言語科目「医学英語」としても2年次で英語履修を行っている。そして、共通教育科目のGS言語科目と学域GS言語科目「医学英語」において、外部試験による単位認定制度を導入しており、TOEIC L&R、TOEFL iBT、IELTSの成績を用いた成績評価も行っている。

基礎科目は、数学、物理学、化学、地学の分野に属する科目で、修得がその後の様々な専門分野の学修の前提となることを想定に設定されている。医学類では、数学、物理学、化学の14単位分を必修科目としている。初習言語科目は、英語・日本語以外の言語科目で、ドイツ語、フランス語、ロシア語、中国語、朝鮮語、ギリシア語、ラテン語、スペイン語になるが、医学類では必修としていない。自由履修科目は、GS科目、基礎科目および初習言語科目の最低修得要件を超えて修得した科目と、その他の共通教育科目(導入科目及びGS科目を除く)を指し、具体的には、「地域「超」体験プログラム」などがこれにあたる。

本学においては、共通教育においても“金沢大学ブランド”の確立・定着を目指し、教育内容及び教育環境のグローバル化を徹底的に推し進める方針となっている。そして、今後も引き続き教育体系の改革を行い、グローバル社会で活躍するための基盤となる“人間力”を醸成する共通教育を目指している。

(文責 山本 靖彦)

医学類の学生募集と入学試験

対象期間：2018年1月1日～2021年12月31日

医学類の入学者受け入れ方針（アドミッションポリシー）である「明確な目的意識と強い使命感を有し、知識や技能の習得能力、論理的及び倫理的な思考力、協調性を有する人材」を求めます。このアドミッションポリシーに基づき、医学では幅広い正確な知識とそれに基づいた合理的な思考力を必要とするため、高等学校等で学ぶ教科全般について高いレベルの基礎的な知識と、単なる知識ではない理解力・思考力を全教科にわたり、偏りなく身につけておくことが望まれ、大学入学共通テスト（従来の大学入試センター試験）、筆記試験、口述試験（面接試験）等にて選抜を行います。

平成21年度、政府の緊急医師確保対策に基づき、入学定員が10名増員されたのを期に、それまでの後期日程入試（定員15名）を廃止し、推薦入試を導入しました。現在、一般枠15名に加え、特別枠として石川県枠10名、富山県枠2名の募集を行っています。これに平成30年度入試からは理系後期一括入試における医学類枠として1名が加わり、また従来からの前期日程一般入試定員84名を加えて、計112名が現在の入学定員です。このほか2年次の編入学定員5名があり、2年次以降の学年定員は117名となっています。

表1に医学類入学者数を示します。医学類の推薦入試（令和3年度入試より特別選抜 KUGS 特別入試 学校推薦型選抜Ⅱ）は、前述の通り、一般枠と特別枠があり、全国どの高校の卒業見込み者でも出願できます。一般枠の場合は出身学校長による推薦が必要であり、また地域枠とも称される特別枠の場合は学校長に加えて石川県又は富山県知事の推薦が必要です。特別枠は将来、県の地域医療をリードする指導的人材の育成を目的とし、入学者は県の修学資金を受け、卒業後に一定年数にわたり県内の指定医療機関で診療に従事します。したがって、特別枠では石川県または富山県の地域医療に貢献する強い意志を持った者を対象とします。合格判定は大学入学共通テスト及び口述試験の成績、調査書、推薦書、志願理由書により行います。また、令和3年度より口述試験は個別口述試験とグループ口述試験を行っています。KUGS 特別入試（推薦入試）制度において危惧されることとして、現在の KUGS 特別入試では、事実上 大学入学共通テストと面接、書類審査のみで選抜される結果、入学者の学力が低下するのではないかと指摘が挙げられます。大学センター試験（～令和3年度）の得点に関する限り、合格者はいずれも基準となる85%前後の得点率以上を何とか維持してきましたが、令和4年度 大学入学共通テストでは全体の平均点が低下したこともあり、85%を下回っての合格者を出さざるを得ない状況でした。また大学入学共通テストの出題範囲は基本的なレベルに限定されており、最初から KUGS 特別入試による入学に限定した受験対策をしてきた受験生にとって、知識は限定されたものになる懸念が持たれます。更なる問題として、地域枠の不人気が目立ってきました。近年地域枠の受験者数の減少傾向がうかがわれ、また令和3年度では入試制度の大幅な変更も相まって、富山県枠の平成31～令和3年度で合格者を出すことができず、令和3年度では一般枠、石川県枠においても定員を満たすことができない事態が生じてしまいました。従来 KUGS 特別入試では、出身学校長が発行する調査書の全体の学習成績の状況が評価④の受験生に限定していましたが、条件が厳しすぎるとの意見を高校教員との懇談会でしばしば聞くことがあり、欠員を回避すべく受験生確保のために令和4年度からは評価 A 段階に

変更しました。本来、アドミッションポリシーで本学が求めるような高いレベルの学生を高等学校側から推薦していただけることが前提となっていました。推薦基準の設定が機能していないとの一面もあります。今後、KUGS 特別入試（推薦入試）入学者の入学後の成績を慎重に経過追跡するとともに、現在 27 人の推薦入試枠が適正であるか否かも検討を進めています。

表 2 に、各年度の入学者（編入学者を除く）における地元（北陸三県）出身者数、現役合格者数、ならびに女子学生数とそれらの比率を示します。推薦入試が導入された平成 21 年度から 22 年度にかけて、石川県出身の入学者の比率が大幅に上昇し、かつて 20% 程度だったのが現在 25 ~ 35% で推移しています。また北陸三県出身者の比率は 40 ~ 60% となっています。一方、富山県や福井県出身の入学者は増えておらず、また KUGS 特別入試（推薦入試）一般枠は特に地元出身者が多いとは言えず、石川県出身者の増加は KUGS 特別入試（推薦入試）特別枠の導入の結果と言えます。このような傾向により、本学は地元石川県出身の現役入学者が多数を占めるようになりました。現役入学者の割合は近年 40% 台で推移してきましたが、令和 3 年度は 55% と半数以上が現役生となりました。なお、女子学生の比率は直近 5 年間については 17 ~ 27% で推移しています。

一般入試（前期日程）については、平成 18 年度に面接口述試験（面接）が導入されて 16 年目になります。その目的は社会的常識やコミュニケーション能力など、受験生の学力以外の資質を評価することにあります。一般入試の口述試験に動員される教職員の負担の大きさに見合う効果が短時間の面接にあるのかという疑問から、面接を廃止すべきとする意見はよく出ますが、学力以外の多様な資質の評価において有用であるとの考えから継続しています。学科試験について、従来の本学の大学センター試験と個別学力検査との配点の比率は 450 : 700 でしたが、令和 4 年度からは大学入学共通テストと個別学力検査の比率は 450 : 1050 と更に個別学力重視となりました。大学入学共通テストで不本意な結果に終わった受験生の再挑戦を十分に可能とすることにより、KUGS 特別入試との棲み分けを図っています。このほか、個別学力検査における一部の科目の難易度が医学類受験生には低すぎるのではないかという意見が各方面から出ていますが、現在のところ解決策を見いだせていないのが実状です。

編入学（学士入学）制度は平成 13 年度に導入されました。編入学制度の理念は、多様な専門能力を有する大学卒業者に医学・医療への進路を開き、医学と他の分野との融合を実現する能力をもつ研究医・医学研究者の育成を目指すこととあります。入学者には、研究室に所属して研究に参加し、さらに MD-PhD コースを選択することが推奨されています。しかしながら、これまでの編入学入学者で MD-PhD コースを希望した者はおらず、また基礎・臨床の研究者となった卒業生もごく少数の状態です。当初、編入学制度は多様な人材を入学させるという目論みでスタートしましたが、現時点では研究医・医学研究者育成の目的を十分に果たしているとはいえません。この課題を解決すべく、令和 5 年度入試からは編入学 5 名の定員のうち 1 名を基礎研究枠、3 名を地域枠として募集することが決まりました。

また、平成 30 年度入試からは後期日程で文系および理系一括入試が導入され、令和 4 年度からは前期日程で行われています。理系一括入試では、大学入学共通テスト（数学・外国語）と個別試験（物理又は化学）を課しています。理系一括入試とは、この試験を経て入学した学生は、入学後 1 年間どの理系学類にも所属せずに国際基幹教育院の総合教育部に所属し、主に共通教育科目を履修し、1 年修了時に本人の志望と入学後 1 年間の共通教育科目の成績に基づいて、2 年次の移行先の理系学類が決定される制度です。理系一括入試定員 81 名（令和 4 年度）のうち医学類の移行定

第1章 医学系の現状と課題

員は1名と狭き門ですが、例年入学した多くの学生が医学類を志望しています。その弊害として、医学類への移行を諦めた学生が自主退学やいわゆる仮面浪人をする学生も多く、2年次移行の際に定員割れとなる学類が生じる問題も指摘されてきました。当初 理系一括入試は後期日程で行われ、前期日程での医学類不合格者が多数受験されていたことが一因と考えられますが、令和4年度からは理系一括入試は医学類と同じ前期日程で行われるようになり、ある程度の改善を期待しております。

最後に、大学入学共通テストは令和7年度から「情報Ⅰ」が追加されます。医学類ではKUGS特別入試、一般入試ともに「情報Ⅰ」を課すことを予定しています。

(文責 原田 憲一)

表1. 医学部医学科・医学類入学者数

年度	1年次入学					合計	編入学		総計
	一般入試		推薦入試				2年次	3年次	
	前期日程	後期日程	一般枠	特別枠					
				石川	富山				
平成20	80	15				95		5	100
平成21	80		20	5		105		5	110
平成22	80		20	10	2	112		5	117
平成23	80		20	10	2	112	5	5	122
平成24	83		20	7	2	112	5		117
平成25	86		15	9	2	112	5		117
平成26	85		15	10	2	112	5		117
平成27	85		15	10	2	112	5		117
平成28	85		15	10	2	112	5		117
平成29	85		15	10	2	112	5		117
平成30	84		15	10	2	111	5		116
平成31	87		15	7	0	111	5		116
令和2	85		15	10	0	111	5		116
令和3	99		6	6	0	111	5		116

※平成25年度の前期募集人員は85名、推薦特別枠（石川）募集人員は10名です。

※平成30年度入試から理系後期一括入試で医学類では1名の定員枠を設けた。

※平成31年度入試の入学者111名に、帰国子女入試入学者2名を含みます。

※令和2年度入試の入学者111名に、帰国子女入試入学者1名を含みます。

表 2. 医学部医学科・医学類入学者（編入学者を除く）のうち北陸出身者，現役合格者および女子学生の数（率）

年度	地元				現役	女子	全体
	石川県	富山県	福井県	合計			
平成 20	19 (20.0%)	13 (13.7%)	9 (9.5%)	41 (43.2%)	34 (35.8%)	17 (17.9%)	95
平成 21	31 (29.5%)	9 (8.6%)	11 (10.5%)	51 (48.6%)	52 (49.5%)	24 (22.9%)	105
平成 22	42 (37.5%)	13 (11.6%)	11 (9.8%)	66 (58.9%)	52 (46.4%)	25 (22.3%)	112
平成 23	40 (35.8%)	10 (8.8%)	9 (8.0%)	59 (52.7%)	50 (44.6%)	31 (27.7%)	112
平成 24	37 (33.0%)	9 (8.0%)	11 (9.8%)	57 (50.9%)	45 (40.2%)	24 (21.4%)	112
平成 25	35 (31.3%)	16 (14.3%)	4 (3.6%)	55 (49.1%)	47 (42.0%)	30 (26.8%)	112
平成 26	28 (25.0%)	13 (11.6%)	4 (3.6%)	45 (40.2%)	53 (47.3%)	22 (19.6%)	112
平成 27	33 (29.4%)	24 (21.4%)	4 (3.6%)	61 (54.5%)	52 (46.4%)	26 (23.2%)	112
平成 28	28 (25.0%)	16 (14.3%)	6 (5.4%)	50 (44.7%)	49 (43.8%)	24 (21.4%)	112
平成 29	34 (30.4%)	13 (11.6%)	8 (7.15%)	55 (49.1%)	49 (43.8%)	19 (17.0%)	112
平成 30	36 (32.4%)	15 (13.5%)	4 (3.6%)	55 (49.5%)	53 (47.8%)	24 (21.6%)	111
平成 31	35 (31.5%)	24 (21.6%)	10 (9.0%)	69 (62.2%)	51 (45.9%)	30 (27.0%)	111
令和 2	38 (34.2%)	5 (4.5%)	12 (10.8%)	55 (49.5%)	49 (44.1%)	24 (21.6%)	111
令和 3	28 (25.2%)	11 (9.9%)	8 (7.2%)	47 (42.3%)	61 (55.0%)	27 (24.3%)	111

医学類学生生活の現状と課題

2020年に始まった新型コロナウイルス感染症のパンデミックは、医学類学生の生活も大きく変貌させた。授業は自宅学習（オンライン）となり、課外活動は禁止され、学生は北陸三県外への移動も自粛を求められるなど、学生生活に多くの制限が課せられた。その後、授業に関しては、第1・第2講義室および第3・第4講義室の映像音声連携、第1・第2実習室のモニター設置や十全講堂のプロジェクター設置による講義室化により、コロナ禍でも密を避け、従来どおりのスケジュールで安定的に対面講義が可能となっている。しかしながら、教員が目の前にいない講義室や本来は座学用ではない実習室での受講は、学生の学修に悪影響を与えている可能性もある。医学類では、カリキュラム委員会のみならず、2021年度からは教育委員会およびカリキュラム評価委員会のメンバーにも学生委員（各学年2名以上）を加えており、さらに医学教育IR室によるフォーカス・グループ・インタビュー調査を行うなど、教育に関する学生の意見を十分に聴取する体制を整えてきた。今後はこれらの学生の意見も参考に、学習環境をさらに整備、充実させていきたい。

医学類公認の課外活動に関しては、医学類は、新型コロナウイルス感染症の流行状況に応じてできるだけ活動を許可している。しかしながら、体育系のサークルでは西日本医科学生総合体育大会が2020年から3年連続で開催が中止されるなど、未だ本格的な活動には至っていない。また、2012年から医薬保健学域の正式行事として毎年開催されてきた医学展も、同じく2020年以降は開催されていない。学生は、このような課外活動のみならず、普段から会食や宿泊が禁止されるなど様々な制約を受けており、友人や先輩後輩との関係を築くうえで大きな影響があることは想像に難くない。

このような状況下にあって、学修に支障をきたす学生や精神的な問題を抱える学生は増えてきている印象がある。医学類学生生活に関する支援活動は学生支援委員会が中心となって行っており、そのメンバーは委員長（学生支援担当副医学系長）、各学年の担任（教授）、副担任（准教授又は講師）、医薬保健系事務部学生課長、医学類教育委員会で決定した委員（教授）からなる。さらに、精神的な問題のある学生に対してより迅速かつ的確に対応するために、附属病院神経科精神科医師（教員）にも委員（メンタル担当）として参加してもらっている。何らかの問題を抱える学生に対しては、学生支援委員長が中心となって面談を行い、他の委員や教育委員長とともに日々対応にあたっている。学生は保健管理センターにおいても学生相談（カウンセリング）を受けることが可能だが、カウンセリングが必要な医学類生は増加しており、公認心理師の宝町キャンパスへの常駐が望まれる。

学生の様々な問題に早期に対処するため、医学類では2014年度より全医学類生にチューター教員（教授、准教授又は講師）を割り振るチューター制度を導入し、チューター教員が学生の面談と相談にあたっている。年2回のチューター面談の結果は担任・副担任と学生支援委員長で共有され、必要に応じて学生支援委員長が面談を実施している。学生への対応にあたっては保護者の協力が必要になることも多いことから、医王保護者の会総会では学生支援委員長から保護者に対して学生生活の留意点を説明し、希望する保護者に対しては個人面談を実施するなど、保護者との情報交換も積極的に行っている。

（文責：安藤 仁）

医学系の国際化

1. 留学生の受入れ

金沢大学医薬保健学総合研究科（医学系）は、世界各国の医学研究機関と活発な人的交流や共同研究を展開しており、後述の「環境要因による疾病の解明と防止を担う国際医療人育成コース（2014年度～2018年度）等を通じて外国人留学生を受け入れている（下表参照）。2021年度末までに計278名（2018年度14名、2019年度18名、2020年度23名、2021年度19名）の外国人留学生の博士（医学）を輩出している。

年度	博士課程			修士課程			計
	正規生	研究生	特別研究学生	正規生	研究生	特別研究学生	
2018 (H30)	15	8	3	4	3	0	33
2019 (H31/R1)	19	6	3	2	5	2	37
2020 (R2)	10	10	0	5	5	0	30
2021 (R3)	20	6	0	8	2	0	36
計	64	30	6	19	15	2	136

(* 短期留学生（3か月未満在学者）は含まれていない）

留学生の受入れを促進するために、医学系独自の奨学金制度「臼井国際医学奨学金（10万円／月）」（2019年度で終了）、留学生が民間アパートを借りる際の機関保証、TA・RAへの積極的採用、シニアチューターシステムの実施、国際学会への参加や研究発表を単位として認定などを行っている。

2. 国費外国人留学生の優先配置を行う特別プログラム

「環境要因による疾病の解明と防止を担う国際医療人育成コース」（期間：2014年度～2018年度）
「ロシア・東アジア地域をつなぐ先制医療リーダー育成プログラム」（期間：2019年度～2021年度）
本研究科（医学系）の研究教育活動および国際化を推進するために、2000年度に全国に先駆けて「英語による特別コース」（国費留学生特別枠3名／年）を設置した。これにより留学生は英語のみで医学博士課程を修了することが可能になった。2001年度より毎年10月に英語による合同講義（最新医科学英語：90分×15回）を公開で行い、留学生だけでなく日本人学生からも好評を得ている。これらの実績を背景に、2008年度に本コースを「国際総合医学コース」（定員10名：国費留学生特別枠6名／年）に発展的に改組した。2014年度から薬学及び保健学も含めた「環境要因による疾病の解明と防止を担う国際医療人育成コース」（定員28名：国費留学生特別枠10名／年、私費留学生10名／年、日本人学生8名／年）に更に発展的に改組した。2014年度から英語による合同講義（環境と健康総論：90分×12回）を新規に開講した。2019年度から「環境要因による疾病の解明と防止を担う国際医療人育成コース」の後継プログラム「ロシア・東アジア地域をつなぐ先制医療リーダー育成プログラム」（定員20名：国費留学生枠8名／年、私費留学生8名／年、日本人学生4名／年）を採択し、2021年度までに、国費外国人留学生49名、私費外国人留学生31名がこれらのコースを修了した。

3. 海外協定校との交流

医薬保健学総合研究科（医学系）及び先進予防医学研究科は2021年度末現在、9か国15大学（医学部）・研究所と部局間交流協定を締結している。2019年度にフランス・グルノーブル・アルプ大学発達生物科学研究科（グルノーブル）、ベトナム・ベトナム国立熱帯病病院（ハノイ）と部局間交流協定を締結した。大学間交流協定校を含め、過去4年間に、協定大学・研究所から受け入れている留学生数を表に示した。

医学博士課程・医科学修士課程・先進予防医学研究科における大学間・部局間交流協定校出身者の在学状況						
		在学者				
国名	大学名	締結年	2018年 10月	2019年 10月	2020年 10月	2021年 10月
ベトナム	ハイフォン医科薬科大学 (旧ハイフォン医科大学) Hai Phong University of Medicine and Pharmacy	2009	2	3	3	2
	ハノイ医科大学 Hanoi Medical University	2009	8	8	6	4
	ホーチミン市医科薬科大学 University of Medicine and Pharmacy at HCMC	2009	1	0	0	0
	ベトナム国家大学ホーチミンシティ	2009	1	1	1	0
	ベトナム国家大学自然科学大学（ハノイ） Vietnam National University, University of Science (Hanoi)	2009	0	0	0	1
中国	ハルビン医科大学 Harbin Medical University	1999	2	3	6	5
	四川大学 / Sichuan University	2003	2	3	4	2
	浙江工業大学 Zhejiang University of Technology	2008	2	0	1	0
	吉林大学 / Jilin University	2016	2	2	1	0
	瀋陽薬科大学* Shenyang Pharmaceutical University	2011	0	2	3	2
	南方医科大学* Southern Medical University	2001	1	1	0	1
タイ	コンケン大学 / Khon Kaen University	2011	1	1	1	1
	ナレースワン大学 / Naresuan University	2013	6	4	3	1
	チュラロンコン大学 Chulakongkorn University	1999	0	0	0	1
バングラ デシュ	ダッカ大学 / University of Dhaka	2010	3	2	1	1
	チッタゴン大学 University of Chittagong	2014	2	2	1	1
モンゴル	モンゴル国立医科大学 Mongolian National University of Medical Sciences	2015	1	1	1	1
	モンゴル国立大学 National University of Mongolia	2015	3	4	3	3
インド ネシア	ハサヌディン大学 Hasanuddin University	2017	0	0	1	1

国名	大学名	締結年	在学者			
			2018年 10月	2019年 10月	2020年 10月	2021年 10月
ミャンマー	ヤンゴン第二医科大学* University of Medicine 2, Yangon	2013	2	0	0	0
イギリス	シェフィールド大学 University of Sheffield	1991	1	1	0	0
ロシア	カザン連邦大学 Kazan Federal University	1998	0	3	3	7
	クラスノヤルスク医科大学 Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky	2017	0	0	2	3
ケニア	ナイロビ大学 / University of Nairobi	2011	1	1	0	2
マレーシア	マラヤ大学 / University of Malaya	2011	1	1	1	0
台湾	台北医科大学 Taipei Medical University	2013	0	0	0	1
計			42	43	42	40

* 部局間交流協定校

4. 学生の海外派遣

(1) 教育課程に位置付けられた留学プログラム

医学類1年生時のエジンバラ大学医学英語研修（毎年15名 ※2020年度派遣無し）、医学類正規カリキュラム「基本的基礎配属（3年生）」と「応用基礎配属・応用臨床実習（クリニカルクラークシップ）（6年生）」を利用して、毎年、海外の大学・大学病院や研究所で基礎医学研究や臨床研修を行っている（ハーバード大学、ハノイ医科大学、シドニー大学、台北医学大学、ロイヤルノーアスショア病院、モナベール病院、WHO（ジュネーブ）など）。基礎配属：2018年度 ベトナム6名、WHO5名、2019年度 ベトナム7名、WHO4名。クリニカルクラークシップ：2018年度 米国6名、オーストラリア4名、ベトナム2名、台湾2名、2019年度 米国6名、オーストラリア1名、ベトナム2名、台湾3名。なお、これらの派遣学生はスタディアブロード奨学金（旧金沢大学プログラム「SAKIGAKE」）や日本学生支援機構（JASSO）海外留学支援制度（短期派遣）、学生医学研究推進白井奨学金（旧白井海外医学活動奨励一時金）から補助を受けた。

(2) 先進予防医学における WHO（世界保健機関）海外研修

2017年度から開始した先進予防医学における「WHO（世界保健機関）・スイス（ジュネーブ）」に2018年は医学類5名、2019年は医学類4名を派遣した。

(3) 文部科学省未来医療研究人材養成拠点形成事業「第三の道：医療革新を専門とする医師の養成」プログラム

標記プログラムの一環として企画されたニューヨーク医学研修プログラム（シュナイダー特任教授引率）に、2018年度に5名、2019年度に6名の学生を派遣した。

(4) 学生サークル主催の交流

「国際医療交流会」がフィリピンやタイと交流を行っており、毎年5～10名の医学生が相互に現

地を訪問している。2018年にはフィリピン大学（フィリピン）へ5名訪問し現地の病院見学や学生と交流した。また、同年フィリピン大学学生も5名渡日し、本学附属病院の見学、金沢の観光などを通じた交流を行った。ただ、2019年度から2021年度においては、新型コロナウイルス感染症拡大の影響で実施できていない。

なお、「KURE」も毎年夏休み期間にアジアの国々の保健・医療事情を見聞する研修旅行しているが、2018年度以降は、新型コロナウイルス感染症拡大の影響で実施できていない。

5. 国際シンポジウム開催

Up-to-date セミナーとして、これらのシンポジウムに参加した大学院生には所定の単位認定を行った。また「大学の世界展開力強化事業 日露をつなぐ未来共創リーダー育成プログラム」の一環として、2018年9月20日～21日にクラスノヤルスク医科大学で開催された「世界展開力ロシアシンポジウム」に大学院生3名が参加した。その他にも、著明な外国人研究者を招いたセミナーが研究室主催で行われている。

6. まとめ

医学系研究科・医学類の国際交流は総じて活発に行われていると評価される。スーパーグローバル大学として全学的に留学生受入れ・学生の海外派遣を増やす取組みが企画されており、今後も更なる国際化の進展が期待される。

(文責 谷口 巧)

北信がんプロ —超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成—

北信がんプロでは、北信4県（長野県、富山県、石川県、福井県）の平成27年の生産人口（15-64歳）が全国平均の令和22年のそれよりも少ない（総務省統計局統計データより）ことから、北信地域を超少子高齢化地域と位置付け、「超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成」をテーマに掲げている。第3期の北信がんプロでは、第2期までの北陸がんプロ（金沢大学、富山大学、福井大学、金沢医科大学、石川看護大学）の実績を踏まえ、全国初の遺伝子診療部を設立し先駆的ゲノム医療を行っている信州大学を加えた国公立の6大学で、県の枠を超えた北信地域で戦略的にがん医療人を育成するシステムの構築を目指している。がんは、我が国の死因第一位の疾患で、生涯のうちに約2人に1人が罹患すると推計されるなど国民の生命及び健康にとって重大な問題となっており、新たながん対策が求められている。北信がんプロでは、がんゲノム医療、小児がん、希少がん、AYA（Adolescent and Young Adult）世代や高齢者等のライフステージに応じたケアに対応できる医療従事者の養成を目指している。また、市民が正しいがんの知識を持ち、検診受診による早期発見、早期治療、早期社会復帰ができる社会の実現に向けて、ホームページや市民公開講座などで情報を発信することも目標に掲げている。本稿では、北信がんプロの5年間の成果概要を報告する。

北信がんプロの成果

北信がんプロは金沢大学、信州大学、富山大学、福井大学、金沢医科大学、石川県立看護大学の6大学連携で、平成29年度より山梨大学がオブザーバー参加している。当初から予定していた事業は大きく5つに大別される。すなわち、e-learningによる講義、TV会議システムを用いた多職種連携カンファレンス、海外研修も含めたスタッフ（faculty development：FD）研修、地域がん医療の特長把握を目的とした地域がんデータベース事業、市民公開講座などによる市民啓発・がん教育である。

1) 教育コース

大学院生のための本科生コースとしてがんゲノム医療や地域医療を担うことを目的とした医師・歯科医師向けコースや、高度な個別化医療に対応できる薬剤師養成コース、多様なライフステージに対応できる看護師養成コース、高度医療に対応できる医学物理士養成コースなど合計10コースを立ち上げ、受け入れ目標91名に対し145%に相当する132名の履修生をリクルートした。社会人医療従事者向けのインテンシブコースも合計11コースを立ち上げ、目標130%に相当する433名に相当する367名を受け入れており、本科、インテンシブともに目標を上回る履修生を受け入れた。

当然ながら、教育コースにより履修している職種は様々であるが、医師では内科系、外科系に加え基礎系の医師も履修している。富山大学では医学生も履修している。また、歯科医師や薬剤師、看護師に加え放射線物理士など多職種が履修しており、多様なニーズにこたえる第3期がんプロの人材育成にふさわしい履修状況となっている。

2) 講義

講義は、e-learning教材を作成し、筑波大学が主宰する全国e-learningクラウドに登録して行った。第3期がんプロの新3科目（がんゲノム医療、小児・AYA・希少がん、ライフステージに応じたがん医療）には23テーマに対する教材を新たに作成した。第1期～第2期がんプロ時代に作成していた教材も含め合計22科目を平成27年度以降の5年間で延べ3746名が受講するという成果を得た。

また、留学生大学院生も少数ながらいることから英語教材へのニーズがあり、8講義については講義内容を英訳したテキストを作成し、全国e-learningクラウドから見ることができるようにし、教材の国際化に取り組んだ。

3) 演習

演習は、長野県、北陸3県のがん拠点病院や山梨大学も含め26拠点を結んだTV会議システムを整備し、多職種連携のセミナー（オンコロジーセミナー、ライフステージ事例検討会）として実施した。オンコロジーセミナーは、がんの病態、診断、治療に主眼を置いた演習で、附属病院を有する5大学が持ち回りで主催し、平成27年度から合計17回開催し（第18回は令和4年3月25日に開催予定）、延べ1856名が受講し活発に議論を行った。

ライフステージ事例検討会は患者のケアに主眼を置いた多職種連携セミナーで、石川県立看護大が中心となり、平成27年度から合計38回開催し、延べ3890名が履修し、参加者のスキルアップに役立てた。

また、大学院生間の交流を図るため、令和3年11月3日に北信がんプロ交流セミナーをWebで開催し、連携6大学の大学院生が研究成果を発表し、北信がんプロに対する要望などを発言し、有意義な情報交換を行った。

4) FD研修

FD研修としては、各施設での定期的な研修会に加え、海外スタッフ研修を平成27年度から平成29年度に企画した。平成29年度は新型コロナウイルスのパンデミックにより中止となったが、平成27年度と平成28年度の2年間に、ワシントンDCやメルボルン、台湾の著名な医療機関を大学院生も含む12～15名が訪問し、それぞれ最先端のがんゲノム医療、緩和ケア、高度がん医療を現地で体感した。いずれの研修も大変有意義であった。特に、メルボルンのMonash Children's Hospitalは毎年10万人以上の小児患者の診療を行っている小児のハイボリュームセンターで、小児のがん患者でもリラックスして治療ができるよう、病院内がまるでテーマパークのような楽しく明るい雰囲気で作られていることが特に印象的であった。職員もテーマパークのスタッフのようなコスチュームを着て小児が楽しく療養できるための環境を作っていることに、北信がんプロからの参加者は衝撃を受けて帰国した。

このような海外FD研修で学んできた事項は、海外FD研修報告会（WEB開催）において参加者全員がスライドを使って発表し、北信がんプロ内の医療従事者にも情報を共有した。

5) 地域がんデータベース事業

北信4県のがん診療連携拠点病院の院内がん登録データを持ち寄って北信地域のがん患者、がん

医療の特徴を明らかにし、将来のがん対策立案に利活用しようとするものである。21のがん診療連携拠点病院と長野県立こども病院が参加し、2010年～2017年の院内がん登録、合計21万人分のデータを金沢医科大学公衆衛生学講座（西野善一教授）でデータベース化した。希少がん、小児・AYA世代がんなどをテーマに解析し、これまでに4つの論文が英文誌に掲載されている（1－4）。

障がい者ががん患者の実態調査では、障がい者手帳を有した症例を障がい者がん患者と定義したが全がん症例の3.2%を占め、多くは非障がい者と同様の標準治療を受けていたことから、障がい者にもがん検診をしっかりと行い早期発見することの重要性を提唱した（1）。希少がんである胸膜中皮腫については富山県で特に多い傾向を見出し、富山県における早期発見の取り組みの必要性を示した（2）。胸腺がんでは他疾患通院中に診断された例が多いにもかかわらず、進行期で発見される症例が多かったことから、常に胸腺がんなどの希少がんの存在を認識した経過観察の必要性を提唱した（3）。小児・AYAがんでは特にAYA世代で子宮頸がんと乳がんが多く、その対策に力を入れる必要性を認識した（4）。

6) 市民啓発・がん患者会

市民への啓蒙としては、コロナ禍に見舞われながらも合同市民公開講座を毎年異なる県で開催した。また、北信がんプロの特長の一つでもある学長連絡会議を同日に開催（令和元～3年度はWeb開催）し、すべての学長に本事業の進捗を報告し学長から直接支援も得る取り組みを行った。

また、北信がんプロ修了者が、自身がAYA世代のがんサバイバーであったことから、富山県でAYA世代がん患者の会「Colors」を立ち上げ、AYA世代がん患者や家族の集いの場を提供している。また令和3年12月に富山市で開催した北信がんプロ合同市民公開講座にも患者会代表として参加し、北信がんプロに対する患者目線での想いを届けてくれた。がんプロ履修生ががん患者会を立ち上げ、がん患者の輪を広げ、患者の声をがんプロに届けてくれるようになってきているのも、北信がんプロの大きな成果の一つだといえよう。

7) がん教育

がん教育もそれぞれの大学が自治体と協力して行った。特に福井県では福井県内の小学校・中学校・高校への出前授業に加え、福井県内の養護教諭や保健体育教師のみならず校長先生や教頭先生のみを集めたがん教育の講義も開催するなど、精力的に活動した。また、将来教師になる福井大学の教育学部の学生にがんの講義を正規の講義として行うとともに、県内統一のがん教育スライドを作成し、福井県のホームページに掲載し誰でも利活用できるようにするなどの工夫をしたがん教育活動を行っており、北信がんプロのがん教育のモデルケースとなった。

おわりに

北信がんプロでは、ホームページ（<https://gan-pro.net>）も可能な限り頻回に更新し、履修生や市民への情報発信に努めた。北信がんプロでは、当初計画をすべて実行しているが、履修生が全員修了するために必要な講義や多職種カンファレンスを令和4年度にも継続して、より多くのがんプロフェッショナルを養成する活動を続けていく。

文献

1. Sato S, Tanimoto A, Yanagimura N, Suzuki C, et al : Multi-institutional survey of cancer disparities in disabled patients in the region of northwestern Japan. *Int J Clin Oncol*, 26 (6) : 1009-1014, 2021.
2. Uramoto H, Nishino Y, Koizumi T, et al : Multi-institutional survey of thymic carcinoma patients in Hokushin region. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021 May 8. doi : 10.1007 / s00432-021-03620-8.
3. Uramoto H, Takiguchi T, Koizumi T, et al : Multi-institutional survey of malignant pleural mesothelioma patients in the Hokushin region. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jun 29. doi : 10.1007 / s00432-021-03699-z. Online ahead of prints.
4. Okura E, Nishino Y, Sakashita K, et al : Cancer among children, adolescents and young adults in the Hokushi region, Japan, between 2010 and 2015. *Jpn J Clin Oncol*. 52 (1) : 86-95, 2022.

(文責：矢野 聖二)

北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン

I. 事業説明

1. 北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン（認プロ）の事業概要と経過

平成 26（2014）年 5 月 2 日に文部科学省の新規事業「課題解決型高度医療人材養成プログラム」の公募があった。このプログラムは、高度な教育力・技術力を有する大学が核となって教育プログラムを実践・展開することにより、わが国が抱える医療現場の課題に対して科学的根拠に基づいた医療が提供できる高度医療専門人材を育成し、課題を解決し健康立国・健康長寿社会を実現しようとするものである。わが国の高齢化に伴う認知症患者の急増に対して、認知症医療に携わる高度な専門の人材は大幅に不足しており、その問題を解決することは喫緊の課題である。そのためには、最先端の知識・診療技能、地域において認知症患者やその家族に対して幅広い支援ができる多職種連携力、未来の認知症医療や予防法を創造する研究力を備えた真の認知症プロフェッショナル医師を養成することが必要である。事業プログラムの中の「特に高度な知識・技能が必要とされる分野の医師養成：難治性疾患診断・治療領域」において、北陸医科系 4 大学の拠点ネットワークを構築して認知症に焦点を当てたプログラム「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン（認プロ）」を作成し（図 1. 認プロ概要図）、同年 6 月 2 日に文部科学省へ申請書

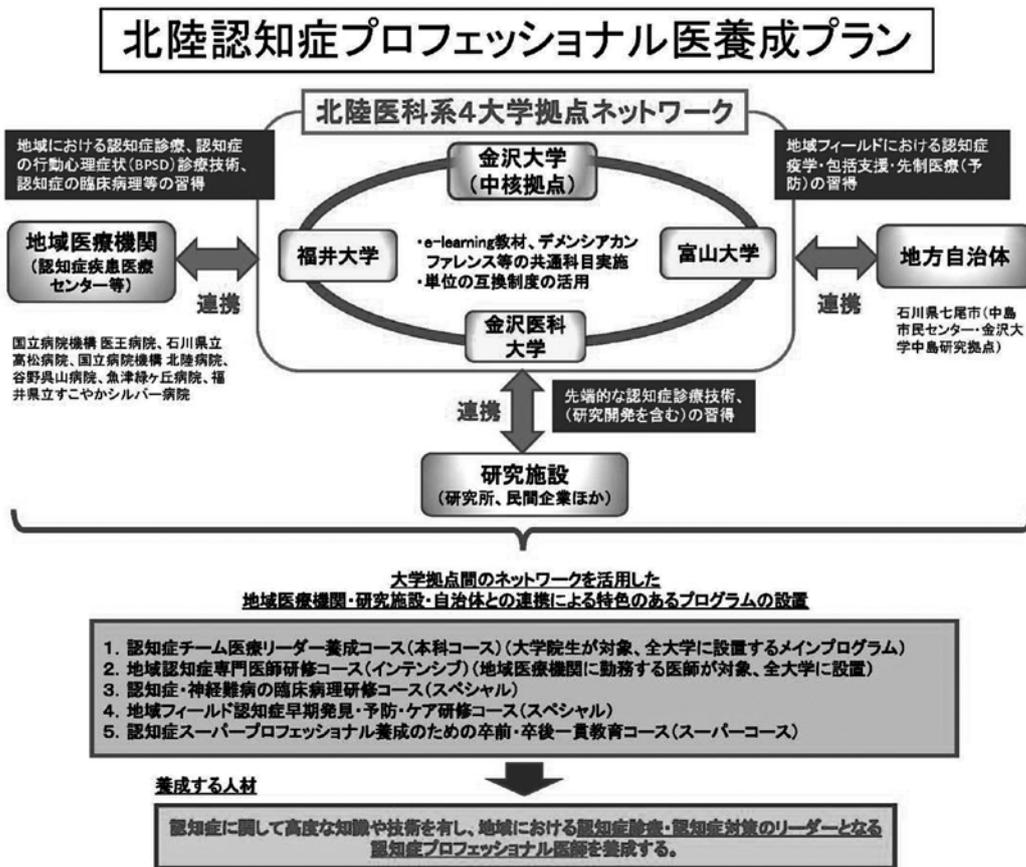


図 1. 認プロ概要図

を提出した。7月28日に「課題解決型高度医療人材養成プログラム」に採択され、9月10日付けで北陸医科系4大学により「文部科学省・課題解決型高度医療人材養成プログラム 北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン事業共同実施協定」を締結し、事業体制を構築し、運営を開始した。

その後、平成31(2019)年3月31日をもって5年間に渡る文部科学省の補助金事業は終了した。その後、同年4月1日付けで北陸医科系4大学により新たに「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン事業共同実施協定」を締結し、各大学の自己資金に基づく事業として継続しつつ、現在に至っている。

2. 認プロの事業体制

認プロの運営組織は「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン運営組織に関する申合せ」に則って組織した。認プロ運営組織図(図2)に示す。

- 事業推進委員会は認プロ事業の運営のための組織であり、認プロを構成する大学の主要メンバーである委員11名よりなる。
- 教務委員会は教育コース等を実施するための組織であり、構成大学や連携医療機関の委員27名よりなる。
- 運営協議会は認プロ事業の実施にあたり関係団体からの意見を求めるためのものであり、北陸各県の行政、医師会、関連地域医療機関などからの委員25名よりなる。
- アドバイザリーボードは認プロの外部評価のための組織であり、認知症の専門家の立場、地域医療の立場、国民一般の立場等を代表する外部委員4名よりなる。



図2. 北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン(認プロ)運営組織図

II. 認プロの最近の活動（平成30年1月1日～令和3年12月31日）

1) 事業推進計画の策定及び推進

a. 事業推進計画

1年間の事業推進計画を、毎年開催する「教務委員会」及び「事業推進委員会」における審議の結果に基づき策定した。

b. 交付内定通知

平成30年度までは、3月末日付けで文部科学省から交付内定通知を受け、翌年度の「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン（認プロ）」の活動を行っていた。

c. 交付申請・交付決定通知・予算執行状況

平成30年6月29日付けで、交付申請書を文部科学省へ提出した。補助金交付金決定額は17,190千円であった。この補助金交付額は前年度の補助金交付額から大幅な減額があったため、金沢大学の学内予算措置により7,810千円を補填し合計25,000千円で当事業を運営した。文部科学省の補助金交付額から富山大学、福井大学、金沢医科大学への配布額は各1,800千円であった。

d. 認プロ事業共同実施協定に基づく事業の継続

平成31年3月31日をもって文部科学省の補助金事業「課題解決型高度医療人材養成プログラム」が終了したため、平成31年4月1日付けで金沢大学、富山大学、福井大学、金沢医科大学の4大学間で新たに「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン事業共同実施協定」を締結した。令和元年度よりこの協定に基づき各大学において予算を確保し、当事業の実施を継続している。

e. 教務委員会の開催

「教務委員会」は、平成29年度、平成30年度にはテレビ会議システムを用いた方式で、令和元年度からは書面付議の形式で開催し、教育コース履修者の修了判定について協議を行った。

f. アドバイザリーボードによる評価

アドバイザリーボード委員による外部評価を1年に1回実施した。アドバイザリーボードによる評価内容を「事業推進委員会」にて報告し、次年度以降の事業計画に反映させた。

g. 運営協議会の開催

平成29年度、平成30年度は対面方式、令和元年度はテレビ会議システムを利用した方式、令和2年度以降はWeb会議システムを利用した方式で「運営協議会」を開催した。運営協議会では、北陸3県の自治体、医師会、地域医療機関等から委員の指導、助言を受け、その結果は同日開催の「事業推進委員会」において、次年度以降の事業計画策定のための審議に反映させた。

2) 教務関係の活動

a. 教育コース履修者の受入と受講状況

平成27年4月から、金沢大学、富山大学、福井大学、金沢医科大学において教育コース履修者の受入を開始し、継続して行っている。教育コースは本学では【本科コース】、【インテンシブコース】、【スペシャルコース】、【スーパーコース】があり、令和3年3月1日時点で、コース別の履修者数は、【本科コース】20名、【インテンシブコース】56名、【スペシャルコース】5名、【スーパーコース】2名である。インテンシブコースは北陸以外からも多数の参加がある。

これまでに【本科コース】3名、【インテンシブコース】19名が修了している。修了生は全国の病院で認知症医療に携わり、論文発表も精力的に行っている。

b. 認知症メディカルスタッフ e-learning 講座の開設と受講者の受入

平成27年度より開設している、認知症メディカルスタッフ e-learning 講座の紹介リーフレットを全国の認知症学会専門医教育施設へ送付する広報を行っている。令和3年3月1日時点で、自己研鑽のための個人での受講は222名、医療施設内の研修等を目的として21施設1,964名、合計2,186名が受講中である。そのうち、北陸地域以外の受講者数は625名である。

c. プロフェッショナル科目の提供

認知症プロフェッショナル科目のうち e-learning による講義科目は、全40コマを提供している。

d. 認知症診療実践ハンドブック（第2版）の出版

認プロ e-learning 講義担当教員が主に執筆した e-learning のテキストに該当する「認知症診療実践ハンドブック」の第1版（平成29年11月出版）を改訂し、第2版を令和3年4月に出版した。テキスト内容の改訂に加え、平成30年度のアドバイザリーボード評価表をもとに「認知症の嚙下障害と嚙下リハビリテーション」の記事など複数項目を追加した。

e. デメンシアカンファレンスの開催

平成26年度末に策定し、平成30年3月14日の「平成29年度第3回教務委員会」で改訂を行った「デメンシアカンファレンス（DC）の運営手順」に基づき、10施設（金沢大学、富山大学、福井大学、金沢医科大学、国立病院機構医王病院、石川県立高松病院、国立病院機構北陸病院、医療法人社団和敬会谷野呉山病院、医療法人社団弘仁会魚津緑ヶ丘病院、福井県立すこやかシルバー病院）をテレビ会議システムで結び、デメンシアカンファレンスの毎月1回の定期開催が開始となった。デメンシアカンファレンスは認知症プロフェッショナル科目の1コマ分に充当する。

平成29年度から、テレビ会議システムの他に Web 会議システムによる配信をスタートした。これにより、テレビ会議システムを設置する10施設での参加が難しい遠方の教育コース履修者も、全国どこからでも参加が可能となり、参加者が増加するとともに、単位の取得が促進され、修了者の増加につながった。

令和2年3月まではテレビ会議システムを用いた集合形式での開催を行っていたが、新型コロナウイルス感染症の流行拡大のため、令和2年5月以降はテレビ会議システムを廃止し、Web会議システム（Webex）により毎月開催を継続している。Web上で開催したデメンシアカンファレンスは、リアルタイムで視聴できない参加者のためにオンデマンド配信を行い、次のデメンシアカンファレンス開催までの間、パスワードとIDを所有する人が視聴できるようにしており、認プロのホームページ上にURL案内を掲載している。

f. FD 講演会の開催

FD 講演会は、認知症医療や研究等の第一線で活躍する講師を招いて教員やメディカルスタッフの資質向上と最新研究情報を得ることを目的としている。また、教育コースの認知症プロフェッショナル科目である。平成30年1月から令和3年12月まで開催した講演会を下記のとおりである。

開催日		講演者	演題
平成30年	1 / 25	医療法人社団みのり会 湘南いなほクリニック 内門 丈夫 先生	認知症在宅医療から見えてきた地域連携・啓発活動の重要性～認知症初期集中支援チームの取り組みから看取りまで～
	2 / 23	Department of Neurology, University of Louisville School of Medicine Robert P. Friedland 先生	The role of the microbiota in neurodegeneration
	7 / 12	東京大学大学院薬学系 研究機能病態学教室 教授 富田 泰輔 先生	脳アミロイドクリアランスの画期的促進法の開発と治療への応用
	10 / 30	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所 神経内科・高齢者ブレインバンク（神経病理）研究部長 村山 繁雄 先生	動的・分子・疫学神経病理に基づく認知症診療
	11 / 6	東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野長 長谷川 成人 先生	α シヌクレインの伝播機構
	11 / 27	東北大学大学院薬学研究科 薬理学分野 教授 福永 浩司 先生	超早期認知症治療薬のシーズ開発と前臨床試験における課題
令和元年	5 / 20	Massachusetts 総合病院・Harvard Medical School 教授 Steven M. Greenberg 先生	Taking the shortcut : Biomarkers for cerebral small vessel disease
令和4年	2 / 8	三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学 教授 富本 秀和 先生	血管性認知症の診断、治療について
		新潟大学脳研究所 神経内科学分野 教授 小野寺 理 先生	脳小血管病の分子病態

g. 石川県立看護大学の特別講義

平成29年から令和元年まで、石川県立看護大学認知症認定看護師教育課程における「認知症病態論（認知症の原因疾患と治療）」の授業科目に対して、認プロのe-learning講座の提供と、対面ならびにテレビ会議システムを利用したオンライン講義を行った。

h. キャリアアップ支援セミナーの開催

認知症診療に携わるばかりではなく、様々な立場で認知症対策に貢献する道があることを示すことを目的に、平成30年11月20日にテレビ会議システムを利用して全10施設を結び、第4回キャリアアップ支援セミナーを開催した。演者として横浜市立脳卒中・神経脊椎センター臨床研究部部長／日本認知症学会理事長の秋山治彦先生をお招きし、「認知症学の勧め」と題してご講演いただいた。参加人数は延べ64名、そのうち教育コース履修者は12名であった。

i. 認知症チーム医療・ケアセミナー&認知症地域連携・多職種ワークショップの開催

認知症医療において欠かせないチーム医療やケアについての学習と認知症医療に携わる多職種の方の資質向上を図ることを目的として、平成30年12月11日にテレビ会議システムを利用して全10施設を結び、第4回認知症チーム医療・ケアセミナー&第4回認知症地域連携・多職種ワークショップを開催した。「認知症の嚥下障害と嚥下リハビリ」をテーマとし、はじめに、事例検討で国立病院機構医王病院より「認知症を伴うパーキンソン病進行例の嚥下評価」の症例提示とディスカッションを行った。続いて、京都府私立医科大学教育センター長の山脇正永先生より「認知症の嚥下障害」、埼玉県立総合リハビリテーションセンター言語聴覚科の清水充子先生より「認知症の嚥下障害に対する嚥下リハビリ～言語聴覚士の立場から～」と題したご講演をいただいた。

開催にあたり医師だけでなく、介護の現場で働く介護福祉士やケアマネージャー、看護師や事務職員など幅広い職種の方々にご参加いただき、参加人数は延べ95名、そのうち教育コース履修者は5名であった。

j. 教育コース履修者へのアンケート調査の実施

毎年、教育コース履修者・修了者を対象にアンケート調査を行い、次年度の事業運営に活かしている。

3) 教務関係以外の活動

a. 事業成果報告会&第5回認プロシンポジウムの開催

平成31年2月2日、ANAクラウンプラザホテル金沢3階鳳「東」において、「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン(認プロ)・事業成果報告会&第5回認プロシンポジウム」を開催した。

認プロプロジェクトリーダーによる「認プロ事業成果報告」の後、「アルツハイマー病の診断・治療法開発の最前線」のテーマで「第5回認プロシンポジウム」が開催され、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部脳機能診断研究室長 中村昭範先生より「アルツハイマー病の血液マーカー開発と臨床応用の

可能性」, 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経病理学分野教授・J - ADNI 主任研究者 岩坪威先生より「ADNI 研究の成果とアルツハイマー病治療薬開発の展望」のご講演をそれぞれいただいた。

4) 事業計画の策定

a. 事業推進委員会の開催

事業推進委員会において, アドバイザリーボードによる評価結果及び運営協議会の意見を踏まえ, 次度以降の事業実施計画について審議し事業計画を策定した。

5) 教育コース履修者等の募集

アドバイザリーボードによる書面での外部評価, 運営協議会における指導・助言, 事業推進委員会での審議を踏まえ, その内容を盛り込んだ「教育コース履修者募集要項」及び「履修案内」のパンフレット, 「地域認知症専門医師研修 (インテンシブ) コースのご案内」, 「認知症メディカルスタッフ e-learning 講座のご案内」を作成した。

Ⅲ. 今後の課題

昨今デメンシアカンファレンスやFD 講演会を Web 会議システムを用いて開催することで, 全国から多数の方に参加いただけるようになった。コロナ禍で物理的な行動制限がある中, オンラインという制限のない空間で事業が思わぬ形で発展できたと実感している。テレビ会議システムを使っていた時代には考えられなかった全国への事業拡大が視野に入ってきたものと考えている。今後は, 北陸だけにとどまらない全国規模の活動として, 認プロのコンテンツを活用していただけるように努めたいと考えている。その結果として1人でも多くの認知症プロフェッショナルの誕生につながればと期待している。

また, 教育のみならず, 認知症研究の促進を目指し, 多施設, 多職種との連携をとりながら, 認知症診療・研究の発展に寄与していければと考えている。

(文責 小野 賢二郎)

未来医療研究人材養成拠点形成事業 「第三の道：医療改革を専門とする医師の養成」

2013（平成25）年度から5年間の予定で、文部科学省「未来医療研究人材養成拠点形成事業」のテーマA（メディカル・イノベーション推進人材の養成）に本学の「第三の道：医療革新を専門とする医師の養成」が採択され、平成26年度にこの事業に基づいて大学院医薬保健学総合研究科医学博士課程を中心とした「メディカル・イノベーションコース」を開設した。文部科学省としての事業終了後は、メディカル・イノベーションセミナーとレギュラトリーサイエンスセミナーをe-learningとして実施している。また、2020年（令和元年）に採択された文部科学省「卓越大学院プログラム」と連携し、メディカル・イノベーションセミナーとレギュラトリーサイエンスセミナーのe-learning教材を選択科目としている。新型コロナウイルスの蔓延により対面授業が難しい中、e-learningの活用や卓越大学院プログラムとの共催によるハイブリット型講演会を開催した。

課題

医療は、漸進的な発展の他にいくつかの歴史的な革新によるブレークスルーを通じて発展を遂げてきた。たとえば医薬品では抗生物質の発見、医療機器ではCTやMRIなど画像診断装置の開発、また診療技術では移植医療の進歩などである。ES細胞やiPS細胞の発見により、現在は再生医療が注目を集めている。これらのメディカル・イノベーション（以下、イノベーション）は、臨床的ニーズに基づいて基礎および臨床の研究医、大学や企業の研究者や技術者などの協力により行なわれてきたが、今後はその効率を高め、基礎研究から臨床応用までの期間を短くするとともに、医療の安全性を確保していく必要がある。イノベーションの中心にいるべきは臨床的ニーズを知り、かつ研究能力を持った医師であるが、現在の医学部卒業者の大部分は市中病院の医師になり、たとえ研究マインドがあっても研究を行なう立場にない。従って、まずは医学部卒業後に大学に残って研究にかかわる医師の数を増やすことが先決である。さらにその中で、基礎的研究からトランスレーショナル研究を通じて革新的なシーズを創出し、これを他学部、他大学および企業と積極的に協力して医薬品、医療機器、診療技術などの成果に結びつけ、治験・臨床研究を通じて世に送り出していく人材を育てることが重要である。またこのような革新的医師の活躍の場を、従来の大学のみならず、企業等に拡大する必要がある。本学の理念は「地域と世界に開かれた教育重視の研究大学」であるが、地域に貢献する臨床医、世界に通用する研究医に加え、今後は研究を実用化して医療革新を行う医師を増加させることを目指す。

事業の概要

医療の革新を担う医師は、すぐれた研究医であることが前提となり、かつ臨床課題の解決のために研究成果を実用化する能力を持つ必要がある。この考えに立ち、本事業では医学部（本学では医学類）学士課程、卒後初期臨床研修、大学院医学博士課程を一貫した「メディカル・イノベーションコース」を設置する。学士課程では研究への動機とグローバルな視野の涵養のため、既設の「メディカル・リサーチトレーニング（MRT）プログラム」を支援する。初期臨床研修から大学院博

士課程では医療革新において実績のある特定専門分野の「イノベーション・コア講座」の指導のもとに、実用化を視野においた学位研究をいち早く開始させる。また大学院の「メディカル・イノベーションプログラム」に基づき、学内外、国内外の機関や企業の協力を得て、医薬品、医療機器、診療技術の開発や規制に必要な知識や思考法を講義と演習により教育し、国内外の研修（インターンシップ）も行なう。修了後のキャリアとして、学術機関の教員・研究医のほか、企業に勤務する医師、また起業家への道も開く。本事業で養成するのは臨床医、研究医に続く第三の道として医療革新を専門とする医師である。

メディカル・イノベーションコース

～5年の事業期間～現在に至る実績～

「第三の道：医療革新を専門とする医師の養成」このテーマを掲げスタートし、医療の改革を担う医師は、優れた研究医であることが前提で、かつ臨床課題の解決のために研究成果を実用化する能力を持つ必要がある。この考えに立ち、医学類学士課程、卒後初期臨床研修、大学院医学博士課程を一貫した「メディカル・イノベーションコース」を設置した。研究への動機とグローバルな視野の涵養を行い、実用化を視野においた研究をいち早く開始させた。本学では本事業開始以前から実施しているメディカルリサーチトレーニング（MRT）プログラムを本事業の大学院コースとシームレスに連結させ実践的な活動を行った。また、企業等々の社会人インテンシブコースを合わせて開設した。参加した学生の実数は、学類生124名（目標25名）、大学院生26名（同20名）、研修医48名（同20名）で、どのレベルにおいても、設定した学生を超える参加者を得た。また、社会人のプログラムへの参加も28名（同15名）と多く得ることができた。これまで医学部があまり重視してこなかった領域であり、本事業の取組は普遍的なものであると考える。

メディカル・イノベーションセミナーとして、マーケティング、知財・特許、臨床薬理学、医療経済学などの講義を、また、開発に必要なレギュラトリーサイエンス知識習得のためにレギュラトリーサイエンスセミナーとして、薬事・医薬品審査、倫理・法規、医薬品開発、臨床試験デザインなどの講義を設定し、必要な知識や思考法を学ばせることで従来の医学領域の教育だけでは学びえなかった知識が増え研究を進めるうえでの基礎固めとなっている。臨床現場で臨床研究プロトコル作成の重要性やデータマネージメントの必要性を体感している大学院生は講義で得られた知識を即応できるようになった。各々の分野の先進の方々を内外から招へいして行った講義には、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、厚生労働省など行政職に就かれている医師であり、官へのキャリアパスの存在を気づかせることもできた。

社会人の受講には、座学をほぼ網羅するeラーニング教材を準備し、WEB上での受講を可能にしたほか、特別講義へ参加しコース大学院生間のコミュニケーションの機会も得た。また、研究、開発したことをグローバルに展開するために、実践英語講義をコース教員のアンドリュー・シュナイダー特任教授により行った。また、シュナイダー特任教授の下にニューヨークなどで研修を行った。研修には、5年間で学類



生38人、大学院生及び研修医6名が参加し、大いに啓発されたようである。

また、製薬会社、学術機関、行政機関といった他業種、他分野でのインターンシップを実施した。インターンシップには、計27名が参加した。参加者には振り返りレポートを課すことにより自身を振り返り、実体験から感じたことを研究に活かせるようなアウトカム意識を持つようになった。受入先からは基本評価項目（取り組む姿勢・態度、自己成長への意欲および担当した業務の達成割合）ならびに行動評価項目（前に踏み出す力、考え抜く力およびチームで働く力）において高い評価を得た。



本コースの特色がよく出ているのは、新しい発想を生み出す手法としてデザインシンキングを用いたワークショップである。分野背景が異なり、かつ経験値も異なる受講者が5～6名の小グループに分かれて行うディスカッションは参加者全員が新鮮さを感じていた。デザイン思考、ビジネス思考といった“思考”を学ぶワークショップは認知度がアップし人気の講義となった。英語によるワークショップとし、初年度はアメリカのメイヨークリニックの専門家を招いて行い、その後も他種多様な外部講師を招いて実施した。高校生も参加でき、将来のイノベータ候補者への超早期介入ができたと考えられる。

さまざまな活動から、研究をまとめ上げ、国際学会での発表や国際誌への論文掲載（現在までに筆頭著者論文15編、共著者論文48編を数える）を行う学生が多々輩出されたのみならず、学会で受賞する者もいた。特筆すべきは、PMDAと面談などを行いつつ、教員から指導を得ながら先進医療用プロトコル作成を行った大学院生がいることである。学類生でも、全国の複数校が集合して行ったりトリート発表において受賞した者がいた。このような活動の中で、理工学系、薬学系などの異分野との連携が学内外で進行した。

コース修了者が大学院で生講義を行う事例もみられ、本コースがうまく機能している様が見て取れる。

毎年行っているシンポジウムについては、本事業の特性を生かし“学生参加型”シンポジウムとしている。レスキュラ点眼薬、アミティーザカプセルを世に出したことで知られるS&D財団の久能祐子氏（PhD）、日本医師会治験促進センターを設立・運営し、アメリカ食品医薬品局（FDA）での医療機器審査官等を経て株式会社日本医療機器開発機構を立ち上げた内田毅彦氏（MD・PhD）など世界でご活躍の方々に臨席いただいた。これらのシンポジウムには、他大学の学生や教員と交流を持つ機会の少ない留学生や学士課程の学生にとっては貴重なコミュニケーションの場となったことや、地元企業、製薬企業等からの参加が見られ、将来の産学連携のきっかけとなったことと想像される。

以上の事業展開により、文部科学省の中間評価では、最も高評価であるA評価を受けた。文部科学省が行った本事業は平成29年度で終了するものの、本事業目的である“拠点形成”の初期設定はできたものと考えられる。初年度12講座で開始されたコースは、最終年度には22講座にまで広がりを見せ、基礎と臨床の融合（橋渡し）として学内連携が行いやすくなり、学生にとっては研

究している分野の情報共有やコミュニケーションを図りやすくなるなどの教育資材もしっかりと構築できた。

本事業の実績は、本コースのホームページ (<http://miraiiryu.w3.kanazawa-u.ac.jp/>) に掲載している。

医学博士課程「メディカル・イノベーションコース」概要（ガイドブックから一部改変）

学生募集について

医学博士課程において医療革新に実績のある「イノベーション・コア講座」に、通常の大学院入試を経て入学した人のうちから、希望した人がコースに登録することになります。原則4月入学ですが、4月に入学した人が一年次の10月から、あるいは二年次の4月から登録して受講を開始することも可能です。「イノベーション・コア講座」による研究指導を受けて通学位論文を提出するとともに、通常と同じく大学院修了に必要な30単位を修得し、かつその30単位の中に必修として含まれる「メディカル・イノベーションプログラム」の講義や演習、国内外の研修(インターンシップ)を修得します。通常と比較して研究とプログラム受講の負担が大きいため、社会人(14条特例適用)でないか、社会人であっても大学病院や近隣の病院勤務で、少なくとも週2回(現在のところ、水曜日と木曜日の16時半～18時まで)のコース授業に参加でき、できる限り研究の時間を取ることができ、大学院修了までの間、休学しなくても済むことを条件とします。附属病院におけるコア講座の指導による専門医プログラムの研修2年目から大学院に入ることも可能です。なお、医学部卒業であることは条件としません。コース2年目の終わりまでに、プログラムの修得状況やイノベーション・コア講座における研究進捗状況を審査します。コース修了時には通常の大学院修了要件に基づく博士(医学)の学位とともに、メディカル・イノベーションコース修了証が授与されます。

イノベーション・コア講座について

コース大学院生の所属する研究室には「イノベーション・コア講座」として未来医療事業に登録していただき、当該学生に対して責任をもってカリキュラムを受講させ、医療革新にふさわしいテーマで研究をさせ、学位論文を取得させていただくことが必要です。前記のように学生に週2回の講義を受けさせ、できる限り研究の時間を多く取れるように病院勤務等を調整し、また学生が国内学の研修やインターンシップに数日から数週間単位で出かける場合があるのを許可していただくことが必要です。講座として自前の研修先の候補(共同研究中の学術機関、企業など)があれば望ましいのですが、なくても未来医療事業が紹介します。

全30単位以上 + 学位論文

1 ・ 2 ・ 3 ・ 4 年次 基礎 導入	発展 博士論文研究 演習・実習科目 講義科目	③専門科目群(22単位選択)	
		コース学生必修 メディカル・イノベーション演習(2単位) インターンシップ(2単位) 実践英語(2単位)	研究分野の特論【必修】(～12単位) 先端医学セミナー(10単位) up to dateセミナー(2単位) がんプロフェッショナル医養成科目 (17科目36単位) 認知症プロフェッショナル医養成科目 (14科目19単位) 国際医療人養成科目 (2科目4単位)
		②領域融合科目群(4単位選択)	コース学生必修 レギュラリースサイエンスセミナー(2単位) ・薬事・医薬品審査・規制特論 ・研究倫理特論 ・法規特論 ・医薬品開発学特論 ・臨床試験実施特論 ・臨床研究データマネジメント特論 ・観察(疫学)研究デザイン論 ・臨床試験デザイン特論 ・安全性・ファーマコビジランス特論 ・特別講義 ・マネジメント室企画セミナー メディカル・イノベーションセミナー(2単位) ・知財・特許特論 ・医薬品・医療機器に関するマーケティング特論・概説 ・先端医療学特論 ・臨床薬理学特論・概説 ・医療経済学特論 ・臨床遺伝学(ファーマコジェネティクス) ・個別化医療特論 ・統計解析論 ・特別講義 ・マネジメント室企画セミナー
①基礎科目群(4単位選択)	研究倫理(1単位【必修】)、研究論文(1単位【留学生対象】)、 環境と健康総論(2単位)、発生工学基礎技術コース(1単位)、遺伝子工学基礎技術コース(1単位)、分子生物学入門(1単位)、分子腫瘍学特論(1単位)、臨床統計学特論(1単位)、臨床栄養学特論(1単位)、臨床統計学演習(1単位)		

プログラムマネージメント室スタッフ

プロジェクトリーダー／室長 絹谷 清剛 教授（医薬保健学総合研究科長）

兼任スタッフ SCHNEIDER, ANDREW EDISON 特任教授

（附属病院研修医・専門医総合教育センター）

米田 隆 教授（融合研究域融合科学系）

原 章規 准教授（医薬保健研究域医学系）

事務補佐員 高田 知代子

問い合わせ TEL 076-265-2869

FAX 076-234-4301

E-mail t-mirai@adm.kanazawa-u.ac.jp

事業 HP <http://miraiiryow3.kanazawa-u.ac.jp/>

○補助事業期間満了後の取組

大学院コースは本学医薬保健学総合研究科の中に取り込み、コース学生に限定せず、カリキュラムを医学博士課程科目として継続している。また社会人インテンシブコースはeラーニングをそのまま活用し、科目等履修生として募集を継続している。大学院及び社会人インテンシブコースでは、eラーニング教材を学内外の倫理審査委員会委員や臨床研究従事者における必修の研究倫理及びレギュラトリーサイエンスの教材として使用している。また、2020年4月より卓越大学院プログラムにおける専門コース選択科目としてもスタートしており、医学博士課程の学生以外に、創薬科学専攻、保健学専攻、自然科学研究科、新学術創成研究科の学生も受講可能とし異分野への波及効果がみられる。

専任外国人教員は附属病院所属特任教授として継続雇用し、引き続き学類生から大学院生、研修医、看護師、他学部の学生まで領域を広げ医学英語の普及を行っている。学生の海外研修や国内外のインターンシップの旅費について、学士課程学生の短期留学を支援する奨学金制度を活用したい。大学院生の短期留学においても学内基金や奨学金などの活用を検討されている。

シンポジウム・フォーラム等は、学生の思考への刺激と知識向上に必須であると考えられる。現状では予算が限られているため本コース単独主催での開催は困難であるものの、本学が実施している他事業等と共催しつつ、実施を検討することとしている。

以上のとおり、コース内容そのものは過去文部科学省措置で5年間に実施してきたところと何ら変わるものではなく、ただ、従来の医師、歯科医師、薬剤師、看護師、理学、作業療養士、管理栄養士などの医療分野だけでなく、理工系や人文社会系を含めた多職種協働が必要である。本学の「第三の道：医療革新を専門とする医師の養成」は文部科学省の事業としては平成29年度をもって終了したが、大学の正式なコースとして平成30年以降も継続され、医薬品・医療機器分野のメディカル・イノベーションのノウハウを基礎に、新たな多職種協働をしていくことができる人材、社会的課題の解決に挑戦し、社会にイノベーションをもたらすことができる人材を養成している。学んできた学生の新しいKPI「出口」をいかに面白くするか検討していくことも重要である。

（文責 絹谷 清剛）

医歯工法連携による 次代の法医学者および地域関連人材の養成

I. 事業説明

1. 文部科学省基礎研究医養成活性化プログラム「医歯工法連携による次代の法医学者および地域関連人材の養成（通称：医歯工法プロ）」の事業概要

本事業は、医歯工法および地域との連携により、児童虐待や薬物中毒、未知の感染症など臨床分野への応用を可能とする「臨床法医学」の資質を備えた基礎研究医及び関連職種の人材を養成するものである。

具体的には、令和2年に採択された文科省「先端研究基盤共用促進事業」と連携し、石川県警察本部科学捜査研究所および関連施設がもつ児童虐待や薬物中毒等に関連する情報を教育用にデータベース化し、参加大学教員および学外連携機関職員がそれらを活用することで実践的な生体鑑定模擬演習（D3）を含む法医学専門教育を行う。さらに臨床統計や関連法規、歯科法医学、検案実習などからなる法医学基礎科目（D1-D2）、卓越大学院、工学・分析系とも連携した法医学先端研究科目（D3-D4）をカリキュラムに加えることで、より先駆的な「臨床法医学」を実践できる人材を養成する。

本プログラムの成果は北陸地区のみならず、東北地区を含む他府県への波及が可能であると考える。

以下に事業概要図を示す（図1）。

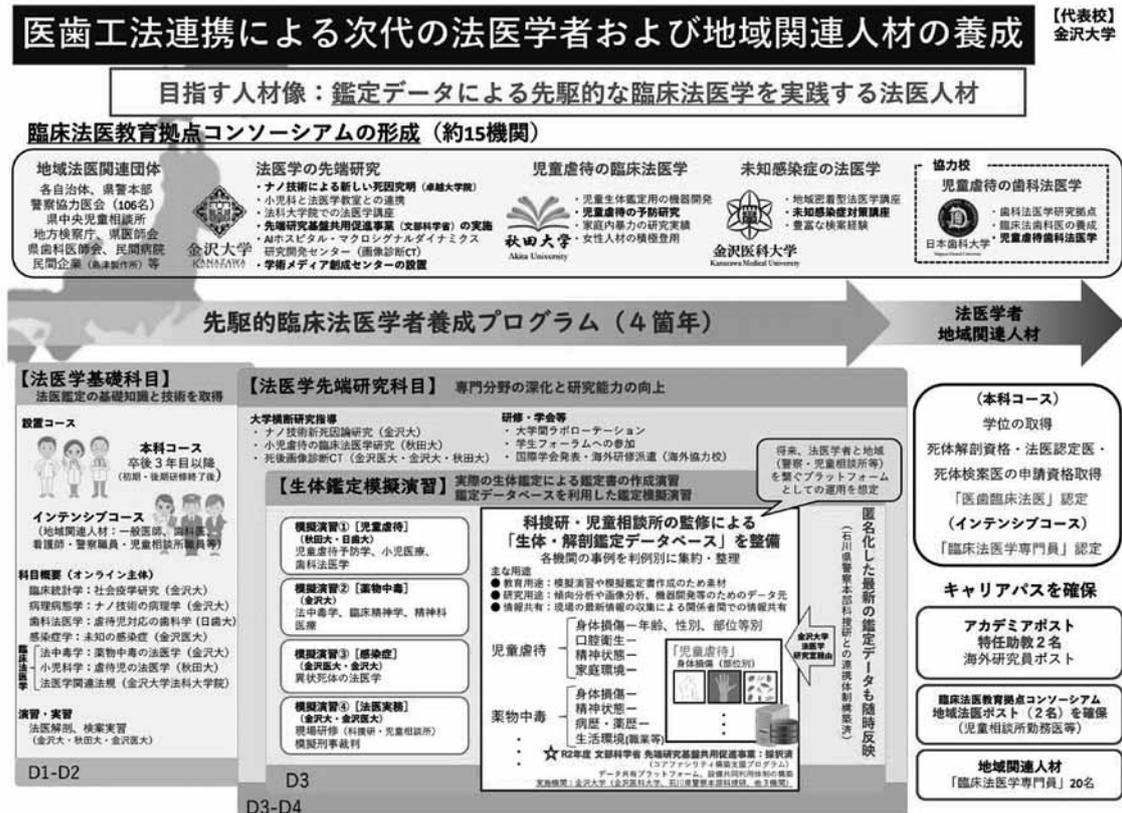


図1. 事業概要図

2. 医歯工法プロの事業体制

プロジェクト運営組織図（図2）に示す。

医歯工法プロの運営組織は、最高決定機関として連携校並びに協力校の学長による「学長連絡会議」を位置づけ、事業運営体として「臨床法医教育拠点コンソーシアム運営協議会」を設けている。運営協議会は、事業責任者として代表校の金沢大学 大竹 茂樹 理事，並びに事業推進プロジェクトリーダーとして金沢大学医薬保健研究域 医学系 法医学 塚 正彦 教授が就いた。メンバーは金沢大学理工研究域 物質化学系 長谷川 浩 教授，法学研究科法務専攻（法科大学院）佐藤 美樹 教授，秋田大学大学院 医学系研究科 法医科学講座 美作 宗太郎 教授，金沢医科大学大学院 医学研究科 生命医科学専攻 健康生体医学分野 法医学 水上 創 教授，臨床感染症学 飯沼 由嗣 教授，日本歯科大学 生命歯学部 歯科法医学 岩原 香織 教授，石川県警察本部 科学捜査研究所 地中 啓 所長で構成され，医歯工法プロの事業全体を眺めながら全体で協議・運営していく。

また，教育プログラムを具体的に構築し支える「基礎研究医養成活性化プログラム教務委員会」が設置され，教育目標に沿ったカリキュラムの設計やシンポジウム，研究会など関連事業の企画・運営に携わる。受講生のケアや大学院本科コース・インテンシブコースの運営実務は代表校の金沢大学医薬保健系事務部に運営事務局を設置しており，連携校事務部と密に連絡を



図2. プロジェクト運営組織図

取りながら事業全体を実質的に稼働させている。

さらに、従来構築してきた「臨床法医教育拠点コンソーシアム」の参画機関は、事業全体を通して連携を深化させ、研究会などの交流を通して法医学や児童虐待対応に関わる人材の共同育成とネットワーク全体の発展を目指す。

II. 令和3年度事業実施報告

1. 令和3年度における医歯工法プロの活動状況

1) プロジェクト体の構築と事業推進計画の立案，実行

a. プロジェクト体の構築と事業推進計画の立案

令和2年に文部科学省に採択された「先端研究基盤共用促進事業」を基盤として構築された石川県内の法医学関連実務機関，ならびに児童虐待関連機関との連携，そして従来から折に触れ協力関係を構築してきた他地域の大学との連携を踏まえ，今後5か年の事業計画を検討し，「令和3年度 大学教育再生戦略推進費『基礎研究医養成活性化プログラム』の申請書」等を作成し，令和3年5月10日付けで文部科学省へ提出した。

b. 事業の採択

令和3年6月28日付けで基礎研究医養成活性化プログラムの選定通知を受け，令和3年7月20日付けで，文部科学省から交付内定通知を受け，令和3年度の「医歯工法連携による次代の法医学者および地域関連人材の養成（通称：医歯工法プロ）」の活動を開始した。

c. 交付申請・交付決定通知

令和3年7月30日付けで「令和3年度大学改革推進等補助金（大学改革推進事業）交付申請書」を文部科学省へ提出した。令和3年8月17日付けで，文部科学大臣から交付決定通知を受けた。補助金交付決定額は20,000千円であった。

d. 臨床法医教育拠点コンソーシアム運営協議会の開催

令和3年9月15日に令和3年度第1回 臨床法医教育拠点コンソーシアム運営協議会をオンラインにて開催した。運営協議会委員の承認，規程の承認，今後の事業計画などについて協議した。

令和3年11月16日には令和3年度 第2回 臨床法医教育拠点コンソーシアム運営協議会をオンラインで開催し，インテンシブコース（IC）については学費を徴収しないことなどを定めた。

e. 内部評価委員の委嘱と事業評価

運営協議会での議論に基づき，内部評価委員の選定を行い委嘱した。内部評価委員長として金沢大学附属病院副病院長（医療安全管理部長）谷内江 昭宏 特任教授，委員として金沢大学がん進展制御研究所腫瘍制御研究分野 源 利成 教授，子どものこころの発達研究センター長 横山 茂 教授にご着任いただいた。また，令和3年度の事業評価につ

いて年度末に各委員に資料を提供し、ご評価いただいた。

f. 外部評価委員の委嘱

運営協議会での議論に基づき、外部評価委員の選定を行い依頼作業に着手した。

g. 令和4年度の事業推進計画

運営協議会での議論に基づき、令和4年度の事業推進計画を立案した。補助金調書や事業実施計画等を作成し、令和4年2月25日付けで文部科学省に提出した。また、求めに応じて令和4年3月1日付けで修正案を提出した。

2) 教務関係の活動

a. 教務委員会の開催

令和3年11月16日に第1回基礎研究医養成活性化プログラム教務委員会をオンライン開催し、教育コースのプログラム内容について協議した。

<協議事項>

- (1) 教育コースプログラムについて
- (2) 入学試験について
- (3) インテンシブコースの講義開講時間帯について
- (4) 授業形態について
- (5) インテンシブコースの修了年限について
- (6) 成績の評価方法について
- (7) 科目単位の認定と資格認定の担当機関について

b. 受講生の募集

令和3年度末から金沢大学、秋田大学、金沢医科大学において、令和4年度受講生の募集を開始した。本科コースは、募集人員1名/年、インテンシブコースは募集人員5名/年を目標と設定していた。

石川県では県内の複数の児童相談所、要保護児童対策地域協議会等、法医学や児童虐待に関連する団体や会合において、事業の説明を行い、受講生候補への案内など広報についても協力を求めた。また学内でも更なる連携や協力を募り、受講生の掘り起こしやカリキュラムの準備、充実化に取り組んだ。

c. 授業科目の準備

令和4年度から受講生を受け入れるために授業科目の充実を図った。プログラムの認定資格や学位取得に係る単位数との関係も考慮し、以下のとおり授業科目を策定した。

本科コースでは必修の5科目6単位と、選択必修の3科目5単位、計11単位で「医歯臨床法医」が認定され、これらの単位は全て学位取得の必要単位の一部として認められる。

インテンシブコースでは必修の3科目4単位と選択必修の1科目1単位の計5単位で「臨床法医学専門員」を認定することとした。

	科目名	担当大学	授業形態	単位	MC	IC
【法医学基礎科目】	臨床統計学特論	金沢大学	講義	1	○	△
	病理病態学	金沢大学	講義	1	○	△
	歯科口腔外科学	金沢大学, 日本歯科大学	講義	1	○	○
	未知の感染症	金沢医科大学	講義	1	○	○
	法医学 I	金沢大学	講義	1	○	○
	虐待に関する法医学	秋田大学, 金沢大学	講義	1	○	○
	法医学	金沢大学法科大学院	講義	1	○	○
	法医病理学	金沢大学, 秋田大学, 金沢医科大学	演習・実習	2	○	○
【法医学先端研究科目】	ナノ技術による新死因論	金沢大学	研究指導	2	○	○
	小児虐待の臨床法医学研究	秋田大学	研究指導	2	○	○
	死後画像診断 CT	金沢医科大学, 金沢大学, 秋田大学	研究指導	2	○	○
	生体鑑定模擬演習(児童虐待)	秋田大学, 日本歯科大学, 金沢大学	模擬演習	2	○	○
	生体鑑定模擬演習(薬物中毒)	金沢大学	模擬演習	2	○	○
	生体鑑定模擬演習(感染症)	金沢医科大学, 金沢大学	模擬演習	2	○	○
	生体鑑定模擬演習(法医実務)	金沢大学, 金沢医科大学	模擬演習	2	○	○

MC : 本科コース, IC : インテンシブコース

表 1. 授業科目一覧

d. キャリアパス

本科コース受講生には「医歯臨床法医」をコンソーシアムが認定する。所定の単位や実技等を修めれば、学位の取得や死体解剖資格、法医認定医、死体検案医の資格申請要件を満たすことも可能となる。アカデミアポストとして特任助教 2 名と海外研究員ポストの確保も進めるほか、近年法的根拠も整備された児童相談所勤務医等の地域法医 2 名ほどのポストも確保が見込まれている。

インテンシブコース受講生に対しては、「臨床法医学専門員」を認定する。児童の保護と健全育成、地域の法医学関連の各現場におけるリーダーとしての活躍を期待しており、今後修了生の活躍がこうした道筋をさらに牽引するものとなることを期待している。

3) 教務関係以外の活動

a. 「金沢大学附属病院 小児虐待に関する専門委員会主催の小児虐待防止研修会」の後援

令和 3 年 12 月 9 日に、Zoom ウェビナーによるオンライン開催で、金沢大学附属病院小児虐待に関する専門委員会主催により開催された小児虐待防止研修会「虐待対応における医療の役割～気づけますか？親子からの SOS～」を後援した。研修会の対象者は、小児虐待に関わる医療従事者・児童相談所・保健所・行政関係者とされており、石川県小児医療ネットワーク事業協議会が共催していた。研修会では木下あゆみ医師（四国こどもとおとなの医療センター 小児内科医アレルギー医長）がご講演され、131 名の視聴があり、

大変盛況であった。

b. 「第1回石川県死因究明等推進協議会 2021」への協力

令和3年9月17日に第1回石川県死因究明等推進協議会 2021 が開催され、医歯工法プロの事業推進プロジェクトリーダーの塚が議長を務めるとともに、協力校の研究者である岩原 香織 教授（日本歯科大学 生命歯学部 歯科法医学講座）に「児童虐待対応への臨床歯科法医学の応用」と題して Zoom 配信にてご講演をいただいた。本講演については、協議会メンバー以外に、医歯工法プロの臨床法医教育拠点コンソーシアムの一団体である石川県歯科医師会にも提供され、総勢 30 名以上が聴講した。



図 3. 第1回石川県死因究明等推進協議会 2021 (2021.9.17)

c. 「医歯工法連携による次代の法医学者および地域関連人材の養成」ホームページの作成

プログラムの内容を紹介し、広く受講生を募るとともに、本事業の活動を随時情報発信することを目的として、プログラムの専用ホームページを開設した。

医歯工法プロホームページ <https://gyakupuro.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

事業の進捗に伴い、受講生募集と併せてカリキュラムの内容紹介を整えていった。事業責任者やプロジェクトリーダーの挨拶、教員の紹介や研究会後援情報なども随時更新している。

2. 令和4年度以降の事業計画の策定

令和3年度臨床法医教育拠点コンソーシアム運営協議会（令和3年11月16日開催）において、令和4年度の事業実施計画について審議・策定した。

第一期受講生の受け入れが始まる令和4年度の事業計画は以下のとおりである：

- (1) 公開シンポジウム，研究会の開催（年1回以上）
- (2) 学会でのワークショップ開催（年1回以上）
- (3) 学生フォーラム開催（年1回）
- (4) ホームページによる情報発信
- (5) コンソーシアム設置
- (6) 教材作成用資料収集と教育計画立案のための調査

- (7) 「生体・解剖鑑定データベース」運用の準備
- (8) 臨床法医教育拠点コンソーシアム運営協議会（年1回以上）の開催
- (9) 基礎研究医養成活性化プログラム教務委員会の開催（適時）

これに基づき、令和4年2月25日に、「令和4年度大学改革推進等補助金（大学改革推進事業）調書」等を文部科学省に提出した。

Ⅲ. 令和4年度事業実施報告

1. 令和4年度における医歯工法プロの活動状況

1) 前年度実施内容の報告

a. 令和3年度の実績報告

令和3年度の実績報告書について令和4年4月8日に一部提出を行い、年度末経理処理を終えた令和4年4月28日付けで最終版の提出を行った。また、令和3年度 of 取組状況調査について令和4年5月11日付けで、同工程表については令和4年5月13日付けで文部科学省へ提出した。

2) 事業推進計画の策定及び推進

a. 令和4年度の事業推進計画

令和4年度の事業推進計画は、令和3年9月15日開催の「令和3年度第1回臨床法医教育拠点コンソーシアム運営協議会」における審議の結果に基づき、令和3年5月10日付けで文部科学省に提出した「令和3年度 大学教育再生戦略推進費『基礎研究医養成活性化プログラム』の申請書」等をもとに、令和3年11月16日開催の「令和3年度第2回臨床法医教育拠点コンソーシアム運営協議会」において審議し策定した。これに基づき「令和4年度交付申請書」等を作成し、令和4年2月25日付けで文部科学省へ提出した。

b. 交付内定通知

令和4年3月24日付けで、文部科学省から交付内定通知を受けた。

c. 交付申請・交付決定通知・予算執行状況

交付申請内定通知を受けて、交付申請書、補助対象経費内訳書等を令和4年6月10日付けで文部科学省に提出し、令和4年7月1日付けで、文部科学大臣から交付決定通知を受けた。補助金交付決定額は20,000千円であった。

d. 運営協議会の開催

令和4年8月22日にWeb会議システムを利用して「令和4年度第1回運営協議会」を開催した。運営協議会では以下の報告と協議が行われた。

<報告事項>

- (1) R4 年度春の受講生について
- (2) 授業科目概要について
- (3) 内部評価委員による R3 年度の事業評価について
- (4) 外部評価委員の委嘱について

<協議事項>

- (5) R4 年度研究会の開催報告と今後の予定について
- (6) R4 年度下期の事業スケジュールについて

e. 外部評価委員の委嘱

令和3年度の運営協議会での議論に基づき、外部評価委員の選定を行い委嘱した。外部評価委員長として高知大学名誉教授の橋本 良明 科学警察研究所特別顧問にご就任いただいた。委員として、公立小松大学 山本 博 学長、千葉大学大学院 医学研究院 腫瘍病理学 池原 譲 教授兼) 産業技術総合研究所 電子光技術研究部門/細胞分子工学研究部門 上級主任研究員、金沢市教育プラザ総括施設長 今寺 誠 前金沢市児童相談所長兼) 子ども相談センター所長の4名にご就任いただいた。今後、令和4年度末と6年度末に事業評価を依頼する予定である。

3) 教務関係の活動

a. 受講生の受け入れ

本科コースは令和4年3月から受け入れを開始し、令和4年8月15日現在、3大学合計で募集人員1名/年に対し1名が履修中である。

インテンシブコースは令和3年度末から令和4年4月28日まで受講生を募集し、募集人員5名/年に対して10名の受講生を受け入れた(表2)。受け入れに際しては、申請を受け付けた大学が指定の申込書について書類審査を行い、当該大学の教員が申請者を面接し受講の可否を決定した。

大学名	コース名	修業年限	募集人員 /年	令和4年度 履修開始者数
金沢大学 秋田大学 金沢医科大学	本科コース (大学院博士課程後期)	4年	1名	1名
	インテンシブコース	2年	5名	10名
合計			6名	11名

表2. 医歯工法プロ各種コースの募集人員および履修者数

b. 受講生の背景

受講希望者の内訳、特にインテンシブコースは社会人を想定したコースであり、実際に全員が本来の職業を持っており、その背景をまとめた（図4-1, 4-2, 表3-1, 3-2）。

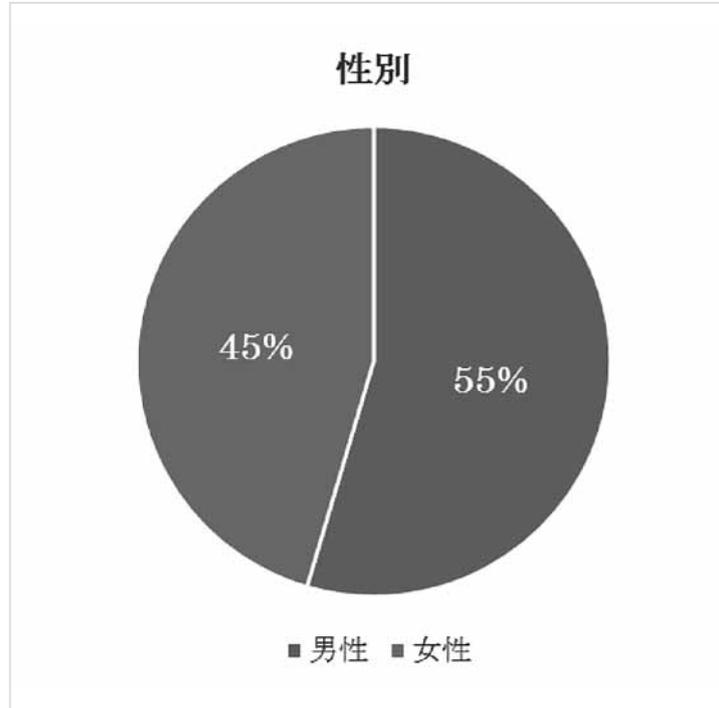


図4-1. 受講者の性別

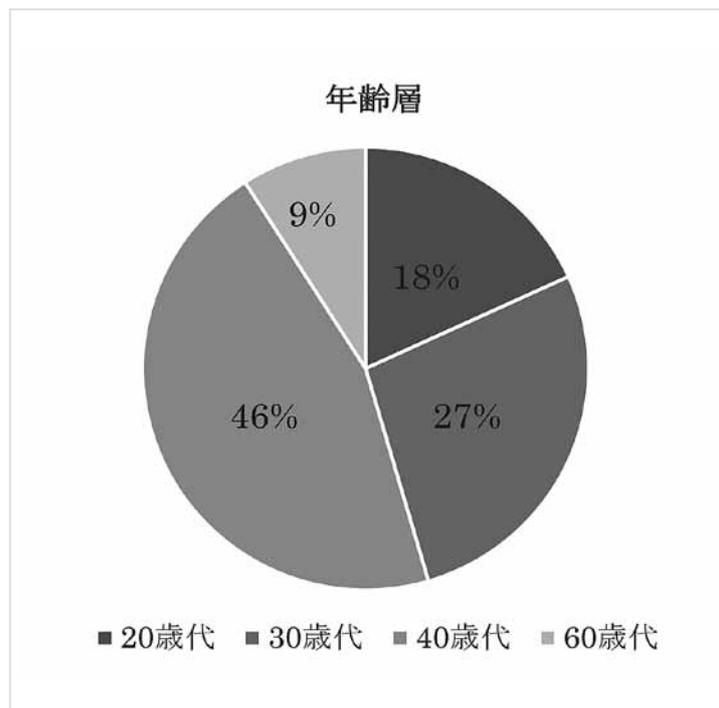


図4-2. 受講者の年齢層

勤務先	人数
病院	2名
児童相談所	6名
海上保安庁	1名
児童館	1名

表 3-1. インテンシブコース受講者の勤務先

資格	人数 (のべ)
医師	2名
看護師	3名
臨床心理士	2名
公認心理士	2名
保健師	3名
養護教諭	1名

表 3-2. インテンシブコース受講者が保有する資格

なお、本科コース1名も歯科医師で歯科医院にて診療を続けながら大学院に進学している。

c. 教務委員会の開催

①令和4年4月25日に、8名の委員がWeb会議システムを通じて参集し、「令和4年度第1回教務委員会」を開催した。協議された主な事項は下記のとおりである。

<報告事項>

- (1) プログラム関連採用の特任助教紹介
- (2) プログラム専用ホームページの状況報告
- (3) 本科コース、及びインテンシブコースの履修者数について
- (4) 受講生の授業科目について
- (5) 金沢大学LMSによるオンライン教育の紹介

<協議事項>

- (6) R4年度秋入学大学院生のリクルートについて
- (7) 事務担当者変更の報告と事務ネットワークの構築と運用について
- (8) R4年度シンポジウムの開催について

第1章 医学系の現状と課題

②令和4年8月22日に、6名の委員がWeb会議システムを通じて参集し、令和4年度第2回教務委員会」を開催した。協議された主な事項は下記のとおりである。

<協議事項>

- (1) 医学部生のプログラム受講希望事例とその対応について
- (2) 本科コースの単位認定と博士後期課程の修了単位との位置づけについて
- (3) 講義の録画とその利活用に関する同意書案について
- (4) 秋入学・R5年度入学大学院生のリクルートについて
- (5) 講義の遅刻・欠席の取り扱いについて
- (6) FDの具体的取り組みについて

d. 開講科目

令和4年4月の受講生は現在以下の科目を受講している。

(1) 必修科目【歯科口腔外科学】LMS活用

日 程	講義担当
5月～8月 期間中に講義資料と動画を視聴し 課題提出	担当：金沢大学医薬保健研究域医学系 川尻 秀一 教授
	担当：日本歯科大学生命歯学部 歯科法医学 岩原 香織 教授
	担当：元 東邦大学医学部法医学講座 高橋 雅典 教授

(2) 必須科目【法医病理学】講義日程 リアルタイムリモート講義（カンファレンス形式）

	日 程	講義担当
1	令和4年5月13日（金）18：00-19：30	担当：金沢大学医薬保健研究域医学系 塚 正彦 教授
2	令和4年6月17日（金）18：00-19：30	担当：秋田大学大学院医学系研究科法医科学講座 美作 宗太郎 教授
3	令和4年7月8日（金）18：00-19：30	担当：金沢医科大学大学院医学研究科生命医科学専攻 健康生体医学分野法医学 水上 創 教授
4	令和4年10月14日（金）18：00-19：30	担当：金沢大学医薬保健研究域医学系 塚 正彦 教授
5	令和4年11月11日（金）18：00-19：30	担当：秋田大学大学院医学系研究科法医科学講座 美作 宗太郎 教授
6	令和4年12月9日（金）18：00-19：30	担当：金沢医科大学大学院医学研究科生命医科学専攻 健康生体医学分野法医学 水上 創 教授
7	令和5年1月13日（金）18：00-19：30	担当：金沢大学医薬保健研究域医学系 塚 正彦 教授
8	令和5年2月10日（金）18：00-19：30	担当：秋田大学大学院医学系研究科法医科学講座 美作 宗太郎 教授

(3) 以下の選択科目は①～③のうち、少なくとも1科目(1単位)を取得する
 選択科目①「法医学(法医学関連法規)」講義日程 リアルタイムリモート講義

	日 程	講義テーマ
1	令和4年4月5日(火) 16:30-18:00	はじめに
2	令和4年4月12日(火) 16:30-18:00	早期死体現象
3	令和4年4月19日(火) 16:30-18:00	後期死体現象
4	令和4年4月26日(火) 16:30-18:00	窒息論総論
5	令和4年5月10日(火) 16:30-18:00	窒息論各論Ⅰ: 縊頸, 絞殺及び扼殺
6	令和4年5月17日(火) 16:30-18:00	窒息論各論Ⅱ: 水中死体/溺死
7	令和4年5月24日(火) 16:30-18:00	焼損死体/焼死
8	令和4年6月14日(火) 16:30-18:00	凍死
9	令和4年6月21日(火) 16:30-18:00	感電死
10	令和4年6月28日(火) 16:30-18:00	胎児嬰兒の死
11	令和4年7月5日(火) 16:30-18:00	児童虐待
12	令和4年7月12日(火) 16:30-18:00	高齢者(老人)虐待
13	令和4年7月19日(火) 16:30-18:00	損傷論
14	令和4年7月26日(火) 16:30-18:00	まとめとレポート提出

担当: 金沢大学医薬保健研究域医学系 塚 正彦 教授

※少なくとも14回中, 8回受講する。

選択科目②「虐待に関する法医学」講義日程 リアルタイムリモート講義, 一部LMS活用

	日 程	講義テーマ・担当
1	令和4年9月22日(木) 17:00-19:00	「虐待に関する法医学」
2		担当: 秋田大学大学院医学系研究科法医学講座 美作 宗太郎 教授
3	オンデマンド	上記講義に関するレポートに対する講評
4		小テスト形式, 金沢大学動画視聴サイトから受験 (詳細は後日案内)
以下, 担当: 金沢大学医薬保健研究域医学系 塚 正彦 教授		
5	令和4年10月4日(火) 18:00-19:00	損傷論: 虐待診断学総論
6	令和4年10月11日(火) 18:00-19:00	胎児嬰兒の死
7	令和4年10月18日(火) 18:00-19:00	児童虐待
8	令和4年10月25日(火) 18:00-19:00	高齢者(老人)虐待

選択科目③「法医学Ⅰ(法中毒学)」講義日程 <R5年度開講> LMS活用

表 4. R4 年度前期講義科目

第1章 医学系の現状と課題

社会人が仕事をしながら学習を進められるように、また、広域で受講生を受け入れられるように、授業科目は金沢大学のオンライン受講システムであるLMSを活用したり、講義の開講時間を夕方などに設定してZoom等を用いたリアルタイムリモート講義などを主体とした。

例えば「法医学（法医学関連法規）」では、角間キャンパスにおいて16時半から開講する法学類の学生への対面講義を、Zoom配信で本プログラム受講生が聴講できるようにした（図5）。



図5. 法医学（法医学関連法規）の角間キャンパスの授業風景

4) 教務関係以外の活動

a. 「令和4年度 児童虐待対応に関わる歯科法医学研究会」の開催

令和4年6月30日に、金沢大学宝町キャンパスF棟1階講義室において、「令和4年度 児童虐待対応に関わる歯科法医学研究会」として、以下の講演会を対面及びZoom配信のハイブリッドで開催した。参加者は対面、配信併せて約25名で、質問やコメントが多数あり盛況であった（図6）。

開催日時：6月30日（木）13：00～14：30

講演演題：歯の形態形成異常に関する研究

-TRPM7 遺伝子改変マウスを用いた基礎研究からヒトにおける歯の新規形態異常まで-

講師：緒方 佳代子 助教（福岡歯科大学 生体構造学講座 機能構造学分野）

コメンタリー：岩原 香織 教授（日本歯科大学 生命歯学部 歯科法医学，Zoom参加）



図 6. 令和 4 年度 児童虐待対応に関わる歯科法医学研究会 (2022.6.30)

b. 「第 2 回 石川県死因究明等推進協議会 2022」への協力

令和 4 年 9 月 5 日に第 2 回石川県死因究明等推進協議会 2022 が開催され、昨年の第 1 回に引き続き、医歯工法プロの事業推進プロジェクトリーダーの塚が議長を務めた。

人材育成のための大学教育施設及び機会の活用は死因究明等推進基本法の基本的施策の柱のひとつである。令和 4 年 9 月 12 日には、医歯工法プロ連携校の秋田大学大学院 医学系研究科法医学講座

美作 宗太郎 教授による本学 6 年生の法医学Ⅱ特別講義を、本

協議会メンバーに限定公開し、「小児の法医学」及び「虐待の法医学」について、各 90 分間の講義を聴講可能とした。対面講義で医学生及び法医学関連職種に限定された講義なら

では、多数の症例に裏打ちされた内容は実り多いものとなった (図 7)。



図 7. 第 2 回石川県死因究明等推進協議会 2022 (2022.9.12 講演会)

2. 令和4年度以降の事業計画

令和4年度臨床法医教育拠点コンソーシアム運営協議会(令和4年8月22日開催)において、令和4年度の事業実施計画について、公開シンポジウムの開催等を主体に協議した。今年度後半に改めて次年度以降の事業計画や、令和5年度の受講生募集、カリキュラムの検証等に関して運営協議会や教務委員会場で議論し方向性を定めていく予定である。

以上

(文責 塚 正彦)

子どものこころの発達研究センターおよび 連合大学院小児発達学研究科

子どものこころの発達研究センター長
横山 茂

1. 概要

子どものこころの発達研究センターの目標は、「子どものこころの健やかな発達とそのひずみの克服」である。自閉スペクトラム症等の発達障がいを抱える子どもたちに適切な療育・支援を行うための科学的根拠を明確にし、早期診断法と新規治療法を開発するとともに、発達障がいの特性を深く理解し受け入れられる共生社会を実現することを目指している。これらの目標を実現するために、当研究センター発足当初より生物学的研究から医療・療育の実践にいたるまで様々な背景をもつ専門家が集まり、文理融合型の研究体制を築いてきた。

当研究センターは2017年度に組織を改変し、多数あった部門を基礎・橋渡し研究部門、臨床・社会実装研究部門および文理融合・地域支援部門の3部門に集約し（表1）、現在に至るまで、各部門の課題と計画に取り組むと同時に相互協力を続けている。

金沢大学子どものこころの 発達研究センター	大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学 ・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究科 金沢校（こころの相互認知科学講座）
基礎・橋渡し研究部門	社会認知生物学研究領域 協調運動障害学研究領域
臨床・社会実装部門	社会神経科学研究領域 高次脳機能化学研究領域
文理融合・地域支援部門	コミュニケーション支援学研究領域

表1 子どものこころの発達研究センター部門と連合大学院金沢校研究領域の対応関係

2. 研究

当研究センター全体として、本学教員配置計画の主要研究課題「神経発達障害の病態生理研究と、脳の個性を考慮する健やかなこころの発達研究」（子セ1）を部局の中心課題として掲げてきた。その内容を各部門ごとに記述すると、以下の通りになる。

① 基礎・橋渡し研究部門

オキシトシンやバソプレシンに代表される神経内分泌物質の社会性行動調節作用の遺伝学的・生物学的および脳神経回路的な基盤について、総合的研究を行ってきた。

・動物実験モデルを用いた社会性認識分子の研究：動物実験モデルを用いて、オキシトシンやバ

ソプレシンの作用システムを社会性行動障害の治療に応用する科学的根拠を解明してきた。特に、独自のモデルとしてCD38遺伝子欠損マウスで観察される養育行動異常を対象としている。

- ・オキシトシンやバソプレシンの誘導体化合物を自閉スペクトラム症の症状改善薬として応用する科学的根拠を、動物実験モデルを用いて明らかにする。特に、末梢投与オキシトシンの脳血液関門透過の分子機構の解明、オキシトシン結合タンパク質の同定、および正確な血中オキシトシン濃度測定法の開発を行う。加えて、嗅覚系から入力された社会情報の脳内情報処理神経回路を解明し、薬物開発時の評価系に応用する。新規オキシトシン誘導体化合物の前（非）臨床試験として、社会性障害を表現する自閉スペクトラム症モデルマウスでの *in vivo* での薬物効果や体内動態実験を実施する。
- ・バイオマーカーの探索：臨床・社会実装研究部門と協力しながら、得られた臨床検体をもとに、自閉スペクトラム症の病態解明の手がかり、あるいは診断・治療の指標となるマーカー（遺伝子多型、微量生理活性物質、自己抗体等）の発見を目指す。

② 臨床・社会実装研究部門

2013年に金沢大学が提案した課題「脳の個性を生かした子どもの健やかなこころの育成：特異から得意へのパラダイムシフト」が国家プロジェクトCOI STREAM サテライトに採択され、連合大学院金沢校が大阪大学とともにこれを担って。さらに2017年からは、JST 戦略的研究推進事業CREST「脳領域／個体／集団間のインタラクション創発原理の解明と適用」の課題「個体内／個体間グループ」に採択された。

自閉スペクトラム症の早期診断システムの開発を目的としてバンビプランを開始し、研究に必要な子どもの発達に関する調査への協力を広く呼びかけてきた。世界で唯一、金沢大学が保有する親子同時脳磁計（MEG）測定システムを活用し、世界で初となる、親子が見つめ合っている状況下での脳機能測定が可能になった。目指すべき将来のビジョンは、幼児から成人までが最適な介入により潜在力を発揮し、能力を活かすことが可能な「正のスパイラル誘導社会」である。その実現のため、幼児用MEGによる個性の「見える化」を出発点として下記の主要課題に取り組んできた。

- ・MEGによる脳の発達の可視化：ワーキングメモリや社会性を指標として、幼児からの脳の発達過程を「見える化」してきた。言語発達にかかわる脳の指標や自閉スペクトラム症児における社会性の指標となる脳のネットワーク、世界で唯一金沢大学が保有している親子同時MEG測定システムによる親子関係の脳指数、自閉スペクトラム症の多動性にかかわる脳内指標を明らかにしてきた。
- ・ウェアラブルセンサを活用した発達要因の解析：ウェアラブルセンサを活用し、幼児のワーキングメモリや社会性の発達に必要な要因を検討してきた。
- ・ロボットによる社会性発達促進研究の推進：米国ヴァンダービルト大学と交流しつつ、ロボットが自閉スペクトラム症者にとって親和性の高い要素が多いことを示してきた。
- ・ワーキングメモリ強化のための刺激条件の最適化：成人を対象とし、経頭蓋直流電流刺激（tDCS）による脳の賦活に関する臨床試験を実施した。

③ 文理融合・地域支援部門

自閉スペクトラム症児の語用能力に関わる発達を中心に、以下の研究を行ってきた。

- ・子どものコミュニケーションに関するビッグデータの解析：子どものコミュニケーションチェックリスト日本語版のビッグデータを解析し、量的なコミュニケーション障害の存在、コミュニケーション障害の連続性を、GCC (General Communication Competence) およびSIDC (Social Interactive Deviance Composite) の値により検証した。
- ・プロソディについての研究：自閉スペクトラム症児のプロソディ理解についてMEGを用いた計測を行うとともに、コンピュータタスクへの反応を測定し、プロソディに焦点をあてた語用論発達評価法を開発する。
- ・語用論発達評価法の開発：コミュニケーション障害の専門家（小中学校のきこえとことばの教室担当者）を対象とする語用障害のアンケート調査を行い、語用論発達評価法に搭載すべき下位項目を同定する。

3. 教育

①連合大学院小児発達学研究科

当研究センターは、大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究科（連合大学院小児発達学研究科）金沢校として大学院教育（後期3年のみの博士課程）を担っている。その使命は、「子どものこころと脳の発達、およびその障がいに関する高度な知識、技能を修得し、既存の領域を超えた新しい学際領域で子どものこころの問題に対して科学的な視点で対処できる人材を育成すること」である。

連合大学院小児発達学研究科金沢校全体として「こころの相互認知科学講座」を担当し、その中に5つの研究領域（社会認知生物学、コミュニケーション支援学、高次脳機能学、協調運動障害学および社会神経科学）を含む（表1）。導入科目、演習科目および高度専門科目からなる教育・研究指導にあたっては、専任教員だけではなく、兼任教員として医薬保健研究域、人間社会研究域、疾患モデル総合研究センター（旧学際科学実験センター）、保健管理センター、学外の医療・行政・教育機関で活躍している多くの方々のご参加を仰ぎ、内容を充実させてきた。

担当5大学全体として毎年約15名の入学者を受け入れている。2018-2021年度は14名が当研究科金沢校に入学した。

②医学類卒前教育

当研究センターは医学類の卒前教育にも参加しており、基礎研究室配属およびMRT (Medical Research Training) プログラムコースの学生を受け入れている。試薬の調製等から始め、スタッフの実際の研究の流れに沿ってオーソドックスな実験方法（DNA塩基配列決定、免疫組織染色、酵素免疫測定、動物の社会性行動解析など）を体験してもらっている。併せて、毎週水曜日午前中の論文抄読会と研究進捗発表を通じ、神経科学の基本的な知識、研究への取り組み方および論理的思考が身につくように努めており、最終目標を国際学術誌での発表に置いている。

2018-2021年度は、16名の基礎配属学生と1名のMRT学生を受け入れ、5名が論文の共著者になった。

③ナノ精密医学・理工学卓越大学院

理工学学生のラボ・ローテーションを担当している。MEG等を用いて得られた脳機能・構造デー

タと個人の行動指標・行動的特徴及びゲノム解析データとの関連性について検討している。

4. 社会貢献活動

①自閉症サイエンスカフェ『カフェで語ろう!!!自閉症』

自閉スペクトラム症の当事者、家族、一般市民、療育・支援の専門家および連合大学院金沢校教員が集まり、自由な雑談から科学的な疑問まで、様々な情報交換が行われている。現在は奇数月22日に毎回2時間程度、金沢市内の会場で20名程度の参加を得ている。本活動は2018年度で10年目に入った。(URL：<https://kodomokokoro.w3.kanazawa-u.ac.jp/event/cafe.html>)

②市民公開型学術集会「金沢大学子どものころサミット」

第4回金沢大学子どものころサミットを、2017年11月30日(木)から12月2日(土)にかけて、金沢大学宝町キャンパスにおいて開催した。基礎医学研究者、臨床医、理工系研究者、小中学校の教諭、教育委員会関係者、文部科学省関係者、発達障がいの当事者とご家族、市議会議員など、異なる立場の方々が集まり、子どものころの発達と健康に関する学術講演と活発な討論を行ってきた。しかしながら、2018年以降は新型コロナウイルス感染症流行のため、開催が延期されている。

③世界自閉症啓発デー Light It Up in 金沢

国連が定めた「世界自閉症啓発デー」である毎年4月2日に開催され、当研究センターも主催組織の一員として参加してきた。自閉症啓発の一環として、金沢城石川門を自閉症のテーマカラーである青色にライトアップし、参加者は青色の衣服を身につけて集まる。多くの人々に自閉症を理解していただくきっかけとなることを趣旨としている。

④自助グループの活動、セミナーの後援

アスペの会石川などの認定NPO法人の活動に一貫して貢献してきた。また、同NPO法人が運営する放課後等デイサービス事業所「放課後倶楽部フロンティア」の活動も牽引してきた。さらに同NPO法人が開催するセミナーに協力してきた。

5. 今後の課題

2018年に当研究センターおよび連合大学院小児発達学研究科金沢校は発足後10年を迎えたが、子どものころの問題解決に向けた社会要請は高まる一方である。

今後当研究センターが果たすべき役割は、学内の他部局および連合大学院担当5大学との連携を一層強化し、多岐にわたる課題に対応することである。同時に、発達障がいの国際的な研究ネットワーク構築の拠点として定着し、欧米の研究・教育拠点と比肩しうる共同利用・共同研究の拠点になるように向上しなければならない。

また、これまで連合大学院小児発達学研究科の入学生は教育・福祉の現場の経験者が多かった。この点はリカレント(recurrent)教育という意味から望ましく、社会貢献上の意義も大きかった。しかしながら、大学院生の平均年齢が高くなり、先端的な研究を担う若手研究者の育成が不充分であった感も否めない。今後入学する大学院生の一層多様化と教育研究プログラムの改善を進め、当研究センターおよび連合大学院小児発達学研究科金沢校の存在価値を高める必要がある。

(文責：横山 茂)

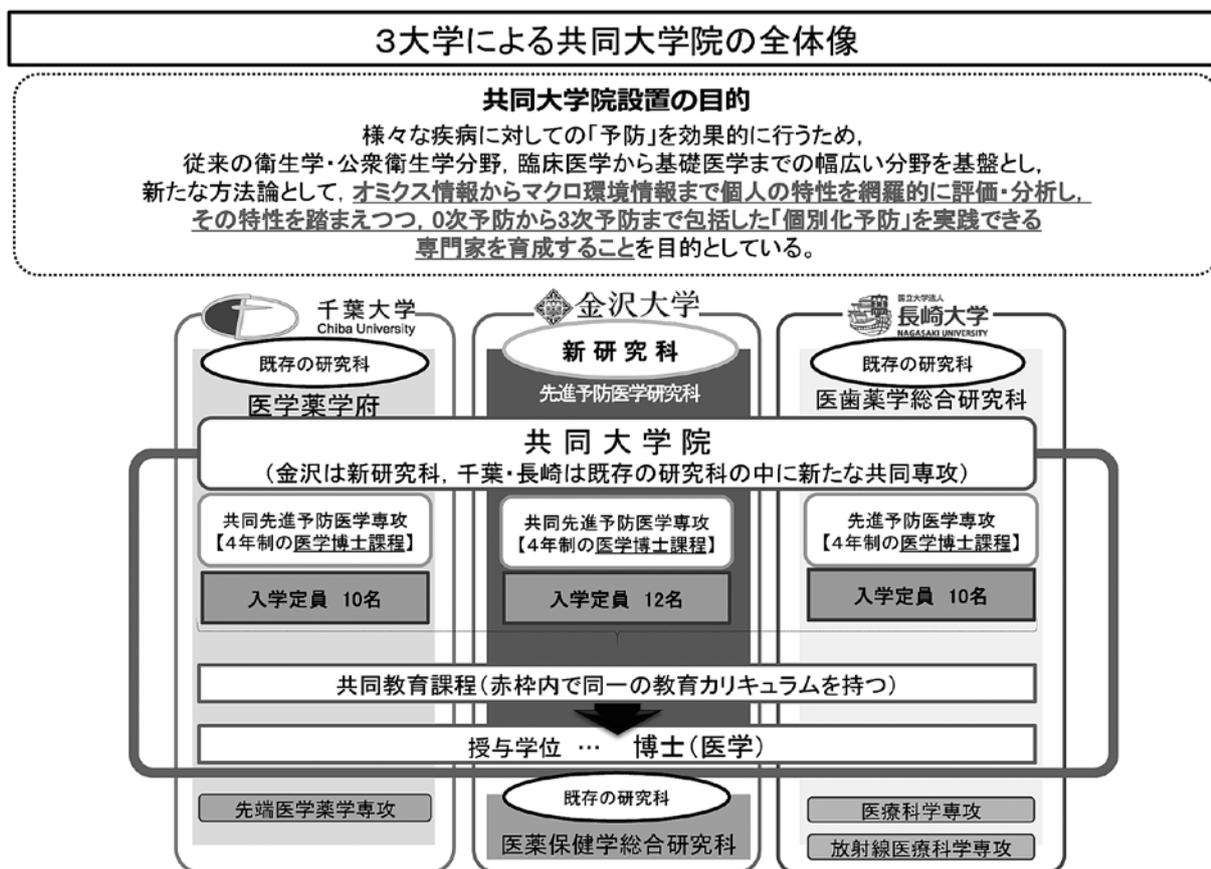
先進予防医学共同専攻

(金沢大学先進予防医学研究科に平成 28 年 4 月開講)

1. 先進予防医学共同専攻の概略

先進予防医学共同専攻は、従来の衛生学・公衆衛生学分野を基盤とし、オミクス情報からマクロ環境情報まで個人と環境の特性を網羅的に分析・評価し、0次予防から3次予防までを包括して個別化予防を目指す「先進予防医学」を実践できる専門家を育成することを目的とし、千葉大学、金沢大学、長崎大学の3大学によって設置された共同教育課程である。

この目的を達成するため、千葉大学・金沢大学・長崎大学の3大学による共同教育課程として「先進予防医学共同専攻（医学博士課程）」が千葉大学大学院医学薬学府、金沢大学大学院先進予防医学研究科、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科にそれぞれ設置された（以下図参照）。



共同教育課程は、4年制の博士課程のみであり、各大学が共同で大学院教育課程を編成し、実施している。先進予防医学共同専攻の入学定員は、金沢大学においては12名、千葉大学および長崎大学においては各10名の、計32名となっている。共同教育課程の主な特徴は次の通りである。

- ① 共同教育課程を構成する大学（千葉大学、金沢大学および長崎大学）の各大学の連名により学位が授与される。修了には、それぞれの構成大学において10単位以上を修得する必要がある。

- ② 学生は、主指導教員（主として研究指導を担当する専任教員）が所属する構成大学に本籍（学籍）を置き、主指導教員1名および他の構成大学からの副指導教員各1名による計3名の複数指導教員体制により教育研究指導を受ける。
- ③ 学生は、構成大学の図書館等の施設を利用することができる。
- ④ メディアを利用した遠隔授業により、構成大学で開講する講義を本籍（学籍）を置く大学から受講することができる。

2. 育成する人材

先進予防医学共同専攻においては、従来の衛生学・公衆衛生学分野を基盤とし、オミクス情報からマクロ環境情報まで個人や環境の特性を網羅的に分析・評価し、教育研究分野や医療分野等で、0次予防から3次予防まで包括した「個別化予防」を実践できる人材を育成する。

- ① 「個別化予防」を実践するために必要な基盤整備ができる先進予防医学研究者・教育者

「個別化予防」を実践できる専門家として、各自治体等との緊密な連携のもと、住民や病院のデータを基にコホートを立ち上げ、住民や患者に対する十分な説明と理解のもと、健康、医療、福祉、環境等に係るデータベースを構築できる者。また、そのデータベースを管理・運営し、統計学的な解析を駆使することにより、新しい「個別化予防」方法の開発・改良等にも携わることができる者。

- ② 疾患の早期診断法やスクリーニング法により先進予防医学の方法論を臨床現場に応用できる臨床医・薬剤師

「個別化予防」を実践できる専門家として、予防と治療を一体化させた医療を提供できる、あるいは薬剤による副作用を未然に防ぐ方法を提供できる者。すなわち、疾患の治療においては、疾患の特性や個人の特性に応じた「個別化治療」に「予防」の観点を組み入れ、疾患の早期診断法やスクリーニング法を開発し、疾患の発症や悪化、再発の予防を含めた医療を実践できる者。

このほか、医療系の職場や保健行政等の職場などで経験を積む社会人についても積極的に受け入れ、先進予防医学の方法論を修得した上で、自己の職場を基軸とした医療現場・社会において「個別化予防」を実践できる人材を育成する。また、社会人の受講を考慮し、大学院設置基準第14条により、夜間その他特定の時間又は時期において、授業又は研究指導を行うことを可能としている（14条特例）。

■入学者の受入れ方針（アドミッション・ポリシー）

従来の衛生学・公衆衛生学分野を基盤とし、新たな方法論として、オミクス情報からマクロ環境情報まで個人と環境の特性を網羅的に分析・評価し、0次予防から3次予防までを包括して個別化予防を目指す「先進予防医学」を実践できる専門家を育成することを目的として、次のような学生を求めている。

- ① 幅広い視野と創造性、自立性、倫理観を備えて、人の健康に強い関心と研究への意欲を持つ人
- ② 社会人として医療系の職場や保健行政等の職場などで経験を積み、自己の職場を基軸とした「個別化予防」を実践したい人

選抜の基本方針としては、筆記試験では「人の健康に係る基礎的な知識・英語能力を有するか」を、また面接試験（専攻科目）では「本共同専攻が求める人材に必要な基礎的な素養を有するか」

を確認し、高度な知見と技術を身に付けるための十分な素養を有しているかを総合的に判定し選抜を行っている。

■教育課程の編成及び実施に関する方針（カリキュラム・ポリシー）

高度な知見・技術を修得し、それを実践できる能力を身に付けさせるよう、次のようなカリキュラムを構成している。

- ① 先進予防医学の基盤となる「医療統計学・疫学」「生命倫理」「環境と遺伝」といった学問基盤に関する科目群を設けるとともに、非医療系分野からの入学者には、基本的な医学知識を修得する科目を必修修させる。
- ② 0次予防から3次予防までを包括した「個別化予防」を実践するための方法論を修得させるために、「オミクス解析」「情報医工学」「マクロ環境」等の科目群を設けている。
- ③ 複雑化した医療現場・社会の課題解決に向け、修得した専門知識を活用し、実践できる力を身に付けさせるために、国内・海外の多様なフィールド実習の科目群を設けている。
- ④ 学位論文作成においては、知識の修得段階に応じた研究力を強化する科目を含め、構成大学の教員が体系的な研究指導を行う。

■修了認定に関する方針（ディプロマ・ポリシー）

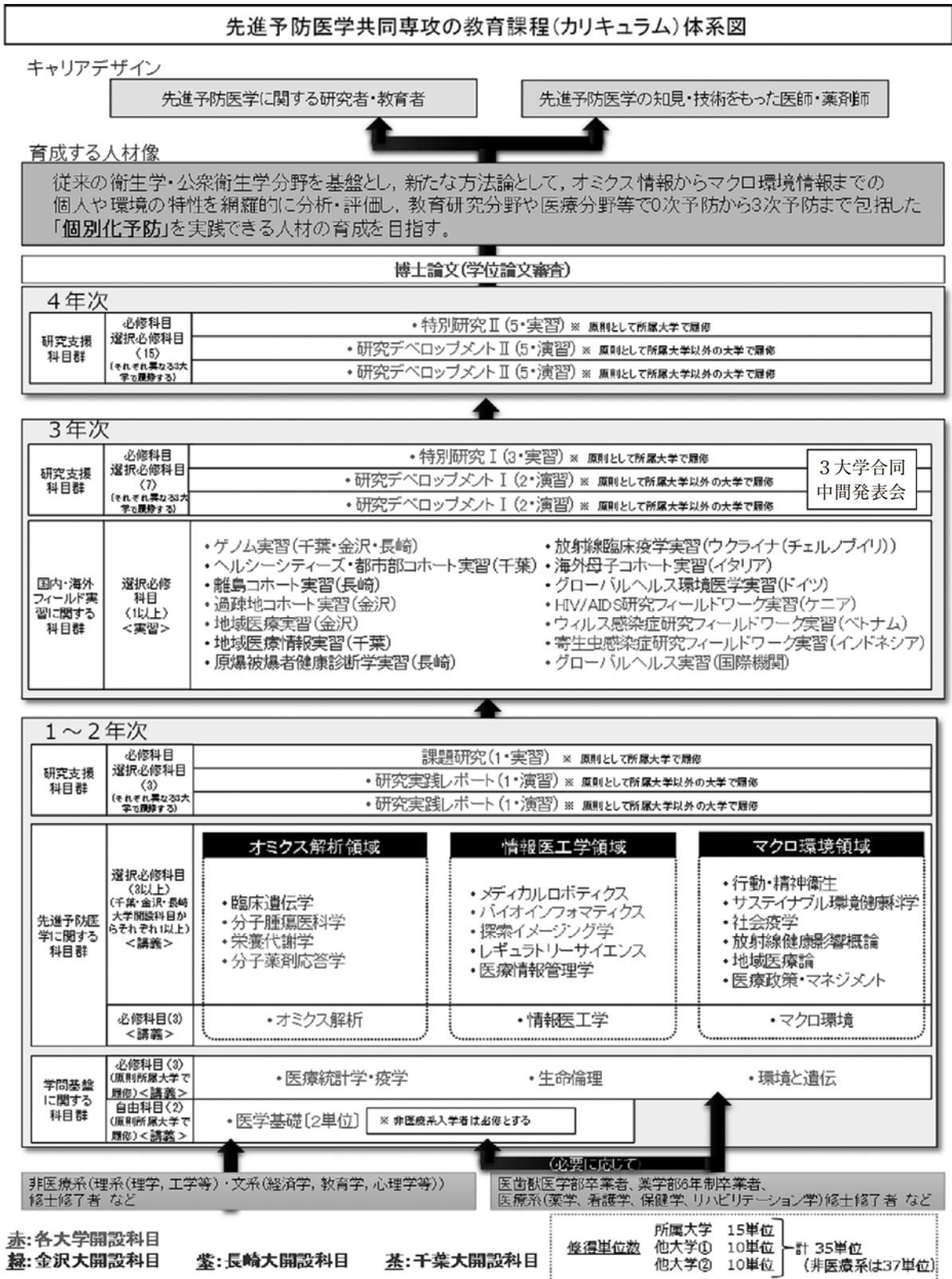
次にあげる学習成果に到達し、所定の単位を修得し、さらに博士論文の審査及び最終試験に合格した者に博士（医学）の学位を授与する。

学習成果（到達目標）

- ① 個人や環境の特性を網羅的に分析・評価し、0次予防から3次予防までを包括して個別化予防を目指す「先進予防医学」を実践することができる。
- ② 「先進予防医学」を実践し、多様で複雑化する医療現場・社会において生じている様々な課題を、高度な知見と技術をもって、解決に導くことができる能力を身に付けている。

3. 教育課程の編成

先進予防医学共同専攻の教育課程（カリキュラム）の体系図を以下に示す。



目指す人材を育成するため、4つの科目群（学問基盤に関する科目群、先進予防医学に関する科目群、研究支援科目群、国内・海外フィールド実習に関する科目群）を設け、体系的な科目履修が可能となるような構成を整えている（前ページ体系図参照）。

まず、「学問基盤に関する科目群」として、「医学基礎」「医療統計学・疫学」「生命倫理」「環境と遺伝」を設け、続いて「先進予防医学に関する科目群」として、「オミクス解析」「情報医工学」「マクロ環境」を設けており、1～2年次における必修科目として位置付けている。これによりオミクス情報からマクロ環境情報までの個人の特性を網羅的に分析・評価できるための基盤を修得させる。

「先進予防医学に関する科目群」では、各論に当たる科目として、オミクス解析領域では「臨床遺伝学」「分子腫瘍医学」「栄養代謝学」「分子薬剤応答学」を、情報医工学領域では「メディカルロボティクス」「バイオインフォマティクス」「探索イメージング学」「レギュラトリーサイエンス」「医療情報管理学」を、マクロ環境領域では「行動・精神衛生」「サステナブル環境健康科学」「社会疫学」「放射線健康影響概論」「地域医療論」「医療政策・マネジメント」を開講し、学生のキャリアデザインに応じた実践的な知識と能力を培うことを可能とする。併せて研究支援のため、2年次において「課題研究」と「研究実践レポート」の履修を必須とし、研究課題の設定と、研究立案能力や研究遂行力を養うための基礎的な素養を修得させる。

3年次においては、修得した専門知識を活用し、実践できる力を身に付けさせるため、国内・海外の多様なフィールドにおいて実習させる。実習では、3大学の強みを相乗的に活用し、国内では「ゲノム実習」「地域医療実習」「地域医療情報実習」「ヘルシーシティーズ・都市部コホート実習」「離島コホート実習」「過疎地コホート実習」「原爆被爆者健康診断学実習」、国外では「放射線臨床疫学実習」（ウクライナ（チェルノブイリ））、「海外母子コホート実習」（イタリア）、「ウイルス感染症研究フィールドワーク実習」（ベトナム）、「寄生虫感染症研究フィールドワーク実習」（インドネシア）、「HIV/AIDS研究フィールドワーク実習」（ケニア）、「グローバルヘルス環境医学実習」（ドイツ）、「グローバルヘルス実習（国際機関）」を実施している。

同時に、3年次から4年次にかけて、「研究デベロップメント」および「特別研究」を必須とし、学生ごとに設定した研究課題に基づき、研究を遂行する。「研究デベロップメント」では、指導教員以外の教員からレビューを得、研究立案および研究遂行に関する多面的な視点を学び、「特別研究」では、指導教員とともに、多面的な視点からなされた指摘や意見に関する解決案を模索し、研究を発展的にブラッシュアップしながら、最終的には学位論文の完成を目指す。なお、研究指導に関しては、学生が修得してきた授業や、涵養してきた素養と有機的に関連しながら、より高いレベルでの研究および論文作成が行えるよう、構成大学の教員が連携し、学生ごとの進捗確認を行いながら、体系的に実施している。特に3年次においては、学生が研究の進捗・成果を発表し、主指導教員および副指導教員が評価・助言を行う「3大学合同中間発表会」を設けている。

4. 教員組織の編成

先進予防医学共同専攻の教育課程を担当する教員組織は、各専任教員のほか、各構成大学の関連組織から兼任で参画する教員（非常勤講師を含む）により構成される。平成28年4月の開設時における専任教員数は、千葉大学20名、金沢大学27名、長崎大学22（合計69名）であった。

オミクス情報からマクロ情報まで個人や環境の特性を網羅的に分析・評価し、0次予防から3次予防までを包括した「個別化予防」を実践できる人材を育成するため、4つの科目群（学問基盤に

第1章 医学系の現状と課題

関する科目群，先進予防医学に関する科目群，研究支援科目群，国内・海外フィールド実習に関する科目群）からなる教育課程を編成し，既存の予防医学分野では必ずしも包含していない分野の科目を設けている。そのため，各大学の強み・特色を生かし，衛生学，公衆衛生学，環境医学に関する分野だけではなく，基礎医学から臨床医学まで，十分な研究実績をもつ教員が，幅広く参画している。下表にまとめたように，本学の先進予防医学共同専攻においては，2021年12月現在，4領域22研究分野ならびに1寄附講座が設置されている。

研究分野一覧

領域	研究分野	指導教員
生体システム領域	核医分子イメージング学	瀧 淳一 准教授
	疾患幹細胞学	平尾 敦 教授
	腫瘍遺伝学	大島 正伸 教授
	腎病態統御学	原 章規 准教授
	システム生物学	金子 周一 教授
	循環予防医学	多田 隼人 助教
代謝領域	代謝生理学	井上 啓 教授
	栄養代謝学	山下 竜也 准教授
	薬物動態安全性学	中嶋 美紀 教授
	包括的代謝学	篁 俊成 教授
	革新ゲノム情報学	田嶋 敦 教授
高次機能領域	分子免疫学	倉知 慎 教授
	認知症先制医療学	濱口 毅 准教授
	免疫生体防御学	華山 力成 教授
	機能解剖学	尾崎 紀之 教授
	運動器制御学	土屋 弘行 教授
微生物・環境領域	ウイルス感染症制御学	畢 袖晴 助教
	寄生虫感染症制御学	所 正治 准教授
	公衆衛生学	中村 裕之 教授
	共生微生物学	鷹取 元 助教
	環境生体分子応答学	出村 昌史 准教授
	国際保健学	石崎 有澄美 准教授
寄附講座	機能画像人工知能学	中嶋 憲一 特任教授

5. 共同専攻における大学院教育の現状

(1) 入学者数

平成28年度に入学者受け入れを開始して以降、本学の先進予防医学共同専攻への入学者数は、令和3年度を除き12名の定員を充足している。受入れ開始当初は入学者全員が社会人大学院生であったが、令和3年度においては社会人大学院生が入学者に占める割合は55%に低減している。なお、令和3年度までに7名が長期履修制度を利用している。

入学者の内訳としては、非医師の割合が令和3年度には55%までに達している。また、令和3年度には入学者に占める留学生の割合が46%まで増加し、共同専攻の海外における認知度が上昇している傾向がうかがわれる。

(2) 修了者数と進路

先進予防医学共同専攻においては、令和2年3月に第1期生が標準修業年限での課程修了を迎えた。令和元年度以降、3大学共同専攻全体での各年度の修了者数は17人～21で増加傾向にある。そのうち、早期修了者(在学3年以上4年未満)の占める割合は17%～38%で推移している。また、標準年限修了者の割合は62%～89%であった。

修了者の進路については、3大学共同専攻全体として、大学・研究機関で博士研究員もしくは教員として研究に関わる進路を取った修了生と大学病院を除く医療機関もしくは企業に就職する修了生は、それぞれ全体の半数程度であった。このことは、本共同専攻の理念を共有した専門的研究者と実務家の育成が順調に達成されつつあることを示している。

(3) 特記すべき教育プログラム

大学院自然科学研究科、医薬保健学総合研究科、先進予防医学研究科および新学術創成研究科を対象とする卓越大学院プログラム「ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム」において、人類の健康基盤構築のためのイノベーションを起こしうる卓越した博士人材を育成するための教育プログラムを提供している。令和2年度から本研究科の学生が参加しており、令和3年度までに合計4名の学生がプログラムに参加している。

また、国費外国人留学生優先配置プログラム「ロシア・東アジア地域をつなぐ先制医療リーダー育成プログラム」において、環境要因と遺伝要因の相互作用、疾患との関連を解明し、先制医療の研究を行う医学研究者、それらの知見を利用して先制医療に必要な画像診断法、バイオマーカー、治療薬剤等のツールを開発し、先進医療の実践につなげる高度医療人を育成するための教育プログラムを提供している。大学院医薬保健学総合研究科博士課程・博士後期課程および先進予防医学研究科の2研究科・5専攻横断型の科目構成となっており、体系化されたカリキュラムにより、標準修業年限内に外国人留学生及び日本人学生に学位を取得させることを目指している。本研究科においても令和元年度から学生の受け入れを開始し、これまでに国費・私費合わせて8名の留学生を受け入れている。

(4) 点検評価と教育方法改善

学生による授業評価は、本学で開講する「環境と遺伝」「医療統計学・疫学」「生命倫理」「オミクス解析」および「分子腫瘍医学」等の科目を対象とし、年度ごとに授業評価アンケートとして

第1章 医学系の現状と課題

実施している。アンケート結果は、令和3年度からは授業担当教員に対しては常時公開し、教員が授業・シラバスの改善を効果的に実施できるようにしている。また、アカンサスポータルを活用し、修了生に対するアンケートも実施している。教育方法改善の1つとして、外国人留学生数の増加等に対応し、シラバスならびにeラーニング教材の英語化を実施した。

令和3年4月に共同専攻設置5周年を迎えたことを契機に、令和3年度に3大学の教職員からなる自己点検・評価報告書編集委員会を組織し、教育水準の維持向上を図り、今後の教育活動等の改善に活用すべく、本共同専攻の教育の目標および内容、教育の内容・方法の改善を図るための研修および研究活動、本共同専攻の施設・設備ならびに教育効果を主な評価項目とした自己点検・評価(2016～2021年度)を実施する予定である。あわせて、本共同専攻の自己点検・評価結果に基づく外部評価の実施を予定している。自己点検・評価結果および外部評価結果はそれぞれ報告書として公開する予定である。

FD活動については、専任教員は、それぞれが属する系で定期的に行われるFD研修会に参加するとともに、3大学合同で実施している共同専攻FD研修会にも積極的に参加している。

(文責 田嶋 敦)

管理運営

ア) 管理運営上の組織

医薬保健研究（学）域の管理運営組織は、医薬保健研究域長、医学系長、薬学系長及び保健学系長のほか、教育研究会議（代議員会）、医学系会議等の系会議及び医学類会議等の学類会議で構成されている。

医薬保健研究（学）域長は、教育研究会議（代議員会）を主宰するほか、複数系の委員が所属する安全衛生委員会等も主宰する。

医薬保健研究域の教育研究会議（代議員会）は、医薬保健研究（学）域の管理運営、教育及び研究に関する重要事項を審議する機関であり、域長のほか、医薬保健学総合研究科長、先進予防医学研究科長、各系（学類）長、副系長及び3名の教授を含めた計16名の委員で組織されている。

医薬保健研究域の管理運営業務及び教育研究等の支援業務は、医薬保健系事務部が所掌している。また、令和3年11月に医学学務係に医学大学院係を統合し、医薬科学学務係と2つの係体制とし業務改善を図った。

医学系の管理運営組織は、医学系長、医学類長及び副系長6人（総務・評価・国際、教務、入試・学生募集、学生支援、研究【基礎】、研究【臨床】）のほか、医学博士課程委員会及び医科学修士課程委員会、医学系会議、医学類会議、医学系運営委員会等で構成されている。

医学系長は、医学系会議、医学系運営委員会等、主に管理に係る委員会を主宰し、医薬保健学総合研究科長は、医薬保健学総合研究科会議代議員会、医学博士課程委員会、医科学修士課程委員会及び大学院医薬保健学総合研究科医学専攻、医科学専攻・大学院先進予防医学研究科先進予防医学共同専攻合同運営委員会を、先進予防医学研究科長は、先進予防医学研究科会議を主宰している。また、医学類長は、医学類会議を主宰している。

医学系会議は、医学系の管理運営及び研究に関する重要事項を審議する機関であり、医学類会議は、医学類の教育に関する重要事項を審議する機関である。両会議とも、医学系長、医学類長のほか、附属病院長並びに医学系及び附属病院の教授の計42名（令和4年4月1日）で組織されている。月1回以上開催され、医学系・医学類の管理運営、人事、財務、教育、研究全般に関する審議、意見交換等を行っている。

医学系及び医学類の管理運営業務及び教育研究等の支援業務には、医薬保健系事務部総務課、会計課及び学生課並びに医学系所属の技術職員が従事している。

イ) ニーズの把握

学生のニーズについては、「学生授業アンケート」、「カリキュラム委員会」、医学教育IR室「フォーカス・グループ・インタビュー」、「金沢大学留学生懇談会」等の実施とともに、学務係窓口においても随時学生の意見、要望等の把握に努めている。反映例としては、カリキュラム改善の他、自学自習の場として、講義室や多目的室等の開放、公認サークルへの備品の貸与等を行っており、課外活動も含め、可能な限り学生の要望に応えられるよう努めている。教員のニーズについては、医学系会議、医学類会議の中で把握し、管理運営に反映している。また、個別の課題の必要性に応じ説明会等を開催し、その場においても意見の聴取を行っている。

ウ) 自己点検評価

医薬保健研究域では、定期的に自己点検評価を実施しており、医学系では系全体の現状と課題並びに各講座別概要及び業績を評価項目に挙げている。また、自己点検評価の結果は「教育と研究の歩み」というタイトルで取りまとめホームページ上に公開している。

(文責 杉山 和久)

施設・設備

ア) 施設の概要

宝町キャンパスの医学系に係る部分の土地面積は 58,295㎡、建物床面積は 55,196㎡である。

イ) 研究環境の整備

令和2年度に医学類G棟1階に新型コロナウイルス関連の研究を行うことができるBSL-3対応研究設備を整備した。また、令和2年度から令和4年度にかけて文部科学省の先端研究設備整備補助事業により遠隔地からの研究や研究の自動化が可能な共用研究設備・機器を教育研究支援センターに整備した。

ウ) コロナ禍における講義室等の整備

新型コロナウイルス感染症が世界的に流行し、感染防止対策を講じることで講義室の収容人数が50%程度と1つの講義室に1学年全員の収容が不可となり、オンライン授業を余儀なくされた。これを機にWebClassやWeb会議ツール等を活用した授業オンライン化(オンデマンド型やリアルタイム配信型)が進んだ一方、オンライン化に適さない実習科目等への対応や自宅で授業を受ける学生が友人を作る機会がない等、コミュニケーション不足が問題となった。そのため、コロナ禍での対面授業に対応すべく、隣接する第1講義室と第2講義室、第3講義室と第4講義室を改修して、主講義室で行う授業のスライドや教員の音声を副講義室でも同時に視聴可能とし、1学年を2講義室に分散して対面授業を実施できる設備を整えた。これにより、講義室が不足する対応として、感染対策を講じた上でも1学年を収容出来る十全講堂を授業に活用するため、出席管理端末の設置やプロジェクター等の更新を行った。

エ) 自主的学習環境の整備

学生の自学自習の場として、講義室(3室)、多目的室(7室)、チュートリアル室(5室)、医学図書館の自習室(1室)、医学部記念館(3室)および医学類福利施設学生自習室(1室)を開放している。

(文責 杉山 和久)

金沢大学学生医学研究推進臼井奨学金の実績

1 目的

臼井奨学金は、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科、金沢大学大学院先進予防医学研究科及び金沢大学医薬保健学域医学類で学ぶ正規生（日本人学生）が海外における諸活動や国内で医学研究を進める際、奨学金を支給又は表彰することによって、学生の研究活動等を促進するとともに、その成果を高めることを目的として、平成 28 年度に設立された。

臼井奨学金は、医療法人明徳会静岡医療科学専門大学校理事長兼十全記念病院院長 臼井溢氏からのご寄付により行われ、学生が海外で医学の活動を行うきっかけをつくり、将来、臆することなく海外を活動の場とし、海外研究者と積極的に国際交流を図るグローバル人材に成長すること、また、国内において学生が優れた研究活動の成果を挙げ、それを基礎として、優れた研究者や医療人となることが期待されている。

2 臼井奨学金の種類等

(1) 大学院学生の研究としての海外医学活動推進奨学金（一つの年度において、総額 20 万円を上限とする。また、一つの年度において 1 人 1 回限りとする。）

対象学生	条件・区分	支給額・件数	他の奨学金との併給
大学院の正規生	海外研究（海外での活動開始から活動終了までの期間が 14 日以上）の渡航	10 万円／件 （前期 1 件，後期 1 件を基本とし，最大 2 件とする。）	併給可能（他の奨学金等において併給制限がある場合は，調整する。）

(2) 大学院学生の研究成果の学会発表としての海外医学活動推進奨学金（一つの年度において、総額 50 万円を上限とする。）

対象学生	条件・区分	支給額・件数	他の奨学金との併給
大学院の正規生	自ら（自分たち）の研究成果を口頭発表する場合（海外での活動期間を問わない。同一学会で 2 件を上限）・応募多数の場合は，研究の評価の高いものを選考する。	5 万円／件 （前期 5 件，後期 5 件を基本とし，最大 10 件とする。）	併給可能（他の奨学金等において併給制限がある場合は，調整する。）

(3) 大学院学生による研究論文の国際学会賞受賞に対して研究推進奨学金（一つの年度において、総額 30 万円を上限とする。）

対象学生	条件・区分	支給額・件数	他の奨学金との併給
大学院の正規生	筆頭論文が国際学会の賞を受賞した場合	10 万円／件 （年間 3 件程度とする。）	併給可能（他の奨学金等において併給制限がある場合は，調整する。）

第1章 医学系の現状と課題

(4) 学士課程学生の授業としての海外医学活動推進奨学金（一つの年度において、総額50万円を限度とする。）

対象学生	条件・区分	支給額・件数	他の奨学金との併給
学類の正規生	次の正規の授業として海外で学習するもの（海外での活動開始から活動終了までの期間が14日以上の日程の渡航） ・応用基礎配属 ・応用臨床実習（クリニカル・クラークシップ） ・基礎研究室配属 ・医学研究特設プログラム ・BSL（臨床実習） ・医学英語	10万円／件（年間5件程度とする。）	併給可能（他の奨学金等において併給制限がある場合は、調整する。）

(5) 学士課程学生の研究成果の学会発表に対して研究推進奨学金（一つの年度において、総額50万円を上限とする。）

対象学生	条件・区分	支給額	他の奨学金との併給
学類の正規生	自ら（自分たち）の研究成果を口頭発表する場合（同一学会で2件を上限）・応募多数の場合は、研究の評価の高いものを選考する。	5万円／件（前期5件、後期5件を基本）	併給可能（他の奨学金等において併給制限がある場合は、調整する。）

上の(1)～(5)及び「3 学士課程学生の表彰」(4ページ)における支給総額が予算額(約200万円)に満たない場合は、残額を(6)の支給に充てる。

(6) 大学院学生又は学士課程学生で「トビタテ！留学JAPAN日本代表プログラム」不採択計画を私費で実行する場合の海外医学活動奨励奨学金（予算の範囲内で1件10万円）

対象学生	条件・区分	支給額	他の奨学金との併給
トビタテの採択を受けず、留学する大学院又は学士課程の学生	官民共同海外留学支援制度「トビタテ！留学JAPAN日本代表プログラム」に応募したが二次審査で不採択となってしまった場合で、かつ、計画した海外留学を実行する場合	10万円／件〔(1)～(5)及び「3 学士課程学生の表彰」の残金の範囲内〕	併給可能（他の奨学金等において併給制限がある場合は、調整する。）

3 学士課程学生の表彰

学士課程学生の優れた研究成果に対し「臼井医学研究賞」を授与

対象学生	条件・区分	賞品等	他の奨学金との併願
学類の正規生（6年生）	学士課程学生で在学中の優れた研究成果（論文、学会発表、受賞等）を上げた者に対し、「臼井医学研究賞」を授与する。	表彰盾、図書券（3万円）／3件程度	併願可能

4 採用実績

白井海外医学活動奨励一時金 受給者一覧

(1) 大学院の研究としての海外医学活動奨励一時金

条件・区分：大学院生の海外研究(海外での活動開始から活動終了までの期間が14日以上の渡航)
 支給額・件数：10万円/件(前期1件, 後期1件を基本とし, 最大2件), 一つの年度において
 1人1回限り

No.	課程	専攻	学年	海外活動期間	日数	活動する大学・研究機関等	支給額
平成28年度	修士	医科学	1	平成28年6月1日～平成28年6月24日	24日間	英国ジェンナー研究所(オックスフォード大学)	10万円
	博士	がん医科学	2	平成28年9月1日～平成28年10月25日	55日間	Department of Nuclear Medicine, University of Würzburg	10万円
平成29年度	博士	循環医科学	4	平成29年8月1日～平成31年7月26日	725日間	ハーバード大学・Brigham and women's Hospital 循環器内科	10万円
平成30年度	博士	がん医科学	4	平成30年9月9日 平成30年9月29日	21日間	リヨン大学(フランス)、ローストック大学(ドイツ)、ベルン大学(スイス)	10万円
	博士	医学	3	平成30年4月16日 平成32年2月28日	684日間	リヴァプールの大学(イギリス)、トランスレーショナル医学研究所	10万円

(2) 大学院生の研究成果の学会発表としての海外医学活動奨励一時金

条件・区分：自ら(自分たち)の研究成果を口頭発表する場合(海外での活動期間を問わない)
 同一学会で2件を上限・応募多数の場合は, 研究の評価の高いものを選考する。
 支給額・件数：5万円/件(前期5件, 後期5件を基本とし, 最大10件)

	課程	専攻	学年	学会発表日時	学会の名称	学会開催地	支給額
平成28年度	修士	医科学	1	後日決定(学会開催:平成28年11月13日～11月17日)	AMERICAN SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE & HYGIENE 65th Annual Meeting	アメリカ アトランタ	5万円
	博士	がん医科学	2	平成28年6月14日10時～	SNMMI 2016	アメリカ サンディエゴ	5万円
		がん医科学	2	平成28年9月21日11時～	ASAMI-BR & ILLRS Brisbane Meeting 2016	オーストラリア ブリスベン	5万円
		がん医科学	3	平成28年5月6日17時52分～	17th ESSKA Congress	スペイン バルセロナ	5万円
		がん医科学	3	平成28年6月12日8時～	2016 APKASS Congress	中国 香港, マカオ	5万円
		がん医科学	3	平成28年6月10日8時～	2016 APKASS Congress	中国 香港, マカオ	5万円
		がん医科学	3	平成28年10月6日8時～	International Society for Technology in Arthroplasty	アメリカ ボストン	5万円
		循環医科学	4	平成28年8月28日14時36分～	ESC Congress 2016	イタリア ローマ	5万円
平成29年度	博士	がん医科学	4	平成29年6月1日17時30分～	18th EFORT Annual Congress (ヨーロッパ整形外科学会)	オーストリア ウィーン	5万円
		がん医科学	4	平成29年6月1日13時15分～	18th EFORT (欧州整形外科学会)	オーストリア ウィーン	5万円
		がん医科学	4	平成29年6月2日9時25分～	EFORT (ヨーロッパ整形災害外科学会)	オーストリア ウィーン	5万円
		がん医科学	4	平成29年6月2日7時45分～	The International Society for the Study of the Lumbar Spine 2017	ギリシャ アテネ	5万円
		脳医科学	3	平成29年4月28日10時00分～	2nd World Congress on Endoscopic Ear Surgery	イタリア ボローニャ	5万円
		がん医科学	3	平成29年8月31日	3rd World Ortho ReCon ILLRS&ASAMI Congress, Lisbon 2017	ポルトガル リスボン	5万円
		がん医科学	3	平成29年6月4日9時00分～	the 2017 ISAKOS Congress	中国 上海	5万円
		がん医科学	3	平成29年6月2日9時30分～	44th ISSLS Annual Meeting	ギリシャ アテネ	5万円
		がん医科学	3	平成29年9月8日10時00分～	72nd Annual Meeting of American Society for Surgery of the Head (ASSH)	アメリカ サンフランシスコ	5万円
		がん医科学	3	平成29年6月12日17時05分～	SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) 2017	アメリカ デンバー	5万円
		がん医科学	3	平成29年10月23日8時11分～	EANM'17 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine	オーストリア ウィーン	5万円
		医学	2	平成29年11月9日8時30分～	11th Asian Pacific Federation of Societies for surgery of the Hand	フィリピン セブシティ	5万円

第1章 医学系の現状と課題

平成30年度	博士	がん医科学	4	平成30年5月31日8時10分～	19th EFORT Congress	スペイン バルセロナ	5万円
		がん医科学	4	平成31年3月12日10時30分～	AAOS 2019 Annual Meeting	アメリカ ラスベガス	5万円
		がん医科学	4	平成30年5月31日13時00分～	19th EFORT Congress	スペイン バルセロナ	5万円
		がん医科学	4	平成30年6月1日13時30分～	AOA & APKASS 2018	オーストラリア シドニー	5万円
		脳医科学	4	平成30年10月30日15時30分～	World Congress of Audiology 2018	南アフリカ共和国 ケープタウン	5万円
		がん医科学	4	平成30年5月17日15時00分～	45th ISSLS Annual Meeting	カナダ バンフ	5万円
		がん医科学	4	平成30年8月1日9時54分～	Spine Across The Sea	アメリカ カウアイ	5万円
		がん医科学	4	平成30年9月21日14時00分～	Eurospine 2018	スペイン バルセロナ	5万円
		医学	3	平成30年9月13日7時00分～	73rd American Society for Surgery of the Hand	アメリカ ボストン	5万円
		医学	3	平成30年6月1日10時00分～	19th EFORT Congress	スペイン バルセロナ	5万円
		医学	3	平成30年9月19日14時00分～	Eurospine 2018	スペイン バルセロナ	5万円
		医学	3	平成30年9月20日14時00分～	Eurospine 2018	スペイン バルセロナ	5万円
		医学	3	平成30年6月1日15時45分～	AOA & APKASS 2018	オーストラリア シドニー	5万円
		医学	3	平成30年9月13日7時00分～	73rd American Society for Surgery of the Hand	アメリカ ボストン	5万円
先進予防医学 共同	2	平成30年10月6日12時35分～	APMSTS(Asia Pacific Musculo Akeletal Tumor Society) 2018	インド ジャイプール	5万円		
令和元年度	博士	がん医科学	4	2020年3月27日9時48分～	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2020 Annual Meeting	アメリカ オーランド	5万円
	博士	がん医科学	4	2020年3月24日16時30分～	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2020 Annual Meeting	アメリカ オーランド	5万円
	博士	がん医科学	4	2020年3月26日7時00分～	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2020 Annual Meeting	アメリカ オーランド	-
	博士	医学	4	2019年6月17日7時00分～	Federation of European Societies for Surgery of the Hand / International Federation of Societies for Surgery of the Hand (合同開催)	ドイツ ベルリン	5万円
	博士	医学	4	2019年6月7日8時00分～2019年6月7日13時00分～	20th EFORT(European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology) Annual Meeting	ポルトガル リスボン	5万円
	博士	医学	4	2019年10月4日10時00分～	ISTA(Inernational Society of Technology in Arthroplasty) 32nd Annual Congress	カナダ トロント	5万円
	博士	医学	4	2020年3月27日8時24分～	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2020 Annual Meeting	アメリカ オーランド	5万円
	博士	医学	4	2019年6月20日15時28分～	Federation of European Societies for Surgery of the Hand / International Federation of Societies for Surgery of the Hand (合同開催)	ドイツ ベルリン	5万円
	博士	医学	2	2019年10月3日14時07分～	ISTA(Inernational Society of Technology in Arthroplasty) 32nd Annual Congress	カナダ トロント	5万円
	修士	医科学	1	2019年9月21日10時52分～	Congress of the European Resuscitation Council	スロベニア リュブリャナ	5万円
	修士	医科学	1	2019年9月21日13時25分～	Congress of the European Resuscitation Council	スロベニア リュブリャナ	-
	博士	先進予防医学 共同	3	2019年4月20日14時35分～	APKASS(Asia Pacific Knee, arthroscopy and Sports Medicine) 2019	中国 成都	5万円
	博士	先進予防医学 共同	3	2019年10月4日7時30分～	ISTA(Inernational Society of Technology in Arthroplasty) 32nd Annual Congress	カナダ トロント	5万円
	博士	先進予防医学 共同	3	2019年6月7日11時15分～	20th EFORT(European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology) Annual Meeting	ポルトガル リスボン	5万円
	博士	先進予防医学 共同	3	2019年9月12日17時24分～	The 20th International Society of Limb Salvage General Meeting	ギリシャ アテネ	5万円
	博士	先進予防医学 共同	2	2019年4月21日11時05分～	APKASS(Asia Pacific Knee, arthroscopy and Sports Medicine) 2019	中国 成都	5万円
	博士	先進予防医学 共同	2	2019年5月15日14時39分～	ISAKOS(International Society of Arthroscopy Knee surgery & Orthopaedic Sports medicine) 2019	メキシコ カンクン	5万円

(3) 大学院生による研究論文の国際学会賞受賞に対して奨励一時金

条件・区分：筆頭論文が国際学会の賞を受賞した場合

支給額・件数：10万円/件（年間3件程度）

No.	課程	専攻	学年	学会発表日時	学会の名称	賞の名称	学会開催地	支給額
1	博士	がん医科学	3	平成28年5月6日17時52分～	17th ESSKA Congress	17th ESSKA Basic Scientist Travel Grant Award	スペイン バルセロナ	10万円
2	博士	がん医科学	4	平成29年5月10日10時23分～	The 19th International Society of Limb Salvage Genel Meeting	Best Paper Award 1st Prize	日本 金沢	10万円
3	博士	がん医科学	4	平成30年5月31日13時10分～	19th EFORT	Poster Award	スペイン バルセロナ	10万円

白井海外医学活動奨励一時金受給一覧（医学類生対象）

(4) 医学類の授業としての海外医学活動奨励一時金

条件・区分：次の正規の授業として海外で学習するもの（海外での活動開始から活動終了までの期間が14日以上の日程の渡航）

- ・応用基礎配属・応用臨床実習（クリニカル・クラークシップ）・基本的基礎配属
- ・医学研究特設プログラム・BSL（臨床実習）・医学英語

支給額・件数：10万円/件（当該年度の予算の範囲内とし、平成28年度は最大3件まで）

	学年	海外医学活動の種類	活動する大学・研究機関等	海外活動期間	日数	支給額
平成28年度	1	医学英語（エジンバラ大学医学英語研修プログラム）	エジンバラ大学	平成29年3月13日～平成29年3月31日	19日間	10万円
	1	医学英語（エジンバラ大学医学英語研修プログラム）	エジンバラ大学	平成29年3月13日～平成29年3月31日	19日間	10万円
	1	医学英語（エジンバラ大学医学英語研修プログラム）	エジンバラ大学	平成29年3月13日～平成29年3月31日	19日間	10万円
平成29年度	6	応用基礎配属・応用臨床実習（クリニカル・クラークシップ）	台北医学大学病院	平成29年4月10日～平成29年5月5日	26日間	6万円※
	5	医学研究特設プログラム	ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム	平成29年8月15日～平成29年8月28日	14日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム	ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム	平成29年8月15日～平成29年8月28日	14日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム	ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム	平成29年8月15日～平成29年8月28日	14日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム	ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム	平成29年8月15日～平成29年8月28日	14日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム	ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム	平成29年8月15日～平成29年8月28日	14日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム	ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム	平成29年8月15日～平成29年8月28日	14日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム	ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム	平成29年8月15日～平成29年8月28日	14日間	10万円
	6	応用基礎配属・応用臨床実習（クリニカル・クラークシップ）	コーネル大学附属病院、ロスアラモス国立研究所	平成29年4月3日～平成29年7月7日	96日間	10万円
5	医学研究特設プログラム	ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム	平成29年8月15日～平成29年8月28日	14日間	10万円	

第1章 医学系の現状と課題

平成30年度	5	医学研究特設プログラム	ベース大学 (ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム)	平成30年8月18日～平成30年8月31日	14日間	10万円
	6	応用基礎配属・応用臨床実習 (クリニカル・クラークシップ)	シドニー大学・ロイヤルノースショア病院	平成30年5月7日～平成30年5月26日	20日間	10万円
	6	応用基礎配属・応用臨床実習 (クリニカル・クラークシップ)	シドニー大学・モナバール病院	平成30年4月30日～平成30年5月20日	21日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム	ベース大学 (ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム)	平成30年8月18日～平成30年8月31日	14日間	10万円
	6	応用基礎配属・応用臨床実習 (クリニカル・クラークシップ)	シドニー大学・ロイヤルノースショア病院	平成30年6月11日～平成30年7月1日	21日間	10万円
	6	応用基礎配属・応用臨床実習 (クリニカル・クラークシップ)	台北医学大学病院	平成30年5月14日～平成30年6月8日	26日間	6万円※
	6	応用基礎配属・応用臨床実習 (クリニカル・クラークシップ)	ハーバード大学・ジョスリン糖尿病センター	平成30年6月10日～平成30年6月27日	18日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム	ベース大学 (ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム)	平成30年8月18日～平成30年8月31日	14日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム	ベース大学 (ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム)	平成30年8月18日～平成30年8月31日	14日間	10万円
令和元年度	6	応用基礎配属・応用臨床実習 (クリニカル・クラークシップ)	台北医学大学	平成31年4月15日～平成31年5月10日	26日間	6万円※
	6	応用基礎配属・応用臨床実習 (クリニカル・クラークシップ)	台北医科大学	平成31年5月13日～平成31年6月7日	26日間	6万円※
	6	応用基礎配属・応用臨床実習 (クリニカル・クラークシップ)	ハワイ大学, クアキニメディカルセンター	平成31年6月1日～平成31年6月29日	29日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム (ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム)	ベース大学, ニューヨークシミュレーションセンター, マウントサイナイアイカーン医科大学	平成31年8月17日～平成31年8月30日	14日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム (ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム)	ベース大学, ニューヨーク医科大学	平成31年8月17日～平成31年8月30日	14日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム (ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム)	ベース大学, マウントサイナイ病院, コニア일랜드病院	平成31年8月17日～平成31年8月30日	14日間	10万円
	5	医学研究特設プログラム (ニューヨーク・プレクラークシップ海外医学研修プログラム)	ベース大学, マウントサイナイアイカーン医科大学, Carnegie Imaging for Women	平成31年8月17日～平成31年8月30日	14日間	10万円

(5) 学士課程学生の研究成果の学会発表に対して研究推進奨学金

(一つの年度において、総額50万円を限度とする。)

条件・区分：自ら(自分たち)の研究成果を口頭発表する場合(同一学会で2件を上限)・応募多数の場合は、研究の評価の高いものを選考する。

支給額・件数：5万円/件(前期5件, 後期5件を基本)

No.	学年	学会発表日時	学会の名称	学会開催地	支給額
平成29年度	6	平成29年6月28日12時50分～	日本睡眠学会第42回定期学術集会	神奈川県横浜市	5万円

3 学士課程学生の表彰

学士課程学生の優れた研究成果に対し「臼井医学研究賞」を授与

条件・区分：学士課程学生で在学中の優れた研究成果（論文，学会発表，受賞等）を上げた者に対し，「臼井医学研究賞」を授与する。

賞品等：表彰盾，図書券（3万円）／3件程度

No.	学年	研究成果	論文／発表	掲載誌／学会	期日	成績・受賞等	支給額
平成 29 年度	6	論文発表	Excitation of GABAergic Neurons in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Triggers Immediate Transition from Non-Rapid Eye Movement Sleep to Wakefulness in Mice	Journal of Neuroscience	H29年 7 月 26 日	筆頭著者 I F : 5.988 (当該分野における I F 値順位 30/259)	1 万円
		学会発表	Excitation of GABAergic Neurons in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis during NREM Sleep triggers Rapid Transition to Wakefulness	日本睡眠学会 第 42 回定期学術集会	H29年 6 月 29 日	筆頭発表者 (ポスターセッション)	
		学会発表	Arousal Response Triggered by Excitation of GABAergic Neurons in the Bed nucleus of the Stria Terminalis is Mediated Through Orexin-Independent and -Dependent Pathways	第 40 回日本神経科学大会	H29年 7 月 20 日	筆頭発表者 (ポスター説明・討論)	
		賞	平成 29 年度日本学生支援機構 優秀学生顕彰 学術 大賞		H29年 12 月 9 日		
	6	論文発表	Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	H29年 2 月 21 日	筆頭著者 I F : 9.661 (当該分野における I F 値順位 4/64)	1 万円
		論文発表	Reply to Padmanabhan and Dixit: Hepatitis C virus entry inhibitors for optimally boosting direct-acting antiviral-based treatments	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	H29年 6 月 6 日	著者順位 2 番目 I F : 9.661 (当該分野における I F 値順位 4/64)	
		論文発表	Quantification of Deaminase Activity-Dependent and -Independent Restriction of HIV-1 Replication Mediated by APOBEC3F and APOBEC3G through Experimental-Mathematical Investigation	Journal of Virology	H26年 3 月 12 日	著者順位 2 番目 (同等貢献) I F : 4.663 (当該分野における I F 値順位 6/34)	
平成 30 年度	6	論文発表	The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia	Endocrine Journal (submitted)	H30年 12 月 6 日	筆頭著者 I F : 1.911 (当該分野における I F 値順位 30/259)	1 万円
		賞	医学生・研究医の日本内科学会ことはじめ 2017 東京 優秀演題賞		H29年 4 月 15 日		
		学会発表	mTOR 阻害薬エベロリムスにより血糖増悪した 3 症例の病態解析	医学生・研究医の日本内科学会ことはじめ 2017 東京	H29年 4 月 15 日	筆頭発表者 (ポスター発表)	
		学会発表	mTOR 阻害薬エベロリムス関連糖尿病の病態解析	第 94 回北陸糖尿病集談会	H29年 7 月 8 日	筆頭発表者 (口頭発表)	
		学会発表	mTOR 阻害薬エベロリムス関連糖尿病の病態解析	日本糖尿病学会 第 91 回中部地方会	H29年 10 月 14 日	筆頭発表者 (口頭発表)	

第1章 医学系の現状と課題

令和元年度	6	論文発表	CRISPR/Cas9-mediated gene knockout in the mouse brain using in utero electroporation	Scientific Reports	2016年2月9日	共同筆頭著者 I F : 4.0110 (当該分野における I F 値順位 15/69)	1万円
		学会発表	CRISPR/Cas9を用いたマウス大脳皮質特異的な遺伝子発現制御	2015年度MD研究者育成プログラム全国リトリート	2015年3月21日 ～22日	筆頭発表者 (ポスター発表)	
		学会発表	CRISPR/Cas9を用いたマウス大脳皮質特異的な遺伝子ノックアウト	金沢大学脳・肝インターフェースメディスン研究センター分子神経科学部門シンポジウム2016	2016年3月7日	筆頭発表者 (口頭発表)	
		学会発表	CRISPR/Cas9を用いたマウス大脳皮質特異的な遺伝子ノックアウト	第1回神経リサーチセミナー Neuroscience Research Sminar	2017年2月13日	筆頭発表者 (口頭発表)	
		学会発表	CRISPR/Cas9を用いたマウス大脳皮質特異的な遺伝子ノックアウト	2017年度第10回MRTプログラム・リトリート	2017年11月14日	筆頭発表者 (口頭発表)	

第2章 各研究分野別概要及び業績

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

組織細胞学

Histology and Cell Biology

沿革

1893年、第四高等中学校医学部への初代解剖学専任教授の就任に始まる。1901年、金沢医学専門学校解剖学第一講座、1923年、金沢医科大学解剖学第一講座、1949年、金沢大学医学部解剖学第一講座、2001年、金沢大学大学院医学系研究科・がん医科学専攻・がん細胞学講座・組織発達構築学研究分野、2016年、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・がん医学領域・組織細胞学分野、2019年、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・脳・神経医学領域・組織細胞学分野となる。

教育

医学専攻博士課程: 専攻共通科目として、所属の大学院生を日本分子生物学会年会等に参加させ、研究内容を発表させている。研究分野開設科目（特論）として、博士論文の研究指導のほか、毎週1回、研究者・大学院生各自が最近の研究成果を報告し、全員で検討を加えている。毎週1回、約3時間の最新の英文論文を紹介する抄読会を行っている。また、メディカルサイエンスセミナーの講義を分担している。

医科学専攻・新学術創成研究科融合科学共同専攻修士課程: 「人体構造学」、「ヒューマンボディー：構造」の講義を分担している。

医学類: 2年次の前期から後期前半にわたり、「組織学」の講義・実習を担当している。内容は細胞学と発生学総論を含む人体組織学の総論と各論の講義、光学顕微鏡による組織標本の観察とスケッチからなる。3年次後期の「基礎研究室配属」を担当し、6年次前期の「応用基礎配属」を分担している。また、MRTプログラムの研究指導を担当している。

医薬科学類: 1年次の前期に、「基礎人体解剖学」および「基礎人体構造学」の講義を分担している。2年次の前期から後期前半にわたり、「組織学」の講義・実習を担当している。

研究

自閉スペクトラム症（ASD）は、社会的相互作用とコミュニケーションの障害、ならびに制限された反復的な行動によって特徴づけられる神経発達障害である。近年のASD患者を対象としたエクソーム解析で、シナプス機能、転写調節、またはクロマチンリモデリングに関連するタンパク質をコードする遺伝子の多くの変異が特定された。これらの遺伝子の中で、クロモドメインヘリカーゼDNA結合タンパク質8（CHD8）をコードする遺伝子は、ASD患者において最も高頻度で変異している遺伝子座として報告された。このCHD8に変異を有する患者は、巨頭症、異なる顔貌、胃腸の異常、認知障害、不安などの特徴を示す。CHD8変異が脳の発達と機能にどのように影響を与えるかを理解することはASDの病態を解明するカギである。

CHD8はATP依存性のクロマチンリモデリング因子として機能し、はじめはWnt-β-カテニンシグナル伝達経路の負の調節因子として同定された。マウスにおいてChd8のホモ接合性の欠失は胎生致死になるのに対し、ヘテロ接合性変異マウスは巨頭症、不安様行動の増加、社会行動の変化、認知障害などのASD様表現型を示す。CHD8はシナプス機能と神経発達に関連するASDリスク遺伝子の発現を調節しており、神経前駆細胞または脳におけるChd8変異は、これらの遺伝子発現の調節異常を引き起こす。しかし、Chd8のヘテロ接合性変異が行動表現型に影響を与える責任細胞種については不明のままであった。

1. オリゴデンドロサイト特異的Chd8ヘテロ接合変異マウスは、髄鞘形成障害および神経伝導速度の低下を示す

オリゴデンドロサイト系列細胞におけるCHD8の役割を調べるために、われわれはOlig1プロモーターの制御下でCreリコンビナーゼを発現するマウス（Olig1-Creマウス）と、Floxed Chd8対立遺伝子のヘテロ接合マウス（Chd8^{+/-}マウス）を交配することにより、Olig1-Cre/Chd8^{+/-}マウスを作製した。Chd8^{+/-}マウスと同様に、Olig1-Cre/Chd8^{+/-}マウスは、脳梁において髄鞘が薄く、g-ratioが高かった。

蛍光免疫染色により, Caspr の染色の長さは Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスとコントロールマウスで差がなかったが, Nav1.6 の染色の長さは Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスで長く, Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスにおいてもランビエ絞輪が広がっていることが示された。さらに, コントロールマウスと比較して, Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスの脳梁では, 複合活動電位 (CAP) 伝達の潜時が増加し, 神経伝導速度が低下していた。さらに Olig1-Cre による Chd8 の欠失が神経の特性に影響を与えるかどうかを調べるために, コントロールおよび Chd8 変異 (Chd8^{+/-} および Olig1-Cre/Chd8^{+F}) マウスにおいて, 社会的行動に関連すると考えられる内側前頭前野の脳皮質の 2/3 層の錐体ニューロンの電気生理学的解析を行った。自発興奮性 (sEPSC) または自発抑制性 (sIPSC) シナプス後電流の振幅も周波数も, コントロールと Chd8^{+/-} マウスまたは Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスの間で差がみられなかった。これらの結果から, 内側前頭前野の錐体ニューロンの興奮性および抑制性のプレシナプスの入力とポストシナプスの特性が, Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスで正常であることが示唆され, Chd8 変異によるオリゴデンドロサイトの自律的な異常が機能的に重要であることを強調した。

2. オリゴデンドロサイト特異的 Chd8 ヘテロ接合変異マウスは, Chd8^{+/-} マウスの異常な行動表現型を再現する

次にオリゴデンドロサイト系列細胞の CHD8 ハプロ不全が, Chd8^{+/-} マウスと CHD8 変異を有する ASD 患者の両方でみられる ASD 様行動表現型の主な原因になり得るかどうかを調べた。明暗選択箱試験を行い, 不安様行動を評価した。不安は, CHD8 変異を含む ASD 患者でよくみられる症状の一つである。CHD8 ハプロ不全マウスを含む多くの ASD モデルマウスも不安様行動を示す。明暗選択箱試験では, Chd8^{+/+} マウス以外のコントロールマウスと比較して, Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスでは明室の滞在時間が有意に減少していた。明室の中の移動距離は, Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスで大幅に減少しており, 不安様行動の増加を示した。さらに, Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスでは, Chd8^{+/+} マウスおよび Olig1-Cre/Chd8^{+/+} マウスと比較して, 明室と暗室の間の移行数が大幅に減少するか, もしくは減少する傾向にあった。これらの結果は, 遺伝子型間の運動性の違いによるものではなく, オリゴデンドロサイトにおける CHD8 ハプロ不全が不安様行動の増加を引き起こすことを示唆した。

また, ASD の顕著な特徴である社会的相互作用の障害を評価するために行動テストを実施した。Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスでは, マウス同士の接触回数は遺伝子型間で差がなかったのに対し, 一回の接触あたりの接触時間は増加する傾向があり, 総接触時間は大幅に増加していた。社会的相互作用テスト中の, 遺伝子型間の運動性に違いは観察されなかった。また, 社交性と社会的新奇性に対する嗜好を評価するために, 三部屋式社会性行動試験を実施した。三部屋式社会性行動試験では, Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスとコントロールマウスは, Chd8^{+/-} マウスと同様に, 新奇マウス (Stranger 1) に対して有意な嗜好性を示した。一方で, 社会的新奇性に対する嗜好試験では, コントロール (Chd8^{+/+} および Chd8^{+F}) マウスは, 見知ったマウス (Stranger 1) よりも新奇マウス (Stranger 2) への有意な嗜好性を示したが, Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスは新奇マウスへの嗜好性を示さなかった。したがって, Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスは, 社交性ではなく, 社会的新奇性に対する嗜好に軽度の障害を示した。まとめると, これらの結果は, Olig1-Cre/Chd8^{+F} マウスが Chd8^{+/-} マウスの行動表現型の一部を再現することを示唆した。

研究内容のキーワード: エピジェネティクス, クロマチンリモデリング, 発達障害, 自閉症, 不妊症, がん, 老化

*

教員リスト

教授: 西山 正章
助教: 川村 敦生

大学院学生数

医学博士課程: 2名

MRT プログラム学生数

医学類: 5名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	1 (1)
2019年	1 (1)
2020年	3 (2)
2021年	3 (1)
計	8 (5)

1) Kawamura A, Katayama Y, Kakegawa W, et al. The autism-associated protein CHD8 is required for cerebellar development and motor function. Cell Rep. 2021; 35: 108932.

2) Nita A, Muto Y, Katayama Y, et al. The autism-related protein CHD8 contributes to the stemness and differentiation of mouse hematopoietic stem cells. Cell Rep. 2021; 34: 108688.

3) Cherepanov SM, Gerasimenko M, Yuhi T, et al. Oxytocin ameliorates impaired social behavior in a Chd8 haploinsufficiency mouse model of autism. BMC Neurosci. 2021; 22: 32.

4) Kawamura A, Katayama Y, Nishiyama M, et al. Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice. Hum Mol Genet. 2020; 29: 1274-1291.

5) Kawamura A, Abe Y, Seki F, et al. Chd8 mutation in oligodendrocytes alters microstructure and functional connectivity in the mouse brain. Mol Brain. 2020; 13: 160.

6) Yamauchi Y, Nita A, Nishiyama M, et al. Skp2 contributes to cell cycle progression in trophoblast stem cells and to placental development. Genes Cells. 2020; 25: 427-438.

7) Muto Y, Moroishi T, Ichihara K, et al. Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis. J Exp Med. 2019; 216: 950-965.

8) Kita Y, Katayama Y, Shiraishi T, et al. The Autism-Related Protein CHD8 Cooperates with C/EBPβ to Regulate Adipogenesis. Cell Rep. 2018; 23: 1988-2000.

*

学会発表

計	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0	0	1 (0)	6 (6)	7 (6)
2019年	0	0	1 (0)	5 (5)	6 (5)
2020年	1 (0)	0	0	0	1 (0)
2021年	0	0	2 (0)	2 (1)	4 (1)
計	1 (0)	0	4 (0)	13 (12)	18 (12)

科学研究費

- 2018年 (平成30年度) 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) 西山正章 (研究代表者) 「ヒト型自閉症モデルマウスによる個性の形成メカニズムの解明」 (継続)
- 2018年 (平成30年度) 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 西山正章 (研究代表者) 「ヒト型自閉症モデルマウスによる発症メカニズムの解明と創薬開発への応用」 (新規)
- 2018年 (平成30年度) 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 西山正章 (研究代表者) 「自閉症は大人になっても治せるか？」 (新規)
- 2018年 (平成30年度) 科学研究費補助金 若手研究 稲生大輔 (研究代表者) 「老化に伴う脳内エピゲノム変化の超解像イメージングを用いた可視化解析」 (新規)
- 2019年 (令和元年度) 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 西山正章 (研究代表者) 「ヒト型自閉症モデルマウスによる発症メカニズムの解明と創薬開発への応用」 (継続)
- 2019年 (令和元年度) 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 西山正章 (研究代表者) 「自閉症は大人になっても治せるか？」 (継続)
- 2019年 (令和元年度) 科学研究費補助金 若手研

究 稲生大輔 (研究代表者)

「老化に伴う脳内エピゲノム変化の超解像イメージングを用いた可視化解析」 (継続)

○ 2019年 (令和元年度) 革新的先端研究開発支援事業 PRIME 西山正章 (研究代表者)

「クロマチンリモデリングによる神経発生制御と自閉症の発症メカニズムの解明」 (新規)

○ 2020年 (令和2年度) 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 西山正章 (研究代表者)

「ヒト型自閉症モデルマウスによる発症メカニズムの解明と創薬開発への応用」 (継続)

○ 2020年 (令和2年度) 革新的先端研究開発支援事業 PRIME 西山正章 (研究代表者)

「クロマチンリモデリングによる神経発生制御と自閉症の発症メカニズムの解明」 (継続)

○ 2020年 (令和2年度) 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) 西山正章 (研究代表者)

「ヒト型モデルマウスを用いた自閉症の神経回路の同定と治療への応用」 (新規)

○ 2020年 (令和2年度) 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 西山正章 (研究代表者)

「自閉症と聴覚障害の併発メカニズムの解明と治療への応用」 (新規)

○ 2021年 (令和3年度) 革新的先端研究開発支援事業 PRIME 西山正章 (研究代表者)

「クロマチンリモデリングによる神経発生制御と自閉症の発症メカニズムの解明」 (継続)

○ 2021年 (令和3年度) 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) 西山正章 (研究代表者)

「ヒト型モデルマウスを用いた自閉症の神経回路の同定と治療への応用」 (継続)

○ 2021年 (令和3年度) 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 西山正章 (研究代表者)

「自閉症と聴覚障害の併発メカニズムの解明と治療への応用」 (継続)

- 2021年（令和3年度）科学研究費補助金 基盤研究（B） 西山正章（研究代表者）
「クロマチンリモデリング異常による発達障害の包括的理解と治療応用」（新規）
- 2021年（令和3年度）科学研究費補助金 基盤研究（C） 稲生大輔（研究代表者）
「オキシトシン蛍光イメージングにより迫る脳内幸せシグナル動態」（新規）
- 2021年（令和3年度）科学研究費補助金 若手研究 川村敦生（研究代表者）
「遺伝子重複モデルマウスを用いた発達障害の分子基盤の解明」（新規）
- 2021年（令和3年度）科学研究費補助金 学術変革領域研究（A） 川村敦生（研究代表者）
「オリゴデンドロサイトー神経細胞相互作用のデコーディングによる自閉症の病態解明」（新規）

その他

研究助成金 総数：11件

- 2018年（平成30年度）武田科学振興財団 生命科学研究助成 西山正章（研究代表者）
「CHD8変異マウスを用いた自閉症の発症メカニズムの解明と治療への応用」（新規）
- 2018年（平成30年度）アステラス病態代謝研究会 研究助成金 西山正章（研究代表者）
「クロマチンリモデリングと自閉症の発症機構」（新規）
- 2018年（平成30年度）第一三共生命科学研究振興財団 研究助成 西山正章（研究代表者）
「クロマチンリモデリング異常による自閉症の発症メカニズムの解明と治療への応用」（新規）
- 2019年（令和元年度）内藤記念科学振興財団 第51回内藤記念科学奨励金 研究助成 西山正章（研究代表者）
「神経発生のエピジェネティック制御と自閉症に関する研究」（新規）
- 2019年（令和元年度）上原記念生命科学財団 研究助成金 西山正章（研究代表者）
「自閉症モデルからコミュニケーションの形成機構に迫る」（新規）
- 2020年（令和2年度）先進医薬研究振興財団 精神薬療分野 一般研究助成 西山正章（研究代表者）
「大人の発達障害を治療するための研究」（新規）
- 2021年（令和3年度）武田科学振興財団 医学系研究助成 稲生大輔（研究代表者）
「多様な神経伝達物質のリアルタイム計測を実現する蛍光センサーカタログの開発」（新規）
- 2021年（令和3年度）ロッセ財団 奨励研究助成 稲生大輔（研究代表者）
「オキシトシンイメージングにより迫る、食と幸せの脳内情報処理機構」（新規）

- 2021年（令和3年度）ソルト・サイエンス研究財団 研究助成 稲生大輔（研究代表者）
「幸せの形成・破綻に関わる脳内カルシウム活動をとらえる」（新規）
- 2021年（令和3年度）北陸銀行 第13回若手研究者助成金 稲生大輔（研究代表者）
「ストレス応答により変動する脳内幸せリズム」（新規）

採用

- 2019年 日本学術振興会特別研究員（DC1）（塚本康寛）
- 2020年 卓越大学院プログラム履修者（仁田原憲太）
- 2021年 日本学術振興会特別研究員（PD）（川村敦生）
- 2021年 次世代精鋭人材創発プロジェクト履修者（仁田原憲太）

受賞

- 2018年 平成29年度日本解剖学会奨励賞（仲田浩規）
- 2018年 金沢大学医学類基礎配属発表会 第1位（杉本惇子）
- 2019年 International Symposium on New Frontier in Neuroscience Best Poster Award（塚本康寛）
- 2019年 金沢大学医学類基礎配属発表会 第2位（細川祥太）
- 2020年 金沢大学医学類基礎配属発表会 第1位（田中雄大・中田卓人）
- 2021年 コニカミノルタ科学技術振興財団 コニカミノルタ画像科学奨励賞（稲生大輔）
- 2021年 金沢大学先端科学・イノベーション推進機構協力会 第7回若手研究者奨励賞（川村敦生）
- 2021年 Zoom on-line Symposium on New Frontier in Neuroscience Best Presentation Award（塚本康寛）
- 2021年 金沢大学医学類基礎配属発表会 第1位（磯崎馨・長響）

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

機能解剖学

Functional Anatomy

沿革 1901年（明治34年）、第四高等学校医学部が分立し金沢医学専門学校となり、解剖学第二講座が誕生し、初代教授として石川喜直が就任した。1923年（大正12年）、大学官制の改正により金沢医科大学解剖学第二講座となり、1949年（昭和24年）、金沢大学の創設により金沢大学医学部解剖学第二講座となった。2001年（平成13年）、大学院専攻の整備に伴い金沢大学大学院医学系研究科・脳医科学専攻・脳情報回路学講座・神経分布路形態・形成学分野となり、2008年（平成20年）、学域・研究域再編に伴い、金沢大学医薬保健研究域医学系・脳医科学専攻・脳情報回路学講座・神経分布路形態・形成学分野となり、2010年（平成22年）9月からは機能解剖学分野となった。2016年度より先進予防医学研究科の開設と医薬保健学総合研究科の改組に伴い、医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科・機能解剖学となった。

教育 医薬保健学総合研究科医学博士課程：「基礎系領域融合セミナー」の講義を分担し、教室の主要な研究テーマである疼痛メカニズムに関する講義をしている。「メディカルサイエンスセミナー」（最新医科学英語）では、主に留学生を対象に、英語で講義をしている。また、「機能解剖学特論」では、毎週、研究者、大学院生が各自の研究についてセミナー形式での発表や、最新で重要な論文の抄読会を行っている。

修士課程：「人体構造学」の講義を分担し、肉眼解剖学について概説している。この科目は2021年度より「ヒューマンボディ：構造a」として新学術創成研究科の学生も履修している。また、留学生を対象に「医学概論」、「人体に正常と疾病Ⅰ、Ⅱ」の講義を分担し、疼痛メカニズムの講義を英語で行っている。

先進予防医学研究科：「研究実践レポート」「研究ディベロップメントⅠ、Ⅱ」を担当し、レポート作成指導を通じて、学生の研究指導に関わっている。

医学類：1年次の「大学・社会生活論」を担当し、学生が大学と社会生活に必要な知識と考え方を身に付け、明確な目標や将来イメージが持てるように、医の倫理や図書館の利用法の講義を分担している。「地域概論」を分担し、金沢大学が所蔵する貴重書やキンストレキの解説をしている。また、基礎系チュートリアル教育である「プレゼンディベート論」を分担している。1年次の春休みには、エジンバラ大学医学英語研修で、希望学生をエジンバラ大学に派遣している。2年次では、学域GS言語科目Ⅰ、Ⅱ「医学英語」を担当している。また「人体解剖学」で肉眼解剖学の講義・実習を担当している。系統講義、局所解剖学の講義とそれに続く骨学実習、人体解剖学実習を行っている。実習では、時間をかけた丁寧な剖出と詳細な観察に基づいたスケッチの提出を求め、また、篤志献体や医の倫理についての考察を深めるよう指導している。3年次での「基礎研究室配属」では、肉眼解剖学的研究や、基礎的実験研究を行っている。期間中に金沢美術工芸大学との連携事業で、美大での講義・実習を受ける機会がある。他学類の教育としては、2021年度に新設された医薬科学類で、1年次の「基礎人体解剖学」、2年次の「人体解剖学Ⅰ」の担当や、「医薬科学基礎ローテーション実習Ⅰ」の分担をしている。また、保健学類理学療法作業療法の学生を対象とした「人体構造学実習」では、医学研究者や医療専門職をめざす学生の肉眼解剖学教育に携わっている。

研究 痛みは生体の警告系として重要であるが必要以上の痛みや慢性的の疾患に伴った痛みは私たちに苦しめる。当研究室では、メカニズムに基づいた痛みの治療法を開発するために痛みのメカニズムを明らかにする研究に取り組んでいる。

1) 深部組織の痛み

内臓や筋などの深部組織の痛みは、疾患や加齢に伴い頻度が高く臨床的に重要であるが、皮膚の痛みとは異なる特徴をもつので、内臓や筋の痛みのモデルを開発し痛みの受容伝達のメカニズムや疾患に伴う痛

覚亢進のメカニズムを明らかにすることに力を入れている。

1)-1 内臓痛

明らかな病変がないにもかかわらず胃の痛みなど上部消化管症状を起こす機能的胃腸症のメカニズムを明らかにするため、ストレスによる機能的胃腸症の動物モデルを開発し、胃の痛覚の亢進に、胃壁の肥満細胞での副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体 (CRF2) の発現亢進が関与していることを示した (Kozakai et al., 2019)。糖尿病に伴う腹痛や腹部膨満感などの糖尿病性胃腸障害のメカニズムを明らかにするため、糖尿病動物モデルで胃の痛覚が亢進することを示し、後根神経節でのケモカイン受容体 (CCR2) の発現亢進が関与していることを明らかにした (Aye-Mon et al., 2018)。また、排尿に関わる尿道や膀胱の知覚ニューロンを同定し、糖尿病モデル動物では、尿道の知覚に関わる脊髄後角ニューロンに機能障害があることを報告した (Nakagawa et al., 2020)。

1)-2 筋痛

長期臥床のモデルである不働化モデルで見られる筋痛の緩和に、ホットパックが有効であること (Nakagawa et al., 2018) や、運動後の筋痛に、無髄ならびに細い有髄の知覚神経に発現する酸感受性イオンチャネル (ASIC3) が関与していることを報告している (Matsubara et al., 2019)

1)-3 血管痛

末梢動脈疾患の動物モデルを開発し、末梢動脈疾患に伴う間欠性跛行や筋痛は、筋に発現する神経成長因子が引き金となり、末梢神経におけるプリン受容体 ($P2X_{3,2/3}$) や ASIC3 の発現亢進が関与していることを明らかにしている (Hori et al., 2022)。

2) 慢性痛の病態形成のメカニズム

原因が取り除かれても長期に続く痛みは慢性痛と呼ばれ、警告系としての役割は無く、不安や抑うつ状態などを引き起こして生活の質を低下させる。慢性痛モデルを用いて、急性痛が慢性痛へ移行する機序や治療の研究に取り組んでいる。慢性痛モデルでは、神経損傷後の後期に末梢神経系のグリア細胞が活性化すること、それに伴い末梢神経系でヘッジホッグ (Hh) シグナルが活性化されること、さらには Hh シグナルを阻害することで疼痛が改善することを見出した (Okuda et al., 2022)。このことは末梢神経系のグリア細胞の活性化が痛みの慢性化に関与していることを示唆している。末梢神経系のグリア細胞を標的とすることで、副作用の少ない治療法の開発につながることを期待される。

また、慢性痛の治療・予防の観点から、食物由来成分による鎮痛効果のメカニズムの研究を進めている。赤ビートの色素であるベタニンが、脊髄のマикроグリアの活性化を抑えることで慢性疼痛を抑えることを報告し (Kwankaew et al., 2021)、特許出願した (特許 第 7095868 号)。食物由来成分の作用機序を解明することにより、副作用の少ない新たな治療標的を見出し、慢性痛治療の研究を進展させたいと考えている。

3) 慢性痛における大脳皮質一次体性感覚野の関わり

大脳皮質の一次体性感覚野は、末梢からの知覚情報を受容し痛覚に関わるが、慢性疼痛における関わりには不明な点が多い。一次体性感覚野で、興奮性神経細胞とグリア細胞の一種であるアストロサイトの過活動がシナプス再編を誘導し、この再編が慢性疼痛での痛みの亢進やミラーイメージペインの発症の一因である事を報告している (Ishikawa et al., 2018)。一次体性感覚野にはさまざまなニューロンが存在するので、慢性疼痛に関わるニューロンの詳細を明らかにし、治療法の開発につなげることを目指している。

研究内容のキーワード：疼痛, 内臓痛, 筋痛, 慢性疼痛, 一次体性感覚野, 肉眼解剖学

教員リスト

教授：尾崎 紀之
 准教授：奥田 洋明
 助教：堀 紀代美, 石川 達也

大学院学生数

医学博士課程：3名
 修士課程：0名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	7 (2)
2019年	6 (2)
2020年	8 (4)
2021年	4 (1)
計	25 (9)

1. Aye-Mon A, Hori K, Kozakai Y, et al. CCR2 upregulation in DRG neurons plays a crucial role in gastric hyperalgesia associated with diabetic gastropathy. *Molecular Pain* 2018;14:1-13.(大学院生)

2. Ishikawa T, Eto K, Kim SK, et al. Cortical astrocytes prime the induction of spine plasticity and mirror image pain. *Pain*. 2018;159(8):1592-1606.

3. Nakahara K, Tanaka T, Okuda H, et al. The inner mitochondrial membrane protein ANT1 modulates IL-6 expression via the JNK pathway in macrophages. *FEBS Lett*. 2018;592:3750-3758.

4. Okuda H. A review of functional heterogeneity among astrocytes and the CS56-specific antibody-mediated detection of a subpopulation of astrocytes in adult brains. *Anat Sci Int*. 2018; 93:161-168.

5. Shinjo T, Tanaka T, Okuda H, et al. Propofol induces nuclear localization of Nrf2 under conditions of oxidative stress in cardiac H9c2 cells. *PLoS One*. 2018;13: e0196191.

6. Tatsumi K, Isonishi A, Yamasaki M, et al. Olig2-Lineage Astrocytes: A Distinct Subtype of Astrocytes That Differs from GFAP Astrocytes. *Front Neuroanat*. 2018; 12:8.

7. Nakagawa T, Hiraga S, Mizumura K, et al. Topical Thermal Therapy with Hot Packs Suppresses Physical Inactivity-Induced Mechanical Hyperalgesia and Up-regulation of NGF. *J Physiol Sci* 2018;68:629-37.(大学院生)

8. Kozakai Y, Hori K, Aye-Mon A et al. The role of peripheral corticotropin-releasing factor signaling in a rat model of stress-induced gastric hyperalgesia. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2019;519:797-802.(大学院生)

9. Matsubara T, Hayashi K, Wakatsuki K, et al. Thin-fibre receptors expressing acid-sensing ion channel 3 contribute to muscular mechanical hypersensitivity after exercise. *European Journal of Pain* 2019; 23:1801-13.

10. Morita-Takemura S, Nakahara K, Hasegawa-

Ishii S, et al. Responses of perivascular macrophages to circulating lipopolysaccharides in the subfornical organ with special reference to endotoxin tolerance. *J Neuroinflammation*. 2019; 16:39.

11. Roboon J, Hattori T, Ishii H, et al. Deletion of CD38 suppresses glial activation and neuroinflammation in a mouse model of demyelination. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2019;13:258.(大学院生)

12. Sato-Hashimoto M, Nozu T, Toriba R, et al. Microglial SIRP α regulates the emergence of CD11c+ microglia and demyelination damage in white matter. *eLife*. 2019: e42025.

13. Yamamoto Y, Liang M, Munesue S, et al. Vascular RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice. *Commun Biol* 2019; 2:76

14. Iwata M, Inoue T, Asai Y, et al. The protective role of localized nitric oxide production during inflammation may be mediated by the heme oxygenase-1/carbon monoxide pathway. *Biochem Biophys Rep* 2020; 23:100790.

15. Liu X, Kinoshita M, Shinohara H, et al. Direct evidence of the relationship between brain metastatic adenocarcinoma and white matter fibers: a fiber dissection and diffusion tensor imaging tractography study. *Journal of Clinical Neuroscience* 2020;77:55-61.(大学院生)

16. Liu X, Kinoshita M, Shinohara H, et al. Does the superior fronto-occipital fascicle exist in the human brain? Fiber dissection and brain functional mapping in 90 patients with gliomas. *Neuroimage Clinical* 2020;25:102192.(大学院生)

17. Murata K, Kinoshita T, Ishikawa T, et al. Region-and neuronal-subtype-specific expression of Na,K-ATPase alpha and beta subunit isoforms in the mouse brain. *J Comp Neurol*. 2020; 528(16):2654-2678.

18. Nakagawa T, Akimoto N, Hakozaki A, et al. Responsiveness of lumbosacral superficial dorsal horn neurons during the voiding reflex and functional loss of spinal urethral-responsive neurons in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurourology and Urodynamics* 2020;39:144-57.(大学院生)

19. Nakajima Y, Fujii T, Mukai K, et al. Anatomically safe sites for intramuscular injections: a cross-sectional study on young adults and cadavers with a focus on the thigh. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2020;16:189-96.(大学院生)

20. Shinohara H, Liu X, Nakajima R, et al. Pyramid-shape crossings and inter-crossing fibers are key elements for construction of the neural network in the superficial white matter of the human cerebrum. *Cerebral Cortex* 2020;30:5218-28.

21. Takemura S, Isonishi A, Tanaka T, et al. Neural expression of sorting nexin 25 and its regulation of tyrosine receptor kinase B trafficking. *Brain Struct Funct*. 2020;225:2615-2642.

22. Asai K, Nakase J, Ishikawa T, et al. Differences in cellular and microstructural properties of the semitendinosus muscle tendon between young and adult patients. J Orthop Sci. 2021;(21)0051-8.

23. Kwankaew N, Okuda H, Aye-Mon A, et al. Anti-hypersensitivity effect of betanin (red beetroot extract) via modulation of microglial activation in a mouse model of neuropathic pain. European Journal of Pain 2021;25:1788-803.(大学院生)

24. Hamada T, Matsubara H, Ohno N, et al. Comparison of each bundle of the spring ligament complex between the standing and supine positions: A multiposture magnetic resonance imaging study. Foot and Ankle Surgery 2021;28:616-21.

25. Tatsumi K, Kinugawa K, Isonishi A, et al. Olig2-astrocytes express neutral amino acid transporter SLC7A10 (Asc-1) in the adult brain. Mol Brain. 2021;14:163.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2020年	0 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	1 (0)	1 (0)	1 (0)	3 (0)

- 和栗聡, 後藤薫, 監訳, ウィーター図説で学ぶ機能組織学 原著第6版 エルゼビア・ジャパン株式会社, 2018
- 奥田洋明. 機能性消化管障害における胃の運動障害および知覚過敏発症のメカニズム - FD 動物モデルの解析からの知見を中心に-. 金沢大学十全医学会雑誌 129(1):2-6, 2020
- 北川裕久, 寺川裕史, 橋田和樹, 武藤純, 河本和幸, 尾崎紀之. 【膝頭十二指腸切除に必要な外科解剖と手術手技】 膝癌手術のための膝外神経叢の解剖. 手術 74(7):969-975, 2020

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	5 (2)	6 (2)
2019年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	6 (2)	7 (2)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2)	5 (2)
2021年	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)	4 (0)
計	0 (0)	2 (0)	2 (0)	18 (6)	22 (4)

共同研究

- 帝京大学 伊藤正明「肩関節及び烏口肩峰靭帯の肉眼解剖学的研究」
- 奈良県立医科大学 和中明生「ミトコンドリアと炎症の関与の解析」
- 奈良県立医科大学 辰巳晃子「アストロサイトの機能と分布の解析」
- 奈良県立医科大学 新城武明「プロポフォールの抗酸化作用の解析」
- 奈良県立医科大学 竹村晶子「脳室周囲器官の解析」
- 奈良県立医科大学 田中達英「疼痛におけるマクロファージの関与の解析」
- 福井大学 深澤有吾「Na/K-ATPaseの神経細胞膜上発現分布の定量的局在解析」

- 兵庫医科大学 古賀浩平「慢性疼痛モデルマウスの前帯状回におけるプロスタグランジン D2 受容体の発現分布解析」
- 金沢医科大学 加藤伸夫「2光子励起レーザー顕微鏡を用いた in vivo カルシウムイメージングによる(大脳皮質一次体性感覚野の) 侵害刺激応答ニューロンの観察」
- 山梨大学 小泉修一「慢性疼痛モデルマウス的一次体性感覚野における代謝型グルタミン酸受容体5型の発現分布解析」
- 富山大学 歌大介「脳-脊髄間における痛覚情報処理機構の解明」
- 金沢大学 山本靖彦「電子顕微鏡観察による好中球 NETosis の形態観察」
- 金沢大学 西山正章「電子顕微鏡を用いた, クロマチンリモデリングタンパク質 (CHD8) ノックアウトマウスの下丘における軸索およびシナプスの形態解析」
- 金沢大学 中瀬順介「電子顕微鏡によるヒト薄筋腱の超微形態観察」
- 金沢大学 中瀬順介「電子顕微鏡によるヒト大腿四頭筋腱の超微形態観察」
- 金沢大学 中田光俊「脳手術・脳科学の変革を狙った機能シフトを担う脳浅層神経ネットワークの解析」
- 金沢大学 河崎洋志「スルクス脳の超微形態観察」
- 金沢大学 小林伸英 藤永由佳子「ボツリヌス菌由来の膜小胞の超微形態観察」

科学研究費

- 2015年度～2018年度 基盤研究 (C)
研究課題: 慢性虚血性疼痛における各種成長因子の関与とその末梢感作機構の解明
研究代表者: 堀紀代美
- 2016年度～2018年度 基盤研究 (C)
研究課題: 新たな疼痛モデルを用いた痛みの発生メカニズム・伝達経路の解明
研究代表者: 奥田洋明
- 2017年度～2020年度 基盤研究 (C)
研究課題: 機能性胃腸症における胃の痛覚過敏へのCRF2を介したインターロイキン6の関与
研究代表者: 尾崎紀之
- 2019年度～2022年度 基盤研究 (C)
研究課題: 慢性虚血性疼痛における血管内皮増殖因子のスプライスバリエーションの関与について

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 研究代表者：堀紀代美
5. 2019年度～2022年度 若手研究
研究課題：痛みに応答する一次体性感覚野神経細胞の不安障害及び睡眠障害への影響
研究代表者：石川達也
6. 2021年度～2023年度 基盤研究（C）
研究課題：末梢神経系グリア細胞を標的とした痛みの慢性化メカニズムの解明
研究代表者：奥田洋明
7. 2021年度～2024年度 基盤研究（C）
研究課題：機能的胃腸症における胃の痛覚過敏へのCRF2を介した炎症性サイトカインの関与
研究代表者：尾崎紀之

その他

1. 2018年度 公益財団法人三谷研究開発支援財団 助成
研究課題：末梢動脈疾患に伴う虚血性疼痛のメカニズムの解明～血管内皮増殖因子のスプライスバリエントの関与について～
研究代表者：堀紀代美
2. 2019年度 金原一郎記念医学医療振興財団・第34回基礎医学医療研究助成金
研究課題：食用ビート成分による疼痛抑制作用の解明を介した新規疼痛抑制機序の探索
研究代表者：奥田洋明

3. 2019年度 中富健康科学振興財団研究助成金
研究課題：食用ビート成分による疼痛緩和作用の解析
研究代表者：奥田洋明
4. 2020年度 小林財団・第8回研究助成
研究課題：食用ビート成分による疼痛抑制作用の解明を介した新規疼痛抑制機序の探索
研究代表者：奥田洋明
5. 2021年度 公益財団法人中富健康科学振興財団研究助成
研究課題：痛覚認知に関与する大脳皮質一次体性感覚野が不安障害に及ぼす影響
研究代表者：石川達也
6. 2021年度 令和3年度北陸地区国立大学学術研究連携支援
研究課題：脳-脊髄間における痛覚情報処理機構の解明
研究代表者：石川達也

特許

1. 2018年度 特許 7095868
神経障害性疼痛の医薬組成物
2. 2021年度 特願 2021-141399
腸の炎症改善用成分、及びそれを含む腸の炎症改善用製剤

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

神経解剖学

Neuroanatomy

沿革

1953年医学部解剖学第3講座として発足した本講座は、1998年大学院医学系研究科神経解剖学講座（独立専攻系の協力講座）となり、2001年、大学院部局化とともに脳医科学専攻神経分子標的学講座となった。2016年、4専攻から1専攻（医学専攻）への改組に伴い、医学専攻神経解剖学となった。

教育

医学専攻博士課程：領域融合科目群のうち、「基礎系領域融合セミナー」、「メディカルサイエンスセミナー」の講義を分担している。また、博士論文の研究指導のほか、研究分野開設科目「神経解剖学特論」として毎週1回、約2時間の抄読会（ジャーナルクラブ）を英語で行っている。内容は神経細胞死や細胞内ストレス応答に関する最新の英文論文を紹介し、解説を加えるものである。その他、教官及び院生の研究テーマ、進捗状況についてのディスカッションも平行して行っている。また、連合小児発達学研究科において「運動生体管理学」、「行動情動神経科学」を分担している。

修士課程：「人体構造学II」、「ヒューマンボディ：構造b」の講義を分担している。また、修士論文の研究指導も常時行っている。

医学類：2年次の「神経解剖学」の講義・実習を担当、「発生学」の講義を分担している。前者においては、脳、脊髄の基本構造を学ぶと共に、神経細胞の特殊性や機能的合目性についても理解を深めるように努力している。また、神経系疾患との関連性についても触れ、神経系の系統的理解を目指している。後者においては、人体の組織発生の過程で起こる非常にダイナミックな変化を学ぶと共に、複数の先天性疾患についてその発症メカニズムについても理解を深めている。また、1年時の「医薬保健学基礎II」及び3年次の「基礎研究室配属」を担当し、特に後者においては研究の実践及びディスカッション、発表の指導をしている。

医薬科学類：1年次の「基礎人体構造学」を担当し、神経解剖学の基礎を教えている。

研究

これまでにない少子高齢化社会を迎え、脳梗塞やアルツハイマー病、パーキンソン病等の神経系疾患、更に発達障害を含む精神疾患をいかに予防し、治療していくかは重大かつ急務の課題である。我々は、これら疾患に共通して起こる「神経障害」を防ぐ新たな方法の開発を目指している。我々の研究の特徴は、脳内環境、及びそれを調整するアストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイトというグリア細胞に注目してることである。該当期間中、我々は主に以下のプロジェクトを遂行してきた。すなわち、①小胞体ストレス応答による脳内環境維持とその破綻、②アストロサイトによる脳内環境の改善、③自閉症関連遺伝子による脳内代謝制御とグリアネットワークの形成、④末梢細胞による脳内炎症の誘導とその制御、⑤生物の進化とグリア細胞の発達である。中でも小胞体ストレス応答の主幹転写因子 ATF6、及びアストロサイト特異的遺伝子 Ndr2、自閉症関連遺伝子 CD38、炎症関連遺伝子 RAGE について、その病態制御作用や脳内環境に対する作用を証明した。具体的には以下のような研究を推進してきた。

①小胞体ストレス応答による脳内環境維持とその破綻

神経細胞は環境変化にきわめて弱く、例えば脳梗塞の際に、短時間で細胞死に至ると考えられている。一方、グリア細胞の一つアストロサイトはこの環境変化に対して強く、虚血環境でもかなり生き延びることが出来る。我々はこのアストロサイトにおけるストレス応答に注目し、そのメカニズムを解析した。そして、細胞内小器官の一つ小胞体小胞体におけるストレス応答が、脳環境の維持に重要であることを見出した (Tamamani et al., Nat Med. 2001, Hori et al, J Cell Biol. 2002)。以降、小胞体ストレスが脳虚血（脳梗塞）以外にも、神経変性、外傷などの病態において重要であることを明らかにしてきた。当該機関においては、小胞体ストレス応答の主要転写因子でありながら、その機能や重要性がほとんど解明されていなかった ATF6 β について、その標的分子として分子シャペロン カルレチキュリン (CRT) を

同定し、ATF6 β -CRT 経路が Ca^{2+} 恒常性を維持することで小胞体ストレスや興奮毒性から神経細胞を保護していることを明らかにした (Nguyen et al., Sic Rep, 2021)。また、ハチの巣などに含まれる天然化合物 3,4-dihydroxybenzalacetone and caffeic acid phenethyl ester が、軽度の小胞体ストレス及びアトファジーを活性化し、小胞体ストレスから神経細胞を保護することを発見した (Tomiya et al., J Cell Physiol. 2018)。更に、「組織特異的小胞体ストレス応答の分子機構に基づくヒト慢性疾患治療戦略の創出を目指した研究」(研究代表者：森和俊 京都大学教授, 研究分担者 堀他2名)が2020年、AMED-CREST に採択された。小胞体ストレス応答を利用した神経系疾患の病態解明及び創薬が期待される。

②アストロサイトによる脳内環境の改善

これまでの研究から、アストロサイトは単なる神経細胞の補助細胞ではなく、神経活動の調節や血流の制御を担い、障害時には脳内環境の悪化に応答する極めて重要な細胞であることがわかってきた。我々は中枢神経系でアストロサイト特異的に発現する新規分化関連遺伝子 NDRG2 (N-myc downstream regulated gene2) に注目して、研究を進めてきた。当該機関においては、NDRG2 のノックアウトマウスを用いた解析を行い、NDRG2 が脳梗塞後のアストロサイトによるグリア瘢痕形成や血液脳関門の機能維持に重要で、アストロサイトを介した神経保護に貢献していることを明らかにした (Takarada-Iemata et al., Glia. 2018)。一方、炎症性脱髄疾患である多発性硬化症のモデルにおいては、NDRG2 はむしろグルタミン酸輸送体の発現制御を介し神経症状の増悪に働くことが明らかになった (Le et al., J Neurochem. 2018)。これらの結果は、様々な病態下において、NDRG2 を介してアストロサイトが神経細胞の生存や組織修復に多様かつ重要な役割を果たしていることを示唆するものである。

③自閉症関連遺伝子による脳内代謝制御とグリアネットワークの形成

CD38 は 45kDa からなる膜蛋白質で、NAD⁺ から cADP リボース及び ADP リボースを生成することが知られている。CD38 ノックアウトマウスでは視床下部神経からのオキシトシン分泌量が低下し、母親の養育行動や社会的認識記憶に異常が認められることから (Jin et al., Nature 2007), 自閉症モデルマウスの一つと考えられている。一方、CD38 は脳内でアストロサイトでも強発現し、私たちは特に生後発達期のグリア細胞・神経細胞の発達に影響を与えているのではないかと仮説を立て、研究を進めてきた。当該期間においては、アストロサイト特異的 CD38 ノックアウトマウスを用いた解析を行い、アストロサイトにおける CD38 の発現がどのような行動異常を引き起こすか、等について検討を行った (論文投稿中)。一方、CD38 ノックアウトマウスでは脳内 NAD⁺ 濃度が上昇し、アルツハイマー病など病態モデルにおいて神経保護作用を持っていることが報告されている Blacher et al., Ann Neurol. 2015) が、私たちは、複数の炎症モデルに於いても同マウスにおける脳内炎症は抑制され、脱髄も軽減することを明らかにした (Roboon et al., Front Cell Neurosci. 2019, Takaso et al., Sci Rep. 2020, Roboon et al., J Neurochem. 2021)。

④末梢細胞による脳内炎症の誘導とその制御

脳内は血液脳関門を介して末梢組織から隔離されているため、通常は末梢の炎症が脳内には波及しない仕組みになっている。しかし、脳卒中などの病態ではこの関門が破壊され、白血球などの浸潤が認められる。我々は、特にくも膜下出血や多発性硬化症の動物モデルを用いて、そのようにして末梢の炎症細胞が脳内に侵入し、脳内環境をどのように変化させるか、などについて解析を行った。また、くも膜下出血後の予後を予測するバイオマーカーとして炎症物質 RAGE が有用であることを報告した (Aida et al., J Neurosurg. 2019)。

⑤生物の進化とグリア細胞の発達

生物の進化に伴い、神経細胞の数は増加し、より多くのネットワークが形成されるようになってきた。一方、アストロサイトについても、例えばヒトとマウスのアストロサイトでは、数、大きさ、突起の複雑さなどが大きく異なることが報告されている。このことは、ヒトのアストロサイトを用いた研究の重要性を示唆するものであるが、一般的にヒトのアストロサイトは入手が困難である。そこで、私たちは学内共同研究プロジェクト 先駆, 超然 の支援を受け、構造的にヒトに近いと考えられるフェレットの脳から

アストロサイトを単離培養し、様々な解析を行い、マウス、ヒトのアストロサイトと比較した。その結果、細胞増殖、形態、遺伝子発現いずれにおいてもフェレットのアストロサイトはヒトに近いことが示唆され、ヒト及びフェレットアストロサイト特異的に発現する遺伝子も同定することができた。

研究内容のキーワード：神経細胞死，グリア細胞，小胞体ストレス，脳内環境

教員リスト

教授：堀 修
 准教授：服部 剛志
 助教：宝田 美佳, 石井 宏史

大学院学生数

医学博士課程：6名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	5 (2)
2019年	7 (3)
2020年	6 (1)
2021年	6 (2)
計	24 (8)

1. Liu X, Kinoshita M, Shinohara H, et al. A Fiber Dissection Study of the Anterior Commissure: Correlations with Diffusion Spectrum Imaging Tractography and Clinical Relevance in Gliomas. *Brain Topogr.* 2021 Nov 9. doi: 10.1007/s10548-021-00879-5.

2. Takarada-Iemata M, Hori O. Astrocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2021;156(4):230-234. doi: 10.1254/fpj.21030.

3. Nguyen DT, Le TM, Hattori T, et al. The ATF6 β -calreticulin axis promotes neuronal survival under endoplasmic reticulum stress and excitotoxicity. *Sci Rep.* 2021 Jun 22;11(1):13086. doi: 10.1038/s41598-021-92529-w

4. Roboon J, Hattori T, Ishii H, et al. Inhibition of CD38 and supplementation of nicotinamide riboside ameliorate lipopolysaccharide-induced microglial and astrocytic neuroinflammation by increasing NAD. *J Neurochem.* 2021 Jul;158(2):311-327. doi: 10.1111/jnc.15367. Epub 2021 May 9.

5. Leerach N, Munesue S, Harashima A, et al. RAGE signaling antagonist suppresses mouse macrophage foam cell formation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 May 28;555:74-80. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.03.139. Epub 2021 Apr 1.

6. Takarada-Iemata M, Yoshihara T, Okitani N, et al. Abnormal social behavior and altered gene expression in mice lacking NDRG2. *Neurosci Lett.* 2021 Jan 19;743:135563. doi:10.1016/j.neulet.2020.135563. Epub 2020 Dec 23.

7. Nakano-Kobayashi A, Fukumoto A, Morizane

A, et al. Therapeutics potentiating microglial p21-Nrf2 axis can rescue neurodegeneration caused by neuroinflammation. *Sci Adv.* 2020 Nov 13;6(46):eabc1428. doi: 10.1126/sciadv.abc1428. Print 2020 Nov.

8. Takaso Y, Noda M, Hattori T, et al. Deletion of CD38 and supplementation of NAD⁺ attenuate axon degeneration in a mouse facial nerve axotomy model. *Sci Rep.* 2020 Oct 20;10(1):17795. doi: 10.1038/s41598-020-73984-3.

9. Shimizu Y, Harashima A, Munesue S, et al. Neuroprotective Effects of Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End-products in Brain Ischemia. *Aging Dis.* 2020 May 9;11(3):547-558. doi: 10.14336/AD.2019.0715. eCollection 2020 May

10. Liu X, Kinoshita M, Shinohara H, et al. Direct evidence of the relationship between brain metastatic adenocarcinoma and white matter fibers: A fiber dissection and diffusion tensor imaging tractography study. *J Clin Neurosci.* 2020 Jul;77:55-61. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.043. Epub 2020 May 11.

11. Shinohara H, Liu X, Nakajima R, et al. Pyramid-Shape Crossings and Intercrossing Fibers Are Key Elements for Construction of the Neural Network in the Superficial White Matter of the Human Cerebrum. *Cereb Cortex.* 2020 Sep 3;30(10):5218-5228. doi: 10.1093/cercor/bhaa080.

12. Liu X, Kinoshita M, Shinohara H, et al. Does the superior fronto-occipital fascicle exist in the human brain? Fiber dissection and brain functional mapping in 90 patients with gliomas. *Neuroimage Clin.* 2020;25:102192. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102192. Epub 2020 Jan 22.

13. Higashida H, Hashii M, Tanaka Y, et al. CD38, CD157, and RAGE as Molecular Determinants for Social Behavior. *Cells.* 2019 Dec 25;9(1). pii: E62. doi: 10.3390/cells9010062. Review.

14. Aida Y, Kamide T, Ishii H, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products as a biomarker of symptomatic vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2019 Nov 1:1-9. doi: 10.3171/2019.8.JNS191269. Online ahead of print.

15. Roboon J, Hattori T, Ishii H, et al. Deletion of CD38 Suppresses Glial Activation and Neuroinflammation in a Mouse Model of Demyelination. *Front Cell Neurosci.* 2019 Jun 6;13:258. doi: 10.3389/fncel.2019.00258. eCollection 2019.

16. Tsuchiya K, Nakajima S, Hosojima S, et al. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of

gasdermin D. Nat Commun. 2019 May 7;10(1):2091. doi: 10.1038/s41467-019-09753-2.

17. Takeichi T, Hori O, Hattori T, et al. Pre-administration of low-dose methamphetamine enhances movement and neural activity after high-dose methamphetamine administration in the striatum. Neurosci Lett. 2019 Mar 15;703:119-124. doi: 10.1016/j.neulet.2019.03.023.

18. Noda M, Hatano M, Hattori T, et al. Microglial activation in the cochlear nucleus after early hearing loss in rats. Auris Nasus Larynx. 2019 Feb 28. pii: S0385-8146(18)30894-0. doi: 10.1016/j.anl.2019.Jun.11;703:119-124. doi: 10.1016/j.neulet.2019.03.023. Epub 2019 Mar 15.

19. Yamamoto Y, Liang M, Munesue S, et al. Vascular RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice. Commun Biol. 2019 Feb 25;2:76. doi: 10.1038/s42003-019-0325-6. eCollection 2019.

20. Takakura K, Takatou S, Tomiyama R, et al. Inhibition of nuclear factor- κ B p65 phosphorylation by 3,4-dihydroxybenzalacetone and caffeic acid phenethyl ester. J Pharmacol Sci. 2018 Jul;137(3):248-255. doi: 10.1016/j.jphs.2018.07.003. Epub 2018 Jul 10.

21. Takarada-Iemata M, Yoshikawa A, Ta HM, et al. N-myc downstream-regulated gene 2 protects blood-brain barrier integrity following cerebral ischemia. Glia. 2018 Jul;66(7):1432-1446. doi: 10.1002/glia.23315. Epub 2018 Feb 24.

22. Le TM, Takarada-Iemata M, Ta HM, et al. Ndr2 deficiency ameliorates neurodegeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neurochem. 2018 Apr;145(2):139-153. doi: 10.1111/jnc.14294. Epub 2018 Feb 19.

23. Tomiyama R, Takakura K, Takatou S, et al. 3,4-dihydroxybenzalacetone and caffeic acid phenethyl ester induce preconditioning ER stress and autophagy in SH-SY5Y cells. J Cell Physiol. 2018 Feb;233(2):1671-1684. doi: 10.1002/jcp.26080. Epub 2017 Aug 23.

24. Takano K, Ishida N, Kawabe K, et al. A dibenzoylmethane derivative inhibits lipopolysaccharide-induced NO production in mouse microglial cell line BV-2. Neurochem Int. 2018 Oct;119:126-131. doi: 10.1016/j.neuint.2017.04.002.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0	0 (0)	0	0 (0)
2019年	0	0 (0)	0	0 (0)
2020年	0	0 (0)	0	0 (0)
2021年	0	1 (0)	0	1 (0)
計	0	1 (0)	0	1 (0)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	8 (3)	9 (3)
2019年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	7 (3)	8 (3)
2020年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	4 (2)	5 (2)
2021年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	3 (3)	4 (3)
計	0 (0)	0 (0)	4 (0)	22 (11)	26 (11)

共同研究

- 京都大学 森 和俊 組織特異的小胞体ストレス応答の分子機構に基づくヒト慢性疾患治療戦略の創出を目指した研究
- 金沢大学 河崎 洋志 高等哺乳動物を用いた先導的研究拠点の形成
- 金沢大学 山本 靖彦 グリケーションを基軸とした老化研究の世界拠点の形成

科学研究費

代表：

- 2018-2020年度 (平成30-令和2年度) 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 堀 修 「多発性硬化症モデルマウスにおける小胞体ストレス応答因子 ATF6beta の重要性」
- 2018-2022年度 (平成30-令和4年度) 日本学術振興会科学研究費 国際共同研究加速 (B) 堀 修 「RAGE シグナルを標的とした脳血管障害創薬の為の国際共同研究」
- 2018-2020年度 (平成30-令和2年度) 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 服部 剛志 「NAD 代謝系に注目した中枢性脱髄の病態解明と治療への応用」
- 2018-2022年度 (平成30-令和4年度) 日本学術振興会科学研究費 国際共同研究加速 (A) 服部 剛志 「NAD targeted メタボローム解析を用いた多発性硬化症の病態解明」
- 2021-2023年度 (令和3-5年度) 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 服部 剛志 「アストロサイトによる社会性記憶形成メカニズムの解明」
- 2018-2020年度 (平成30-令和2年度) 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 宝田 美佳 「グリア細胞における小胞体ストレス応答を標的とした緑内障病態制御」
- 2021-2023年度 (令和3-5年度) 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 宝田 美佳 「脳梗塞病態における血管リモデリング機構の解明」

- 2017-2019 年度（平成 29- 令和元年度）日本学術振興会科学研究費 基盤研究（C）石井 宏史
「損傷関連分子 RAGE によるクモ膜下出血後脳血管攣縮機構の解明」
- 2018-2022 年度（平成 30- 令和 4 年度）日本学術振興会科学研究費 国際共同研究加速（A）石井 宏史
「RAGE を標的とした新規くも膜下出血治療法の開発」
- 2020-2022 年度（令和 2-4 年度）日本学術振興会科学研究費 基盤研究（C）石井 宏史
「好中球の RAGE によるクモ膜下出血後脳血管攣縮機構」
- 2020 年度（令和 2 年度）日本学術振興会科学研究費 奨励研究 沖谷 なほ子
「脳梗塞における血管新生の動的挙動および分子機構の解明」
- 2021 年度（令和 3 年度）日本学術振興会科学研究費 奨励研究 沖谷 なほ子
「脳損傷後の小胞体ストレス応答パターンの解明」

分担：

- 2021-2023 年度（令和 3-5 年度）日本学術振興会科学研究費 基盤研究（C）堀 修
（代表：多田 薫）「超音波診断装置を用いて脂肪由来幹細胞を経時的に複数回投与した自家神経移植の研究」

その他

- 2020-2025 年度（令和 2-7 年度）AMED-CREST「プロテオスタシスの瑠拜と革新的医療の創出」堀 修（分担）（代表：森 和俊）「持続的小胞体ストレスに対する臓器特異的 UPR の分子機構ならびに神経変性疾患発症機構の解明」
- 2020-2022 年（令和 2-4 年度）内藤記念女性研究者研究助成金 宝田 美佳
「血管の時空間特性に基づく脳梗塞病態の解明」
- 2019 年（令和元年度）大阪難病研究財団 医学研究助成 宝田 美佳
「脳血管障害を制御する血管リモデリング機構の解明」
- 2018 年度（平成 30 年度）金沢大学先魁プロジェクト 2018 堀 修（分担）（代表：河崎 洋志）
「高等哺乳動物を用いた脳恒常性維持機構の統合的研究拠点の形成」
- 2019-21 年度（令和元年 -3 年度）金沢大学超然プロジェクト 堀 修（分担）（代表：河崎 洋志）
「高等哺乳動物を用いた脳恒常性維持機構の統合的研究拠点の形成」
- 20119-20 年度（平成 30- 令和元年度）金沢大学先魁プロジェクト 2018 堀 修（分担）（代表：山本 靖彦）「グリケーションを基軸とした老化研究の世界拠点の形成」
- 2021 年度（令和 3 年度）金沢大学国際共同研究スプラウティング支援 堀 修（代表）「組織特異的カルレティキュリン過剰発現マウスを用いた新たな神経保護法の開発」
- 2018 年度 金沢大学はあざみ女性研究者賞若葉賞 宝田 美佳
- 2019 年度 日本解剖学会奨励賞 宝田 美佳

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

血管分子生理学

Vascular Physiology

沿革 1870（明治3）年、本学の前身金沢医学館において生理学の最初の講義が行なわれた。以来、本学の名称の変遷の歴史の中、ほとんどの時期において現在の授業時間と大差ない年間約200時間の生理学講義が行なわれて来た。1924（大正13）年、上野一晴教授により本格的な実験生理学研究が開始された。1954（昭和29）年、第二生理学教室の新設に伴い、第一生理学教室と改称。2001（平成13）年、大学院部局化に伴い、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医学専攻・血管分子生理学研究分野となった。

教育 **医学博士課程**：領域融合科目群の「基礎系融合セミナー」の講義を分担し、教室の主要な研究テーマである血管新生に関する講義をしている。また専門科目群として、「血管情報伝達特論」、「血管分子生理学特論」を開講している。毎週、新しく公表された論文の中から各自が重要かつ意義深いと判断したものをとりあげ抄読している。活発な議論を通じて論文の本質を鑑定し、理解すると同時に、自身の研究分野に精通するようになる。個別面談による実験データの共有を通じて、研究の進捗状況の報告を行い、今後の研究方針を決め、研究の推進を図っている。また学内・学外の研究者との共同研究の機会を設け、学会での発表を推奨している。

医学修士課程：「人体機能学」の講義を分担している。また大学院入学当初から、将来的なキャリア形成に関して目的意識を持って取り組めるよう注力している。

医学類：医学類2年生の秋学期の講義では、中枢神経系を除く全ての臓器・器官の生理学を担当している。生体の恒常性維持機構と臓器・器官の機能を、分子レベルから個体レベルまで連続的に理解し、疾患の病態生理を理解するための基礎医学を修得する。広汎かつ深淵なる内容を基礎知識から最新の知見にわたり限られた時間で可能な限り分かりやすく解説するよう心がけている。また、2年生11月～12月に心電図、肺機能、腎による体液調節、下半身陰圧負荷モデルを用いた循環調節などの課題について生理学実習を実施することで、講義を通じて獲得した知識を、自分自身の身体を用いた実習を通じて理解する。この際、実習の初めと終わりにチュートリアル形式による指導・ディスカッションを行っている。

研究 当教室では、血管研究を主体として、血管が生理現象および疾患病態に関与する様々な生命現象を対象とした研究をおこなっている。正常な血管を知ることで、疾患病態に関わる異常な血管を理解し、さらには血管を治療標的とすることで、疾患自体の制御と新たな治療法の開発につながる基礎医学研究を目指している。主要な研究テーマは以下のとおりである。

1) 血管内皮幹細胞と細胞多様性に関する研究

血管の内膜を構成する血管内皮細胞は、血管の様々な機能を司る重要な細胞である。血管は各臓器・各組織で特有の機能を呈することが知られ、また血管内皮細胞の形態と機能も大きく異なるにもかかわらず、19世紀半ばに血管内皮細胞が「発見」されて以降、今日に至るまで、血管内皮細胞は1種類しか存在しないとされている。我々は血管内皮細胞を生体から分離して、1細胞レベルで解析することにより、血管内皮細胞にはこれまで知られていない細胞多様性が存在し、特に細胞増殖能力が極めて高く幹細胞様の性質を示す血管内皮細胞（血管内皮幹細胞）が末梢血管に認められることを見出した（Naito et al., EMBO J. 2012, Naito et al., Cancer Research 2016）。さらに網羅的遺伝子発現解析を通じて幹細胞様の血管内皮細胞は細胞表面マーカーとしてCD157抗原を発現していることを見出した（Wakabayashi et al., Cell Stem Cell 2018, Naito et al., Nature Protocols 2020）。CD157陽性細胞は高い増殖能力をもち、CD157陰性細胞に一方向性に変化することができる細胞である。また1細胞移植により自己複製をする細胞であり、生体内では重篤な血管障害に対する血管修復、及び生理的な血管内皮細胞の恒常性維持に貢献する細胞であることから、組織幹細胞としての特徴を備えた血管内皮細胞であることを見出した。血管内皮幹細胞の細胞特性は、不明な点が多く、

今後詳細な研究が必要である。将来的には本細胞を利用することで血管の再生を目指し、逆に本細胞を治療標的とすることで血管の抑制もしくは破壊が実現するのではないかと考え、研究に取り組んでいる。

2) 血管の恒常性維持に関する研究

血管は物質交換を担い、生体が恒常性を維持するために必須である。組織の損傷が生じた際も、血管は炎症細胞が遊走するための足場となり、また血管新生により組織の修復に貢献する。組織の修復の過程では、血管も様々な環境変化にさらされるが、血管自体が恒常性を維持するための機序はあまり知られていない。我々は血管内皮細胞特異的遺伝子改変モデルマウスを用いて、炎症制御に重要な役割を果たす TAK1 (TGF- β -activated kinase1) の血管内皮細胞における機能解析を通じて、血管内皮細胞が如何に周囲の環境や外的刺激を感知し、血管の恒常性を維持しているか明らかにした。特に腸管の血管は常に腸内細菌の刺激にさらされ、恒常的に血管維持機構を作動させていることを見出した (Naito et al., *Developmental Cell* 2019)。さらに血管の恒常性維持機構に関与する複数の遺伝子を見出しており、今後さらに解析を継続することで、血管維持機構の全容解明を目指している。血管維持機構を制御することで、炎症性疾患や癌をはじめ血管が関与する様々な疾患の新たな治療法の開発につながるのではないかと考えている。

また当研究室では脂質代謝酵素である PI3 キナーゼ C2 α (PI3K-C2 α) による血管内皮恒常性維持機構の解明にも取り組んでいる。PI3K-C2 α の動物個体レベルでの機能解明をめざして遺伝子ノックアウトマウスを作成して解析し、PI3K-C2 α が血管形成に必須であることを見出した (Yoshioka et al., *Nature Medicine* 2012)。そして、PI3K-C2 α は受容体エンドサイトーシスと細胞内での受容体シグナリングに必要であることを見出した (Aki et al., *J. Biol. Chem.* 2015)。この発見は、これまで高等動物における機能が不明であったクラス II PI3K の生理機能を初めて解明したものである。

3) 肺の構築機構に関する研究

肺組織における肺胞構造は、形態および機能が全く異なる“ I 型肺胞上皮細胞 (AEC I)”と“ II 型肺胞上皮細胞 (AEC II)”主に 2 種類の細胞種で構築されている。肺胞サーファクタントを分泌する AEC II 細胞は、肺組織の発生や肺組織障害時の修復に重要な役割をはたす組織幹細胞としての役割を持つことが近年明らかになりつつある。特に、有害な病原体 (新型コロナウイルスなど) や化学物質 (タバコなど) などの外部環境由来の因子がもたらす肺組織障害に対して、AEC II 細胞はそれらの防御・修復応答の中心的な役割をはたすと考えられている。しかし、AEC II 細胞が如何にして肺胞構造の維持に寄与しているか詳細なメカニズムは不明なままである。我々はこれまでに、細胞内におけるイノシトールリン脂質 (ホスホイノシタイド: PI) による細胞内小胞輸送の制御機構を研究 (Yoshioka et al., *Nature Medicine* 2012) する過程で、PI のイノシトール環 3 位を特異的に脱リン酸化する脂質ホスファターゼ酵素・Myotubularin-related protein-4 (MTMR4) が細胞内クリアランスを担うオルガネラ (エンドソーム-リソソーム系、オートファジー系) の新しい調節分子であり、その欠損が細胞内の不要物質、老廃物の分解除去を傷害することを明らかにしてきた (Hoa et al., *Genes Cells* 2018)。現在、肺組織幹細胞としての AEC II 細胞に焦点を絞り、「MTMR4 酵素による幹細胞機能の細胞内分子機構」および、「肺胞幹細胞により正常肺構造の構築機序」の研究に取り組んでいる。これらの研究成果により、今深刻な社会問題となっている新興・再興ウイルスによる肺感染症や重篤な肺線維症等の炎症性肺疾患 (全世界の死亡原因第 3 位) の病態解明と新しい治療薬開発戦略において有用な情報をもたらすと期待している。

研究内容のキーワード：血管修復 血管内皮幹細胞 恒常性維持機構 イノシトールリン脂質

*

教員リスト

教授：内藤 尚道
講師：吉岡 和晃
助教：松居 彩

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018 年	8 (4)
2019 年	7 (1)
2020 年	4 (1)
2021 年	2 (0)
計	21 (6)

1. Eino D, Tsukada Y, Naito H, et al. LPA4-Mediated Vascular Network Formation Increases the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy against Brain Tumors. *Cancer research* 2018; 78:6607-20
2. Lee J-Y., Han S-H., Takuwa Y., et al. Neuronal SphK1 acetylates COX2 and contributes to pathogenesis in a model of Alzheimer's Disease. *Nat Commun* 2018; 9:1479-92
3. Nakagawa K, Matsuki T, Naito H, et al. Schlafen-8 is essential for lymphatic endothelial cell activation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *International Immunology* 2018; 30: 69-78
4. Okumura K, Yoshida K, Yoshioka K, et al. Photoacoustic imaging of tumour vascular permeability with indocyanine green in a mouse model. *Eur Radiol* 2018; Exp. 2: 5,
5. Pham H, Yoshioka K, Mohri H, et al. MTMR4, a phosphoinositide-specific 3'-phosphatase, regulates TFEB activity and the endocytic and autophagic pathways. *Genes Cells*. 2018; doi: 10.1111/gtc.12609,
6. Thuzar K, Yoshioka K, Aki S, et al. Class II phosphoinositide 3-kinases, PI3K-C2 α and PI3K-C2 β , differentially regulate clathrin-dependent pinocytosis in human vascular endothelial cell. *J Physiol Sci*. 2018; doi: 10.1007/s12576-018-0644-2,
7. Wakabayashi T, Naito N, Suehiro JI, et al. CD157 Marks Tissue-Resident Endothelial Stem Cells with Homeostatic and Regenerative Properties. *Cell Stem Cell* 2018; 22: 384-97
8. Zhao J, Okamoto Y, Asano Y, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 facilitates pulmonary fibrosis through potentiating IL-13 pathway in macrophages. *PLoS One*. 2018; 13: e0197604,
9. Azadul S, Aki S, Yoshioka K, et al. Class II PI3Ks α and β Are Required for Rho-Dependent Uterine Smooth Muscle Contraction and Parturition in Mice *Endocrinology*. 2019; 160: 235- 48,
10. Iba T, Naito H, Shimizu S, et al. Isolation of tissue-resident endothelial stem cells and their use in regenerative medicine. *Inflammation and regeneration* 2019; 39: 9-9
11. Naito H, Iba T, Wakabayashi T, et al. TAK1 Prevents Endothelial Apoptosis and Maintains Vascular Integrity. *Developmental cell* 2019; 48: 151-66
12. Naito H, Takakura N. TAK1 safeguards endothelial cells from gut microbes and inflammation. *Molecular & cellular oncology* 2019; 6: 1588657
13. Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, et al. Chronic administration of theobromine inhibits mTOR signal in rats *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;124:575-81.
14. Sugimoto N, Matsuzaki K, Katakura M, et al. Heat attenuates sensitivity of mammalian cells to capsaicin *J Biochem Mol Toxicol* 2019; 33:e22288.
15. Sumiyoshi E, Matsuzaki K, Sugimoto N, et al. Sub-Chronic Consumption of Dark Chocolate Enhances Cognitive Function and Releases Nerve Growth Factors: A Parallel-Group Randomized Trial *Nutrients* 2019; 11: 2800.
16. Aki S, Yoshioka K, Takuwa N, et al. TGF β receptor endocytosis and Smad signaling require synaptojanin1, PI3K-C2 α , and INPP4B-mediated phosphoinositide conversions. *Mol Biol Cell*. 2020; 31: 360-72,
17. Islam S, Yoshioka K, Aki S, et al. Class II phosphatidylinositol 3-kinase α and β isoforms are required for vascular smooth muscle Rho activation, contraction and blood pressure regulation in mice. *J Physiol Sci*. 2020; 70 :18. doi: 10.1186/s12576-020-00745-2,
18. Naito H, Iba T, Takakura N, Mechanisms of new blood-vessel formation and proliferative heterogeneity of endothelial cells. *International immunology* 2020; 32: 295-305
19. Naito H, Wakabayashi T, Ishida M, et al. Isolation of tissue-resident vascular endothelial stem cells from mouse liver. *Nature protocols* 2020; 15: 1066-81
20. Jia W, Kong L, Naito H, et al. Indispensable role of Galectin-3 in promoting quiescence of hematopoietic stem cells. *Nature communications* 2021; 12: 2118
21. Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, et al. Ginger facilitates cell migration and heat tolerance in mouse fibroblast cells *Mol Med Rep* 2021; 23:250.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	4 (1)	0 (0)	4 (1)
2019年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
2020年	0 (0)	2 (0)	0 (0)	2 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	0 (0)	7 (1)	0 (0)	7 (1)

1. 安藝 翔, 吉岡 和晃, 多久和 典子, et al. 「クラス II PI3K はエンドサイトーシスを制御して血管新生に関与する」 「細胞」 2018; 50
2. 浅野 雄哉 石丸 和宏 多久和 陽 マクロファージにおけるスフィンゴシン 1 リン酸 2 型受容体 (S1P2) は肺線維症を増悪させる 金沢大学十全医学会雑誌 2018; 127: 53- 4
3. 多久和 陽 2 型スフィンゴシン -1- リン酸受容体 S1P2 の病態生理機能 生化学 2018; 90: 565- 73

4. 内藤 尚道, 高倉 伸幸 血管内皮幹細胞の同定と血管内皮細胞の多様性 日本血栓止血学会誌 2019;30:489-495
5. 多久和陽 分子から迫る神経薬理学-スフィンゴシン1-リン酸受容体ファミリーの生理的および薬理的作用。Clinical Neuroscience 2020; 38: 675-7.

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	6 (4)	7 (4)
2019年	1 (0)	3 (0)	5 (0)	5 (1)	14 (1)
2020年	0 (0)	1 (1)	3 (0)	1 (0)	5 (1)
2021年	0 (0)	0 (0)	5 (0)	2 (0)	7 (0)
合計	1 (0)	4 (1)	14 (0)	14 (5)	33 (6)

共同研究

- 東京大学・加藤英明准教授「新規 GPR の細胞内小胞輸送機構」
- 金沢大学・放射線科, 蒲田敏文教授「光音響イメージングによる腫瘍血管新生評価法の開発」
- 金沢大学・整形外科, 中瀬順介「膝靭帯・腱の再生機構」
- 金沢大学・心臓血管外科, 飯野賢治講師「冠動脈バイパス置換術におけるグラフト血管機能の役割」
- 金沢大学・細胞分子機能学, 盛重純一助教「褐色脂肪細胞のスフィンゴシン1リン酸による制御機構」
- 金沢大学・循環器内科, 森 雅之特任助教「心臓カテーテル治療における機能性ステントの開発」
- 金沢大学・循環器内科, 高村雅之教授「血管リモデリングにおけるスフィンゴシン1リン酸の役割」
- 秋田大学・石井 聡教授「LPA で誘発される Notch 依存性血管新生制御機構」
- 英国 Bristol 大・Jon D Lane, 「新規オートファジー調節機構の解析」
- 九州大学 馬場義裕教授 免疫細胞と腫瘍血管の解析
- 名古屋大学 菅波孝祥教授 肝線維化と血管の解析
- 東京医科歯科大学 佐藤荘教授 免疫細胞と血管の解析

科学研究費

- 2016-2018年 科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究 石丸 和宏 (代表)「生体膜スフィンゴ脂質レベルを制御する鍵酵素による動脈硬化抑制の分子機構」
- 2017-2020年 科学研究費補助金基盤研究 (C) (一般) 吉岡 和晃 (代表)「膜動現象を制御するイノシトールリン脂質脱リン酸化酵素の肺発達・成熟における役割」
- 2018-2020 科学研究費補助金若手研究 B 安藝 翔 (代表)「周生期母子生存に必須な PI3 キナーゼの新規機能」
- 2018-2021年 AMED 革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創

- 出」研究開発領域 内藤尚道 (代表)「血管内皮幹細胞システムを基軸とした血管の恒常性維持と修復機構の解明」
- 2019-2021 科学研究費補助金基盤研究 (C) 石丸 和宏 (代表)「スフィンゴ脂質シグナリングを介する老化肺病態機構の解明」
- 2019-2021年 科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽) 内藤尚道 (代表)「腫瘍血管における新しい内皮細胞の探索と新規血管阻害療法の開発」
- 2020-2021年 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 内藤尚道 (代表)「血管内皮細胞の多様性の解明と疾患治療への応用」
- 2020-2022年 科学研究補助金 基盤研究 (C) 吉岡 和晃 (分担)「スフィンゴシン-1-リン酸産生を起点とした新規熱産生機構の解明と肥満治療への応用」(研究代表者: 盛重純一)
- 2020-2022年 科学研究補助金 基盤研究 (C) 吉岡 和晃 (代表)「脂質ホスファターゼによる細胞内クリアランス制御を介した肺組織幹細胞機能の調節」
- 2020-2022年 年科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 安藝翔 (代表)「II型 PI3 キナーゼによるメンブレントラフィック制御を介した心臓・血管の機能調節」
- 2021-2023年 科学研究補助金 基盤研究 (C) 吉岡 和晃 (分担)「大伏在静脈周囲組織がグラフト血管内皮機能に与える影響に関する研究」(研究代表者: 飯野賢治)
- 2021年 JST 創発的研究支援事業 フェーズ 1 内藤尚道 (代表)「臓器特異的血管構築機構の解明と応用」
- 2021-2022年 研究活動スタート支援 射場智大 (代表)「血管リバースエイジングを目指した血管内皮細胞老化の分子機序の解明」

その他

民間の主な科学研究助成金 21 件

1. 2018年 公益財団法人高松宮妃癌研究基金 研究助成金 内藤尚道
2. 2020年 日本医師会研究奨励賞 日本医師会 内藤尚道
3. 2020年 安田記念医学財団 癌研究助成 内藤尚道
4. 2020年 公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団 一般研究助成 内藤尚道
5. 2020年 公益財団法人がん研究振興財団 A 課題 内藤尚道
6. 2021年 公益財団法人住友財団 基礎科学研究助成 内藤尚道
7. 2021年 公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 助成課題 2 内藤尚道
8. 2021年 公益財団法人テルモ生命科学振興財団 研究開発助成 内藤尚道
9. 2021年 公益財団法人小柳財団 研究助成 内藤尚道
10. 2021年 公益財団法人先進医薬振興財団 研究助成 吉岡 和晃

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

統合神経生理学

Integrative Neurophysiology

沿革

1954（昭和29）年12月、第二生理学教室が新設された。2001（平成13）年、金沢大学医学部医学科の大学院部局化にともない、金沢大学大学院医学系研究科・脳医科学専攻・脳情報回路学講座シナプス発達・機能学研究分野となる。2007（平成19）年10月より分子神経科学・統合生理学研究分野、2017年（平成29年）4月より統合神経生理学研究分野となり、現在に至っている。

教育

医学博士課程初期総合カリキュラムのうち、「統合神経生理学特論」の講義を分担している。毎週1回、約2時間のセミナーを行っている。内容は神経科学、生理学、分子生物学などの最新の英文論文を紹介する抄読会と、教員・院生各自が行った最近の研究成果の報告会・討論会である。冬学期にはアドバンスドメディカルサイエンスセミナーとして博士課程学生向けに10コマほどの講義を分担し、最新の神経科学研究の現状を紹介している。修士課程「人体機能学」の講義を分担している。医学類2年次の秋学期に「神経生理学」の講義・実習を行っている。講義では、神経系の正常な機能を、分子レベル、細胞レベル、個体のレベルで説明し、恒常性の維持機構や生体が外界から情報を受容し外界に働きかけるしくみを理解させ、神経生理学、感覚生理学の基本を学ぶ。また実習では、講義を通じて獲得した知識を基に、小グループに分かれ、誘発筋電図、体性感覚などの課題について、実際に自分自身の身体を用いた実習を行い、またカエル座骨神経の活動電位記録、マウスを用いた摂食行動調節などの動物実験を行っている。3年次後期後半の「基本的基礎配属」を担当している。また、学外の講師を招き、最新の神経科学研究を紹介するup-to-dateセミナーを年3回行っている。医薬科学類では、1年次第4クォーターに「基礎人体機能学」の講義を分担している。

研究

概日リズム（サーカディアンリズム）や睡眠・覚醒調節の神経メカニズムについて、種々の遺伝子操作マウスに神経生理学、薬理学、神経解剖学、光遺伝学などさまざまな手法を適用し、研究を行っている。睡眠に問題を抱える日本人は5人に1人に上ると言われており、また現代社会では夜間勤務や生活習慣の乱れにより、概日リズムの変調は誰にでも起こりうる問題である。体内時計や睡眠調節の神経メカニズムの全貌を明らかにし、これを人為的に制御・整調する技術の開発に繋げることを目指している。

A) 中枢概日時計に関する研究

哺乳類の概日リズム中枢（中枢概日時計）である視床下部視交叉上核は、複数のタイプのGABA作動性ニューロンにより構築されるネットワークである。我々は、視交叉上核神経ネットワークの動作原理を理解するために、それを構成するニューロンタイプ毎の機能を明らかにするアプローチを採り、特にバソプレシン産生GABAニューロンの重要性について明らかにしてきた。今回、視交叉上核のバソプレシンニューロンから放出されるGABAの役割を明らかにするため、当該ニューロンから特異的にGABA放出能を欠損させた遺伝子改変マウスを作成し解析した。このマウスでも、視交叉上核の時計遺伝子リズム（分子時計）には異常がみられない。しかし、視交叉上核ニューロンの電気的活動は本来昼にピークがある一峰性リズムを示すが、この改変マウスでは昼と夜それぞれにピークができる二峰性のリズムを生じた。それに伴い、マウスの行動リズムも二峰性に変化し、行動の開始時刻が早まり、終了時刻は遅れ、結果的に活動期が長くなった。つまり、バソプレシンニューロンはGABAを介し、視交叉上核の神経活動を制約し、動物が行動する時間帯を決めていることが明らかになった。このようにGABAを介した視交叉上核神経ネットワークの神経活動調整は、時計遺伝子リズム上の適切な時間帯に脳や身体機能をON・OFFするタイマー設定を担っていると考えられる。

B) 睡眠・覚醒調節の神経メカニズムに関する研究

視床下部は、睡眠・覚醒状態の調節に重要な役割を担っている。視索前野腹外側部 (VLPO) の GABA 作動性ニューロンが睡眠の開始と維持に重要な役割を果たす一方で、視床下部外側野 (LHA) のオレキシン産生ニューロン (オレキシンニューロン) や結節乳頭核 (TMN) のヒスタミン作動性ニューロンなどは覚醒状態の維持に関わる。組換え狂犬病ウイルスベクターを用いた逆行性経シナプストレーシングにより、これらの覚醒関連ニューロンが VLPO を含む前頭葉領域の GABA ニューロンによって強く神経支配されていることを見出した。さらに、これらの視床下部覚醒関連ニューロンと直接シナプス結合している VLPO の GABA 作動性ニューロンはいずれも、ノルアドレナリンとセロトニンによって強力に抑制され、VLPO の睡眠促進ニューロンに典型的な電気生理学的特性を示した。この研究により、VLPO の睡眠促進ニューロンから視床下部覚醒ニューロンへのシナプス結合と、この神経経路に対するモノアミンの抑制効果が明らかになった。

研究内容のキーワード：脳・神経, 睡眠, 概日リズム, 体内時計, 神経ネットワーク

教員リスト

教授：三枝 理博
 准教授：前島 隆司
 助教：津野 祐輔

大学院学生数

医学博士課程：3名, 修士課程：1名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	1 (1)
2019年	5 (0)
2020年	3 (0)
2021年	3 (0)
計	12 (1)

1) Saito YC, Maejima T, Nishitani M, et al. Monoamines inhibit GABAergic neurons in ventrolateral preoptic area that make direct synaptic connections to hypothalamic arousal neurons. *J Neurosci* 2018;38:6366-78.

2) Rigney N, Whylings J, Mieda M, et al. Sexually dimorphic vasopressin cells modulate social investigation and communication in sex-specific ways. *eNeuro* 2019;6:ENEURO.0415-18.2019.

3) Mieda M. The network mechanism of the central circadian pacemaker of the SCN: do AVP neurons play a more critical role than expected? *Front Neurosci* 2019;13:139.

4) Fujiwara T, Nakata R, Ono M, et al. Time restriction of food intake during the circadian cycle is a possible regulator of reproductive function in postadolescent female rats. *Curr Dev Nutr* 2019;3:nzy093.

5) Shioda N, Imai Y, Yabuki Y, et al. Dopamine D2L receptor deficiency causes stress vulnerability through 5-HT1A receptor dysfunction in serotonergic neurons. *J Neurosci* 2019;39:7551-63.

6) Mark MD, Wollenweber P, Gesk A, et al. RGS2 drives male aggression in mice via the serotonergic system. *Commun Biol* 2019;2:373.

7) Zhang T, Yanagida J, Kamii H, et al. Glutamatergic neurons in the medial prefrontal cortex mediate the formation and retrieval of cocaine-associated memories in mice. *Addict Biol* 2020;25:e12723.

8) Fujiwara T, Ono M, Mieda M, et al. Adolescent dietary habit-induced obstetric and gynecologic disease (ADHOGD) as a new hypothesis—Possible involvement of clock system. *Nutrients* 2020;12:1294.

9) Mieda M. The central circadian clock of the suprachiasmatic nucleus as an ensemble of multiple oscillatory neurons. *Neurosci Res* 2020;156:24-31.

10) Maejima T, Tsuno Y, Miyazaki S, et al. GABA from vasopressin neurons regulates the time at which suprachiasmatic nucleus molecular clocks enable circadian behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118:e2010168118.

11) Hosono T, Ono M, Daikoku T, et al. Time-restricted feeding regulates circadian rhythm of murine uterine clock. *Curr Dev Nutr* 2021;5:nzab064.

12) Hasan N, Nagata N, Morishige J, et al. Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant thermogenesis impairment in mice. *Mol Metab* 2021;49:101202.

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2019年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
2020年	0 (0)	3 (0)	0 (0)	3 (0)
2021年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
計	0	5	0	5

総説

- (1) 三枝理博 レム睡眠発現制御・情動脱力発作とナルコレプシー。睡眠医療 2019;13:367-73.
- (2) 三枝理博 摂食・エネルギー代謝。睡眠学(第2版) 2020;143-6.
- (3) 三枝理博 概日時計と睡眠。生体の科学 2020;71:18-21.
- (4) 三枝理博 中枢時計・視交叉上核によるサーカディアンリズム発振のメカニズム。Brain and Nerve 2020;72:1143-50.
- (5) 三枝理博 睡眠調節物質による睡眠制御の仕組み。Progress in Medicine 2021;41:1165-9.

主催学会

第26回日本時間生物学会学術大会, 2019年10月11-13日, 大会長: 三枝理博

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	2 (0)	0 (0)	5 (0)	1 (0)	8
2019年	0 (0)	0 (0)	2 (0)	3 (0)	5
2020年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1
2021年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	5 (2)	6
計	2 (0)	0 (0)	9 (0)	9 (2)	20

共同研究

- 明治大学 中村孝博 中枢時計・視交叉上核の神経回路の研究
- 東北大学 塩田倫史 ドーパミン受容体, セロトニン受容体とストレス脆弱性に関する研究
- ジョージア州立大学 Aras Petrusis 分界条床核バソプレシン神経と社会性行動に関する研究

科学研究費

- 2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 三枝理博 (代表) 「ニューロンタイプ特異的遺伝子操作による中枢概日ペースメーカーの動作原理の解明」
- 2018-2019年 科学研究費補助金 新学術領域研究 (公募研究) 三枝理博 (代表) 「時計ニューロン集団による概日リズム発振の神経生理学的基盤解明と操作」
- 2018-2019年 科学研究費補助金 新学術領域研究 (公募研究) 三枝理博 (代表) 「概日リズム周期の決定機構解明と操作」
- 2018-2019年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 三枝理博 (代表) 「中枢概日時計の局所神経回

路で2種類の細胞を遺伝子操作・活動操作し分ける方法の開発」

- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 前島隆司 (代表) 「空間認知システムにおける頭部方向情報を処理する神経回路基盤の解明」
- 2018-2020年 日本医療研究開発機構 女性の健康の包括的支援実用化研究事業 三枝理博 (分担) 「概日時計の乱れが誘発する若年女性の生殖機能障害の実態とその機序の解析—朝食欠食とダイエットに着目して—」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 三枝理博 (代表) 「バソプレシン産生ニューロンを基軸とする中枢時計神経メカニズムの解明」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 三枝理博 (分担) 「統合失調症の視床網様核機能異常仮説の検討」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 三枝理博 (分担) 「摂食リズムの非同期による時計遺伝子の記憶が誘発する女性生殖機能異常の総合的解析」
- 2019年 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 津野祐輔 (代表) 「ファイバーフォトメトリーを用いた, 視交叉上核の細胞種特異的カルシウムイメージング」
- 2019年 日本医療研究開発機構・ニューヨーク科学アカデミー 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 津野祐輔 (代表) 「Temporal and mechanistic signature of cholinergic dysfunction underlying fast versus slow cognitive decline in aging」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 三枝理博 (代表) 「中枢体内時計全体を包括した光同調メカニズムの統合的理解」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 三枝理博 (分担) 「概日リズムに基づく妊娠・産褥期セルフケアプログラムの開発-光と食による制御の検討」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 津野祐輔 (代表) 「多種センサーを用いた視交叉上核 AVPニューロンの in vivo 解析」
- 2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (開拓) 三枝理博 (分担) 「思春期の欠食とダイエットで性差をもって“リプログラミング”される食欲と代謝効率」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 前島隆司 (代表) 「中枢時計視交叉上核におけるシナプス伝達の機能的性質と役割の解明」

その他

民間研究助成金

- 2018年 上原記念生命科学財団 研究助成金 三枝理博 (代表) 「中枢概日時計と睡眠覚醒中枢の相互制御メカニズム」
- 2018年 山田科学振興財団 研究援助 三枝理博 (代表) 「個々の中枢概日時計ニューロンの生体内での活動リズムの解析」
- 2019年 日本応用酵素協会 酵素研究助成 三枝理

- 博（代表）「ADP リボシルシクラーゼ・CD38 の概
日リズム発振における役割」
- 2019 年 第一三共生命科学研究振興財団 研究助成
三枝理博（代表）「In vivo 多層的活動計測による
中枢体内時計の神経メカニズムの解析」
 - 2019 年 花王健康科学研究会 研究助成金 三枝理
博（代表）「中枢体内時計による睡眠調節の神経メ
カニズム」
 - 2020 年 武田科学振興財団 生命科学研究助成 三
枝理博（代表）「体内時計・睡眠覚醒システムの統
合的理解と疾患への応用」
 - 2021 年 内藤記念科学振興財団 研究助成 三枝理
博（代表）「中枢体内時計による睡眠覚醒調節の神
経メカニズム」

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

分子遺伝学

Molecular Genetics

沿革

1912年、金沢医学専門学校時代に医化学講座として発足。1963年、第二講座の新設にともない金沢大学医学部生化学第一講座と改称。2001年、金沢大学大学院医学系研究科・脳医科学専攻・脳細胞分子学講座・情報伝達・遺伝学研究分野となり、2007年に主任教授交替に伴い分野名を分子遺伝学研究分野と改名した。

教育

医学博士課程:「メディカルサイエンスセミナー」の講義を分担している。研究分野開設科目（特論）として、抄読会や直近の研究成果を議論するリサーチセミナーを定期的に行っている。

医学修士課程:「基礎系領域融合セミナー」の講義を分担している。

医学類:1～2年次の「生化学 I」（講義・実習）「生命情報科学 I」（講義・データベース演習）を担当し、主に細胞生物学・生化学・分子生物学を教授している。また3年次の「基本的基礎配属」、6年次の「インターンシップ（応用基礎配属）」を分担している。さらに1年次の「医薬保健学基礎」を分担し、GS科目「地域概論」も担当している。また、MRTプログラムにも参加している。

医薬科学類:2年次の「生化学 I」「生化学 III」（講義）、「医薬科学基礎ローテーション実習 I」（実習）、「医薬科学基礎ローテーション実習 II」（研究室体験配属）を担当している。

研究

免疫学的記憶の分子基盤の解明を目標に研究を進めている。

免疫学的記憶は専らリンパ球（B細胞とT細胞）によって担われているが、なかでもCD8陽性T細胞（Cytotoxic T Lymphocyte; CTL）はその精密な抗原認識力や強力な細胞傷害性から、ウイルス感染細胞や腫瘍など生体内異物に対して最終的な防御機能を果たしている。しかし慢性感染症や担癌状態ではCTLはしばしばExhaustionと称される機能不全（破綻）状態に陥り、疾患増悪を招く。近年、抗PD-1抗体投与により抑制性受容体を阻害するとExhaustion状態のCTLの一部が機能回復を示し、慢性ウイルス感染症や腫瘍のコントロールが可能になることが示された。即ち、Exhaustionは完全に不可逆な終末像ではなく、適切な介入を行えば破綻状態を修復し、自家免疫担当細胞による副作用が少ない難治性疾患治療が可能になることを意味する。しかしCTLの分化を制御する詳細な分子機序についてはよく分かっていない。この大きなテーマに対して私達はこれまでに主に（1）反復感染刺激によって既存メモリーCTLが直近の応答で誘導された若いメモリーCTLにより置換される、メモリーCTLの老化とダイナミックな交代現象、（2）ケモカイン受容体CXCR3が活性化後、速やかにCTLに発現し、脾臓内においてCTLの組織内局在を調節することでCTLのエフェクター vs メモリー分化を制御することなどを明らかにしてきた。

パイオニア転写因子によるCTL分化制御機構の解明

我々はPD-1シグナルに関連すると報告された転写因子BATFに着目し、BATFがCTL分化の初期段階を決定的に制御していることを明らかにした。BATF欠損CTLは分化開始後5-6回分裂した段階で突然99%以上が死滅すること（他の転写因子欠損細胞では見られない劇的な減少）、ChIP-seqによりBATFが3,000個以上の遺伝子の調節領域に結合すること、その結合は90%近い確率でIRF4の結合部位と重なること等から、BATFはIRF4をパートナー分子としてCTL分化の鍵転写因子として働くことを明らかにした。現在、BATFがクロマチン構造の調節開始を行うパイオニア転写因子であると考え、解析を進めている。遺伝子発現を統御するパイオニア転写因子と関連因子の分子間相互作用と階層性、パイオニア転写因子が調節するゲノムワイドなエピジェネティックスの変遷に着目して、細胞分化プログラムの分子機序を解明することを目指している。

研究内容のキーワード: 免疫学的記憶, 疲弊, CD8陽性T細胞, ウイルス感染免疫応答, 腫瘍免疫

*

教員リスト

教授：倉知 慎
 准教授：榎並 正芳（2021年3月31日まで）
 講師：喜多村晃一（2019年11月30日まで）
 助教：玉井 利克（2020年7月1日から）
 藤澤宗太郎（2022年4月1日から）

大学院学生数

医学修士課程：1名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	7（0）
2019年	8（0）
2020年	5（1）
2021年	7（0）
計	27（1）

1) Johnson JL, Georgakilas G, Petrovic J, et al. Lineage-Determining Transcription Factor TCF-1 Initiates the Epigenetic Identity of T Cells. *Immunity* 2018;48:243-257.e210.

2) Kida A, Mizukoshi E, Tamai T, et al. Immune responses against tumour-associated antigen-derived cytotoxic T lymphocyte epitopes in cholangiocarcinoma patients. *Liver Int* 2018;38:2040-2050.

3) Kumagai M, Mizukoshi E, Tamai T, et al. Immune response to human telomerase reverse transcriptase-derived helper T cell epitopes in hepatocellular carcinoma patients. *Liver Int* 2018;38:1635-1645.

4) Nosaka T, Baba T, Tanabe Y, et al. Alveolar Macrophages Drive Hepatocellular Carcinoma Lung Metastasis by Generating Leukotriene B4. *J Immunol* 2018;200:1839-1852.

5) Ouchi Y, Patil A, Tamura Y, et al. Generation of tumor antigen-specific murine CD8+ T cells with enhanced anti-tumor activity via highly efficient CRISPR/Cas9 genome editing. *Int Immunol* 2018;30:141-154.

6) Sasaki S, Baba T, Muranaka H, et al. Involvement of Prokineticin 2-expressing Neutrophil Infiltration in 5-Fluorouracil-induced Aggravation of Breast Cancer Metastasis to Lung. *Mol Cancer Ther* 2018;17:1515-1525.

7) Stelekati E, Chen Z, Manne S, et al. Long-Term Persistence of Exhausted CD8 T Cells in Chronic Infection Is Regulated by MicroRNA-155. *Cell Rep* 2018;23:2142-2156.

8) Chen Z, Ji Z, Ngiow SF, et al. TCF-1-Centered Transcriptional Network Drives an Effector versus Exhausted CD8 T Cell-Fate Decision. *Immunity* 2019;51:840-855.e845.

9) Inada Y, Mizukoshi E, Seike T, et al. Characteristics of Immune Response to Tumor-Associated Antigens and Immune Cell Profile in

Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2019;69:653-665.

10) Kanagaraj A, Sakamoto N, Que L, et al. Different antiviral activities of natural APOBEC3C, APOBEC3G, and APOBEC3H variants against hepatitis B virus. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;518:26-31.

11) Kurachi M CD8(+) T cell exhaustion. *Semin Immunopathol* 2019;41:327-337.

12) Kurachi M, Ngiow SF, Kurachi J, et al. Hidden Caveat of Inducible Cre Recombinase. *Immunity* 2019;51:591-592.

13) Sakai Y, Honda M, Matsui S, et al. Development of novel diagnostic system for pancreatic cancer, including early stages, measuring mRNA of whole blood cells. *Cancer Sci* 2019;110:1364-1388.

14) Wein AN, McMaster SR, Takamura S, et al. CXCR6 regulates localization of tissue-resident memory CD8 T cells to the airways. *J Exp Med* 2019;216:2748-2762.

15) Yonejima A, Mizukoshi E, Tamai T, et al. Characteristics of Impaired Dendritic Cell Function in Patients With Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology* 2019;70:25-39.

16) Beltra JC, Manne S, Abdel-Hakeem MS, et al. Developmental Relationships of Four Exhausted CD8(+) T Cell Subsets Reveals Underlying Transcriptional and Epigenetic Landscape Control Mechanisms. *Immunity* 2020;52:825-841.e828.

17) Li Y, Que L, Fukano K, et al. MCP1P1 reduces HBV-RNA by targeting its epsilon structure. *Sci Rep* 2020;10:20763.

18) Rome KS, Stein SJ, Kurachi M, et al. Trib1 regulates T cell differentiation during chronic infection by restraining the effector program. *J Exp Med* 2020;217.

19) Tamai T, Mizukoshi E, Kumagai M, et al. A novel alpha-fetoprotein-derived helper T-lymphocyte epitope with strong immunogenicity in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2020;10:4021.

20) Tanabe Y, Kawamoto S, Takaku T, et al. Expansion of senescent megakaryocyte-lineage cells maintains CML cell leukemogenesis. *Blood Adv* 2020;4:6175-6188.

21) Aoki H, Ueha S, Shichino S, et al. Transient Depletion of CD4(+) Cells Induces Remodeling of the TCR Repertoire in Gastrointestinal Cancer. *Cancer Immunol Res* 2021;9:624-636.

22) Baba T, Yoshida T, Tanabe Y, et al. Cytoplasmic DNA accumulation preferentially triggers cell death of myeloid leukemia cells by interacting with intracellular DNA sensing pathway. *Cell Death Dis* 2021;12:322.

23) Chen Z, Arai E, Khan O, et al. In vivo CD8(+) T cell CRISPR screening reveals control by Fli1 in infection and cancer. *Cell* 2021;184:1262-1280.e1222.

24) Johnnidis JB, Muroyama Y, Ngiow SF, et al.

第2章 各研究分野別概要及び業績

Inhibitory signaling sustains a distinct early memory CD8(+) T cell precursor that is resistant to DNA damage. *Sci Immunol* 2021;6.

25) Mukaida N, Tanabe Y and Baba T Cancer non-stem cells as a potent regulator of tumor microenvironment: a lesson from chronic myeloid leukemia. *Mol Biomed* 2021;2:7.

26) Sasaki SI, Zhang D, Iwabuchi S, et al. Crucial contribution of GPR56/ADGRG1, expressed by breast

cancer cells, to bone metastasis formation. *Cancer Sci* 2021;112:4883-4893.

27) Yamashita T, Osawa S, Ota K, et al. Interdisciplinary groups perform better than intradisciplinary groups in online group discussion activities. *Med Educ Online* 2021;26:1886649.

*

日本語による学術論文

	著書	総説	原著	計
2018年	0	0	0	0
2019年	0	0	0	0
2020年	0	1	0	1
2021年	0	0	0	0
計	0	1	0	1

○玉井利克, 倉知慎. 「慢性感染症における T 細胞疲弊の分子メカニズム」
実験医学 38 巻 19 号, 2020, 3193-3197, 総説

主催学会

第1回 北陸免疫研究会 2019年9月 倉知慎/小内伸幸 (金沢医科大学医学部)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	3 (0)	4 (0)
2019年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	2 (0)	3 (0)
2020年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	3 (0)	4 (0)
2021年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)	2 (0)
計	0 (0)	4 (0)	0 (0)	9 (0)	13 (0)

科学研究費

- 2019~2022年 基盤研究 (C) 倉知慎 (代表) 「パイオニア転写因子 BATF-IRF4 複合体が制御する CTL 分化機序の解明」
- 2022~2024年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 倉知慎 (代表) 「T 細胞疲弊における転写因子制御とクロマチンランドスケープ連関の解明と応用」

- 2022~2024年 AMED B型肝炎 創薬実用化等研究事業 水腰英四郎 (代表) 倉知慎 (分担) 「B型肝炎ウイルスに対する宿主防御機構の解明と免疫治療の開発に資する研究」
- 2018~2020年 科学研究費補助金 若手研究 玉井利克 (代表) 「抗原特異的 T 細胞受容体を用いた肝臓治療に関する検討」
- 2021~2023年 科学研究費補助金 若手研究 玉井利克 (代表) 「ヘルパー T 細胞受容体を用いた肝臓治療に関する基礎的検討」

その他

- 2019年 第33回北國がん基金助成金 研究活動助成部門 倉知慎 (代表)
「パイオニア転写因子に着目した T 細胞分化制御によるがん免疫の増強」
- 2020~2021年 金沢大学新型コロナウイルス感染症対策支援ファンド研究支援 倉知慎 (代表)
「新型コロナウイルス感染症克服に向けた T 細胞記憶と疲弊現象の分子基盤の解明」
- 2021年 第35回北國がん基金助成金 研究活動助成部門 玉井利克 (代表)
「肝臓癌に対するヘルパー T 細胞を用いた T 細胞受容体療法の開発」
- 2022~2023年 先魁プロジェクト2022 倉知慎 (代表)
「老化と疲弊の克服を目指す免疫記憶の国際研究拠点の形成」

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

血管分子生物学

Biochemistry and Molecular Vascular Biology

沿革

1963（昭和38）年4月に金沢大学医学部・生化学第二講座として開設。1998年、金沢大学大学院医学研究科・分子情報医学独立専攻発足に際し、分子医化学講座として協力講座となる。2001年、金沢大学大学院医学系研究科・循環医科学専攻・血管分子生物学研究分野となる。その後、2012年、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科へ移行、2016年、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医学専攻・循環医学領域・血管分子生物学研究分野となる。

教育

医学博士課程：生化学・分子生物学の最新の知識の理解を深める目的で、毎週土曜日午前に自由参加で約1時間、英文論文の抄読会を英語で行なっている（「血管分子生物学特論」（12単位））。また、各自の研究推進と研究能力向上を計る目的で、毎週月曜日午前に、各自の研究内容に関して、目的、実験方法・結果、評価、将来計画等の発表とそれに関する討論を行なっている。さらに、「基礎系領域融合セミナー」（2単位）、「メディカルサイエンスセミナー」（2単位）、「生命倫理学」（1単位）、「栄養代謝学」（1単位）、「研究倫理」「研究者として自立するために」「次世代研究者倫理」（1単位）の一部を担当している。

医学修士課程：基本的には博士課程と同様の英文論文の抄読会と、研究内容発表を行っている（「医科学方法論演習」（4単位）「医科学研究特論」（10単位））。

医学類：1年次の「地域概論」（必修、1単位）、「初学者ゼミ」（必修、2単位）、「医薬保健学基礎Ⅰ」（必修、1単位）、「医薬保健学基礎Ⅱ」（必修、1単位）、「プレゼン・ディベート論」（必修、1単位）のチュートリアル教育、そして、1～2年次の「生化学Ⅱ」（必修、4.25単位）の講義・実習を担当している。講義では、医学教育モデル・コア・カリキュラムに準じた内容で、生命現象や種々の疾患に関して分子レベルでの理解を促すように努めている。また、学生の自主学習を促し発表力を高める目的で1995年より開始した「学生自身によるプレゼンテーション」を各年度とも反転授業方式で12コマ行なっている。学生実習では、各自を被験者としてアルデヒドデヒドロゲナーゼ2遺伝子の多型を調べる遺伝子診断実習を行っている。さらに、3年次の「基礎研究室配属」（3単位）では、それぞれ数名の学生を受け入れ、英文論文の抄読および基礎的な分子生物学実験の指導を行っている。また、希望する医学類学生については、メディカルリサーチトレーニング（MRT）プログラムに登録し、研究室の一員として研究プロジェクトに参画することで、さらに高度な教育を行っている。

医薬科学類：1年次の「地域概論」（必修、1単位）、「アカデミックスキル」（必修、1単位）、「基礎生物化学」（必修、1単位）、「医薬保健学基礎Ⅰ」（必修、1単位）、「医薬保健学基礎Ⅱ」（必修、1単位）、1～2年次の「生化学Ⅱ」（必修、2単位）の講義・実習を担当している。

研究

本研究分野はこれまで、生活習慣病、がん、神経、炎症、老化等の重要な医学・生物学的課題に取り組んできた。最近は特に、生活習慣病の発症と進展に深く関与する血管に焦点をあて、その恒常性維持と破綻のメカニズムを明らかにすることを目指している。具体的には、血管障害、代謝疾患、がん、炎症、神経疾患、加齢関連疾患の発症機構について、グリケーションとその終末糖化産物（advanced glycation end-products, AGEs）、そして、その受容体として知られているパターン認識受容体 RAGE（receptor for AGEs）の構造・機能を中心に、生化学・細胞生物学・分子生物学における最新の研究手法を駆使して研究を行なっている。平成9～13年度の5年間にわたった日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業「糖尿病性血管症の発症と防止の分子機構の解明」、平成15年度の新エネルギー・産業技術総合開発機構大学発事業創出実用化研究開発事業「成人病合併症のリスク予知法開発と根本治療法探索」および、平成16年度より18年度9月までの科学技術振興機構（JST）活用プラザ育成研究「低侵襲型バイオ診断チップシステム開発」のほか、平成18年度における2件の科学技術振興機構・地域イノベーション創出総合支援事業・シーズ発掘試験、4件の平成23～24年度の研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 探索タイプ、

平成 29～31 年度の日本学術振興会「頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム」「国際的な活躍が期待できる研究者の育成事業」、平成 17～令和 3 年度におけるのべ 25 件の文部科学省／日本学術振興会科学研究費補助金および 10 件の民間研究費補助金などの交付で得られた成果を土台に、以下の新たな進展をみた。また、これらの成果に関連して 2 件の特許出願を新たに行い、1 件の企業との共同研究が進行中である。

1. グリケーションとその解毒酵素の発現調節機構の解明

世界的に急速な高齢化を迎える現代において、健康寿命の延伸に向けた老化制御手段の開発は重要な研究領域となっている。老化とは、生物の機能が時間依存的に障害されることであり、広範囲にわたる細胞の構造・機能・生化学反応と代謝の変化の結果ととらえることができる。例えるなら、生体分子に傷害や損傷を与える「錆びや腐食」のようなものである。グリケーションは、そのような生体分子に生じる変化の代表であり、生命活動を行う限り避けては通れない。一般的に、グリケーションとは、グルコースに代表される還元糖のカルボニル基とタンパク質のアミノ基が非酵素的に反応し、最終糖化産物 (advanced glycation end-products, AGEs) の生成に至るまでの反応をいう。しかし、現在ではより広い概念となっている。グリケーション反応そのものや、その最終産物 AGEs は、様々な生命現象に関わり生物学的観点からも重要である。

個体において生命活動を行うすべての細胞は解糖系を利用する。細胞内では、細胞外から取り込んだグルコースを使ってエネルギー産生が行われる。グルコース代謝の解糖系側副経路由来の α -ジカルボニル化合物であるメチルグリオキサールは、グルコースに比べてもその反応性が極めて高く、タンパク質のアルギニン (Arg) やリジン (Lys) と反応して、AGEs を形成する。メチルグリオキサールは、それ自身強力なグリケーションを有しているが、通常、glyoxalase system により消去され、その鍵を握る酵素が glyoxalase 1 (GLO1) である。様々な病態形成において、メチルグリオキサール、GLO1 の関与が知られてきている。当研究室では、メチルグリオキサールの生体センサープローブの開発や GLO1 遺伝子発現調節機構の解明を進めている。

2. パターン認識受容体 RAGE の病態形成促進への関与の解明と創薬研究

AGEs の受容体として見出されたのが RAGE (receptor for AGEs) である。現在、RAGE には AGEs 以外のリガンドの存在も確認され、パターン認識受容体 (pattern recognition receptors, PRRs) として位置づけられるようになり、老化や糖尿病・糖尿病合併症の発症進展に加え、動脈硬化、アルツハイマー病、がん発生・転移、加齢黄斑変性症など様々な疾患の発症・進展に関わることが分かってきた。それ故、RAGE は予防・治療の創薬標的ともなっている。当研究室では、RAGE の機能解析のため RAGE 過剰発現マウスや RAGE ノックアウトマウスを作製し研究を進めてきた。RAGE を分子標的として捉え、RAGE 作用を阻害するには、RAGE 発現抑制、RAGE アンタゴニスト、RAGE シグナル遮断、さらには、デコイ型レセプター産生亢進やその補充療法などが考えられる。細胞内シグナル伝達を引き起こす受容体 RAGE からは、MMP9 (matrix metalloproteinase 9) や ADAM10 (α -disintegrin and metalloprotease 10) などの酵素切断 (ectodomain shedding) によって、デコイ受容体として働く可溶性 RAGE (soluble RAGE, sRAGE) が生じる。このように RAGE shedding を誘導することは、RAGE の発現低下とともに sRAGE の形成促進を引き起こし、疾患発症の抑制に繋がる可能性がある。また、RAGE には分子多様性があり、単一遺伝子の転写産物から選択的スプライシングによって分泌型 RAGE も作り出され、このバリエーションは内在性分泌型 RAGE (endogenous secretory RAGE, esRAGE) と命名した。このようなデコイ型レセプター産生亢進やその補充療法は戦略として利用可能である。最近になり、我々は約 600 種類の植物エキストラライブラリーから RAGE シグナルを阻害する成分のスクリーニングを行い、RAGE シグナル阻害活性を有するハンゲショウ (*Saururus chinensis* (Lour.) Baill.) エキスを見出した。また、RAGE シグナル遮断として、RAGE 細胞内領域ドメインと結合する diaphanous-related formin 1 (Diaph1) の相互作用を阻害する薬剤を用いて、マクロファージの炎症を抑制し、アテローム性動脈硬化症に見られる脂肪蓄積マクロファージである泡沫細胞化を防止することを見出した。これらの結果は、RAGE 細胞内シグナル伝達阻害剤が、動脈硬化をはじめとする様々な RAGE 関連疾患の治療に有効となる可能性を示している。

3. 血中オキシトシンの脳内移行に必要な分子装置 RAGE とオキシトシンの抗炎症作用の解明

オキシトシンは、出産時の子宮筋収縮、授乳時の乳汁分泌、「信頼や愛情の形成」に関わる社会脳領域への中枢作用、そして、それらに加え、炎症抑制作用など多彩な機能を担っているペプチドホルモンである。最近、血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) の脳血管内皮細胞上に存在する RAGE が、血中のオキシトシンの脳内移行に必要な分子装置として働いていることを発見した。つまり、オキシトシンの生物学的作用である“母子の絆”や“信頼や愛情”形成には、血液脳関門 BBB に存在する RAGE が必須の分子であると思われる。また、オキシトシンにはこれまで免疫系への作用として、中枢神経炎症の抑制や腸管における抗炎症効果、肥満炎症を抑制することによる糖尿病予防・治療効果が報告されてきたが、その分子作用メカニズムに関しては不明であった。そこで、全身性エリテマトーデス (SLE) モデルを用いて、オキシトシンの投与による病態改善効果を検証するとともに、その分子メカニズムの解明を行っている。

上記以外にも、臓器慢性炎症と線維化、グリケーションと発がん、肥満・糖尿病や非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) などの研究も進行中である。

研究内容のキーワード：血管, グリケーション, 老化, AGEs, RAGE, 糖尿病, がん, 愛情, オキシトシン

教員リスト

教授：山本 靖彦
 助教：棟居 聖一
 助教：原島 愛
 助教：木村 久美

大学院学生数

医学博士課程：4名
 医学修士課程：2名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	9 (3)
2019年	11 (4)
2020年	11 (8)
2021年	14 (5)
計	45 (2)

1) Momeni Z, Bautista M, Neapetung J, et al. RAGE signaling is required for AMPA receptor dysfunction in the hippocampus of hyperglycemic mice. *Physiol Behav* 2021; 229: 113255.

2) Takata N, Ishii K, Takayama H, et al. LECT2 as a hepatokine links liver steatosis to inflammation via activating tissue macrophages in NASH. *Sci Rep* 2021; 11(1): 555.

3) Momeni Z, Neapetung J, Pacholko A, et al. Hyperglycemia induces RAGE-dependent hippocampal spatial memory impairments. *Physiol Behav* 2021; 229: 113287.

4) Munesue S, Liang MK, Harashima A, et al. Transport of oxytocin to the brain after peripheral administration by membrane-bound or soluble forms of receptors for advanced glycation end-products. *J Neuroendocrinol* 2021; 33(3): e12963.

5) Nair M, Jagadeeshan S, Katselis G, et al. Lipopolysaccharides induce a RAGE-mediated potentiation of sensory neurons and fluid hypersecretion in the mouse trachea. *Sci Rep* 2021; 11(1):8336.

6) Gerasimenko M, Lopatina O, Munesue S, et al. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) plays a critical role in retrieval behavior of mother mice at early postpartum. *Physiol Behav* 2021; 235: 113395.

7) Ugaji S, Kimura K, Yamamoto Y, et al. Pyridoxamine improves diabetes-evoked delayed bone repair in mice. *J Transl Sci* 2021; 7: 1-6.

8) Leerach N, Munesue S, Harashima A, et al. RAGE signaling antagonist suppresses mouse macrophage foam cell formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 555: 74-80.

9) Roboon J, Hattori T, Ishii H, et al. Inhibition of CD38 and supplementation of nicotinamide riboside ameliorate lipopolysaccharide-induced microglial and astrocytic neuroinflammation by increasing NAD+. *J Neurochem* 2021; 158(2): 311-327.

10) Leerach N, Harashima A, Munesue S, et al. Glycation reaction and the role of the receptor for advanced glycation end-products in immunity and social behavior. *Glycoconj J* 2021; 38(3): 303-310.

11) Tsubokawa D, Kikuchi T, Lee JM, et al. Venestatin from parasitic helminths interferes with receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated immune responses to promote larval migration. *PLoS Pathog* 2021; 17(6): e1009649.

12) Cherepanov SM, Gerasimenko M, Yuhi T, et al. An improved sample extraction method reveals that plasma receptor for advanced glycation end-products (RAGE) modulates circulating free oxytocin in mice. *Peptides* 2021; 146: 170649.

- 13) Uchida C, Mizukami H, Hara Y, et al. Diabetes in humans activates pancreatic stellate cells via RAGE in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11716.
- 14) Oshima Y, Tanaka M, Leerach N, et al. Postprandial induction of neutrophil extracellular trap formation in the blood. *Glycative Stress Res* 2021; 8(4): 183-189.
- 15) Shimizu Y, Harashima A, Munesue S, et al. Neuroprotective effects of endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products in brain ischemia. *Aging Dis* 2020; 11(3): 547-558.
- 16) Shabalova AA, Liang M, Zhong J, et al. Oxytocin and CD38 in the paraventricular nucleus play a critical role in mouse paternal aggression. *Horm Behav* 2020; 120: 104695.
- 17) Yamamoto Y, Higashida H. RAGE regulates oxytocin transport into the brain. *Commun Biol* 2020; 3(1): 70.
- 18) Oishi M, Munesue S, Harashima A, et al. Aquaporin 1 elicits cell motility and coordinates vascular bed formation by downregulating thrombospondin type-1 domain-containing 7A in glioblastoma. *Cancer Med* 2020; 9(11): 3904-3917.
- 19) Kanou S, Miyashita T, Yamamoto Y, et al. Prophylactic effect of recombinant human soluble thrombomodulin for hepatic sinusoidal obstruction syndrome model mice. *In Vivo* 2020; 34(3): 1037-1045.
- 20) Yamashita T, Ota T, Mizukoshi E, et al. Intake of ω -6 PUFA-rich vegetable oils and risk of lifestyle diseases. *Adv Nutr* 2020; 11(6): 1489-1509.
- 21) Liu L, Killoy KM, Vargas MR, et al. Effects of RAGE inhibition on the progression of the disease in hSOD1(G93A) ALS mice. *Pharmacol Res Perspect* 2020; 8(4): e00636.
- 22) Nakura M, Miyashita T, Yamamoto Y, et al. Inhibitory effects of beraprost sodium in murine hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Anticancer Res* 2020; 40(9): 5171-5180.
- 23) Takaso Y, Noda M, Hattori T, et al. Deletion of CD38 and supplementation of NAD⁺ attenuate axon degeneration in a mouse facial nerve axotomy model. *Sci Rep* 2020; 10(1): 17795.
- 24) Oshima Y, Yamamoto Y. RAGE is a transporter of oxytocin, a chemical messenger that affects social behaviors. *IMARS Highlights* 2020; 15(4): 5-7.
- 25) Gerasimenko M, Lopatina O, Shabalova AA, et al. Distinct physical condition and social behavior phenotypes of CD157 and CD38 knockout mice during aging. *PloS ONE* 2020; 15(12): e0244022.
- 26) Kawano S, Yamamoto Y. Tuning inflammation: inducing ectodomain shedding of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) and formation of soluble RAGE. *IMARS Highlights* 2019; 14(1): 18-19.
- 27) Yamamoto Y, Liang M, Munesue S, et al. Vascular RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice. *Commun Biol* 2019; 2: 76.
- 28) Miyoshi A, Koyama S, Sasagawa-Monden M, et al. JNK and ATF4 as two important platforms for tumor necrosis factor- α -stimulated shedding of receptor for advanced glycation endproducts. *FASEB J* 2019; 33(3): 3575-3589.
- 29) Takamatsu H, Yamamoto K, Tomonobu N, et al. Extracellular S100A11 plays a critical role in spread of the fibroblast population in pancreatic cancers. *Oncol Res* 2019; 27(6): 713-727.
- 30) Ichinose W, Cherepanov SM, Shabalova AA, et al. Development of a highly potent analogue and a long-acting analogue of oxytocin for the treatment of social impairment-like behaviors. *J Med Chem* 2019; 62(7): 3297-3310.
- 31) Mitsui Y, Tomonobu N, Watanabe M, et al. Upregulation of mobility in pancreatic cancer cells by secreted S100A11 through activation of surrounding fibroblasts. *Oncol Res* 2019; 27(8): 945-956.
- 32) Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry M, et al. Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. *Leukemia* 2019; 33(11): 2732-2766.
- 33) Roboon J, Hattori T, Ishii H, et al. Deletion of CD38 suppresses glial activation and neuroinflammation in a mouse model of demyelination. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 258.
- 34) Zaimoku R, Miyashita T, Tajima H, et al. Monitoring of heat shock response and phenotypic changes in hepatocellular carcinoma after heat treatment. *Anticancer Res* 2019; 39(10): 5393-5401.
- 35) Sagara A, Harashima A, Munesue S, et al. Protective role of endogenous secretory RAGE against contact hypersensitivity in mouse ear skin. *Glycative Stress Res* 2019; 6(4): 270-277
- 36) Higashida H, Hashii M, Tanaka Y, et al. CD38, CD157 and RAGE as molecular determinants for social behavior. *Cells* 2019; 9(1): E62
- 37) Nelissen T, Bamford RA, Tochtani S, et al. CD38 is required for dendritic organisation in visual cortex and hippocampus. *Neuroscience* 2018; 372: 114-125.
- 38) Lam D, Theaker M, Momeni Z, et al. RAGE-dependent potentiation of TRPV1 currents in sensory neurons exposed to high glucose. *PLoS ONE* 2018; 13(2): e0193312.
- 39) Higuchi T, Takeuchi A, Munesue S, et al. Anti-tumor effects of a non-steroidal anti-inflammatory drug zaltoprofen on chondrosarcoma via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma and suppressing matrix metalloproteinase-2 expression. *Cancer Med* 2018; 7(5): 1944-1954.
- 40) Akther S, Zhong J, Liang M, et al. CD38 in the nucleus accumbens is critical in paternal behavior in

mice. Messenger 2018; 6: 81-84.

41) Tsuji T, Liang M, Lopatina O, et al. TRPM2, a new player, in cyclic ADP-ribose/CD38-dependent oxytocin release in the hypothalamus. Messenger 2018; 6: 71-75.

42) Nomura K, Miyashita T, Yamamoto Y, et al. Citrullinated histone H3: early biomarker of neutrophil extracellular traps in septic liver damage. J Surg Res 2018; 234: 132-138.

43) Kim MJ, Vargas MR, Harlan BA, et al. Nitration and glycation turn mature NGF into a toxic factor for motor neurons: a role for p75NTR and

RAGE signaling in ALS. Antioxid Redox Signal 2018; 28(18): 1587-1602.

44) El-Far A, Muniesue S, Harashima A, et al. In vitro anticancer effects of a RAGE inhibitor discovered using a structure-based drug design system. Oncology Lett 2018; 15(4): 4627-4634.

45) Takada S, Miyashita T, Yamamoto Y, et al. Soluble thrombomodulin attenuates endothelial cell damage in hepatic sinusoidal obstruction syndrome. In Vivo 2018; 32(6): 1409-1417.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	1 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (1)
2019年	1 (0)	3 (0)	0 (0)	4 (0)
2020年	2 (1)	1 (0)	0 (0)	3 (1)
2021年	0 (0)	2 (0)	0 (0)	2 (0)
計	4	7	0	11

著書

- 棟居聖一, 山本靖彦「糖化ストレス」グリケーションの制御とメイラード反応の利用 p.97-102 シーエムシー出版 2020年12月25日
- 大島 由, 山本靖彦「診断と治療:抗老化」グリケーションの制御とメイラード反応の利用 p.206-213 シーエムシー出版 2020年12月25日
- 山本靖彦 ベインズ・ドミニチャク 生化学「谷口直之, 岩井一宏, 藤井順逸, 本家孝一監訳」第43章「老化」pp.634-645 2018年 エルゼビアジャパン

総説

- 山本靖彦 生化学「RAGEによるオキシトシンの血液脳関門移行と愛情構築の調節」第92巻第2号, pp.1-3 2020年 日本生化学会

主催学会

- Symposium on Neural Orchestration and Islet biology, 2018年9月1日, 加賀屋コンベンションホール (七尾), 参加人数 50名
- International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology, 2019年1月15日, 金沢大学附属病院宝ホール, 参加人数 80名
- International Symposium on Diabetes and Glycation Biology, 2020年1月14日, 金沢大学医学部記念館ホール, 参加人数 80名
- 第30回日本メイラード学会年会 (山本靖彦当番世話人), 2020年11月6日, オンライン, 参加人数 60名
- 第31回日本メイラード学会年会 (山本靖彦当番世話人), 2021年10月22日, オンライン, 参加人数 40名

研究誌の発行

Editorial board

Brain Sci (Editorial member) 山本靖彦

Glycative Stress Research (Editorial member) 山本靖彦

J Biochemistry (Advisory board) 山本靖彦

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	3 (0)	1 (1)	6 (0)	1 (1)	11
2019年	1 (0)	10 (5)	7 (0)	0 (0)	18
2020年	3 (0)	2 (1)	1 (0)	4 (3)	10
2021年	1 (0)	0 (0)	2 (0)	7 (3)	10
計	8 (0)	13 (7)	16 (0)	12 (7)	49

共同研究

- 日本新薬株式会社「in vivo実験系におけるRAGEシグナル阻害作用を持つ植物素材の探索」

科学研究費

- 2017～2019年度日本学術振興会研究費「頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム」山本靖彦代表
「慢性炎症と線維化をきたす生体ネットワークの解明とその制御の国際的研究者育成」
- 2018～2020年度日本学術振興会研究費 基盤研究C 山本靖彦代表
「オキシトシンの血液脳関門移行に関わる分子装置の解明と愛情の構築研究」
- 2020年度AMED橋渡し研究戦略的推進プログラムシリーズA 山本靖彦代表
「パターン認識受容体RAGEを切断し可溶性デコイ受容体に転換する薬剤の病態有効性と新規スクリーニング法」
- 2018年度日本学術振興会研究費 基盤研究C 山本靖彦分担
「糖化ストレスによる骨治療遅延メカニズムの解明と新規治療薬の開発」
- 2019～2021年度日本学術振興会研究費 基盤研究C 山本靖彦分担

- 「糖尿病による骨癒合遅延を解消する挑戦的治療の開発」
- 2019～2020年度日本学術振興会研究費 挑戦的研究(萌芽) 山本靖彦分担
「胚シグナルに対する免疫応答異常を共通の病因とする新しい疾患群の同定と解析」
 - 2018～2020年度日本学術振興会研究費 基盤研究C 山本靖彦分担
「骨肉腫幹細胞モデルにおける miR-34a の役割と治療ターゲットの可能性の解析」
 - 2018～2020年度日本学術振興会研究費 基盤研究B 山本靖彦分担
「リンパ浮腫に対する培養リンパ管移植の効果と瘢痕組織のリンパ管再生阻害の基礎研究」
 - 2021年度日本学術振興会研究費 基盤研究B 山本靖彦代表
「愛情ホルモン・オキシトシンによる炎症免疫抑制作用の分子基盤の解明」
 - 2021年度日本学術振興会研究費 基盤研究A 山本靖彦分担
「新規胚シグナル laeverin の幹細胞と免疫システムに対する作用の解明と臨床応用」
 - 2021年度日本学術振興会研究費 基盤研究C 山本靖彦分担
「骨肉腫幹細胞モデルと微小環境のクロストークの解明とそれらを標的にした治療戦略」
 - 2020～2021年度日本学術振興会研究費 基盤研究B 山本靖彦分担
「リンパ管の in vitro モデル構築とリンパ浮腫治療法開発の基礎研究」
 - 2021年度日本学術振興会研究費 基盤研究C 山本靖彦分担
「免疫正常マウスを用いた線維性胃癌腹膜播種モデルにおける免疫抑制性微小環境の改変」
 - 2020～2021年度日本学術振興会研究費 基盤研究C 棟居聖一代表
「RAGE 膜貫通ドメインによる細胞膜ダイナミクスとがん悪性化シグナルの解明」
 - 2018～2020年度日本学術振興会研究費 基盤研究C 原島愛代表
「Glyoxalase1 遺伝子多型に基づく統合失調症の病態解明と新規治療薬の創出」
 - 2018～2020年度特別研究員奨励費 木村久美代表
「インスリン抵抗性が惹起する生活習慣病病態における迷走神経の役割の解明」
 - 2018年度日本学術振興会研究費 基盤研究C 木村久美代表
「自律神経を介した代謝調節の加齢・肥満による変化の解析」

その他

研究費

- 共同研究費 (日本新薬株式会社) 「RAGE 阻害成分の同定および最適エキスの製法確立」 2020年度, 山本靖彦代表
- 奨学寄付金 (MSD 株式会社) 「原子間力顕微鏡を用いたタンパク質糖化反応のリアルタイム分子イメージングとその応用」 2020年度, 山本靖彦代表
- 共同研究費 (日本新薬株式会社) 「in vivo 実験系における RAGE シグナル阻害作用を持つ植物素材の探索」 2019年度, 山本靖彦代表
- 奨学寄付金 (MSD 株式会社) 「食後誘導される末梢血好中球 NETosis とその意義」 2019年度, 山本靖彦代表
- 共同研究費 (日本新薬株式会社) 「in vivo 実験系における RAGE シグナル阻害作用を持つ植物素材の探索」 2018年度, 山本靖彦代表
- 奨学寄付金 (MSD 株式会社) 「解糖系の側副経路から生じるメチルグリリオキサールを解毒する酵素 glyoxalase 1 の遺伝子発現調節機構」 2018年度, 山本靖彦代表
- 北國がん基金, 2021年度, 木村久美代表

特許出願, 特許登録

- 特許登録 2019年10月18日 特許6601707号 「線維化判定方法」
発明者: 山本靖彦 (他6名)
出願人: 国立大学法人金沢大学
出願番号: 特願 2015-027050 (2015年2月15日)
日本国内
- 特許登録 2019年6月14日 特許第6535854号 「オキシトシントランスポーター」
発明者: 山本靖彦, 棟居聖一, 原島愛 (他4名)
出願人: 国立大学法人金沢大学
出願番号: 特願 2014-255721 (2014年12月18日)
日本国内
- 特許願 2019年3月4日 「RAGE シグナル阻害作用をもつ食品素材」
発明者: 山本靖彦, 棟居聖一, 原島愛 (他1名)
出願人: 日本新薬株式会社
出願番号: 特願 2020-505012 (2019年8月21日)
国際出願番号 PCT/JP2019/008346 (2019年3月4日)
日本国内・国際
- 特許願 2019年8月22日 「抗糖化組成物」
発明者: 山本靖彦, 棟居聖一, 原島愛 (他1名)
出願人: 日本新薬株式会社
出願番号: 特願 2019-151641 (2019年8月22日)
日本国内

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

分子情報薬理学

Molecular Pharmacology

沿革

1912年金沢医学専門学校・薬物学教室として発足し、1926年に研究体制を整えた講座となる。金沢医科大学、金沢大学医学部・薬物学講座を経て、1954年薬理学講座と改称。2001年に金沢大学大学院医学系研究科・循環医科学専攻・機能分子医薬学講座・分子情報薬理学研究分野となる。2016年の大学院先進予防医学研究科設置とともに、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医学専攻、医科学専攻の分子情報薬理学研究分野となって現在に至っている。

教育

医学博士課程：「分子情報薬理学特論」および「基礎系領域融合セミナー」を担当している。
「基礎系領域融合セミナー」

「基礎研究から特許権取得へ～ヘム代謝系の生体防御機能を中心に」などをテーマとして、基礎研究や特許制度、特許権取得の実例などの内容を博士課程向けレベルで、24コマ中の1コマ程度を、小川が担当している。

修士課程：「医学概論」を担当している。

「医学概論」

「基礎研究から特許権取得へ～ヘム代謝系の生体防御機能を中心に」などをテーマとして、基礎研究や特許制度、特許権取得の実例などの内容を修士課程向けレベルで、1コマ程度を小川が担当している。

医学類：1年生の「チュートリアル教育」、2～3年生の「薬理学」、3年生の「基礎研究室配属」を担当している。

「1年生チュートリアル教育」(1年生)

教員1名あたり1グループ程度を担当し、基本的にマニュアルに沿って進めている。

「薬理学」(2～3年生)

主に、中級レベルの薬理学として、薬物と受容体等の生体分子との相互作用を中心とした作用メカニズムを講義し、一部の時間で創薬や基礎研究、特許制度と特許権取得の実例の解説もしている。

「基礎研究室配属」(3年生)

1人1人の配属学生が自分でテーマを見つけて、判決例と医学・薬学文献等を用いた医療事故や医療裁判の分析や(学会でも高く評価されている教育)、創薬研究の起案を行うとともに、培養細胞を用いた薬理作用の実験、医薬候補化合物を設計しそれらのインシリコでのスクリーニング(コンピュータを用いた医薬候補化合物の選出)などを行わせている。こうして研究テーマ自体を考えてそれを実行に移していくことで、自ら考えて研究を行う能力を習得させている。

研究

1. 高等生物のヘム結合性・ヘム調節性転写因子の世界初の同定から特許権取得へ

小川らは、ヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)の基質ヘムが転写抑制因子Bach1に直接結合することでBach1のDNA結合を阻害して、脱抑制によりHO-1の転写を誘導するという、ヘムによる転写誘導メカニズムを解明した(EMBO J, 20, 2835-2843 (2001))。これは、存在が想定されながら長年不明であった、高等生物のヘム結合性・ヘム調節性転写因子の世界初の同定であり、主要科学誌だけで390回以上引用されている。この他、種々の疾患の原因にもなり得る低酸素によるHO-1や構成型アイソザイムHO-2の調節とその意義などについても解析を行ってきた(J Biol Chem, 278, 9125-9133 (2003)など)。

これらのHO-1の発現調節メカニズム解明などの基盤的成果を基に、医薬・食品に向けての応用的な研究も行って、小川単独での発明による2018年の「心臓保護薬」の特許権取得(特許第6368963号)など、近年は医薬・食品等の領域での発明で特許権を3件取得している。

2. 医療事故や医療裁判例と医学・薬学文献を用いた分析による医療安全向上の研究

医療事故および医療訴訟を医学的・薬学的および法学的に分析することによって、原因を明らかにして医療安全の向上を図っており、無痛分娩死亡事件（大阪地方検察庁および遺族からの分析依頼があった件とその他数件）や公的病院での餓死事件などを含む事故・事件の分析を行ってきた。これらは患者支援および医療者支援の社会貢献にもつながっている。

研究内容のキーワード：ヘムオキシゲナーゼ，生体防御，遺伝子発現調節，医療事故調査

*

教員リスト

准教授：小川 和宏

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	3 (0)	4 (0)
2019年	0 (0)	0 (1)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
計	0 (0)	0 (1)	2 (0)	7 (0)	9 (0)

その他

特許権取得

○小川和宏，心臓保護薬，特許第6368963号（2018年7月取得）

検察庁への医療事件分析結果報告

○小川和宏，大阪地方検察庁からの依頼による無痛分娩死亡事件の分析と報告（2020年8月）

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

分子細胞病理学

Molecular and Cellular Pathology

沿革 1894（明治27）年、金沢医学校が第四高等学校医学部と改称された際、病理学講座が定められた。1926（大正15）年に二教授制となり、病理学第一講座と病理学第二講座とに分れた。金沢医学専門学校、金沢医科大学をへて、1949（昭和24）年、金沢大学医学部医学科病理学第一講座となる。2001（平成13）年、金沢大学大学院医学系研究科・脳医科学専攻・脳病態医学・分子細胞病理学研究分野となる。2006（平成18年）、がん医科学専攻・がん細胞学・分子細胞病理学研究分野に変更となる。2012（平成24年）、大学院改組に伴い、医薬保健学総合研究科、がん医学領域、分子細胞病理学分野となる。

教育 **医学博士課程** 共通科目として分子細胞病理学持論を担当している。基礎研究医養成活性化プログラムの一環として「病理病態学」の講義を分担している。Up-to-date セミナーとして、各科臨床講座参加のもとに、病理解剖症例全例について検討会を開催している。また基礎系教育セミナーの講義を担当している。

医学修士課程 病理病態学カリキュラム（ヒューマンボディー：疾患）の講義を行っている。

医学類 3年生を対象に、腫瘍、遺伝子・染色体異常、環境と栄養ならびに消化管、生殖器、造血器、骨関節、循環器疾患について病理学の講義を行っている。また3年生の秋学期に、消化管・生殖器・造血器・骨関節・循環器疾患に関する病理学実習を行っている。講義、実習ともに、臨床医学入門として基本的な病理学的変化を理解してもらうように努めている。また、病院病理部において、5年生のBSL、6年生の応用臨床実習の一部を担当している。

スタッフは人体病理学講座と協力して、病理解剖を担当しており、また附属病院病理部において病院の病理断業務に参加している。

研究 1. 婦人科領域の外科病理学

婦人科領域の各臓器（子宮、卵巣、卵管）に生じる多様な腫瘍に関して、それらの病理診断に役立つ知見を得ることを目指して研究を行っている。同時に、腫瘍の成り立ちを理解するために次世代シーケンサーを活用して背景遺伝子異常を探索している。また、非腫瘍部（正常上皮）に生じる遺伝子異常にも着目して、その臨床病理学的意義の解明に努めています。

2. 間質性膀胱炎の病態解明

間質性膀胱炎は膀胱痛、頻尿に特徴づけられる原因不明の難治性疾患で、その中でもハンナ型は指定難病認定されている。我々はハンナ型間質性膀胱炎が上皮剥離とB細胞主体の炎症細胞浸潤に特徴づけられる特異な疾患であることを明らかにし、さらに浸潤しているB細胞にclonalityがあることを世界に先駆けて報告してきた。現在、間質性膀胱炎の原因を明らかにすべく研究を進めている。

3. 次世代型の病理解剖の確立

病理解剖は病理学の根幹をなすものであり、その学術的価値は普遍的なものである。我々は病理解剖検体を用いた研究を積極的に行っている。具体的には次世代シーケンサーを活用した腫瘍の不均一性評価、屍体血中cfDNAの解析の実績があり、今後、シングルセル解析を含めて新たなアプローチを病理解剖研究に導入していきたいと考えている。

4. 多様な疾患のエピゲノム包括的解析

従来、エピゲノムの解析にはMNase-seqやDNase-seq、ChIP-seqといった手法が行われてきたが、必要細胞数が多い・煩雑である・ノイズが多く解析費用がかさむ、など問題が多く研究は思うように進んでいない。近年Tn5トランスポゼースを利用した解析手法が提唱され、これらの問題は一気に解決された。我々はこの新規エピゲノム解析技術に注目し、ATAC-seqによるクロマチン構造解析やCUT&Tagによるヒストン修飾解析の実験系の改良・樹立に取り組み、様々な疾患の病理検体を用いてエピゲノムの網羅的プロファイ

リングを行っている。また、病理解剖検体を活用することで、生前には検体が入手困難とされる疾患のエピゲノムの解明にも取り組んでいる。

5. シングルセル解析を活用した疾患病理の解明

近年の次世代シーケンサーの技術革新により単一細胞レベルでゲノムワイドな遺伝子発現プロファイルやオープンクロマチン解析が可能となった。それに伴い、新たな細胞群や疾患特異的な細胞群の同定などが進み、疾患の理解が進んでいる。我々はヒトの病理検体やマウス疾患モデルを用いてシングルセル解析を行い、細胞の不均一性や分化の過程を詳細に解明することで様々な疾患の診断・治療への応用へつなげる研究を行っている。

6. 消化管、および胃腸型分化を示す全身諸臓器のがんの新規遺伝子増幅の検出

消化管、および胃腸型分化を示す全身諸臓器のがんの Formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) 検体から抽出した DNA を用いて、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法を行い、遺伝子コピー数変化を検出している。遺伝子コピー数の増加が見られたものに対しては、Fluorescence in situ hybridization 法 (FISH) を用いて確認し、さらにその臨床病理学的な意義を検討することにより、新規のバイオマーカーを確立することを目標としている。

7. In vivo 血管新生モデルを用いた血管新生研究

動脈組織片の静脈へのパッチ移植による血管新生について研究を行っている。形態観察のほかに、遺伝子発現解析、質量分析などを併用して本現象のメカニズムの解明を目指している。

研究内容のキーワード:分子細胞病理学, 婦人科腫瘍, 病理解剖, 遺伝子変異, 遺伝子増幅, FISH, エピゲノム, シングルセル解析, 血管新生

診療

病院病理部において日常の病理診断及び、附属病院の病理解剖を行っている。

教員リスト

教授：大井 章史 (~ 2019), 前田大地 (2021 ~)
 准教授：堀江 真史
 助教：伊藤 行信, 尾山 武

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	4 (0)
2019年	4 (0)
2020年	4 (0)
2021年	5 (0)
計	17 (0)

1. Ooi A, Oyama T. Detection of CCND1 Gene Copy Number Variations Using Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification and Fluorescence In Situ Hybridization Methods. *Methods Mol Biol.* 2018;1726:101-109.

2. Tsuda T, Tada H, Tanaka Y, et al. Amiodarone-induced reversible and irreversible hepatotoxicity: two case reports. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):95.

3. Takemori N, Imai G, Hoshino K, et al. A novel combination of bortezomib, lenalidomide, and clarithromycin produced stringent complete response in refractory multiple myeloma complicated with diabetes mellitus - clinical significance and possible mechanisms: a case report. *J Med Case Rep.*

2018;12(1):40.

4. Ozaki S, Kasashima S, Kawashima A, et al. Fine needle aspiration cytology findings of myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: A case report. *Diagn Cytopathol.* 2018;46(9):739-743.

5. Minegishi K, Dobashi Y, Tsubochi H, et al. Screening of the copy number increase of AKT in lung carcinoma by custom-designed MLPA. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(9):3344-3356.

6. Nagano H, Izumi T, Kawahara E, et al. SMARCB1- and vimentin-positive esophageal carcinoma with undifferentiated components, rhabdoid features, and a good prognosis: a case report. *Surg Case Rep.* 2019;5(1):8.

7. Ooi A, Inokuchi M, Horike S, et al. Amplicons in breast cancers analyzed by multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol.* 2019;85:33-43.

8. Tanaka T, Oyama T, Sugie S. Dietary Tricin Suppresses Inflammation-Related Colon Carcinogenesis in Mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(Supplement):S100-S103.

9. Tsubochi H, Minegishi K, Goto A, et al. EphA2, a possible target of miR-200a, functions through the AKT2 pathway in human lung carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(8):2201-2210.

10. Kakegawa S, Matsumoto I, Tamura M, et al. Semi-comprehensive analysis of gene amplification in

thymic malignant tumors using multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(5):1035-1044.

11. Nakamura R, Oyama T, Inokuchi M, et al. The relation between anti-TGBFR1 immunohistochemical reaction and low Ki67, small tumor size and high estrogen receptor expression in invasive breast cancer. *Pathol Int.* 2020;70(6):330-339.

12. Zheng J, Guo X, Shioya A, et al. Peroxiredoxin 4 promotes embryonal hepatoblastoma cell migration but induces fetal cell differentiation. *Am J Transl Res.* 2020;12(6):2726-2737.

13. Matsuoka H, Araya T, Kita T, et al. Suitability of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration versus Paired Transbronchial Biopsy Specimens for Evaluating Programmed Death Ligand-1 Expression in Stage III and IV Lung Cancer:

A Comparative Retrospective Study. *J Cancer.* 2021;12(15):4478-4487.

14. Minegishi K, Dobashi Y, Tsubochi H, et al. TFF-1 Functions to Suppress Multiple Phenotypes Associated with Lung Cancer Progression. *Oncotargets Ther.* 2021;14:4761-4777.

15. Nakamura R, Oyama T, Inokuchi M, et al. Neural EGFL like 2 expressed in myoepithelial cells and suppressed breast cancer cell migration. *Pathol Int.* 2021;71(5):326-336.

16. Ito Y, Yoshida M, Masuda H, et al. Disorganization of intercalated discs in dilated cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2021; 11(1):11852.

17. Tamura D, Maeda D, Enomoto K, et al. Severe Abdominal Recurrence of Low-grade Endometrial Stromal Sarcoma After Hysteroscopic Surgery. *Anticancer Res.* 2021; 41(8):4013-4016.

*

日本語による学術論文				
	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	0	0	0	0
2019年	0	0	1	1
2020年	0	0	0	0
2021年	0	0	1	1
計	0	0	2	2

- 寺川裕史, 蒲田亮介, 石川聡子, 他 多発腋窩リンパ節転移を伴った Histiocytoid Breast Carcinoma の1例 癌と化学療法 2019年 46巻6号 :1049-1051
- 水富香織, 金谷麻央, 戸島史仁, 他 隣神経内分泌腫瘍術後に出現しソマトスタチン受容体シンチグラフィで集積を示した肝細胞癌の1例 臨床放射線 2021年 66巻4号 :367-373

学会発表					
	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0	0	0	15 (0)	15 (0)
2019年	0	0	0	12 (0)	12 (0)
2020年	0	0	0	4 (0)	4 (0)
2021年	0	0	3	1 (1)	1 (1)
計	0	0	3	32 (1)	35 (1)

- 共同研究**
- 東京大学 秋山 佳之講師 間質性膀胱炎の病態解明
 - 日本大学 川名 敬教授 子宮頸部上皮内病変に対する新規治療法の開発
 - University of Southern California, Dr. Shohei Ikoma, Clinical decision support を日本に導入するにあたっての課題とその解決

- 科学研究費**
- 2016-2019（平成 28-30 年度）科学研究費 基盤研究 大井章史（代表）
「胃癌における CCND1, CCNE1 及び CDK6 遺伝子増幅の検索」
 - 2016-2018 年（平成 28-30 年度）科学研究費 基盤研究（C）中村律子（代表）、尾山武（分担）「癌細胞浸潤を阻害抑制する因子の解明」
 - 2016-2018 年（平成 28-30 年度）科学研究費 基盤研究（C）尾山武（代表）、中村律子（分担）「全ゲノムの遺伝子増幅解析による胃癌分子標的治療適応の最適化に関する検討」
 - 2017-2019 年（平成 29-31 年度）科学研究費 基盤研究（C）尾山武（分担）
「Wnt シグナル伝達経路に着目した未分類肉腫分類の試み」
 - 2018-2021 年（平成 30- 令和 2 年度）科学研究費 基盤研究（C）前田大地（分担）
「剖検心の網羅的遺伝子解析による心不全の新規バイオマーカー探索」
 - 2019-2022 年（令和 1-3 年度）科学研究費 基盤研究（C）前田大地（代表）
「次世代シーケンス技術を活用した子宮肉腫のゲノム病理学的研究」
 - 2019-2022 年（令和 1-3 年度）科学研究費 基盤研究（C）前田大地（分担）
「肺癌腫瘍関連マクロファージ-次世代シーケンスと組織透明化による研究」

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

人体病理学

Human Pathology

沿革 1926年、金沢医科大学・第2病理学講座として発足した。1949年に金沢大学医学部病理学第2講座、2001年に金沢大学大学院医学系研究科・がん医科学専攻・形態機能病理学分野、2012年に金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・がん医科学専攻・形態機能病理学分野、2016年に金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・がん医学領域・人体病理学分野となる。

教育 **医学博士課程** 初期総合カリキュラムのうち、「基礎系教育セミナー」の講義を分担している。病理業務として、大学院生を交えて病理解剖による臨床医療のチェックや生検材料、手術材料の病理診断を行っている。また、研究分野開設科目「up-to-date セミナー」として、月に2～3回、臨床担当医を交えた病理解剖症例検討会（clinicopathological conference, CPC）を行い、大学院生の教育および医師の卒後教育に貢献している。また、金沢大学病院病理部の病理診断業務に参加し、大学院生に病理診断、特に肝疾患の病理診断に関して重点的に指導している。毎週火曜日に約1時間、主に肝胆道系の疾患を扱った英文論文を取り上げ、肝胆道系疾患に関する最新の知見を得るための抄読会を行っている。また、毎週1回、各自の最近の研究成果を発表し議論を行う研究発表会を行っている。

修士課程 「病理病態学」の講義を分担している。

医学類 3年生の「病理学Ⅱ」の講義と実習を行っている。内容は病理学の総論と各論の講義、光学顕微鏡を用いた病理組織プレパラートの観察・スケッチからなる。また、3年後期後期の「基礎研究室配属」を分担している。「基礎研究室配属」では主に病理解剖例の症例検討を行い、症例の臨床所見と病理所見を総合的に理解することを目的としている。

研究 さまざまな肝胆道系疾患を対象とし、その病理・病態の解明を目指した研究を進めている。人体材料（手術材料、生検材料、解剖材料）を用い、形態学的、免疫組織化学的、組織化学的な解析、および分子生物学的手法を用いた解析を行っている。胆管上皮細胞や胆管癌細胞を用いた細胞培養法による研究、および当教室で見出されたCaroli病の動物モデルであるpolycystic kidney (PCK) ラットを中心とする実験動物を用いた研究も行っている。人体材料と細胞培養、実験動物を用いて得られた研究結果を統合的に考察し、形態と機能の両面からの病理学的研究を展開している。

1) 原発性胆汁性胆管炎の研究

原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis, PBC）は特徴的な臨床病理像を呈するが、未だ原因不明の難治性肝疾患の一つである。当教室では人体材料や培養胆管上皮細胞を用いて、PBCの肝内胆管破壊の免疫機構および分子機構の解明を行っている。PBCの肝内小型胆管には細胞老化が高率に認められ、細胞老化が胆管消失の重要な病的機序であり、肝内の微小環境において胆管細胞から分泌される老化関連分泌因子が病態形成に関与する可能性を明らかにした。また、胆管細胞におけるオートファジー異常が胆管病変の形成に関与することを示した。PBCの臨床病理学的な症例解析では、当教室が提唱したPBCの病期・活動度分類（Nakanuma分類）を活用している。また、一細胞レベルで遺伝子発現やゲノムDNAの状態を解析できる新たな手法であるシングルセル解析を用いて、PBCの人体材料を用いた検討を行っている。

2) 自己免疫性肝炎の研究

自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis, AIH）も難治性の自己免疫性肝疾患である。AIHは急性肝炎ないし重症肝炎、急性肝不全として発症することがあり、薬物性肝障害などとの鑑別が問題となる。また、AIHとPBCの病像がオーバーラップすることがあり、しばしばその鑑別に苦慮する。特に急性肝炎様のAIHと薬物性肝障害との鑑別は病理組織学的にも困難なことがあり、その鑑別は重要な検討課題である。

当教室では、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究」の班研究の一環として、多施設から収集した急性肝炎様 AIH の多くの病理標本についての詳細な組織学的検討を行い、急性肝炎様 AIH に特徴的と言えるいくつかの組織所見を見出した。その他、免疫チェックポイント阻害剤による肝障害に関する病理学的検討も行っている。

3) 胆道癌の研究

肝内胆管癌の発癌の背景や発癌機構には、不明な点が多く残されている。肝内結石症では5～10%の症例に肝内胆管癌が発生し、肝内結石症は肝内胆管癌の発癌機構を解明する上で重要なモデル疾患である。当教室では従来から、厚生省特定疾患調査研究班・肝内結石症分科会および台湾との共同研究で、肝内結石症に発生する胆管癌の発癌プロセスや発癌分子機構の解明に力を注いできた。肝内結石症では多段階の発癌過程を経て胆管癌が発生する。その前癌/早期癌病変である胆管上皮異型病変 (biliary intraepithelial neoplasia, BilIN) ならびに胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm, IPNB) の概念の整理と確立を行った。BilIN と IPNB の概念は2019年に世界保健機構 (WHO) が刊行した腫瘍分類 (blue book) に採用されている。この BilIN と IPNB に着目した胆管癌の発癌プロセス、発癌分子機構の解明に関する研究を継続して行っている。肝内胆管癌は肉眼型や組織型から large duct type と small duct type に亜分類されるが、それぞれのタイプに特徴的な病理学的所見を明らかにした。また、近年、わが国の印刷工場で胆管癌患者が多発した事例 (職業性胆管癌) の病理・病態に関して、大阪公立大学 (肝胆腸外科学) との共同研究を行っている。職業性胆管癌は BilIN や IPNB を介した多段階発癌を示し、その背景に programmed death-1 (PD-1) /programmed death-ligand 1 (PD-L1) を介した腫瘍免疫の回避機構が存在し、PD-1/PD-L1 に対する免疫チェックポイント阻害剤が職業性胆管癌の有望な治療薬となることを示した。その他、サイクリン依存性キナーゼなど細胞周期制御タンパクに着目した胆管癌の病態解析や、胆管癌と肝細胞癌の両方の特徴を合わせ持つ混合型肝癌についての臨床病理学的な研究も行っている。

4) Caroli 病の研究

進行性の肝内胆管拡張と肝線維化を来とし、Caroli 病の疾患モデルとして確立されている PCR ラットの肝病変についての検討を行っている。当教室で樹立した PCK ラットの培養胆管細胞株を用いて胆管拡張の発生機序の解明を試み、治療への応用性を模索している。PCK ラットの胆管細胞では Hedgehog シグナル伝達系が異常に亢進しており、この細胞内シグナル伝達経路を阻害することで PCK ラットの肝内胆管拡張を抑制することに成功した。また、Caroli 病の肝内胆管の拡張には、胆管細胞における Notch シグナルの異常な活性化が関与していることを明らかにした。

研究内容のキーワード：病理学, 肝胆道系疾患, 自己免疫性肝疾患, 胆道癌, 腫瘍免疫, Caroli 病

*

教員リスト

教授：原田 憲一

准教授：佐々木素子, 佐藤 保則

大学院学生数

博士課程：6名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	20 (0)
2019年	13 (1)
2020年	28 (2)
2021年	25 (2)
計	86 (5)

1) Ohno Y, Kumagi T, Imamura Y, et al. Usefulness of laparoscopy and intraductal ultrasonography in a patient with isolated immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. Clin J Gastroenterol. 2018 Feb;11(1):62-68.

2) Ozaki K, Harada K, Yamamoto T, et al. Unclassified hepatocellular adenoma in a middle-aged woman with glucose intolerance. Clin J Gastroenterol. 2018 Feb;11(1):75-82.

3) Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of β -catenin and hepatocyte nuclear factor 4a in hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2018 Feb;48(2):205-216.

4) Mizushima I, Yamada K, Harada K, et al. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive

cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *MODERN RHEUMATOLOGY* 2018;28(2):293-299

5) S Matsui, K Harada, N Miyata, et al. Characterization of Peribiliary Gland: Constituting Cells Based on Differential Expression of Trophoblast Cell Surface Protein 2 in Biliary Tract. *The American Journal of pathology* 2018;188(9):2059-2073

6) Sasaki M, Kuo F, Huang C, et al. Increased expression of senescence-associated cell cycle regulators in the progression of biliary atresia: an immunohistochemical study. *Histopathology* 2018;72:1164-1171

7) S Joshita, K Yoshizawa, T Umemura, et al. The Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG) Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2018;53(8):978-988

8) T Tsuda, H Tada, Y Tanaka, et al. Amiodarone-induced reversible and irreversible hepatotoxicity: two case reports. *Journal of Medical Case Reports* 2018;12:95

9) M Sasaki, Y Sato, Y Nakanuma. An impaired biliary bicarbonate umbrella may be involved in dysregulated autophagy in primary biliary cholangitis. *Lab Invest* 2018;98(6):745-754

10) Tadokoro Y, Hoshii T, Yamazaki S, et al. Spred1 Safeguards Hematopoietic Homeostasis against Diet-Induced Systemic Stress. *Cell Stem Cell*. 2018;22(5):713-725.e8.

11) N Nishida, Y Aiba, Y Hitomi, et al. NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Scientific Reports* 2018;8:8071

12) Y Sato, M Yamamura, M Sasaki, et al. Blockade of Hedgehog Signaling Attenuates Biliary Cystogenesis in the Polycystic Kidney (PCK) Rat. *The American journal of pathology* 2018;188(10):2251-2263

13) Y Itoh, Y Seko, T Shima, et al. Accuracy of non-invasive scoring systems for diagnosing non-alcoholic steatohepatitis-related fibrosis: Multicenter validation study. *Hepatology Research* 2018;48:1099-1107

14) Shimizu Y, Komura T, Seike T, et al. A case of an elderly female with diffuse hepatic hemangiomas complicated with multiple organic dysfunction and Kasabach-Merritt syndrome. *Clinical journal of gastroenterology* 2018;11(5):411-416.

15) Aiba Y, Harada K, Ito M, et al. Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis. *Scientific reports* 2018;8(1):11808

16) Miura Y, Matsui S, Miyata N, et al. Differential expression of Lutheran/BCAM regulates biliary tissue remodeling in ductular reaction during liver regeneration. *eLife* DOI: 10.7554/eLife.36572

17) Seike T, Komura T, Shimizu Y, et al. A Young Man with Non-alcoholic Steatohepatitis and Serum Anti-mitochondrial Antibody Positivity: A Case Report. *Internal medicine* 2018;57(21):3093-3097

18) Espinoza J, Elbadry M, Chonabayashi K, et al. Hematopoiesis by iPSC-derived hematopoietic stem cells of aplastic anemia that escape cytotoxic T-cell attack. *Blood advances* 2018;2(4):390-400

19) Inoue K, Okubo T, Kato T, et al. IgG4-related stomach muscle lesion with a renal pseudotumor and multiple renal rim-like lesions: A rare manifestation of IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2018;28(1):188-192

20) Mizushima I, Yamada K, Harada K, et al. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *MODERN RHEUMATOLOGY* 2018;28(2):293-299

21) M Sasaki, Y Sato, Y Nakanuma. Cholangiolocellular Carcinoma With “Ductal Plate Malformation” Pattern May Be Characterized by ARID1A Genetic Alterations. *Am J Surg Pathol* 2019;43:352-360

22) K Yamada, E Mizukoshi, T Seike, et al. Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2019 doi:10.1111/jgh.14654

23) Seike T, Komura T, Shimizu Y, et al. A case of chronic pancreatitis exacerbation associated with pancreatic arteriovenous malformation: a case report and literature review. *Clinical journal of gastroenterology* 2019;12(2):135-141

24) S Tamai, M Kinoshita, H Sabit, et al. Case of metastatic glioblastoma with primitive neuronal component to the lung. *Neuropathology* 2019;39:218-223

25) W Yan, X Wang, T Liu, et al. Expression of endoplasmic reticulum oxidoreductase 1-a in cholangiocarcinoma tissues and its effects on the proliferation and migration of cholangiocarcinoma cells. *Cancer Management and Research* 2019;11:6727-6739

26) Horita S, Fujii H, Mizushima I, et al. A case of IgG4-related tubulointerstitial nephritis and membranous glomerulonephritis during the clinical course of gastric cancer: Imaging features of IgG4-related kidney disease. *Mod Rheumatol*. 2019;29(3):542-546

27) Yoshida M, Zoshima T, Hara S, et al. A Long-term Survival after Surgical Treatment for Atypical Aortic Coarctation Complicating Takayasu Arteritis with Inactive Disease at the Diagnosis: An Appropriately Treated Autopsy Case. *Intern Med*. 2019;58(15):2241-2246

28) B Beretta-Piccoli, G Mieli-Vergani, D Vergani,

et al. The challenges of primary biliary cholangitis: What is new and what needs to be done. *J Autoimmunity* 2019;105:102328

29) T Zenda, I Araki, M Sasaki. Asymptomatic giant cell hepatitis: a subtype of post-infantile giant cell hepatitis? *Clinical Journal of Gastroenterology* 2019;12:367-371

30) R ZAIMOKU, T MIYASHITA, H TAJIMA, et al. Monitoring of Heat Shock Response and Phenotypic Changes in Hepatocellular Carcinoma After Heat Treatment. *ANTICANCER RESEARCH* 2019;39: 5393-5401

31) M Kinoshita, Y Sato, et al. Occupational cholangiocarcinoma diagnosed 18 years after the end of exposure to 1,2-dichloropropane and dichloromethane at a printing company: a case report. *Surgical Case Reports* 2019;5:65

32) H Nagano, T Kimura, A Iida, et al. Cystic lymphangioma in the peripheral jejunal mesentery in an adult and excision with laparoscopic-assisted surgery: a case report. *World Journal of Surgical Oncology* 2019;17:170

33) K Kozaka, S Kobayashi, N Yoneda, et al. Doughnut-like hyperintense nodules on hepatobiliary phase without arterial-phase hyperenhancement in cirrhotic liver: imaging and clinicopathological features. *Eur Radiol* 2019;29:6489-6498

34) A Nanashima, N Imamura, M Hiyoshi, et al. Planned limited resection of the extrahepatic bile duct in a case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct based on preoperative examinations. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2020;13(2):233-239

35) Sasaki M, Sato Y, Nakanuma Y. Increased p16INK4a-expressing senescent bile ductular cells are associated with inadequate response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis. *J Autoimmun.* 2020;1107:102377

36) M YAMAMURA, Y SATO, K TAKAHASHI, et al. The cyclin-dependent kinase pathway involving CDK1 is a potential therapeutic target for cholangiocarcinoma. *ONCOLOGY REPORTS* 2020;43:306-317

37) Y Sakai, S Fukunishi, M Takamura, et al. Regenerative Therapy for Liver Cirrhosis Based on Intrahepatic Arterial Infusion of Autologous Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Regenerative (Stem) Cells: Protocol for a Confirmatory Multicenter Uncontrolled Clinical Trial. *JMIR RESEARCH PROTOCOLS* 2020;9(3) e17904 p1-7

38) M Kobayashi, Y Matsumoto, M Ohya, et al. Histologic and immunohistochemical evaluation of infiltrating inflammatory cells in Kawasaki disease arteritis lesions. *Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2020 Apr 21.

39) R Nakagawa, N Hiep, H Ouchi, et al. Expression of fatty-acid-binding protein 5 in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma:

the possibility of different energy metabolisms in anatomical location. *Medical Molecular Morphology* 2020;53:42-49

40) K Ozaki, K Harada, N Terayama, et al. FDG-PET/CT imaging findings of hepatic tumors and tumor-like lesions based on molecular background. *Japanese Journal of Radiology* 2020;38(8):697-718

41) M Sala, D Gonzales, T Leste-Lasserre, et al. ASS1 Overexpression: A Hallmark of Sonic Hedgehog Hepatocellular Adenomas; Recommendations for Clinical Practice. *Hepatology Communications* 2020;4(6):809-824

42) Y Nakanuma, K Harada, Y Sato, et al. Gastric subtype of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: The pathologic spectrum. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2020 ;27(7):402-413

43) T Kosone, H Takagi, S Takakusagi, et al. A Resected Case of Follicular Cholangitis that was Positive on 18F-fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography. *Internal Medicine* 2020;59(17):2123-2128

44) K Kozaka, S Kobayashi, H Takamura, et al. Differences in 18F-FDG Uptake and Expression of Glucose Transporter Between 2 Distinct Subtypes of Mass-Forming Intrahepatic Cholangiocarcinomas. *Clinical Nuclear Medicine* 2020;45(6):e267-e273

45) H Nagano, T Watanabe, T Togawa, et al. A Rare Case of Moderately Differentiated Adenocarcinoma With PD-L1 Overexpression and a Heterogeneous LELC Component in the Ascending Colon. *OncoTargets and Therapy* 2020;13:791-801

46) N Amano, S Sato, A Murata, et al. A case of primary biliary cholangitis overlapping with type 2 autoimmune hepatitis. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2020;13(1):79-82

47) R Gabata, K Harada, Y Mizutani, et al. Anti-tumor Activity of the Small Molecule Inhibitor PRI-724 Against β -catenin-activated Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Research* 2020;40:5211-5219

48) K Harada, Y Kakuda, A Tanaka, et al. Histological characteristics of primary biliary cholangitis with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Journal of Hepatology* 2020 ;73:Sup 1 P477

49) Fujisawa Y, Hara S, Zoshima T, et al. Fulminant myocarditis and pulmonary cavity lesion induced by disseminated mucormycosis in a chronic hemodialysis patient: Report of an autopsied case. *Pathol Int.* 2020;70 (8):557-562

50) A Nishiyama, S Takeuchi, Y Adachi, et al. MET amplification results in heterogeneous responses to osimertinib in EGFR-mutant lung cancer treated with erlotinib. *Cancer Science* 2020 DOI:10.1111/cas.14593

51) Y Sato, S Tanaka, M Kinoshita, et al. Immunosuppressive tumor microenvironment in occupational cholangiocarcinoma: Supportive evidence for the efficacy of immune checkpoint

inhibitor therapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020;27(11):860-869

52) T Seike, E Mizukoshi, K Yamada, et al. Fatty acid-driven modifications in T-cell profiles in non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Gastroenterol* 2020;55:701-711

53) S Sugimoto, T Terashima, T Yamashita, et al. Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic melanoma treated with nivolumab. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2020;13:935-939

54) T Seike, T Komura, Y Shimizu, et al. The Serum Mac-2-binding Protein Glycosylation Isomer Dynamics in Acute Liver Injury. *Intern Med* 2020;59:1581-1588

55) A Tsutsui, K Harada, K Tsuneyama, et al. Histopathological analysis of autoimmune hepatitis with “acute” presentation: Differentiation from drug-induced liver injury. *Hepatology Research* 2020;50:1047-1061

56) H Takamura, R Gabata, Y Obatake, et al. Clinical features and diagnostic imaging of cholangiolocellular carcinoma compared with other primary liver cancers: a surgical perspective. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2020;19:1-17

57) Y Takeshita, T Kanamori, T Tanaka, et al. Study Protocol for Pleiotropic Effects and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Versus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Ther* 2020;11:549-560

58) T Kimura, T Togawa, K Onishi, et al. Efficacy of long-term adjuvant therapy with imatinib mesylate after extensive surgical treatment for ruptured gastrointestinal stromal tumors of the small intestine with peritoneal metastasis: A case report. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2020;Volume 8:1-6

59) T Kimura, D Fujimoto, T Togawa, et al. Sarcomatoid carcinoma of the pancreas with rare long-term survival: a case report. *World Journal of Surgical Oncology* 2020;18:105

60) T Kimura, S Tabata, T Togawa, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma with a ductal adenocarcinoma component: a case report and analysis of the histogenesis of the tumor. *World Journal of Surgical Oncology* 2020;18:238

61) K Nakai, Y Sato, S Kubo, et al. PD-L1 positive macrophages were increased in a case of pembrolizumab-induced bullous pemphigoid. *J Dermatol.* 2021;48:e146-e148

62) T Kimura, T Togawa, A Iida, et al. Does cellular senescence play an important role in the prognosis of sarcomatoid carcinoma of the pancreas? *World Journal of Surgical Oncology* 2021;19:79

63) H Nagano, T Togawa, T Watanabe, et al. Heterotopic ossification in lymph node metastasis

after rectal cancer resection: a case report and literature review. *World Journal of Surgical Oncology* 2021;19:2

64) S Takakusagi, Y Yokoyama, K Kizawa, et al. Successfully Treated Case of Cholangiolocellular Carcinoma with a Poor Hepatic Functional Reserve Reporting with Various Imaging Findings. *Internal Medicine* 2021;60(6):873-881

65) K Kawata, S Joshita, S Shimoda, et al. The ursodeoxycholic acid response score predicts pathological features in primary biliary cholangitis. *Hepatology Research* 2021;51(1):80-89

66) M Sasaki, Y Sato, Y Nakanuma. Bile duct adenoma may be a precursor lesion of small duct type intrahepatic cholangiocarcinoma. *Histopathology* 2021;78:310-210

67) H Yaegashi, Y Kato, T Nohara, et al. Histiocytic sarcoma following combination chemotherapy for primary mediastinal germ cell tumor: a diagnostic dilemma. *International Cancer Conference Journal* 2021;10:144-148

68) N Hasan, N Nagata, J Morishige, et al. Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant impairment of thermogenesis in mice. *Molecular Metabolism* 2021;49:101202

69) T Okanou, T Shima, Y Mitsumoto, et al. Artificial intelligence/neural network system for the screening of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology Research* 2021;51:554-569

70) T Toyohara, T Nakazawa, K Zakharia, et al. A Case of IgG4-related Sclerosing Cholangitis Complicated with Cholangiocarcinoma and Detected by Forkhead Box P3 Immunohistochemical Staining. *Intern Med* 2021;60:859-866

71) R Komine, M Kojima, G Ishi, et al. Recognition and pathological features of periampullary region adenocarcinoma with an indeterminable origin. *Cancer Medicine.* 2021;10:3499-3510

72) M Sasaki, Y Sato, Y Nakanuma. Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3 may be a key factor in primary biliary cholangitis *Scientific reports* 2021;11:11413

73) K Ishida, A Seki, K Kawaguchi, et al. Restorative effect of adipose tissue-derived stem cells on impaired hepatocytes through Notch signaling in non-alcoholic steatohepatitis mice. *Stem Cell Research* 2021;54:102425

74) Y Sato, J Qiu, T Hirose, et al. Metformin slows liver cyst formation and fibrosis in experimental model of polycystic liver disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 2021;320(4):G464-G473

75) G Wang, A Tanaka, H Zhao, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*

International 2021;15:223-257

76) T Okanoue, M Sakamoto, K Harada, et al. Efficacy and safety of apararenone (MT-3995) in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized controlled study. Hepatology Research 2021;51:943-956

77) S Kasashima, A Kawashima, N Kurose, et al. Regional disturbance of the distribution of T regulatory cells and T helper cells associated with irregular-shaped germinal centers in immunoglobulin G4-related sialadenitis. Virchows Archiv 2021;479:1221-1232

78) K Takahashi, Y Sato, M Yamamura, et al. Notch-Hes1 signaling activation in Caroli disease and polycystic liver disease. Pathology International. 2021;71:521-529

79) J Sheng, S Kohno, N Okada, et al. Treatment of Retinoblastoma 1-Intact Hepatocellular Carcinoma With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Combination Therapy. Hepatology 2021;74(4):1971-1993

80) T Okanoue, T Shima, Y Mitsumoto, et al. Novel artificial intelligent/neural network system for staging of nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology Research 2021;51(10):1044-1057

81) M Sasaki, Y Sato. An immunohistochemical panel of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3), enhancer of zeste homolog 2 (EZH2), and p53 is useful for a diagnosis in bile duct biopsy. Virchows Archiv 2021;479:697-703

82) H Canh, K Takahashi, M Yamamura, et al. Diversity in cell differentiation, histology, phenotype and vasculature of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinomas. Histopathology 2021;79:731-750.

83) M Kobayashi, Y Matsumoto, M Ohya, et al. Histologic and immunohistochemical evaluation of infiltrating inflammatory cells in Kawasaki disease arteritis lesions. Immunohistochemistry & Molecular Morphology 2021;29(1):62-67

84) M Yamamura, Y Sato, K Takahashi, et al. Hilar cholangiocarcinoma with extensive immunoglobulin G4 reaction. Int J Clin Exp Pathol 2021;14(9):987-992

85) K Harada. Liver Immunology Principles and Practice. Third Edition 10 The Pathologist's Approach to Reviewing Liver Histology. Springer 2020:P151-165

86) K Harada. Introduction to Biliary Atresia 8. Pathogenesis: Viral Infection Springer 2021:P47-54

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	1 (0)	10 (0)	0 (0)	11 (0)
2019年	2 (0)	13 (0)	0 (0)	15 (0)
2020年	16 (0)	8 (0)	0 (0)	24 (0)
2021年	3 (0)	8 (0)	0 (0)	11 (0)
計	22 (0)	39 (0)	0 (0)	61 (0)

- 1) 原田憲一, 原発性肝癌取扱い規約 第6版 補訂版, 原発性肝癌取扱い規約委員会, 金原出版 2019
- 2) 原田憲一, 坂元亨宇, 腫瘍病理鑑別診断アトラス 肝癌 (第2版.) 文光堂 2020
- 3) 原田憲一, 肝内胆管癌診療ガイドライン作成委員会, 肝内胆管癌診療ガイドライン 2021年版, 日本肝癌研究会編, 金原出版 2020
- 4) 原田憲一, カラーアトラス病理組織の見方と鑑別診断 第7版 第5章 消化器系 (7) 胆道, 文光堂, p305-313, 2020
- 5) 原田憲一, NASH/NAFLD の診療ガイド 2021, 日本肝臓学会編, 5 NAFLD の病理所見, 文光堂, p32-41, 2021

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	7 (0)	6 (0)	27 (5)	40 (5)
2019年	0 (0)	5 (1)	4 (0)	29 (8)	38 (9)
2020年	1 (0)	0 (0)	2 (0)	18 (5)	21 (5)
2021年	1 (0)	1 (1)	6 (0)	14 (4)	22 (5)
計	2 (0)	13 (2)	18 (0)	88 (22)	121 (24)

共同研究

- 米国カリフォルニア州立大学デービス校免疫学 ME Gershwin 「PBC の研究」
- 仏国グルノーブル・アルプ大学 Bertrand 教授 「AIH の研究」

科学研究費

- 2018年(平成30年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(B)): 原田憲一(代表者) 継続 包括的1細胞遺伝子解析法を用いた自己免疫性肝疾患の病理学的解析
- 2018年(平成30年)AMED 駒込病院(班長: 木村公則 先生) 継続: 分担: 原田憲一(「革新的医療技術創出拠点プロジェクト関連シーズ(橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズC)」(C型肝硬変に対するCBP/β-カテニン阻害剤を用いた抗線維化治療薬の開発)
- 2018年(平成30年)AMED 駒込病院(班長: 木

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 村公則 先生) 新規: 分担: 原田憲一 (「難治性疾患実用化研究事業」(原発性胆汁性胆管炎に対する抗線維化治療薬の開発))
- 2018年(平成30年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(B)): 下田慎治(代表者) 継続 分担: 原田憲一 原発性胆汁性胆管炎模倣培養系からのゲノム・脂質情報を利用した新規治療法の開発
 - 2018年(平成30年)文部科学省 平成29年度基盤研究(C)(大阪市立大 久保正二(代表者)) 継続 分担: 佐藤保則 (肝内胆管癌における遺伝子変異と免疫学的解析による発癌機序説明と治療法確立)
 - 2018年(平成30年)厚生労働科学研究: 難治性疾患克服事業(班長: 田中篤 教授) 継続 分担: 原田憲一 (難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究)
 - 2018年(平成30年)文部科学省 平成29年度基盤研究(C)(小坂一斗(代表者)) 継続 分担: 原田憲一 (肝内胆管癌の遺伝子・分子生物学的機構に基づいたイメージバイオマーカーの研究)
 - 2018年(平成30年)日本学術振興会 平成29年度基盤研究(C)(北尾梓(代表者)) 新規 分担: 原田憲一 (肝細胞癌の分子・遺伝子的亜分類に基づいたradiogenomics)
 - 2018年(平成30年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(C)): 佐々木素子(代表者) 新規 老化細胞性による肝臓病の新しい治療法の開発
 - 2019年(平成31年 令和元年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(B)) 補助金: 原田憲一(代表者) 継続 包括的1細胞遺伝子解析法を用いた自己免疫性肝疾患の病理学的解析
 - 2019年(平成31年 令和元年)AMED 駒込病院(班長: 木村公則 先生) 分担: 原田憲一 (「革新的医療技術創出拠点プロジェクト関連シーズ(橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズC)」(C型肝硬変に対するCBP/ β -カテニン阻害剤を用いた抗線維化治療薬の開発))
 - 2019年(平成31年 令和元年)AMED 駒込病院(班長: 木村公則 先生) 継続 分担: 原田憲一 (「難治性疾患実用化研究事業」(原発性胆汁性胆管炎に対する抗線維化治療薬の開発))
 - 2019年(平成31年 令和元年)AMED 大原薬品 早川班(Cicle) 新規 分担: 原田憲一 (「医療研究開発革新基盤創成事業」(肝硬変の生命予後を改善する革新的抗線維化薬の研究開発))
 - 2019年(平成31年 令和元年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(B)) 補助金: 下田 慎治(代表者) 継続 分担: 原田憲一 原発性胆汁性胆管炎模倣培養系からのゲノム・脂質情報を利用した新規治療法の開発
 - 2019年(平成31年 令和元年)文部科学省 基盤研究(C)(大阪市立大 久保正二(代表者)) 継続 分担: 佐藤保則 (肝内胆管癌における遺伝子変異と免疫学的解析による発癌機序説明と治療法確立)
 - 2019年(平成31年 令和元年)厚生労働科学研究: 難治性疾患克服事業(班長: 田中篤 教授) 継続 分担: 原田憲一 (難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究)
 - 2019年(平成31年 令和元年)日本学術振興会 基盤研究(C)(北尾梓(代表者)) 継続 分担: 原田憲一 (肝細胞癌の分子・遺伝子的亜分類に基づいたradiogenomics)
 - 2019年(平成31年 令和元年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(C)): 佐々木素子(代表者) 継続 老化細胞性による肝臓病の新しい治療法の開発
 - 2019年(平成31年 令和元年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(C)): 佐藤保則(代表者) 新規 胆管細胞老化に着目した肝線維性多嚢胞性疾患の新たな治療法の開発
 - 2020年(令和2年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(C)): 原田憲一(代表者) 新規 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の病理学的病態解明
 - 2020年(令和2年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(C)): 佐々木素子(代表者) 継続 老化細胞性による肝臓病の新しい治療法の開発
 - 2020年(令和2年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(C)): 佐藤保則(代表者) 継続 胆管細胞老化に着目した肝線維性多嚢胞性疾患の新たな治療法の開発
 - 2020年(令和2年)AMED 大原薬品 早川班(Cicle) 継続 分担: 原田憲一 (「医療研究開発革新基盤創成事業」(肝硬変の生命予後を改善する革新的抗線維化薬の研究開発))
 - 2020年(令和2年)AMED 駒込病院(班長: 木村公則 先生) 分担: 原田憲一 (「革新的医療技術創出拠点プロジェクト関連シーズ(橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズC)」(C型肝硬変に対するCBP/ β -カテニン阻害剤を用いた抗線維化治療薬の開発))
 - 2020年(令和2年)厚生労働科学研究: 難治性疾患克服事業(班長: 田中篤 教授) 継続 分担: 原田憲一 (難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究)
 - 2021年(令和3年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(C)): 原田憲一(代表者) 継続 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の病理学的病態解明
 - 2021年(令和3年)日本学術振興会 科学研究費(基盤研究(C)): 佐藤保則(代表者) 継続 胆管細胞老化に着目した肝線維性多嚢胞性疾患の新たな治療法の開発
 - 2021年(令和3年)AMED 大原薬品 早川班(Cicle) 継続 分担: 原田憲一 (「医療研究開発革新基盤創成事業」(肝硬変の生命予後を改善する革新的抗線維化薬の研究開発))
 - 2021年(令和3年)日本学術振興会 科学研究費 2021年度基盤研究(C)(北尾梓(代表者)) 新規 分担: 原田憲一 (肝細胞癌のradiogenomicsに基づく薬物治療効果予測)
 - 2021年(令和3年)厚生労働科学研究: 難治性疾患克服事業(班長: 田中篤教授) 継続 分担: 原田憲一 (難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究)
 - 2021年(令和3年)医 若手研究(R5基金) 山村美奈子 マルチオミクス解析に基づくKRAS変異型胆管癌の治療標的の探索

その他

- 2020年（令和2年）北國がん基金 山村美奈子
胆管癌の代謝特性と免疫応答に着目した新たな治療
戦略の確立
- 2020年（令和2年）澁谷学術文化スポーツ振興財
団 山村美奈子
- 2021年（令和3年）澁谷学術文化スポーツ振興財
団 佐々木素子

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

細菌学

Bacteriology

沿革

1923年、金沢医科大学の発足とともに細菌学教室は衛生学教室から分かれ独立した講座として設置された。1949年、金沢大学医学部細菌学講座となる。1954年、微生物学講座と改称した。2001年、金沢大学大学院医学系研究科・環境医科学専攻・感染症制御学講座・細菌感染症制御学研究分野となる。2012年金沢大学大学院医薬保健学研究科・環境医科学専攻・感染症制御学講座・細菌感染症制御学研究分野となる。2016年分野名が細菌学となる。

教育

医学博士課程：「基礎系領域融合セミナー」（選択、2単位）の講義を担当している。研究分野開設科目「細菌感染症制御学特論」（12単位）として、博士論文の研究指導のほか、月1～2回、各自の研究の成果を発表し全員で検討することにより研究の質を高めることを行っている。また院生を日本細菌学会総会、支部会、トキシシンポジウムなどの学会などに参加させ、研究内容を発表する機会を設けている。

医学修士課程：「人体の正常と疾病Ⅰ」（2単位）「人体の正常と疾病Ⅲ」（2単位）の講義を担当している。また、「医科学方法論演習」（4単位）および「医科学研究特論」（10単位）として、研究に関連する基礎的な知識・実験手技を指導している。さらに月1～2回の研究成果発表や論文紹介を通じて最新の知見を共有すると共にプレゼンテーション技術に関しても指導している。

医学科（医学類）：1年次の初学者ゼミⅡ（チュートリアル、3単位）を分担している。2年次の後期後半から3年次の前期後半にわたり、「細菌感染」（3.5単位）の講義・実習を担当している。内容は病原細菌学・真菌学についての総論と各論の講義、実習では、無菌操作、細菌の染色法と光学顕微鏡による細菌の形態観察実習、各種培地を用いた病原細菌の同定実習、ヒト常在菌の形態観察と培養・同定などを行っている。3年次後期後半の「基礎研究室配属」（9単位）を担当している。4年次前半の感染症学（1.5単位）を分担している。

研究

クロストリジウム（Clostridium）属細菌による疾病の発症機構の解明、治療、および予防を目指した研究を中心に行っている。近年の主な研究対象は、食餌性ボツリヌス症や乳児ボツリヌス症の原因となるボツリヌス菌（Clostridium botulinum）である。研究内容は、毒素の構造と機能に関する研究、腸管上皮細胞と毒素の相互作用、乳児ボツリヌス症における腸内細菌叢の役割の解明、ボツリヌス症の治療法および予防法の開発、ボツリヌス菌由来成分を医療に応用する研究などである。

A) ボツリヌス毒素の体内侵入経路の解明

ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素複合体は、重篤な食中毒である食餌性ボツリヌス症を引き起こす。本研究室では多くのサブユニットから構成されている本毒素複合体の構造と機能について、明らかにしてきた。食餌性ボツリヌス症の発症機構のうち、最初のステップであり病態発現に重要である本毒素の腸管からの吸収機構については不明な点が多く残されている。我々はA型ボツリヌス神経毒素複合体は小腸のM細胞から体内に侵入することを世界に先駆けて明らかにした。

B) 乳児ボツリヌス症の発症メカニズムの解明

ボツリヌス菌芽胞は環境中（特にちみつ）にしばしば存在する。本菌芽胞を経口摂取した場合、乳児においては腸管内で芽胞が発芽・増殖して毒素を産生し、乳児（腸管）ボツリヌス症を引き起こすことがある。一方、乳児期以外の健常人では本菌芽胞を経口摂取しても腸管ボツリヌス症になることはほとんどない。この理由については、乳児期の腸内細菌叢が未成熟であるためであるが報告されているが、その具体的な機構については不明である。我々は成人型腸内環境にのみ存在し、本菌芽胞の発芽・増殖を抑制し

ている物質の探索・同定を行うことにより、将来的には本症の予防や治療に繋がることを目指して研究を行っている。

C) ボツリヌス神経毒素を中和する治療用ヒト型モノクローナル抗体の開発

有効で安全な治療用抗ボツリヌス神経毒素ヒト型モノクローナル抗体の実用化を目指した開発研究を国立感染症研究所、株式会社医学生物学研究所などと連携して行っている。

D) ボツリヌス菌由来物質を粘膜ワクチンの輸送体アジュバントに応用する研究

ユニークな粘膜侵入機構を持つボツリヌス神経毒素複合体の無毒成分は、粘膜ワクチンの輸送体として活用できることを見出した。ウイルス感染症などに対する安全かつ有効な粘膜ワクチンの実用化を目指し、製薬会社と共同研究を行っている。

E) ボツリヌス菌由来物質を再生医療・組織工学に応用する研究

ボツリヌス神経毒素複合体の無毒成分の一つであるヘマグルチニン (HA) は、E-カドヘリンと特異的に相互作用することにより上皮細胞間接着を可逆的に阻害することを我々は見出している。本活性が、未分化 iPS 細胞の安定で迅速かつ省労力な培養方法に応用可能であることを明らかにした。

研究内容のキーワード：病原細菌，クロストリジウム，ボツリヌス菌，食餌性ボツリヌス症，乳児ボツリヌス症，毒素，粘膜ワクチン，iPS 細胞，ヒト型モノクローナル抗体

*

教員リスト

教授：藤永由佳子
准教授：松村 拓大
助教：小林 伸英

大学院学生数

医学博士課程：1人
修士課程：2人

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	3 (1)
2019年	2 (0)
2020年	4 (0)
2021年	2 (0)
計	11 (0)

1) Amatsu S, Matsumura T, Yutani M, et al. Multivalency effects of hemagglutinin component of type B botulinum neurotoxin complex on epithelial barrier disruption. *Microbiol Immunol* 2018; 62(2): 80-89

2) Fujinaga Y, Popoff MR. Translocation and dissemination of botulinum neurotoxin from the intestinal tract. *Toxicon* 2018;1: 147: 13-18.

3) Kim MH, Matsubara Y, Fujinaga Y, et al. A Simple and Robust Method for Culturing Human-Induced Pluripotent Stem Cells in an Undifferentiated State Using Botulinum Hemagglutinin. *Biotechnol J*. 2018; 13(2).

4) Shuzui E, Kim MH, Azuma K, et al. Maintenance of an undifferentiated state of human-induced

pluripotent stem cells through botulinum hemagglutinin-mediated regulation of cell behavior. *J Biosci Bioeng* 2019; 127(6): 744-751

5) Seishima J, Iida N, Kitamura K, et al. Gut-derived *Enterococcus faecium* from ulcerative colitis patients promotes colitis in a genetically susceptible mouse host. *Genome Biol* 2019 ;25; 20(1): 252

6) Iwata Y, Satou K, Furuichi K, et al. Collagen adhesion gene is associated with bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Infect Dis* 2020; 91: 22-31

7) Matsumura T, Amatsu S, Misaki R, et al. Fully Human Monoclonal Antibodies Effectively Neutralizing Botulinum Neurotoxin Serotype B. *Toxins (Basel)* 2020; 7: 12(5): 302

8) Matsumura T, Fujinaga Y. Functional Analysis of Botulinum Hemagglutinin (HA). *Methods Mol Biol* 2020; 2132: 191-200.

9) Amatsu S, Fujinaga Y. Botulinum Hemagglutinin: Critical Protein for Adhesion and Absorption of Neurotoxin Complex in Host Intestine. *Methods Mol Biol* 2020; 2132: 183-190.

10) Yutani M, Matsumura T, Fujinaga Y. Effects of antibiotics on the viability of and toxin production by *Clostridium botulinum*. *Microbiol Immunol* 2021; 65(10): 432-437

11) Iida N, Mizukoshi E, Yamashita T, et al. Chronic liver disease enables gut *Enterococcus faecalis* colonization to promote liver carcinogenesis. *Nat Cancer* 2021;2(10):1039-1054

*

第2章 各研究分野別概要及び業績

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）		
	著書	総説	計
2018年	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2019年	0 (0)	1 (0)	1 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2021年	1 (0)	1 (0)	2 (0)
計	1 (0)	2 (0)	3 (0)

著書：1

1) 藤永由佳子 第Ⅲ編 細菌学各論 第12章グラム陽性桿菌 有芽胞菌 錫谷達夫, 松本哲哉(編) 標準微生物学 第14版 医学書院, 146-159 (2021)

総説：2

1) Matsumura T. [Mechanism of intestinal absorption of botulinum neurotoxin complex]. Nihon Saikingaku Zasshi. 2019; 74(3): 167-175.
 2) 藤永由佳子 ボツリヌス神経毒素複合体：毒性発現機構とその応用 金沢大学十全医学雑誌 (130: 9-13) 2021年

主催学会

第65回トキシシンポジウム, 平成30年7月11日～7月13日, 藤永由佳子

研究誌の発行

学術誌 Editorial board: 誌名 Microbiology and Immunology, Yukako Fujinaga

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	1 (0)	3 (0)	7 (0)	11 (0)
2019年	1 (0)	4 (0)	5 (0)	11 (0)	21 (0)
2020年	1 (0)	1 (0)	2 (0)	9 (0)	13 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	2 (0)	7 (2)	9 (2)
計	2 (0)	6 (0)	12 (0)	34 (2)	52 (2)

共同研究

理化学研究所 大野博司 (M細胞の機能に関する研究)
 慶応大学 長谷耕二 (M細胞の機能に関する研究)
 大阪大学 紀ノ岡正博 (iPS細胞の未分化維持大量培養法の開発に関する研究)
 University of Wisconsin-Madison Sabine Pellett (Analysis of neurotoxicity of a putative novel botulinum neurotoxin)

科学研究費

○2016年-2018年 文部科学省科学研究費 若手研究 (B) 松村拓大 (研究代表者) ボツリヌス神経毒素複合体と腸管免疫系細胞との相互作用の解析(継続)
 ○2015年-2018年 AMED 事業名称：幹細胞評価基盤技術研究組合との共同研究 分担研究開発課題名：再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発 ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造

システムの開発 (網膜色素上皮・肝細胞) 藤永由佳子 (研究代表者) (継続)

- 2017年-2019年 AMED 事業名称：感染症研究革新イニシアティブ 分担研究開発課題名：乳児ボツリヌス症の発症を制御する腸内環境因子の探索 藤永由佳子 (研究代表者) 油谷雅広 (研究分担者) (継続)
- 2018年-2021年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (B) 藤永由佳子 (研究代表者) 松村拓大 (研究分担者) 油谷雅広 (研究分担者) ボツリヌス菌の病原性関連遺伝子領域に存在する機能未知遺伝子群の解析 (新規)
- 2018年-2021年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 松村拓大 (研究代表者) ボツリヌス毒素の体内侵入機構を利用した粘膜ワクチンの開発 (新規)
- 2018年-2021年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 藤永由佳子 (研究分担者) 発癌と炎症を促進する Enterococcus 属を取り巻く腸内環境の解明 (新規)
- 2019年-2021年 文部科学省科学研究費 研究活動スタート支援 小林伸英 (研究代表者) M細胞の抗原取り込みにおける新規同定輸送関連分子による制御機構の解明 (新規)
- 2019年-2021年 AMED 事業名称：感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 分担研究開発課題名：抗毒素製剤の高品質化, 及び抗毒素製剤を用いた治療体制に資する研究 藤永由佳子 (研究分担者) (新規)
- 2020年-2022年 文部科学省科学研究費 若手研究 小林伸英 (研究代表者) ボツリヌス菌が産生する膜小胞の病態生理学的意義の解明 (新規)
- 2020年-2023年 文部科学省科学研究費 特別研究員奨励費 齋藤和輝 (研究代表者) HA非産生型ボツリヌス菌の病態形成機構の解明 (新規)
- 2020年-2023年 AMED 事業名称：新興・再興感染症研究基盤創生事業 (多分野融合研究領域) 分担研究開発課題名：乳児ボツリヌス症の包括的理解に向けた基礎的・臨床的研究 小林伸英 (研究代表者) 松村拓大 (研究分担者) 油谷雅広 (研究分担者) (新規)
- 2020年-2022年 AMED 事業名称：地球規模保健課題解決推進のための研究事業 分担研究開発課題名：Analysis of neurotoxicity of a putative novel botulinum neurotoxin 藤永由佳子 (研究代表者) (新規)
- 2021年-2024年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (B) 藤永由佳子 (研究代表者) 松村拓大 (研究分担者) 小林伸英 (研究分担者) 腸管感染型ボツリヌス症を制御する腸内因子のin vivoを中心とした解析(新規)
- 2021年-2024年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 松村拓大 (研究代表者) ボツリヌス症を治療するヒト型抗体製剤の開発に向けた基盤研究(新規)

その他

- 民間の科学研究助成金** 3件
- 2018年 澁谷工業株式会社 藤永由佳子 (研究代表者) 「EBシステムでのFDA認可取得のために対象であるボツリヌス菌 (3種) の電子線に対する耐性と指標菌 (C.sporogenes) との相関関係を確認す

るため EB 照射試験を実施する」

- 2020 年 大山健康財団 小林伸英(研究代表者)「ボツリヌス菌が産生する膜小胞の病態生理学的意義の解明」
- 2020 年 武田科学振興財団 小林伸英(研究代表者)「ボツリヌス菌が産生する膜小胞による宿主病原体相互作用の解明」

学術賞の受賞 4 件

- 2019 年 第 92 回日本細菌学会総会 黒屋奨学賞 松村拓大
「ボツリヌス神経毒素複合体の腸管吸収機構に関する研究」
- 2020 年 第 93 回日本細菌学会総会 優秀発表賞 小林伸英
「ボツリヌス菌が産生する膜小胞と宿主の相互作用の解析」
- 2020 年 第 57 回日本細菌学会中部支部総会 第 34 回日本バイオフィルム学会学術集会 若獅子賞 優秀賞 小林伸英
「ボツリヌス菌が産生するメンブレンベシクルによる宿主調節機構の解析」

特許 4 件

- 2018 年 特許取得番号：特許第 6286420 号 特許取得登録日：2018/2/9
「B 型ボツリヌス神経毒素に対する結合／中和ヒトモノクローナル抗体」
- 2018 年 特許取得番号：特許第 6355736 号 特許取得登録日：2018/6/22
「変異型ヘマグルチニン複合体タンパク質、及びそれを用いた多能性を有する幹細胞の培養方法」
- 2018 年 特許出願番号：PCT/JP2018/043249 特許出願日：2018/11/22
「ヘマグルチニン複合体タンパク質及びその用途」
- 2019 年 特許取得番号：特許第 6541158 号 特許取得登録日：2019/6/21
「粘膜ワクチン用アジュバント」

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

衛生学・公衆衛生学

Hygiene and Public Health

沿革 1924年、金沢大学医学部に衛生学講座が発足した後、1950年には、公衆衛生学講座が新設された。2001年、衛生学講座、公衆衛生学講座は、それぞれ金沢大学大学院・医学系研究科環境医科学専攻環境社会医学講座・環境生体分子応答学、同環境生態医学となる。2021年度、両講座の統合に伴い、講座名が衛生学・公衆衛生学となった。

教育 **医学博士課程**：研究分野開設科目（特論，12単位）として博士論文の研究指導を行うと共に、大学院生を日本予防医学会，日本公衆衛生学会，日本衛生学会などの学術集會に参加させ，研究内容を発表させている。毎週2時間，最新の論文，あるいは各自の研究テーマに関係した論文に日本語あるいは英語で解説を加えた抄読会や研究討論会を行っている。また，疫学と臨床統計学，予防医学に関する基礎的研究，健康福祉施策から環境対策まで学内外の有識者を講師に招き「金沢大学公衆衛生学研究会」（up-to-date セミナー）を毎月開講している。また，国内外の環境と健康あるいは感染症との関わりを英語で学ぶ「環境と健康総論」および「環境・遺伝要因と健康総論」を開講している。

修士課程：修士論文の研究指導，上記の抄読会・研究討論会を通じて，基礎的な研究方法や討議法の習得を目標にしている。また，医科学・保健学専攻修士課程の共通科目として「予防医学概論」（選択，医科学修士課程4単位）を主催している。本科目は，国立保健医療科学院が認めた特定健診・特定保健指導の実践者育成研修プログラムとして開講され，一定の要件を満たした修了者には「特定健診・特定保健指導実践者育成研修修了証書」が交付される。また，環境の健康への影響について英語で学ぶ「環境と健康」を開講している。

医学類：3年次の前期には「衛生・公衆衛生学Ⅰ」（2.5単位）の講義，3年次後期前半の「衛生・公衆衛生学Ⅰ」（1.5単位）の実習，「基礎研究室配属」（9単位），6年次の前期には「衛生・公衆衛生学Ⅱ」（1.5単位）を担当している。教育の目的は，予防医学や包括的保健機構などの概念を学習することである。予防医学の基礎となる疫学や，予防医学各論としての産業保健，精神保健，母子保健，乳幼児保健，学校保健，また医療保険制度，公的介護保険制度などの保健医療論を講義する。実習では，自治体の健康行政施策，老人保健を含む地域保健の実状を学ぶために，金沢市の健康増進プログラム，介護医療施設での実習を行っている。また，小グループにわけ，「生体と環境」というキーワードのみを与え，自由な発想に基づいたテーマに基づき解析法を自ら立案し，科学的な分析を行うことを重視した形式の実習も並行して行っている。知識だけでなく，自治体の取り組み，高齢者の福祉や介護の問題に触れ，地域に暮らす家族が幸せを得るために何をすべきかという「医師」の心を考えることも大きな目標である。

研究 衛生学・公衆衛生学，予防医学分野で重要なテーマであるアレルギー性疾患や生活習慣病に対する分子疫学・分子生物学的研究を始め，抗酸化物質による疾病の予防や評価方法の開発，環境化学物質の毒性とバイオマーカーの検討，生命倫理やメンタルヘルスに関する疫学的研究を進めている。

A) 石川県志賀町における疫学研究

超高齢化が進む我が国では疾患の発見・治療から予防を重視した医療制度改革が行われており，平成20年度には40歳以上の国民に対してメタボリックシンドロームなど生活習慣病予防のため新しい健診・保健プログラムが実施されたが十分に機能しているとは言い難い。そこで生涯一貫型および全住民参加型の予防と健康づくりの新しい仕組みづくりを目指し，金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学分野と志賀町は平成23年3月12日に協定書を交わした。志賀町を新しい保健医療福祉制度のモデルとして，地域と企業，学校，行政，大学・地域中核病院，医師会が一体となって，0歳児からすべての年齢層にわたり健康調査を始め，その個人の最も適した予防と健康づくりについてのプログラムを提供している。

特に Tailor-made 予防法の開発を目指したスーパー予防医学を提唱し、能登地域における生涯一貫型、全住民参加型の健康づくり疫学研究と位置付けている。スーパー予防医学とは、0次から3次まで網羅した革新的予防法を言う。特に0次予防では遺伝子を用いた予防法を言う。これまで、アレルギー疾患における遺伝と環境の相互作用を用いた0次予防法を開発してきたが、糖尿病、循環器疾患、骨代謝疾患、認知症などの生活習慣病をも対象とした革新的予防法の開発を目指している。

B) 酸化ストレスとアレルギー疾患：好酸球活性化バイオマーカーの検索と抗酸化物質の評価

好酸球が活性化されると、活性酸素種を含むアレルギー炎症を憎悪させる種々のメディエーターを放出・産生するため、好酸球の活性化を判断出来るバイオマーカーがあれば、アレルギー疾患のリスク評価が可能と考えられる。我々は、このマーカーとして、好酸球ペルオキシダーゼの特異的な酸化反応により産生されるプロモチロシンを用いることが出来ると考えた。そこで、プロモチロシン残基を認識するポリクロナール抗体の作成を試み、成功した。酸化ストレスは種々の疾病に関与しているため、食品中の抗酸化能を評価し、疾病予防につなげる研究を行っている。

C) 骨格筋の維持・発達に関与する分子機構

急速な人口の高齢化が進む日本では、骨格筋の維持・発達は、中高年者の「生活の質」を左右する重要な健康課題である。しかし、骨格筋の維持・発達に関する分子機構は不明な点が多く、低強度の運動効果に対する客観的な指標がない。このため、中高年者では、過度の運動による筋骨格系の傷害を引き起こすことが稀ではない。そこで、骨格筋の萎縮・肥大における遺伝子発現変化を明らかにするために、骨格筋活動のレポーター動物の作出に取り組んでいる。

D) リプロダクティブ・ヘルス/ライツの視点に基づいた生殖医療の質の向上と新しい生命倫理の構築に関する研究

人工妊娠中絶や出生前診断、不妊治療、人体組織採取の問題など、生殖医療の現場には倫理的問題に対して女性のリプロダクティブ・ヘルス/ライツの視点に基づいて新たな問題提起を行うことや、生殖医療の質の向上に資することを目的に、文献検討やフィールド調査、質問紙など、様々な方法を用いて研究を行っている。

E) 黄砂や環境中化学物質による健康影響、特にアレルギー性疾患に対する影響の調査

気管支喘息、咳喘息、アトピー性咳嗽、アレルギー性鼻炎に対する黄砂や環境中の化学物質濃度をモニタリングし、疾患の増悪因子を明らかにするとともに、これらの物質による健康影響を予防する研究を行っている。

F) 就学前児童及び学童、生徒における生活習慣と食育教育に関する調査研究

幼児および学童、生徒の食生活を中心とする生活習慣調査とともに、自閉症やアレルギー性疾患を縦断的に調査し、食育を中心とした生活習慣改善による疾病予防に関する研究を行っている。

G) 職場における安全衛生と職業性疾病の予防に関する研究

職域を対象とし、ストレスなどの環境要因と生活習慣病や精神疾患との関連を明らかにすることによって、職域での環境による疾病予防の研究を行ってきた。

H) DNA メチル化変動と遺伝子発現との相互連関

DNA メチル化変動と遺伝子発現との相互連関を、高血圧、心血管疾患と深く関わるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を主として解析を進めている。安定に維持されると考えられてきた分化組織(体細胞)でのDNAメチル化パターンは、遺伝子転写刺激に伴い、安定ではなく、hour, day, monthのような単位で変動し、刺激終了後、同じようにゆっくりと元の状態へと戻ることが知られるようになった。様々な刺激と、体細胞のDNAメチル化パターンの変動を通じて、健康における環境因子の重要性を解析している。

研究内容のキーワード：志賀町研究, 個別化予防法, アレルギー, 生活習慣病, 栄養, 大気中化学物質

教員リスト

教授：中村 裕之
 准教授：出村 昌史, 原 章規
 助教：東 朋美
 特任助教：辻口 博聖

大学院学生数

医学博士課程：16名
 修士課程：5名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	26 (5)
2019年	22 (3)
2020年	23 (3)
2021年	35 (9)
計	106 (20)

1) Furuichi K, Shimizu M, Hara A, et al. Diabetic Nephropathy: A Comparison of the Clinical and Pathological Features between the CKD Risk Classification and the Classification of Diabetic Nephropathy 2014 in Japan. *Intern Med.* 2018;57:3345-3350.

2) Furuichi K, Shimizu M, Yuzawa Y, et al. Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and Japan Agency for Medical Research and Development. Clinicopathological analysis of biopsy-proven diabetic nephropathy based on the Japanese classification of diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22:570-582.

3) Furuichi K, Shimizu M, Yuzawa Y, et al. Research Group of Diabetic Nephropathy and Nephrosclerosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and Japan Agency for Medical Research and Development. Nationwide multicenter kidney biopsy study of Japanese patients with hypertensive nephrosclerosis. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22:629-637.

4) Hara A, Furuichi K, Koshino A, et al. Clinical and Pathological Significance of Autoantibodies to Erythropoietin Receptor in Type 2 Diabetic Patients With CKD. *Kidney International Reports* 2018;3:133-141.

5) Hara A, Wada T, Sada KE, et al. Research Committee on Intractable Vasculitides, and the Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis Guideline. Risk Factors for Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis in Japan: A Nationwide, Prospective Cohort Study. *J Rheumatol.* 2018;45:521-528.

6) Hatta K, Katayama S, JAST study group: A prospective naturalistic multicenter study on choice of parenteral medication in psychiatric emergency settings in Japan. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2018;38:117-123.

7) Iwasa K, Yoshikawa H, Hamaguchi T, et al. Time-series analysis: variation of anti-acetylcholine receptor antibody titer in myasthenia gravis is related to incidence of *Mycoplasma pneumoniae* and influenza virus infections. *Neurol Res.* 2018;40:102-109.

8) Kamikawa Y, Sakai N, Miyake T, et al. Involvement of p38MAPK in Impaired Neutrophil Bactericidal Activity of Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial.* 2018;22:345-354.

9) Karashima S, Demura M, Yoneda T, et al. Severe Mitral Regurgitation As a Result of Rupture of Mitral Valve Chordae Tendineae in a Patient With Graves Disease. *Journal of the Endocrine Society* 2018;2:1246-1250.

10) Karashima S, Demura M, Yoneda T, et al. Ventricular Fibrillation Associated With Dynamic Changes in J-Point Elevation in a Patient With Silent Thyroiditis. *Journal of the Endocrine Society.* 2018;2:135-139.

11) Karashima S, Kometani M, Tsujiguchi H, et al. Prevalence of primary aldosteronism without hypertension in the general population: Results in Shika study. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40:118-125.

12) Komatsu J, Samuraki M, Nakajima K, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB: a multicentre 3-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:1167-1173.

13) Kometani M, Demura M, Takeda Y, et al. Impact of aldosterone-producing cell clusters on diagnostic discrepancies in primary aldosteronism. *Oncotarget.* 2018;9:26007-26018.

14) Nakade Y, Iwata Y, Furuichi K, et al. Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury. *JCI Insight.* 2018;3:e97957.

15) Nakamura H, Hara A, Tsujiguchi H, et al. Relationship between Dietary n-6 Fatty Acid Intake and Hypertension: Effect of Glycated Hemoglobin Levels. *Nutrients.* 2018;10:1825.

16) Nguyen TTT, Nguyen NTM, Pham MV, et al. The four-domain structure model of a depression scale for medical students: A cross-sectional study in Haiphong, Vietnam. *PLoS One.* 2018;13:e0194550.

17) Noguchi-Shinohara M, Abe C, Yuki-Nozaki S, et al. Higher Blood Vitamin C Levels are Associated with Reduction of Apolipoprotein E E4-related Risks of Cognitive Decline in Women: The Nakajima Study. *J Alzheimers Dis.* 2018;63:1289-1297.

18) Oshima M, Toyama T, Haneda M, et al. Estimated glomerular filtration rate decline and risk

of end-stage renal disease in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2018;13:e0201535.

19) Sawada K, Masashi D, Takashi Y, et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes. *Endocrine journal*. 2018;65:461-467.

20) Shimizu Y, Kambayashi Y, Tsujiguchi H, et al. Relationship between the Use of Parabens and Allergic Diseases in Japanese Adults—A Cross-Sectional Study. *Multidisciplinary Scientific Journal* 2018;1:148-158.

21) Takeda Y, Demura M, Takeda Y, et al. Epigenetic Regulation of Aldosterone Synthase Gene by Sodium and Angiotensin II. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7.

22) Tsuboi H, Sakakibara H, Minamida Y, et al. Elevated Levels of Serum IL-17A in Community-Dwelling Women with Higher Depressive Symptoms. *Behav Sci (Basel)* 2018;8:11.pii: E102.

23) Tsujiguchi H, Hori D, Kambayashi Y, et al. Relationship between screen time and nutrient intake in Japanese children and adolescents: a cross-sectional observational study. *Environ Health Prev Med*. 2018;23:23-34.

24) Wada T, Muso E, Maruyama S, et al. Rationale and study design of a clinical trial to assess the effects of LDL apheresis on proteinuria in diabetic patients with severe proteinuria and dyslipidemia. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22:591-596.

25) Yamanouchi M, Hoshino J, Ubara Y, et al. Value of adding the renal pathological score to the kidney failure risk equation in advanced diabetic nephropathy. *PLoS One* 2018;13:e0190930.

26) Yuki-Nozaki S, Noguchi-Shinohara M, Domoto C, et al. Differences in Dementia Beliefs between Non-Demented Public Screeners and In-Home Screeners and Their Potential Impact on Future Dementia Screening Intention: The Nakajima Study. *J Alzheimers Dis*. 2018;62:1651-1661.

27) Aono D, Demura M, Yoneda T, et al. Primary aldosteronism subtype discordance between computed tomography and adrenal venous sampling. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2019;42:1942-1950.

28) Fatima Akbari, Machida M, Nakamura Hiroyuki, et al. Lessons learned for reducing out of pocket health payment in Afghanistan: a comparative case study of three Asian countries. *Journal of Global Health Science*. 2019;1:e46.

29) Hatta K, Hasegawa H, Imai A, et al. Real-world Effectiveness of Antipsychotic Monotherapy and Polytherapy in 1543 Patients With Acute-Phase Schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2019;40:82-87.

30) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Real-World Effectiveness of Ramelteon and Suvorexant for Delirium Prevention in 948 Patients With Delirium Risk Factors. *J Clin Psychiatry*. 2019;81:19m12865.

31) Hirota R, Ohya Y, Yamamoto-Hanada K, et al. Triclosan-induced Alteration of Gut Microbiome and Aggravation of Asthmatic Airway Response in Aeroallergen-sensitized mice. *Allergy*. 2019;74:996-999.

32) Kohagura K, Furuichi K, Kochi M, et al. Research Group of Diabetic Nephropathy and Nephrosclerosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and Japan Agency for Medical Research and Development. Amplified Association Between Blood Pressure and Albuminuria in Overweight Patients With Biopsy-Proven Hypertensive Nephrosclerosis. *Am J Hypertens* 2019;32:486-491.

33) Kometani M, Demura M, Takeda Y, et al. Genetic and epigenetic analyses of aldosterone-producing adenoma with hypercortisolemia. *Steroids*. 2019;151:108470.

34) Mitsui-Iwama M, Yamamoto-Hanada K, Fukutomi Y, et al. Exposure to paraben and triclosan and allergic diseases in Tokyo: A pilot cross-sectional study. *Asia Pac Allergy*. 2019;9:e5. doi: 10.5415/apallergy.2019.9.e5. eCollection 2019 Jan.

35) Nakamura H, Tsujiguchi H, Hara A, et al. Dietary Calcium Intake and Hypertension: Importance of Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*. 2019;11: pii: E911.

36) Nakamura H, Tsujiguchi H, Kambayashi Y, et al. Relationship between Saturated Fatty Acid Intake and Hypertension and Oxidative Stress. *Nutrition*. 2019;61:8-15.

37) Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, et al. Systematic review and meta-analysis for 2017 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2019;29:119-129.

38) Nguyen TTT, Miyagi S, Tsujiguchi H, et al. Association between Lower Intake of Minerals and Depressive Symptoms among Elderly Japanese Women but Not Men: Findings from Shika Study. *Nutrients*. 2019;11:pii:E389.

39) Noguchi-Shinohara M, Hirako K, Fujiu M, et al. Presence of a Synergistic Interaction Between Current Cigarette Smoking and Diabetes Mellitus on Development of Dementia in Older Adults. *J Alzheimers Dis*. 2019;71:833-840.

40) Sakai N, Bain G, Furuichi K, et al. The involvement of autotaxin in renal interstitial fibrosis through regulation of fibroblast functions and induction of vascular leakage. *Sci Rep* 2019;9:7414.

41) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, et al. Association of renal arteriosclerosis and hypertension with renal and cardiovascular outcomes in Japanese type 2 diabetes patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2019;10:1041-1049.

42) Sugimoto N, Ishibashi H, Ueda Y, et al.

Corticosterone Inhibits the Expression of Cannabinoid receptor-1 and Cannabinoid Receptor Agonist-Induced Decrease in Cell Viability in Glioblastoma Cells. *Oncol Lett.* 2019;18:1557-1563.

43) Sugimoto N, Matsuzaki K, Katakura M, et al. Heat Attenuates Sensitivity of Mammalian Cells to Capsaicin. *J Biochem Mol Toxicol.* 2019;33:e22288.

44) Tajima H, Ohta T, Okazaki M, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Gemcitabine-Based Regimens Improves the Prognosis of Node Positive Resectable Pancreatic Head Cancer. *Mol Clin Oncol.* 2019;11:157-166.

45) Tsujiguchi H, Nguyen TTT, Goto D, et al. Relationship between the Intake of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Depressive Symptoms in Elderly Japanese People: Differences According to Sex and Weight Status. *Nutrients.* 2019;11:pii:E775.

46) Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al. Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Japan Agency for Medical Research and Development. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care.* 2019;42:891-902.

47) Yamanouchi M, Hoshino J, Ubara Y, et al. Clinicopathological predictors for progression of chronic kidney disease in nephrosclerosis: a biopsy-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1182-1188.

48) Yasuda H, Iwata Y, Nakajima S, et al. Erythropoietin signal protected human umbilical vein endothelial cells from high glucose-induced injury. *Nephrology (Carlton)* 2019;24:767-774.

49) Hashimoto A, Demura M, Takeda Y, et al. Impact of mineralocorticoid receptor blockade with direct renin inhibition in angiotensin II-dependent hypertensive mice. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 2020;43:1099-1104.

50) Hara A, Koshino Y, Kurokawa Y, et al. Relationship Between Anti-Erythropoietin Receptor Autoantibodies and Responsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients on Hemodialysis: A Multi-Center Cross-Sectional Study. *Clin Exp Nephrol.* 2020;24:88-95.

51) Hara A, Tsujiguchi H, Suzuki K, et al. Relationship between handgrip strength and albuminuria in community-dwelling elderly Japanese subjects: the Shika Study. *Biomarkers.* 2020;25:587-593.

52) Hara A, et al. Propagermanium administration for patients with type 2 diabetes and nephropathy: A randomized pilot trial. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;3:e00159.

53) Higashitani T, Demura M, Takeda Y, et al. A case of renovascular hypertension with incidental

primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports.* 2020.

54) Ichikawa M, Konoshita T, Makino Y, et al. An association study of C9orf3, a novel component of the renin-angiotensin system, and hypertension in diabetes. *Sci Rep.* 2020;10:16111.

55) Nagase S, Demura M, Okamoto S, et al. Impact of Gut Microbiome on Hypertensive Patients With Low-Salt Intake: Shika Study Results. *Frontiers in medicine.* 2020;7:475.

56) Nagase S, Karashima S, Tsujiguchi H, et al. Impact of Gut Microbiome on Hypertensive Patients With Low-Salt Intake: Shika Study Results. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:475-475.

57) Nguyen TMN, Nguyen VC, Nguyen TTT, et al. Chromium, Cadmium, Lead, and Arsenic Concentrations in Water, Vegetables, and Seafood Consumed in a Coastal Area in Northern Vietnam. *Environ Health Insights.* 2020;14:1178630220921410.

58) Noguchi-Shinohara M, Hirako K, Tsujiguchi H, et al. Residents living in communities with higher civic participation report higher self-rated health. *PLoS One.* 2020;15:e0241221.

59) Noguchi-Shinohara M, Ono K, Hamaguchi T, et al. Safety and efficacy of Melissa officinalis extract containing rosmarinic acid in the prevention of Alzheimer's disease progression. *Sci Rep.* 2020;10:18627.

60) Oshima M, Hara A, Toyama T, et al. Comparison of Circulating Biomarkers in Predicting Diabetic Kidney Disease Progression With Autoantibodies to Erythropoietin Receptor. *Kidney Int Rep.* 2020;10:284-295.

61) Sawamura T, Demura M, Yoneda T, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on aldosterone-to-renin ratio in diabetic patients with hypertension: a retrospective observational study. *BMC endocrine disorders.* 2020;20:177.

62) Suzuki K, Tsujiguchi H, Miyagi S, et al. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Chronic Pain: Effects of Drinking Habits. *J Pain Res.* 2020;13:2987-2996.

63) Takeshita T, Kanamori T, Tanaka T, et al. Study Protocol for Pleiotropic Effects and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Versus Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Ther.* 2020;11:549-560.

64) Takeuchi Y, Kato M, Kitamura T, et al. Development of Professional Care Program for Nurses in Dementia Wards and Its Educational Effects. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementiasr.* 2020;35:1-14.

65) Tokumaru T, Toyama T, Hara A, et al. Association between Unhealthy Dietary Habits and Proteinuria Onset in a Japanese General Population:

A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 2020;12:2511.

66) Toyama T, Kitagawa K, Oshima M, et al. Age differences in the relationships between risk factors and loss of kidney function: a general population cohort study. *BMC Nephrol*. 2020;21:477.

67) Trang TTT, Hara A, Kitagawa K, et al. Relationship between autoantibodies to erythropoietin receptor and renal outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Biomarkers*. 2020;25:194-200.

68) Tsujiguchi H, Miyagi S, Nguyen TTT, et al. Relationship between Autistic Traits and Nutrient Intake among Japanese Children and Adolescents. *Nutrients*. 2020;12:2258.

69) Yahara H, Horita S, Yanamoto S, et al. A Targeted Genetic Association Study of the Rare Type of Osteomyelitis. *J Dent Res*. 2020;99:271-276.

70) Yamaguchi K, Koganebuchi K, Sato T, et al. Genome-wide analysis on adult cephalic morphology in Okinawa and Ishikawa, Japan. *American journal of Physical Anthropology*. 2020;171:313-313.

71) Yamashima T, Ota T, Mizukoshi E, et al. Intake of ω -6 Polyunsaturated Fatty Acid-Rich Vegetable Oils and Risk of Lifestyle Diseases. *Adv Nutr*. 2020;11:1489.

72) Arafune J, Tsujiguchi H, Hara A, et al. Increased Prevalence of Atopic Dermatitis in Children Aged 0-3 Years Highly Exposed to Parabens. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:11657.

73) Hara A, Nguyen PM, Tsujiguchi H, et al. Effect of β 3-adrenergic receptor gene polymorphism and lifestyle on overweight Japanese rural residents: A cross-sectional study. *Obesity Science & Practice*. 2021;8:199-207.

74) Hara A, Tsujiguchi H, Suzuki K, et al. Gender difference in the association of dietary intake of antioxidant vitamins with kidney function in middle-aged and elderly Japanese. *J Nutr Sci*. 2021;10:e2.

75) Hayakawa K, Ning Tang, Wanli Xing, et al. Concentrations and Sources of Atmospheric PM, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbons in Kanazawa, Japan. *Atmosphere* 2021;12:256.

76) Hayashi K, Tsujiguchi H, Hori D, et al. The association between overweight and prevalence of food allergy in Japanese children: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med*. 2021;26:44.

77) Inomata Y, Takeda M, Nguyen TTT, et al. Particulate PAH Transport Associated with Adult Chronic Cough Occurrence Closely Connected with Meteorological Conditions: A Modelling Study. *Atmosphere*, 2021;12:1163.

78) Isobe Y, Asakura H, Tsujiguchi H, et al. Alcohol Intake Is Associated With Elevated Serum Levels of Selenium and Selenoprotein P in Humans. *Front Nutr*. 2021;6:33703.

79) Isobe Y, Asakura H, Tsujiguchi H, et al.

Corrigendum:Alcohol Intake Is Associated With Elevated Serum Levels of Selenium and Selenoprotein P in Humans.*Front Nutr*. 2021; 8:633703.

80) Iwata Y, Kitajima S, Yamahana J, et al. Higher serum levels of autotaxin and phosphatidylserine-specific phospholipase A1 in patients with lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24:231-239.

81) Iwata Y, Sakai N, Nakajima Y, et al. Anti-fibrotic potential of erythropoietin signaling on bone marrow derived fibrotic cell. *BMC Nephrol*. 2021;22:203.

82) Iwata Y, Sakai N, Yoneda I, et al. D-Serine inhibits the attachment and biofilm formation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;537:50-56.

83) Miyagi S, Takamura T, Nguyen TTT, et al. Moderate alcohol consumption is associated with impaired insulin secretion and fasting glucose in non-obese non-diabetic men. *J Diabetes Investig*. 2021;12:869-876.

84) Miyajima Y, Toyama T, Mori M, et al. Relationships between kidney dysfunction and left ventricular diastolic dysfunction: a hospital-based retrospective study. *J Nephrol*. 2021;34:773-780.

85) Nakagawa S, Toyama T, Iwata Y, et al. The relationship between the modified National Institute of Health activity and chronicity scoring system, and the long-term prognosis for lupus nephritis: A retrospective single-center study. *Lupus*. 2021;30:1739-1746.

86) Narukawa N, Tsujiguchi H, Hara A, et al. Relationship between Vitamin Intake and Health-Related Quality of Life in a Japanese Population: A Cross-Sectional Analysis of the Shika Study. *Nutrients*. 2021;13:1023.

87) Nomura A, Sato T, Tada H, et al. Polygenic risk scores for low-density lipoprotein cholesterol and familial hypercholesterolemia. *Journal of human genetics*. 2021;66:1079-1087.

88) Noto H, Kambayashi Y, Hara A, et al. Fasting Blood Interleukin-1 β and Interleukin-6 Levels as Predictors of Agitation in Patients with Alzheimer's Disease. *International Journal of Gerontology*. 2021;15:255-259.

89) Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17:740-750.

90) Oshima M, Toyama T, Hara A, et al. Combined changes in albuminuria and kidney function and subsequent risk for kidney failure in type 2 diabetes. *Observational Study BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9:e002311.

91) Shimizu M, Furuichi K, Kitajima S, et al. Impact of the relationship between hemoglobin levels and renal interstitial fibrosis on long-term outcomes

in type 2 diabetes with biopsy-proven diabetic nephropathy. BMC Nephrol. 2021 Sep 25;22(1):319.

92) Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, et al. Ginger facilitates cell migration and heat tolerance in mouse fibroblast cells. Mol Med Rep. 2021;23:250.

93) Suzuki F, Morita E, Miyagi S, et al. Protein intake in inhabitants with regular exercise is associated with sleep quality: Results of the Shika study. PLoS One. 2021;16:e0247926.

94) Suzuki F, Okamoto S, Miyagi S, et al. Protein intake in inhabitants with regular exercise is associated with sleep quality: Results of the Shika study. PLoS ONE. 2021;16: e0247926.

95) Suzuki F, Okamoto S, Miyagi S, et al. Relationship between Decreased Mineral Intake Due to Oral Frailty and Bone Mineral Density: Findings from Shika Study. Nutrients. 2021;13:1193.

96) Tsuboi H, Takakura Y, Tsujiguchi H, et al. Validation of the Japanese Version of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale - revised: A Preliminary Analysis. Behavioral Sciences. 2021;11:107-107.

97) Yamada Y, Nakamura H, Tsujiguchi H, et al. Relationships among the β 3-adrenargic receptor gene Trp64Arg polymorphism, hypertension, and insulin resistance in a Japanese population. PLOS ONE. 2021;16:e0255444.

98) Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al. Two-year longitudinal trajectory patterns of albuminuria and subsequent rates of end-stage kidney disease and all-cause death: a nationwide cohort study of biopsy-proven diabetic kidney disease. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9:e002241.

99) Shimizu M, Furuichi K, Kitajima S, et al. Impact of the relationship between hemoglobin levels and renal interstitial fibrosis on long-term outcomes in type 2 diabetes with biopsy-proven diabetic nephropathy. BMC Nephrol. 2021;22:319.

100) Nakagawa S, Toyama T, Iwata Y, et al. The relationship between the modified National Institute of Health activity and chronicity scoring system, and the long-term prognosis for lupus nephritis: A retrospective single-center study. Lupus. 2021;30:1739-1746.

101) Arafune J, Tsujiguchi H, Hara A, et al. Increased Prevalence of Atopic Dermatitis in Children Aged 0-3 Years Highly Exposed to Parabens. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:11657.

102) Hara A, Nguyen PM, Tsujiguchi H, et al. Effect of β 3-adrenergic receptor gene polymorphism and lifestyle on overweight Japanese rural residents: A cross-sectional study. Obes Sci Pract. 2021;8:199-207.

103) Karashima S, Demura M, Yoneda T, et al. Renal Artery Aneurysm Due to Fenestration of a Branch of the Renal Artery: A Case Study. Journal of the Endocrine Society. 2021;5:bvaa189.

104) Takeda Y, Demura M, Takeda Y, et al. DNA Methylation of the Angiotensinogen Gene, AGT, and the Aldosterone Synthase Gene, CYP11B2 in Cardiovascular Diseases. International journal of molecular sciences. 2021;22:4587.

105) Takeda R, Demura M, Yamamoto H, et al. Pregnancy-associated diabetes insipidus in Japan-a review based on quoting from the literatures reported during the period from 1982 to 2019. Endocrine journal. 2021;68:375-385.

106) Takeda Y, Demura M, Takeda Y, et al. Effect of potassium on DNA methylation of aldosterone synthase gene. Journal of hypertension. 2021;39:1018-1024.

*

日本語による学術論文				
	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	1	3 (0)	2 (0)	6 (0)
2019年	1	6 (0)	2 (0)	9 (0)
2020年	0	3 (0)	1 (0)	4 (0)
2021年	0	1 (0)	1 (0)	2 (0)
計	2	13 (0)	6 (0)	21 (0)

- 中村裕之. ウィズ／ポスト・コロナ時代の思春期の健康問題とその予防. 思春期学 ADOLESCENTOLOGY. 2020;38:354-360.
- 原章規. 腎疾患治療薬 update. ケモカイン受容体2阻害薬 腎と透析 2021年91巻増刊号 774-778.
- 出村 昌史. (2020) 【高血圧学 上 - 高血圧制圧の現状と展望 -】 血圧調節系と高血圧成因論に関する現状と展望 高血圧の遺伝学 高血圧におけるDNAメチル化の役割. 日本臨床 78 (増刊1 高血圧学 (上)) :157-162
- 東 朋美 (2019) 大気汚染物質の健康影響評価 アレルギーの臨床 39(11):933-937

研究誌の発行

- 日本思春期学 中村裕之（編集委員）
- 日本予防医学会雑誌 中村裕之（編集委員長）
- 日本予防医学会雑誌 原 章規（編集委員）

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	2 (0)	2 (0)	15 (0)	19 (0)
2019年	5 (0)	1 (1)	2 (0)	5 (0)	13 (1)
2020年	1 (0)	1 (0)	2 (0)	10 (3)	14 (3)
2021年	2 (0)	2 (0)	6 (0)	11 (1)	21 (1)
計	8 (0)	6 (1)	12 (0)	41 (4)	67 (4)

科学研究費

- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 道上義正（代表）中村裕之（分担）
「大気粉塵中遷移金属による喘息患者の症状悪化機構の解明」
- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 藤井博（代表）中村裕之（分担）
「環境及び併存疾患がIgG4関連疾患の発症進展に与える影響」
- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 八田耕太郎（代表）中村裕之（分担）「メラトニン・オレキシン神経伝達を視点にしたせん妄予防、治療、病態評価の総合研究」
- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 出村昌史（代表）、西條清史（分担）
「自己免疫性原発性アルドステロン症の確立と自己抗体測定法の開発」
- 2017-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (S) 伊香賀俊治（代表）中村裕之（分担）
「住環境が脳・循環器・呼吸器・運動器に及ぼす影響実測と疾病・介護予防便益評価」
- 2017-2021年 科学研究費補助金 挑戦的（開拓）早川和一（代表）中村裕之（分担）
「多環芳香族炭化水素類の複合反応と疾病との関係に関する開拓研究」
- 2017-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 東朋美（代表）西條清史（分担）「黄砂や大気汚染物質のアレルギー症への急性影響および中長期影響とバイオマーカー探索」
- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 小野靖樹（代表）中村裕之（分担）
「ウェアラブルセンサーを用いた思春期うつ状態の早期発見」
- 2018-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 森田えみ（代表）中村裕之（分担）
「大規模疫学データによる森林浴ガイドラインの開発：生活習慣病予防と睡眠改善」
- 2019-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 西條清史（代表）出村昌史（分担）
「転写因子・作用蛋白の同定による表皮の分化・脱核機構の解明」中途終了

- 2019-2021年 科学研究費補助金 挑戦的（萌芽）中村裕之（代表）「鼻茸をはじめとする慢性副鼻腔炎の危険因子としての環境中化学物質に関する疫学研究」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 神林康弘（代表）中村裕之（分担）「過酸化された情報伝達物質である脂質の気管支喘息への関与および環境化学物質の影響」
- 2019-2022年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 中村裕之（代表）「環境中化学物質による気管支喘息症の中心的役割としてのエクソソームとそのmiRNA」
- 2019-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 宮城栄重（代表）中村裕之（分担）
「一般住民への食生活介入の高尿酸血症及び慢性腎臓病に対する1次予防効果の検討」
- 2020-2022年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 八田耕太郎（代表）中村裕之（分担）「メラトニン・オレキシン神経伝達を視点にした時間薬理的なせん妄予防と発症予測研究」
- 2020-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 辻口博聖（代表）
「生体リズム・活動パターンの観点から自閉症傾向の新指標と予防法を開発する」
- 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 出村昌史（代表）
「高血圧診療の革新を目指す原発性アルドステロン症の自己抗体研究」
- 2021-2024年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 原章規（代表）「糖代謝異常者への個別食事箋の提案を可能とする食後高血糖制御アルゴリズムの開発」
- 2022-2024年 科学研究費補助金 挑戦的（萌芽）中村裕之（代表）「環境中多環芳香族炭化水素によるアトピー咳嗽とその予防のための新しいバイオマーカー」
- 2016-2018年 環境研究総合推進費 [委託費] 問題対応型 中村裕之（代表）
「乳幼児のアレルギー症に対するパラベン・トリクロサン等の抗菌性物質の曝露・影響評価」
- 2019-2021年 環境研究総合推進費 [委託費] 環境問題対応型 中村裕之（代表）
「多環芳香族炭化水素類を含む粒子状物質が関与する新しい慢性咳嗽疾患に関する環境疫学的研究」
- 2018年 慢性の痛み政策研究事業 牛田享宏（代表）中村裕之（分担）「慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究」
- 2019-2021年 慢性の痛み政策研究事業 矢吹省司（代表）中村裕之（分担）「慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンター診療データベースの活用による医療向上を目指す研究」
- 2019-2021年 労災疾病臨床研究事業費補助金 武藤剛（代表）中村裕之（分担）「事務所衛生基準規則に関する研究－妥当性と国際基準との調和」
- 2022-2024年 慢性の痛み政策研究事業 矢吹省司（代表）中村裕之（分担）「痛みセンターを中心とした慢性疼痛診療システムの均てん化と診療データベースの活用による医療向上を目指す研究」

その他

【助成金】

- 2018年 第38回（平成30年度）調査研究助成
鈴木謙三記念医科学応用研究財団, 出村昌史（代表）
「自己免疫性原発性アルドステロン症という新規病態の確立および診断技術の開発」

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

法医学

Forensic Medicine and Pathology

沿革

法医学は、明治12年(1879)石川県甲種医学校発足から同20年(1887)8月第四高等中学校医学部設置までの間は裁判医学という名称で、また、明治25年(1892)までは裁判医学理論という学科名で講義されていたが、明治26年(1893)から現在の名称になった。これ以後、明治27年(1894)9月に第四高等学校医学部と改称され、明治34年(1901)4月には金沢医学専門学校となり、さらに大正12年(1923)に金沢医科大学に昇格したが、この時点までは専任教授はおらず、他科の教授が兼任していた。大正13年(1924)に古畑種基博士が専任教授として着任し、基礎を築いた。昭和10年(1935)には第20次日本法医学会総会を主催した。昭和11年(1936)、古畑教授は東京帝国大学教授として転出した。後任に井上剛助教授が就任したが直ちにドイツに留学し、帰国後の昭和14年(1939)から同46年(1971)まで担当された。昭和24年(1949)の新制金沢大学の発足とともに、金沢医科大学から金沢大学医学部に名称が変わり、井上教授は昭和36年(1961)に第45次日本法医学会総会を主催した。昭和46年(1971)8月に何川涼教授が鳥取大学より着任し、翌年(1972)10月に第7回日本アルコール医学会総会を主催し、昭和54年(1979)岡山大学へ転出した。昭和54年4月永野耐造教授が和歌山県立医科大学より着任し、昭和56年(1981)4月に第3回日本法医学会中部地方会、平成2年(1990)10月に故高円宮憲仁親王殿下ご台臨のもと、第1回国際法医学シンポジウム(金沢)の会長を務め、平成4年(1992)4月には第76次日本法医学会総会を主催した。平成5年12月に大島徹助教授が昇任し、平成7年(1995)11月に第17回日本法医学会中部地方会を、また平成20年(2008)10月に第30回同地方会を主催した後平成26年(2014)5月まで教授職を務めた。平成27年2月からは塚正彦講師が教授に昇任し、令和3年(2021)10月に第43回日本法医学会中部地方会を主催、プロテアーゼの生化学並びに法医病理診断学に裏付けられた内因死研究を日々推し進めている。

教育

医学博士課程：医薬保健学総合研究科の研究分野開設科目として、法・社会環境医学特論(12単位)では、法的及び社会環境と現代の医学・医療のかかわりを考察するため、死因決定や異状死体の抱える法的問題を中心に、刑事法や医事法等の関連領域の内容にも触れながら、法医学の視点から具体例を通じて検討している。また、法医病理学(4単位)では血管壁組織の脆弱性と透過性に基づく皮下出血成傷論を中心におき、損傷の成傷機転、損傷の受傷後経過時間、損傷と死因との因果関係について具体例とともに指導している。その他、ヒト試料からの遺伝的多型検出法について法医遺伝・鑑識学(4単位)や、ヒト試料からの中毒物質の検出と死因との因果関係を考察する法医中毒学(4単位)についても、具体的事例を通じて教育を行っている(塚)。先進予防医学研究科では、生命倫理(1単位)の教育に従事している(塚)。さらに、こうした基礎的な教育の上に立って各自の研究課題を選択し、指導教官とともに研究成績を十分に吟味、検討し、学会発表や欧文論文の形で積極的に公表することにより、学際的場面で活躍し、国際的に通用する人材を育成している(塚・緒方・増田・阿松)。

修士課程：基礎系領域融合セミナー(基礎系教育セミナー)の科目を担当している(塚)。修士のレベルに応じた各自の研究課題を指導教官として選択し、学会発表の形で公表に務めている。

医学類：医療と並ぶ法医実務は科学であると同時に、健康という基本的人権を実現するための社会的行為に他ならない。そのため、医師としての責任を果たすために必要な法医学見識と思考法の涵養を目指している。すなわち、2年生Q4から3年生Q3にかけての法医学Iにおいて、具体的事例についての示説を含めて、検死や死因判断の実際、並びに異状死体についての正しい理解を中心テーマに据え、損傷、窒息、中毒、個人識別及び物体検査等の法医学の各分野について、十分な総合的理解が得られるよう努めている。また、医師の果たすべき社会的義務についても、医師法を中心として、医療事故等にも触れながら法医学の立場から講じている。さらに実習や演習を通じて、正しい死亡診断書や死体検案書を作成する能力が身につくよう、工夫して教育をおこなっている。より高度な内容は、卒業半年前の6年生Q2における法医学IIで補完して

いる。

法務研究科及び法学部・法学類：各々の選択科目として、法医学の講義を行っている（塚）。

研究

法医診断学及び法医病理学に重点を置いて、以下の研究を進めている。

(1) 法医診断学では、法医解剖とそれに伴う各種検査について、最も信頼性の高い手法の確立を目指している。すなわち、法医解剖手技については感染防止等の安全面に留意しながら、正確かつ迅速な解剖手技の開発を試みている。また、法医病理学については各種死因、特に虚血性心疾患事例において、血管平滑筋細胞や血中に存在するゼラチナーゼの意義について、血管壁の透過性及び脆弱性をキーワードに、遺伝子改変動物や組織培養法等を用いた研究を行っている。

(2) 法医実務支援の研究では、法廷における証言を行う際の画像の用い方で、説明の精度を下げることなくストレスを軽減する工夫について、学問への昇華を試みている。

(3) 歯科法医学では、虐待の早期発見に役立つマーカーを口腔内から見出し特定する試みを開始した。

鑑定業務

2018年：司法解剖 72件，調査法解剖 2件

2019年：司法解剖 75件，調査法解剖 4件

2020年：司法解剖 87件，調査法解剖 4件

2021年：司法解剖 91件，調査法解剖 3件

研究内容のキーワード：法医診断学，プロテアーゼ，血管壁組織脆弱性，近赤外線撮像，児童虐待，心理的ストレスの軽減，歯科法医学，医療用プラズマ

*

教員リスト

教授：塚 正彦
 助教：緒方佳代子
 助教：阿松 翔
 特任助教：増田 浩子

大学院学生数

医学博士課程：1名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	1 (0)
2019年	1 (0)
2020年	1 (0)
2021年	1 (0)
計	4 (0)

1) Yamada K, Zuka M, Ito K, et al. LatY136F knock-in mouse model for human IgG4-related disease. PLoS One. 2018; 13: e0198417.

2) Takeichi T, Hori O, Hattori T, et al. Pre-administration of low-dose methamphetamine enhances movement and neural activity after high-dose methamphetamine administration in the striatum. Neurosci Lett. 2019; 703: 119-24.

3) Matsumura T, Amatsu S, Misaki R, et al. Fully Human Monoclonal Antibodies Effectively Neutralizing Botulinum Neurotoxin Serotype B. Toxins. 2020; 12: E302.

4) Waseda Y, Yamada K, Mizuguchi K, et al. The pronounced lung lesions developing in LATY136F knock-in mice mimic human IgG4-related lung disease. PLoS One. 2021; 16: e0247173.

*

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
2021年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
計	0 (0)	1 (0)	2 (0)	3 (0)

○濱野正嘉，五十嵐義幸，七條美里，永江圭吾，濱隆昭，松見泰輝，清水 功，美邊 暁，青山 崇，舟山一寿，武市敏明，高塚尚和，塚 正彦. 石川県と新潟県における溺死体の傾向及び珪藻プランクトン検査結果の比較. 法医学の実際と研究. 2019; 62: 129-37.

○中田 理，竹内敬久，塚 正彦. 金沢東署管内最近10年間における浴槽内死亡の検案事例のまとめ. 日本医師会雑誌. 2020; 149: 1086-9.

○阿松 翔. 乳児ボツリヌス症と乳幼児突然死症候群. 金沢大学十全医学会雑誌. 2021; 130:14-8.

主催学会

- 第43回日本法医学会学術中部地方集会, 2021年10月, 塚 正彦

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	4 (1)	0 (0)	5 (0)	9 (1)
2019年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	8 (0)	9 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0)	5 (0)
2021年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	5 (0)	6 (0)
計	0 (0)	6 (1)	0 (0)	23 (0)	29 (1)

共同研究

- 産業総合研究所 池原 譲「動脈硬化性病変の糖鎖発現」(塚 正彦)

科学研究費

- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 塚 正彦 (分担)「IgG4 関連疾患における自然免疫の役割と新規治療ターゲットの探索」
- 2018-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 塚 正彦 (分担)「病理組織学的手法を用いた刺激性薬物乱用のスクリーニング検査の開発」

- 2018-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 塚 正彦 (代表)「血管壁の極性とプロテアーゼ活性に着目した頭蓋内組織脆弱性の解析」
- 2018-2020年 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 阿松 翔 (代表)「B型ボツリヌス毒素複合体の腸管吸収機構の解明」
- 2020-2022年 科学研究費補助金 若手研究 阿松 翔 (代表)「ボツリヌス毒素複合体が腸管バリアを破壊するための細胞外輸送経路の解明」

その他

- 2018-2021年 石川県警察本部 法医学顧問 (塚 正彦)
- 2018-2021年 石川県警察学校「検視実務教養」法医学講義 (塚 正彦)
- 2018-2021年 石川県消防学校「消防職員専科教育救急科」法医学講義 (塚 正彦)
- 2018-2021年 金沢地方検察庁「司法修習生実務修習」法医学講義 (塚 正彦)
- 2019-2021年 金沢・七尾海上保安部 法医学講義 (塚 正彦)
- 2018,2021年 日本医師会 死体検案研修会 (上級) 見学実習

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

国際感染症制御学 (旧寄生虫感染症制御学・旧ウイルス感染症制御学)

Global Infectious Diseases

沿革

寄生虫学講座は1950年に開設された。医動物学講座と改称された時期もあったが、1974年に吉村裕之教授が赴任し、講座名は1976年に再び寄生虫学講座とされた。1995年に近藤力王至教授が退官されたあと講座担当が空席となっていたが、2000年10月に井関基弘教授が赴任し講座が再開された。2001年4月、金沢大学大学院医学系研究科・環境医科学専攻・感染症制御学講座・寄生虫感染症制御学分野に改称した。2005年3月に井関基弘教授が退官され、2005年4月より所正治講師(2016年8月より准教授)が教室主任となった。一方、ウイルス感染症制御学講座は、市村宏教授の1999年5月の赴任により金沢大学医学部国際環境保健学講座として発足し、2001年4月、金沢大学大学院医学系研究科・環境医科学専攻・感染症制御学講座・ウイルス感染症制御学分野と改称。両講座名は、2008年4月に金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医学博士課程の寄生虫感染症制御学講座とウイルス感染症制御学講座に再度改称され、また2016年4月からは、両講座ともに医薬保健学総合研究科に加えて先進予防医学研究科・微生物・環境領域の講座となった。2021年3月、市村宏教授が退官され、寄生虫感染症制御学講座とウイルス感染症制御学講座の統合により国際感染症制御学講座が開設された。2021年4月より、所正治准教授が教室主任を務め、現在に至る。

教育

主にケニア、インドネシア、ベトナムをフィールドとしたウイルスおよび寄生虫を対象とした分子疫学的研究を実施しているため、多数の外国人留学生を博士課程に迎えている。また、本講座は、全国から日常的に寄せられる寄生虫検査を担当しており、教育・研究に加え、臨床検査がミッションである。このような本講座の特徴のため、所属学生には、留学生との研究協力による国際交流、海外フィールド活動、臨床検査など、まさに国際的な感染症制御の方法論を実践する機会が提供されている。

医学博士課程・修士課程：初期総合カリキュラムのうち「環境と健康総論」(2単位)の講義を分担。研究分野開設科目(特論)としては「寄生虫感染症制御学特論」(12単位)、「ウイルス感染症制御学特論」(12単位)を担当、毎週金曜日の5、6限に、院生および配属学生の研究経過報告・検討会および感染症領域の最新論文の抄読会を実施している。また、修士では「基礎系領域融合セミナー」(2単位)、「医学概論」(2単位)、「環境と健康」(2単位)の講義を分担している。

医学類：2年冬学期から3年春学期のウイルス感染学(2.5単位)および寄生虫学(1.5単位)各々の講義・実習、基礎研究室配属(9単位)を担当。また3年秋学期の感染症学(1.5単位)の輸入感染症・寄生虫感染症講義を分担している。

保健学類：検査技術科学専攻において、3年春学期の寄生虫学演習(1単位)および3年冬学期から4年春学期の卒業研究(6単位)を担当している。

研究

寄生虫学領域とウイルス学領域の2研究分野による統合講座のため、各領域の独自研究を追求すると同時に、両領域の専門性を持ち寄った協力研究が推進されている。

□**途上国に蔓延する常在腸管寄生原虫の研究**：発展途上国では未だに多様な腸管寄生原虫が蔓延し常在原虫叢の様相を呈している。しかしながら、途上国における寄生虫の蔓延に関する報告は臨床からの散発的症例報告か高病原性の寄生原虫を対象とした疫学調査にとどまっている。実際、腸内原虫叢を構成する数多くの非病原性種については研究自体が実施されておらず、分子分類のベースとなる遺伝子レファレンスすら登録されていない種が少なくない。このため、腸内細菌叢を対象に幅広いプロトコルで使用されているメタアナリシスは、腸内原虫叢では未だ実施困難である。そこで本講座では、多様な腸管寄生原虫の病原性種ばかりでなく非病原性種までをターゲットとした網羅的分子スクリーニングによって、これまで未同定だった各原虫の分子分類を確立する。さらに、このような網羅的分子同定を途上国のフィールドサンプルに適用するこ

とで、各原虫の病原性の有無、宿主免疫への影響などを詳細に解析するアプローチを実現してきた。以下に近年の成果をまとめる。

- **非病原性腸管寄生原虫である腸レトルタモナスの種内遺伝子多型** インドネシアの寄生虫蔓延地域で人獣から収集した分子疫学的調査では、これまで知られていなかった3つのクラスターを本原虫の種内遺伝子多型に見出し確定した。腸レトルタモナスには、ヒトと幅広いほ乳類を宿主とするタイプと主に反芻動物に寄生するタイプ、さらに両生類に寄生するタイプが存在し、ヒトには最初の遺伝子型のみが感染していた。この研究によって検出された各遺伝子ハプロタイプはすべて遺伝子データベースに登録し、今後、本原虫の分子分類・同定が可能なレファレンス群を提供した (Hendarto J, 2019)。
- **非病原性とされてきたハルトマンアメーバが病原性に関与する可能性** インドネシアの学童における糞便性状と各種腸管寄生原虫の感染とのロジスティック回帰分析を用いた相関解析では、これまで非病原性と考えられてきたハルトマンアメーバが病原性を保持する可能性が示唆され、一方、ジアルジアの病原性は、途上国の学童では否定され、また、大腸アメーバではむしろ下痢症との逆相関の傾向を認めた (Matsumura T, 2019)。
- **腸管寄生原虫ジアルジアの種内遺伝子多型** 旅行者下痢症の原因原虫であるジアルジアのケニアでの分子解析では、各サンプル内に極めて高度の遺伝子多型を認めた。各サンプル内の遺伝子多型はクラスターを形成し、4倍体の遺伝子構成を保持する本原虫のヘテロ接合性を意味する知見である。また、複数遺伝子座における遺伝子型の不一致が検出されたことから、クローナルに増殖する本原虫のライフサイクルにおける遺伝子組換えの可能性が明らかとなった (Mizuno T, 2020)。

□ **その他の寄生虫学的研究**：アデノ随伴ウイルス、バキュロウイルス系のベクターを用いた新規マラリアワクチンをマラリアマウスモデルにおいて評価することで高い抗マラリア効果を実現可能であることを報告した (Yoshida K, 2018)。また、動物由来腸管寄生原虫では、げっ歯類のブラストシスチス (Katsumata M, 2018)、食肉牛の高病原性アイメリア (Ekawasti F, 2019)、ブタから検出される *Entamoeba suis* や *E. polecki* などのアメーバ属 (Wardhana AH, 2020)、動物園のアカクビワラビーのアイメリア (Ekawasti F, 2020)、カメレオンからの *Isospora jaracimirmani* の検出例 (Ekawasti F, 2021) などを報告した。臨床検体からの寄生虫検出では、皮膚科から依頼されたサンプルでの動物由来フィラリアの分子同定を報告した (Nakao M, 2019)。

□ **HIV 感染管理に関する研究**：かつて死に至る病として恐れられた HIV 感染だが、適切な多剤併用抗レトロウイルス薬 (Anti-Retrovirals: ARV) 治療の適用により今や HIV 感染は管理可能な慢性ウイルス感染症とみなされるようになった。しかし、ARV 耐性を含む一部患者でのウイルス学的コントロールの失敗 (ウイルス学的失敗) は HIV 感染の長期 ARV 治療における重要な課題であり、その原因とメカニズムの解明が待たれている。

- **HIV 感染症小児の腸内細菌研究**：HIV 感染と非感染小児において、抗 HIV 療法や免疫状態と腸内細菌の関係について解析した。HIV 感染と抗 HIV 療法が免疫と関連しながら、腸内細菌の優位種の構成に影響する可能性を報告した (Nguyen QT, 2021)。

□ **その他のウイルス学的研究**：ヒトパピローマウイルス (HPV) 流行の分子疫学的解析では、性器癌患者において、HPV 遺伝子型ならびに HPV16 E6/E7 遺伝子の変異を解析し、HPV16/18 が癌に認められる主要ウイルスであり、HPV16 E7 29S を含む A4 亜型は他の亜型に比べやや癌化能が劣る可能性があることを報告した (Pham TTT, 2018)。性感染症男性患者における口腔と性器の HPV の調査では、両部位の HPV 感染率と HPV タイプが異なっており、これらの部位における HPV 感染の獲得、持続、クリアランスに差があることを示した (Le HHL, 2019)。そのほか、Enterovirus に関する研究では、小児手足口病患者において新たな亜型を発見し、エンテロウイルス 71 (EV-A71) の調査では、亜型 C4 が B5 よりも高い病原性を保持する可能性を報告した (Thu ST, 2020)。また、2021 年 10 月からは、旧ウイルス感染症制御学講座・市村宏・元教授 (現卓越大学院・特任教授) の指導のもと、いしかわ県民新型コロナ抗体保有調査を本講座で実施している。

研究内容のキーワード：腸管寄生原虫, SARS-CoV-2, HIV, HPV, EV-A71, 分子分類, 腸内微生物叢

教員リスト

准教授：所 正治
 助教：水野 哲志, 畢 袖晴
 協力研究者：岡澤 孝雄, 木村 憲司, 及川陽三郎
 吉川 尚男

大学院学生数

医学博士課程：5名, 修士課程：0名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	3 (2)
2019年	6 (3)
2020年	6 (2)
2021年	3 (1)
計	18 (8)

1) Pham TTT, Bi X, Hoang HTT, et al. Human papillomavirus genotypes and HPV16 E6/ E7 variants among patients with genital cancers in Vietnam. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2018;71(6):419-426.

2) K Yoshida, M Iyori, AM. Blagborough, et al. Adenovirus-prime and baculovirus-boost heterologous immunization achieves sterile protection against malaria sporozoite challenge in a murine model. *Scientific Reports* 2018;8(1): 3896-3896.

3) M Katsumata, H Yoshikawa, M Tokoro, et al. Molecular phylogeny of *Blastocystis* isolates from wild rodents captured in Indonesia and Japan. *Parasitology research* 2018;117(9) :2841-2846.

4) Le HHL, Bi X, Ishizaki A, et al. Low concordance of oral and genital HPV infection among male patients with sexually transmitted infections in Vietnam. *BMC. Infect. Dis.* 2019;19:578.

5) Rashid SS, Matey E, Tokoro M, et al. Prevalence of Enteric Bacteria Pathogens among HIV Infected and Uninfected Children in Dandora, Kenya. *Journal of Advances in Microbiology* 2019;19(1):1-7 .

6) M Nakao, A Okamura, T Mizuno, et al. Human case of subcutaneous nodule because of a novel genetic variation of *Dirofilaria* sp. *The Journal of dermatology* 2019;46(10):914-916 .

7) F Ekawasti, W Nurcahyo, AH Wardhana, et al. Molecular characterization of highly pathogenic *Eimeria* species among beef cattle on Java Island, Indonesia. *Parasitology International* 2019;72:101927.

8) J Hendarto, T Mizuno, A P N Hidayati, et al. Three monophyletic clusters in *Retortamonas* species isolated from vertebrates. *Parasitology International* 2019;69:93-98 .

9) T Matsumura, J Hendarto, T Mizuno, et al. Possible pathogenicity of commensal *Entamoeba hartmanni* revealed by molecular screening of healthy school children in Indonesia. *Tropical medicine and health* 2019;47:7

10) S T Chu, K Kobayashi, X Bi, et al. Newly emerged enterovirus-A71 C4 sublineage may be more virulent than B5 in the 2015-2016 hand-foot-and-mouth disease outbreak in northern Vietnam. *Scientific Reports* 2020;10(1):159.

11) T Mizuno, J Matey, X Bi, et al. Extremely diversified haplotypes observed among assemblage B population of *Giardia intestinalis* in Kenya. *Parasitology International* 2020;75:102038.

12) AH Wardhana, DH Sawitri, F Ekawasti, et al. Occurrence and genetic identifications of porcine *Entamoeba*, *E. suis* and *E. polecki*, at Tangerang in West Java, Indonesia. *Parasitology research* 2020;119(9):2983-2990.

13) J Yoshitani, T Kabata, H Arakawa, et al. Combinational therapy with antibiotics and antibiotic-loaded adipose-derived stem cells reduce abscess formation in implant-related infection in rats. *Scientific reports* 2020;10(1):11182.

14) F Ekawasti, K Kitagawa, H Domae, et al. Molecular identification of *Eimeria hestermani* and *Eimeria prionotemni* from a red-necked wallaby (Macropodidae; *Macropus rufogriseus*) in Japan. *Parasitology research* 2020;119(4):1271-1279.

15) H Sawitri, AH Wardhana, E Martindah, et al. Detections of gastrointestinal parasites, including *Giardia intestinalis* and *Cryptosporidium* spp., in cattle of Banten province, Indonesia. *Journal of parasitic diseases : official organ of the Indian Society for Parasitology* 2020;44(1):174-179.

16) T Nguyen, A Ishizaki, X Bi, et al. Alterations in children's sub-dominant gut microbiota by HIV infection and anti-retroviral therapy. *PLoS ONE* 2021;16 (10): e0258226.

17) K Ueoka, T Kabata, M Tokoro, et al. Antibacterial Activity in Iodine-coated Implants Under Conditions of Iodine Loss: Study in a Rat Model Plus In Vitro Analysis. *Clinical orthopaedics and related research* 2021;479(7):1613-1623 .

18) F Ekawasti, K Kitagawa, H Domae, et al. Phylogenetic characterization of *Isospora jaracimrmani* oocysts from a veiled chameleon (family Chamaeleonidae; *Chamaeleo calyptratus*) reared at a zoo in Ishikawa, Japan *Journal of Veterinary Medical Science* 2021;83(8):1240-1243.

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	0 (0)	3 (0)	3 (0)
2019年	3 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (1)
2020年	4 (0)	3 (1)	3 (0)	10 (1)
2021年	2 (0)	2 (0)	1 (0)	5 (0)
計	9 (0)	5 (1)	8 (1)	22 (2)

- 1) 水野哲志, 中澤和樹, 横川英明, ら. 難治性アcantアメラバ角膜炎の一例 日本臨床寄生虫学会誌 2019;30(1):28-30.
- 2) 所 正治 (分担), 「原虫総論・各論 (マラリアを除く)」, 寄生虫学テキスト 第4版 (文光堂), 2019.12.24.
- 3) 所 正治 (分担), 「原虫症」, 新臨床内科学 第10版 (医学書院), 2020.3.30: 1606-1614.
- 4) 所 正治. 眼寄生虫症の分子診断. 十全医学会雑誌 2020;129(2): 26-30.
- 5) 水野哲志, 所 正治 病理検体から遺伝子解析により同定した幼虫移行症の2例 日本臨床寄生虫学会誌 2020;31(1):52-55.

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	3 (1)	0 (0)	12 (6)	15 (7)
2019年	0 (0)	2 (1)	4 (0)	12 (5)	18 (6)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2021年	0 (0)	1 (0)	1 (0)	16 (9)	18 (9)
計	0 (0)	6 (2)	5 (0)	40 (20)	51 (22)

共同研究

- 市村 宏 (金沢大学) : いしかわ県民新型コロナ抗体保有調査
- 小林 顕 (金沢大学) : アcantアメラバ角膜炎の診断・治療と遺伝子多型
- 吉川尚男 (奈良女子大学) : プラストシスチスの種内遺伝子多型と病原性に関する研究
- 松林 誠 (大阪府立大) : 人獣に分布する腸管寄生虫の遺伝子分類に関する研究
- Elijah M Songok (Kenya Medical Research Institute, Nairobi, Kenya): Parasitic burdens on HIV/AIDS with ARV
- Din Syafruddin (Hasanuddin Univ., Makassar and Eijkman Molecular Biology Institute, Jakarta, Indonesia): Study on establishment process and dynamics of protozoan flora in human gastrointestinal system.
- Andrew Blagborough (Cambridge university, UK): Vaccine development for malaria
- Thuc Pham Van, Nguyen Hung Cuong (Haiphong University of Medicine and Pharmacy, Vietnam) : Study on drug resistant HIV, viral hepatitis, and human papilloma viruses.
- Dung Khu Khanh (Vietnam National Children's

Hospital) : Study on drug resistant HIV and Enterovirus.

科学研究費

- 2018年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 「男性HPV感染者に対する適切なフォローアップ・アルゴリズムの確立(課題番号 18K08427)」(主任研究者: 市村宏) (新規)
- 2018年 科学研究費補助金基盤研究 (B) 「エンテロウイルス 71 感染の重症化に関与するウイルス側因子の解明 (課題番号 18H02667)」(主任研究者: 市村宏) (新規)
- 2018年度 科学研究費補助金基盤研究 (C) 「長期抗 HIV 療法が小児免疫状態に及ぼす影響 (課題番号 17K10100)」(主任研究者: 畢袖晴) (継続)
- 2018年度 科学研究費補助金基盤研究 (B) 海外, 「インドネシアの家畜生産性向上に寄与する原虫感染症の実態解明と病態増悪因子の同定 (課題番号 16H05803)」(主任研究者: 松林 誠, 分担研究者: 所正治) (継続)
- 2018年度 科学研究費補助金基盤研究 (B) 海外「ケニアの HIV 感染および非感染小児下痢症における腸管寄生虫の役割 (課題番号 16H05842)」(主任研究者: 畢袖晴, 分担研究者: 所正治) (継続)
- 2018年度 科学研究費補助金挑戦的研究 (萌芽), 「視覚的特徴の乏しい物体の検出を可能にする特徴量の探索と原虫類種同定への応用 (課題番号 17K20025)」(主任研究者: 吉高淳夫, 分担研究者: 所 正治) (継続)
- 2019年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 「男性HPV感染者に対する適切なフォローアップ・アルゴリズムの確立(課題番号 18K08427)」(主任研究者: 市村宏) (継続)
- 2019年 科学研究費補助金基盤研究 (B) 「エンテロウイルス 71 感染の重症化に関与するウイルス側因子の解明 (課題番号 18H02667)」(主任研究者: 市村宏) (継続)
- 2019年度 科学研究費補助金基盤研究 (C) 「長期抗 HIV 療法が小児免疫状態に及ぼす影響 (課題番号 17K10100)」(主任研究者: 畢袖晴) (継続)
- 2019年度 国際共同研究加速基金国際共同研究強化 (B) 「腸管寄生虫の初期感染定着動態に関する研究 (課題番号 19KK0200)」(主任研究者: 所正治) (新規)
- 2019年度 科学研究費補助金基盤研究 (B) 海外「ケニアの HIV 感染および非感染小児下痢症における腸管寄生虫の役割 (課題番号 16H05842)」(主任研究者: 畢袖晴, 分担研究者: 所正治) (継続)
- 2020年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 「男性HPV感染者に対する適切なフォローアップ・アルゴリズムの確立(課題番号 18K08427)」(主任研究者: 市村宏) (継続)
- 2020年 科学研究費補助金基盤研究 (B) 「エンテロウイルス 71 感染の重症化に関与するウイルス側因子の解明 (課題番号 18H02667)」(主任研究者: 市村宏) (継続)
- 2020年度 国際共同研究加速基金国際共同研究強化

第2章 各研究分野別概要及び業績

- (B)「腸管寄生原虫の初期感染定着動態に関する研究(課題番号19KK0200)」(主任研究者:所 正治)
(継続)
- 2021年度 国際共同研究加速基金国際共同研究強化
(B)「腸管寄生原虫の初期感染定着動態に関する研究(課題番号19KK0200)」(主任研究者:所 正治)
(継続)
- その他**
- 2016～2018年度, AMED 感染症実用化研究事業(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築(課題番号18fk0108009h0003)」(主任研究者:丸山 治彦, 分担研究者:所正治)
- 2019～2021年度, AMED 感染症実用化研究事業(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療予防体制の構築(課題番号JP19fk0108095h0001)」(主任研究者:丸山 治彦, 分担研究者:所正治)
- 2021～2022年 石川県-金沢大学 新型コロナウイルス抗体保有調査(代表:市村 宏)
- 2016～2018年度, AMED 感染症実用化研究事業(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)「わが国における熱帯病・寄

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

幹細胞免疫制御学

Immunology and Stem Cell Biology

沿革

1998年、金沢大学大学院医学研究科・分子情報医学系専攻・分子病態医学講座として発足した（初代講座主任：中西功夫教授）。その後、2001年に横田崇教授が第2代教授として就任した。同年には、博士課程の部局化に伴う改組によって、金沢大学大学院医学系研究科・がん医科学専攻・機能再生学講座・再生分子医学研究分野となった。さらに、2008年に医薬保健研究域医学系と改組され、現在に至る。2019年に渡会浩志教授が第3代教授として就任したのに伴い、幹細胞免疫制御学と分野名を変更した。

教育

医学博士課程 医薬保健学総合研究科では初期総合カリキュラムのうち、「基礎系領域融合セミナー」、「メディカルサイエンスセミナー」を分担している。専攻共通科目として、所属の大学院生を日本免疫学会や日本分子生物学会に参加させ、研究内容を発表させている。専攻研究分野開設科目としては、博士論文の研究指導に加え、「幹細胞免疫制御学特論」として毎週月曜日の午前に研究の進行状況の報告会を行っている。また「幹細胞免疫制御学セミナー」として、最新の英語論文を読んで解説を加える抄読会も毎週木曜日の夜行っている。年に数回、up-to-dateセミナーを開催している。

医学修士課程 「幹細胞免疫制御学特論」として、修士論文の研究指導を行ない、「幹細胞免疫制御学セミナー」として、上記の研究報告会ならびに抄読会を行っている。

医学類 1年次前期の「医薬保健学基礎Ⅰ」と「データサイエンス基礎」（共通教育科目）、後期の「アカデミックスキル」と「医薬保健学基礎Ⅱ」および2年次後期前半の「動物実験と再生医学」を分担している。また3年次後期後半の「基礎研究室配属」を担当し、6年次前期の「応用基礎配属」を分担している。選択科目として「医学研究特設プログラム」を分担し、希望する医学類生については、MRTプログラム学生として研究活動に参加してもらい、より専門的な教育を実施している。

研究

「基礎研究の成果を臨床現場へ」をモットーに、再生・細胞医療等、従来の医療技術では解決できない疾患治療を可能とする研究開発、従来にない効果が期待される創薬技術開発、新規医療機器装置への応用可能な要素技術開発を目指している。

A) 再生・細胞医療に関する研究

2012年山中伸弥先生がノーベル医学生理学賞を受賞したiPS細胞技術によって、動物の体細胞でも初期化が可能で体を構成するあらゆる細胞に分化することができることが示され、臓器再生や細胞治療に新しい道筋ができました。当研究室ではiPS細胞技術をいち早く取り入れ、「欲しい」リンパ球のみをiPS細胞から大量に誘導する技術の開発に世界に先駆けて成功した。AMED再生医療実現拠点プログラムの支援の下、現在では、理化学研究所、千葉大学などとともに新しいがん免疫細胞療法として治験による安全性および有効性の検証を進めている。より大量かつ安定的に同等な細胞を分化誘導する技術を開発するため、多能性幹細胞の自己複製機構の解明や血球系・免疫系細胞の分化発生機構の解明といった基礎研究の重要課題に取り組んでいる。

B) 免疫制御に関する研究

現在、新興・再興感染症やがんが人々の健康を脅かす主要な要因として挙げられる。当研究室では免疫を制御することでこれらの脅威を取り除くための研究に取り組んでいる。近年、様々な免疫細胞の中でも、自然免疫系と獲得免疫系の橋渡しをする自然Tリンパ球に注目が集まっている。iNKT細胞は自然Tリンパ球の一種で、その機能を上手に引き出すことで適切な免疫調節ができるだけでなく、感染症に対する生体防御反応や腫瘍の除去に有用であることが分かっている。iNKT細胞の詳細な機能解析や分化発生の仕組み、創薬化学に応用可能なリガンド化合物のスクリーニング探索に取り組んでいる。

C) 新規医療機器や装置へ応用可能な要素技術開発に関する研究

基礎及び臨床現場では先進的な医療機器や装置によって研究開発や病気の診断が行われている。しかしながら、ビッグデータを容易に扱えるようになり、ナノテクノロジーやイメージング技術などに著しい進展が見られることから、既存技術を上回る機器や装置の開発が期待されている。当研究室では内閣府の核心的研究開発推進プログラム (ImPACT) への参画を契機として、これら機器や装置の能力が最大限発揮されるようなツールの創生に取り組んでいる。

キーワード

自然 T リンパ球, 組織幹細胞, 多能性幹細胞, 細胞分化, アジュバント, 免疫細胞療法, 再生医療

教員リスト

教授：渡会 浩志
 准教授：ニヤムバヤル ダシツオードル
 助教：香城 諭

大学院学生数

医学博士課程：1名
 医学修士課程：0名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	6 (1)
2019年	3 (1)
2020年	8 (1)
2021年	2 (2)
計	19 (5)

1) Bortoluzzi S, Dashtsoodol N, Engleitner T, et al. Brief homogeneous TCR signals instruct common iNKT progenitors whose effector diversification is characterized by subsequent cytokine signaling. *Immunity* 54(11):2497-2513 (2021). (IF=31.745)

2) Sugawara K, Watarai H, Ise Y, et al. Structure elucidation of calyxoside B, a bipolar sphingolipid from a marine sponge *Cladocroce* sp. through the use of Beckmann rearrangement. *Mar Drugs* 19(6):287 (2021). (IF=4.762)

3) Kashiwakura JI, Saitoh K, Ihara T, et al. Expression of signal-transducing adaptor protein-1 attenuates experimental autoimmune hepatitis via down-regulating activation and homeostasis of invariant natural killer T cells. *PLoS One* 15(11):e0241440 (2020). (IF=3.240)

4) Nitta N, Iino T, Isozaki A, et al. Raman image-activated cell sorting. *Nat Commun* 11(1):3452 (2020). (IF=12.121)

5) Seo W, Shimizu K, Kojo S, et al. Runx-mediated regulation of CCL5 via antagonizing two enhancers influences immune cell function and anti-tumor immunity. *Nat Commun* 11(1):1562 (2020). (IF=12.121)

6) Isozaki A, Nakagawa Y, Loo MH, et al. Sequentially addressable dielectrophoretic array for high-throughput sorting of large-volume biological compartments. *Sci Adv* 6(22):eaba6712 (2020).

(IF=13.117)

7) Omori-Miyake M, Watarai H, Sato K, et al. An accumulation of two populations of dendritic cells in skin-draining lymph nodes in response to the expression of thymic stromal lymphopoietin in the skin. *Cell Immunol* 353:104116 (2020). (IF=4.868)

8) Mikami H, Kawaguchi M, Huang CJ, et al. Virtual-freezing fluorescence imaging flow cytometry. *Nat Commun* 11(1):1162 (2020). (IF=14.919)

9) Kojo S, Ohno-Oishi M, Wada H, et al. Constitutive CD8 expression drives innate CD8+ T-cell differentiation via induction of iNKT2 cells. *Life Sci Alliance* 3(2):e202000642 (2020). (IF=5.781)

10) Kanamori T, Numata T, Kuwabara S, et al. Photo effect on the CD1d-binding ability of azobenzene-attached analogues of α -GalCer. *Bio Med Chem Lett* 30(5):126960 (2020). (IF=2.572)

11) Nishida K, Hasegawa A, Yamasaki S, et al. Mast cells play role in wound healing through the ZnT2/GPR39/IL-6 axis. *Sci Rep* 9(1):10842 (2019). (IF=4.011)

12) Dashtsoodol N, Bortoluzzi S, Schmidt-Supprian M. T cell receptor expression timing and signal strength in the functional differentiation of invariant natural killer T cells. *Front Immunol* 10:841 (2019). (IF=4.96)

13) Miyamoto C, Kojo S, Yamashita M, et al. Runx/Cbfb complexes protect group 2 innate lymphoid cells from exhausted-like hyporesponsiveness during allergic airway inflammation. *Nat Commun* 10(1):447 (2019). (IF=12.121)

14) Ren Y, Sekine-Kondo E, Tateyama M, et al. New genetically manipulated mice provide insights into the development and physiological functions of invariant natural killer T cells. *Front Immunol* 9:1294 (2018). (IF=4.619)

15) Hiratsuka S, Tomita T, Matsunaga Y, et al. Hepato-entrained B220+ CD11c+ NK1.1+ cells regulate pre-metastatic niche formation in the lung. *EMBO Mol Med* 10(7) pii: e8643 (2018). (IF=9.249)

16) Kojo S, Yasmin N, Muroi S, et al. Runx-dependent and silencer-independent repression of a maturation enhancer in Cd4 gene. *Nat Commun* 9(1):3593 (2018). (IF=11.878)

17) Shimamoto Y, Nio-Kobayashi J, Watarai H, et al. Generation and validation of novel anti-bovine CD163 monoclonal antibodies ABM-1A9 and ABM-2D6. *Vet Immunol Immunopathol* 198(4):6-13 (2018). (IF=1.718)

18) Mikami H, Harmon J, Kobayashi H, et al. Ultrafast confocal fluorescence microscopy beyond the fluorescence lifetime limit. *Optica* 5(2):117-126

(2018). (IF=13.940)

19) Tenno M, Kojo S, Lawir DF, et al. Cbfb2 controls differentiation of and confers homing capacity to prethymic progenitors. *J Exp Med* 215(2):595-610 (2018). (IF=10.892)

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	2 (0)	0 (0)	2 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2021年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
計	0 (0)	3 (0)	0 (0)	3 (0)

1. ダシツオードル・ニヤムバヤル, 渡会浩志; iNKT細胞サブセットの機能獲得と胸腺内分化; 先端医学社「炎症と免疫」29(4):292-297 (2021).
2. 渡会浩志; バリンの欠乏により体内の造血幹細胞が減少し放射線を照射することなく骨髄移植が可能となる; 日本農芸化学会誌「化学と生物」56(5):314-316 (2018).
3. 渡会浩志; 新しいTraj18ノックアウトマウスの開発とiNKT細胞機能研究の新展開; 医歯薬出版株式会社「医学のあゆみ」265(4):269-272 (2018).

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	2 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	4 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	2 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	4 (0)

科学研究費

1. D NYAMBAYAR (2021-2023年度) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)
The role of cMaf on the development of IL-17-producing invariant NKT cells.
交付金額: 計 300万円 (直接経費)

2. 渡会浩志 (2019-2022年度) 文部科学省科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽)
BALB/cマウスにおけるTh2免疫応答の選択的誘導機構の解明
交付金額: 計 500万円 (直接経費)
3. 渡会浩志 (2013-2022年度) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム
NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点
交付金額: 計 7,700万円 (直接経費)
4. 香城諭 (2018-2021年度) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)
Runx依存性遺伝子サイレンサーを介した遺伝子発現制御の新たな作動原理
交付金額: 計 1,330万円 (直接経費)
5. 渡会浩志 (2015-2018年度) 科学技術振興機構 革新的研究開発推進プログラム
セレンディピティの計画的創出による新価値創造
交付金額: 計 9,400万円 (直接経費)

その他

民間助成金等

1. 香城諭 (2021年度) 上原記念生命科学財団 研究助成金
LTi細胞への系列決定を規定する細胞内分子機構の解明
交付金額: 計 500万円 (直接経費)
2. 香城諭 (2018年度) 持田記念医学薬学振興財団 研究助成金
DNA領域置換法によるRunx依存的遺伝子サイレンサー活性制御機構の解明
交付金額: 計 300万円 (直接経費)

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

脳神経医学

Medical Neuroscience

沿革

神経情報研究施設の開設10年が経過した昭和51年に第2番目の部門として神経物性研究部門が発足した。初代教授として、第一解剖学教室で研究を続けてきた中村俊雄助教授が昇任した。体調のために中村俊雄助教授は停年を前に昭和62年に退職した。後任にはがん研究所薬理部の東田陽博助教授が第二代教授に就任した。東田陽博教授はイオンチャネルの活性制御機構やCD38によるオキシトシン放出制御を解明するなど大きな功績を挙げた。平成10年4月には重点化大学院の一部門として細胞遺伝子学教室に変更された。平成13年4月には医学部の大学院部局化に伴い脳細胞遺伝子学研究分野に改編された。東田陽博教授は平成24年に停年を迎えたが、子どものこころの発達研究センター・連合小児発達学研究所へ移動し活発に研究を継続した。平成25年1月に東京大学大学院医学系研究科の河崎洋志特任准教授が第三代教授に着任した。平成28年4月に脳神経医学研究分野と改称された。

教育

医学博士課程カリキュラムのうち「アドバンストメディカルサイエンスセミナー」を担当し、「最新医科学英語」、「メディカルサイエンスセミナー」を分担してきた。また「脳細胞遺伝子学特論」を担当し、論文に対して日本語ないし英語で解説を加え、脳神経系の形成制御メカニズムや最新の解析技術に関する論文抄読会（ジャーナルクラブ）を行ってきた。修士課程カリキュラムでは「人体機能学」を分担してきた。医学類講義では1年生の「初学者ゼミ」を担当し、1年生「医薬保健学基礎」、2年生の「神経生理学」、3年生の「基本的基礎配属」を分担してきた。さらにMedical Research Training (MRT)プログラムを担当してきた。また保健学類の「生体の機能」を分担している。

研究

当教室では脳神経系の基礎と臨床との融合的研究を心がけており、具体的には「脳神経系の発達と異常の解明およびその医学的応用」を柱に据えている。過去には脳神経系の再生医学的研究を行い、ES細胞からドーパミン作動性神経細胞や網膜色素上皮細胞などの有用細胞を試験管内で作成することに世界で初めて成功した (Neuron 2000; PNAS 2002, 2003, 2006; Nature Neuroscience 2005; Journal of Clinical Investigations 2005)。この技術はiPS細胞からの有用細胞の作成にも使用され、現在、世界に先駆けて理化学研究所や京都大学iPS細胞研究所で進められている加齢黄斑変性やパーキンソン病の患者へのiPS細胞を用いたヒトへの臨床的再生医療の端緒となった。その後、研究内容を下記に発展させている。

1) 高等哺乳動物の脳神経系の分子生物学的研究

現在、医学研究に用いられているマウスの脳はヒトの脳よりも小さく原始的である。そこで、よりヒトに近い脳神経系の研究が今後重要になると考え、高等哺乳動物フェレットを用いた研究を開始した。まずフェレットを用いた遺伝子同定技術を確立するとともに、特徴的な発現パターンを示す遺伝子の同定を行った (Journal of Neuroscience 2004; Neuroscience 2009; Cerebral Cortex 2013; Neuroscience Research 2017)。分子機構の解明には遺伝子同定に加えて、遺伝子機能解析が重要である。そこでフェレットの脳神経系への遺伝子導入法やノックアウト技術を世界に先駆けて樹立した (Cell Reports 2017; Current Protocols in Neuroscience 2017; Scientific Reports 2016; Molecular Brain 2012; Biology Open 2013)。この技術を用いて、高次脳機能の発達に重要と考えられている脳回（大脳皮質表面のシワ）形成機構や形成異常疾患の病態を明らかにした (Cell Reports 2017; eLife 2017, 2020; Human Molecular Genetics 2017, 2018; Scientific Reports 2015, 2016)。また高等哺乳動物に特徴的なoRG神経前駆細胞の増殖・分化制御機構や、大脳神経回路の複雑化プロセスも明らかにしている (Cell Stem Cell 2019; Cell Reports 2019; Cerebral Cortex 2019; Molecular Brain 2020)。

2) 脳神経系を制御する遺伝要因と環境要因の解明

脳神経系に影響を及ぼす遺伝要因と環境要因の解明は、重要な脳神経医学的研究課題である。母親から生まれ出ること、即ち「出生」は生涯において最も劇的な環境変化である。出生が脳神経系の発達を促すスイッチであり、その下流に神経伝達物質セロトニンが位置するという新たな制御システムを発見した (Developmental Cell 2013; Molecular Brain 2014)。さらに脳神経系の形成に重要な遺伝要因として、MKK7 が運動機能の維持に重要であること、FoxP2 が視床パターン形成を制御する遺伝子であること、樹状突起形成に抑制機構が存在すること、神経細胞とアストロサイトの分化制御機構、AQP4 の発現制御機構やグリア細胞への遺伝子導入技術などを明らかにした (Nature Communications 2015, 2016; Journal of Neuroscience 2016, 2019; Cerebral Cortex 2015, 2017, 2018; Scientific Reports 2017, 2021a, 2021b)。

研究内容のキーワード：脳神経系、形成機構、進化、疾患病態

教員リスト

教授：河崎 洋志
准教授：新明 洋平

大学院学生数

医学博士課程：4人
修士課程：1人

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	6 (3)
2019年	5 (2)
2020年	6 (2)
2021年	7 (3)
計	24 (10)

Hamabe-Horiike T, Kawasaki K, Sakashita M, et al. Glial cell type-specific gene expression in the mouse cerebrum using the piggyBac system and in utero electroporation, *Sci Rep*, 2021;11:4864

Maeyama H, Shinmyo Y and Kawasaki H, The expression of aristaless-related homeobox in neural progenitors of gyrencephalic carnivore ferrets, *Biochem Biophys Rep*, 2021;26:100970

Morita K, Matsumoto N, Saito K, et al. BMP signaling alters aquaporin-4 expression in the mouse cerebral cortex, *Sci Rep*, 2021;11:10540

Okada M, Kawagoe Y, Sato Y, et al. Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates, *Mol Brain*, 2021;14:66

Sugiyama T, Murao N, Kadowaki H, et al. ERAD components Derlin-1 and Derlin-2 are essential for postnatal brain development and motor function, *iScience*, 2021;24:102758

Takahashi M, Fukabori R, Kawasaki H, et al. The distribution of Cdh20 mRNA demarcates somatotopic subregions and subpopulations of spiny projection neurons in the rat dorsolateral striatum, *J Comp Neurol*, 2021;529:3655-75

Yoshimatsu S, Murakami R, Nakajima M, et al. Establishment of an induced pluripotent stem cell line

*

from a female domestic ferret (*Mustela putorius furo*) with an X chromosome instability, *Stem Cell Res*, 2021;53:102385

Fujishiro T, Honjo M, Kawasaki H, et al. Structural changes and astrocyte response of the lateral geniculate nucleus in a ferret model of ocular hypertension, *Int J Mol Sci*, 2020;21:1339

Kagami K, Ono M, Iizuka T, et al. A novel third mesh-like myometrial layer connects the longitudinal and circular muscle fibers: a potential stratum to coordinate uterine contraction, *Sci Rep*, 2020;10:8274

Kalebic N, Langen B, Helppi J, et al. In vivo targeting of neural progenitor cells in ferret neocortex by in utero electroporation, *J Vis Exp*, 2020;159:e61171

Matsumoto N, Tanaka S, Horiike T, et al. A discrete subtype of neural progenitor crucial for cortical folding in the gyrencephalic mammalian brain, *eLife*, 2020;9:e54873

Ye Y, Dinh D T A, Saito K, Shinmyo Y, et al. Visualization of the retina in intact eyes of mice and ferrets using a tissue clearing method, *Transl Vis Sci Technol*, 2020;9:1

Yoshino M, Saito K, Kawasaki K, et al. The origin and development of subcortical U-fibers in gyrencephalic ferrets, *Mol Brain*, 2020;13:37

Dinh DTA, Hoshiba Y, Saito K, et al. FGF signaling directs the cell fate switch from neurons to astrocytes in the developing mouse cerebral cortex, *J Neurosci*, 2019;39:6081-94

Kalebic N, Gilardi C, Stepien B, et al. Neocortical expansion due to increased proliferation of basal progenitors is linked to changes in their morphology, *Cell Stem Cell*, 2019;24:535-50

Kostic M, Paridaen JTML, Long K, et al. YAP activity is necessary and sufficient for basal progenitor abundance and proliferation in the developing neocortex, *Cell Reports*, 2019;27:1103-18

Saito K, Mizuguchi K, Horiike T, et al. Characterization of the inner and outer fiber layers in the developing cerebral cortex of gyrencephalic

ferrets, Cereb Cortex, 2019;29:4303-11

Wakamatsu Y, Egawa S, Terashita Y, et al. Homeobox code model of heterodont tooth in mammals revised, Sci Rep, 2019;9:12865

Kagami K, Shinmyo Y, Ono M, et al. Three-dimensional evaluation of murine ovarian follicles using a modified CUBIC tissue clearing method, Rep Biol Endocrinol, 2018;16:72

Kawasaki H, Molecular investigations of development and diseases of cerebral cortex folding using gyrencephalic mammal ferrets, Biol Pharm Bull, 2018;41:1324-29

Martineau FS, Sahu S, Plantier V, et al. Correct laminar positioning in the neocortex influences proper

dendritic and synaptic development, Cereb Cortex, 2018;28:2976-90

Matsumoto N, Kobayashi N, Uda N, et al. Pathophysiological analyses of leptomenigeal heterotopia using gyrencephalic mammals, Hum Mol Genet, 2018;27:985-91

Mishima R, Shinmyo Y, Kawasaki H, et al. Effect of maternal yokukansan treatment on somatosensory map formation in the cerebral cortex of newborn mouse pups, Trad Kampo Med, 2018;5:98-105

Mizuguchi K, Horiike T, Matsumoto N, et al. Distribution and morphological features of microglia in the developing cerebral cortex of gyrencephalic mammals, Neurochem Res, 2018;43:1075-85

日本語による総説

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	1 (0)
2019年	0 (0)
2020年	1 (0)
2021年	1 (0)
計	3 (0)

河崎洋志, フェレットとマウスを用いた大脳皮質の形成機構と異常疾患病態の解析, YAKUGAKU ZASSHI, 日本薬学会, 141, 349-357, 2021

河崎洋志, フェレットとマウスを用いた大脳皮質の形成機構の解析, CLINICAL NEUROSCIENCE, 38, 1516-1518, 2020

河崎洋志, フェレットを用いた大脳の脳回形成の分子機構解析, 生化学, 日本生化学会, 90, 683-689, 2018

日本語による著書

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	1 (0)
2019年	0 (0)
2020年	0 (0)
2021年	0 (0)
計	1 (0)

河崎洋志, 感覚, 最新臨床検査学講座「生理学」, 奈良信雄・和田隆志編, 医歯薬出版, 東京, p95-111, 2018

主催学会

New Frontier in Neuroscience, Dec 11, 2021, Hiroshi Kawasaki

International Symposium on Neural Development, Regeneration & Diseases, Jan, 9-10, 2020, Hiroshi Kawasaki

NIG Symposium "Circuit Construction in the Mammalian Brain", Dec. 11-12, 2020, Hiroshi Kawasaki, Takuji Iwasato, Yoshiaki Tagawa, Nobuhiko Yamamoto
New Frontier in Neuroscience 2021, Dec 13, 2020,

Hiroshi Kawasaki

International Symposium on NEW FRONTIER in NEUROSCIENCE, Feb 7, 2019, Hiroshi Kawasaki

生理学研究所研究会「ミクロからマクロに至る脳の構造と機能のダイナミクス」, 2019年11月7-8日, 河崎洋志

Neuroscience Research Seminar, 2018年2月6日, 堀修, 河崎洋志, 三枝理博, 西山正章, 尾崎紀之

The 11th Annual Meeting for Japanese Developmental Neuroscientists, Mar. 17-18, 2018, Hiroshi Kawasaki

NIG Symposium "Circuit Construction in the Mammalian Brain", Dec. 20-21, 2018, Hiroshi Kawasaki, Takuji Iwasato, Yoshiaki Tagawa, Nobuhiko Yamamoto

研究誌の発行

Scientific Reports
Frontiers in Neuroscience

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	1	4 (0)	8	3 (2)	16 (2)
2019年	2	3 (1)	3	3 (3)	11 (4)
2020年	0	1 (1)	5	5 (2)	11 (3)
2021年	0	5 (2)	3	2 (1)	10 (3)
計	3	13 (4)	19	13 (8)	48 (12)

科学研究費

2016-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (B), 新明洋平 (代表), 軸索ガイダンスに着目した大脳皮質形成機構の解明

2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (B), 河崎洋志 (代表), 高等哺乳動物を用いた脳神経形成メカニズムの解明

2017-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (B), 河崎洋志 (分担), 免疫系を介した胚着床誘導機構の解明-胚シグナルの同定と機能解析

2017-2018年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽), 河崎洋志(分担), 初期ヒト絨毛間質由来の胎児体内循環幹細胞の同定と機能解析

2018-2019年 科学研究費補助金 若手研究, 松本直之(代表), 大脳皮質の脳回形成を司る分子シグナル経路の解明

2018-2019年 科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型), 河崎洋志(代表), 高等哺乳動物における脳情報動態の基盤構築形成機構の解明

2018-2020年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽), 新明洋平(代表), フェレットの大脳皮質形成機構の解明とその破綻による疾患病態の解析

2020-2022年 科学研究費補助金 基盤研究(B), 河崎洋志(代表), フェレットを用いた脳神経系の形成メカニズムの解明

2020-2021年 科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型), 河崎洋志(代表), 高等哺乳動物を用いた脳情報動態処理の基盤構築形成機構の解明

2020-2022年 科学研究費補助金 基盤研究(B), 新

明洋平(代表), 軸索ガイダンスを切り口とした脳回形成機構の解明

2020-2021年 科学研究費補助金 若手研究, 松本直之(代表), 高等哺乳動物における進化的なoRG獲得の分子機構の解明

2021-2024年 科学研究費補助金 基盤研究(A), 河崎洋志(分担), 新規胚シグナルlaeverinの幹細胞と免疫システムに対する作用の解明と臨床応用

2021-2022年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽), 河崎洋志(代表), フェレットを用いた大脳皮質神経回路の形成機構の解明

2021-2022年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽), 新明洋平(代表), アストロサイト数の制御メカニズムの解明と脳回形成におけるその役割

その他

2018年 金沢大学先魁プロジェクト

2019-2021年 金沢大学超然プロジェクト

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

細胞分子機能学

Cellular and Molecular Function Analysis

沿革 2001年4月、大学院部局化に伴い、金沢大学大学院医学系研究科・循環医科学専攻・機能分子医薬学講座・細胞分子機能学研究分野として発足した。2016年3月に安藤仁が教授に着任した。

教育 医学専攻博士課程「細胞分子機能学特論」を担当し、「メディカルサイエンスセミナー」「基礎系領域融合セミナー」を分担した。

医科学専攻修士課程「医科学方法論演習」「医科学研究特論」を担当し、「生命倫理学」「人体の正常と疾病I」を分担した。

医学類「薬理学」(2年次から3年次)の講義と実習を担当した。また、「基本的基礎配属」(3年次)、「ブレゼン・ディベート論」(1年次)を分担した。さらに「医学研究特設プログラム(メディカルリサーチトレーニングプログラム)」も分担した。

医薬科学類「医薬保健学基礎II」(1年次)、「アカデミックスキル」(1年次)を分担した。

研究 「病態のメカニズムを解明し創薬シーズを探索する研究」と「医薬品の適正使用を明らかにする研究」を2大テーマとして、薬理学研究を実施している。

体内時計障害による生活習慣病発症機序の解明と体内時計制御薬の開発

体内時計の障害が生活習慣病をもたらす機序を解明するために、臓器特異的に時計遺伝子を欠損させたマウスを作製し、各臓器の体内時計の病態生理学的意義を検討した。その結果、褐色脂肪組織の体内時計は脂肪酸利用を制御しており、体内時計障害により熱産生が障害され易肥満性となることを明らかにした。また、給餌条件の変更により末梢臓器特異的に体内時計障害を生じるマウスモデルを開発した。さらに、体内時計の制御薬を開発する目的で、種々の薬物が体内時計におよぼす影響を検討し、その機序を解析した。

時間治療学研究

薬の体内動態や感受性の日内リズムを解析し、適切な時刻に薬を投与する薬物治療(時間治療)を明らかにする研究を実施した。血液凝固能には明確な日内リズムが認められることから、直接作用型経口抗凝固薬の薬効におよぼす投与時刻の影響をラットにおいて検討したところ、凝固能が高まる時間帯の直前に投与するほうが薬の有用性が高まることを明らかにした。

薬物有害反応の機序解明と克服薬の開発

抗がん薬として広く用いられているレンバチニブは、投与中に疲労・倦怠感を認めることが多く、しばしば治療中断の原因となる。この機序として、レンバチニブはタンパク合成を抑制しカルニチン取り込みを障害することにより骨格筋障害を惹起すること、カルニチンの補充は、レンバチニブによるタンパク合成抑制や骨格筋障害を血管新生阻害作用の減弱なしに予防することを、基礎(培養細胞、ラット)・臨床研究により明らかにした。

非アルコール性脂肪性肝疾患 NAFLD の進行因子の解明

NAFLDの進行には過剰な免疫反応が関与しているが、その全容は解明されていない。炎症促進因子の解明を目的とした研究のなかで、ケモカインCCL3がマクロファージを直接活性化させて肝線維化を促進させることをマウスにおいて明らかにした。また、NAFLD患者の血液中のCCL3濃度はNAFLDの重症度に従って増加することを見出した。今後、CCL3受容体阻害薬の開発につながることを期待される。

スフィンゴシン1-リン酸産生を介した熱産生機構の解明と新規肥満治療薬の開発

貯蓄したエネルギーを熱として消費する褐色脂肪細胞において、生理活性脂質スフィンゴシン1-リン酸の産生酵素(SphK1)がリソソームに局在していることを見出した。SphK1を欠損させた遺伝子改変マウスは、褐色脂肪組織のリソソーム恒常性が変容しており、脂肪分解や低温耐性が低下していた。本知見は、

スフィンゴシン 1-リン酸代謝異常の是正がエネルギー消費を中心とした新規な肥満治療法となる可能性を示唆している。

研究内容のキーワード：体内時計 時計遺伝子 概日リズム 時間治療 生活習慣病 エネルギー代謝 肥満 生理活性脂質

教員リスト

教授：安藤 仁
講師：長田 直人
助教：盛重 純一

大学院学生数

医学博士課程：3名
医科学修士課程：1名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	9 (3)
2019年	9 (6)
2020年	7 (2)
2021年	8 (4)
計	33 (15)

1) Fujiwara T, Nakata R, Ono M, et al. Time Restriction of Food Intake During the Circadian Cycle Is a Possible Regulator of Reproductive Function in Postadolescent Female Rats. *Curr Dev Nutr* 2018;3:nzy093.

2) Miyazaki R, Ando H, Hamasaki T, et al. Development and initial validation of the Morningness-Eveningness Exercise Preference Questionnaire (MEEPQ) in Japanese university students. *PLoS One* 2018;13:e0200870.

3) Okubo H, Ando H, Sorin Y, et al. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging to predict paritaprevir-induced hyperbilirubinemia during treatment of hepatitis C. *PLoS One* 2018;13:e0196747.

4) Morishige J, Yamashita R, Tanaka T, et al. A Cleanup Method for Mass Spectrometric Analysis of Sphingosine- and Ceramide-1-Phosphate in Blood and Solid Tissue Using a Phosphate Capture Molecule. *Methods Mol Biol* 2018;1697:57-71.

5) Xu L, Nagata N, Ota T. Glucoraphanin: a broccoli sprout extract that ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Adipocyte* 2018;7:218-25.

6) Shimada K, Ushijima K, Suzuki C, et al. Pulmonary administration of curcumin inhibits B16F10 melanoma lung metastasis and invasion in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82:265-73.

7) Yoshioka D, Ando H, Ushijima K, et al. Chronotherapy of maxacalcitol on skin inflammation induced by topical 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in mice. *Chronobiol Int* 2018;35:1269-80.

8) Tsuchiya Y, Ushijima K, Noguchi T, et al.

Influence of a dosing-time on toxicities induced by docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with oral squamous cell carcinoma; a cross-over pilot study. *Chronobiol Int* 2018;35:289-94.

9) Xu L, Nagata N, Nagashimada M, et al. A porcine placental extract prevents steatohepatitis by suppressing activation of macrophages and stellate cells in mice. *Oncotarget* 2018;9:15047-60.

10) Suzuki C, Ushijima K, Ando H, et al. Induction of Dbp by a histone deacetylase inhibitor is involved in amelioration of insulin sensitivity via adipocyte differentiation in ob/ob mice. *Chronobiol Int* 2019;36:955-68.

11) Sagawa E, Okubo H, Ando H, et al. Plasma concentration and efficacy of tolvaptan in cirrhotic patients with refractory ascites. *J Pharmacol Sci* 2019;139:373-6.

12) Arakawa Y, Ushijima K, Tsuchiya H, et al. Influence of renal ischaemia-reperfusion injury on renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin receptor (24p3R) in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2019;46:1166-73.

13) Maeda A, Irie K, Ando H, et al. Associations among regorafenib concentrations, severe adverse reactions, and ABCG2 and OATP1B1 polymorphisms. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83:107-13.

14) Fuke N, Nagata N, Suganuma H, et al. Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients* 2019;11:2277.

15) Chen G, Ni Y, Nagata N, et al. Pirfenidone prevents and reverses hepatic insulin resistance and steatohepatitis by polarizing M2 macrophages. *Lab Invest* 2019;99:1335-48.

16) Chen G, Ni Y, Nagata N, et al. Lycopene Alleviates Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance by Regulating M1/M2 Status of Macrophages. *Mol Nutr Food Res* 2019;63:e1900602.

17) Xu L, Nagata N, Ota T. Impact of Glucoraphanin-Mediated Activation of Nrf2 on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with a Focus on Mitochondrial Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2019;20:5920.

18) Xu L, Nagata N, Chen G, et al. Empagliflozin reverses obesity and insulin resistance through fat browning and alternative macrophage activation in mice fed a high-fat diet. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;7:e000783.

19) Ni Y, Zhuge F, Nagashimada M, et al. Lycopene prevents the progression of lipotoxicity-

第2章 各研究分野別概要及び業績

induced nonalcoholic steatohepatitis by decreasing oxidative stress in mice. Free Radic Biol Med 2020;152:571-82.

20) Abe T, Okuyama K, Kamada M, et al. Social participation and physical frailty in older Japanese adults: The Shimane CoHRE study. PLoS One 2020;15:e0243548.

21) Sakai Y, Arie H, Ni Y, et al. Lactobacillus pentosus strain S-PT84 improves steatohepatitis by maintaining gut permeability. J Endocrinol 2020;247:169-81.

22) Sakai Y, Chen G, Ni Y, et al. DPP-4 Inhibition with Anagliptin Reduces Lipotoxicity-Induced Insulin Resistance and Steatohepatitis in Male Mice. Endocrinology 2020;161:bqaa139.

23) Fujiwara T, Ono M, Mieda M, et al. Adolescent Dietary Habit-induced Obstetric and Gynecologic Disease (ADHOGD) as a New Hypothesis-Possible Involvement of Clock System. Nutrients. 2020;12:E1294.

24) Okubo H, Ando H, Ishizuka K, et al. Carnitine insufficiency is associated with fatigue during lenvatinib treatment in patients with hepatocellular carcinoma. PLoS One 2020;15:e0229772.

25) Nishikawa T, Nagata N, Shimakami T, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. Sci Rep 2020;10:815.

26) Hasan N, Nagata N, Morishige J, et al. Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant impairment of thermogenesis in mice. Mol Metab 2021;49:101202.

27) Nagata N, Kawasumi M, Fujimura A, et al. Edoxaban dosing time affects blood coagulation inhibition in rats. TH Open 2021;5:e107-12.

28) Okubo H, Ando H, Nakadera E, et al. Levocarnitine supplementation suppresses lenvatinib-related sarcopenia in hepatocellular carcinoma patients: results of a propensity score analysis. Nutrients 2021;13:4428.

29) Hosono T, Ono M, Daikoku T, et al. Time-Restricted Feeding Regulates Circadian Rhythm of Murine Uterine Clock. Curr Dev Nutr 2021;5:nzab064.

30) Xu L, Chen Y, Nagashimada M, et al. CC chemokine ligand 3 deficiency ameliorates diet-induced steatohepatitis by regulating liver macrophage recruitment and M1/M2 status in mice. Metabolism. 2021;125:154914.

31) Maeda A, Irie K, Hashimoto N, et al. Serum concentration of the CKD4/6 inhibitor abemaciclib, but not of creatinine, strongly predicts hematological adverse events in patients with breast cancer: a preliminary report. Invest New Drugs 2021;39:272-7.

32) Ali H, Yamashita R, Morishige JI, et al. Mass Spectrometric Analysis of Sphingomyelin with N- α -Hydroxy Fatty Acyl Residue in Mouse Tissues. Lipids 2021;56:181-8.

33) Nagashimada M, Sawamoto K, Ni Y, et al. CX3CL1-CX3CR1 Signaling Deficiency Exacerbates Obesity-induced Inflammation and Insulin Resistance in Male Mice. Endocrinology 2021;162:bqab064.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	2 (0)	2 (0)	0 (0)	4 (0)
2019年	1 (0)	2 (0)	0 (0)	3 (0)
2020年	3 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0)
2021年	3 (0)	1 (0)	0 (0)	4 (0)
計	9 (0)	5 (0)	0 (0)	14 (0)

- 安藤 仁：肝障害患者・心不全患者における薬物使用の注意点. 診断と治療, 107:202-7, 2019.
- 金井好克 (監修), 安西尚彦, 安藤 仁, 浅井 聡 (編著), エース薬理学, 南山堂, 2020.
- 安藤 仁：脂質異常症治療薬. 藤村昭夫 (監修), 今井 靖, 志賀 剛 (編集), 循環器診療がわかる現場の教科書, 363-76, じほう, 2020.
- 安藤 仁：頭痛薬. 藤村昭夫 (編), 症状と患者背景にあわせた頻用薬の使い分け 第3版, 羊土社, 53-65, 2021.
- 安藤 仁：脂質異常症治療薬. 藤村昭夫 (編), 類似薬の使い分け 改訂第3版, 羊土社, 71-84, 2021.

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
2019年	0 (0)	1 (0)	1 (0)	3 (2)	5 (2)
2020年	0 (0)	0 (0)	2 (0)	4 (2)	6 (2)
2021年	0 (0)	1 (0)	3 (0)	2 (1)	6 (1)
計	0 (0)	3 (0)	6 (0)	9 (5)	18 (5)

共同研究

- 金沢大学 藤原浩教授, 大黒多希子教授, 毎田佳子教授, 三枝理博教授 金子周一教授, 京都ノートルダム女子大学 藤原智子教授, 島根大学 宮崎亮准教授, 東京医科大学 小野政徳准教授, 京都医療センター 坂根直樹室長：概日リズムに着目した疾病の発症機序解明と予防法開発
- 順天堂大学医学部附属練馬病院 大久保裕直准教授, 金沢大学 内藤尚道教授, 愛知県がんセンター 前田章光博士：薬物有害反応の機序解明と克服薬の開発

科学研究費

- 2017-2018 年 科学研究費 若手研究 (B) 盛重純一 (代表) 「スフィンゴシン 1-リン酸の 2 型受容体を介する新規肥満・NASH 治療の基礎的検討」
- 2018-2020 年 科学研究費 基盤研究 (C) 安藤仁 (代表) 「褐色脂肪細胞における熱産生リズムの形成機構解明と制御法の開発」
- 2018-2021 年 科学研究費 基盤研究 (C) 長田直人 (代表) 「酸化ストレス応答転写因子 Nrf2 によるエネルギー代謝調節機構の解明」
- 2018-2020 年 日本医療研究開発機構 女性の健康の包括的支援実用化研究事業- Wise 安藤仁 (分担) 「概日時計の乱れが誘発する若年女性の生殖機能障害の実態とその機序の解析-朝食欠食とダイエットに着目して-」
- 2019-2021 年 科学研究費 基盤研究 (B) 安藤仁 (分担) 「摂食リズムの非同期による時計遺伝子の記憶が誘発する女性生殖機能異常の総合的解析」
- 2019-2021 年 科学研究費 基盤研究 (C) 安藤仁 (分担) 「概日リズムによる子宮収縮制御機構に着目した産婦人科疾患予防法の探索」
- 2020-2022 年 科学研究費 基盤研究 (C) 盛重純一 (代表) 「スフィンゴシン 1-リン酸産生を起点とした新規熱産生機構の解明と肥満治療への応用」
- 2020-2023 年 科学研究費 基盤研究 (B) 安藤仁 (分担) 「概日リズムに基づく妊娠・産褥期セルフケアプログラムの開発-光と食による制御の検討」
- 2020-2021 年 科学研究費 挑戦的研究 (萌芽) 安

藤 仁 (分担) 「がん自然発症マウスを用いた末梢概日リズム異常によるがん発生・進展誘導機構の解析」

- 2021-2023 年 科学研究費 基盤研究 (C) 安藤仁 (代表) 「末梢体内時計障害の本態の解明と治療基盤の確立」
- 2021-2024 年 科学研究費 挑戦的研究 (開拓) 安藤仁 (分担) 「思春期の欠食とダイエットで性差をもって“リプログラミング”される食欲と代謝効率」

その他

- 受託研究 2017-2020 年 第一三共株式会社 安藤仁 「エドキサパンの血栓症発症抑制効果におよぼす投与時刻の影響を明らかにするための研究」
- 共同研究 2018-2022 年 田辺三菱製薬株式会社 安藤仁 「非アルコール性脂肪肝炎患者の遺伝子解析情報を用いた創薬標的分子のバリデーションおよびバイオマーカー探索」
- 研究助成 2017-2018 年 小林国際奨学財団第 5 回 研究助成 長田直人 「エネルギー消費を増大させる抗肥満機能性食品の開発研究」
- 研究助成 2018 年 第 10 回北陸銀行若手研究者助成金 長田直人 「酸化ストレス応答転写 Nrf2 によるエネルギー代謝調節機構の解明」
- 超然プロジェクト 2016-2018 年 安藤仁 (分担) 「栄養が関連する”疾病”を克服する拠点の形成」
- 奨学寄附 2018 年 6 件, 2019 年 6 件, 2020 年 2 件, 2021 年 2 件

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻／先進予防医学研究科

革新ゲノム情報学

Bioinformatics and Genomics

沿革

2014年（平成26年）9月、金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野（医薬保健学総合研究科環境医科学専攻 環境社会医学大講座）として新設された。2016年、先進予防医学研究科（医学博士課程）の設置ならびに医薬保健学総合研究科の専攻改組に伴い、先進予防医学研究科先進予防医学共同専攻ならびに医薬保健学総合研究科医学専攻に属する分野となった。

教育

教育活動を通じて、遺伝継承と多様性の科学としての遺伝学の根本原理や、遺伝学やゲノム医科学からの知見に基づくヒト疾病や形質の成因を理解することの重要性などを習得させることを目標としている。

医学博士課程：先進予防医学研究科においては、「バイオインフォマティクス」（1単位）、「ゲノム実習」（1単位）を担当している。このほかに、「オミクス解析」、「環境と遺伝」の講義を分担している。医薬保健学総合研究科においては、研究分野特設科目（革新ゲノム情報学特論、12単位）を担当し、毎週月曜日の午後、最新の研究論文の抄読会や研究討論会を行っている。このほかに、「環境・遺伝要因と健康総論」、「基礎系領域融合セミナー」での講義を分担している。また、外部講師を招いて最新の研究成果などを講演していただく「革新ゲノム情報学セミナー（up-to-date セミナー：0.2単位）」を随時開講している。加えて、卓越大学院プログラム・ナノ先制医学コース「未来型ナノ先制医学論」の科目責任を務めている。

修士課程：「予防医学概論」、「環境と健康」の講義を分担している。

医学類：2年次に「遺伝学」（1.5単位）の講義を担当している。また、1年次に開講する「医薬保健学基礎Ⅰ・Ⅱ」（各1単位）の科目責任ならびに講義を分担している。このほかに、「プレゼン・ディベート論」、「基礎研究室配属」の講義・実習を分担している。

医薬科学類：2年次に「遺伝学Ⅰ・Ⅱ」（各1単位）、3年次に「ゲノム解析演習」（1単位）の講義・演習を担当する。また、1年次に開講する「大学・社会生活論」、「医薬科学研究者入門」の科目責任ならびに講義を分担している。このほかに、「医薬科学英語Ⅰ」、「医薬科学研究者養成Ⅰ」、「医薬科学基礎ローテーション実習Ⅱ」などの科目を担当する。

研究

ヒト多様性の観点から、様々なヒト疾患・形質の成因、発生機序の解明を目指した研究に取り組んでいる。ヒトのみならず、モデル生物も研究対象とし、生命現象の各階層（DNA、RNA、タンパク質など）について取得した大容量情報（オミックス情報）を用いて病因・易罹患性に関与する遺伝子や、診断に有用な分子マーカーを同定し、各病態や形質を体系的に理解することに特に力を注いでいる。

A) 多因子疾患・形質の成因解明に関わる研究

ゲノム全域にわたる多数の一塩基多型（single-nucleotide polymorphism: SNP）サイトの遺伝子型情報を用いたゲノムワイド SNP 関連解析に基づき、種々の疾患・形質発現に関与する遺伝要因の探査を進めている。国内外の共同研究から、日本人男性の生殖機能や生殖関連ホルモン濃度（文献15, 42）、高尿酸血症・痛風（文献27, 38）、中心性漿液性脈絡網膜症（文献9, 24）などに関連する遺伝要因を同定した。また、数多くの疾患や薬剤有害事象などの関連が知られている主要組織適合遺伝子複合体（Human leukocyte antigen: HLA）や免疫系受容体に着目したゲノム解析も行い、日本人集団の HLA 多様性の全容を解明（文献23）するとともに、再生不良性貧血（文献59）、多発性硬化症（文献28）、抗甲状腺薬誘発性無顆粒球症（文献60）などに関連する HLA アレル・変異などを見出した。

B) 希少・未診断疾患、単一遺伝子疾患・形質の成因解明に関わる研究

国内外の大学・研究所などとの共同研究により、全エクソーム配列解析や全ゲノム配列解析などから、種々

の疾患の成因となる遺伝子変異の探査を進めている。若年発症成人型糖尿病の原因変異（文献 1, 35, 51）や、口唇口蓋裂の候補変異（文献 17, 18）などを同定した。

C) ゲノム多様性, 個別化予防・医療に関わる研究

国内外の異分野融合研究から, ゲノム多様性情報に基づき, 日本列島周辺の過去のヒトの移動・拡散について推定し, 日本人集団の遺伝的起源に関する新たな知見を得た（文献 8, 25, 31, 55, 66）。また, 石川県内の地域住民コホート研究（羽咋郡志賀町, 七尾市中島町）に分担参加し, 認知機能（文献 48）, 高脂血症（文献 63）に関わる遺伝的リスクなど, 個別化予防・医療の根拠となる知見（疾患発症や重症化に関わる遺伝要因, 環境要因, 遺伝-環境相互作用など）の創出に向けた研究を実施した（文献 32 ほか多数）。

研究内容のキーワード:ゲノムワイド関連解析, 全エクソーム配列解析, 全ゲノム配列解析, ゲノム多様性, 遺伝要因, 個別化予防

教員リスト

教授：田嶋 敦
助教：佐藤 文寛

大学院学生数

医学博士課程：3名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	20 (0)
2019年	10 (0)
2020年	15 (0)
2021年	25 (1)
計	70 (1)

1) Horikawa Y, Hosomichi K, Enya M, et al. No novel, high penetrant gene might remain to be found in Japanese patients with unknown MODY. *J Hum Genet* 2018; 63:821-9

2) Imi T, Katagiri T, Hosomichi K, et al. Sustained clonal hematopoiesis by HLA-lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia. *Blood adv* 2018; 2:1000-12.

3) Inoshita M, Umehara H, Watanabe SY, et al. Elevated peripheral blood glutamate levels in major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 4:945-53

4) Kayahashi K, Mizumoto Y, Myojo S, et al. A successful case of neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy during pregnancy for advanced uterine cervical cancer accompanied by neonatal erythroderma. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44:2003-7

5) Koba H, Kimura H, Nishikawa S, et al. Next-generation sequencing analysis identifies genomic alterations in pathological morphologies: a case of pulmonary carcinosarcoma harboring EGFR mutations. *Lung Cancer* 2018; 122: 146-50

6) Koganebuchi K, Gakuhari T, Takeshima H, et al. A new targeted capture method using bacterial artificial chromosome (BAC) libraries as baits for sequencing relatively large genes. *PLOS ONE* 2018;

13:e0200170

7) Maruyama K, Aotsuka N, Kumano Y, et al. Immune-mediated hematopoietic failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A common cause of late graft failure in patients with complete donor chimerism. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24:43-9

8) McColl H, Racimo F, Vinner L, et al. The prehistoric peopling of Southeast Asia. *Science* 2018; 361:88-92

9) Miki A, Sakurada Y, Tanaka K, et al. Genome-wide association study to identify new susceptible loci for central serous chorioretinopathy in Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59:5542-7

10) Morimoto J, Nishikawa Y, Kakimoto T, et al. Aire controls in trans the production of medullary thymic epithelial cells expressing Ly-6C/Ly-6G. *J Immunol* 2018; 201:3244-57

11) Nishijima H, Kajimoto T, Matsuoka Y, et al. Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of autoimmune regulator (AIRE). *J Autoimmun* 2018; 86:75-92

12) Nishiyama A, Yamada T, Kita K, et al. Foretinib overcomes entrectinib resistance associated with the NTRK1 G667C mutation in NTRK1 fusion-positive tumor cells in a brain metastasis model. *Clin Cancer Res* 2018; 24:2357-69

13) Romero V, Nakaoka H, Hosomichi K, et al. High order formation and evolution of hornerin in primates. *Genome Biol Evol* 2018; 10:3167-75

14) Sato Y, Hasegawa C, Tajima A, et al. Association of TUSC1 and DPF3 gene polymorphisms with male infertility. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35:257-63

15) Sato Y, Tajima A, Sato T, et al. Genome-wide association study identifies ERBB4 on 2q34 as a novel locus associated with sperm motility in Japanese men. *J Med Genet* 2018; 55:415-21

16) Tada H, Kawashiri M, Nomura A, et al. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL

cholesterol, and coronary artery disease. *J Clin Lipidol* 2018; 12:1436-44

17) Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, et al. Whole-genome sequencing in a pair of monozygotic twins with discordant cleft lip and palate subtypes. *Oral Dis* 2018; 24:1303-9

18) Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, et al. Exploration of genetic factors determining cleft side in a pair of monozygotic twins with mirror-image cleft lip and palate using whole-genome sequencing and comparison of craniofacial morphology. *Arch Oral Biol* 2018; 96:33-8

19) Tomioka Y, Numata S, Kinoshita M, et al. Decreased serum pyridoxal levels in schizophrenia: Meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2018; 43:170053

20) Wakae K, Nishiyama T, Kondo S, et al. Keratinocyte differentiation induces APOBEC3A, 3B, and mitochondrial DNA hypermutation. *Sci Rep* 2018; 8:9745

21) Aoyama KI, Kimura M, Yamazaki H, et al. New PCNT candidate missense variant in a patient with oral and maxillofacial osteodysplasia: a case report. *BMC Med Genet* 2019; 20:126

22) Elbadry MI, Mizumaki H, Hosokawa K, et al. Escape hematopoiesis by HLA-B5401-lacking hematopoietic stem progenitor cells in men with acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2019; 104:e447-50

23) Hirata J, Hosomichi K, Sakaue S, et al. Genetic and phenotypic landscape of the major histocompatibility complex region in the Japanese population. *Nat Genet* 2019; 51:470-480

24) Hosoda Y, Miyake M, Schellevis RL, et al. Genome-wide association analyses identify two susceptibility loci for pachychoroid disease central serous chorioretinopathy. *Commun Biol* 2019; 2:468

25) Kanzawa-Kiriyama H, Jinam TA, Kawai Y, et al. Late Jomon male and female genome sequences from the Funadomari site in Hokkaido, Japan. *Anthropol Sci* 2019; 127:83-108.

26) Kasuga Y, Miyakoshi K, Tajima A, et al. Clinical and genetic characteristics of abnormal glucose tolerance in Japanese women in the first year after gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2019; 10:817-26

27) Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A, et al. Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1430-7

28) Ogawa K, Okuno T, Hosomichi K, et al. Next-generation sequencing identifies contribution of both class I and II HLA genes on susceptibility of multiple sclerosis in Japanese. *J Neuroinflammation* 2019; 16:162

29) Takezaki A, Tsukumo SI, Setoguchi Y, et al. A homozygous SFTPA1 mutation drives necroptosis

of type II alveolar epithelial cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2019; 216:2724-35

30) Yamaguchi T, Hosomichi K, Takahashi M, et al. Orthognathic surgery induces genome-wide changes longitudinally in DNA methylation in saliva. *Oral Dis* 2019; 25:508-14

31) Gakuhari T, Nakagome S, Rasmussen S, et al. Ancient Jomon genome sequence analysis sheds light on migration patterns of early East Asian populations. *Commun Biol* 2020; 3:437

32) Hara A, Tsujiguchi H, Suzuki K, et al. Relationship between handgrip strength and albuminuria in community-dwelling elderly Japanese subjects: the Shika study. *Biomarkers* 2020; 25:587-93

33) Higashino T, Morimoto K, Nakaoka H, et al. Dysfunctional missense variant of OAT10/SLC22A13 decreases gout risk and serum uric acid levels. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:164-6

34) Inagaki K, Kannon T, Kamiyama Y, et al. Effect of fixational eye movement on signal processing of retinal photoreceptor: A computational study. *IEICE Trans Inf Syst* 2020; E103D:1753-9

35) Kuwabara-Ohmura Y, Iizuka K, Liu Y, et al. A case of MODY5-like manifestations without mutations or deletions in coding and minimal promoter regions of the HNF1B gene. *Endocr J* 2020; 67:981-8

36) Li Y, Que L, Fukano K, et al. MCP1P1 reduces HBV-RNA by targeting its epsilon structure. *Sci Rep* 2020; 10:20763

37) Matsumoto M, Tsuneyama K, Morimoto J, et al. Tissue-specific autoimmunity controlled by Aire in thymic and peripheral tolerance mechanism. *Int Immunol* 2020; 32:117-31

38) Nakayama A, Nakatochi M, Kawamura Y, et al. Subtype-specific gout susceptibility loci and enrichment of selection pressure on ABCG2 and ALDH2 identified by subtype genome-wide meta-analyses of clinically defined gout patients. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:657-65

39) Oka A, Takagi A, Komiyama E, et al. Alopecia areata susceptibility variant in MHC region impacts expressions of genes contributing to hair keratinization and is involved in hair loss. *EBioMedicine* 2020; 57:102810

40) Romero VI, Pozo JC, Saenz S, et al. A toddler with phylloid-type pigmentary mosaicism and ambiguous genitalia resulting from trisomy 14 induced by a der(Y)t(Y;14). *Hum Genome Var* 2020; 7:28

41) Sakai K, Kuwana M, Tanaka H, et al. HLA loci predisposing to immune TTP in Japanese: potential role of the shared ADAMTS13 peptide bound to different HLA-DR. *Blood* 2020; 135:2413-9

42) Sato Y, Tajima A, Kiguchi M, et al. Genome-wide association study of semen volume, sperm

concentration, testis size, and plasma inhibin B levels. *J Hum Genet* 2020; 65:683-91

43) Suzuki K, Tsujiguchi H, Miyagi S, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and chronic pain: effects of drinking habits. *J Pain Res* 2020; 13:2987-96

44) Tada H, Hori M, Nomura A, et al. A catalog of the pathogenic mutations of LDL receptor gene in Japanese familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2020; 14:346-51.e9

45) Yahara H, Horita S, Yanamoto S, et al. A targeted genetic association study of the rare type of osteomyelitis. *J Dent Res* 2020; 99:271-6

46) Aamer W, Hassan HY, Nakaoka H, et al. Analysis of HLA gene polymorphisms in East Africans reveals evidence of gene flow in two Semitic populations from Sudan. *Eur J Hum Genet* 2021; 29:1259-71

47) Hara A, Tsujiguchi H, Suzuki K, et al. Gender difference in the association of dietary intake of antioxidant vitamins with kidney function in middle-aged and elderly Japanese. *J Nutr Sci* 2021; 10: e2

48) Hayashi K, Noguchi-Shinohara M, Sato T, et al. Effects of functional variants of vitamin C transporter genes on apolipoprotein E E4-associated risk of cognitive decline: The Nakajima study. *PLOS ONE* 2021; 16: e0259663

49) Hirayasu K, Sun J, Hasegawa G, et al. Characterization of LILRB3 and LILRA6 allelic variants in the Japanese population. *J Hum Genet* 2021; 66:739-48

50) Hosokawa K, Mizumaki H, Yoroidaka T, et al. HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 2021; 137:3576-80

51) Imaki S, Iizuka K, Horikawa Y, et al. A novel RFX6 heterozygous mutation (p.R652X) in maturity-onset diabetes mellitus: A case report. *J Diabetes Investig* 2021; 12:1914-8

52) Isobe Y, Asakura H, Tsujiguchi H, et al. Alcohol intake is associated with elevated serum levels of selenium and selenoprotein P in humans. *Front Nutr* 2021; 8:633703

53) Koba H, Kimura H, Yoneda T, et al. NOTCH alteration in EGFR-mutated lung adenocarcinoma leads to histological small-cell carcinoma transformation under EGFR-TKI treatment. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10:4161-73

54) Koba H, Kimura H, Yoneda T, et al. Molecular features of tumor-derived gene alterations in circulating cell-free DNA in virtue of autopsy analysis. *Sci Rep* 2021; 11:8398

55) Robbeets M, Bouckaert R, Conte M, et al. Triangulation supports agricultural spread of the Transeurasian languages. *Nature*; 2021 599:616-21

56) Matsukawa H, Iida N, Kitamura K, et al. Dysbiotic gut microbiota in pancreatic cancer patients

form correlation networks with the oral microbiota and prognostic factors. *Am J Cancer Res* 2021; 11:3163-75

57) Matsumae H, Ranacher P, Savage PE, et al. Exploring correlations in genetic and cultural variation across language families in Northeast Asia. *Sci Adv* 2021; 7: eabd9223

58) Miyagi S, Takamura T, Nguyen TTT, et al. Moderate alcohol consumption is associated with impaired insulin secretion and fasting glucose in non-obese non-diabetic men. *J Diabetes Investig* 2021; 12:869-76

59) Mizumaki H, Hosomichi K, Hosokawa K, et al. A frequent nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2021; 106:1581-90

60) Nakakura S, Hosomichi K, Uchino S, et al. HLA-B*39:01:01 is a novel risk factor for antithyroid drug-induced agranulocytosis in Japanese population. *Pharmacogenomics J* 2021; 21:94-101

61) Narukawa N, Tsujiguchi H, Hara A, et al. Relationship between vitamin intake and health-related quality of life in a Japanese population: A cross-sectional analysis of the Shika study. *Nutrients* 2021; 13:1023

62) Nguyen DT, Le TM, Hattori T, et al. The ATF6 β -calreticulin axis promotes neuronal survival under endoplasmic reticulum stress and excitotoxicity. *Sci Rep* 2021; 11:13086

63) Nomura A, Sato T, Tada H, et al. Polygenic risk scores for low-density lipoprotein cholesterol and familial hypercholesterolemia. *J Hum Genet* 2021; 66:1079-87

64) Osawa Y, Aoyama KI, Hosomichi K, et al. Somatic mutations in oral squamous cell carcinomas in 98 Japanese patients and their clinical implications. *Cancer Treat Res Commun* 2021; 29:100456

65) Saenz SS, Arias B, Hosomichi K, et al. The limits of clinical findings in similar phenotypes, from Carpenter to ATRX syndrome using a whole exome sequencing approach: a case review. *Hum Genomics* 2021; 15:49

66) Sato T, Adachi N, Kimura R, et al. Whole-genome sequencing of a 900-year-old human skeleton supports two past migration events from the Russian Far East to northern Japan. *Genome Biol Evol* 2021; 13: evab192

67) Suzuki F, Morita E, Miyagi S, et al. Protein intake in inhabitants with regular exercise is associated with sleep quality: Results of the Shika study. *PLOS ONE* 2021; 16: e0247926

68) Suzuki F, Okamoto S, Miyagi S, et al. Relationship between decreased mineral intake due to oral frailty and bone mineral density: Findings from Shika study. *Nutrients* 2021; 13:1193.

69) Yamada Y, Nakamura H, Tsujiguchi H, et al.

Relationships among the β 3-adrenargic receptor gene Trp64Arg polymorphism, hypertension, and insulin resistance in a Japanese population. PLOS ONE 2021; 16: e0255444

70) Yamamura Y, Furuichi K, Murakawa Y, et al. Identification of candidate PAX2-regulated genes implicated in human kidney development. Sci Rep 2021; 11:9123

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	1 (0)	2 (0)	0 (0)	3 (0)
2019年	0 (0)	3 (0)	0 (0)	3 (0)
2020年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
2021年	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
計	2 (0)	6 (0)	0 (0)	8 (0)

著書

- 細道一善 V. ゲノム科学の基礎-8. 遺伝子関連検査 遺伝/ゲノム看護 (有森直子・溝口満子 編著/井ノ上逸朗 医学監修) 233-236, 2018.
- 田嶋敦, 細道一善, 佐藤丈寛 精巣にかかわる遺伝子 他 ヒトゲノム事典 (井ノ上逸朗・今西規・河村正二・斎藤成也・颯田葉子・田嶋敦 編) 345-7, 162-3, 364-6, 366-7, 65-7, 2021

総説

- 細道一善 HLA・KIR 遺伝子の次世代シークエンス解析 遺伝子医学 MOOK 33:97-105, 2018
- 春日義史, 宮越敬, 田嶋敦 他 妊娠糖尿病の遺伝情報を臨床にどう活かすか 内分泌・糖尿病・代謝内科 48:176-80, 2019
- 細道一善 次世代シークエンス (NGS) による新規糖尿病遺伝子同定のピットフォール ~ in silico 解析による意義不明変異 (VUS) の取り扱いについて~ 月刊糖尿病 12:82-8, 2020

研究誌の発行

- Genes & Genetic Systems 田嶋敦 (Editorial board)
- Human Genome Variation 田嶋敦 (Editorial board)
- iDarwin 田嶋敦 (Editorial board)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	1 (0)	8 (0)	3 (0)	18 (0)	30 (0)
2019年	0 (0)	6 (1)	3 (0)	12 (0)	21 (1)
2020年	0 (0)	2 (0)	2 (0)	9 (1)	13 (1)
2021年	0 (0)	3 (0)	1 (0)	13 (0)	17 (0)
計	1 (0)	19 (1)	9 (0)	52 (1)	81 (2)

共同研究

- ジェノダイブファーマ株式会社 猪子英俊 キャプチャー法による遺伝子多型解析
- 株式会社東芝 他4社, 金沢大学 和田隆志 ヘルスクエアビッグデータ解析研究

- 徳島大学 大森哲郎 精神障害の病因・病態解明, 新規分子マーカーの探査
- 徳島大学 佐藤陽一 男性不妊症・男性生殖能に関わる新規遺伝子の探査
- 神奈川歯科大学 山口徹太郎 顎口腔領域の疾患・形質に関わる新規遺伝子の探査
- 名古屋大学 貝淵弘三 リン酸化プロテオミクスデータベースの開発に関する研究
- Nanyang Technological University (シンガポール) Hie Lim Kim アジア人類集団のゲノム多様性解析
- カザン連邦大学 (ロシア) Gamirova Rimma Gabdulbarovna ロシア連邦ヴォルガ地域におけるてんかんの遺伝学的研究
- チッタゴン大学 (バングラデシュ) Adnan Mannan バングラデシュにおける糖尿病発症リスク解析
- サンフランシスコ・デ・キト (エクアドル) Vanessa Romero ワオラニ族の祖先の起源と遺伝的特性に関する研究

科学研究費

- 2016-2020年 文部科学省科学研究費 新学術領域研究 細道一善 (分担)「ネオ・セルフの遺伝子解析」
- 2016-2021年 AMED 次世代がん医療創生研究事業 田嶋敦 (分担)「代謝シグナルによる未分化性制御機構を標的とした新規がん治療法の開発」
- 2017-2019年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (B) 田嶋敦 (分担)「高等哺乳動物を用いた脳神経系形成メカニズムの解明」
- 2017-2019年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 田嶋敦 (分担)「環境及び併存疾患がIgG4関連疾患の発症進展に与える影響」
- 2017-2018年 文部科学省科学研究費 挑戦的研究 (萌芽) 細道一善 (代表)「ゲノムコホートを対象にしたHLA-omicsに基づく薬剤副作用予防診断システム」
- 2018-2019年 AMED 難治性疾患実用化研究事業 田嶋敦 (分担)「未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD)) : 希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」
- 2018-2022年 文部科学省科学研究費 新学術領域研究 佐藤丈寛 (分担)「古代人ゲノム配列解析にもとづくヤボネシア人進化の解明」
- 2018-2020年 文部科学省科学研究費 国際共同研究加速 B 佐藤丈寛 (分担)「古代ゲノムで解明するバイカル地域人類集団の変遷」
- 2019-2023年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (B) 佐藤丈寛 (代表)「古代ゲノム解析による東アジア-シベリア境界領域における人類集団の変遷の解明」
- 2019-2021年 文部科学省科学研究費 基盤研究

- (C) 細道一善 (分担)「再生不良性貧血における HLA クラス I アレル拘束性自己抗原の同定」
- 2019-2023 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (B) 田嶋敦 (分担)「多検体日本人口腔癌のエクソーム解析に基づく移植マウスモデルを用いた発がん機構解析」
- 2019-2020 年 文部科学省科学研究費 新学術領域研究 細道一善 (代表)「HLA 遺伝子の多様性にもとづくヤポネシア人進化の解明」
- 2019-2020 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 細道一善 (分担)「ヒト心筋生検検体を用いた RNA-Seq による心臓サルコイドーシスの病態解明」
- 2019-2020 年 文部科学省科学研究費 挑戦的研究 (萌芽) 田嶋敦 (代表) 観音隆幸 (分担)「遺伝的リスクスコアに基づく生活習慣病ハイリスク群における発症抑制因子の同定」
- 2019-2021 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 田嶋敦 (分担)「Y 染色体微小重複が男性不妊症に与える影響 - Y 染色体は微小欠失だけではない -」
- 2019-2020 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (B) 細道一善 (分担)「集学的な機能ゲノミクスによる希少 MODY の成因探索」
- 2019-2021 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (A) 細道一善 (分担)「横断的オミクス解析と全ゲノムシーケンスを駆使した疾患病態と組織特異性の解明」
- 2019-2021 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 田嶋敦 (分担)「日本人妊娠糖尿病における母子糖代謝に関わるゲノム・エピゲノム解析」
- 2019-2022 年 文部科学省科学研究費 国際共同研究加速 B 田嶋敦 (代表) 細道一善 (分担) 観音隆幸 (分担)「糖尿病人口急増地域における糖尿病発症リスクのゲノム解析：バングラデシュ調査研究」
- 2019-2023 年 AMED ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 細道一善 (分担)「遺伝統計学に基づく日本人集団のゲノム個別化医療の実装」
- 2020-2022 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 細道一善 (分担)「トロンボポエチン受容体作動薬ロミプロスチムの造血への影響と DNA 修復効果の検証」
- 2020-2021 年 文部科学省科学研究費 挑戦的研究 (萌芽) 細道一善 (代表)「個別化医療を目指したゲノムコホートにおける統合 HLA タイピング情報の有益性の検討」

- 2021-2022 年 文部科学省科学研究費 新学術領域研究 細道一善 (代表)「HLA ハプロタイプの多様性にもとづくヤポネシア人進化の解明」
- 2021-2023 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (B) 佐藤丈寛 (分担)「顔面形態関連遺伝子多型の探索および人類学的応用」
- 2021-2025 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (A) 佐藤丈寛 (分担)「原シルクロードの形成—中央アジア山岳地帯の初期開発史に関する総合研究—」
- 2021-2025 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 細道一善 (分担)「免疫チェックポイント阻害薬の治療有効性・抵抗性の要因評価～宿主腫瘍 HLA 環境解析」

その他

- 2016-2018 年 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所「共同研究 (A1)」細道一善 (代表)「HLA-omics に基づく薬剤副作用予防診断システムの構築」
- 2017-2018 年 受託研究 日本自動車研究所 田嶋敦「ディーゼル排気粒子を処置したヒト肺胞上皮細胞の DNA メチル化解析」
- 2018 年 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所「研究会」田嶋敦「DNA から見たヒトの進化」
- 2018 年 受託事業 JICA・日墨戦略的グローバル・パートナーシップ 田嶋敦
- 2018-2019 年 金沢大学 戦略的研究経費 (法人主導型) 田嶋敦 (プロジェクトリーダー)「機械学習を用いた医療関連ビッグデータ解析研究：多目的コホート統合ビッグデータを用いた超スマート医療実現化プロジェクト」
- 2019 年 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所「共同研究 (A)」細道一善 (代表)「機能的 KIR 遺伝子群解析による NK 細胞活性調節システムの解明」
- 2020-2021 年 金沢大学附属病院 基盤研究経費部局主導型研究課題 田嶋敦 (担当教員) 観音隆幸 (協力教員)「域内融合を基として、機械学習を用いた医療関連情報の解析とデータサイエンス人材の育成」

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

免疫学

Immunology

沿革

2015年に分野改編により新設され、初代教授として世界トップレベル研究拠点（WPI）大阪大学免疫学フロンティア研究センターの独立准教授であった華山力成が着任した。同時に先進予防医学研究センターにおいて免疫・マイクロバイオーム部門を担当する。更に、2017年にWPI採択により発足したナノ生命科学研究所の基幹分野を担当する。

教育

○**博士課程**：先進予防医学研究科を専任として、医薬保健学総合研究科医学専攻、新学術創成研究科ナノ生命科学専攻を兼担している。先進予防医学研究科では「課題研究」「研究実践レポート」「特別研究I・II」「研究デベロップメントI」、医薬保健学総合研究科では「免疫生体防御学特論」「メディカルサイエンスセミナー」、新学術創成研究科では「ナノ生命科学特論」の講義・演習を担当している。特に、分野開設科目「免疫生体防御学特論」では、毎週1回のジャーナルクラブで最新の医学研究に触れ、その研究の背景・方法・結果を深く掘り下げた指導を行っている。

○**修士・博士前期課程**：医薬保健学総合研究科医科学専攻において「予防医学概論」、新学術創成研究科ナノ生命科学専攻において「生命科学探求」の講義を分担している。

○**卓越大学院**：2019年に文部科学省の大学院拠点形成事業に採択され、「ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム」の総括コーディネーターを担当している。理系4研究科の大学院生を対象に、民間企業・欧米大学との連携を通して、「ナノレベルでの理解・制御による革新的予防・診断・治療法の創出を担い、人類の健康基盤構築のためのイノベーションを起こしうる人材」の育成を進めている。

○**医学類**：1年次の「アカデミックスキル」を分担し、最新医学の講義および学生主体型学習の指導を行っている。2年次の「免疫学」および3年次の「免疫学実習」を担当し、英語教材を用いた国際基準の教育を進めている。また、十全医学会学術集会において、主に3・4年次の学生を対象に、日本トップレベルの研究者による講演会を開催し、活発な質疑応答の機会を設けている。3年次の「基礎配属」及び6年次の「応用基礎配属」を担当するとともに、MRTプログラムで医学研究に意欲のある学生を数多く受け入れている。

○**医薬科学類**：2021年に本学類が新設されたことに伴い、専任教員として運営にあたっている。1年次共通課程における「アカデミックスキル」「医薬科学研究者入門」、2年次生命医科学コースにおける「医薬科学英語II」「医薬科学基礎ローテーション実習」「免疫学」を担当している。

研究

細胞外小胞エクソソームの機能解明と創薬技術開発に取り組んでいる。エクソソームは脂質二重膜で囲まれた膜小胞で、分泌細胞由来の膜蛋白質と細胞質成分で構成されている。これらの構成成分は細胞・疾患ごとに異なる為、血液や尿などの体液から採取したエクソソームは、病気の早期発見や予後診断のバイオマーカーとして期待されている。一方、エクソソームには、その標的細胞に分泌細胞由来の分子を運搬する機能が見出されている。例えば、免疫細胞由来エクソソームには抗原/MHC複合体が含まれており、免疫細胞間での抗原情報の伝達や、免疫細胞の活性化・不活性化など様々な免疫応答を制御する可能性が示されている。更に近年、エクソソームには、分泌細胞由来のmRNAやmicroRNAが存在することが明らかとなり、細胞間の遺伝子発現情報の交換に関与する可能性が示されている。このようにエクソソームには細胞間の情報伝達メッセンジャーとして、多くの重要な機能があるが、その研究はまだ始まったばかりであり、今後大きな発展が期待される研究分野である。そこで我々は、最先端の解析技術を用いて、新たな情報伝達ネットワークを担うエクソソームの生理・病態生理機能に取り組んでいる。特に、エクソソームを介した免疫制御や神経変性、癌進展などの分子機構を解明し、これらの疾患の病態解明に貢献することを目標にしている。また、エクソソームの高純度精製法や高感度定量法、機能改変法などの技術確立により、エクソソームを用いた革新的予防・診断・治療法の開発を目指している。

主な研究成果

- 2018年には、血中に多量に存在する善玉アディポサイトカインであるアディポネクチンが、細胞内にてエクソソーム産生を促進し細胞外に放出するメカニズムを発見した。アディポネクチンによる各種臓器保護作用をエクソソームが担う可能性を見出した。(JCI Insight. 2018; 3(8):e99680)
- 2020年には、神経膠腫から分泌されたエクソソームに含まれる WT1 が、腫瘍周囲のミクログリアに送達され、ミクログリア内の遺伝子発現を調整することで、血管新生を促進することを示した。今後、神経膠腫の早期発見や予後診断、新たな治療法の開発へと発展することが期待される。(Carcinogenesis. 2020; 41(9):1238-1245)
- 2021年には、骨肉腫が分泌するエクソソームが、miRNA146a-5p を腫瘍周囲の前破骨細胞へと送達することで破骨細胞への分化を阻害し、腫瘍が浸潤・転移を起こしやすい環境を構築することを見いだした。エクソソームの産生を抑えることで、腫瘍の浸潤・転移を阻止できる可能性を示した。(Front Oncol. 2021; 11:667109)

研究内容のキーワード：エクソソーム, 細胞外小胞, 自己炎症, 神経変性, がん進展

*

教員リスト

教授：華山 力成
 准教授：山野 友義
 准教授：平安 恒幸 (先進予防医学研究センター)
 助教：河原 裕憲
 特任助教：吉田 孟史

大学院学生数

医学博士課程：9名
 修士課程：4名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	3 (2)
2019年	4 (2)
2020年	4 (2)
2021年	8 (3)
計	19 (9)

1) Obata Y, Hanayama R, Shimomura I, et al. Adiponectin/T-cadherin system enhances exosome biogenesis and decreases cellular ceramides by exosomal release. JCI Insight. 2018; 3(8):e99680.

2) Kawahara H, Hanayama R. The role of exosomes/extracellular vesicles in neural signal transduction. Biol Pharm Bull. 2018; 41(8):1119-1125.

3) Miyatake Y, Yamano T, Hanayama R. Myoferlin-mediated lysosomal exocytosis regulates cytotoxicity by phagocytes. J Immunol. 2018; 201(10):3051-3057.

4) Okada H, Hanayama R, Yamagishi M, et al. Function and immunogenicity of gene-corrected iPSC-derived hepatocyte-like cells in restoring low density lipoprotein uptake in homozygous familial hypercholesterolemia. Sci Rep. 2019; (1):4695.

5) Yamano T, Hanayama R, Filipp D, et al. Aire-expressing ILC3-like cells in the lymph node display potent APC features. J Exp Med. 2019; 216(5):1027-1037.

6) Bahrini I, Hanayama R. Development of a method that delivers drugs to enveloped viruses. Biol Pharm Bull. 2019; 42(6):977-981.

7) Shimagaki T, Hanayama R, Kanto T, et al. Serum milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. Sci Rep. 2019; 9(1):15788.

8) Nozato Y, Hanayama R, Rakugi H, et al. Novel properties of myoferlin in glucose metabolism via pathways involving modulation of adipose functions. FASEB J. 2020; 34(2):2792-2811.

9) Tsutsui T, Nakada M, Hanayama R, et al. Glioma-derived extracellular vesicles promote tumor progression by conveying WT1. Carcinogenesis. 2020; 41(9):1238-1245.

10) Lim KS, Hanayama R, Wong RW, et al. High-speed AFM reveals molecular dynamic of human influenza A hemagglutinin and its interaction with exosomes. Nano Lett. 2020; 20(9):6320-6328.

11) Wang R, Hanayama R, Yano S, et al. Transient IGF-1R Inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing EGFR mutated lung cancers. Nat Commun. 2020; 11(1):4607.

12) Hanayama R. Emerging roles of extracellular vesicles in physiology and disease. J Biochem. 2021; 169(2):135-138.

13) Nguyen TD, Miyatake Y, Hanayama R, et al. Tumor-secreted proliferin-1 regulates adipogenesis and lipolysis in cachexia. Int J Cancer. 2021; 148(8):1982-1992.

14) Hirayasu K, Sun J, Hanayama R, et al. Characterization of LILRB3 and LILRA6 allelic variants in the Japanese population. J Hum Genet. 2021; 66(7):739-748.

15) Baba T, Hanayama R, Mukaida N, et al. Cytoplasmic DNA accumulation preferentially triggers cell death of myeloid leukemia cells by interacting with intracellular DNA sensing pathway. Cell Death Dis. 2021; 12(4):322.

第2章 各研究分野別概要及び業績

16) Yurtsever A, Hanayama R, Fukuma T, et al. Structural and mechanical characteristics of exosomes from osteosarcoma cells explored by 3D-atomic force microscopy. *Nanoscale*. 2021; 13(13):6661-6677.

17) Araki Y, Tsuchiya H, Hanayama R, et al. Osteosarcoma-derived small extracellular vesicles enhance tumour metastasis by suppressing osteoclastogenesis. *Front Oncol*. 2021; 11:667109.

18) Ma Y, Yoshida T, Hanayama R, et al. Identification of small compounds regulating the secretion of extracellular vesicles via a TIM4-affinity ELISA. *Sci Rep*. 2021; 11(1):13471.

19) Lim KS, Hanayama R, Wong RW, et al. Millisecond dynamic of SARS-CoV-2 spike and its interaction with ACE2 receptor and small extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2021; 10(14):e12170.

*

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	1 (0)	5 (3)	0 (0)	6 (3)
2019年	1 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (1)
2020年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
2021年	2 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (1)
計	4 (0)	8 (5)	0 (0)	12 (5)

- 華山力成 研究開発の俯瞰報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野（2019年）（科学技術振興機構 研究開発戦略センター）細胞外微粒子・エクソソーム 2019; 211-227.
- 華山力成 エクソソーム研究の動向 医学のあゆみ（医歯薬出版）2020; 272:287-291.
- 長谷部芳典, 山野友義, 華山力成 T細胞免疫寛容におけるエクソソームの役割 臨床免疫・アレルギー科（科学評論社）2021; 75(5):565-569.
- 吉田孟史, 華山力成 実験医学別冊 次世代フローサイトメトリー活用スタンダード（清田純, 山本拓也 編, 羊土社）第3章 フローサイトメーターを用いたエクソソームの解析 2021; 292-297.
- 華山力成 実験医学増刊 EVs 細胞外小胞の生物学（中野明彦, 吉森保, 華山力成 編, 羊土社）概論：過熱する細胞外小胞研究 2021; 39(20):2-8.

主催学会

- 2018年度 金沢大学十全医学会学術集会（会長：太田哲生教授）「人工知能とロボット技術」2018年6月
- 2019年度 金沢大学十全医学会学術集会（会長：土屋弘行教授）「細胞の品質管理」2019年6月
- 2021年度 金沢大学十全医学会学術集会（会長：土屋弘行教授）「生体リズム・睡眠研究の最前線」2021年6月

研究誌の発行

- Scientific Reports 華山力成（Editorial Board）
- Journal of Biochemistry 華山力成（Associate Editor）

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	1 (0)	5 (0)	8 (0)	7 (2)	21 (2)
2019年	5 (0)	0 (0)	10 (0)	8 (6)	23 (6)
2020年	1 (0)	1 (0)	7 (0)	3 (1)	12 (1)
2021年	3 (0)	1 (0)	9 (0)	7 (5)	20 (5)
計	10 (0)	7 (0)	34 (0)	25 (14)	76 (14)

共同研究

- 脳・脊髄機能制御学（中田光俊教授）悪性脳腫瘍由来エクソソームの機能解析
- 整形外科学（土屋弘行教授）骨肉腫由来エクソソームの機能解析
- 脳老化・神経病態学（山田正仁教授）神経変性疾患におけるエクソソームの役割
- 公衆衛生学（中村裕之教授）気管支喘息症とエクソソームの関係
- 理工学域（瀬戸章文教授）対微粒子応答の相互作用の解析
- ナノ生命科学研究所（福間剛士教授）AFMによるエクソソーム微細構造の解析
- ナノ生命科学研究所（Richard Wong 教授）エクソソームを用いたウイルス感染機構
- 大阪大学内分泌・代謝内科学（下村伊一郎教授）代謝系におけるエクソソームの役割
- 大阪大学老年高血圧内科（樂木宏実教授）リソソーム開口放出による病態の解析
- 大阪大学神経内科学（望月秀樹教授）エクソソームによる脳内炎症の解析

科学研究費

- 2018-2023年度 JST 戦略的創造研究推進事業 CREST「細胞外微粒子」華山力成（代表）「微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御」
- 2018-2021年度 AMED 革新的先端研究開発支援事業 PRIME 平安恒幸（代表）「免疫逃避機構に着目した宿主細菌相互作用の解明」
- 2019-2023年度 AMED 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業 華山力成（代表）「人工エクソソームを用いた革新的免疫制御法の開発」
- 2019-2022年度 科学研究費補助金 基盤研究（B）華山力成（代表）「マクロファージの異常活性化による血球貪食機構の解明」

- 2019-2021 年度 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 華山力成 (代表)「神経回路再構築におけるエクソソームの機能の解明」
- 2019-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 平安恒幸 (代表)「免疫抑制化レセプターに着目した微生物叢と宿主の共生および疾患発症メカニズムの解明」
- 2019-2020 年度 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 平安恒幸 (代表)「NK 細胞レセプターを介した腫瘍の免疫逃避機構の解明」
- 2019-2022 年度 JST 戦略的創造研究推進事業 さきがけ「細胞外微粒子」山野友義 (代表)「T 細胞分化における細胞外小胞の役割とその応用」
- 2021-2023 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山野友義 (代表)「胸腺における 3 型自然リンパ球の抗原提示細胞としての役割解明」
- 2021-2023 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 吉田孟史 (代表)「フローサイトメトリーを用いた細胞外小胞の 1 粒子解析」
- 2018-2020 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 華山力成 (分担)「肥満に伴う脂肪炎症でのマクロファージのリソソーム関連分子 myoferlin の機能：代表 鷹見洋一」
- 2018-2020 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 華山力成 (分担)「悪性神経膠腫由来のエクソソームを介したミクログリアによる微小環境整備の解明：代表 中田光俊」
- 2019-2022 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 華山力成 (分担)「環境中化学物質による気管支喘息症の中心的役割としてのエクソソームとその miRNA：代表 中村裕之」

その他

研究助成金

- 2018 年度 (財) 武田科学振興財団 医学系研究助成 山野友義 (代表)「胸腺における 3 型自然リンパ球の役割の解明」
- 2018 年度 (財) 内藤記念科学振興財団 内藤記念科学奨励金 平安恒幸 (代表)「疾患感受性レセプターに着目した疾患発症メカニズムの解明」
- 2019 年度 北陸銀行 若手研究者助成金 山野友義 (代表)「胸腺に存在するマクロファージの自己免疫寛容における役割解明」
- 2019 年度 (財) 持田記念医学薬学振興財団 研究助成金 山野友義 (代表)「新規に同定した Aire を発現する胸腺抗原提示細胞の解析」

- 2019 年度 北陸銀行 若手研究者助成金 平安恒幸 (代表)「白血球レセプター複合体を介した免疫応答メカニズムの解明」
- 2021 年度 (財) 武田科学振興財団 医学系研究継続助成 山野友義 (代表)「胸腺における 3 型自然リンパ球の役割の解明」
- 2021 年度 (財) かなえ医薬振興財団 研究助成 山野友義 (代表)「デザイナー細胞による免疫制御法の開発」
- 2021 年度 (財) MSD 生命科学財団 研究助成 山野友義 (代表)「人工ナノ粒子によるがん免疫増強法の開発」

受託研究

- (株) 富士フイルム和光純薬
- (株) 日産化学工業
- (株) 大日本住友製薬
- (株) H.U.

学術賞

- 2019 年 金沢大学功労表彰 (華山力成)
- 2019 年 文部科学大臣表彰若手科学者賞 (平安恒幸)
- 2020 年 第 48 回 日本免疫学会ベストプレゼンテーション賞 (山野友義)
- 2021 年 第 1 回 日本生化学会 JB 審査員賞 (華山力成)

特許

- Tim タンパク質結合担体, 当該担体を用いた細胞外膜小胞及びウイルスの取得方法, 除去方法, 検出方法並びに当該担体を含むキット：特許 6824742, US10794899 等
- 細胞外小胞の分泌を抑制するための組成物：WO2020-138266
- 細胞外小胞の分泌を促進するための組成物：WO2020-204161
- 骨腫瘍の予後診断方法又は予後診断補助方法：特願 2021-77371
- 抗原提示細胞外小胞, それを含む組成物, 及びそれらを製造するための方法：WO2021-172595
- 免疫制御分子を同時発現させた抗原提示細胞を作成するための mRNA 組成物：WO2021-172596

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

システム生物学

System Biology

沿革

内科学第一講座は明治16年の内科学教室開設を起源とし、昭和30年金沢大学大学院医学研究科・内科系専攻・内科学第一講座が設置された。2004年に第18代となる金子周一教授を迎え、2006年に教室名を「恒常性制御学」、2016年に「システム生物学」に変更した。健康と疾病を人体におけるシステム制御機構の維持とその破綻と捉え、4つの研究室がそれぞれ協力し合い、“システムの制御”を目標に研究を進めていく体制となった。

“システム生物学”研究分野の目指すところを示す。遺伝子研究の進歩によって個体が有している遺伝子異常と遺伝病との関連が明らかにされてきた。加えて、ヒトゲノムやSNP (single nucleotide polymorphism) と疾病との関連が注目され、国内外で多数の研究が進められている。しかし、日常に遭遇する多くの疾病は、生まれ持った遺伝子によって引き起こされるだけでなく、生まれついてからの環境や習慣によって引き起こされることがわかっている。化学物質、ウイルスなど生活環境の影響に加えて、アルコール、たばこ、さらには飽食、運動不足といった個人の生活習慣と、がん、糖尿病、高血圧症、高脂血症、肥満症といった21世紀の疾病との密接な関連が明らかにされている。本来、生物は外部環境の変化に対応して、生体の恒常性を保つように進化し形成されている。この観点からすると、21世紀の疾病の多くはヒトが環境の変化に対応できない恒常性の破綻状態にあるととらえることができる。そこで、本教室ではこの恒常性破綻に至る生物学上のシステムを明らかにし、その制御を目指している。

2019年4月に内科再編が行われ、それに伴い各研究室は「医薬保健学総合研究科 内科系医学領域 内分泌・代謝内科学 (旧第一研究室)、消化器内科学 (旧第二研究室)、腎臓内科学 (旧第三研究室)、循環器内科学 (旧第四研究室)」へと再編されている。この内科再編に伴い、各研究室は「内分泌・代謝内科学、消化器内科学、腎臓内科学、循環器内科学」へと再編された。内科再編後の内分泌・代謝領域、腎臓領域、循環器領域の研究・診療実績に関しては、各講座の項目も参照いただきたい。本稿では、内科再編後の消化器内科領域の教育・研究・診療実績を中心に記載する。

教育

医学博士課程：1) 糖尿病・内分泌代謝、2) 消化器、3) 腎臓・高血圧・膠原病、4) 循環器の4つの研究室・臨床グループが臨床研究および臨床に基盤をおいた基礎研究を進めており、その中で大学院生がひとつのテーマを担当し、研究指導医の教育のもと、研究を進めている。研究室毎に定期的に検討会や抄読会を行っている他、サブグループにわかれた研究ミーティングを頻回に実施している。

修士課程：「内科学概論」の講義を分担している。

医学類：臨床医学「栄養・消化器」「腫瘍」、臨床診断の基本「基本的臨床手技実習」、BSL「内科学臨床実習」などを中心に担当してきた。

研究

糖尿病・内分泌代謝、消化器、腎臓・高血圧・膠原病、循環器の4つのグループにて研究を行ってきた。研究室相互間での協力研究も精力的に推し進めている。2019年4月の内科再編に伴い、各研究グループは「内分泌・代謝内科学、消化器内科学、腎臓内科学、循環器内科学」へと再編されている。内科再編後の内分泌・代謝領域、腎臓領域、循環器領域の研究実績に関しては、各講座の研究項目も参照いただきたい。本稿では、内科再編後の消化器内科領域の研究実績を中心に記載する。

1) B型肝炎ウイルスの複製制御、C型肝炎ウイルスの発がんに関わる研究

AMEDの「B型肝炎ウイルスの排除にむけた新規治療法の開発」の支援をうけ、B型肝炎ウイルスのcccDNAをターゲットとした創薬開発研究を行っている。またC型肝炎からの肝発癌阻止にかかわる研究も遂行している。

2) NASH の病態進展を抑制する研究

NASH の線維化を抑制する新規分子による創薬開発研究を行っている。また、AMED の「肝類洞内皮のバリア破綻と生活習慣病に起因する非 B 非 C 型肝炎・肝がん発症機序の解明」の支援をうけ、動物モデルを用いたシングルセル解析による NASH の病態を解析し、新たな類洞内皮細胞機能を明らかにした。

3) 免疫チェックポイント製剤 (ICI) の有効性を高める治療法の開発

AMED の「C 型慢性肝炎からの肝発がんを予防する研究治療法の開発」や「肝がん微小環境の研究基盤の確立と新規免疫治療標的の探索」の支援をうけ、ICI の有効性を高める腫瘍側の治療ターゲットの同定を目指している。

4) 新規再生因子による肝疾患治療に関する研究

心筋梗塞後の心筋再生に重要な機能未知の分泌蛋白を創薬開発候補分子について、海外大手製薬企業と共同研究契約を行い、肝疾患に対する治療薬の可能性を検討している。

5) 肝発癌予測研究

ラミニン γ 2 単鎖が新たな肝癌マーカー、遠隔転移を制御する癌幹細胞マーカーであることを示し、肝癌治療後の遠隔転移予測となる可能性を見出した。肝癌分子分類への応用、実臨床での測定系を確立し、ベトナムとの国際共同臨床試験や高悪性度膵癌診断への応用に向け、研究を進めている。

6) 腸内細菌研究

肥満、NASH、糖尿病、膵癌、IBD の腸内細菌叢の解析をテーマに研究を行い、一部は介入臨床試験も行った。また腸内細菌との関係性に基づく肝癌の新たな発癌マーカーの確立も目指している。

7) 血液の遺伝子発現変化に反映される癌に対する反応検出による診断薬開発研究

医師主導臨床性能試験「血液 mRNA 測定による膵癌診断薬の実用化研究」の成績をまとめ、キットの実用化にむけ当局へ申請・審査中である。

研究内容のキーワード：恒常性、ウイルス、代謝、発がん、がん免疫、再生医学

診療

金沢大学附属病院内科のうち、内分泌・代謝内科、消化器内科、腎臓内科、リウマチ膠原病内科、循環器内科を担当してきた。さらに血液浄化療法部、光学医療診療部、中央検査部、救急部、集中治療室、感染制御部、医療安全管理部、先端医療開発センターなどのスタッフとして各科と連携した診療を行ってきた。また、関連病院と連携し、多施設共同研究も積極的に実施してきた。

本稿では、内科再編後の消化器内科領域の診療実績を中心に以下記載する。

ウイルス肝炎、肝細胞がんに加えて、近年増加傾向にある膵がん、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) をはじめとする代謝性疾患、原発性胆汁性胆管炎・自己免疫性肝炎を含む自己免疫性の肝疾患、クローン病・潰瘍性大腸炎に代表される炎症性腸疾患、内視鏡治療の適応である早期食道癌・胃癌・大腸癌を中心に、広く消化器疾患を対象に診療を行っている。

肝細胞癌に対して低侵襲なラジオ波焼灼療法 (RFA) は全国有数の実績を重ねている。また近年進行肝細胞癌に対する分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬などの薬物療法の進歩もめざましく、国内向け治療ガイドラインの作成、国際共同治験、無作為コントロール試験を施行している。肝疾患専門医療機関として石川県における B 型 / C 型肝炎ウイルス患者の診療連携を促進し、効率的な抗ウイルス療法の導入や、肝癌の早期発見・治療につなげる地域毎の取り組みにて、全国的にも肝炎対策に先進的な県として知られるようになった。また WHO コラボレーティングセンター「WHO Collaborating Center for Chronic Hepatitis and Liver Cancer」として、グローバル課題でもある肝炎対策にも取り組んできた。また非代償性肝硬変や劇症肝炎に続く肝不全に関しては、肝臓センターが中心となり、血漿交換、生体肝移植、死体肝移植に関連する診療科と連携して行い、予後の改善を目指している。

胆道、膵臓疾患において、従来、早期発見が困難であった胆道癌や膵癌では、CTやMRIの解像度の向上に加え、超音波内視鏡や胆道鏡、IDUSの登場により、膵腫瘍の穿刺吸引生検（FNA）や胆管腫瘍の直視下観察・生検が可能となった。また化学療法でも膵癌に対する nab-パクリタキセル、FOLFIRINOX、胆道癌に対する GCS 療法などの新しいレジメンの登場に加え、ゲノム異常に基づく分子標的薬の開発が進み、FGFR2 融合遺伝子に対する FGFR 阻害剤である Pemigatinib にて、予後が改善した。さらに超音波内視鏡下での胆道ドレナージや膵嚢胞ドレナージも開発され、消化器内科医が診断・治療する疾患、病態は拡大し続けている。

消化管領域では、拡大内視鏡と NBI を代表とする特殊光を組み合わせた内視鏡観察により、食道、胃、大腸および咽頭の質的診断能が向上し、生検に依存していた内視鏡診断が大きく変化した。消化管原発の癌に関しては、早期の食道、胃、大腸腫瘍に対して、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の導入により内視鏡で一括切除を行っている。炎症性腸疾患センターでは、全腸管を対象とする病変に対してカプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡が導入され、これまで見落とされてきた小腸の炎症、潰瘍、腫瘍、出血病変が多く発見されることとなり、消化管診療における新たなパラダイムシフトが起こっている。炎症性腸疾患に対して副腎皮質ステロイドとサラゾピリンしか治療薬がなかった時期を経て、新規のアミノサリチル酸製剤が登場し、2000 年以降、白血球除去療法や免疫調整剤、さらに複数の生物学製剤へと治療の選択肢が増え、それに伴い治療目標も症状緩和、手術回避から、粘膜治癒、長期寛解維持へと移行してきており、患者の QOL は大きく改善した。

*

教員リスト

教授：金子 周一（～2022 年 3 月）
 山下 太郎（2022 年 9 月～）
 准教授：水腰英四郎
 講師：荒井 邦明
 助教：山田 真也、飯田 宗穂、丹尾 幸樹
 関 晃裕、中河 秀俊

大学院学生数

医学博士課程：38 名
 修士課程：0 名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018 年	42（9）
2019 年	44（7）
2020 年	32（10）
2021 年	26（8）
計	144（34）

Publication List

- Shirasaki T, Murai K, Honda M, et al. Establishment of liver tumor cell lines from atherogenic and high fat diet fed hepatitis C virus transgenic mice. *Sci Rep* 2021; 11(1):13021.
- Ishida K, Seki A, Kawaguchi K, et al. Restorative effect of adipose tissue-derived stem cells on impaired hepatocytes through Notch signaling in non-alcoholic steatohepatitis mice. *Stem Cell Res* 2021;54:102425.
- Sakai Y, S Fukunishi, M Takamura, et al. Clinical trial of autologous adipose tissue-derived regenerative (stem) cells therapy for exploration of its

safety and efficacy. *Regen Ther* 2021;18:97-101.

4. Yamamura Y, Furuichi K, Murakawa Y, et al. Identification of candidate PAX2-regulated genes implicated in human kidney development. *Sci Rep* 2021; 11(1):9123.
5. Makiishi S, Furuichi K, Yamamura Y, et al. Carnitine/organic cation transporter 1 precipitates the progression of interstitial fibrosis through oxidative stress in diabetic nephropathy in mice. *Sci Rep* 2021;11(1): 9093.
6. Uematsu T, Tsuchiya T, Kobayashi N, et al. Mint3 depletion-mediated glycolytic and oxidative alterations promote pyroptosis and prevent the spread of *Listeria monocytogenes* infection in macrophages. *Cell Death Dis* 2021;12(4):404.
7. H Chen, Nio N, Yamashita T, et al. BMP9-ID1 signaling promotes EpCAM-positive cancer stem cell properties in hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol* 2021;15(8):2203-2218.
8. Yamashita T, Kaneko S. Liver cancer stem cells: Recent progress in basic and clinical research. *Regen Ther* 2021;17:34-37.
9. Itakura J, Kurosaki M, Setoyama H, et al. Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol* 2021;56(5):470-478.
10. Kida A, Mizukoshi E, Kido H, et al. The characteristics of the immune cell profiles in peripheral blood in cholangiocarcinoma patients. *Hepatol Int* 2021;15(3):695-706.
11. Yamashita T, Koshikawa N, Shimakami T, et al. Serum laminin γ 2 monomer as a novel diagnostic and predictive biomarker for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2021; 74(2):760-775.

12. Hayashi T, Asahina Y, Nakanishi H, et al. Evaluation of the efficacy and safety of salvage photodynamic therapy by talaporfin sodium for cervical esophageal cancers and lesions larger than 3 cm. *Esophagus* 2021; 18(3):645-654.
13. Nagashimada M, Sawamoto K, Y Ni, et al. CX3CL1-CX3CR1 signalling deficiency exacerbates obesity-induced inflammation and insulin resistance in male mice. *Endocrinology* 2021;162(6):bqab064.
14. Okanoue T, Shima T, Mitsumoto Y, et al. Artificial intelligence/neural network system for the screening of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2021;51(5):554-569.
15. Shimizu Y, Sunagozaka H, Yamagata K, et al. Lenvatinib-induced tumor lysis syndrome in a patient with advanced hepatocellular carcinoma: a case report. *Clin J Gastroenterol* 2021;14(2):645-649.
16. Hasan N, Nagata N, Morishige JI, et al. Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant thermogenesis impairment in mice. *Mol Metab* 2021;49:101202.
17. Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, et al. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2021;56(3):261-273.
18. Goten C, Usui S, Takashima SI, et al. Circulating nerve growth factor receptor positive cells are associated with severity and prognosis of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2021;11(1):2045894021990525.
19. Isobe Y, Asakura H, Tsujiguchi H, et al. Alcohol Intake Is Associated With Elevated Serum Levels of Selenium and Selenoprotein P in Humans. *Front Nutr* 2021;8:633703.
20. Hashimoto S, Shirasaki T, Yamashita T, et al. DOCK11 and DENND2A play pivotal roles in the maintenance of hepatitis B virus in host cells. *PLoS One* 2021;16(2):e0246313.
21. Yanagi M, Komura T, Kagaya T, et al. A case of refractory pouchitis complicated by cytomegalovirus infection requiring administration of ganciclovir and infliximab. *Clin J Gastroenterol* 2021;14(1):181-186.
22. Terashima T, Yamashita T, Takata N, et al. Safety and efficacy of sorafenib followed by regorafenib or lenvatinib in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2021;51(2):190-200.
23. Komura T, Kagaya T, Orita N, et al. Imaging features and pathological evaluation by EUS-FNA enable conservative management in patient of lymphoepithelial cyst of the pancreas: a case report. *Clin J Gastroenterol* 2021;14(1):370-374.
24. Kumai T, Mizukoshi E, Hashiba T, et al. Effect of adoptive T-cell immunotherapy on immunological parameters and prognosis in patients with advanced pancreatic cancer. *Cytotherapy* 2021;23(2):137-145.
25. Ikeda S, Kudo M, Izumi N, et al. Cost-Effectiveness of Lenvatinib in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinomas in Japan: An Analysis Using Data From Japanese Patients in the REFLECT Trial. *Value Health Reg Issues* 2021;24:82-89.
26. Takata N, Ishii KA, Takayama H, et al. LECT2 as a hepatokine links liver steatosis to inflammation via activating tissue macrophages in NASH. *Sci Rep* 2021;11(1):555.
27. Kitabayashi J, Shirasaki T, Shimakami T, et al. Upregulation of the Long Non-Coding RNA HULC by Hepatitis C Virus and its Regulation of Viral Replication. *J Infect Dis* 2020;jiaa325.
28. Sakai Y, Arie H, Y Ni, et al. Lactobacillus pentosus strain S-PT84 improves steatohepatitis by maintaining gut permeability. *J Endocrinol* 2020 ;247(2):169-181.
29. TTB Ho, A Nasti, Seki A, et al. Combination of gemcitabine and anti-PD-1 antibody enhances the anticancer effect of M1 macrophages and the Th1 response in a murine model of pancreatic cancer liver metastasis. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e001367.
30. Yamashima Y, Ota T, Mizukoshi E, et al. Intake of ω -6 Polyunsaturated Fatty Acid-Rich Vegetable Oils and Risk of Lifestyle Diseases. *Adv Nutr* 2020;11(6):1489-1509.
31. Sugimoto S, Terashima T, Yamashita T, et al. Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic melanoma treated with nivolumab. *Clin J Gastroenterol* 2020;13(5):935-939.
32. Terashima T, Honda M, Toyama T, et al. IL-28B variant as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(10):1813-1820.
33. Sakai Y, G Chen, Y Ni, et al. DPP-4 inhibition with anagliptin reduces lipotoxicity-induced insulin resistance and steatohepatitis in male mice. *Endocrinology* 2020;161(10):bqaa139.
34. Kanamori A, Matsubara D, Saitoh Y, et al. Mint3 depletion restricts tumor malignancy of pancreatic cancer cells by decreasing SKP2 expression via HIF-1. *Oncogene* 2020;39(39):6218-6230.
35. RS Finn, Ikeda M, AX Zhu, et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2960-2970.
36. Suda T, Takatori H, Hayashi T, et al. Investigation of Thrombosis Volume, Anticoagulants, and Recurrence Factors in Portal Vein Thrombosis with Cirrhosis. *Life (Basel)* 2020;10(9):177.
37. Ueshima K, Ogasawara S, Ikeda M, et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy versus Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular

Carcinoma. *Liver Cancer* 2020;9(5):583-595.

38. Komura T, Kagaya T, Takayama H, et al. Clinical Features and Dynamics of T Cells-Related Markers in Immunocompetent Patients with Cytomegalovirus Hepatitis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020;2020:8874620.

39. Miyake T, Sakai N, Tamai A, et al. Trehalose ameliorates peritoneal fibrosis by promoting Snail degradation and inhibiting mesothelial-to-mesenchymal transition in mesothelial cells. *Sci Rep* 2020;10(1):14292.

40. Suda T, Kitamura K, Kaneko S. Peripancreatic Fluid Collection Complicated by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration. *ACG Case Rep J* 2020;7(7): e00432.

41. Miura M, Mizukoshi E, Hashiba T, et al. Effects of adaptive immune cell therapy on the immune cell profile in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Med* 2020;9(14):4907-4917.

42. Terashima T, Yamashita T, Takata N, et al. Comparative analysis of liver functional reserve during lenvatinib and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2020;50(7):871-884.

43. Kitahara M, Mizukoshi E, Terashima T, et al. Safety and Long-Term Outcome of Intratumoral Injection of OK432-Stimulated Dendritic Cells for Hepatocellular Carcinomas After Radiofrequency Ablation. *Transl Oncol* 2020;13(7):100777.

44. Seike T, Komura T, Shimizu Y, et al. The Serum Mac-2-binding Protein Glycosylation Isomer Dynamics in Acute Liver Injury. *Intern Med* 59(13):1581-1588, 2020.

45. Okabe Y, Murai H, Tokuhisa H, et al. Renal iodine 123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy relates to muscle sympathetic nervous activity in heart failure with reduced ejection fraction. *Auton Neurosci* 2020;226:102671.

46. Shimizu Y, Arai K, Yamashita T, et al. Direct-Acting Antiviral Agents Reduce the Risk of Malignant Transformation of Hepatobiliary Phase-Hypointense Nodule without Arterial Phase Hyperenhancement to Hepatocellular Carcinoma on Gd-EOB-DPTA-Enhanced Imaging in the Hepatitis C Virus-Infected Liver. *Liver Cancer* 2020;9(3):261-274.

47. Yoshino S, Matsui Y, Fukui Y, et al. EXOSC9 depletion attenuates P-body formation, stress resistance, and tumorigenicity of cancer cells. *Sci Rep* 2020;10: 9275.

48. Miyazawa M, Takatori H, Kawaguchi K, et al. Management of biliary stricture in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. *PLoS One* 2020;15(4):e0232089.

49. Seike T, Mizukoshi E, Yamada E, et al. Fatty acid-driven modifications in T-cell profiles in non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Gastroenterol* 2020;55(7):701-711.

50. Hashiba T, Yamashita T, Okada H, et al. Inactivation of Transcriptional Repressor Capicua Confers Sorafenib Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020;10(2):269-285.

51. Tamai T, Mizukoshi E, Kumagai M, et al. A novel α -fetoprotein-derived helper T-lymphocyte epitope with strong immunogenicity in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2020;10(1):4021.

52. Yasukawa M, Ando Y, Yamashita T, et al. CDK1 dependent phosphorylation of hTERT contributes to cancer progression. *Nat Commun* 2020;11(1):1557.

53. Sakai Y, Fukunishi S, Takamura M, et al. Regenerative Therapy for Liver Cirrhosis Based on Intrahepatic Arterial Infusion of Autologous Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Regenerative (Stem) Cells: Protocol for a Confirmatory Multicenter Uncontrolled Clinical Trial. *JMIR Res Protoc* 2020;9(3):e17904.

54. TTT Tran, Hara A, Kitagawa K, et al. Relationship between autoantibodies to erythropoietin receptor and renal outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Biomarkers* 2020;25(2):194-200.

55. Nomura A, Terashima T, Mizukoshi E, et al. Adjuvant Alpha-Fetoprotein-Derived Peptide After Transarterial Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma: Protocol for a Safety Study. *JMIR Res Protoc* 2020;9(2):e17082.

56. Takeshita Y, Kanamori T, Tanaka T, et al. Study Protocol for Pleiotropic Effects and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Versus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Ther* 2020;11(2):549-560.

57. Iwata Y, Satou K, Furuichi K, et al. Collagen adhesion gene is associated with bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Infect Dis* 2020;91:22-31.

58. Nishikawa T, Nagata N, Shimakami T, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. *Sci Rep* 2020;10(1):815.

59. Hayashi T, Takatori H, Horii R, et al. Danaparoid sodium-based anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis patients. *BMC Gastroenterol* 2019;19(1):217.

60. Nishitani N, Yoshida N, Tsuji S, et al. Optimal number of endoscopic biopsies for diagnosis of early gastric cancer. *Endosc Int Open* 2019;7(12):E1683-E1690.

61. Y Ni, F Zhuge, Nagashimada M, et al. Lycopene prevents the progression of lipotoxicity-induced nonalcoholic steatohepatitis by decreasing oxidative stress in mice. *Free Radic Biol Med* 2019;152:571-582.

62. G Chen, Y Ni, Nagata N, et al. Lycopene

Alleviates Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance by Regulating M1/M2 Status of Macrophages. *Mol Nutr Food Res* 2019;63(21):e1900602.

63. Isobe Y, Nakatsumi Y, Sugiyama Y, et al. Severity Indices for Obstructive Sleep Apnea Syndrome Reflecting Glycemic Control or Insulin Resistance. *Intern Med* 2019;58(22):3227-3234.

64. Iida N, Mizukoshi E, Yamashita T, et al. Overuse of antianaerobic drug is associated with poor postchemotherapy prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2019;145(10):2701-2711.

65. Seishima J, Iida N, Kitamura K, et al. Gut-derived *Enterococcus faecium* from ulcerative colitis patients promotes colitis in a genetically susceptible mouse host. *Genome Biol* 2019;20(1):252.

66. L Xu, Nagata N, G Chen, et al. Empagliflozin reverses obesity and insulin resistance through fat browning and alternative macrophage activation in mice fed a high-fat diet. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;7(1):e000783.

67. Terashima T, Umemoto K, Takahashi T, et al. Germline mutations in cancer-predisposition genes in patients with biliary tract cancer. *Oncotarget* 2019;10(57):5949-5957.

68. Yamada K, Mizukoshi E, Seike T, et al. Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34(10):1829-1835.

69. Chikata A, Kato T, Usuda K, et al. Coronary sinus catheter placement via left cubital vein for phrenic nerve stimulation during pulmonary vein isolation. *Heart Vessels* 2019;34(10):1710-1716.

70. Horii R, Honda M, Shirasaki T, et al. MicroRNA-10a Impairs Liver Metabolism in Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis Through Deregulation of the Circadian Clock Gene *Brain and Muscle Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like 1*. *Hepatol Commun* 2019;3(12):1687-1703.

71. Inoue O, Usui S, Takashima SI, et al. Diabetes impairs the angiogenic capacity of human adipose-derived stem cells by reducing the CD271+ subpopulation in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;517(2):369-375.

72. G Chen, Y Ni, Nagata N, et al. Pirfenidone prevents and reverses hepatic insulin resistance and steatohepatitis by polarizing M2 macrophages. *Lab Invest* 2019;99(9):1335-1348.

73. Yamato M, Sakai Y, Mochida H, et al. Adipose tissue-derived stem cells prevent fibrosis in murine steatohepatitis by suppressing IL-17-mediated inflammation. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34(8):1432-1440.

74. Ochi M, Toyama T, Ando M, et al. A case of secondary IgA nephropathy accompanied by psoriasis treated with secukinumab. *CEN Case Rep* 2019;8(3):200-204.

75. Yonejima A, Mizukoshi E, Tamai T, et al. Characteristics of impaired dendritic cell function in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2019;70(1):25-39.

76. Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, et al. Association of renal arteriosclerosis and hypertension with renal and cardiovascular outcomes in Japanese type 2 diabetes patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig* 2019;10(4):1041-1049.

77. Yasuda H, Iwata Y, Nakajima S, et al. Erythropoietin signal protected HUVEC from high glucose induced injury. *Nephrology (Carlton)* 2019;24(7):767-774.

78. Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, et al. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. *J Gastroenterol* 2019;54(6):558-570.

79. Kanno M, Kawaguchi K, Honda M, et al. Serum aldo-keto reductase family 1 member B10 predicts advanced liver fibrosis and fatal complications of nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2019;54(6):549-557.

80. Sako K, Furuichi K, Yamamura Y, et al. Association between the recurrence period of acute kidney injury and mortality: a single-centre retrospective observational study in Japan. *BMJ Open* 2019;9(6):e023259.

81. Mizukoshi E, Kaneko S. Immune cell therapy for hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):52.

82. Omura H, F Liu, Shimakami T, et al. Establishment and Characterization of a New Cell Line Permissive for Hepatitis C Virus Infection. *Sci Rep* 2019;9(1):7943.

83. Sakai N, G Bain, Furuichi K, et al. The involvement of autotaxin in renal interstitial fibrosis through regulation of fibroblast functions and induction of vascular leakage. *Sci Rep* 2019;9(1):7414.

84. Hidaka H, Izumi N, Aramaki T, et al. Subgroup analysis of efficacy and safety of orantinib in combination with TACE in Japanese HCC patients in a randomized phase III trial (ORIENTAL). *Med Oncol* 2019;36(6):52.

85. Takeshita Y, Kita Y, Kato KI, et al. Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2019;10(3):723-730.

86. Murai K, Honda M, Shirasaki T, et al. Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity. *Cell Host Microbe* 2019;25(4):588-601.

87. Sakai Y, Honda M, Matsui S, et al. Development of novel diagnostic system for pancreatic cancer, including early stages, measuring mRNA of whole blood cells. *Cancer Sci* 2019;110(4):1364-1388.

88. Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, et al. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *J Gastroenterol* 2019;54(4):367-376.
89. Seike T, Komura T, Shimizu Y, et al. A case of chronic pancreatitis exacerbation associated with pancreatic arteriovenous malformation: a case report and literature review. *Clin J Gastroenterol* 2019;12(2):135-141.
90. Mizukoshi E, Kaneko S. Telomerase-Targeted Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2019;20(8) pii: E1823.
91. Terashima T, Yamashita T, Toyama T, et al. Surrogacy of Time to Progression for Overall Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Systemic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Liver Cancer* 2019;8(2):130-139.
92. Kitano T, Usui S, Takashima SI, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 promotes neointimal hyperplasia in a mouse model of carotid artery injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;511(1):179-184.
93. Sakai Y, Miyazawa M, Komura T, et al. T-Distinct chemotherapy-associated anti-cancer immunity by myeloid cells inhibition in murine pancreatic cancer models. *Cancer Sci* 2019;110(3):903-912.
94. Mohri K, Misu H, Takayama H, et al. Circulating concentrations of insulin resistance-associated hepatokines, selenoprotein P and leukocyte cell-derived chemotaxin 2, during an oral glucose tolerance test in humans. *Biol Pharm Bull* 2019;42(3):373-378.
95. Z Wang, Kawaguchi K, Honda M, et al. Notch signaling facilitates hepatitis B virus covalently closed circular DNA transcription via cAMP response element-binding protein with E3 ubiquitin ligase-modulation. *Sci Rep* 2019;9(1):1621.
96. Inada Y, Mizukoshi E, Seike T, et al. Characteristics of Immune Response to Tumor-Associated Antigens and Immune Cell Profile in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2019;69(2):653-665.
97. Orita N, Shimakami T, Sunagozaka H, et al. Three renal failure cases successfully treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for genotype 1b hepatitis C virus reinfection after liver transplantation. *Clin J Gastroenterol* 2019;12(1):63-70.
98. Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, et al. NPOGLUT1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33. *Sci Rep* 2019;9(1):102.
99. Aiso M, Takikawa H, Tsuji K, et al. Analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan. *Hepatol Res* 2019;49(1):105-110.
100. Satoh S, Onomura D, Ueda Y, et al. Ribavirin-induced down-regulation of CCAAT/enhancer-binding protein α leads to suppression of lipogenesis. *Biochem J* 2019;476(1):137-149.
101. Usui S, Chikata A, Takatori O, et al. Endogenous muscle atrophy F-box is involved in the development of cardiac rupture after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2019;126:1-12.
102. Igawa H, Kikuchi A, Misu H, et al. p62-mediated autophagy affects nutrition-dependent insulin receptor substrate-1 dynamics in 3T3-L1 preadipocytes. *J Diabetes Investig* 2019;10(1):32-42.
103. Kusayama T, Furusho H, Kinoshita M, et al. Characteristics of synthesized right-sided chest electrocardiograms in patients with acute pulmonary embolism. *J Cardiol* 2018;pii: S0914-5087(18)30353-8.
104. Fujinaga H, Sakai Y, Yamashita T, et al. Biological characteristics of gene expression features in pancreatic cancer cells induced by proton and X-ray irradiation. *Int J Radiat Biol* 2018;17:1-44.
105. Kanamori N, Kato T, Sakagami S, et al. Optimal Lesion Size Index to Prevent Conduction Gap during Pulmonary Vein Isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29(12):1616-1623.
106. SM Oo, Misu H, Saito Y, et al. Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population. *Sci Rep* 2018;8(1):16727.
107. Seike T, Komura T, Shimizu Y, et al. A Young Man with Non-alcoholic Steatohepatitis and Serum Anti-mitochondrial Antibody Positivity. *Intern Med* 2018;57(21):3093-3097.
108. Terashima T, Yamashita T, Sunagozaka H, et al. Analysis of the liver functional reserve of patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing sorafenib treatment: prospects for regorafenib therapy. *Hepatol Res* 2018;48(12):956-966.
109. Kida A, Mizukoshi E, Tamai T, et al. Immune responses against tumour-associated antigen-derived cytotoxic T lymphocyte epitopes in cholangiocarcinoma patients. *Liver Int* 2018;38(11):2040-2050.
110. Okabe Y, Otowa K, Mitamura Y, et al. Evaluation of the risk factors for ventricular arrhythmias secondary to QT prolongation induced by papaverine injection during coronary flow reserve studies using a 4 Fr angio-catheter. *Heart Vessels* 2018;33(11):1358-1364.
111. Ikeda M, Kobayashi M, Tahara M, et al. Optimal management of patients with hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(11):1095-1105.
112. Terashima T, Yamashita T, Sakai A, et al. Treatment patterns and outcomes of unresectable pancreatic cancer patients in real-life practice: a region-wide analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(11):966-

973.

113. Kanamori T, Takeshita Y, Isobe Y, et al. Mealtime dosing of a rapid-acting insulin analog reduces glucose variability and suppresses daytime cardiac sympathetic activity: a randomized controlled study in hospitalized patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6(1):e000588.

114. Nakade Y, Iwata Y, Furuichi K, et al. Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury. *JCI Insight* 2018;3(20). pii: 97957.

115. Hamaoka T, Murai H, Kaneko S, et al. Significant Association Between Coronary Artery Low-Attenuation Plaque Volume and Apnea-Hypopnea Index, But Not Muscle Sympathetic Nerve Activity, in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Circ J* 2018;82(11):2852-2860.

116. Shimizu Y, Komura T, Seike T, et al. A case of an elderly female with diffuse hepatic hemangiomas complicated with multiple organic dysfunction and Kasabach-Merritt syndrome. *Clin J Gastroenterol* 2018;11(5):411-416.

117. Shima KR, Usuda R, Futatani T, et al. Heterogeneous nature of diabetes in a family with a gain-of-function mutation in the ATP-binding cassette subfamily C member 8 (ABCC8) gene. *Endocr J* 2018;65(10):1055-1059.

118. Shirasaki T, Honda M, Yamashita T, et al. The osteopontin-CD44 axis in hepatic cancer stem cells regulates IFN signaling and HCV replication. *Sci Rep* 2018;8(1):13143.

119. Tokuhisa H, Murai H, Okabe Y, et al. Differential effects of lipophilic and hydrophilic statins on muscle sympathetic nerve activity in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Auton Neurosci* 2018;213:8-14.

120. Kumagai M, Mizukoshi E, Tamai T, et al. Immune response to human telomerase reverse transcriptase-derived helper T cell epitopes in hepatocellular carcinoma patients. *Liver Int* 2018;38(9):1635-1645.

121. Kamikawa Y, Sakai N, Miyake T, et al. Involvement of p38MAPK in Impaired Neutrophil Bactericidal Activity of Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial* 2018;22(4):345-354.

122. Nagano H, Obi S, Hatano E, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of S-1 monotherapy versus S-1 and interferon- α combination therapy for hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *Hepatol Res* 2018;48(9):717-726.

123. Chikata A, Kato T, Usuda K, et al. Impact of left atrial size on isolation area in the acute phase of pulmonary vein isolation using 28 mm cryoballoon. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41(7):700-706.

124. Komura T, Yano M, Miyake A, et al. Immune Condition of Colorectal Cancer Patients Featured by Serum Chemokines and Gene Expressions of CD4+

Cells in Blood. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:7436205.

125. Z Wang, Kawaguchi K, Honda M, et al. Distinct notch signaling expression patterns between nucleoside and nucleotide analogues treatment for hepatitis B virus infection. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;501(3):682-687.

126. Murai K, Shimakami T, C Welsch, et al. Unexpected Replication Boost by Simeprevir for Simeprevir-resistant Variants in Genotype 1a Hepatitis C Virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(7). pii: e02601-17.

127. Kawaguchi K, Honda M, Ohta H, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts hepatocellular carcinoma incidence and recurrence in nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2018;53(6):740-751.

128. Yamamiya D, Mizukoshi E, Kaji K, et al. Immune responses of human T lymphocytes to novel hepatitis B virus-derived peptides. *PLoS One* 2018;13(6):e0198264.

129. Goten C, Murai H, Takashima SI, et al. Occult constrictive pericardial disease emerging 40 years after chest radiation therapy: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18(1):107.

130. Saito Y, Misu H, Takayama H, et al. Comparison of Human Selenoprotein P Determinants in Serum between Our Original Methods and Commercially Available Kits. *Biol Pharm Bull* 2018;41(5):828-832.

131. XY Qin, Suzuki H, Honda M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by targeting MYCN-positive liver cancer stem cells with acyclic retinoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115(19):4969-4974.

132. Suzuki E, Kaneko S, Okusaka T, et al. A multicenter Phase II study of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child Pugh A and B class. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(4):317-321.

133. Chadani H, Usui S, Inoue O, et al. Endogenous Selenoprotein P, a Liver-Derived Secretory Protein, Mediates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. *Int J Mol Sci* 2018;19(3) pii: E878.

134. Sugiyama M, Kikuchi A, Misu H, et al. Inhibin β E (INHBE) is a possible insulin resistance-associated hepatokine identified by comprehensive gene expression analysis in human liver biopsy samples. *PLoS One* 2018;13(3):e0194798.

135. Shima KR, Ota T, Kato KI, et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6(1):e000469.

136. Takayasu K, Arii S, Sakamoto M, et al. Impact of resection and ablation for single

第2章 各研究分野別概要及び業績

hypovascular hepatocellular carcinoma ≤2 cm analyzed with propensity score weighting. Liver Int 2018;38(3):484-493.

137. Komura T, Ohta H, Seike T, et al. The Efficacy of Corticosteroid Therapy in a Patient with Non-alcoholic Steatohepatitis Overlapping Autoimmune Hepatitis. Intern Med 2018;57(6):807-812.

138. L Xu, Nagata N, Nagashimada M, et al. A porcine placental extract prevents steatohepatitis by suppressing activation of macrophages and stellate cells in mice. Oncotarget 2018;9(19):15047-15060.

139. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of β -catenin and hepatocyte nuclear factor 4 α in hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2018;48(2):205-216.

140. Murata K, Asano M, Matsumoto A, et al. Induction of IFN- λ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. Gut 2018;67(2):362-371.

141. Yamamoto K, Yamamoto T, Takamura M, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on responses to hemorrhagic shock in rats. World J Crit Care Med 2018;7(1):1-8.

142. Murai K, Shirasaki T, Honda M, et al. Peretinoin, an Acyclic Retinoid, Inhibits Hepatitis B Virus Replication by Suppressing Sphingosine Metabolic Pathway In Vitro. Int J Mol Sci 2018;19(2):E108.

143. Yamada K, Mizukoshi E, Seike T, et al. Light alcohol consumption has the potential to suppress hepatocellular injury and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. PLoS One 2018;13(1):e0191026.

144. Watanabe H, Inaba Y, Kimura K, et al. Sirt2 facilitates hepatic glucose uptake by deacetylating glucokinase regulatory protein. Nat Commun 2018;9(1):30.

*

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	26	49	4	79
2019年	0	18	1	19
2020年	0	14	1	15
2021年	0	9	2	11
計	26	90	8	124

学会の主催

- 第105回日本消化器病学会総会
2019年5月9日～11日
- 第5回北陸門脈圧亢進症研究会
2021年3月17日
- 第117回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会
2021年11月28日

研究誌の発行

Hepatology Research 金子周一 (Editor-in-Chief)
Cancer Science 金子周一 (Associate editor)
Immuno-Gastroenterology
金子周一 (Associate editor)

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	66 (12)	0 (0)	265 (53)	331 (65)
2019年	0 (0)	20 (3)	1 (0)	100 (22)	121 (25)
2020年	0 (0)	13 (3)	3 (0)	36 (6)	52 (9)
2021年	0 (0)	9 (3)	0 (0)	84 (14)	93 (17)
計	0 (0)	108 (21)	4 (0)	485 (95)	597 (116)

共同研究

1. 興和株式会社「ペレチノイン作用機序に関する研究」
2. EAファーマ株式会社「消化器疾患における病態解明および新薬開発に関する研究」
3. 富士化学工業株式会社「アスタキサンチンの非アルコール性脂肪肝抑制効果に関する遺伝子解析」
4. 花王株式会社「非アルコール性脂肪性肝疾患患者に対するカテキン含有飲料の有効性」

AMED

- 2017-2019年 再生医療実用化研究事業 金子周一 (代表)「医師主導治験による肝硬変に対する自己皮下脂肪組織由来再生(幹)細胞を用いる治療開発」
- 2017-2021年 B型肝炎創薬実用化等研究事業 金子周一 (代表)「B型肝炎ウイルスの排除にむけた新規治療法の開発」
- 2017-2021年 B型肝炎創薬実用化等研究事業 水腰英四郎 (分担)「効果的なHBV増殖細胞系、動物モデル系の確立とそれらを用いたHBV治療法開発」
- 2017-2019年 B型肝炎創薬実用化等研究事業 水腰英四郎 (分担)「獲得免疫反応の賦活化により核内HBVcccDNAを排除する手法の開発」
- 2017-2022年 革新的先端研究開発支援事業 飯田宗穂 (分担)「腸管IgA抗体による腸内細菌叢制御機構の解明」
- 2018-2020年 肝炎等克服政策研究事業 金子周一 (代表)「地域に応じた肝炎ウイルス診療連携体制構築の立案に資する研究」
- 2019-2021年 肝炎等克服緊急対策研究事業 金子周一 (代表)「C型慢性肝炎からの肝がんを予防する研究」
- 2019-2021年 次世代治療・診断実現のための創薬

基盤技術開発事業（患者層別化マーカー探索技術の開発）金子周一（代表）「新たな肝がん高危険群患者層別化マーカーの開発実用化研究」

- 2020-2021年 地球規模保健課題解決推進のための研究事業 金子周一（代表）「新たな肝がんの診断、発がん予測マーカーラミニンγ2単鎖測定技術のベトナムでの展開推進のための国際共同臨床試験」
- 2020年 医療研究開発推進事業費補助金（橋渡し研究戦略的推進プログラム名古屋大学拠点）水腰英四郎（代表）「肝臓免疫治療に用いるT細胞レセプター遺伝子改変T細胞の開発」
- 2020-2022年 肝炎等克服政策研究事業 水腰英四郎（分担）「ウイルス・発がんを統合的に制御する新規B型肝炎分子免疫治療の開発」
- 2021-2023年 肝炎等克服政策研究事業 金子周一（代表）「ネットワーク社会における地域の特性に応じた肝疾患診療連携体制構築に資する研究」
- 2021年 医療研究開発推進事業費補助金（橋渡し研究戦略的推進プログラム名古屋大学拠点）水腰英四郎（代表）「肝臓免疫治療に用いるT細胞レセプター遺伝子改変T細胞の開発」

科学研究費

1. 2014-2018年 科学研究費補助金 基盤研究A 金子周一（代表）「内分泌官としての肝臓病学的確立」
2. 2016-2018年 科学研究費補助金 基盤研究B 清木元治（代表）、金子周一（分担）「肝細胞がんの多様性・変幻性におけるMT1-MMP依存性分子経路の解析」
3. 2017-2021年 新学術領域研究（研究領域提案型）金子周一（代表）「肝硬変における炎症細胞社会の解明」
4. 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究B 水腰英四郎（代表）「肝細胞癌におけるネオアンチゲンの同定と遺伝子改変T細胞による免疫療法の開発」

5. 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究B 水腰英四郎（代表）「肝細胞がんにおける多細胞間相互作用の解明による新規がん免疫療法開発の基盤研究」

その他

受託研究 総数：3件

1. 受託研究：バイエル薬品株式会社、金子周一
「レンバチニブ抵抗性肝癌に対するソラフェニブおよびレゴラフェニブによる治療効果の検討」
2. 受託研究：社会福祉法人恩陽財団大阪府済生会吹田病院、金子周一
「非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）での肝関連複合イベント発症率の前向き観察研究」
3. 受託研究：中外製薬株式会社、金子周一
「C型慢性肝炎に対するPEG-IFNa/Ribavirin/Simeprevir併用療法：遺伝子解析による効果予測および治療期間の検討」

特許 総数：1件

1. 出願番号：2020-103816、発明者：金子周一、水腰英四郎、中河秀俊、村口篤、岸裕幸、小林栄治、発明の名称：細胞障害性T細胞の作製方法、出願人：金沢大学、富山大学、出願日：2020年6月16日、登録番号：特登-06970417、登録日：2021年11月2日

学術賞の受賞 総数：3件

1. 2021年1月5日 日本消化器病学会学術賞 金子周一
2. 2021年11月4日 第29回日本消化器関連学会週間ポスター優秀演題賞 丹尾幸樹
3. 2021年11月12日 AASLD The Liver Meeting 2021 Poster of Distinction 丹尾幸樹

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

循環器内科学

Cardiovascular Medicine

沿革 1883年に石川県金沢病院に内科、外科が置かれた。内科学講座は1897年に内科が第一内科と第二内科に分けられ、さらに1969年には第三内科が設置された。金沢大学医学部第二内科学講座は、第5代教授である馬淵宏現名誉教授が2006年に循環器内科を教室の柱として臓器機能制御学講座に改変した。その後、第6代教授である山岸正和現名誉教授在任中の2016年に循環器病態内科学と改変した。2019年1月に、高村雅之教授を迎え、2019年4月に内科診療の横断的改革のため内科再編が行われ、旧第一内科、旧第二内科の循環器が統合し、新しい循環器内科学講座となった。現在、内科系講座の一つ、循環器内科学講座として、専門性の高い診療・研究・教育を総合的に行っている。疾患を分子・遺伝子レベルで理解し、モデル動物や細胞レベルで病態を解明し、さらにその成果を診療につなげ、治療や予防に応用することを目標にしている。

教育 **医学博士課程**：心不全や虚血性心疾患、不整脈、脂質異常症など循環器疾患の臨床研究および循環器病に基盤をおいた基礎研究を行っている。大学院生は、本人が興味をもつ領域の一つないし複数のテーマを担当し、研究指導医の教育のもと研究を進めている。専門分野別毎に週一回の検討会を行っているほか、サブグループに分かれた研究ミーティングを頻回に実施している。

修士課程：「内科学概論」「予防医学概論」の講義を担当している。

医学類の教育：「循環器疾患」、「診断学実習」、「循環器内科学臨床実習」「診療参加型臨床実習（クリニカル・クラークシップ）」、臨床講義として「循環器学」を担当している。

研究 金沢大学循環器内科は、幅広い分野での研究経験が将来的に臨床の大切な礎になると考え臨床研究、基礎研究、そしてその間を埋める橋渡し研究（トランスレーショナル・リサーチ）のいずれにも力を入れている。

A. 脂肪由来再生細胞実用化研究グループ

1. 脂肪組織由来幹細胞の治療効果に影響を与える因子についての研究

皮下脂肪由来間質細胞群を用いた再生治療の臨床試験（対象：虚血性心不全、重症虚血肢）を行う中で、患者さん毎に治療効果に個人差があることを見出した。間質細胞群は、多種類の細胞の集合体であり、患者さんごとにプロファイル（顔つき）が異なることから、「どのような特性が、高い治療効果に関係」するかを明らかにするための基礎研究を行っている。これまでの研究で、高い血管新生能に関与する幹細胞サブクラスとその脂肪組織内含有率に影響する全身疾患背景を明らかにした（BBRC 2019）。この高い血管新生能を有する幹細胞サブクラスの特性についてさらに詳細に検討している。

2. 脂肪組織由来幹細胞の自律拍動心筋細胞への分化

虚血性心不全（特に急性心筋梗塞再灌流後）に対する細胞治療の治療効果メカニズムに関しては、細胞の直接心筋分化は極めて限定的で、パラクライン作用による抗炎症効果、抗アポトーシス効果が主体とされてきた。これまで心臓再生医学の分野では、体性幹細胞を「自律拍動する心筋細胞集塊」へ分化させることは困難と考えられてきた。私たちのグループでは、脂肪組織幹細胞の一部が、分化誘導を行わずに、自律拍動特性を有する心筋様細胞集塊に再現性をもって分化する条件を見出した。さらに脂肪組織幹細胞の心筋細胞への分化のトリガーとなる遺伝子を同定した（Sci Rep 2021）。こうして誘導された心筋は生理的心筋と比較し未熟なため、生理的心筋への分化誘導が可能な遺伝子カクテルの同定を目指して検討を行っている。

B. 遺伝学に基づく次世代型循環器疾患個別化医療グループ

脂質異常症、不整脈、心筋症・心不全など循環器疾患の多くは遺伝し得る疾患であり、循環器疾患発症リ

スクの評価や重症度, さらにはその予後予測などいわゆる個別化医療の実践が可能であると考え研究を進めている。脂質異常症, 不整脈, 心筋症・心不全などの循環器疾患, 特にメンデル型遺伝病である家族性高コレステロール血症, 家族性心房細動, QT 延長症候群, ブルガダ症候群, 肥大型心筋症・拡張型心筋症などの遺伝子診断やその表現型の解析を行ってきた。いわゆる次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を利用し, このようなメンデル型循環器遺伝病を迅速かつ確実に診断するスキームを独自に開発・運用し (平成 28 年度 AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業, 特願 2018- 23561), 全国各地の医療機関・患者様からの遺伝子解析のご要望にお応えしてきた (日本循環器学会 循環器病におけるゲノム解析プロジェクト研究助成)。希少疾患に関する遺伝子診断や重症度評価, 予後予測などの個別化医療スキームを本邦の診療ガイドラインへと反映させるべく, そのスキームをさらにブラッシュアップする予定である。また, 希少疾患に留まらず高頻度遺伝子多型 (いわゆる SNP) の重積による一般人口における循環器疾患罹患リスクの評価 (遺伝子リスクスコア: Genetic Risk Score) に関する研究により, 個別化医療の実践を目指して国内のゲノムデータベースも活用し, 最終的には診療ガイドラインへの収載による一般化を目指している。

C. 分子生物学病態解析グループ

基礎研究を通して, 心不全や動脈硬化性疾患患者の個々の病態に合わせた, よりの確な個別化した心不全や血管疾患の予防・治療法を開発することを目的に研究を進めている。マウス大動脈縮窄モデルによる圧負荷や冠動脈結紮による心筋梗塞モデル, 血管障害モデルをもちい, 心臓ならびに血管リモデリング制御メカニズムを探究している。また, 心不全病態形成における臓器連関にも注目し, 肝臓由来の液性因子 (ヘパトカイン) による心筋の虚血耐性制御 (心臓-肝臓連関) (Int J Mol Sci. 2018) について報告し, ヘパトカインを介した心臓-肝臓連関 (cardiohepatic interaction) の解明に尽力している。また, コホート臨床研究で末梢単核球中の NGFR 遺伝子発現量が急性心筋梗塞患者の血管イベントを予測できることや, 血管リモデリングが病態である肺高血圧症患者においても, NGFR 陽性細胞数が肺高血圧症の重症度や予後予測の優れた臨床マーカーであることがわかり NGFR 陽性細胞の今後の臨床応用が期待される。

D. 不整脈・心筋症遺伝子解析グループ

近年の遺伝子解析技術の発展により, 当科でも次世代シーケンサーによる遺伝子解析に移行しつつあり, 一度に数多くの遺伝子変異の有無を網羅的に解析している。網羅的遺伝子解析を行うことにより, 病的バリエーションだけでなく, 病的意義がわからないバリエーションも同定するとともに, 見いだされたバリエーションに対して, 家族解析および機能解析を行ってその病的意義を明らかにし, 疾患の発症機序を明らかにすべく研究を遂行している。機能解析の方法としてパッチクランプ法を用いた細胞電気生理学的検討, コンピューターシミュレーションによる活動電位および不整脈発症の予測, ゼブラフィッシュ胚を用いた変異遺伝子の機能評価などを行っている。

E. 循環器疾患自律神経解析グループ

高血圧や糖尿病などの生活習慣病の遠隔期においては, 虚血性心疾患や心不全の発症が予後に強くかかわることが知られている。我々の研究室は, ヒトにおける交感神経活動測定法である筋交感神経活動 (MSNA) が測定できる世界でも限られた施設の一つである。これまでに, 併存疾患と心不全の交感神経活動を介した悪循環および薬剤の影響を探求してきた。交感神経活動に対するデバイス治療や新薬の交感神経活動に対する功罪など, 臨床的に重要なプロジェクトを行っている。

F. 拡張知能・IoT 医療応用推進グループ

今の医療現場で起きている課題 (ニーズ) の解決に際し, 基礎研究を基盤とした最先端技術 (シーズ) を開発し, それを臨床試験で検証している。

1. ハイスループットシーケンサーを用いた遺伝子検査・遺伝学的検査
2. 人工知能 (機械学習, 深層学習) による循環器疾患発症予測
3. モノのインターネット (IoT) 技術を応用した新たな検査・治療用医療機器による基礎研究, 臨床試験を行っている。これらは, 遺伝子検査, 遺伝学的検査の臨床的有用性を検証す

だけでなく、機械学習や深層学習を組み合わせることで、循環器予防医学分野においてもより精度の高い循環器疾患発症前予測ならびにリスク層別化を目指している。

研究内容のキーワード：再生医療，ゲノム解析，心不全，自律神経，拡張知能

診療 金沢大学附属病院内科のうち、循環器内科を担当している。さらに中央検査部，救急部，集中治療室，先端医療開発センターのスタッフとして各科と連携した診療を行っている。また，関連病院と連携し，多施設共同研究も積極的に実施している。

A. 虚血性心疾患に対する治療

循環器救急医療の中で、大きな割合を占める急性冠症候群に対して、救急部での初期治療から心カテーテル室での緊急経皮的冠動脈インターベンション（PCI）まで一刻も早く再灌流療法が行われるよう専念している。亜急性期治療には、併存する心不全、不整脈治療を集中治療部さらには循環器病棟で行い、慢性期での二次予防を中心とした外来診療へ継ぎ、急性期から慢性期まで長期的な予後を見据えたシームレスな医療を実践している。安定型虚血性心疾患に対する治療としては、積極的な薬物療法を徹底し、虚血の非侵襲的検査結果にエビデンスに基づいたデータを加味し、患者の価値観に照らし合わせつつ、心カテーテル検査、PCIを実施するかを医師・患者間でディスカッションするという shared decision making を取り入れている。PCIの手技においては、血管内超音波（IVUS）や光干渉断層法（OCT）といったイメージングモダリティによる病変形態評価や、プレッシャーワイヤーを用いた生理学的評価をガイドとしたエビデンスに基づく標準化したPCIを行なっている。石灰化病変や分岐部病変など高難度技術を要する複雑病変に対する治療にあたっては、高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーテル（ロータブレーター、ダイヤモンドバック）や方向性冠動脈粥腫切除術（DCA）など病変に応じたデバイスを用いて個々の患者、病態、病変に応じた最適な個別医療を実践している。

B. 心構造疾患に対する診断と治療

心構造疾患（structural heart disease; SHD）には、弁膜症や先天性心疾患、心筋症などが含まれ、これらの疾患は、虚血性心疾患と並び、現在の循環器診療において大きな割合を占めている。特に弁膜症では大動脈弁狭窄症や僧帽弁閉鎖不全症、先天性心疾患では術後の長期管理例や成人期に診断される心房中隔欠損症などがその中心である。また、心筋症には様々な原疾患があり（肥大型心筋症、拡張型心筋症、二次性心筋症（サルコイドーシスやアミロイドーシスなど）、遺伝性疾患については家族調査を積極的に行い、遺伝子診断と合わせて正確な診断と心事故発生の予防管理、および心不全管理を行なっている。いずれの疾患においても、適切な時期に外科的介入も含めた最適な治療を行うことが予後を大きく左右するため、病態や治療効果の評価において、心エコーを中心とした非侵襲・低侵襲的画像検査が重要である。エコーグループがSHDの診断、術前評価から術後の経過観察に至るまで、3D心エコーや負荷心エコーを含めて詳細な評価を行っている。さらにSHDに対する経皮的カテーテル治療も積極的に行っており、その代表格といえる経カテーテル大動脈弁留置術（TAVI）は金沢大学附属病院が、石川県で初のTAVI実施施設として認定され、それ以来、石川県の要望に応えるよう万全の体制を整え着々と実績を積み、安定した治療法として確立しつつある。2022年から難治性心不全を伴う重症僧帽弁閉鎖不全症で、外科的弁置換術・形成術の危険性が高い症例に対して、経カテーテル僧帽弁接合不全修復システム（MitraClip）を開始した。また、従来の薬物療法で治療困難である閉塞型肥大型心筋症に対する、経皮的中隔心筋焼灼術（PTSMA）や僧帽弁狭窄症に対する経皮的僧帽弁交連裂開術（PTMC）の豊富な実績があり、心構造疾患に対する診断から治療に至る包括的なSHDインターベンションを繰り広げている。

C. 心原性ショックを伴う急性心不全に対する治療

心不全診療では、急性左心不全を主体とする心原性ショック例に対する循環補助用心内留置型ポンプカテーテル（IMPELLA）を導入したことで、特に劇症型心筋炎症例等急激に循環動態が破綻に陥った症例や、右心不全合併時に、経皮的心肺補助装置（ECMO）を併用して用いることで、今まで治療困難とされてきた重症心原性ショック症例を救命している。

D. 頻脈性不整脈に対するカテーテルアブレーション

上室性不整脈（心房細動・心房粗動・心房頻拍・発作性上室性頻拍など）はもちろん、心室性不整脈（心室頻拍・心室期外収縮・心室細動）に対するカテーテルアブレーションも積極的に行い、ほとんど全ての不整脈の治療が可能である。最近患者数が急速に増加している心房細動に対しては、従来の高周波カテーテルアブレーションに加えて、冷凍凝固バルーンアブレーションも導入し、術時間の短縮による患者の負担軽減をはかっている。致死的な不整脈が繰り返し発生する、いわゆる電氣的ストームの患者も多く受け入れ、緊急でのアブレーションを行っている。治療にあたっては最先端の3次元マッピングシステムである CARTO や Rhythmia, Ensite X など駆使し、複雑な回路を持つ不整脈に対しても高い治療成功率を誇っている。

D. 徐脈性不整脈に対するペーシング治療

従来のペースメーカ、植込み型除細動器（ICD）に加え、血管内リードを用いない完全皮下植込み型除細動器（S-ICD）やリードレスペースメーカ、刺激伝導系ペーシングといった最新の治療を取り入れ、多様な患者様の病態に応じた最適なデバイス治療を提供している。

E. 心不全患者に対するデバイス治療とカテーテルアブレーション

重症心不全に対するペーシング治療である心臓再同期療法（CRT）は、患者の心機能を十分に評価した上で適応を判断し、安全・効果的な手術を行っている。心房細動を合併した心不全患者に対するカテーテルアブレーションの効果が近年報告されており、当科でもこれを積極的に行い、心不全増悪イベントの減少などの大きな効果を確認している。

*

教員リスト

教授：高村 雅之
 准教授：薄井 莊一郎
 講師：坂田 憲治（病院臨床教授）
 助教：加藤 武史, 高島伸一郎, 多田 隼人
 津田 豊暢, 下島 正也, 吉田 昌平

大学院学生数

医学博士課程：17 人

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018 年	52 (12)
2019 年	36 (6)
2020 年	40 (5)
2021 年	26 (4)
計	154 (27)

1. Aburadani, I., Usuda, K., Sumiya, H., et al. Ability of the prognostic model of J-ACCESS study to predict cardiac events in a clinical setting: The APPROACH study. *J Cardiol* 2018; 72: 81-6.
 2. Chadani, H., Usui, S., Inoue, O., et al. Endogenous Selenoprotein P, a Liver-Derived Secretory Protein, Mediates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. *Int J Mol Sci* 2018; 19.
 3. Chikata, A., Kato, T., Usuda, K., et al. Impact of left atrial size on isolation area in the acute phase of pulmonary vein isolation using 28 mm cryoballoon. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018; 41: 700-6.
 4. D'Ascenzo, F., Celentani, D., Brustio, A., et al. Association of Beta-Blockers with Survival on Patients Presenting with ACS Treated with PCI: A Propensity

Score Analysis from the BleeMACS Registry. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18: 299-309.

5. Fujino, N., Hayashi, K., Sakata, K., et al. Phenotype and Prognosis of the Lamin A/C Gene (LMNA) Mutation Carriers in Japan. *Circ J* 2018; 82: 2699-700.

6. Funada, A., Goto, Y., Tada, H., et al. Effects of prehospital epinephrine administration on neurologically intact survival in bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrest patients with non-shockable rhythm depend on prehospital cardiopulmonary resuscitation duration required to hospital arrival. *Heart Vessels* 2018a; 33: 1525-33.

7. Funada, A., Goto, Y., Tada, H., et al. Duration of cardiopulmonary resuscitation in patients without prehospital return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: Results from a severity stratification analysis. *Resuscitation* 2018b; 124: 69-75.

8. Gamou, T., Sakata, K., Terai, H., et al. Impact of stent deformity induced by the kissing balloon technique for bifurcating lesions on in-stent restenosis after coronary intervention. *J Interv Cardiol* 2018; 31: 421-9.

9. Garay, A., Ariza-Sole, A., Formiga, F., et al. Prediction of Post-Discharge Bleeding in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the BleeMACS Registry. *Thromb Haemost* 2018; 118: 929-38.

10. Goten, C., Murai, H., Takashima, S.I., et al. Occult constrictive pericardial disease emerging 40 years after chest radiation therapy: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18: 107.

11. Grodecki, K., Huczek, Z., Scislo, P., et al.

- Gender-related differences in post-discharge bleeding among patients with acute coronary syndrome on dual antiplatelet therapy: A BleeMACS sub-study. *Thromb Res* 2018; 168: 156-63.
12. Hamaoka, T., Murai, H., Kaneko, S., et al. Significant Association Between Coronary Artery Low-Attenuation Plaque Volume and Apnea-Hypopnea Index, But Not Muscle Sympathetic Nerve Activity, in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Circ J* 2018; 82: 2852-60.
13. Hayashi, K., Tsuda, T., Nomura, A., et al. Impact of B-Type Natriuretic Peptide Level on Risk Stratification of Thromboembolism and Death in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation- The Hokuriku-Plus AF Registry. *Circ J* 2018; 82: 1271-8.
14. Iannaccone, M., D'Ascenzo, F., Vadala, P., et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018; 7: 631-8.
15. Kanamori, N., Kato, T., Sakagami, S., et al. Optimal lesion size index to prevent conduction gap during pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29: 1616-23.
16. Kaneda, T., Takeda, M., Suematsu, T., et al. Limited effects of long-term enzyme replacement therapy on the cardiac conduction system in Fabry disease. *J Cardiol Cases* 2018; 17: 178-81.
17. Karashima, S., Tsuda, T., Kometani, M., et al. Severe Mitral Regurgitation As a Result of Rupture of Mitral Valve Chordae Tendineae in a Patient With Graves Disease. *J Endocr Soc* 2018a; 2: 1246-50.
18. Karashima, S., Tsuda, T., Wakabayashi, Y., et al. Ventricular Fibrillation Associated With Dynamic Changes in J-Point Elevation in a Patient With Silent Thyroiditis. *J Endocr Soc* 2018b; 2: 135-9.
19. Kawashiri, M.A., Tada, H., Nomura, A., et al. Mendelian randomization: Its impact on cardiovascular disease. *J Cardiol* 2018a; 72: 307-13.
20. Kawashiri, M.A., Tada, H., and Yamagishi, M. Unsolved Antiatherogenic Mechanism of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Circ J* 2018b; 82: 332-3.
21. Mori, A., Okamoto, Y., Okada, G., et al. Effects of behavioural activation on the neural circuit related to intrinsic motivation. *BJPsych Open* 2018; 4: 317-23.
22. Murai, K., Sakata, K., Mabuchi, T., et al. Very late bare metal stent thrombosis in the setting of discontinuation of optimal medical therapy for 2 years. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8: 186-9.
23. Nagata, Y., Yamagishi, M., Konno, T., et al. Author Correction: Heart Failure Phenotypes Induced by Knockdown of DAPIT in Zebrafish: A New Insight into Mechanism of Dilated Cardiomyopathy. *Sci Rep* 2018; 8: 7768.
24. Nakahashi, T., Tada, H., Sakata, K., et al. Additive Prognostic Value of Carotid Plaque Score to Enhance the Age, Creatinine, and Ejection Fraction Score in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2018a; 25: 709-19.
25. Nakahashi, T., Tada, H., Sakata, K., et al. Paradoxical impact of decreased low-density lipoprotein cholesterol level at baseline on the long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels* 2018b; 33: 695-705.
26. Nomura, A., Tada, H., Nohara, A., et al. Oral Fat Tolerance Test for Sitosterolemia and Familial Hypercholesterolemia: A Study Protocol. *J Atheroscler Thromb* 2018a; 25: 741-6.
27. Nomura, A., Tada, H., Okada, H., et al. Impact of genetic testing on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia (GenTLe-FH): a randomised waiting list controlled open-label study protocol. *BMJ Open* 2018b; 8: e023636.
28. Oe, K., Araki, T., Hayashi, K., et al. Traumatic Esophageal Injury Detected by Transthoracic Echocardiography. *Intern Med* 2018; 57: 441-2.
29. Okabe, Y., Otowa, K., Mitamura, Y., et al. Evaluation of the risk factors for ventricular arrhythmias secondary to QT prolongation induced by papaverine injection during coronary flow reserve studies using a 4 Fr angio-catheter. *Heart Vessels* 2018; 33: 1358-64.
30. Okada, H., Tada, H., Hayashi, K., et al. Aortic Root Calcification Score as an Independent Factor for Predicting Major Adverse Cardiac Events in Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 634-42.
31. Raposeiras-Roubin, S., Faxen, J., Iniguez-Romo, A., et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleeMACS score. *Int J Cardiol* 2018; 254: 10-5.
32. Saito, Y., Misu, H., Takayama, H., et al. Comparison of Human Selenoprotein P Determinants in Serum between Our Original Methods and Commercially Available Kits. *Biol Pharm Bull* 2018; 41: 828-32.
33. Tada, H., Inaba, S., Pozharitckaia, D., et al. Prominent Tendon Xanthomas and Abdominal Aortic Aneurysm Associated with Cerebrotendinous Xanthomatosis Identified Using Whole Exome Sequencing. *Intern Med* 2018a; 57: 1119-22.
34. Tada, H., Kawashiri, M.A., Nohara, A., et al. Assessment of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2018b; 12: 397-402 e2.
35. Tada, H., Kawashiri, M.A., Nohara, A., et al. Remnant-like particles and coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta* 2018c; 482: 120-3.
36. Tada, H., Kawashiri, M.A., Nomura, A., et al. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease. *J Clin Lipidol*

2018d; 12: 1436-44.

37. Tada, H., Kawashiri, M.A., Nomura, A., et al. Serum triglycerides predict first cardiovascular events in diabetic patients with hypercholesterolemia and retinopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2018e; 25: 1852-60.

38. Tada, H., Kawashiri, M.A., Yasuda, K., et al. Associations between questionnaires on lifestyle and atherosclerotic cardiovascular disease in a Japanese general population: A cross-sectional study. *PLoS One* 2018f; 13: e0208135.

39. Tada, H., Nohara, A., Inazu, A., et al. Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2018g; 25: 783-9.

40. Tada, H., Nohara, A., and Kawashiri, M.A. Serum Triglycerides and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights from Clinical and Genetic Studies. *Nutrients* 2018h; 10.

41. Tada, H., Nomura, A., Nohara, A., et al. Postprandial Remnant Lipoprotein Metabolism in Sitosterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2018i; 25: 1188-95.

42. Tada, H., Nomura, A., Yamagishi, M., et al. First case of sitosterolemia caused by double heterozygous mutations in ABCG5 and ABCG8 genes. *J Clin Lipidol* 2018j; 12: 1164-8 e4.

43. Tamura, Y., Sakata, K., Kawashiri, M.A., et al. Multi-vessel Coronary Vasospasm after Beta-blocker Administration. *Intern Med* 2018a; 57: 3219-20.

44. Tamura, Y., Tada, H., Kato, H., et al. Huge Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Occupying the Right Ventricle. *Circ J* 2018b; 82: 1469-70.

45. Tanaka, Y., Tada, H., Takeda, Y., et al. Spontaneous Isolated Superior Mesenteric Artery Dissection Requiring Emergent Surgery. *Intern Med* 2018a; 57: 2681-4.

46. Tanaka, Y., Yoshimuta, T., Kimura, K., et al. Clinical characteristics of spontaneous isolated visceral artery dissection. *J Vasc Surg* 2018b; 67: 1127-33.

47. Teramoto, R., Fujino, N., Konno, T., et al. Late Gadolinium Enhancement for Prediction of Mutation-Positive Hypertrophic Cardiomyopathy on the Basis of Panel-Wide Sequencing. *Circ J* 2018a; 82: 1139-48.

48. Teramoto, R., Tada, H., Kawashiri, M.A., et al. Molecular and functional characterization of familial chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis* 2018b; 269: 272-8.

49. Tokuhisa, H., Murai, H., Okabe, Y., et al. Differential effects of lipophilic and hydrophilic statins on muscle sympathetic nerve activity in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Auton Neurosci* 2018; 213: 8-14.

50. Tsuda, T., Tada, H., Tanaka, Y., et al. Amiodarone-induced reversible and irreversible

hepatotoxicity: two case reports. *J Med Case Rep* 2018; 12: 95.

51. Yamamoto, K., Yamamoto, T., Takamura, M., et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on responses to hemorrhagic shock in rats. *World J Crit Care Med* 2018; 7: 1-8.

52. Yoshida, S., Nakanishi, C., Okada, H., et al. Characteristics of induced pluripotent stem cells from clinically divergent female monozygotic twins with Danon disease. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 114: 234-42.

53. Aono, D., Kometani, M., Karashima, S., et al. Primary aldosteronism subtype discordance between computed tomography and adrenal venous sampling. *Hypertens Res* 2019; 42: 1942-50.

54. Chikata, A., Kato, T., Usuda, K., et al. Coronary sinus catheter placement via left cubital vein for phrenic nerve stimulation during pulmonary vein isolation. *Heart Vessels* 2019a; 34: 1710-6.

55. Chikata, A., Kato, T., Usuda, K., et al. Silent Aspiration of Esophageal Cooling Solution During Pulmonary Vein Isolation Using Hot Balloon. *Circ J* 2019b; 83: 2568.

56. Fujioka, K., Mizuno, S., Ichise, T., et al. Impact of renal function on mid-term outcomes in heart failure patients treated with tolvaptan. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019; 13: 1753944718819064.

57. Gao, P., Liu, S., Yoshida, R., et al. Ral GTPase Activation by Downregulation of RalGAP Enhances Oral Squamous Cell Carcinoma Progression. *J Dent Res* 2019; 98: 1011-9.

58. Hodatsu, A., Fujino, N., Uyama, Y., et al. Impact of cardiac myosin light chain kinase gene mutation on development of dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 406-15.

59. Inoue, O., Usui, S., Takashima, S.I., et al. Diabetes impairs the angiogenic capacity of human adipose-derived stem cells by reducing the CD271(+) subpopulation in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 517: 369-75.

60. Kitano, T., Usui, S., Takashima, S.I., et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 promotes neointimal hyperplasia in a mouse model of carotid artery injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 511: 179-84.

61. Kobayashi, Y., Kitahara, H., Hirai, M., et al. Selectively high efficacy of eribulin against high-grade invasive recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncol Lett* 2019; 17: 5064-72.

62. Kusayama, T., Furusho, H., Kinoshita, M., et al. Characteristics of synthesized right-sided chest electrocardiograms in patients with acute pulmonary embolism. *J Cardiol* 2019; 73: 313-7.

63. Masaki, K., Tateno, H., Kameyama, N., et al. Impact of a Novel Smartphone App (CureApp Smoking Cessation) on Nicotine Dependence: Prospective Single-Arm Interventional Pilot Study.

- JMIR Mhealth Uhealth 2019; 7: e12694.
64. Miyazawa, H., Kato, K., Kobayashi, Y., et al. Clinicopathological Significance of the ET Axis in Human Oral Squamous Cell Carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2019; 25: 1083-9.
 65. Murai, K., Sakata, K., Gamou, T., et al. Acute myocardial infarction in a patient positive for lupus anticoagulant: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19: 167.
 66. Nakagawa, T., Mori, M., Tada, H., et al. Unusual Aorto-mitral Discontinuity Caused by Infective Endocarditis. *Intern Med* 2019; 58: 2373-6.
 67. Nakahashi, T., Tada, H., Sakata, K., et al. Impact of decreased ankle-brachial index on 30-day bleeding complications and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2019; 74: 116-22.
 68. Nomura, A., Tanigawa, T., Muto, T., et al. Clinical Efficacy of Telemedicine Compared to Face-to-Face Clinic Visits for Smoking Cessation: Multicenter Open-Label Randomized Controlled Noninferiority Trial. *J Med Internet Res* 2019; 21: e13520.
 69. Ohbatake, A., Yagi, K., Karashima, S., et al. C-Peptide Area Under the Curve at Glucagon Stimulation Test Predicts Glucose Improvements by GLP-1 Receptor Analogue: A Retrospective Observational Study. *Diabetes Ther* 2019; 10: 673-81.
 70. Oka, R., Nomura, A., Yasugi, A., et al. Study Protocol for the Effects of Artificial Intelligence (AI)-Supported Automated Nutritional Intervention on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2019; 10: 1151-61.
 71. Okada, H., Nakanishi, C., Yoshida, S., et al. Function and Immunogenicity of Gene-corrected iPSC-derived Hepatocyte-Like Cells in Restoring Low Density Lipoprotein Uptake in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Sci Rep* 2019; 9: 4695.
 72. Ooi, K., Inoue, N., Matsushita, K., et al. Factors related to patients' nutritional state after orthognathic surgery. *Oral Maxillofac Surg* 2019; 23: 481-6.
 73. Peloso, G.M., Nomura, A., Khera, A.V., et al. Rare Protein-Truncating Variants in APOB, Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Protection Against Coronary Heart Disease. *Circ Genom Precis Med* 2019; 12: e002376.
 74. Tada, H., and Kawashiri, M.A. Genetic Variations, Triglycerides, and Atherosclerotic Disease. *J Atheroscler Thromb* 2019a; 26: 128-31.
 75. Tada, H., and Kawashiri, M.A. Statin Intolerance and Suboptimal Statin Therapy. *J Atheroscler Thromb* 2019b; 26: 403-5.
 76. Tada, H., Nohara, A., Inazu, A., et al. Remnant lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2019a; 490: 1-5.
 77. Tada, H., Nohara, A., and Kawashiri, M.A. Monogenic, polygenic, and oligogenic familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2019b; 30: 300-6.
 78. Tada, H., Nomura, A., Okada, H., et al. Clinical whole exome sequencing in severe hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta* 2019c; 488: 31-9.
 79. Tada, H., Okada, H., Nomura, A., et al. Rare and Deleterious Mutations in ABCG5/ABCG8 Genes Contribute to Mimicking and Worsening of Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circ J* 2019d; 83: 1917-24.
 80. Tada, H., Takamura, M., and Kawashiri, M.A. Lipoprotein(a) as an Old and New Causal Risk Factor of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Atheroscler Thromb* 2019e; 26: 583-91.
 81. Tamura, Y., Nomura, A., Yoshida, S., et al. Quick sepsis-related organ failure assessment score as a possible predictor for in-hospital adverse events in infective endocarditis. *Acute Med Surg* 2019; 6: 138-44.
 82. Tanaka, Y., Hayashi, K., Fujino, N., et al. Functional analysis of KCNH2 gene mutations of type 2 long QT syndrome in larval zebrafish using microscopy and electrocardiography. *Heart Vessels* 2019; 34: 159-66.
 83. Tanigawa, T., Nomura, A., Kuroda, M., et al. Comparing Telemedicine and Face-to-Face Consultation Based on the Standard Smoking Cessation Program for Nicotine Dependence: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc* 2019; 8: e12701.
 84. Tsuda, T., Hayashi, K., Fujino, N., et al. Effect of hypertrophic cardiomyopathy on the prediction of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2019; 16: 829-37.
 85. Usui, S., Chikata, A., Takatori, O., et al. Endogenous muscle atrophy F-box is involved in the development of cardiac rupture after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2019; 126: 1-12.
 86. Wakisaka, N., Endo, K., Kitazawa, T., et al. Detection of sentinel lymph node using contrast-enhanced agent, Sonazoid(), and evaluation of its metastasis with superb microvascular imaging in oral and oropharyngeal cancers: a preliminary clinical study. *Acta Otolaryngol* 2019; 139: 94-9.
 87. Yamagami, K., Tanaka, Y., Tada, H., et al. The First Report of Purulent Pericarditis Associated with Aortic Stent-graft Infection Caused by Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Intern Med* 2019; 58: 3103-6.
 88. Yamato, M., Sakai, Y., Mochida, H., et al. Adipose tissue-derived stem cells prevent fibrosis in murine steatohepatitis by suppressing IL-17-mediated inflammation. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1432-40.
 89. Chikata, A., Kato, T., Usuda, K., et al. Optimization of the hot balloon ablation strategy

using real-time pulmonary vein potential monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31: 163-73.

90. D'Ascenzo, F., Biolo, C., Raposeiras-Roubin, S., et al. Average daily ischemic versus bleeding risk in patients with ACS undergoing PCI: Insights from the BleeMACS and RENAMI registries. *Am Heart J* 2020; 220: 108-15.

91. De Filippo, O., D'Ascenzo, F., Raposeiras-Roubin, S., et al. P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome patients with renal dysfunction: an analysis from the RENAMI and BleeMACS projects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; 6: 31-42.

92. Fujino, N., Hayashi, K., Sakata, K., et al. Transient swallowing-induced atrial tachycardia in a patient with genotyped hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Case Rep* 2020; 8: 1809-13.

93. Goten, C., Usui, S., Hamaoka, T., et al. A case of pulmonary arterial hypertension with chronic hepatitis that resulted in hepatosplenomegaly after administration of prostaglandin I2. *J Cardiol Cases* 2020; 21: 182-5.

94. Hamaoka, T., Murai, H., Takata, S., et al. Different prognosis between severe and very severe obstructive sleep apnea patients; Five year outcomes. *J Cardiol* 2020; 76: 573-9.

95. Hayashi, K., Teramoto, R., Nomura, A., et al. Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 2116-30.

96. Kato, A., Tanigawa, T., Satake, K., et al. Efficacy of the Ascure Smoking Cessation Program: Retrospective Study. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020; 8: e17270.

97. Koga, T., Sato, S., Mishima, H., et al. Next-generation sequencing of the whole MEFV gene in Japanese patients with familial Mediterranean fever: a case-control association study. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 Suppl 127: 35-41.

98. Kojima, N., Tada, H., Usui, S., et al. Serum sitosterol level predicting ABCG5 or ABCG8 genetic mutations. *Clin Chim Acta* 2020; 507: 11-6.

99. Kusayama, T., Douglas, A., 2nd, Wan, J., et al. Skin sympathetic nerve activity and ventricular rate control during atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2020a; 17: 544-52.

100. Kusayama, T., Wong, J., Liu, X., et al. Simultaneous noninvasive recording of electrocardiogram and skin sympathetic nerve activity (neuECG). *Nat Protoc* 2020b; 15: 1853-77.

101. Mori, M., Sakata, K., Yokawa, J., et al. Everolimus-Eluting Biodegradable Abluminal Coating Stent versus Durable Conformal Coating Stent: Termination of the Inflammatory Response Associated with Neointimal Healing in a Porcine Coronary Model. *J Interv Cardiol* 2020; 2020: 1956015.

102. Nagamori, Y., Hamaoka, T., Murai, H., et al.

Takotsubo cardiomyopathy complicated by cardiac tamponade due to non-hemorrhagic pericardial effusion: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 67.

103. Nakahashi, T., Tada, H., Sakata, K., et al. Impact of concomitant peripheral artery disease on contrast-induced acute kidney injury and mortality in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 2020; 35: 1360-7.

104. Nishikawa, T., Tada, H., Nakagawa-Kamiya, T., et al. A case with familial hypercholesterolemia complicated with severe systemic atherosclerosis intensively treated for more than 30 years. *J Cardiol Cases* 2020; 22: 216-20.

105. Nomura, A., Emdin, C.A., Won, H.H., et al. Heterozygous ABCG5 Gene Deficiency and Risk of Coronary Artery Disease. *Circ Genom Precis Med* 2020a; 13: 417-23.

106. Nomura, A., Terashima, T., Mizukoshi, E., et al. Protocol For An Adjuvant Alpha-Fetoprotein-Derived Peptide After Transarterial Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma: Safety Study. *JMIR Res Protoc* 2020b; 9: e17082.

107. Okabe, Y., Murai, H., Tokuhisa, H., et al. Renal iodine(123)-metaiodobenzylguanidine scintigraphy relates to muscle sympathetic nervous activity in heart failure with reduced ejection fraction. *Auton Neurosci* 2020; 226: 102671.

108. Raposeiras-Roubin, S., Abu-Assi, E., Caneiro Queija, B., et al. Incidence, predictors and prognostic impact of intracranial bleeding within the first year after an acute coronary syndrome in patients treated with percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020a; 9: 764-70.

109. Raposeiras-Roubin, S., Abu-Assi, E., Cespon-Fernandez, M., et al. Impact of renin-angiotensin system blockade on the prognosis of acute coronary syndrome based on left ventricular ejection fraction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020b; 73: 114-22.

110. Sakai, Y., Fukunishi, S., Takamura, M., et al. Regenerative Therapy for Liver Cirrhosis Based on Intrahepatic Arterial Infusion of Autologous Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Regenerative (Stem) Cells: Protocol for a Confirmatory Multicenter Uncontrolled Clinical Trial. *JMIR Res Protoc* 2020; 9: e17904.

111. Tada, H., Hori, M., Nomura, A., et al. A catalog of the pathogenic mutations of LDL receptor gene in Japanese familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2020a; 14: 346-51 e9.

112. Tada, H., Nakagawa, T., Okada, H., et al. Clinical Impact of Carotid Plaque Score rather than Carotid Intima-Media Thickness on Recurrence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events. *J Atheroscler Thromb* 2020b; 27: 38-46.

113. Tada, H., Nomura, A., Yoshimura, K., et al. Fasting and Non-Fasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Diabetic Patients Under Statin Therapy. *Circ J* 2020c; 84: 509-15.
114. Tada, H., Okada, H., Nomura, A., et al. A Healthy Family of Familial Hypobetalipoproteinemia Caused by a Protein-truncating Variant in the PCSK9 Gene. *Intern Med* 2020d; 59: 783-7.
115. Tada, H., Okada, H., Nomura, A., et al. A reassessment of the Japanese clinical diagnostic criteria of familial hypercholesterolemia in a hospital-based cohort using comprehensive genetic analysis. *Pract Lab Med* 2020e; 22: e00180.
116. Tada, H., Okada, H., Nomura, A., et al. Beneficial effect of ezetimibe-atorvastatin combination therapy in patients with a mutation in ABCG5 or ABCG8 gene. *Lipids Health Dis* 2020f; 19: 3.
117. Tada, H., Okada, H., Yoshida, S., et al. Hokuriku-plus familial hypercholesterolaemia registry study: rationale and study design. *BMJ Open* 2020g; 10: e038623.
118. Tada, H., Shibayama, J., Nishikawa, T., et al. Prevalence, self-awareness, and LDL cholesterol levels among patients highly suspected as familial hypercholesterolemia in a Japanese community. *Pract Lab Med* 2020h; 22: e00181.
119. Tada, H., Takamura, M., and Kawashiri, M.A. Genomics of hypertriglyceridemia. *Adv Clin Chem* 2020i; 97: 141-69.
120. Tada, H., Takamura, M., and Kawashiri, M.A. Targeted Panel Sequencing will Boost Detection of Genetic Backgrounds of Familial Hypercholesterolemia in the World's Most Populous Country. *J Atheroscler Thromb* 2020j; 27: 1261-3.
121. Tada, H., Takamura, M., and Kawashiri, M.A. What is the mechanism of genetic contributions to the development of atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2020k; 307: 72-4.
122. Tada, H., Usui, S., Sakata, K., et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level cannot be too Low: Considerations from Clinical Trials, Human Genetics, and Biology. *J Atheroscler Thromb* 2020l; 27: 489-98.
123. Tada, H., Yamagami, K., Nishikawa, T., et al. Lipoprotein (a) and the Risk of Chronic Kidney Disease in Hospitalized Japanese Patients. *Intern Med* 2020m; 59: 1705-10.
124. Tanaka, H., Watanabe, Y., Hirano, S., et al. Sitosterolemia Exhibiting Severe Hypercholesterolemia with Tendon Xanthomas Due to Compound Heterozygous ABCG5 Gene Mutations Treated with Ezetimibe and Alirocumab. *Intern Med* 2020; 59: 3033-7.
125. Yoshida, S., Tada, H., Nishikawa, T., et al. Antegrade Balloon Aortic Valvuloplasty for the Highly Frail Patient of Severe Aortic Stenosis Complicated with Transthyretin-type Cardiac Amyloidosis. *Intern Med* 2020; 59: 1053-7.
126. Zhang, D., Song, X., Chen, Y., et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Prior Stroke/Transient Ischemic Attack and Acute Coronary Syndromes. *Angiology* 2020a; 71: 576-7.
127. Zhang, D., Song, X., Chen, Y., et al. Outcome of Patients With Prior Stroke/Transient Ischemic Attack and Acute Coronary Syndromes. *Angiology* 2020b; 71: 324-32.
128. Zhang, D., Song, X., Raposeiras-Roubin, S., et al. The impact of optimal medical therapy on patients with recurrent acute myocardial infarction: Subanalysis from the BleemACS study. *Int J Cardiol* 2020c; 318: 1-6.
129. Bianco, M., Careggio, A., Biolo, C.A., et al. Ticagrelor or Clopidogrel After an Acute Coronary Syndrome in the Elderly: A Propensity Score Matching Analysis from 16,653 Patients Treated with PCI Included in Two Large Multinational Registries. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021; 35: 1171-82.
130. Goten, C., Usui, S., Takashima, S.I., et al. Circulating nerve growth factor receptor positive cells are associated with severity and prognosis of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2021; 11: 2045894021990525.
131. Hamaoka, T., Murai, H., Hirai, T., et al. Different Responses of Muscle Sympathetic Nerve Activity to Dapagliflozin Between Patients With Type 2 Diabetes With and Without Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e022637.
132. Kawashiri, M.A., Okada, H., and Tada, H. Severe calcification of the Achilles' tendon. *Eur Heart J* 2021; 42: 2217.
133. Nakagawa-Kamiya, T., Mori, M., Ohira, M., et al. Intimal Sarcoma: An Extremely Rare Case of a Left Atrial Tumor with Partial Obstruction of the Mitral Orifice. *CASE (Phila)* 2021; 5: 93-6.
134. Nishikawa, T., Tanaka, Y., Tada, H., et al. Association between Cardiovascular Health and Incident Atrial Fibrillation in the General Japanese Population Aged ≥ 40 Years. *Nutrients* 2021; 13.
135. Nomura, A., Sato, T., Tada, H., et al. Polygenic risk scores for low-density lipoprotein cholesterol and familial hypercholesterolemia. *J Hum Genet* 2021; 66: 1079-87.
136. Sakai, Y., Fukunishi, S., Takamura, M., et al. Clinical trial of autologous adipose tissue-derived regenerative (stem) cells therapy for exploration of its safety and efficacy. *Regen Ther* 2021; 18: 97-101.
137. Tada, H., Fujino, N., Nomura, A., et al. Personalized medicine for cardiovascular diseases. *J Hum Genet* 2021a; 66: 67-74.
138. Tada, H., Nomura, A., Ogura, M., et al. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb* 2021b; 28: 791-801.
139. Tada, H., Okada, H., Nohara, A., et al. Effect of Cumulative Exposure to Low-Density Lipoprotein-

Cholesterol on Cardiovascular Events in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Circ J* 2021c; 85: 2073-8.

140. Tada, H., Okada, H., Nomura, A., et al. Prognostic impact of cascade screening for familial hypercholesterolemia on cardiovascular events. *J Clin Lipidol* 2021d; 15: 358-65.

141. Tada, H., Okada, H., Nomura, A., et al. Clinical Diagnostic Criteria of Familial Hypercholesterolemia-A Comparison of the Japan Atherosclerosis Society and Dutch Lipid Clinic Network Criteria. *Circ J* 2021e; 85: 891-7.

142. Tada, H., Takamura, M., and Kawashiri, M.A. Familial Hypercholesterolemia: A Narrative Review on Diagnosis and Management Strategies for Children and Adolescents. *Vasc Health Risk Manag* 2021f; 17: 59-67.

143. Tada, H., Takamura, M., and Kawashiri, M.A. Triglycerides on the Rise! *J Atheroscler Thromb* 2021g; 28: 1263-5.

144. Tada, H., Usui, S., Sakata, K., et al. Challenges of Precision Medicine for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Based on Human Genome Information. *J Atheroscler Thromb* 2021h; 28: 305-13.

145. Tada, H., Yamagami, K., Kojima, N., et al. Prevalence and Impact of Apolipoprotein E7 on LDL Cholesterol Among Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Front Cardiovasc Med* 2021i; 8: 625852.

146. Takashima, S., Usui, S., Inoue, O., et al. Myocyte-specific enhancer factor 2c triggers transdifferentiation of adipose tissue-derived stromal cells into spontaneously beating cardiomyocyte-like cells. *Sci Rep* 2021; 11: 1520.

147. Tamura, Y., Sakata, K., Terada, K., et al. Treatment with a Direct Oral Anticoagulant for Nonbacterial Thrombotic Endocarditis. *Intern Med* 2021; 60: 1881-5.

148. Tanaka, Y., Matsuyama, S., Tada, H., et al. Association of Lower Urinary Tract Symptoms Based on the International Prostate Symptom Score and Cardiovascular Disease. *Circ J* 2021a; 85: 2092-9.

149. Tanaka, Y., Tada, H., Hamaya, R., et al. First-degree atrioventricular block is significantly associated with incident atrial fibrillation in the population predominantly including participants aged ≥ 60 years. *Heart Vessels* 2021b; 36: 1401-9.

150. Tanaka, Y., Tada, H., Hara, S., et al. Association of proteinuria with incident atrial fibrillation in the general Japanese population. *J Cardiol* 2021c; 77: 100-5.

151. Yamagami, K., Nomura, A., Kometani, M., et al. Early Detection of Symptom Exacerbation in Patients With SARS-CoV-2 Infection Using the Fitbit Charge 3 (DEXTERITY): Pilot Evaluation. *JMIR Form Res* 2021; 5: e30819.

152. Yamagishi, M., Tamaki, N., Akasaka, T., et al. JCS 2018 Guideline on Diagnosis of Chronic Coronary Heart Diseases. *Circ J* 2021; 85: 402-572.

153. Yano, M., Nasti, A., Seki, A., et al. Characterization of adipose tissue-derived stromal cells of mice with nonalcoholic fatty liver disease and their use for liver repair. *Regen Ther* 2021; 18: 497-507.

154. Zhang, D., Song, X., Raposeiras-Roubin, S., et al. Evaluation of optimal medical therapy in acute myocardial infarction patients with prior stroke. *Ther Adv Chronic Dis* 2021; 12: 20406223211046999.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	9 (0)	9 (0)	1 (0)	19 (0)
2019年	2 (0)	16 (1)	0 (0)	18 (1)
2020年	1 (0)	10 (0)	1 (1)	12 (1)
2021年	0 (0)	5 (0)	2 (0)	7 (0)
計	12 (0)	40 (1)	4 (1)	56 (2)

川尻剛照, 高村雅之 冠動脈疾患イベントリスクをどう評価する? 問診・理学所見でどう診る? *循環器ジャーナル* 2019, 67,516-522

薄井莊一郎, 高村雅之 心疾患患者における一般外科手術の術前・術後管理 *循環器疾患最新の治療* 2020-2021, 387-390

多田隼人, 高村雅之 脂質異常症の診断基準と病型分類 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診療のエッセンス *日本医師会雑誌* 第150巻・特別号(2) S272-S274, 2021

藤野陽 心筋梗塞後症候群・Dressler症候群 別冊

日本臨床 循環器症候群 (第3版) II : 51-53, 2019

井上己音, 薄井莊一郎 肝疾患が心不全に及ぼす影響と病態は *循環器ジャーナル* 2020, 68,152-155

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018	24 (3)	0 (0)	102 (22)	0 (0)	126 (25)
2019	19 (2)	0 (0)	74 (13)	0 (0)	93 (15)
2020	8 (2)	0 (0)	53 (7)	0 (0)	61 (9)
2021	2 (0)	0 (0)	35 (0)	0 (0)	37 (0)
計	53 (7)	0 (0)	264 (42)	0 (0)	317 (49)

共同研究

- ハーバード大学 Calum 教授 拡張相肥大型心筋症の分子病態
- ノースウエスタン大学 Passman 教授 心房細動の疫学研究
- インディアナ大学 Chen 教授 皮膚交感神経活動と不整脈連関
- CVPPath Institute, Virmani 教授 動脈硬化症における血管内皮細胞の間葉転化
- ペンシルバニア州立大学 Cui 教授 静脈灌流が交感神経活動に与える影響
- シンシナティ子供病院 Gurmaches 教授 心血管病における脂肪細胞の不均一性について
- 東京大学 小室教授 難治性心血管疾患におけるマルチオミックス解析による病態解明
- 神戸大学 平田教授 コレステロール引き抜き能に関する共同研究
- 香川大学 南野教授 小児家族性高コレステロール血症のフォローアップ体制の確立を目指した共同研究
- 千葉大学 横手教授 遺伝性脂質異常症に対する病原性遺伝子変異探索研究
- 東レ株式会社 心筋梗塞予測因子の探索研究

科学研究費

- 2018 年
(新規)
- 2018 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 高島伸一郎 (代表)「CD271 陽性細胞の血管リモデリング制御機能の解析」
 - 2018 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 加藤武史 (代表)「心房細動における心腎連関の機序解明」
 - 2018 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 林研至 (代表)「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定」
 - 2018 年 科学研究費補助金 若手研究 森雅之 (代表)「薬剤溶出性ステント留置後の血管修復反応の観察 (動物実験モデルでの検証)」
 - 2018 年 科学研究費補助金 若手研究 井上己音 (代表)「エリート脂肪幹細胞を用いた新規 micro RNA の同定と血管新生療法への応用」
 - 2018 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 藤野暢 (分担)「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定」
 - 2018 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 野村章洋 (分担)「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定」
 - 2018 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山岸正和 (代表)「家族性高コレステロール血症網羅的遺伝子解析スキームの樹立」
 - 2018 年日本医療研究開発機構 藤野暢 (分担)「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録研究」
 - 2018 年厚生労働科学研究費補助金 川尻剛照 (分担)「難治性疾患克服研究事業 原発性高脂血症に関する調査研究」

(継続)

- 2018 年 科学研究費補助金 若手研究 (B) 多田隼人 (代表)「網羅的遺伝子解析による新規 LDL コレステロール代謝関連分子 X の発見とその機能解析」
- 2018 年 科学研究費補助金 若手研究 (B) 野村章洋 (代表)「次世代シーケンサーを用いた家族性肥大型心筋症の新たな病態発症メカニズムの解明」
- 2018 年 科学研究費補助金 若手研究 (B) 吉田昌平 (代表)「女性ダノン病 iPS 細胞由来心筋を用いた XIST の役割と遺伝子治療の可能性について」
- 2018 年 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化) 林研至 (代表)「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子検索およびゼブラフィッシュを用いた不整脈重症度評価」
- 2018 年厚生労働科学研究費補助金林研至 (分担)「小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究」
- 2018 年日本医療研究開発機構 林研至 (分担)「心房細動の発症予測・予後予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発を目的とした大規模コホート・レジストリー共同研究」

2019 年

(新規)

- 2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 川尻剛照 (代表)「網羅的遺伝子解析技術を用いた家族性高コレステロール血症の遺伝子診断」
- 2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 薄井莊一郎 (代表)「CD271 陽性エリート細胞を標的とした肺高血圧症に対する新規治療開発」
- 2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 多田隼人 (代表)「網羅的遺伝子解析によるリポ蛋白 (a) 代謝新規関連分子の探索とその機能解析」
- 2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 吉田昌平 (代表)「ヒト心筋生検検体を用いた RNA-Seq による心臓サルコイドーシスの病態解明」
- 2019 年 科学研究費補助金若手研究 岡田 寛史 (代表)「家族性高コレステロール血症における iPS 細胞由来肝細胞の細胞移植治療に関する検討」
- 2019 年 科学研究費補助金若手研究 濱岡 卓人 (代表)「睡眠時無呼吸症候群患者における持続陽圧呼吸療法の交感神経活動抑制効果に関する検討」
- 2019 年 科学研究費補助金若手研究 五天 千明 (代表)「肺動脈性肺高血圧症における NGFR 陽性細胞の機能的解析」
- 2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 藤野暢 (分担)「末梢動脈疾患ハイリスク患者への振動ケアがもたらす重症虚血肢移行遷延効果の検討」
- 2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 岡田 寛史 (分担)「網羅的遺伝子解析によるリポ蛋白 (a) 代謝新規関連分子の探索とその機能解析」
- 2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 下島正也 (分担)「網羅的遺伝子解析技術を用いた家族性高コレステロール血症の遺伝子診断」
- 2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 野村章洋 (分担)「ヒト心筋生検検体を用いた RNA-Seq による心臓サルコイドーシスの病態解明」

- 2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 野村章洋(分担)「網羅的遺伝子解析によるリポ蛋白(a)代謝新規関連分子の探索とその機能解析」
- 2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 多田隼人(分担)「網羅的遺伝子解析技術を用いた家族性高コレステロール血症の遺伝子診断」
- 2019年厚生労働科学研究研究費補助金 林研至(分担)「小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究」
- 2019年日本医療研究開発機構 林研至(分担)「洞不全症候群の臨床情報・遺伝学的解析に基づくリスク層別化アルゴリズムの開発」

(継続)

- 2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 高島伸一郎(代表)「CD271陽性細胞の血管リモデリング制御機能の解析」
- 2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 加藤武史(代表)「心房細動における心腎連関の機序解明」
- 2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 林研至(代表)「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定」
- 2019年 科学研究費補助金 若手研究 森雅之(代表)「薬剤溶出性ステント留置後の血管修復反応の観察(動物実験モデルでの検証)」
- 2019年 科学研究費補助金 若手研究 井上己音(代表)「エリート脂肪幹細胞を用いた新規 micro RNA の同定と血管新生療法への応用」
- 2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 藤野暢(分担)「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定」
- 2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 野村章洋(分担)「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定」
- 2019年厚生労働科学研究研究費補助金 多田隼人(分担)「難治性疾患克服研究事業 原発性高脂血症に関する調査研究」
- 2019年日本医療研究開発機構 多田隼人(分担)「小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症の早期診断と継続的支援のための保健と医療の連携モデル構築と動脈硬化進展予測バイオマーカーの開発」
- 2019年日本医療研究開発機構 林研至(分担)「心房細動の発症予測・予後予測とそれに基づく最適な治療戦略の開発を目的とした大規模コホート・レジストリー共同研究」

2020年
(新規)

- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 高村雅之(分担)「分子疫学的コホート研究による遺伝性心血管疾患のリスク層別化・病態解明・治療薬探索」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 藤野陽(代表)「分子疫学的コホート研究による遺伝性心血管疾患のリスク層別化・病態解明・治療薬探

索」

- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 林研至(分担)「分子疫学的コホート研究による遺伝性心血管疾患のリスク層別化・病態解明・治療薬探索」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 多田隼人(分担)「分子疫学的コホート研究による遺伝性心血管疾患のリスク層別化・病態解明・治療薬探索」
- 2020年 科学研究費補助金若手研究 野村章洋「多遺伝子リスクスコアを用いた肥大型心筋症における新たな疾患発症機序の解明」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大辻浩(代表)「新規線維化抑制因子 Semaphorin6A は心臓リモデリングを抑制できるのか？」
- 2020年日本医療研究開発機構 多田隼人(分担)「難治性心血管疾患におけるマルチオミックス解析による病態解明と精密医療」
- 2020年日本医療研究開発機構 野村章洋(分担)「難治性心血管疾患におけるマルチオミックス解析による病態解明と精密医療」
- 2020年日本医療研究開発機構 野村章洋(分担)「コロナウイルス等呼吸器系感染症患者の動脈血中酸素飽和度等バイタルサインモニタリングデバイス及び統合管理システムの開発と改良評価」
- 2020年厚生労働科学研究研究費補助金 野村章洋(分担)「オンライン特定保健指導・オンライン診療における PHR 活用による行動変容に関する研究」

(継続)

- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 高島伸一郎(代表)「CD271陽性細胞の血管リモデリング制御機能の解析」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 加藤武史(代表)「心房細動における心腎連関の機序解明」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 林研至(代表)「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 藤野暢(分担)「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 野村章洋(分担)「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 川尻剛照(代表)「網羅的遺伝子解析技術を用いた家族性高コレステロール血症の遺伝子診断」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 薄井莊一郎(代表)「CD271陽性エリート細胞を標的とした肺高血圧症に対する新規治療開発」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 多田隼人(代表)「網羅的遺伝子解析によるリポ蛋白(a)代謝新規関連分子の探索とその機能解析」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 吉田昌平(代表)「ヒト心筋生検検体を用いた RNA-Seq による心臓サルコイドーシスの病態解明」

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 2020年 科学研究費補助金若手研究 岡田 寛史 (代表)「家族性高コレステロール血症におけるiPS細胞由来肝細胞の細胞移植治療に関する検討」
- 2020年 科学研究費補助金若手研究 濱岡 卓人 (代表)「睡眠時無呼吸症候群患者における持続陽圧呼吸療法の変感神経活動抑制効果に関する検討」
- 2020年 科学研究費補助金若手研究 五天 千明 (代表)「肺動脈性肺高血圧症におけるNGFR陽性細胞の機能的解析」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 藤野 陽 (分担)「末梢動脈疾患ハイリスク患者への振動ケアがもたらす重症虚血肢移行遷延効果の検討」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 岡田 寛史 (分担)「網羅的遺伝子解析によるリポ蛋白(a)代謝新規関連分子の探索とその機能解析」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 下島 正也 (分担)「網羅的遺伝子解析技術を用いた家族性高コレステロール血症の遺伝子診断」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 野村 章洋 (分担)「ヒト心筋生検検体を用いたRNA-Seqによる心臓サルコイドーシスの病態解明」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 野村 章洋 (分担)「網羅的遺伝子解析によるリポ蛋白(a)代謝新規関連分子の探索とその機能解析」
- 2020年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 多田 隼人 (分担)「網羅的遺伝子解析技術を用いた家族性高コレステロール血症の遺伝子診断」
- 2020年 日本医療研究開発機構 林研至 (分担)「洞不全症候群の臨床情報・遺伝学的解析に基づくリスク層別化アルゴリズムの開発」
- 2020年 厚生労働科学研究費補助金 多田隼人 (分担)「難治性疾患克服研究事業 原発性高脂血症に関する調査研究」
- 2020年 日本医療研究開発機構 多田隼人 (分担)「小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症の早期診断と継続的支援のための保健と医療の連携モデル構築と動脈硬化進展予測バイオマーカーの開発」
- 2021年 (新規)
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(B) 高村 雅之 (代表)「地域住民コホートゲノム情報及び生活習慣情報を用いた動脈硬化性疾患個別化医療の開発」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 林 研至 (代表)「遺伝性不整脈症候群の病原性遺伝子変異の決定とそれに基づく個別化医療の実現」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 加藤 武史 (代表)「末梢血遺伝子発現解析による心房細動器質予測法の開発」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 高島 伸一郎 (代表)「ヒト皮下脂肪間質細胞を用いた拍動心筋細胞の心不全治療応用へ向けた研究」
- 2021年 科学研究費補助金若手研究 津田 豊暢 (代表)「心房細動のリスク因子探索と高齢者への最適治療戦略構築をめざす大規模コホート研究」
- 2021年 科学研究費補助金若手研究 草山 隆志 (代表)「非侵襲的に記録された皮膚交感神経活動の心房細動治療における役割の解明」
- 2021年 科学研究費補助金若手研究 下島 正也 (代表)「アンスラサイクリン系抗がん剤心筋症における不可逆性に関するメカニズムの解明」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 藤野 陽 (分担)「遺伝性不整脈症候群の病原性遺伝子変異の決定とそれに基づく個別化医療の実現」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 薄井 莊一郎 (分担)「ヒト皮下脂肪間質細胞を用いた拍動心筋細胞の心不全治療応用へ向けた研究」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(B) 多田 隼人 (分担)「地域住民コホートゲノム情報及び生活習慣情報を用いた動脈硬化性疾患個別化医療の開発」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 多田 隼人 (分担)「遺伝性低ベータリポ蛋白血症新規原因分子探索とその機能解析」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(B) 野村 章洋 (分担)「地域住民コホートゲノム情報及び生活習慣情報を用いた動脈硬化性疾患個別化医療の開発」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 野村 章洋 (分担)「遺伝性不整脈症候群の病原性遺伝子変異の決定とそれに基づく個別化医療の実現」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 野村 章洋 (分担)「ライフコースに応じた新型タバコの流行とその影響に関する実証研究」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 野村 章洋 (分担)「遺伝性不整脈症候群の病原性遺伝子変異の決定とそれに基づく個別化医療の実現」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 岡田 寛史 (分担)「遺伝性低ベータリポ蛋白血症新規原因分子探索とその機能解析」
- (継続)
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 加藤 武史 (代表)「心房細動における心腎連関の機序解明」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 川尻 剛照 (代表)「網羅的遺伝子解析技術を用いた家族性高コレステロール血症の遺伝子診断」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 薄井 莊一郎 (代表)「CD271陽性エリート細胞を標的とした肺高血圧症に対する新規治療開発」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 多田 隼人 (代表)「網羅的遺伝子解析によるリポ蛋白(a)代謝新規関連分子の探索とその機能解析」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 吉田 昌平 (代表)「ヒト心筋生検検体を用いたRNA-Seqによる心臓サルコイドーシスの病態解明」
- 2021年 科学研究費補助金若手研究 岡田 寛史 (代表)「家族性高コレステロール血症におけるiPS細胞由来肝細胞の細胞移植治療に関する検討」
- 2021年 科学研究費補助金若手研究 五天 千明 (代表)「肺動脈性肺高血圧症におけるNGFR陽性細胞の機能的解析」

- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 藤野陽 (分担)「末梢動脈疾患ハイリスク患者への振動ケアがもたらす重症虚血肢移行遷延効果の検討」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 岡田寛史(分担)「網羅的遺伝子解析によるリポ蛋白(a)代謝新規関連分子の探索とその機能解析」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 下島正也 (分担)「網羅的遺伝子解析技術を用いた家族性高コレステロール血症の遺伝子診断」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 野村章洋 (分担)「ヒト心筋生検検体を用いたRNA-Seqによる心臓サルコイドーシスの病態解明」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 野村章洋 (分担)「網羅的遺伝子解析によるリポ蛋白(a)代謝新規関連分子の探索とその機能解析」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 多田隼人 (分担)「網羅的遺伝子解析技術を用いた家族性高コレステロール血症の遺伝子診断」
- 2021年 日本医療研究開発機構 多田隼人(分担)「難治性心血管疾患におけるマルチオミックス解析による病態解明と精密医療」
- 2021年 日本医療研究開発機構 野村章洋(分担)「難治性心血管疾患におけるマルチオミックス解析による病態解明と精密医療」
- 2021年 厚生労働科学研究費補助金 多田隼人 (分担)「難治性疾患克服研究事業 原発性高脂血症に関する調査研究」

その他

学術賞の受賞 総数：3件

- 2019年 日本動脈硬化学会 五島雄一郎賞 多田隼人
- 2020年 AHA BCVS 2020 Paul Dudley White International Scholar Award 薄井莊一郎
- 2021年 日本肺高血圧学会 基礎系優秀 YIA 賞 五天千明

奨学金・賞金 総数：11件

- 2019年 日本循環器学会 循環器病におけるゲノム解析プロジェクト 川尻剛照
- 2019年 公益財団法人鈴木謙三記念医科学応用研究財団 林研至
- 2020年 井村臨床研究奨励賞 多田隼人
- 2020年 武田科学振興財団 医学系研究助成金 多田隼人
- 2021年 持田記念研究助成金 多田隼人

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

リウマチ・膠原病内科学

Rheumatology

沿革 旧第二内科第三研究室として、腎臓やリウマチ・膠原病を担当していたグループが当科のルーツである。2004年に金沢大学附属病院の診療科が臓器別に再編され、リウマチ・膠原病内科は独立した診療科となった。2007年に現在の科長が2代目科長に就任し、現在に至っている。2019年4月より内科系研究分野再編成に伴い、大学院としてもリウマチ・膠原病内科として独立した。

教育 医学博士課程の大学院生向けの講義としては、毎週水曜日の17時より、抄読会及びリサーチカンファレンスを行っている。また、大学院生が「研究」において記載した様々な研究テーマに沿った研究を進めていくことができるよう、日々教員が指導を重ねている。

修士課程に関しては、年に一回、内科学総論の中でリウマチ・膠原病の講義を担当している。

医学類においては、免疫・アレルギー学の講義を担当し、多様な全身性免疫疾患について講義を行っている。また、学生の臨床実習において、ベッドサイドでの教育に加えミニ講義、症例検討会を定期的に行っている。

研究 モノクローナル免疫グロブリンの研究

免疫グロブリン軽鎖（L鎖）は糸球体でろ過され近位尿細管にて再吸収されるが、骨髄増殖性疾患によって異常L鎖が産生されると、Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)と総称される腎障害を来す。当科では、様々なMGRSにおいて、その原因クローンを同定してきた。それら異常L鎖の疾患表現型として、軽鎖沈着症、血液粘度の病的上昇（過粘稠度症候群）、腎糸球体ポドサイトへのL鎖クリスタル沈着などがある。これらを背景として、各異常L鎖の構造・機能解析により腎障害の起因となる部位を同定し、疾患を発症する前の先制治療を可能にする早期病原性診断のための基礎データ取得に取り組んでいる。並行して、各臓器へのL鎖沈着、L鎖によるポドサイト障害の解明、L鎖クリスタル化機序解明に取り組んでいる。

腎炎症例の臨床的解析と腎炎モデルマウスを用いた病態解析

これまでに当科や関連病院で腎生検を施行したループス腎炎例やANCA関連血管炎例の腎病理標本を用いて、臨床的所見と病理学的所見の関連や予後に関する臨床研究を行ってきた。また、ループス腎炎モデルマウスを用いて、管内細胞増多とワイヤーループ病変におけるケモカイン・ケモカイン受容体の関与に関して検討した。

IgG4関連疾患モデルマウスを用いた腎病変の解析

IgG4関連疾患334例の解析結果より、IgG4関連腎臓病はステロイドに対する反応性は良好だが、21.3%で再燃を認めることが明らかとなった。すなわち腎病変においてステロイド治療だけでは不十分である点が問題である。我々は、IgG4関連疾患モデルマウスであるLAT Y136F変異マウス（Yamada K et al., PLoS One, 2018）をすでに作出している。近年自己免疫性睪炎（IgG4関連疾患の睪病変）の発症、進展に自然免疫が関与することが注目されており、また一方で、IgG4関連腎臓病患者腎組織において獲得免疫に関わる三次リンパ組織の形成が確認されている。本マウスを用いて、TLRや補体を含めた自然免疫、また三次リンパ組織形成を含めた獲得免疫の両方に注目し、IgG4関連腎臓病の病態解析を行っている。

IgG4関連疾患患者 plasmablast を用いた病原性抗体の探索

我々は、IgG4-RDの唾液腺、肺および末梢血中のIgG4陽性細胞のクローナリティを解析し、一部に臓器間、患者間で共通のIgG4クローンが存在することを明らかにした（Kakuchi Y et al., Mod Rheumatol, 2016）。この結果から、IgG4-RDにおいて、何らかの未知の抗原によって誘導された抗体が病原性を持つ

ようになることで臓器障害をきたし、さらにこの未知の抗原は患者間で共通しているという仮説を立てた。

活動期 IgG4-RD の末梢血液中の plasmablast から IgG1 や IgG4 のモノクローナル抗体を作成し、これらの抗体の中から病原性を有する抗体の同定、また対応抗原の探索に取り組んでいる。同定された病原性抗体や対応抗原は、疾患発症機序の解明や、診断および疾患活動性マーカーとしての応用が期待できる。

IgG4 関連疾患患者の臨床解析

当科では、北陸の多くのご施設との診療連携により、数多くの IgG4 関連疾患患者を診療している。また、厚生労働省研究班（IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究班）に分担者・協力者として参加し、主に腎臓分科会、循環器分科会において、全国の施設からの症例収集を行っている。これら多数の症例を含んだ以下の臨床研究を行っている。

IgG4 関連疾患全体を対象に、臓器横断的な多数例の解析を行い、臓器毎の IgG4 陽性細胞浸潤の差異、欧米と比較し高 IgG4 血症、血清 CRP 値正常が高頻度であること、臓器病変新規出現・再燃の危険因子、無治療観察例における予後不良因子などを見出し、それぞれ報告した。さらに、IgG4 関連疾患の国際分類基準策定ワーキンググループに加わり、世界で初の本疾患分類基準の策定に携わり、また日本人における診断精度を検証することにより実臨床での感度低下の要因を明らかにし、報告した。

IgG4 関連腎臓病においては、2011 年に提唱された本邦の IgG4 関連腎臓病診断基準の改訂に向けて、厚生労働省研究班における Validation study を行い、診断特異度を低下させずに感度を上昇させる改訂を加え、2020 年改訂版として論文報告した。また、引き続き同研究班にて IgG4 関連腎臓病の長期予後調査を行い、論文化を進めている。

動脈周囲 / 後腹膜病変、すなわち IgG4 関連動脈周囲炎 / 後腹膜線維症について、厚生労働省研究班・日本循環器学会合同ワーキンググループに参加し、99 症例の解析に基づき動脈・後腹膜病変特異的診断基準を策定し、論文報告した。引き続き、厚生労働省研究班循環器分科会に参加し、診断基準改定のための Validation study や長期予後調査を進めている。

環境要素と IgG4 関連疾患の発症・進展に関する研究

IgG4 関連疾患の疫学は不明である。また近年 IgG4 関連疾患患者に様々な悪性腫瘍が合併するリスクが高いことが報告されており、本疾患が皮膚筋炎と同様に腫瘍随伴症候群として発症する仮説が提唱されている。さらに IgG4-RD では臨床的に気管支喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患を高率に合併し、また IgG4 関連疾患患者の血清 IgG4 が米、麦、牛乳など複数の食物抗原に特異的な反応を示すことから、IgG4-RD がアレルギー疾患として発症するという仮説も考えられている。

我々は金沢大学先進予防医学研究科との共同研究により、石川県志賀町の一般住民において血清 IgG4 値と生活習慣、併存疾患、臨床検査値を調査し、3.5%の頻度で血清 IgG4 高値症例を認め、うち 1 例に動脈周囲の炎症及び水腎症を伴う進行腎不全症例を認め、IgG4 関連疾患と診断した。調査項目における血清 IgG4 高値との関連因子を探索しており、論文化を進めている。

研究内容のキーワード：モノクローナル免疫グロブリン、腎炎モデルマウス、IgG4 関連疾患、IgG4 関連疾患モデルマウス、Plasmablast

診療

リウマチ・膠原病内科では、リウマチや痛風等の関節炎、および全身性エリテマトーデスなどの膠原病を代表とする全身性免疫疾患を診断治療している。この領域においては、診断に難渋し長らく症状に困っている患者様も多く、当科ではリウマチ・膠原病専門的かつ総合診療的見地に立って早期の診断を図っている。また、多臓器に障害を持つ方が多いため、各臓器診療科との協力を大切にして診療にあたっている。最近では新しい治療薬が次々と登場しており、従来の治療で難治性の患者様には、安全性に十分配慮しながら、これら新規薬剤による治療を積極的に行っている。全身性疾患に合併する臓器病変の診断のため、関節超音波検査などの画像検査、口唇小唾液腺生検や腎生検などの組織生検も積極的に行っている。

教員リスト

附属病院講師：川野 充弘
 附属病院助教：水島伊知郎
 医薬保健学総合研究科（寄附講座）特任准教授：
 伊藤 清亮
 医薬保健研究域医学系医学教育研究センター助教：
 原 怜史
 医薬保健学総合研究科（寄附講座）特任助教：
 蔵島 乾
 附属病院研修医・専門医総合教育センター特任助教：
 西岡 亮
 附属病院感染制御部特任助教：高橋 芳徳

大学院学生数

医学博士課程：9人

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	15（0）
2019年	18（2）
2020年	12（3）
2021年	23（4）
計	68（9）

2018年

- Inoue K, Okubo T, Kato T, et al. IgG4-related stomach muscle lesion with a renal pseudotumor and multiple renal rim-like lesions: a rare manifestation of IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2018; 28(1): 188-92.
- Mizushima I, Yamada K, Harada K, et al. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2018; 28(2): 293-9.
- Aizu M, Mizushima I, Nakazaki S, et al. Changes in serum interleukin-6 levels as possible predictor of efficacy of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018; 28(4): 592-8.
- Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, et al. Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. *J Gastroenterol*. 2018; 53(7): 845-53.
- Suzuki Y, Fujii H, Nomura H, et al. Impact of double positive for anti-centromere and anti-SSA/Ro antibodies on clinicopathological characteristics of primary Sjögren's syndrome: a retrospective cohort study. *Mod Rheumatol*. 2018; 28(5): 872-8.
- Sumida T, Azuma N, Moriyama M, et al. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Mod Rheumatol*. 2018; 28(3): 383-408.
- Iguchi T, Takaori K, Mii A, et al. Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2018; 31(6): 890-9.

8. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. An international multispecialty validation study of the IgG4-related disease responder index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70(11): 1671-8.

9. Hara S, Hirata M, Ito K, et al. Post-infectious acute glomerulonephritis with podocytopathy induced by parvovirus B19 infection. *Pathol Int*. 2018; 6(83): 190-5.

10. Watanabe S, Saeki K, Waseda Y, et al. Lung cancer in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: clinical features and impact on outcomes. *J Thorac Dis*. 2018; 10(2): 799-807.

11. Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, et al. Detection of splicing abnormalities and genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29(8): 2244-54.

12. Yamada K, Zuka M, Ito K, et al. LatY136F knock-in mouse model for human IgG4-related disease. *PLoS One*. 2018; 13(6): e0198417.

13. Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, et al. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 10262.

14. Kawashiri SY, Origuchi T, Umeda M, et al. Association of serum levels of fibrosis-related biomarkers with disease activity in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20(1): 277.

15. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10, 500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36(3)(Suppl. 112): 102-12.

2019年

1. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis. *Ann Vasc Dis*. 2019; 12(4): 460-72.

2. Masaki Y, Kawabata H, Fujimoto S, et al. Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAFRO syndrome in Japan. *J Clin Exp Hematop*. 2019; 59(4): 175-8.

3. Nabel CS, Sameroff S, Shilling D, et al. Virome capture sequencing does not identify active viral infection in unicentric and idiopathic multicentric Castleman disease. *PLoS One*. 2019; 14(6): e0218660.

4. Zoshima T, Hara S, Yamagishi M, et al. Possible role of complement factor H in podocytes in clearing glomerular subendothelial immune complex deposits. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 7857.

5. Yoshida M, Zoshima T, Hara S, et al. A long-term survival after surgical treatment for atypical aortic coarctation complicating Takayasu arteritis with inactive disease at the diagnosis: an appropriately treated autopsy case. *Intern Med*. 2019; 58(15): 2241-6.

6. Cui Y, Masaki K, Zhang X, et al. A novel model for treatment of hypertrophic pachymeningitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6(3): 431-44.
7. Yoshida K, Takahashi N, King BF, et al. Multiple unilateral subcapsular cortical hemorrhagic cystic disease of the kidney: CT and MRI findings and clinical characteristic. *Eur Radiol.* 2019; 29(9): 4843-50.
8. Ito K, Hara S, Yamada K, et al. A case report of crystalline light chain inclusion-associated kidney disease affecting podocytes but without Fanconi syndrome: a clonal analysis of pathological monoclonal light chain. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(5): e13915.
9. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(3): 406-12.
10. Yamada K, Mizushima I, Kawano M. New insights into the pathophysiology of IgG4-related disease and markers of disease activity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(3): 231-9.
11. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, et al. The front line of research into immunoglobulin G4-related disease - do autoantibodies cause immunoglobulin G4-related disease? *Mod Rheumatol.* 2019; 29(2): 214-8.
12. Kawano M, Saeki T, Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: an update. *Mod Rheumatol.* 2019; 29(2): 231-9.
13. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. IgG4-related periaortitis/periarteritis: an under-recognized condition that is potentially life-threatening. *Mod Rheumatol.* 2019; 29(2): 240-50.
14. Kawakami T, Mizushima I, Yamada K, et al. Abundant a proliferation-inducing ligand (APRIL)-producing macrophages contribute to plasma cell accumulation in immunoglobulin G4-related disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34(6): 960-9.
15. Takeji A, Yamada K, Inoue D, et al. A case of IgG4-related kidney disease with predominantly unilateral renal atrophy. *CEN Case Rep.* 2019; 8(1): 8-13.
16. Umehara H, Kawano M. Response to: 'Serum complement factor C5a in IgG4-related disease' by Fukui et al. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(7): e66.
17. Horita S, Fujii H, Mizushima I, et al. A case of IgG4-related tubulointerstitial nephritis and membranous glomerulonephritis during the clinical course of gastric cancer: imaging features of IgG4-related kidney disease. *Mod Rheumatol.* 2019; 29(3): 542-6.
18. Inoue D, Yoneda N, Yoshida K, et al. Imaging and pathological features of gastric lesion of immunoglobulin G4-related disease: a case report and review of the recent literature. *Mod Rheumatol.* 2019; 29(2): 377-82.
19. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(1): 77-87.
20. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(1): 7-19.
21. Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a placebo-controlled phase IIb/III study. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(11): 3303-13.
22. Nishioka R, Kawano M. Tongue ulceration from cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2020; 383(1): 67.
23. Zoshima T, Suzuki K, Suzuki F, et al. ANCA-associated nephritis without crescent formation has atypical clinicopathological features: a multicenter retrospective study. *Clin Exp Nephrol.* 2020; 24(11): 999-1006.
24. Mizushima I, Tsuge S, Fujisawa Y, et al. Different factors underlie recurrent and de novo organ involvement in immunoglobulin G4-related disease. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(3): 513-8.
25. Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, et al. Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. *Mod Rheumatol.* 2020; 30(3): 551-7.
26. Suda T, Zoshima T, Takeji A, et al. Elderly-onset Still's disease complicated by macrophage activation syndrome: A case report and review of the literature. *Intern Med.* 2020; 59(5): 721-8.
27. Kawahara H, Nakashima A, Zoshima T, et al. Contribution of HLA-DRB1 * 09: 01 allele to development of minocycline induced antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated cutaneous vasculitis: report of two cases. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2020; 4(2): 267-71.
28. Fujisawa Y, Hara S, Zoshima T, et al. Fulminant myocarditis and pulmonary cavity lesion induced by disseminated mucormycosis in a chronic hemodialysis patient: Report of an autopsied case. *Pathol Int.* 2020; 70(8): 557-62.
29. Acar-Denizli N, Horváth IF, Mandl T, et al. Systemic phenotype related to primary Sjögren's syndrome in 279 patients carrying isolated anti-La/SSB antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020; 38(4) (Suppl.126): 85-94.
30. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(9): 2350-9.

2021年

1. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021; 31(3): 529-33.
2. Nishimura Y, Fajgenbaum DC, Pierson SK, et al. Validated international definition of the thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, renal insufficiency, and organomegaly clinical subtype (TAFRO) of idiopathic multicentric Castleman disease. *Am J Hematol*. 2021; 96(10): 1241-52.
3. Mizushima I, Kawano M. Renal involvement in retroperitoneal fibrosis: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2021; 14: 279-89.
4. Waseda Y, Yamada K, Mizuguchi K, et al. The pronounced lung lesions developing in LATY136F knock-in mice mimic human IgG4-related lung disease. *PLoS One*. 2021; 16(3): e0247173.
5. Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, et al. Efficacy and safety of upadacitinib over 84 weeks in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE). *Arthritis Res Ther*. 2021; 23(1): 9.
6. Honda F, Tsuboi H, Ono Y, et al. Pathogenic roles and therapeutic potential of the CCL8-CCR8 axis in a murine model of IgG4-related sialadenitis. *Arthritis Res Ther*. 2021; 23(1): 214.
7. Mizushima I, Konishi M, Sanada H, et al. Serum IgG4 levels at diagnosis can predict unfavorable outcomes of untreated patients with IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 13341.
8. Mizushima I, Yamano T, Kawahara H, et al. Positive disease-specific autoantibodies have limited clinical significance in diagnosing IgG4-related disease in daily clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60(7): 3317-25.
9. Kawano M, Sato Y, Fajgenbaum DC. Comment on: HHV-8-negative multicentric Castleman disease patients with serological, histopathological and imaging features of IgG4-related disease: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60(2): e76-7.
10. Onoe T, Hara S, Yamada K, et al. Significance of kidney biopsy in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD: is kidney biopsy truly nonspecific? *BMC Nephrol*. 2021; 22(1): 1.
11. Hosokawa K, Aoki G, Ohata K, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2021; 114(1): 109-15.
12. Fujisawa Y, Mizushima I, Yamada K, et al. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. *Mod Rheumatol*. 2021; 31(1): 241-8.
13. Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, et al. Validation of the 2019 ACR/EULAR criteria for IgG4-related disease in a Japanese kidney disease cohort: a multicentre retrospective study by the IgG4-related kidney disease working group of the Japanese Society of Nephrology. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80(7): 956-7.
14. Kawano M, Hara S, Yachie A, et al. HHV-8-negative multicentric Castleman disease patients with serological, histopathological and imaging features of IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60(1): e3-4.
15. Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. *Clin Exp Nephrol*. 2021; 25(2): 99-109.
16. Nakashima A, Horita S, Matsunaga T, et al. Factors contributing to discrepant estimated glomerular filtration values measured by creatinine and cystatin C in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 9884.
17. Ohtsubo K, Yamashita K, Yanagimura N, et al. Multiple malignant lymphomas of the bile duct developing after spontaneous regression of an autoimmune pancreatitis-like mass. *Intern Med*. 2021; 60(3): 409-15.
18. Takahashi Y, Mizushima I, Konishi M, et al. Involvement of two or more sets of lacrimal glands and/or major salivary glands is related to greater systemic disease activity due to multi-organ involvement in IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis. *Mod Rheumatol*. 2021; 31(6): 1164-70.
19. Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, et al. Correction to: Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. *Clin Exp Nephrol*. 2021; 25(4): 443-4.
20. Nishioka R, Hara S, Kawahara H, et al. Glomerulonephritis with severe nephrotic syndrome induced by immune complexes composed of galactose-deficient IgA1 in primary Sjögren's syndrome: a case report. *BMC Nephrol*. 2021; 22(1): 108.
21. Takahashi Y, Hara S, Hoshiba R, et al. Pneumonia and central nervous system infection caused by reactivation of varicella-zoster virus in a living-donor kidney transplantation patient: case report and review of the literature. *CEN Case Rep*. 2021; 10(3): 370-7.
22. Miyanaga T, Mizuguchi K, Hara S, et al. Tertiary lymphoid tissue in early-stage IgG4-related tubulointerstitial nephritis incidentally detected with a tumor lesion of the ureteropelvic junction: a case report. *BMC Nephrol*. 2021; 22(1): 34.
23. Horita S, Zoshima T, Hara S, et al. Antiphospholipid antibody syndrome-associated renal thrombotic microangiopathy improved not with rivaroxaban but with warfarin in a systemic lupus erythematosus patient without lupus nephritis. *CEN Case Rep*. 2021; 10(3): 409-13.

*

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	0	5	3	8
2019年	0	3	3	6
2020年	0	1	0	1
2021年	0	3	1	4
計	0	12	7	19

- 水島 伊知郎 IgG4 関連動脈周囲炎 / 後腹膜線維症の臨床像の解析と本疾患に対する特異的診断基準 J Jpn Coll Angiol 58: 117-129, 2018
- 川野 充弘 IgG4-RD - 疾患概念の確立から病態生理まで - 金沢大学十全医学会雑誌 130(1): 1-7, 2021
- 川野 充弘 IgG4 関連疾患の最新の病態と診断 日本内科学会雑誌 110(7): 1-8, 2021

研究誌の発行

Modern Rheumatology Case Reports, editorial board (Mitsuhiro Kawano)

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	14 (1)	3 (0)	37 (7)	54 (8)
2019年	1 (0)	11 (1)	3 (0)	36 (3)	51 (4)
2020年	1 (0)	4 (1)	2 (0)	26 (4)	33 (5)
2021年	4 (0)	8 (4)	5 (0)	25 (5)	42 (9)
計	6 (0)	37 (7)	13 (0)	124 (19)	180 (26)

共同研究

- 筑波大学 坪井 洋人講師 モデルマウスを用いた IgG4 関連疾患におけるケモカインの役割の解明
- 岡山大学 佐藤 康晴教授 キャッスルマン病の病因解析

科学研究費

- 2016-2019 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 川野 充弘 (分担) 「IgG4 関連肺疾患の病変形成に関与する Th2 サイトカイン阻害の影響」
- 2017-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 川野 充弘 (分担) 「環境及び併存疾患が IgG4 関連疾患の発症進展に与える影響」
- 2017-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 川野 充弘 (分担) 「IgG4 関連疾患における自然免疫の役割と新規治療ターゲットの探索」
- 2017-2019 年度 日本医療研究開発機構研究費 (難治性疾患実用化研究事業) 三森班 川野 充弘 (分担) 「IgG4 関連疾患の新規バイオマーカーと治療ター

ゲット開発に関する研究」

- 2017-2019 年度 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 岡崎班 川野 充弘 (分担) 「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究 (腎障害の診断基準・重症度分類・治療指針の確立と評価)」
- 2018-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 川野 充弘 (分担) 「IgG4 関連腎臓病への自然免疫の関わりとの解明と新規治療ターゲットの探索」
- 2019-2022 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 川野 充弘 (分担) 「IgG4 関連肺疾患における自然リンパ球の役割と PD-1, PD-L1 の関与」
- 2019-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 川野 充弘 (分担) 「IgG4 関連呼吸器疾患におけるアレルギー性炎症の解析と新規治療法の探求」
- 2020-2021 年度 日本医療研究開発機構研究費 (免疫アレルギー疾患実用化研究事業) 川野 充弘 (分担) 「食物アレルギー患者の耐性獲得過程における, アレルゲン特異的 IgG4 プロファイル解析によるアレルゲン寛容誘導機序の解明」
- 2020 年度 日本医療研究開発機構研究費 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 川野 充弘 (分担) 「感染責任部位エピトープ舌下ワクチンによる新型コロナウイルス感染防御法の開発」
- 2020-2022 年度 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 中村班 川野 充弘 (分担) 「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」
- 2021-2023 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 川野 充弘 (代表) 「IgG4 関連腎臓病における三次リンパ組織形成を介した病変進展と線維化機序の解明」
- 2021-2023 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 川野 充弘 (分担) 「IgG4 関連疾患の病態形成における TRP チャネルの意義と新規治療ターゲットの開発」
- 2017-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山田 和徳 (代表) 「IgG4 関連疾患における自然免疫の役割と新規治療ターゲットの探索」
- 2016-2019 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山田 和徳 (分担) 「IgG4 関連肺疾患の病変形成に関与する Th2 サイトカイン阻害の影響」
- 2017-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山田 和徳 (分担) 「環境及び併存疾患が IgG4 関連疾患の発症進展に与える影響」
- 2018-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 山田 和徳 (分担)
「IgG4 関連腎臓病への自然免疫の関わり の 解明 と 新 規 治 療 ター ゲ ッ ト の 探 索」
- 2019-2022 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
山田 和徳 (分担)
「IgG4 関連肺疾患における自然リンパ球の役割と PD-1, PD-L1 の関与」
 - 2019-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
山田 和徳 (分担)
「IgG4 関連呼吸器疾患におけるアレルギー性炎症の解析と新規治療法の探求」
 - 2021-2023 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
山田 和徳 (代表)
「IgG4 関連疾患の病態形成における TRP チャネルの意義と新規治療ターゲットの開発」
 - 2021-2023 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
山田 和徳 (分担)
「IgG4 関連腎臓病における三次リンパ組織形成を介した病変進展と線維化機序の解明」
 - 2017-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
藤井 博 (代表)
「環境及び併存疾患が IgG4 関連疾患の発症進展に与える影響」
 - 2016-2019 年度 科学研究費補助金 若手研究 (B)
水島 伊知郎 (代表)
「モデルマウスを用いた IgG4 関連疾患における線維化・硬化病態の解明と治療法の確立」
 - 2017-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
水島 伊知郎 (分担)
「環境及び併存疾患が IgG4 関連疾患の発症進展に与える影響」
 - 2017-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
水島 伊知郎 (分担)
「IgG4 関連疾患における自然免疫の役割と新規治療ターゲットの探索」
 - 2019-2022 年度 科学研究費補助金 若手研究 水島 伊知郎 (代表)
「モデルマウスを用いた IgG4 関連動脈 / 後腹膜疾患特異的病態の解明と治療法の確立」
 - 2015-2018 年度 科学研究費補助金 若手研究 (B)
伊藤 清亮 (代表)
「関節リウマチにおける糖鎖制御機構の解明」
 - 2018-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
伊藤 清亮 (代表)
「IgG4 関連腎臓病への自然免疫の関わり の 解明 と 新 規 治 療 ター ゲ ッ ト の 探 索」
 - 2017-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
伊藤 清亮 (分担)
「IgG4 関連疾患における自然免疫の役割と新規治療ターゲットの探索」
 - 2019-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
伊藤 清亮 (分担)
「IgG4 関連呼吸器疾患におけるアレルギー性炎症の解析と新規治療法の探求」
 - 2020-2021 年度 日本医療研究開発機構研究費 (免疫アレルギー疾患実用化研究事業) 伊藤 清亮 (分担)
「食物アレルギー患者の耐性獲得過程における, アレルゲン特異的 IgG4 プロファイル解析によるアレルゲン寛容誘導機序の解明」
 - 2021-2023 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
伊藤 清亮 (分担)
「IgG4 関連疾患の病態形成における TRP チャネルの意義と新規治療ターゲットの開発」
 - 2021-2023 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
伊藤 清亮 (代表)
「免疫グロブリン軽鎖による腎障害の病態解明」
 - 2016-2019 年度 科学研究費補助金 若手研究 (B)
原 怜史 (代表)
「M 蛋白血症に起因する軽鎖結晶蓄積性組織球症による腎障害の病態解析と治療開発」
 - 2017-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
原 怜史 (分担)
「IgG4 関連疾患における自然免疫の役割と新規治療ターゲットの探索」
 - 2018-2020 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
原 怜史 (分担)
「医師養成課程における臨床実習後客観的臨床能力試験の信頼性向上に関する研究」
 - 2019-2022 年度 科学研究費補助金 若手研究 原 怜史 (代表)
「Integrin を 標 的 と し た 糸 球 体 硬 化 進 展 の 新 規 機 序 解 明 と 特 異 的 治 療 の 開 発」
 - 2021-2023 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)
原 怜史 (分担)
「免疫グロブリン軽鎖による腎障害の病態解明」
 - 2020-2021 年度 科学研究費補助金 若手研究 蔵 島 乾 (代表)
「ループス腎炎の増殖性病変とワイヤーループ病変におけるケモカインの関与」
- その他**

 - 2017.12-2018.11 第 26 回ファイザーヘルスリサーチ振興財団研究助成金 川野 充弘
「IgG4 関連疾患における疫学および予防医学的アプローチの樹立」
 - 2018 年度 MSD 奨学寄付金 (学術研究支援) 原 怜史
「M 蛋白血症に起因する軽鎖結晶蓄積性組織球症による腎障害の病態解析と治療開発」

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

血液内科学

Department of Hematology

沿革

1969年、金沢大学医学部内科学第三講座として発足した。2001年、金沢大学大学院医学系研究科・がん医科学専攻・機能再生学講座・細胞移植学研究分野となる。2016年、金沢大学医薬保健研究域医学系血液・呼吸器内科、2019年内科再編により血液内科学。

教育

博士課程：細胞移植学特論、血液病学、幹細胞制御学、移植血管情報学、細胞分化制御学、移植炎症制御学を担当している。研究グループは血液免疫・腫瘍学、血栓止血学のそれぞれのグループに分かれて、毎週月（血栓止血学）、火（血液免疫・腫瘍学）に約2時間、最新の論文の抄読と研究発表会を行っている。留学生に対しては、英語によるセミナーと研究発表の指導を行っている。また、全体の研究発表会とは別に、大学院生に対しては週1回早朝に30分程の個別指導を行い、研究の方向性を確認している。

修士課程：内科学概論の講義を分担している。

医学類：3年生の血液系疾患、感染性疾患の各系統講義、内科診断学実習、4年の臨床講義、および臨床実習（コア・ローテーション、エレクトティブ実習）を行っている。系統講義では、血液形態学を習得しやすいように講義資料にできるだけ多くの画像を取り入れている。また、講義は双方向性に行い、講義後に質問・回答の時間を設けることにより、学生が考えながら学べるように工夫している。臨床講義においては、学生による発表に重点をおき、血液疾患に対する問題解決能力を養えるように努めている。臨床実習（コア・ローテーション、エレクトティブ実習）では内科一般と血液疾患のプライマリーケアを習得させることに重点をおき、血液標本の読み方、輸血実習、外来診察実習などを取り入れている。同時に、最新のトピックスを紹介するための各領域の専門家によるセミナーを行っている。

研究

1) 同種造血幹細胞移植による造血器悪性腫瘍の治療

- A) 移植後大量シクロフォスファミドと短期メソトレキセートおよびタクロリムスを用いたHLA半合致移植ドナーからの同種造血幹細胞移植に関する臨床試験を引き続き行い、これらの移植片対宿主病予防レジメンによってHLA半合致移植が安全に施行できることを明らかにした。
- B) 移植後の大量シクロフォスファミドを併用したHLA半合致移植後の急性骨髄性白血病再発は、2DS1を含むKIR-Bハプロタイプをドナーが持つ場合に低いことを明らかにした。
- C) 移植後のドナー型生着不全例の一部では、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）形質の血球や、HLAクラスIアレル欠失血球などの「骨髄不全における免疫病態マーカー」が高頻度に検出されることから、これらの生着不全例では、再生不良性貧血と同様の免疫学的機序が関与していることを明らかにした。

2) 骨髄不全の病態解明

- A) 再生不良性貧血の約25%の例において、6番染色体短腕の片親2倍体変異により、片親由来のHLAクラスIアレルを欠失した6pLOH陽性白血球がされ、この血球が存在する症例では、免疫抑制療法に対する反応性が著しく高く、予後も良好であることを明らかにした。
- B) 再生不良性貧血の約40%の症例では、DNMT3A、ASXL1、BCORなどの骨髄異形成症候群でしばしば検出される遺伝子変異が検出され、これらが陽性の患者では経過観察中に骨髄異形成症候群に移行するリスクが高いことを明らかにした。
- C) 溶血型の発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH）患者の中に、PIGA遺伝子変異に加えてBCR-ABL融合遺伝子が生じたためにPNHと慢性骨髄性白血病（chronic

myelogenous leukemia: CML) が同時に発症する例があることを世界で初めて報告した。また、この例が分子標的薬のニロチニブによって分子寛解に入ったのちも少数のPNH形質血球が検出され続けたことから、増殖能力の乏しいマイナーな造血前駆細胞であっても、強いドライバ変異が起こればPNHやCMLのようなクローン性疾患を発症させ得ることを世界で初めて明らかにした。

- D) 巨核球減少性の血小板減少症患者では、診断後早期にシクロスポリン療法を行うことによって、血小板数の回復が得られやすいことを前向きのコホート研究で明らかにした。
- E) 再生不良性貧血患者では、HLA-B*40:02の保有頻度が高く、その75%では、6pLOHか、またはこのアレルの機能喪失型変異によりB4002を欠失した白血球が検出されることを明らかにした。

3) 多発性骨髄腫治療における微小残存病変 (minimal residual disease: MRD) 検出の意義の解明

- A) 次世代シーケンサーを用いたMRD検出法によって、自己骨髄移植片や移植後の骨髄にMRDが検出されなかった例は、MRDが検出された例に比べて移植後の予後が優位に良好である一方、クロノタイプ特異的PCR法によるMRD検出では、そのような予後との相関は見られないことを明らかにした。
- B) 多発性骨髄腫におけるMRD検出において、次世代シーケンサーを用いた方法は、クロノタイプ特異的PCR法やdroplet digital PCRに比べて精度が高いことを明らかにした。

4) 血栓止血異常の病態解明

- A) DIC病型分類(臨床&動物モデル)について、各種学会での教育講演やシンポジウムで発表したり、論文・書籍等で解説することで、普及そして定着させてきた。臨床およびDICモデルにおける検討から、直接経口抗凝固薬(DOAC)が慢性DIC(大動脈瘤を含む)に対して劇的な効果を発揮することを明らかにした。
- B) DICモデルを用いた検討で、病型を的確に決定して選択すれば、線溶療法が優れた効果を発揮することを明らかにした。また、NO合成酵素やエリスロポエチンの果たす役割を検討した。
- C) ALアミロイドーシスにおける凝固線溶異常と出血の関連につき明らかにした。
- D) 抗リン脂質抗体症候群(APS)の抗体発現と、血栓形成や不育症(習慣性流産)の関連について検討した。抗リン脂質抗体症候群の血栓傾向に関して、分子マーカーを駆使して病態解析を行っている。
- E) プロトロンビン異常症、第Ⅶ因子欠損症、第Ⅹ因子欠損症、第Ⅺ因子欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症などの先天性凝固障害の遺伝子解析を行い、新たな変異部位を明らかにした。異常分子をin vitroで作成しその機能解析が進行中である。PS Tokushima変異を血漿検体を用いてELISA法で検出できる方法を国立循環器病研究センターと共同で開発した。
- F) HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)のpleiotropic effectとして同剤が単球、血管内皮細胞における組織因子やPAI-1の発現をdown-regulateし、一方で凝固阻止因子TFPIの発現をup-regulateし、血栓形成阻害効果をもたらす可能性を明らかにした。
- G) 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)やコロナワクチン接種に伴う凝固線溶異常(ワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症を含む)を詳細に解析して、多数の英文誌で発信した。

研究内容のキーワード：造血幹細胞移植，造血不全，血栓症

血液疾患，血栓止血異常の診療を行っている。病棟ではこれらの疾患に対する専門的な治療に加えて高密度無菌治療部，輸血部と協力しながら血液疾患に対する造血幹細胞移植を行っている。また2021年からCAR-T細胞療法などの新規細胞治療を開始している。学外施設からの依頼に応じて骨髄穿刺標本の病理診断も行っている。

診療科に関する医学研究：

- 1) 移植後大量シクロファスファミド投与を用いたHLA半合致移植後の移植片対宿主病予防にメソトレキセートを用いる院内臨床試験を実施し、安全に実施できることを示した。
- 2) 同種造血幹細胞移植後の重篤な合併症であるウイルス性出血性膀胱炎に対して高気圧酸素療法が、毒性の低い有効な治療法であることを明らかにした。
- 3) 厚生労働省特定疾患血液系疾患調査研究班における多施設共同研究として、再生不良性貧血におけるHLA-Aアレル欠失血球及びPNH型血球の、免疫病態マーカーとしての意義を明らかにするための観察

研究を行った。

- 4) 巨核球減少性血小板減少症の経過を明らかにするための全国的な臨床試験を行った。
- 5) 急性白血病の標準的な化学療法の確立を目指して、日本成人白血病研究グループによる多施設共同研究を行っている。
- 6) 血小板数の低下した症例につき、診療各科から多数のコンサルトを受け、病態解析、治療方針の決定を行っている。特に、DICに関してはその診断のみならず病型にまで踏み込んで的確に解析しており、治療法の改善につなげている。
- 7) 抗リン脂質抗体症候群における不育症に対して、ヘパリン皮下注、アスピリン内服による挙児成功例を蓄積している。

*

教員リスト

教授：宮本 敏浩 (2021年9月着任)
准教授：朝倉 英策 (高密度無菌治療部)
 山崎 宏人 (輸血部)
講師：石山 謙
助教：細川 晃平 (高密度無菌治療部)
 吉田 晶代, 丸山 裕之, 井美 達也
特任助教：材木 義隆 (感染制御部)

教室外教員

名誉教授：中尾 眞二 (協力研究員)
大学理事：大竹 茂樹
教授：森下英理子 (保健学系)
教授：高松 博幸 (融合学域)

大学院学生数

医学博士課程：19名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	21 (4)
2019年	36 (2)
2020年	30 (4)
2021年	59 (8)
計	146 (18)

1) Kataoka K, Iwanaga M, Yasunaga J, et al. (2018) Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 131(2):215-225.

2) Maruyama K, Aotsuka N, Kumano Y, et al. (2018) Immune-Mediated Hematopoietic Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Common Cause of Late Graft Failure in Patients with Complete Donor Chimerism. *Biol Blood Marrow Transplant*. 24(1):43-49.

3) Harada K, Doki N, Hagino T, et al. (2018) Underweight status at diagnosis is associated with poorer outcomes in adult patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of JALSG AML 201. *Ann Hematol*. 97(1):73-81.

4) Espinoza J, Elbadry M, Chonabayashi K, et al. (2018) Hematopoiesis by iPSC-derived hematopoietic stem cells of aplastic anemia that escape cytotoxic

T-cell attack. *Blood Adv*. 2(4):390-400.

5) Kamijo R, Itonaga H, Kihara R, et al. (2018) Distinct gene alterations with a high percentage of myeloperoxidase-positive leukemic blasts in de novo acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 65:34-41".

6) Takahashi N, Tauchi T, Kitamura K, et al. (2018) Deeper molecular response is a predictive factor for treatment-free remission after imatinib discontinuation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: the JALSG-STIM213 study. *Int J Hematol*. 107(2):185-193.

7) Kuwatsuka Y, Tomizawa D, Kihara R, et al. (2018) Prognostic value of genetic mutations in adolescent and young adults with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 107(2):201-210.

8) Harada Y, Nagata Y, Kihara R, et al. (2018) Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study. *Leuk Res*. 66:20-27.

9) Makino T, Lee B, Matsui H, et al. (2018) Health science students' attitudes towards healthcare teams: A comparison between two universities. *J Interprof Care*. 32(2):196-202.

10) Banaszak L, Giudice V, Zhao X, et al. (2018) Abnormal RNA splicing and genomic instability after induction of DNMT3A mutations by CRISPR/Cas9 gene editing. *Blood Cells Mol Dis*. 69:10-22..

11) Iba T, Di Nisio M, Thachil J, et al. (2018) A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC. *Clin Appl Thromb Hemost* 24: 439-445.

12) Itonaga H, Aoki K, Aoki J, et al. (2018) Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 24(4):840-848.

13) Kamijima S, Sekiya A, Takata M, et al. (2018) Gene analysis of inherited antithrombin deficiency and functional analysis of abnormal antithrombin

protein (N87D). *Int J Hematol.* 107(4):490-494.

14) Okada M, Imagawa J, Tanaka H, et al. (2018) Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 18(5):353-360.

15) Nakao S, Ishiyama K. (2018) Hypomegakaryocytic thrombocytopenia and increased number of PNH-phenotype cells - an emerging subgroup of myelodysplastic syndrome showing frequent response to immunosuppression - RESPONSE to Rafferty & Leach.. *Br J Haematol* 182(1):154-155.

16) Kadohira Y, Yamada S, Hayashi T, et al. (2018) A discrepancy between prothrombin time and Normotest (Hepaplastintest) results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors. *Int J Hematol* 108(2):145-150.

17) Nagaya S, Akiyama M, Murakami M, et al. (2018) Congenital coagulation factor X deficiency: Genetic analysis of five patients and functional characterization of mutant factor X proteins. *Haemophilia.* 24(5): 774-785.

18) Matsuo H, Yoshida K, Fukumura K, et al. (2018) Recurrent CCND3 mutations in MLL-rearranged acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2(21):2879-2889

19) Takamatsu H, Wee R, Zaimoku Y, et al. (2018) A comparison of minimal residual disease detection in autografts among ASO-qPCR, droplet digital PCR, and next-generation sequencing in patients with multiple myeloma who underwent autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 183(4):664-668.

20) Hosokawa K, Sugimori C, Ishiyama K, et al. (2018) Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure. *Ann Hematol.* 97(12):2289-2297.

21) Abe N, Oku K, Amengual O, et al. (2018) Potential therapeutics for antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 17:1-21

22) Nomoto H, Takami A, Espinoza J, et al. (2019) Recipient ADAMTS13 Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Relapse after Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancy. *Int J Mol Sci.* 8;20(1).

23) Watanabe S, Ishiyama K, Saeki K, et al. (2019) Tamibarotene for the Treatment of Bronchiolitis Obliterans Associated With Chronic Graft-vs-Host Disease. *Chest.* 155(1):e1-e4.

24) Fujiwara S, Kanda J, Tatara R, et al. (2019) Clinical significance of low-dose total body irradiation in HLA-mismatched reduced-intensity stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* doi: 10.1038/s41409-019-0434-3.

25) Abe Y, Sunami K, Yamashita T, et al. (2019) Improved survival outcomes and relative youthfulness of multiple myeloma patients with t(4;14) receiving novel agents are associated with poorer performance of the revised international staging system in a real aging society. *Oncotarget* 10 (5): 595-605.

26) Fujimoto A, Hiramoto N, Yamasaki S, et al. (2019) Risk factors and predictive scoring system for post-transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 8791(19):30141-7.

27) Konuma T, Shimomura Y, Ozawa Y, et al. (2019) Adult Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Induction chemotherapy followed by allogeneic HCT versus upfront allogeneic HCT for advanced myelodysplastic syndrome: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol.* 37(1):85-95..

28) Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, et al. (2019) Clinical impact of the loss of chromosome 7q on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 54(9):1471-1481

29) Mizuno S, Kawamura K, Hanamura I, et al. (2019) Efficacy and safety of autologous stem cell transplantation in patients aged ≥ 65 years with multiple myeloma in the era of novel agents. *Bone Marrow Transplant.*

30) Kimura F, Kanda J, Ishiyama K, et al. (2019) ABO blood type incompatibility lost the unfavorable impact on outcome in unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* [Epub ahead of print]

31) Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, et al. (2019) Increased opportunity for prolonged survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 60-69 years with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol.* 98(6):1367-1381

32) Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, et al. (2019) Graft-versus-MDS effect after unrelated cord blood transplantation: a retrospective analysis of 752 patients registered at the Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood Cancer J.* 9(3):31.

33) Elbadry M, Mizumaki H, Hosokawa K, et al. (2019) Escape hematopoiesis by HLA-B5401-lacking hematopoietic stem progenitor cells in men with acquired aplastic anemia. *Haematologica.* Epub ahead of print

34) Takamatsu H, Yamashita T, Kurahashi S, et al. (2019) Clinical implications of t(11;14) in patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 25(3):474-479.

35) Esumi S, Morishita E, Yasuda M, et al. (2019) Portal cavernoma cholangiopathy due to extrahepatic

portal vein and supra-mesenteric vein thromboses associated with congenital protein C deficiency in a young adult. *Arch Clin Med Case Rep* 3 (6): 436-441

36) Kulasekararaj A, Hill A, Rottinghaus S, et al. (2019) Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 133: 540-9

37) Takamatsu H, Yoroidaka T, Fujisawa M, et al. (2019) Comparison of minimal residual disease detection in multiple myeloma by SRL 8-color single-tube and EuroFlow 8-color 2-tube multiparameter flow cytometry. *Int J Hematol* 109: 377-81

38) Elbadry M, Espinoza J, Nakao S. (2019) Disease modeling of bone marrow failure syndromes using iPSC-derived hematopoietic stem progenitor cells. *Exp Hematol* 71: 32-42

39) Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, et al. (2019) Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia. *Int J Hematol.* 109(6):711-717.

40) Setaka T, Hirano K, Moriya K, et al. (2019) Portal vein thrombosis in a patient with hereditary antithrombin deficiency. *Int Med.*; 58(12):1733-1737.

41) Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, et al. (2019) Increased Opportunity for Prolonged Survival after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Aged 60-69 Years with Myelodysplastic Syndrome. *Annals of Hematology* 2019.

42) Murakami H, Kasamatsu T, Murakami J, et al. (2019) Thalidomide maintenance therapy in Japanese myeloma patients: a multicenter, phase II clinical trial (COMET study). *Int J Hematol.* 110(1):125-126.

43) Shimomura Y, Hara M, Tachibana T, et al. Kanda Y, Ikeda T, Eto T, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Ishikawa T, Ishiyama K. (2019) Outcomes of Second Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapse of Myelodysplastic Syndrome. *British Journal of Haematology* 186 (1): 86-90.

44) Fujimoto A, Hiramoto N, Yamasaki S, et al. (2019) Risk Factors and Predictive Scoring System For Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder after Hematopoietic Stem Cell Transplantation.. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25 (7) : 1441-1449.

45) Hino T, Imi T, Hangaishi A, et al. (2019) Escape hematopoiesis by donor-derived 6pLOH(+) hematopoietic stem cells in a marrow transplant recipient with late graft failure. *Bone Marrow Transplant* 54: 1129-32.

46) Sunami K, Matsumoto M, Fuchida S, et al. (2019) Bortezomib-based strategy with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a phase II study by the Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT-MM12). *Int J Clin Oncol.* 24(8):966-975.

47) Ito T, Thachil J, Asakura H, et al. (2019) Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions-a multifaceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care* 23(1):280.

48) Yamazaki H, Ohta K, Iida H, et al. (2019) Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy. *Int J Hematol.* 110(2):187-196.

49) Fujiwara S, Kanda J, Tatara R, et al. (2019) Clinical Significance of Low-Dose Total Body Irradiation in HLA-Mismatched Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 54 (8):1327-1336.

50) Yamada S, Arahata M, Morishita E, et al. (2019) The first reported case of acquired haemophilia A in which bleeding episodes were successfully treated via administration of a single-dose mixture of activated factor VIIa/X. *Haemophilia* 25(5): e350-e352.

51) Yamasaki S, Nitta H, Kondo E, et al. (2019) Effect of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with T-Prolymphocytic Leukemia: A Retrospective Study from the Adult Lymphoma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Annals of Hematology* 98 (9): 2213-2220.

52) Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, et al. (2019) Clinical Impact of the Loss of Chromosome 7q on Outcomes of Patients with Myelodysplastic Syndromes Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 54 (9):1471-1481.

53) Ikeda T, Mori K, Kawamura K, et al. (2019) Comparison between autologous and allogeneic stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma relapsing/progressing after autologous stem cell transplantation. *Hematological Oncology.*2019;1-9.

54) Narita A, Zhu X, Muramatsu H, et al. (2019) Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 187: 227-37

55) Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry M, et al. (2019) Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. *Leukemia* 33: 2732-66

56) Fujisaki T, Ishikawa T, Takamatsu H, et al. (2019) Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone in East Asian patients with non-transplant multiple myeloma: subanalysis of the randomized phase 3 ALCYONE trial. *Ann Hematol.* 98(12):2805-2814.

57) Sato K, Ishiyama K, Aoki G, et al. (2019) Evaluation of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood stem cell

mobilization in Japanese healthy donors: a prospective study. *Int J Hematol.* 110(6):648-653

58) Togashi T, Nagaya S, Nagasawa M, et al. (2020) Genetic analysis of a compound heterozygous patient with congenital factor X deficiency and regular replacement therapy with a prothrombin complex concentrate. *Int J Hematol.* 111(1):51-56.

59) Takamatsu H, Iida S, Shibayama H, et al. (2020) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in Japanese patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: a phase 1b study" *International Journal of Hematology*

60) Ueda K, Morishita E, Shiraki H, et al. (2020) Aortic mural thrombus associated with congenital protein c deficiency in an elderly patient. *J Atheroscler Thromb* 27(1): 100-103.

61) Yamashita M, Komaki T, Tashiro K, et al. (2020) Hereditary Antithrombin Deficiency Presenting with Deep Venous Thrombosis During the Second Pregnancy: A Case Report. *Int Med.* 59(2): 235-239..

62) Ogawa K, Katagiri T, Sato Y, et al. (2020) Natural killer cell function changes by the Japanese Kampo Medicine Juzentaihoto in general fatigue patients. *Advances in Integrative Medicine.* DOI: 10.1016/j.aimed.2019.12.003.

63) Ishikawa Y, Kawashima N, Atsuta Y, et al. (2020) Prospective evaluation of prognostic impact of KIT mutations on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CBFMB-MYH11. *Blood Adv.* 4(1):66-75.

64) Horio T, Morishita E, Mizuno S, et al. (2020) Donor Heme Oxygenase-1 Promoter Gene Polymorphism Predicts Survival after Unrelated Bone Marrow Transplantation for High-Risk Patients. *Cancers(Basel);*12(2):424.

65) Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, et al. (2020) Idarucizumab for Emergency Reversal of Anticoagulant Effects of Dabigatran: Interim Results of a Japanese Post-Marketing Surveillance Study. *Cardiol Ther.*

66) Kako S, Yamazaki H, Ohashi K, et al. (2020) Mixed Chimerism and Secondary Graft Failure in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia: Secondary Graft Failure in Transplantation for Aplastic Anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 26 (3):445-450.

67) Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, et al. (2020) Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid. *Int J Hematol* 111: 550-558.

68) Togashi T, Meguro M, Nagaya S, et al. (2020) Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC. *Thromb Res* 188: 115-118.

69) Ishida T, Kimura H, Ozaki S, et al. (2020) Continuous lenalidomide treatment after bortezomib-

melphalan-prednisolone therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol.*99(5):1063-1072.

70) Yamada S, Okumura H, Morishita E, et al. (2020) Complete hemostasis achieved by factor XIII concentrate administration in a patient with bleeding after teeth extraction as a complication of aplastic anemia and chronic disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 31: 274-278.

71) Asakura H, Ogawa H. (2020) Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *J Thromb Haemost* 18: 1521-1522.

72) Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, et al. (2020). Impact of CD56 Continuously Recognizable as Prognostic Value of Acute Promyelocytic Leukemia: Results of Multivariate Analyses in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-APL204 Study and a Review of the Literature. *Cancers (Basel).* 12(6):1444-1459.

73) He H, Kondo Y, Ishiyama K, et al. (2020) Two unique HLA-A*0201 restricted peptides derived from cyclin E as immunotherapeutic targets in leukemia. *Leukemia* 34(6) 1626-1636.

74) Kawashima N, Ishikawa Y, Atsuta Y, et al. (2020) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at the first remission for younger adults with FLT3-internal tandem duplication AML: The JALSG AML209-FLT3-SCT study. *Cancer Sci.* 111(7):2472-2481.

75) Nguyen M, Hosokawa K, Yoroidaka T, et al. (2020) Resistance of KIR Ligand-Missing Leukocytes to NK Cells In Vivo in Patients with Acquired Aplastic Anemia. *Immunohorizons.* 4(7):430-441.

76) Sakurai M, Mori T, Uchiyama H, et al. (2020) Outcome of stem cell transplantation for Waldenström's macroglobulinemia: analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Group. *Ann Hematol.* 99(7):1635-1642.

77) Zaimoku Y, Patel B, Kajigaya S, et al. (2020) Deficit of circulating CD19+CD24hiCD38hi regulatory B cells in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 190(4): 610-617.

78) Kida M, Usuki K, Uchida N, et al. (2020) Outcome and Risk Factors for Therapy-Related Myeloid Neoplasms Treated with Allogeneic Stem Cell Transplantation in Japan. *Biology Of Blood And Marrow Transplantation* 26(8) 1543-1551..

79) Terakami T, Sekiya A, Hayashi K, et al. (2020) The effect of direct oral anticoagulants on blood protein C activity. *Journal of Wellness and Health Care* Vol. 44 (1):33-41.

80) Asakura H, Ogawa H. (2020) Perspective on fibrinolytic therapy in COVID-19: The potential of inhalation therapy against suppressed-fibrinolytic-type DIC. *J Intensive Care* 8:71.

81) Kurosawa S, Shimomura Y, Tachibana T, et al. (2020) Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem

Cell Transplantation in Patients with Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms-Unclassifiable: A Retrospective Nationwide Study of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology Of Blood And Marrow Transplantation* 26(9) 1607-1611.

82) Ishiyama K, Nakao S, Usuki K, et al. (2020) Results from multinational phase 3 studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: subgroup analysis of Japanese patients. *International Journal Of Hematology* 112(4) 466-476.

83) Tsuda H, Noguchi K, Doyeun O, et al. (2020) Racial differences in protein S Tokushima and two protein C variants as genetic risk factors for venous thromboembolism. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 4(8) :295 - 1300.

84) Minamiguchi H, Fujita H, Atsuta Y, et al. (2020) Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol.* 99(12):2787-2800.

85) Sunami K, Suzuki K, Ri M, et al. (2020) Isatuximab monotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma: A Japanese, multicenter, phase 1/2, safety and efficacy study. *Cancer Sci.*111(12):4526-4539.

86) Konuma T, Ishiyama K, Igarashi A, et al. (2020) Effects of Acute and Chronic Graft-versus-myelodysplastic Syndrome on Long-term Outcomes Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clinical Cancer Research* 26(24) 6483-6493.

87) Asakura H, Ogawa H. (2020) Overcoming bleeding events related to extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *Lancet Respir Med* 8(12): e87-8.

88) Yoroidaka T, Hosokawa K, Imi T, et al. (2021) Hematopoietic stem progenitor cells lacking HLA differ from those lacking GPI-anchored proteins in the hierarchical stage and sensitivity to immune attack in patients with acquired aplastic anemia. *Leukemia* 2021; in press..

89) Nagaya S, Arais Y, Yamaguchi K, et al. (2021) Evaluation of Optimal Sample Processing Conditions for Accurate Measurement of Protein S Activity. *Ann Clin Lab Sci.* 51(2):3-9..

90) Asakura H, Ogawa H. (2021) COVID-19 associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 113:45-57.

91) Asakura H. (2021) Diversity of disseminated intravascular coagulation and selection of appropriate treatments. *Int J Hematol* 113:10-14.

92) Yamada S, Asakura H. (2021) Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. *Int J Hematol* 113: 15-23.

93) Takahashi W, Yoneda T, Koba H, et al. (2021)

Potential mechanisms of nafamostat therapy for severe COVID-19 pneumonia with disseminated intravascular coagulation. *Int J Infect Dis* 102: 529-531.

94) Saito K, Ishii K, Furuta K, et al. (2021) Recurrent Cerebral Venous Thrombosis Treated with Direct Oral Anticoagulants in a Japanese Man with Hereditary Protein C Deficiency. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 30(1):105320 - 105320

95) Miyashita H, Tobita K, Morishita E, et al. (2021) Ilio-femoral venous thrombosis with hereditary antithrombin deficiency: a case report of rare thrombotic disease and successful treatment with catheter directed thrombolysis. *European heart journal. Case reports* 5(2) ytaa531.

96) Uchino K, Lam V, Mizuno S, et al. (2021) Donor UNC-93 Homolog B1 genetic polymorphism predicts survival outcomes after unrelated bone marrow transplantation. *Genes and immunity* 22(1):35-43.

97) Hosokawa K, Yamazaki H, Tanabe M, et al. (2021) High-dose romiplostim accelerates hematologic recovery in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag. *Leukemia.* 35(3):906-909.

98) Hosokawa K, Mizumaki H, Yoroidaka T, et al. (2021) HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 137(25):3576-3580.

99) Hosokawa K, Aoki G, Ohata K, et al. (2021) Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 16:1-7 .

100) Horiuchi H, Morishita E, Urano T, et al. (2021) COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020. *Journal of atherosclerosis and thrombosis.*28(4): 406-416.

101) Onishi Y, Mori T, Yamazaki H, et al. (2021) Cyclosporine/methotrexate versus tacrolimus/methotrexate with or without anti-thymocyte globulin as GVHD prophylaxis in adult patients with aplastic anemia. *Ann Hematol* 100, 217-228.

102) Takezako N, Shibayama H, Handa H, et al. (2021) Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR. *Int J Hematol* 113, 219-230.

103) Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K, et al. (2021) Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data. *Bone Marrow Transplant* 56, 853-862.

104) Mori Y, Sasaki K, Ito Y, et al. (2021) Outcome predictors after retransplantation in relapsed acute

lymphoblastic leukemia: a multicenter, retrospective study. *Ann Hematol* 100, 197-208.

105) Nakano N, Utsunomiya A, Matsuo K, et al. (2021) Chromosomal defects and survival in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic HSCT. *Blood Adv* 5, 475-486.

106) Miyamoto T, Iino M, Komorizono Y, et al. (2021) Screening for Gaucher disease using dried blood spot tests: a Japanese multicenter, cross-sectional survey. *Intern Med* 60, 699-707.

107) Fujimoto A, Anzai T, Fukuda T, et al. (2021) Impact of event-free survival status after stem cell transplantation on subsequent survival of patients with lymphoma. *Blood Adv* 5, 1412-1424.

108) Morishige S, Miyamoto T, Eto T, et al. (2021) Clinical features and chromosomal/genetic aberration in adult acute lymphoblastic leukemia in Japan: results of Fukuoka Blood & Marrow Transplant Group Studies ALL MRD 2002 and 2008. *Int J Hematol* 113, 815-822.

109) Arinobu Y, Kashiwado Y, Miyawaki K, et al. (2021) Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndrome predict a poor prognosis. *Medicine* 100, e25406.

110) Harada T, Iwasaki H, Muta T, et al. (2021) Outcomes of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Br J Haematol* 194, 101-110.

111) Murata M, Terakura S, Wake A, et al. (2021) Off-the-shelf bone marrow-derived mesenchymal stem cell treatment for acute graft-versus-host disease: real-world evidence. *Bone Marrow Transplant* 56, 2355-2366.

112) Shima T, Sakoda T, Henzan T, et al. (2021) Platelet decrease and efficacy of platelet-rich plasma return following peripheral blood stem cell apheresis. *J Clin Apher* 36, 687-696.

113) Yoshimoto G, Mori Y, Kato K, et al. (2021) Azacitidine for the treatment of patients with relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 62, 2939-2948.

114) Yamanaka I, Yamauchi T, Henzan T, et al. (2021) Optimization of lymphapheresis for manufacturing autologous CAR-T cells. *Int J Hematol* 114, 449-458.

115) Yamauchi T, Yoshida C, Usuki K, et al. (2021) Venetoclax plus low-dose cytarabine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukaemia ineligible for intensive chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 51, 1372-1382.

116) Inoue Y, Nakano N, Fuji S, et al. (2021) Impact of conditioning intensity and regimen on transplant outcomes in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 56, 2964-2974.

117) Henzan T, Yamauchi T, Yamanaka I, et al.

(2021) Granulocyte collection by polymorphonuclear cell-targeting apheresis with medium-molecular-weight hydroxyethyl starch. *Int J Hematol* 114, 691-700.

118) Fuji S, Hakoda A, Kanda J, et al. (2021) Impact of HLA disparity on the risk of overall mortality in patients with grade II-IV acute GVHD on behalf of the HLA Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 56, 2990-2996.

119) Suetsugu K, Muraki S, Fukumoto J, et al. (2021) Effects of Letemovir and/or Methylprednisolone Coadministration on Voriconazole Pharmacokinetics in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Population Pharmacokinetic Study. *Drugs RD* 21, 419-429

120) Kanosue K, Nagaya S, Morishita E, et al. (2021) Protein C Gene Mutation in an Older Adult Patient with *Clostridium perfringens* Septicemia-Related Visceral Vein Thrombosis. *TH Open*. 5(2):e171-e173.

121) Ieko M, Hotta T, Watanabe K, et al. (2021) Comparative evaluation of reagents for measuring protein S activity: possibility of harmonization. *Int. J. Hematol.* 113(4): 530-536.

122) Horiuchi H, Morishita E, Urano T, et al. (2021) COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020. *J Atherosclero Thromb.* 28(4):406-416.

123) Nangaku M, Kadowaki T, Yotsuyanagi H, et al. (2021) The Japanese Medical Science Federation COVID-19 Expert Opinion English Version. *JMA journal.* 2021 Apr 15;4(2):148-162

124) Takamatsu H, Yamada S, Nakagawa N, et al. (2021) Detection of antibodies against human leukocyte antigen class II in the sera of patients receiving intravenous immunoglobulin. *Transplantation Direct.* 7(6):e697.

125) Yoroidaka T, Narita K, Takamatsu H, et al. (2021) Comparison of minimal residual disease detection in multiple myeloma between the DuraClone and EuroFlow methods. *Scientific Reports.* 11(1):11218.

126) Mizumaki H, Hosomichi K, Hosokawa K, et al. (2021) A frequent nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia. *Haematologica.* 106(6):1581.

127) Fukushima T, Shimomura Y, Nagaya S, et al. (2021) A Case of Treatment With Dabigatran for Cerebral Venous Thrombosis Caused by Hereditary Protein C Deficiency. *Cureus.* 13(6):e15473..

128) Hosen N, Yoshihara S, Takamatsu H, et al. (2021) Expression of activated integrin $\beta 7$ in multiple myeloma patients. *Int J Hematol.* 114(1):3.

129) Terakami T, Nagaya S, Hayashi K, et al. (2021) Effect on Plasma Protein S Activity in Patients Receiving the Factor Xa Inhibitors. *J Atherosclero*

Thromb.

130) Suga Y, Takahashi Y, Shimada T, et al. (2021) Effect of NOS inhibitors and anticoagulants on nitric oxide production in a tissue-factor induced rat DIC model. *In Vivo* 35(4):1999-2004.

131) Narita A, Muramatsu H, Ichikawa D, et al. (2021) Relationship between plasma rabbit anti-thymocyte globulin concentration and immunosuppressive therapy response in patients with severe aplastic anemia. *Eur J Haematol.* 2021 Aug;107(2):255-264.

132) Suga Y, Tashiro K, Staub Y, et al. (2021) Potential of continuous tPA infusion for multiple-organ failure from lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Thrombosis research.* 206: 84-87.

133) Suga Y, Kubo A, Katsura H, et al. (2021) Detailed exploration of pathophysiology involving inflammatory status and bleeding symptoms between lipopolysaccharide- and tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Int J Hematol.* 114(2):172-178.

134) Hosokawa K, Ishiyama K, Ikemoto T, et al. (2021) The clinical significance of PNH-phenotype cells accounting for < 0.01% of total granulocytes detected by the Clinical and Laboratory Standards Institute methods in patients with bone marrow failure. *Ann Hematol.* 4(7):430-441. Springer.

135) Yamada S, Arahata M, Morishita E, et al. (2021) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Complicated by Enhanced-Fibrinolytic-Type DIC: A Case Report. *Annals of vascular diseases.* 14(3):252-255.

136) Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, et al. (2021) Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Res.* 47(9):3008-3033.

137) Yamashita T, Takamatsu H, Kawamura K, et al. (2021) A nationwide survey on central nervous system multiple myeloma in Japan: Analysis of prognostic and treatment factors that impact survival. *Br J Haematol.* 195(2):217.

138) Shimomura Y, Hara M, Konuma T, et al.

(2021) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome in adolescent and young adult patients. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Oct;56(10):2510-2517.

139) Ogawa H, Kakuchi Y, Asakura H. (2021) Possibility of PMX-DHP therapy as a principal strategy against cytokine storm in COVID-19 - Insights from reconstructed coagulation data. *Clin Apher* 36: 785-786.

140) Suga Y, Tashiro K, Staub Y, et al. (2021) Potential of continuous tPA infusion for multiple-organ failure from lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Thromb Res* 206:84-87.

141) Inoue T, Koyama M, Kaida K, et al. (2021) Peritransplant glucocorticoids redistribute donor T cells to the bone marrow and prevent relapse after haploidentical SCT. *JCI Insight.* 2021 Nov 22;6(22):e153551.

142) Kako S, Hayakawa F, Imai K, et al. (2021) Optimal treatment for Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission in the era of high-intensity chemotherapy. *Int J Hematol.* 114(5):608-619.

143) Fujioka Y, Sugiyama D, Matsumura I, et al. (2021) Regulatory T Cell as a Biomarker of Treatment-Free Remission in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers(Basel).* 24;13(23):5904. "

144) Nakagawa N, Ishiyama K, Tanabe M, et al. (2021) The effectiveness of immunosuppressive therapy in patients with aplastic anaemia secondary to chemoradiotherapy for cancers. *Br J Haematol.* 2021 Dec;195(5):770-780.

145) Shimazu Y, Mizuno S, Fuchida S, et al. (2021) Improved survival of multiple myeloma patients treated with autologous transplantation in the modern era of new medicine. *Cancer Sci.* 112(12):5034.

146) Shiratori S, Kurata M, Sugita J, et al. (2021) Total body irradiation-containing conditioning regimens without antithymocyte globulin in adults with aplastic anemia undergoing umbilical cord blood transplantation. *Ann Hematol.* 2022 Jan;101(1):165-175.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	35 (5)	35 (3)	2 (0)	72 (8)
2019年	18 (0)	25 (1)	0 (0)	43 (1)
2020年	12 (0)	29 (2)	1 (0)	42 (2)
2021年	7 (1)	29 (6)	2 (0)	38 (7)
計	72 (6)	118 (12)	5 (0)	195 (18)

- 山内拓司, 宮本敏浩 (2021) 急性骨髄性白血病における FLT3 阻害薬の耐性機序 *血液内科* 83,490-497
- 細川晃平, 中尾真二 (2019) 臨床医学 - ゲノム医療の深化と今後の展望 2019 (赤血球系疾患) - 再生不良性貧血 *臨床血液* 60(5):417-422
- 山崎宏人 (2018) 再生不良性貧血の治療戦略 *臨床血液* 59(10):1969-1978
- 高松博幸 (2019) 多発性骨髄腫における次世代シーケンサーを用いた微小残存病変検出の臨床的意義 *血液内科* 78(1):44-49
- 朝倉英策 (2021) DIC の新しい診断基準 *日本医師会雑誌* 150 巻・特別号 (1) (生涯教育シリーズ 100) 88-94

研究誌の発行

Asakura H. Int J Hematol, Lead reviewer

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	7 (3)	13 (0)	29 (14)	49 (17)
2019年	0 (0)	8 (3)	12 (0)	33 (16)	53 (19)
2020年	0 (0)	6 (2)	10 (3)	30 (15)	46 (20)
2021年	0 (0)	11 (4)	15 (0)	32 (18)	58 (22)
計	0 (0)	32 (12)	50 (3)	124 (63)	206 (78)

共同研究

- 後天性再生不良性貧血の家系内発症例における疾患感受性遺伝子の検討（京都大学腫瘍生物学）
- 強度減弱前処置による移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植後における併用免疫抑制剤の減量および早期中止の多施設共同第 II 相試験（北海道大学血液内科）
- 骨髓破壊の前処置による移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植後における併用免疫抑制剤の減量および早期中止の多施設共同第 II 相試験（北海道大学血液内科）
- 次世代シーケンシングによる再発・難治性後天性赤芽球癆の診断と治療に関する研究（PRCA-NGS2017）（京都大学腫瘍生物学）
- TP53 変異陽性骨髓異形成症候群を対象としたアザシチジンと同種造血幹細胞移植の多施設共同非盲検無対象試験（京都大学腫瘍生物学）

科学研究費

平成 30 年度科学研究費及び公的補助金等取得状況

- ◎中尾真二
 - ・科学研究費助成事業 科学研究費補助金 基盤研究 (B) <継続> 「再生不良性貧血におけるクローン性造血機序の解明」代表
 - ・厚生労働科学研究委託費 難治性疾患実用化研究事業<継続> 「オミクス解析技術と人工知能技術による難治性造血器疾患の病因解明と診断向上に貢献する解析基盤の開発」分担（研究代表者 宮野 悟）
 - ・厚生労働科学研究委託費 革新的がん医療実用化研究事業<継続> 「骨髓異形成症候群 (MDS) のオミックス解析による治療反応性および病型進展の新たなバイオマーカーの同定とその実用化に関する研究」分担（研究代表者 小川誠司）
 - ・厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）<継続> 「特発性造血障害に関する調査研究」分担（研究代表者 三谷絹子）
 - ・厚生労働科学研究委託費 難治性疾患実用化研究事業<継続> 「次世代シーケンシングによる再発・難治性後天性赤芽球癆の診断と治療に関する研究」分担（研究代表者 廣川 誠）
 - ・革新的がん医療実用化研究事業 難治性がんの標準的治療法の開発に関する臨床研究<継続> 「TP53

遺伝子変異陽性骨髓異形成症候群に対する新規治療戦略」分担（研究代表者 南谷泰仁）

- ・日本血液学会平成 30 年度研究助成「再生不良性貧血におけるエスケープ造血機序の解明」代表
- ◎朝倉英策
 - ・科学研究費 基盤研究 (C) <継続> 「DIC における炎症と凝固のクロストークと血管作動性物質の役割」代表
 - ・厚生労働省難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）<継続> 「自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成」(分担)
- ◎森下英理子
 - ・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「ヘムオキシゲナーゼ 1 が造血幹細胞移植後治療成績におよぼす効果と新規治療戦略」2018 ～ 2020 年度：(代表)
 - ・厚生労働省難治性疾患政策研究事業<継続> 「血液凝固異常症等に関する調査研究班」H29 ～ 31 年度：研究分担者
 - ・日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業<継続> 「特発性血栓症患者のゲノム情報を用いた層別化による病態解明研究」H 29 年～ 31 年 研究分担者
 - ・アイ・エル・ジャパン受託研究 H29 年度：「各種抗リン脂質抗体の診断的意義に関する研究」
 - ・シスメックス (株) 共同研究 (代表) 「静脈血栓症の危険因子であるプロテイン S K196E 変異を持つ血漿タンパク質の検出法に関する研究」
 - ・シスメックス (株) 共同研究 (代表) 「先天性アンチトロンビン欠乏症のヘパリン結合能の測定法の検討」
 - ・BML (株) 共同研究 (代表) 「抗リン脂質抗体症候群に係る測定試薬の臨床性能試験」
 - ・シノテスト (株) 共同研究 (代表) 「プロテイン S 活性測定に影響する要因の検討」
- ◎山崎宏人
 - ・科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C) (一般) 「難治性再生不良性貧血におけるトロンボポエチン受容体作動薬の効果反応予測因子の同定」
- ◎高松博幸
 - ・科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) <新規> 「患者 B 細胞を用いたモノクローナル抗体作製とその臨床応用」代表
 - ・SRL 社共同研究 「多発性骨髓腫微小残存病変検出での 8 カラーフローサイトメトリー (EuroFlow 法) と簡便マルチカラーフローサイトメトリー検査法 (亀田総合病院法, SRL 社法) の比較検討」代表
 - ・小野薬品工業 (受託研究) 「カルフィルゾミブを投与した多発性骨髓腫での 8 カラーフローサイトメトリー (EuroFlow 法) による骨髓腫微小残存病変検出法の確立と既存検査法との臨床的意義の比較」代表
 - ・セルジーン株式会社 (受託研究) 「自家移植後レプラミド維持療法が MRD negativity に与える影響」
 - ・セルジーン株式会社 (受託研究) 「自家移植後 Len

維持療法がMRD negativity に与える影響」代表

- 国際骨髓腫財団「自家末梢血幹細胞移植施行多発性骨髄腫におけるマルチパラメーターフローサイトメトリーによる微小残存病変の検出法の確立：次世代シーケンサー法との比較検討」代表「くすぶり型多発性骨髄腫の臨床経過調査と新たな層別化システムの開発」分担

◎細川晃平

- 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 若手研究(B) <継続>「再生不良性貧血を発症させる T 細胞シグナルパスウェイの同定 (2017-2018)」代表
- 公益財団法人 北國がん基金 研究活動部門<新規>「血液悪性腫瘍における免疫療法の奏効を予測するバイオマーカーの探索」代表

令和元年度科学研究費及び公的補助金等取得状況

◎中尾眞二

- 令和元年度科学研究費助成事業科学研究費補助金 基盤研究 (B) <新規>「再生不良性貧血における HLA クラス I アレル拘束性自己抗原の同定」
- 令和元年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) <継続>「特発性造血障害に関する調査研究」分担 (研究代表者 三谷絹子)
- 令和元年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 <継続>「オミクス解析技術と人工知能技術による難治性造血器疾患の病因解明と診断向上に貢献する解析基盤の開発」分担 (研究代表者 宮野 悟)
- 令和元年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構 <継続>「革新的がん医療実用化研究事業 骨髄異形成症候群 (MDS) のオミックス解析による治療反応性および病型進展の新たなバイオマーカーの同定とその実用化に関する研究」分担 (研究代表者 小川誠司)
- 令和元年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業<継続>「次世代シーケンシングによる再発・難治性後天性赤芽球癆の診断と治療に関する研究」分担 (研究代表者 廣川 誠)
- 2019 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 難治性がんの標準的治療法の開発に関する臨床研究<継続>「TP53 遺伝子変異陽性骨髄異形成症候群に対する新規治療戦略」分担 (研究代表者 南谷泰仁)
- 日本血液学会 2019 年度研究助成<新規>「造血不全における「異なる HLA クラス I 遺伝子間で共通する機能喪失型異変」の意義とその高感度検出法の確立」代表

◎大竹茂樹

- 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業<継続>「慢性骨髄性白血病患者における第二世代チロシンキナーゼ阻害薬の中止後の無治療寛解の評価と最適化」分担

◎朝倉英策

- 科学研究費 基盤研究 (C) <継続>「DIC における炎症と凝固のクロストークと血管作動性物質の役割」代表

- 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) <継続>「自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成」(分担)

◎森下英理子

- 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 2012 ~ 2014 年度:「ヘムオキシゲナーゼ-1 と同種造血幹細胞移植後転帰の関連性および新規治療戦略」代表
- 厚生労働省難治性疾患政策研究事業<継続>「血液凝固異常症等に関する調査研究班」H29 ~ 31 年度 研究分担者

◎山崎宏人

- 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C) (一般)「難治性再生不良性貧血におけるトロンボポエチン受容体作動薬の効果反応予測因子の同定」

◎石山 謙

- 基盤研究 (C) (一般) <継続>「自己免疫性造血不全における del(13q) クローム活性化機序の解明」代表

◎高松博幸

- 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 C <継続>「患者 B 細胞を用いたモノクローナル抗体作製とその臨床応用」代表
- セルジーン株式会社 (受託研究)「自家移植後レプ ラミド維持療法が MRD negativity に与える影響」代表
- 新型コロナウイルス感染症対策支援ファンド (金沢大学)「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者における T 細胞免疫のモニタリング (観察研究)」代表

◎細川晃平

- 科学研究費助成事業 科学研究費補助金 若手研究 <継続>「HLA-B*54:01 陽性造血不全患者における免疫病態の解明」代表
- The ASH (アメリカ血液学会) Global Research Award
- 公益財団法人 先進医薬研究振興財団 血液医学分野 若手研究者助成「HLA クラス I アレルにより提示される再生不良性貧血自己抗原の同定」
- 公益財団法人 上原記念生命科学財団研究奨励金「HLA により提示される再生不良性貧血自己抗原の同定」

令和 2 年度科学研究費及び公的補助金等取得状況

◎中尾眞二

- 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 継続「再生不良性貧血における HLA クラス I アレル拘束性自己抗原の同定」代表
- 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 継続「特発性造血障害に関する調査研究」分担 (研究代表者 三谷絹子)
- 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 新規「トロンボポエチン受容体作動薬ロミプロスチムの造血への影響と DNA 修復効果の検証」分担 (研究代表者 石山 謙)

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 日本血液学会 2020 年度研究助成 新規「CRISPR Genome-Wide sgRNA Library System と T 細胞レセプタートランスフェクタントを用いた再生不良性貧血自己抗原の同定」代表
 - ◎大竹茂樹
 - 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 継続「慢性骨髄性白血病患者における第二世代チロシキナーゼ阻害薬の中止後の無治療寛解の評価と最適化」分担
 - ◎朝倉英策
 - 科学研究費 基盤研究 (C) 継続「DIC における病型別の炎症と凝固の相互作用と血管作動性物質の意義」代表
 - 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 継続
 - 「自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成」(分担)
 - ◎森下英理子
 - 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 2018 ~ 2020 年度 継続「ヘムオキシゲナーゼ 1 が造血幹細胞移植後治療成績におよぼす効果と新規治療戦略」研究代表
 - 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 領域別基盤研究分野における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究 (20FC0201) 2020 年度 ~ 2022 年度 新規: 「血液凝固異常症等に関する調査研究班」研究代表
 - 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 日本医療研究開発機構研究費 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 2020 年度 ~ 2022 年度 新規: 「COVID-19 感染による血栓症発症・増悪機転の解明と治療介入の可能性の解明」研究分担者
 - ◎山崎宏人
 - 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C) (一般) (継続) 「難治性再生不良性貧血におけるトロンボポエチン受容体作動薬の効果反応予測因子の同定」
 - ◎石山 謙
 - 基盤研究 (C) (一般) 「トロンボポエチン受容体作動薬ロミプロスチムの造血への影響と DNA 修復効果の検証」令和 2 年度 ~ 令和 4 年度 研究代表者
 - 日本医療研究開発機構 (AMED) 研究費 令和 2 年度 ~ 令和 4 年度 革新的がん医療実用化研究事業 (1 次公募) (領域 6-3) 高齢者のがんに関する臨床研究「高齢者急性骨髄性白血病の化学療法が可能な症例に対して若年成人標準化学療法に近い用量を用いる第 II 相臨床試験」分担研究者
 - 日本医療研究開発機構 (AMED) 研究費令和 2 年度 ~ 令和 5 年度 臨床研究・治験推進研究事業 (1 次公募) 「急性骨髄性白血病に対する治療用がんペプチドワクチン「DSP-7888」の Phase2 医師主導治験」分担研究者
 - ◎高松博幸
 - 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 C 継続「患者 B 細胞を用いたモノクローナル抗体作製とその臨床応用」代表
 - セルジーン株式会社 (受託研究) 「自家移植後レプラミド維持療法が MRD negativity に与える影響」代表
 - 新型コロナウイルス感染症対策支援ファンド (金沢大学) 「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者における T 細胞免疫のモニタリング (観察研究)」代表
 - ◎細川晃平
 - 若手研究「HLA-B*54:01 陽性造血不全患者における免疫病態の解明」(2019-2020 年度) 代表者 継続
 - 基盤研究 (C) 新規「自己免疫性造血不全における新たな免疫回避機構による造血制御変容の基盤的解明」分担 (研究代表者 片桐孝和)
 - 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 京都大学橋渡し研究戦略的推進プログラムシーズ A 「HLA クラス I 遺伝子に共通する機能喪失型変異の高感度検出法の開発」(2020 年度) 代表者 新規
 - 日本新薬 公募助成「MDS における免疫病態診断法の確立」(2020 年度) 代表者新規
 - 公益財団法人難病医学研究財団 医学研究奨励助成「新規抗原同定法を用いた再生不良性貧血における自己抗原の探索」(2020 年度) 代表者 新規
 - アメリカ血液学会 ASH Global Research Award (継続) 「Identification of autoantigens presented by HLA class I allele in acquired aplastic anemia.」(2019-2020 年度) 代表者 継続
 - ◎井美達也
 - 若手研究「後天性の家族性造血不全における免疫病態の解明」(2020-2022 年度) 代表者 新規
 - ◎岩城憲子
 - 若手研究「EBV 関連リンパ増殖性疾患発症と KIR の関連」(2019-2020 年度) 代表者 継続
- ### 令和 3 年度科学研究費及び公的補助金等取得状況
- ◎宮本敏浩
 - 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 継続『治療後微小残存する白血病幹細胞に対する新規治療標的の開発』代表
 - 科学研究費補助金 基盤研究 (A) 新規『臨床応用に向けたヒト白血病幹細胞特異的標的分子 TIM-3 の機能解明』分担研究者
 - ◎大竹茂樹
 - 本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 分担「慢性骨髄性白血病患者における第二世代チロシキナーゼ阻害薬の中止後の無治療寛解の評価と最適化」継続
 - ◎朝倉英策
 - 1) 科学研究費 基盤研究 (C) 継続「DIC における病型別の炎症と凝固の相互作用と血管作動性物質の意義」代表
 - 2) 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 継続「自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成」(分担)
 - ◎森下英理子
 - 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事

業 2020年度～2022年度, 継続, 「血液凝固異常症等に関する研究」代表

- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 2020年度～2022年度, 継続, 「COVID-19感染による血栓症発症・増悪機転の解明と治療介入の可能性の解明」分担
- 金沢大学 女性研究者大型研究費申請支援制度 2021年度, 新規, 「遺伝性血栓症の病因・病態の解明と新規治療戦略」代表

◎山崎宏人

1. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 分担研究者 特発性造血障害に関する調査研究 (三谷班) 継続

◎高松博幸

- 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究C 新規「患者B細胞を利用した新規抗HLAモノクローナル抗体, CAR-T細胞の臨床開発」代表
- プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 研究助成 (競争的研究助成) 新規「人工知能 (AI) を用いた血液標本解析:血液疾患プレジジョン (精密) 診断法の確立」代表
- 日本血液学会 2021年度研究助成 新規「人工知能 (AI) を用いた血液塗抹標本解析:血液疾患プレジジョン (精密) 診断法の確立」代表

◎細川晃平

- 基盤研究 (C) 「HLA-DR15 欠失血球陽性再生不良性貧血における免疫病態の解明」 (2021-2023年度) 代表者
- 基盤研究 (C) 新規「自己免疫性造血不全における新たな免疫回避機構による造血制御変容の基盤的解明」分担 (研究代表者 片桐孝和)
- 公益財団法人持田記念医学薬学振興財団「新規抗原同定法を用いた再生不良性貧血自己抗原の同定」 (2021年度) 代表者
- 国立研究開発法人科学技術振興機構, 2021年創発的研究支援事業 新規「骨髄不全の分子基盤の解明と臨床応用」代表者

◎材木義隆

- 科学研究費補助金 若手研究 新規「再生不良性貧血における7番染色体欠失クローン進展機序の解明」代表
- 公益財団法人 先進医薬研究振興財団 2020年度血液医学分野 若手研究者助成 新規「再生不良性貧血における7番染色体欠失クローン進化機序の解明」代表
- 新型コロナウイルス感染症対策支援ファンド 新規「COVID-19重症化抑制薬の開発」分担

◎井美達也

- 若手研究「後天性の家族性造血不全における免疫病態の解明」 (2020-2022年度) 代表者 継続

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

呼吸器内科学

Respiratory Medicine

沿革

1969年 金沢大学医学部内科学第三講座として発足した。

2001年 金沢大学大学院医学系研究科・がん医科学専攻・機能再生学講座・細胞移植学研究分野となる。

2016年 金沢大学医薬保健研究域医学系 血液・呼吸器内科となる。

2019年4月 金沢大学医薬保健研究域医学系 呼吸器内科となる。

教育

医学博士課程：研究グループは、3つのグループ（肺癌グループ、気道疾患グループおよびまん性肺疾患グループ）に分かれて、各グループの指導教官が大学院生に週に1回以上の研究の指導を行っている。毎週水曜日に最新の論文の抄読会を行っている。大学院生と指導教官が一堂に会する研究カンファレンスを月に2回開催し、大学院生が各自の研究内容を報告している。留学生に対しては、英語による研究の指導を行っている。

修士課程：呼吸器内科学特論の講義を分担している。

医学類：系統講義では、3年生の呼吸器学講義を行っている。講義資料にできるだけ多くの画像を取り入れ、より理解しやすい講義にこころがけている。また、講義は双方向性に行い、学生が考えながら学べるように工夫している。また、講義後に質問・回答の時間を設け講義前後に小テストを実施することにより、講義内容の理解度を自己評価できるよう工夫している。病棟実習においては、コアローテーションでは、主に病棟実習と外来見学を通して、呼吸器内科における common disease の症例の経験を積むことができるようにしている。また、気管支鏡見学、胸部 X 線写真の読影、呼吸機能検査の判読などを取り入れている。一部の学生は、石川県立中央病院、独立行政法人 地域医療機能推進機構 金沢病院、金沢医療センターでの実習を行っている。エレクトティブでは、コアローテーションでの経験を基により実践的な指導を行っている。具体的には、病棟担当医のチームに加わり、問診、診察、カルテ記載、回診、検査の確認、画像の読影、治療方針の決定を、指導医と共に行っている。また、カンファレンスを通して多くの症例の経験を共有している。

研究

1. 胸部悪性腫瘍に対する分子標的治療の基礎的・臨床的な解析 キーワード：cfDNA, 肺癌関連遺伝子異常, バイオマーカー探索研究

(ア) 血中遊離 DNA (cell free DNA, cfDNA) を用いた肺癌関連遺伝子異常の検出

cfDNA 中の遺伝子異常プロファイルが持つ生物学的特性を明らかにすること、を目的として研究を進めている。次世代シーケンサーを用いて cfDNA 中の遺伝子異常プロファイルを解析し、腫瘍組織内での allele frequency が高く、原発病変や転移病変など複数の病変に共通して存在している遺伝子異常は cfDNA から検出されやすいことを明らかにした (Sci Rep. 2021)。

(イ) 臨床検体を用いたバイオマーカー探索研究

金沢大学附属病院呼吸器内科にて臨床検体を用いた研究システムを運用している。cfDNA を効率良く回収する方法から微量 cfDNA を用いた遺伝子変異プロファイルの作成まで、一連の研究工程を安定して行えるシステムを構築した。そのシステムを用いて、他大学や関連病院と共同で EGFR 阻害薬耐性研究を実施している。

2. 進行・再発非小細胞肺癌患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の効果、安全性に関する後方視的観察研究 キーワード：肺癌, 免疫チェックポイント阻害薬, 免疫関連有害事象, 末梢血バイオマーカー

免疫チェックポイント阻害薬が奏効しやすい因子として、転移臓器数が少ないこと、PS良好であること、骨転移がないこと、腫瘍組織のPD-L1発現が多いことを見出した。また、免疫関連有害事象が生じた症例は、免疫チェックポイント阻害薬投与による予後が良好であることが確認されたが、重篤な免疫関連有害事象は逆に予後が不良であることを示した。これらの成果は、免疫チェックポイント阻害薬の投与選択に役立っている。

3. 複合免疫治療の効果および免疫関連有害事象に関わる末梢血バイオマーカーの開発 キーワード:肺癌, 免疫チェックポイント阻害薬, 免疫関連有害事象, 末梢血バイオマーカー

現在症例を集積し、免疫チェックポイント阻害薬の治療選択および免疫関連有害事象のモニタリングに有用なバイオマーカーを探索している。

4. 気道上皮の線毛運動の測定と線毛運動と気道疾患の関連性についての研究 キーワード:線毛運動, 線毛運動不全症候群

これまでは診断が困難であった線毛運動不全症候群について、線毛運動の測定、遺伝学的検査、電子顕微鏡検査を組み合わせる方法で診断する方法を構築した。小児科、耳鼻科と共同で新たに7例の症例を診断し、一部では症状の改善につながっている。

5. 気管支平滑筋収縮をトリガーとする咳嗽に対する炎症性メディエーターの影響に関する基礎的研究 キーワード:咳喘息, 脂質メディエーター

咳喘息の基本病態は軽度の気管支平滑筋収縮に対する過敏な咳嗽反応であるが、この咳嗽反応に影響を及ぼすメディエーターは不明であった。モルモットを用いた基礎的研究によって、①PGE2は、気道収縮による咳嗽反応を増強し、②PGI2は逆に減弱させること、③気管支平滑筋収縮を繰り返すと、咳嗽反応が減弱することを見出した。

6. アストグラフ法によるメサコリン咳試験方法の開発と確立 キーワード:咳喘息, メサコリン咳試験

咳喘息の病態診断に必要なメサコリン気管支平滑筋収縮による咳嗽反応の評価方法を検討した。健常者を対象に本検査を実施し、方法が簡便であり、検査が短時間で終了し、再現性が良いことを確認した。現在、臨床応用を検討している。

7. 移植後閉塞性細気管支炎に対する増殖因子の意義についての検討 キーワード:閉塞性細気管支炎

重大な移植後肺合併症である閉塞性細気管支炎の治療標的を検討した。マウスモデルでは、PDGF/VEGF/FGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬であるニンテダニブが、閉塞性細気管支炎に対する治療薬として有望であることを明らかにした。

8. 肺線維症における単球-マクロファージの動態についての検討 キーワード:マクロファージ, 肺線維症

肺線維症では末梢血単球数増加が予後不良因子であり、その意義について検討した。マウス慢性肺線維症モデルでは、線維化期に単球の持続的な動員がみられ、肺線維化の維持に関わることを明らかにした。

9. マクロファージによる肺修復・再生法の開発 キーワード:マクロファージ, 肺線維症, 肺再生

マウスモデルを用いて、肺修復・再生に関わる免疫担当細胞を検討している。現在までに、単球由来間質マクロファージが肺修復・再生に関与することを確認した。

10. 胸部X線動態解析を用いた新規呼吸機能評価 キーワード:胸部X線動態解析, 呼吸機能, 慢性閉塞性肺疾患, 間質性肺疾患

胸部X線動態解析では、デジタル胸部X線動画像により低線量で肺換気・血流の動的情報を解析できる。このシステムを用いた呼吸機能評価を行った。呼吸変動に伴う肺面積変化率の低下は、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患における呼吸機能低下を反映することを示した。

診療

呼吸器内科では、肺癌や胸膜中皮腫などの悪性腫瘍、喘息・アレルギー、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺炎などのびまん性肺疾患、呼吸器感染症、睡眠時無呼吸症候群を含む幅広い呼吸器疾患の診断と治療をおこなっている。肺癌では気管支鏡下生検による確定診断、遺伝子変異検査や免疫関連分子（PD-L1）発現検査に基づいた治療選択、抗がん薬・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬による最適の治療をおこなっている。良性肺疾患に対しても、画像検査、呼吸機能検査や呼気ガス分析、気管支鏡による気管支肺胞洗浄や肺生検、気道過敏性試験などにより、正確な診断をおこない、ガイドラインに準拠した治療をしている。また、教室が主体となった臨床研究や、医師主導治験および企業治験も積極的に行っており、最先端の治療を提供している。

教員リスト

教授：矢野 聖二
 准教授：笠原 寿郎
 講師：木村 英晴
 助教：大倉 徳幸，丹保 裕一
 阿保 未来（保健管理センター）
 特任准教授：
 原 丈介（地域連携呼吸器内科学講座）
 渡辺 知志（地域呼吸器症候学講座）

大学院学生数

医学博士課程：14名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	14（2）
2019年	14（2）
2020年	27（1）
2021年	27（14）
計	82（19）

- Ishiura Y, Fujimura M, Shiba Y, et al. A Comparison of the Efficacy of Once-Daily Fluticasone Furoate/Vilanterole with Twice-Daily Fluticasone Propionate/Salmeterol in Elderly Asthmatics. *Drug Res (Stuttg)*. 2018;68:38-44.
- Watanabe S, Saeki K, Waseda Y, et al. Lung Cancer in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: clinical features and impact on outcomes. *J Thorac Dis*. 2018;10:799-807.
- Okazaki A, Hara J, Ohkura N, et al. Role of prostaglandin E2 in bronchoconstriction-triggered cough response in guinea pigs. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:62-70.
- Ariyasu R, Nishikawa S, Uchibori K, et al. High ratio of T790M to EGFR activating mutations correlate with the osimertinib response in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;117:1-6.
- Kiura K, Yoh K, Katakami N, et al. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor T790M advanced non-small cell lung cancer selected using cytology samples. *Cancer Sci*. 2018;109:1177-1184.
- Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, et al. A randomized phase II trial of trastuzumab plus

capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. *Breast*. 2018;40:67-75

7. Ishii H, Watanabe K, Kushima H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussions in Japan. *Respir Med*. 2018;141:190-197.

8. Koba H, Kimura H, Nishikawa S, et al. Next-generation sequencing analysis identifies genomic alterations in pathological morphologies: A case of pulmonary carcinosarcoma harboring EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2018;122:146-150.

9. Murata A, Watanabe S, Ikawa Y, et al. Remission of psoriasis with nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *The Journal of dermatology*. 2018;46:e118-e119.

10. Matsuoka H, Kimura H, Koba H, et al. Nivolumab-induced Limbic Encephalitis with Anti-Hu Antibody in a Patient With Advanced Pleomorphic Carcinoma of the Lung. *Clin Lung Cancer*. 2018;19:e597-e599.

11. Abo M, Amino Y, Hara J, et al. A case of sinobronchial syndrome progressing to diffuse panbronchiolitis despite low-dose, long-term macrolide therapy. *J Thorac Dis*. 2018;10:E727-E729.

12. Wang C, Xu F, Shen J, et al. Successful treatment of lung adenocarcinoma with gefitinib based on EGFR gene amplification. *J Thorac Dis*. 2018;10:E779-E783.

13. Kita T, Araya T, Ichikawa Y, et al. IgG4-Related Pleuritis With No Other Organ Involvement. *The American journal of the medical sciences*. 2018;356:487-491.

14. Okazaki A, Nishi K, Kasahara K. Pseudo-Meigs syndrome caused by cancer of the uterine corpus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;221:71-72.

15. Watanabe S, Ishiyama K, Saeki K, et al. Tamibarotene for the Treatment of Bronchiolitis Obliterans Associated With Chronic Graft-vs-Host Disease. *Chest*. 2019;155:e1-e4.

16. Nishio M, Murakami H, Ohe Y, et al. Phase I study of TAS-121, a third-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase

- inhibitor, in patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Invest New Drugs*. 2019;37:1207-1217.
17. Nishio M, Takahashi T, Yoshioka H, et al. Phase 1b study of pembrolizumab in Japanese patients with previously treated programmed death ligand 1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer science*. 2019;110:1012-1020.
 18. Yamamura K, Hara J, Kobayashi T, et al. The prevalence and clinical features of asthma-COPD overlap (ACO) definitively diagnosed according to the Japanese Respiratory Society Guidelines for the Management of ACO 2018. *J Med Invest*. 2019;66:157-164.
 19. Araya T, Kita T, Ueda T, et al. Real-World Evidence of Safety and Efficacy of Carboplatin plus Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Interstitial Lung Disease: A Retrospective Study. *Can Respir J*. 2019:5315903.
 20. Hara J, Kasahara K, Ohkura N, et al. A Single Institution Retrospective Study of the Clinical Efficacy of Tiotropium Respimat in Never-Smoking Elderly Asthmatics with Irreversible Airflow Limitation. *Drug Res (Stuttg)*. 2019; 69:211–217.
 21. Yamamura K, Hara J, Ohkura N, et al. Increased Cough Receptor Sensitivity to Capsaicin Predicts a Positive Bronchial Thermoplasty Response: A Single-center Retrospective Study. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2019;26:137–141.
 22. Murata A, Watanabe S, Ikawa Y, et al. Remission of psoriasis with nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Dermatol*. 2019;46:e118-e9.
 23. Enomoto N, Egashira R, Tabata K, et al. Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: a retrospective multicentre study. *Sci Rep*. 2019;14:9:7355.
 24. Watanabe S, Alexander M, Misharin AV et al. The role of macrophages in the resolution of inflammation. *J Clin Invest*. 2019;129:2619-2628.
 25. Shibata K, Iwasa K, Takanaka T, et al. Curative thoraco-systemic therapy plus local treatment to the brain for extensive disease-small-cell lung cancer with metastasis only to the brain. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49:687-690.
 26. Hirashima T, Satouchi M, Hida T, et al. Osimertinib for Japanese patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: A pooled subgroup analysis. *Cancer science*. 2019;110:2884-93.
 27. Ishiura Y, Fujimura M, Ohkura N, et al. Effect of triple therapy in patients with asthma-COPD overlap. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019;57:384-392.
 28. Isobe Y, Nakatsumi Y, Sugiyama Y, et al. Severity Indices for Obstructive Sleep Apnea Syndrome Reflecting Glycemic Control or Insulin Resistance. *Intern Med*. 2019;58:3227-3234
 29. Yamamura K, Hara J, Sakai T, et al. Repeated bronchoconstriction attenuates the cough response to bronchoconstriction in naïve guinea pigs. *Allergol Int*. 2020;69:223-231.
 30. Kimura H, Araya T, Yoneda T, et al. Long-lasting responses after discontinuation of nivolumab treatment for reasons other than tumor progression in patients with previously treated, advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39:78.
 31. Kimura H, Amino Y, Koba H, et al. A case of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma in which the T790M allele fraction was increased by repeated EGFR-TKI treatment. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39:67.
 32. Gray JE, Okamoto I, Sriuranpong V, et al. Tissue and Plasma EGFR Mutation Analysis in the FLAURA Trial: Osimertinib versus Comparator EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25:6644-6652.
 33. Ogura T, Takigawa N, Tomii K, et al. Summary of the Japanese Respiratory Society statement for the treatment of lung cancer with comorbid interstitial pneumonia. *Respir Investig*. 2019;57:512-533.
 34. Nishio M, Murakami H, Ohe Y, et al. Phase I study of TAS-121, a third-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Invest New Drugs*. 2019;37:1207-1217.
 35. Amino Y, Kitazono S, Uematsu S, et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy for recurrence after chemoradiotherapy in locally advanced NSCLC. *Int J Clin Oncol*. 2020;25:67-73.
 36. Joshi N, Watanabe S, Verma R, et al. A spatially restricted fibrotic niche in pulmonary fibrosis is sustained by M-CSF/M-CSFR signalling in monocyte-derived alveolar macrophages. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900646.
 37. Yanagitani N, Uchibori K, Koike S, et al. Drug resistance mechanisms in Japanese anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer and the clinical responses based on the resistant mechanisms. *Cancer Sci*. 2020;111:932-939.
 38. Okazaki A, Takeda Y, Matsuda Y, et al. Chemical Pneumonitis Caused by Inhalation of White Phosphorus Fumes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:e12.
 39. Tambo Y, Sone T, Shibata K, et al. Real-World Efficacy of First-Line Pembrolizumab in Patients With Advanced or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer and High PD-L1 Tumor Expression. *Clin Lung Cancer*. 2020;21:e366-e379.

40. Ishiura Y, Fujimura M, Ohkura N, et al. Triple Therapy with Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Improves Inspiratory Capacity in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:269-77.
41. Sakai T, Hara J, Yamamura K, et al. Histopathological Type of Lung Cancer and Underlying Driver Mutations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) versus Patients with Asthma and COPD Overlap: A Single-Center Retrospective Study. *Turk Thorac J.* 2020;21:75-79.
42. Takeuchi K, Xu Y, Kitano M, et al. Copy number variation in DRC1 is the major cause of primary ciliary dyskinesia in the Japanese population. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8:e1137.
43. Ohkura N, Kasahara K, Watanabe S, et al. Dynamic-Ventilatory Digital Radiography in Air Flow Limitation: A Change in Lung Area Reflects Air Trapping. *Respiration.* 2020;99:382-388.
44. Tanaka R, Matsumoto I, Tamura M, et al. Comparison of dynamic flat-panel detector-based chest radiography with nuclear medicine ventilation-perfusion imaging for the evaluation of pulmonary function: A clinical validation study. *Medical Physics.* 2020;47:4800-4809.
45. Okazaki A, Shiba Y, Shibata K, et al. Multiple Fungus Balls in Rheumatoid Arthritis-Associated Honeycomb Lung. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2017-2018.
46. Okazaki A, Shibata K, Matsuda Y, et al. Acute Respiratory Failure Caused by Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis in a Patient With Lung Adenocarcinoma at Initial Diagnosis. *Arch Bronconeumol.* 2020;56:534-535.
47. Ogawa H, Asakura H. The adjunctive therapies for early withdrawal from extracorporeal membrane oxygenation. *J Card Surg.* 2020;35: 3671-3672.
48. Koba H, Yoneda T, Kaneda T, et al. Severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia patients treated successfully with a combination of lopinavir/ritonavir plus favipiravir: Case series. *Clin Case Rep.* 2020;8:3143-3148.
49. Ogawa H, Asakura H (Co-first author) Consideration of Tranexamic Acid Administration to COVID-19 Patients. *Physiol Rev.* 2020;100: 1595-1596.
50. Ohkura N, Fujimura M, Hara J, et al. Methacholine-induced cough as an indicator of bronchodilator-responsive cough. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics.* 2020;64:101962.
51. Sunadome H, Matsumoto H, Tohda Y, et al. Assessment of serum periostin level as a predictor of requirement for intensive treatment for type-2 inflammation in asthmatics in future: A follow-up study of the KiHAC cohort. *Allergol Int.* 2021;70:252-254.
52. Asakura H, Ogawa H. Overcoming bleeding events related to extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8: e87-8.
53. Yatabe Y, Sunami K, Goto K, et al. Multiplex gene-panel testing for lung cancer patients. *Pathol Int.* 2020;70:921-931.
54. Araya T, Kita T, Matsuoka H, et al. Successful Treatment of Advanced Thymic Carcinoma with Carboplatin plus nab-Paclitaxel and Maintenance Monotherapy with nab-Paclitaxel: Two Case Reports. *Case Rep Oncol.* 2020;13:1506-1512.
55. Takahashi W, Yoneda T, Koba H, et al. Potential mechanisms of nafamostat therapy for severe COVID-19 pneumonia with disseminated intravascular coagulation. *Int J Infect Dis* 2020;102:529-531.
56. Asano Y, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Complete Response of Bone Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer With Pembrolizumab: Two Case Reports. *Anticancer Res.* 2021;41:1693-1699.
57. Kimura H, Sone T, Araya T, et al. Late-onset programmed cell death protein-1 inhibitor-induced pneumonitis after cessation of nivolumab or pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer: a case series. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10:1576-1581.
58. Ito A, Yamamoto Y, Ishii Y, et al. Evaluation of a novel urinary antigen test kit for diagnosing Legionella pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2021;103:42-47.
59. Mohiuddin M, Kasahara K. The emerging role of cellular senescence in complications of COVID-19. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;28:100399.
60. Yamada S, Ogawa H, Asakura H. Etiology and management of bleeding during ECMO in a COVID-19 patient. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28:402-403.
61. Okazaki A, Takeda Y, Matsuda Y, et al. Multiple nodular opacities only involving the right middle pulmonary lobe: Unusual manifestation of tuberculosis. *Clin Case Rep.* 2021;9:e04086.
62. Koba H, Kimura H, Yoneda T, et al. Molecular features of tumor-derived genetic alterations in circulating cell-free DNA in virtue of autopsy analysis. *Sci Rep.* 2021;11:8398.
63. Watanabe S, Markov NS, Lu Z, et al. Resetting proteostasis with ISRIB promotes epithelial differentiation to attenuate pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118:e2101100118.
64. Matsuoka H, Araya T, Kita T, et al. Suitability of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration versus Paired Transbronchial Biopsy Specimens for Evaluating Programmed Death Ligand-1 Expression in Stage III and IV Lung Cancer: A Comparative Retrospective Study. *J Cancer.* 2021;12:4478-4487.
65. Ohkura N, Tanaka R, Watanabe S, et al.

Chest Dynamic-Ventilatory Digital Radiography in Chronic Obstructive or Restrictive Lung Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1393-1399.

66. Mohiuddin M, Kasahara K. Cisplatin Activates the Growth Inhibitory Signaling Pathways by Enhancing the Production of Reactive Oxygen Species in Non-small Cell Lung Cancer Carrying an EGFR Exon 19 Deletion. *Cancer Genomics Proteomics.* 2021;18(3Suppl):471-486.

67. Waseda Y, Yasui M, Kurokawa K, et al. Surfactant protein D: a useful marker for differentiation of drug-induced pneumonia and bacterial pneumonia. *Pneumonia (Nathan).* 2021;13:11.

68. Gohara K, Okazaki A, Takeda Y, et al. Complete remission of advanced lung adenocarcinoma with first-line pembrolizumab monotherapy: Two case reports. *Respir Med Case Rep.* 2021;33:101469.

69. Kase K, Watanabe S, Saeki K, et al. Fractional analysis of bronchoalveolar lavage in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Thorac Dis.* 2021;13:4146-4155.

70. Mohiuddin M, Kasahara K. Pemetrexed Disodium Heptahydrate Induces Apoptosis and Cell-cycle Arrest in Non-small-cell Lung Cancer Carrying an EGFR Exon 19 Deletion. *Anticancer Res.* 2021;41:2963-2977.

71. Mohiuddin M, Kasahara K. Cisplatin and Pemetrexed Have Distinctive Growth-inhibitory Effects in Monotherapy and Combination Therapy on KRAS-dependent A549 Lung Cancer Cells. *Cancer Genomics Proteomics.* 2021;18:579-590.

72. Matsuda Y, Okazaki A, Yachi T, et al. Intrapulmonary lymph nodes masquerading as pleural metastasis. *Clin Case Rep.* 2021;9:e04577.

73. Okazaki A, Takeda Y, Kiyama M, et al. Congestive Heart Failure-associated Chronic Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204:723-724.

74. Mohiuddin M, Kasahara K. Exploration of

potential risk factors for COVID-19 severity in patients participating in oncology clinical trials. *Respir Med.* 2021;186:106535.

75. Mohiuddin M, Kasahara K. Cellular senescence is a potential severity factor for COVID-19: Suitable targets required to eliminate cellular senescence. *Respir Med.* 2021;186:106517.

76. Mohiuddin M, Kasahara K. The Mechanisms of the Growth Inhibitory Effects of Paclitaxel on Gefitinib-resistant Non-small Cell Lung Cancer Cells. *Cancer Genomics Proteomics.* 2021;18:661-673.

77. Mohiuddin M, Kasahara K. Paclitaxel Impedes EGFR-mutated PC9 Cell Growth via Reactive Oxygen Species-mediated DNA Damage and EGFR/PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway Suppression. *Cancer Genomics Proteomics.* 2021;18:645-659.

78. Mohiuddin M, Kasahara K. The emerging role of oxidative stress in complications of COVID-19 and potential therapeutic approach to diminish oxidative stress. *Respir Med.* 2021;187:106605.

79. Okazaki A, Fujioka K. Hepatopulmonary syndrome complicated by interstitial pneumonia and obesity with normal contrast echocardiography. *Clin Case Rep.* 2021;9:e05064.

80. Koba H, Kimura H, Yoneda T, et al. NOTCH alteration in EGFR-mutated lung adenocarcinoma leads to histological small-cell carcinoma transformation under EGFR-TKI treatment. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10:4161-4173.

81. Ohkura N, Tanaka R, Hara J, et al. Two cases of chronic obstructive pulmonary disease evaluated by dynamic-ventilatory digital radiography for pulmonary function and assessment of treatment efficacy. *Respir Investig.* 2021;59:871-875.

82. Mohiuddin M, Kasahara K. Investigating the aggressiveness of the COVID-19 Omicron variant and suggestions for possible treatment options. *Respir Med.* 2021;191:106716.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	3 (0)	3 (0)
2020年	2 (0)	2 (0)	0 (0)	4 (0)
2021年	1 (0)	1 (0)	1 (0)	3 (0)
計	3 (0)	4 (0)	5 (0)	12 (0)

代表5編

1. 米田太郎, 木場隼人, 西川晋吾, 他. アレクチニブ内服が著効した症候性多発脳転移合併 ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の1例 *日本呼吸器学会誌* 2018;7:95-99.
2. 原文介, 山村健太, 大倉徳幸, 他. 特集「喘息入院・喘息死の現状と残された課題」に寄せる気管支サー

モプラスティ (Bronchial Thermoplasty:BT) が気管支喘息 QOL に与える影響 (解説) *アレルギーの臨床* 2018;38:454-456.

3. 上田宰, 新屋智之, 内田由佳, 他. ペムブロリズマブが奏効した全身状態不良の高齢者肺腺癌の1例 *日本呼吸器学会誌* 2019;8:26-29.
4. 岩淵佑, 新屋智之, 上田宰, 他. 職場環境が原因となった夏型過敏性肺炎の1例 *日本呼吸器学会誌* 2019;8:57-61.
5. 上田宰, 新屋智之, 内田由佳, 他. 空洞形成を伴う巨大腫瘍影を呈した多発血管炎性肉芽腫症の1例 *日本呼吸器学会誌* 2019;8:198-202.

第2章 各研究分野別概要及び業績

主催学会

日本アレルギー学会北陸支部第2回地方会，2020年11月15日，会長 原文丈介
 第35回日本肺癌学会ワークショップ，2021年7月10日，集会長 笠原寿郎

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	3 (1)	0 (0)	71 (8)	74 (9)
2019年	0 (0)	3 (0)	2 (0)	66 (11)	71 (11)
2020年	0 (0)	3 (1)	1 (0)	29 (7)	34 (8)
2021年	0 (0)	2 (0)	0 (0)	5 (0)	7 (0)
計	0 (0)	11 (2)	3 (0)	171 (26)	186 (28)

科学研究費

- 2018年（平成30年度）文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）原文丈介（新規）
「呼気凝縮液を用いた慢性咳嗽の診断，病態評価」代表
- 2018年（平成30年度）文科省科学研究費補助金 若手研究（B）渡辺知志
「閉塞性細気管支炎における増殖因子の役割と新規治療標的の解明」
- 2019年（令和元年度）文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）原文丈介（継続）
「呼気凝縮液を用いた慢性咳嗽の診断，病態評価」代表
- 2019年（令和元年度）文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（B）原文丈介（継続）
「黄砂や大気汚染物質のアレルギー症への急性影響および中長期的影響とバイオマーカー」分担
- 2020年（令和2年度）文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）原文丈介（継続）
「呼気凝縮液を用いた慢性咳嗽の診断，病態評価」代表
- 2020年（令和2年度）文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（B）原文丈介（継続）
「黄砂や大気汚染物質のアレルギー症への急性影響および中長期的影響とバイオマーカー」分担
- 2020年（令和2年度）文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）木村英晴（新規）
「血中遊離DNA 遺伝子変異プロファイルを用いたがん患者モニタリング法の確立」代表

- 2021年（令和3年度）文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（B）原文丈介（継続）
「黄砂や大気汚染物質のアレルギー症への急性影響および中長期的影響とバイオマーカー」分担
- 2021年（令和3年度）文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）木村英晴（継続）
「血中遊離DNA 遺伝子変異プロファイルを用いたがん患者モニタリング法の確立」代表
- 2021年（令和3年度）文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）木村英晴（新規）
「薬物療法が与える免疫原性細胞死の評価」分担
- 国立研究開発法人日本医療開発機構（AMED）日本医療研究開発機構研究費循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 2020年～2022年度 木村英晴（新規）
「COVID-19感染による血栓症発症・増悪機転の解明と治療介入の可能性の解明」分担
- 国立研究開発法人科学技術振興機構 創発的研究支援事業 渡辺知志（新規）
「肺胞マクロファージによる肺修復・再生法の開発」代表
- 2021年（令和3年度）文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（B）大倉徳幸（新規）
「深層学習による画像情報を主軸にした包括的な肺機能診断法の確立」分担
- 2021年（令和3年度）文部科学省科学研究費補助金 若手研究 渡辺知志（新規）
「肺胞マクロファージによる2型肺胞上皮細胞の増殖・分化制御機構の解明」

その他

- 2020年（令和2年度）女性医師研究活動支援 阿保未来（新規）
- 2020年グラクソ・スミスクライン株式会社，GSK ジャパン研究助成 渡辺知志（新規）
「慢性肺線維症における単球由来肺胞マクロファージの動態と機能解析」代表
- 2021年（令和3年度）女性医師研究活動支援 阿保未来（継続）
- 2021年グラクソ・スミスクライン株式会社，GSK ジャパン研究助成 大倉徳幸（新規）
「特発性肺線維症に伴う難治性咳嗽の機序解明と新規治療の探索」代表

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

腎臓内科学

Nephrology and Laboratory Medicine

沿革 昭和 61 年 4 月、金沢大学医学部に臨床検査医学として開講された。初代は松原藤継教授であり、平成 3 年 11 月から橋本琢磨教授が第二代として引きついだ。平成 13 年、金沢大学大学院医学系研究科・循環医学専攻・血液情報学講座・血液情報統御学研究分野となる。平成 19 年 9 月より第三代となる和田隆志教授が着任した。平成 28 年 4 月より、医薬保健研究域医学系腎臓内科学となり現在にいたる。

教育 医学博士課程において血液情報統御学特論（12 単位）を担当している。博士論文の研究指導に加えて、毎週定期的に症例検討会と研究カンファレンスを開催している。医学類では、3～4 年生にかけて臨床検査医学、腎臓学、感染症の講義を行っている。また、4 年生の後半からコア・ローテーション、5 年生にはサブスペシャリティ・ローテーションにて臨床検査医学臨床実習を担当し、6 年生ではインターンシップ、総括講義にてさらにこの領域の理解を深めるように配慮している。また、医学系研究科医科学専攻修士課程において内科学概論（腎臓学総論）を担当している。

研究 研究内容のキーワード：臨床検査 バイオマーカー 炎症・免疫 腎臓 消化器癌 生活習慣病
高血圧 糖尿病性腎症 細菌叢

1) 多臓器間ネットワークの機序解明と新規バイオマーカー開発

これまで、腎臓病ならびに腎臓病と関連する心臓病はじめ、多臓器障害機序の解明を行ってきた。慢性炎症、線維化の視点から、ケモカインに代表される液性因子側ならびに骨髄由来細胞からのアプローチを試みている。特にケモカイン発現のパネル化やキラルアミノ酸の動態をモニタリングすることにより、臨床的に疾患の活動性や病態を反映する臨床的バイオマーカーの開発につながる可能性がある。一方、骨髄由来細胞が腎臓病と心臓病をはじめ多臓器間ネットワークに関与することを示し、研究を展開している。また、網羅的に遺伝子・蛋白発現を解析することにより、病態の解明とともに臨床現場への応用を目指し、新規バイオマーカーを探索している。

2) 生活習慣病、食育と腎臓病

腎臓は生体環境を調節する重要な臓器である。生体内では未病から疾病の発症・進展に至るまで、腎臓と関連する様々な生体調節機構が働いている事が推測される。実際、腎臓病の進展に伴い、脳心血管病変が生じ、生命予後に影響を与える。そのため、糖尿病性腎症に代表される生活習慣病、食育と関連し、腎臓病ならびに腎の調節機構の破綻から生じる全身疾患において、未病から発症・進展に至る機序解明とその制御機構を検討している。ことに腸内細菌叢に代表される細菌群、キラルアミノ酸などの代謝産物とその輸送体の包括的な評価と全身との相互関連について検討している。

3) 臨床に立脚した新規臨床検査診断法の開発と臨床応用

腎コロボーマ症候群は、眼ならびに腎臓病を伴うまれな遺伝性疾患である。これまでに、眼科学教室と共同で簡便な遺伝子診断法を樹立し、確定診断に用いている。原因不明な腎不全例を中心に、この診断法を臨床応用し、臨床病態のさらなる解明を目指している。さらに、膠原病を背景とした貧血を呈する症例から、貧血・造血との関連が示唆される新たな阻害因子の存在を示す知見を得ている。この新規阻害因子について、その生物活性の意義を検討するとともに、臨床応用を目指した測定系の開発と臨床応用に取り組んでいる。

4) 血液細胞の遺伝子発現解析による消化器癌の病態解析

消化器癌領域では、血液を用いた新たな診断ツールの開発を目指して、癌患者の末梢血液細胞の包括的遺伝子発現解析を行っている。これまでに、消化器癌の血液細胞の遺伝子発現プロファイルが非癌対照と比較して異なることを見出してきた。この機序として、癌に伴う局所および血液にみられる炎症状態が重要であることを示してきた。本研究を背景に、血液細胞の遺伝子発現変化を検出することによる新たな癌スクリーニング方法を開発、医師主導臨床性能試験を実施してきた。現在、癌の病態を末梢血液細胞の変化の評価により解析する研究を継続し、血液を用いる新たな診断方法、病態解析方法の開発を目指している。

診療

診療面では腎臓内科を中心において、関連する各診療科ならびに中央診療施設と協力して、本学での医療に貢献している。検査部においては、金沢大学附属病院の各診療科、関連部署と協調し、精度管理に裏打ちされた診療支援を行っている。また、感染症の診断と治療に関して感染制御部、HICTとも協力して診療の一翼を担っている。

教員リスト

特任教授：岩田 恭宜 (感染制御部)
 特任教授：遠山 直志 (先端医療開発センター)
 准教授：坂井 宣彦 (血液浄化療法部)
 助教：清水 美保 (保健管理センター)
 特任助教：北島 信治 (血液浄化療法部)
 特任助教：宮川 太郎 (医療安全管理部)
 特任助教：小倉 央行 (先端医療開発センター)
 特任助教：大島 恵 (検査部)
 特任助教：堀越 慶輔 (集中治療部)
 特任助教：南太 一朗 (救急部)

大学院学生数

医学博士課程：23名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	29 (2)
2019年	27 (4)
2020年	47 (2)
2021年	45 (4)
計	148 (12)

1) Furuichi K, Shimizu M, Hara A, et al. Diabetic Nephropathy: A Comparison of the Clinical and Pathological Features between the CKD Risk Classification and the Classification of Diabetic Nephropathy 2014 in Japan. Intern Med 2018;57:3345-3350.

2) Furuichi K, Shimizu M, Okada H, et al. Clinico-pathological features of kidney disease in diabetic cases. Clin Exp Nephrol 2018;22:1046-1051.

3) Furuichi K, Shimizu M, Yuzawa Y, et al. Clinicopathological analysis of biopsy-proven diabetic nephropathy based on the Japanese classification of diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol 2018; 22:570-582.

4) Furuichi K, Shimizu M, Yuzawa Y, et al. Nationwide multicenter kidney biopsy study of Japanese patients with hypertensive nephrosclerosis.

Clin Exp Nephrol 2018; 22:629-637.

5) Furuichi K, Wada T. Apheresis for Kidney Disease. Contrib Nephrol 2018; 196:188-193.

6) Furuichi K, Yuzawa Y, Shimizu M, et al. Nationwide multicentre kidney biopsy study of Japanese patients with type 2 diabetes. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:138-148.

7) Hara A, Wada T, Sada KE, et al. Risk Factors for Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis in Japan: A Nationwide, Prospective Cohort Study. J Rheumatol 2018; 45:521-528.

8) Hoshino J, Furuichi K, Yamanouchi M, et al. A new pathological scoring system by the Japanese classification to predict renal outcome in diabetic nephropathy. PLoS One 2018; 13:e0190923.

9) Hoshino J, Nagai K, Kai H, et al. A nationwide prospective cohort study of patients with advanced chronic kidney disease in Japan: The Reach-J CKD cohort study. Clin Exp Nephrol 2018; 22:309-317.

10) Kamikawa Y, Sakai N, Miyake T, et al. Involvement of p38MAPK in Impaired Neutrophil Bactericidal Activity of Hemodialysis Patients. Ther Apher Dial 2018; 22:345-354.

11) Kato H, Nangaku M, Hirakata H, et al. Rationale and design of observational clinical Research In chronic kidney disease patients with renal anemia: renal prognosis in patients with Hyporesponsive anemia To Erythropoiesis-stimulating agents, darbepoetin alfa (BRIGHTEN Trial). Clin Exp Nephrol 22:78-84.

12) Kawaguchi K, Honda M, Ohta H, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts hepatocellular carcinoma incidence and recurrence in nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B. J Gastroenterol 2018;53:740-751.

13) Knipe RS, Probst CK, Lagares D, et al. The Rho Kinase Isoforms ROCK1 and ROCK2 Each Contribute to the Development of Experimental Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol

2018;58:471-481.

14) Komura T, Yano M, Miyake A, et al. Immune Condition of Colorectal Cancer Patients Featured by Serum Chemokines and Gene Expressions of CD4+ Cells in Blood. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 7436205.

15) Lo C, Toyama T, Wang Y, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 24: CD011798.

16) Murai K, Shirasaki T, Honda M, et al. Peretinoin, an Acyclic Retinoid, Inhibits Hepatitis B Virus Replication by Suppressing Sphingosine Metabolic Pathway In Vitro. *Int J Mol Sci* 2018;19. pii: E108.

17) Nakade Y, Iwata Y, Furuichi K, et al. Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury. *JCI Insight* 2018;3: e97957.

18) Oshima M, Toyama T, Haneda M, et al. Estimated glomerular filtration rate decline and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes. *PLoS One* 2018; 13:e0201535.

19) Shirasaki T, Honda M, Yamashita T, et al. The osteopontin-CD44 axis in hepatic cancer stem cells regulates IFN signaling and HCV replication. *Sci Rep* 2018 ;8:13143.

20) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate is associated with risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes with macroalbuminuria: an observational study from JDNCS. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22:377-387.

21) Takasawa K, Takaeda C, Wada T, et al. Optimal Serum Ferritin Levels for Iron Deficiency Anemia during Oral Iron Therapy (OIT) in Japanese Hemodialysis Patients with Minor Inflammation and Benefit of Intravenous Iron Therapy for OIT-Nonresponders. *Nutrients* 2018;10.

22) Terashima T, Yamashita T, Sunagozaka H, et al. Analysis of the liver functional reserve of patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing sorafenib treatment: Prospects for regorafenib therapy. *Hepatol Res* 2018;48:956-966.

23) Wada T, Hosoya T, Honda D, et al. Uric acid-lowering and renoprotective effects of topiroxostat, a selective xanthine oxidoreductase inhibitor, in patients with diabetic nephropathy and hyperuricemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (UPWARD study). *Clin Exp Nephrol* 2018; 22:860-870.

24) Wada T, Muso E, Maruyama S, et al. Rationale and study design of a clinical trial to assess the effects of LDL apheresis on proteinuria in diabetic patients with severe proteinuria and dyslipidemia. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22:591-596.

25) Wang Z, Kawaguchi K, Honda M, et al. Distinct notch signaling expression patterns between nucleoside and nucleotide analogues treatment for

hepatitis B virus infection. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;501:682-687.

26) Watanabe S, Saeki K, Waseda Y, et al. Lung cancer in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: clinical features and impact on outcomes. *J Thorac Dis* 2018; 10:799-807.

27) Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, et al. Regional variations in immunosuppressive therapy in patients with primary nephrotic syndrome: the Japan nephrotic syndrome cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22:1266-1280.

28) Yamanouchi M, Hoshino J, Ubara Y, et al. Value of adding the renal pathological score to the kidney failure risk equation in advanced diabetic nephropathy. *PLoS One* 2018; 13:e0190930.

29) Zhao J, Okamoto Y, Asano Y, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 facilitates pulmonary fibrosis through potentiating IL-13 pathway in macrophages. *PLoS ONE* 2018; 13:e0197604.

30) Fujinaga H, Sakai Y, Yamashita T, et al. Biological characteristics of gene expression features in pancreatic cancer cells induced by proton and X-ray irradiation. *Int J Radiat Biol* 2019; 95:571-579.

31) Harigai M, Nagasaka K, Amano K, et al. 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 2019; 29:20-30.

32) Hayashi T, Takatori H, Horii R, et al. Danaparoid sodium-based anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis patients. *BMC Gastroenterol*.2019;19:217.

33) Kanno M, Kawaguchi K, Honda M, et al. Serum Aldo-keto reductase family 1 member B10 predicts advanced liver fibrosis and fatal complications of nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2019;54:549-557.

34) Kikuchi K, Saigusa D, Kanemitsu Y, et al. Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease. *Nat Commun* 2019; 10:1835.

35) Kohagura K, Furuichi K, Kochi M, et al. Amplified Association Between Blood Pressure and Albuminuria in Overweight Patients with Biopsy-Proven Hypertensive Nephrosclerosis. *Am J Hypertens* 2019; 32:486-491.

36) Kuriyama S, Wada T, Hosoya T. Renoprotective effects of Topiroxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidoreductase. *Gout and Uric & Nucleic Acids* 2019; 43:135-146.

37) Murai K, Honda M, Shirasaki T, et al. Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity. *Cell Host Microbe* 2019;25:588-601.e7.

38) Orita N, Shimakami T, Sunagozaka H, et al. Three renal failure cases successfully treated with

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for genotype 1b hepatitis C virus reinfection after liver transplantation. *Clin J Gastroenterol* 2019;12:63-70.

39) Oshima M, Jun M, Ohkuma T, et al. The relationship between eGFR slope and subsequent risk of vascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE-ON study. *Diabetologia* 2019; 62:1988-1997.

40) Sakai N, Bain G, Furuichi K, et al. The involvement of autotaxin in renal interstitial fibrosis through regulation of fibroblast functions and induction of vascular leakage. *Sci Rep* 2019; 9:7414.

41) Sakai Y, Honda M, Matsui S, et al. Development of novel diagnostic system for pancreas cancer including early stages measuring mRNA of whole blood cells. *Cancer Sci* 2019; 110:1364-1388.

42) Sakai Y, Miyazawa M, Komura T, et al. Distinct chemotherapy-associated anti-cancer immunity by myeloid cells inhibition in murine pancreatic cancer models. *Cancer Sci* 2019; 110:903-912.

43) Sako K, Furuichi K, Yamamura Y, et al. Association between the recurrence period of acute kidney injury and mortality: a single-centre retrospective observational study in Japan. *BMJ Open* 2019; 9:e023259.

44) Seishima J, Iida N, Kitamura K, et al. Gut-derived *Enterococcus faecium* from ulcerative colitis patients promotes colitis in a genetically susceptible mouse host. *Genome Biol* 2019;20:252.

45) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, et al. Association of renal arteriosclerosis and hypertension with renal and cardiovascular outcomes in Japanese type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig* 2019; 10:1041-1049.

46) Terashima T, Yamashita T, Toyama T, et al. Surrogacy of Time to Progression for Overall Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Systemic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Liver Cancer* 2019;8:130-139.

47) Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:1237-1250.

48) Toyama T, van den Broek-Best O, Ohkuma T, et al. Associations of Impaired Renal Function With Declines in Muscle Strength and Muscle Function in Older Men: Findings From the CHAMP Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019; 74:1812-1820.

49) Wada Y, Gonzalez-Sanchez HM, Weinmann-Menke J, et al. IL-34-Dependent Intrarenal and Systemic Mechanisms Promote Lupus Nephritis in MRL- Fas lpr Mice. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:244-

259.

50) Wang Z, Kawaguchi K, Honda M, et al. Notch signaling facilitates hepatitis B virus covalently closed circular DNA transcription via cAMP response element-binding protein with E3 ubiquitin ligase-modulation. *Sci Rep* 2019;9:1621.

51) Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2019; 42:891-902.

52) Yamanouchi M, Hoshino J, Ubara Y, et al. Clinicopathological predictors for progression of chronic kidney disease in nephrosclerosis: a biopsy-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34:1182-1188.

53) Yamanouchi M, Mori M, Hoshino J, et al. Retinopathy progression and the risk of end-stage kidney disease: results from a longitudinal Japanese cohort of 232 patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7:e000726.

54) Yamato M, Sakai Y, Mochida H, et al. Adipose tissue-derived stem cells prevent fibrosis in murine steatohepatitis by suppressing IL-17-mediated inflammation. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34:1432-1440.

55) Yasuda H, Iwata Y, Nakajima S, et al. Erythropoietin signal protected HUVEC from high glucose induced injury. *Nephrology (Carlton)* 2019; 24:767-774.

56) Yonejima A, Mizukoshi E, Tamai T, et al. Characteristics of impaired dendritic cell function in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2019;70:25-39.

57) Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m²: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1705-1714.

58) Fujimura R, Watanabe H, Nishida K, et al. α 1-acid glycoprotein attenuates adriamycin-induced nephropathy via CD163 expressing macrophages induction. *Kidney360* 2020; 1:343-353.

59) Furuichi K, Sako K, Wada T. Antibiotics-and Immunosuppressants-Related AKI. *Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine* 2020; 99-110.

60) Furuichi K, Shimizu M, Yamanouchi M, et al. Clinicopathological Features of Fast eGFR Decliners Among Patients With Diabetic Nephropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8:e001157.

61) Furuichi K, Yamamura Y, Wada T. Short-Term and Long-Term Outcomes of AKI Patients. *Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine* 2020; 255-265.

62) Hashiba T, Yamashita T, Okada H, et al. Inactivation of Transcriptional Repressor Capicua

Confers Sorafenib Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020;10:269-285

63) Hara A, Koshino Y, Kurokawa Y, et al. Relationship between anti-erythropoietin receptor autoantibodies and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis: a multi-center cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2020; 24:88-95.

64) Hara A, Shimizu M, Hamaguchi E, et al. Propagermanium administration for patients with type 2 diabetes and nephropathy: A randomized pilot trial. *Endocrinol Diab Metab* 2020; 3:e00159.

65) Hara A, Tsujiguchi H, Suzuki K, et al. Relationship between handgrip strength and albuminuria in community-dwelling elderly Japanese subjects: The Shika study. *Biomarkers* 2020; 25:587-593.

66) Harris K, Oshima M, Sattar N, et al. Plasma fatty acids and the risk of vascular disease and mortality outcomes in individuals with type 2 diabetes: results from the ADVANCE study. *Diabetologia* 2020;63:1637-1647.

67) Ho TTB, Nasti A, Seki A, et al. Combination of gemcitabine and anti-PD-1 antibody enhances the anticancer effect of M1 macrophages and the Th1 response in a murine model of pancreatic cancer liver metastasis. *J Immunother Cancer* 2020; 8:e001367.

68) Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al. Esaxerenone (CS-3150) in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15:1715-1727.

69) Iwata Y, Sakai N, Yoneda I, et al. The increased frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with low MIC of beta-lactam antibiotics isolated from hospitalized patients. *J Infect Chemother* 2020; 26:604-610.

70) Iwata Y, Satou K, Furuichi K, et al. Collagen adhesion gene is associated with bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Infect Dis* 2020; 91:22-31.

71) Kitabayashi J, Shirasaki T, Shimakami T, et al. Upregulation of the Long Non-Coding RNA HULC by Hepatitis C Virus and its Regulation of Viral Replication. *J Infect Dis* 2020;jiaa325. Online ahead of print.

72) Kitahara M, Mizukoshi E, Terashima T, et al. Safety and Long-Term Outcome of Intratumoral Injection of OK432-Stimulated Dendritic Cells for Hepatocellular Carcinomas After Radiofrequency Ablation. *Transl Oncol* 2020;13:100777.

73) Lo C, Toyama T, Oshima M, et al. Glucose-lowering agents for treating pre-existing and new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD009966.

74) Matsue M, Ogura K, Sugiyama H, et al.

Pathogenicity Characterization of Prevalent-Type *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* Strains. *Front Microbiol* 2020; 11:97.

75) Minami T, Iwata Y, Wada T. Renal complications in coronavirus disease 2019: a systematic review. *Inflamm Regen* 2020; 40:31.

76) Miura M, Mizukoshi E, Hashiba T, et al. Effects of adaptive immune cell therapy on the immune cell profile in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Med* 2020;9:4907-4917.

77) Miyake T, Sakai N, Tamai A, et al. Trehalose ameliorates peritoneal fibrosis by promoting Snail degradation and inhibiting mesothelial-to-mesenchymal transition in mesothelial cells. *Sci Rep* 2020; 10:14292.

78) Miyazawa M, Takatori H, Kawaguchi K, et al. Management of biliary stricture in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. *PLoS One* 2020;15:e0232089.

79) Nakagawa N, Sofue T, Kanda E, et al. J-CKD-DB: a nationwide multicentre electronic health record-based chronic kidney disease database in Japan. *Sci Rep* 2020; 10:7351.

80) Nishikawa T, Nagata N, Shimakami T, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. *Sci Rep* 2020;10:815.

81) Nguyen VA, Ogura K, Matsue M, et al. Novel Hyaluronate Lyase Involved in Pathogenicity of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *Equisimilis* *Front Microbiol* 2020; 11:552418.

82) Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:903-914.

83) Oshima M, Neal B, Toyama T, et al. Different eGFR Decline Thresholds and Renal Effects of Canagliflozin: Data from the CANVAS Program. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:2446-2456.

84) Oshima M, Neuen BL, Li J, et al. Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A PostHoc Analysis from the CREDENCE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:2925-2936.

85) Sagara A, Harashima A, Munesue S, et al. Protective role of endogenous secretory RAGE against contact hypersensitivity in mouse ear skin. *Glycative Stress Research* 2020; 6:270-277

86) Sakai Y, Fukunishi S, Takamura M, et al. Regenerative Therapy for Liver Cirrhosis Based on Intrahepatic Arterial Infusion of Autologous Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Regenerative (Stem) Cells: Protocol for a Confirmatory Multicenter Uncontrolled Clinical Trial. *JMIR Res Protoc* 2020; 9:e17904.

87) Seike T, Mizukoshi E, Yamada K, et al. Fatty

acid-driven modifications in T-cell profiles in non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Gastroenterol* 2020;55:701-711.

88) Shimizu Y, Arai K, Yamashita T, et al. Direct-Acting Antiviral Agents Reduce the Risk of Malignant Transformation of Hepatobiliary Phase-Hypointense Nodule without Arterial Phase Hyperenhancement to Hepatocellular Carcinoma on Gd-EOB-DPTA-Enhanced Imaging in the Hepatitis C Virus-Infected Liver. *Liver Cancer* 2020;9:261-274.

89) Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One* 2020; 15:e0236132.

90) Sugimoto S, Terashima T, Yamashita T, et al. Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic melanoma treated with nivolumab. *Clin J Gastroenterol* 2020;13:935-939.

91) Takahashi-Kobayashi M, Usui J, Kaneko S, et al. Age-dependent survival in rapidly progressive glomerulonephritis: A nationwide questionnaire survey from children to the elderly. *PLoS One* 2020; 15:e0236017.

92) Tamai T, Mizukoshi E, Kumagai M, et al. A novel *alpha*-fetoprotein-derived helper T-lymphocyte epitope with strong immunogenicity in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2020;10:4021.

93) Terakami T, Sekiya A, Hayashi K, et al. The effect of direct oral anticoagulants on blood protein C activity. *Journal of Wellness and Health Care* 2020; 44:33-41.

94) Terashima T, Honda M, Toyama T, et al. IL-28B variant as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1813-1820.

95) Terashima T, Yamashita T, Takata N, et al. Comparative analysis of liver functional reserve during lenvatinib and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2020;50:871-884.

96) Tokumaru T, Toyama T, Hara A, et al. Association between Unhealthy Dietary Habits and Proteinuria Onset in a Japanese General Population: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients* 2020; 12:E2511.

97) Toyama T, Kitagawa K, Oshima M, et al. Age Differences in the Relationships between Risk Factors and Loss of Kidney Function: A General Population Cohort Study. *BMC Nephrol* 2020; 21:477.

98) Tran TTT, Hara A, Kitagawa K, et al. Relationship between autoantibodies to erythropoietin receptor and renal outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Biomarkers* 2020; 25:194-200.

99) Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, et al. Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). *Clin Exp Nephrol* 2020; 24:526-540.

100) Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al. Nonproteinuric Diabetic Kidney Disease. *Clin Exp Nephrol* 2020; 24:573-581.

101) Yokoyama H, Yamamoto R, Imai E, et al. Better remission rates in elderly Japanese patients with primary membranous nephropathy in nationwide real-world practice: The Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). *Clin Exp Nephrol* 2020; 24:893-909.

102) Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, et al. Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8:e000902.

103) Chen H, Nio K, Yamashita T, Okada H, et al. BMP9-ID1 signaling promotes EpCAM-positive cancer stem cell properties in hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol* 2021;15:2203-2218.

104) Hara A, Tsujiguchi H, Suzuki K, et al. Gender difference in the association of dietary intake of antioxidant vitamins with kidney function in middle-aged and elderly Japanese. *J Nutr Sci* 2021; 10:e2:1-7.

105) Hayashi T, Kato H, Tanabe K, et al. Initial responsiveness to darbepoetin alfa and its contributing factors in non-dialysis chronic kidney disease patients in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25:110-119.

106) Hoshino J, Tsunoda R, Nagai K, et al. Comparison of annual eGFR decline among primary kidney diseases in patients with CKD G3b-5: results from a REACH-J CKD cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25:902-910.

107) Imafuku T, Watanabe H, Oniki K, et al. Cysteinylated Albumin as a Potential Biomarker for the Progression of Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44:e115-e117.

108) Ishida K, Seki A, Kawaguchi K, et al. Restorative effect of adipose tissue-derived stem cells on impaired hepatocytes through Notch signaling in non-alcoholic steatohepatitis mice. *Stem Cell Res* 2021; 54:102425.

109) Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al. Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150) in Japanese patients with type 2 diabetes and macroalbuminuria: a multicenter, single-arm, open-label phase III study. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25:1070-1078.

110) Iwata Y, Kitajima S, Yamahana J, et al. Higher serum levels of autotaxin and phosphatidylserine-specific phospholipase A 1 in patients with lupus nephritis. *Int J Rheum Dis* 2021; 24:231-239.

111) Iwata Y, Sakai N, Nakajima Y, et al. Anti-fibrotic potential of erythropoietin signaling on bone

marrow derived fibrotic cell. *BMC Nephrol* 2021; 22:203.

112) Iwata Y, Sakai N, Yoneda I, et al. D-Serine inhibits the attachment and biofilm formation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 537:50-56.

113) Kawaguchi K, Sakai Y, Terashima T, et al. Decline in serum albumin concentration is a predictor of serious events in nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100:e26835.

114) Kida A, Mizukoshi E, Kido H, et al. The characteristics of the immune cell profiles in peripheral blood in cholangiocarcinoma patients. *Hepatol Int* 2021; 15:695-706.

115) Kobayashi T, Iwata Y, Nakade Y, et al. Significance of the Gut Microbiota in Acute Kidney Injury. *Toxins (Basel)* 2021; 13:369.

116) Tatsuo Kumai, Eishiro Mizukoshi, Tomomi Hashiba, et al. Effect of adoptive T-cell immunotherapy on immunological parameters and prognosis in patients with advanced pancreatic cancer. *Cytotherapy* 2021; 23:137-145.

117) Mahmudah K.R., Indriani F., Takemori-Sakai Y, et al. Classification of Imbalanced Data Represented as Binary Features. *Appl Sci* 2021; 11, 7825.

118) Makiishi S, Furuichi K, Yamamura Y, et al. Carnitine/organic cation transporter 1 precipitates the progression of interstitial fibrosis through oxidative stress in diabetic nephropathy in mice. *Sci Rep* 2021; 11:9093.

119) Makino T, Izumi K, Hiratsuka K, et al. Anti-proliferative and anti-migratory properties of coffee diterpenes kahweol acetate and cafestol in human renal cancer cells. *Sci Rep* 2021; 11:675.

120) Matsukawa H, Iida N, Kitamura K, et al. Dysbiotic gut microbiota in pancreatic cancer patients form correlation networks with the oral microbiota and prognostic factors. *Am J Cancer Res* 2021; 11:3163-3175.

121) Miyajima Y, Toyama T, Mori M, et al. Relationships between kidney dysfunction and left ventricular diastolic dysfunction: a hospital-based retrospective study. *J Nephrol* 2021; 34:773-780.

122) Nagasaka K, Kaname S, Amano K, et al. Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Database. *Mod Rheumatol* 2021; in press.

123) Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, et al. Kidney Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database. *Diabetes Care* 2021; 44:2542-2551.

124) Nakagawa S, Toyama T, Iwata Y, et al. The relationship between the modified National Institute of Health activity and chronicity scoring system, and

the long-term prognosis for lupus nephritis: A retrospective single-center study. *Lupus* 2021; 30:1739-1746.

125) Neuen BL, Oshima M, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: the CREDENCE trial. *Eur Heart J* 2021; 42:4891-4901.

126) Okubo R, Kondo M, Tsunoda R, et al. Physical functioning in patients with chronic kidney disease stage G3b-5 in Japan: the Reach-J CKD cohort study. *Nephrology (Carlton)* 2021; 26:981-987.

127) Oshima M, Hara A, Toyama T, et al. Comparison of Circulating Biomarkers in Predicting Diabetic Kidney Disease Progression With Autoantibodies to Erythropoietin Receptor. *Kidney Int Rep* 2021; 6:284-295.

128) Oshima M, Jardine MJ, Agarwal R, et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney Int* 2021; 99:999-1009.

129) Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17:740-750.

130) Oshima M, Toyama T, Hara A, et al. Combined changes in albuminuria and kidney function and subsequent risk for kidney failure in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9:e002311.

131) Rajiv Agarwal, Peter Kolkhof, George Bakris, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42:152-161.

132) Rajiv Agarwal, Stefan D Anker, Gerasimos Filippatos, et al. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post-hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results. *Nephrol Dial Transplant* 2021; in press.

133) Sakai Y, Fukunishi S, Takamura M, et al. Clinical trial of autologous adipose tissue-derived regenerative (stem) cells therapy for exploration of its safety and efficacy. *Regen Ther* 2021; 18:97-101.

134) Sakai Y, Nasti A, Takeshita Y, et al. Eight-year longitudinal study of whole blood gene expression profiles in individuals undergoing long-term medical follow-up. *Sci Rep* 2021; 11:16564.

135) Shimizu M, Furuichi K, Kitajima S, et al. Impact of the relationship between hemoglobin levels and renal interstitial fibrosis on long-term outcomes in type 2 diabetes with biopsy-proven diabetic nephropathy. *BMC Nephrol* 2021; 22:319.

136) Shimizu M, Wada T. The Japanese Registries of Diabetic Nephropathy / Diabetic Kidney Disease. *Diabetic Kidney Disease* 2021; 15-29.

137) Shirasaki T, Murai K, Honda M, et al.

第2章 各研究分野別概要及び業績

Establishment of liver tumor cell lines from atherogenic and high fat diet fed hepatitis C virus transgenic mice. *Sci Rep* 2021;11:13021.

138) Takata N, Ishii KA, Takayama H, et al. LECT2 as a hepatokine links liver steatosis to inflammation via activating tissue macrophages in NASH. *Sci Rep* 2021;11:555.

139) Terashima T, Yamashita T, Takata N, et al. Safety and efficacy of sorafenib followed by regorafenib or lenvatinib in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2021;51:190-200.

140) Tsuruya K, Hayashi T, Yamamoto H, et al. Renal prognoses by different target hemoglobin levels achieved by epoetin beta pegol dosing to chronic kidney disease patients with hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agent: a multicenter open-label randomized controlled study. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25:456-466.

141) Wada T, Inagaki M, Yoshinari T, et al. Apararenone in patients with diabetic nephropathy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-response study and open-label extension study. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25:120-130.

142) Wada T, Furuichi K, Kashihara N. Preface. *Diabetic Kidney Disease* 2021; v.

143) Wada T, Hara H, Muso E, et al. Effects of LDL apheresis on proteinuria in patients with diabetes mellitus, severe proteinuria, and dyslipidemia. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25:1-8.

144) Yamamura Y, Furuichi K, Murakawa Y, et al. Identification of candidate PAX2-regulated genes implicated in human kidney development. *Sci Rep* 2021; 11:9123.

145) Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al. Two-year longitudinal trajectory patterns of albuminuria and subsequent rates of end-stage kidney disease and all-cause death: a nationwide cohort study of biopsy-proven diabetic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9:e002241.

146) Yamanouchi M, Furuichi K, Wada T. Nephrosclerosis and Diabetic Kidney Disease. *Diabetic Kidney Disease* 2021; 149-158.

147) Yamashita T, Koshikawa N, Shimakami T, et al. Serum laminin γ 2 monomer as a novel diagnostic and predictive biomarker for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2021; Online ahead of print

148) Yano M, Nasti A, Seki A, et al. Characterization of adipose tissue-derived stromal cells of mice with nonalcoholic fatty liver disease and their use for liver repair. *Regen Ther* 2021; 18:497-507.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	11 (0)	18 (1)	3 (0)	32 (1)
2019年	7 (0)	13 (4)	2 (0)	22 (4)
2020年	13 (0)	9 (3)	1 (0)	23 (3)
2021年	22 (4)	11 (4)	1 (0)	34 (8)
計	53 (4)	51 (12)	7 (0)	111 (16)

○和田隆志：第5章 腎臓と体液，最新臨床検査学講座 生理学，医歯薬出版，53-64，2018 ← 3月

○和田隆志：第I章 臨床疫学，糖尿病性腎臓病の診かた，考えかた，中外医学社，1-26，2018 ← 6月

○和田隆志・古市賢吾・清水美保：全身性疾患による腎障害，改訂第9版 内科学書 Vol.3，中山書店，561-563，2019

○和田隆志：急速進行性腎炎症候群（ANCA関連腎炎を含む），今日の治療指針 2020，医学書院，602-604，2020

○和田隆志：病態学 / 臨床検査医学総論 第9章 腎・尿路・男性生殖器疾患，最新 臨床検査医学講座 第2版，医歯薬出版株式会社，253-278，2021

学会の主催

○腎・泌尿器検査研究会 第14回学術集会，2018年3月17日，大会長 和田隆志

○第29回腎と妊娠研究会，2019年3月2日，会長 和田隆志

○リサーチ・アドミニストレーター協議会（RA協議会）第6回年次大会，2020年9月17日，大会長 和田隆志

研究誌の発行

- 1) Internal Medicine
- 2) Inflammation and Regeneration
- 3) 臨床化学
- 4) Clinical Experimental Nephrology
- 5) Renal Replacement Therapy
- 6) Journal of the American Society of Nephrology (JASN)

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	4 (0)	11 (1)	44 (0)	39 (5)	98 (6)
2019年	4 (0)	13 (2)	33 (1)	59 (5)	109 (8)
2020年	0 (0)	6 (3)	28 (2)	32 (8)	66 (13)
2021年	2 (0)	4 (1)	21 (1)	33 (11)	60 (13)
計	10 (0)	34 (7)	126 (4)	163 (29)	333 (40)

共同研究

- ジョージ国際保健研究所（ニューサウスウェールズ大学）ブラド・パーコビック博士 糖尿病性腎症の疫学研究
- ハーバード大学 ケリー博士 腎と免疫
- ハーバード大学 ジョセフ V. ボンヴェントレ博士 急性腎障害
- ハーバード大学 レザ・アブディ博士 慢性腎臓病
- フローニンゲン大学 ヒド・ヘルスピンク博士 糖尿病性腎症の疫学研究
- 協和キリン株式会社 腎疾患創薬標的候補分子の探索および機能解析
- 株式会社島津製作所 LCMS用TDM 試薬キット（免疫抑制剤）の評価
- 株式会社東芝 ほか ヘルスケアビッグデータ解析
- 株式会社資生堂 キラルアミノ酸メタボロミクスを基盤とした医療応用に関する生命現象の探索

科学研究費

- 2016-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 海外学術調査 和田隆志（代表）「アジア、オセアニアの高齢糖尿病性腎症、腎硬化症のバイオマーカー、予後の国際比較」
- 2016-2018年 厚生労働科学研究費補助金 臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業 和田隆志（分担）「腎臓病データベースの拡充・連携強化と包括的データベースの構築」
- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 坂井宣彦（代表）「細胞骨格依存性シグナルの腎線維化にはたす意義」
- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 酒井佳夫（代表）「慢性肝疾患の生体から獲得される脂肪組織由来間葉系幹細胞の肝修復再生能分析」
- 2017-2019年 日本医療研究開発機構研究費 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 / 腎疾患実用化研究事業 和田隆志（分担）「ICTを活用した Diabetic Kidney Disease の成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築」
- 2017-2019年 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）和田隆志（分担）「難治性血管炎に関する調査研究」
- 2017-2019年 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）和田隆志（分担）「難治性腎障害に関する調査研究」
- 2017-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 清水美保（代表）「糖尿病性腎症におけるアミノ酸

- 光学異性体発現の臨床的意義」
- 2017-2021年 科学研究費補助金 若手研究 (B) 北島信治（代表）「末梢白血球遺伝子情報に基づく慢性腎臓病における睡眠覚醒障害の検討」
- 2017-2022年 科学研究費補助金 新学術領域研究（研究領域提案型）計画研究 和田隆志（代表）「進行性腎障害における慢性炎症の意義とそれに立脚した分子予防学の構築」
- 2018-2020年 厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患政策研究事業 和田隆志（代表）「指定難病の普及・啓発に向けた統合研究」
- 2018-2020年 日本医療研究開発機構 難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業）和田隆志（分担）「診療連携・国際連携をも視野にいた、生活習慣病、CKDの診療の質向上に直結する多施設長期コホート研究」
- 2018-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 岩田恭宜（代表）「MRSAの網羅的遺伝子情報を基としたバイオフィルム形成過程の病態解明」
- 2018-2022年 日本医療研究開発機構 ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 和田隆志（分担）「精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立」
- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 酒井佳夫（分担）「マウスモデルを用いた膵臓痛における宿主免疫応答解明による新規免疫療法の開発」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 小倉央行（代表）「チーム医療による生活指導効果のビッグデータ解析」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 宮川太郎（代表）「尿管障害における RAGE 分子種の機能的役割」
- 2019-2021年 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業 和田隆志（代表）「腎疾患におけるアミノ酸キラリティを標的とした分子病態の解明研究」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) (一般) 和田隆志（分担）「疾患特異的 iPS 細胞を用いた急性腎障害に対する腎修復機序の解明」
- 2019-2022年 科学研究費 基盤研究 (B) 原章規（分担）「環境中化学物質による気管支喘息症の中心的役割としてのエクソソームとその miRNA」
- 2019-2022年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 和田隆志（代表）「キラルアミノ酸による糖尿病性腎症の病態解明と新規バイオマーカー開発」
- 2019-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 原章規（分担）「一般住民への食生活介入の高尿酸血症及び慢性腎臓病に対する1次予防効果の検討」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 大島恵（代表）「慢性腎臓病における抗エリスロポエチン受容体抗体の臨床学的意義の検討」
- 2020-2022年 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 和田隆志（分担）「難治性腎障害に関する調査研究」
- 2020-2022年 厚生労働科学研究費補助金 難治性

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 疾患政策研究事業 和田隆志(分担)「難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究」
- 2020-2022年 科学研究費補助金 基盤研究(C)(一般) 坂井宣彦(代表)「線維化組織微小環境の制御による慢性腎臓病進展機序の解明と臨床応用」
 - 2020-2022年 日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 和田隆志(分担)「糖尿病性腎症、慢性腎臓病の重症化抑制に資する持続的・自立的エビデンス創出システムの構築と健康寿命延伸・医療最適化への貢献」
 - 2020-2022年 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) 和田隆志(代表)「糖尿病性腎臓病の抗エリスロポエチン受容体抗体の国際的バイオマーカー確立と国際比較」
 - 2020-2022年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 酒井佳夫(分担)「Study of liver restorative therapy for a murine nonalcoholic steatohepatitis model by the administration of immune-suppressive fractions of autologous adipose tissue-derived stromal cells」
 - 2020-2023年 科学研究費補助金 若手研究 遠山直志(代表)「機械学習を用いたCKD未病状態における新規病型分類と治療効果」
 - 2021-2022年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 和田隆志(代表)「高速原子間力顕微鏡によるキラルアミノ酸代謝の可視化解析」
 - 2021-2023年 科学研究補助金 基盤研究(C) 岩田恭宜(代表)「腸管免疫の破綻を基とした糖尿病性腎症進行の病態解明」
 - 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究費(C) 北島信治(代表)「網羅的D-アミノ酸解析による伝統的発酵食品と健康長寿・腎保護との関連性解明」
 - 2021-2023年 厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患政策研究事業 和田隆志(代表)「指定難病の普及・啓発に向けた包括的研究」
 - 2021-2024年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 原章規(代表)「糖代謝異常者への個別食事箋の提案を可能とする食後高血糖制御アルゴリズムの開発」

その他

受託研究 総数：4件

2019年 公立大学法人奈良県立医科大学 坂井宣彦「高尿酸血症を合併した慢性腎臓病患者に対する積極的尿酸降下療法の有効性を検証するランダム化比較試験(TARGET-UA試験)」

2021年 国立大学法人大阪大学 坂井宣彦「成人期発症のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)患者における免疫多様性解析に関する研究」

2021年 SOMPOホールディングス株式会社, NPO HEART 遠山直志「CKD合併糖尿病例に対する保健指導・腎心血管イベントリスク関連項目の伝達による健康関連QOL・腎保護に関する研究」

2021年 岡山大学病院, 株式会社フレキシブル 岩田恭宜「早期腎症を合併した2型糖尿病患者に対するカナグリフロジンの腎保護効果の検討」

受賞 総数：29件

- 2020年日本腎臓財団 学術賞 和田隆志
- 2020年日本糖尿病合併症 2020年度 Expert Investigator Award 和田隆志
- 2021年日本アフェレシス学会 井上学術奨励賞 原章規・和田隆志

特許 総数：7件

- 腎臓病の病態バイオマーカー 出願番号15/580,855 登録日2020年12月1日 発明者: Takashi Wada, Kengo Furuichi, Norihiko Sakai, Yasunori Iwata, Akinori Hara, Yusuke Nakade, Kenji Hamase, Yurika Miyo9shi, Maiko Nakane, Masashi Mita 出願人: Kanazawa University, Kagami Inc.
- 腎臓病の病態バイオマーカー 特願2018-109730 出願日2018年6月7日 発明者: 和田隆志, 古市賢吾, 坂井宣彦, 岩田恭宜, 北島信二, 中出祐介, 三田真史, 浜瀬健司
- 腎障害の予防又は治療用の医薬組成物 特願2018-109731 出願日2018年6月7日 発明者: 和田隆志, 古市賢吾, 坂井宣彦, 岩田恭宜, 原章規, 中出祐介, 浜瀬健司, 三田真史
- 腎障害の予防又は治療用の医薬組成物 特願2018-109740 出願日2018年6月7日 発明者: 和田隆志, 古市賢吾, 坂井宣彦, 岩田恭宜, 原章規, 中出祐介, 浜瀬健司, 三田真史
- クリティカル期の腎障害を判定するためのマーカー 特願2018-196249 出願日2018年10月17日 発明者: 三田真史, 和田隆志, 古市賢吾, 坂井宣彦, 岩田恭宜, 北島信治, 中出祐介
- クリティカル期の腎障害を判定するためのマーカー 特願2018-196250 出願日2018年10月17日 発明者: 三田真史, 和田隆志, 古市賢吾, 坂井宣彦, 岩田恭宜, 北島信治, 中出祐介
- 糖質代謝の調整のための組成物及び、対象の糖質代謝の状態を評価する方法 特願2021-084972 出願日2021年5月19日 発明者: 和田隆志, 坂井宣彦, 岩田恭宜, 中出祐介, 小林拓, 三田真史

学内競争基金 総数：10件

- 2019年 金沢大学附属病院臨床研究等にかかる研究費 シーズC 遠山直志(代表)「難治性ネフローゼ症候群に対する白血球除去療法」
- 2021年 金沢大学附属病院臨床研究等にかかる研究費 シーズA 佐藤晃一(代表)「preFCの機能解析による腎線維化および動脈硬化性病変の進展機序解明と臨床応用」
- 2021年 金沢大学附属病院臨床研究等にかかる研究費 シーズA 岩田恭宜(代表)「メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の遺伝子情報を基にした感染症予知因子の開発」
- 2021年 金沢大学附属病院臨床研究等にかかる研究費 シーズB(臨床) 大島恵(代表)「慢性腎臓病に対するリスペリドンの有効性と安全性の検討」
- 2021年 金沢大学附属病院臨床研究等にかかる研究費 シーズA 遠山直志(代表)「セミオーダー化医療実現に向けた、個別化CKD管理項目の創出」

- 2021 年 金沢大学附属病院臨床研究等にかかる研究費 シーズ B (基礎) 徳丸季聡 (代表) 「慢性腎臓病患者に対する酒粕を用いた食事療法による血中の尿毒症物質の減少効果を明らかにするための臨床研究実施に向けた酒粕の成分分析」

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

内分泌・代謝内科学 / 包括的代謝学

Endocrinology and Metabolism/Comprehensive Metabology

沿革

近年、全身の臓器がエネルギー代謝とホルモン産生を担うことが明らかになるにつれ、内分泌・代謝学の概念と領域はますます拡大している。2014年、先進予防医学研究科の開設とともに、包括的代謝学講座が新設され、初代教授として篁俊成が着任した。医薬保健学総合研究科における内分泌・代謝内科学講座を兼任し、臨床では附属病院における内分泌・代謝内科を担当している。

教育

医学博士課程：臨床研究および臨床に基盤をおいた基礎研究を進めており、その中で大学院生がひとつのテーマを担当し、研究指導医の教育のもと、研究をすすめている。週1回の検討会や抄読会を行っている他、サブグループにわかれた研究ミーティングを頻回に実施している。先進予防医学研究科では「栄養代謝学 (Disease and Nutrient Metabolism)」、 「環境と健康 (Environment and Health)」、 「オミクス解析 (Omics)」の講義を担当している。

修士課程：「包括的代謝学特論」の講義を分担している。

医学類：器官生理学「内分泌」、臨床医学「一般内科」、 「内分泌・代謝」、 およびBSL「内分泌・代謝内科学臨床実習」を担当している。

研究

人類は進化の過程でダイナミックな環境の変化に適応してきた。原始時代より長らく飢餓と感染症がストレスの主体だったが、20世紀後半からグローバル化に至る産業構造の変化に伴い、新たな環境ストレスが台頭し、従来と異なる疾病が急増した。とりわけ糖尿病、肥満症、動脈硬化症をはじめとする生活習慣病・老化関連疾患は、日本人の主要な死因に関与し、健康寿命を脅かしている。教室では以下に示す一連の発見により、現代の過栄養と栄養バランスシフトが「代謝ストレス」を引き起こし、それに対する適応不全が糖尿病、肥満症、動脈硬化症をはじめとする生活習慣病・老化関連疾患を引き起こすこと、およびその分子機構を、世界に先駆けて解明した。

1. 栄養代謝の司令塔であるヒト肝臓を解析し、世界最大規模となる遺伝子発現情報を整備した (Diabetologia 2004)。これを駆使して、健常者と糖尿病患者の肝臓間で、遺伝子発現プロファイルを比較し、臨床・病理情報と照らし合わせることで、糖尿病・肥満症の病態を形成する鍵となる分子と代謝経路を同定した (Diabetologia 2007, Obesity 2008)。
2. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) のヒト連続肝生検サンプルを用いて、病理自然歴を規定する病態と分子機構を解析 (Diabetes Care 2022, Diabetes Ther. 2020, Diabetolog 2014) している。さらに、NAFLD から脂肪肝炎 (NASH) への進展をエンドポイントとした糖尿病薬のランダム化比較試験を進めている。これらのアプローチで、肥満が軽度な日本人の NAFLD に対する予後診断・治療開発を目指している。
3. 飽和脂肪酸 (J Biol Chem 2009) およびコレステロール (Hepatology 2007, Diabetolog 2014) が細胞内で脂肪毒性と酸化ストレスを介して脂肪肝炎の病理とインスリン抵抗性を形成する。
4. 肥満状態では細胞内タンパク質分解系が障害され、これによる小胞体ストレスが糖質・脂質の代謝経路を攪乱して、インスリン抵抗性と脂肪肝を惹起する (Diabetes 2013)。
5. 肝臓には糖尿病病態を形成するホルモン「ヘパトカイン」が複数存在する。過栄養状態でのヘパトカイン分泌異常が、還元ストレスあるいは酸化ストレスを介して、糖尿病や加齢で生じるインスリン抵抗性 (Cell Metab 2010)、血管新生抵抗性 (Diabetolog 2014)、骨格筋での運動抵抗性 (Diabetes 2014, Nat Med 2017)、インスリン分泌不全 (Nat Commun 2017) などの多様な「細胞内シグナル抵抗性」を惹起する。
6. 糖尿病・肥満症の病態解析、糖尿病薬のエビデンス構築に向けたランダム化比較試験 (ERA-DM study) (J Diabetes Investig 2022, J Diabetes Investig 2021, J Diabetes Investig 2019, BMJ Open Diabetes Res Care 2016, BMJ Open Diabetes Res Care 2015, J Diabetes Investig 2015) を進めている。

7. 2016年4月より金沢・千葉・長崎大学の3大学共同先進予防医学研究科がスタートした。公衆衛生学教室、革新ゲノム医科学教室と連携して、能登地区で前向き追跡コホート研究を進めている。詳細な栄養実態調査、脂肪肝、骨密度、体組成、インスリン抵抗性、微量元素、ヘパトカインレベルなど、ユニークな項目を評価し、健康状態との関連を検討(BMC Endocr Disord. 2022)している。将来的には疾病の発症に関わるゲノム背景と環境因子のクロストークを担う因子を絞り込むことで、生活習慣病に対する先制医療に資する新規診断・治療法の開発を目指したい。

これら一連の研究は、日本人・アジア人特有の「軽度な肥満でも糖尿病を発症する」体質の診断・治療標的を提示するとともに、今後多くの医学系領域で疾病の病態解明と臓器間ネットワーク研究に寄与していくことが期待される。

研究内容のパスワード：代謝ストレス、栄養バランス、ヘパトカイン、糖尿病、インスリン抵抗性

診療

金沢大学附属病院において、内分泌・代謝内科、糖尿病センター、および内分泌センターを担当している。

1. 内分泌・代謝内科：視床下部-下垂体、甲状腺、副甲状腺、副腎をはじめとする古典的内分泌臓器に関連した内分泌疾患、および膵・消化管ホルモンとシグナル伝達が複雑に絡む糖尿病の臨床とそれを通じた教育を担う。人工膵臓を用いた臓器特異的インスリン抵抗性の評価と血糖制御により、病型診断と治療に難渋する症例を対象とした高度専門医療を実践している。また、周術期、妊娠、ステロイド治療における栄養と血糖の管理を通じて、病院全体の医療アウトカム向上に寄与している。
2. 糖尿病センター：金沢大学附属病院では、1997年より多職種連携チーム Team DiET が稼働している。教育入院カンファランス、他科糖尿病サポートチーム、妊娠糖尿病チーム、毎日の糖尿病教室、糖尿病腎症透析予防指導チーム、フットケアチーム、糖尿病運動療法指導チームが活動している。院内勉強会やセミナーを通じて、糖尿病療養指導士(CDE)を育成してきた。これらの経験で蓄積したメソッドをもとに、「Team DiETの糖尿病療養メソッド」(日本医事新報社)、「糖尿病チーム医療の教科書」(メディカル・ビュー社)などの著作や、iPadアプリ「バランス生活 touch!」、iPhoneアプリ「e糖尿病療養手帳」(iPublishing社)などのアプリケーション開発を通じて、国内における糖尿病チーム医療のさきがけ的役割を担ってきた。これらのチーム医療を基盤に、2017年9月、金沢大学糖尿病センターを立ちあげた。2017年から、内分泌総合外科、精神科、栄養部、理学療法部等と連携して、肥満外科治療チームを立ち上げた。
3. 内分泌センター：内分泌疾患は、下垂体、甲状腺、副甲状腺、副腎、性腺を対象とするので、これを担う診療科は、内分泌内科、小児科、核医学科、脳神経外科、眼科、内分泌外科、耳鼻咽喉科(頭頸部外科)、泌尿器科、産婦人科、がんセンターと多岐に亘る。すでに甲状腺腫瘍、下垂体疾患、甲状腺眼症においては、関連する診療科が定期的に集まり、症例検討会あるいは研究会を開催してきた。2017年9月、診療科横断的な診療を内分泌センターとして一元化した。内分泌疾患の質向上、内科系と外科系の共同研究を促進したい。

*

教員リスト

教授：篁 俊成
 准教授：竹下有美枝
 助教：中野雄二郎、後藤 久典

大学院学生数

医学博士課程：19名

外国語による学術論文

	総数(うち学生筆頭)
2018年	20(3)
2019年	20(2)
2020年	11(0)
2021年	16(1)
計	67(6)

1. Aono D, Oka R, Kometani M, et al. Insulin Secretion and Risk for Future Diabetes in Subjects with a Nonpositive Insulinogenic Index. J Diabetes Res. 2018;5107589.

2. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuates the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34.

3. Chadani H, Usui S, Inoue O, et al. Endogenous Selenoprotein P, a Liver-Derived Secretory Protein, Mediates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. Int J Mol Sci. 2018;19:878.

4. Kanamori T, Takeshita Y, Isobe Y, et al. Mealtime dosing of a rapid-acting insulin analog

- reduces glucose variability and suppresses daytime cardiac sympathetic activity: a randomized controlled study in hospitalized patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6:e000588.
5. Karashima S, Kometani M, Tsujiguchi H, et al. Prevalence of primary aldosteronism without hypertension in the general population: Results in Shika study. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40:118-125.
 6. Kawaguchi T, Shima T, Mizuno M, et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. *PLoS One*. 2018;13:e0185490.
 7. Kometani M, Yoneda T, Aono D, et al. Impact of aldosterone-producing cell clusters on diagnostic discrepancies in primary aldosteronism. *Oncotarget*. 2018;9:26007-26018.
 8. Misu H. Pathophysiological significance of hepatokine overproduction in type 2 diabetes. *Diabetol Int*. 2018;9:224-233.
 9. Nakano Y, Yoshimoto T, Fukuda T, et al. Effect of Eplerenone on the Glomerular Filtration Rate (GFR) in Primary Aldosteronism: Sequential Changes in the GFR During Preoperative Eplerenone Treatment to Subsequent Adrenalectomy. *Intern Med*. 2018;57:2459-2466.
 10. Nishino K, Sakurai M, Takeshita Y, et al. Consuming Carbohydrates after Meat or Vegetables Lowers Postprandial Excursions of Glucose and Insulin in Nondiabetic Subjects. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64:316-320.
 11. Oo SM, Misu H, Saito Y, et al. Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population. *Sci Rep*. 2018;8:16727.
 12. Saito Y, Misu H, Takayama H, et al. Comparison of Human Selenoprotein P Determinants in Serum between Our Original Methods and Commercially Available Kits. *Biol Pharm Bull*. 2018;41:828-832.
 13. Sargeant JA, Aithal GP, Takamura T, et al. The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018;43:482-490.
 14. Sasagawa Y, Hayashi Y, Tachibana O, et al. Transsphenoidal Surgery for Elderly Patients with Acromegaly and Its Outcomes: Comparison with Younger Patients. *World Neurosurg*. 2018;118:e229-e234.
 15. Shima KR, Ota T, Kato KI, et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6:e000469.
 16. Shima KR, Usuda R, Futatani T, et al. Heterogeneous nature of diabetes in a family with a gain-of-function mutation in the ATP-binding cassette subfamily C member 8 (ABCC8) gene. *Endocr J*. 2018;65:1055-1059.
 17. Sugiyama M, Kikuchi A, Misu H, et al. Inhibin β E (INHBE) is a possible insulin resistance-associated hepatokine identified by comprehensive gene expression analysis in human liver biopsy samples. *PLoS One*. 2018;13:e0194798.
 18. Takeda Y, Demura M, Wang F, et al. Epigenetic Regulation of Aldosterone Synthase Gene by Sodium and Angiotensin II. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008281.
 19. Takeshita Y, Teramura C, Takamura T. Vanishing of ruptured adrenal mass with takotsubo cardiomyopathy. *Endocr J*. 2018;65:1155-1159.
 20. Yamamoto R, Robert Shima K, Igawa H, et al. Impact of preoperative pasireotide therapy on invasive octreotide-resistant acromegaly. *Endocr J*. 2018;65:1061-1067.
 21. Aono D, Kometani M, Karashima S, et al. Primary aldosteronism subtype discordance between computed tomography and adrenal venous sampling. *Hypertens Res*. 2019;42:1942-1950.
 22. Araki S, Kijima T, Waseda Y, et al. Incidence and predictive factors of hypoglycemia after pheochromocytoma resection. *Int J Urol*. 2019;26:273-277.
 23. Igawa H, Kikuchi A, Misu H, et al. p62-mediated autophagy affects nutrition-dependent insulin receptor substrate 1 dynamics in 3T3-L1 preadipocytes. *J Diabetes Investig*. 2019;10:32-42.
 24. Isobe Y, Nakatsumi Y, Sugiyama Y, et al. Severity Indices for Obstructive Sleep Apnea Syndrome Reflecting Glycemic Control or Insulin Resistance. *Intern Med*. 2019;58:3227-3234.
 25. Kikuchi N, Satoh K, Satoh T, et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Levels of SeP (Selenoprotein P) in Patients With Pulmonary Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:2553-2562.
 26. Kometani M, Yoneda T, Demura M, et al. Genetic and epigenetic analyses of aldosterone-producing adenoma with hypercortisolemia. *Steroids*. 2019;151:108470.
 27. Misu H. Identification of hepatokines involved in pathology of type 2 diabetes and obesity. *Endocr J*. 2019;66:659-662.
 28. Mohri K, Misu H, Takayama H, et al. Circulating Concentrations of Insulin Resistance-Associated Hepatokines, Selenoprotein P and Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2, during an Oral Glucose Tolerance Test in Humans. *Biol Pharm Bull*. 2019;42:373-378.
 29. Murai K, Honda M, Shirasaki T, et al. Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral

Immunity. Cell Host Microbe. 2019;25:588-601.

30. Nakano Y, Hashimoto K, Ohkiba N, et al. A Case of Refractory Hypothyroidism due to Poor Compliance Treated with the Weekly Intravenous and Oral Levothyroxine Administration. *Case Rep Endocrinol.* 2019;2019:5986014.

31. Nakano Y, Yoshimoto T, Watanabe R, et al. miRNA299 involvement in CYP11B2 expression in aldosterone-producing adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:69-78.

32. Sako S, Niida Y, Shima KR, et al. A novel PHEX mutation associated with vitamin D-resistant rickets. *Hum Genome Var.* 2019;6:9.

33. Shima T, Uto H, Ueki K, et al. Hepatocellular carcinoma as a leading cause of cancer-related deaths in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Gastroenterol.* 2019 ;54:64-77.

34. Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, et al. Association of renal arteriosclerosis and hypertension with renal and cardiovascular outcomes in Japanese type 2 diabetes patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2019;10:1041-1049.

35. Takeshita Y, Kita Y, Kato KI, et al. Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2019;10:723-730.

36. Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, et al. Effect of Empagliflozin on Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: Results from the Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind EMBLEM Trial. *Diabetes Care.* 2019;42:e159-e161.

37. Tanimura J, Nakagawa H, Tanaka T, et al. The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. *Endocr J.* 2019;66:615-620.

38. Usui R, Yabe D, Fauzi M, et al. GPR40 activation initiates store-operated Ca²⁺ entry and potentiates insulin secretion via the IP3R1/STIM1/Orai1 pathway in pancreatic β -cells. *Sci Rep.* 2019;9:15562.

39. Yamada K, Mizukoshi E, Seike T, et al. Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34:1829-1835.

40. Yamamoto Y, Liang M, Munosue S, et al. Vascular RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice. *Commun Biol.* 2019;2:76.

41. Gerasimenko M, Lopatina O, Shabalova AA, et al. Distinct physical condition and social behavior phenotypes of CD157 and CD38 knockout mice during aging. *PLoS One.* 2020;15:e0244022.

42. Hara A, Tsujiguchi H, Suzuki K, et al. Relationship between handgrip strength and albuminuria in community-dwelling elderly Japanese subjects: the Shika Study. *Biomarkers.* 2020;25:587-

593.

43. Kikuchi A, Takayama H, Tsugane H, et al. Plasma half-life and tissue distribution of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in mice. *Sci Rep.* 2020;10:13260.

44. Nakano Y, Komiya C, Shimizu H, et al. A case of ezetimibe-effective hypercholesterolemia with a novel heterozygous variant in ABCG5. *Endocr J.* 2020;67:1099-1105.

45. Takamura T. Hepatokine Selenoprotein P-Mediated Reductive Stress Causes Resistance to Intracellular Signal Transduction. *Antioxid Redox Signal.* 2020;33:517-524.

46. Takeshita Y, Kanamori T, Tanaka T, et al. Study Protocol for Pleiotropic Effects and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Versus Sulfonyleurea in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Ther.* 2020;11:549-560.

47. Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, et al. Secondary analyses to assess the profound effects of empagliflozin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular diseases: The placebo-controlled double-blind randomized effect of empagliflozin on endothelial function in cardiovascular high risk diabetes mellitus: Multi-center placebo-controlled double-blind randomized trial. *J Diabetes Investig.* 2020;11:1551-1563.

48. Tokumoto S, Yabe D, Tatsuoka H, et al. Generation and Characterization of a Novel Mouse Model That Allows Spatiotemporal Quantification of Pancreatic β -Cell Proliferation. *Diabetes.* 2020;69:2340-2351.

49. Willis SA, Sargeant JA, Yates T, et al. Acute Hyperenergetic, High-Fat Feeding Increases Circulating FGF21, LECT2, and Fetuin-A in Healthy Men. *J Nutr.* 2020;150:1076-1085.

50. Yamamoto R, Akasaki K, Horita M, et al. Evaluation of glucose tolerance and effect of dietary management on increased visceral fat in a patient with Werner syndrome. *Endocr J.* 2020;67:1239-1246.

51. Zhang W, Waise TMZ, Toshinai K, et al. Functional interaction between Ghrelin and GLP-1 regulates feeding through the vagal afferent system. *Sci Rep.* 2020;10:18415.

52. Asano S, Sako S, Funasaki Y, et al. A mosaic mutation of phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX) in X-linked hypophosphatemic rickets with mild bone phenotypes. *Endocr J.* 2021;68:1135-1141.

53. Enyama Y, Takeshita Y, Tanaka T, et al. Distinct effects of carbohydrate ingestion timing on glucose fluctuation and energymetabolism in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Endocr J.* 2021;68:1225-1236.

54. Isobe Y, Asakura H, Tsujiguchi H, et al.

第2章 各研究分野別概要及び業績

Alcohol Intake Is Associated With Elevated Serum Levels of Selenium and Selenoprotein P in Humans. *Front Nutr.* 2021;8:633703.

55. Hayashi T, Takeshita Y, Hutin YJ, et al. The global hepatitis delta virus (HDV) epidemic: what gaps to address in order to mount a public health response? *Arch Public Health.* 2021;79:180.

56. Isobe Y, Asakura H, Tsujiguchi H, et al. Corrigendum: Alcohol Intake Is Associated With Elevated Serum Levels of Selenium and Selenoprotein P in Humans. *Front Nutr.* 2021;8:696947.

57. Kawaguchi K, Sakai Y, Terashima T, et al. Decline in serum albumin concentration is a predictor of serious events in nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e26835.

58. Leerach N, Harashima A, Munesue S, et al. Glycation reaction and the role of the receptor for advanced glycation end-products in immunity and social behavior. *Glycoconj J.* 2021;38:303-310.

59. Matsuo A, Tanida R, Yanagi S, et al. Significance of nuclear LOXL2 inhibition in fibroblasts and myofibroblasts in the fibrotic process of acute respiratory distress syndrome. *Eur J Pharmacol.* 2021;892:173754.

60. Miyagi S, Takamura T, Nguyen TTT, et al. Moderate alcohol consumption is associated with impaired insulin secretion and fasting glucose in non-obese non-diabetic men. *J Diabetes Investig.* 2021;12:869-876.

61. Sakai K, Shiomi K, Mochizuki H, et al. Human liver-expressed antimicrobial peptide 2 elevation in the cerebrospinal fluid in bacterial meningitis. *Brain*

Behav. 2021;11:e02111.

62. Sakai Y, Nasti A, Takeshita Y, et al. Eight-year longitudinal study of whole blood gene expression profiles in individuals undergoing long-term medical follow-up. *Sci Rep.* 2021;11:16564.

63. Takata N, Ishii KA, Takayama H, et al. LECT2 as a hepatokine links liver steatosis to inflammation via activating tissue macrophages in NASH. *Sci Rep.* 2021;11:555.

64. Takeshita Y, Tanaka T, Wakakuri H, et al. Metabolic and sympathovagal effects of bolus insulin glulisine versus basal insulin glargine therapy in people with type 2 diabetes: A randomized controlled study. *J Diabetes Investig.* 2021;12:1193-1201.

65. Tanaka A, Shimabukuro M, Teragawa H, et al. Comparison of the clinical effect of empagliflozin on glycemic and non-glycemic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease treated with or without baseline metformin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:160.

66. Tanaka A, Shimabukuro M, Teragawa H, et al. Reduction of estimated fluid volumes following initiation of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis of the placebo-controlled, randomized EMBLEM trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:105.

67. Yoshiki K, Sasagawa Y, Shimojima M, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas induce left atrial enlargement with subclinical atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Pituitary.* 2021;24:778-786.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	3	2	3	8
2019年	3	8	0	11
2020年	3	1	0	4
2021年	3	0	1	4
計	12	11	4	27

研究誌の発行

Current Diabetes Review 篁 俊成

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	1 (0)	13 (0)	33 (6)	47
2019年	0 (0)	3 (0)	5 (0)	40 (7)	48
2020年	0 (0)	1 (0)	4 (0)	20 (5)	25
2021年	0 (0)	0 (0)	4 (1)	29 (10)	33
計	0 (0)	5 (0)	26 (1)	122 (28)	153

共同研究

- アルフレッサファーマ株式会社 「セレノプロテインP測定試薬の実用化-セレノプロテインPをターゲットとした2型糖尿病の予防・治療法の研究開発」
- 公益財団法人石川県産業創出支援機, 小松電子株式会社, 有限会社バイオデバイステクノロジー, 国立大学法人北陸先端科学技術大学院大学 「メタボリックシンドローム予防・管理のための血糖値・インスリン同時測定デバイスの開発」
- 興和株式会社 「非アルコール性脂肪肝を合併した2型糖尿病患者に対するSGLT-2阻害薬とSU薬の有効性に関する研究」
- 田辺三菱製薬株式会社 「非アルコール性脂肪肝患者の肝生検組織, 血液を用いた創薬標的分子のパリテーションおよびバイオマーカー探索」
- アルフレッサファーマ株式会社 「セレノプロテインP測定試薬の開発-糖尿病診断への応用」

科学研究費

- 2014-2018年度 科学研究費補助金 基盤研究 (A) 篁俊成 御簾博文 竹下有美枝 (分担) 「内分泌器官としての肝臓病学の確立」

- 2016-2019 年度 科学研究費基金 基盤研究 (C) 御簾博文 (代表)「糖尿病関連ヘパトカインを制御する新規鍵転写因子の同定」
- 2016-2019 年度 科学研究費基金 基盤研究 (C) 竹下有美枝 (代表)「セレノプロテイン P を介した脂肪酸によるインスリン抵抗性回復機序の解明」
- 2017-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 篁俊成 (代表)「酸化・還元バランスの破綻による糖尿病病態形成機構の解明」
- 2017-2019 年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業 御簾博文 (分担)「肺高血圧症の新規病因蛋白セレノプロテイン P に着目した早期診断法開発」
- 2018-2020 年度 科学研究費基金 挑戦的研究(萌芽) 篁俊成 (代表)「肝臓—骨格筋連関を標的とした運動効果増強薬の開発」
- 2018-2021 年度 科学研究費基金 基盤研究 (C) 石井清朗 (代表)「骨組織におけるインスリン・IGF1 シグナル抵抗性とセレノプロテイン P の関係」
- 2018-2021 年度 科学研究費基金 若手研究 高山浩昭 (代表)「ヘパトカインセレノプロテイン P による適応熱産生障害機構の解明」
- 2019-2020 年度 科学研究費基金 挑戦的研究(萌芽) 篁俊成 (分担)「胚シグナルに対する免疫応答異常を共通の病因とする新しい疾患群の同定と解析」
- 2019-2022 年度 科学研究費基金 基盤研究 (C) 竹下有美枝 (代表)「連続肝生検組織を用いた非アルコール性脂肪性肝疾患の病理進展因子の同定」
- 2019-2021 年度 科学研究費基金 若手研究 金森岳広 (代表)「糖尿病関連ヘパトカイン発現のマスターレギュレーター同定とその機能解析」
- 2020-2023 年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服実用化研究事業 篁俊成 (分担)「肝類洞内皮のバリア破綻と生活習慣病に起因する非 B 非 C 型肝炎・肝がん発症機序の解明」
- 2020-2021 年度 科学研究費基金 研究活動スタート支援 中野雄二郎 (代表)「アルドステロン産生副腎過形成の成因となる脂肪組織由来 miRNA の探索と機能解析」
- 2021-2023 年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 篁俊成 (分担)「メガバイオデータに基づく疾患リスク予測システムに関する研究開発」
- 2021-2023 年度 科学研究費基金 挑戦的研究(萌芽) 篁俊成 (代表)「連続肝生検アプローチによる糖尿病性脂肪肝炎のバイオマーカー探索」
- 2021-2024 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (A) 篁俊成 (分担)「新規胚シグナル laeverin の幹細胞と免疫システムに対する作用の解明と臨床応用」
- 2021-2023 年度 科学研究費基金 基盤研究 (C) 石井清朗 (代表)「セレノプロテイン P 阻害薬スクリーニングによる骨質を改善する 2 型糖尿病治療薬の開発」
- 2021-2023 年度 科学研究費基金 基盤研究 (C) 高山浩昭 (代表)「セレノプロテイン P の褐色脂肪細胞における発現制御機構と分化作用の解明」

その他

助成金

- 2006-2022 年 公益財団法人日本糖尿病財団 「2 型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための強化療法と従来治療とのランダム化比較試験」
- 2019-2020 年 ノバルティスファーマ株式会社 「ヘパトカインセレノプロテイン P を標的とした多面的作用をもつ糖尿病薬の開発」
- 2020-2022 年 北陸銀行 「新規転写因子 KLF16 による糖尿病関連ヘパトカイン発現機構の解明」

受託研究

- 2013-2018 年 エイツーヘルスケア株式会社 御簾博文「J-BRAND Registry (Japan-Based clinical ReseArch network for Diabetes Registry)」
- 2017-2019 年 佐賀大学医学部附属病院, DOT ワールド 篁俊成 「ハイリスク糖尿病患者におけるエンパグリフロジンの血管内皮機能に対する効果—多施設プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験— (EMBLEM trial)」
- 2018-2021 年 公益社団法人日本糖尿病協会 篁俊成 「トホグリフロジンの安全性および有効性の検討—前向き観察研究—」
- 2019-2022 年 国立研究開発法人国立国際医療研究センター 篁俊成 「電子カルテ情報活用型多施設症例データベースを利用した糖尿病に関する臨床情報収集に関する研究 (J-DREAMS)」
- 2020-2023 年 大正製薬株式会社 篁俊成 「2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬の臓器連関と交感神経活動抑制効果に関する研究」
- 2020-2024 年 株式会社総合医科学研究所, 学校法人金沢医科大学 篁俊成 「腎機能障害を合併した 2 型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの腎機能に及ぼす影響の検討」

学内経費

- 2019-2022 年 「生活習慣病病態におよぼす体質—環境相互作用の日独比較研究」

学術賞の受賞

- 2018 年 第 91 回日本内分泌学会学術総会 研究奨励賞 御簾博文
- 2018 年 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会 リリー賞 御簾博文
- 2018 年 第 4 回日本糖尿病学会若手研究助成金 迫佐央里
- 2019 年 第 20 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 会長賞 中野雄二郎
- 2020 年 第 6 回日本糖尿病学会若手研究助成金 田中健雄
- 2021 年 第 7 回日本糖尿病学会若手研究助成金 後藤久典

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

脳神経内科学

Neurology

沿革 1981年、金沢大学医学部附属病院の診療科として新設され、1982年に初代神経内科専任教授の就任に始まる。1991年、金沢大学医学部神経内科学講座が設置される。2001年4月、大学院医学研究科・脳医科学専攻・脳病態医学講座・脳老化・神経病態学（神経内科学）となる。2012年4月より大学院医薬保健学総合研究科・脳病態医学講座・脳老化・神経病態学（神経内科学）、2016年4月より大学院医薬保健学総合研究科・医学専攻・脳神経医学領域・脳老化・神経病態学（神経内科学）、2019年4月より大学院医薬保健学総合研究科・医学専攻・脳神経医学領域・脳老化・神経病態学（脳神経内科学）となり、2022年4月より大学院医薬保健学総合研究科・医学専攻・脳・神経医学領域・脳神経内科学となった。また、2019年4月より株式会社リコーの寄附講座「認知症先制医学講座」が認知機能低下の予測・早期診断ツールとしての脳磁図（MEG）の有用性を確立するために設置された。

教育 **医学博士課程**：脳・神経医学領域として「脳神経内科学特論」（12単位）を開設し、博士論文の研究指導を行っている。研究分野開設科目として、脳老化、神経細胞死、認知症、神経変性疾患、神経免疫、脳血管障害、神経筋疾患などのテーマに関し、毎週1回、約1時間のカンファレンスを行っている。内容は最新の英文論文の抄読会、症例検討会、生検症例検討会、院生各自の最近の研究成果報告が主体である。また、毎月1回、脳神経外科、神経科精神科との3科合同で臨床神経セミナー（約1時間）を開催している。その他に、臨床病理検討会を随時行っている。不定期で、国内外の著名な研究者を招きニューロサイエンスセミナーを行っている。さらに、文部科学省・課題解決型高度医療人材養成プログラム・特に高度な知識・技能が必要とされる分野の医師養成・難治性疾患診断治療領域に採択された「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン（認プロ）」（平成26年度～）の教育コースにおいて、当科が中心となって北陸4医科系大学拠点ネットワークを形成し認知症のプロフェッショナル医を養成している。株式会社リコーの寄附講座「認知症先制医学講座」においては、認知機能低下を予測・早期発見するための研究開発のための人材育成を行っている。特に脳磁図（MEG）による脳機能の計測法・評価法について株式会社リコーからMEG技術開発の専門家を協力研究員として派遣してもらい、共同で人材育成を行っている。

修士課程：一年次前期に「病理病態学：神経系」の講義を分担している。

医学類：3年次の後期に、「脳神経内科学系統講義」（必修、1単位）を行っている。4年次の前期に、「脳神経内科学臨床講義」（必修、0.5単位）を担当し、脳神経内科学総論、脳神経内科学各論、神経診断学、神経学的診察法について講義を行っている。また3年次後期から4年次前期に「診断学実習」（必修、1単位）年20回の講義・実習を担当し、チュートリアルチューターも行っている。4年次後期後半から5年次後期前半にわたり、「臨床実習（コア・ローテーション）」（必修、2単位）を行っている。6年次には、「応用臨床実習」（必修、7単位）を分担し、実習の指導を行っている。毎年夏季休暇前に、金沢脳神経内科アカデミーとして2日間にわたり、脳神経内科の臨床および基礎研究に実際に触れてもらう機会を作っている。さらに、メディカルリサーチトレーニング（MRT）プログラム及び認プロのスーパーコース（卒前・卒後一貫教育コース）に医学類学生を受け入れている。

研究 主任の小野賢二郎を中心として、神経系の異常蛋白蓄積症（アルツハイマー病、パーキンソン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症など）を中心に研究を推進している。アルツハイマー病脳に蓄積するアミロイド β 蛋白（A β ）とタウ蛋白（tau）及びパーキンソン病脳に蓄積する α -シヌクレイン蛋白（ α S）の凝集機構の解明とその制御法の開発、認知症の疫学研究、アルツハイマー病や脳アミロイドアンギオパチーの分子遺伝学的解析や早期診断法の開発などを行い、多くの成果をあげている。また、免疫性神経疾患（重症筋無力症など）やその他の研究領域においても研究を活発に行っている。

(A) アルツハイマー病およびアミロイド関連研究

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究」班, 日本医療研究開発機構 認知症研究開発事業「大規模前向きコホートデータを基盤とした認知症のゲノム・脳画像研究」班, および厚生労働省老人保健健康推進事業「地域高齢住民における認知症および軽度認知障害の有病率調査」の研究分担施設として, わが国におけるアミロイド研究および認知症疫学研究の拠点となっている。これらの研究の臨床的基盤として, 大学病院における「もの忘れ外来」ばかりでなく, 七尾市中島町における認知症早期発見・予防プロジェクト(なかじまプロジェクト)を構築し, 2022年8月までに3,272名(のべ9,478名)の高齢者が当プロジェクトの地域脳健診を受診された。さらに, 共同研究として島津製作所と血液によるアルツハイマー病早期診断法開発研究, および株式会社リコーと脳磁計による認知症早期診断法の開発研究を行っている。福井大学, 富山大学, UCLA, Case Western Reserve 大学等との共同研究として, アルツハイマー病の Aβ, tau, パーキンソン病およびレビー小体型認知症の αS の凝集機構(オリゴマー, アミロイド生成)の解析を行い, アルツハイマー病患者における Aβ凝集環境の異常, Aβおよび αS凝集阻害・分解薬(予防・治療薬)等を報告し, 一部の予防・治療薬候補化合物は臨床試験に進んでいる。

(B) 免疫性神経疾患

免疫性神経疾患である重症筋無力症および多発性硬化症について, 解明されていない病態を明らかにし, 患者の QOL 向上をもたらす新たな治療法の開発が行えるように研究に励んでいる。

研究内容のキーワード: アミロイド, タウ, アルツハイマー病, レビー小体, 重症筋無力症

診療

附属病院神経内科として外来・入院(20床)を担当。年間外来延べ患者数7,661人, 初診患者数573人, 年間退院患者数234人(いずれも2021年)を数え, 内容も神経変性疾患, 免疫性神経疾患, 脳血管障害等救急疾患から慢性疾患まで多彩な神経疾患を有する患者の診療を行っている。2001年からのもの忘れ外来を開設し, 認知症, 脳老化関連疾患の診療も行っており, もの忘れ外来初診者数は1,789人(2022年9月現在)となっている。

*

教員リスト

教授: 小野賢二郎
 准教授: 篠原もえ子
 助教: 野崎 一郎, 池田 篤平, 坂下 泰浩
 特任助教: 進藤 桂子, 島 綾乃
 寄附講座特任准教授: 小松 潤史
 寄附講座特任助教: 柴田修太郎

大学院学生数

医学博士課程: 8名

外国語による学術論文

	総数(うち学生筆頭)
2018	32 (1)
2019	23 (3)
2020	39 (2)
2021	39 (4)
計	133 (10)

1. Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al. Update: dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease - Japan, 1975-2017. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2018;67:274-278.
 2. Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, et al.

Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. Prion 2018;21:54-62.

3. Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, et al. Specific amyloid-β42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. Prion 2018;12:315-319.

4. Futamura A, Honma M, Shiromaru A, et al. Singular case of the driving instructor: temporal and topographical disorientation. Neurol Clin Neurosci 2018;6:16-18.

5. Ho L*, Ono K*, Tsuji M, et al. *Equally contributed. Protective Roles of Intestinal Microbiota derived Short Chain Fatty Acids in Alzheimer's Disease-type β-Amyloid Neuropathological Mechanisms. Expert Rev Neurother 2018;18:83-90.

6. Honma M, Masaoka Y, Koyama S, et al. Impaired cognitive modification for estimating time duration in Parkinson's disease. PLoS One 2018;13:e0208956.

7. Ishida C, Ikeda T, Komai K, et al. Contiguous and symmetrical disease expansion and massive necrosis of the cerebral white matter in a patient

with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2018;24:1258-1261.

8. Ishimiya M, Nakamura H, Kobayashi Y, et al. Tooth loss-related dietary patterns and cognitive impairment in an elderly Japanese population: the Nakajima Study. *PLoS One* 2018;13:e0194504.

9. Ito Y, Sanjo N, Hizume M, et al. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;496:1055-1061.

10. Iwasa K, Yoshikawa H, Furukawa Y, et al. Programmed cell death ligand 1 expression is upregulated in the skeletal muscle of patients with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2018;325:74-78.

11. Iwasa K, Yoshikawa H, Hamaguchi K, et al. Time-series analysis: The variation of anti-acetylcholine receptor antibody titer in myasthenia gravis is related to the incidence of *Mycoplasma pneumoniae* and influenza virus infections. *Neurol Res* 2018;40:102-109.

12. Kinno R, Ohashi H, Mori Y, et al. Agraphia of the left hand with dysfunction of the left superior parietal region without callosal lesions. *eNeurologicalSci* 2018;10:16-18.

13. Kobayashi R, Shida K, Taketomi A, et al. New mode of burst spinal cord stimulation improved mental status as well as motor function in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;57:82-83.

14. Komatsu J, Matsunari I, Samuraki M, et al. Optimization of DARTTEL settings for the detection of Alzheimer's disease. *Am J Neuroradiol (AJNR)* 2018;39:473-478.

15. Komatsu J, Samuraki M, Nakajima K, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB: a multicenter 3-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:1167-1173.

16. Matsuda H, Murata M, Mukai Y, et al. Japanese multicenter database of healthy controls for [123I] FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1405-1416.

17. Murakami H, Yamamoto K, Yasumoto T, et al. Cerebrospinal fluid 5-HIAA concentrations correlate with cardiac uptake of 123I-MIBG during myocardial scintigraphy in drug naïve Parkinson's Disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2018;125:1511-1514.

18. Murakami H, Kimura A, Yasumoto T, et al. Usefulness differs between the Visual Assessment and Specific Binding ratio of 123I-ioflupane SPECT in assessing clinical symptoms of drug-naïve Parkinson's disease patients. *Front Aging Neurosci* 2018;10:412.

19. Muroishi T, Sakai K, Yanase D, et al. Serum anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder presenting as acute eosinophilic encephalomyelitis. *J Clin Neurosci* 2018;48:93-94.

20. Nakamura K, Kaya H, Kobayashi T, et al. *Bulleidia extructa* and *Actinomyces israelii* infections in a patient with brain abscess. *Neurol Sci* 2018;39:1641-1642.

21. Noguchi-Shinohara M, Abe C, Yuki-Nozaki S, et al. Higher blood vitamin C levels are associated with reduction of apolipoprotein E E4-related risks of cognitive decline in women: the Nakajima Study. *J Alzheimers Dis* 2018;63:1289-1297.

22. Ono K. Alzheimer's Disease as Oligomeropathy. *Neurochem Int* 2018;119:57-70.

23. Sakai K, Ishida C, Motozaki Y, et al. Somatic sprouts of the Purkinje cells in a patient with multiple system atrophy. *Neuropathology* 2018;38:407-410.

24. Sekijima Y, Yazaki M, Ueda M, et al. First nationwide survey on systemic wild-type ATTR amyloidosis in Japan. *Amyloid* 2018;25:8-10.

25. Shiromaru-Sugimoto A, Murakami H, Futamura A, et al. The subjective perception of past, present, and future time in patients with Alzheimer's disease: a qualitative study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:3185-3192.

26. Shozawa H, Oguchi T, Tsuji M, et al. Supratherapeutic concentrations of cilostazol inhibits β -amyloid oligomerization in vitro. *Neurosci Lett* 2018;677:19-25.

27. Shozawa H, Futamura A, Saito Y, et al. Diagnostic Apraxia: a unique case of corpus callosal disconnection syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol* 2018;9:653.

28. Watanabe K, Masaoka Y, Kawamura M, et al. Left posterior orbitofrontal cortex is associated with odor-induced autobiographical memory: an fMRI study. *Front Psychol* 2018;9:687.

29. Watanabe-Nakayama T, Ono K. High-speed atomic force microscopy of individual amyloidogenic protein assemblies. *Methods Mol Biol* 2018;1814:201-212.

30. Yamada M, Hamaguchi T. The sulfation code for propagation of neurodegeneration. *J Biol Chem* 2018;293:10841-10842.

31. Yamaguchi H, Sakai K, Goto Y, et al. Autoimmune hepatitis induced by a single injection of interferon- β 1a in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol* 2018;265:1469-1471.

32. Yuki-Nozaki S, Noguchi-Shinohara M, Domoto C, et al. Differences in dementia beliefs between non-demented public screeners and in-home screeners and their potential impact on future dementia screening intention: the Nakajima Study. *J Alzheimers Dis* 2018;62:1651-1661.

33. Buxbaum JN, Brannagan III TH, Cisneros-Barroso E, et al. Transthyretin deposition in the eye in the era of effective therapy for hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2019;26:10-14.

34. Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, et al. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral

amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci* 2019;399:3-5.

35. Hase T, Shishido S, Yamamoto S, et al. Rosmarinic acid suppresses Alzheimer's disease development by reducing amyloid beta aggregation by increasing monoamine secretion. *Sci Rep* 2019;9:8711.

36. Hayashi K, Hamaguchi T, Sakai K, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease showing blepharoptosis and positive serum anti-acetylcholine receptor antibody without myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2019;400:119-121.

37. Ho L, Zhao D, Ono K, et al. Heterogeneity in gut microbiota drive polyphenol metabolism that influences α -synuclein misfolding and toxicity. *J Nutr Biochem* 2019;64:170-181.

38. Honma M, Itoi C, Midorikawa A, et al. Contraction of distance and duration production in autism spectrum disorder. *Sci Rep* 2019;9:8806.

39. Kinno R, Mori Y, Kubota S, et al. High serum high-density lipoprotein-cholesterol is associated with memory function and gyrification of insular and frontal opercular cortex in an elderly memory-clinic population. *Neuroimage Clin* 2019;22:101746.

40. Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, et al. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 2019;29:155-163.

41. Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, et al. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 2019;93:e125-e134.

42. Murakami H, Tokuda T, El-Agnaf OMA, et al. Correlated levels of cerebrospinal fluid pathogenic proteins in drug-naïve Parkinson's Disease. *BMC Neurol* 2019;19:113.

43. Muramatsu D, Yamaguchi H, Iwasa K, et al. Cerebellar hyperintensity lesions on diffusion-weighted MRI in MELAS. *Intern Med* 2019;58:1797-1798.

44. Muramatsu D, Yamaguchi H, Iwasa K, et al. The author's reply: Cerebellar stroke-like lesions? *Intern Med* 2019;58:3207.

45. Nagayama H, Kano O, Murakami H, et al. Effect of istradefylline on mood disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2019;396:78-83.

46. Noguchi-Shinohara M, Hirako K, Fujiu M, et al. Presence of a synergistic interaction between current cigarette smoking and diabetes mellitus on development of dementia in older adults. *J Alzheimers Dis* 2019;71: 833-840.

47. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Yamada M. The potential role of curcumin in treatment and prevention for neurological disorders. *Curcumin for Neurological and Psychiatric Disorders* 2019;85-103.

48. Nomoto S, Kinno R, Ochiai H, et al. The

relationship between thyroid function and cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One* 2019;14:e0214676.

49. Ono K, Tsuji M. Pharmacological potential of cilostazol for Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 2019;10:559.

50. Sakai K, Ikeda T, Ishida C, et al. Delusions and visual hallucinations in a patient with Parkinson's disease with dementia showing pronounced Lewy body pathology in the nucleus basalis of Meynert. *Neuropathology* 2019;39:319-323.

51. Sakai K, Ueda M, Fukushima W, et al. Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan. *Eur J Neurol* 2019;26:1487-1493.

52. Shiromaru A, Kinno R, Ito N, et al. The cerebellar leptomeningeal enhancement associated with cryptococcal meningitis. *Intern Med* 2019;58:149-150.

53. Trageser KJ, Smith C, Herman FJ, et al. Mechanisms of immune activation by c9orf72-expansions in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Front Neurosci* 2019;13:1298.

54. Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019;168:85-95.

55. Yasumoto T, Takamura Y, Tsuji M, et al. High molecular weight amyloid β 1-42 oligomers induce membrane damage. *FASEB J* 2019;33:9220-9234.

56. Abe K, Shang J, Shi X, et al. A new serum biomarker set to detect mild cognitive impairment and Alzheimer's disease by peptidome technology. *J Alzheimers Dis* 2020;73:217-227.

57. Adachi Y, Yoshikawa H, Yokoyama S, et al. Characteristics of university students supported by counseling services: Analysis of psychological tests and pulse rate variability. *PLoS One* 2020;15:e0218357.

58. Futamura A, Nakamura M, Kawamura M, et al. Novel VPS13A gene mutations in a South Asian, Indian patient with chorea-acanthocytosis. *Neurol India* 2020;68:206-208.

59. Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, et al. Characterization of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1140-1146.

60. Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, et al. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:1158-65.

61. Hieda S, Yasumoto T, Kokudai Y, et al. Optic nerve tortuosity in idiopathic intracranial hypertension. *Intern Med* 2020;59:2635.

62. Ikeda Y, Kikuchi M, Noguchi-Shinohara M, et al. Spontaneous MEG activity of the cerebral cortex during eyes closed and open discriminates Alzheimer's disease from cognitively normal older

adults. *Sci Rep* 2020;10:9132.

63. Kinno R, Osakabe Y, Takahashi S, et al. Recurrent hyperCKemia with immunological involvement of the endomysial capillaries in neuromyelitis optica: a case report. *Intern Med* 2020;59:3079-3083.

64. Kinno R, Osakabe Y, Takahashi S, et al. Nonsystemic vasculitic neuropathy in a patient with IgG-monoclonal gammopathy of undetermined significance: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19036.

65. Kinno R, Muragaki Y, Maruyama T, et al. Differential effects of a left prefrontal glioma on the cortical thickness and complexity of both hemispheres. *Cereb Cortex Comm* 2020;1:tgaa027.

66. Kubota S, Masaoka Y, Sugiyama H, et al. Hippocampus and parahippocampus volume reduction associated with impaired olfactory abilities in subjects without evidence of cognitive decline. *Front Hum Neurosci* 2020;14:556519.

67. Kuroda T, Honma M, Mori Y, et al. Increased presence of cerebral microbleeds correlates with ventricular enlargement and increased white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2020;12:13.

68. Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, et al. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2020;14:207-213.

69. Miwa T, Sakai K, Nakano H, et al. Sarcoid neuropathy with conduction block showing nerve fascicle compression by perineurial granuloma formation. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;196:105962.

70. Nakamura-Shindo K, Ono K, Koh K, et al. A novel mutation in the GBA2 gene in a Japanese patient with SPG46: A case report. *eNeurologicalSci* 2020;19:100238.

71. Nakamura-Shindo K, Sakai K, Shimizu A, I et al. Accumulation of phosphorylated TDP-43 in the cytoplasm of Schwann cells in a case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 2020;40:606-610.

72. Nakanishi M, Igarashi A, Ueda K, et al. Costs and resource use associated with community-dwelling patients with Alzheimer's disease in Japan: baseline results from the prospective observational GERAS-J study. *J Alzheimers Dis* 2020;74:127-138.

73. Ninomiya T, Nakaji S, Maeda T, et al. Study design and baseline characteristics of a population-based prospective cohort study of dementia in Japan: the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD). *Environ Health Prev Med* 2020;25:64.

74. Noguchi-Shinohara M, Ono K, Hamaguchi T, et al. Safety and efficacy of Melissa officinalis extract containing rosmarinic acid in the prevention of Alzheimer's disease progression. *Sci Rep* 2020;10:18627.

75. Noguchi-Shinohara M*, Domoto C*, Yoshida T, et al. A new computerized assessment battery for cognition (C-ABC) to detect mild cognitive impairment and dementia around 5 min. *PLoS One* 2020;15:e0243469. *equally contributed

76. Otake Y, Koh K, Takiyama Y, et al. Identification of a novel mutation in ATP13A2 associated with a complicated form of hereditary spastic paraplegia. *Neurol Genet* 2020;6:e514.

77. Oji Y, Hatano T, Ueno S-I, et al. Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease. *Brain* 2020;143:1190-1205.

78. Ono K, Zhao D, Wu Q, et al. Pine Bark Polyphenolic extract attenuates amyloid- β and tau misfolding in a model system of Alzheimer's disease neuropathology. *J Alzheimers Dis* 2020;73:1597-1606.

79. Ono K, Tsuji M. Protofibrils of amyloid- β are important targets of a disease modifying approach for Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2020;21:952.

80. Ono K, Tsuji M, Yamasaki TR, et al. Anti-aggregation effects of phenolic compounds on α -synuclein. *Molecules* 2020;25:2444.

81. Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2020;418:117094.

82. Shima A, Hamaguchi T, Tada Y, et al. Treatment with rituximab in acute phase of relapsing remitting multiple sclerosis: A case report. *Intern Med* 2020;59:121-124.

83. Sugimoto A, Shozawa H, Mizuma K, et al. Pallidal dementia with underlying sleep apnea syndrome: A case report and literature review. *Neurol Sci* 2020;41:1961-1963.

84. Sugimoto A, Kuroda T, Tsuda H, et al. Three-dimensional imaging of abducens palsy by neurovascular compression. *Intern Med* 2020;59:305-307.

85. Suzuki F, Sato N, Ota M, et al. Discriminating chorea-acanthocytosis from Huntington's disease with single-case voxel-based morphometry analysis. *J Neurol Sci* 2020;408:116545.

86. Tada Y, Hamaguchi T, Ikeda Y, et al. Chorea-acanthocytosis with a novel mutation in the vacuolar protein sorting 13 homolog a gene: a case report. *J Neurol Sci* 2020;412:116731.

87. Takahashi S, Kokudai Y, Kurokawa S, et al. Prognostic evaluation of branch atheromatous disease in the pons using carotid artery ultrasonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:104852.

88. Usui Y, Nakano H, Komatsu J, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2020;61:2234-2237.

89. Watanabe-Nakayama T, Sahoo BR, Ramamoorthy A, et al. High-speed atomic force

microscopy reveals structural dynamics of the amyloid- β and amylin aggregation pathways. *Int J Mol Sci* 2020;21:4287.

90. Watanabe-Nakayama T, Nawa M, Konno H, et al. Self- and Cross-Seeding on α -Synuclein Fibril Growth Kinetics and Structure Observed by High-Speed Atomic Force Microscopy. *ACS Nano* 2020;14:9979-9989.

91. Yamada M, Komatsu J, Nakamura K, et al. Diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies: Updates and future directions. *J Mov Disord* 2020;13:1-10.

92. Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, et al. Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. 2020;81-94.

93. Yamasaki TR*, Ono K*, Ho L, et al. *Equally contributed. Gut microbiome-modified polyphenolic compounds inhibit α -synuclein seeding and spreading in α -synucleinopathies. *Front Neurosci* 2020;14:398.

94. Yoshida S, Tada H, Nishikawa T, et al. Antegrade balloon aortic valvuloplasty for the highly frail patient of severe aortic stenosis complicated with transthyretin-type cardiac amyloidosis. *Intern Med* 2020;59:1053-1057.

95. Amano R, Tsukada S, Kosuge S, et al. Case Report: Paraneoplastic Hashimoto's Encephalopathy Associated With Lymphomatosis Cerebri With Periodic Synchronous Discharges Resembling Creutzfeldt-Jakob Disease. *Front Neurol* 2021;12:701178.

96. Futamura A, Hieda S, Mori Y, et al. Cingulate Island Sign in Single Photon Emission Computed Tomography: Clinical Biomarker Correlations in Lewy Body Disease and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2021;79:1003-1008.

97. Futamura A, Hieda S, Mori Y, et al. Toxic amyloid- β 42 conformer may accelerate the onset of Alzheimer's disease in the preclinical stage. *J Alzheimers Dis* 2021;80:639-646.

98. Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, et al. Exogenous $A\beta$ seeds induce $A\beta$ depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of $A\beta$ strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun* 2021;9:151.

99. Hanada K, Yokoi K, Futamura A, et al. Numb sense of shape, texture, and objects after left parietal infarction: A case report. *J Neuropsychol* 2021;15:204-214.

100. Hanazuka Y, Futamura A, Hirata S, et al. The Eyes Are More Eloquent Than Words: Anticipatory Looking as an Index of Event Memory in Alzheimer's Disease. *Front Neurol* 2021;12:642464.

101. Hayashi K, Noguchi-Shinohara M, Sato T, et al. Effects of functional variants of vitamin C transporter genes on apolipoprotein E E4-associated risk of cognitive decline: The Nakajima study. *PLoS*

One 2021;16:e0259663.

102. Hikishima S, Sakai K, Akagi A, et al. Deterioration after liver transplantation and transthyretin stabilizer administration in a patient with ATTRv amyloidosis with Leu58Arg (p. Leu78Arg) TTR variant. *Intern Med* 2021;61:2347-2351.

103. Honma M, Murakami H, Yabe Y, et al. Stopwatch training improves cognitive functions in patients with Parkinson's disease. *J Neurosci. Res* 2021;99:1325-1336.

104. Ibrahim NF, Hamezah HS, Yanagisawa D, et al. The effect of α -tocopherol, α - and γ -tocotrienols on amyloid- β aggregation and disaggregation in vitro. *Biochem. Biophys Rep* 2021;28:101131.

105. Iizuka N, Masaoka Y, Kubota S, et al. Entorhinal cortex and parahippocampus volume reductions impact olfactory decline in aged subjects. *Brain Behav* 2021;11:e021152021.

106. Inoue M, Noguchi S, Sonehara K, et al. A recurrent homozygous ACTN2 variant associated with core myopathy. *Acta Neuropathol* 2021;142:785-788.

107. Ishida C, Kato-Motozaki Y, Noto D, et al. An autopsy case of corticobasal degeneration with inferior olivary hypertrophy. *Neuropathol* 2021;41:226-235.

108. Ishida N, Tokumoto Y, Suga Y, et al. Factors associated with self-reported medication adherence in Japanese community-dwelling elderly individuals: The Nakajima Study. *YAKUGAKU ZASSHI* 2021;141:751-759.

109. Kakinuma Y, Kimura T, Sakae Y, et al. Takotsubo syndrome associated with autoimmune limbic encephalitis: A case report. *BMC cardiovasc disord.* 2021;21:86.

110. Kashihara T, Nozaki I, Sakai K, et al. Recovery from multidisciplinary therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis after over three years of mechanical ventilation. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;202:106477.

111. Kimura A, Tsuji M, Yasumoto T, et al. Myricetin prevents high molecular weight $A\beta$ 1-42 oligomer-induced neurotoxicity through antioxidant effects in cell membranes and mitochondria. *Free Radic Biol Med* 2021;171:232-244.

112. Kinno R, Ono K: High-density lipoprotein-cholesterol and neuroaging: memory and gyrification of the insular and frontal opercular cortex. Factors affecting neurological aging 2021;259-268.

113. Kinno R, Ono K. Takotsubo Syndrome: Optimizing Care with a Multidisciplinary Approach. *J Multidiscip Healthc* 2021;14:2487-2499.

114. Kokudai Y, Honma M, Masaoka Y, et al. Cascade process mediated by left hippocampus and left superior frontal gyrus affects relationship between aging and cognitive dysfunction. *BMC Neurosci*

2021;22:75.

115. Kumutpongpanich T, Ogasawara M, Ozaki A, et al. Clinicopathologic Features of Oculopharyngodistal Myopathy With LRP12 CGG Repeat Expansions Compared With Other Oculopharyngodistal Myopathy Subtypes. *JAMA Neurol* 2021;78:853-863.

116. Kuriki A, Ueno Y, Kamiya Y, et al. Atrial Septal Aneurysm may Cause In-Hospital Recurrence of Cryptogenic Stroke. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:514-523.

117. Masaoka Y, Sugiyama H, Yoshida M, et al. Odors Associated With Autobiographical Memory Induce Visual Imagination of Emotional Scenes as Well as Orbitofrontal-Fusiform Activation. *Front Neurosci* 2021;15:709050.

118. Miki A, Kinno R, Ochiai H, et al. Sex Differences in the Relationship of Serum Vitamin B1 and B12 to Dementia Among Memory Clinic Outpatients in Japan. *Front Aging Neurosci* 2021;13:667215.

119. Mori M, Sakai K, Tada Y, et al. Late-onset acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis without anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: A biopsied case report. *Neurol Sci* 2021;42:4731-4735.

120. Mori Y, Tsuji M, Oguchi T, et al. Serum BDNF as a Potential Biomarker of Alzheimer's Disease: Verification Through Assessment of Serum, Cerebrospinal Fluid, and Medial Temporal Lobe Atrophy. *Front Neurol* 2021;12:653267.

121. Murakami H, Ono K, Shiraishi T, et al. Correlations of cognitive domains with cerebrospinal fluid α -synuclein levels in patients with Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2021;12:616357.

122. Nakajima K, Okuda K, Komatsu J. What does diagnostic threshold mean? Deterministic and probabilistic considerations. *J Nucl Cardiol* 2021;28:1702-1706.

123. Nakano H, Yamaguchi K, Kawabata K, et al. Acute transverse myelitis after BNT162b2 vaccination against COVID-19: Report of a fatal case and review of the literature. *J Neurol Sci* 2021;434:120102.

124. Noguchi-Shinohara M, Koike M, Morise H, et al. MEG activity of the dorsolateral prefrontal cortex during optic flow stimulations detects mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *PLOS ONE* 2021;16:e0259677.

125. Ono K, Watanabe-Nakayama T. Aggregation and structure of amyloid β -protein. *Neurochem Int* 2021;151:105208.

126. Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, et al. Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Acta Neurol Scand* 2021;143:450-457.

127. Sakai K, Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation and dementia. *Clin Exp Neuroimmunol* 2021;12:101-106.

128. Sakashita Y, Matsubara T, Takata T, et al. Lewy pathology of the submandibular gland in Lewy body disease: a report of autopsy. *Neuropathology* 2021;41:476-483.

129. Senda M, Ishii K, Ito K, et al. A Japanese Multicenter Study on PET and Other Biomarkers for Subjects with Potential Preclinical and Prodromal Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2021;8:495-502.

130. Wada S, Honma M, Masaoka Y, et al. Volume of the right supramarginal gyrus is associated with a maintenance of emotion recognition ability. *PLoS One* 2021;16:e0254623.

131. Walker JM, Richardson TE, Farrell K, et al. Early selective vulnerability of the CA2 hippocampal subfield in primary age-related tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2021;80:102-111.

132. Wißfeld J*, Nozaki I*, Mathews M, et al. Deletion of Alzheimer's Disease-associated CD33 Results in an Inflammatory Human Microglia Phenotype. *Glia* 2021;69:1393-1412. *These authors are equally contributed.

133. Yamamoto S, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, et al. Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway. *npj Science of Food* 2021;5:1.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018	11 (0)	36 (1)	0 (0)	47 (1)
2019	21 (0)	21 (1)	2 (0)	44 (1)
2020	7 (0)	15 (0)	0 (0)	22 (0)
2021	26 (0)	40 (1)	1 (0)	67 (1)
計	65 (0)	112 (3)	3 (0)	180 (3)

1. 中山隆宏, 紺野宏記, 山田正仁, 小野賢二郎: 高速 AFM によるタンパク質集合体のダイナミクスの観察。生物物理 2018;58:86-88. (表紙に採択).
2. 村松大輝, 濱口 毅, 坂井健二, 山田正仁: Creutzfeldt-Jakob (クロイツフェルト-ヤコブ) 病。精神科治療学 2019;34:126-128.
3. 篠原もえ子, 山田正仁: 石川県中島町における認知症コホート研究: 認知症予防をめざして。Medical Science Digest 2020;46:854-857.
4. 小野賢二郎: 認知症診療の知-アルツハイマー病の疾患修飾療法の展望-。脳神経外科ジャーナル 2021;30:840-844.
5. 小野賢二郎: 神経変性疾患の動物モデルの実験的治療: 腸内微生物叢由来フェノール化合物の α -シヌクレイン凝集抑制効果。神経治療学 2021;38:575-578.

主催学会

1. 第 32 回日本神経免疫学会学術集会, 2020.10.1-2, 大会長 山田正仁
2. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2020.10.14-16, 大会長 山田正仁

研究誌の発行

1. Frontiers in Aging Neuroscience (小野賢二郎 Associate Editor)
2. Journal of Alzheimer's Disease (小野賢二郎 Associate Editor)
3. BMC Neurology (小野賢二郎 Associate Editor)
4. PLoS One (小野賢二郎 Academic Editor)
5. Neurochemical Research (小野賢二郎 Editorial board)
6. International Journal of Molecular Sciences (IJMS) (小野賢二郎 Editorial board)
7. IJMS ("Amyloid- β : Structure, Function, and Pathophysiological Significance in Neurodegenerative Diseases) (小野賢二郎 Special Issue Editor)
8. IJMS ("The Structure and Function of Synuclein") (小野賢二郎 Special Issue Editor)
9. 日本認知症学会誌 (小野賢二郎 編集委員)
10. 認知症の最新医療 (小野賢二郎 編集委員)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018	5 (0)	17 (3)	37 (0)	60 (10)	119 (13)
2019	5 (0)	13 (0)	33 (0)	51 (6)	102 (6)
2020	3 (0)	2 (0)	36 (0)	43 (5)	84 (5)
2021	2 (0)	10 (0)	29 (0)	66 (8)	107 (8)
計	15 (0)	42 (3)	135 (0)	220 (29)	412 (32)

共同研究

1. カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) David B. Teplow 教授・Case Western Reserve 大学 Michael G. Zagorski 教授・福井大学 内木宏延教授・富山大学 西条 寿夫教授, 神経変性疾患における蛋白凝集に関する研究
2. Düsseldorf 大学 Tillmann Supprian 教授, 認知症診断法の国際共同研究
3. 京都大学 井上治久教授, アミロイド β のヒト神経細胞への効果の解析
4. 琉球大学 中村博幸教授, 歯学に関する認知症の疫学研究
5. 昭和大学 辻まゆみ教授, アミロイド β 毒性阻害を標的としたアルツハイマー病発症予防健康食品成分の探索
6. 昭和大学 小口江美子教授, 音楽運動療法を活用した地域医療福祉連携の認知症予防研究
7. 金沢大学 中山隆宏准教授, タウおよび α -シヌクレイン凝集系の確立と生体試料が凝集系に及ぼす影響の検討
8. 金沢大学 岩田恭宜特任准教授, アルツハイマー病の診断法の開発
9. 株式会社島津製作所, 血液によるアルツハイマー病早期診断法開発研究
10. 株式会社リコー, 脳磁計による認知症早期診断法の開発研究

科学研究費

1. 2018 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 岩佐和夫 (代表)「重症筋無力症の病態における免疫チェックポイント分子の関与と新たな治療薬への応用」
2. 2018 年 科学研究費補助金 奨励研究 柚木颯偲 (代表)「地域における主観的認知障害と ApoE E4 とアルツハイマー病発症との関連」
3. 2018 年 日本医療研究開発機構 認知症研究開発事業 山田正仁 (代表)「食品関連の危険因子・防御因子が作用する認知症の分子標的の解明と予防・治療法の開発」
4. 2018 年 日本医療研究開発機構 認知症研究開発事業 小野賢二郎 (分担)「食品関連の危険因子・防御因子が作用する認知症の分子標的の解明と予防・治療法の開発」
5. 2018 年 日本医療研究開発機構 認知症研究開発事業 篠原もえ子 (分担)「食品関連の危険因子・防御因子が作用する認知症の分子標的の解明と予防・治療法の開発」

第2章 各研究分野別概要及び業績

6. 2018年 日本医療研究開発機構 認知症研究開発事業 濱口 毅 (分担)「食品関連の危険因子・防御因子が作用する認知症の分子標的の解明と予防・治療法の開発」
7. 2018年 課題設定による先導的人文学・社会科学研究推進事業 篠原もえ子 (分担)「データベース解析に基づくケア・システムの地域特性の把握と福祉まちづくりデザイン」
8. 2018年 農業・食品産業技術総合研究機構 生物系特定産業技術研究支援センター・戦略イノベーション創造プログラム 山田正仁 (研究実施責任者)「食シグナルの認知科学の新展開と脳を活性化する次世代機能性食品開発へのグランドデザイン」
9. 2018-2019年 科学研究費補助金 若手研究 (B) 中野博人 (代表)「世界最速の高速原子間力顕微鏡による A β 凝集体の形成過程の解明」
10. 2018-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 濱口 毅 (代表)「モデルマウスを用いた硬膜移植による脳 β アミロイドーシスの個体間伝播についての研究」
11. 2018-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山田正仁 (分担)「モデルマウスを用いた硬膜移植による脳 β アミロイドーシスの個体間伝播についての研究」
12. 2018-2019年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 山田正仁 (代表)「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」
13. 2018-2019年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 濱口 毅 (分担)「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」
14. 2018-2019年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 山田正仁 (分担)「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」
15. 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 山田正仁 (代表)「A β 凝集体の個体間伝播とその防御に関する研究」
16. 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 坂井健二 (分担)「A β 凝集体の個体間伝播とその防御に関する研究」
17. 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 濱口 毅 (分担)「A β 凝集体の個体間伝播とその防御に関する研究」
18. 2018-2020年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 小野賢二郎 (分担)「アミロイドーシスに関する調査研究」
19. 2018-2020年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 山田正仁 (分担)「アミロイドーシスに関する調査研究」
20. 2018-2020年 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 濱口 毅 (分担)「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集」
21. 2018-2020年 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 山田正仁 (分担)「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集」
22. 2018-2020年 日本医療研究開発機構 認知症研究開発事業 山田正仁 (分担)「健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究」
23. 2018-2020年 課題解決型高度医療人材養成プログラム 山田正仁 (プロジェクトリーダー)「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン (認プロ)」
24. 2018-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 篠原もえ子 (代表)「地域高齢者におけるプレクリニカル CAA に関する前向き縦断研究」
25. 2018-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山田正仁 (分担)「地域高齢者におけるプレクリニカル CAA に関する前向き縦断研究」
26. 2019年 科学研究費補助金 奨励研究 堀本真以 (代表)「地域高齢者の認知機能低下に対する趣味および仕事の影響の性差に関する前向き縦断研究」
27. 2019-2020年 日本医療研究開発機構 脳科学研究戦略推進プログラム 小野賢二郎 (分担)「レビー小体型認知症 (DLB) の病原性蛋白質 α シヌクレインの新規診断・治療効果判定法の開発」
28. 2019-2020年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 山田正仁 (分担)「認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究」
29. 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 小野賢二郎 (分担)「膜障害に焦点を当てた高分子 A β オリゴマーの毒性機序に関する検討」
30. 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 小野賢二郎 (分担)「アミロイド β 毒性阻害を標的としたアルツハイマー病発症予防健康食品成分の探索」
31. 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 坂井健二 (代表)「脳アミロイドアンギオパチー関連炎症動物モデルの作成と病態解析」
32. 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山田正仁 (分担)「脳アミロイドアンギオパチー関連炎症動物モデルの作成と病態解析」
33. 2019-2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 山田正仁 (代表)「脳外科手術による続発性脳アミロイドアンギオパチー」
34. 2019-2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 坂井健二 (分担)「脳外科手術による続発性脳アミロイドアンギオパチー」
35. 2019-2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 濱口 毅 (分担)「脳外科手術による続発性脳アミロイドアンギオパチー」
36. 2019-2021年 日本医療研究開発機構・「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業 小野賢二郎 (分担)「軽度アルツハイマー型認知症を対象とする八味地黄丸の認知機能に対する有効性と安全性を確認する探索的オープン標準地用対照無作為化割付多施設共同試験」(令和3年9月30日まで)
37. 2019-2021年 日本医療研究開発機構 医療研究開発確信基盤創成事業 実用化開発タイプ 小野賢二郎 (分担)「アルツハイマー病の新規治療薬の創出」
38. 2019-2021年 日本医療研究開発機構 認知症研究開発事業 山田正仁 (代表)「アポE遺伝子型と

- 性差に関わる認知症リスクを低減する食品関連因子の解明」
39. 2019-2021年 日本医療研究開発機構 認知症研究開発事業 篠原もえ子(分担)「アポE遺伝子型と性差に関わる認知症リスクを低減する食品関連因子の解明」
40. 2019-2021年 日本医療研究開発機構 認知症研究開発事業 濱口 毅(分担)「アポE遺伝子型と性差に関わる認知症リスクを低減する食品関連因子の解明」
41. 2019-2021年 科学技術振興機構 未来社会創造事業 吉川弘明(分担)「高齢社会を支える若年成人の生活習慣リスク」
42. 2020-2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 小野賢二郎(分担)「音楽運動療法を活用した地域医療福祉連携の認知症予防支援プログラムの開発と評価」
43. 2020-2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 濱口 毅(代表)「アルツハイマー病の医原性伝播の分子病態解明と予防法の開発」
44. 2020-2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 山田正仁(分担)「アルツハイマー病の医原性伝播の分子病態解明と予防法の開発」
45. 2020-2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 山田正仁(分担)「薬剤師のポリファーマシーへの介入は認知機能低下やフレイルを予防・改善できるか」
46. 2020-2021年 科学研究費補助金 若手研究 柚木颯憐(代表)「MCI/SCI 高齢者の高齢者の認知機能改善・認知症予防を目指したストレスマネジメント介入」
47. 2020-2021年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 山田正仁(代表)「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」
48. 2020-2021年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 濱口 毅(分担)「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」
49. 2020-2021年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 濱口 毅(分担)「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」
50. 2020-2021年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 山田正仁(分担)「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」
51. 2021年 科学研究費補助金 若手研究 小松潤史(代表)「アルツハイマー病ハイリスク地域住民の海馬容積に注目した防御的生活習慣因子の探索」
52. 2021年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 古川裕(分担)「重症筋無力症の新規病態:免疫チェックポイント分子と補体制御因子および治療への発展」
53. 2021年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 小野賢二郎(分担)「アミロイドーシスに関する調査研究」
54. 2021年 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 坂井健二(分担)「アミロイドーシスに関する調査研究」
55. 2021年 日本医療研究開発機構 認知症研究開

- 発事業 篠原もえ子(分担)「大規模前向きコホートデータを基盤とした認知症のゲノム脳画像研究」
56. 2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 篠原もえ子(分担)「COVID-10の下でのSCの変化が高齢者医療・介護に及ぼす影響に関する調査分析」

その他

科学研究助成金	受託研究	学内の競争的経費	学術賞の受賞	特許取得
5		5	12	1

科学研究助成金

- 2019-2021年 公益社団法人久山生活習慣病研究所 山田正仁(分担)「全国認知症体質別コホート研究に係る委託研究」
- 2019年 公益財団法人三島海雲記念財団・2019年度共同研究奨励金 山田正仁(分担)「多機能性ポリフェノールのアルツハイマー病予防機作の検証: microRNA 解析」
- 2019年 公益財団法人渡邊財団・令和元年度第26回研究助成金 篠原もえ子(代表)「脳磁図を用いた Lewy 小体型認知症の視覚情報処理障害の検出と早期診断マーカーとしての有用性」
- 2020-2021年 公益財団法人 三島海雲記念財団 篠原もえ子(代表)「ヒトにおけるロスマリン酸の抗アルツハイマー病効果の分子生物学的作用機序解明」
- 2021年 公益財団法人 武田科学振興財団・2021年度医学系研究助成(精神・神経・脳領域) 野崎 一郎(代表)「筋萎縮性側索硬化症における CD47-SIRP α 系を介した神経障害機構の解明」

学内の競争的経費

- 2018-2019年 金沢大学・機能強化経費プロジェクト事業 山田正仁(代表)「超高齢化社会における認知症予防のための研究教育拠点形成」
- 2019年 戦略的研究推進プログラム(基盤形成型) 科研費採択支援・若手支援 中村桂子(代表)「パーキンソン症候群の末梢神経系における異常蛋白質蓄積の解明と臨床診断への応用」
- 2020年 令和2年度戦略的研究推進プログラム(基盤形成型) 科研費採択支援・若手支援 小松潤史(代表)「アルツハイマー病ハイリスク地域住民の海馬容積に着目した防御的生活習慣因子の探索」
- 2020年 令和2年度戦略的研究推進プログラム(基盤形成型) 科研費採択支援・若手支援 進藤桂子(代表)「パーキンソン症候群の末梢神経系における異常蛋白質蓄積の解明と臨床診断への応用」
- 2020年 令和2年度女性医師研究活動支援 進藤桂子(代表)「パーキンソン症候群の末梢神経系における異常蛋白質蓄積の解明と臨床診断への応用」

学術賞の受賞

- 小野賢二郎: 原子間力顕微鏡および電子顕微鏡によるアミロイド構成蛋白質凝集の観察。風戸研究奨励会 第11回風戸賞, 2018.3.3

第2章 各研究分野別概要及び業績

2. 坂井健二：Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan. 第37回日本認知症学会学会奨励賞，札幌，2018.10.12-14
3. 山田正仁：第17回「杉田玄白賞」受賞。小浜，2018.12.15
4. 碓井雄大：多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した進行性多巣性白質脳症（PML）の1例。第24回日本神経感染症学会学術大会 会長賞，東京，2019.10.11
5. 坂井健二：脳アミロイドアンギオパチーの臨床的多様性とその形成機構の解明。金沢市医師会 第13回金沢医学館記念医学賞，金沢，2019.11.10
6. 篠原もえ子：金沢大学 はあざみ女性研究者賞 若葉賞，金沢，2019.12.10
7. 篠原もえ子：地域高齢者の認知症早期発見・予防・治療法の開発。金沢市医師会 第14回金沢医学館記念医学賞，金沢，2020.11.8
8. 山田正仁：認知症地域コホートと認知症プロフェッ

ショナル育成プログラムの構築と展開。一般社団法人日本神経学会 2020年度日本神経学会賞，2020.9.1

9. 篠原もえ子：糖尿病とアルツハイマー病罹患との関連：JPSC-AD研究。第40回日本認知症学会学術集会 学会奨励賞（臨床研究部門），東京，2021.11.27
10. 濱口 毅：プリオン病の臨床診断，病態解明に関する研究。2021年度日本認知症学会賞 臨床部門，東京，2021.11.27

特許取得

1. 発明の名称：認知機能検査システム
出願人：
国立大学法人金沢大学，国立病院機構医王病院
発明者：
山田正仁，駒井清暢，岩佐和夫，篠原もえ子
出願番号：特願2020-200559（2020年12月2日）

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

精神行動科学

Psychiatry and Behavioral Science

沿革

1909年金沢医学専門学校精神病、神経病、法医学講座が開設され、これが神経精神医学教室の端緒で、2016年に金沢大学大学院医学系研究科・脳医科学専攻・脳病態医学講座・精神行動科学となる。初代松原三郎教授から数え、第九代教授として2019年5月1日から菊川充博士が着任した。

教育

医学博士課程：医薬保健学総合研究科の脳情報病態学特論、先進予防医学研究科の予防医学概論の一部「精神医学の歴史」、卓越大学院のナノ脳神経科学コースの一部、連合大学院小児発達学研究科の神経社会環境学の全般および機能画像解析学の一部を担当している。研究分野は発達障害者の発達心理学的研究および脳機能測定による病態生理学研究、そして、統合失調症の死後脳研究による病態生理学研究、臨床心理学的研究を行っている。それぞれの分野で実験的研究と臨床研究がある。研究グループをゆるやかに形成し、グループ間で研究を相互に補佐している。

特に、当教室が中心を担う脳情報病態学特論においては、精神疾患の生物学的病因や病態を研究するために、臨床症状を熟知させ、今後の研究展開をはかる基礎知識を習得することを授業の主題とし、研究の動機をもてるように疾患への理解を深める授業をおこなっている。症例呈示は教室内で毎週行い、これに積極的に参加してもらい、自らのものでない症例に対しても考える結論をもてるようになること。また研究成果を学会発表や論文の形で発表できるようさせることを学習目標としている。また、テーマに関連した抄読会を2週間に一度実施し、適切な情報を収集しまとめ上げる訓練を行っている。

医学類：神経精神医学の臨床講義を通して、統合失調症、気分障害、不安障害、認知症、児童精神医学などの精神医学の主要な疾患を講義している。臨床講義の授業内容は下記の通りである。「精神医療の歴史と今」において精神医学が現在にいたるまでの経緯を学ぶ。「精神病症状について」において病状を記載するための基本的症状を学ぶ。「精神疾患の診方」において具体的な診察の方法を学ぶ。「気分障害」においてうつ病、躁うつ病の症状と治療について学ぶ。「統合失調症」において統合失調症の症状と治療について学ぶ。「児童・思春期の発達障害」において児童思春期の心理的発達過程の視点から理解する。「不安障害全般」において不安障害の症状と治療について学ぶ。「身体症状による精神障害」において身体疾患の際に発現する精神症状を理解する。「パーソナリティについて」において個人の思考と行動を特徴づける一貫した人格について学ぶ。「発達障害」において発達障害の発達過程について理解する。「睡眠とせん妄」において睡眠障害と軽度意識障害の症状と治療について学ぶ。「物質関連精神障害」において依存症の形成過程について学ぶ。「精神科リハビリテーション」において「生活のしづらさ」を改善する介入について学ぶ。「認知症について」において認知症の種類や、環境への不適応について学ぶ。「精神科心理検査」において心理学的な評価方法を理解する。「せん妄」において高齢者で生じやすい精神症状について学ぶ。「現代における精神科治療」においてエビデンスに基づいた近年の治療について学ぶ。「摂食障害」において食行動の障害とそれに伴う精神症状について学ぶ。

臨床実習では、入院および外来患者の診察について直接の指導を受けながら、患者を実際に担当し、ミニレクチュア形式で教員が専門分野の講義を行う。実習の最後には上級指導医によるカンファレンスを行い、課題へのレポート、症例報告書を作成させ、精神医学の知識の習熟度を評価し確認する。また、医薬保健学域保健学類作業療法学専攻および、本学における公認心理士コースの臨床講義および実習指導も担当している。

研究

本教室では、生物学的なアプローチの基盤に立ち精神神経疾患の病因と治療への多面的な研究が行われている。主な研究テーマは以下の2つである。

1) 児童思春期における精神疾患の臨床研究ならびに生物学的研究

当教室では、当大学の子どものこころの発達研究センターとともに、自閉スペクトラム症（以下 ASD）の社会性の障害、視覚、聴覚、体性感覚、運動機能、睡眠に着目し、ASD に多様性が生じるメカニズムの解明に取り組んできた。ASD はその多様性がハードルとなり、これまでの生理学的研究では説明できなかった。そこで我々は多様性についての行動評価を詳細に行い、幼児用脳磁図計をもちいた脳の特徴評価や、最新のウェアラブルセンサーを用いた睡眠評価を行ってきた。それにより、これまでの常識にとらわれない、ASD の表現型の多様性を踏まえた病態メカニズムの解明を進めた。

日本に唯一である幼児用脳磁図計を用いて発表してきた就学前 ASD 幼児研究は、世界的にもオンリーワンの研究成果を誇っている。さらに、親子で同時に脳機能測定ができるシステムは、世界でも金沢大学のみが保有している。ウェアラブルセンサーを用いた睡眠評価においても、世界で新たな解析方法を考案し、特許を取得している（特許 6986253 入眠後体動量を指標とする自閉スペクトラム症の検査方法）。これらの研究成果により、これまでに大型予算を獲得してきた（COE, 子どものこころの発達研究センター、ほくりく健康創造クラスター事業、小児発達学研究所連合大学院, COI, CREST, ムーンショット目標 9 など）。現在我々が関わっている大型プロジェクトは、ムーンショット目標 9 (PD 京都大学:熊谷誠慈)「2050 年までに、こころの安らぎや活力を増大することで、精神的に豊かで躍動的な社会を実現」で、金沢大学は要素研究「子どもの好奇心・個性を守り、躍動的な社会を実現する」において子どもにターゲットを絞った要素研究を実施している。

2) 統合失調症の生物学的研究, 臨床研究

統合失調症の死後脳を用いた大脳皮質抑制性神経細胞の研究で米国ピッツバーグ大学と協力し、世界のトップレベルを走っている。ヒト死後脳で認められた所見とニューロン機能や認知機能の低下との因果関係の世界に先駆けた検証は、遺伝子操作を用いて統合失調症で認められた変化を再現したマウスを作成・解析することで行っている。詳細は以下の通りである。

疾患の病態メカニズムの解明には、病態が存在する器官や組織において、分子レベルの解析を行う必要がある。我々は、ヒト死後脳バンクを有するピッツバーグ大学精神医学部門との共同で死後脳研究を行っている。GABA ニューロンは、その形態および機能の特徴から、パルブアルブミン (PV) 陽性細胞、ソマトスタチン (SST) 陽性細胞、血管作動性腸管ペプチド (VIP) 陽性細胞の大きく 3 つのグループに分けられ、それぞれが大脳皮質における情報処理に特有の機能を担っている。我々はこれまで、統合失調症の背外側前頭前野（作業記憶ネットワークの中心領域）では、GABA ニューロンの中でも PV ニューロンと SST ニューロンにおいて、ニューロンの機能を担う分子の発現変化があることを示してきた。PV ニューロンと SST ニューロンは、大脳皮質において律動的神経活動（オシレーション）を形成し情報処理の効率化を担っており、統合失調症の罹患者ではオシレーションの異常が多く報告されている。すなわち、PV ニューロンと SST ニューロンの機能変化が大脳皮質の機能変化と認知機能の低下に関与していることが考えられた。KCNS3 遺伝子は、カリウムチャネルサブユニットをコードする遺伝子で、ヒト大脳皮質では PV ニューロンに選択的に発現し、このニューロンの興奮性を調節することで、オシレーションの形成に関与している。我々は、KCNS3 の遺伝子発現が、統合失調症の背外側前頭前野 PV ニューロンで低下していることを見出した。KCNS3 の発現低下により、PV ニューロンの興奮性が変化し、オシレーションの異常、そして作業記憶の低下につながっている可能性を示した。さらに、この KCNS3 を含めた PV ニューロンや SST ニューロンにおいてその機能を担う分子の発現変化が、背外側前頭前野だけでなく、作業記憶ネットワークを構成する後部頭頂葉や感覚野にも存在することを報告した。また、PV ニューロンにおいて KCNS3 の発現を抑制した遺伝子改変マウスを作成し、PV ニューロンの律動的な発火パターンに乱れが生じていることを見出し、オシレーションの異常に KCNS3 の発現低下が関与している可能性を確認した。現在は、死後脳を用いて PV ニューロンと SST ニューロンの変化の上流メカニズムや錐体ニューロンにおける GABA 神経伝達についての解析をすすめると同時に、遺伝子改変マウスを用いて KCNS3 の発現低下と認知機能低下の関連を評価している。

研究内容のキーワード：自閉症, 発達障害, 統合失調症, 睡眠

診療

神経科精神科の外来には、新患（約 500 名）と再来を合わせて約 16,000 名の患者さんが受診される。患者数では、大学病院の中で上位に入っている。特に身体合併症のある精神疾患患者への対応に力をいれている。さらに子どものこころの診療科を独立させて、子ども・思春期に力をいれているが、患者さんの層は幼児から老人と幅広い。また、2022 年には全国で 5 つ目（日本海側初）の摂食障害者支援拠点病院に指定され、厚生労働省および石川県からの予算をうけて、石川県内の治療環境の充実を図っていく体制を整えつつある。新型コロナ禍においては、新型コロナ対応ユニット（陰圧室）を整備し、県内の新型コロナ感染した精神疾患患者に対応し、精神科医療の混乱を防いでいる。

*

教員リスト

教授：菊知 充
 講師：内藤 暢茂
 助教：坪本 真、佐野 滋彦、宮岸 良彰
 亀谷 仁郁、奥田 丈士、水上喜美子

大学院学生数

医学博士課程：10 名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018 年	11 (2)
2019 年	6 (3)
2020 年	12 (0)
2021 年	13 (3)
計	42 (8)

1. An KM, Ikeda T, Yoshimura Y, et al. Altered Gamma Oscillations during Motor Control in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Neurosci*. 2018; 38: 7878-7886.

2. Hasegawa C, Takahashi T, Yoshimura Y, et al. Developmental Trajectory of Infant Brain Signal Variability: A Longitudinal Pilot Study. *Front Neurosci*. 2018; 12: 566.

3. Hirose T, Kikuchi M, Fukai M, et al. Association Between Magnetoencephalographic Interictal Epileptiform Discharge and Cognitive Function in Young Children With Typical Development and With Autism Spectrum Disorders. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 568.

4. Kumazaki H, Kikuchi M, Yoshimura Y, et al. Relationship Between Odor Identification and Visual Distractors in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2018; 48: 2590-2592.

5. Kumazaki H, Okamoto M, Kanzaki S, et al. Approaches for Assessing Olfaction in Children with Autism Spectrum Disorder. *Methods Mol Biol*. 2018; 1820: 221-228.

6. Kumazaki H, Warren Z, Swanson A, et al. Impressions of Humanness for Android Robot may Represent an Endophenotype for Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2018; 48: 632-634.

7. Kumazaki H, Warren Z, Swanson A, et al. Can Robotic Systems Promote Self-Disclosure in

Adolescents with Autism Spectrum Disorder? A Pilot Study. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 36.

8. Kumazaki H, Yoshikawa Y, Yoshimura Y, et al. The impact of robotic intervention on joint attention in children with autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2018; 9: 46.

9. Miyagishi Y, Ikeda T, Takahashi T, et al. Gamma-band auditory steady-state response after frontal tDCS: A double-blind, randomized, crossover study. *PLoS One*. 2018; 13: e0193422.

10. Tomiyama S, Kikuchi M, Yoshimura Y, et al. Changes in maternal feelings for children with autism spectrum disorder after childbirth: The impact of knowledge about the disorder. *PLoS One*. 2018; 13: e0201862.

11. Yoshimura Y, Kikuchi M, Hiraishi H, et al. Longitudinal changes in the mismatch field evoked by an empathic voice reflect changes in the empathy quotient in autism spectrum disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018; 281: 117-122.

12. Fukai M, Bunai T, Hirose T, et al. Endogenous dopamine release under transcranial direct-current stimulation governs enhanced attention: a study with positron emission tomography. *Transl Psychiatry*. 2019; 9: 115.

13. Ikeda T, Takahashi T, Hiraishi H, et al. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Induces High Gamma-Band Activity in the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex During a Working Memory Task: A Double-Blind, Randomized, Crossover Study. *Front Hum Neurosci*. 2019; 13: 136.

14. Kumazaki H, Muramatsu T, Yoshikawa Y, et al. How the Realism of Robot Is Needed for Individuals With Autism Spectrum Disorders in an Interview Setting. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 486.

15. Kumazaki H, Warren Z, Swanson A, et al. Brief Report: Evaluating the Utility of Varied Technological Agents to Elicit Social Attention from Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2019; 49: 1700-1708.

16. Naito N, Kikuchi M, Yoshimura Y, et al. Atypical body movements during night in young children with autism spectrum disorder: a pilot study. *Sci Rep*. 2019; 9: 6999.

17. Tsubomoto M, Kawabata R, Zhu X, et al.

- Expression of Transcripts Selective for GABA Neuron Subpopulations across the Cortical Visuospatial Working Memory Network in the Healthy State and Schizophrenia. *Cereb Cortex*. 2019; 29: 3540-3550.
18. Furutani N, Nariya Y, Takahashi T, et al. Neural Decoding of Multi-Modal Imagery Behavior Focusing on Temporal Complexity. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 746.
19. Furutani N, Nariya Y, Takahashi T, et al. Decomposed Temporal Complexity Analysis of Neural Oscillations and Machine Learning Applied to Alzheimer's Disease Diagnosis. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 531801.
20. Hirosawa T, Kontani K, Fukai M, et al. Different associations between intelligence and social cognition in children with and without autism spectrum disorders. *PLoS One*. 2020; 15: e0235380.
21. Hirosawa T, Sowman PF, Fukai M, et al. Relationship between epileptiform discharges and social reciprocity or cognitive function in children with and without autism spectrum disorders: An MEG study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020; 74: 510-511.
22. Ikeda Y, Kikuchi M, Noguchi-Shinohara M, et al. Spontaneous MEG activity of the cerebral cortex during eyes closed and open discriminates Alzheimer's disease from cognitively normal older adults. *Sci Rep*. 2020; 10: 9132.
23. Kumazaki H, Muramatsu T, Kobayashi K, et al. Feasibility of autism-focused public speech training using a simple virtual audience for autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020; 74: 124-131.
24. Kumazaki H, Okamoto M, Yoshimura Y, et al. Brief Report: Odour Awareness in Young Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2020; 50: 1809-1815.
25. Ono Y, Kudoh K, Ikeda T, et al. Auditory steady-state response at 20 Hz and 40 Hz in young typically developing children and children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020; 74: 354-361.
26. Tanaka S, Komagome A, Iguchi-Sherry A, et al. Participatory Art Activities Increase Salivary Oxytocin Secretion of ASD Children. *Brain Sci*. 2020; 10.
27. Yamashima T, Ota T, Mizukoshi E, et al. Intake of omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid-Rich Vegetable Oils and Risk of Lifestyle Diseases. *Adv Nutr*. 2020; 11: 1489-1509.
28. Yoshimura Y, Hasegawa C, Ikeda T, et al. The maturation of the P1m component in response to voice from infancy to 3 years of age: A longitudinal study in young children. *Brain Behav*. 2020; 10: e01706.
29. Yoshimura Y, Kikuchi M, Saito DN, et al. Markers for the central serotonin system correlate to verbal ability and paralinguistic social voice processing in autism spectrum disorder. *Sci Rep*. 2020; 10: 14558.
30. An KM, Ikeda T, Hasegawa C, et al. Aberrant brain oscillatory coupling from the primary motor cortex in children with autism spectrum disorders. *Neuroimage Clin*. 2021; 29: 102560.
31. An KM, Ikeda T, Hirosawa T, et al. Decreased grey matter volumes in unaffected mothers of individuals with autism spectrum disorder reflect the broader autism endophenotype. *Sci Rep*. 2021; 11: 10001.
32. Bunai T, Hirosawa T, Kikuchi M, et al. tDCS-induced modulation of GABA concentration and dopamine release in the human brain: A combination study of magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography. *Brain Stimul*. 2021; 14: 154-160.
33. Furutani N, Takahashi T, Naito N, et al. Complexity of Body Movements during Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Entropy (Basel)*. 2021; 23.
34. Hasegawa C, Takahashi T, Ikeda T, et al. Effects of familiarity on child brain networks when listening to a storybook reading: A magnetoencephalographic study. *Neuroimage*. 2021; 241: 118389.
35. Hirosawa T, An KM, Soma D, et al. Epileptiform discharges relate to altered functional brain networks in autism spectrum disorders. *Brain Commun*. 2021; 3: fcab184.
36. Miyamae T, Hashimoto T, Abraham M, et al. Kcns3 deficiency disrupts Parvalbumin neuron physiology in mouse prefrontal cortex: Implications for the pathophysiology of schizophrenia. *Neurobiol Dis*. 2021; 155: 105382.
37. Naito N, Hirosawa T, Tsubomoto M, et al. Japanese local government management of compulsory hospitalization for patients with mental disorders and comorbid COVID-19. *Asian J Psychiatr*. 2021; 65: 102859.
38. Ono Y, Hirosawa T, Hasegawa C, et al. Influence of oxytocin administration on somatosensory evoked magnetic fields induced by median nerve stimulation during hand action observation in healthy male volunteers. *PLoS One*. 2021; 16: e0249167.
39. Sano M, Yoshimura Y, Hirosawa T, et al. Joint attention and intelligence in children with autism spectrum disorder without severe intellectual disability. *Autism Res*. 2021; 14: 2603-2612.
40. Shiota Y, Hirosawa T, Yoshimura Y, et al. A common variant of CNTNAP2 is associated with sub-threshold autistic traits and intellectual disability. *PLoS One*. 2021; 16: e0260548.
41. Soma D, Hirosawa T, Hasegawa C, et al. Atypical Resting State Functional Neural Network in Children With Autism Spectrum Disorder: Graph Theory Approach. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 790234.

42. Yoshimura Y, Ikeda T, Hasegawa C, et al. Shorter P1m Response in Children with Autism

Spectrum Disorder without Intellectual Disabilities. Int J Mol Sci. 2021; 22.

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	2 (0)	2 (1)	4 (1)
2019年	0 (0)	2 (0)	5 (0)	7 (0)
2020年	1 (0)	1 (0)	6 (2)	8 (2)
2021年	6 (0)	1 (0)	1 (0)	8 (0)
計	7 (0)	6 (0)	14 (3)	27 (3)

- 橋本隆紀, 林 眞弘, 小林克治
パーキンソン病を合併した統合失調症患者の Striatal Hand/Striatal Foot の意義・有用性 4 症例の検討
最新精神医学 第 24 巻第 4 号: 289-298, 2019.7.25
- 金田礼三
フィンランドでオープンダイアログについて聞いたこと
最新精神医学 第 24 巻第 5 号: 335-340, 2019.9.25
- 菊知 充
自閉スペクトラム症の多様性を踏まえた理解にむけて
日本小児精神神経学会機関誌 小児の精神と神経 211-213, 2020.10
- 菊知 充, 内藤暢茂
地方都市での新型コロナウイルスの精神医療への影響
臨床精神医学 49 (9) 1537-1543, 2020
- 山嶋哲盛
アルツハイマー病を予防し得る酢酸菌サプリ
食と医療, 2020.10.30

研究誌の発行

北陸神経精神医学雑誌 菊知充 (編集長)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	5 (0)	2 (0)	14 (0)	3 (1)	24 (1)
2019年	4 (0)	4 (0)	13 (0)	15 (0)	36 (0)
2020年	1 (0)	0 (0)	3 (0)	0 (0)	4 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	7 (0)	0 (0)	7 (0)
計	10 (0)	6 (0)	37 (0)	18 (0)	71 (1)

共同研究

- ピッツバーグ大学 (David A Lewis 教授) 「統合失調症の死後脳研究」
- ワシントン大学 (Patricia Kuhl 教授), 大阪大学 (浅田稔特任教授)
「親子同時脳機能測定方法の開発」
- マッコーリー大学 (Paul Sowman 教授) 「幼児の言語獲得過程のメカニズム解明」

*

- バーミンガム大学 (Ole Janssen 教授) 「脳活動の位相振幅カップリング解析」
- 韓国標準研究院 (KIM, Kiwoong 責任研究者: 教授相当)
「光ポンピングセンサーの開発」
- 大阪大学 (神吉輝夫准教授) 「ノイズに強い, 心電図ウェアラブルセンサー開発」
- 大阪大学 (大竹文雄教授) 「オキシトシンの神経経済学的な影響調査」
- 浜松医大 (尾内康臣教授) 「tDCS の効果発現の脳内メカニズム解明: PET 研究」
- 東京芸大 (駒米愛子助教) 「発達障害児への効果的な芸術介入方法の検討」
- 千葉工業大学 (信川創教授) 「脳活動の複雑性解析」
- 金沢工業大学 (上原弦教授) 「ノイズに強い超高感度磁場センサーの開発」

科学研究費

- 2016-2018年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) 高橋哲也
神経ネットワーク障害仮説に着目した自閉性障害におけるオキシトシン作用機序の解明
- 2016-2018年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) 菊知 充
神経ネットワーク障害仮説に着目した自閉性障害におけるオキシトシン作用機序の解明 (代表, 福井大学・高橋哲也)
- 2016-2019年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) 橋本隆紀
統合失調症の認知機能障害とパルプアルブミン陽性細胞のオキシトシンシグナル
- 2016-2019年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山嶋哲盛
Brain-lipid sensing からみた生活習慣病のメカニズム解明
- 2016-2021年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 村松朋子
リアルタイム生理指標モニタリングを用いた新たな家族療法開発の試み
- 2017-2018年 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域 熊崎博一
社交不安障害患者へのヒトの外観に酷似したロボットを用いた暴露療法の開発
- 2017-2018年 文部科学省科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 熊崎博一
自閉スペクトラム症児への複数ロボットを用いた集団療法の開発
- 2017-2018年 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (B) 西川宏美
脅迫的行動促進の神経基盤
- 2017-2018年 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (B) 川端梨花

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 精神疾患死後脳における分子発現変化の脳内分布解明のための内部標準遺伝子同定
- 2017-2019年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) 三邊義雄
統合失調症における免疫炎症過程亢進と大脳皮質ニューロンの変化
 - 2017-2019年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) 菊知 充
自閉スペクトラム症幼児の症状多様性に対応する生物学的指標の検討
 - 2017-2019年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 戸田重誠
病的習慣化の神経基盤：正常な習慣と依存症や強迫性障害はどのように異なるか
 - 2018年 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (B) 廣澤 徹
オキシトシン長期投与による社会性の変化—脳磁図を用いた検討
 - 2018-2020年 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 紺谷恵子
児童青年期の強迫性障害に対する家族介入を伴う認知行動療法の有効性の検討
 - 2018-2021年 文部科学省科学研究費助成金 基盤研究 (C) 小野靖樹
ウェアラブルセンサーを用いた思春期うつ状態の早期発見
 - 2018-2020年 文部科学省科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 山嶋哲盛
過酸化脂質によるアルツハイマー病発症機構の解明 (代表, 三重大学・及川伸二)
 - 2019-2021年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) 橋本隆紀
統合失調症の抑制性介在ニューロン変化へ μ 型オピオイド受容体の関与
 - 2019-2023年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) 山嶋哲盛
食用油に由来するヒドロキシノネナールが生活習慣病を惹起する機序
 - 2020-2022年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) 菊知 充
自閉スペクトラム症幼児の脳活動の機能別特徴に対応する症状多様性の検討
 - 2020-2021年 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 廣澤 徹
GABA 神経伝達の低下が自閉スペクトラム児の発達に与える影響について
 - 2020-2021年 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 坪本 真
統合失調症の作業記憶ネットワーク機能障害に関わる錐体ニューロン投射タイプの同定
 - 2020-2021年 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 宮岸良彰
注意欠陥・多動性障害の病態生理における NMDA 受容体の関わり 脳磁図を用いた検討
 - 2020-2021年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 水上喜美子
急性期病院での高齢患者のせん妄の早期発見・介入

を目指した心理的支援モデルの構築

- 2020-2021年 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 川端梨加
統合失調症の認知機能障害とパルプアルブミンニューロンにおける KCNS3 発現低下
- 2020-2022年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 戸田 重誠
事象関連電位と瞳孔径変化から解明する発達障害におけるパニックの神経基盤
- 2020-2022年 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 橋本隆紀
統合失調症の認知機能障害を来たす脳リズム活動破綻へのミトコンドリア機能変化の関与 (代表：奈良県立医科大学・紀本創兵)
- 2021-2023年 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 内藤暢茂
自閉スペクトラム症の症状を改善する生活習慣の検討 - 加速度計を用いた検討 -

その他

22件

- 2013-2021年 文部科学省革新的イノベーション創出プログラム (COI-STREAM) 金沢大学サテライト, 菊知充
脳の個性を生かし, 子どもの健やかなこころを育てる街の実現：特異から得意へのパラダイムシフト
- 2017-2021年 国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的研究推進事業 CREST, 菊知 充
「脳領域／個体／集団間のインタラクション創発原理の解明と適用」の課題「個体内／個体間グループ」
- 2015-2018年 AMED ICT を活用した診療支援技術研究開発プロジェクト, 菊知 充
注視点検出技術を活用した発達障がい診断システムの開発 (代表, 大阪大学・片山一朗)
- 2018年 第41回日本神経科学大会国際共同シンポジウム海外研究者招聘助成 戸田重誠
- 2019年 公益財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団 在宅医療研究への助成 水上喜美子
認知症高齢者を看取った家族のグリーフワークとグリーフケアに関する研究—家族成員間の違いに着目して— (代表, 川崎医療福祉大学),
- 2020年 令和2年度石川県高度・専門医療人材養成支援事業 水上喜美子
多職種チームで実践！家族支援 主催：家族について話す会
- 2021年 大塚製薬株式会社 橋本隆紀
統合失調症の神経生物学的研究 2021
- 2021年 エーザイ株式会社 橋本隆紀
統合失調症における認知機能ネットワークの機能障害の分子メカニズム
- 特許
発明：菊知 充, 吉村優子, 内藤暢茂
発明の名称：入眠後体動量を指標とする自閉スペクトラム症の検査方法
特許権者：国立大学法人金沢大学

特許番号：第 6986253 号

発明の名称：精神神経活動推定装置

特許権者：千葉工業大学，福井大学，NCNP，昭和
大学

○特許

発明者：信川 創，高橋哲也，白間 綾，戸田重誠

特許番号：第 2020-168949 号

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

小児科学

Pediatrics

沿革

1901年、第四高等学校より独立して金沢医学専門学校が設立され、附属金沢病院に小児科が創設された。1923年、金沢医科大学小児科学講座となる。1949年、金沢大学医学部小児科学講座となる。2001年、金沢大学大学院医学系研究科・循環医科学専攻・血管病態制御学講座・血管発生発達病態学研究分野（小児科学）となる。2016年、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 医学専攻 生殖・発達医学領域小児科学となる。

教育

医学博士課程：医学博士課程においては、多様な遺伝性疾患並びに炎症性疾患について、その病態評価から遺伝子診断に至るまでの系統的アプローチを実際の症例の解析を通じて教授する。特に臨床診断と病態解析を駆使して、疾患の発症病態について基礎と臨床の連関を明らかにすることを重要視する。さらに多様な小児疾患について、病態解析のための方法論、すなわち分子遺伝学、病理学、免疫学、生化学、生理学、細菌学、ウイルス学などの基礎医学的方法論を駆使した包括的疾患病態解析学を教授する。

上記以外に、神経学、腎臓病学、循環器病学、アレルギー学、免疫学、内分泌学、新生児学、血液・悪性腫瘍学などの各研究グループに分かれ症例検討、抄読会、研究発表会などが定期的に行われ、大学院生の臨床研究の大切なフィールドを提供している。さらに、人間における遺伝現象と遺伝性疾患の理解、遺伝学用語の理解、遺伝性疾患の診察法と診断法、遺伝子診断の実際、遺伝医学の倫理的側面と遺伝カウンセリングなどが学習の対象となる。

医学類：3～4年生に小児科学の講義、4～5年生に小児科学臨床実習を行っている。小児（胎児期より思春期、若年成人までも含む）の正常発育・成長を基本として、感染症、免疫・アレルギー、呼吸器、血液・悪性腫瘍、新生児、循環器、腎・泌尿器、膠原病、消化器、内分泌・代謝、神経等の各領域の理解を深めるように努めている。高機能シミュレーターを用いた小児救急の実践的なトレーニングを行っている。6年生にはインターンシップ、統括講義を行っている。

研究

当研究分野の研究は、臨床から生じる疑問に答えるために、既知と未知の境界を意識し、症例の丁寧な病態解析を行うことから始まる。明らかとなった事実が、その症例のみならず普遍的な意義を持つことを見出し、外部に発信することを目標としている。そのような歩みの最近の成果として、下記の研究成果が挙げられる。

A) 小児炎症性疾患の病態解析

サイトカインプロファイル解析により、小児リウマチ性疾患とそれらを背景として発症するマクロファージ活性化症候群（MAS）の特徴を明らかにした。急性期からMASへの移行に関与するバイオマーカーとして、全身型若年性特発性関節炎においては、血清CXCL9、ネオプテリン、小児全身性エリテマトーデスにおいてはCXCL9、sTNF-RIIが有用であることを示した。これらは、早期診断と早期治療介入の指標として臨床的に重要な知見と考えられる。また、MASの病態に深く関与するIL-18を用いた新規MASモデルマウスを作成した。さらに、家族性地中海熱におけるMEFV遺伝子異常変異の多様性と血清IL-18の関係を明らかにした。

B) 原発性免疫不全症の遺伝子診断と病態解析

転写因子CEBP ϵ の特異な遺伝子変異が好中球二次顆粒欠損症を引き起こす機序を検討し、その機能回復を来す分子候補を明らかにした。原発性免疫不全症における遺伝子変異の復帰（reversion）は病態修飾因子として重要であり、責任蛋白の生体内での役割を解明することに役立つことを示した。既知遺伝子に関するデータをより広範囲に再解析する臨床研究により、臨床表現型からは診断しにくい原発性免疫不

全症の非典型例が発見されることを示した。フローサイトメトリーによる蛋白発現解析やサイトカイン解析による迅速診断法の開発に取り組んでいる。

C) EB ウイルス関連リンパ増殖疾患の病態解析

EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症の発症が、CD8 陽性 T 細胞への EB ウイルス感染と感染細胞のクローン性増殖によることを明らかにした。さらに、フローサイトメトリーを用いた CD5 抗原やレパトア解析による感染細胞のモニタリングが、病態の早期診断と治療効果判定に極めて有用であることを示し、臨床応用している。

D) 造血細胞移植と免疫再構築

モデルマウスを用いて、造血細胞移植後の移植片対宿主病の発症機序、免疫担当細胞の再構築過程、細胞輸注等による免疫制御機構を明らかにしつつある。Bloom 症候群モデルマウスを用いて DNA 修復障害疾患の発がん予防を目指した新しい遺伝子導入法を開発している。

E) 中枢神経炎症（脳炎・脳症）の病態解析

脳炎・脳症をはじめとする早期診断が困難な小児神経領域の疾患群について、血清・髄液タウ蛋白および炎症性サイトカインのプロファイリングによる病態解析を継続している。タウ蛋白は重急性期、慢性期の病態を反映し、予後の指標となることを明らかにした。

F) 食物アレルギーの病態解析と診断法の開発

便中蛋白、特に Eosinophil-derived endotoxin の定量が IgE 非依存性の食物アレルギーの診断に有用な指標となることを明らかにした。耐性獲得に至る過程の評価にも応用可能である。乳幼児期における食物アレルギーの診断のための方法論を確立しつつある。

研究内容のキーワード：免疫、アレルギー、炎症、遺伝子変異、EB ウイルス、造血細胞移植

診療

小児科診療は総合診療である。対象疾患は幅広く、出生前から成人（移行期）までダイナミックに変化する時間軸の上に、多臓器に渡る多彩な病態を包含している。難治性疾患や稀少疾患に対峙するためには、高度な専門性のみならず、幅広い知識と鍛錬された技術が求められる。発達や家庭環境などを理解し、内外のさまざまな部署と連携を行いながら、子どもに優しい、安全で安心な、質の高い医療を提供する必要がある。症例から学ぶ姿勢を大切に、貴重な経験を普遍化し、医療・医学の発展に繋ぐ努力が大切である。また小児科医は子どもの代弁者でなければならない。現場では、それぞれの専門グループが専門性を発揮しながら、協力して診療にあたっている。主な専門グループとその目指すところを記す。

A) Intact survival を目指す未熟児・新生児医療

周産母子センターでは、さまざまな合併症を有する重症新生児や超低出生体重児に対して最新の医療を行い、赤ちゃんの intact survival を目指している。

B) 北陸の小児血液疾患治療の中心

小児白血病の化学療法、難治性血液・腫瘍性疾患に対する造血細胞（骨髄）移植、各種小児がんの治療、再生不良性貧血の治療、小児がん治癒患者の長期管理など、北陸の小児血液診療を牽引している。

C) 免疫異常症の診断、病態解析と治療

原発性免疫不全症、難治性自己免疫疾患、自己炎症疾患、食物アレルギー、EBV 感染細胞異常増殖症など、幅広い免疫関連疾患について高度な技術を駆使して診断し、適切な治療へと結びつけている。

D) 難治性腎疾患、膠原病の診断と治療

腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全などの種々の腎疾患および膠原病の診断・治療・病態解析、尿路感染

症，尿路疾患の診断・治療，夜尿症の診断・治療を行っている。

E) 先天性心疾患，川崎病，不整脈の非観血的診察

超音波検査，心臓カテーテル検査などを駆使した診断をもとに，非観血的診察を目指している。循環器外科と連携し，先天性心疾患の診察を行っている。

F) 神経疾患・発達障害の診察，遺伝子カウンセリング

てんかん及び発作性疾患，神経・筋疾患の診断と治療，脳性麻痺や発達障害の早期診断，先天性疾患の遺伝子診断とカウンセリングなどを行っている。

G) 内分泌疾患の診断と治療

成長障害や甲状腺疾患をはじめとする全身の内分泌疾患に加え，高度先進医療に伴う内分泌的合併症の治療にも最新の知識を活かして取り組んでいる。

H) 小児消化器疾患の診察

消化管内視鏡検査を行い，炎症性腸疾患や過敏性腸症候群から慢性便秘症までさまざまな消化器疾患に対して適切な診断・治療を行っている。

*

教員リスト

教授：和田 泰三
 准教授：伊川 泰広
 講師：黒田 文人，三谷 裕介
 助教：東馬 智子，岡島 道子，横山 忠史
 藤木 俊寛，松田 裕介
 特任助教：中村 太地，中村 美穂，岩崎 秀紀
 久保 達哉，宇佐美雅章

大学院学生数

医学博士課程：20名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	33 (4)
2019年	33 (5)
2020年	28 (3)
2021年	26 (2)
計	120 (14)

1) Aizu M, Mizushima I, Nakazaki S, et al. Changes in serum interleukin-6 levels as possible predictor of efficacy of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28:592-598.

2) Akiyama T, Kubota T, Ozono K, et al. Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2018;125:174-180.

3) Araki R, Nishimura R, Kuroda R, et al. A characteristic flow cytometric pattern with broad forward scatter and narrowed side scatter helps diagnose immune thrombocytopenia (ITP). *Int J Hematol*. 2018;108:151-160.

4) Asano T, Okada S, Tsumura M, et al. Enhanced AKT phosphorylation of circulating B cells

in patients with activated PI3K δ syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:568.

5) Endo Y, Koga T, Ishida M, et al. Musculoskeletal manifestations occur predominantly in patients with later-onset familial Mediterranean fever: Data from a multicenter, prospective national cohort study in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:257.

6) Fujiki T, Nishimura R, Ikawa Y, et al. Hearing impairment accompanied with low-tone tinnitus during all trans retinoic acid containing chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65.

7) Ikawa Y, Nishimura R, Maeba H, et al. Deep spontaneous molecular remission in a patient with congenital acute myeloid leukemia expressing a novel MOZ-p300 fusion transcript. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:2497-2499.

8) Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int*. 2018;67:43-54.

9) Kayahashi K, Mizumoto Y, Myojo S, et al. A successful case of neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy during pregnancy for advanced uterine cervical cancer accompanied by neonatal erythroderma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44:2003-2007.

10) Kinjo N, Hamada K, Hirayama C, et al. Role of plasma exchange, leukocytapheresis, and plasma diafiltration in management of refractory macrophage activation syndrome. *J Clin Apher*. 2018;33:117-120.

11) Koga T, Migita K, Sato T, et al. MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase γ pathway. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:718-726.

- 12) Koga T, Kawashiri SY, Migita K, et al. Comparison of serum inflammatory cytokine concentrations in familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol.* 2018;47:331-333.
- 13) Kubota T, Takei S, Shimizu M, et al. Early prediction for over two years efficacy of the first biologic agent for polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A multi-institutional study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2018;28:826-831.
- 14) Mitani Y, Wada T, Matsuda Y, et al. XL-EDA-ID presenting with congenital duodenal atresia and perforations. *J Clin Immunol.* 2018;38:733-735.
- 15) Noto T, Seto H, Fukuhara J, et al. A case of incomplete Kawasaki disease with extremely high serum ferritin and interleukin-18 levels. *BMC Pediatr.* 2018;18:386.
- 16) Ono K, Murata K, Miyazaki A, et al. Late-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis with varicella zoster virus and Epstein-Barr virus co-infection after umbilical cord blood transplantation. *Ann Hematol.* 2018;97:1493-1495.
- 17) Sakumura N, Shimizu M, Mizuta M, et al. Soluble CD163, a unique biomarker to evaluate the disease activity, exhibits macrophage activation in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine.* 2018;110:459-465.
- 18) Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of biologic therapy on clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70:409-419.
- 19) Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, et al. Human CTL-based functional analysis shows the reliability of a munc13-4 protein expression assay for FHL3 diagnosis. *Blood.* 2018;131:2016-2025.
- 20) Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, et al. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II: I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2018;191:349-355.
- 21) Shimizu M, Mizuta M, Usami M, et al. Clinical significance of serum soluble TNF receptor II level and soluble TNF receptor II/I ratio as indicators of coronary artery lesion development in Kawasaki disease. *Cytokine.* 2018;108:168-172.
- 22) Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, et al. Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70:1412-1415.
- 23) Shimizu M, Saikawa Y, Yachie A. Role of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting acute inflammatory lesions of non-bacterial osteitis in patients with a fever of unknown origin: A comparative study of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography, bone scan, and magnetic resonance imaging. *Mod Rheumatol.* 2018;28:1058-1062.
- 24) Sumitomo N, Baba R, Doi S, et al. Guidelines for heart disease screening in schools (JCS 2016/ JSPCCS 2016) - digest version. *Circ J.* 2018;82:2385-2444.
- 25) Takakura M, Shimizu M, Mizuta M, et al. Successful treatment of rituximab- and steroid-resistant nephrotic syndrome with leukocytapheresis. *J Clin Apher.* 2018;33:409-411.
- 26) Takakura M, Shimizu M, Yakoyama T, et al. Transient natural killer cell dysfunction associated with interleukin-18 overproduction in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Int.* 2018;60:984-985.
- 27) Tasaki Y, Shimizu M, Takakura M, et al. Urinary aquaporin-2 as a possible objective biomarker of nocturnal polyuria. *Pediatr Int.* 2018;60:192-194.
- 28) Tran TT, Vu QV, Wada T, et al. Novel HAX1 gene mutation in a Vietnamese boy with severe congenital neutropenia. *Case Rep Pediatr.* 2018;2018:2798621.
- 29) Wada T. Downregulation of CD5 and dysregulated CD8+ T-cell activation. *Pediatr Int.* 2018;60:776-780.
- 30) Wada T, Toma T, Miyazawa H, et al. Characterization of skin blister fluids from children with Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. *J Dermatol.* 2018;45:444-449.
- 31) Wada T, Toma T, Miyazawa H, et al. Longitudinal analysis of serum interleukin-18 in patients with familial Mediterranean fever carrying MEFV mutations in exon 10. *Cytokine.* 2018;104:143-146.
- 32) Yachie A. Cytologic analysis of Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative diseases. *Front Pediatr.* 2018;6:327.
- 33) Yoshida S, Nakanishi C, Okada H, et al. Characteristics of induced pluripotent stem cells from clinically divergent female monozygotic twins with Danon disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;114:234-242.
- 34) Dong A, Ghiaccio V, Motta I, et al. 2'-O-methoxyethyl splice-switching oligos correct splicing from IVS2-745 β -thalassemia patient cells restoring HbA production and chain rebalance. *Haematologica.* 2019;106:1433-1442.
- 35) Fujiki T, Nishimura R, Yachie A. Long-lasting low NK cell activity after hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant with spontaneous recovery. *Pediatr Int.* 2019;61:413-414.
- 36) Fujiki T, Nishimura R, Mase S, et al. Accurate detection of renal leukemic involvement in children using 3-D computed tomography modeling. *Pediatr Int.* 2019;61:679-687.
- 37) Ikawa Y, Fujiki T, Nishimura R, et al. Improvement of refractory acyclovir-resistant herpes

simplex virus type 1 infection by continuous acyclovir administration. *J Infect Chemother.* 2019;25:65-67.

38) Ikawa Y, Nishimura R, Araki R, et al. Nonallergic cutaneous pigmentation is commonly observed after methotrexate administration. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25:769-771.

39) Ikawa Y, Miccio A, Magrin E, et al. Gene therapy of hemoglobinopathies: progress and future challenges. *Hum Mol Genet.* 2019;28:R24-R30.

40) Islam R, Matsuzaki K, Sumiyoshi E, et al. Theobromine improves working memory by activating the CaMKII/CREB/BDNF pathway in rats. *Nutrients.* 2019;11:888.

41) Ito K, Hara S, Yamada K, et al. A case report of crystalline light chain inclusion-associated kidney disease affecting podocytes but without Fanconi syndrome: A clonal analysis of pathological monoclonal light chain. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e13915.

42) Iwata K, Toma T, Yachie A. Atypical familial Mediterranean fever presenting with recurrent migratory pPolyarthritis. *Intern Med.* 2019;58:3185-3188.

43) Jinkawa A, Shimizu M, Nishida K, et al. Cytokine profile of macrophage activation syndrome associated with Kawasaki disease. *Cytokine.* 2019;119:52-56.

44) Kaneko S, Shimizu M, Irabu H, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis in a child with fasciitis. *Pediatr Int.* 2019;61:938.

45) Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, et al. Clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome. *Cytokine.* 2019;119:182-187.

46) Muraoka M, Akagi T, Ueda A, et al. C/EBP ϵ Δ RS derived from a neutrophil-specific granule deficiency patient interacts with HDAC1 and its dysfunction is restored by trichostatin A. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;516:293-299.

47) Okano T, Imai K, Tsujita Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143: 266-275.

48) Ono R, Shimizu M, Yamamoto K, et al. Kawasaki disease shock syndrome: Case report and cytokine profiling. *Pediatr Int.* 2019;61:620-622.

49) Sato A, Ikawa Y, Inoue N, et al. Massive intestinal liquid retention in a case of severe heat stroke. *J Paediatr Child Health.* 2019;55:248-249.

50) Shimizu M, Nakase J, Yachie A. Infrapatellar ganglion cyst of the knee fat pad in a child with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2019;46:112.

51) Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, et al. Serum leucine-rich α 2-glycoprotein as a biomarker for monitoring disease activity in patients with systemic

juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol Res.* 2019; 2019:3140204.

52) Shimizu M, Irabu H, Kaneda H, et al. Familial focal segmental glomerulosclerosis with PLCE1 mutation in siblings. *Pediatr Int.* 2019;61:726-727.

53) Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome. *Cytokine Storm Syndrome.* Springer, 2019:31-41.

54) Shimizu M, Kizawa T, Kato R, et al. Macrophage activation syndrome in neonates born to mothers with adult-onset Still's disease: Perinatal effect of maternal IL-18. *Clin Immunol.* 2019;207:36-39.

55) Sugimoto N, Matsuzaki K, Katakura M, et al. Heat attenuates sensitivity of mammalian cells to capsaicin. *J Biochem Mol Toxicol.* 2019;33:e22288.

56) Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, et al. Chronic administration of theobromine inhibits mTOR signal in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124:575-581.

57) Sugimoto N, Ishibashi H, Ueda Y, et al. Corticosterone inhibits the expression of cannabinoid receptor-1 and cannabinoid receptor agonist-induced decrease in cell viability in glioblastoma cells. *Oncol Lett.* 2019;18:1557-1563.

58) Sumiyoshi E, Matsuzaki K, Sugimoto N, et al. Sub-chronic consumption of dark chocolate enhances cognitive function and releases nerve growth factors: A parallel-group randomized trial. *Nutrients.* 2019;11:2800.

59) Takakura M, Shimizu M, Irabu H, et al. Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2019;208:108252.

60) Taveira-DaSilva AM, Markello TC, Kleiner DE, et al. Expanding the phenotype of COPA syndrome: a kindred with typical and atypical features. *J Med Genet.* 2019;56:778-782.

61) Usami M, Shimizu M, Mizuta M, et al. Extensive serum biomarker analysis in patients with macrophage activation syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2019;208:108255.

62) Rodriguez-Gil JL, Watkins-Chow DE, Baxter LL, et al. NPC1 deficiency in mice is associated with fetal growth restriction, neonatal lethality and abnormal lung pathology. *J Clin Med.* 2019;9:12.

63) Yamada S, Shimizu M, Kuroda M, et al. Interleukin-33/ST2 signaling contributes to the severity of hemolytic uremic syndrome induced by enterohemorrhagic Escherichia coli. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23:544-550.

64) Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol Online J.*

2019;17:15.

65) Yokoi A, Niida Y, Kuroda M, et al. B-cell-specific accumulation of inclusion bodies loaded with HLA class II molecules in patients with mucopolidosis II (I-cell disease). *Pediatr Res.* 2019;86:85-91.

66) Yokoyama T, Takemura Y, Kuroda R, et al. Facial nerve palsy with splenomegaly. *J Paediatr Child Health.* 2020;56:974-975.

67) Chikagawa Y, Hikishima K, Mizumaki H, et al. Resolution of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with rapid immune reconstruction after a single course of CHOP therapy. *Int J Hematol.* 2020;112:889-893.

68) Endo Y, Koga T, Hara K, et al. The possession of exon 2 or exon 3 variants in the MEFV gene promotes inflammasome activation in Japanese patients with familial Mediterranean fever with a heterozygous exon 10 mutation. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38Suppl127:49-52.

69) Goda K, Kenzaka T, Hoshijima M, et al. Adult-onset Still's disease with macrophage activation syndrome diagnosed and treated based on cytokine profiling: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2020;40:145-152.

70) Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, et al. A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction. *Heart Vessels.* 2020;35:985-995.

71) Hoshino A, Nishimura A, Naruto T, et al. High-throughput analysis revealed the unique immunoglobulin gene rearrangements in plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder. *Br J Haematol.* 2020;189:e164-e168.

72) Inoue N, Shimizu M, Mizuta M, et al. Successful treatment of tumor necrosis factor inhibitor-resistant cutaneous polyarteritis nodosa with tocilizumab. *Pediatr Int.* 2020;62:753-755.

73) Irabu H, Shimizu M, Kaneko S, et al. Clinical significance of serum galactose-deficient IgA1 level in children with IgA nephropathy. *J Immunol Res.* 2020;2020:4284379.

74) Irabu H, Shimizu M, Kaneko S, et al. Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis during tocilizumab therapy. *Pediatr Res.* 2020;88:934-939.

75) Iwata Y, Satou K, Furuichi K, et al. Collagen adhesion gene is associated with bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Infect Dis.* 2020;91:22-31.

76) Iwata Y, Sakai N, Yoneda I, et al. The increased frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with low MIC of beta-lactam antibiotics isolated from hospitalized patients. *J Infect Chemother.* 2020;26:604-610.

77) Jennifer B, Berg V, Modak M, et al. Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for

human heme-albumin. *Commun Biol.* 2020;3:621.

78) Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, et al. KN3014, a piperidine-containing small compound, inhibits auto-secretion of IL-1 β from PBMCs in a patient with Muckle-Wells syndrome. *Sci Rep.* 2020;10:13562.

79) Koga T, Sato S, Mishima H, et al. Next-generation sequencing of the whole MEFV gene in Japanese patients with familial Mediterranean fever: a case-control association study. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38Suppl12:35-41.

80) Matsuzaki K, Sugimoto N, Islam R, et al. Salivary immunoglobulin A secretion and polymeric Ig receptor expression in the submandibular glands are enhanced in heat-acclimated rats. *Int J Mol Sci.* 2020;21:815.

81) Noguchi K, Nishimura R, Ikawa Y, et al. Half of 'Micrococcus spp.' cases identified by conventional methods are revealed as other life-threatening bacteria with different drug susceptibility patterns by 16S ribosomal RNA gene sequencing. *J Infect Chemother.* 2020;26:318-319.

82) Okada N, Sasaki A, Saito J, et al. The Japanese experience and pharmacokinetics of antenatal maternal high-dose immunoglobulin treatment as a prophylaxis for neonatal hemochromatosis in siblings. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33:142-148.

83) Sakumura N, Irabu H, Inoue N, et al. Clinical usefulness of longitudinal IL-6 monitoring in a patient with Takayasu aortitis receiving tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:252-254.

84) Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, et al. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18:2.

85) Shimizu M, Shimizu H, Jinkawa A, et al. Cytokine profiles in human parechovirus type 3-induced sepsis-like syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:137-139.

86) Shimizu M. Pathogenic functions and diagnostic utility of cytokines/chemokines in EHEC-HUS. *Pediatr Int.* 2020;62:308-315.

87) Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, et al. Periorbital edema as the initial sign of juvenile dermatomyositis. *J Clin Rheumatol.* 2020;26:e61.

88) Staub Y, Suga Y, Ikawa Y, et al. Detailed assessment and risk factor analysis of corticosteroid-induced psychiatric disorders in pediatric, adolescent, and young adult patients undergoing induction or consolidation therapy for hematologic malignancy. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26:1041-1051.

89) Suda T, Zoshima T, Takeji A, et al. Elderly-onset Still's disease complicated by macrophage activation syndrome: A case report and review of the literature. *Intern Med.* 2020;59:721-728.

- 90) Terada A, Ohnishi T, Mishima Y, et al. One-month-old boy with group B streptococcal meningitis, subdural effusion, and high levels of interleukin-6. *J Infect Chemother.* 2020;26:1090-1094.
- 91) Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, et al. Diagnostic use of post-therapy ¹³¹I-Meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in consolidation therapy for children with high-risk neuroblastoma. *Diagnostics (Basel).* 2020;10:663.
- 92) Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, et al. High-dose ¹³¹I-mIBG as consolidation therapy in pediatric patients with relapsed neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: the Japanese experience. *Ann Nucl Med.* 2020;34:840-846.
- 93) Yasumura J, Shimizu M, Toma T, et al. Clinical significance of serum soluble TNF receptor I/II ratio for the differential diagnosis of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome from other autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2020;11:576152.
- 94) Yokoyama T, Takemura Y, Irabu H, et al. Clinical characteristics of pediatric pyelonephritis without pyuria or bacteriuria. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:385-388.
- 95) Ando A, Ohta H, Yoshimura Y, et al. Sleep maturation influences cognitive development of preterm toddlers. *Sci Rep.* 2021;11:15921.
- 96) Breda L, Ghiaccio V, Tanaka N, et al. Lentiviral vector ALS20 yields high hemoglobin levels with low genomic integrations for treatment of beta-globinopathies. *Mol Ther.* 2021;29:1625-1638.
- 97) Cinar R, Park JK, Zawatsky CN, et al. CB1R and iNOS are distinct players promoting pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome. *Clin Transl Med.* 2021;11:e471.
- 98) Goda K, Kenzaka T, Hoshijima M, et al. Toxic shock syndrome with a cytokine storm caused by *Staphylococcus simulans*: a case report. *BMC Infect Dis.* 2021;21:19.
- 99) Iizuka T, Ono M, Yamazaki R, et al. Wavy floating greater omentum findings are useful for differentiating the etiology of fetal ascites. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:326.
- 100) Inoue N, Yokoyama T, Sakumura N, et al. A bladder mass in a patient with Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr.* 2021;231:289-290.
- 101) Irabu H, Shimizu M, Kaneko S, et al. Apoptosis inhibitor of macrophage as a biomarker for disease activity in Japanese children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Res.* 2021;89:667-672.
- 102) Itai T, Miyatake S, Taguri M, et al. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet.* 2021;58:505-513.
- 103) Kawano M, Hara S, Yachie A, et al. HHV-8-negative multicentric Castleman disease patients with serological, histopathological and imaging features of IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:e3-e4.
- 104) Koga T, Furukawa K, Migita K, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor- α in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish familial Mediterranean fever from sepsis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23:260.
- 105) Miyazawa H, Wada T. Reversion mosaicism in primary immunodeficiency diseases. *Front Immunol.* 2021;12:783022.
- 106) Mizuta M, Shimizu M, Irabu H, et al. Comparison of serum cytokine profiles in macrophage activation syndrome complicating different background rheumatic diseases in children. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:231-238.
- 107) Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, et al. Clinical significance of interleukin-18 for the diagnosis and prediction of disease course in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:2421-2426.
- 108) Nakagawa M, Ohta H, Shimabukuro R, et al. Daytime nap and nighttime breastfeeding are associated with toddlers' nighttime sleep. *Sci Rep.* 2021;11:3028.
- 109) Noguchi K, Nishimura R, Ikawa Y, et al. High-dose methotrexate-induced acral erythema in two pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia; A 17 pediatric case series of methotrexate-induced acral erythema. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43:e1259-e1261.
- 110) Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, et al. Successful treatment of spondyloenchondrodysplasia with baricitinib. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:e44-e46.
- 111) Shimizu M, Inoue N, Takeda Y, et al. Concurrent treatment with rituximab and plasma exchange for rapidly progressive interstitial lung disease complicating anti-MDA5 antibody-positive juvenile dermatomyositis. *J Clin Rheumatol.* 2021;27:S798-S799.
- 112) Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, et al. Ginger facilitates cell migration and heat tolerance in mouse fibroblast cells. *Mol Med Rep.* 2021;23:1.
- 113) Tasaki Y, Inoue N, Shimizu M, et al. Serum insulin-like growth factor-binding protein 2 levels as an indicator for disease severity in enterohemorrhagic *Escherichia coli* induced hemolytic uremic syndrome. *Ren Fail.* 2021;43:382-387.
- 114) Toyohara M, Kajihyo Y, Toyofuku E, et al. An infant with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency presenting with *Pneumocystis pneumonia*; A case report. *Clin Case Rep.* 2021;9:e05093.
- 115) Yachie A. Heme oxygenase-1 deficiency and oxidative stress: A review of 9 independent human cases and animal models. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1514.
- 116) Yamashita T, Osawa S, Ota K, et al.

Interdisciplinary groups perform better than intradisciplinary groups in online group discussion activities. Med Educ Online. 2021;26:1886649.

117) Yokoyama T, Gochuico BR. Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis: a rare inherited interstitial lung disease. Eur Respir Rev. 2021;30:200193.

118) Yokoyama T, Yamamiya M, Takakuwa M, et al. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy. J Paediatr Child Health. 2021;57:1303-1304.

119) Yokoyama T, Tasaki Y, Inoue N, et al. Rapid molecular diagnosis of Parechovirus infection using the reverse transcription loop-mediated isothermal amplification technique. PLoS One. 2021;16:e0260348.

120) Yoshinaga M, Horigome H, Ayusawa M, et al. Electrocardiographic diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in the pre- and post-diagnostic phases in children and adolescents. Circ J. 2021;86:118-127.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	1	13 (0)	17 (7)	31 (7)
2019年	3	8 (0)	5 (2)	16 (2)
2020年	5	14 (7)	11 (5)	30 (12)
2021年	1	10 (2)	4 (0)	15 (2)
計	10	45 (9)	37 (14)	92 (23)

- 1) 宮澤 英恵, 和田 泰三. 7章 リンパ腫・リンパ増殖性疾患 X 連鎖性リンパ増殖症候群の診断・治療. 小児白血病・リンパ腫 - Strategy & Practice. 中山書店. 2021;226-232. ISBN 978-4-521-74921-1.
- 2) 谷内江昭宏. 【小児遺伝子疾患事典】免疫疾患 MEFV (関連疾患: 家族性地中海熱). 小児科診療. 2021;84:1677-1679.
- 3) 岩崎 秀紀, 太田 邦雄. 【新生児・小児蘇生法の不易流行 - ガイドライン改訂を支える研究論文】小児一次・二次救命処置 不整脈 (徐脈性・頻脈性) の認識と管理. 小児内科. 2021;53:1997-2000.
- 4) 横山 忠史, 太田 和秀. 【小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第6版】腎・泌尿器疾患 IgA 腎症, メサンギウム増殖性糸球体腎炎. 小児内科. 2021;53:531-537.
- 5) 松田 裕介, 和田 泰三. 小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第6版】免疫不全 自己免疫性リンパ増殖症候群. 小児内科. 2021;53:753-757.

主催学会

- 第 122 回日本小児科学会学術集会, 2019 年 4 月 19 日～4 月 21 日, 谷内江昭宏
- 第 327 回日本小児科学会北陸地方会・第 22 回日本小児科学会石川地方会, 2019 年 12 月 8 日, 和田 泰三
- 第 31 回石川県小児保健学会, 2021 年 10 月 23 日, 和田 泰三
- 第 333 回日本小児科学会北陸地方会・第 26 回日本小児科学会石川地方会, 2021 年 12 月 5 日, 和田 泰三

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	1 (0)	11 (5)	3 (0)	50 (25)	65 (30)
2019年	1 (0)	4 (3)	10 (0)	65 (23)	80 (26)
2020年	0 (0)	3 (3)	3 (0)	25 (9)	31 (12)
2021年	0 (0)	1 (1)	4 (0)	40 (16)	45 (17)
計	2 (0)	19 (12)	20 (0)	180 (73)	221 (85)

科学研究費

- 2015 年 - 2018 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (B) 谷内江昭宏 (代表)
「オミクス情報を駆使した全身型特発性関節炎分子病態の解明と先制医療開発」
- 2015 年 - 2018 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (B) 杉本直俊 (代表)
「高齢者の水のホメオスターシス (恒性維持) と高齢者骨格筋のニュー・コンセプト」
- 2016 年 - 2018 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 太田邦雄 (代表)
「遠隔シミュレーション教育の効果検証～チームダイナミクスと指導者育成の観点から～」
- 2016 年 - 2018 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 齊藤剛克 (代表)
「心筋炎治療へ向けたリン酸ジエステル加水分解酵素阻害薬抗炎症効果の基礎研究」
- 2017 年 - 2020 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (B) 杉本直俊 (代表)
「嗜好食品による抗老化作用と認知機能促進の分子基盤及び機能的形態学的機序の解明」
- 2017 年 - 2020 年 文部科学省科学研究費 若手研究 (B) 三谷裕介 (代表)
「極低出生体重児における神経発達障害と脳内ネットワークの関連」
- 2017 年 - 2019 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 前馬秀昭 (代表)
「PUVA 処理した制御性樹状細胞の更なる免疫抑制増強の試み: 新たな GVHD 治療戦略」
- 2017 年 - 2019 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 荒木来太 (代表)
「CIK 細胞と培養肥満細胞を併用し人為的抗腫瘍効果を増強させた造血幹細胞移植の開発」
- 2018 年 - 2020 年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 清水正樹 (代表)

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 「マクロファージ活性化症候群の病態解明と IL-18 を標的とした新規治療法の確立」
- 2019年 - 2021年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 谷内江昭宏 (代表)
「新生児ヘモクロマトーシスの原因となるアロ抗体の同定と病態発症機序の解明」
 - 2019年 - 2021年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 伊川泰広 (代表)
「エンベロープ改変レンチウイルスを用いた新規遺伝子治療前臨床試験モデルの樹立」
 - 2019年 - 2022年 文部科学省科学研究費 若手研究中村美穂 (代表)
「心肺停止後症候群の予後における脳障害の経時的炎症病態と多元的評価」
 - 2019年 - 2021年 文部科学省科学研究費 若手研究井上なつみ (代表)
「マクロファージ活性化症候群の新規治療を目指した網羅的免疫学的解析」
 - 2020年 - 2022年 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 和田泰三 (代表)
「血中 IL-18 の異常高値で特徴付けられる疾患群の病態解明と治療法開発」
 - 2020年 - 2021年 文部科学省科学研究費 若手研究藤木俊寛 (代表)
「慢性 GVHD 発症機序の探索 - リコモジュリンの慢性 GVHD 予防機序解明を通して -」
 - 2020年 - 2021年 文部科学省科学研究費 研究活動スタート支援 黒田梨絵 (代表)
「難治性神経芽腫に対する 131I-MIBG 内照射によるアプスコパル効果の解明」
 - 2021年 - 2024年 文部科学省科学研究費 若手研究黒田文人 (代表)
「West 症候群の早期診断を目指したオンライン動画診断支援システムの確立」
- 【厚生労働科学研究費補助金】**
- 2017年 - 2019年 難治性疾患政策研究事業 西小森班 谷内江昭宏 (分担)
「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備, 重症度分類, 診療ガイドライン確立に関する研究」
 - 2017年 - 2019年 難治性疾患政策研究事業 木村班 谷内江昭宏, 和田泰三 (分担)
「慢性活動性 EB ウイルス感染症と類縁疾患の疾患レジストリとバイオバンクの構築」
 - 2017年 - 2019年 難治性疾患政策研究事業 野々山班 谷内江昭宏, 和田泰三 (分担)
「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」
 - 2017年 - 2019年 難治性疾患政策研究事業 森班 清水正樹 (分担)
「自己免疫疾患に関する調査研究」
 - 2017年 - 2019年 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 坂本班 太田邦雄 (分担)
「市民による AED のさらなる使用促進と AED 関連情報の取扱いについての研究」
 - 2017年 - 2019年 地域医療基盤開発推進研究事業 清水班 太田邦雄, 中山祐子 (分担)
「小児救急医療体制の品質評価・最適化・情報発信のための小児救急医療統合情報システムの開発研究」
 - 2019年 - 2021年 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 沼口班 太田邦雄 (分担)
「わが国の至適なチャイルド・デス・レビュー制度を確立するための研究」
 - 2020年 - 2021年 難治性疾患政策研究事業 木村班 和田泰三 (分担)
「慢性活動性 EBV 感染症と類縁疾患の疾患レジストリ情報に基づいた診療ガイドライン改定」
 - 2020年 - 2022年 難治性疾患政策研究事業 西小森班 和田泰三 (分担)
「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備, 移行医療体制の構築, 診療ガイドライン確立に関する研究」
 - 2020年 - 2022年 難治性疾患政策研究事業 森尾班 和田泰三 (分担)
「原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂, 診療提供体制・移行医療体制構築, データベースの確立に関する研究」
 - 2020年 - 2021年 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 清水班 太田邦雄 (分担)
「予測不能な乳児突然死 (SUID) 原因検索プロトコルと制度整備に基づく診断精度向上と実態把握, ならびに睡眠環境因子を含めた SUID/SIDS 予防策提言と CDR 連携のための研究」
 - 2020年 - 2022年 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 坂本班 太田邦雄 (分担)
「市民による AED 等の一次救命処置のさらなる普及と検証体制構築の促進および二次救命処置の適切な普及に向けた研究」
- 【日本医療研究開発機構研究費】**
- 2016年 - 2020年 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 小崎班 谷内江昭宏 (分担)
「真に個別患者の診療に役立ち領域横断的に高い拡張性を有する変異・多型情報データベースの創成」
 - 2017年 - 2019年 難治性疾患実用化研究事業 川上班 谷内江昭宏 (分担)
「家族性地中海熱 (FMF) インフラマソームシグナル伝達異常をゲノム創薬で解決する開発研究 (ステップ0)」
 - 2017年 - 2020年 難治性疾患実用化研究事業 川上班 谷内江昭宏 (分担)
「シーズ探索研究から発展する家族性地中海熱 (FMF) に対するトシリズマブの医師主導治験 (ステップ2)」
 - 2017年 - 2020年 成育疾患克服等総合研究事業 藤原班 谷内江昭宏 (分担)
「胚シグナルによる免疫寛容誘導機構に基づく胎児・胎盤循環幹細胞の解析 - 着床不全および免疫制御機構の異常に伴う小児疾患に対する新規治療法の創出を目指して -」
 - 2018年 - 2020年 難治性疾患実用化研究事業 水澤班 谷内江昭宏 (分担)

- 「未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD)) : 希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」
- 2018年 - 2021年 難治性疾患実用化研究事業 河合班 谷内江昭宏, 和田泰三 (分担)
「慢性肉芽腫症腸炎に対する小児用サリドマイド製剤の実用化に関する研究」
 - 2018年 - 2022年 臨床研究・治験推進研究事業 佐々木班 谷内江昭宏 (分担)
「新生児ヘモクロマトーシスに対する胎内ガンマグロブリン大量静注療法の医師主導治験」
 - 2018年 文部科学省科学技術人材育成費補助金 ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ(牽引型) 黒田梨絵
「同種造血幹細胞移植における第3者からの細胞輸注による移植片対宿主病・抗白血病効果の制御」
 - 2021年 医療研究開発推進事業費補助金 橋渡し研究戦略推進プログラム 横山忠史 (分担)
「RT-LAMP法を用いたパレコウイルスの迅速診断法の確立」

その他

総数 25 件

- 2019年 第33回北國がん基金研究助成金 伊川泰広「自然寛解した MOZ 遺伝子再構成を有する先天性急性骨髄性白血病の病態解析」
- 2020年 - 2021年 公益財団法人がんとの子供を守る会治療研究助成金 黒田梨絵「高リスク郡神経芽腫に対する大量 131-I MIBG 治療の確立に向けて」

- 2020年 川野小児医学奨学財団助成金 村岡正裕「転写因子のアセチル化による顆粒球分化制御メカニズムの解明」
- 2021年 一般社団法人日本血液学会研究助成 伊川泰広「Bloom 症候群モデルマウスを用いた, 血液腫瘍発症を予防する遺伝子治療前臨床試験の樹立」
- 2021年 公益財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団 第30回ヘルスリサーチ研究助成金 藤木俊寛「地方における終末小児がん患者の在宅診療ネットワーク確立-いかに仲間を増やすか-」

学術賞の受賞 総数 5 件

- 2018年 日本小児科学会学術研究賞 清水正樹「小児腎疾患・リウマチ性疾患における炎症病遺体解析」
- 2019年 第29回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 若手優秀演題奨励賞 井上なつみ「トシリズマブが有効であった TNF 阻害薬抵抗難治性皮膚型関節性多発動脈炎の1例」
- 2019年 第47回日本臨床免疫学会総会 研究奨励賞 村岡正裕「好中球二次顆粒欠損症で認めた変異型転写因子 C/EBPε ΔRS の HDAC 阻害剤による機能回復の可能性」
- 2020年 はあざみ賞若葉賞 井上なつみ
- 2020年 第55回小児腎臓病学会学術集会優秀演題賞 伊良部仁

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

放射線科学

Radiology

沿革 1917年、本学の前身である金沢医学専門学校に理学的診療科として発足した。その後金沢医科大学に移管され、1949年、金沢大学医学部放射線医学講座となる。2001年4月、金沢大学大学院医学系研究科・循環医科学専攻・血管病態制御学講座・経血管診療学研究分野、2012年4月、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 循環医科学専攻 血管病態制御学講座 経血管診療学研究分野を経て、2016年に現在の金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 内科系医学領域 放射線科学となる。

教育 **医学博士課程** 優れた臨床医と臨床から生じる問題を解明するための臨床研究に主眼をおいている。その為に、日常の診療の中で科学的に適切かつ高度な診療を指導するとともに臨床研究を行っている。連日早朝よりの科内のカンファレンス、夕方からの抄読会や他科カンファレンスなど多数の勉強会で臨床的問題点を考え、解決のための研究、討論を行っている。テーマは画像診断、血管内治療、放射線治療を中心に多岐にわたる。臨床的問題の解決のために基礎医学教室の指導のもとに研究を行うことも多い。画像診断治療学特論12単位、放射線診断学4単位、血管内治療学4単位、磁気共鳴診断学2単位、画像診断学2単位はこれらの診療、連日のカンファレンスや週一回の抄読会で容易に取得することができる。また随時他の専攻の講義に参加可能であり、適宜単位が修得できる。特定のテーマに対し研究指導を行うとともに多数の学会への出席・発表を支援する。**修士課程**は受け入れていない。**医学科** 3年生から4年生にかけて画像診断学を行い、病院実習では、臓器別に、循環器、呼吸器、脳神経・感覚器、栄養・消化器、内分泌・代謝、生殖・胎生・周産器、腎・泌尿器・男性生殖器、腫瘍、それぞれの分野の画像診断学、血管内治療学を講義し、画像診断学実習も行っている。多分野にわたり長時間の講義を行い臨床医学に必須の教育となっている。また5年生には1.5週にわたり画像診断、IVR、放射線治療の第一線での診療を実践的に教育している。そこでは毎日のレポート提出、疾患別発表会、現場での実習が行われている。6年生のエレクトィブ実習では画像診断の読影技術、IVRの基本手技、放射線治療計画についての実習が各1ヶ月行われている。

研究

1) 画像診断に関する研究

1-1 肝の画像診断に関する研究

肝細胞癌の分子遺伝子の重型に基づく radiogenomics の検討、肝良性腫瘍・腫瘍類似性病変の画像所見とその分子病理学的背景に関する研究を行った。また血流画像解析に基づいた肝腫瘍の特徴の解析、肝疾患における至適撮像条件の検討を行った。

1-2 胆道・膵の腫瘍・炎症性疾患に関する研究

胆管癌の亜分類に基づくイメージバイオマーカー、早期胆管癌の画像所見の確立、膵管癌と自己免疫性膵炎との画像上の鑑別点の解析、膵神経内分泌腫瘍の悪性度に関する検討、胆管周囲付属腺や胆管内乳頭状腫瘍の画像病理学的解析などを行った。また急性膵炎、急性胆管炎、胆嚢炎の診療ガイドライン、急性膵炎における動注療法が多施設合同研究にも携わった。

1-3 慢性炎症性疾患・リンパ増殖性疾患の画像診断に関する研究

画像所見に基づく全身疾患としての IgG4 関連疾患の病態解明、特に悪性疾患との鑑別や唾液腺・後腹膜・傍椎体病変など各臓器病変の画像所見の解析を行った。

1-4 骨軟部疾患の画像診断に関する研究

整形外科との共同研究により悪性軟部腫瘍の画像と病理との対比による腫瘍進展範囲の解析、膝関節靭帯再建術後における MRI の撮像条件に関する検討を行なった。

1-5 MRIに関する研究

立位MRIを用いた腹部血管の重力化の影響を検討した。腹部における呼吸停止下拡散強調像の研究を行った。

2) インターベンショナルラジオロジー (IVR) に関する研究

標的組織の微小環境制御を応用した抗腫瘍療法に関する研究, 経皮的アブレーション治療・凍結療法の臨床応用に関する研究, 大動脈ステントグラフト治療における各種デバイスを用いた研究, 超音響イメージングの臨床応用に向けての研究を行った。

3) 放射線治療に関する研究

3-1 進行前立腺癌に対する小線源治療併用外部放射線治療 (強度変調放射線治療) の研究

進行前立腺癌に対する小線源治療併用外部放射線治療 (強度変調放射線治療) の研究にて, 治療成績, 合併症について検討し, 治療の有効性を明らかにした。

3-2 光学式体表スキヤニングシステムを用いた無被ばく高精度放射線治療の研究

光学式体表スキヤニングシステムを用いた無被ばく高精度放射線治療の研究にて, 治療位置精度を基礎的に検証し, 明らかにした。

3-3 転移性骨腫瘍に対する放射線治療の予後因子の研究

転移性骨腫瘍に対する放射線治療の予後因子の検討し, その簡易的な予後予測方法の有用性を明らかにした。

3-4 陽子線治療の有効性の研究

福井県立病院陽子線がん治療センターと共同研究を行い, 陽子線治療による消化管近接肝癌や肝細胞癌 (5cm以上) の治療成績, 合併症について検討し, 治療の有効性を明らかにした。また前立腺癌での陽子線治療における治療室同室CTを用いた高精度陽子線治療の有用性について明らかにした。

研究内容のキーワード: 画像診断学, IVR (血管内治療), 放射線治療学

診療

大学病院の放射線診療 (画像診断, 画像映像下低侵襲治療, 放射線治療) は量的, 質的に増加, 高度化の一途をたどり, また地域の中核高度医療センターとしての機能, 役割もますます増加している。診療は多忙を極め日常の診療, 研究, 教育のなかで約8割は診療に時間を割いている。こうしたなかで医員, 研修医, 大学院生, 医学科学生の臨床教育を行いながら, 残りの1割程度を研究に割いている。特に全身臓器のCT, MRI, 血管造影を中心とした画像診断, 血管内治療で高い評価を受けており, こうした分野で多くの紹介がある。

*

教員リスト

教授: 蒲田 敏文
 准教授: 高松 繁行, 小坂 一斗, 吉田耕太郎
 講師: 北尾 梓, 井上 大
 助教: 奥田 実穂, 扇 尚弘, 米田 憲秀
 戸島 史仁, 五十嵐紗耶, 柴田 哲志
 松原 崇史

大学院学生数

医学博士課程: 10名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	23 (4)
2019年	10 (2)
2020年	20 (2)
2021年	13 (4)
	66 (10)

1. Kodono Y, Nohara T, Kawaguchi S, et al. Investigating the mechanism underlying urinary continence recovery after radical prostatectomy: effectiveness of a longer urethral stump to prevent urinary incontinence. BJU Int. 2018 Feb 28.

2. Yoshida K, Matsui O, Miyayama S, et al. Isolated Arteries Originating from the Intrahepatic Arteries: Anatomy, Function, and Importance in Intervention J Vasc Interv Radiol. 2018 Feb 22. (17)31084-9.

3. Mizuhata M, Takamatsu S, Shibata S, et al. Respiratory-gated Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma Adjacent to the Gastrointestinal Tract without Fiducial Markers Cancers (Basel) 2018; 21;10(2)E58.

4. Kawashima H, Miyati T, Ohno M, et al. Differentiation between phyllodes tumours and fibroadenomas using intravoxel incoherent motion

magnetic resonance imaging: comparison with conventional diffusion-weighted imagin Br J Radiol. 2018 Jan 31:

5. Kanno A, Masamune A, Haneda K, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan Pancreatolgy 2018; 18(1):61-67.

6. Ishida S, Miyati T, Ohno N, et al. MRI-based assessment of acute effect of head-down tilt position on intracranial hemodynamics and hydrodynamic J Magn Reson Imaging 2018; 47(2):565-571.

7. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of β -catenin and hepatocyte nuclear factor 4a in hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2018; 48(2):205-216.

8. Shibata S, Takamatsu S, Yamamoto K, et al. Proton Beam Therapy without Fiducial Markers Using Four-Dimensional CT Planning for Large Hepatocellular Carcinomas Cancers (Basel) 2018; 21;10(3)E71.

9. Takamatsu S, Kozaka K, Kobayashi S, Yoneda N, et al. Pathology and images of radiation-induced hepatitis: a review article Jpn J Radiol. 2018 doi: 10.1007/s11604-018-0728-1.

10. Maeda Y, Sato Y, Shibata S, et al. Effects of organ motion on proton prostate treatments, as determined from analysis of daily CT imaging for patient positioning Med Phys. 2018 doi:10.1002/mp.12869

11. Maeda Y, Sato Y, Minami H, et al. Positioning accuracy and daily dose assessment for prostate cancer treatment using in-room CT-image guidance at a proton therapy facility Med Phys. 2018 doi: 10.1002/mp.12858.

12. Okumura K, Yoshida K, Yoshioka K, et al. Photoacoustic imaging of tumor vascular permeability with indocyanine green in a mouse model European Radiology Experimental 2018; 2:5.

13. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2018; 25(1):17-30.

14. Ykoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2018; 25(1):41-54.

15. Okumura K, Matsumoto J, Iwata Y, et al. Evaluation of renal oxygen saturation using photoacoustic imaging for the early prediction of chronic renal function in a model of ischemia-induced acute kidney injury PLoS One. 2018; 13(12):e0206461.

16. Komori T, Inoue D, Zen Y, et al. CT imaging comparison between intraductal papillary neoplasms of the bile duct and papillary cholangiocarcinomas Eur Radiol. 2018 Dec 5. doi: 10.1007/s00330-018-5841-0.

17. Hanada K, Kurihara K, Itoi T, et al. Clinical and Pathological Features of Solid Pseudopapillary

Neoplasms of the Pancreas: A Nationwide Multicenter Study in Japan Pancreas. 2018; 47(8):1019-1026.

18. Toshima F, Inoue D, Minehiro K, et al. Qualitative and quantitative evaluation for morphological changes of the splenic artery in autoimmune pancreatitis: novel imaging findings for differentiation from pancreatic adenocarcinoma Abdom Radiol 2018; 43(12):3357-3366.

19. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Differentiation Between Hepatocellular Carcinoma Showing Hyperintensity on the Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid-Enhanced MRI and Focal Nodular Hyperplasia by CT and MR Am J Roentgenol 2018; 211(2):347-357.

20. Ohno N, Miyati T, Niwa Y, et al. Novel practical SNR determination method for MRI using double echo with longest second echo time (DELSET) Br J Radiol. 2018 Jun;91(1086):20170652. doi: 10.1259/bjr.20170652. Epub 2018 Apr 4.

21. Ohon N, Miyati T, Suzuki S, et al. Hybrid quantitative MRI using chemical shift displacement and recovery-based simultaneous water and lipid imaging: A preliminary study Magn Reson Imaging. 2018 Jul;50:61-67. doi: 10.1016/j.mri.2018.03.013. Epub 2018 Mar 12

22. Kadoya Y, Miyati T, Kobayashi S, et al. Effect of gravity on portal venous flow: Evaluation using multiposture MRI J Magn Reson Imaging. 2019 Jan 8. doi: 10.1002/jmri.26626.

23. Shimizu Y, Takamatsu S, Yamamoto K, et al. Segmental analysis of respiratory liver motion in patients with and without a history of abdominal surgery. Jpn J Radiol. 2018 Aug;36(8):511-518. doi: 10.1007/s11604-018-0750-3. Epub 2018 Jun 20.

24. Maeda Y, Sato Y, Shibata S, et al. Effects of organ motion on proton prostate treatments, as determined from analysis of daily CT imaging for patient positioning. Med Phys. 2018 May;45(5):1844-1856. doi: 10.1002/mp.12869. Epub 2018 Apr 10.

25. Numasaki H, Teshima T, Ando Y, et al. Japanese structure survey of radiation oncology in 2012. J Radiat Res. 2019 Dec 11. pii: rrr077. doi: 10.1093/jrr/rrz077.

26. Makino T, Nakashima K, Iijima M, et al. Health-related Quality of Life and Toxicity After Single-fraction High-dose-rate Brachytherapy With External Beam Radiotherapy for Localized and Locally Advanced Prostate Cancer. Anticancer Res. 2019;39(1):477-486.

27. Tamura M, Matsumoto I, Tanaka Y, et al. Comparison Between Stereotactic Radiotherapy and Sublobar Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg;2019;107(5):1544-1550.

28. Yoshida K, Hamaoka M, Kobayashi S, et al. Renal pelvic and ureteral wall thickening in renal cell carcinoma: prevalence, cause, and clinical significance Jpn J Radiol. 2019; 37(12):832-840.

29. Hamaoka M, Kozaka K, Matsui O, et al. Early detection of intrahepatic cholangiocarcinoma Jpn J Radiol. 2019; 37(10):669-684.
30. Kozaka K, Kobayashi S, Yoneda N, et al. Doughnut-like hyperintense nodules on hepatobiliary phase without arterial-phase hyperenhancement in cirrhotic liver: imaging and clinicopathological features Eur Radiol. 2019; 29(12):6489-6498.
31. Kadoya Y. Effect of Gravity on Portal Venous Flow:Evaluation Using Multiposture MRI J. MAGN. RESON. IMAGING 50:83-87,2019
32. Martin WP, Vaughan LE, Yoshida K, et al. Bacterial cholangitis in autosomal dominant polycystic kidney and liver disease Mayo Clin Pro Innov Qual Outcomes 2019; 3(2):149-159.
33. McNicholas BA, Yoshida K, Martin W, et al. Pancreatic cysts and intraductal papillary mucinous neoplasm in autosomal dominant polycystic kidney disease Pancreas48(5):698-705,2019
34. Hayashi T, Takatori H, Horii R, et al. Danaparoid sodium-based anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis patients. BMC Gastroenterol. 2019 Dec 16;19(1):217. doi: 10.1186/s12876-019-1140-8.
35. Hirota M, Shimosegawa T, Kitamura K, et al. Continuous regional arterial infusion versus intravenous administration of the protease inhibitor nafamostat mesilate for predicted severe acute pancreatitis: a multicenter, randomized, open-label, phase 2 trial J Gastroenterol 2020; 55(3):342-352.
36. Matsubara T, Kozaka K, Matsui O, et al. Peribiliary glands: development, dysfunction, related conditions and imaging findings. Abdom Radiol (NY). 2020; 45(2):416-436.
37. Ikeno H, Kobayashi S, Kozaka K, et al. Relationship between the degree of abdominal wall movement and the image quality of contrast-enhanced MRI: semi-quantitative study especially focused on the occurrence of transient severe motion artifact. Jpn J Radiol. 2020; 38(2):165-177.
38. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gadoteric acid enhanced MR imaging for hepatocellular carcinoma: molecular and genetic background Eur Radiol. 2020 Feb 16. doi: 10.1007/s00330-020-06687-y. Review.
39. Kromrey ML, Hori M, Goshima S, et al. Gadoteric acid disodium-related event during image acquisition: a prospective multi-institutional study for better MR practice. Eur Radiol. 30(1):281-290,2020
40. Yoshida K, Taakahashi N, Karnes RJ, et al. Prostatic remnant after prostatectomy :MR finding and prevalence in clinical preactive AJR 2020; 214(1):W37-W43.
41. Okumura K, Ogawa H, Yoshie Y, et al. Mucus plugs and bronchial wall thickening on three-dimensional computed tomography in patients with unexplained chronic cough whose sputum yielded filamentous Basidiomycetes. Eur Radiol. 2020 Feb 11. doi: 10.1007/s00330-020-06664-5.
42. Ozaki K, Takeshita M, Saito K, et al. A case of focal confluent hepatic fibrosis in the patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: a mimic of cholangiolocellular carcinoma. Abdom Radiol (NY). 2020 Feb 5. doi: 10.1007/s00261-020-02428-3.
43. Takeshita Y, Kanamori T, Tanaka T, et al. Study Protocol for Pleiotropic Effects and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Versus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Diabetes Ther. 2020 Feb;11(2):549-560. doi: 10.1007/s13300-020-00762-9. Epub 2020 Jan 20.
44. Ichikawa S, Motosugi U, Morisaka H, et al. Optimal Combination of Features on Gadoteric acid Disodium-enhanced MR Imaging for Non-invasive Differential Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: The JAMP-HCC Study. Magn Reson Med Sci. 2020 Feb 27. doi: 10.2463/mrms.mp.2019-0193.
45. Sakurai T, Takamatsu S, Shibata S, et al. Toxicity and clinical outcomes of single-fraction high-dose-rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy for high-/very high-risk prostate cancer: A dosimetric analysis of toxicity Japanese Journal of Radiology 2020; 38:1197-1208.
46. Okuda, M, Kobayashi, S, Gabata, T, et al. Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma Arising in a Fibrous Dysplasia Confirmed by GNAS Mutation Analysis: A Case Report JBS Case Connector. 2020; 10(4):e20.
47. Terada K, Ogi T, Yoneda N, et al. Coil-assisted retrograde transvenous obliteration (CARTO) for the treatment of gastric varices via a single access route using steerable microcatheter: a case report CVIR Endovascular 2020; 3(1):30.
48. Sakurai T, Takamatsu S, Shibata S, et al. Incidence and dosimetric predictive factors of late rectal toxicity after low-dose-rate brachytherapy combined with volumetric modulated arc therapy in high-risk prostate cancer at a single institution: Retrospective study. Brachytherapy. 2021 Jan 20;S1538-4721(20)30294-4. doi: 10.1016/j.brachy.2020.12.004.
49. Kojima H, Takemura A, Kurokawa S, et al. Evaluation of technical performance of optical surface imaging system using conventional and novel stereotactic radiosurgery algorithms. J Appl Clin Med Phys. 2021 Feb;22(2):58-68. doi: 10.1002/acm2.13152.
50. Kawakami W, Takamatsu S, Taka M, et al. Factors Associated With Radiation Pneumonitis in Patients Receiving Electron Boost Radiation for Breast-Conserving Therapy: A Retrospective Review. Adv Radiat Oncol. 2020 Oct 24;5(6):1141-1146. doi: 10.1016/j.adro.2020.08.009. eCollection 2020 Nov-Dec.
51. Maeda Y, Sato Y, Yamamoto K, et al. Stability

of daily rectal movement and effectiveness of replanning protocols for sparing rectal doses based on the daily CT images during proton treatment for prostate cancer. J Appl Clin Med Phys. 2020 Oct;21(10):109-121. doi: 10.1002/acm2.13015. Epub 2020 Sep 5.

52. Yamazaki M, Yoshida K, Terayama N, et al. CT and MRI findings of the stromal tumour of uncertain malignant potential of the prostate Eur J Radiol Open. 2020 Apr 24;7:100233. doi: 10.1016/j.ejro.2020.100233. eCollection 2020.

53. Takahashi H, Kawashima A, Inoue A, et al. Hemosiderin deposition in papillary renal cell carcinoma and its potential to mask enhancement on MRI: analysis of 110 case Eur Radiol 2020;30:6033-41.

54. Takamatsu A, Yoshida K, Obokata M, et al. Urinary collecting system invasion on multiphasic CT in renal cell carcinomas: prevalence, characteristics, and clinical significance Abdom Radiol (NY). 2020 Nov 23.

55. Kitajima K, Kihara T, Kawanaka Y, et al. Neuroendocrine carcinoma of uterine cervix findings shown by MRI for staging and survival analysis - Japan multicenter study Oncotarget. 2020 Oct 6;11(40):3675-3686.

56. Kitajima K, Kihara T, Kawanaka Y, et al. Characteristics of MR Imaging for Staging and Survival Analysis of Neuroendocrine Carcinoma of the Endometrium: A Multicenter Study in Japa Magn Reson Med Sci. 2020 Jul 22.

57. Takamura H, Gabata R, Obatake Y, et al. Clinical features and diagnostic imaging of cholangiolocellular carcinoma compared with other primary liver cancers: a surgical perspective Technol Cancer Res Treat 2020;19:1533033820948141.

58. Suda T, Takatori H, Hayashi T, et al. Investigation of Thrombosis Volume, Anticoagulants, and Recurrence Factors in Portal Vein Thrombosis with Cirrhosis Life (Basel) 2020; 10(9):177.

59. Shimizu Y, Arai K, Yamashita T, et al. Direct-Acting Antiviral Agents Reduce the Risk of Malignant Transformation of Hepatobiliary Phase-Hypointense Nodule without Arterial Phase Hyperenhancement to Hepatocellular Carcinoma on Gd-EOB-DTPA-Enhanced Imaging in the Hepatitis C Virus-Infected Liver Liver Cancer 2020; 9(3):261-74.

60. Ozaki K, Kozaka K, Kosaka Y, et al. Morphometric changes and imaging findings of diffuse liver disease in relation to intrahepatic hemodynamics Jpn J Radiol 2020; 38:833-852.

61. Kozaka K, Kobayashi S, Takamura H, et al. Differences in 18F-FDG Uptake and Expression of Glucose Transporter Between 2 Distinct Subtypes of Mass-Forming Intrahepatic Cholangiocarcinomas Clin Nucl Med 2020; 4(6):e267-e73.

62. Kozaka K, Sheedy S. P, Eaton J. E, et al. Magnetic resonance imaging features of small-duct primary sclerosing cholangitis. Abdom Radiol (NY) 2020; 45:2388-2399.

63. Kobayashi S, Kozaka K, Gabata T et al. Intraarterial and intravenous contrast enhanced CT and MR imaging of multi-step hepatocarcinogenesis defining the early stage of hepatocellular carcinoma development Hepatoma Research 2020.

64. Kobayashi S, Kozaka K, Gabata T, et al. Pathophysiology and Imaging Findings of Bile Duct Necrosis: A Rare but Serious Complication of Transarterial Therapy for Liver Tumors Cancers (Basel) 2020; 12(9):2596.

65. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in Hepatocellular Carcinoma : Molecular and Genetic Background Japanese Journal of Magnetic Resonance in Medicine 2020; 40:102-109.

66. Ohno M, Ohno N, Miyati T, et al. Triexponential Diffusion Analysis of Diffusion-weighted Imaging for Breast Ductal Carcinoma in Situ and Invasive Ductal Carcinom Magn Reson Med Sci 2021.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	13 (0)	3 (1)	16 (1)
2019年	5 (0)	5 (0)	1 (0)	6 (0)
2020年	0 (0)	18 (0)	1 (0)	19 (1)
2021年	1 (0)	8 (0)	2 (0)	11 (0)
計	6 (0)	44 (0)	7 (1)	52 (2)

学会の主催

- 2018年8月31日～9月1日 第69回日本消化器画像診断研究会 (当番世話人 蒲田敏文)
- 2019年7月13日 日本医学放射線学会 第166回中部地方会 / 第66回 中部IVR研究会 (当番世話人 蒲田敏文)

- 2020年2月8日～9日 第26回肝血流動態・機能イメージ研究会 (当番世話人 蒲田敏文)
- 2021年10月16日 第10回加齢画像研究会 (当番世話人 小林 聡) Web開催

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	10 (2)	26 (0)	55 (12)	91 (14)
2019年	9 (0)	1 (0)	16 (0)	47 (11)	73 (11)
2020年	2 (0)	3 (1)	27 (0)	47 (12)	79 (13)
2021年	0 (0)	20 (5)	11 (0)	24 (7)	55 (12)
計	11 (0)	34 (8)	80 (0)	173 (42)	298 (50)

科学研究費

- 平成 30 年度科学研究費補助金（基盤研究 C）代表者 蒲田敏文（継続）
「肝腫瘍に対する局所ならびに肝動脈内免疫賦活因子注入による抗腫瘍効果についての研究」
- 平成 30 年度科学研究費補助金（基盤研究 C）代表者 北尾 梓（継続）
「肝細胞癌の分子・遺伝子的亜分類に基づいた radiogenomics」
- 平成 30 年度科学研究費補助金（基盤研究 C）代表者 小坂一斗（継続）
「肝内胆管癌の遺伝子・分子生物学的機構に基づいたイメージバイオマーカーの研究」
- 平成 30 年度科学研究費補助金（基盤研究 C）代表者 高松繁行（新規）
「陽子線治療後肝癌の画像変化と治療効果判定方法の研究」
- 平成 30 年度科学研究費補助金（基盤研究 C）代表者 香田 渉（継続）
「VR 技術による標的組織の微小循環系の制御を利用した抗腫瘍療法の開発」
- 平成 30 年度科学研究費補助金（若手研究 B）代表者 吉田耕太郎（新規）
「腫瘍血管の成熟性を評価可能な超音響イメージングの腫瘍放射線医学への応用」
- 平成 30 年度科学研究費補助金（若手研究 B）代表者 奥村健一郎（継続）
「超音響イメージングによる腎組織酸素飽和度測定 of 腎障害予後のバイオマーカーへの応」
- 平成 30 年度科学研究費補助金（若手研究 B）代表者 井上 大（継続）
「画像病理比較を基盤とした限局性自己免疫性膵炎と膵癌の高精度鑑別手法の確立」
- 平成 30 年度科学研究費補助金（若手研究）代表者 出雲崎晃（新規）
「超音響イメージングを用いた脳組織酸素飽和度画像化による脳虚血予測への応用」
- 平成 30 年度科学研究費補助金（若手研究）代表者 小森隆弘（新規）
「腸管虚血再灌流における腸管組織酸素飽和度の画像化と予後予測への応用」
- 令和元年度科学研究費補助金（研究活動スタート支援）代表者 五十嵐 紗耶（新規）
「肝腫瘍画像診断の標準化法における病理組織学的根拠の確立とテクスチャ解析の応用」
- 令和 2 年度科学研究費補助金（基盤研究 C）代表者 香田 渉（新規）
「IVR とナノメディシンの併用によるがんターゲットングおよび微小環境の制御」
- 令和 2 年度科学研究費補助金（基盤研究 C）代表者 吉田耕太郎（新規）
「テクスチャ解析によるビッグデータを用いた MRI による前立腺癌診断能の向上」
- 令和 2 年度科学研究費補助金（若手研究）代表者 油野裕之（新規）
「プロトン磁気共鳴分光法による肝腫瘍のイソクエ

ン酸デヒドロゲナーゼ変異の網羅的検討」

- 令和 2 年度科学研究費補助金（若手研究）代表者 奥村健一郎（新規）
「腎血流と腎酸素飽和度の画像評価による造影剤腎症の病態解明と経動脈的治療の開発」
- 令和 2 年度科学研究費補助金（基盤研究 C）代表者 井上 大（新規）
「膵癌腫瘍内微小環境に着目した術後予後予想に関する新規画像バイオマーカーの確立」
- 令和 2 年度科学研究費補助金（基盤研究 C）代表者 高松繁行（新規）
「転移性肝癌に対する陽子線治療後画像変化と治療効果判定方法の研究」
- 令和 3 年度科学研究費補助金（基盤研究 C）代表者 小林 聡（新規）
「進行肝臓病患者に対する MRI を用いた早期肝細胞癌スクリーニング手技の確立」

その他

受託研究 12 件

- 2015-2021 年 低侵襲・動的呼吸機能検査技術の開発とその評価 コニカミノルタ
- 2017-2019 年 乳がん治療における心臓合併症の画像診断を用いた新たなリスク因子探索と心機能評価法標準化に関する研究 -Cardio-oncology の実践 臨床試験（東北大学）
- 2017-2023 年 MRI-based assessment of the risk factor for hepatocellular carcinoma of chronic hepatitis type C after anti-viral therapy 臨床試験（山梨大学）
- 2018-2024 年 ヨード密度値を用いた Histogram analysis による膵臓癌化学療法治療効果予測に関する研究 臨床試験（岐阜大学）
- 2018 年 膵管（すいかん）がんの画像バイオマーカーの確立 北國がん基金
- 2019-2022 年 遅発乳児型異染性白質ジストロフィー患者を対象とした SHP611 髄腔内投与の国際多施設共同、非盲検、マッチング抽出した既存対照試験 新日本科学 PPD
- 2020 年 高悪性度膵神経内分泌腫瘍におけるテクスチャ解析を含めた非侵襲性画像診断法の探索 金沢大学附属病院 科研費採択支援②若手支援
- 2020 年 アルコール性肝疾患・非アルコール性脂肪性肝疾患を背景とする肝細胞癌の画像解析 金沢大学附属病院 女性医師研究活動支援
- 2020 年 悪性軟部腫瘍において局所根治手術を可能とする次世代の術前画像診断法の確立 金沢大学附属病院 女性医師研究活動支援
- 2021-2023 年 口腔乾燥症を伴うシェーグレン症候群を対象とした CA-702 の第 II 相試験 セルアクシア

国際事業協力

- 2018 年 ミャンマー医学教育強化プロジェクト 独立行政法人国際協力機構（JICA）

第2章 各研究分野別概要及び業績

受賞 13件

- 臨放論文賞（2018年）小坂一斗
「胆道狭窄の鑑別診断」
- 臨放症例賞（2018年）松本純一
「Hepatic sinusoidal dilatation の1例」
- 第31回日本腹部放射線学会 打田賞（2018年）小森隆弘
「EBV 関連肝平滑筋腫瘍の1例」
- 第103回北米放射線学会（RSNA）Magna Cum Laude（2018年）Yoneda N
「Current status of the imaging biomarkers predicting biological nature of hepatocellular carcinoma」
- 第103回北米放射線学会（RSNA）Certificate of Merit Award（2018年）Kozaka K
「Sclerosing cholangitis: Images and pathophysiology」
- 市医師会 第12回金沢医学館記念医学賞（2019年）北尾 梓
「肝細胞がんにおける肝特異性造影 MRI 所見の分子遺伝的背景の解明」
- 第26回肝血流動態・機能イメージ研究会 板井賞（2020年）長内博仁
「肝偽リンパ腫の2例」
- はあざみ女性研究者賞 若葉賞（2021年）北尾 梓
「肝細胞癌における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 所見の分子病理学的背景の解明」
- Japanese Journal of Radiology (JJR) Excellent reviewer award（2022年）米田憲秀
- 臨放症例賞（2022年）水富香織
「膵神経内分泌腫瘍術後に出現しソマトスタチン受容体シンチグラフィで集積を示した肝細胞癌の1例」
- American Roentgen Ray Society Best of AJR award in Gastrointestinal section for 2021(2022年) 戸島史仁
「CT abnormalities of the pancreas associated with the subsequent diagnosis of clinical stage I pancreatic ductal adenocarcinoma more than one year later: A case-control study.」
- Japanese Journal of Radiology (JJR) 最優秀論文賞（2022年）櫻井孝之
「Toxicity and clinical outcomes of single-fraction high-dose-rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy for high-/very high-risk prostate cancer: A dosimetric analysis of toxicity」

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

核医学

Nuclear Medicine

沿革

1954年、金沢大学医学部附属病院放射線科で真性赤血球增多症に³²Pを投与し治療を試みたことが本学における核医学診療の本格的な始まりとなった。その後徐々に業務・研究に広がりを見せ、1973年に久田欣一教授を講座主任として日本で最初の独立した核医学講座として発足した。以後、主眼である癌診療・研究に加え、脳核医学、循環器核医学の分野において地歩を確立した。1995年に利波紀久教授が第2代教授として発展を確かなものとし、2006年より第3代絹谷清剛がその伝統を引き継ぎ、研究を発展させている。

教育

医学博士課程 専攻共通科目としては、関連学会（日本核医学会、日本医学放射線学会、各々地方会等）への参加と研究内容発表を行い、国際学会（米国核医学会、欧州核医学会、世界心臓核医学会等）への参加および研究発表を奨励している。博士課程共通科目として、核医学画像カンファレンス（週3回、1時間/1回）、核医学治療症例カンファレンス（月1回、90分/1回）をオープンカンファレンスとして提供している。研究分野開設科目（12単位）としては、1、2年時に通年にわたって行われる核医学特論を行っている。**医学類** 核医学の系統講義、臓器別講義の担当部分により核医学の知識と技術的応用の習得に努め、特別講義を適宜盛り込み最新情報を提供する up to date な知育教育をおこなっている。

学生との議論を通じ、医療全体の中での核医学の位置づけと適切な活用による最適な患者マネジメントを考える訓練を推進し、その際、放射性同位元素、医薬品、測定機器に関する基礎的理解、診断原理とその応用事項を押さえるとともに、創造性の高い優れた世界の核医学関連の論文抄読を通して、単なる知識の暗記ではなく核医学の本質であるトレーサによる診断・治療を理解し、演繹的かつ有機的な思考ができることを目標としている。すなわち測定機器原理の理解、放射性医薬品の体内動態と各種病態における変化の理解と解釈を身につけることで検査適応を含めた診断技術の習得を重視している。甲状腺診療に関しては患者に対する接遇から始まって全人的医療に対する教育と共に、甲状腺シンチグラフィ、超音波診断、生検法を含め多角的に診療できるように教育している。放射性同位元素を用いた治療に関する教育も当科の特色ある取り組みのひとつであり、特に核医学治療は多数の診療実績がある。今後核医学治療の需要が高まると考え、学生実習（student doctor）では既存の放射性医薬品による治療法の原理と実際の理解をはかると同時に、近い将来に利用できる可能性のある放射性薬剤の紹介も行い、放射性薬剤を投与する際の注意事項、投与後の管理事項に関して具体例を実際に病棟で示している。

研究

A) 腫瘍核医学関連 キーワード：

前立腺癌、悪性神経内分泌腫瘍、神経芽腫、¹³¹I-MIBG、⁶⁸Ga-PSMA

1) 前立腺癌を対象とした⁶⁸Ga-PSMA-11 (⁶⁸Ga-TLX591-CDx) の第1相臨床試験

前立腺癌患者を対象とした、PSMA-11 静注用キット TLX591-CDx 及び⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-ジェネレータ AX001 により調製された⁶⁸Ga-PSMA-11 (⁶⁸Ga-TLX591-CDx) の第I相臨床試験 (jRCT2041200110) を医師主導治験として泌尿器科と協力して実施した。

2) 悪性神経内分泌腫瘍に対する¹³¹I-MIBG治療

転移性褐色細胞腫や神経芽腫等の悪性神経内分泌腫瘍患者を対象に、標準量及び高容量¹³¹I-MIBG治療の治療効果、副作用を検討している。褐色細胞腫・傍神経節腫に対する¹³¹I-MIBG治療に関しては臨床試験（先進医療B、企業治験）が終了し、薬事承認を得て保険収載された。神経芽腫に対する¹³¹I-MIBG治療では、臨床試験（先進医療B、jRCTs041180030）が終了し現在医師主導治験（jRCT2041190104、jRCT2041190105）が進行中である。

3) ¹³¹I-MIBG治療後の難治性褐色細胞腫・傍神経節腫（PPGL）の予後因子の検討

当院で¹³¹I-MIBG治療を受けた難治性PPGL患者（n = 59）を対象に、生存率、予後予測因子を後ろ

向きに検討した。5年および10年生存率は、難治性PPGLの初回診断から79.4%および67.2%、初回¹³¹I-MIBG治療から68.5%および49.9%と推定された。多変量解析を用いて、最良効果判定における病勢進行[ハザード比(HR)96.3, P = 0.011]と便秘(HR 8.2, P = 0.024)が初回¹³¹I-MIBG治療後の全生存に対する予後不良因子であることを示した。

4) 高リスク神経芽腫に対する¹³¹I-MIBG治療の有用性の検討

高リスク神経芽腫患者において、大用量¹³¹I-MIBG治療は重篤な非血液毒性の出現なく、良好な治療効果が得られることを示した。

5) 神経芽腫患者における¹²³I-MIBGシンチグラフィと¹³¹I-MIBG治療後シンチグラフィでの病変検出能力の比較

神経芽腫患者の¹²³I-MIBGシンチグラフィのCurieスコア評価において、従来法であるプランナー画像よりもSPECT/CTを用いることの優位性を示した。また、¹²³I-MIBGシンチグラフィよりも¹³¹I MIBG治療後シンチグラフィの方がCurieスコアによる病変検出能力が優れていることを示した。

6) 甲状腺癌アイソトープ内用療法症例の登録調査

甲状腺癌全摘術後の¹³¹I内用療法の国内データベースの構築を目的に、多施設における症例登録調査を施行中である。

7) 甲状腺癌に対する分子標的薬治療症例の登録調査

北陸地区での甲状腺癌に対する分子標的治療のデータベースの構築を目的に多施設における症例登録調査を検討中である。

8) 分化型甲状腺癌に対する¹³¹I治療時シンチグラフィの定量化

¹³¹I治療時シンチグラフィの病変集積の評価にSUV値測定を加えることによって、¹³¹I治療を施行した時点で治療効果を従来より正確に予測できる可能性を示した。

9) 分化型甲状腺癌における診断シンチグラフィの有用性の検討

残存甲状腺組織を有しかつ転移病巣を有する分化型甲状腺癌患者において、¹³¹I内用療法前のrhTSH診断シンチグラフィは、分子標的薬の導入を超早期に判断する材料の一助になり得る可能性があることを示した。

10) PROSTATA-BSI研究

泌尿器科の溝上教授を中心に進められているPROSTAT-BSI研究では、前立腺癌のホルモン治療と化学療法における予後を、BSIの初期値及び変化とともに検討した。

11) 変形性足関節症における骨SPECT/CTの有用性の検討

変形性足関節症を対象とし、骨SPECT/CTによる重症度評価および定量化の有用性について検討中である。

B) 心臓核医学関連

キーワード：心不全、心アミロイドーシス、心筋虚血、左室リモデリング、¹²³I-MIBG、^{99m}Tc-PYP

1) ¹²³I-MIBGイメージングと心不全予後予測モデル

日本での心不全の多施設コホート研究データを用いて、MIBG検査後15年の経過観察予後データを解析した多変量モデルにより、死亡リスク計算ソフトウェアを作成した。¹²³I-MIBGを用いることで突然死あるいは不整脈死を単独で予測できるか検討中である。

2) 心アミロイドーシスでのSPECT-CTを用いたPYP volume評価

^{99m}Tc-ピロリン酸(PYP)のトランスサイレチン(ATTR)型心アミロイドーシスへの適用が2020年には保険上も認められるようになった。従来の方法は、米国心臓核医学会(ASNC)のガイドラインにもある心臓・対側肺比(H/CL)を用いるものであったが、SPECT-CTを用いた定量化の研究を行った。^{99m}Tc-PYPが集積する機能的容積を算出する方法を報告した。

3) 中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)の解析方法

TGCVの診断には¹²³I-BMIPPによる洗い出し率(WR)の算出が主要な診断項目となっているが、その計算方法に関する検討はほとんどなされていない。WRの精度の検証を開始し、安定した結果を得るためのアルゴリズムや精度を検証した。

4) 心筋虚血、左室リモデリング中心とした分子イメージング開発(ラットを用いた基礎実験)

(ア) 虚血心におけるマクロファージ抑制と左室リモデリングの関係

心筋虚血再灌流後マクロファージ浸潤が左室リモデリングを規定する因子であるとの仮説を立てた。炎症性変化を抑制する薬剤としてコルヒチンを選び梗塞1日後から1週間投与した。マクロファージ浸潤の評価は¹⁴C-methionine イメージで、左心機能は^{99m}Tc-MIBIによる gated SPECT で経時的に評価した。コルヒチンによりマクロファージ浸潤が抑制され、それに伴って左心拡大と EF 低下が抑制された。

(イ) 虚血再還流心筋における血管新生イメージング

¹²⁵I-RGD による血管新生画像化の詳細を検討した。RGD は新生血管内皮に発現するインテグリンに結合するとされているが、基礎研究ではマクロファージにもインテグリンが発現しており、これにも結合することが報告されている。それにも関わらず核医学の分野では angiogenesis imaging 製剤として扱われてきた。そこで心筋梗塞後の集積はいずれの集積機序が優位かを検討した。梗塞後の浸潤マクロファージのマーカーである methionine 集積とは関連せず、myofibroblast が微小血管を形成している時期に RGD 集積が増加していることを確認し、血管新生にほぼ一致した集積が確認された。

(ウ) 虚血再還流心筋におけるシグマ1受容体発現

シグマ1受容体 (SigR1) は、細胞がストレス下で生存の危機に晒された状況で発現してくるといわれており、主にミトコンドリアと隣接した小胞体膜上に存在するシャペロン蛋白であり、活性化時に細胞膜や核膜へ移行することで、様々な蛋白の機能制御を介して効果を発揮すると考えられている。虚血3日後に SigR1 に対して特異的結合を示す ¹²⁵I-OI5V の集積はピークとなり、それ以降は4週にわたって漸減していくとの世界初の結果が得られた。

(エ) 正常ラットの成長過程における心筋 SPECT による心機能解析・心筋灌流評価

正常ラットの成長過程における心筋灌流と左心機能の経時的変化を心電図同期 SPECT を用いて評価した。ラットの体重は成長とともに増加したが、心拍数は経時的に変化しなかった。EF は漸減的に減少し、体重と負の相関を示した。EDV, ESV, SV は体重と強い正の相関を示した。基底部分3セグメントと心尖部1セグメントを除いた13/17セグメントにおいて、成長過程での% uptake に有意な変化は認められなかった。8週齢から28週齢までのラットの心筋灌流正常データベースを作成し、今後の研究に使用できることを報告した。

C) その他

キーワード：嗅覚障害, FDG PET, 画像診断ソフトウェア, 放射線防護, 医療被ばく

1) 嗅覚障害の画像化の研究

嗅覚障害について主観的な症状に基づく評価ではなく、客観的な画像所見に基づく評価法の開発を検討している。基礎実験ではラットを用いて点鼻された ²⁰¹Tl が嗅覚神経を經由して頭蓋内の嗅球に移行することを動物用 SPECT/CT を用いて報告した。臨床試験では嗅覚障害患者での重症度評価に加え、治療効果判定や予後予測の可能性を示した。

2) FDG PET によるスポーツ生理に関する研究

整形外科との共同研究で種々のスポーツ活動における筋肉活動を FDG PET を用いて解析した。サッカー、野球などで筋肉活動を検討した研究を報告した。

3) 画像診断ソフトウェア開発に関する研究

国内外の開発グループと協力し以下の開発を行った。(a) MIBG 検査, (b) 心筋血流, (c) DAT シンチグラフィ

4) ¹³¹I-MIBG を投与された患者の退出に関わる放射線防護上の検討

¹³¹I-MIBG 投与患者から放出される放射線によって生じる公衆被ばく等に対する放射線防護上の安全性について、これまでの臨床試験で ¹³¹I-MIBG を投与された患者のデータをもとに検討を行った。¹³¹I-MIBG の単回投与、複数回投与いずれにおいても、現行の退出基準を適用することにより、公衆被ばく等の線量限度および線量拘束値を安全に担保することが可能と考えられた。

5) 神経芽腫に対する ¹³¹I-MIBG 治療時の看護師医療被ばく調査

神経芽腫治療時の看護師医療被ばくを後ろ向きに評価し、患児が低年齢、自立度が低いほど看護師の医療被ばくが高くなることを確認した。また、タンゲステンエプロンを用いることで、看護師医療被ばくが有意に低下することを確認した。

診療

現在本邦での死因の上位を占める腫瘍、心臓、脳疾患を含め、ほとんど全ての臓器を対象に放射性医薬品を用いた機能診断を行っている。

甲状腺外来では、甲状腺機能亢進症や甲状腺癌の治療を主に診療を行っている。国内最大規模のアイソトープ病棟において、当科の専門領域である放射性ヨード治療（内用療法）を行っている。甲状腺疾患に対する内用療法において、北陸地区や岐阜県など近隣圏の基幹病院として機能している。

カテコラミン産生腫瘍に対しては、¹³¹I-MIBGを用いた治療に取り組んできた。当院を中心に先進医療B、企業治験で安全性、有効性を確認し、褐色細胞腫・傍神経節腫に対する治療薬として薬事承認を得た。また、神経芽腫に対する本治療は先進医療Bを実施し、医師主導治験を施行中である。将来的に適応拡大を目指す予定である。

神経内分泌腫瘍に対しては、¹⁷⁷Lu-DOTATATEを用いた治療が2021年より薬事承認を得て開始された。CD20陽性の再発または難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫およびマンツル細胞リンパ腫に対して行う放射性アイソトープ⁹⁰Y標識抗体治療薬による内用療法と、去勢抵抗性前立腺癌の骨転移に対する²²³Ra治療についても、北陸地区の核医学治療を支える中核施設としての役割を担っている。

*

教員リスト

教授：絹谷 清剛
 准教授：萱野 大樹
 講師：稲木 杏吏、若林 大志
 助教：廣正 智

大学院学生数

医学博士課程：4名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	24（1）
2019年	31（0）
2020年	28（1）
2021年	37（1）
計	120（2）

1) Kinuya S. Manual on the proper use of lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed.). Ann Nucl Med 2018; 32: 217-235.

2) Nakajima K, Kaneko G, Takahashi S, et al. Role of bone scan index in prognosis and effects of therapy on prostate cancer with bone metastasis: Study design and rationale for multicenter PROSTAT-BSI study. Int J Urol 2018; 25: 492-499.

3) Nakajima K, Nakata T, Doi T, et al. Validation of two-year ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine-based cardiac mortality risk model in chronic heart failure. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018; 19: 749-756.

4) Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, et al. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratio dependent on age? From Japanese Society of Nuclear Medicine normal database. Ann Nucl Med 2018; 32: 175-181.

5) Nakajima K, Okuda K, Watanabe S, et al. Edenbrandt L. Artificial neural network retrained to detect myocardial ischemia using a Japanese multicenter database. Ann Nucl Med 2018; 32: 303-310.

6) Matsuo S. Nuclear Cardiology Approach in

Takotsubo Syndrome. Ann Nucl Cardiol 2018; 4: 105-109.

7) Matsuo S, Mizokami A, Wakabayashi H, et al. The Imaging and Dosimetry for Targeted Ra-223 Treatment for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Austin J Nucl Med Radiother 2018; 5: 1024.

8) Kayano D, Kinuya S. Current Consensus on I-131 MIBG Therapy. Nucl Med Mol Imaging 2018; 52: 254-265.

9) Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Defect Size in Rats: Comparison between Quantitative Perfusion SPECT and Autoradiography. Mol Imaging Biol 2018; 20: 544-550.

10) Mori H, Nakajima K, Kadomoto S, et al. Imaging Somatostatin Receptor Activity in Neuroendocrine-differentiated Prostate Cancer. Intern Med 2018; 57: 3123-312.

11) Ogawa K, Takeda T, Yokokawa M, et al. Comparison of Radioiodine- or Radiobromine-Labeled RGD Peptides between Direct and Indirect Labeling Methods. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2018; 66: 651-659.

12) Okuda K, Nakajima K, Matsuo S, et al. Creation and characterization of normal myocardial perfusion imaging databases using the IQ-SPECT system. J Nucl Cardiol 2018; 25: 1328-1337.

13) Aburadani I, Usuda K, Sumiya H, et al. Ability of the prognostic model of J-ACCESS study to predict cardiac events in a clinical setting: The APPROACH study. J Cardiol 2018; 72: 81-86.

14) Araki R, Nishimura R, Inaki A, et al. Feasibility of High-dose Iodine-131-metaiodobenzylguanidine Therapy for High-risk Neuroblastoma Preceding Myeloablative Chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Study Protocol. Asia Ocean J Nucl Med Biol 2018; 6: 161-166

15) Jabin Z, Kwon SY, Bom HS, et al. Thyroid Study Group of the Asia Oceania Research Initiative

Network (AORIN). Clinico-social factors to choose radioactive iodine dose in differentiated thyroid cancer patients. *Nucl Med Commun* 2018; 39: 283-289.

16) Klene C, Jungen C, Okuda K, et al. Influence of ROI definition on the heart-to-mediastinum ratio in planar ¹²³I-MIBG imaging. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 208-216.

17) Misaki K, Uchiyama N, Inaki A, et al. Objective evaluation of cerebrovascular reactivity for acetazolamide predicts cerebral hyperperfusion after carotid artery stenting: Comparison with region of interest methods. *J Neuroradiol* 2018; S0150-9861: 30361-30369.

18) Nanasato M, Matsumoto N, Nakajima K, et al. Prognostic impact of reducing myocardial ischemia identified using ECG-gated myocardial perfusion SPECT in Japanese patients with coronary artery disease: J-ACCESS 4 study. *Int J Cardiol*. 2018; 267: 202-207.

19) Takahashi S, Kinuya S, Nonomura N, et al. Japanese Expert Panel Meeting on the Management of Prostate Cancer with Bone Metastases. *Oncol Ther* 2018; 6: 157-171.

20) Verschure DO, Poel E, Nakajima K, et al. European myocardial ¹²³I-MIBG cross-calibration phantom study. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 1191-1197.

21) Werner RA, Chen X, Maya Y, et al. The Impact of Ageing on ¹¹C-Hydroxyephedrine Uptake in the Rat Heart. *Sci Rep* 2018 Jul 24; 8: 11120.

22) Werner RA, Eissler C, Hayakawa N, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Rat Model of Diabetic Cardiomyopathy using ECG-gated ¹⁸F-FDG PET. *Sci Rep* 2018 Dec 4; 8: 17631.

23) Werner RA, Kobayashi R, Javadi MS, et al. Impact of Novel Antidepressants on Cardiac ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine Uptake: Experimental Studies on SK-N-SH Cells and Healthy Rabbits. *J Nucl Med* 2018; 59: 1099-1103.

24) Werner RA, Wakabayashi H, Chen X, et al. Functional Renal Imaging with 2-Deoxy-2-¹⁸F-Fluorosorbitol PET in Rat Models of Renal Disorders. *J Nucl Med* 2018; 59: 828-832.

25) Inaki A, Nakajima K, Wakabayashi H, et al. Fully automated analysis for bone scintigraphy with artificial neural network: usefulness of bone scan index (BSI) in breast cancer. *Ann Nucl Med* 2019; 33: 755-765.

26) Nakamura S, Kawano Y, Nakajima K, et al. Prognostic study of cardiac events in Japanese patients with chronic kidney disease using ECG-gated myocardial Perfusion imaging: Final 3-year report of the J-ACCESS 3 study. *J Nucl Cardiol* 2019;26(2):431-440.

27) Travin MI, Matsunari I, Thomas GS, et al. How do we establish cardiac sympathetic nervous system imaging with ¹²³I-MIBG in clinical practice? Perspectives and lessons from Japan and the US. *J*

Nucl Cardiol 2019;26(4):1434-1451.

28) Werner RA, Wakabayashi H, Bauer J, et al. Longitudinal ¹⁸F-FDG PET imaging in a rat model of autoimmune myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20(4):467-474.

29) Kinuya S. Activities for the development of targeted radionuclide therapy in Japan. *Nucl Med Mol Imaging* 2019; 1: 35-37

30) Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, et al. Making the invisible visible - Phase dyssynchrony has potential as a new prognostic marker. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 298-302.

31) Nakajima K, Okuda K, Verberne HJ. Phase dyssynchrony and ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine innervation imaging towards standardization. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 519-523.

32) Taki J, Inaki A, Wakabayashi H, et al. Postconditioning accelerates myocardial inflammatory resolution demonstrated by ¹⁴C-Methionine imaging and attenuates ventricular remodeling after ischemia and reperfusion. *Circ J* 2019; 83: 2520-2526.

33) Wakabayashi H, Inaki A, Yoshimura K, et al. A phase I clinical trial for [¹³¹I]meta-iodobenzylguanidine therapy in patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma. *Sci Rep*. 2019; 1: 7625.

34) Wakabayashi H, Konishi T, Yoneyama H, et al. Utility of ¹²³I-MIBG standardized uptake value in patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2019; 7: 115-120.

35) Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, et al. Prognostic value of early evaluation of left ventricular dyssynchrony after myocardial infarction. *Mol Imaging Biol* 2019; 21: 654-659.

36) Watanabe S, Nakajima K, Kinuya S. Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (5), utility of bone scintigraphy and ¹⁸F-FDG PET/CT in early detection and risk assessment of medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication). *Jpn Dent Sci Rev* 2019; 55: 76-79.

37) Effendi N, Mishiro K, Takarada T, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of radioiodinated benzo[d]imidazole-quinoline derivatives for platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR β) imaging. *Bioorg Med Chem* 2019; 2: 383-393

38) Hosono M, Ikebuchi H, Kinuya S, et al. Manual on the proper use of yttrium-90-labeled anti-P-cadherin antibody injection for radionuclide therapy in clinical trials. *Ann Nucl Med* 2019; 33: 787-805.

39) Hosono M, Ikebuchi H, Nakamura Y, et al. Introduction of the targeted alpha therapy (with Radium-223) into clinical practice in Japan: learnings and implementation. *Ann Nucl Med* 2019; 3: 211-221

40) Ishizaki A, Mishiro K, Shiba K, et al. Fundamental study of radiogallium-labeled aspartic acid peptides introducing octreotate derivatives. *Ann*

Nucl Med 2019; 33: 244-251.

41) Kato S, Demura S, Matsubara H, et al. Utility of bone SPECT/CT to identify the primary cause of pain in elderly patients with degenerative lumbar spine disease. *J Orthop Surg Res* 2019; 14: 185.

42) Nakamura S, Kawano Y, Nakajima K, et al. Prognostic study of cardiac events in Japanese patients with chronic kidney disease using ECG-gated myocardial Perfusion imaging: Final 3-year report of the J-ACCESS 3 study. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 431-440.

43) Nishiyama Y, Kinuya S, Kato T, et al. Nuclear medicine practice in Japan: a report of the eighth nationwide survey in 2017. *Ann Nucl Med* 2019; 33: 725-732.

44) Ogawa K, Masuda R, Mishiro K, et al. Syntheses and evaluation of a homologous series of aza-vesamicol as improved radioiodine-labeled probes for sigma-1 receptor imaging. *Bioorg Med Chem* 2019; 10: 1990-1996.

45) Ogawa K, Takeda T, Mishiro K, et al. Radiotheranostics coupled between an At-211-labeled RGD peptide and the corresponding radioiodine-labeled RGD peptide. *ACS Omega* 2019; 4: 4584-4591.

46) Okuyama C, Nakajima K, Nakamura S, et al. The difference of risk factors predicting cardiac events in patients with chronic kidney disease between with and without diabetes. *Ann Nucl Med* 2019; 33: 532-540.

47) Shibutani T, Nakajima K, Wakabayashi H, et al. Accuracy of an artificial neural network for detecting a regional abnormality in myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med* 2019; 2: 86-92

48) Shiga H, Okuda K, Taki J, et al. Nasal thallium-201 uptake in patients with parosmia with and without hyposmia after upper respiratory tract infection. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9: 1252-1256

49) Travin MI, Matsunari I, Thomas GS, et al. How do we establish cardiac sympathetic nervous system imaging with 123I-mIBG in clinical practice? Perspectives and lessons from Japan and the US. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 1434-1451.

50) Uemura H, Uemura H, Nagamori S, et al. Three-year follow-up of a phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Int J Clin Oncol* 2019; 24: 557-566.

51) Werner RA, Wakabayashi H, Bauer J, et al. Longitudinal 18F-FDG PET imaging in a rat model of autoimmune myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 467-474.

52) Werner RA, Wakabayashi H, Chen X, et al. Ventricular distribution pattern of the novel sympathetic nerve PET radiotracer 18F-LMI1195 in rabbit hearts. *Sci Rep* 2019; 9: 17026.

53) Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, et al. Prognostic Value of Early Evaluation of Left

Ventricular Dyssynchrony After Myocardial Infarction. *Mol Imaging Biol* 2019 ;21(4):654-659.

54) Shibutani T, Nakajima K, Wakabayashi H, et al. Accuracy of an artificial neural network for detecting a regional abnormality in myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med* 2019; Feb;33(2):86-92.

55) Shibutani T, Onoguchi M, Yoneyama H, et al. Characteristics of iodine-123 IQ-SPECT/CT imaging compared with conventional SPECT/CT. *Ann Nucl Med* 2019; Feb;33(2):103-111.

56) Hiromasa T, Taki J, Wakabayashi H, et al. Serial examination of cardiac function and perfusion in growing rats using SPECT/CT for small animals. *Sci Rep* 2020;10(1):160.

57) Kayano D, Wakabayashi H, Nakajima K, et al. High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy in patients with high-risk neuroblastoma in Japan. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 397-406.

58) Nakajima K, Nakamura S, Hase H, et al. Risk stratification based on J-ACCESS risk models with myocardial perfusion imaging: Risk versus outcomes of patients with chronic kidney disease. *J Nucl Cardiol* 2020;27:41-50.

59) Nakajima K, Nakata T, Doi T, et al. Machine learning-based risk model using 123I-metaiodobenzylguanidine to differentially predict modes of cardiac death in heart failure. *J Nucl Cardiol* 2020;29:190-201

60) Nakajima K, Okuda K, Komatsu J. What does diagnostic threshold mean? Deterministic and probabilistic considerations. *J Nucl Cardiol* 2020;28(4):1702-1706

61) Nakajima K, Saito S, Yoshida S, et al. Status of nuclear cardiology in Japan 2020. *J Coronary Artery Dis* 2020; *J Coronary Artery Dis* 2020;26:82-90.

62) Nakajima K, Wakabayashi H. Value of combined perfusion and metabolic tracers versus stress-rest perfusion imaging for coronary heart disease. *J Nucl Cardiol* 2020;28(6):3081-3084

63) Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, et al. Diagnostic Use of Post-therapy 131I-Meta-Iodobenzylguanidine Scintigraphy in Consolidation Therapy for Children with High-Risk Neuroblastoma. *Diagnostics (Basel)* 2020;2;10(9):663.

64) Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, et al. High-dose 131I-mIBG as consolidation therapy in pediatric patients with relapsed neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: the Japanese experience. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 840-846.

65) Cañizares HG, Wakabayashi H, Takeda S, et al. Radiation Emission Rate of PET Acquisition in Routine Whole-Body 18F-FDG PET-CT. *Procedures. AIP Conference Proceedings* 2020;2295

66) Effendi N, Mishiro K, Shiba K, et al. Development of Radiogallium-Labeled Peptides

for Platelet-Derived Growth Factor Receptor β (PDGFR β) Imaging: Influence of Different Linkers. *Molecules* 2020;26:41.

67) Fawwaz M, Mishiro K, Nishii R, et al. Synthesis and Fundamental Evaluation of Radioiodinated Rociletinib (CO-1686) as a Probe to Lung Cancer with L858R/T790M Mutations of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). *Molecules* 2020;25(12):2914

68) Kobayashi K, Sakata Y, Miyauchi H, et al. The Diagnostic Criteria 2020 for Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy. *Ann Nucl Cardiol* 2020;6:99-104.

69) Kozaka K, Kobayashi S, Takamura H, et al. Differences in 18F-FDG Uptake and Expression of Glucose Transporter Between 2 Distinct Subtypes of Mass-Forming Intrahepatic Cholangiocarcinomas. *Clin Nucl Med* 2020;45:e267-e273.

70) Miwa D, Kitamura Y, Kozaka T, et al. (–)-o-[11C]methyl-trans-decalinvesamicol ((–)-[11C]OMDV) as a PET ligand for the vesicular acetylcholine transporter. *Synapse* 2020;00:e22176.

71) Nakata T, Takura T, Yokoi H, et al. Design of the Japanese comprehensive health-economic assessment for appropriate cardiac imaging strategy including outcome and cost-effectiveness in stable coronary artery disease Study (J-CONCIOUS). *Circulation Reports* 2020 17;2(12):759-763.

72) Ogawa K, Higashi T, Mishiro K, et al. Decreasing undesirable absorbed radiation to the intestine after administration of radium-223 dichloride for treatment of bone metastases. *Sci Rep* 2020; 10: 11917.

73) Okuda K, Nakajima K, Kitamura C, et al. Calibrated scintigraphic imaging procedures improve quantitative assessment of the cardiac sympathetic nerve activity. *Sci Rep* 2020;10:21834.

74) Okuda K, Nakajima K. Has the era of dual-gated myocardial perfusion SPECT and PET arrived? *J Nucl Cardiol* 2020;27:648-650

75) Oshima T, Nakase J, Inaki A, et al. Comparison of muscle activity, strength, and balance, before and after a 6-month training using the FIFA11+ program (part 2). *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2020; 28 :2309499019891541

76) Shiga H, Wakabayashi H, Washiyama K, et al. Thallium-201 Imaging in Intact Olfactory Sensory Neurons with Reduced Pre-Synaptic Inhibition In Vivo. *Mol Neurobiol* 2020;57:4989-4999.

77) Sugiyama M, Kinuya S, Hosoya Y, et al. 131I-MIBG therapy with WT-1 peptide for refractory neuroblastoma. *Pediatrics Int* 2020;62:746-747.

78) Taniguchi Y, Wakabayashi H, Inaki A, et al. Radiation exposure in nurses during care of 131I-MIBG therapy for pediatric patients with high-risk neuroblastoma. *Ann Nucl Med* 2020;34:441-447.

79) Yamada M, Komatsu J, Nakamura K, et al.

Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions. *J Mov Disord* 2020;13:1-10

80) Nakajima K, Nakamura S, Hase H, et al. Risk stratification based on J-ACCESS risk models with myocardial perfusion imaging: Risk versus outcomes of patients with chronic kidney disease. *J Nucl Cardiol* 2020 Feb;27(1):41-50.

81) Kato S, Inaki A, Murakami H, et al. Reliability of the muscle strength measurement and effects of the strengthening by an innovative exercise device for the abdominal trunk muscles. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2020;33(4):677-684

82) Matsubara N, Kimura G, Uemura H, et al. A randomized, double-blind, comparison of radium-223 and placebo, in combination with abiraterone acetate and prednisolone, in castration-resistant metastatic prostate cancer: subgroup analysis of Japanese patients in the ERA 223 study. *Int J Clin Oncol* 2020. 2020 Apr;25(4):720-731.

83) Yamada M, Komatsu J, Nakamura K, et al. Diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies: Updates and future directions. *J Mov Disorder* 2020 Jan;13(1):1-10.

84) Nakajima K. Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy: How to recognise a new disease entity. *Heart* 2021 Jan;107(2):93-95.

85) Shibutani T, Nakajima K, Yoneyama H, et al. The utility of heart-to-mediastinum ratio using a planar image created from IQ-SPECT with iodine-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Cardiol* 2021 Dec;28(6):2569-2577.

86) Verschure DO, Poel E, De Vincentis G, Frantellizzi V, et al. The relation between cardiac 123I-mIBG scintigraphy and functional response 1 year after CRT implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021 Jan 1;22(1):49-57.

87) Konishi T, Shibutani T, Okuda K, et al. Metal artifact reduction for improving quantitative SPECT/CT imaging. *Ann Nucl Med* 2021; 35: 291-298

88) Mori H, Taki J, Wakabayashi H, et al. Colchicine treatment early after infarction attenuates myocardial inflammatory response demonstrated by 14C-methionine imaging and subsequent ventricular remodeling by quantitative gated SPECT. *Ann Nucl Med* 2021; 35: 253-259.

89) Nakajima K. triglyceride deposit cardiomyovascularopathy: How to recognise a new disease entity. *Heart* 2021; 107: 93-95

90) Nakajima K, Mizokami A, Matsuyama H, et al. PROSTAT-BSI Investigators. Prognosis of patients with prostate cancer and bone metastasis from the Japanese Prostatic Cancer Registry of Standard Hormonal and Chemotherapy Using Bone Scan Index cohort study. *Int J Urol* 2021; 28: 955—963

91) Nakajima K, Okuda K, Komatsu J. What does diagnostic threshold mean? Deterministic and

probabilistic considerations. *J Nucl Cardiol* 2021; 28: 1702-1706.

92) Nakajima K, Okuda K, Maruyama K. Demystifying dyssynchrony for diagnosis and prognosis: Tips for measuring heterogeneous phase distribution. *J Nucl Cardiol* 2021; 28: 1064-1067.

93) Nakajima K, Wakabayashi H. Value of combined perfusion and metabolic tracers versus stress-rest perfusion imaging for coronary heart disease. *J Nucl Cardiol* 2021; 28: 3081-3084.

94) Nakajima K, Yoneyama H, Slomka P. Beware the pitfalls of beauty: High-quality myocardial images with resolution recovery. *J Nucl Cardiol* 2021; 28: 245-248

95) Qiu ZL, Saito S, Kayano D, et al. Comparison of the detecting capability between 123I-mIBG and post-therapeutic 131I-mIBG scintigraphy for curie scoring in patients with neuroblastoma after chemotherapy. *Ann Nucl Med* 2021; 35: 649-661.

96) Saito S, Nakajima K, Edenbrandt L, et al. Convolutional neural network-based automatic heart segmentation and quantitation in 123I-metaiodobenzylguanidine SPECT imaging. *EJNMMIRes* 2021; 11: 105

97) Shibutani T, Onoguchi M, Naoi Y, et al. The usefulness of SwiftScan technology for bone scintigraphy using a novel anthropomorphic phantom. *Sci Rep* 2021; 11: 2644

98) Shibutani T, Onoguchi M, Yoneyama H, et al. Performance of SwiftScan planar and single photon emission computed tomography technology using low-energy high-resolution and sensitivity collimator. *Nucl Med Commun* 2021; 42: 732-737

99) Taniguchi Y, Wakabayashi H, Yoneyama H, et al. Application of a tungsten apron for occupational radiation exposure in nursing care of children with neuroblastoma during 131I-meta-iodo- benzyl-guanidine therapy. *Sci Rep* 2021; 12: 47

100) Wakabayashi H, Taki J, Mori H, et al. Visualization of Dynamic Expression of Myocardial Sigma-1 Receptor After Myocardial Ischemia and Reperfusion Using Radioiodine-Labeled 2-[4-(2-iodophenyl)piperidino]cyclopentanol (OI5V) Imaging. *Circ J* 2021; 85: 2102-2108

101) Yoneyama H, Nakajima K, Taki J, et al. Comparison of Myocardial Ischemia Detection Between Semiconductor and Conventional Anger-type Three-detector SPECT. *Ann Nucl Cardiol* 2021; 7: 49-56.

102) Echigo I, Mishiro K, Fuchigami T, et al. Synthesis and Evaluation of a Dimeric RGD Peptide as a Preliminary Study for Radiotheranostics with Radiohalogens. *Molecules* 2021; 26: 6107.

103) Effendi N, Mishiro K, Wakabayashi H, et al. Synthesis and evaluation of radiogallium-labeled long-chain fatty acid derivatives as myocardial metabolic imaging agents. *PLoS One* 2021; 16: e0261226.

104) Fawwaz M, Mishiro K, Nishii R, et al. A Radiobrominated Tyrosine Kinase Inhibitor for EGFR with L858R/T790M Mutations in Lung Carcinoma. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14: 256.

105) Kikuchi A, Wada N, Kawakami T, et al. A myocardial extraction method using deep learning for 99mTc myocardial perfusion SPECT images: A basic study to reduce the effects of extra-myocardial activity. *Comput Biol Med* 2021; 141: 105164.

106) Kobayashi N, Takano S, Ito K, et al. Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTA0-Tyr3-octreotate in combination with amino acid solution infusion in Japanese patients with somatostatin receptor-positive, progressive neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med* 2021; 35: 1332-1341.

107) Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Radiological Scoring System for Differentiation between Enchondroma and Chondrosarcoma. *Cancers* 2021; 13: 3558.

108) Ogawa K, Echigo H, Mishiro K, et al. 68Ga- and 211At-Labeled RGD Peptides for Radiotheranostics with Multiradionuclides. *Mol Pharm* 2021; 18: 3553-3562.

109) Rambow F, Gersdorf D, Jacobi J, et al. Impact of Valve Plane Alignment on the Repeatability of Left Ventricular Ejection Fraction in ECG-gated Myocardial SPECT Using Corridor 4DM. *Ann Nucl Cardiol* 2021; 7: 27-32.

110) Satoh Y, Kawamoto M, Kubota K, et al. Clinical practice guidelines for high-resolution breast PET, 2019 edition. *Ann Nucl Med* 2021; 35: 406-414.

111) Shigeno T, Kozaka T, Kitamura Y, et al. In vitro and in vivo evaluation of [125/123 I]-2-[4-(2-iodophenyl)piperidino]cyclopentanol([125/123 I]-OI5V) as a potential sigma-1 receptor ligand for SPECT. *Ann Nucl Med* 2021; 35: 167-175.

112) Takata Y, Nakase J, Inaki A, et al. Skeletal muscle metabolism on whole-body positron emission tomography during pitching. *J Int Soc Sports Nutr* 2021; 18: 21.

113) Uemura H, Masumori N, Takahashi S, et al. Real-world safety and effectiveness of radium-223 in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastasis: exploratory analysis, based on the results of post-marketing surveillance, according to prior chemotherapy status and in patients without concomitant use of second-generation androgen-receptor axis-targeted agents. *Int J Clin Oncol* 2021; 26: 753-763.

114) Verschure DO, Nakajima K, Verberne HJ. 123I-mIBG in the risk stratification of sudden cardiac death in chronic heart failure. *Nucl Cardiol* 2021; 19: 567-585.

115) Verschure DO, Poel E, De Vincentis G, et al. The relation between cardiac 123I-mIBG scintigraphy and functional response 1 year after CRT implantation.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2021; 22: 49-57.

116) Watabe T, Hosono M, Kinuya S, et al. Manual on the proper use of sodium astatide ([211At]NaAt) injections in clinical trials for targeted alpha therapy (1st edition). Ann Nucl Med 2021; 35: 753-766.

117) Nakajima K, Okuda K, Komatsu J. What does diagnostic threshold mean? Deterministic and probabilistic considerations. J Nucl Cardiol 2021 Aug;28(4):1702-1706.

118) Nakajima K, Okuda K, Maruyama K. Demystifying dyssynchrony for diagnosis and prognosis: Tips for measuring heterogeneous phase distribution. J Nucl Cardiol 2021. Jun;28(3):1064-1067.

119) Nakajima K, Yoneyama H, Slomka P. Beware the pitfalls of beauty: High-quality myocardial images with resolution recovery. J Nucl Cardiol 2021;28(1):245-248.

120) Okuda K, Nakajima K. What does entropy reveal in phase analysis of myocardial perfusion SPECT? J Nucl Cardiol 2021 Feb;28(1):172-174.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	15 (1)	0 (0)	15 (1)
2019年	0 (0)	9 (0)	1 (0)	10 (0)
2020年	0 (0)	13 (3)	1 (1)	14 (4)
2021年	0 (0)	13 (1)	3 (0)	16 (1)
計	0 (0)	50 (5)	5 (1)	55 (6)

- 稲木杏吏, 若林大志, 萱野大樹, 他, 治療用放射性医薬品 ¹³¹I-MIBG を投与された患者の退出に係る放射線防護上の検討. 核医学 2021; 58: 59-66.
- 萱野大樹. Theranostics の研究開発と臨床応用への展望. INNERVISION 2021; 36: 25-28.
- 森 博史, 稲木杏吏, 萱野大樹, 他, 全国アンケートを用いた RI 内用療法 (核医学治療) 見送り症例の実態調査報告. 核医学 2020;57:39-46.
- 絹谷清剛, 第3章 甲状腺疾患 バセドウ病 甲状腺シンチグラフィ・放射性ヨウ素摂取率 破壊甲状腺炎 甲状腺シンチグラフィ Plummer 病 甲状腺シンチグラフィ, 第5章 副腎および関連疾患 褐色細胞腫 MIBG シンチグラフィ. 内分泌画像検査・診断マニュアル 監修 平田結喜緒, 診断と治療社 (東京) 2020; 第3章 83-85,92-93,96-97 第5章 193-195.
- 若林大志, 稲木杏吏, 萱野大樹, 他, 特集 褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018. 内分泌・糖尿病・代謝内科 2018; 47:1-7

主催学会

- 核医学カンファレンス, 2018年5月, 2018年12月, 2019年5月, 2019年12月, 2020年12月, 2021年12月, 絹谷清剛
- 北陸循環器核医学研究会, 2018年2月, 2018年7月, 2019年2月, 2019年8月, 2020年2月, 2021年8月, 絹谷清剛
- 第15回小動物インビボイメージング研究会, 2019年7月, 絹谷清剛

研究誌の発行

絹谷清剛

Annals of Nuclear Medicine (Editorial board)

Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology (Editorial board)

Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals (Editorial Board)

日本内分泌・甲状腺外科学会誌 (編集委員)

若林大志

Radiopharmacy and Radiochemistry (Review Editor)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	18 (0)	9 (4)	57 (0)	24 (3)	108 (7)
2019年	9 (0)	3 (1)	40 (0)	15 (3)	67 (4)
2020年	9 (0)	2 (2)	34 (0)	9 (3)	54 (5)
2021年	16 (0)	5 (3)	52 (0)	19 (12)	92 (15)
計	52 (0)	19 (10)	183 (0)	67 (21)	321 (31)

共同研究

- 金沢医科大学 耳鼻咽喉科・放射線科: 嗅覚障害の Tl-201 SPECT/MRI による定量化, 治療効果判定, 治療効果予測の研究 若林大志
- 日本国内多施設共同研究: 甲状腺癌アイソトープ内用療法症例の登録調査 萱野大樹
- 金沢大学整形外科主体の多施設共同研究「びまん型腱滑膜巨細胞腫 (色素性絨毛結節性滑膜炎) 及び根治切除不能な限局型腱滑膜巨細胞腫 (腱鞘巨細胞腫) 患者に対するザルトプロフェンのプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 (第II相試験)」, 萱野大樹

科学研究費

- 科学研究費助成事業（基盤研究 A）絹谷清剛（代表）
「進行消化器癌に対する α 線核種内照射療法による治療戦略の確立」2018 年（継続）
- 科学研究費助成事業（若手研究 B）萱野大樹（代表）
「甲状腺分化癌における新規分子標的薬の超早期適応決定」2018 年（継続）
- 科学研究費助成事業（基盤研究 C）若林大志（代表）
「新規 PET トレーサ F18-FDS を用いた腎 PET 画像診断法の確立」2018 年（継続）
- 科学研究費助成事業（基盤研究 C）萱野大樹（代表）
「分化型甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法の長早期治療効果予測」2019 年（新規）
- 科学研究費助成事業（基盤研究 B）絹谷清剛（代表）
「高リスク化学療法不応性神経芽腫に対する新治療戦略の開発」2019 年（新規）
- 科学研究費助成事業（基盤研究 C）若林大志（代表）
「新規 PET トレーサ F18-FDS を用いた腎 PET 画像診断法の確立」2019 年（継続）
- 科学研究費助成事業（基盤研究 C）萱野大樹（代表）
「分化型甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法の長早期治療効果予測」2020 年（継続）
- 科学研究費助成事業（基盤研究 B）絹谷清剛（代表）
「高リスク化学療法不応性神経芽腫に対する新治療戦略の開発」2020 年（新規）
- 科学研究費助成事業（基盤研究 C）若林大志（代表）
「フローサイトメトリーを用いた I-131 MIBG 治療後骨髄抑制予測法の確立」2020 年（新規）
- 科学研究費助成事業（基盤研究 C）稲木杏吏（代表）
「悪性腫瘍におけるテロメア伸長及び放射線内照射治療への影響に関する研究」2020 年（新規）
- 科学研究費助成事業（基盤研究 C）萱野大樹（代表）
「分化型甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法の長早期治療効果予測」2021 年（継続）
- 科学研究費補助金（若手研究）廣正智（代表）
「分子標的薬併用による甲状腺癌内用療法不応性患者に対する次世代治療戦略の検証」2021 年（新規）
- 科学研究費助成事業（基盤研究 B）絹谷清剛（代表）
「高リスク化学療法不応性神経芽腫に対する新治療戦略の開発」2021 年（新規）

- 科学研究費助成事業（基盤研究 C）若林大志（代表）
「フローサイトメトリーを用いた I-131 MIBG 治療後骨髄抑制予測法の確立」2021 年（継続）
- 科学研究費助成事業（基盤研究 C）稲木杏吏（代表）
「悪性腫瘍におけるテロメア伸長及び放射線内照射治療への影響に関する研究」2021 年（継続）

その他

受託研究・助成金など

- 2016-2020 年 パーキンソン症候群におけるドパミントランスポーターイメージング製剤イオフルパンの診断精度に関する研究 絹谷清剛
- 2017-2018 年 難治性神経芽腫に対する I-131 MIBG 内照射療法の開発 金沢大学附属病院臨床研究等にかかる公募研究 シーズ研究 若林大志
- 2018-2020 年 ^{99m}Tc -HMDP を用いて SPECT 撮像した骨 SPECT 画像を、GI-BONE で処理した場合の定量指標の精度を評価する 萱野大樹
- 2019-2023 年 初発高リスク群神経芽腫に対する I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG) を用いた内照射療法 稲木杏吏
- 2021-2022 年 核医学画像解析ソフトウェア VSBONE BSI における乳がん教師データ作成の検討 稲木杏吏
- 2020-2022 年 核医学診断薬 ^{68}Ga -PSMA-11 の日本人における臨床応用の研究 稲木杏吏
- 2020-2022 年 核医学画像の人工知能による自動診断法の開発 齊藤晋太郎

学術賞

- 第13回久田賞 (Annals of Nuclear Medicine 論文賞) 金賞 2021 年
「High-dose ^{131}I -metaiodobenzylguanidine therapy in patients with high-risk neuroblastoma in Japan」
- M.Iio, MD Best Abstract Award, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2019 (米国)

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

皮膚分子病態学

Molecular Pathology of Skin

沿革

皮膚科学教室は1913年（大正2年）に初代土肥章司教授により皮膚病花柳病学教室として開設された。教室の名称は1923年（大正12年）に皮膚科性病科学講座,1930年（昭和5年）には皮膚科泌尿器科学教室と改称され、第5代川村太郎教授在任中の1955年（昭和30年）に泌尿器科学講座が分離し、皮膚科学講座となった。その後、皮膚科学講座は福代良一、廣根孝衛両教授が主宰され、現在の竹原和彦教授に引き継がれている。2001年（平成13年）金沢大学大学院医学研究科、循環医科学専攻、血管分子科学、血管新生・結合組織代謝学、皮膚分子病態学となり、現在に至る。

教育

医学博士課程：皮膚分子病態学特論、膠原病学、皮膚病学特論、皮膚腫瘍学、皮膚免疫学を担当している。専攻共通科目として、所属の大学院生を日本皮膚科学会地方会に参加、発表させ、また国際学会への参加（最低1回は筆頭演者として発表）にて幅広い研究の視野獲得を行う。研究分野開設科目（12単位）では博士論文の研究指導のほか、毎週火曜日の夕方に皮膚科クリニカルカンファレンスとして、臨床、病理組織、症例について検討会を開催している。さらに毎月第3火曜日には研究カンファレンス、第4火曜日には抄読会を行い、現在の研究の進行状況や新しい論文の紹介などを大学院生を中心に研究者各自が発表し討論を行う。

医学類：医学部4年の臨床講義と5年のBSLを担当。BSLでは症例の皮疹、写真やスライドを用いた皮膚疾患の臨床写真、皮膚の病理標本を数多く見ることができるよう工夫をしている。

研究

1) 自己免疫疾患の病態解明

膠原病に共通する特徴として、自己抗体の産生がほとんどの疾患や症例にみられます。その自己抗体の意義はいまだ不明ですが、自己抗体の出現は症状の出現に先行してみられること、自己抗体は臨床症状とよく相関することから、その産生機序と病態には深い関わりがあると考えられます。自己抗体はB細胞から産生され、以前はB細胞は単に抗体を産生するだけの細胞と考えられていました。しかし、近年B細胞は抗体産生以外にも、抗原提示、T細胞の活性化や分化の制御、サイトカインの産生など多彩な機能を持つ免疫担当細胞であることがわかってきました。また、最近のトピックスとして、B細胞の中には自己免疫が炎症を抑制するサブセット“制御性B細胞”も存在することがわかってきました。これまでに、全身性強皮症のB細胞ではCD19などのシグナル制御分子の発現が上昇していること、B細胞のホメオスタシスに異常がみられること、強皮症の動物モデルであるタイトスキマウスではB細胞が活性化しており、B細胞を抗体治療により消去すると皮膚硬化や自己抗体産生が抑制されることなどを明らかにしてきました。さらに、制御性B細胞の存在やその作用に関して研究成果を報告しています。

2) 自己抗体の解析

膠原病の自己抗体の解析では、免疫沈降法による疾患特異自己抗体の検出を20年ほど前より行っており、その成果として、悪性腫瘍を合併する皮膚筋炎に検出される抗TIF1抗体を発見し、さらに抗体によるサブセット分類の実現などを介して皮膚筋炎の診断技術の向上に尽力してきました。さらに、急速進行性間質性肺炎を高率に合併する抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎において、同抗体価が病勢の指標として有用であることを明らかにしております。このように、自己抗体の解析を通して実臨床に役立つ研究を数多く行っております。

3) 全身性強皮症の臨床研究

全身性強皮症は不均一性の強い疾患であり、皮膚硬化や臓器病変、予後は症例ごとに大きく異なるため、臨床症状と相関する指標の確立が求められている。これまで、全身性強皮症では種々の自己抗体が検出さ

れ、臨床症状と相関することが知られているが、抗体ごとの特徴は人種差が大きいことも知られている。そこで、金沢大学皮膚科を受診した全身性強皮症患者を抗核抗体ごとに分類し、その臨床的特徴を検討したところ、抗核抗体ごとに分類することは臨床症状や予後を推測するのに有用であることを報告した。また、血管病変の評価方法として毛細血管顕微鏡（キャピラリースコープ）の有用性について検討し報告した。さらに、新しい治療法の開発に向けても精力的に臨床研究を行っている。

研究のキーワード：全身性強皮症，皮膚筋炎，自己免疫，自己抗体，制御性B細胞

診療 外来：午前中の皮膚科一般外来に加え、午後を中心に膠原病，アレルギー，皮膚腫瘍，乾癬，レーザーの計5つの専門外来を開設している。1日患者数は約110人（2021年4月平均）。北陸の中核診療機関としての役割を果たしつつ、特に膠原病，アトピー性皮膚炎，悪性黒色腫に関しては北陸以外からも多数受診しており，全国の中心的医療機関となっている。また，2014年度より形成外科専門医2名が加わり，形成外科診療を行っており，2017年度より形成外科が，標榜診療科として独立しました。
病棟：皮膚科23床，形成外科5床あり，約半数が膠原病関連，残りが腫瘍関連，アトピー性皮膚炎，乾癬，水疱症などの炎症性皮膚疾患である。火曜日午前に教授回診，午後より症例検討会，木曜午後に病棟カンファレンスを行っている。

*

教員リスト

教授：松下 貴史
 准教授：濱口 儒人
 講師：小室 明人，前田進太郎
 助教：伊川 友香，大石 京介，井川 祐一
 沼田 夏希
 特任助教：澤田 香織

大学院学生数

医学博士課程：8名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	10 (0)
2019年	19 (5)
2020年	19 (2)
2021年	12 (5)
計	60 (12)

1) Hamaguchi Y, Takehara K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis : News and perspectives. J Scleroderma Relat Disord 2018;3: 201-213.
 2) Kimura H, Inami M, Hamaguchi Y, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis due to shrimp associated with 43 kDa, a new antigen. J Dermatol 2018;45: 366-367.
 3) Luong VH, Chino T, Oyama N, et al. Blockade of TGF-β/Smad signaling by the small compound HPH-15 ameliorates experimental skin fibrosis. Arthritis Res Ther 2018;20:46.
 4) Matsushita T, Kobayashi T, Mizumaki K, et al. BAFF inhibition attenuates fibrosis in scleroderma by modulating the regulatory and effector B cell balance. Sci Adv 2018;4: eaas9944.
 5) Mizushima I, Yamada K, Harada K, et al.

Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. Mod Rheumatol 2018;28: 293-299.
 6) Mugii N, Hamaguchi Y, Maddali-Bongi S. Clinical significance and usefulness of rehabilitation for systemic sclerosis. J Scleroderma Relat Disord 2018;3: 71-80.
 7) Oishi K, Kitano T, Mizumaki K. Angiosarcoma-related pneumothorax treated with intrapleural paclitaxel administration and pleurodesis with OK-432. Eur J Dermatol 2018;28: 520-521.
 8) Oishi K, Matsushita T, Takehara K, et al. Increased interleukin-9 levels in sera, muscle and skin of patients with dermatomyositis. J Dermatol 2018;45: 1023-1025.
 9) Okiyama N, Asano Y, Hamaguchi Y, et al. Impact of a new simplified disability scoring system for adult patients with localized scleroderma. J Dermatol 2018;45: 431-435.
 10) Watanabe S, Saeki K, Waseda Y, et al. Lung cancer in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: clinical features and impact on outcomes. J Thorac Dis 2018;10: 799-807.
 11) Hamaguchi Y, Kuwana M, Takehara K. Performance evaluation of a line blot assay system for detection of anti-PM-Scl antibody in Japanese patients with systemic sclerosis. Int J Rheum Dis 2019;22: 1746-1751.
 12) Horii M, Kobayashi T, Maeda S, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with radiation recall dermatitis in a patient treated with immune checkpoint inhibitor. J Dermatol 2019;46: e434-e436.
 13) Kano M, Kobayashi T, Date M, et al. Attenuation of murine sclerodermatous models by the selective S1P 1 receptor modulator cenerimod.

Sci Rep 2019;9: 658.

14) Kobayashi T, Oishi K, Okamura A, et al. Regulatory B1a Cells Suppress Melanoma Tumor Immunity via IL-10 Production and Inhibiting T Helper Type 1 Cytokine Production in Tumor-Infiltrating CD8 + T Cells. *J Invest Dermatol* 2019;139: 1535-1544.

15) Luong VH, Utsunomiya A, Chino T, et al. Inhibition of the Progression of Skin Inflammation, Fibrosis, and Vascular Injury by Blockade of the CX3 CL1/CX3 CR1 Pathway in Experimental Mouse Models of Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71: 1923-1934.

16) Matsushita T. Regulatory and effector B cells: Friends or foes?. *J Dermatol Sci* 2019;93: 2-7.

17) Matsushita T, Kobayashi T, Kano M, et al. Elevated serum B-cell activating factor levels in patients with dermatomyositis: Association with interstitial lung disease. *J Dermatol* 2019;46: 1190-1196.

18) Matsushita T, Takehara K. Soluble CD163 is a potential biomarker in systemic sclerosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2019;19: 197-199.

19) Miyoshi S, Matsumoto T, Kidani T, et al. Progressive Aortic Calcification as a Complication of Dermatomyositis. *Circ J* 2019;83: 1972.

20) Mizumaki K, Maeda S, Ikawa Y, et al. A case of dermatomyositis with the anti-signal recognition particle antibody that was successfully treated with prednisolone and intravenous immunoglobulin therapy. *J Dermatol* 2019;46: e251-e253.

21) Mugii N, Matsushita T, Oohata S, et al. Long-term follow-up of finger passive range of motion in Japanese systemic sclerosis patients treated with self-administered stretching. *Mod Rheumatol* 2019;29: 484-490.

22) Nakao M, Okamura A, Mizuno T, et al. Human case of subcutaneous nodule because of a novel genetic variation of *Dirofilaria* sp. *J Dermatol* 2019;46: 914-916.

23) Nguyen VTH, Matsushita T, Zhao C, et al. CD22 and CD72 cooperatively contribute to the development of the reverse Arthus reaction model. *J Dermatol Sci* 2019;95: 36-43.

24) Ochi M, Toyama T, Ando M, et al. A case of secondary IgA nephropathy accompanied by psoriasis treated with secukinumab. *CEN Case Rep* 2019;8: 200-204.

25) Okiyama N, Yamaguchi Y, Kodera M, et al. Distinct Histopathologic Patterns of Finger Eruptions in Dermatomyositis Based on Myositis-Specific Autoantibody Profiles. *JAMA Dermatol* 2019;155: 1080-1082.

26) Shimizu K, Matsushita T, Takehara K, et al. A case of juvenile localized scleroderma with anti-topoisomerase I antibody. *Eur J Dermatol* 2019;29: 443-444.

27) Ueda-Hayakawa I, Hamaguchi Y, Okiyama N, et al. Autoantibody to transcriptional intermediary factor-1 β as a myositis-specific antibody: clinical correlation with clinically amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis with mild myopathy. *Br J Dermatol* 2019;180: 881-887.

28) Yagi-Numata N, Matsushita T, Takehara K, et al. Increased expression levels of Fc γ RIIB on naïve and double-negative memory B cells in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37: 23-31.

29) Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, et al. Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. *Sci Rep* 2019;9: 16366.

30) Aozasa N, Miyazaki M, Hayakawa J, et al. Case of systemic sclerosis with multiple primary malignancies in whom anti-RNA polymerase III antibody was detected by immunoprecipitation. *J Dermatol* 2020;47: e269-e270.

31) Furukawa H, Oka S, Kawasaki A, et al. Human leukocyte antigen in Japanese patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Mod Rheumatol* 2020;30: 696-702.

32) Fushida N, Kobayashi T, Oishi K, et al. A case of anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis with improvement of clinical symptoms and disappearance of autoantibody after resection of uterine cancer. *Eur J Dermatol* 2020;30: 612-613.

33) Hamaguchi Y, Kuwana M, Takehara K. Performance evaluation of a commercial line blot assay system for detection of myositis- and systemic sclerosis-related autoantibodies. *Clin Rheumatol* 2020;39: 3489-3497.

34) Ito M, Moriya C, Matsuyama K, et al. A Case of Dermatomyositis Coexisting with Both Anti-Mi-2 and Anti-NXP-2 Antibodies. *Case Rep Dermatol* 2020;12: 92-97.

35) Kitano T, Nakao M, Oishi K, et al. A case of lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in advanced-stage mycosis fungoides. *Eur J Dermatol* 2020;30: 606-608.

36) Miyake M, Matsushita T, Takehara K, et al. Clinical features of Japanese systemic sclerosis (SSc) patients negative for SSc-related autoantibodies: A single-center retrospective study. *Int J Rheum Dis* 2020;23: 1219-1225.

37) Mugii N, Someya F, Noto S, et al. Availability of EuroQol-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L) as health-related QOL assessment for Japanese systemic sclerosis patients. *Mod Rheumatol* 2020;30: 681-686.

38) Nakamura M, Magara T, Nojiri Y, et al. Increased programmed death ligand-1 expression in metastatic Merkel cell carcinoma associates with better prognosis. *J Dermatol Sci* 2020;97: 165-167.

39) Nakamura M, Nagase K, Yoshimitsu M, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase correlates with

tumor immune activity and programmed death ligand-1 expression in Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2020;8: e001679.

40) Nomura Y, Ueda-Hayakawa I, Yamazaki F, et al. A case of anti-RuvBL1/2 antibody-positive systemic sclerosis overlapping with myositis. *Eur J Dermatol* 2020;30: 52-53.

41) Okamura A, Matsushita T, Komuro A, et al. Adipose-derived stromal/stem cells successfully attenuate the fibrosis of scleroderma mouse models. *Int J Rheum Dis* 2020;23: 216-225.

42) Sakamoto J, Shigehara K, Shimizu K, et al. Human papillomavirus 16-positive penile Bowen's disease involving the distal urethra: A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2020;8: 1-4.

43) Shimizu K, Kobayashi T, Kano M, et al. Anti-transcriptional intermediary factor 1- γ antibody as a biomarker in patients with dermatomyositis. *J Dermatol* 2020;47: 64-68.

44) Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, et al. Periorbital Edema as the Initial Sign of Juvenile Dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 2020;26: e61.

45) Takezaki D, Onishi S, Hamaguchi Y, et al. Myositis-specific Autoantibodies Reacting to Both Tiflgamma and Mi-2 in a Patient with Juvenile Dermatomyositis. *Acta Derm Venereol* 2020;100: adv00238.

46) Yamamoto T, Ito T, Asano Y, et al. Characteristics of Japanese patients with eosinophilic fasciitis: A brief multicenter study. *J Dermatol* 2020;47: 1391-1394.

47) Yamashita K, Kawasaki A, Matsushita T, et al. Association of functional (GA)n microsatellite polymorphism in the FLII gene with susceptibility to human systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59: 3553-3562.

48) Zhao C, Matsushita T, Ha Nguyen VT, et al. CD22 and CD72 contribute to the development of scleroderma in a murine model. *J Dermatol Sci* 2020; 97: 66-76.

49) Aung WW, Wang C, Xibei J, et al. Immunomodulating role of the JAKs inhibitor tofacitinib in a mouse model of bleomycin-induced scleroderma. *J Dermatol Sci* 2021;101: 174-184.

50) Hamaguchi Y, Mugii N, Matsushita T, et al. Long-term changes in nail fold capillary abnormalities and serum fibroblast growth factor 23 levels in dermatomyositis patients with anti-melanoma differentiating antigen 5 antibody. *J Dermatol* 2021;48: 106-109.

51) Horii M, Matsushita T. Regulatory B cells and T cell Regulation in Cancer. *J Mol Biol* 2021;433: 166685.

52) Kobayashi T, Matsumoto S, Shimizu K, et al. Discrepancy in responses to dabrafenib plus trametinib combination therapy in intracranial and extracranial metastases in melanoma patients. *J Dermatol* 2021;48: e82-e83.

53) Komura K, Ichimura Y, Okiyama N, et al. Augmented interferon I signaling in a patient with COVID toes. *J Dermatol* 2021;48: e242-e243.

54) Kuwana M, Hasegawa M, Fukue R, et al. Initial predictors of skin thickness progression in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results from a multicentre prospective cohort in Japan. *Mod Rheumatol* 2021;31: 386-393.

55) Kuwana M, Ogura T, Makino S, et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Mod Rheumatol* 2021;31: 141-150.

56) Mizumaki K, Horii M, Kano M, et al. Suppression of IL-23-mediated psoriasis-like inflammation by regulatory B cells. *Sci Rep* 2021;11: 2106.

57) Oishi K, Shimizu K, Takehara K, et al. A case of anti-OJ antibody-positive polymyositis with marked muscle involvement and interstitial lung disease. *J Cutan Immunol Allergy* 2021;4: 13-16.

58) Sawada K, Hamaguchi Y, Mizumaki K, et al. A role for Fc γ RIIB in the development of murine bleomycin-induced fibrosis. *J Dermatol Sci* 2021;104: 201-209.

59) Sawada K, Sawada T, Kobayashi T, et al. A Case of anti-BP230 Antibody-Positive Bullous Pemphigoid Receiving DPP-4 Inhibitor. *Immunol Med* 2021;44: 53-55.

60) Utsunomiya A, Hasegawa M, Oyama N, et al. Clinical Course of Japanese Patients With Early Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *Mod Rheumatol* 2021;31: 162-170.

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	6 (0)	2 (0)	5 (2)	13 (2)
2019年	15 (0)	7 (0)	6 (1)	28 (1)
2020年	6 (0)	3 (0)	3 (0)	12 (0)
2021年	6 (0)	7 (0)	2 (0)	15 (0)
計	33 (0)	19 (0)	16 (3)	68 (3)

- 大石京介 湿疹が治らない. 診断と治療, 107: 138-140, 2019年
- 濱口儒人 自己抗体からみた小児皮膚筋炎. 皮膚病診療, 43: 190-195, 2021年
- 松下貴史 臨床講義 皮膚筋炎. 皮膚臨床, 63: 1501-1507, 2021年
- 松下貴史 全身性強皮症におけるB細胞の役割. 西日本皮膚科, 83: 397-401, 2021年
- 松下貴史 SLEの最新治療. 日臨皮会誌, 38: 854-857, 2021年

学会の主催

- 2018年1月13日 厚生労働省「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究」研究班2017年度班会議・第21回強皮症研究会議（代表世話人 竹原和彦）
- 2019年1月26日 平成30年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究」研究班・平成30年度日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「全身性強皮症に対する新規低分子化合物の有効性に関する研究」研究班・第22回強皮症研究会議（代表世話人 竹原和彦）
- 2020年3月14日 強皮症・膠原病国際シンポジウム2020（会長 竹原和彦）

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	6 (1)	4 (0)	32 (8)	42 (9)
2019年	0 (0)	2 (0)	5 (0)	30 (9)	37 (9)
2020年	0 (0)	2 (0)	8 (0)	23 (7)	33 (7)
2021年	0 (0)	0 (0)	7 (0)	21 (6)	28 (6)
計	0 (0)	10 (1)	24 (0)	106 (30)	140 (31)

共同研究

- 2017年 アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
「S1P1 選択的受容体作動薬 ACT-334441 の作用の検討」

科学研究費

- 2018年（平成30年度）
- 平成30年度科学研究費補助金 基盤研究C 代表 濱口儒人（新規）
「免疫沈降法による膠原病患者血清中の自己抗体の

- 同定と臨床的特徴の検討」
- 平成30年度科学研究費補助金 基盤研究C 代表 松下貴史（継続）
「強皮症モデルマウスにおけるサイトカイン産生B細胞の役割」
- 平成30年度科学研究費補助金 基盤研究C 代表 竹原和彦（継続）
「全身性強皮症における Effector B細胞の役割についての検討」
- 平成30年度科学研究費補助金 若手研究B 前田進太郎（新規）
「皮膚虚血再灌流障害モデルにおけるサイトカインの役割の研究」
- 平成30年度科学研究費補助金 若手研究B 小林忠弘（新規）
「腫瘍免疫における制御性B細胞の役割および作用機序についての解析」
- 平成30年度科学研究費補助金 若手研究B 八木夏希（継続）
「皮膚筋炎における Fc γ R II B の役割について検討」
- 平成30年度科学研究費補助金 若手研究B 藤木明子（継続）
「膠原病で検出された160kDa タンパクに対する自己抗体の抗原解析」
- 平成30年度厚生労働科学研究費補助金分担研究者：竹原和彦（継続）
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業」尹班
- 平成30年度厚生労働科学研究委託費分担研究者：竹原和彦（継続）
「強皮症の病態解明および革新的医薬品開発の研究班」尹班

2019年（平成31年令和1年度）

- 平成31年度科学研究費補助金 基盤研究C 代表 松下貴史（新規）
「サイトカイン産生B細胞の制御による強皮症の新規治療法の開発」
- 平成31年度科学研究費補助金 基盤研究C 代表 竹原和彦（継続）
「全身性強皮症における Effector B細胞の役割についての検討」
- 平成31年度科学研究費補助金 基盤研究C 代表 濱口儒人（継続）
「免疫沈降法による膠原病患者血清中の自己抗体の同定と臨床的特徴の検討」
- 平成31年度科学研究費補助金 若手研究B 水牧貴恵（新規）
「乾癬の病態における制御性B細胞の役割の解明」
- 平成31年度科学研究費補助金 若手研究B 大石京介（新規）
「多発性筋炎モデルマウスに対する Selectin 阻害剤の治療効果の検討」
- 平成31年度科学研究費補助金 若手研究B 澤田香織（新規）

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 「強皮症線維化モデルマウスにおける Fc γ レセプター IIB の役割の検討」
- 平成 31 年度科学研究費補助金 若手研究 B 前田進太郎 (継続)
「皮膚虚血再灌流障害モデルにおけるサイトカインの役割の研究」
 - 平成 31 年度科学研究費補助金 若手研究 B 小林忠弘 (継続)
「腫瘍免疫における制御性 B 細胞の役割および作用機序についての解析」
 - 平成 31 年度厚生労働科学研究費補助金分担研究者：竹原和彦 (継続)
難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)：「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業」尹班
 - 平成 31 年度厚生労働科学研究委託費分担研究者：竹原和彦 (継続)
「強皮症の病態解明および革新的医薬品開発の研究班」尹班

2020 年 (令和 2 年度)

- 令和 2 年度科学研究費補助金 基盤研究 C 代表 松下貴史 (継続)
「サイトカイン産生 B 細胞の制御による強皮症の新規治療法の開発」
- 令和 2 年度科学研究費補助金 基盤研究 C 代表 濱口儒人 (継続)
「免疫沈降法による膠原病患者血清中の自己抗体の同定と臨床的特徴の検討」
- 令和 2 年度科学研究費補助金 若手研究 B 加納美優 (新規)
「乾癬における S1P シグナルを標的とした新規治療法の開発」
- 令和 2 年度科学研究費補助金 若手研究 B 小林忠弘 (継続)
「腫瘍免疫における制御性 B 細胞の役割および作用機序についての解析」
- 令和 2 年度科学研究費補助金 若手研究 B 水牧貴恵 (継続)
「乾癬の病態における制御性 B 細胞の役割の解明」
- 令和 2 年度科学研究費補助金 若手研究 B 大石京介 (継続)
「多発性筋炎モデルマウスに対する Selectin 阻害剤の治療効果の検討」
- 令和 2 年度科学研究費補助金 若手研究 B 澤田香織 (継続)
「強皮症線維化モデルマウスにおける Fc γ レセプター IIB の役割の検討」
- 令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金分担研究者：濱口儒人 (新規)
難治性疾患等政策研究事業「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究」研究班 藤本班

2021 年 (令和 3 年度)

- 令和 3 年度科学研究費補助金 基盤研究 C 代表 濱口儒人 (新規)
「サイトカイン産生 B 細胞の制御による強皮症の新規治療法の開発」
- 令和 3 年度科学研究費補助金 基盤研究 C 代表 小林忠弘 (新規)
「全身性強皮症における TLR7 および TLR9 の役割についての解析」
- 令和 3 年度科学研究費補助金 基盤研究 C 代表 松下貴史 (継続)
「サイトカイン産生 B 細胞の制御による強皮症の新規治療法の開発」
- 令和 3 年度科学研究費補助金 若手研究 B 水牧貴恵 (継続)
「乾癬の病態における制御性 B 細胞の役割の解明」
- 令和 3 年度科学研究費補助金 若手研究 B 加納美優 (継続)
「乾癬における S1P シグナルを標的とした新規治療法の開発」
- 令和 3 年度厚生労働科学研究費補助金分担研究者：濱口儒人 (継続)
難治性疾患等政策研究事業「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究」研究班 藤本班

その他

- 平成 30 年度日本皮膚科学会皮膚医学研究基金 松下貴史
「IL-6 産生 Effector B 細胞を標的とした全身性強皮症の新規治療法の開発」
- 平成 31 年度マルホ・高木皮膚科学振興財団第 3 回高木賞 松下貴史
「全身性強皮症における B 細胞を標的とした新規治療法の開発」
- 平成 31 年度リディアオリリー記念ピアス皮膚科学振興財団助成 松下貴史
「抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎における BAFF ならびに B 細胞の役割の検討」
- 令和 2 年度日本皮膚科学会炎症性皮膚疾患研究費 松下貴史
「炎症性皮膚疾患における制御性 B 細胞の役割の解明」
- 令和 2 年度ガルデルマ・マルホ研究賞 (基礎研究論文賞)
「Regulatory B1a Cells Suppress Melanoma Tumor Immunity via IL-10 Production and Inhibiting T Helper Type 1 Cytokine Production in Tumor-Infiltrating CD8 + T Cells.」

金沢大学大学院医薬保健研究域外科系・医学専攻

心臓血管外科学

Cardiovascular Surgery

沿革 1883（明治16）年に金沢医学校の初代外科医長に木村孝蔵教授が任命され、一等教諭として本学の外科、当講座を開設した。1899（明治32）年、外科は二部に分かれ第一部長 木村孝蔵、第二部長 下平用彩となり、1902（明治35）年、下平用彩が教授、第一部長に就任した。

1923（大正12）年に金沢医科大学が発足するとともに現在のような講座制がとられ、1925（大正14）年、石川昇が教授として赴任した。この時代にはっきりした形で第一外科となり、近代外科学教室としての体制と内容とを具えての活動が開始された。1938（昭和13）年、桂重次が教授として赴任。1941（昭和16）年、久留勝が教授として赴任し、中枢神経系の外科、癌の外科治療が盛んとなった。

1949（昭和24）年には金沢大学医学部外科学第一講座となった。1954（昭和29）年、卜部美代志が赴任し、心臓外科、呼吸器外科の基礎が築かれた。1966（昭和41）年には当教室の脳神経外科班が担当していた脳神経外科診療科が講座となり、1965（昭和40）年に開設された麻酔科学講座には当教室から初代教授を輩出した。

1973（昭和48）年、岩喬が教授として赴任すると、心臓外科、呼吸器外科、消化器外科、血管外科の診察、研究が飛躍的に進歩した。1991（平成3）年には渡辺洋宇が、2000（平成12）年には渡邊剛が教授に就任した。

2001（平成13）年、名称も金沢大学大学院医学系研究科・循環医科学専攻・血管病態制御学大講座・心肺病態制御学講座となった。同時に附属病院での名称を心肺・総合外科とし、2008（平成20）年附属病院の臓器別診療開始に伴い、心臓血管外科、呼吸器外科、内分泌・総合外科の外来診療部門を担当するようになった。

2005年10月から2007年9月まで石川県からの寄附講座として、地域医療学講座が開設され、当教室が担当した。さらに2010年8月には能登地区の医師不足対策として、石川県の寄附講座「地域医療心肺・総合外科学講座」が設置され、輪島地区を中心に能登の医療改善に貢献した。

2015（平成27）年、現教授 竹村博文が第10代教授に就任。同時に附属病院での名称を先進総合外科とした。

2020（令和2）年4月、外科再編により、先進総合外科学は心臓血管外科学となり、呼吸器外科学が新設された。心臓血管外科学は教授の竹村博文が、呼吸器外科学は准教授の松本 勲が主任指導教員となった。

教育 **医学博士課程**：専攻共通科目は所属の院生を外科系学会の全国学会や地方会などに参加させ、研究内容を発表させている。研究分野解説科目（特論）として、「心肺病態制御学特論」、「心臓血管・呼吸器外科画像診断特論」を担当している。「心肺病態制御学特論」の主題として、先天性心疾患から冠動脈疾患、弁膜症、不整脈等の循環器系疾患について、内科的診断から外科的治療まで系統的に講義し、総合的知識を教育している。また、博士論文の研究指導のほか、毎週2回、約1時間の教室全体の勉強会を行っている。内容は、心臓血管外科学の最新英文論文の抄読会や、研究者、院生各自が最近の研究成果を報告し、全員で検討を加えるリサーチカンファレンスである。

修士課程：外科学概論では、外科診療に必要な局所解剖、生理、病理を解説し、さらに最前線の臨床の現場を通して外科学、麻酔・蘇生学の一般知識を習得させるとともに研究方法を習得させている。当教室では、「心臓外科の歴史」「冠動脈外科概論」「弁膜症外科概論」の講義を担当しており、心臓血管外科に関する臨床外科学を概説している。

医学類：4年次前期から後期後半まで、臨床医学として「循環器」の講義を担当している。4年次後期から5年次前半まで、コア・ローテーションとして「外科学臨床実習」を担当し講義と実習を行っている。6年次前期には、「応用臨床実習」を担当し、実際の臨床を体験してもらい、医療技術を身につけられるよう講義と実習を行っている。

研究

心臓血管外科学の幅広い領域で、低侵襲手術開発に関する研究などの研究を行っている。また、他領域（医学、工学ほか）、他施設、企業との共同研究も盛んに行っている。

心臓外科では、心臓外科手術における低侵襲手術開発に関する研究、冠動脈バイパス手術（CABG）における移植グラフトに関する研究、心臓移植における新しい心臓保存法の研究、冠動脈末梢側吻合における流体力学的解析に関する研究、などを行っている。心臓外科手術における低侵襲手術開発に関する研究では、僧帽弁形成術における新しい人工腱索縫着法の基礎研究や、内視鏡下直線的内胸動脈剥離法に関する基礎的研究、IABPを使用することでより簡便化を図った能動的冠還流装置（CAPS）の基礎的研究、自動吻合器によるASD閉鎖術の基礎的研究が行われた。CABGにおける移植グラフトに関する研究では、移植グラフトに与える各種血管弛緩剤の影響を解明し、Rho-kinase inhibitorを用いたグラフト血管弛緩法の有用性を証明した。心臓移植における新しい心臓保存法の研究では、Cell Alive System(CAS)冷却システムによる微弱電磁場下における0℃以下、長期心保存の研究を行ってきた。さらに不凍タンパクを加えた保存の研究を行っている。また、血管分子生理学講座との共同研究では、発単一細胞レベルで発現遺伝子を網羅的に解析する“シングルセルRNA シークエンシング（scRNA-seq）などの血管解析を駆使し、血管病変部位の血管内細胞機能の変容の解明を行っている。血管外科では、最先端医療であるステントグラフト挿入術に関連する研究として、大動脈緊急症に対するステントグラフト内挿術のデータ解析やステントグラフト内挿術後のendoleakに関する研究が行われた。また動脈瘤診断における新しい脈波解析に関する研究、血管外科におけるロボット支援システムの導入に関する研究などが行われた。

研究内容のキーワード：虚血性心疾患、弁膜症、人工血管、ステントグラフト、心筋保護

診療

心臓血管外科は成人心臓外科、小児心臓外科、血管外科からなり、年間400例を超える手術を行っている。

心臓外科部門では、心疾患、弁膜症、小児先天性心疾患、不整脈など幅広い領域を診療対象としている。低心機能、腎不全、脳血管障害など多くの合併症を抱えたハイリスク症例に対しても良好な成績を達成しており、特に虚血性心疾患においては、世界でも屈指の手術成績をあげている。心臓疾患に対する低侵襲手術の面では他に類を見ない高い技術を誇り世界をリードしている。CABGのほぼ全例で人工心肺を使用せず心拍動下の手術を行っている。本邦に先駆けロボット手術支援システムを用いた先進的心臓手術にも取り組んでいる。

血管外科部門では動静脈、リンパ系の全疾患を対象に診療している。従来の手術に加え、放射線科との連携により interventional radiology を積極的に取り入れ、低侵襲治療（手術）を行っている。本邦に先駆け大動脈瘤に対して血管内ステントグラフト治療を開始し、待機症例・緊急症例ともに良好な成績を達成している。

2004（平成16）年より立ち上げられた北陸ハートセンターの外科部門として、循環器内科との緊密な連携のもと24時間体制で外科的治療を行っている。2020年より新生児期から小児期全般の先天性心疾患と成人先天性心疾患の診療を開始。動脈管開存症、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、ファロー四徴症、大動脈縮窄や単心室などの多様な疾患に対して、外科治療を行っている。内科や小児科と連携しながら、長期予後やライフイベントについて十分な検討を行い、必要に応じ外科治療を行う。

*

教員リスト

教授：竹村 博文
 特任教授：村田 明（ハートセンター）
 講師：飯野 賢治
 助教：山本 宜孝、上田 秀保
 特任助教：山田有希子（ハートセンター）

大学院学生数

医学博士課程：7人

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	17（2）
2019年	16（2）
2020年	15（7）
2021年	12（5）
計	60（16）

- 1) Tamura Y, Tada H, Kato H, et al. Huge Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Occupying the Right Ventricle. *Circ J*. 2018 Apr 25;82(5):1469-1470
- 2) Hayashi K, Kotake M, Hada M, et al. Laparoscopic versus Open stoma creation: A retrospective analysis. *J Anus Rectum Colon*. 2018 May 25;1(3):84-88.
- 3) Matsumoto I, Iino K, Takemura H. Supercharged free omental flap plompage for empyema in a patient with an artificial pericardium. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Jun 1;26(6):1046-1048.
- 4) Tanaka Y, Yoshimuta T, Kimura K, et al. Clinical characteristics of spontaneous isolated visceral artery dissection. *J Vasc Surg*. 2018 Apr;67(4):1127-1133
- 5) Goten C, Murai H, Takashima SI, et al. Occult constrictive pericardial disease emerging 40 years after chest radiation therapy: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 May 31;18(1):107
- 6) Tanaka Y, Tada H, Takeda Y, et al. Spontaneous Isolated Superior Mesenteric Artery Dissection Requiring Emergent Surgery. *Intern Med*. 2018;57(18):2681-2684
- 7) Ishida N, Shimabukuro K, Yamaguchi S, et al. Surgical repair of partial anomalous pulmonary venous return with intact atrial septum in a 65-year-old woman: a case report. *J Med Case Rep*. 2018 Nov 24;12(1):350
- 8) Iino K, Yamamoto Y, Ueda H, Takemura H. Beating aortic valve replacement surgery as an alternative to transcatheter aortic valve implantation in a patient with severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *J Cardiothorac Surg*. 2018 Dec 27;13(1):132
- 9) Matsumoto I, Oda M, Ikeda H, et al. The changes underwent by free fat pads used for pulmonary air leakage repair. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Feb;67(2):266-269
- 10) Kitamura H, Takemura H, Minamoto T. Tumor p16INK4 gene expression and prognosis in colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2019 Feb;41(2):1367-1376
- 11) Tamura M, Matsumoto I, Tanaka Y, et al. Comparison Between Stereotactic Radiotherapy and Sublobar Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2019 May;107(5):1544-1550
- 12) Iino K, Yamamoto Y, No H, Takemura H, et al. Destructive aortic root endocarditis involving pulmonary valve with aorto-right ventricular fistula. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Jul 1;29(1):161
- 13) Kimura K, Kimura T, Ishihara M, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2019 Apr 25;83(5):1085-1196
- 14) Tamura Y, Nomura A, Yoshida S, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment score as a possible predictor for in-hospital adverse events in infective endocarditis. *Acute Med Surg*. 2019 Feb 19;6(2):138-144.
- 15) Nakagawa T, Mori M, Tada H, et al. Unusual Aorto-mitral Discontinuity Caused by Infective Endocarditis. *Intern Med*. 2019 Aug 15;58(16):2373-2376.
- 16) Yamamoto Y, Kimura K, Takago S, et al. Aneurysm resection interposed with a spiral saphenous vein graft in a patient with a popliteal venous aneurysm with thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019 Nov;7(6):898-901
- 17) Tamura M, Matsumoto I, Tanaka Y, et al. Prognostic factor and treatment strategy for clinical N1 non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Mar;68(3):261-265
- 18) Takemura H. What Is the Rationale for Utilizing Bilateral Internal Thoracic Arteries in Concomitant Cardiac Operations? *Circ J*. 2019 Nov 25;83(12):2416-2417
- 19) Furutani Y, Hiranuma C, Hattori M, et al. A case of portal venous gas after obstructive transverse colon cancer surgery. *Surg Case Rep*. 2019 Nov 8;5(1):175
- 20) Tsuji T, Saito H, Hayashi, et al. T-drain esophagostomy under thoracoscopy for intrathoracic esophagogastric anastomotic leakage following esophagectomy for esophagogastric junction cancer: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020;73:79-83.
- 21) Tsuji T, Inaki N. Eosinophil granuloma due to parasite treated by laparoscopic and endoscopic cooperative surgery: a case report. *Surg Case Rep*. 2020 Jan 10;6(1):15.
- 22) Yusuke Tanaka, Isao Matsumoto, Munehisa Takata, et al. Vitamin B2 lung-marking method using black light irradiation. *J Thorac Dis*. 2020 Mar;12(3):651-658
- 23) Hideki Moriyama, Mari Shimada, Shuhei Yoshida, et al. Reoperation with laparoscopic mesh repair for recurrent lumbar hernia due to iliac crest bone harvest. *Asian J Endosc Surg*. 2020 Mar 23
- 24) Kouichi Misaki, Takehiro Uno, Iku Nambu, et al. Asymptomatic carotid intraplaque hemorrhage is associated with a high risk of cerebral infarction and death after cardiovascular surgery. *J Neurol Sci*. 2020 May 15;412:116801.
- 25) Masaya Tamura, Isao Matsumoto, Daisuke Saito, et al. Dynamic chest radiography: Novel and less-invasive imaging approach for preoperative assessments of pleural invasion and adhesion. *Radiol Case Rep*. 2020 Apr 6;15(6):702-704
- 26) Seiichi Kakegawa, Isao Matsumoto, Masaya Tamura, et al. Semi-comprehensive analysis of gene amplification in thymic malignant tumors using multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization. *Int J Clin Exp*

Pathol. 2020 May 1;13(5):1035-1044

27) Tsuji T, Saito H, Hayashi K, et al. Giant esophageal diverticulum with stenosis treated with mediastinoscopic esophagectomy: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;72:477-481.

28) Shintaro Takago, Hiroki Kato, Yoshitaka Yamamoto, et al. Thoracic endovascular aortic repair for an ascending aortic pseudoaneurysm. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2020 Jul;28(6):330-332

29) Masaya Tamura, Isao Matsumoto, Daisuke Saito, et al. Case report: uniportal video-assisted thoracoscopic resection of a solitary fibrous tumor preoperatively predicted visceral pleura origin using dynamic chest radiography. *J Cardiothorac Surg.* 2020 Jul 8;15(1):166

30) Nishikawa T, Tada H, Nakagawa-Kamiya T, et al. A case with familial hypercholesterolemia complicated with severe systemic atherosclerosis intensively treated for more than 30 years. *J Cardiol Cases.* 2020 Jun 30;22(5):216-220

31) Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, et al. Adventitial matrix metalloproteinase production and distribution of immunoglobulin G4-related abdominal aortic aneurysms. *JVS Vasc Sci.* 2020 Jul 16;1:151-165.

32) Iino K, Takago S, Saito N, et al. Total arch replacement and frozen elephant trunk for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Nov 24;S0022-5223(20)33094-4

33) Tanaka N, Waseda R, Saito D, et al. A novel fluorescent lung-marking technique using the photodynamic diagnosis endoscope system and vitamin B2. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020 Dec 7;31(6):853-859

34) S Takago, I Matsumoto, H Kato, et al. Hypothermic preservation of rat hearts using antifreeze glycoprotein. *Physiol Res.* 2020 Dec 22;69(6):1029-1038.

35) Furutani Y, Ishiguro K, Tokuraku M, et al. A case of non-occlusive mesenteric ischaemia caused by pelvic fracture due to fall trauma. *Surg Case Rep.* 2020 Dec 9;6(1):314.

36) Moriyama H, Kimura K, Takago S, et al. Aortoduodenal Fistula After Endovascular Aortic Repair for an Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm: A Case Report. *Vasc Endovascular Surg.* 2021 Jan;55(1):95-99.

37) Takago S, Iino K, Yamamoto Y, et al. Cardiac haemangioma treated with surgical resection involving reconstruction of the right ventricle. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021 Jan 1;32(1):153-155

38) Nakagawa-Kamiya T, Mori M, Ohira M, et al. Intimal Sarcoma: An Extremely Rare Case of a Left Atrial Tumor with Partial Obstruction of the Mitral Orifice. *CASE (Phila).* 2021 Feb 5;5(2):93-96.

39) Tsuji T, Nishimura A, Tawara H, et al. Unusual case of cavitory lung metastasis of esophageal cancer: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Mar;80:105662.

40) Takago S, Iino K, Saito N, et al. Partial aortic root remodeling for chronic aortic dissection with coronary intimal tear. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Apr;69(4):744-747

41) T Tsuji, T Isobe, Y Seto, et al. Effects of creating a jejunal pouch on postoperative quality of life after total gastrectomy: A cross-sectional study. *Ann Gastroenterol Surg.* doi.org.10.1002/ags3.12497 ,2021

42) Tsuji T, Maeda Y, Kita K, et al. FOXO3 is a latent tumor suppressor for FOXO3-positive and cytoplasmic-type gastric cancer cells. *Oncogene.* 2021 Apr;40(17):3072-3086

43) Saito D, Matsumoto I, Waseda R, et al. A method to identify pulmonary intersegmental planes with intravenous vitamin B 2 injection. *Surg Today.* 2021 May;51(5):836-843

44) Doden K, Inaki N, Tsuji T. Experimental evaluation of the fineness of needle forceps: advantages other than minimal access. *Surg Today.* 2021 Jul;51(7):1220-1226.

45) Doden K, Inaki N, Tsuji T, et al. Needle device-assisted single-incision laparoscopic gastrectomy for early gastric cancer: A propensity score-matched analysis. *Asian J Endosc Surg.* 2021 Jul;14(3):511-519.

46) Yamamoto D, Sakimura Y, Kitamura H, et al. Standardization of laparoscopic reversal of the Hartmann procedure: A single-center report. *Asian J Endosc Surg.* 2021 Jul;14(3):653-657.

47) H Takemura, Should We Use Bilateral Internal Thoracic Artery for Patients on Hemodialysis? *Circ J.* 2021 Oct 25;85(11):2011-2013

48) Kotake M, Bando H, Kaneko M, et al. Thymidylate synthase locus LOH in combination with genotype has prognostic and predictive significance in colorectal cancer. *Mol Clin Oncol.* 2021 Nov;15(5):235.

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	2 (0)	0 (0)	11 (9)	13 (9)
2019年	0 (0)	4 (0)	10 (8)	14 (8)
2020年	0 (0)	6 (0)	8 (3)	14 (3)
2020年	1 (0)	0 (0)	4 (1)	5 (1)
計	3 (0)	10 (0)	33 (21)	46 (21)

総説

- 1) 飯野賢治, 竹村博文 冠動脈分野の2018年の進歩: 日本心臓血管外科学会雑誌 48(6):445-447, 2019
- 2) 飯野賢治 A型急性大動脈解離に対するFrozen elephant trunkを用いた弓部大動脈置換術, 金沢大学十全医学会雑誌 130(2):45-50, 2021

著書

- 1) 心臓血管外科手術エクセレンスシリーズ第3巻『冠動脈疾患の手術』「Conversionの回避: コツと落とし穴」竹村博文 中山書店 2020年3月
- 2) 『心臓血管外科エキスパートが分析する“術中危機的状況”〜ピットフォールとリカバリー〜』Ⅱ. 冠動脈トラブル 竹村博文 南江堂 2020年11月
- 3) 『胸部外科』「ハイリスク胸部外科手術」「低肺機能合併症例と周術期管理」竹村博文 南江堂 73巻9月増刊号

原著

- 1) 鷹合真太郎, 加藤寛城, 上田秀保, 野宏成, 山本宜孝, 飯野賢治, 木村圭一, 竹村博文 オープンステントグラフトで右鎖骨下動脈起始異常を処理し得た弓部大動脈置換術の2例, 日本心臓血管外科学会雑誌 48(3):210-214, 2019
- 2) 鷹合真太郎, 加藤寛城, 上田秀保, 野宏成, 山本宜孝, 飯野賢治, 木村圭一, 竹村博文 Kommerell 憩室に合併した左鎖骨下動脈嚢状瘤に対して瘤内コイル塞栓術を施行した1例 胸部外科 72(12), 1019-1022, 2019
- 3) 上田秀保, 矢野啓太, 今枝佑輔, 内田亘, 阪本瞬介, 末永啓人, 野田美香, 小山明男 心臓血管外科基本手技 14. 腋窩動脈・鎖骨下動脈アプローチ 日本心臓血管外科学会雑誌 2019年 48巻6号
- 4) 鷹合真太郎, 加藤寛城, 齋藤直毅, 上田秀保, 飯野賢治, 木村圭一, 竹村博文 心タンポナーデを合併した冠動脈瘤破裂の1治験例 日本心臓血管外科学会雑誌 49(3):110-113, 2020
- 5) 鷹合真太郎, 加藤寛城, 齋藤直毅, 上田秀保, 飯野賢治, 木村圭一, 竹村博文 高度大動脈弁狭窄症と部分肺静脈還流異常症を合併したTurner症候群の1治験例 日本心臓血管外科学会雑誌 49(3):102-105, 2020

主催学会

- 1) 第24回日本冠動脈外科学会学術大会 2019年7月11日(木), 12日(金) 竹村博文
- 2) 日本循環器学会第154回東海・第139回北陸合同地方会 2019年10月19日(土), 20日(日) 竹村博文

研究誌の発行

○北陸外科学会雑誌 発行, 竹村博文ほか(編集委員)

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	9 (2)	0 (0)	104 (62)	113 (64)
2019年	0 (0)	13 (10)	0 (0)	74 (46)	87 (56)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	67 (27)	67 (27)
2021年	0 (0)	9 (0)	0 (0)	45 (22)	54 (22)
計	0 (0)	31 (12)	0 (0)	290 (157)	321 (169)

科学研究費

2018年

- 1) 基盤研究C新規(平成30-32年度)「内胸動脈周囲組織がグラフト血管内皮機能に与える影響に関する研究」飯野賢治
- 2) 若手研究 新規(平成30-32年度)「変動磁場冷却保存装置による大動物の零度以下心臓保存法の研究」加藤寛城
- 3) 基盤研究C継続(平成28-30年度)「悪性胸膜中皮腫に対する新規強磁性体温熱療法とmTOR阻害剤の併用療法の開発」田村昌也
- 4) 基盤研究C継続(平成29-31年度)「微弱磁場冷却装置を使用した新しい移植腎保存法の基礎的研究」木村圭一
- 5) 若手研究B継続(平成29-31年度)「自己の腹膜を利用した腹膜メッシュによる消化管再建の基礎的研究」森山秀樹

2019年

- 1) 基盤研究C新規(令和1-3年度)「低線量X線動画イメージングによる新しい肺機能診断法の創出と臨床応用」田村昌也
- 2) 若手研究 新規(令和1-2年度)「ブタモデルにおけるビタミンB2ワンショット肺マーキング法の確立」齋藤大輔
- 3) 若手研究 新規(令和1-2年度)「微弱電磁場と不凍糖タンパク質を用いた低温心臓保存法」鷹合真太郎
- 4) 若手研究 新規(令和1-2年度)「グラファイトシートを弁尖に用いた大動脈弁再建術に関する基礎研究」山本宜孝(金沢大学協力研究員)

2020年

- 1) 基盤研究C新規(令和2-4年度)「大動脈解離に対する腹部分枝再建可能なre-entry閉鎖用ステントグラフトの開発」木村圭一

2021年

- 1) 基盤研究C新規(令和3-5年度)「大伏在静脈周囲組織がグラフト血管内皮機能に与える影響に関する研究」飯野賢治
- 2) 基盤研究C新規(令和3-5年度)「グルタールアルデヒド固定処理自家心膜導管を用いた生体内組織再生誘導型気管再建」吉田周平

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

呼吸器外科学

Thoracic Surgery

沿革 1883（明治16）年に金沢医学校の初代外科医長に木村孝蔵教授が任命され、一等教諭として本学の外科講座を開設した。1899（明治32）年、外科は二部に分かれ第一部長 木村孝蔵、第二部長 下平用彩となり、1902（明治35）年、下平用彩が教授、第一部長に就任した。

1923（大正12）年に金沢医科大学が発足するとともに現在のような講座制がとられ、1925（大正14）年、石川昇が教授として赴任した。石川は肺結核に対して積極的に外科療法を導入し、本邦最初の胸郭成形術を行った。この時代に胸部外科を含めた近代外科学教室としての体制と内容を具えての活動が開始された。1938（昭和13）年、桂重次が教授として赴任、1941（昭和16）年、久留勝が教授として赴任し、癌の外科治療、中枢神経系の外科が盛んとなった。

1949（昭和24）年に金沢大学医学部外科学第一講座となり、1954（昭和29）年、卜部美代志が教授として赴任した。卜部は結核研究所臨床部教授も併任し、肺結核に対する肺切除を中心とした外科的治療を北陸に普及させた。この時代に呼吸器外科、心臓血管外科の基礎が築かれた。

1973（昭和48）年、岩喬が教授として赴任すると、心臓外科、呼吸器外科、消化器外科、血管外科の診療、研究が飛躍的に進歩した。1991（平成3）年には渡邊洋宇が教授に就任し呼吸器外科学を大いに発展させた。渡邊は肺癌の外科治療において気管支形成術、拡大リンパ節郭清、拡大合併切除の手術術式を開発した。また、肺癌治療において、本学で開発された溶連菌製剤（OK-432）を用いた免疫療法、自己リンパ球を用いる養子免疫療法の研究を推進した。

2000（平成12）年には渡邊剛が教授に赴任し、2001（平成13）年、名称も金沢大学大学院医学系研究科・循環医学専攻・血管病態制御学大講座・心肺病態制御学講座となった。同時に附属病院での名称を心肺・総合外科とし、2008（平成20）年附属病院の臓器別診療開始に伴い、心臓血管外科、呼吸器外科、内分泌・総合外科の外来診療部門を担当するようになった。

2015（平成27）年、竹村博文が教授に就任し、名称を金沢大学医薬保健研究域医学系・先進総合外科学とした。

2020（令和2）年、本学の外科学再編に伴い、旧外科学第一講座、旧外科学第二講座が呼吸器外科学、心臓血管外科学、消化管外科学／乳腺外科学、肝胆膵・移植外科学／小児外科学の4講座となり、同時に附属病院も6診療科となった。2023（令和5）年、松本勲が呼吸器外科学教室の初代主任教授に就任し現在に至っている。

教育 **医学博士課程** 心肺病態制御学特論および呼吸器外科特論の講義を担当している。研究主題として、臓器移植・再建・再生、低侵襲治療、胸部悪性腫瘍制御、および新しい手術治療法・検査法の開発を中心とした世界に先駆けた研究を行っている。呼吸器疾患については、肺癌など胸部悪性腫瘍の発生、診断、治療の総合的知識を身につけるよう講義を行っている。臓器移植については呼吸器のみならず心肺移植に関する講義や研究指導を行っている。

また、博士論文の研究指導のほか、毎週2回、教室全体の勉強会を行っている。内容は、呼吸器外科領域の最新英文論文の抄読会や、研究者、院生の最近の研究成果を報告し全員で検討を加えるリサーチカンファレンスである。所属の院生は研究成果を外科系学会の全国学会や地方会などで発表し、論文化している。

修士課程 外科学概論では、外科診療に必要な局所解剖、生理、病理を解説し、さらに最前線の臨床の現場を通して外科学の一般知識を習得するよう指導している。当教室では、「肺癌外科治療概論」「縦隔腫瘍概論」の講義を担当しており、呼吸器外科、胸部外科に関する臨床外科学を概説している。

医学類 3年次から「呼吸器学：呼吸器の外科診療1,2」,「腫瘍学：呼吸器外科学 胸部腫瘍（肺、縦隔）」の講義を担当している。内容は呼吸器外科学の総論と各論、さらには腫瘍学について講義を行っている。4年次から「外科学臨床実習」を担当し講義と実習を行っている。4年次から5年次まで必修臨床実習として

コア・ローテーション, サブ・スペシャリティローテーションを, 5年次から6年次前期までに選択臨床実習(インターンシップ)を担当し, 実際の臨床を体験してもらい, 医療技術を身につけられるよう講義と実習を行っている。

研究 臓器移植・再建・再生, 低侵襲治療, 胸部悪性腫瘍制御, および新しい手術治療法・検査法の開発, を中心とした研究を行っている。また, 他領域(医学, 工学ほか), 他施設, 企業との共同研究も盛んに行っている。

最近では, 臓器移植・再建・再生分野では, グルタルアルデヒド固定を行った自己心膜による気管・気管支再建が可能であることを証明した。これを応用し, グルタルアルデヒド処理を行った自己心膜で作成した導管に生体内組織を誘導し気管再建を行う研究を行っている。また, 不凍タンパクを用いた臓器保存の研究も進めてきた。低侵襲治療分野では, 蛍光物質であるビタミンB2を用いた, 肺区域同定法, 肺マーキング法, 気管支創傷治癒評価法の開発を行っている。胸部悪性腫瘍制御分野では, 肺癌, 胸腺上皮性腫瘍, 悪性胸膜中皮腫などの悪性腫瘍進展のメカニズムの解明, 新規治療法の開発, 予後因子の探索に関して腫瘍内科, 呼吸器内科と連携し研究を進めている。新しい検査法開発分野では, 近距離無線通信を応用した肺腫瘍切除マージン画像化システムの開発を行い, 保健学科と連携しX線動画装置を用いて呼吸器外科領域における各種病態の低侵襲評価法を開発し臨床応用している。

その他にも, 多くの化学療法や手術法の多施設共同または自施設での臨床試験を行い, 臨床腫瘍学の領域に貢献している。

研究内容のキーワード: 臓器移植・再建・再生, 低侵襲治療, 胸部悪性腫瘍制御, 新しい手術治療法・検査法の開発

診療 **呼吸器外科** 呼吸器外科では肺癌(原発性, 転移性)を中心に, 呼吸器外科疾患全般(気胸, 縦隔腫瘍, 漏斗胸手術など)を対象に年間300例程度の手術を行い, 北陸随一の手術件数を有するとともに良好な手術成績をあげている。教室で推進してきた低侵襲手術の開発・工夫は着実に発展しており, 各疾患の手術で内視鏡手術を追求し, 単孔式胸腔鏡手術やロボット支援下手術を積極的に取り入れている。一方, 椎骨合併切除や大動脈合併切除など拡大手術の開発も他科と連携し推進している。とくに肺癌治療においては呼吸器(腫瘍)内科, 放射線科, 病理部, 理学療法部などの部門と連携し, 化学療法や放射線療法を含めた集学的治療を行い, 疾患に合わせた最高水準の適切な治療を提供している。また, 中心型早期肺癌に対しては, 手術治療の他に, 内視鏡的レーザー治療, 光線力学療法(Photo Dynamic Therapy)による治療も行っており良好な治療成績をあげている。さらに, 気道狭窄に対しては症例に応じて内視鏡的レーザー治療, ステント治療を行っている。気管支鏡検査でも北陸随一の検査数を誇り, 苦痛のほとんどない気管支鏡検査を実践している。

*

教員リスト

教授: 松本 勲 (2023.1.1 ~)
 助教: 吉田 周平, 田中 伸廣, 齋藤 大輔
 高山 哲也

大学院学生数

医学博士課程: 5人

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	2 (0)
2019年	5 (0)
2020年	10 (3)
2021年	5 (1)
計	22 (4)

1. Matsumoto I, Iino K, Takemura H. Supercharged free omental flap plompage for empyema in a patient with an artificial pericardium. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018; 26 (6): 1046-1048.
2. Oishi K, Kitano T, Mizumaki K, et al. Angiosarcoma-related pneumothorax treated with intrapleural paclitaxel administration and pleurodesis with OK-432. *Eur J Dermatol.* 2018; 28 (4): 520-1.
3. Matsumoto I, Oda M, Ikeda H, et al. The changes underwent by free fat pads used for pulmonary air leakage repair. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 67 (2): 266-9.
4. Tamura M, Matsumoto I, Tanaka Y, et al. Comparison Between Stereotactic Radiotherapy and

Sublobar Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2019; 107 (5): 1544-50.

5. Waseda R, Matsumoto I, Tatsuzawa Y, et al. Successful Surgical Fixation Using Bio-Absorbable Plates for Frail Chest in a Severe Osteoporotic Octogenarian. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 25 (6): 336-9.

6. Taniguchi H, Yamada T, Wang R, et al. AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 259.

7. Kita K, Fukuda K, Takahashi H, et al. Patient-derived xenograft models of non-small cell lung cancer for evaluating targeted drug sensitivity and resistance. *Cancer Sci.* 2019; 110 (10): 3215-24.

8. Takago S, Matsumoto I, Kato H, et al. Hypothermic preservation of rat hearts using antifreeze glycoprotein. *Physiol Res.* 2020; 69 (6): 1029-38.

9. Tanaka Y, Matsumoto I, Takata M, et al. Vitamin B2 lung-marking method using black light irradiation. *J Thorac Dis.* 2020; 12 (3): 651-8.

10. Tamura M, Matsumoto I, Tanaka Y, et al. Prognostic factor and treatment strategy for clinical N1 non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 68 (3): 261-5.

11. Kakegawa S, Matsumoto I, Tamura M, et al. Semi-comprehensive analysis of gene amplification in thymic malignant tumors using multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020; 13 (5): 1035-44.

12. Tamura M, Matsumoto I, Saito D, et al. Dynamic chest radiography: Novel and less-invasive imaging approach for preoperative assessments of pleural invasion and adhesion. *Radiol Case Rep.* 2020; 15 (6): 702-4.

13. Tanaka R, Matsumoto I, Tamura M, et al. Comparison of dynamic flat-panel detector-based chest radiography with nuclear medicine ventilation-perfusion imaging for the evaluation of pulmonary function: A clinical validation study. *Med Phys.* 2020; 47 (10): 4800-9.

14. Tamura M, Matsumoto I, Saito D, et al. Case report: uniportal video-assisted thoracoscopic resection of a solitary fibrous tumor preoperatively predicted visceral pleura origin using dynamic chest radiography. *J Cardiothorac Surg.* 2020; 15 (1): 166.

15. Tanaka N, Waseda R, Saito D, et al. A novel fluorescent lung-marking technique using the photodynamic diagnosis endoscope system and vitamin B2. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020; 31 (6): 853-9.

16. Wang R, Yamada T, Kita K, et al. Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing EGFR mutated lung cancer. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 4607.

17. Ohkura N, Kasahara K, Watanabe S, et al. Dynamic-Ventilatory Digital Radiography in Air Flow Limitation: A Change in Lung Area Reflects Air Trapping. *Respiration.* 2020; 99 (5): 382-8.

18. Tanaka R, Matsumoto I, Tamura M, et al. Dynamic chest radiography: clinical validation of ventilation and perfusion metrics derived from changes in radiographic lung density compared to nuclear medicine imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2021; 11 (9): 4016-27.

19. Saito D, Matsumoto I, Waseda R, et al. A method to identify pulmonary intersegmental planes with intravenous vitamin B2 injection. *Surg Today.* 2021; 51 (5): 836-43.

20. Ohkura N, Tanaka R, Watanabe S, et al. Chest Dynamic-Ventilatory Digital Radiography in Chronic Obstructive or Restrictive Lung Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16: 1393-1399.

21. Tanaka R, Samei E, Segars WP, et al. Assessment of pleural invasion and adhesion of lung tumors with dynamic chest radiography: A virtual clinical imaging study. *Med Phys.* 2021; 48 (4): 1616-23.

22. Tamura M, Matsumoto I, Tanaka Y, et al. Predicting recurrence of non-small cell lung cancer based on mean computed tomography value. *J Cardiothorac Surg.* 2021; 16 (1): 128.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
2019年	0 (0)	0 (0)	3 (1)	3 (1)
2020年	0 (0)	2 (0)	3 (1)	5 (1)
2021年	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
計	0 (0)	2 (0)	10 (4)	12 (4)

【総説】

1. 田中利恵, 笠原寿郎, 松本 勲, 真田 茂. X線動画像イメージングによる肺機能評価と多元計算解剖

学の展開. *MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY.* 38巻4号, 169-174, 2020

2. 田中利恵, 笠原寿郎, 大倉徳幸, 松本 勲, 田村昌也, 高田宗尚, 井上 大, 出雲崎晃, 堀井純清, 松浦幸広, 真田 茂. 呼吸器診断のパラダイムシフト: 胸部 X線動態撮影の現状と将来展望. *放射線技術学会雑誌.* 77巻11号, Page1279-1287, 2020

【原著】

1. 高田宗尚, 松本 勲, 田中雄亮, 齋藤大輔, 吉田周平, 懸川誠一, 田村昌也, 竹村博文. 食道亜全摘術後に生じた胃管気管瘻に対し, 有茎肋間筋弁による気管修復術が有効であった1例. *気管支.* 40巻5

号, Page443-448, 2018

2. 田中雄亮, 松本 勲, 齋藤大輔, 吉田周平, 高田宗尚, 田村昌也, 竹村博文. 脊椎・心血管疾患を合併する Marfan 症候群患者における漏斗胸の手術. 胸部外科. 73 巻 3 号, Page163-168, 2020
3. 吉田周平, 松本 勲, 田中雄亮, 齋藤大輔, 高田宗尚, 田村昌也, 竹村博文. 気管狭窄に対するステント留置時におけるチューブエクステンジャを用いた高頻度ジェット換気法が有効であった 2 例. 気管支学. 42 巻 5 号, Page380-385, 2020

研究誌の発行

○北陸外科学会雑誌 発行, 松本 勲 (編集委員)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018 年	0 (0)	0 (0)	2 (0)	44 (19)	46 (19)
2019 年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	39 (16)	39 (16)
2020 年	0 (0)	2 (0)	1 (0)	45 (14)	48 (14)
2021 年	0 (0)	0 (0)	4 (0)	39 (16)	43 (16)
計	0 (0)	2 (0)	7 (0)	167 (65)	176 (65)

科学研究費

1. 2018-2020 年度科学研究費補助金・基盤研究 (C), 「呼吸器外科におけるビタミン B2 に特化した蛍光ナビゲーションシステムの開発・検証」4,420 千円 (代表者: 早稲田龍一, 分担者: 松本 勲, 齋藤大輔, 森山 茂章)
2. 2019-2021 年度科学研究費補助金・若手研究, 「気管再建におけるグルタールアルデヒド固定処理心膜の自家・同種移植の基礎的研究」4,290 千円 (代表者: 吉田周平)
3. 2019-2021 年度科学研究費補助金・若手研究, 「ブタモデルにおけるビタミン B2 ワンショット肺マーキング法の確立」3,770 千円 (代表者: 齋藤大輔)
4. 2019-2021 年度科学研究費補助金・基盤研究 (C), 「低線量 X 線動画イメージングによる新しい肺機能診断法の創出と臨床応用」3,770 千円 (代表者: 田村昌也, 分担者: 松本 勲, 笠原寿郎, 田中理恵, 真田茂, 竹村博文)
5. 2021-2023 年度科学研究費補助金・基盤研究 (C), 「グルタールアルデヒド固定処理自家心膜導管を用いた生体内組織再生誘導型気管再建」4,160 千円 (代表者: 吉田周平, 研究分担者: 正津正利, 香川博之, 松本 勲)
6. 2021-2025 年度科学研究費補助金・基盤研究 (B), 「深層学習による画像情報を主軸にした包括的な肺機能診断法の確立」17,030 千円 (代表者: 田中利恵, 研究分担者: 笠原寿郎, 松本 勲, 井上 大, 大倉徳幸)

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

消化管外科学／乳腺外科学

Gastrointestinal Surgery/Breast Surgery

沿革 当教室は、泉伍朗先生が1922（大正11）年11月に九州大学より金沢医学専門学校教授に就任し、1923（大正12）年4月に金沢医科大学が発足するとともに現在のような講座制がとられたところを源流とする。1928（昭和3）年6月には北海道大学から熊埜御堂進先生が二代教授に就任し、1949（昭和24）年5月より金沢大学医学部外科学第二講座となった。1959（昭和34）年5月には京都大学から本庄一夫先生が三代教授に就任し、1962（昭和37）年に本邦初の肝門部胆管癌切除を行った。さらに、胆癌葉の門脈を結紮することで、結紮葉は萎縮し癌のない葉は肥大するという理論に基づき切除不能肝癌に対する門脈枝結紮術を開発した。1965（昭和40）年8月から水上哲次先生が金沢大学結核研究所附属病院長を経て四代教授に就任し、1974（昭和49）年4月には当教室から宮崎逸夫先生が五代教授に昇任した。宮崎外科時代には診療、研究面において各臓器別の分担責任者が決め、各分野で活発な活動が行われた。宮崎教授自身は消化器外科の中でも特に胆道、膵臓を専門分野とし、これらの分野で多くの業績を残した。1997（平成9）年7月には当教室助教授の三輪晃一先生が六代教授に昇任し、胃癌におけるセンチネルリンパ節理論に基づく縮小手術を開発するにとどまらず、教室の念願であった生体肝移植を成功させ、さらに胸腔鏡下食道手術などの新しい手術手技の導入や、上腸間膜動脈門脈合切（幽門温存）膵頭十二指腸切除術の開発など多くの業績をあげた。2001（平成13）年4月に大学院部局化に伴い教室名が、がん医科学専攻がん局所制御学講座に変更となった。2006（平成18）年4月には太田哲生先生が当教室助教授より七代教授に昇任し、それまで培った高難度肝胆膵外科手術手技を無輸血にて行うまでに技術レベルを高めるとともに、癌の浸潤・転移に関する基礎研究や周術期化学療法を積極的に進め、ほぼすべての教員が博士号を取得した。2017（平成29）年4月に2講座の大学院（胃腸外科学および肝胆膵・移植外科学）を併設して教室名が消化器・腫瘍・再生外科学と変更された。2020年4月に外科診療科再編が行われ、2021年3月に順天堂大学から稲木紀幸先生が胃腸外科学講座の初代教授に就任した。同年4月には講座名を消化管外科学／乳腺外科学講座に改称し、消化管・乳腺腫瘍学における研究を包括することとなった。ロボット支援手術など先端技術を駆使した手術開発を進め、従来の研究に加えて、新たに低侵襲腫瘍外科学の研究を展開している。

教育 **医学博士課程**：がん局所制御学特論、消化管外科・腫瘍学特論を担当している。月、火、木の週3回朝8時から約1時間にわたる術前・術後症例検討会、抄読会、リサーチカンファレンスにより博士課程教育を包括的に推進している。さらに、月1回の放射線科、消化器内科、病理科合同消化器疾患カンファレンスなどにより診療全体を多方面から検討している。また、博士課程の教育の一貫として外科病理学講習として「術後臨床病理カンファレンス（CPC）」を毎月開催している。

修士課程：一般外科学、上下部消化管外科概論、心臓・血管外科学、呼吸器外科学、腹腔鏡外科概論、婦人科腫瘍学、周術期管理、麻酔・蘇生科学、集中治療学を担当している。

医学類：医学類では一般外科学（消毒、外来処置、小手術、外科代謝栄養、手術侵襲）、基本的臨床手技実習、臨床医学各論のうち腫瘍学（腹部腫瘍、乳腺腫瘍）、栄養・消化器学系統講義（肝移植、小児外科疾患、胃十二指腸の外科、胆膵の外科、腹腔内）を担当している。さらに、栄養・消化器学、腫瘍学のチュートリアル教育も一部担当している。臨床講義では消化器病学、消化器腫瘍学、乳腺腫瘍学、小児外科学を、外科学臨床実習では手術見学・参加に加え、初期研修医に欠かせない外科基本手技の習得を指導している。また、輸液・栄養学、創傷管理学、上下部消化管外科、肝胆膵・移植外科、乳腺外科、小児外科のレクチャーと患者症例検討会を通して、系統講義、臨床講義で得た知識をより確実なものとし、実臨床との懸け橋となるような総合実習教育を行っている。臨床実習では学生と複数の教育担当医で構成された診療グループによる屋根瓦方式の教育・実習を行い、大学病院における高度先進医療の実際を体験・習得することを目指している。さらに北陸3県の関連病院の協力により、研修指定病院での学外実習を実施し、地域医療に根差した総合的

な外科実習を推進している。さらに、外科医局の総力を揚げて、縫合・結紮・消化管吻合や腹腔鏡手術などの体験会（ウェットラボ・研修医ワークショップ）を定期的開催し、外科の魅力を広く伝えられるような取り組みを積極的に行い、外科へのリクルートメントを図っている。

研究 研究内容としては、「消化器癌の微小環境下における分子病理学的メカニズム」「逆流性食道炎由来食道発癌の化学予防」「胃癌腹膜播種の癌関連線維芽細胞の機能解析と新規標的治療」「胃癌腹膜播種のがん免疫病態の解明」「大腸癌肝転移に対する abscopal 効果」など多岐にわたるが、いずれも実臨床を通じて得られた問題点を改善するために開始したテーマであり、“Bed to Bench, Bench to Bed”を心がけて大学院生と教室スタッフが一体となって取り組んでいる。

また最近では、「痛み」による hedgehog シグナルの活性化と癌幹細胞性の獲得」など手術侵襲と消化器癌の進展をテーマとした研究や、「内視鏡外科手術における手ブレの定量化と誘発モデルの検証」といった手術手技に関する基礎的検討を進め、医工連携による低侵襲治療デバイス開発にも取り組んでいる。

1) 胃癌悪性化機構における転写因子 FOXO3 の役割の解明と新たな治療法の探索

転写因子 FOXO3 は、上皮細胞の細胞周期停止とアポトーシスを誘導することから、がん抑制遺伝子としての作用が考えられている。胃癌を含む多くのがん細胞では、PI3K/AKT 経路が活性化しており、PI3K/AKT 経路は FOXO3 をリン酸化してその機能を負に制御する。これまでに胃癌における FOXO3 の役割について、tamoxifen (Tam) 投与により活性化型 FOXO3 の核移行を誘導できる新規マウスモデルの作製やヒト胃癌組織やマウスモデル (Gan マウス) を用いた研究を実施した。これらの研究成果より、FOXO3 が細胞質に局在する胃癌細胞では、FOXO3 の局在を細胞質に制御することで、FOXO3 による増殖抑制から免れていることを報告した。Gan マウスから発生する胃粘膜腫瘍は浸潤や転移を伴わない胃癌病変であるので、このマウスに、Kras G12D 変異, Tgfr2 欠損変異, p53 R270H 変異を導入した胃癌の浸潤・転移を再現したマウスモデル (Gan-KTP マウス) を使用し、FOXO3 の悪性化機構での役割について検討していく。

2) 十二指腸液の食道逆流による食道自然発癌モデルを用いたエピジェネティックと微小環境の変化に関する研究

バレット食道腺癌は、食道固有の扁平上皮が胃の腺窩上皮に化生し、それを母地として発生する。ヒトではバレット食道の診断後、腺癌が発生するまで約 5～10 年を要するとされるが、その顕微鏡レベルでの初期像を捉えることは臨床困難であり、同一患者を経時的に追って、発癌メカニズムを解明するには至っていない。これまで当教室ではラットを用いた十二指腸食道逆流モデルにて食道腺癌が自然発生することを報告してきた。そこでこのモデルを用いてバレット食道腺癌発生に寄与するエピゲノム変化を明らかにし、化生から発癌という過程を細胞単位で明らかにすること試みている。また癌はエピジェネティックな変化だけでは発癌に至らない。もうひとつの要因として免疫担当細胞からの逃避が重要である。つまり免疫抑制性の微小環境が癌周囲に構築されることが重要で、エピジェネティックと微小環境の両面から発癌過程を検証している。

3) 胃癌腹膜播種のがん免疫微小の解明に向けた研究

がんの病態および治療において微小環境が重要であるという認識が広まりつつある。そこで我々は、胃癌腹膜播種における線維化には局所の腹膜中皮細胞や遊走してきた骨髄由来細胞 (fibrocytes) が微小環境下で癌細胞とのクロストークによって癌関連線維芽細胞 (CAF) に形質転換し、がん間質の線維化に関与することをマウス皮下播種モデルにて証明した。さらに近年では、がん免疫病態の解明が必要と考え、C57BL/6J 免疫正常マウス由来の胃癌細胞株 YTN16 とマウス腸管筋線維芽細胞株 LmcMF を用いて新規に細胞性免疫能を有する同系マウス胃癌線維化腹膜播種モデルを確立した。現在、本モデルを用いて腹膜播種における免疫抑制機構の解明と抗 PD-1 抗体の感受性を高める新規免疫併用治療の開発を目指した基礎研究を進めている。

4) 大腸癌肝転移に対して免疫原性細胞死が abscopal 効果に及ぼす影響の研究

放射線治療は大腸癌肝転移を含む多発転移に対する治療法の一つであり、その局所制御作用を期待されて治療が行われている。近年、放射線照射によってがんの局所制御だけでなく、生体の免疫応答を増幅し全身的な治療効果を惹起させる事象が abscopal 効果と呼ばれ注目されている。また、ある種の抗がん剤は免疫原性細胞死を誘導することで免疫応答を活性化し、抗がん効果を誘導することが報告されている。免疫応答を活性化することで Abscopal 効果を効果的に誘導できれば、大腸癌肝転移の新たな戦略につながると考えられる。免疫原性細胞死誘導性抗がん剤と放射線治療の併用により abscopal 効果が増強されたと考え、現在その機序を免疫微小環境の観点から解明する基礎研究を進めている。さらに、抗 PD-1 抗体とのより高い併用効果を証明できれば、がん免疫療法の有望な併用療法に繋がり、難治性である大腸癌肝転移の治療成績向上の一助になると考えられる。

研修内容のキーワード：胃がん, FOXO3, PI3K/AKT, バレット食道腺癌, 十二指腸食道逆流モデル, 腹膜播種, 癌関連線維芽細胞, 免疫微小環境, 大腸がん, 免疫原性細胞死, abscopal 効果

診療

2021年より金沢大学外科が臓器別再編となり、当教室は消化管外科、乳腺外科を担当している。消化管外科では、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、直腸、肛門までのいわゆる消化管と呼ばれる管腔臓器を対象としている。消化管は悪性腫瘍の発生頻度が高い領域であり、食道癌、胃癌、大腸・直腸癌に対する外科的切除では、低侵襲手術（胸腔鏡、腹腔鏡）を積極的に適応し、術後合併症の低下や早期回復に努めている。また、ロボット支援下手術を導入することで、高難易度手術をより精緻に、そして根治的に行うことも目指している。さらに、近年開発の進歩がめざましい薬物療法（抗癌剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤など）や放射線治療に外科手術を併用する集学的治療によって切除不能消化管癌に対する治療成績の向上を目指した取り組みも進めている。その他、炎症性腸疾患や、消化管粘膜下腫瘍、高度肥満に対する減量手術（胃スリーブ状切除術）など、多岐にわたる疾患に対応している。

乳腺外科では主に乳がんの診断、手術、薬物療法、転移再発治療など、乳がん診療の全てに対応している。抗癌剤治療をより的確に選択するための多遺伝子アッセイの導入や脱毛を抑制するための頭皮冷却の併用、抗がん剤治療による卵巣機能障害への対策として妊孕性温存の取り組みを実践し、個別化医療の追求を行っている。

*

教員リスト

教授：稲木 紀幸
 准教授：木下 淳
 特任准教授：森山 秀樹
 講師：中村 慶史
 助教：岡本 浩一, 辻 敏克, 寺川 裕史
 齋藤 裕人
 特任助教：平田 美紀

大学院学生数

博士課程：18名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	15 (4)
2019年	18 (5)
2020年	6 (3)
2021年	12 (1)
計	51 (13)

1) Miyata T, Tajima H, Ohta T, et al. (2018) Phosphodiesterase III inhibitor attenuates rat sinusoidal obstruction syndrome through inhibition of

platelet aggregation in Disse's space. Journal of Gastroenterology and Hepatology 33(4):950-957

2) Miyashita T, Tajima H, Ohta T, et al. (2018) Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine Plus Nab-paclitaxel Reduces the Number of Cancer-associated Fibroblasts Through Depletion of Pancreatic Stroma. Anticancer Research 38(1):337-343

3) Saito H, Fushida S, Ohta T, et al. (2018) Importance of human peritoneal mesothelial cells in the progression, fibrosis, and control of gastric cancer: inhibition of growth and fibrosis by tranilast. Gastric Cancer 21(1):55-67

4) Tajima H, Okazaki M, Ohta T, et al. (2018) Phase I study of third-line palliative chemotherapy with low dose paclitaxel for pancreatic cancer. Molecular and Clinical Oncology 8(4):623-627

5) Liu Y, Yonemura Y, Fushida S, et al. The BIG-RENAPE Group. (2018) Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastases From a Small Bowel Adenocarcinoma: Multi-Institutional Experience. Annals of Surgical Oncology 25(5):1184-1192

6) Miyashita T, Kono T, Ohta T, et al. (2018)

Preventive effect of oral hangeshashinto (TJ-14) on the development of reflux-induced esophageal cancer. *Surgery*164(1):49-55

7) Okazaki M, Fushida S, Ohta T, et al. (2018) The effect of HIF-1 α and PKM1 expression on acquisition of chemoresistance. *Cancer Management and Research*10:1865-1874

8) Kurata T, Fushida S, Ohta T, et al. (2018) Low-dose eribulin mesylate exerts antitumor effects in gastric cancer by inhibiting fibrosis via the suppression of epithelial –mesenchymal transition and acts synergistically with 5-fluorouracil. *Cancer Management and Research*10:2729-2742

9) Fushida S, Kinoshita J, Ohta T, et al. (2018) Multidisciplinary therapy for scirrhus gastric cancer: a retrospective analysis and proposal of new treatment strategy. *Cancer Management and Research*10:3833-3839

10) Takada S, Miyashita T, Ohta T, et al. (2018) Soluble Thrombomodulin Attenuates Endothelial Cell Damage in Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome. *In Vivo*32(6):1409-1417

11) Miyata T, Fujiwara Y, Nishijima K, et al. (2018) Retroperitoneal hematoma from lumbar artery as an unusual complication after rectal perforation with massive retroperitoneal emphysema. *Journal of Surgical Case Reports*2018(12):rjy332.

12) Kitao A, Takamura H, Ohta T, et al. (2018) Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of β -catenin and hepatocyte nuclear factor 4 α in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*48(2):205-216

13) Hioki M, Ohta T, Sai Y, et al. (2018) Contribution of equilibrative nucleoside transporters 1 and 2 to gemcitabine uptake in pancreatic cancer cells. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*39(5):256-264

14) Takagi K, Nakanuma S, Inomata Y, et al. (2018) Six National University Consortium in Liver Transplant Professionals Training (SNUC-LT) Program in Japan. *Transplantation Proceedings*50(1):168-174

15) Makino I, Yamaguchi T, Ohta T, et al. (2018) A Case of Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma in the Head of the Pancreas Associated With Absence of the Duct of Wirsung. *Journal of the Pancreas*19(1):53-57

16) Kinoshita J, Fushida S, Ohta T et al. (2019) A randomized controlled trial of postoperative intravenous acetaminophen plus thoracic epidural analgesia vs. thoracic epidural analgesia alone after gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*22(2):392-402

17) Ninomiya I, Okamoto K, Ohta T, et al. (2019) Survival benefit of multimodal local therapy for repeat recurrence of thoracic esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy. *Esophagus*16(1):107-113

18) Zaimoku R, Miyashita T, Harada K, et al. (2019) Monitoring of Heat Shock Response and Phenotypic Changes in Hepatocellular Carcinoma After Heat Treatment. *Anticancer Research*39(10):5393-5401

19) Yonemura Y, Sako S, Fushida S, et al. (2019) History of Peritoneal Surface Malignancy Treatment in Japan. *Indian Journal of Surgical Oncology*10(Suppl 1):3-11

20) Tajima H, Ohta T, Nakamura H, et al. (2019) Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine-based regimens improves the prognosis of node positive resectable pancreatic head cancer. *Molecular and Clinical Oncology*11(2):157-166

21) Haba Y, Fujimura T, Ohta T, et al. (2019) Effect of Oral Branched-Chain Amino Acids and Glutamine Supplementation on Skeletal Muscle Atrophy After Total Gastrectomy in Rat Model. *Journal of Surgical Research*243:281-288

22) Okazaki M, Oyama K, Ohta T, et al. (2019) Incidence of and risk factors for totally implantable vascular access device complications in patients with gastric cancer: A retrospective analysis. *Molecular and Clinical Oncology*11(4):343-348

23) Munemoto M, Mukaisho KI, Fujimura T, et al. (2019) Roles of the hexosamine biosynthetic pathway and pentose phosphate pathway in bile acid-induced cancer development. *Cancer Science*110(8):2408-2420

24) Miyashita T, Tajima H, Ohta T, et al. (2019) Impact of Extravasated Platelet Activation and Podoplanin-positive Cancer-associated Fibroblasts in Pancreatic Cancer Stroma. *Anticancer Research*39(10):5565-5572

25) Kurata T, Rajendran V, Fushida S, et al. (2019) NHE5 regulates growth factor signaling, integrin trafficking, and degradation in glioma cells. *Clinical & Experimental Metastasis*36(6):527-538

26) Kato K, Fushida S, Boku N, et al. (2019) A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2). *Gastric Cancer*22(2):344-354

27) Nagakawa Y, Ohta T, Tsuchida A, et al. (2019) Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. *Annals of Surgical Oncology*26(6):1629-1636

28) Okamoto K, Ninomiya I, Ohta T, et al. (2019) Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for esophageal cancer. *Esophagus*16(2):207-213

- 29) Nomura K, Miyashita T, Yamamoto Y, Munesue S, Harashima A, Takayama H, Fushida S, Ohta T.(2019)Citrullinated Histone H3: Early Biomarker of Neutrophil Extracellular Traps in Septic Liver Damage.Journal of Surgical Research234(2):132-138
- 30) Shoji Y, Takamura H, Koide H, et al. (2019) The Embryonic Stem Cell-Specific Transcription Factor ZFP57 Promotes Liver Metastasis of Colorectal Cancer.Journal of Surgical Research237:22-29
- 31) Kaji K, Ninomiya I, Yasuda K, et al. (2019) Grading of Atrophic Gastritis is Useful for Risk Stratification in Endoscopic Screening for Gastric Cancer.The American Journal of Gastroenterology114(1):71-79
- 32) Okamoto K, Ninomiya I, Ohta T, et al. (2019) Use of esophageal stent for the treatment of postoperative gastrointestinal-airway fistula after esophagectomy.Esophagus16(4):413-417
- 33) Kaji K, Ninomiya I, Yasuda K, et al. (2019) Grading of Atrophic Gastritis is Useful for Risk Stratification in Endoscopic Screening for Gastric Cancer.The American Journal of Gastroenterology114(1):71-79
- 34) Ohe Y, Fushida S, Ohta T, et al. (2020) Peripheral Blood Platelet-Lymphocyte Ratio Is Good Predictor of Chemosensitivity and Prognosis in Gastric Cancer Patients.Cancer Management and Research12:1303-1311
- 35) Yamaguchi T, Fushida S, Ohta T, et al. (2020) Extravasated platelet aggregation contributes to tumor progression via the accumulation of myeloid derived suppressor cells in gastric cancer with peritoneal metastasis.Oncology Letters20(2):1879-1887
- 36) Fujiwara Y, Okamoto K, Ohta T, et al. (2020) Surgically resected primary esophageal choriocarcinoma accompanied with Barrett's adenocarcinoma: a case report.Surgical Case Reports227:
- 37) Kinoshita J, Yamaguchi T, Fushida S, et al. (2020)Comparison of prognostic impact of anatomic location of the pancreas on postoperative pancreatic fistula in laparoscopic and open gastrectomy.BMC Gastroenterology20(1):325
- 38) Fujimori D, Kinoshita J, Fushida S, et al. (2020)Established fibrous peritoneal metastasis in an immunocompetent mouse model similar to clinical immune microenvironment of gastric cancer.BMC Cancer20(1):1014
- 39) Hayashi H, Tajima H, Ohta T, et al. (2020) Safety of artificial pancreas in hepato-biliary-pancreatic surgery: A prospective study.Asian Journal Surgery43(1):201-206
- 40) Yamaguchi T, Fushida S, Inaki N, et al. (2021) A case of primary malignant melanoma of the esophagogastric junction with abscopal effect after nivolumab administration.Surg Case Rep7(1):253
- 41) Saito H, Kotake M, Inaki N, et al. (2021) Laparoscopic resection of a gastrointestinal stromal tumor that recurred more than 15 years after surgery using lighted ureteral catheters: A case report.Asian J Endosc SurgOnline ahead of print.
- 42) Doden K, Inaki N, Tsuji T.(2021)Experimental evaluation of the fineness of needle forceps: advantages other than minimal access.Surg Today.51(7):1220-1226
- 43) Doden K, Inaki N, Matsui R, et al. (2021) Needle device-assisted single-incision laparoscopic gastrectomy for early gastric cancer: A propensity score-matched analysis.Asian J Endosc Surg.14(3):511-519
- 44) Gunjigake K, Kinoshita J, Fushida S, et al. (2021)Interleukin-17A derived from mast cells contributes to fibrosis in gastric cancer with peritoneal dissemination.Gastric Cancer24(1):31-44
- 45) Moriyama H, Shimada M, Takemura H, et al. (2021)Reoperation with laparoscopic mesh repair for recurrent lumbar hernia due to iliac crest bone harvest.Asian Journal of Endoscopic Surgery14(1):136-139
- 46) Moriyama H, Kimura K, Takemura H, et al. (2021)Aortoduodenal Fistula After Endovascular Aortic Repair for an Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm: A Case Report.Vascular and Endovascular Surgery55(1):95-99
- 47) Ninomiya I, Okamoto K, Fushida S, et al. (2021)Optimization of robot assisted thoracoscopic esophagectomy in the lateral decubitus position. Esophagus18(3):482-488
- 48) Kinoshita J, Yamaguchi T, Fushida S, et al. (2021)Current status of conversion surgery for stage IV gastric cancer.Surgery Today51(11):1736-1754.
- 49) Yamaguchi T, Kinoshita J, Fushida S, et al. (2021)High CD8/CD33 ratio in peritoneal metastatic lesions is associated with favorable prognosis in gastric cancer.Cancer Rep (Hoboken)4(5):e1389
- 50) Tsuji T, Inaki N, Oshima H, et al. (2021) FOXO3 is a latent tumor suppressor for FOXO3-positive and cytoplasmic-type gastric cancer cells. Oncogene40(17):3072-3086
- 51) Yamaguchi T, Kinoshita J, Fushida S, et al. (2021)Gastrointestinal stromal tumor metastasis to the ovary: A case report.SAGE Open Med Case Rep.9:2050313X211012511

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	2 (0)	5 (0)	15 (0)	22 (0)
2019年	4 (0)	4 (0)	12 (0)	20 (0)
2020年	1 (0)	0 (0)	2 (0)	3 (0)
2021年	1 (0)	3 (0)	6 (0)	10 (0)
計	8 (0)	12 (0)	35 (0)	55 (0)

和文著書 総数 8

稲木 紀幸 (2021) 胃癌—腹腔鏡下幽門側胃切除術 D2 郭清, Step ごとに要点解説標準術式アトラス最新版—特別付録 Web 動画 2. 胃・十二指腸, 臨床外科第 76 巻第 11 号 2021 年増刊号 76 (11) 50-57

和文総説 総数 12

稲木 紀幸 (2021) Roux-en-Y 再建: overlap 吻合内視鏡外科消化器再建術のすべて - 手術力が必ず向上する - (阿部展次, 総編) 109-114 秀潤社

和文原書 総数 35

山口 貴久, 木下 淳, 柄田 智也, 名倉 慎人, 廣瀬 淳史, 渡邊 利史, 林 泰寛, 天谷 公司, 前田 基一, 清水 康一, 伏田 幸夫, 加治 正英 (2021) 上部胃癌に対する腹腔鏡下胃全摘・ビルロート I 法再建 (デルタ吻合) 3 例の経験と化学療法 48 (1) 130-132

学会の主催

2018 年 10 月 6 日 第 34 回北陸ストーマ研究会 (当番世話人: 中村慶史)

2019 年 2 月 9-11 日 第 27 回北越ストーマリハビリテーション講習会 (代表世話人: 中村慶史)

2019 年 5 月 16-17 日 第 40 回癌免疫外科研究会 (代表世話人: 太田哲生)

研究誌の発行

胆膵の病態生理

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0	16 (8)	3	180 (19)	199 (19)
2019年	1	8 (1)	2	170 (26)	181 (27)
2020年	0	0	0	30 (7)	30 (7)
2021年	1	0	2	53 (3)	56 (3)
計	2	24 (1)	7	433 (55)	466 (56)

科学研究費

2018 年度 (平成 30 年度)

- 基盤研究 (C) 伏田幸夫 (代表)
「胃癌腹膜播種における組織内 IL-17 産生細胞の機能解析と造腫瘍性についての検討」(継続)
- 基盤研究 (C) 二宮 致 (代表)
「大腸癌における Na⁺/H⁺ 交換輸送体阻害による新規抗腫瘍治療法の開発」(継続)
- 基盤研究 (C) 宮下知治 (代表)
「逆流性食道炎による食道発癌過程でのエピゲノム

- 変化とがん微小環境の解明とその制御」(継続)
- 基盤研究 (C) 太田哲生 (継続)
「膵癌組織内で構築される免疫寛容・転移促進の分子基盤の解明と新規治療法の開発」(継続)
- 基盤研究 (C) 中村慶史 (代表)
「大腸癌における循環腫瘍 DNA を用いた EGFR 抗体薬耐性の検出と個別化治療への応用」(継続)
- 若手研究 山口貴久 (代表)
「膵癌における血管外血小板凝集と MicroRNA21 を介した進展の検討」(継続)
- 若手研究 岡本浩一 (代表)
「がん微小環境における線維芽細胞の細胞老化を介した腫瘍制御に関する基礎的研究」(新規)
- 若手研究 中沼伸一 (代表)
「難治疾患の肝 VOD における TMA 病態関与の解明と新規治療法の開発」(新規)
- 若手研究 岡崎充善 (代表)
「癌転移における好中球細胞外トラップ (NETs) の機能解析」(新規)
- 基盤研究 (C) 井口雅史 (分担)
「乳癌患者におけるタモキシフェン投与に子宮内膜着床能に及ぼす景況と作用機序の開発」(新規)

2019 年度 (令和元年度)

- 基盤研究 (C) 中村慶史 (代表)
「大腸癌における循環腫瘍 DNA を用いた EGFR 抗体薬耐性の検出と個別化治療への応用」(継続)
 - 基盤研究 (C) 太田哲生 (代表)
「膵癌組織内で構築される免疫寛容・転移促進の分子基盤の解明と新規治療法の開発」(継続)
 - 若手研究 岡本浩一 (代表)
「がん微小環境における線維芽細胞の細胞老化を介した腫瘍制御に関する基礎的研究」(継続)
 - 若手研究 中沼伸一 (代表)
「難治疾患の肝 VOD における TMA 病態関与の解明と新規治療法の開発」(継続)
 - 若手研究 岡崎充善 (代表)
「癌転移における好中球細胞外トラップ (NETs) の機能解析」(継続)
 - 基盤研究 (C) 木下 淳 (代表)
「胃癌腹膜播種における脂質代謝変容の解明と標的治療への応用」(新規)
 - 若手研究 酒井清祥 (代表)
「小児がん治療の致命的合併症である肝中心静脈閉塞症候群の病態解明と新規治療法の開発」(新規)
 - 若手研究 山口貴久 (代表)
「胃癌腹膜播種における腹腔内微小環境の免疫担当細胞の役割と機能解析」(新規)
 - 基盤研究 (B) 宮下知治 (分担)
「大腸がんの糖代謝改変と細胞核分裂機構を繋ぐ分子経路の解明とがん制御法開発への応用」(新規)
- 2020 年度 (令和 2 年度)
- 基盤研究 (C) 木下 淳 (代表)
「胃癌腹膜播種における脂質代謝変容の解明と標的治療への応用」(継続)
 - 若手研究 山口貴久 (代表)

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 「胃癌腹膜播種における腹腔内微小環境の免疫担当細胞の役割と機能解析」(継続)
- 若手研究 森山秀樹(代表)
「自己の腹膜を利用した腹膜メッシュによる消化管再建の基礎的研究」(継続)
 - 基盤研究(C) 二宮 致(代表)
「消化器癌におけるNa⁺/H⁺交換輸送体5の機能解析と特異的阻害薬の開発」(新規)
 - 基盤研究(C) 石川聡子(分担)
「乳癌患者におけるタモキシフェンによる子宮内膜器質性変化の解析と妊孕性に及ぼす影響」(新規)
- 2021年度(令和3年度)
- 基盤研究(C) 木下 淳(代表)
「胃癌腹膜播種における脂質代謝変容の解明と標的治療への応用」(継続)
 - 基盤研究(C) 二宮 致(代表)
「消化器癌におけるNa⁺/H⁺交換輸送体5の機能解析と特異的阻害薬の開発」(継続)
 - 若手研究 山口貴久(代表)
「胃癌腹膜播種における腹腔内微小環境の免疫担当細胞の役割と機能解析」(継続)
 - 基盤研究(C) 伏田幸夫(代表)
「免疫正常マウスを用いた線維性胃癌腹膜播種モデルにおける免疫抑制性微小環境の改変」(新規)
 - 基盤研究(C) 中村慶史(代表)
「非乳頭部十二指腸腫瘍におけるERBB受容体ファミリーの解析とバイオマーカー開発」(新規)
 - 若手研究 石川聡子(代表)
「ルミナル乳癌における血小板凝集と免疫回避機構の解明」(新規)
 - 若手研究 齋藤裕人(代表)
「大腸癌肝転移に対して免疫原性細胞死がabscopal効果に及ぼす影響の研究」(新規)

その他

民間の主な科学研究助成金

- 武田科学振興財団 医学系研究奨励(臨床) 中沼伸一(代表)「難治疾患の肝VODの新規病態解明とそれに基づく先制治療法の開発」

受託研究

- 文部科学省大学改革推進等補助金 課題解決型高度医療人材養成プログラム 太田哲生
「国内初の、肝臓移植を担う高度医療人養成」

- 金沢大学超然プロジェクト 太田哲生「栄養が関連する疾病を克服する拠点の形成」
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 伏田幸夫, 木下 淳, 尾山勝信
「早期胃癌に対する画期的な個別的・超低侵襲手術法の開発と検証:適格例の登録とプロトコール治療」
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 石川聡子「乳がん治療における心臓合併症の画像診断を用いた新たなリスク因子探索と心機能評価法標準化に関する研究-Cardio-oncologyの実践」
- 日本医療研究開発機構「橋渡し研究戦略的推進プログラム」シーズB 二宮 致
「CRP 遺伝子多型と食道がんリンパ節転移に関する多施設共同後ろ向き観察研究」
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 稲木紀幸, 伏田幸夫, 木下 淳
「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節生検を用いた個別化, 縮小手術の安全性と有効性を検証することを目的とした検証的多施設共同第3相試験」

学内公募研究

- 金沢大学がん進展制御研究所共同研究 宮下知治
「膵がん治療耐性に伴う幹細胞性獲得機構におけるGSK3b/STAT3経路の機能解析」
- 金沢大学がん進展制御研究所共同研究 石川聡子
「抗HER2治療抵抗性腫瘍の耐性機序と癌幹細胞特性減弱の意義と解明」
- 金沢大学附属病院 女性医師研究活動支援 石川聡子
「ルミナル乳癌における血小板凝集と免疫回避機構の解明」
- 金沢大学附属病院 女性医師研究活動支援 島田麻里
「高齢マウスに対する糞便微生物移植の効果」

特許出願, 特許登録(取得)

- 発明の名称: 内視鏡下手術手ブレ抑止矯正機器, 及び内視鏡下手術手ブレ抑止矯正システム
発明者: 稲木紀幸(他1名)
出願番号: 特願 2021-148766, 出願日: 令和3(2021)年9月13日
登録番号: 特許第7011211号, 登録日: 令和4(2022)年1月18日

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

肝胆膵・移植外科学／小児外科学

Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Transplantation / Pediatric Surgery

沿革

当教室は、泉伍朗先生が1922（大正11）年11月に九州大学より金沢医学専門学校の教授に就任し、1923（大正12）年4月に金沢医科大学が発足するとともに現在のような講座制がとられた。1928（昭和3）年6月には北海道大学から熊埜御堂進先生が第二代教授に就任し、1949（昭和24）年5月より金沢大学医学部外科学第二講座となった。1959（昭和34）年5月には京都大学から本庄一夫先生が第三代教授に就任し、1962（昭和37）年に本邦初の肝門部胆管癌切除を行った。さらに、胆癌葉の門脈を結紮することで、結紮葉は萎縮し癌のない葉は肥大するという理論に基づき切除不能肝癌に対する門脈枝結紮術を開発した。1965（昭和40）年8月から水上哲次先生が金沢大学結核研究所附属病院長を経て第四代教授に就任し、1974（昭和49）年4月には当教室から宮崎逸夫先生が第五代教授に昇任した。宮崎外科時代には診療、研究面において各臓器別の分担責任者が決められ、各分野で活発な活動が行われた。宮崎教授自身は消化器外科の中でも特に胆道、膵臓を専門分野とし、これらの分野で多くの業績を残した。1997（平成9）年7月には当教室助教授の三輪晃一先生が第六代教授に昇任し、教室の念願であった生体肝移植を成功させ、さらに胸腔鏡下食道手術などの新しい手術手技の導入や、上腸間膜動脈門脈合切（幽門温存）膵頭十二指腸切除術の開発など多くの業績をあげた。2001（平成13）年4月に大学院部局化に伴い教室名が、がん医科学専攻がん局所制御学講座に変更となった。2006（平成18）年4月には太田哲生先生が当教室助教授より第七代教授に昇任し、これまで培った高難度肝胆膵外科手術手技を無輸血にて行うまでに技術レベルを高めるとともに、癌の浸潤・転移に関する基礎研究や周術期化学療法を積極的に進め、2017（平成29）年4月に2講座の大学院（胃腸外科学および肝胆膵・移植外科学）を併設して教室名が消化器・腫瘍・再生外科学と変更された。2020年（令和2年）4月には太田哲生先生が退官され、旧第一外科、第二外科の外科系講座の臓器別再編により消化器外科関連の講座として肝胆膵・移植外科学と胃腸外科学に再編された。2020年（令和2年）12月に肝胆膵・移植外科学の教授として、京都大学から八木真太郎が就任し、2021年4月には小児外科学を併せて、肝胆膵・移植外科学／小児外科学講座となった。診療に関しては2021年3月には約2年間休止されていた肝移植が再開され、腹腔鏡やロボット手術などの低侵襲手術も推進している。

教育

医学博士課程：がん局所制御学特論を担当している。月曜、水曜の週2回17時から1時間にわたる術前・術後症例検討会、抄読会により理解を深めている。さらに、放射線科、消化器内科、病理科合同で、毎週水曜18時30分から肝・胆道診療ユニット、金曜17時から膵癌診療ユニットを行い、診療全体を多方面から検討している。また、博士課程の教育の一貫として外科病理学講習「術後臨床病理カンファレンス」を毎月開催している。

修士課程：外科学概論を担当している。

医学類：医学類では消化管外科学／乳腺外科学と合同で、一般外科学（消毒、外来処置、小手術、外科代謝栄養、手術侵襲）、基本的臨床手技実習、臨床医学各論のうち腫瘍学（腹部腫瘍、乳腺腫瘍）、栄養・消化器学系統講義（肝移植、小児外科疾患、胃十二指腸の外科、胆膵の外科、腹腔鏡手術）を担当している。さらに、栄養・消化器学、腫瘍学のチュートリアル教育の一部も担当している。臨床講義では消化器病学、消化器腫瘍学、乳腺腫瘍学、小児外科学を担当している。診療参加型臨床実習では手術見学実習に加え、初期研修医に欠かせない結紮・縫合など外科基本手技を指導している。また、上部消化管外科、下部消化管外科、肝胆膵外科、小児外科、乳腺外科の5つのレクチャーを通して系統講義、臨床講義で得た知識をより確実なものとなるような総合実習教育を行っている。さらに学生をチーム医療の一員として参加させることで、大学病院における高度先進医療の実際を習得することを目指している。さらに金沢近郊の関連病院の協力により、研修指定病院での学外実習も実施し、総合的な外科実習ができるように努めている。さらに、近年の外科離れを阻止するために、ブタの皮膚縫合や腸管吻合、腹腔鏡下縫合結紮の体験会（ウェットラボ）を定期的に開催して外科の魅力を伝えられるよう尽力している。

研究

研究内容は肝胆膵領域癌，癌 / 移植免疫，虚血再灌流障害，臓器再生など多岐にわたる。いずれも実臨床を通じて得られた問題点を改善するために開始したテーマであり，“Bed to Bench, Bench to Bed”を心がけて基礎研究室などと幅広くコラボレーションしながら研究を進めている。

キーワード:肝胆膵領域癌，HLA エピトープ，癌バイオマーカー，エクソソーム，PDX/PDOX，個別化医療，肝再生

1) 臓器移植・造血幹細胞移植における HLA エピトープに基づく新規バイオマーカー開発（京都大学との共同研究）

臓器移植（肝，肺，腎，膵），造血幹細胞移植において，免疫原性の強い特定の HLA エピトープを網羅的に検索し，臓器横断的に探索し得たエピトープミスマッチの免疫原性の強さを実証するとともに HLA エピトープ解析に基づいた移植後免疫反応に関わる新規バイオマーカーを開発することを目的とする。本研究を更に発展させて，免疫原性の強いエピトープを標的とする免疫制御法につなげていく予定である。

2) 膵癌における RAGE シグナルの役割解明と RAGE 阻害薬の効果（血管分子生物学との共同研究）

過剰な糖によりタンパク質などが修飾を受けて出来る終末糖化産物（advanced glycation end-products: AGEs），及びその受容体（RAGE）を介したシグナルは，炎症や老化などと関連があることが知られている。近年，RAGE は AGEs のみではなく，high mobility group B-1（HMGB1）や S100/calgranulins, lipopolysaccharide（LPS）など，様々なリガンドと結合する事が明らかとなってきた。我々は膵癌と RAGE シグナルの関連に着目し，血管分子生物学の山本靖彦教授らと共同研究を行っている。これまでにヒト膵癌細胞株における RAGE の発現レベルを比較し，RAGE 阻害薬（Compound 11:C11）の *in vitro* での腫瘍抑制効果や細胞遊走・浸潤抑制効果を確認している。現在 RAGE のバイオマーカーとしての役割や，RAGE 阻害薬の臨床応用に向け研究を進めている。

3) 膵癌由来エクソソームを用いたバイオマーカー検索（免疫学・ナノ生命科学研究所との共同研究）

膵癌に対する治療指針は標準化されつつあるが，切除可能と判断されても，術後早期に遠隔転移を来す症例が少なくない。現在は主に画像診断（切除可能性分類）に基づき治療方針を決定しているが，腫瘍の biological behavior を測る鋭敏なバイオマーカーが切望されている。膵癌の悪性度評価や治療効果判定などに有用な膵癌のバイオマーカーは未だ発見されていないことから，ナノ生命科学研究所の華山力成教授らと共同で，手術検体や患者血清の膵癌由来エクソソーム解析を行うことでバイオマーカー検索を行っている。

4) 肝胆膵癌の患者由来オルガノイドを用いた研究（がん進展制御研究所・人体病理学との共同研究）

オルガノイドはミニ臓器とも呼ばれ，幹細胞や前駆細胞から生体外の3次元培養で作成される。幹細胞研究，発生生物学，個別化医療などに応用が期待されている。我々は肝胆膵領域の難治癌の患者由来オルガノイドを作成することで，疾患メカニズムの解明や，それぞれの患者に最適な治療薬候補を選別するような個別化医療のツール開発を行っている。

5) PDOX（Patient Derived Orthotopic Xenograft）を用いた胆道癌の個別化治療戦略

胆道癌は本邦において膵癌に続く難治癌であり集学的治療が行われているが，既存の治療選択肢は限られており予後は不良である。胆道癌の原因となる共通した遺伝子変異は少ないことから，患者毎に最適な治療法を選択できるような個別化医療システムの構築が急務である。患者由来腫瘍同所移植（Patient Derived tumor Orthotopic Xenograft：以下，PDOX）マウスモデルは一般的な皮下移植モデルと異なり，周囲臓器への浸潤や遠隔転移を生じるため，患者個人の臨床病態に極めて近い。このため，病態解明や新規治療法開発のみならず個別化医療にも最適なモデルである。しかし，マウスの胆管径は0.5mm程度と細く，胆管壁も非常に脆弱なため，移植することが技術的に難しい。胆道癌の PDOX マウスモデルは未だ確立されておらず，我々はマイクロサージェリー技術を生かして，マウス肝外胆管への癌細胞の移植を試みて

いる。この実験系を進展させることで、モデルマウスから得られた患者腫瘍の特性をもとに、最適な治療法を胆道癌患者に還元できると考えている。

6) 脾癌における三次リンパ様構造 (Tertiary Lymphoid Structure: TLS) の役割と治療戦略の構築

脾癌術後の予後因子の一つとして三次リンパ様構造 (Tertiary Lymphoid Structures: TLS) が指摘されている。TLS は腫瘍局所における特異的な免疫応答の活性化に重要とされ、TLS の増加は各種癌の予後良好の指標となり、一部の癌種では免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測バイオマーカーともなり得ると報告されている。一方で、臨床 TLS は手術検体の病理組織で評価されるため、その発生機序や予後改善のメカニズムは不明な点が多い。当科では、マウス脾癌同種同所移植モデルを用いて継続的な TLS の評価を行うことで腫瘍局所の免疫状態の変化を解明し、効率的に TLS を誘導する手法を同定することを目的として研究を行っている。

7) 肝 SOS (Sinusoidal Obstruction Syndrome) モデルを用いた PDE-3 阻害薬の効果

大腸癌化学療法における Oxaliplatin の使用は高率に肝類洞閉塞症候群 (SOS) を誘発することが知られており、SOS の存在は肝切除後の予後の増悪や術後早期の再発をもたらすことが問題となっている。当科では、モノクロタリンを用いた SOS ラットモデルや Oxaliplatin を使用した肝障害モデルを作製し、その病態の評価や経口 PDE-3 阻害薬投与による肝障害軽減効果の検証を行っている。また、同モデルに肝切除を付加し肝切除後肝障害や肝再生に与える影響にも着目し研究を行っている。

8) 加齢が胆管 (Peribiliary glands) に与える影響 (人体病理学との共同研究)

高齢ドナーの肝移植では、胆道合併症の一つである虚血性胆管障害の発症が多いことが報告されている。胆管の周囲には組織幹細胞 / 前駆細胞を有し胆管障害後の上皮再生・修復に関与する付属線 (Peribiliary Glands: PBGs) が存在し、肝移植後の PBGs の障害が虚血性胆管障害の発症に関与する可能性が指摘されている。当科では高齢ラット虚血再灌流モデル・同種同所性肝移植モデルを用いて、人体病理学の原田憲一教授らとともに、加齢と胆管・PBGs 障害の関係について研究を行っている。

9) β -catenin/CBP 阻害薬が肝切除後の肝再生に与える影響

β -カテニンと転写コアクチベーターである cAMP 応答要素結合タンパク質 (CBP) を選択的に阻害する β -catenin/CBP 阻害薬は、肝線維増生を抑制し、線維溶解を促進することが報告されており、肝硬変に対する治療薬として期待されている。しかし、肝切除後の肝再生への影響は不明である。そこで β -catenin/CBP 阻害薬による肝硬変合併肝切除後の肝再生に対する効果を解明することを目的とし、マウス肝線維化モデルに対して 70% 肝切除を行い、 β -catenin/CBP 阻害薬投与による肝再生に対する影響の検討を行い、肝硬変を合併した肝細胞癌に対する肝切除後の肝再生の促進や、肝細胞癌の術後補助療法としての効果を期待した研究を行っている。

臨床 金沢大学附属病院においては、2020 年に外科の臓器別再編が行われ、外科診療科は、肝胆膵・移植外科、消化管外科、心臓血管外科、呼吸器外科、小児外科、乳腺外科の 6 つに細分された。当教室は、肝胆膵・移植外科と小児外科を担当し、肝臓外科、膵臓外科、胆道外科、肝移植、小児外科領域において、安全で質の高い医療を提供すべく診療を行っている。

1) 肝臓外科: 肝細胞癌、肝内胆管癌、転移性肝癌、一部の良性肝腫瘍に対して、切除を主体とした外科治療を手掛けており、特に、腹腔鏡を用いた低侵襲手術を積極的に取り入れている。肝細胞癌に関しては、毎週消化器内科、放射線科とのカンファレンスを行うことで、外科治療だけにとらわれず、個々の症例に応じた最適な治療法を提供できる体制を整えている。また、大量肝切除や血管合併切除・再建を伴うような高難度症例に関しても、綿密な治療計画と周術期管理のもと安全な外科治療を提供している。また大腸癌肝転移の症例に関しては、消化管外科 (大腸外科) と連携しながら、化学療法を組み合わせつつ、積極的な外科治療を行っている。

2) **膵臓外科**：おもに、膵癌、膵嚢胞性疾患、膵神経内分泌腫瘍などの膵腫瘍に対する外科治療を担当している。膵臓疾患に関しては、外科、消化器内科、腫瘍内科、放射線科、病理の各領域から専門家が毎週集まってカンファレンスを行い、当院を受診されたすべての患者様に関して、診断を確認し、協議のうえで治療方針を決定している。本カンファレンスでは、精密な画像・病理診断に基づいて、症例ごとに、手術のみならず、化学療法や放射線療法も組み合わせた最適な治療法を提供することを目指している。膵癌に対する外科手術においては、発生学や解剖学に基づいた合理的なリンパ節・神経叢郭清を行うことで良好な治療成績を挙げている。膵嚢胞性疾患や膵神経内分泌腫瘍等の低悪性度腫瘍に対しては、腹腔鏡、ロボットを用いた低侵襲手術を積極的に取り入れている。

3) **胆道外科**：主に、胆嚢癌、肝門部領域胆管癌、遠位胆管癌、十二指腸乳頭部癌などの悪性腫瘍に対する外科的治療を行っている。胆道悪性腫瘍は、術前の画像や内視鏡検査による腫瘍進展範囲診断および術前胆道ドレナージ管理が重要であり、消化器内科や放射線科と連携しながら診療を行っている。また、血管浸潤を伴う進行癌症例に対しても、安全性を担保しつつ、肝移植手術のテクニックを応用した血管合併切除再建術を取り入れることで、より多くの患者様に根治性の高い手術を提供できるよう努めている。

4) **肝移植**：当院は、北陸唯一の脳死肝移植実施施設であり、様々な原因により内科的治療困難となった肝硬変症例などに対し、生体肝移植および脳死肝移植を行っている。難易度の高い肝移植医療を成功させるためには多職種連携が不可欠である。当院では、毎月肝移植待機患者カンファレンスを行い、患者状態の把握、肝移植に至るまでの治療介入、手術を行う最適なタイミングなどを多職種（外科医、消化器内科医、移植コーディネーター、看護師、栄養士、理学療法士）で検討し、普段から綿密な連携をおこなうことで、円滑に肝移植医療を提供できるよう整備している。

5) **小児外科**：北陸でも数少ない小児外科施設として、新生児から思春期までの外科疾患および泌尿器疾患を扱う、特に先天性新生児外科疾患、小児固形腫瘍では小児科をはじめとする他診療科、多職種と定期カンファレンスを行い、チーム医療として診療にあたっている。内視鏡（胸腔鏡、腹腔鏡、気膀胱）手術の導入や創部を小さくする工夫を行うことで、少しでも患者様の負担が軽減できるよう努めるとともに、小児の成長・発達・将来を見据えた医療を心掛けている。また肝胆膵・移植外科とチームを組み、小児肝移植を行う体制も整備している。

*

教員リスト

教授：八木真太郎
 講師：牧野 勇
 助教：酒井 清祥、中沼 伸一、岡崎 充善
 高田 智司、野村 皓三

大学院学生数

博士課程：12名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	15 (4)
2019年	17 (5)
2020年	14 (3)
2021年	9 (0)
計	55 (12)

1) Miyata T, Tajima H, Hirata M, et al. (2018) Phosphodiesterase III inhibitor attenuates rat sinusoidal obstruction syndrome through inhibition of platelet aggregation in Disse's space. *Journal of*

*Gastroenterology and Hepatology*33(4):950-957

2) Miyashita T, Tajima H, Makino I, et al. (2018) Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine Plus Nab-paclitaxel Reduces the Number of Cancer-associated Fibroblasts Through Depletion of Pancreatic Stroma. *Anticancer Research*38(1):337-343

3) Saito H, Fushida S, Harada S, et al. (2018) Importance of human peritoneal mesothelial cells in the progression, fibrosis, and control of gastric cancer: inhibition of growth and fibrosis by tranilast. *Gastric Cancer*21(1):55-67

4) Tajima H, Okazaki M, Yamaguchi T, et al. (2018) Phase I study of third-line palliative chemotherapy with low dose paclitaxel for pancreatic cancer. *Molecular and Clinical Oncology*8(4):623-627

5) Liu Y, Yonemura Y, Fushida S et al. , The BIG-RENAPE Group. (2018) Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastases From a Small Bowel Adenocarcinoma: Multi-Institutional Experience. *Annals of Surgical Oncology*25(5):1184-1192

- 6) Miyashita T, Kono T, Matsui D, et al. (2018) Preventive effect of oral hangeshashinto (TJ-14) on the development of reflux-induced esophageal cancer. *Surgery*164(1):49-55
- 7) Okazaki M, Fushida S, Tsukada T, et al. (2018)The effect of HIF-1 α and PKM1 expression on acquisition of chemoresistance.*Cancer Management and Research*10:1865-1874
- 8) Kurata T, Fushida S, Kinoshita J, Oyama K, Yamaguchi T, Okazaki M, Miyashita T, Tajima H, Ninomiya I, Ohta T(2018)Low-dose eribulin mesylate exerts antitumor effects in gastric cancer by inhibiting fibrosis via the suppression of epithelial –mesenchymal transition and acts synergistically with 5-fluorouracil. *Cancer Management and Research*10:2729-2742
- 9) Fushida S, Kinoshita J, Oyama K, et al.(2018) Multidisciplinary therapy for scirrhus gastric cancer: a retrospective analysis and proposal of new treatment strategy.*Cancer Management and Research*10:3833-3839
- 10) Takada S, Miyashita T, Yamamoto Y, et al.(2018)Soluble Thrombomodulin Attenuates Endothelial Cell Damage in Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome.*In Vivo*32(6):1409-1417
- 11) Miyata T, Fujiwara Y, Nishijima K, et al.(2018)Retroperitoneal hematoma from lumbar artery as an unusual complication after rectal perforation with massive retroperitoneal emphysema. *Journal of Surgical Case Reports*2018(12):rjy332
- 12) Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al.(2018) Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of β -catenin and hepatocyte nuclear factor 4 α in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*48(2):205-216
- 13) Hioki M, Shimada T, Yuan T, Nakanishi T, et al.(2018)Contribution of equilibrative nucleoside transporters 1 and 2 to gemcitabine uptake in pancreatic cancer cells.*Biopharmaceutics & Drug Disposition*39(5):256-264
- 14) Takagi K, Miura K, Nakanuma S, et al.(2018) Six National University Consortium in Liver Transplant Professionals Training (SNUC-LT) Program in Japan. *Transplantation Proceedings*50(1):168-174
- 15) Makino I, Yamaguchi T, Okazaki M, et al.(2018)A Case of Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma in the Head of the Pancreas Associated With Absence of the Duct of Wirsung,*Journal of the Pancreas*19(1):53-57
- 16) Kinoshita J, Fushida S, Kaji M, et al.; Digestive Disease Support Organization Study Group (DDSO)(2019)A randomized controlled trial of postoperative intravenous acetaminophen plus thoracic epidural analgesia vs. thoracic epidural analgesia alone after gastrectomy for gastric cancer*Gastric Cancer*22(2):392-402
- 17) Ninomiya I, Okamoto K, Fushida S, Kinoshita J, et al.(2019)Survival benefit of multimodal local therapy for repeat recurrence of thoracic esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy*Esophagus*16(1):107-113
- 18) Zaimoku R, Miyashita T, Tajima H, et al.(2019)Monitoring of Heat Shock Response and Phenotypic Changes in Hepatocellular Carcinoma After Heat Treatment.*Anticancer Research*39(10):5393-5401
- 19) Yonemura Y, Sako S, Wakama S, et al.(2019) History of Peritoneal Surface Malignancy Treatment in Japan*Indian Journal of Surgical Oncology*10(Suppl 1):3-11
- 20) Tajima H, Ohta T, Okazaki M, et al.(2019) Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine-based regimens improves the prognosis of node positive resectable pancreatic head cancer*Molecular and Clinical Oncology*11(2):157-166
- 21) Haba Y, Fujimura T, Oyama K, et al.(2019) Effect of Oral Branched-Chain Amino Acids and Glutamine Supplementation on Skeletal Muscle Atrophy After Total Gastrectomy in Rat Model. *Journal of Surgical Research*243:281-288
- 22) Okazaki M, Oyama K, Kinoshita J, et al.(2019) Incidence of and risk factors for totally implantable vascular access device complications in patients with gastric cancer: A retrospective analysis*Molecular and Clinical Oncology*11(4):343-348
- 23) Munemoto M, Mukaisho KI, Miyashita T, et al.(2019)Roles of the hexosamine biosynthetic pathway and pentose phosphate pathway in bile acid-induced cancer development.*Cancer Science*110(8):2408-2420
- 24) Miyashita T, Tajima H, Gabata R, et al.(2019) Impact of Extravasated Platelet Activation and Podoplanin-positive Cancer-associated Fibroblasts in Pancreatic Cancer Stroma*Anticancer Research*39(10):5565-5572
- 25) Kurata T, Ohta T, Fushida S, et al.(2019) NHE5 regulates growth factor signaling, integrin trafficking, and degradation in glioma cells*Clinical & Experimental Metastasis*36(6):527-538
- 26) Kato K, Satoh T, Fushida S, Boku N, et al. (2019)A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2)*Gastric Cancer*22(2):344-354
- 27) Nagakawa Y, Sahara Y, oadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery.*Annals of Surgical Oncology*26(6):1629-1636
- 28) Okamoto K, Ninomiya I, Ohta T, et al. (2019) Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by docetaxel, cisplatin, and fluorouracil

chemotherapy for esophageal cancer. *Esophagus*16(2):207-213

29) Nomura K, Miyashita T, Ohta T, et al. (2019) Citrullinated Histone H3: Early Biomarker of Neutrophil Extracellular Traps in Septic Liver Damage. *Journal of Surgical Research*234(2):132-138

30) Shoji Y, Takamura H, Ohta T, et al. (2019) The Embryonic Stem Cell-Specific Transcription Factor ZFP57 Promotes Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Research*237:22-29

31) Kaji K, Ninomiya I, Yasuda K, et al. (2019) Grading of Atrophic Gastritis is Useful for Risk Stratification in Endoscopic Screening for Gastric Cancer. *The American Journal of Gastroenterology*114(1):71-79

32) Okamoto K, Ninomiya I, Ohta T, et al. (2019) Use of esophageal stent for the treatment of postoperative gastrointestinal-airway fistula after esophagectomy. *Esophagus*16(4):413-417

33) Ooe Y, Fushida S, Ohta T, et al. (2020) Peripheral Blood Platelet-Lymphocyte Ratio Is Good Predictor of Chemosensitivity and Prognosis in Gastric Cancer Patients. *Cancer Management and Research*12:1303-1311

34) Kanou S, Miyashita T, Ohta T, et al. (2020) Prophylactic Effect of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin for Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome Model Mice. *in vivo*34(3):1037-1045

35) Okazaki M, Tajima H, Ohta T et al. (2020) Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the liver in an adult: a rare case report. *BMC Surgery*20:81

36) Tokoro T, Makino I, Ohta T, et al. (2020) Interactions Between Neutrophils and Platelets in the Progression of Acute Pancreatitis. *Pancreas*49(6):830-836

37) Nakanuma S, Tajima H, Ohta T, et al. (2020) Pretreatment with a Phosphodiesterase-3 Inhibitor, Milrinone, Reduces Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury, Minimizing Pericentral Zone-Based Liver and Small Intestinal Injury in Rats. *Ann Transplant*

38) Ooe Y, Sakai S, Ohta T, et al. (2020) Severe acute pancreatitis caused by adhesive intestinal obstruction following fundoplication. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*59:10159

39) Okazaki M, Yamaguchi T, Ohta T, et al. (2020) Platelet adherence to cancer cells promotes escape from innate immune surveillance in cancer metastasis. *International Journal of Oncology*57(4):980-988

40) Nakura M, Miyashita T, Y Ohta T, et al. (2020) Inhibitory Effects of Beraprost Sodium in Murine Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Anticancer Res.*40(9):5171-5180

41) Gabata R, Harada K, Ohta T, et al. (2020) Anti-tumor Activity of the Small Molecule Inhibitor PRI-724 Against β -Catenin-activated Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Research*40(9):5211-5219

42) Takamura H, Gabata R, Ohta T, et al. (2020) Clinical features and diagnostic imaging of cholangiocellular carcinoma compared with other primary liver cancers: a surgical perspective. *Technology in Cancer Research & Treatment*19:

43) Hayashi H, Tajima H, Ohta T, et al. (2020) Safety of artificial pancreas in hepato-biliary-pancreatic surgery: A prospective study. *Asian Journal Surgery*43(1):201-206

44) Sakai S, Nomura K, Mitani Y, et al. (2020) Strangulated ileus due to an ovarian cyst in a neonate. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*59: 101531

45) Abe T, Makino K, Usui N, et al. (2020) Microcystic lymphatic malformation localized within the diaphragm. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*59: 101508

46) Ogawa-Ochiai K, Sakai S, Ishikawa H, et al. (2020) Study protocol for daiobotanpito combined with antibiotic therapy for treatment of acute diverticulitis: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*21(1):531

47) Tajima H, Makino I, Ohta T, et al. (2021) A phase I study of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy with gemcitabine plus nabpaclitaxel for resectable pancreatic cancer. *Molecular and Clinical Oncology*14(2): 26.

48) Okazaki M, Hayashi H, Ohta T, et al. (2021) Analysis of perioperative glucose metabolism using an artificial pancreas. *Artif Organs*45(9):998-1005

49) Sakai S, Nomura K, Ikawa Y, et al. (2021) Neuroblastoma with ovarian and pancreatic metastasis. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*73

50) Yagi S, Ito T, Kobayashi E, et al. (2021) Micro- and macro-borderless surgery using a newly developed high-resolution (4K) three-dimensional video system. *PLoS One*16(5):e0250559

51) Kusakabe J, Yagi S, Uemoto S, (2021) Reply. *Liver Transpl*27(2):307-308

52) Iizuka T, Sakai S, Fujiwara H, et al. (2021) Wavy Floating Greater Omentum Findings Are Useful for Differentiating the Etiology of Fetal Ascites. *Diagnostics*11(2):326

53) Kusakabe J, Yagi S, Uemoto S, et al. (2021) Is 0.6% Reasonable as the Minimum Requirement of the Graft-to-recipient Weight Ratio Regardless of Lobe Selection in Adult Living-donor Liver Transplantation? *Transplantation*.105(9):2007-2017

54) Murayama T, Ishikawa S, Ohta T, (2021) MCM10 compensates for Myc-induced DNA replication stress in breast cancer stem-like cells. *Cancer Sci.*112(3):1209-1224

55) Takamura H, Ohbatake Y, Ohta T, (2021) Preemptive Bundle Therapy for Subclinical Pulmonary Hypertension After Liver Transplant. *Exp Clin Transplant*19(11):1173-1181

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	2 (0)	5 (0)	15 (10)	22 (10)
2019年	4 (0)	3 (0)	12 (6)	19 (6)
2020年	1 (0)	0 (0)	10 (2)	11 (2)
2021年	0 (0)	1 (0)	8 (4)	9 (4)
計	7 (0)	9 (0)	45 (22)	61 (22)

和文著書 総数 7

- ・ 膵部分切除術 牧野 勇, 田島秀浩, 太田哲生 (2018) 5年でマスター 消化器標準手術 消化器外科専門医への道。改訂第2版

和文総説 総数 9

- ・ 太田哲生, 牧野 勇, 岡崎充善, 宮下知治, 田島秀浩 (2021)。がん免疫力をアップさせる目から鱗の腸内ケア - 特に胚中心を伴う Tertiary Lymphoid Structure 誘導の役割について - 癌と化学療法。48 (4) 465-471

和文原著 総数 45

- ・ 牧野 勇, 中沼伸一, 宮下知治, 田島秀浩, 太田哲生 (2020)。膵頭部癌における上腸間膜動脈周囲リンパ節転移の状況と郭清効果に関する検討。胆膵の病態生理。36 (1) 37-41

学会等の主催

2018年10月6日 第34回北陸ストーマ研究会 (当番世話人: 中村慶史)

2019年2月9-11日 第27回北越ストーマリハビリテーション講習会 (代表世話人: 中村慶史)

2019年5月16-17日 第40回癌免疫外科研究会 (代表世話人: 太田哲生)

研究誌の発行

胆膵の病態生理 太田哲生 (編集委員長) 牧野 勇 (編集委員)

Overcoming Pancreatic cancer-Focusing on retro-pancreatic invasion- 牧野 勇 (manager)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0	16	3	180 (19)	199 (19)
2019年	1	8 (1)	2	170 (26)	181 (27)
2020年	0	0	0	51 (4)	51 (4)
2021年	1	1	1	56 (11)	59 (11)
計	2	25 (1)	6	457 (60)	490 (61)

科学研究費

2018年度 (平成30年度)

- 基盤研究 (C) 伏田幸夫 (代表) 「胃癌腹膜播種における組織内 IL-17 産生細胞の機能解析と造腫瘍性についての検討」(継続)
- 基盤研究 (C) 二宮 致 (代表) 「大腸癌における Na⁺/H⁺ 交換輸送体阻害による新規抗癌治療法の開発」(継続)
- 基盤研究 (C) 宮下知治 (代表) 「逆流性食道炎による食道発癌過程でのエピゲノム変化とがん微小環境の解明とその制御」(継続)
- 基盤研究 (C) 太田哲生 (代表) 「膵癌組織内で構築される免疫寛容・転移促進の分子基盤の解明と新規治療法の開発」(継続)
- 基盤研究 (C) 中村慶史 (代表) 「大腸癌における循環腫瘍 DNA を用いた EGFR 抗体薬耐性の検出と個別化治療への応用」(継続)
- 若手研究 山口貴久 (代表) 「膵癌における血管外血小板凝集と MicroRNA21 を介した進展の検討」(継続)
- 若手研究 岡本浩一 (代表) 「がん微小環境における線維芽細胞の細胞老化を介した腫瘍制御に関する基礎的研究」(新規)
- 若手研究 中沼伸一 (代表) 「難治疾患の肝 VOD における TMA 病態関与の解明と新規治療法の開発」(新規)
- 若手研究 岡崎充善 (代表) 「癌転移における好中球細胞外トラップ (NETs) の機能解析」(新規)
- 基盤研究 (C) 井口雅史 (分担) 乳癌患者におけるタモキシフェン投与に子宮内膜着床能に及ぼす景況と作用機序の開発 (新規)
- 文部科学省大学改革推進等補助金 課題解決型高度医療人材養成プログラム 太田哲生 (分担) 「国内初の、肝臓移植を担う高度医療人材養成」(継続)
- AMED 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 伏田幸夫 (分担), 木下 淳 (分担), 尾山勝信 (分担) 「早期胃癌に対する画期的な個別的・超低侵襲手術法の開発と検証: 適格例の登録とプロトコール治療」(継続)
- AMED 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 石川聡子 (分担) 「乳がん治療における心臓合併症の画像診断を用いた新たなリスク因子探索と心機能評価法標準化に関する研究 -Cardio-oncology の実践」(継続)

2019年度 (令和元年度)

- 基盤研究 (C) 中村慶史 (代表) 「大腸癌における循環腫瘍 DNA を用いた EGFR 抗体薬耐性の検出と個別化治療への応用」(継続)
- 基盤研究 (C) 太田哲生 (代表) 「膵癌組織内で構築される免疫寛容・転移促進の分

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 子基盤の解明と新規治療法の開発」(継続)
- 若手研究 岡本浩一(代表)
「がん微小環境における線維芽細胞の細胞老化を介した腫瘍制御に関する基礎的研究」(継続)
- 若手研究 中沼伸一(代表)
「難治疾患の肝VODにおけるTMA病態関与の解明と新規治療法の開発」(継続)
- 若手研究 岡崎充善(代表)
「癌転移における好中球細胞外トラップ(NETs)の機能解析」(継続)
- 基盤研究(C) 木下 淳(代表)
「胃癌腹膜播種における脂質代謝変容の解明と標的治療への応用」(新規)
- 若手研究 酒井清祥(代表)
「小児がん治療の致命的合併症である肝中心静脈閉塞症候群の病態解明と新規治療法の開発」(新規)
- 若手研究 山口貴久(代表)
「胃癌腹膜播種における腹腔内微小環境の免疫担当細胞の役割と機能解析」(新規)
- 基盤研究(B) 宮下知治(分担)
「大腸がんの糖代謝改変と細胞核分裂機構を繋ぐ分子経路の解明とがん制御法開発への応用」(新規)
- AMED 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 伏田幸夫(分担), 木下 淳(分担), 尾山勝信(分担)
「早期胃癌に対する画期的な個別的・超低侵襲手術法の開発と検証;適格例の登録とプロトコール治療」(継続)
- AMED 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 石川聡子(分担)「乳がん治療における心臓合併症の画像診断を用いた新たなリスク因子探索と心機能評価法標準化に関する研究-Cardio-oncologyの実践」(継続)

2020年度(令和2年度)

- 挑戦的研究(萌芽) 八木真太郎(代表)
「スーパーマイクロサージャリーを用いた胆道癌PDOXマウスモデルの確立」(継続)
- 若手研究 中沼伸一(代表)
「難治疾患の肝VODにおけるTMA病態関与の解明と新規治療法の開発」(継続)
- 若手研究 酒井清祥(代表)
「小児がん治療の致命的合併症である肝中心静脈閉塞症候群の病態解明と新規治療法の開発」(継続)
- 基盤研究(C) 田島秀浩(代表)
「敗血症に続発する臓器障害の予防と先制医療を可能にするバイオマーカーの探索」(新規)
- 若手研究 大島慶直(代表)
「肝類洞閉塞症候群に対する早期診断のためのバイオマーカーの確立と新規予防法の開発」(新規)
- 若手研究 岡崎充善(代表)
「血行性転移における活性化血小板を基軸とした自然免疫回避の解明」(新規)
- 基盤研究(C) 田島秀浩(分担)
「膵癌腫瘍内微小環境に着目した術後予後予測に関する新規画像バイオマーカーの確立」(新規)

- 基盤研究(C) 太田哲生(分担)
「GSK3 β を基軸とした食道発癌機構の解明と新規治療戦略の開発」(新規)
- AMED 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業 酒井清祥(分担)「リンパ管奇形に対する越婢加朮湯の効果を評価する治験のプロトコール作成」(新規)

2021年度(令和3年度)

- 基盤研究(B) 八木真太郎(代表)
「臓器移植・造血幹細胞移植におけるHLAエピトープに基づく新規バイオマーカー開発」(新規)
- 若手研究 野村皓三(代表)
「抗腫瘍剤抵抗性獲得のための癌細胞による血小板貪食に関する検討」
- 研究活動スタート支援 高田智司(代表)
「個別化医療の臨床応用を目指した胆道癌同所移植マウスモデルの開発」
- 若手研究 酒井清祥(代表)
「小児がん治療の致命的合併症である肝中心静脈閉塞症候群の病態解明と新規治療法の開発」(継続)
- 基盤研究(C) 田島秀浩(代表)
「敗血症に続発する臓器障害の予防と先制医療を可能にするバイオマーカーの探索」(継続)
- 若手研究 大島慶直(代表)
「肝類洞閉塞症候群に対する早期診断のためのバイオマーカーの確立と新規予防法の開発」(継続)
- 若手研究 岡崎充善(代表)
「血行性転移における活性化血小板を基軸とした自然免疫回避の解明」(継続)
- 基盤研究(C) 田島秀浩(分担)
「膵癌腫瘍内微小環境に着目した術後予後予測に関する新規画像バイオマーカーの確立」(継続)
- 基盤研究(C) 太田哲生(分担)
「GSK3 β を基軸とした食道発癌機構の解明と新規治療戦略の開発」(継続)
- AMED 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 移植医療技術開発研究事業 八木真太郎(分担)
「HLAエピトープ多型に基づく臓器移植のテーラード医療開発に資する研究」(新規)
- AMED 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業 酒井清祥(分担)「リンパ管奇形に対する越婢加朮湯の効果を評価する治験のプロトコール作成」(継続)
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」 八木真太郎(協力)(継続)

その他

2018年度(平成30年度)

- 金沢大学超然プロジェクト 太田哲生(分担)「栄養が関連する疾病を克服する拠点の形成」(継続)
- 武田科学振興財団 医学系研究奨励(臨床) 中沼伸一(代表)「難治疾患の肝VODの新規病態解明とそれに基づく先制治療法の開発」(継続)

- 金沢大学がん進展制御研究所共同研究 宮下知治 (分担)「膵がん治療耐性に伴う幹細胞性獲得機構における GSK3b/STAT3 経路の機能解析」(新規)
- 金沢大学がん進展制御研究所共同研究 石川聡子 (分担)「抗 HER2 治療抵抗性腫瘍の耐性機序と癌幹細胞特性減弱の意義と解明」(新規)

2019 年度 (令和元年度)

- 日本医療研究開発機構「橋渡し研究戦略的推進プログラム」シーズ B 二宮 致 (分担)

- 「CRP 遺伝子多型と食道がんリンパ節転移に関する多施設共同後ろ向き観察研究」(新規)
- 金沢大学がん進展制御研究所共同研究 宮下知治 (分担)「膵がん治療耐性に伴う幹細胞性獲得機構における GSK3b/STAT3 経路の機能解析」(継続)
- 金沢大学がん進展制御研究所共同研究 石川聡子 (分担)「抗 HER2 治療抵抗性腫瘍の耐性機序と癌幹細胞特性減弱の意義と解明」(継続)

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻 / 先進予防医学研究科

整形外科学

Orthopaedic Surgery

沿革 1953年7月、第1外科学教室の高瀬武平助教授に整形外科学講座の講座主任が発令され、同年10月26日、学生に始めて講義が行われ、ここに正式に整形外科学講座が開かれた。2001年金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻機能再建学講座となった。2016年度より先進予防医学研究科の開設と医薬保健学総合研究科の改組に伴い講座名を整形外科学へ改称した。

教育 **医学博士課程**：専攻共通科目のUp-to-dateセミナーとして年間6回、金曜日の午後7時半から9時半まで北陸3県の金沢大学整形外科の同門の医師が医局に集合またはオンラインで症例検討会を行っています。実際の臨床現場からのホットな症例に対してディスカッションが盛り上がり、最も臨床に役立つ知識が得られます。また専門性の高い内容のショートレクチャーも随時盛り込まれます。研究分野開設科目としては特論として月曜から金曜までの8時30分から9時まで、整形外科医局で大学病院入院患者等の症例検討会と研究経過報告会を開催しています。症例検討会では大学病院ならではの専門性の高い難治症例に対する最先端の治療法のみならず、基本となる診断の進め方も学べるように配慮しています。そのほか研究室ごとにカンファランスや症例検討会、抄読会等を行っています。

医学類：整形外科では頭部以外の全身の運動器疾患を診察・治療しています。しかも筋、靭帯、神経、骨、軟骨など様々な器官が対象になります。内臓器疾患では、外科・内科などで何度も講義を受けますし、近年では内科・外科の治療法の境界も不鮮明になってきています。しかし、運動器疾患では、身近に腰痛、肩こりなど多くの疾患があり、本人も含め身近な人たちが経験するにもかかわらず、四肢のレントゲンの読み方をはじめとして、初歩的な診察方法も整形外科でしか学ぶことはできません。そのため整形外科は運動器のスペシャリストとして、専門性の高い知識と技術を持って診療・手術に当たると同時に、教育面でも、医学生が講義で整形外科の基礎知識を効率よく習得できるように系統立てて講義を行っています。また臨床実習では、各学生に患者さんを実際に担当してもらい、診察・診断法および治療方法の実際についての知識を深めてもらえるようにカリキュラムを組んでいます。学生は、担当となった患者さんについて、診断に至る過程やその後の治療計画を主治医とともに深くディスカッションし、プレゼンテーションをしてもらっています。また、単なる知識の習得だけで終わらないように、外来（処置）見学、手術への参加、ギブス実習、縫合実習など実際の手技を通して整形外科の治療の一端を体験してもらっています。大学病院は、高度の専門性を必要とする患者さんが多いため、外傷や腰痛、肩こりなどの一般的な疾患に対する治療に関しては、大学病院近郊の病院に協力をお願いし、市中病院での一般的な疾患に対する整形外科診療にも触れてもらっています。

研究 整形外科では頭頸移行部以下の脊椎・脊髄から手指足趾の末梢まですべての運動器を扱っています。近年、基礎医学やテクノロジーの発達により臨床での診断・治療も大きく変化してきており、また、患者のニーズもより大きなものとなってきています。このような時代の要請に答えるべく、当講座では、整形外科すべての領域について網羅したグループ構成（骨軟部腫瘍・膝班、脊椎・脊髄班、股関節外科・リウマチ班、足の外科・骨再建班、末梢神経・手の外科班、スポーツ整形外科班、リハビリテーション班）で臨床および基礎研究に励んでいます。

1) 骨軟部腫瘍の研究：骨軟部腫瘍の治療成績向上をめざし、複数の研究を進めています。蛍光タンパクを使った腫瘍イメージングを応用し、転移や薬剤感受性と細胞周期との関係についての研究をカリフォルニア大学サンディエゴ校と、分子標的薬を用いた肉腫治療に関する研究をがん研究所腫瘍制御講座と共同研究し、骨肉腫におけるがん幹細胞について研究などを行っています。また、骨粗鬆症における簡便なスクリーニング法の開発と多職種連携モデルに関する研究なども進めています。

2) 脊椎・脊髄の研究：当科が世界にさきがけて開発した脊椎腫瘍に対する腫瘍脊椎骨全摘術をさらに発展させるべく、関連する臨床・基礎研究を行っています。特に液体窒素処理骨を用いた脊柱再建法やがん免疫に与える影響、新たな処理技術としての高圧処理骨の有用性、局所凍結治療の脊椎疾患への応用、放射線照射が髄膜や脊椎骨に与える影響等が主な研究テーマです。つぎに脊柱変形領域の研究としては、有限要素解析を用いた広範囲脊椎固定に関する研究、アミノ酸トランスポーター欠損による側弯症動物モデルの開発および骨代謝異常に関する検討、国内多施設研究としてのGWASを用いた側弯症の遺伝的な関連について研究を行っています。脊柱靭帯骨化症に対する研究としては、胸椎後縦靭帯骨化症に対する新たな治療法の開発、国内主要施設による多施設での臨床・基礎研究に加わっています。また近年大変重要なテーマとなっているロコモティブシンドロームに関する前向き研究、当科で開発した運動器具を使った脊椎変性疾患に対する前向き研究も進めています。

3) 関節の研究：再生医療を用いた変形性関節症の治療、人工関節周囲感染に対する新たな治療体系の構築と再生医療の応用、日本人の解剖に適した新しい人工関節のデザインとバイオメカニクス、再置換用カスタムメイドインプラントの開発、抗菌インプラントの臨床応用、AIとcomputer assisted surgery、ロボットの人工関節への応用等に関する研究を行ってきました。再生医療を用いた研究では、人工関節周囲感染という未解決領域に踏み入り、他に類のない独自の路線を目指しています。新しい人工関節の開発は、国内大手人工関節企業とコラボレーションしながら、主に再置換をターゲットとしたものが進行中で、早期の事業承認を目指しています。AIとコンピューター技術は、主に臨床研究に用いています。人工関節関連の研究を主軸として、再生医療やAI、3次元積層造形技術など最新のテクノロジーをリンクさせ、新しいことにチャレンジしています。

4) 骨再生と足の外科疾患に関する研究：基礎実験として、脂肪由来幹細胞を使用した新しい骨再生法の開発、また糖尿病の骨治癒遅延に対する治療法の研究も行っています。また、臨床研究として、新しい創外固定器の開発、足の新たな画像評価方法の研究を行っています。

5) 末梢神経・手の外科の研究：末梢神経をはじめとした軟部組織の再生を主な研究テーマとしています。既存の方法を上回る成績を得るために、幹細胞や新規の材料を用いたハイブリッド型の人工神経や同種処理神経などについて研究を進めています。また、手術後に問題となる末梢神経の「癒着」を予防する製剤についての研究も行っています。その他、保健学科や工学部と連携して、手・指関節の運動解析や新しいリハビリテーション手技の検討を行っています。

6) スポーツ整形外科の研究：スポーツ整形外科の研究：脂肪由来幹細胞による半月板の再生と腱や靭帯の再生に関する基礎研究を行っています。また、オリジナルの前十字靭帯再建術や移植腱に関する臨床研究や、運動器超音波に関する臨床研究、とくに早期変形性膝関節症に対する研究を行っています。

7) リハビリテーションの研究：進行中の研究には、痙縮治療（痙縮の動的評価、ブロック療法と理学・作業療法の併用）、嚥下障害（嚥下造影検査による嚥下動態分析）に関するものがあります。また、運動耐容能や運動疲労のメカニズム解明に関する研究の着手に向け準備中です。関節手術後のロボットスーツの有用性も検証中です。

研究内容のキーワード：骨軟部腫瘍、抗菌インプラント、骨粗鬆症、脊椎腫瘍、脊柱変形、人工関節、骨壊死症、軟骨再生、骨延長、骨再生、人工神経、神経癒着、膝前十字靭帯損傷、半月板損傷、嚥下機能評価、痙縮治療

診療

教室員が日々目指しているのは、医師もメディカルスタッフも患者さんも、みんなが“明るく、楽しく、元気が出る”医療です。全員が協力し合い、それぞれの役割を楽しみながら元気に目標に向かって邁進する医療です。そのためには、常にチームワークを良くしつつ、一方で最新の医学知識と最高の技術を常にアップデートしていく必要があります。そして、大学病院としての「最後の砦としての救いと望み」に応えられるような、思いやりがあり、かつ実力にあふれた医療が提供できるよう日々努力しています。

①骨軟部腫瘍に対する治療

骨肉腫は、数十年前の生存率は10%ほどしかありませんでしたが、現在では最先端の集学的な治療を行った後に手術を行うことで、70%を超える生存率が得られるようになってきました。また腫瘍切除部の再建につ

いては、当科で開発された液体窒素自家処理骨移植など、様々な最先端の技術を駆使し、その患者さんに最も好ましいと考えられる方法で、治療を行っています。

②脊椎・脊髄疾患に対する治療

脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、腰痛症といった頻度の高い疾患から、脊椎腫瘍、側弯症（後弯症）、脊柱靭帯骨化症など高度な治療を要する疾患まで幅広く診療しています。特に脊椎腫瘍に対しては、積極的に根治的手術（腫瘍脊椎骨全摘術）を行っています。また脊柱変形に対しては最新の矯正手術を行っており、胸椎後縦靭帯骨化症に対しては独自に新しい安全な術式を開発し施行しています。椎間板ヘルニアや脊柱管狭窄症に対しては、できる限り低侵襲に内視鏡手術を行っています。

③関節・リウマチに対する治療

常に時代の最先端を意識し、積極的に新しい技術を取り入れています。特に、人工関節においては、術前計画、術中のアシスト、術後の評価にロボット、コンピューター技術を積極的に取り入れています。コンピューターの技術と機能を活用することで、よりよい人工関節のアライメントと手術の低侵襲化を目指しています。また、骨切り術などの関節温存手術にもロボット、コンピューター技術を導入し、新たな術式の開発やより正確な手術手技への応用を開始しています。また、若年者の股関節障害に対しては、新たな可能性を秘めている表面置換型人工股関節を導入しています。関節リウマチは、薬物療法を中心としながら、外来で多数の症例を follow しています。当院のリウマチ内科の先生方と情報・意見の交換をしながら、協力しあって治療を進めています。

④骨再建および足の外科疾患に対する治療

さまざまな原因で生じた主に下肢の骨の変形・短縮、関節の拘縮、難治性骨折に対する再建治療と足部・足関節疾患を専門的に治療しています。骨再建の分野では日本屈指の症例数と実績を持ち全国から紹介があります。創外固定器を用いた繊細かつ正確な矯正や再建を行い、多くの切断術を回避させる治療に成功しております。足の外科の分野は、北陸の『足の外科』の医療レベルを日本最先端にすることを使命として外反母趾や外反扁平足、変形性足関節症を中心にオリジナル手術の開発を目指し治療を行っています。

⑤手の外科疾患に対する治療

手から肘にかけての、あらゆる筋骨格系の異常（外傷・感染から先天異常まで）に対して診断と治療を行っています。手術に際しては手術用ルーペや手術用顕微鏡を駆使して、丁寧で確実な操作を心がけています。外来での注射などの処置においても、患者さんの痛みを緩和する工夫を加えています。また、難治性の潰瘍や骨髄炎、悪性腫瘍などに対して、複数チームによる組織移植術を行っています。臨床上頻度の高い手根管症候群や肘部管症候群などの「絞扼性神経障害」に対しては、電気生理学的検査により詳細な評価を行い、治療に反映させています。その他、ばね指や腱鞘炎、各種の骨折など「手の外科」で扱う疾患は多岐に渡りますが、三名の医師と三名のハンドセラピストが密に連携し、患者さんの生活様式に応じた治療方針を立て、一貫した治療を行っています。

⑥スポーツ整形疾患に対する治療

スポーツ選手の傷害に対していかに速く確実にスポーツ復帰させ得るかを目標にした治療を実践しています。特に膝前十字靭帯損傷に対しては、鏡視下解剖学的再建術を行い、できる限り早期のスポーツ復帰を試みています。その他、半月板断裂、反復性肩関節脱臼、離断性骨軟骨炎などの手術を要することの多い疾患から、肉離れ、疲労骨折、腱付着部症などの保存療法を主とするような疾患まで幅広く診察しています。

⑦リハビリテーション

入院患者を中心に充実したPT、OT、STによるリハビリテーション治療が提供できるように取り組んでいます。年間のリハビリテーション治療依頼件数は3,500件程度あります。ICUには療法士を常駐させ、より早期からの治療介入体制の構築に努め、内科入院中の特に高齢者では転倒予防・ロコモ対策をスローガンにした治療介入を試みています。痙縮治療ではジストニア患者も積極的に引き受け、下肢切断者では大腿切断以上の義足メンテナンスを積極的に引き受けています。

教員リスト

教授：土屋 弘行
 准教授：加畑 多文
 講師：八幡徹太郎, 出村 諭
 助教：松原 秀憲, 中瀬 順介, 加藤 仁志
 武内 章彦, 三輪 真嗣

先進運動器医療創成講座

特任教授：山本 憲男
 特任助教：五十嵐健太郎

地域未来医療整形外科科学講座

特任教授：林 克洋
 特任助教：横川 文彬

保健学類 作業療法学専攻

教授：多田 薫

医療安全管理部

特任准教授：楯野 良知

大学院学生数

医学博士課程：60名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	91 (18)
2019年	91 (21)
2020年	104 (25)
2021年	83 (23)
計	369 (87)

2018

英文 著書・原著

1) Tsuchiya H. Biological reconstruction after tumor resection. *J Limb Lengthen Reconstr* 4: 3-5, 2018

2) Hayashi K, Yahata T, Muramoto R, et al. Factors Associated with Discharge Destination in Advanced Cancer Patients with Bone Metastasis in a Japanese Hospital. *Ann Rehabil Med* 2018; 42: 477-482.

3) Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Growth of epiphysis after epiphyseal-preservation surgery for childhood osteosarcoma around the knee joint. *BMC Musculoskelet Disord* 2018; 19: 185.

4) Takeuchi A, Suwanpramote P, Yamamoto N, et al. Mid- to long-term clinical outcome of giant cell tumor of bone treated with calcium phosphate cement following thorough curettage and phenolization. *J Surg Oncol* 2018; 117: 1232-1238.

5) Miwa S, Mochizuki T, Yamamoto N, et al. Efficacy and Limitations of F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography to Differentiate Between Malignant and Benign Bone and Soft Tissue Tumors. *Anticancer Res* 2018; 38: 4065-4072.

6) Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, et al.

Metabolic targeting with recombinant methioninase combined with palbociclib regresses a doxorubicin-resistant dedifferentiated liposarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 506: 912-917.

7) Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, et al. Temozolomide regresses a doxorubicin-resistant undifferentiated spindle-cell sarcoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX): precision-oncology nude-mouse model matching the patient with effective therapy. *J Cell Biochem* 2018; 119: 6598-6603.

8) Igarashi K, Kawaguchi K, Li S, et al. Recombinant methioninase combined with doxorubicin (DOX) regresses a DOX-resistant synovial sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model. *Oncotarget* 2018; 9: 19263-19272.

9) Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, et al. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R is a highly effective general therapeutic for undifferentiated soft tissue sarcoma patient-derived orthotopic xenograft nude-mouse models. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 497: 1055-1061.

10) Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, et al. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R combined with recombinant methioninase and cisplatin eradicates an osteosarcoma cisplatin-resistant lung metastasis in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model: decoy, trap and kill chemotherapy moves toward the clinic. *Cell Cycle* 2018; 17: 801-809.

11) Igarashi K, Kawaguchi K, Li S, et al. Recombinant methioninase in combination with doxorubicin (DOX) overcomes first-line DOX resistance in a patient-derived orthotopic xenograft nude-mouse model of undifferentiated spindle-cell sarcoma. *Cancer Lett* 2018; 417: 168-173.

12) Igarashi K, Li S, Han Q, et al. Growth of doxorubicin-resistant undifferentiated spindle-cell sarcoma PDOX is arrested by metabolic targeting with recombinant methioninase. *J Cell Biochem* 2018; 119: 3537-3544.

13) Higuchi T, Yamamoto N, Hayashi K, et al. The Efficacy of Wide Resection for Musculoskeletal Metastatic Lesions of Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 2018; 38: 577-582.

14) Higuchi T, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Successful joint preservation of distal radius osteosarcoma by en bloc tumor excision and reconstruction using a tumor bearing frozen autograft: a case report. *BMC Surg* 2018; 18: 12.

15) Higuchi T, Takeuchi A, Munesue S, et al. Anti-tumor effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug zaltoprofen on chondrosarcoma via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma and suppressing matrix metalloproteinase-2 expression. *Cancer Med* 2018; 7: 1944-1954.

16) Higuchi T, Yamamoto N, Hayashi K, et al.

Calcium Phosphate Cement in the Surgical Management of Benign Bone Tumors. *Anticancer Res* 2018; 38: 3031-3035.

17) Higuchi T, Yamamoto N, Shirai T, et al. Treatment outcomes of the simple bone cyst: A comparative study of 2 surgical techniques using artificial bone substitutes. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0572.

18) Higuchi T, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Long-term patient survival after the surgical treatment of bone and soft-tissue metastases from renal cell carcinoma. *Bone Joint J.* 2018;100-B: 1241-1248.

19) Higuchi T, Kawaguchi K, Miyake K, et al. Oral Recombinant Methioninase Combined with Caffeine and Doxorubicin Induced Regression of a Doxorubicinresistant Synovial Sarcoma in a PDOX Mouse Model. *Anticancer Res* 2018; 38: 5639-5644.

20) Abe K, Yamamoto N, Hayashi K, et al. The usefulness of wide excision assisted by a computer navigation system and reconstruction using a frozen bone autograft for malignant acetabular bone tumors: A report of two cases. *BMC Cancer* 2018; 18: 1036.

21) Yoshioka K, Murakami H, Demura S, et al. Surgical treatment for cervical diffuse idiopathic skeletal hyperostosis as a cause of dysphagia. *Spine Surgery and Related Research* 2018;2: 197-201.

22) Shinmura K, Murakami H, Demura S, et al. A histological examination of spinal reconstruction using a frozen bone autograft. *PLoS One* 2018;13: e0191679.

23) Yokogawa N, Murakami H, Demura S, et al. Total Spondylectomy for Enneking Stage III Giant Cell Tumor of the Mobile Spine. *Eur Spine J* 2018;12: 3084-3091.

24) Yonezawa N, Murakami H, Kato S, et al. Successful treatment of a diffuse type tenosynovial giant cell tumor in the thoracic spine mimicking spinal metastasis by frozen recapping laminoplasty in a patient with thyroid cancer. *Eur Spine J* 2018;27:526-532.

25) Shimizu T, Murakami H, Demura S, et al. Total en bloc spondylectomy for primary tumors of the lumbar spine. *Medicine* 2018;97: e12366.

26) Shimizu T, Murakami H, Sangsin A, et al. En bloc corpectomy for late gastrointestinal stromal tumor metastasis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2018;12: 300.

27) Sangsin A, Murakami H, Shimizu T, et al. Four-year survival of a patient with spinal metastatic acinic cell carcinoma after a total en bloc spondylectomy and reconstruction with a frozen tumor-bearing bone graft. *Orthopedics* 2018;41: e727-e730.

28) Sangsin A, Murakami H, Shimizu T, et al. Surgical technique of vertebral body removal and anterior reconstruction in L5 spondylectomy. *Spine*

Surg Relat Res 2018;2: 236-242.

29) Taga T, Kabata T, Kajino Y, et al. Comparison with the osteoconductivity and bone-bonding ability of the iodine supported titanium, titanium with porous oxide layer and the titanium alloy in the rabbit model. *J Orthop Sci* 2018;23: 585-591.

30) Inoue D, Kabata T, Kajino Y, et al. Clinical Results of Total Hip Arthroplasty in Two Patients with Charcot Hip Joints due to Congenital Insensitivity to Pain with Anhydrosis. *Case Rep Orthop Jan* 2018;31: 1743068.

31) Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, et al. Three-dimensional limb lengthening after total knee arthroplasty in a simulation study. *Mod Rheumatol* 2018;28: 1029-1034.

32) Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, et al. Usefulness of the "grand-piano sign" for determining femoral rotational alignment in total knee arthroplasty. *Knee* 2018;25: 15-24.

33) Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, et al. Differences in range of motion with the same combined anteversion after total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2018;42: 1021-1028.

34) Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, et al. Effectiveness and Safety of Needle Medial Collateral Ligament Pie-Crusting in Total Knee Arthroplasty: A Cadaveric Study. *J Knee Surg* 2018;31: 705-709.

35) Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, et al. A proposed new rotating reference axis for the tibial component after proximal tibial resection in total knee arthroplasty. *PLoS One.* 2018;1312: e0209317.

36) Yoshitani J, Kabata T, Kajino Y, et al. The effect of flexion alignment in total hip arthroplasty with a cementless tapered-wedge femoral stem. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2018;28: 1625-1632.

37) Ueno T, Kabata T, Kajino Y, et al. Risk Factors and Cup Protrusion Thresholds for Symptomatic Iliopsoas Impingement After Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Case-Control Study. *J Arthroplasty* 2018;33: 3288-3296.

38) Ohashi Y, Nakase J, Shimozaki K, et al. Evaluation of dynamic change in regenerated tendons in a mouse model. *J Exp Orthop* 2018;5:37.

39) Oshima T, Nakase J, Kitaoka K, et al. Poor static balance is a risk factor for non-contact ACL injury. *Arch Orthop Trauma Surg* 2018;138: 1713-18.

40) Takata Y, Nakase J, Oshima T, et al. No difference in the graft shift between a round and a rounded rectangular femoral tunnel for anterior cruciate ligament reconstruction: an experimental study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2018;138: 1249-1255.

41) Shimozaki K, Nakase J, Asai K, et al. Incidence rates and characteristics of abnormal lumbar findings and low back pain in child and adolescent weightlifter: A prospective three-year cohort study. *PLoS One* 2018;13: e0206125.

42) Shimozaki K, Nakase J, Takata Y, et al.

Greater body mass index and hip abduction muscle strength predict noncontact anterior cruciate ligament injury in female Japanese high school basketball players. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018;26: 3004-3011.

43) Nakada M, Tada K, Nakajima T, et al. A Case of a 5-Year-Old Boy with a Blauth Type IIIB Hypoplastic Thumb Reconstructed with a Nonvascularized, Hemilongitudinal Metatarsal Transfer. *Case Rep Orthop.* 2018;6: 8205285.

44) Miwa S, Hoffman RM
Imaging DNA Repair After UV Irradiation Damage of Cancer Cells in Gelfoam® Histoculture Methods *Mol Biol* 2018;1760: 199-203.

45) Araki Y, Yoshida A, Tanzawa Y, et al. Reconstruction of the Shoulder Joint with a Custom-Made Ceramic Implant After a Total Scapulectomy: A Case Report. *JBJS Case Connect.* 2018;8(1): e12.

46) Sangsin A, Saiudom D, Pongmanee S, et al. Natural history and prognostic factors of cholangiocarcinoma with spinal metastasis: a 10-year single Center Study *Clin Spine Surg* 2018;31: E160-E165.

47) Imagama S, Ando K, Takeuchi K, et al. Perioperative complications after surgery for thoracic ossification of posterior longitudinal ligation nationwide multicenter prospective study *Spine (Phila Pa 1976)* 2018;43: E1389-E1397.

48) Akazawa T, Watanabe K, Matsumoto M, et al. Modic changes and disc degeneration in adolescent idiopathic scoliosis patients who reach middle age without surgery: Can residual deformity cause lumbar spine degeneration? *J Orthop Sci.* 2018;23(6)844-888.

49) Ogura Y, Takeda K, Kou I, et al. An international meta-analysis confirms the association of BNC2 with adolescent idiopathic scoliosis. *2018;6;8(1):4730.*

50) Kiyuna T, Tome Y, Murakami T, et al. A combination of irinotecan/cisplatin and irinotecan/temozolomide or tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R arrest doxorubicin- and temozolomide-resistant myxofibrosarcoma in a PDOX mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;505: 733-739.

51) Kawaguchi K, Higuchi T, Li S, et al. Combination therapy of tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R and oral recombinant methioninase regresses a BRAF-V600E-negative melanoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;503: 3086-3092.

52) Kiyuna T, Tome Y, Murakami T, et al. Trabectedin arrests a doxorubicin-resistant PDGFRA-activated liposarcoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model. *BMC Cancer* 2018;18: 840.

53) Kiyuna T, Murakami T, Tome Y, et al. Doxorubicin-resistant pleomorphic liposarcoma

with PDGFRA gene amplification is targeted and regressed by pazopanib in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Tissue Cell* 2018;53: 30-36.

54) Kawaguchi K, Igarashi K, Miyake K, et al. Patterns of sensitivity to a panel of drugs are highly individualised for undifferentiated/unclassified soft tissue sarcoma (USTS) in patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude-mouse models. *J Drug Target* 2018;23:1-6.

55) Miyake K, Kawaguchi K, Miyake M, et al. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R suppressed an imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor with c-kit exon 11 and 17 mutations. *Heliyon* 2018;4: e00643.

56) Kawaguchi K, Miyake K, Zhao M, et al. Tumor targeting Salmonella typhimurium A1-R in combination with gemcitabine (GEM) regresses partially GEM-resistant pancreatic cancer patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse models. *Cell Cycle* 2018;17: 2019-2026.

57) Kiyuna T, Tome Y, Murakami T, et al. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R arrests a doxorubicin-resistant PDGFRA-amplified patient-derived orthotopic xenograft mouse model of pleomorphic liposarcoma. *J Cell Biochem* 2018;119: 7827-7833.

58) Kawaguchi K, Miyake K, Han Q, et al. Oral recombinant methioninase (o-rMETase) is superior to injectable rMETase and overcomes acquired gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2018;432: 251-259.

59) Kawaguchi K, Igarashi K, Miyake K, et al. MEK inhibitor trametinib in combination with gemcitabine regresses a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) pancreatic cancer nude mouse model. *Tissue Cell* 2018;52: 124-128.

60) Miyake K, Kiyuna T, Miyake M, et al. Patient-derived orthotopic xenograft models for cancer of unknown primary precisely distinguish chemotherapy, and tumor-targeting S. typhimurium A1-R is superior to first-line chemotherapy. *Signal Transduct Target Ther* 2018 3: 12.

61) Kawaguchi K, Miyake K, Han Q, et al. Targeting altered cancer methionine metabolism with recombinant methioninase (rMETase) overcomes partial gemcitabine-resistance and regresses a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model of pancreatic cancer. *Cell Cycle* 2018;17: 868-873.

62) Kawaguchi K, Han Q, Li S, et al. Intra-tumor L-methionine level highly correlates with tumor size in both pancreatic cancer and melanoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude-mouse models. *Oncotarget* 2018;9: 11119-11125.

63) Kawaguchi K, Igarashi K, Kiyuna T, et al. Individualized doxorubicin sensitivity testing of

undifferentiated soft tissue sarcoma (USTS) in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model demonstrates large differences between patients. *Cell Cycle* 2018;17: 627-633.

64) Miyake K, Kawaguchi K, Kiyuna T, et al. Regorafenib regresses an imatinib-resistant recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST) with a mutation in exons 11 and 17 of c-kit in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model. *Cell Cycle* 2018;17: 722-727.

65) Kawaguchi K, Han Q, Li S, et al. Targeting methionine with oral recombinant methioninase (o-rMETase) arrests a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model of BRAF-V600E mutant melanoma: implications for chronic clinical cancer therapy and prevention. *Cell Cycle* 2018;17: 356-361.

66) Miyake K, Murakami T, Kiyuna T, et al. Eribulin regresses a doxorubicin-resistant Ewing's sarcoma with a FUS-ERG fusion and CDKN2A-deletion in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model. *J Cell Biochem* 2018;119: 967-972.

67) Minato H, Kobayashi E, Nakada S, et al. Sinonasal NUT carcinoma: clinicopathological and cytogenetic analysis with autopsy findings *Hum Pathol* 2018;71:157-165.

68) Mizutani K, Yamada S, Guo X, et al. An autopsy case of peripheral T cell lymphoma occurring in a postpartum woman: a unique case suggesting changes in the immunocharacteristics of lymphoma cells before and after delivery *Diagn Pathol* 2018;13:32.

69) Shioya A, Saito K, Kurose N, et al. Primary enteric-type tubulovillous adenocarcinoma arising in the renal pelvis *Pathol Int* 2018;68:388-390.

70) Zekry KM, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Treatment of the benign lytic lesions of the proximal femur with synthetic bone graft. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2018;13(1) 270.

71) Matsubara H, Tsuchiya H. Treatment of bone tumor using external fixator. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2018;24(1) 1-8.

72) Uto T, Yonezawa N, Komine N, et al. A delayed-onset intracranial chronic subdural hematoma following a lumbar spinal subdural hematoma: A case report. *Medicine* 2018;97(38) e12479.

73) Kabata T, Kajino Y, Inoue D, et al. Safety range for acute limb lengthening in primary total hip arthroplasty. *International orthopaedics* .2018;43(9) 2047-2056.

74) Higuchi T, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Long-term patient survival after the surgical treatment of bone and soft-tissue metastases from renal cell carcinoma. *Journal of Spine Research* .2018;9(9) 1411-1415.

75) Tanaka K, Ogawa G, Mizusawa J, et al. Prospective comparison of various radiological

response criteria and pathological response to preoperative chemotherapy and survival in operable high-grade soft tissue sarcomas in the Japan Clinical Oncology Group study JCOG0304. *World journal of surgical oncology*. 2018;16(1) 162-162.

76) Inoue D, Kabata T, Kimura H, A prospective clinical trial to assess the accuracy of an MRI-based patient-specific acetabular instrument guide in total hip arthroplasty. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatology*. 2018;29(1) 65-71.

77) Kitagawa T, Nakase J, Takata Y, Shimozaki K, et al. Histopathological study of the infrapatellar fat pad in the rat model of patellar tendinopathy: A basic study. *The Knee* 2018;26(1) 14-19.

78) Oshima T, Nakase J, Kitaoka K, et al. Poor static balance is a risk factor for non-contact anterior cruciate ligament injury. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2018; 138(12) 1713-1718.

79) Yokogawa N, Ishikawa T, Nishitani K, et al. Immunotherapy synergizes with debridement and antibiotic therapy in a murine 1-stage exchange model of MRSA implant-associated osteomyelitis. *Journal of Orthopaedic Research* 2018;36(6) 1590-1598.

80) Takeuchi A, Suwanpramote P, Yamamoto N, et al. Mid- to long-term clinical outcome of giant cell tumor of bone treated with calcium phosphate cement following thorough curettage and phenolization. *Journal of Surgical Oncology*. 2018;117(6) 1232-1238.

81) Igarashi T, Murakami H, Demura S, et al. Risk factors for local recurrence after total en bloc spondylectomy for metastatic spinal tumors: A retrospective study. *Journal of Orthopaedic Science*. 2018;23(3) 459-463.

82) Takagi Y, Yamada H, Ebara H, et al. Recurrent upper lumbar disc herniation treated via the transforaminal approach using microendoscopy-assisted lumbar discectomy: A case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2018;12(1) 110.

83) Aiba H, Yamada S, Mizutani J, et al. Clinical outcomes of radio-hyperthermo-chemotherapy for soft tissue sarcoma compared to a soft tissue sarcoma registry in Japan: a retrospective matched-pair cohort study. *Cancer Medicine*. 2018;7(4) 1560-1571.

84) AHAM El-Far, Munesue S, Harashima A, et al. In vitro anticancer effects of a RAGE inhibitor discovered using a structure-based drug design system. *Oncology letters* 2018;15(4) 4627-4634.

85) Aiba H, Yamada S, Mizutan J, et al. Preoperative evaluation of the efficacy of radio-hyperthermo-chemotherapy for soft tissue sarcoma in a case series. *PLoS ONE* 2018;13(4) e0195289.

86) Yokogawa N, Murakami H, Demura S, et al. Incidental durotomy during total en bloc spondylectomy. *Spine Journal* 2018;18(3) 381-386.

87) Numata H, Nakase J, Kitaoka K, et al. Two-dimensional motion analysis of dynamic knee valgus

identifies female high school athletes at risk of non-contact anterior cruciate ligament injury. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2018;26(2) 442-447.

88) Aiba H, Yamada S, Yamamoto N, et al. Spontaneous shrinkage of solitary osteochondromas. *SKELETAL RADIOLOGY* 2018;47(1) 61-68 2018.

89) Shimasaki M, Kanazawa Y, Sato K, et al. Aquaporin-1 and -5 are involved in the invasion and proliferation of soft tissue sarcomas. *Pathology Research and Practice*. 2018;214(1) 80-88.

90) Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, et al. Temozolomide combined with irinotecan regresses a cisplatin-resistant relapsed osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) precision-oncology mouse model. *Oncotarget*. 2018;9(8) 7774-7781.

91) Hashimoto S, Honda K, Fujita K, et al. Effect of coadministration of rifampicin on the pharmacokinetics of linezolid: clinical and animal studies. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*. 2018;4, 27.

2019

英文 著書・原著

1) Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Joint-preservation surgery for pediatric osteosarcoma of the knee joint. *Cancer Metastasis Rev* 2019; 38: 709-722.

2) Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Therapeutic Targets for Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *Int J Mol Sci* 2019; 20: E170.

3) Miwa S, Shirai T, Yamamoto N, et al. Current and emerging targets in immunotherapy for osteosarcoma. *J Oncol* 2019; 7035045.

4) Yamamoto N, Hayashi K, Tsuchiya H. Progress in biological reconstruction and enhanced bone revitalization for bone defects. *J Orthop Sci* 2019; 24(3): 387-392.

5) Yamamoto N, Tsuchiya H. Treatment of chordoma –where is it going?. *J Spine Surg* 2019; 5(3) 387-389.

6) Takeuchi A, Matsubara H, Yamamoto N, et al. Successful treatment of pathologic femoral shaft fracture associated with large arteriovenous malformations using a 3-dimensional external fixator and teriparatide: a case report. *BMC Surg* 2019; 19: 35.

7) Takeuchi A, Nomura A, Yamamoto N, et al. Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors: a study protocol. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20: 68.

8) Miwa S, Shirai T, Yamamoto N, et al. Risk factors for surgical site infection after malignant bone tumor resection and reconstruction. 2019; *BMC*

Cancer 19: 33.

9) Miwa S, Okamoto H, Yamada S, et al. Distribution of solitary and multiple enchondromas of the hand. *In Vivo* 2019; 33: 2235-2240.

10) Miwa S, Otsuka T, Yamada S, et al. Asymptomatic bone marrow edema detected by ⁶⁷Ga scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2019; 44: 680-682.

11) Miwa S, Kamei M, Yoshida S, et al. Local dissemination of osteosarcoma observed after massage therapy: a case report. 2019; *BMC Cancer* 19: 993.

12) Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, et al. Pazopanib regresses a doxorubicin-resistant synovial sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Tissue Cell* 2019; 58: 107-111.

13) Aoki Y, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Revitalization of frozen autologous bone graft using adipose-derived stem cells. *J Transl* 2019; *Sci* 5: 1-7.

14) Higuchi T, Miyake K, Sugisawa N, et al. Olaratumab combined with doxorubicin and ifosfamide overcomes individual doxorubicin and olaratumab resistance of an undifferentiated soft-tissue sarcoma in a PDOX mouse model. *Cancer Lett* 2019;451: 122-127.

15) Higuchi T, Miyake K, Sugisawa N, et al. The combination of olaratumab with gemcitabine and docetaxel arrests a chemotherapy-resistant undifferentiated soft tissue sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83: 1075-1082.

16) Higuchi T, Miyake K, Sugisawa N, et al. Trabectedin and irinotecan combination regresses a cisplatin-resistant osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft nude-mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 513: 326-331.

17) Higuchi T, Sugisawa N, Miyake K, et al. The Combination of Olaratumab with Doxorubicin and Cisplatin Regresses a Chemotherapy-Resistant Osteosarcoma in a Patient-Derived Orthotopic Xenograft Mouse Model. *Transl Oncol* 2019; 12: 1257-1263.

18) Higuchi T, Yamamoto N, Hayashi K, et al. C-arm cone-beam computed tomography-guided minimally invasive open excision of an osteoid osteoma undetectable on fluoroscopy: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2019; 61: 14-19.

19) Higuchi T, Sugisawa N, Miyake K, et al. Sorafenib and Palbociclib Combination Regresses a Cisplatin-resistant Osteosarcoma in a PDOX Mouse Model. *Anticancer Res* 2019; 39: 4079-4084.

20) Higuchi T, Sugisawa N, Miyake K, et al. Pioglitazone, an agonist of PPAR γ , reverses doxorubicin-resistance in an osteosarcoma patient-derived orthotopic xenograft model by downregulating P-glycoprotein expression. 2019; *Biomed Pharmacother* 118: 109356.

21) Higuchi T, Kawaguchi K, Miyake K, et al.

The combination of gemcitabine and nab-paclitaxel as a novel effective treatment strategy for undifferentiated soft-tissue sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude-mouse model. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 835-840.

22) Higuchi T, Oshiro H, Zhang Z, et al. Osimertinib Regresses an EGFR-Mutant Cisplatin-Resistant Lung Adenocarcinoma Growing in the Brain in Nude Mice. *Transl Oncol* 2019; 12:640-645.

23) Higuchi T, Oshiro H, Miyake K, et al. Oral Recombinant Methioninase, Combined With Oral Caffeine and Injected Cisplatin, Overcome Cisplatin-Resistance and Regresses Patient-derived Orthotopic Xenograft Model of Osteosarcoma. *Anticancer Res* 2019; 39: 4653-4657.

24) Higuchi T, Sugisawa N, Miyake K, et al. Combination Treatment With Sorafenib and Everolimus Regresses a Doxorubicin-resistant Osteosarcoma in a PDOX Mouse Model. 2019; *Anticancer Res* 39: 4781-4786.

25) Abe K, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Satisfaction After Joint-preservation Surgery in Patients With Musculoskeletal Knee Sarcoma Based on Various Scores. *Anticancer Res* 2019; 39: 1959-1964.

26) Abe K, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Determining Patient Satisfaction and Treatment Desires in Patients With Musculoskeletal Sarcoma of the Knee After Joint-preservation Surgery Using a Questionnaire Survey. *Anticancer Res* 2019; 39: 1965-1969.

27) Abe K, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Caffeine citrate enhanced cisplatin antitumor effects in osteosarcoma and fibrosarcoma in vitro and in vivo. *BMC Cancer* 2019;19: 689.

28) Taniguchi Y, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Anti-tumor Effects of Cyclolinopeptide on Giant-cell Tumor of the Bone. *Anticancer Res* 2019; 39: 6145-6153.

29) Hamada T, Matsubara H, Yoshida Y, et al. Comparison of treatment indices associated with the correction and lengthening of deformities along various lower limb frontal plane directions. *J Clin Orthop Trauma* 2019;10: 57-61.

30) Hamada T, Matsubara H, Yoshida Y, et al. Autologous adipose-derived stem cell transplantation enhances healing of wound with exposed bone in a rat model. *PLoS One* 2019;14: e214106.

31) Kato S, Murakami H, Demura S, et al. Kidney and thyroid cancer-specific treatment algorithm for spinal metastases: a validation study. *World Neurosurg* 2019;122: e1305-e1311.

32) Kato S, Murakami H, Demura S, et al. Motor and Sensory Impairments of the Lower Extremities After L2 Nerve Root Transection During Total en Bloc Spondylectomy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2019; 44: 1129-1136.

33) Kato S, Murakami H, Demura S, et al.

Abdominal trunk muscle weakness and its association with chronic low back pain and risk of falling in older women. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20: 273.

34) Kato S, Demura S, Matsubara H, et al. Utility of bone SPECT/CT to identify the primary cause of pain in elderly patients with degenerative lumbar spine disease. *J Orthop Surg Res* 2019;14: 185.

35) Kato S, Demura S, Kurokawa Y, et al. Correlation between osteoporotic vertebral fracture and abdominal trunk muscle strength in middle-aged and older women. *Arch Osteoporos* 2019;14: 106.

36) Kato S, Demura S, Murakami H, et al. Surgical metastasectomy for renal cell carcinoma: which patients are the real candidates for surgery?. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 8): S273.

37) Yoshioka K, Murakami H, Demura S, et al. The Large Individual Differences in the Range of Hip Joint Motion Rather Than Lumbar Spine Motion Affect Dynamic Spinopelvic Rhythm. *Spine Surg Relat Res* 2019;22:255-260.

38) Yonezawa N, Murakami H, Demura S, et al. Morphologic Changes After Denosumab Therapy in Patients with Giant Cell Tumor of the Spine: Report of Four Cases and a Review of the Literature. *World Neurosurg* 2019;127: 38-46.

39) Yonezawa N, Murakami H, Sangsin A, et al. Lung metastases regression with increased CD8+ T lymphocyte infiltration following preoperative spinal embolization and total en bloc spondylectomy using tumor bearing frozen autograft in a patient with spinal metastatic leiomyosarcoma. *Eur Spine J* 2019;28: S41-S50.

40) Shimizu T, Yoshioka K, Murakami H, et al. Fluoroscopy-assisted posterior percutaneous reduction for the management of unilateral cervical facet dislocations after unsuccessful closed reduction: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2019;58: 212-215.

41) Kobayashi M, Kato S, Murakami H, et al. Delayed-Onset Paraplegia Due to Spinal Cord Infarction After Repeated Tumor Excision Surgeries of the Thoracic Spine. *Orthopedics* 2019;42: e131-e134.

42) Yamamuro Y, Demura S, Murakami H, et al. Acute progressive adolescent idiopathic cervical kyphosis: case report. *J Neurosurg Spine* 2019;30: 783-787.

43) Kabata T, Kajino Y, Inoue D, et al. Safety range for acute limb lengthening in primary total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2019;43: 2047-2056.

44) Inoue D, Kabata T, Kajino Y, et al. Mid-to long term result resurfacing hip arthroplasty in Japanese patients: a comparison of osteoarthritic vs nonosteoarthritic patients. *J Artif Organs* 2019;22: 77-83.

45) Inoue D, Kabata T, Kajino Y, et al. Iodine-supported titanium implants have good antimicrobial attachment effects. *J Orthop Sci* 2019;24: 548-551.

46) Inoue D, Kabata T, Kimura H, et al. A

prospective clinical trial to assess the accuracy of an MRI-based patient-specific acetabular instrument guide in total hip arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2019;29: 65-71.

47) Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, et al. The optimal combined anteversion pattern to achieve a favorable impingement-free angle in total hip arthroplasty. *J Orthop Sci* 2019;24: 474-481.

48) Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, et al. Effect of changing femoral head diameter on bony and prosthetic jumping angles. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2019;29: 625-632.

49) Yoshitani J, Kabata T, Kajino Y, et al. Morphometric geometrical analysis to determine the centre of the acetabular component placement in Crowe type IV hips undergoing total hip arthroplasty. *Bone Joint J* 2019;101: 189-197.

50) Ueno T, Kabata T, Kajino Y, et al. Tilt-adjusted Cup Anteversion in Patients with Severe Backward Pelvic Tilt is Associated with the Risk of Iliopsoas Impingement: A Three-dimensional Implantation Simulation. *Clin Orthop Relat Res* 2019;477: 2243-2254.

51) Ueno T, Kabata T, Kajino Y, et al. Three-Dimensional Host Bone Coverage Required in Total Hip Arthroplasty for Developmental Dysplasia of the Hip and Its Relationship With 2-Dimensional Coverage. *J Arthroplasty* 2019;34: 93-101.

52) Shimozaki K, Nakase J, Takata Y, et al. The characteristic findings of an inverted-type discoid lateral meniscus tear: a hidden tear pattern. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20: 223.

53) Ueoka K, Kabata T, Kajino Y, et al. The Accuracy of the Computed Tomography-Based Navigation System in Total Hip Arthroplasty Is Comparable With Crowe Type IV and Crowe Type I Dysplasia: A Case-Control Study. *J Arthroplasty* 2019;34: 2686-2691.

54) Nakase J, Oshima T, Takata Y, et al. Ultrasound-guided injection and the pie crust technique for the treatment of symptomatic bipartite patella. *J Med Ultrason (2001)* 2019;46: 497-502.

55) Oshima T, Nakase J, Toratani T, et al. A Scaffold-Free Allogeneic Construct From Adipose-Derived Stem Cells Regenerates an Osteochondral Defect in a Rabbit Model. *Arthroscopy* 2019;35: 583-593.

56) Tada K, Toribatake Y, Yamamoto D, et al. Tin ring splint treatment for osteoarthritis of the distal interphalangeal joints. *Hand (NY)* 2019;14(5):684-688.

57) Tada K, Nakajima T, Nakada M, et al. Topical application of fasudil hydrochloride for vasospasm during soft tissue reconstruction using a free flap. *Case Rep Orthop* 2019;28: 5929281.

58) Yahata T, Maruta T, Nakanami A, Simple semi-permanent blockade against rigid varus foot in

a case with spasticity: possible practical benefits in ambulatory adults. *BMJ Case Rep* 2019;12: e227732.

59) Oshima T, Grasso S, Beach A, et al. Lateral location of the tibial tunnel increases lateral meniscal extrusion after anatomical single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. *J ISAKOS* 2019;4: 285-289.

60) Oshima T, Leie M, Grasso S, et al. Relationship between anterior cruciate ligament and anterolateral meniscal root bony attachment: High-resolution 3-T MRI analysis. *Knee* 2019;26: 537-544.

61) Akahane M, Sawaguchi T, Sakagoshi D, et al. Treatment of a sacral fracture associated with an intrasacral meningocele: A case report *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2019;27: 2309499019860269.

62) Ueoka K, Sawaguchi T, Goshima K, et al. The influence of pre-operative antiplatelet and anticoagulant agents on the outcomes in elderly patients undergoing early surgery for hip fracture *J Orthop Sci* 2019;24: 830-835.

63) Kou I, Otomo N, Takeda K, et al. Genome-wide association study identifies 14 previously unreported susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Japanese. *Nat Commun* 2019;10: 3685.

64) Takeda K, Kou I, Otomo N, et al. A multiethnic meta-analysis defined the association of rs12946942 with severe adolescent idiopathic scoliosis. *TJ Hum Genet* 2019;64: 493-498.

65) Mastboom MJL, Staals EL, Verspoor FGM, et al. Surgical outcomes of patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumours: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20: 877-886.

66) Kiyuna T, Tome Y, Miyake K, et al. Eribulin Suppressed Cisplatin- and Doxorubicin-resistant Recurrent Lung Metastatic Osteosarcoma in a Patient-derived Orthotopic Xenograft Mouse Model *Anticancer Res* 2019;39: 4775-4779.

67) Kawaguchi K, Han Q, Li S, et al. Efficacy of Recombinant Methioninase (rMETase) on Recalcitrant Cancer Patient-Derived Orthotopic Xenograft (PDOX) Mouse Models: A Review. *Cells* 2019;8: E410.

68) Miyake K, Murata T, Murakami T, et al. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R overcomes nab-paclitaxel resistance in a cervical cancer PDOX mouse model. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299: 1683-1690.

69) Zhang Z, Hu K, Kiyuna T, et al. A patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude-mouse model precisely identifies effective and ineffective therapies for recurrent leiomyosarcoma. *Pharmacol Res* 2019;142: 169-175.

70) Hoffman RM, Murakami T, Kawaguchi K, et al. High Efficacy of Recombinant Methioninase on Patient-Derived Orthotopic Xenograft (PDOX) Mouse Models of Cancer. *Methods Mol Biol* 2019;1866:

149-161.

71) Hoffman RM, Yano S, Igarashi K, Methioninase Cell-Cycle Trap Cancer Chemotherapy Methods Mol Biol 2019;1866: 133-148.

72) Shirai T, Tsuchiya H, Terauchi R, et al. A retrospective study of antibacterial iodine-coated implants for postoperative infection. Medicine .2019;98(45) e17932.

73) Zekry KM, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Surgical treatment of chondroblastoma using extended intralesional curettage with phenol as a local adjuvant. Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong) 2019;27(3) 2309499019861031.

74) Aiba H, Hayashi K, Yamada S, et al. Treatment of a Malignant Soft Tissue Tumor Arising in the Vicinity of the Sciatic Nerve with an In-Situ Preparation Technique and Intensive Multidisciplinary Therapy. Cancers 2019;11(4).

75) Yoshida Y, Matsubara H, Fang X, et al. Adipose-derived stem cell sheets accelerate bone healing in rat femoral defects. PloS one 2019;14(3) e0214488.

76) Asai K, Nakase J, Shimozaki K, et al. Internal Oblique Muscle Strain on the Side of the Dominant Arm in a Representative Handball Player. Current sports medicine reports. 2019;18(10) 358-360.

77) Tanaka K, Mizusawa J, Naka N, et al. Ten-year follow-up results of perioperative chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide for high-grade soft-tissue sarcoma of the extremities: Japan Clinical Oncology Group study JCOG0304. BMC cancer 2019;19(1) 890-890.

78) Kitagawa T, Nakase J, Takata Y, et al. Relationship between the deep flexion of the knee joint and the dynamics of the infrapatellar fat pad after anterior cruciate ligament reconstruction via ultrasonography. Journal of physical therapy science. 2019;31(7) 569-572.

79) Takagi Y, Yamada H, Ebara H, et al. Aspergillus terreus spondylodiscitis following an abdominal stab wound: a case report. Journal of medical case reports. 2019;13(1) 172-172.

80) Sekimizu M, Yoshida A, Mitani S, et al. Frequent mutations of genes encoding vacuolar H⁺-ATPase components in granular cell tumors. Genes, chromosomes & cancer. 2019;58(6) 373-380.

81) Sangsin A, Murakami H, Shimizu T, et al. Efficacy of vertebral cryoablation and immunotherapy in a patient with metastatic renal cell carcinoma: a case report. Journal of medical case reports. 2019;13(1) 96-96.

82) Minehiro K, Demura S, Ichikawa K, et al. Dose Reduction Protocol for Full Spine X-ray Examination Using Copper Filters in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis. Spine 2019;44(3) 203-210.

83) Asai R, Tsuchiya H, Amisaki M, et al. CD44

standard isoform is involved in maintenance of cancer stem cells of a hepatocellular carcinoma cell line. Cancer medicine. 2019;8(2) 773-782.

84) Tome Y, Kiyuna T, Uehara F, et al. Imaging the interaction of *av* integrin-GFP in osteosarcoma cells with RFP-expressing host stromal cells and tumor-scaffold collagen in the primary and metastatic tumor microenvironment. Journal of cellular biochemistry. 2019;120(1) 283-289.

85) Suzuki T, Wakao Y, Watanabe T, et al. No enhancing effects of plasmid-specific histone acetyltransferase recruitment system on transgene expression in vivo. Nucleosides, nucleotides & nucleic acids. 2019;38(12) 942-949.

86) Kitagawa T, Nakase J, Takata Y, et al. Response to Macchi et al. "Letter to the Editor 'Histopathological study of the infrapatellar fat pad in the rat model of patellar tendinopathy: A basic study'". The Knee 2019;26(1) 281.

87) Numata H, Nakase J, Oshima T, et al. Effectiveness of Adhering Adipose-Derived Stem Cells to Defective Cartilage in Promoting Cartilage Regeneration in a Rabbit Model. Association 2019;35(9) 2619-2626 .

88) Kitagawa T, Nakase J, Takata Y, et al. Use of ultrasonography to evaluate the dynamics of the infrapatellar fat pad after anterior cruciate ligament reconstruction: a feasibility study. Journal of medical ultrasonics (2001) 2019;46(1) 147-151.

89) Yamamoto N, Tsuchiya H. Development of Novel Osteoporosis Screening Methods Using FRAX. Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan 2019;139(1) 35-38.

90) Kosaka M, Nakase J, Kitaoka K, et al. Arthroscopic treatment of symptomatic lateral synovial plica of the knee. Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong) 2019;27(1) 2309499019834496.

91) Zekry KM, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Reconstruction of intercalary bone defect after resection of malignant bone tumor. Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong) 2019;27(1) 2309499019832970.

2020

英文 著書・原著

1) Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Recent Advances and Challenges in the Treatment of Rhabdomyosarcoma. Cancers 2020; 12: 1758.

2) Hayashi K, Yamamoto N, Takeuchi A, et al. Clinical course of grafted cartilage in osteoarticular frozen autografts for reconstruction after resection of malignant bone and soft-tissue tumor involving an epiphysis. J Bone Oncol 2020; 24: 100310.

3) Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Intraoperative ultrasonography-guided surgery for malignant soft tissue tumor. J Surg Oncol 2020; 122: 1791-1801.

- 4) Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Accuracy of histological grades from intraoperative frozen-section diagnoses of soft-tissue tumors. *Int J Clin Oncol* 2020; 25: 2158-2165.
- 5) Igarashi K, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Distal Tibial Tuberosity Focal Dome Osteotomy Combined With Intra-Articular Condylar Osteotomy (Focal Dome Condylar Osteotomy) for Medial Osteoarthritis of the Knee Joint. *Arthrosc Tech* 2020; 28: 1079-1086.
- 6) Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, et al. Eribulin Regresses a Doxorubicin-resistant Dedifferentiated Liposarcoma in a Patient-derived Orthotopic Xenograft Mouse Model. *Cancer Genomics Proteomics* 2020; 17: 351-358.
- 7) Igarashi K, Kawaguchi K, Zhao M, et al. Recombinant Methioninase Combined With Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R Induced Regression in a PDOX Mouse Model of Doxorubicin-resistant Dedifferentiated Liposarcoma. *Anticancer Res* 2020; 40: 2515-2523.
- 8) Igarashi K, Kawaguchi K, Higuchi T, et al. A Novel Anionic-phosphate-platinum Complex Effectively Targets a Cisplatin-resistant Osteosarcoma in a Patient-derived Orthotopic Xenograft Mouse Model. *Cancer Genomics Proteomics* 2020; 17: 217-223.
- 9) Igarashi K, Kawaguchi K, Zhao M, et al. Exquisite Tumor Targeting by Salmonella A1-R in Combination with Caffeine and Valproic Acid Regresses an Adult Pleomorphic Rhabdomyosarcoma Patient-Derived Orthotopic Xenograft Mouse Model. *2020; Transl Oncol* 13: 393-400.
- 10) Igarashi K, Kawaguchi K, Murakami T, et al. Patient-derived orthotopic xenograft models of sarcoma. *Cancer Lett* 2020; 469: 332-339.
- 11) Higuchi T, Sugisawa N, Park JH, et al. Osimertinib regressed an EGFR-mutant lung-adenocarcinoma bone-metastasis mouse model and increased long-term survival. *Transl Oncol* 2020; 13: 100826.
- 12) Higuchi T, Yamamoto J, Sugisawa N, et al. PPAR γ Agonist Pioglitazone in Combination With Cisplatin Arrests a Chemotherapy-resistant Osteosarcoma PDOX Model. *Cancer Genomics Proteomics* 2020; 17: 35-40.
- 13) Higuchi T, Sugisawa N, Yamamoto J, et al. The combination of oral-recombinant methioninase and azacitidine arrests a chemotherapy-resistant osteosarcoma patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *2020; Cancer Chemother Pharmacol* 85: 285-291.
- 14) Higuchi T, Han Q, Miyake K, et al. Combination of oral recombinant methioninase and decitabine arrests a chemotherapy-resistant undifferentiated soft-tissue sarcoma patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 523: 135-139.
- 15) Abe K, Kimura H, Yamamoto N, et al. Treatment strategy for atypical ulnar fracture due to severely suppressed bone turnover caused by long-term bisphosphonate therapy: a case report and literature review. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21: 802.
- 16) Abe K, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Diagnosis and treatment of intramedullary osteosclerosis: a report of three cases and literature review. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21: 762.
- 17) Abe K, Yamamoto N, Domoto T, et al. Glycogen synthase kinase 3β as a potential therapeutic target in synovial sarcoma and fibrosarcoma. *Cancer Sci* 2020; 111: 429-440.
- 18) Yonezawa H, Miwa S, Yamamoto N, et al. Structural Origin and Surgical Complications of Peripheral Schwannomas. *Anticancer Res* 2020; 40: 6563-6570.
- 19) Yonezawa H, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Low-grade myofibroblastic sarcoma of the levator scapulae muscle: a case report and literature review. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21: 836.
- 20) Araki Y, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Cystic extraskeletal osteosarcoma: Three case reports and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2020; 12: 468-474.
- 21) Araki Y, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Secondary Osteoarthritis After Curettage and Calcium Phosphate Cementing for Giant-Cell Tumor of Bone Around the Knee Joint: Long-Term Follow-up. *JBJS Open Access* 2020; 5: e19.00068.
- 22) Araki Y, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Delayed Initiation of Treatment Is Associated With Metastasis of Soft-tissue Sarcoma. *Anticancer Res* 2020; 40: 7009-7015.
- 23) Xu G, Yamamoto N, Nojima T, et al. The process of bone regeneration from devitalization to revitalization after pedicle freezing with immunohistochemical and histological examination in rabbits. *Cryobiology* 2020; 92: 130-137.
- 24) Xu G, Yamamoto N, Nojima T, et al. A comparison study: the accuracy of different FRAX tools in predicting fracture risk in Japan. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2020; 28: 2309499020917276.
- 25) Xu G, Yamamoto N, Nojima T, Hayashi K, Takeuchi A, Miwa S, Igarashi K, Taniguchi Y, Araki Y, Yonezawa H, Morinaga S, Tsuchiya H. Pedicle frozen autograft-prosthesis composite reconstructions for malignant bone tumors of the proximal femur. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21: 81.
- 26) Xu G, Yamamoto N, Nojima T, et al. Atypical and incomplete pulmonary hypertrophic osteoarthropathy in the left distal femur: a case report. *BMC Surg* 2020; 20(1): 293.
- 27) Yoshida Y, Matsubara H, Kawashima H, et al. Assessment of Lateral Hindfoot Impingement with

Weightbearing Multiplanar Imaging in a Flatfoot. *Acta Radiol Open* 2020;9: 2058460120945309.

28) Hikichi T, Matsubara H, Ugaji S, et al. Large Osteochondral Defects of the Distal Tibia Plafond After Septic Arthritis of the Ankle Joint Treated by Arthrodiastasis and Iliac Bone Graft: A Case Report. *J Foot Ankle Surg.* 2020;59: 857-862.

29) Demura S, Watanabe K, Suzuki T, et al. Comparison of pulmonary function after selective anterior versus posterior fusion for the correction of thoracolumbar and lumbar adolescent idiopathic scoliosis. 2020;10(4):433-437

30) Demura S, Kato S, Shinmura K, et al. More Than 10-Year Follow-Up After Laminoplasty and Pedicle Screw Fixation for Cervical Myelopathy Associated with Athetoid Cerebral Palsy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2020; 45: 727-734.

31) Demura S, Watanabe K, Suzuki T, et al. Japan Spinal Deformity Institute. Comparison of Pulmonary Function After Selective Anterior Versus Posterior Fusion for the Correction of Thoracolumbar and Lumbar Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Global spine journal* 2020;10: 433-437.

32) Kato S, Murakami H, Demura S, et al. Indication for anterior spinal cord decompression via a posterolateral approach for the treatment of ossification of the posterior longitudinal ligament in the thoracic spine: a prospective cohort study. *Eur Spine J* 2020;29: 113-121.

33) Kato S, Demura S, Kurokawa Y, et al. Efficacy and safety of abdominal trunk muscle strengthening using an innovative device in elderly patients with chronic low back pain. *Ann Rehabil Med* 2020;44: 246-255.

34) Kato S, Inaki A, Murakami H, et al. Reliability of the muscle strength measurement and effects of the strengthening by an innovative exercise device for the abdominal trunk muscles. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2020;33: 677-684.

35) Kato S, Demura S, Shinmura K, et al. Clinical outcomes and survivals after total en bloc spondylectomy for metastatic leiomyosarcoma in the spine. *Eur Spine J* 2020;29: 3237-3244.

36) Kato S, Kurokawa Y, Kabata T, et al. Improvement of locomotive syndrome with surgical treatment in patients with degenerative diseases in the lumbar spine and lower extremities: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21: 515.

37) Ota T, Demura S, Kato S, Yoshioka K, Hayashi H, Inoue K, Shinmura K, Yokogawa N, Shirai T, Murakami H, Tsuchiya H. A comparison of bone conductivity on titanium screws inserted into the vertebra using different surface processing. *J Exp Orthop* 7: 29-29, 2020

38) Shinmura K, Kato S, Demura S, et al. Revision surgery for instrumentation failure after total en bloc spondylectomy: a retrospective case series *BMC*

Musculoskelet Disord 2020;21: 591-591.

39) Yonezawa N, Murakami H, Demura S, et al. Perioperative Complications and Prognosis of Curative Surgical Resection for Spinal Metastases in Elderly Patients. *World Neurosurg* 2020;137: e144-e151.

40) Handa M, Demura S, Kato S, et al. Long-Term Outcomes of Excision Surgery for Aggressive Vertebral Hemangiomas. *World Neurosurg* 2020;142: 474-480.

41) Kitagawa R, Kato S, Demura S, et al. Efficacy of abdominal trunk muscles-strengthening exercise using an innovative device in treating chronic low back pain: a controlled clinical trial. *Sci Rep* 2020;10: 21883.

42) Kurokawa Y, Murakami H, Demura S, et al. Risk factors for poor outcomes of early rehabilitation after total en bloc spondylectomy: a retrospective chart review of 140 patients. *Spinal Cord* 2020;58 :900-907.

43) Demura S, Kato S, Shinmura K, et al. Perioperative complications of total en bloc spondylectomy for spinal tumours. *Bone Joint J.* 2021;103: 976-983.

44) Kato S, Demura S, Shinmura K, et al. Association of low back pain with muscle weakness, decreased mobility function, and malnutrition in older women: A cross-sectional study. *PLoS One* 2021;16: e0245879.

45) Yonezawa N, Yonezawa Y, Nishimura T, et al. Vertebra-pediculoplasty: a new approach to treatment of split type and delayed union osteoporotic vertebral fracture with a risk of cement dislodgment. *World Neurosurg* 2021;155: E55-E63.

46) Ueoka K, Kabata T, Kajino Y, et al. The Accuracy of the Computed Tomography-Based Navigation System in Total Hip Arthroplasty Is Comparable With Crowe Type IV and Crowe Type I Dysplasia: A Case-Control Study. *J Arthroplasty* 2019;34: 2686-2691.

47) Fujita K, Kabata T, Kajino Y, et al. Optimizing leg length correction in total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2020;44: 437-443.

48) Inoue D, Yazdi H, Goswami K, et al. Comparison of Postoperative Complications and Survivorship of Total Hip and Knee Arthroplasty in Dialysis and Renal Transplantation Patients. *J Arthroplasty* 2020;35: 971-975.

49) Inoue D, Kabata T, Kajino Y, et al. Postsurgical infection from using a computed tomography-based hip navigation system during total hip arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2020;30: 1097-1101.

50) Takagi T, Kabata T, Hayashi K, et al. Periodic injections of adipose-derived stem cell sheets attenuate osteoarthritis progression in an experimental rabbit model. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21: 691.

- 51) Yoshitani J, Kabata T, Arakawa H, et al. Combinational therapy with antibiotics and antibiotic-loaded adipose-derived stem cells reduce abscess formation in implant-related infection in rats. *Sci Rep* 2020;10: 11182.
- 52) Yoshitani J, Kabata T, Kajino Y, et al. The use of density mapping in the analysis of thigh pain after total hip arthroplasty in patients with well-fixed tapered wedge stems. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2020; 28: 2309499020930306.
- 53) Yoshitani J, Kabata T, Kajino Y, et al. Anatomic stem inserted according to native anteversion could reproduce the native anterior distance of the femoral head and decrease bony impingement in total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2020;44: 245-251.
- 54) Ueno T, Kabata T, Kajino Y, et al. Association between total hip arthroplasty following periacetabular osteotomy and acetabular component overhang. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2020;30: 1431-1439.
- 55) Ueno T, Kabata T, Kajino Y, et al. Risk factors for pressure ulcers from the use of a pelvic positioner in hip surgery: a retrospective observational cohort study in 229 patients. *Patient Saf Surg* 2020;14: 10.
- 56) Ueno T, Kabata T, Kajino Y, et al. Anterior pelvic plane tilt poorly estimates the sagittal body alignment due to internal rotation of innominate bone. *J Orthop Res* 2020;39: 580-589.
- 57) Ueoka K, Kajino Y, Kabata T, et al. The feasibility of iodine-supported processing for titanium with different surfaces. *J Orthop Sci* 2020;25: 1095-1100.
- 58) Ueoka K, Kabata T, Kajino Y, et al. Patient-reported outcomes following primary total hip arthroplasty in Crowe type III or IV developmental dysplasia are comparable to those in Crowe type I: a case-control study of 96 hips with intermediate-term follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21: 344.
- 59) Nakase J, Oshima T, Takata Y, et al. No superiority of dextrose injections over placebo injections for Osgood-Schlatter disease: a prospective randomized double-blind study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2020;140: 197-202.
- 60) Nakase J, Kitaoka K, Shima Y, et al. Sakurai G, Tsuchiya H. Risk factors for noncontact anterior cruciate ligament injury in female high school basketball and handball players: A prospective 3-year cohort study. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol* 2020;8: 34-38.
- 61) Takata Y, Nakase J, Shimozaki K, et al. Autologous Adipose-Derived Stem Cell Sheet Has Meniscus Regeneration-Promoting Effects in a Rabbit Model. *Arthroscopy* 2020;36: 2698-2707.
- 62) Shimozaki K, Nakase J, Oshima T, et al. Investigation of extrusion of the medial meniscus under full weight-loading conditions using upright weight-loading magnetic resonance imaging and ultrasonography. *J Orthop Sci* 2020;25: 652-657.
- 63) Shimozaki K, Nakase J, Oshima T, et al. Partial Lateral Meniscus Anterior Root Injuries During Anatomical Single-Bundle Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Are Likely to Occur in Women With Small Skeletons. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2020;28: 3517-3523.
- 64) Asai K, Nakase J, Oshima T, et al. Partial resection of the infrapatellar fat pad in ACL reconstruction has no effect during the early postoperative period. *Arch Orthop Trauma Surg* 2020;140: 1751-1757.
- 65) Asai K, Nakase J, Shimozaki K, et al. Incidence of injury in young handball players during national competition: A 6-year survey. *J Orthop Sci* 2020;25: 677-681.
- 66) Asai K, Nakase J, Oshima T, et al. Lateral meniscus posterior root tear in anterior cruciate ligament injury can be detected using MRI-specific signs in combination but not individually. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2020;28: 3094-3100.
- 67) Tada K, Nakada M, Matsuta M, et al. Long-term outcomes of donor site morbidity after sural nerve graft harvesting. *J Hand Surg GO* 2020;2: 74-76.
- 68) Tada K, Ikeda K, Nakada M, et al. Screw fixation without bone grafting for scaphoid fracture nonunion. *J Clin Orthop Trauma* 2020;13: 19-23.
- 69) Hachinota A, Tada K, Yamamoto D, et al. Preventive Effect of Alginate Gel Formulation on Perineural Adhesion. *J Hand Surg Asian Pac* 2020;25: 164-171.
- 70) Yamamoto D, Tada K, Suganuma S, et al. Differentiated adipose-derived stem cells promote peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* 2020;62: 119-127.
- 71) Nakada M, Itoh S, Tada K, et al. Effects of hybridization of decellularized allogenic nerves with adipose-derived stem cell sheets to facilitate nerve regeneration. *Brain Research* 2020;1746: 147025.
- 72) Murai A, Tada K, Nakada M, et al. Use of a Free Vascularized Medial Femoral Condyle Flap for Revision Surgery in a Pediatric Patient with Congenital Pseudarthrosis of the Clavicle. *Case Rep Orthop* 2020;29: 8872934.
- 73) Inoue D, Yazdi H, Goswami K, et al. Comparison of Postoperative Complications and Survivorship of Total Hip and Knee Arthroplasty in Dialysis and Renal Transplantation Patients *J Arthroplasty* 2020;35: 971-975
- 74) Inoue D, Restrepo C, Nourie B, et al. Patients With Modular-Neck Total Hip Arthroplasty: A Brief Five-Year Follow-Up Study *J Arthroplasty* 2020;35: 268-272.
- 75) Inoue D, Restrepo C, Nourie B, et al. Clinical Results of Revision Hip Arthroplasty for Neck-Taper Corrosion and Adverse Local Tissue Reactions

Around a Modular Neck Stem. *J Arthroplasty* 2020;35: 289-293.

76) Matsumoto H, Kawakami N, Saito T, et al. Short fusion with vertebrectomy during growth in congenital spinal deformity: is early surgical intervention recommended? *Spine Deformity* 2020;8: 733-742.

77) Tauchi R, Kawakami N, Suzuki T, et al. Japan Spinal Deformity Institute Comparison of Early Definitive Fusion and Traditional Growing Rods in Early-onset Dystrophic Scoliosis in Neurofibromatosis Type 1: A Preliminary Report *J Pediatr Orthop.* 2020;40: 569-574.

78) Okada E, Suzuki T, Demura S, et al. Excessive correction impacts postoperative shoulder imbalance in lenke type 5C adolescent idiopathic scoliosis *J Orthop Sci* 2020;25: 757-762.

79) Ando K, Imagama S, Kaito T, et al. Outcomes of Surgery for Thoracic Myelopathy Due to Thoracic Ossification of The Ligamentum Flavum in a Nationwide Multicenter Prospectively Collected Study in 223 Patients: Is Instrumented Fusion Necessary? *Spine (Phila Pa 1976)* 2020;45: E170-E178.

80) Hirai T, Yoshii T, Ushio S, et al. Clinical characteristics in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament: A prospective multi-institutional cross-sectional study. *Sci Rep* 2020;10: 5532.

81) Hirai T, Yoshii T, Ushio S, et al. Associations between Clinical Symptoms and Degree of Ossification in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Prospective Multi-Institutional Cross-Sectional Study. *J Clin Med* 2020;9: 4055.

82) Langit MB, Miwa S, Yamamoto N, et al. Risk Factors for Postoperative Deep Infection After Malignant Bone Tumor Surgery of the Extremities. *Anticancer research* 2020;40(6) 3551-3557.

83) Higuchi T, Yamamoto J, Sugisawa N, et al. PPAR gamma Agonist Pioglitazone in Combination With Cisplatin Arrests a Chemotherapy-resistant Osteosarcoma PDOX Model. *CANCER GENOMICS & PROTEOMICS* 2020;17(1) 35-40.

84) Saito s, Aiba H, Yamada S, et al. Efficacy of combination-chemotherapy with pirarubicin, ifosfamide, and etoposide for soft tissue sarcoma: a single-institution retrospective analysis. *BMC cancer* 2020;20(1) 868-868.

85) Abe K, Shimozaki S, Domoto T, et al. Glycogen synthase kinase β biology in bone and soft tissue sarcomas. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* 2020;10.20517/2394-4722.2020.117.

86) Kitagawa T, Nakase J, Takata Y, et al. Flexibility of infrapatellar fat pad affecting anterior knee pain 6 months after anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring autograft. *Scientific reports* 2020;10(1) 21347-21347.

87) Takagi Y, Yamada H, Ebara H, et al. Thoracic extradural malignant melanoma with unknown primary. *BJR case reports* 2020; 6(4) 20200042-20200042.

88) Hobusch G M, Keusch F, Hiroyuki H, et al. What Opinions Do Tumor Reconstructive Surgeons Have about Sports Activity after Megaprosthesis Replacement in Hip and Knee? Results of the MoReSports Expert Opinion Online Survey. *Journal of clinical medicine* 2020;9(11):3638.

89) Asai K, Nakase J, Oshima T, et al. Partial resection of the infrapatellar fat pad during anterior cruciate ligament reconstruction has no effect on clinical outcomes including anterior knee pain. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2020;140(11) 1751-1757.

90) Suganuma S, Tada K, Takagawa S, et al. Independent predictors affecting the reduction of pediatric supracondylar humerus fractures: a retrospective cohort study. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie* 2020;31(2) 399-406.

91) Urakawa H, Kawai A, Goto T, et al. Phase II trial of pazopanib in patients with metastatic or unresectable chemoresistant sarcomas: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *Cancer science* 2020;111(9) 3303-3312.

92) Osawa S, Oe K, Fukui T, et al. Infected Gustilo IIIB open knee joint fracture treated with an antimicrobial iodine-supported megaprosthesis: A case report. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2020;S0949-2658(20)30192-5.

93) Matsubara H, Watanabe K, Takata M, et al. A New Classification for Ankle Arthrodesis When Using an External Fixator. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction* 2020;14(3) 148-154.

94) Yoshida Y, Matsubara H, Kawashima H, et al. Assessment of lateral hindfoot impingement with weightbearing multiplanar imaging in a flatfoot. *Acta radiologica open* 2020;9(7)2058460120945309.

95) Bozhkova S, Suardi V, Sharma H K, et al. The W.A.I.O.T. Definition of Peri-Prosthetic Joint Infection: A Multi-center, Retrospective Validation Study. *Journal of clinical medicine* 2020;9(6):1965.

96) Uto T, Tokuumi Y, Komine N, et al. Spontaneous Incidence of Vertebral Body Infection Following Osteoporotic Vertebral Fracture: A Case Series Study and Review of Literature. *Spine* 2020;45(12) E684-E687.

97) Oshima T, Nakase J, Ohashi Y, et al. Intraoperative fluoroscopy shows better agreement and interchangeability in tibial tunnel location during single bundle anterior cruciate ligament reconstruction with postoperative three-dimensional computed tomography compared with an intraoperative image-free navigation system. *The Knee* 2020;27(3) 809-816.

- 98) Suganuma K, Tada K, Yasutake H, et al. Timing of Surgery for Pediatric Supracondylar Humerus Fractures and Early Postoperative Results. *The journal of hand surgery Asian-Pacific volume* 2020;25(2) 226-231.
- 99) Yokogawa N, Yonezawa N, Shimizu T, et al. Efficacy and Safety of Abdominal Trunk Muscle Strengthening Using an Innovative Device in Elderly Patients With Chronic Low Back Pain: A Pilot Study. *Annals of rehabilitation medicine* 2020;44(3) 246-255.
- 100) Ota T, Demura S, Kato S, et al. A comparison of bone conductivity on titanium screws inserted into the vertebra using different surface processing. *Journal of experimental orthopaedics* 2020;7(1) 29-29.
- 101) Ueno T, Kabata T, Kajino Y, et al. Influence of pelvic sagittal tilt on 3-dimensional bone coverage in total hip arthroplasty: a simulation analysis. *Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy* 2020;30(3) 288-295.
- 102) Oshima T, Nakase J, Inaki A, et al. Comparison of muscle activity, strength, and balance, before and after a 6-month training using the FIFA11+program (part2) *JOURNAL OF ORTHOPAEDIC SURGERY* 2020;28(1)2309499019891541.
- 103) Nakajima T, Tada K, Nakada M, et al. Two Cases of Morel-Lavallée Lesion Which Resulted in a Wide Skin Necrosis from a Small Laceration. *Case reports in orthopedics* 2020;19:5292937-5292937
- 104) Heng M, Gupta A, Chung P W, et al. The role of chemotherapy and radiotherapy in localized extraskeletal osteosarcoma. *European Journal of Cancer* 2020;125 :130-141.
- 2021
英文 著書・原著
- 1) Tsuchiya H. Heritage and Invention - Dream, Dare and Do. *J Orthop Sci.* 2021; 26(2):201-202.
- 2) Hayashi K, Hiraoka K, Akiyama T, et al. Benefit of surgical resection of distant metastasis in soft tissue sarcoma: A systematic review. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51: 1088-1093.
- 3) Hayashi K, Yamamoto N, Takeuchi A, et al. Long-term survival in a patient with Hutchinson-Gilford progeria syndrome and osteosarcoma: A case report. *World J Clin Cases* 2021; 9: 854-863.
- 4) Miwa S, Nojima T, Alomesen AA, et al. Associations of PD-L1, PD-L2, and HLA class I expression with responses to immunotherapy in patients with advanced sarcoma: post hoc analysis of a phase 1/2 trial. *Clin Transl Oncol* 2021; 23: 1620-1629.
- 5) Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Diagnostic accuracies of intraoperative frozen section and permanent section examinations for histological grades during open biopsy of bone tumors. *Int J Clin Oncol* 2021; 26: 613-619.
- 6) Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, et al. A Radiological Scoring System for Differentiation between Enchondroma and Chondrosarcoma. *Cancers* 2021; 13: 3558.
- 7) Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Bone and Soft Tissue Tumors: New Treatment Approaches. *Cancers* 2021; 13: 1832.
- 8) Higuchi T, Igarashi K, Yamamoto N, et al. Multikinase-Inhibitor Screening in Drug-resistant Osteosarcoma Patient-derived Orthotopic Xenograft Mouse Models Identifies the Clinical Potential of Regorafenib. *Cancer Genomics Proteomics* 2021; 18: 637-643.
- 9) Higuchi T, Han Q, Sugisawa N, et al. Combination Methionine-methylation-axis Blockade: A Novel Approach to Target the Methionine Addiction of Cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2021; 18: 113-120.
- 10) Higuchi T, Igarashi K, Yamamoto N, et al. Osteosarcoma Patient-derived Orthotopic Xenograft (PDOX) Models Used to Identify Novel and Effective Therapeutics: A Review. *Anticancer Res* 2021; 41: 5865-5871.
- 11) Yonezawa H, Hayashi K, Yamamoto N, et al. Significant Improvement After Surgery for a Symptomatic Osteoblastoma in a Patient with Camurati-Engelmann Disease: Case Report and Literature Review. *Calcif Tissue Int* 2021; 108: 819-824.
- 12) Hamada T, Matsubara H, Hikichi T, et al. Rat model of an autologous cancellous bone graft. *Sci Rep* 2021;11:18001.
- 13) Hamada T, Matsubara H, Hikichi T, et al. Evaluating the course of the saphenous vein and nerve for risk assessment in the suture button technique. *Sci Rep* 2021;11:131.
- 14) Hamada T, Matsubara H, Ohno N, et al. Comparison of each bundle of the spring ligament complex between the standing and supine positions: A multiposture magnetic resonance imaging study. *Foot Ankle Surg* 2021;6:141-147.
- 15) Hasegawa K, Kabata T, Kajino Y, et al. The influence of pelvic tilt on stress distribution in the acetabulum: finite element analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22: 764.
- 16) Inoue D, Kabata T, Kajino Y, et al. Comparison of mid-term clinical results between cementless and cemented femoral stems in total hip arthroplasty with femoral shortening osteotomy for Crowe type IV hips. *Arch Orthop Trauma Surg* 2021;141: 1057-1064.
- 17) Inoue D, Kabata T, Kajino Y, et al. Comparison of mid-term clinical results between cementless and cemented femoral stems in total hip arthroplasty with femoral shortening osteotomy for Crowe type IV hips. *Arch Orthop Trauma Surg* 2021;141: 1057-

1064.

18) Yoshitani J, Kabata T, Kajino Y, et al. Correlation between lag screw route and the ideal insertion point of the intramedullary nail. *Sci Rep* 2021;11: 13750.

19) Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, et al. Contralateral Lower-Limb Functional Status Before Total Hip Arthroplasty: An Important Indicator for Postoperative Gait Speed. *J Bone Joint Surg Am* 2021;103: 1093-1103.

20) Ohmori T, Kabata T, Kato S, Tet al. The efficacy of total hip arthroplasty on locomotive syndrome and its related physical function in patients with hip osteoarthritis. *J Orthop Sci* 2021;26: 389-395.

21) Yoshitani J, Kabata T, Kajino Y, et al. Correlation between lag screw route and the ideal insertion point of the intramedullary nail. *Sci Rep* 2021;11: 13750

22) Ueno T, Kabata T, Kajino Y, et al. Anterior pelvic plane tilt poorly estimates the sagittal body alignment due to internal rotation of innominate bone. *J Orthop Res* 2021;39: 580-589.

23) Ueno T, Kabata T, Kajino Y, et al. Anterior pelvic plane tilt poorly estimates the sagittal body alignment due to internal rotation of innominate bone. *J Orthop Res* 2021;39(3): 389-395.

24) Ueoka K, Kabata T, Kajino Y, et al. The prevalence and impact of sarcopenia in females undergoing total hip arthroplasty: A prospective study. *Mod Rheumatol* 2021;30: 1899603.

25) Ueoka K, Kabata T, Tokoro M, et al. Antibacterial Activity in Iodine-coated Implants Under Conditions of Iodine Loss: Study in a Rat Model Plus In Vitro Analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2021;479: 1613-1623.

26) Ueoka K, Kabata T, Kajino Y, et al. The prevalence and impact of sarcopenia in females undergoing total hip arthroplasty: A prospective study. *Mod Rheumatol* 2021;30: 1-6.

27) Ueoka K, Kabata T, Kajino Y, et al. The prevalence and impact of sarcopenia in females undergoing total hip arthroplasty: A prospective study. *Mod Rheumatol* 2022;32: 193-198.

28) Yamamuro Y, Kabata T, Kajino Y, et al. Does intraoperative periprosthetic occult fracture of the acetabulum affect clinical outcomes after primary total hip arthroplasty?. *Arch Orthop Trauma Surg* 2021:e-pub: -s00402-021-04226-y.

29) Yamamuro Y, Kabata T, Goshima K, et al. Change in leg length after open-wedge high tibial osteotomy can be predicted from the opening width: A three-dimensional analysis. *Knee* 2021;30: 185-194.

30) Nakase J, Shimozaki K, Asai K, et al. Tsuchiya H. Usefulness of lateral femoral cutaneous nerve block in combination with femoral nerve block for anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 2021;141:

455-460.

31) Nakase J, Takata Y, Shimozaki K, et al. Clinical study of anatomical ACL reconstruction using a rounded rectangular dilator. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;7: 38.

32) Nakase J, Asai K, Yoshimizu R, et al. How to detect meniscal ramp lesions using ultrasound. *Arthrosc Tech* 2021;17: 1539-1542.

33) Takata Y, Nakase J, Inaki A, et al. Skeletal muscle metabolism on whole-body positron emission tomography during pitching. *J Int Soc Sports Nutr.* 2021;18: 21.

34) Takata Y, Kitaoka K, Nakase J, et al. Osteochondritis dissecans of the humeral capitellum in identical twin baseball players. *JSES Reviews, Reports, and Techniques.* 2021;1: 464-468.

35) Tada K, Nakada M, Matsuta M, et al. Enhanced nerve autograft using stromal vascular fraction. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2021;31: 183-188.

36) Tada K, Tachiya H, Kurosawa A, et al. In Vivo Kinematics of the Thumb Carpometacarpal Joint During Flexion and Abduction. *J Hand Surg Asian Pac Vol.* 2021;26: 31-35.

37) Tada K, Suganuma S, Nakada M, et al. Sensory Disturbance of the Lower Extremity after Sural Artery Flap Elevation. 2021; *Adv Orthop:* 8886063.

38) Tada K, Ikeda K, Tsuchiya H. Distal radius fracture with bone fragment protruded into the radiocarpal joint: Two case reports. *J Hand Surg Asian Pac* 2021; 26: 460-462.

39) Yamaguchi T, Kubota M, Naruse H, et al. Injuries and illnesses observed in athletes from beginner to elite levels in the 18th National Sports Festival for Persons with Disabilities in Japan *Prog Rehabil Med* 2021;6: 20210032.

40) Ando W, Sakai T, Fukushima W, et al. Japanese Orthopaedic Association 2019 Guidelines for osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2021;26: 46-68.

41) Inoue D, Grace T, Restrepo C, et al. Comparison of Hospital Adverse Events and 90-day Perioperative Outcomes Between Direct Anterior Simultaneous Bilateral versus Unilateral and Staged Bilateral Total Hip Arthroplasty *Bone Joint J* 2021;103: 116-121

42) Suetsugu H, Kim K, Yamamoto T, et al. Novel susceptibility loci for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet.* e-pub: -ddab2021;306.

43) Kwon YC, Miyamura T, Kim J, et al. Risk Factor for Poor Patient Satisfaction After Lumbar Spine Surgery in Elderly Patients Aged Over 80 years. *Clin Spine Surg.* 2021; 34: E223-E228.

44) Taniguchi Y, Ohara T, Suzuki S, et al. Incidence and Risk Factors for Unplanned Return to

the Operating Room Following Primary Definitive Fusion for Pediatric Spinal Deformity: A Multicenter Study with Minimum Two-Year Follow-Up. *Spine (Phila Pa 1976)* 2021;46: E498-E504.

45) Watanabe K, Yamaguchi T, Suzuki S, et al. Japan Spinal Deformity Institute Study Group. Surgical Site Infection following Primary Definitive Fusion for Pediatric Spinal Deformity: A Multicenter Study of Rates, Risk Factors, and Pathogens. *Spine (Phila Pa 1976)* 2021;46: 1097-1104.

46) Sato T, Yonezawa I, Matsumoto H, et al. Surgical Predictors for Prevention of Postoperative Shoulder Imbalance in Lenke Type 2A Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2021;46: Online ahead of print.

47) Otomo N, Lu HF, Koido M, et al. Polygenic Risk Score of Adolescent Idiopathic Scoliosis for Potential Clinical Use. *J Bone Miner Res.* 2021;36: 1481-1491.

48) Aiba H, Kimura H, Yamada S, et al. Different patterns of pneumothorax in patients with soft tissue tumors treated with pazopanib: A case series analysis *PLoS One* 2021;16: e254866.

49) Kimura H, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Multifocal Epithelioid Hemangioendothelioma Complicated with Disseminated Intravascular Coagulation: Case Reports in *Oncology* 2021;14(3) 1490-1496.

50) Asai K, Nakase J, Shimozaki K, et al. Skeletally immature patient showed lower graft maturity than skeletally mature patient after ACL reconstruction with a rounded rectangular femoral tunnel. *Scientific reports* 2021;11(1) 19968-19968.

51) Yonezawa N, Tokuumi Y, Komine N, et al. Simultaneous-onset infectious spondylitis with vertebral fracture mimicking an acute osteoporotic vertebral fracture erroneously treated with balloon kyphoplasty: illustrative case. *Journal of neurosurgery. Case lessons* 2021;2(12) CASE2135.

52) Takagi Y, Yamada H, Ebara H, et al. Intrathecal baclofen therapy for severe spasticity in an adult with tethered cord syndrome: a case report. *Journal of medical case reports* 2021;15(1) 442-442.

53) Kato S, Demura S, Shinmura K, et al. Current Management of Bone Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers* 2021;13(17)

54) Morinaga S, Miwa S, Yamamoto N, et al. Clinical characteristics of patients with undergoing unplanned excisions of malignant soft tissue tumors. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2021;29(3) 230949902110575-230949902110575.

55) Araki Y, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Clinical outcomes of frozen autograft reconstruction for the treatment of primary bone sarcoma in adolescents and young adults. *Scientific reports* 2021;11(1) 17291-17291.

56) Yonezawa N, Yonezawa Y, Nishimura T, et

al. Vertebra-Pediculoplasty: A New Approach to Treatment of Split-Type and Delayed-Union Osteoporotic Vertebral Fracture with a Risk of Cement Dislodgement. *World neurosurgery* 2021;155:e55-e63.

57) Yoshitani J, Kabata T, Kajino Y, et al. Correlation between lag screw route and the ideal insertion point of the intramedullary nail. *Scientific reports* 2021;11(1) 13750-13750.

58) Kato S, Demura S, Shinmura K, et al. Surgical Metastasectomy in the Spine: A Review Article. *The oncologist* 2021;26:e1833-e1843.

59) Kato S, Demura S, Murakami H, et al. Clinical outcomes and prognostic factors following the surgical resection of renal cell carcinoma spinal metastases. *Cancer science* 2021;112(6) 2416-2425.

60) Suganuma S, Tada K, Takagawa S, et al. Spontaneous extensor tendon rupture due to scaphoid osteophyte: A case report and literature review. *JPRAS open* 2021;28 66-71.

61) Araki Y, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Delayed Initiation of Treatment Is Associated With Metastasis of Malignant Bone Tumor. *Anticancer research* 2021;41(6) 2993-2999.

62) Araki Y, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Author Correction: The number of osteoclasts in a biopsy specimen can predict the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for primary osteosarcoma. *Scientific reports* 2021;11(1) 8831-8831.

63) Tsuchiya H, Ugaji S, Matsubara H, et al. Patient-reported Outcome and Quality of Life after Treatment with External Fixation: A Questionnaire-based Survey. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction* 2021;16(1) 27-31.

64) Suganuma S, Tada T, Yamauchi D, et al. Reconstruction using a free vascularised medial femoral condyle corticoperiosteal flap for osteomyelitis of the juxta-articular distal radius: A case report and literature review. *Trauma case reports.* 2021; 32 100408-100408.

65) Asano Y, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Complete Response of Bone Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer With Pembrolizumab: Two Case Reports. *Anticancer research* 2021;41(3) 1693-1699.

66) Yonezawa N, Murakami H, Demura S, et al. Abscopal Effect of Frozen Autograft Reconstruction Combined with an Immune Checkpoint Inhibitor Analyzed Using a Metastatic Bone Tumor Model. *International journal of molecular sciences* 2021;22(4) 1973.

67) Araki Y, Hayashi K, Yamamoto N, et al. Reconstruction using a frozen autograft for a skull and humeral lesion of synchronous multicentric osteosarcoma after undergoing successful neoadjuvant chemotherapy: a case report and review of the literature. *BMC surgery* 2021; 21(1) 56-56.

68) Saiki Y, Ojima T, Kabata T, et al. Gradual exacerbation of knee flexion angle after total knee arthroplasty in patients with diabetes mellitus. *Modern rheumatology* 2021; 31 1215-1220.

69) Nakase J, Takata Y, Shimozaki K, et al. Clinical study of anatomical ACL reconstruction using a rounded rectangular dilator. *BMC musculoskeletal disorders* 2021;22(1) 38-38.

70) Abe K, Kimura H, Yamamoto N, et al. Correction to: Treatment strategy for atypical ulnar fracture due to severely suppressed bone turnover caused by long-term bisphosphonate therapy: a case report and literature review. *BMC musculoskeletal disorders* 2021;22(1) 9-9.

71) Nakase J, Shimozaki K, Asai K, et al. Usefulness of lateral femoral cutaneous nerve block in combination with femoral nerve block for anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective trial. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2021;141(3):455-460.

72) Kobayashi M, Toribatake Y, Okamoto S, et al. Insufficient Augmentation of Bone Cement Causes Recompression of Augmented Vertebra after Balloon Kyphoplasty. *Spine surgery and related research* 2021;5(6) 375-380.

73) Murai A, Tada K, Nakajima T, et al. Case Report: Prophylactic Plate Fixation for Incomplete Atypical Ulnar Fractures Resulting From the Use of Denosumab for Bone Metastases. *Frontiers in endocrinology* 2021; 12:798653-798653.

74) Nakamura Y, Tada K, Matsuta M, et al. Anaphylactic Reactions Caused by Nafamostat Mesylate during Hemodialysis before Surgery for Carpal Tunnel Syndrome. *Case reports in nephrology* 2021; 1148156-1148156.

75) Araki Y, Aiba H, Yoshida T, et al. Osteosarcoma-Derived Small Extracellular Vesicles Enhance Tumor Metastasis and Suppress Osteoclastogenesis by miR-146a-5p. *Frontiers in oncology* 2021;11: 667109-667109.

76) Wu Y, Jin Y, Yamamoto N, MSX2 inhibits the growth and migration of osteosarcoma cells by repressing SOX2. *American journal of translational research* 2021;13(6) 5851-5865.

77) Wu Y, Jin Y, Yamamoto N, et al. MSX2 inhibits the growth and migration of osteosarcoma cells by repressing SOX2. *American journal of translational research* 2021;13(6) 5851-5865.

78) Nishida Y, Urakawa H, Nakayama R, et al. Phase II clinical trial of pazopanib for patients with unresectable or metastatic malignant peripheral nerve sheath tumors. *International journal of cancer* 2021;148(1) 140-149.

79) Shimizu T, Demura S, Kato S, et al. Radiation Disrupts the Protective Function of the Spinal Meninges in a Mouse Model of Tumor-induced Spinal Cord Compression. *Clinical orthopaedics and related research* 2021;479(1) 163-176.

80) Sasaki S, Zhang D, Iwabuchi S, et al. Crucial contribution of GPR56/ADGRG1, expressed by breast cancer cells, to bone metastasis formation. *Cancer science* 2021;112(12) 4883-4893.

81) Shimizu T, Sasagawa T, Kawamura N, et al. Utility of the Energy Subtraction Method for Thoracic Spine Radiography in Clinical Practice: An Analysis of 25 Patients With Multiple Myeloma. *Orthopedic s*2021; 44(1):e31-e35.

82) Nakajima T, Tada K, Nakada M, et al. Facilitatory effects of artificial nerve filled with adipose-derived stem cell sheets on peripheral nerve regeneration: An experimental study. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2021;26(6):1113-1118.

83) Shimizu T, Kato S, Demura S, et al. The efficacy of surgical treatment on locomotive syndrome and physical function in patients with lumbar spinal canal stenosis. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2021;26(3):327-331.

*

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	8 (0)	26 (6)	25 (19)	59 (25)
2019年	19 (0)	11 (0)	21 (11)	51 (11)
2020年	11 (1)	27 (5)	11 (3)	49 (9)
2021年	60 (4)	21 (0)	9 (5)	90 (9)
計	98 (5)	85 (11)	66 (38)	249 (54)

代表的 5 編

- 1) 土屋弘行. がん口コモに注目. Osteoporosis Japan 3:36-39, 2018
- 2) 土屋弘行. 私の座右の銘 第451回 夢 挑戦 実現. Clinician 669: 958-961, 2018
- 3) 土屋弘行. 新たな挑戦 がん口コモタイプシンドローム. Clinician 669: 962-966, 2018
- 4) 土屋弘行. 小児整形外科疾患に対する手術療法の進歩. 療育 60: 9-21, 2019
- 5) 林克洋, 土屋弘行: 革新的技術がもたらす小児運動器難病の新展開 基礎から臨床へ 骨腫瘍 骨端線温存術. 整形外科 72: 1283-1288, 2021

主催学会

- 2018年2月 第46回北陸骨折研究会（会長 土屋弘行）
 2018年7月 第47回北陸リウマチ・関節研究会（会長 土屋弘行）
 2018年9月 第24回日本運動器再建・イリザロフ法研究会（会長 土屋弘行）
 2018年12月 第12回金沢骨軟部腫瘍セミナー（会長 土屋弘行）
- 2019年2月 第47回北陸骨折研究会（会長 土屋弘行）
 2019年7月 第48回北陸リウマチ・関節研究会（会長 土屋弘行）
 2019年7月 第211回北陸整形外科集談会（会長 土屋弘行）
 2019年9月 第25回日本運動器再建・イリザロフ法研究会（会長 土屋弘行）
 2019年12月 第13回金沢骨軟部腫瘍セミナー（会長 土屋弘行）
- 2020年2月 第48回北陸骨折研究会（会長 土屋弘行）
 2020年11月 第215回北陸整形外科集談会（会長 土屋弘行）
 2020年12月 第14回金沢骨軟部腫瘍セミナー（会長 土屋弘行）
- 2021年2月 第49回北陸骨折研究会（会長 土屋弘行）
 2021年5月 第94回日本整形外科学会学術総会主催（会長 土屋弘行）
 2021年7月 第49回北陸リウマチ・関節研究会（会長 土屋弘行）
 2021年8月 第26回日本運動器再建・イリザロフ法研究会（会長 土屋弘行）
 2021年12月 第15回金沢骨軟部腫瘍セミナー（会

長 土屋弘行)

研究誌の発行

- 金沢骨軟部腫瘍症例検討会誌 土屋弘行（編集長）
- International Journal of Clinical Oncology 土屋弘行（Associate Editor）

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	32 (1)	92 (44)	46 (2)	218 (125)	388 (172)
2019年	26 (2)	90 (32)	57 (3)	158 (77)	331 (114)
2020年	2 (0)	24 (9)	30 (0)	138 (64)	194 (73)
2021年	13 (0)	39 (15)	60 (4)	135 (56)	247 (75)
計	73 (3)	245 (100)	193 (9)	649 (322)	1160 (434)

共同研究

- カリフォルニア大学サンディエゴ校 ロバート・ホフマン 悪性骨軟部腫瘍に対する蛍光ガイド下腫瘍切除術
- カリフォルニア大学サンディエゴ校 ロバート・ホフマン 腫瘍特異的細菌の開発
- カリフォルニア大学サンディエゴ校 ロバート・ホフマン 腫瘍融解ウイルスの開発
- カリフォルニア大学サンディエゴ校 ロバート・ホフマン 癌細胞における細胞周期とアポトーシスの関係
- カリフォルニア大学サンディエゴ校 ロバート・ホフマン 骨転移の蛍光イメージング
- カリフォルニア大学サンディエゴ校 ロバート・ホフマン DNA 損傷の蛍光イメージング
- 金沢大学 華山力成 骨肉腫由来エクソソームによる破骨細胞の分化抑制機序
- 龍谷大学 田原大輔 脊椎固定術の力学解析
- 金沢大学 檜井栄一 脊柱側弯症に対するアミノ酸トランスポーターの発現解析
- 京都大学 森本尚樹 高圧処理技術を用いた脊椎・骨腫瘍への応用, 新たな骨再生に関する研究
- 金沢大学 加藤将夫 脂肪由来幹細胞の抗生剤含有能及び徐放能についての検討
- 金沢大学 所正治 脂肪由来幹細胞の drug delivery system の解明と感染治療への応用
- 金沢大学 所正治 抗菌インプラントの継続的研究
- ふくしま医療機器産業推進機構 中川誠治 ヨードインプラントにおけるヨード担持量測定法の開発
- 北陸先端科学技術大学院大学 岡田将吾 人工関節置換術に対する AI 応用
- 福井医療大学 鳥越甲順 東海大学 葛巻徹 腱・靭帯の再生
- 金城大学 佐々木賢太郎 スポーツ障害の危険因子に関する研究
- 金沢大学 絹谷清剛 変形性膝関節症と骨格筋活動の研究
- 金沢大学 宮地利明 膝関節立位 MRI に関する研究
- 金沢大学 尾崎紀之 前十字靭帯再建術移植腱の解剖学的特徴に関する研究

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 金沢大学 吉岡和晃 前十字靭帯再建術移植腱に関する研究
- 金沢大学 山本靖彦 骨肉腫のがん幹細胞
- 星薬科大学 金田利夫 アマペプチドによる骨巨細胞腫に対する新規治療の開発
- 金沢大学 真田 茂 股関節・手関節・脊椎の動態撮影に関する研究
- 金沢大学 立矢 宏 手関節のリハビリに関する新規デバイスの開発
- 金沢大学 西村誠治 新しい筋力測定器の開発
- 金沢大学 内藤 尚 動作時に増強する痙縮を定量的にとらえる手法ないし装置の開発

科学研究費

研究助成金

2018年

- 科学研究費補助金, 基盤研究(A) 土屋弘行(分担)「骨軟部腫瘍における診断マーカーの同定と腫瘍概念の再構築を目指した融合遺伝子の探索」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 土屋弘行(分担)「肝腫瘍に対する局所ならびに肝動脈内免疫賦活因子注入による抗腫瘍効果についての研究」
- 平成30年度金沢大学附属病院臨床研究等にかかる公募研究助成対象研究シーズ(C) 土屋弘行(代表)「びまん型腱滑膜巨細胞腫(色素性絨毛結節性滑膜炎)及び根治切除不能な限局型腱滑膜巨細胞腫(腱鞘巨細胞腫)患者に対するザルトプロフェンのプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験(第II相試験)」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 村上英樹(代表)「放射線照射が脊椎転移の局所進展様式に与える影響-特に硬膜バリア機構に着目して-」
- 厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 村上英樹(分担)「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 山本憲男(代表)「Wnt/ β -catenin経路を介した分子標的治療の開発と抗腫瘍メカニズムの解明」
- 厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患克服研究事業 出村論(分担)「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 林克洋(代表)「脂肪由来幹細胞を応用した骨軟部腫瘍切除後組織欠損の再生医療と蛍光イメージング評価」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 松原秀憲(代表)「糖化ストレスが骨折治療遅延に及ぼす影響の検証と糖尿病における新しい骨折治療の開発」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(B) 松原秀憲(分担)「灰化ウシ海綿骨を担体とする高力学適合性再生骨の開発」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(B) 中瀬順介(分担)「生体分泌組織リガメントゲルを基材とする靭帯再生技術及び人工靭帯の開発」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 多田薫(代表)「脂肪由来幹細胞の細胞シートによる末梢神経の再生に関する研究」

- 厚生労働科学研究費補助金 多田薫(分担)「慢性の痛み対策研究事業「難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療成績を向上させるための研究」班 前・後骨間神経麻痺, 前向き多施設研究グループ(interosseous nerve palsy study JAPAN:iNPS-Japan)」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 武内章彦(代表)「骨肉腫幹細胞モデルにおけるmiR-34aの役割と治療ターゲットの可能性の解析」
- 平成30年度科学研究費補助金, 研究活動スタート支援 五十嵐健太郎(代表)「高骨親和性新規プラチナ製剤を用いたシスプラチン抵抗性難治性骨肉腫の新規治療開発」
- 科学研究費補助金, 若手研究B研究 樋口貴史(代表)「軟骨肉腫に対するPPAR γ を標的にした抗腫瘍効果の解」
- 平成30年度科学研究費補助金, 若手研究 高田泰史(代表)「PETを用いたウェイトリフティング競技における全身骨格筋活動の検索」
- 平成30年度科学研究費補助金, 若手研究 宇賀治修平(代表)「オリジナルの脂肪由来幹細胞シートを用いた骨欠損再建法の開発」

2019年

- 科学研究費補助金, 基盤研究(A) 土屋弘行(分担)「骨軟部腫瘍における診断マーカーの同定と腫瘍概念の再構築を目指した融合遺伝子の探索」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 土屋弘行(代表)「生体内分子イメージングによる肉腫進展機序の解明」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 八幡徹太郎(代表)「力学的尺度で痙縮を評価する試みと, その計測装置開発のための研究」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 山本憲男(代表)「Wnt/ β -catenin経路を介した分子標的治療の開発と抗腫瘍メカニズムの解明」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 出村論(代表)「広範囲脊椎固定におけるインプラント緩み抑制のための新たな生体材料・固定方法の模索」
- 厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患等政策研究事業 出村論(分担)「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」
- 厚生労働科学研究費補助金, 平成28-令和元年度難治性疾患克服研究事業 出村論(分担)「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 林克洋(代表)「脂肪由来幹細胞を応用した骨軟部腫瘍切除後組織欠損の再生医療と蛍光イメージング評価」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 松原秀憲(代表)「糖尿病による骨癒合遅延を解消する挑戦的治療の開発」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 多田薫(代表)「脂肪由来幹細胞の細胞シートによる末梢神経の再生に関する研究」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 武内章彦(代表)「骨肉腫幹細胞モデルにおけるmiR-34aの役割と治療ターゲットの可能性の解析」

- 科学研究費補助金, 挑戦的研究 (萌芽) 楫野良知 (分担)「医療行為の結果を質向上する多施設共同カイゼン研究デザインの確立に関する研究」
- 科学研究費補助金, 若手研究 上野琢郎「軟骨分化誘導させた脂肪由来幹細胞シートによる変形性膝関節症の軟骨再生」
- 科学研究費補助金, 若手研究 下崎研吾「立位MRI・動態超音波評価を用いた早期変形性膝関節症に対する新しい評価方法の開発」
- 科学研究費補助金, 若手研究 濱田知「自家海綿骨と自家脂肪由来再生細胞の併用による骨癒合促進の試み」
- 科学研究費補助金, 若手研究 荒木麗博「破骨細胞に影響を与える骨肉腫細胞由来エクソソーム内分子の解明」

2020年

- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 土屋弘行 (代表)「生体内分子イメージングによる肉腫進展機序の解明」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 土屋弘行 (分担)「肝腫瘍に対する局所ならびに肝動脈内免疫賦活因子注入による抗腫瘍効果についての研究」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (A) 土屋弘行 (分担)「骨軟部腫瘍における診断マーカーの同定と腫瘍概念の再構築を目指した融合遺伝子の探索」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 加畑多文 (代表)「日本人の解剖学的骨盤形態に適合した人工股関節再置換用寛骨白補強プレートの開発」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 山本憲男 (代表)「悪性軟部腫瘍個別化療法のための新規同所移植モデル確立とその機能解析」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 出村論 (代表)「広範囲脊椎固定におけるインプラント緩み抑制のための新たな生体材料・固定方法の模索」
- 厚生労働科学研究費補助金 出村論 (分担)「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」
- 厚生労働科学研究費補助金 出村論 (分担)「難治性疾患等政策研究事業 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」
- 平成31年度科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 松原秀憲 (代表)「糖尿病による骨癒合遅延を解消する挑戦的治療の開発」
- 令和2年度科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 中瀬順介 (代表)「靭帯分泌組織による靭帯再生能および治癒促進効果の解明」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 加藤仁志 (代表)「転移性骨・脊椎腫瘍に対する局所凍結療法のがん特異的免疫増強効果の検証」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 武内章彦 (代表)「骨肉腫幹細胞モデルにおける miR-34a の役割と治療ターゲットの可能性の解析」
- 科学研究費補助金, 挑戦的研究 (萌芽) 楫野良知 (分担)「医療行為の結果を質向上する多施設共同カイゼン研究デザインの確立に関する研究」
- 科学研究費補助金, 若手研究 五十嵐健太郎「軟部

- 肉腫に対する患者由来腫瘍同所移植マウスモデルを用いた個別化医療の開発」
- 科学研究費補助金, 研究活動スタート支援 横川文彬「骨代謝異常に伴う骨密度低下が脊柱側弯の進行に及ぼす影響の解明」
- 科学研究費補助金, 若手研究 井上大輔「ヨード担持インプラントにおける血行性術後インプラント周囲感染の予防効果」
- 科学研究費助成金, 研究活動スタート支援 樋口貴史「マルチキナーゼ阻害薬による新規骨肉腫治療の開発」
- 科学研究費補助金, 若手研究 吉谷純哉 (代表)「脂肪由来幹細胞を用いたインプラント周囲感染症の新たな治療法の開発」
- 科学研究費補助金, 若手研究 中田美香「3次元モデルを用いた母指CM関節症の効果的な骨切り方法の開発」
- 科学研究費補助金, 若手研究 上岡顕「独自開発したシート状脂肪幹細胞を用いた特発性大腿骨頭壊死症に対する治療法の開発」
- 科学研究費補助金, 若手研究 米澤宏隆「悪性軟部腫瘍広範切除後の液体窒素処理自家神経移植術の確立」
- 科学研究費補助金, 若手研究 山室裕紀「抗菌薬含有脂肪由来幹細胞シートを用いたバイオフィーム感染症への応用」
- 科学研究費補助金, 研究活動スタート支援 村井惇朗「脂肪由来幹細胞シートを付加した強化型自家神経移植による末梢神経再生の研究」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 土屋弘行 (代表)「生体内分子イメージングによる肉腫進展機序の解明」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 土屋弘行 (分担)「肝腫瘍に対する局所ならびに肝動脈内免疫賦活因子注入による抗腫瘍効果についての研究」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (A) 土屋弘行 (分担)「骨軟部腫瘍における診断マーカーの同定と腫瘍概念の再構築を目指した融合遺伝子の探索」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 加畑多文 (代表)「日本人の解剖学的骨盤形態に適合した人工股関節再置換用寛骨白補強プレートの開発」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 山本憲男 (代表)「悪性軟部腫瘍個別化療法のための新規同所移植モデル確立とその機能解析」
- 科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 出村論 (代表)「広範囲脊椎固定におけるインプラント緩み抑制のための新たな生体材料・固定方法の模索」
- 厚生労働科学研究費補助金 出村論 (分担)「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」
- 厚生労働科学研究費補助金 出村論 (分担)「難治性疾患等政策研究事業 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」
- 平成31年度科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 松原秀憲 (代表)「糖尿病による骨癒合遅延を解消する挑戦的治療の開発」
- 令和2年度科学研究費補助金, 基盤研究 (C) 中瀬

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 順介（代表）「靱帯分泌組織による靱帯再生能および治癒促進効果の解明」
- 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 加藤仁志(代表)「転移性骨・脊椎腫瘍に対する局所凍結療法のがん特異的免疫増強効果の検証」
 - 科学研究費補助金, 基盤研究(C) 武内章彦(代表)「骨肉腫幹細胞モデルにおける miR-34a の役割と治療ターゲットの可能性の解析」
 - 科学研究費補助金, 挑戦的研究(萌芽) 梶野良知(分担)「医療行為の結果を質向上する多施設共同カイゼン研究デザインの確立に関する研究」
 - 科学研究費補助金, 若手研究 五十嵐健太郎「軟部肉腫に対する患者由来腫瘍同所移植マウスモデルを用いた個別化医療の開発」
 - 科学研究費補助金, 研究活動スタート支援 横川文彬「骨代謝異常に伴う骨密度低下が脊柱側弯の進行に及ぼす影響の解明」
 - 科学研究費補助金, 若手研究 井上大輔「ヨード担持インプラントにおける血行性術後インプラント周囲感染の予防効果」
 - 科学研究費助成金, 研究活動スタート支援 樋口貴史「マルチキナーゼ阻害薬による新規骨肉腫治療の開発」
 - 科学研究費補助金, 若手研究 吉谷純哉(代表)「脂肪由来幹細胞を用いたインプラント周囲感染症の新たな治療法の開発」
 - 科学研究費補助金, 若手研究 中田美香「3次元モデルを用いた母指CM 関節症の効果的な骨切り方法の開発」
 - 科学研究費補助金, 若手研究 上岡顕「独自開発したシート状脂肪幹細胞を用いた特発性大腿骨頭壊死症に対する治療法の開発」
 - 科学研究費補助金, 若手研究 米澤宏隆「悪性軟部腫瘍広範切除後の液体窒素処理自家神経移植術の確立」
 - 科学研究費補助金, 若手研究 山室裕紀「抗菌薬含有脂肪由来幹細胞シートを用いたバイオフィルム感染症への応用」
 - 科学研究費補助金, 研究活動スタート支援 村井惇朗「脂肪由来幹細胞シートを付加した強化型自家神経移植による末梢神経再生の研究」

2021年

- 科学研究費補助金 基盤研究(C) 土屋弘行(代表)「生体内分子イメージングによる肉腫進展機序の解明」
- 科学研究費補助金 基盤研究(C) 山本憲男(代表)「悪性軟部腫瘍個別化療法のための新規同所移植モデル確立とその機能解析」
- 平成31年度科学研究費補助金, 基盤研究(C) 松原秀憲(代表)「糖尿病による骨癒合遅延を解消する挑戦的治療の開発」
- 令和3年度科学研究費補助金, 基盤研究(C) 中瀬順介(代表)「靱帯分泌組織による靱帯再生能および治癒促進効果の解明」
- 令和2年度科学研究費補助金, 基盤研究(C) 加藤仁志(責任, 継続2年目)「転移性骨・脊椎腫瘍に

対する局所凍結療法のがん特異的免疫増強効果の検証」

- 2021年度科学研究費補助金, 基盤研究(C) 多田薫(代表)「超音波診断装置を用いて脂肪由来幹細胞を経時的に複数回投与した自家神経移植の研究」
- 令和3年度科学研究費補助金, 基盤研究(C) 武内章彦(代表)「骨肉腫幹細胞モデルと微小環境のクロストークの解明とそれらを標的にした治療戦略」
- 令和3年度科学研究費補助金, 基盤研究(C) 三輪真嗣(代表)「骨軟部肉腫における腫瘍免疫状態の解明と新規免疫療法の開発」
- 科学研究費補助金, 挑戦的研究(萌芽) 梶野良知(分担)「医療行為の結果を質向上する多施設共同カイゼン研究デザインの確立に関する研究」
- 科学研究費補助金, 若手研究 五十嵐健太郎「軟部肉腫に対する患者由来腫瘍同所移植マウスモデルを用いた個別化医療の開発」
- 令和3年度科学研究費補助金 若手研究 井上大輔(代表)「ヨード担持インプラントにおける血行性術後インプラント周囲感染の予防効果」
- 令和3年度科学研究費補助金, 基盤研究(C) 高田泰史(代表)「足部内在筋強化トレーニングの骨格筋活動と前十字靱帯損傷危険因子改善効果の検証」
- 令和3年度科学研究費補助金, 基盤研究(C) 下川寛右「自家脂肪由来幹細胞シートを用いた革新的な巨大骨欠損再建法の開発」

その他

民間の主な科学研究助成金 3件

- 澁谷工業株式会社との共同研究 林克洋: 幹細胞塊による骨作成方法について
- 大塚製薬工場株式会社との共同研究 多田薫: 神経・腱組織の癒着予防製剤の開発について
- 平成29年度 藤田記念医学研究振興基金 梶野良知: 独自の抗菌ヨード担持加工技術とCAOS技術を融合した個別適合型インプラントの開発

受託研究 27件 代表10件

- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 土屋弘行 個別の骨形態・骨欠損に適応する抗菌インプラントの開発
- 経済産業省 土屋弘行 個別の骨形態・骨欠損に適応する抗菌インプラントの開発
- 学校法人金沢学院大学 土屋弘行 大学生スポーツ選手に発生するスポーツ傷害の前向き調査
- 国立大学法人 神戸大学 土屋弘行 革新的がん医療実用化研究事業 新たな根治的粒子線治療を実現する吸収性スパーサーの適応拡大と実用化研究
- 医師主導治験(A): 色素性絨毛結節性滑膜炎(びまん型腱滑膜巨細胞腫) および切除不能な腱鞘巨細胞腫(限局型腱滑膜巨細胞腫) 患者に対するザルトプロフェンとプラセボを比較する無作為化, 多施設共同, 二重盲検, 医師主導治験(第2相試験) 土屋弘行, 武内章彦
- 医師主導治験(B): びまん型腱滑膜巨細胞腫(色素性絨毛結節性滑膜炎) 及び根治切除不能な限局型腱滑膜巨細胞腫(腱鞘巨細胞腫) 患者に対するザルト

- トプロフェンのプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（第Ⅱ相試験）土屋弘行，武内章彦
- 大正富山医薬品（株）土屋弘行 エディロールカプセル 0.5 μ g, 0.75 μ g 使用成績調査
 - 帝人ファーマ（株）土屋弘行 ボナロン点滴静注バッグ 900 μ g 使用成績調査
 - グラクソ・スミスクライン（株）土屋弘行 ヴォトリエント[®]錠 200mg 使用成績調査
 - 第一三共（株）土屋弘行 ランマーク皮下注 120mg 使用成績調査

学内の競争的経費 3件

- 金沢大学戦略的研究推進プログラム（ブラッシュアップ支援）（代表）楫野良知：革新的抗菌カスタムメイドインプラントの臨床応用を目指して
- 金沢大学重点戦略経費（代表）井上大輔：ヨード担持インプラントの感染抵抗性とバイオフィーム形成阻害能
- 平成 29 年度金沢大学がん進展制御研究所共同研究助成 山本憲男：軟部肉腫の GSK β を標的とする新規治療法の開発と分子メカニズム

学術賞の受賞

総数 63 件 代表 5 件

- 公益財団法人上原記念生命科学財団 平成 30 年度研究助成金（代表）：免疫機構を標的とした骨軟部肉腫の新規治療法の開発（土屋弘行）

- 2019 年 日本整形外科学会学術プロジェクト受賞（加藤仁志）
- 2019 年 第 133 回中部日本整形外科災害外科学会 学会奨励賞（基礎）：骨巨細胞腫に対する cyclinopeptide の抗腫瘍効果（谷口裕太）
- 令和 2 年度 日本整形外科学会学術賞（土屋弘行）
- 第 137 回中部日本整形外科災害外科学会 学会奨励賞（引地俊文）

特許取得 1 件

- 土屋弘行，華山力成，山本憲男，吉田 孟史，荒木麗博 骨腫瘍の予後診断方法または予後診断補助方法 特願 2021-077371

社会貢献活動 30 件 代表 5 件

- Plos One academic editor（土屋弘行）
- 第 94 回日本整形外科学会学術総会会長（土屋弘行）
- Journal of Hand Surgery Asian Pacific Volume Editor（多田 薫）
- ツエーゲン金沢チームドクター（中瀬順介）
- ハンズオン企画コーディネーター：ボツリヌス治療および ITB 療法を中心とした初心者向け痙縮治療講座（八幡徹太郎）

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

脳・脊髄機能制御学

Neurosurgery

沿革

1964年5月に脳神経外科診療科が開設され、1966年に独立の脳神経外科学講座となった。2001年、金沢大学大学院医学系研究科・脳医科学専攻・脳病態医学講座・脳機能制御学となった。2008年、金沢大学医薬保健研究域医学系 脳・脊髄機能制御学となった。

教育

医学博士課程：脳機能制御学特論，脳腫瘍学，脳卒中病態制御学，臨床神経内分泌学，神経機能再生学，脳血管外科学，神経救急学，神経病理学，神経画像診断学など神経系の外科学およびその科学に関する学問領域を担当している。毎週月曜から木曜の8時00分に教室員全員が医局に集合し，前日の入退院患者について担当医から報告を受け，入院患者に関する情報を共有する。また，学会予行会，研究の進捗報告，重要文献抄読会，病理検討会や合併症カンファレンスを行い，学術的な活動の教育及び臨床活動の向上を図っている。毎週水曜および金曜はカンファレンスのあと，病棟で教授回診を行う。受持医がそれぞれの入院患者の現状と問題点を要領よく説明し，今後の治療計画案を述べ，教授および上級教員から指導を受ける。これらは大学院生および学部学生（BSL）に対する教育として重要な位置を占める。また，金曜日には7時45分に集合し翌週の手術の術前カンファレンスを行う。これは外科治療を主体とする脳神経外科学講座で重要な教育の場となる。毎月1回（第3月曜日）午後5時30分から，院内の脳神経内科，神経精神科，脳神経外科との合同で，「臨床神経学セミナー」を開催し，境界領域の症例について検討会を行っている。

医学類：脳神経外科学は，生命や人格，高次脳機能に直接関わりを持つ中枢神経系（脳および脊髄）の外科的疾患を扱う臨床部門であると同時に，神経科学（neuroscience）の1部門と位置づけされる。また，外科的治療のみならず「脳・脊髄に生じる疾患の予防，急性期治療，慢性期治療」を網羅的に行う診療科である。臓器別系統講義において，脳腫瘍，脳血管障害，頭部外傷，神経系奇形，脊髄疾患，機能的脳疾患などの脳神経外科的疾患について基礎的知識を習得する。臨床実習では各種疾患の診断と治療に関してミニレクチャーを受けると共に，学生各自が一人の入院患者を受け持ち診断と治療に関して学生自身で能動的に考えるよう促す。また実際の診療に役立つような，基本的な知識・技術・態度を習得することを目的としている。

研究

卒業後は原則として初期臨床研修の後で，卒後45年目に研究活動を開始する。研究グループの一つに所属し，独創的な研究を行って学位を取得する。熱意ある研究者には外国留学が奨励される。卒後研究期間を含めて7年の研修の後に，日本脳神経外科学会専門医試験を受けて学会認定専門医となる。また，リサーチカンファレンスを随時（2ヵ月に1回）行い，大学院生の研究内容を議論している。臨床の現場から発生する，治療上の重要な課題のみならず，神経科学の最新のトピックスについても研究を行うように心がけている。具体的研究項目と成果は下記の如くである。

1) 脳腫瘍に対する新規診断法・治療法の開発に向けての基礎・臨床研究

A) 悪性神経膠腫のバイオマーカーの探索

悪性脳腫瘍の早期発見や病勢を把握するためのバイオマーカーは存在しない。これまでに膠芽腫における複数の血液バイオマーカー候補分子を基礎・臨床研究から同定した。現在，日本医療研究開発機構（AMED）支援の下，当教室が代表となる国内多施設共同研究が進行中である。収集された血液検体の革新的プロテオミクス解析から有力な血液バイオマーカーを抽出し，本診断法の確立と社会実装化を目指している。

B) グリオーマ幹細胞に対する抗腫瘍効果を有する既存薬のスクリーニング

既存薬を他の疾患に応用することをドラッグリポジショニングと言う。既存薬剤であれば生体内での安全性が確立されていることから，早期に臨床応用が可能であるという利点がある。一方でがん基礎研究では腫瘍の起源となるがん幹細胞の存在が提唱されており，脳腫瘍においてもグリオーマ幹細胞がいち早く

同定された。現在、膠芽腫摘出検体由来のグリオーマ幹細胞を用いて抗腫瘍効果を有する既存薬を探索している。数種類の候補薬剤の抽出に成功しており、細胞株や動物を用いた基礎的な検証実験を進めつつ臨床応用への可能性を検討している。

C) グリオーマ浸潤のメカニズムの解明

グリオーマが難治であるのは、腫瘍細胞が正常脳にしみ込む“浸潤”に原因がある。膠芽腫の浸潤に関わる腫瘍内外微小環境と分子メカニズムに注目し、系統的な国内外共同研究を進めている。

2) 神経機能ネットワークに基づく新世代の脳腫瘍手術の開発

手術の目的は健康寿命の延伸であり、その意味で脳の手術の最終目標は脳病変の治療かつ患者の脳機能の温存・改善にある。当教室では脳腫瘍手術において、脳機能ネットワーク概念および脳可塑性・機能再構築に基づく脳機能の温存・改善を手術戦略の中心に据え、次世代の手術の開発・確立を目指している。

A) 新たな神経機能ネットワークの解明と次世代型覚醒下脳手術

既知の線維連絡ネットワークのみでは説明困難な皮質間の機能的関連性が、実際の脳外科手術の結果から提示されている。現在、新たな神経機能ネットワークおよび既知の神経機能ネットワークの機能関連について解析中である。とくに、屍体脳により得られる白質神経解剖と高磁場 MRI を用いたトラクトグラフィ、ファンクショナル MRI、三次元脳形態画像解析および覚醒下脳手術の3つのアプローチにより脳機能ネットワークの検討を行っている。覚醒下脳手術では、実際の腫瘍摘出術に際して、関連する機能ネットワークを確認し、温存・改善させるため、覚醒状態で術中電気刺激による一時的な神経機能脱落を検討することにより、肉眼では捉えることができない機能ネットワークを評価している。本手術の施行にあたり診療科を越えた協力が不可欠であり、麻酔科による熟練した覚醒管理と高度な気管挿抜管技術、臨床検査部による適切な刺激反応の解析、およびリハビリテーション部による専門的な術中の機能評価のもとに行っている。

B) 脳機能の可塑性・機能再構築に基づく手術戦略の確立

脳機能は可塑性に乏しく、解剖学的な機能局在の再構築は起こりにくいと考えられてきた。しかし、近年様々な状況下での機能再構築の存在が確かなエビデンスを持って提示されてきている。なかでも比較的緩徐に進行する脳腫瘍の存在下での機能再構築は決して稀な現象ではないことが示されつつある。我々は神経機能ネットワークの術前評価および覚醒下脳手術時の術中評価に基づき、従来では摘出困難と考えられていた機能野に位置する腫瘍においても脳の可塑性・機能再構築により安全に摘出可能であることを提言した。機能再構築に基づく新たな脳腫瘍摘出術の戦略を検討している。

C) 複雑かつ高度な脳機能の術中評価と機能ネットワークの解析

従来、脳手術において前頭葉、特に前頭前野はサイレントエリアと呼ばれ、同部の腫瘍摘出に際しては、機能に注意を払ってこなかった。しかし、前頭葉に主座を置く、より複雑で高度な脳機能（遂行機能や感情など）が解明されるに従い、脳手術に際しても決してサイレントエリアとは言えないことが認識されつつある。我々は前頭葉のどの部位が、高次脳機能に関連するかを術中の覚醒下脳手術により評価し、機能ネットワークの観点から解析し、本機能を温存・改善させる手術の確立を目指している。とくに右前頭葉が関わる視空間認知機能や社会的脳機能（作業記憶、心の理論）ネットワークに注目し、術後慢性期における機能障害の回避を目的とした術中の機能評価と温存の必要性について研究を進めている。

3) 脳血管障害に対する新しい治療法の開発に関する研究

A) 脳動脈瘤に対する血管内治療の開発

破裂脳動脈瘤に対する血管内手術の導入により、従来からの開頭クリッピング手術と比較して低侵襲な脳動脈瘤治療を行うことが可能となった。2007年から2018年に行った血管内手術（脳動脈瘤コイル塞栓術）402例の解析では、血管内手術後の再発を約15%に認め、開頭手術の再発率1%に比べて有意に高いことが明らかとなった。再発予防にはコイルによる体積塞栓術を高めることが重要であり、瘤内塞栓時に3D-RA画像から瘤の正確な体積を求め、より高い塞栓率を得るためにシミュレーションを行った後にコイルを挿入している。瘤内コイル塞栓術の際にはコイルを5～10本挿入することが多いが、1本目のコイルのみによる体積が動脈瘤全体の体積の6.8%を上回るとすべてのコイルによる最終的な塞栓率が20%を越えて再発が有意に少ないことを報告した。さらに数値流体力学的解析によって血流速度、圧力、壁面せん断応力、エネルギー損失などの流体力学的因子が再発と関連するか検討したところ、動脈瘤開口部の

圧上昇が再発と強く相関することを発見し報告した。一連の研究により14.9%であった2018年以前の治療後の再発率が、2018年以降では8.7%と有意に低下した。現在は動脈瘤開口部の圧上昇を抑制するために親血管に金属製の筒であるステントを留置する治療に注目している。ステント留置術による動脈瘤開口部圧低下作用には個人差があることが報告されており、ステントの留置部位や本数、種類など留置効果を変化させる因子を調査し、再発のより少ない治療方法を開発し、さらなる治療成績向上に努めていく。

B) 頸動脈狭窄症に対する治療法の開発

頸動脈狭窄症に対して血行再建術の適応がある場合、当院では頸動脈内膜剥離術よりも侵襲性の低い頸動脈ステント留置術を第一選択で行っている。頸動脈ステント留置術の合併症を治療前に予測することで、より成功率の高い治療を目指している。CASの治療成績に関連するプラーク評価としては、一般的にはMRIがよく知られているが、我々は3DCTAにより狭窄部を撮影し、プラーク自体のHounsfield係数(HU)からプラーク性状を見極めている。当科で行った頸動脈ステント留置術147例の解析ではHU<0の部分はlipid richな部分であり、その領域が多いほどステント留置術時に末梢塞栓をきたしやすいことを明らかにした。さらにステント留置術後のステント内狭窄(再狭窄)の危険因子を調査したところ、同じくHU<0の体積が高い症例で再狭窄が多いことが判明し論文発表した。現在HU<0以下の領域が全体の2割以上を占める場合には、ステント留置術ではなく内膜剥離術を選択する方針をとっており、プラークの術前評価に関するreviewした論文を発表した。

またステント留置術後の重篤な合併症としては過灌流症候群が知られており、脳出血を発症すると約半数が死亡すると報告されている。過灌流現象を生じる危険因子は脳循環予備能の低下であることを見出し、術前の核医学検査で予測できることを論文発表した。このような過灌流症候群の危険の高い症例は2段階で狭窄を改善することにより合併症を予防できるエビデンスがあり、当科では積極的に行っている。2015年以降に当科で行った頸動脈ステント留置術142例のうち、過灌流症候群を呈した症例は2例(1.4%)であるが、一連の研究と対策により2段階治療を行った症例では1例も発生していない。

高齢化社会を迎えて頸部内頸動脈狭窄症は、脳梗塞の発症原因として頻度が高まっており、その治療法に注目が集まっている。偶然発見された狭窄に対しては、保存的加療が行われる場合と、頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント留置術により血行再建がなされる場合がある。このような無症候性頸動脈狭窄症が主に外科の術前検査で発見されて毎年約30人紹介されるが、脳梗塞を発症する危険因子が明らかではなかった。過去の150人を解析したところ、脳梗塞発症の危険率は毎年1.8%で危険因子は狭窄率が高度(70%以上)でプラーク内に血腫を伴うことであった。外科から周術期無症候性頸動脈狭窄症で紹介していただいた患者を積極的に外来で経過を観察し、狭窄が進行するなどの症候化すると考えられる症例はステント留置術や内膜剥離術を行う方針をとっており、機能的並びに生命予後についても解析を進め血行再建術の適応を明らかにする予定である。

C) 急性期脳梗塞に対する血栓回収術の治療法

心原性脳塞栓は脳血管の最も太い主幹動脈が閉塞する頻度が高く、血栓溶解薬に加えた血管内手術による血栓回収が有効である。血栓回収術は有効に必要な治療方法ではあるが、石川県内の一次脳卒中センターが12カ所あるのに対して実働する血管内治療専門医が14人しかいないため、主要病院に十分に配置できない状況である。この状況を補うために金沢大学脳神経外科では大学病院に所属する血管内治療専門医4人がKMET(Kanazawa Mobile Embolectomy Team)として県内の病院に直接赴くスタイルで血栓回収術を行っている。160例の治療を終えた段階で治療成績を検討すると、遠方(金沢大学から80km以上)での治療が遠方でない地域に比べて治療成績が劣ることはなく出張治療の意義は示された。しかし遠方の血栓回収療法は再開通するまでに要した時間が長いため、血管内治療専門医をできれば各施設3名以上配置することが理想である。今後は血管内治療医を多く育成する必要がある、血管内治療の安全性に関して臨床研究を行っている。近年の論文では脳梗塞に対する血栓回収術における頭蓋内血管損傷の危険因子、硬膜動静脈瘻における治療アプローチ、穿刺部位の出血を生じる危険因子、過灌流を防ぐ頸動脈ステント留置術、脳出血を防ぐ硬膜動静脈瘻に対する塞栓術を論文化し、合併症を防ぐ安全な血管内治療を行うために意欲的に研究活動を継続している。

4) 神経内視鏡手術の適応の拡大

A) 間脳下垂体腫瘍に対する内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術

下垂体腫瘍は鼻腔の奥に存在する蝶形骨洞のさらに奥にあるトルコ鞍に存在する。従来は顕微鏡を用い

て、この部位の手術を行っていた。近年は内視鏡を用いることで広くて明るい術野を得られようになった。この手術によって視神経の圧迫による視力視野障害によって発症することが多い非機能性下垂体腺腫を視神経に触れることなく確実に摘出することができる。また、機能性下垂体腺腫はホルモン過剰症状による全身的な症状を発現し、内分泌機能正常化のために全摘出が求められる。これに対しても内視鏡により腫瘍および周囲の重要構造を視認し、摘出率を向上させている。

われわれは下垂体腺腫の臨床研究を推進し、成果を上げている。1) 下垂体腺腫における頭痛の発生機序：頭痛は下垂体腺腫の主症状の一つであるが、その発生機序は十分に解明されていない。我々はトルコ鞍内の圧に着目し、圧センサーを用いて実測した。トルコ鞍内圧の上昇と頭痛の発生および周囲の骨構造の関係性を解析し、その機序について報告した。2) 術後尿崩症の発症予測：正常な下垂体後葉はMRIのT1強調画像で高信号、下垂体柄は等信号を呈するが、尿崩症を生じた際には後葉の高信号は消失して、下垂体柄が高信号を呈する。この下垂体柄の高信号の形状を3つに分類し、術後の尿崩症の持続期間を検討し、その結果を報告した。今後も検証を重ね、術後の尿崩症に対する持続期間が予測できれば、治療や手術方法の改良につながる。3) 下垂体腺腫による下垂体卒中と神経麻痺症状のメカニズム：腺腫内出血による下垂体卒中の程度は千差万別であるが、その中でも動眼神経麻痺にしばしば遭遇する。動眼神経をMRIの特殊イメージで描出することで、その発生機序を考察した。4) 頭蓋咽頭腫の視床下部障害：間脳下垂体部に発生する頭蓋咽頭腫に対しても臨床研究を行っている。頭蓋咽頭腫は視床下部や下垂体柄が発生源となり、内分泌学的な症状や高次脳機能障害を引き起こす。また摘出術によっても合併症の危険性が高く、かつ再発を繰り返し難治性である。われわれはMRIで観察される視床下部周囲の浮腫に着目し、浮腫の程度と内分泌機能や視床下部障害と比較し相関性を報告した。また、基礎研究では膜蛋白で選択的水チャンネルであるアクアポリン (aquaporin) と浮腫の関係に着目してその形成機序を解明している。

B) 内視鏡における周辺機器の開発

当科では上述した間脳下垂体腫瘍以外の脳病変においても、生検術や水頭症の治療などのため内視鏡を用いた手術を多く行っている。内視鏡手術の発展にはカメラレンズだけでなく、付属する周辺機器の発展が欠かせない。1) ナビゲーションガイド下での内視鏡手術：脳深部の小さな病変においてもナビゲーションシステムを用いて生検術を行っている。従来の定位的生検術と比べ、診断率は劣らず、出血性合併症も少ないことを報告した。2) 脈動圧センサーを感知する鉗子の開発：付属する機器の開発に向けて工学部との共同研究も進めている。脳腫瘍の血管は非常に脆弱で、特に内視鏡を用いた脳腫瘍摘出術では、組織を保持する鉗子が重要な役割を果たす。工学部との共同研究において、血管を保持した際に、その脈動圧を感知する鉗子を作製し、その実験結果を報告した。今後は動物を用いた実験を行い、実用化へ努めている。

研究内容のキーワード：膠芽腫，ドラッグリポジショニング，バイオマーカー，浸潤，神経機能ネットワーク，脳動脈瘤，血管内手術，流体力学，内視鏡手術

診療

脳神経外科学では、脳腫瘍、脳血管障害、頭部外傷、神経系奇形、脊椎脊髄疾患、機能的脳疾患など全ての分野に渡り、高度で緻密な治療が要求されるが、それぞれの症例に対し最も適する治療法を選択し、好成績を得ている。脳神経外科の手術には、手術顕微鏡、外視鏡、血管内手術、神経内視鏡、覚醒下手術、ニューロナビゲーション、術中モニタリング、術中エコー、蛍光ガイドをはじめとした最新の機器を用い、最高の医療を提供している。

*

教員リスト

教授：中田 光俊
 講師：見崎 孝一，木下 雅史，上出 智也
 助教：笹川 泰生，佐野 宏樹（集中治療部）
 田中 慎吾，筒井 泰史，玉井 翔
 宇野 豪洋（救急部）

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	15（5）
2019年	17（9）
2020年	24（7）
2021年	23（7）
計	79（28）

大学院学生数

医学博士課程：19名

- 1) Hayashi Y, Aida Y, Sasagawa Y, et al. Delayed occurrence of diabetes insipidus following transsphenoidal surgery with radiological evaluation of the pituitary stalk on magnetic resonance imaging. *World Neurosurg* 2018;110: e1072-e1077.
- 2) Oishi M, Hayashi Y, Sasagawa Y, et al. Outcome of diabetes insipidus in patients with Rathke's cleft cysts. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;167: 141-146.
- 3) Tamai S, Hayashi Y, Sasagawa Y, et al. A case of a mobile choroid plexus cyst presenting with different types of obstructive hydrocephalus. *Surg Neurol Int* 2018;9: 47.
- 4) Furuta T, Miyoshi H, Komaki S, et al. Clinicopathological and genetic association between epithelioid glioblastoma and pleomorphic xanthoastrocytoma. *Neuropathology* 2018;38: 218-227.
- 5) Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, et al. Neural networks mediating high-level mentalizing in patients with right cerebral hemispheric gliomas. *Front Behav Neurosci* 2018;12: 33.
- 6) Misaki K, Uchiyama N, Inaki A, et al. Objective evaluation of cerebrovascular reactivity for acetazolamide predicts cerebral hyperperfusion after carotid artery stenting: Comparison with region of interest methods. *J Neuroradiol* 2018;45: 362-367.
- 7) Aida Y, Misaki K, Kamide T, et al. Physical risk factors of hemorrhagic complications associated with Angio-Seal closure device use in neurointerventional procedures. *World Neurosurg* 2018;111: e850-e855.
- 8) Mohri M, Ichinose T, Uchiyama N, et al. Hyperperfusion syndrome after trapping with high-flow bypass for a giant paraclinoid internal carotid artery aneurysm. *World Neurosurg* 2018;115: 143-146.
- 9) Hayashi Y, Oishi M, Sasagawa Y, et al. Evaluation of soft tissue hypertrophy at the retroodontoid space in patients with Chiari malformation type I on magnetic resonance imaging. *World Neurosurg* 2018;116: e1129-e1136.
- 10) Hayashi Y, Fukui I, Sasagawa Y, et al. Effectiveness of modified dural incision to preserve the patency of the occipital sinus in foramen magnum decompression for a patient with Chiari malformation type I. *Surg Neurol Int* 2018;9: 153.
- 11) Sasagawa Y, Hayashi Y, Tachibana O, et al. Transsphenoidal surgery for elderly patients with acromegaly and its outcomes: comparison with younger patients. *World Neurosurg* 2018;118: e229-e234.
- 12) Jiapaer S, Furuta T, Tanaka S, et al. Potential strategies overcoming the temozolomide resistance for glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2018;58: 405-421.
- 13) Tamai S, Ueno M, Hayashi Y, et al. Enlargement of Langerhans cell histiocytosis of the hypothalamus with progression into the basal ganglia and white matter. *Surg Neurol Int* 2018;9: 197.
- 14) Hayashi Y. Radiological Evaluation of Diabetes Insipidus Derived from Sellar Tumors with Signal Intensity in the Posterior Lobe of the Pituitary Gland and the Pituitary Stalk on Magnetic Resonance Imaging; *Advances in Medicine and Biology*. Nova Science Publishers, Inc. Volume 2018;132: 145-173.
- 15) Misaki K, Uchiyama N, Mohri M, et al. Carotid artery plaque diagnosis using CT. *J Neuroendovasc Ther* 2018;12: 592-596.
- 16) Nambu I, Misaki K, Uchiyama N, et al. High pressure in virtual postcoiling model is a predictor of internal carotid artery aneurysm recurrence after coiling. *Neurosurgery* 2019;84: 607-615.
- 17) Hayashi Y, Sasagawa Y, Oishi M, et al. Contribution of intrasellar pressure elevation to headache manifestation in pituitary adenoma evaluated with intraoperative pressure measurement. *Neurosurgery* 2019;84: 599-606.
- 18) Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, et al. Glioma surgery under awake condition can lead to good independence and functional outcome excluding deep sensation and visuospatial cognition. *Neurooncol Pract* 2019;6: 354-363.
- 19) Uno T, Hayashi Y, Sasagawa Y, et al. A suprasellar colloid cyst over an 11-year follow-up: case report and literature review. *World Neurosurgery* S 2019;1878-8750(18)32828-6.
- 20) Kawahara Y, Furuta T, Sabit H, et al. Ligand-dependent EphB4 activation serves as an anchoring signal in glioma cells. *Cancer Letters* 2019;449: 56-65.
- 21) Hayashi Y, Sasagawa Y, Oishi M, et al. Radiological and endocrinological evaluations with grading of hypothalamic perifocal edema caused by craniopharyngiomas. *Pituitary* 2019;22: 146-155.
- 22) Tamai S, Kinoshita M, Sabit H, et al. A case of metastasis of a glioblastoma with primitive neuronal component to the lung. *Neuropathology*. 2019;39: 218-223.
- 23) Hayashi Y, Kobayashi M, Sasagawa Y, et al. Entirely suprasellar Rathke cleft cysts: clinical features and surgical efficacy of endoscopic endonasal transtuberculum sellae approach. *World Neurosurg* 2019;126: e921-e929.
- 24) Demura M, Hayashi Y, Sasagawa Y, et al. Intraorbital solitary fibrous tumor requiring preoperative embolization of feeding artery. *Asian J Neurosurg* 2019;14: 593-597.
- 25) Hayashi Y, Sasagawa Y, Oishi M, et al. Contribution of Intrasellar Pressure Elevation to Headache Manifestation in Pituitary Adenoma Evaluated With Intraoperative Pressure Measurement. *Neurosurgery* 2019;1;84(3):599-606.
- 26) Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, et al. Awake surgery for glioblastoma can preserve independence level, but is dependent on age and the preoperative condition. *J Neurooncol* 2019;144: 155-

163.

27) Hayashi Y, Sasagawa Y, Oishi M, et al. Directional Regulation of Extrasellar Extension by Sellar Dura Integrity and Intrasphenoidal Septation In Pituitary Adenomas. *World Neurosurg* 2019;122:e130-e138.

28) Kimura R, Miyashita K, Tamai S, et al. Efficacy of cyst-cisternal shunt for refractory cyst regrowth of cystic vestibular schwannomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161: 1817-1819.

29) Kitabayashi T, Dong Y, Furuta T, et al. Identification of GSK3 β inhibitor kenpaullone as a temozolomide enhancer against glioblastoma. *Sci Rep* 2019;9: 10049.

30) Sakaguchi M, Nakano Y, Honda-Kitahara M, et al. Two cases of primary supratentorial intracranial rhabdomyosarcoma with DICER1 mutation which may belong to a "spindle cell sarcoma with rhabdomyosarcoma-like feature, DICER1 mutant" *Brain Tumor Pathol* 2019;36: 174-182.

31) Aida Y, Kamide T, Ishii H, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products as a biomarker of symptomatic vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2019;134: 122-130.

32) Miyashita K, Kimura R, Tamai S, Tanaka S, Kinoshita M, Hayashi Y, Nakada M. Intratumoral continuous facial nerve stimulation for surgical resection of cystic vestibular schwannoma: Technical note *Surg Neurol Int* 2019;10:231.

33) Nakajima R, Kinoshita M, Shinohara H, et al. The superior longitudinal fascicle: Reconsidering the fronto-parietal neural network based on anatomy and function. *Brain Imaging and Behavior* 2020;14: 2817-30.

34) Tamai S, Hirai N, Jiapaer S, et al. Drug repositioning for treatment of glioma: current state and future perspective. *Drug Repurposing*, ed Farid A. Badria, InTech, 2020

35) Misaki K, Uno T, Nambu I, et al. Asymptomatic carotid intraplaque hemorrhage is associated with a high risk of cerebral infarction and death after cardiovascular surgery. *J Neurol Sci* 2020;412: 116801.

36) Misaki K, Uno T, Nambu I, et al. Prediction of post-embolization recurrence of anterior communicating aneurysms with A1 segment asymmetry by fluid dynamic analysis. *J Neuroendovasc Ther*, oa. 2020;2020-0021.

37) Kamide T, Burkhardt JK, Tabani H, et al. Microsurgical clipping techniques and outcomes for paraclinoid internal carotid artery aneurysms. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2020;18: 183-192.

38) Yoshikawa A, Uno T, Nambu I, Kamide T, Misaki K, Nakada M. Usefulness of 2D-perfusion analysis for the assessment of unilateral cervical internal carotid artery stenosis *JNET* 2020

39) Oishi M, Fujisawa H, Tsuchiya K, et al. The

Importance of STAT6 in a Schwannoma-like Grade III Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma Located in the Cerebellopontine Angle and Meckel's Cave. *World Neurosurg* 2020;141: 500-506.

40) Oishi M, Fujisawa H, Tsuchiya K, et al. Radiation-Induced Spinal Cord Cavernous Malformations Associated with Medulloblastoma: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg* 2020;141: 318-322.

41) Oishi M, Munesue S, Harashima A, et al. Aquaporin 1 elicits cell motility and coordinates vascular bed formation by downregulating thrombospondin type-1 domain-containing 7A in glioblastoma. *Cancer Med* 2020;9: 3904-3917.

42) Tsutsui T, Kawahara H, Kimura R, et al. Glioma-derived extracellular vesicles promote tumor progression by conveying WT1. *Carcinogenesis* 2020;41: 1238-1245.

43) Tamai S, Watanabe T, Ichinose T, et al. Morphological characteristics of infected subdural hematoma: Comparison with images of chronic subdural hematoma. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;194: 105831.

44) Ichinose T, Miyashita K, Tanaka S, et al. Recurrent spinal intramedullary arachnoid cyst: A case report and literature review. *World Neurosurg* 2020;138: 68-72.

45) Ichinose T, Ueno M, Watanabe T, et al. A Rare Case of Chronic Subdural Hematoma Coexisting With Metastatic Tumor. *World Neurosurg* 2020 Jul; 139: 196-199.

46) Kimura R, Hayashi Y, Sasagawa Y, et al. Progressively Enlarged Convexity Arachnoid Cysts in Elderly Patients: A Report of 2 Cases. *World Neurosurg*. 2020;135:253-358.

47) Yoshiki K, Sasagawa Y, Kinoshita M, et al. Superficial siderosis associated with long-term recurrence of pilocytic astrocytoma in an elderly person. *World Neurosurg* 2020;138: 541-544.

48) Nambu K, Misaki K, Yoshikawa A, et al. Cavernous sinus dural arteriovenous fistula with an enhanced lesion in the brainstem mimicking a malignant tumor. *World Neurosurg* 2020;140: 13-17.

49) Nakajima R, Kinoshita M, Nakada M. Motor functional reorganization are triggered by tumor infiltration into the primary motor area and repeated surgery. *Front Human Neurosci* 2020;14: 327.

50) Jiapaer S, Furuta T, Dong Y, et al. Identification of 2-fluoropalmitic acid as a potential therapeutic agent against glioblastoma. *Curr Pharm Des* 2020;26: 4675-4684.

51) Zhang J, Furuta T, Sabit H, et al. Gelsolin inhibits malignant phenotype of glioblastoma and is regulated by miR-654-5p and miR-450b-5p. *Cancer Science* 2020;111: 2413-2422.

52) Zhang G, Tanaka S, Jiapaer S, et al. RBPJ contributes to the malignancy of glioblastoma and

induction of proneural-mesenchymal transition via IL-6-STAT3 pathway. *Cancer Science* 2020;111: 4166-4176.

53) Liu X, Kinoshita M, Shinohara H, et al. Does the superior fronto-occipital fascicle exist in the human brain? Fiber dissection and brain functional mapping in 90 patients with gliomas. *Neuroimage Clin* 2020;25:102192.

54) Liu X, Kinoshita M, Shinohara H, et al. Direct evidence of the relationship between brain metastatic adenocarcinoma and white matter fibers: a fiber dissection and diffusion tensor imaging tractography study *J Clin Neurosci* 2020;77: 55-61.

55) Shinohara H, Liu X, Nakajima R, et al. Pyramid-shape crossings and inter-crossing fibers are key elements for construction of the neural network in the superficial white matter of the human cerebrum. *Cerebral Cortex* 2020;30: 5218-5228.

56) Hasegawa T, Uchiyama N, Sano H, et al. Intra-aneurysmal embolization of cellulose porous beads to regenerate vessel wall: an experimental study. *Neuroradiology* 2020;62: 1169-1175.

57) Nakada M, Nakajima R, Okita H, et al. Awake surgery for right frontal lobe glioma can preserve visuospatial cognition and spatial working memory. *J Neurooncol* 2021;151: 221-230.

58) Sasagawa Y, Aburano H, Ooiso K, et al. Oculomotor nerve palsy in pituitary apoplexy associated with pituitary adenoma: a radiological analysis with fast imaging employing with steady-state acquisition. *Acta Neurochir (Wien)* 2021;163: 383-389.

59) Oishi M, Fujisawa H, Tsuchiya K, et al. Spinal cord subependymoma mimicking syringomyelia in a child: a case report. *Childs Nerv Syst* 2021;37: 2667-2671.

60) Uno T, Misaki K, Nambu I, et al. Prediction of internal carotid artery aneurysm recurrence by pressure difference at the coil mass surface. *Neuroradiology* 2021;63: 593-602.

61) Nakada M, Nakajima R, Okita H, et al. Awake surgery for right frontal lobe glioma can preserve visuospatial cognition and spatial working memory. *J Neurooncol* 2021;151: 221-230.

62) Misaki K, Uno T, Nambu I, et al. Prediction of post-embolization recurrence of anterior communicating aneurysms with A1 segment asymmetry by fluid dynamic analysis. *J Neuroendovasc Ther.* 2021;15: 71-76.

63) Misaki K, Futami K, Uno T, Nambu I, et al. Inflow hemodynamics of intracranial aneurysms: A comparison of computational fluid dynamics and 4D flow magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30: 105685.

64) Kamide T, Misaki K, Uno T, et al. Extracranial-intracranial high-flow bypass as a rescue therapy for incomplete cerebral aneurysm occlusion

after flow diversion: A case report. *Surg Neurol Int.* 2021;12:57.

65) Sasagawa Y, Aburano H, Ooiso K, et al. Oculomotor nerve palsy in pituitary apoplexy associated with pituitary adenoma: a radiological analysis with fast imaging employing with steady-state acquisition. *Acta Neurochir (Wien).* 2021;163:383-389.

66) Yoshikawa A, Uno T, Nambu I, et al. Usefulness of 2D-perfusion analysis for the assessment of unilateral cervical internal carotid artery stenosis. *Journal of Neuroendovascular Therapy.* 2021;15: 583-588.

67) Oishi M, Fujisawa H, Tsuchiya K, et al. Spinal cord subependymoma mimicking syringomyelia in a child: a case report. *Childs Nerv Syst.* 2021;37: 2667-2671.

68) Tamai S, Nakano Y, Kinoshita M, et al. Ependymoma with C11orf95-MAML2 fusion: Presenting with granular cell and ganglion cell features. *Brain Tumor Pathol.* 2021;38: 64-70.

69) Ichinose T, Hayashi Y, Sasagawa Y, et al. A case of rapid deterioration in a subacute period after endoscopic third ventriculostomy. *Br J Neurosurg.* 2021;19: 1-4.

70) Yoshiki K, Sasagawa Y, Shimojima M, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas induce left atrial enlargement with subclinical atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Pituitary.* 2021;24:778-786.

71) Yoshiki K, Hirose G, Kumahashi K, et al. Follow-up study of a patient with early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood cadaveric dural graft. *Acta Neurochir (Wien).* 2021;163:1451-1455.

72) Demura M, Oishi M, Uchiyama N, et al. Limb-shaking syndrome derived from the contralateral hemisphere following unilateral revascularisation for moyamoya disease. *Surg Neurol Int.* 2021;23:579.

73) Uchida W, Kamide T, Uno T, et al. Ocular ischemic syndrome due to severe internal carotid artery stenosis improved by intracranial stent placement: A case report. *Surg Neurol Int.* 2021;21:294.

74) Uno T, Misaki K, Futami K, Nambu I, Yoshikawa A, Kamide T, Uchiyama N, Nakada M. Hemodynamic factor evaluation using computational fluid dynamics analysis for de novo bleb formation in unruptured intracranial aneurysms. *Neurol Sci* 2021;31.

75) Morita K, Matsumoto N, Saito K, et al. BMP signaling alters aquaporin-4 expression in the mouse cerebral cortex. *Scientific reports.* 2021;11, 10540.

76) Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, et al. Quality of life following awake surgery depends on ability of executive function, verbal fluency, and movement. *J Neurooncol.* 2021;156: 173-183.

77) Nakajima R, Kinoshita M, Nakada M. Simultaneous Damage of the Cingulate Cortex Zone II and Fronto-Striatal Circuit Causes Prolonged Selective Attentional Deficits. *Front Hum Neurosci*. 2021;15: 762578.

78) Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, et al. Preserving right pre-motor and posterior prefrontal

cortices contribute to maintaining overall basic emotion. *Front Hum Neurosci*. 2021;15: 612890.

79) Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, et al. Disconnection of posterior part of the frontal aslant tract causes acute phase motor functional deficit. *Brain Cogn* 2021;151: 105752.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	0 (0)	8 (0)	8 (0)
2019年	1 (0)	0 (0)	12 (1)	13 (1)
2020年	1 (0)	1 (0)	8 (2)	10 (2)
2021年	0 (0)	0 (0)	14 (0)	14 (0)
計	2 (0)	1 (0)	42 (0)	45 (3)

- 1) 中田光俊：＜私の手術論＞脳機能局在と可塑性—覚醒下手術と neuroscience. *脳神経外科速報* 28: 1172- 1184, 2018
- 2) 中田光俊, 木下雅史, 中嶋理帆, 篠原治道：右前頭葉病変に対する高次脳機能温存型覚醒下手術. *脳神経外科* 47: 179-197, 2019
- 3) 見崎孝一：数値流体力学の基礎と脳動脈瘤への臨床応用. *金沢大学十全医学会雑誌* 第 128 巻第 2 号, 2019
- 4) 木下雅史, 田中慎吾, 宮下勝吉, 中田光俊：トラクトグラフィと覚醒下マッピングを用いた皮質アプローチについて. *CI 研究* 42:5-13, 2020
- 5) 上出智也, 吉川雄一郎, 吉川信一郎, 鈴木海馬, 池田俊貴, 神山信也, 栗田浩樹
高齢者最重症くも膜下出血 (Grade V) の長期的治療成績. *脳血管攣縮* 36:53-57, 2020

主催学会

- 第 97 回日本脳神経外科学会中部支部学術集会, 2019 年 9 月 21 日, 中田光俊
- 第 40 回日本脳神経外科コンgres 総会, 2020 年 8 月 9-12 日, 中田光俊

研究誌の発行

- *Neurologia medico-chirurgica*, 中田光俊 (Review Board)
- *脳神経外科*, 中田光俊 (編集同人 2020 年 12 月まで)
- *Neuro-Oncology*, 中田光俊 (Editorial Board)
- *Brain Tumor Pathology*, 中田光俊 (Editorial Board)
- *Neuro-Oncology* の進歩, 中田光俊 (副編集委員長)
- *International Journal of Clinical Oncology*, 中田光俊 (Associate Editor)
- *脳神経外科ジャーナル*, 中田光俊 (編集委員)
- *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 中田光俊 (Reviewer Board)
- *Surgical Neurology International*, 中田光俊 (Associate Editor in Chief)

○ Cancer Science, 中田光俊 (Associate Editor)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	2 (0)	18 (6)	19 (0)	93 (28)	132 (34)
2019年	1 (0)	18 (7)	42 (0)	75 (29)	136 (36)
2020年	0 (0)	2 (1)	15 (0)	56 (20)	73 (21)
2021年	14 (0)	8 (1)	2 (0)	83 (23)	107 (24)
計	17 (0)	46 (15)	78 (0)	307 (100)	448 (115)

共同研究

- 日本 東北大学薬学部 寺崎哲也 教授：悪性脳腫瘍の絶対定量プロテオミクス
- 日本 熊本大学薬学部 大槻純男 教授：膠芽腫バイオマーカーの探索
- 日本 順天堂大学運動器・腫瘍性疾患病態学講座 岡田保典 客員教授：神経膠腫における Fibulin 7 の発現と機能解析
- 日本 大阪医療センター 金村米博先生：小児悪性脳腫瘍の新規分類確立
- 日本 神戸大学脳神経外科 篠山隆司 講師：膠芽腫の髄腔内播種に関わるマイクロ RNA
- 日本 国立がんセンター 市村幸一 分野長：胚細胞性腫瘍ゲノムの網羅的解析
- 日本 群馬大学病態病理学 信澤純人 講師：特殊遺伝子変異を有する脳腫瘍の解析
- 日本 京大原子炉実験所 粒子線腫瘍学 近藤夏子 助教：Cytof を用いた硼素薬剤の取り込み不均一性の解明
- 日本 岡山大学組織機能修復学分野 宝田剛志 教授：Runx2 転写因子と glioma
- 日本 久留米大学病理学 古田拓也 助教：脳腫瘍における LRG1 の働き
- 日本 金沢医科大学総合医学研究所 石垣靖人 教授：グリオーマにおける RNA 結合因子 RBM8A・Magoh の機能解析
- 日本 岐阜薬科大学薬理学 檜井栄一 教授：神経膠腫における Smurf2 の解析
- 日本 金沢大学がん進展制御研究所 源利成 教授：グリオーマの GSK3 β
- 日本 金沢大学がん進展制御研究所 平尾敦 教授：グリオーマ幹細胞の分子生物学
- 日本 金沢大学がん進展制御研究所 矢野聖二 教授：肺癌の脳転移と薬剤耐性
- 日本 金沢大学理工研究域機械工学系 米山猛 教

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 授：脳腫瘍光線力学療法の基礎研究
- 日本 金沢大学理工研究域フロンティア工学系 渡辺哲陽 教授：手術ロボットの開発
 - 日本 金沢大学理工研究域自然システム学系 Richard Wong 教授：脳腫瘍における核膜複合体の解析
 - 日本 金沢大学医薬保健研究域保健学系 中嶋理帆 助教：脳腫瘍摘出術症例の高次脳機能解析から派生する脳科学
 - 日本 金沢大学神経分子標的学 堀 修 教授：脳血管障害病態における神経保護
 - 日本 金沢大学機能解剖学 尾崎紀之 教授：顕微鏡手術の微小解剖学
 - 日本 金沢大学血管分子生物学 山本靖彦 教授：脳腫瘍における RAGE の役割
 - 日本 金沢大学免疫学 華山力成 教授：エクソソームによる脳腫瘍の微小環境整備
 - 日本 金沢大学脳神経医学 河崎洋志 教授：正常脳の神経線維の特性解析
 - 日本 金沢大学腎臓内科学 和田隆志 教授：脳と脳腫瘍におけるキラルアミノ酸の解析
 - 日本 金沢大学国際基幹教育院 松井三枝 教授：脳疾患における認知予備能
 - 米国 The Feinstein Institute Prof. Marc Symons: 脳腫瘍浸潤のシグナル伝達
 - 米国 University of Alabama at Birmingham Prof. Ichiro Nakano: グリオーマ幹細胞の分子機構
 - 米国 Fred Hutchinson Cancer Research Center Dr. Tatsuya Ozawa: Ependymoma の遺伝子変異
 - 仏国 Montpellier University Medical Center Professor Hugues Duffau: 覚醒下手術を起点とする脳科学

科学研究費

- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 中田光俊 (代表)「悪性神経膠腫由来のエクソソームを介したミクログリアによる微小環境整備の解明」
- 2018-2019年 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 中田光俊 (代表)「高次脳機能局在に基づく右前頭葉腫瘍に対する摘出限界策定の試み」
- 2016-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 中田光俊 (分担)「破壊予測・防止法に基づく次世代脳神経外科手術サポートシステム」
- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 中田光俊 (分担)「感情識別機能の術後回復に伴う神経ネットワーク再編成メカニズムの解明」
- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 内山尚之 (代表)「多孔質足場とフローダイバーターによる動脈瘤の血栓化および開口部新生内膜の誘導実験」
- 2016-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 見崎孝一 (代表)「数値流体解析の個別化による血管内治療後の脳動脈瘤再発の術前予測」
- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 木下雅史 (代表)「次世代覚醒下脳手術を応用した共感性ネットワークの解明と温存」
- 2016-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (C)

- 宮下勝吉 (代表)「GSK3 β を分子標的とする神経膠芽腫治療の基礎基盤の確立」
- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 田中慎吾 (代表)「Notch シグナルの核内転写因子 RBP-Jk 抑制によるグリオーマ幹細胞の制御」
- 2017-2019年 科学研究費補助金 若手研究 (B) 大石正博 (代表)「脳腫瘍を構成する細胞群における Aquaporin-1 発現意義の解明と新規治療戦略」
- 2017-2019年 科学研究費補助金 若手研究 (B) 筒井泰史 (代表)「神経膠腫におけるエクソソーム解析と Negr1 による新規治療の開発」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 萌芽研究 中田光俊 (分担)「右前頭葉機能の賦活・抑制に関わる新規神経機能ネットワークの解明」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究 木下雅史 (分担)「右前頭葉機能の賦活・抑制に関わる新規神経機能ネットワークの解明」
- 2018-2019年 科学研究費補助金 若手研究 (B) 上出智也 (代表)「脳動脈瘤破裂マーカーとしての可溶性 RAGE の検証」
- 2018-2019年 科学研究費補助金 若手研究 吉川陽文 (代表)「くも膜下出血後 EBI と小胞体ストレス応答 UPR の関連についての検討」
- 2019-2020年 科学研究費補助金 若手研究 (B) 南部育 (代表)「大型脳動脈瘤に対するフローダイバーターを用いた新規治療プロトコルの提唱」
- 2019-2020年 科学研究費補助金 若手研究 中尾庸人 (代表)「CD38 によるくも膜下出血後の予後改善に関する検討」
- 2019-2020年 科学研究費補助金 若手研究 木村亮堅 (代表)「悪性神経膠腫におけるエクソソーム内 WT1 の SUMO 化による作用の解析」
- 2020-2022年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 中田光俊 (代表)「脳腫瘍進展に伴う脳機能シフトの法則と限界の解明」
- 2020-2024年 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B)) 中田光俊 (代表)「人種間の他者理解脳内ネットワーク解析と覚醒下手術への応用」
- 2020-2022年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 木下雅史 (代表)「覚醒下脳手術による意欲関連ネットワークの解明」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 若手研究 宇野豪洋 (代表)「CFD 解析を用いたコイル塞栓術における理想のコイル面の解明」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 若手研究 玉井翔 (代表)「既存薬剤 Pentamidine による新規抗グリオーマ幹細胞療法の基礎基盤構築」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 若手研究 一ノ瀬惇也 (代表)「覚醒下手術による視野の回復メカニズムの解明」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 若手研究 吉識賢志 (代表)「超高周波脳波測定による術中高次脳機能評価技術の開発および新規脳機能局在の解明」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 若手研究 平井希 (代表)「膠芽腫における新規予後予測バイオマーカー ephrin-A2 の基礎基盤構築」

- 2021-2023 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 見崎孝一 (代表)「脳動脈瘤再発予防に向けた数値流体力学解析によるステント併用コイル塞栓術の開発」
- 2021-2023 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 田中慎吾 (代表)「RBPJ の発現レベルに影響される膠芽腫の細胞形質転換とテモゾロミドの反応性」
- 2021-2023 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大石正博 (代表)「膠芽腫のアクアポリン1 阻害による腫瘍進展制御機序の解明と阻害剤の臨床への展開」
- 2021-2023 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 筒井泰史 (代表)「神経膠腫におけるエクソソームを介した新規治療の開発」
- 2021-2023 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 淑瑠へムラサビット (代表)「EphB4 が誘導する上衣腫の悪性形質獲得分子機構の解明」

その他

研究資金：20 件

- 2018 年 平成 30 年度金沢大学附属病院臨床研究助成金 中田光俊 (代表)「膠芽腫の病勢診断を目的とした新規血液バイオマーカーの機能解析」
- 2018 年 第 32 回北國がん基金研究活動助成 木下雅史 (代表)「膠芽腫に対する次世代型覚醒下脳手術の有用性」
- 2019-2020 年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代がん医療創生研究事業 中田光俊 (代表)「革新的プロテオミクスを用いた膠芽腫病勢診断マーカーの探索と診断システムのキット化」
- 2019 年 平成 31 年度金沢大学附属病院臨床研究助成金 中田光俊 (代表)「膠芽腫の病勢診断を目的とした新規血液バイオマーカーの機能解析」
- 2019 年 ノバルティス研究助成 笹川泰生 (代表) 高齢者の成長ホルモン分泌不全は動脈硬化のリスク因子となりうるか
- 2018-2019 年 日高研究プロジェクト 上出智也 (代表) 脳動脈瘤破裂マーカーとしての可溶性 RAGE の検証
- 2020 年 成長科学協会研究助成 笹川泰生 (代表) ソマトスタチン受容体シンチグラフィーを用いた先端巨大症の成長ホルモン分泌能の特徴と個別化治療
- 2021 年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業 中田光俊 (代表)「膠芽腫の標準治療後病勢を診断する血液バイオマーカーの実用化」
- 2021 年 令和 2 年度金沢大学附属病院臨床研究助成金 中田光俊 (代表)「抗グリオーマ幹細胞作用を有する抗真菌薬ペンタミジンによる膠芽腫の新規治療開発」

- 2021 年 金沢大学戦略的研究推進プログラム 自己超克プロジェクト 木下雅史 (代表) 「ヒトにおける高次脳機能司令塔の解明」

特許

- 2019 年 7 月 29 日出願 中田光俊, 玉井 翔 特願 2019-138954 がん幹細胞の自己複製阻害剤及び STAT3 のリン酸化阻害剤
- 2020 年 8 月 26 日出願 木下雅史, 中田光俊 特願 2020-142917 医療用器具
- 2021 年 4 月 28 日登録 木下雅史, 中田光俊 特許第 6876318 号 医療用器具
- 2021 年 9 月 17 日出願 平尾 敦, ジン ヨンウエイ, 小林昌彦, 中田光俊 特願 2021-151703 腫瘍治療用医薬組成物
- 2021 年 9 月 22 日出願 中田光俊, 一ノ瀬 惇也 特願 2021-154347 医薬組成物及び STAT3 のリン酸化阻害剤

受賞

- 第 35 回 (2019 年) 関東脳神経外科懇話会 年次奨学賞 上出智也
- 67th Congress of Neurological Surgeons, Young Investigator Travel Award 玉井 翔 Translational research of new chemotherapy for glioblastoma; targeting of glioma cells and glioma stem cells using drug repositioning
- 第 38 回日本脳腫瘍病理学会優秀ポスター賞 淑瑠へムラサビット 「上衣腫におけるチロシンキナーゼ EphB 受容体 / ephrin リガンドの免疫組織化学的検討」
- 2021 年 10 月 19 日 2021 Congress of Neurological Surgeons (CNS) Annual Meeting BrainLab Neurosurgery Award 中田光俊
- 2021 年 11 月 26 日 金沢大学永年勤続表彰 中田光俊
- 2021 年 12 月 24 日 労働行政石川県労働局長功労者表彰 中田光俊
- 2021 年 5 月 20 日 富山県ひとづくり財団 とやま賞 木下雅史 「脳腫瘍に対する次世代覚醒下脳手術の確立」
- 2021 年 9 月 10 日 第 26 回日本脳腫瘍の外科学会 会長賞 木下雅史 「Eloquent area 局在膠芽腫に対する次世代覚醒下手術の有用性」
- 2021 年 7 月 28 日 第 44 回日本神経科学大会 ジュニア研究者ポスター賞 森田一矢 「マウス大脳皮質におけるアクアポリン 4 の発現は BMP シグナルによって制御されている」

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

泌尿器集学的治療学

Integrative Cancer Therapy and Urology

沿革

1955年、金沢大学医学部泌尿器科学講座として開設された。初代黒田恭一教授、2代目久住治男教授、3代目並木幹夫教授の後をうけ、2016年に溝上敦教授が着任した。2016年、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医薬保健学域医学類・泌尿器集学的治療学分野と名称変更された。

教育

医学博士課程：集学的治療学特論、がん化学療法学、がん放射線治療学、がん遺伝子治療学、泌尿器外科学を担当している。毎週火曜日の18:30より、研究分野開設科目（特論）としてJournal Club（臨床・基礎研究分野における最新論文の紹介）を行っている。引き続き20:00よりResearch Club（各人の研究報告会）を行い、データに関する討論ならびに今後の研究計画に提言を行っている。

医学類：泌尿器科系統講義、臨床講義、外来臨床実習、病棟臨床実習、腹腔鏡実技実習、泌尿器科疾患別セミナー（尿路悪性腫瘍、排尿障害、尿路結石、男性不妊症、腎移植、前立腺癌に関する臨床的・基礎的研究内容の紹介）、学外実習などを行っている。

研究

A) 泌尿器癌に関する研究

泌尿器癌（前立腺癌、腎癌、膀胱癌、精巣腫瘍）の征圧を目標として臨床的・基礎的研究を行っているが、ここでは誌面の都合で前立腺癌征圧に向けての取り組みを紹介する。前立腺癌は欧米では男性の癌で最多であるが、我が国でも急増しており、その征圧が大きなテーマになっている。限局性および局所進行前立腺癌は、手術療法、放射線療法、ホルモン療法など、種々の治療法を駆使して根治が期待できる。このため、最近では治療成績のみならず、治療後のQOL維持などが研究テーマになっている。一方、転移を伴う前立腺癌は様々な治療を駆使して、QOLを維持しながら延命を図り、さらには根治をも目指す治療法の開発が大きな課題となっている。当研究分野で取り組んでいる研究の一部を以下に示す。

(1) 前立腺癌に対するロボット支援下前立腺癌に対する臨床研究：限局性前立腺癌に対する治療法として前立腺全摘術は代表的標準的治療であるが、尿失禁や勃起障害など術後のQOLを損なう場合も少なくない。当研究施設ではロボット支援下前立腺癌をいち早く行っており、その臨床的有用性・安全性を確認するのみならず、様々な臨床的検討を行っている。

(2) High-risk 前立腺癌に対する密封小線源、外照射放射線療法、ホルモン療法3者併用療法の臨床的有用性に関する研究：High-risk 前立腺癌は単独の治療では根治が難しいため、密封小線源、外照射放射線療法、ホルモン療法3者併用療法の臨床的有用性をQOLも含めて検討している。

(3) 前立腺癌の骨転移機構の解明と治療法に関する研究：前立腺癌が造骨性骨転移を引き起こすことから、我々はscid mouseを用いて前立腺癌の造骨性骨転移モデル樹立した。このモデルを用い、癌細胞の骨内浸潤の機序には少なくとも骨芽細胞から分泌されるケモカインSDF-1が関与し、その受容体CXCR4が前立腺癌細胞内で重要な働きをしていることを明らかにした。さらに、前立腺癌の骨転移を阻害するために第3世代bisphosphonateがin vitroでアポトーシスを誘導することで前立腺癌細胞の増殖を抑制し、in vivoにおいても前立腺癌細胞のmouse tibia内での増殖を抑制し、造骨性変化、溶骨性変化を阻害することを証明した。これらの結果からbisphosphonateは直接的な抗腫瘍効果と破骨細胞阻害による間接的な抗腫瘍効果によって癌細胞が骨で増殖するのを阻害することができる薬剤と考えられた。これらの基礎研究の結果を踏まえ、2006年から第3世代bisphosphonateのゾレドロン酸の骨転移抑制効果を検討する臨床試験が金沢大学を中心として全国10施設を中心に実施された。その結果、骨転移を有する進行性前立腺癌患者に対してホルモン療法を行う場合、ホルモン療法単独よりもゾレドロン酸を治療早期から併用するほうが再燃までの期間を延長し、かつ骨関連事象（SRE）の発症・骨痛の発症を予防できることが示された。現在新たな臨床研究として、骨転移の評価として実施されている骨シンチグラフィーの定量化を目標に、金沢大学を中心に

骨シンチグラフィー診断支援ソフト BONENAVI® を用いて全国 30 施設とともに共同研究を実施している (PROSTAT-BSI study)。PROSTAT-BSI study では骨転移の程度の指標 BSI の値と変化率と他の腫瘍マーカー・骨代謝マーカーとの相関や、予後との関係を前向きに調査している。

(4) 前立腺癌ホルモン抵抗性獲得 (去勢抵抗性前立腺癌) の機序解明の研究: 前立腺癌がホルモン療法に抵抗して再燃する機序には様々な因子が関与している。その中で、アンドロゲン受容体 (AR) の増幅や転写活性の亢進による、Hypersensitive な前立腺癌の存在が注目されてきた。我々はそのような Hypersensitive な前立腺癌の存在を実験的に証明してきたが、一方で、副腎性由来のアンドロゲンを前立腺癌細胞が自ら活性の高いアンドロゲンに変換する intracrine の存在も明らかにしてきた。さらに最近、その intracrine の担い手として、前立腺癌細胞のみならず、間質細胞が paracrine 的に重要な働きをしていることを発見した。

(5) 前立腺癌抗癌剤抵抗性獲得の機序解明の研究: 前立腺癌が去勢抵抗性前立腺癌となった後、より強力なホルモン療法を行うことになるが、残念ながらそれでも再燃してしまう。その後は、ドセタキセル、カバジタキセルというタキサン系抗癌剤を使用することになるが、やがてそれらに抵抗性となって患者は死に至る。抗癌剤に対する耐性化の機序を明らかにするために、ドセタキセルやカバジタキセルに耐性となった前立腺癌細胞株を樹立した。その結果、耐性化には様々な分子が関与していることが明らかとなった。

(6) 前立腺癌の転移と微小環境: 当教室では前立腺癌転移促進機構におけるアンドロゲン受容体と免疫寛容の役割を研究している。遊走能の高い前立腺癌細胞はアンドロゲン受容体発現が低く、ケモカイン CCL2 の自己分泌作用が亢進していることを明らかにした。さらに、腫瘍随伴マクロファージは前立腺癌細胞の CCL2 分泌だけではなく CCL22 分泌を亢進させ、転移能を亢進させることも明らかにした。

B) 女性骨盤底機能に関する研究

(1) 女性骨盤底機能障害に関する臨床的研究: 様々な原因で引き起こされる女性骨盤底機能の障害は腹圧性尿失禁や骨盤臓器脱を惹起し、QOL を大きく損なう。当研究分野では、多くの臨床的経験のみならず、種々の骨盤底機能・排尿機能検査を駆使して、女性骨盤底機能障害の原因を探り、より良い治療法の開発を目指している。

(2) 内分泌の研究:

a) in vivo 系前立腺組織の副腎由来ステロイド代謝: 本研究の前立腺組織は針生検を用いることによって、前立腺組織の in vivo 系におけるステロイドホルモン代謝酵素の発現について検証した。

b) 加齢に伴う男性ホルモンの低下: 加齢に伴う男性ホルモンの低下が、全身の様々な症状、徴候を惹起する加齢男性性腺機能低下症候群 (late-onset hypogonadism, LOH 症候群) を引き起こすことが注目されてきた。将来の超高齢化社会において最も重要な課題の一つとして、高齢者の自立、QOL の高い生活がある。この様な背景から厚生労働省の科学研究費補助金を用いて、「高齢者の性ホルモン低下に伴う各種合併症に対する臨床研究」が全国レベルで行われており、当大学が主管施設となっている。本研究成果が高齢化が進む我が国の社会に貢献することが期待される。

C) 性感染症に関する研究

性感染症は若者世代のみならず、各年代層に蔓延し社会的にも問題となっている。当研究分野ではヒトパピローマウイルス (HPV) を中心に性感染症に関する研究を行ってきた。また、HPV と泌尿器癌との関連性についても検討し、少なくとも膀胱癌の発生に HPV 感染が少なからず関係していることを明らかにした。

研究内容のキーワード: 前立腺癌, 排尿機能, 男性不妊症, 加齢, 男性ホルモン

診療

北陸地区の中核病院として、全ての泌尿器科疾患 (尿路悪性腫瘍 (腎臓, 膀胱, 前立腺, 精巣), 尿失禁, 前立腺肥大症, 神経因性膀胱, 腎移植, 尿路感染症, 尿路結石, 尿路奇形, 性機能障害, 小児泌尿器科, ロボット手術, 骨盤臓器脱) に対応できる専門家を揃えており、紹介患者, セカンドオピニオン患者とも院内有数である。

外来: 月～金曜日の午前中は泌尿器科全般を対象に外来診療を行っている。午後は専門外来として女性外来

を設け、きめ細かい対応を行っている。

病棟：前立腺癌に対し手術療法としては Robot 支援下手術を、放射線療法としては HDR brachytherapy, Seed implant, 外照射療法を提供できる設備を整えており、オーダーメイド的にベストな治療法を患者に提供している。難治性精巣腫瘍に対する PBSCT 併用 high-dose chemotherapy, 転移性腎細胞癌に対する分子標的治療など癌に対する新しい治療法を積極的に導入している。

*

教員リスト

教授：溝上 敦
准教授：角野 佳史
講師：泉 浩二, 重原 一慶
助教：野原 隆弘, 川口 昌平, 八重樫 洋
 岩本 大旭
特任助教：門本 卓, 内藤 伶奈人

大学院学生数

医学博士課程：13名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	15 (6)
2019年	29 (8)
2020年	24 (6)
2021年	21 (1)
計	89 (21)

1. Nakagawa T, Shigehara K, Naito R, et al. ReiterA64:D78's syndrome following intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder carcinoma: a report of five cases. *Int Cancer Conf J*. 2018; 7(4):148-151.
2. Kadono Y, Nohara T, Kawaguchi S, et al. Changes in penile length after radical prostatectomy: effect of neoadjuvant androgen deprivation therapy. *Andrology*. 2018; 6(6):903-908.
3. Kadono Y, Nohara T, Kawaguchi S, et al. Investigating the mechanism underlying urinary continence recovery after radical prostatectomy: effectiveness of a longer urethral stump to prevent urinary incontinence. *BJU Int*. 2018; 122(3):456-462.
4. Kadono Y. Editorial Comment to Predictors of biochemical recurrence after Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: Analysis of 359 cases with a median follow-up period of 26 months. *Int J Urol*. 2018; 25(12):1014.
5. Nakashima K, Shigehara K, Kitamura T, et al. Risk factors for Human papillomavirus detection in urine samples from men who attended the urological clinic in Japan. *J Infect Chemother*. 24(9):713-717, 2018
6. Iwamoto H, Izumi K, Natsagdorj A, et al. Effectiveness and Safety of Pegfilgrastim in BEP Treatment for Patients with Germ Cell Tumor. *In Vivo*. 2018; 32(4):899-903.
7. Makino T, Izumi K, Natsagdorj A, et al. Significance of Perioperative Chemotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Upper and Lower

Urinary Tract. *Anticancer Res*. 2018; 38(4):2241-2245.

8. Urata S, Izumi K, Hiratsuka K, et al. C-C motif ligand 5 promotes migration of prostate cancer cells in the prostate cancer bone metastasis microenvironment. *Cancer Sci*. 2018; 109(3):724-731.
9. Maolake A, Izumi K, Natsagdorj A, et al. Tumor necrosis factor- α induces prostate cancer cell migration in lymphatic metastasis through CCR7 upregulation. *Cancer Sci*. 2018; 109(5):1524-1531.
10. Takezawa Y, Izumi K, Machioka K, et al. Crosstalk Between Androgen-sensitive and Androgen-insensitive Prostate Cancer Cells. *Anticancer Res*. 2018; 38(4):2045-2055.
11. Machioka K, Izumi K, Kadono Y, et al. Establishment and characterization of two cabazitaxel-resistant prostate cancer cell lines. *Oncotarget*. 2018; 9(22):16185-16196.
12. Natsagdorj A, Izumi K, Hiratsuka K, et al. CCL2 induces resistance to the antiproliferative effect of cabazitaxel in prostate cancer cells. *Cancer Sci*. 2018; 110(1):279-288.
13. Kawaguchi S, Narimoto K, Urata S, et al. Predictors of persistent stress urinary incontinence after transvaginal mesh repair. *BMC Women's Health*. 2018; 18(1):174.
14. Shigehara K, Konaka H, Sugimoto K, et al. Sleep disturbance as a clinical sign for severe hypogonadism: efficacy of testosterone replacement therapy on sleep disturbance among hypogonadal men without obstructive sleep apnea. *Aging Male*. 2018; 21(2):99-105.
15. Shigehara K, Mizokami A. Editorial Comment to Influence of dutasteride treatment on serum hormone levels and aging male symptoms in patients with benign prostatic enlargement. *Int J Urol*. 2018; 25(1):74-75.
16. Yaegashi H, Izumi K, Kadomoto S, et al. High Serum CA19-9 Concentration Indicates High Chemosensitivity and Better Survival in Advanced Urothelial Carcinoma. *Anticancer Res*. 2019; 39(1):375-380.
17. Makino T, Nakashima K, Iijima M, et al. Health-related Quality of Life and Toxicity After Single-fraction High-dose-rate Brachytherapy With External Beam Radiotherapy for Localized and Locally Advanced Prostate Cancer. *Anticancer Res*. 2019; 39(1):477-486.
18. Izumi K, Mizokami A. Suppressive Role of Androgen/Androgen Receptor Signaling via

Chemokines on Prostate Cancer Cells. *J Clin Med.* 2019; 8(3):354.

19. Machioka K, Kadono Y, Naito R, et al. Evaluating urinary incontinence before and after radical prostatectomy using the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form. *Neurourol Urodyn.* 2019; 38(2):726-733.

20. Kadono Y. Editorial Comment to Angiographic management of percutaneous renal procedure-related bleeding: A single-center experience. *Int J Urol.* 2019; 26(3):413.

21. Kadono Y, Nohara T, Kawaguchi S, et al. Novel Prevention Procedure for Inguinal Hernia after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Results from a Prospective Randomized Trial. *J Endourol.* 2019; 33(4):302-308.

22. Kadono Y, Konaka H, Izumi K, et al. Efficacy and safety of cytokines versus first-line sunitinib and second-line axitinib for patients with metastatic renal cell carcinoma (ESCAPE study): A study protocol for phase III randomized sequential open-label study. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019; 15:100403.

23. Iwamoto H, Izumi K, Natsagdorj A, et al. Coffee diterpenes kahweol acetate and cafestol synergistically inhibit the proliferation and migration of prostate cancer cells. *Prostate.* 2019; 79 (5):468-479.

24. Iwamoto H, Izumi K, Kadono Y, et al. Prognosis of patients with prostate cancer and middle range prostate - specific antigen levels of 20 - 100 ng / mL. *Int Braz J Urol.* 2019; 45 (1):61-67.

25. Sakamoto J, Shigehara K, Nakashima K, et al. Etiological role of human papillomavirus infection in the development of penile cancer. *Int J Infect Dis.* 2019; 78:148-154.

26. Nohara T, Kato Y, Nakano T, et al. Intraoperative Hypotension Caused by Oral Administration of 5-Aminolevulinic Acid for Photodynamic Diagnosis in Patients with Bladder Cancer. *Int J Urol.* 2019; 26(11):1064-1068.

27. Kadono Y, Nohara T, Kawaguchi S, et al. Novel Prevention Procedure for Inguinal Hernia after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Results from a Prospective Randomized Trial. *J Endourol.* 2019; 33(4):302-308.

28. Takezawa Y, Izumi K, Kamijima T, et al. Effectiveness of Synthetic Polymer-coated Peripherally Inserted Central Catheter in Patients With Advanced Cancer. *In Vivo.* 2019; 33(3):877-880.

29. Kadomoto S, Shigehara K, Iwamoto H, et al. Testosterone Replacement Therapy for Patients with Hypogonadism after High Dose-Rate Brachytherapy for High-Risk Prostate Cancer: A Report of Six Cases and Literature Review. *World J Mens Health.* 2019; 38(1):132-136.

30. Nakashima K, Makino T, Kadomoto S, et al. Initial Experience With Radium-223 Chloride Treatment at the Kanazawa University Hospital.

Anticancer Res. 2019; 39(5):2607-2614.

31. Kawaguchi S, Kadono Y, Nohara T, et al. Suprapubic cystostomy during renal transplantation in a patient with a urethral stricture after hypospadias surgery: A case report. *IJU Case Rep.* 2019; 2(2):77-79.

32. Nakagawa T, Kadono Y, Naito R, et al. Factors Associated With Treatment Satisfaction After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Anticancer Res.* 2019; 39(11): 6339-6346.

33. Yaegashi H, Kadomoto S, Naito R, et al. Metastatic urachal cancer treated effectively with gemcitabine/cisplatin combination chemotherapy and radiotherapy: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2019; 11(2):139-142.

34. Kadomoto S, Yaegashi H, Nakashima K, et al. Quantification of Bone Metastasis of Castration-resistant Prostate Cancer After Enzalutamide and Abiraterone Acetate Using Bone Scan Index on Bone Scintigraphy. *Anticancer Res.* 39(5):2553-2559, 2019

35. Izumi K, Iwamoto H, Yaegashi H, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Split Versus Gemcitabine Plus Carboplatin for Advanced Urothelial Cancer With Cisplatin-unfit Renal Function. *In Vivo.* 2019; 33(1):167-172.

36. Natsagdorj A, Izumi K, Hiratsuka K, et al. CCL2 induces resistance to the antiproliferative effect of cabazitaxel in prostate cancer cells. *Cancer Sci.* 2019; 110(1):279-288.

37. Nakagawa T, Kawaguchi S, Mizokami A. A case of mesh erosion in the ureter eight years after a tension-free vaginal mesh surgery. *Int Urogynecol J.* 2019; 30(12):2199-2200.

38. Nakagawa R, Shigehara K, Aoyama S, et al. Efficacy of combined prophylactic use of levofloxacin and isepamicin for transrectal prostate needle biopsy: A retrospective single-center study. *J Infect Chemother.* 2019; 25(5):337-340.

39. Mizokami A, Kimura G, Fujii Y, et al. Considering bone health in the treatment of prostate cancer bone metastasis based on the results of the ERA-223 trial. *Int J Clin Oncol.* 2019; 24(12):1629-1631.

40. Makino T, Nakashima K, Iijima M, et al. Health-related Quality of Life and Toxicity After Single-fraction High-dose-rate Brachytherapy With External Beam Radiotherapy for Localized and Locally Advanced Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 2019; 39(1):477-486.

41. Kadomoto S, Makino T, Izumi K, et al. An important step in establishing a treatment strategy for small renal masses of clear cell renal cell carcinoma based on the significance of adverse histopathologic features on tumor needle biopsy. *Ann Transl Med.* 2019; 7(Suppl 8):S374.

42. Kadomoto S, Izumi K, Hiratsuka K, et al. Tumor-Associated Macrophages Induce Migration of Renal Cell Carcinoma Cells via Activation of the CCL20-CCR6 Axis. *Cancers.* 2019; (Basel) 12(1):89.

43. Izumi K, Mizokami A. Suppressive Role of Androgen/Androgen Receptor Signaling via Chemokines on Prostate Cancer Cells. *J Clin Med.* 2019; 8(3):354.
44. Iwamoto H, Shigehara K, Kawaguchi S, et al. A Novel Scoring System to Predict the Risk for Disseminated Intravascular Coagulation in Obstructive Pyelonephritis Complicated with Upper Urinary Tract Calculi. *J Infect Dis Ther.* 2019; 7(4).
45. Kadono Y. Editorial Comment from Dr Kadono to Timing and distribution of early renal cell carcinoma recurrences stratified by pathological nodal status in M0 patients at the time of nephrectomy. *Int J Urol.* 2020; 27(7):623-624.
46. Kato Y, Shigehara K, Nakashima K, et al. The five-year effects of testosterone replacement therapy on lipid profile and glucose tolerance among hypogonadal men in Japan: a case control study. *Aging Male.* 2020; 23(1):23-28.
47. Sakamoto J, Shigehara K, Shimizu K, et al. Human papillomavirus 16-positive penile Bowen's disease involving the distal urethra: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 8, 2020
48. Nakano T, Kadono Y, Iwamoto H, et al. Therapeutic Effect of Ethinylestradiol in Castration-resistant Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 2020; 40(4): 2291-2296.
49. Naito R, Izumi K, Mizokami A. First-line immune checkpoint inhibitors for patients with metastatic urothelial carcinoma treated in routine clinical practice. *Transl Androl Urol.* 2020; 9(3):986-990.
50. Naito R, Izumi K, Kadomoto S, et al. The Efficacy of Second-line Chemotherapy for Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *Anticancer Res.* 2020; 40(2):1141-1146.
51. Naito R, Izumi K, Kadomoto S, et al. The Efficacy of Second-line Chemotherapy for Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *Anticancer Res.* 2020; 40(2):1141-1146.
52. Makino T, Izumi K, Iwamoto H, et al. The Impact of Hypertension on the Clinicopathological Outcome and Progression of Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res.* 2020; 40(7):4087-4093.
53. Kawaguchi S, Kadono Y, Nohara T, et al. A Case Report of Chyloretroperitoneum Post Living-Donor Transplantation. *Urol Int.* 2020; 104(1-2):160-162.
54. Kato Y, Shigehara K, Nakashima K, et al. The five-year effects of testosterone replacement therapy on lipid profile and glucose tolerance among hypogonadal men in Japan: a case control study. *Aging Male.* 2020; 23(1):23-28.
55. Kato Y, Shigehara K, Kawaguchi S, et al. Efficacy of testosterone replacement therapy on pain in hypogonadal men with chronic pain syndrome: A subanalysis of a prospective randomised controlled study in Japan (EARTH study). *Andrologia.* 2020; 52(9):e13768.
56. Kato Y, Shigehara K, Kawaguchi S, et al. Recovery of serum testosterone following neoadjuvant androgen deprivation therapy in Japanese prostate cancer patients treated with low-dose rate brachytherapy. *Aging Male.* 2020; 23(5):1210-1216.
57. Kato Y, Kawaguchi S, Shigehara K, et al. Prevalence of *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis* and *Ureaplasma* spp. in the anus and urine among Japanese HIV-infected men who have sex with men. *J Infect Chemother.* 2020; 26(4):403-406.
58. Kadomoto S, Shigehara K, Iwamoto H, et al. Testosterone Replacement Therapy for Patients with Hypogonadism after High Dose-Rate Brachytherapy for High-Risk Prostate Cancer: A Report of Six Cases and Literature Review. *World J Mens Health.* 2020; 38(1):132-136.
59. Kadomoto S, Izumi K, Hiratsuka K, et al. Reply to Comment on "Kadomoto, S. et al. Tumor-Associated Macrophages Induce Migration of Renal Cell Carcinoma Cells via Activation of the CCL20-CCR6 Axis" *Cancers* 2020 12, 89. *Cancers.* 2020; (Basel)12(2):354.
60. Iijima M, Shigehara K, Igarashi H, et al. Y chromosome microdeletion screening using a new molecular diagnostic method in 1030 Japanese males with infertility. *Asian J Androl.* 2020; 22(4):368-371.
61. Kawaguchi S, Kadono Y, Nohara T, et al. A Case Report of Chyloretroperitoneum Post Living-Donor Transplantation. *Urol Int.* 2020; 104(1-2):160-162.
62. Iwamoto H, Izumi K, Mizokami A. Is the C-C Motif Ligand 2-C-C Chemokine Receptor 2 Axis a Promising Target for Cancer Therapy and Diagnosis? *Int J Mol Sci.* 2020; 21(23):9328.
63. Kadomoto S, Izumi K, Mizokami A. The CCL20-CCR6 Axis in Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(15):5186.
64. Kawaguchi S, Narimoto K, Hamuro A, et al. Transvaginal polytetrafluoroethylene mesh surgery for pelvic organ prolapse: 1-year clinical outcomes. *Int J Urol.* 2020; 28(3):268-272.
65. Shigehara K, Izumi K, Nakashima K, et al. Efficacy and safety of keishibukuryogan, a traditional Japanese Kampo medicine, for hot flashes in prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy. *Transl Androl Urol.* 2020; 9(6):2533-2540.
66. Yaegashi H, Nohara T, Shigehara K, et al. A case of adrenal lymphangioma resected laparoscopically with minimal invasiveness. *Urol Case Rep.* 2020; 33:101400.
67. Iwamoto H, Izumi K, Kadomoto S, et al. A novel screening strategy for clinically significant prostate cancer in elderly men over 75 years of age. *Asian J Androl.* 2021; 23(1):36-40.
68. Iwamoto H, Kadono Y, Nakagawa R, et al.

Examination of Necessity for Pelvic Drain Placement After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *In Vivo*. 35(5): 2021; 2895-2899.

69. Kano H, Kadono Y, Kadomoto S, et al. Similar Recurrence Rate Between Gleason Score of Six at Positive Margin and Negative Margin After Radical Prostatectomy. *Anticancer Res*. 2021; 41(1):509-516.

70. Iwamoto H, Izumi K, Shimada T, et al. Androgen receptor signaling-targeted therapy and taxane chemotherapy induce visceral metastasis in castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2021; 81(1):72-80.

71. Izumi K, Shima T, Shigehara K, et al. A novel risk classification score for malignant ureteral obstruction: a multicenter prospective validation study. *Sci Rep*. 2021; 11(1):4455.

72. Kadono Y, Kawaguchi S, Nohara T, et al. Favorable Response of Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma with Only Small Lesions to not be Considered Measurable by RECIST. *Urol J*. 2021; 19(3):202-208.

73. Shigehara K, Izumi K, Kadono Y, et al. Testosterone and Bone Health in Men: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021; 10(3):530.

74. Izumi K, Iwamoto H, Yaegashi H, et al. Androgen replacement therapy for cancer-related symptoms in male: result of prospective randomized trial (ARTFORM study). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021; 12(4): 831-842.

75. Nakagawa R, Iwamoto H, Makino T, et al. Analysis of the Safety of Pegfilgrastim Addition in Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin Treatment Patients with Germ Cell Tumors. *Front Oncol*. 2021; 11: 770067.

76. Kadomoto S, Izumi K, Mizokami A. Macrophage Polarity and Disease Control. *Int J Mol Sci*. 2021; 23(1):144.

77. Kadomoto S, Izumi K, Mizokami A. Roles of CCL2-CCR2 Axis in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16):8530.

78. Makino T, Izumi K, Hiratsuka K, et al. Anti-proliferative and anti-migratory properties of coffee diterpenes kahweol acetate and cafestol in human renal cancer cells. *Sci Rep*. 2021; 11(1):675.

79. Makino T, Izumi K, Iwamoto H, et al. Treatment Strategies for High-Risk Localized and Locally Advanced and Oligometastatic Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(17):4470.

80. Kadono Y. Editorial Comment to Deep lateral transurethral incision for vesicourethral anastomotic stenosis after radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2021; 28(11):1126-1127.

81. Kadono Y. Editorial Comment to Comparison of disease-specific quality of life in prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy: A randomized controlled trial of silodosin versus naftopidil. *Int J Urol*. 2021; 28(11):1177.

82. Nohara T. Editorial Comment to Prevalence and predictors of postoperative detrusor underactivity after robot-assisted radical prostatectomy: A prospective observational study. *Int J Urol*. 2021; 28(7):740-741.

83. Kadono Y, Kawaguchi S, Nohara T, et al. Blood Cell Count Biomarkers Predicting Efficacy of Pembrolizumab as Second-line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *Anticancer Res*. 2021; 41(3): 1599-1606.

84. Takezawa Y, Yaegashi H, Iijima M, et al. Durable response achieved using Pazopanib for germ tumor cells: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2021; 14(3):48.

85. Yaegashi H, Izumi K, Kadomoto S, et al. Treatment at an Inexperienced Center Suggests Worse Prognosis of Metastatic Germ Cell Tumors. *Cancer Diagn Progn*. 2021; 1(1): 13-17.

86. Yaegashi H, Kato Y, Nohara T, et al. Histiocytic sarcoma following combination chemotherapy for primary mediastinal germ cell tumor: a diagnostic dilemma. *Int Cancer Conf J*. 2021; 10(2):144-148.

87. Iwamoto H, Kano H, Shimada T, et al. Effectiveness of Vintage Hormone Therapy as Alternative Androgen Deprivation Therapy for Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *In Vivo*. 2021; 35(2):1247-1252.

88. Iwamoto H, Kano H, Shimada T, et al. Sarcopenia and Visceral Metastasis at Cabazitaxel Initiation Predict Prognosis in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer Receiving Cabazitaxel Chemotherapy. *In Vivo*. 2021; 35(3):1703-1709.

89. Nohara T, Shima T, Shigehara K, et al. Parenchymal Suture-Assisted Inner Suture Method: Tips to Achieve a Reliable Inner Suture in Partial Nephrectomy. *Videourology*. 2021; 35(8).

*

第2章 各研究分野別概要及び業績

日本語による学術論文

	総数			
	著書	総説	原著	計
2018年	0	6	10	16
2019年	1	5	29	35
2020年	0	6	17	23
2021年	0	4	12	16
計	1	21	68	90

- 溝上 敦, 【泌尿器科癌 争論!クロスファイア 2019】 転移性前立腺癌に対する一次治療 ホルモン療法, 泌尿器外科 :32 巻 2 号 Page119-124, 2019
- 溝上 敦, 【前立腺癌治療の合併症・副作用マネジメント】 ERA-223 試験と前立腺癌治療における bone health, Prostate Journal 7 巻 1 号 Page71-75, 2020
- 八重樫 洋, 泉 浩二, 溝上 敦, 【性ホルモンと産生・依存性腫瘍の基礎と臨床】 性ホルモン依存性悪性腫瘍 進行前立腺癌におけるホルモン療法の変遷と最近の Topics, HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 27 巻 2 号 Page135-140, 2020
- 重原 一慶, 溝上 敦, 【性腺機能低下症のエビデンス (LOH 症候群の実際)】 前立腺がんに対する内分泌療法と代謝, 泌尿器科 13 巻 4 号 Page423-430, 2021
- 岩本 大旭, 泉 浩二, 溝上 敦, ここが聞きたい! 前立腺癌実地診療 神経内分泌癌の治療について教えてください, Prostate Cancer Front Line 10(1):11-15, 2021

学会の主催

- 日本アンドロロジー学会第 39 回学術大会・第 30 回日本性機能学会中部総会, 2020 年 6 月 19 日 -20 日, 会長 溝上敦
- 第 22 回ホルモンと癌研究会, 2021 年 6 月 25 日 -26 日, 会長 溝上敦

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0	9 (3)	9 (0)	87 (39)	105 (42)
2019年	0	3 (1)	5 (0)	96 (40)	104 (41)
2020年	0	1 (0)	11 (0)	60 (24)	72 (24)
2021年	0	3 (3)	15 (0)	96 (22)	114 (25)
計	0	16 (7)	40 (0)	339 (125)	395 (132)

共同研究

- 前立腺がん患者のホルモン療法に伴う更年期様症状 (のぼせ) に対する TJ-25 桂枝茯苓丸の有効性及び安全性に関する探索的研究 金沢大学, 株式会社ツムラ, 研究代表者 溝上敦

科学研究費

- 2018-2019 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 若手研究「男性尿路ヒトパピローマウイルス感染の自然史の解明」研究代表者 中嶋一史

- 2019-2021 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 基盤研究 (C)「ジデルペンによる前立腺癌進展制御機構の解明と新規化合物の開発」研究代表者 泉 浩二
- 2019-2021 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 基盤研究 (C)「AR シグナルの遮断によって活性化する前立腺癌増悪因子の探索と転移指向性の解明」研究代表者 野原隆弘
- 2019-2021 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 基盤研究 (C)「Y 染色体微小重複が男性不妊症に与える影響 - Y 染色体は微小欠失だけではない -」研究代表者 飯島将司
- 2019-2020 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 若手研究「前立腺癌リンパ節転移内の免疫環境による転移促進機構の解明」研究代表者 八重樫 洋
- 2020-2021 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 若手研究「医師採取および自己採取法を用いた日本人男性性器 HPV 感染症の疫学調査」研究代表者 中嶋一史
- 2020-2022 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 基盤研究 (C)「腎細胞癌における IO 薬効果予測因子の基礎的・臨床的探索」研究代表者 角野佳史
- 2020-2022 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 基盤研究 (C)「男性膀胱癌患者を対象とした尿路 HPV 感染の自然史の解明と膀胱癌発生との関連性」研究代表者 重原一慶
- 2020-2023 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B))「ベトナムの枯葉剤 / ダイオキシシンと小児の二次性徴や低体重出生児に関するコホート研究」研究分担者 (研究代表者・城戸照彦) 溝上 敦, 八重樫 洋
- 2021-2022 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 若手研究「リンパ節転移微小環境における癌進展機構に立脚したリンパ節修飾薬の開発」研究代表者 八重樫 洋
- 2021-2022 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 若手研究「カバジタキセル耐性獲得におけるケモカインと免疫機構の作用機序の解明」研究代表者 岩本大旭
- 2021-2023 年 文部科学省 日本学術振興会・科学研究費 挑戦的研究 (萌芽)「ポスト AR 時代の治療戦略構築に向けたアンドロゲン非依存前立腺癌進展機構の解明」研究代表者 溝上 敦

その他

- 2019 年 GSK ジャパン研究助成尿道炎起炎微生物及び HPV の男性不妊への関与についての研究 研究代表者 川口昌平
- 2019 年 公益財団法人小林がん学術振興会研究助成金 (公益事業目的 4) 腎細胞癌における骨髄由来サプレッサー細胞の腫瘍免疫抑制作用とその貯蔵庫としての脾臓の役割~腎細胞癌治療としての脾摘への期待 研究代表者 泉 浩二

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

眼科学

Ophthalmology

沿革

本教室は、明治17年に山崎兵四郎教授のもとに開講され、その後有松戒三、高安右人、山田邦彦、中島 實、倉知興志、米村大蔵、河崎一夫、杉山和久教授と受け継がれた伝統ある教室である。本教室は、平成31年6月をもって135年となり、教室同窓会員は200名を超え、現在の医局在籍者は77名となっている。関連病院は、西は福井県立病院、福井県済生会病院から、東は富山県の富山労災病院まで、常勤医派遣は33施設に上り、北陸地方を隈無くカバーしている。医局は若いエネルギーに満ちあふれており、自由闊達な雰囲気の中で研究、診療が行われている。臨床的疑問から発生し、臨床に還元される医学研究(patient-oriented research)に取り組む基本方針のもと、日夜研究、診療に励んでいる。教室運営の基本姿勢は、和の精神(教室員は仲良く)、教室は道場(教室員は互いに切磋琢磨する)、そして、医師は教育者(自分のもつ知識、技術はすべて後輩に伝える)の3つである。

教育

医学博士課程：専攻共通科目(合計12単位)として、所属の先生を国際学会、日本眼科学会等の全国学会および地方会に参加させ、研究内容を発表させている。特論は各教官が合計で76時間行っている。研究分野開設科目(合計12単位)として、博士論文の研究指導のほか、研究者・院生各自が最近の研究成果を報告し、全員で検討を加えるリサーチミーティングと、最新の研究論文を抄読して発表する抄読会を毎週木曜夕方に行っている。また、外来、病棟での難症例については毎週木曜夕方に症例検討会で、医局員全員で治療方針を検討している。また、手術手技の実習を顕微鏡下で行う実習室を完備し、模擬眼科手術を体験してもらう。外来診察、手術の見学のほか、様々な眼科検査を体験して習得する。**医学類**：3～4年次眼科学の解剖、生理、臨床について講義を行っている。5年次に臨床実習を行い担当した患者のケースプレゼンテーションをしてもらい、教官も交えて討論を行っている。

研究

緑内障基礎研究

1. 眼圧日内変動リズムの形成機序の解明

種々のKOまたはconditional KOマウスを使用し、その眼圧日内変動および眼組織の時計遺伝子発現を解析することにより、眼圧日内変動リズムのメカニズムを明らかにする。特に現在は、メラトニンの役割に着目した実験や、概日リズム障害が緑内障発症に寄与するのかといった点に着目し、研究をおこなっている。

2. レーザースペックルフローグラフィによるラット視神経乳頭血流測定

眼圧下降薬の影響や疾患モデル(原発性アルドステロン症など)における視神経乳頭血流変化を評価することで、緑内障などの疾患の病態解明に迫ることを目的としている。特に現在は、ラット動物モデルにてアルドステロン全身投与及びその拮抗薬投与による網膜神経節細胞数、視神経乳頭血流、酸化ストレスなどに及ぼす影響を検討することで、アルドステロンと緑内障発症の関連を探り、新規治療法につなげることを目的としている。

緑内障臨床研究

<多施設共同研究>

国際共同研究

- 1) 緑内障・近視フェノタイプピング・コンソーシアム(GMOPC)：光干渉断層計で測定した近視および緑内障眼の視神経乳頭、網膜神経線維層、黄斑パラメータの多施設共同研究

国内共同研究

- 1) 次世代眼科医療を目指すICT/人工知能を活用した画像等データベースの基盤構築(日本眼科学会AMED受託事業)
- 2) 前視野緑内障を含めた早期緑内障の診断基準および進行評価に関する観察研究PREperimetric

第2章 各研究分野別概要及び業績

GLAucoma and glaucoma Suspect Study (PREGLASS, 緑内障学会データ解析事業)

- 3) レーザースペックルフローグラフィ (LSFG) による視神経乳頭血流の正常眼データベースの構築 (緑内障血流研究班, 緑内障学会データ解析事業)
- 4) 落屑症候群の遺伝子的背景に関するゲノムワイド関連解析研究
- 5) 偏光感受型前眼部光干渉断層計を用いた緑内障手術後の線維化の定量測定に関する研究
- 6) スウェプトソース OCT を用いた近視性および緑内障性視神経障害変化の研究
- 7) 日本人原発開放隅角緑内障患者及び健常者のコンタクトレンズセンサーによる 24 時間眼圧変動プロフィールを比較する探索的研究 (厚生労働大臣認定臨床研究)

<自施設の研究>

- 1) 緑内障合併の硝子体黄斑疾患 (黄斑上膜・黄斑円孔) における構造と機能の関係および硝子体手術による視野変化の検討
- 2) 線維柱帯切除術後の構造変化と血流変化および視機能変化との関連
- 3) コンタクトレンズセンサーによる眼圧日内変動の評価
- 4) 線維柱帯切除術後の濾過胞感染を抑制する新しい手術方法の確立
- 5) マイクロパルス毛様体光凝固の術後成績および合併症の検討
- 6) 緑内障手術成績および合併症に関する臨床研究

角膜の研究

現在下記の項目について重点的に研究を行っている。

- (1) 角膜移植後の拒絶反応に関する臨床研究
- (2) 角膜内皮移植 (DSAEK, DMEK) における手術器具の開発
- (3) サイトメガロウイルス角膜内皮炎に関する臨床研究

角膜移植後の晩期合併症のひとつに拒絶反応があげられる。当院では、日本有数の角膜移植件数を有するため、過去 10 年の全角膜移植手術症例を検討し、拒絶反応のリスク因子の道程を試みる。また、安全な角膜内皮移植 (DSAEK, DMEK) の施行と、その成績向上を目指して、現在新たな手術器具の開発を行っている。さらに、重要な角膜疾患の一つであるサイトメガロウイルス角膜内皮炎に関し、発症頻度や緑内障などの合併症などに関する臨床研究を進めている。

黄斑部網膜硝子体疾患と視機能

黄斑部網膜硝子体疾患によって、視力低下のみならず、歪視、不等像視などの視機能障害が生じる。硝子体手術によってこれらの障害がどのように回復するか予後因子を検討する。

黄斑部網膜硝子体疾患の視機能に対する緑内障合併の影響

黄斑部網膜硝子体疾患には緑内障を合併することがまれではない。緑内障合併による視機能障害の修飾、硝子体手術による緑内障性視野障害の影響などを検討する。

黄斑円孔網膜剥離に対する内境界膜翻転法による効果

黄斑円孔網膜剥離に対する内境界膜剥離を行うことは標準的な術式であるが、それでも本疾患における黄斑円孔閉鎖率は高くなかった。近年では内境界膜翻転法が本疾患にも行われているが、これは剥離した内境界膜を翻して黄斑円孔を覆うことにより黄斑円孔を閉鎖させる術式であり、黄斑円孔の円孔閉鎖率の上昇が期待されている。従来、この疾患では網膜復位が得られた後に、黄斑円孔の閉鎖が起こると考えられていたが、当院と大阪大学眼科との共同研究により、黄斑円孔の閉鎖が先行しその後に網膜復位を得た症例を 3 例経験した。これら症例は論文として報告したが、比較的新しい術式であり今後の発展が期待される。

IgG4 関連疾患

これまでの IgG4 関連眼疾患 56 症例における眼領域病変の部位別解析を行い、そのうち 7 症例にみられた視神経周囲腫瘍の症例群について報告した (2022 年)。また、IgG4 関連疾患モデルマウスにおいての涙腺病変の病理解析を進め、涙腺においてもマウス IgG1 (ヒトの IgG4 に相当) の発現が多いことを見出し、

論文で報告した（2022年）。

滲出型加齢黄斑変性の臨床研究

血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤の硝子体注射が滲出型加齢黄斑変性に対する標準的治療となって久しいが、近年あらたなタイプの VEGF 阻害剤が立て続けに発売されており、既存薬剤に比べ治療効果は優れるものの、眼内炎症などの副作用が懸念されている。これら新薬と既存薬、光線力学的療法（PDT）による治療法の選択に関して明確な基準は存在せず、各臨床医の判断によって行われているのが現状であり、さらなる治療効率の改善が求められている。近年、様々な眼底イメージング技術により、網脈絡膜の構造と血行動態を測定することが可能となってきており、これらのデータによって治療効果を予測することで、加齢黄斑変性の治療プロトコルの最適化・個別化を目指したい。

神経眼科

1. 視神経・視路疾患の診断および治療効果に関する研究
2. 斜視・眼球運動に対する診断および治療効果に関する研究
3. 視交叉近傍圧迫性視神経症における構造と機能の関係
4. 遺伝性視神経疾患の遺伝子解析

研究内容のキーワード：アルドステロンと緑内障、眼圧日内変動リズムの形成機序の解明、コンタクトレンズセンサーによる眼圧日内変動の評価、緑内障における構造と機能の関係の解析、緑内障手術成績および合併症に関する臨床研究、アcantアメラ角膜炎の研究、角膜内皮移植（DSAEK, DMEK）後角膜の解析、硝子体手術による緑内障性視野障害の影響、黄斑円孔網膜剥離に対する内境界膜翻転法による効果、IgG4 関連疾患、IgG4 関連疾患モデルマウス

診療 緑内障

杉山和久教授の専門分野であり平成 15 年 1 月からスタートした緑内障外来は、病診連携に基づいた緑内障の管理を重視しており、北陸 3 県から多くの患者さんのご紹介をいただいている。手術症例も多く、年間 400 件を超えるペースの緑内障手術をこなしている。日本緑内障学会による岐阜県多治見市での緑内障検診の結果によると、40 歳以上の日本人の 5.0%が緑内障であり、約 400 万人の患者さんが存在すると推測される。しかも大部分症例が眼圧が正常範囲である緑内障（正常眼圧緑内障）であった。杉山和久教授は緑内障の中でも正常眼圧緑内障に詳しく、その診断・治療の第一人者である。早期発見と適切な管理を目指した理想的な緑内障診断・管理システムの確立にも取り組んでいる。緑内障外来では、緑内障の診断・治療に必要な最新の検査・治療機器をほぼすべて取り揃え、それらを駆使した国内最高水準の診療を行っている。

角膜

現在年間に約 40 件のペースで角膜移植を行っており、これは国立大学ではトップクラスの症例数である。また、傷害された角膜の部分のみを入れ替えるパーツ移植が全国的にも主流になっており、実質のみが傷害された症例では深層表層角膜移植（DALK）を行っている。当院では 2006 年より全国に先駆けて角膜内皮移植（無縫合角膜移植術、DSAEK）の導入に成功した。角膜内皮移植術（DSAEK）は、角膜内皮層のみを入れ替えて、一部の実質の付着したドナー角膜をホスト角膜裏面に空気で接着させるパーツ移植である。これは画期的な出来事であり、(1) 入院期間の短縮（2 週間→1 週間）、(2) 拒絶反応が起きにくい、(3) 縫合糸感染症が起らない、(4) 角膜外傷に強い、(5) 短期間で視力回復（1 年→1 ヶ月）(6) 乱視が起りにくい、など極めて多くの利点がある。また、この手術を受けられた患者様の満足感はいままでの全層角膜移植と比べて、とても大きい。これまで当院では約 200 例の角膜内皮手術を施行しており、術後の成績は極めて良好である。また、DSAEK に使用する多くの器具を当院にて開発してきた経緯がある。最近では、ドナーの内皮層とデスメ膜のみを移植する、究極の角膜内皮移植術（DMEK）に本邦で初めて成功し、より良好な術後成績が得られるようになっている。

角膜疾患の中で特に難治性のものとして角膜アルカリ腐食、Stevens-Johnson 症候群、眼類天疱瘡、角膜

潰瘍、遷延性角膜上皮欠損症などがあり、これらの重症眼表面疾患に対して羊膜移植の有用性が報告されている。当院当院における羊膜移植術は、全国で初めて先進医療に承認された実績があり、これまで200例以上の羊膜移植を行っている。

小児眼科・斜視

新生児の視力は0.02程度で、視機能は出生直後から発達を開始する。この視覚の発達期にその障害となる疾患や異常があれば弱視となり、大人になってから治療しても改善しない。小児眼科診療では、児の視覚発達障害になりうる原因を迅速に調べた上で、一人ひとりに最適な治療計画をたて、保護者とともに治療を進めていく。斜視診療は、乳児から成人まで全年齢層を対象に、最新の国際的標準と認められた方針に従って治療していく。また、入局後1年の間に一般的な小児眼科・斜視の診療が可能となり、斜視の基本的な手術手技が獲得できるよう教育している。全国の専門医との連携をスムーズに行い、患者さんにも疾患についての可能な限りの情報提供を行い、納得するまで説明した上での治療を心がけている。

網膜硝子体疾患

網膜硝子体手術に関しては小切開無縫合化が進んでいるが、当院でも全国で主流になりつつある27ゲージ及び広角観察システムを導入しており、より合併症の少ない低侵襲な手術を実践している。網膜内境界膜剥離には、通常トリアムシノロンが使用されるが、症例によってはプリリアントブルーGを使用することによってより安全確実な手技が可能となった。大型黄斑円孔や黄斑円孔網膜剥離など従来の方法では閉鎖が困難な症例には、内境界膜翻転法によって確実な閉鎖を得ている。また、チン氏帯脆弱例での白内障手術、眼内レンズ脱臼症例では、従来は眼内レンズの毛様溝縫着を行ってきたが、近年ダブルニードルテクニックを用いたフランジ法による眼内レンズ強膜内固定術が普及し、当院でもほぼ全例でこの方法を採用している。本方法は、結膜を切ることなく無縫合で眼内レンズを強膜内に固定することを可能にしており、特に将来緑内障手術が必要な症例に対して大きなアドバンテージのある手術方法である。

眼腫瘍

眼内腫瘍のうち代表的な疾患は、小児の網膜芽細胞腫と、成人のメラノーマである。生命を脅かす腫瘍であるので、片眼の眼球摘出は重要な選択肢のひとつであるが、最近では、可能な限り眼球を温存するという考えが主流である。眼窩腫瘍ではリンパ増殖疾患が最も多く、その約4分の1はIgG4関連疾患が占め、内科などと連携し治療を行っている。

眼窩部形成外科疾患

形成外科的疾患において、最近では人工素材を用いる手術の報告が散見され、当科でも用いている。例えば、眼瞼下垂の吊り上げ法、上眼瞼後退の瞼板延長術にゴアテックス素材を用い、また眼窩骨折に対しては吸収性人工プレート（スーパーフィクソープ）を用いて再建を行っている。

神経眼科

神経眼科外来では、様々な疾患をCTおよびMRIなどの画像診断やヘスチャート、シノプトフォア、視野計（Goldmann視野計およびハンフリー視野計）、網膜電図（ERG）、視覚誘発電位（VEP）などの従来からの機器に加えて、多局所網膜電図（VERIS）、光干渉断層計（OCT）、などの最新機器を用いて診断および評価を行っている。また、眼瞼痙攣や片側顔面痙攣に対するボツリヌス療法やミトコンドリア遺伝子診断などにも対応している。

ステロイド抵抗性の難治性の視神経炎に対する診断および治療を他科とも連携しながら積極的に行っている。

ぶどう膜炎疾患

ぶどう膜炎外来では大学病院の特殊性を生かして、関連する全身性疾患の専門性を有する他科との連携をとりあい、診断はもちろん全身加療を行う際のプランも決定している。眼科的には一般診察の他に診断補助のために、フルオレセイン・インドシアニングリーンを使用した蛍光眼底造影検査、薬剤を使用しない自発

蛍光眼底写真，網膜光干渉断層計，多局所網膜電図を含む網膜電図検査，採取した眼内液のサイトカイン解析や遺伝子検査，PCR法によるウイルスDNAの検出などの特殊検査も行っており病態を総合的に評価している。近年は，網膜光干渉断層計の進歩により，ぶどう膜炎を構成する脈絡膜を可視化，定量することが可能になってきており，診断や治療効果判定の技術が向上している。治療法は症例の重症度により，局所療法からステロイドや免疫抑制剤の全身投与，場合によっては手術加療まで行っている。全身的にステロイドの全身投与を行えない症例やステロイド離脱困難例には，積極的にトリアムシノロン経テノン嚢下注射や硝子体内注射を行っている。また，従来の治療では難治性であったぶどう膜炎に対し，当院リウマチ内科や小児科と連携をとりながら抗腫瘍壊死因子 α 抗体（抗TNF- α 抗体）の投与を行い良好な結果を得ている。

メディカルレチナ

滲出型加齢黄斑変性，近視性脈絡膜新生血管，網膜静脈閉塞症や糖尿病網膜症に伴う黄斑浮腫に関しては血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤の硝子体内投与が現在の標準的治療となっている。当院では滲出型加齢黄斑変性に対しては，まず1か月間隔で投与を始め，滲出変化が無くなったらその都度投与間隔を延長していくという方法（Treat and Extend法）を原則実施している。反応不良例に対しては光線力学的療法（PDT）を適宜実施しているが，近年，使用できるVEGF阻害剤の種類が増えてきており，症例によっては副作用に注意しながらそれらによる治療を選択している。

教員リスト

教授：杉山 和久
 准教授：東出 朋巳
 講師：高比良雅之，小林 顕
 助教：奥田 徹彦，横川 英明，山下 陽子
 竹本 大輔，輪島良太郎

大学院学生数

医学博士課程：8名
 医学修士課程：1名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	16（3）
2019年	18（5）
2020年	19（4）
2021年	23（2）
計	76（14）

1) Okuda T, Higashide T, Sugiyama K: Metamorphopsia and outer retinal morphologic changes after successful vitrectomy surgery for macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 2018; 38(1): 148-154.

2) Yokogawa H, Kobayashi A, Sugiyama K, et al. Penetrating and endothelial keratoplasty combined procedure with intrascleral double-needle intraocular lens fixation. *Cornea* 2018; 37:S78-S85.

3) Kodama-Takahashi A, Fukuda M, Sugioka K, et al. Spontaneous reattachment of dislocated endothelial graft after non-Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: A Case Report. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18(1):14

4) Nishino T, Kobayashi A, Sugiyama K, et al. Clinical evaluation of a novel surgical technique (large cross incision) for conjunctival cysts. *Can J Ophthalmol*

2018; 53(1):e36-e39.

5) Udagawa S, Sugiyama K, Araie M, et al. The effect of concentric constriction of the visual field to 10 and 15 degrees on simulated motor vehicle accidents. *PLoS One* 2018; 13(3):e0193767.

6) Kitaoka Y, Tanito M, Yokoyama Y, et al. A Small Disc Area Is a Risk Factor for Visual Field Loss Progression in Primary Open-Angle Glaucoma: The Glaucoma Stereo Analysis Study. *J Ophthalmol.* 2018; 8941489.

7) Shoji N, Arakaki Y, Nakamoto K, et al. Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study Group. Efficacy of predetermined therapeutic measures against bleb-related infection in the Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96(2):e229-e236

8) Hirooka K, Higashide T, Jeoung JW. The Management of Glaucoma: Structure and Function. *J Ophthalmol* 2018; 4682586.

9) Shiga Y, Akiyama M, Nitta K et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2018; 27(8):1486-1496

10) Hayashi T, Kobayashi A. Double-Bubble Technique in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Vitrectomized Eyes: A Case Series. *Cornea.* 2018; 37(9):1185-1188

11) Committee for the National Registry of Retinoblastoma (Sugiyama K) The National Registry of Retinoblastoma in Japan(1983-2014) *Japanese Journal of Ophthalmology.* 2018; 62(4):409-423

12) Kobayashi A, Yokogawa H, Sugiyama K, et al. Development of a donor tissue holding technique for Descemet's membrane endothelial keratoplasty using a 25-gauge graft manipulator. *Case Rep*

Ophthalmol 2018; 9:431-438.

13) Torres LA, Vianna JR, Jarrar F, et al. Protruded retinal layers within the optic nerve head neuroretinal rim. *Acta Ophthalmologica*. 2018; 96: e493-e502

14) Nishino T, Kobayashi A, Sugiyama K, et al. A 10-year review of underlying diseases for endothelial keratoplasty (DSAE K/DMEK) in a tertiary referral hospital in Japan. *Clinical Ophthalmol* 2018; 12: 1359-1365.

15) Yokogawa H, Kobayashi A, Sugiyama K, et al. Combined Keratoplasty, Pars Plana Vitrectomy, and Flanged Intraclear Intraocular Lens Fixation to Restore Vision in Complex Eyes With Coexisting Anterior and Posterior Segment Problems. *Cornea* 2018; 37(11): 78-85.

16) Takabatake M, Higashide T, Sugiyama K, et al. POSTOPERATIVE CHANGES AND PROGNOSTIC FACTORS OF VISUAL ACUITY, METAMORPHOSIA, AND ANISEIKONIA AFTER VITRECTOMY FOR EPIRETINAL MEMBRANE. *Retina* 2018; 38(11):2118-2127.

17) Higashide T, Nishino T, Sugiyama K, et al. Determinants of Corneal Endothelial Cell Loss After Trabeculectomy With Mitomycin C. *Journal of Glaucoma* 2019; 28(1):61-67.

18) Nishino T, Kobayashi A, Sugiyama K, et al. In vivo histology and p.L132V mutation in KRT12 gene in Japanese patients with Meesmann corneal dystrophy. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2019; 63(1):46-55.

19) Wada Y, Higashide T, Sugiyama K, et al. Effects of ripasudil, a rho kinase inhibitor, on blood flow in the optic nerve head of normal rats. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2019; 257(2):303-311.

20) Takeshima S, Higashide T, Sugiyama K, et al. Effects of Trabeculectomy on Waveform Changes of Laser Speckle Flowgraphy in Open Angle Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2019; 60(2):677-684.

21) Tanito M, Nitta K, Katai M, et al. Validation of formula-predicted glaucomatous optic disc appearances: the Glaucoma Stereo Analysis Study. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(1):e42-e4

22) Garcia GP, Nitta K, Lavieri MS, et al. Using Kalman Filtering to Forecast Disease Trajectory for Patients With Normal Tension Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2019; 199:111-119

23) Yamada Y, Higashide T, Sugiyama K, et al. The Relationship Between Interocular Asymmetry of Visual Field Defects and Optic Nerve Head Blood Flow in Patients With Glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2019; 28(3):231-237.

24) Mori N, Yokogawa H, Kobayashi A, et al. Surgery-induced iris abnormalities after Descemet membrane endothelial keratoplasty and their impact

on postoperative clinical outcomes. *Clinical Ophthalmology*. 2019; 13:805-809

25) Inoda S, Hayashi T, Takahashi H, et al. Risk Factors for Cystoid Macular Edema After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *cornea*. 2019; 38(7):820-824

26) Nishino T, Kobayashi A, Sugiyama K, et al. Changing indications and surgical techniques for keratoplasty during a 16-year period (2003-2018) at a tertiary referral hospital in Japan. *Clinical Ophthalmology*. 2019; 13:1499-1509.

27) Yuasa Y, Sugimoto Y, Hirooka K, et al. Effectiveness of trabeculectomy with mitomycin C for glaucomatous eyes with low intraocular pressure on treatment eye drops. *Acta Ophthalmol*. 2019; 10:1111

28) Sakata R, Yoshitomi T, Iwase A, et al. Factors Associated with Progression of Japanese Open-Angle Glaucoma with Lower Normal Intraocular Pressure. *Ophthalmology*. 2019; 126(8):1107-1116

29) Nitta K, Sugiyama K, Wajima R, et al. Associations between changes in radial peripapillary capillaries and occurrence of disc hemorrhage in normal-tension glaucoma. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019; 257(9):1963-1970

30) Kobayashi A, Yokogawa H, Sugiyama K, et al. Clinical Evaluation of the NS Endo-Insertor, a Novel Donor Insertor for Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Case Reports in Ophthalmology* 2019; 10(3):357-364.

31) Inoue D, Yoneda N, Yoshida K, et al. Imaging and pathological features of gastric lesion of immunoglobulin G4-related disease: A case report and review of the recent literature. *Mod Rheumatol*. 2019; 29: 377-382

32) Demura M, Hayashi Y, Sasagawa Y, et al. Intraorbital Solitary Fibrous Tumor Requiring Preoperative Embolization of Feeding Artery. *Asian J Neurosurg*. 2019; 14: 593-597

33) Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee (Takahira M). Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78:406-412

34) Inoda S, Hayashi T, Takahashi H, et al. Reply. *Cornea*. 2019; 38(12):e58-e59

35) Nitta K, Shimamoto S, Wajima R, et al. The Effect of Brimonidine 0.1% on Disc Hemorrhage in Primary Open-Angle Glaucoma Patients. *Clinical Ophthalmology*. 2020; 14:213-219

36) Yuasa Y, Sugimoto Y, Hirooka K, et al. Effectiveness of trabeculectomy with mitomycin C for glaucomatous eyes with low intraocular pressure on treatment eye drops. *Acta Ophthalmol*. 2020; 98(1):e81-e87

37) Yunyan Ye, K Sugiyama, H Kawasaki, et al.

Visualization of the Retina in Intact Eyes of Mice and Ferrets Using a Tissue Clearing Method. *Translational Vision Science & Technology* 2020; 9(3):1.

38) H Yokogawa, A Kobayashi, K Sugiyama, et al. Clinical Evaluation of the “Lifeline Suture” Technique for DSAEK in Cases Without Posterior Capsule Using a Novel Donor Insertion Device. *Cornea* 2020; 39(4):523-526.

39) Satomi Shioya, Tomomi Higashide, Kazuhisa Sugiyama, et al. Using 24-hr ocular dimensional profile recorded with a sensing contact lens to identify primary open-angle glaucoma patients with intraocular pressure constantly below the diagnostic threshold. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(8):e1017-e1023.

40) D Takemoto, T Higashide, K Sugiyama, et al. Ability of Macular Inner Retinal Layer Thickness Asymmetry Evaluated by Optical Coherence Tomography to Detect Preperimetric Glaucoma. *Translational Vision Science & Technology* 2020; 9(5):8.

41) Futakuchi A, Morimoto T, Ikeda Y, et al. Intraocular pressure-lowering effects of ripasudil in uveitic glaucoma, exfoliation glaucoma, and steroid-induced glaucoma patients: ROCK-S, a multicentre historical cohort study. *Scientific Reports*. 2020; 10(1):10308

42) Inoda S, Hayashi T, Takahashi H, et al. Factors associated with endothelial cell density loss post Descemet membrane endothelial keratoplasty for bullous keratopathy in Asia. Factors associated with endothelial cell density loss post Descemet membrane endothelial keratoplasty for bullous keratopathy in Asia. *PLOS ONE*. 2020; 15(6):e0234202

43) Nitta K, Tachibana G, Wajima R, et al. Predicting Lifetime Transition Risk of Severe Visual Field Defects Using Monte Carlo Simulation in Japanese Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2020; 14:1967-1978

44) H Yokogawa, A Kobayashi, K Sugiyama, et al. Visibility of the Retina Through an Air-Filled Anterior Chamber During Simultaneous Vitrectomy and Descemet’s Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Clinical Ophthalmology* 2020; 14:2119-2123.

45) T Higashide, S Ohkubo, K Sugiyama, et al. for SVF prospector study group: Spatial and temporal relationship between structural progression and dischেমorrhage in glaucoma in a 3-year prospective study. *Ophthalmology Glaucoma* 2020; S2589-4196(20)30220-9.

46) T Nishino, A Kobayashi, K Sugiyama, et al. In vivo Imaging of Reis-Bücklers and Thiel-Behnke Corneal Dystrophies Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Clinical Ophthalmology* 2020; 14:2601-2607.

47) DeRoos L, Nitta K, Lavieri M, et al. Comparing Perimetric Loss at Different Target Intraocular

Pressures for Patients with High Tension and Normal Tension Glaucoma. *Ophthalmology Glaucoma*. 2020; S2589-4196(20)30254-4

48) Hayashi T, Kobayashi A, Takahashi H, et al. Optical characteristics after Descemet membrane endothelial keratoplasty: 1-year results. *PLOS ONE*. 2020; 15(10):e0240458

49) Nitta K, Yamada Y, Morokado S, et al. iStent Trabecular Micro-Bypass Stent Implantation with Cataract Surgery in a Japanese Glaucoma Population. *Clinical Ophthalmology*. 2020; 14:3381-3391

50) Y Ohshima, T Higashide, K Sugiyama, et al. The association of primary aldosteronism with glaucoma-related fundus abnormalities. *PLOS ONE* 2020; 15(11):e0242090.

51) Wallace Z, Naden R, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(1):77-87

52) Wallace Z, Naden R, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(1):7-19

53) Murata N, Toda H, Amaki H, et al. Assessment of objective ocular cyclodeviation under monocular condition and binocular condition using fundus photography. *BMJ Open Ophthalmol*. 2020; 24:5(1):e000595

54) Anraku A, Enomoto N, Tomita G, et al. Ocular and Systemic Factors Affecting Laser Speckle Flowgraphy Measurements in the Optic Nerve Head. *Translational Vision Science & Technology*. 2021; 10(1):13

55) Sakata R, Yoshitomi T, Araie M, et al. The occurrence of optic disc haemorrhage in primary open-angle glaucoma eyes with lower normal pressure and its relating factors. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99(1):e28-e35

56) S Tsuchiya, T Higashide, K Sugiyama, et al. Effect of inhalation anesthesia with isoflurane on circadian rhythm of murine intraocular pressure. *Experimental Eye Research* 2021; 203:108420.

57) Inatani M, Higashide T, Matsushita K, et al. Intravitreal Aflibercept in Japanese Patients with Neovascular Glaucoma: The VEGA Randomized Clinical Trial. *Advances in therapy*. 2021; 38(2):1116-1129

58) Inatani M, Higashide T, Matsushita K, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Injection in Japanese Patients with Neovascular Glaucoma: Outcomes from the VENERA Study. *Advances in therapy*. 2021; 38(2):1106-1115

59) A Kobayashi, H Yokogawa, K Sugiyama, et al. Graft Edge Reflection of a Tightly Scrolled Roll Using Endoillumination as a Simple Method for Determining Graft Orientation in Descemet

Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2021; 40(2):254-257.

60) Li Z, Wang Z, Lee MC, et al. Association of Rare CYP39A1 Variants With Exfoliation Syndrome Involving the Anterior Chamber of the Eye. *JAMA* 2021; 325(8):753-764

61) N Takeda, M Fukuda, K Sugiyama, et al. The Effects of Antiglaucoma Ophthalmic Solutions on the Cornea Revealed by a Corneal Electrical Resistance Device. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2021; 37(2):97-103.

62) Enomoto N, Anraku A, Tomita G, et al. Characterization of laser speckle flowgraphy pulse waveform parameters for the evaluation of the optic nerve head and retinal circulation. *Scientific Reports*. 2021; 11(1):6847

63) S Tsuchiya, T Higashide, K Sugiyama, et al. Glaucoma-related central visual field deterioration after vitrectomy for epiretinal membrane: topographic characteristics and risk factors. *Eye* 2021; 35(3):919-928.

64) Araie M, Sugiyama K, Aso K, et al. Phase 2 Randomized Clinical Study of Netarsudil Ophthalmic Solution in Japanese Patients with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Advances in Therapy*. 2021; 38(4):1757-1775

65) DeRoos L, Nitta K, Lavieri MS, et al. Comparing Perimetric Loss at Different Target Intraocular Pressures for Patients with High-Tension and Normal-Tension Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*. 2021; 4(3):251-259

66) Matsuo M, Mizoue S, Nitta K, et al. Intraobserver and interobserver agreement among anterior chamber angle evaluations using automated 360-degree gonio-photos. *PLoS One*. 2021; 16(5):e0251249

67) Yunyan Ye, A Kobayashi, K Sugiyama, et al. Long-term outcomes of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty for bullous keratopathy after argon laser iridotomy. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2021; 65(4):454-459.

68) Yoshikawa K, Mizoue S, Nitta K, et al.

Stratification-Based Investigation of Adjunctive Brimonidine or Timolol to a Prostaglandin Analogue in Japanese Patients with Normal-Tension Glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2021; 15:2875-2883

69) Sugihara K, Takai Y, Kawasaki R, et al. Comparisons between retinal vessel calibers and various optic disc morphologic parameters with different optic disc appearances: The Glaucoma Stereo Analysis Study. *PLoS One*. 2021; 16(7):e0250245

70) Nishino T, Kobayashi A, Mori N, et al. Clinical Evaluation of Electrolysis for Reis-Bücklers Corneal Dystrophies and In Vivo Histological Analysis Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Cornea*. 2021; 40(8):958-962

71) Hayashi T, Takahashi H, Inoda S, et al. Aqueous humour cytokine profiles after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Sci Rep*. 2021; 11(1):17064

72) Goto H, Ueda S, Nemoto R, et al. Clinical features and symptoms of IgG4-related ophthalmic disease: a multicenter study. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2021; 65(5):651-656

73) D Takemoto, S Ohkubo, K Sugiyama, et al. A Case of Recurrent Painful Ophthalmoplegic Neuropathy Successfully Treated with Beta-blocker Eye Drop Instillation. *Neuro-Ophthalmology* 2021; 45(5):320-323.

74) Komori T, Inoue D, Izumozaki A, et al. Ultrasonography of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Imaging features and clinical usefulness. *Modern Rheumatology*. 2021; 1-8

75) H Yokogawa, A Kobayashi, K Sugiyama, et al. Development of Cytomegalovirus Corneal Endotheliitis During Long-Term Topical Tacrolimus and Steroid Treatment for Chronic Ocular Surface Inflammatory Diseases. *Cornea* 2021; 40(11):1491-1497.

76) Takamatsu Y, Higashide T, Takeshima S, et al. Relationship Between Changes in the Choroidal Structure and Blood Flow of the Macula After Trabeculectomy. *Translational Vision Science & Technology*. 2021; 10(14):30

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	5 (0)	19 (1)	4 (1)	28 (2)
2019年	8 (0)	27 (1)	7 (0)	42 (1)
2020年	21 (0)	31 (0)	5 (0)	57 (0)
2021年	4 (0)	42 (1)	4 (1)	50 (2)
計	38 (0)	119 (3)	20 (2)	177 (5)

- 立花学, 小林顕, 新田耕治, 東出朋巳, 横川英明, 大久保真司, 杉山和久: 緑内障術後早期に発症した Leaking Bleb に対する羊膜移植併用濾過胞再建術の有用性 あたらしい眼科 35 (9) : 1268-1275, 2018
- 東出朋巳, 宇田川さち子, 大久保真司, 生野恭司, 杉山和久: 黄斑部網膜内層厚による早期緑内障判定能: 長眼軸長眼に対する倍率補正と長眼軸専用データベースの有効性 日本眼科学会雑誌 124 (7) : 539-548, 2020
- 佐々木允, 木村雅代, 杉山和久: 肥厚性硬膜炎により外転障害・視力障害を生じた SAPHO 症候群の1例 あたらしい眼科 35 (10) : 1229-1233, 2021

学会の主催

- 2018年2月8日 第23回国際視野画像学会（会長 杉山和久, 岩瀬愛子）
- 2018年4月8日 第341回金沢眼科集談会（会長 杉山和久）
- 2018年5月12-13日 第7回日本視野学会学術集会（会長 大久保真司）
- 2018年11月3-4日 第36回日本眼腫瘍学会（会長 高比良雅之）
- 2018年12月16日 第342回金沢眼科集談会（会長 杉山和久）
- 2019年4月14日 第343回金沢眼科集談会（会長 杉山和久）
- 2019年12月22日 第344回金沢眼科集談会（会長 杉山和久）
- 2020年10月15-18日 第74回日本臨床眼科学会（会長 杉山和久）
- 2020年12月13日 第345回金沢眼科集談会（会長 杉山和久）
- 2021年4月18日 第346回金沢眼科集談会（会長 杉山和久）
- 2021年11月6-7日 第41回日本眼薬理学会（会長 杉山和久）
- 2021年12月12日 第347回金沢眼科集談会（会長 杉山和久）

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	11 (0)	14 (6)	37 (3)	57 (28)	119 (37)
2019年	7 (0)	18 (4)	35 (0)	60 (20)	120 (24)
2020年	1 (0)	0 (0)	34 (0)	33 (5)	68 (5)
2021年	9 (0)	11 (1)	34 (0)	31 (2)	85 (3)
計	28 (0)	43 (11)	140 (3)	181 (55)	392 (69)

共同研究

- 杉山和久：RGC displacement を考慮した OCT 対応視野による PPG 評価
令和2年3月10日～令和5年3月31日 興和株式会社
- 杉山和久：スウェプトソース OCT を用いた近視性および緑内障性視神経障害変化の研究（多施設共同研究）令和2年8月7日～令和3年9月30日 株式会社トプコン
- 東出朋巳：GLAUCOMA / MYOPIA OCT PHENOTYPING CONSORTIUM (GMOPC) 令和3年10月25日～令和5年12月31日 Heidelberg (ドイツ)

科学研究費

文部科学省科学研究費

- 小林 顕：基盤研究 (C) 平成31年度～令和3年度 新しい角膜内皮移植術 (DMEK) の合併症の克服と術後角膜の生態組織学的特長の解析
- 竹本大輔：若手研究 (B) 平成31年度～令和3年

度 光干渉断層計をもちいた前視野緑内障の早期発見についての研究

- 杉山和久：基盤研究 (C) 令和3年度～令和5年度 原発性アルドステロン症における網膜神経節細胞死—その機序と緑内障との比較—
- 東出朋巳：基盤研究 (C) 令和3年度～令和5年度 眼圧日内変動に対するメラトニン系の役割の解明
- 土屋俊輔：若手研究 (B) 令和3年度～令和5年度 概日リズム障害は緑内障発症を誘導するか？
- 宇田川さち子：奨励研究 令和3年度 極早期に障害される緑内障眼の構造的部位と視野検査点の解明

厚生労働科学研究費補助金

- 高比良雅之：難治性疾患政策研究事業「眼部腫瘍の全国症例登録システムの構築に関する研究 IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」分担者
- 小林 顕：難治性疾患政策研究事業「前眼部難病の標準的診断基準およびガイドライン作成のための調査研究」分担者

その他

学術賞の受賞

- 小林 顕：APAO Achievement Award 2018 2018年2月8日
- 杉山和久：AAO Achievement Award 2018 2018年
- 土屋俊輔：緑内障学会 優秀学術展示賞 吸入麻酔薬 (2% イソフルラン) 下マウス眼圧測定の有用性：眼圧日内変動における検討 2019年9月7日
- 土屋俊輔：金沢大学 学長賞 2020年3月22日
- 小林 顕：令和3年度第125回日本眼科学会総会 評議員会指名講演受賞 角膜生体組織検査と角膜移植手術の低侵襲化 2021年4月10日
- 杉山和久：World Glaucoma Association Special Recognition Award 2021年6月
- 土屋俊輔：第2回十全医学奨励賞受賞 緑内障と概日リズム—眼圧日内変動のメカニズムを探る— 2021年9月3日
- 土屋俊輔：2021年度日本緑内障学会基礎研究助成 Novartis Pharma Grants for Basic Research 2021 概日リズム障害は緑内障発症を誘導するか？ 2021年12月27日

受託事業

- 杉山和久：AMED 受託事業「次世代眼科医療を目指す, ICT/人工知能を活用した画像等データベースの基盤構築」分担者

科学研究助成金 総数 20 件

- 横川英明：令和3年度戦略的研究推進プログラム 科研費採択支援「高解像度画像解析と functional imaging を用いた前眼部生体組織学」
- 高比良雅之：2018年度日本アルコン研究助成「IgG4 関連眼疾患の新たな病理診断基準に関する研究」
- 東出朋巳：2018年度日本アルコン研究助成「正常眼圧緑内障における24時間自由行動下での眼圧お

第2章 各研究分野別概要及び業績

よび血圧変動の臨床的意義」

- 小林 顕：2018年度日本アルコン研究助成「新しい角膜内皮移植（DMEK）の確立とドナー接着機構の解明」
- 高比良雅之：2020年度日本アルコン研究助成「IgG4関連疾患モデル LatY136F 変異マウスにおける眼窩病変の研究」
- 奥田徹彦：2020年度日本アルコン研究助成「黄斑剝離を伴う原性網膜剝離に対する硝子体手術後における変視量変化の長期的検討」
- 東出朋巳：2021年度日本アルコン研究助成「視力障害の原因としての黄斑上膜と緑内障との違い」
- 杉山和久，東出朋巳，竹本大輔，宇田川さち子：2018年度大塚製薬奨学寄附金「光干渉断層計による前視野緑内障に関しての後ろ向き研究」
- 杉山和久，東出朋巳，佐々木允：2020年度大塚製薬奨学寄附金「線維柱帯切除術後の乳頭周囲網脈絡膜の血流変化と網脈絡膜厚変化」
- 杉山和久，土屋俊輔：2021年度大塚製薬奨学寄附金「広義原発開放隅角緑内障の2日間の眼圧日内変動幅に与える因子の検討」

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

Otolaryngology-Head and Neck Surgery

沿革

1903年（明治36年）2月、金沢病院職制改革施行に伴い、外科部から耳鼻咽喉科が発足した。1907年（明治40年）4月10日官立医学専門学校規定により科目中に耳鼻咽喉科学が制定された。それに伴い1908年（明治41年）9月11日金沢医学専門学校規則に耳鼻咽喉科学が学科として規定され、専門講座としての耳鼻咽喉科学講座が誕生した。以後、1923年（大正12年）3月の金沢医科大学耳鼻咽喉科学講座、1949年（昭和24年）5月金沢大学医学部耳鼻咽喉科学講座となり、2001年（平成13年）金沢大学大学院医学系研究科・脳医科学専攻・脳病態医学講座・感覚運動病態学研究分野となる。2016年より現在の名称である金沢大学医薬保健研究域医学系耳鼻咽喉科・頭頸部外科学となる。

教育

博士課程研究分野開設科目（感覚運動病態学特論12単位）としての研究指導を中心に、毎週火曜日2時間の全体セミナーを行っている。テーマは抄読会、個人研究発表（臨床および基礎研究）、各チーム（後述）チーフによるレクチャーが中心で、発表内容に対して全員で討論する。さらに、チームごとに個別に研究カンファレンスが月に1度行われる。

医学類3年前期臨床医学各論講義「脳神経・感覚器（耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）および同年後期後半の臨床講義「脳神経・感覚器（耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）」を担当し、「腫瘍学」「感染症」を分担している。また、4年次の「診断学実習（頭頸部）」5年次のBSL、6年時の「応用臨床実習」を分担している。

医学部教育の分野では2009年から、学部2年生の系統解剖実習において、側頭骨および副鼻腔の臨床解剖実習を開始した。耳鼻咽喉科領域の解剖は複雑かつ固い骨組織の中にあることから、通常の系統解剖実習では十分に学習することができず、さらに解剖手技の複雑さゆえ、学生から敬遠されがちであった。そこで、2009年度からこの分野の実習を耳鼻咽喉科医が担当している。側頭骨・副鼻腔における、主として手術解剖を、実際の手術で用いるパワーインストルメントや光学機器（手術用顕微鏡、鼻内視鏡）を用いて、実際の手術のデモンストレーション（Cadaver Dissection）を供覧した後、興味を持った学生は実際にDissectionを行う。初めて臨床解剖に直に接した学生からの評判は良く、初年度に実習を受けた学生の多くは2年後（4年生）の耳鼻咽喉科系統講義までその鮮明な記憶をもち続けている。学生はこの実習を経て、耳鼻咽喉科手術ばかりではなく臨床一般、特に手術において解剖が大変重要であることを感じとっている。

マイクロサージャリークラブの取り組み

5年次のBSLでは耳鼻科を回る際に、全学生を対象にマイクロ下での血管吻合実習を行っている。これに加えて、2015年からは眼科と共同でマイクロサージャリークラブを設立した。2年次の臨床解剖実習とは別途で、5年次の学生と初期研修医を対象に実際の手術の手順に従ったCadaver Dissection（顕微鏡下耳科手術と内視鏡下鼻内手術）を、毎年7月に実施している。BSLにて手術に接する機会がある学生を対象としているため、その興味は解剖学実習時の学部2年次より具体的で、実際の手術に近い体験を得られたと好評であった。2020年度、2021年度はコロナウイルス感染症のため中止していたが2022年度は規模を縮小して再開した。

研究

細菌・ウイルス・アレルギー・腫瘍・自己免疫をクロスオーバーした免疫学、聴覚・嗅覚・発声・嚥下を中心とした神経科学、発癌・浸潤転移の分子機構から外科的制御まで含めた頭頸部外科学の3本柱で研究に望んでいる。

研究内容のキーワード：頭頸部癌 難聴研究 免疫アレルギー

頭頸部外科・腫瘍学分野

I. 基礎研究

1) 上咽頭癌発癌・転移機序の研究

上咽頭癌の発癌および転移において重要な遺伝子である Epstein-Barr ウイルス (EBV) 潜在膜蛋白 1 (LMP1) の機能について継続的に多方面から研究している。LMP1 による高転移性の誘導には、内因性免疫を構成する酵素, APOBEC (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like) によることを, 国立感染症研究所との共同研究により明らかにした (Cancer Med. 2020)。また上咽頭癌の予後不良因子として神経軸索ガイダンス因子の一つ semaforin 3A が浸潤転移のガイダンス因子としても働くことを報告した (Microorganisms 2020)。現在は, 近年の上咽頭癌のゲノム大規模解析の結果をヒントに, EBV による上咽頭癌の発癌におけるウイルスゲノム異常およびエピゲノム異常の重要性について解析を進めている。とくにこれまでエンデミックエリアである東南アジアの上咽頭癌から検出される EBV とノンエンデミックエリアである日本の上咽頭癌から検出される EBV は異なるバリエーションであることを解明し, 現在も継続して日本の上咽頭癌から検出される EBV の生物学的特徴について解析中である。

2) 上咽頭癌の新規バイオマーカーの開発

上咽頭癌患者において, 血清中可溶性 PD-L1 は確定診断に有用であり, 病期の進行とともに増加することを見出した (Microorganisms 2021; 頭頸部癌 2020)。また, LMP1 は感染細胞からエクソソームに内包されて間質に分泌される。UCH-L1 の C 末端のファルネシル化はその分泌能を促進することで腫瘍微小環境の就職を行なっていることを解明した (mSphere. 2018)。

3) ヒト乳頭腫ウイルス陽性中咽頭癌の病態解明の研究

上咽頭癌の予後不良因子であることが判明した semaforin 3A がヒト乳頭腫ウイルス陽性中咽頭癌では予後良好の因子であることを発見し, 癌腫によって semaforin 3A の機能が異なることを解明した (Microorganisms 2020)。

4) 頭頸部癌モデルマウスの樹立と化学療法に関する研究

頭頸部癌治療のキードラッグであるシスプラチンの骨親和性と腎障害を軽減したアニオン型シスプラチン (本学薬学部小谷教授開発) の有用性を評価するためにマウス下顎骨浸潤モデルを開発し, 本剤の有効性を証明し報告した (Cancer Sci 2019)。また, ヒト頭頸部癌組織を移植したマウス (PDX マウス) 樹立率に関する研究を行い, おおよそ 20% で樹立できることを明らかにした。そして, この PDX マウスではヒト癌組織のシスプラチン感受性も遺伝子発現系も引き継がれていることを報告した (Oncol Lett. 2021)。

II. 臨床研究

1) 口腔癌センチネルリンパ節ナビゲーション手術に関する研究

厚生労働省科学研究 長谷川班「口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究—臨床第二相試験—」に参加し, 舌癌ステージ I, II ではセンチネルリンパ節陽性群は上頸部郭清を行い陰性群は郭清を行わないコホートは, 一律に上頸部郭清を行うコホートと比較して, 全生存率は同等で有害事象が軽減されることを報告した (J Clin Oncol 2021)。また, superb microvascular imaging を用いたセンチネルリンパ節同定に際し, 超音波診断増感剤であるソナゾイド™ の有用性を報告した (Acta Otolaryngol 2019)。

2) サルコペニアが頭頸部癌化学放射線療法に及ぼす影響

サルコペニアは加齢に伴う骨格筋量と筋力の低下である。サルコペニアは原因によって加齢性による一次性サルコペニアの他に, 二次性として悪性腫瘍や炎症性疾患などの疾患性サルコペニアが含まれる。サルコペニアを伴う癌患者は死亡率が上昇し, 周術期では術後の感染症の発症率の上昇が消化器癌などで報告されている。頭頸部癌化学放射線療法症例においてサルコペニアと誤嚥性肺炎の有無を後ろ向きに解析した。159 例のうち誤嚥性肺炎は 36 例 (22.4%) であり, 対照群は 123 例 (77.6%) であった。CT 画像を用いて頸椎骨格筋量面積を測定し, 肺炎群で平均 12.4cm²/m² であり, 対照群の平均 13.6cm²/m² と比べて有意に減少が認められた。骨格筋面積の低下群は対照群と比して誤嚥性肺炎の発症が有意に高く, 全生存率も低かった。以上から頭頸部癌化学放射線療法におけるサルコペニアは誤嚥性肺炎の発症リスク, 疾

患予後を左右する重要な因子である (Laryngoscope 2021)。

3) 鼻副鼻腔乳頭腫の HPV 感染状況の検討

中咽頭痛や喉頭乳頭腫とともに鼻副鼻腔乳頭腫は、HPV 感染との関連が報告されている。2011 年から 2017 年までに癌合併乳頭腫 5 例を含む、鼻副鼻腔乳頭腫 27 例についてタイピングを含む HPV 感染状況を検討した。扁平上皮癌合併乳頭腫 1 例 (4%) でのみハイリスクの HPV59 型が検出された。HPV が検出されたのは内反性乳頭腫部分のみで、癌部分では HPV は検出されなかった。HPV 陽性中咽頭痛と異なり、E6,7 以外の理由による pRb 不活化を反映していると考えられた。また、副鼻腔乳頭腫は喉頭乳頭腫と異なり、腫瘍の発生原因が HPV が主因ではない可能性が考えられた。

4) 喉頭乳頭腫に対するシドフォビルの有効性および安全性に関する探索的試験

喉頭乳頭腫はヒト乳頭腫ウイルス 6 型と 11 型が関与する再発をくり返す良性腫瘍である。抗ウイルス薬であるシドフォビルの局所注入は有効であるものの、本邦では薬事未承認薬である。当科では、当院倫理委員会の承認を得て、特定臨床研究としてシドフォビル治療の腫瘍縮小効果及び安全性を検証する臨床研究を遂行中である。

5) 頭頸部癌血中循環腫瘍細胞の検出

サイズによって CTC を顕出するシステムでは現在唯一の市販されているシステムである ClearCell FX (金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科研究分野) を使用して、頭頸部癌における血中腫瘍循環細胞の検出を試みている。血中循環腫瘍細胞が通常の血中の細胞より大きいことを利用して、マイクロ流路にて流体力学的に検出し、各種抗体にて確認する。遠隔転移を有する頭頸部癌患者の全例から血中循環腫瘍細胞を検出できており個数と予後の検討や細胞特性の検討を行っている。

聴覚・耳科学分野

I. 基礎研究

1) 腎コロボーマ症候群における聴覚障害の解明

腎コロボーマ症候群は、先天性腎尿路奇形とコロボーマ (正常眼球組織の一部を欠損するもの) を合併する常染色体優性遺伝疾患である。腎症状は、腎低異形成、膀胱尿管逆流、重い例では末期腎不全に至るなど、また眼症状は視神経欠損症、視神経異形成、小眼症等の報告がある。PAX2 遺伝子のヘテロ変異により発症し、腎・眼症状の他、感音難聴やアーノルドキアリ I 型奇形、靱帯弛緩や発達障害を合併する例の報告がある。聴覚障害については、7%程度の患者に合併するとの報告があるが、その聴力障害の程度や障害のタイプについてはこれまでにその詳細は明らかになっていない。現在この極めてまれな腎コロボーマ症候群における聴覚障害の詳細について当院腎臓内科と共同研究を継続中である。

2) 耳小骨連鎖異常症例に対する簡易非侵襲診断機器の開発

耳小骨連鎖異常による難聴は適切な手術により改善することが多いが、現状ではその障害の程度や部位を既存の検査で正確に特定することが不可能となっている。耳小骨連鎖異常の手術はその病態により術式が大きく異なるため術前診断ができないことは術者にとって大きな負担となるとともに患者へのインフォームドコンセントが不十分なものとなるため手術をためらう患者が少なからず存在する。このような問題を解決するため、今回新たに開発した中耳動特性測定装置を用いて耳小骨の連鎖異常を診断する技術を開発している。この研究は金沢大学理工研究域フロンティア工学系との共同研究で行っている (村越道生 特願 2020-159034,2020)。本研究により、これまで全身麻酔下に直接鼓室内を観察するまで診断に至れなかった耳小骨連鎖不全例に対し、術前診断および治療戦略の立案を可能とする画期的なシステムを開発中である。

II. 臨床研究

1) 外耳道癌に対する動注併用放射線化学療法

当科では 2006 年以降、進行期聴器扁平上皮癌に対して放射線併用超選択的動注化学療法をおこなっている。12 例中 8 例で局所制御を得ており、カプランマイヤーでの解析で推定累積生存率が 66.7%であった。また 750mg に増量することで重大な有害事象を誘発することはなかった。これらの内容は clinical otolaryngology2017 に掲載された。進行期聴器扁平上皮癌は骨浸潤を伴うために放射線単独での制御は難

しく、また解剖学的な問題から正常組織を含めた一塊摘出が困難でもある。骨浸潤を伴う扁平上皮癌を、治療強度の高い動注併用放射線化学療法で制御できる可能性がある。今後この治療法の有効性確立に向けて研究を継続中である。

2) 特殊例に対する人工内耳埋め込み術

人工内耳埋め込み術を受ける事で高度感音難聴患者は聴力を再獲得し、QOLを著しく上げることができる。しかし聴力検査上は人工内耳埋め込み術の適応でありながら特殊例であるために手術の恩恵を授けられない患者が少なからず存在する。今後はこのような特殊例に対する人工内耳の症例をすこしでも増やすことが重要な役割である。我々は好酸球性中耳炎の症例に対して Subtotal petrosectomy, Blind sac closure にて外耳道を閉鎖、耳管を閉鎖、人工内耳の挿入、腹部脂肪による死腔の充填、以上の行程による手術を行っている。この手術コンセプトの安全性と有効性をはじめて報告した (Eur Arch Otolaryngol 2017)。松谷らは疫学調査により好酸球性中耳炎の約5割に難聴を認め、そのうち約6%が聾になるとしている。今後このような症例の聴力獲得に貢献できればと考えている。その後長期成績、さらに新規症例の積み重ねにより好酸球性中耳炎の外科治療として人工内耳埋め込み術有用性のエビデンス創出を目指している。

嗅覚・鼻科学分野

I. 基礎研究

1) IgG4 関連疾患における嗅覚障害の検討

IgG4 関連疾患 (以下 IgG4-RD) は、血清 IgG4 高値、組織への IgG4 陽性細胞浸潤と線維化を認める原因不明の全身疾患である。IgG4-RD 患者の中に嗅覚障害を訴える患者を多く経験したため、その有病率を調べた。基準嗅覚検査にて、IgG4-RD 患者の 52% に中等症以上の嗅覚障害を認めた。IgG4-RD 患者の 21% で、CT スコアが 5 以上の副鼻腔炎を認めたが、CT スコアと嗅覚障害に相関は認めなかった。また、すべての患者は内視鏡検査にて嗅裂に明らかな異常を認めなかった。この臨床研究にて、IgG4-RD 患者には鼻副鼻腔粘膜の肥厚を伴わない嗅覚障害が多いことが判明し、IgG4-RD 患者の嗅覚障害が IgG4 陽性形質細胞浸潤や線維化以外の病態から生じる可能性が考えられた (Auris Nasus Larynx. 2022)。嗅覚障害の病態を解明するために、IgG4-RD のモデルマウスとされる LAT マウスの嗅覚行動と嗅上皮の組織学的検討をおこなった。この LAT マウスでは嗅覚障害が生じるが、鼻副鼻腔粘膜や嗅上皮に IgG4-RD の組織の特徴である肥厚や線維化、形質細胞浸潤を認めなかった。嗅上皮は厚みが低下し、成熟嗅神経細胞や幼弱神経細胞が減少していた (Auris Nasus Larynx. 2022 Apr;49(2):209-214.)。この研究結果は、IgG4-RD 患者の嗅覚障害が IgG4 陽性形質細胞浸潤や線維化以外の病態から生じる可能性を支持する結果であった。

II. 臨床研究

1) 鼻副鼻腔粘膜型悪性黒色腫の遺伝子変異

皮膚悪性黒色腫の大部分は BRAF および NRAS の点突然変異によって引き起こされるが、鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫において BRAF の変異はまれで、遺伝的ドライバーの半分以上は不明なままとされる。当科での検討では、BRAF は 9 例全例で陰性であった。また、NRAS は 9 例中 3 例で陽性、KIT は 9 例全例陰性であった。また、別の鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫 58 例の報告では BRAF4%、NRAS14%、KIT4% で、粘膜悪性黒色腫にて多いとされる KIT 変異は肛門、直腸、外陰部原発と比較して、鼻副鼻腔では少ない可能性を指摘しており、本報告と一致した。

2) スギ花粉症治療の満足度向上にむけて

インターネット調査では花粉症患者のおよそ 6 割が何かしらの不満を持っており、これらの患者さんの多くは花粉症治療におけるかかりつけ医を決めていない報告されている。このような不満を持つ患者から花粉症治療における耳鼻咽喉科離れが起きることが危惧される。患者満足度の向上には患者の症状を的確に把握し、患者の求める薬剤を選択することが重要である。その一つの方法として問診票の活用がある。本邦のガイドラインにおいても患者とのコミュニケーションを高める手段として、問診票の活用が推奨されている。アレルギー性鼻炎の実態を調査するとともに、問診表の内容について検討を重ねている。

教員リスト

教授：吉崎 智一
 准教授：杉本 寿史
 講師：近藤 悟
 遠藤 一平
 助教：波多野 都 (研修医・専門医総合教育センター)
 中西 庸介, 上野 貴雄, 小森 岳
 平井 信行
 特任助教：小林 英士, 長谷川博紀

大学院学生数

医学博士課程：18名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	9 (1)
2019年	9 (4)
2020年	6 (5)
2021年	6 (3)
計	30 (13)

1) Mizushima I, Yamada K, Harada K, et al. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2018; 28: 293-299.

2) Sugimoto H, Hatano M, Noda M, et al. Reply to the Letter to the Editor concerning "Combined microscopic/endoscopic management of petrous apex lesions". *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275: 323.

3) Kobayashi E, Aga M, Kondo S, et al. C-Terminal Farnesylation of UCH-L1 Plays a Role in Transport of Epstein-Barr Virus Primary Oncoprotein LMP1 to Exosomes. *mSphere* 2018; 3: e00030-18.

4) Seishima N, Kondo S, Wakae K, et al. Expression and subcellular localisation of AID and APOBEC3 in adenoid and palatine tonsils. *Sci Rep* 2018; 17: 918.

5) Yoshizaki T, Kondo S, Endo K, et al. Modulation of the tumor microenvironment by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Sci* 2018; 109: 272-8.

6) Iguchi T, Takaori K, Mii A, et al. Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2018; 31: 890-9.

7) Wakae K, Nishiyama T, Kondo S, et al. Keratinocyte differentiation induces APOBEC3A, 3B, and mitochondrial DNA hypermutation. *Sci Rep* 2018; 8: 9745.

8) Hamano Y, Kase K, Tetsuka A, et al. Surgical indication of inner ear malformation associated with bacterial meningitis. *Clin Surg* 2018; 3: 1-4.

9) Yoshizaki T EBV-related serological biomarkers for nasopharyngeal cancer remain a hot

topic. *Ann Nasopharynx Cancer* 2018; 2: 5-7.

10) Wakisaka N, Endo K, Kitazawa T, et al. Detection of sentinel lymph node using contrast-enhanced agent, SonazoidTM, and evaluation of its metastasis with superb microvascular imaging in oral and oropharyngeal cancers: a preliminary clinical study. *Acta Otolaryngol* 2019; 139: 94-9.

11) Endo K, Ueno T, Ishikawa K, et al. Effects of l-carnitine administration on health-related quality of life during cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46: 431-436.

12) Aga T, Endo K, Tsuji A, et al. Inhibition of autophagy by chloroquine makes chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma more efficient. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46: 443-450.

13) Noda M, Hatano M, Hattori T, et al. Microglial activation in the cochlear nucleus after early hearing loss in rats. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46: 716-723.

14) Hatano M, Kelly JB, Zhang H Area-dependent change of response in the rat's inferior colliculus to intracochlear electrical stimulation following neonatal cochlear damage. *Sci Rep* 2019; 9: 5643.

15) Kobayashi E, Hwang D, Bheda-Malge A, et al. Inhibition of UCH-L1 Deubiquitinating Activity with Two Forms of LDN-57444 Has Anti-Invasive Effects in Metastatic Carcinoma Cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3733.

16) Kano M, Kondo S, Wakisaka N, et al. Expression of estrogen receptor alpha is associated with pathogenesis and prognosis of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2019; 145: 1547-57.

17) Kasahara Y, Endo K, Ueno T, et al. Bone invasion-targeted chemotherapy with a novel anionic platinum complex (3Pt) for oral squamous cell carcinoma. *Cancer Science* 2019; 110: 3288-95.

18) Li H, Tomita N, Iwahashi M, et al. The effect of different types of acupuncture manipulations on shoulder pain and cardiovascular circulation dynamics. *Artificial Life and Robotics* 2019; 24: 520-526.

19) Imoto T, Kondo S, Wakisaka N, et al. Overexpression of Semaphorin 3A is a Marker Associated with Poor Prognosis in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Microorganisms* 2020; 8: 423-35.

20) Kase K, Ito M, Hatano M, et al. Modified meatotympanoplasty for external auditory canal stenosis and lateralized tympanic membrane: a preliminary study. *Acta Otolaryngol* 2020; 140: 327-32.

21) Makita H, Endo K, Shirai A, et al. Eppikajutsuto (a Japanese herbal medicine) regulates mTOR and induces apoptosis in oral cancer cells. *Traditional & Kampo Medicine* 2020; 7: 72-7.

22) Pham HT, Kondo S, Endo K, et al. Influences

第2章 各研究分野別概要及び業績

of Semaphorin 3A Expression on Clinicopathological Features, Human Papillomavirus Status, and Prognosis in Oropharyngeal Carcinoma. Microorganisms 2020; 8: 1286.

23) Takaso Y, Noda M, Hattori T, et al. Deletion Of CD38 And Supplementation Of NAD+ Attenuate Axon Degeneration In A Mouse Facial Nerve Axotomy Model. Sci Rep 2020; 10: 17795.

24) Wakae K, Kondo S, Pham HT, et al. EBV-LMP1 induces APOBEC3s and mitochondrial DNA hypermutation in nasopharyngeal cancer. Cancer Med 2020; 9: 7663-71.

25) Sugimoto H, Hatano M, Yoshizaki T In-scalp incision technique for cochlear implantation. Clin Otolaryngol 2021; 46: 101-5.

26) Kase K, Kondo S, Wakisaka N, et al. Epstein-Barr Virus LMP1 Induces Soluble PD-L1 in Nasopharyngeal Carcinoma. Microorganisms 2021; 9: 603.

27) Endo K, Ueno T, Hirai N, et al. Low Skeletal Muscle Mass Is a Risk Factor for Aspiration Pneumonia During Chemoradiotherapy. Laryngoscope 2021; 131: E1524-E1529.

28) Makita H, Endo K, Kasahara Y, et al. Xenografts derived from patients with head and neck cancer recapitulate patient tumour properties. Oncol Lett 2021; 21: 385.

29) Yokokawa T, Ariizumi Y, Hiramatsu M, et al. Management of tracheostomy in COVID-19 patients: The Japanese experience. Auris Nasus Larynx 2021; 48: 525-529.

30) Kaneda M, Yagi-Nakanishi S, Ozaki F, et al. Olfactory dysfunction in LATY136F knock-in mice. Auris Nasus Larynx 2021; 49: 209-14.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	1	9	10 (2)	20 (2)
2019年		7	5	12
2020年		5	11 (1)	16 (1)
2021年		4	9 (1)	13 (1)
計	1	25	35 (4)	61 (4)

- 吉崎智一 (2018) ウイルス発癌研究の進歩 - 上咽頭癌と中咽頭癌の類似点と相違点 - 日本耳鼻咽喉科学会会報 121 : 174-9
- 杉本寿史, 広瀬みずき, 永井理紗, 波多野都, 瀧口哲也, 武居渡, 安田健二, 伊藤真人, 吉崎智一 (2018) 石川県における難聴児支援体制 小児耳鼻咽喉科 39 : 327 - 32
- 小川真智子, 吉崎智一 (2018) 頭頸部癌化学放射線療法中に併発した誤嚥性肺炎のリスク因子の検討 喉頭 30 : 18-22
- 近藤悟 (2018) ウイルスによる頭頸部癌発癌・転移機構の解明 金沢大学十全医学会雑誌 127 : 93-7
- 上野貴雄, 東朋美, 吉崎智一 (2020) 大気汚染物質の鼻アレルギー症状への影響 アレルギーの臨床 40 : 737-41

主催学会

- 第1回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会 2021/6/30 ~ 7/2 吉崎智一 (ホテル日航金沢)
- 第43回日本頭頸部癌学会 2019/6/13 ~ 14 吉崎智一 (ホテル日航金沢)
- 第67回中部地方部会連合会 2019/7/13 ~ 14 吉崎智一 (ニューグランドホテル)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	3	13 (6)	2	57 (16)	75 (22)
2019年	1	10 (3)	12 (1)	55 (22)	78 (26)
2020年			7	47 (12)	54 (12)
2021年		11 (8)	6 (1)	53 (20)	70 (29)
計	4	34 (17)	27 (2)	212 (70)	277 (89)

共同研究

- Queensland Institute of Medical Research (Brisbane, Australia), Prof. Rajiv Khanna, EBウイルスによる免疫監視機構からのエスケープ機構
- Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina at Chapel Hill (Chapel Hill, USA), Prof. Joseph Pagano, 上咽頭癌の発癌機構に関する研究
- 千葉大学大学院医学研究院分子腫瘍学 金田篤志教授 上咽頭癌発癌機構におけるエピジェネティック修飾の関連性について
- 京都府立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 平野滋教授 喉頭再生医療の臨床応用に関する研究

科学研究費

- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (A) 吉崎智一 (代表) 脇坂尚宏 (分担者) 近藤悟 (分担者) 遠藤一平 (分担者) 杉本寿史 (分担者) 波多野都 (分担者) 「上咽頭癌発癌ならびに多様性獲得分子機構の解析と新規治療法の開発」
- 2018-2019年 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 吉崎智一 (代表) 中西庸介 (分担者) 「頭頸部癌末梢循環腫瘍細胞の量的質的解析を目的とした捕捉チップ開発に関する研究」

- 2018-2020 年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 脇坂尚宏 (代表) 吉崎智一 (分担者) 近藤悟 (分担者) 「Epstein-Barr ウイルスによる細胞老化関連分泌形質誘導機構の解明」
- 2018-2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 近藤悟 (代表) 吉崎智一 (分担者) 「内因性免疫による頭頸部ウイルス発癌における内分泌攪乱物質の関与と新規治療法の開発」
- 2018 年 科学研究費基金 基盤研究 (C) 遠藤一平 (代表) 「ミセル化パクリタキセルによる頭頸部癌次世代治療戦略と薬剤耐性克服への応用」
- 2018 年 科学研究費基金 若手研究 (B) 上野貴雄 (代表) 「高濃度 NaCl による抗癌剤内包ミセルの抗腫瘍効果増強とその動態」
- 2018-2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 上野貴雄 (分担者) 「黄砂や大気汚染物質のアレルギー症への急性影響および中長期影響とバイオマーカー探索」
- 2018-2019 年 科学研究費基金 若手研究 石川和也 (代表) 「咽頭上皮における EB ウイルスによるオートファジー誘導の生物学的意義の解明」
- 2018 年 科学研究費基金 若手研究 (B) 阿河光治 (代表) 「上咽頭癌のリンパ球浸潤におけるヒト内在性レトロウイルスの関与」
- 2018 年 科学研究費基金 若手研究 (B) 上野春菜 (代表) 「頭頸部癌 PDX モデルを用いた新規バイオマーカーの確立と治療効果予測への応用」
- 2018-2021 年 科学研究費基金 若手研究 野田昌生 (代表) 「発達期聴覚中枢におけるミクログリアに焦点をあてた自閉症モデルマウスの解析」
- 2019-2021 年 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 吉崎智一 (分担者) 「鼻茸をはじめとする慢性副鼻腔炎の危険因子としての環境中化学物質に関する疫学研究」
- 2019-2021 年 科学研究費基金 基盤研究 (C) 杉本寿史 (代表) 「PAX2 ヘテロ遺伝子異常から読み解く内耳発生機構」
- 2019-2021 年 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 杉本寿史 (分担者) 「耳に入れた広帯域ノイズ音による頭蓋内圧の非侵襲計測技術の開発」
- 2019-2021 年 科学研究費基金 基盤研究 (C) 遠藤一平 (代表) 「頭頸部癌に対する癌代謝制御に基づく革新的治療技術の確立」
- 2019-2021 年 科学研究費基金 若手研究 上野貴雄 (代表) 「頭頸部癌血中循環腫瘍細胞の基礎的検討」
- 2019-2021 年 科学研究費基金 若手研究 阿河光治 (代表) 「上咽頭癌腫瘍微小環境におけるエクソソームを介した免疫寛容機構の解明」
- 2019-2021 年 科学研究費基金 若手研究 青木由宇 (代表) 「EB ウイルス関連 microRNA による上咽頭癌治療後の予後推定法の開発」
- 2019-2021 年 科学研究費基金 若手研究 加瀬希奈 (代表) 「上咽頭癌における Semaphorin3A の関与と治療への応用」
- 2020-2021 年 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 脇坂尚宏 (代表) 「モデルマウスを用いた免疫代謝解析に基づく頭頸部癌に対する抗腫瘍免疫活性化法の開発」
- 2020-2021 年 科学研究費基金 若手研究 中西庸介 (代表) 「鶏卵モデルを用いた喉頭乳頭腫難治化要因の解明」
- 2020-2021 年 科学研究費基金 若手研究 石川和也 (代表) 「EBV 感染によって惹起される細胞内オートファジー活性の意義の解明」
- 2020-2021 年 科学研究費基金 若手研究 高相裕司 (代表) 「グリア細胞に焦点を当てたマウス顔面神経切断モデルの検討」
- 2020 年 科学研究費補助金 奨励研究 永井理紗 (代表) 「補聴による耳鳴軽減の過程と程度に関する研究」
- 2021 年 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 吉崎智一 (代表) 「新規生物学的コンセプトを応用した頭頸部ウイルス発癌超早期治療法の開発」
- 2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 脇坂尚宏 (代表) 「遺伝子発現シグネチャーによる頭頸部癌局所リンパ構造の免疫・ニッチ機構の解明」
- 2021 年 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 脇坂尚宏 (代表) 「モデルマウスを用いた免疫代謝解析に基づく頭頸部癌に対する抗腫瘍免疫活性化法の開発」
- 2021 年 科学研究費基金 基盤研究 (C) 近藤悟 (代表) 「EB ウイルスによる DNA メチル化誘導機構の解明と新規上咽頭癌治療法の開発」
- 2021 年 科学研究費基金 若手研究 小森岳 (代表) 「細胞競合現象に基づく上咽頭癌発癌機構の解析と、新規治療法の開発」
- 2021 年 科学研究費基金 若手研究 平井信行 (代表) 「上咽頭癌における新規バイオマーカーの開発と臨床応用」
- 2021 年 科学研究費基金 研究活動スタート支援 小林英士 (代表) 「上咽頭癌におけるエクソソームへの PD-L1 分泌を介した抗 PD-1 抗体耐性機構」

その他

- 研究助成金** 総数 13 件 **学術賞の受賞** 総数 6 件
- 2018-2019 年 公益財団法人三谷研究開発支援財団 平成 30 年度支援対象研究支援対象研究 近藤悟 「エストロゲン受容体を介したヒト乳頭腫ウイルス関連中咽頭癌の発癌機序の解明」
 - 2018-2019 年 公益財団法人健康科学財団 平成 29 年度研究助成 遠藤一平 「化学放射線療法における食欲不振に対するグレリン支持療法の開発」
 - 2018-2021 年 乳酸菌研究会研究助成金 株式会社ヤクルト ヒトパピローウイルススタイピング 吉崎智一 (近藤悟) 「咽頭癌とヒトパピローウイルス感染症」
 - 2019 年 公益財団法人持田記念医学振興財団 2018 年度研究助成 近藤悟 「EBV 関連上咽頭癌の発癌機構の免疫学側面からの解析 - 新規分子標的治療の開発を目指して -」
 - 2021 年 2021 年度金沢大学附属病院臨床研究等にかかる公募研究 杉本寿史 「耳小骨連鎖異常症例に対する簡易非侵襲診断機器の開発」
 - 2021 年 2021 年バイエル薬品アカデミックサポー

第2章 各研究分野別概要及び業績

- ト 吉川智美「甲状腺癌患者における糖代謝酵素の発現と FDG-PET 集積率の関連性及び新規治療法の開発に関する研究」
- 近藤悟：ウイルスによる頭頸部発癌・転移機構の解明 第1回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会・学会賞 金沢2021
 - 野田昌生：Microglial activation in the cochlear nucleus after early hearing loss in rats 第19回 SPIO Award（国際耳鼻咽喉科振興財団賞）岡山2019
 - 小川真智子：頭頸部癌化学放射線療法中に併発した誤嚥性肺炎のリスク因子の検討 第31回日本喉頭科学会優秀論文賞 久留米2019
 - 近藤悟：ウイルスによる頭頸部発癌・転移機構の解明 第15回金沢大学十全医学賞 金沢2018

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

産科婦人科学

Obstetrics and Gynecology

沿革

明治8年(1875年)7月にスロイスの後任として来日した、オランダ軍医ホルトマンが産科学の講義を金沢医学所で行ったことが起源とされている。以後、外山林介、佐藤廉、田中信吾が産科婦人科学の教鞭をとり、産科婦人科学教室の専任教授としては明治18年に菅沼貞吉が就任し、以後中山専太郎、山田謙次、小川勝陳、鬼頭英、藏光長次郎、久慈直太郎、笠森周護、赤須文夫、西田悦郎、井上正樹と歴代の教授が続いた。平成13年には大学院重点化にともない、産科婦人科学教室は金沢大学医学系研究科・がん医科学専攻・機能再生学講座・分子移植学分野となった。平成24年、改組に伴い金沢大学大学院医薬保健学域総合研究科・医薬保健学域医学類・分子移植学分野となった。平成25年6月に藤原浩教授が着任。その後生殖・発達医学領域産科婦人科学となり現在に至る。

教育

医学博士課程：医学専攻科目として女性生殖臓器病態学特論を分担している。大学院生は研究の項で述べる課題について各自のテーマで研究に取り組んでいる。毎週月曜日にはプレゼンテーション方法論を兼ねた抄読会および研究成果発表会を開き、教官と大学院生および研究生が一体となり生命科学の解明に取り組み、感動と達成感を共感できるような指導を心掛けている。

修士課程：1年前期に「外科学概論」の中で「女性生殖生理」「女性の癌」を担当している。また研究分野の演習「医科学方法論演習」、研究分野の特論「医科学研究特論」を担当している。

医学類：思春期、性成熟期女性、妊婦・分娩、更年期とダイナミックに変化する女性特有のライフサイクルを理解することを教育の基本としている。

3年生、4年生には「生殖・胎生・周産期」及び「腫瘍学」の講義を行っている。また、近隣の関連病院の医師と提携し少人数でのグループレクチャーを取り入れることで、臨床への興味を持って学ぶことができるように工夫している。

4年生、5年生のコアローテーション実習ではベッドサイドや手術室にて産婦人科疾患の治療・管理について学び、実際の医療のあり方を体験する。月曜日のオリエンテーションの後、各分野の専門医師によるミニレクチャーと症例検討会及び回診にて実地臨床の流れを理解させる。その後、学生と教官医師がペアとなり10日間行動を共にし、マンツーマンの教育を行い、最終日には研修総括・発表会を施行している。

6年生のインターンシップ実習では教官医師とペアを組み外来、病棟実習や手術手技の体験を行う。また正常分娩の症例数が多い協力病院での分娩実習も行い、産科医療の現場に触れることができるようにしている。更に学会への参加や発表の機会もあり密度の濃い4週間を過ごすことができる。

研究

産科婦人科学教室は婦人科腫瘍学、生殖医学、周産期学の3つの分野からなり、それぞれ婦人科悪性腫瘍、不妊症、周産期合併症の治療管理を扱っているが、これらは女性生殖臓器という共通の臓器に基づくものである。そこで3つの研究室で以下のテーマで研究を行っている。

(1) 婦人科腫瘍学研究室

(I) 子宮内膜癌の予後因子に関する検討

子宮内膜癌において再発リスクの低い症例の中で癌抑制遺伝子である p53 の異常とホルモン受容体である Estrogen receptor β の高発現が無病生存率を有意に短縮させること明らかにし、癌の進行リスクを予測する信頼度の高い因子を同定した。

(II) 子宮頸癌への進展抑制治療法の開発

我が国は先進国の中で唯一子宮頸がんワクチンの接種が推進できない状況になっている。従って今後は既に HPV に感染している若年女性の子宮頸癌への進行を将来にわたり抑制する治療法の開発が求められる。これらの背景のもと HPV 感染に関連した子宮頸部細胞の分化を抑制して癌化への進行を促進する機

序の解明を試み、その候補分子の同定に成功し、この新しい機構を応用した治療法を開発している。

(Ⅲ) 卵巣癌腹膜播種の新しい機序の解明と治療法の開発

癌の転移にはいわゆる上皮間質転換 (EMT) が重要とされ卵巣癌の腹膜播種においても同様の概念で説明されている。しかしながらそれとは異なる機序が存在すること、また実際にはそれらの症例が多くあることを見出した。現在その機序の解明と治療法の開発を行なっている。

(Ⅳ) 子宮頸部異形成の進展に関する検討

シチジン脱アミノ化酵素群である APOBEC ファミリーの中で APOBEC3G が HPV に感染した子宮頸部で発現し HPV の DNA に高頻度突然変異を引き起こし、子宮頸部異形成の進行に寄与することを明らかにした。

(2) 生殖医学研究室

(Ⅰ) 概日リズムの異常による産婦人科疾患の発症機序の解明

子宮筋の収縮異常による月経血の腹腔内逆流や収縮抑制異常は子宮内膜症や早産などの原因になる可能性がある。この子宮筋の収縮異常に思春期以降の不規則な生活による概日リズムの乱れが関与している可能性を提唱し現在検討中である。

(Ⅱ) 新しい胚シグナル分子の解明とそれをを用いた幹細胞の解析

卵管から子宮内の着床・胎盤形成にいたる過程で胚が用いている新しい胚シグナル分子構造の解明を試みている。同時にこの分子群を利用している癌を含む新規の幹細胞の同定とその維持機構を解析することにより免疫疾患や悪性腫瘍の新規の診断・治療法を開発を国際協力体制のもとにすすめている。

(Ⅲ) 乳癌ホルモン治療に伴う卵巣と子宮の異常刺激作用と不妊症誘発リスク

我々はこれまで乳癌ホルモン治療に伴う卵巣の過剰刺激作用について先駆的に警鐘を鳴らしてきた。その後の金沢大学が中心となった後方視的および前方視的調査で子宮内膜の機能・器質的な異常が誘導され治療後に子宮因子による不妊症を誘発する可能性が示されてきた。現在このテーマは日本産科婦人科学会の生殖内分泌委員会でも重要課題として取り上げられ臨床研究が進行中である。

(3) 周産期学研究室

(Ⅰ) 胎盤部トロホプラスト腫瘍の診断・治療法の開発

絨毛性希少がんである胎盤部トロホプラスト腫瘍 (PSTT) の症例を経験し、これらの症例に対して遺伝子解析と特異抗体を用いた新しい診断・治療法を開発を行なっている。絨毛癌を含め絨毛性疾患の特徴は他人の細胞に由来する悪性腫瘍という点である。既に免疫チェックポイント製剤による本邦で初めて治療成果を挙げており、ヒト型抗体による新しい治療薬の作成に取り組んでいる。

(Ⅱ) Laeverin の機能解析

2004年に藤原らが新規に同定した Trophoblast-specific peptidase である Laeverin は絨毛外栄養膜細胞 (Extravillous trophoblast; EVT) に特異的に発現している。Laeverin の機能を解析することで、免疫寛容誘導機構を解明し、妊娠高血圧症の予防や新しい臓器移植補助療法の開発に繋げていく。

研究内容のキーワード： p53・APOBEC・HPV・幹細胞・着床・胎盤・絨毛・Laeverin

診療

女性の生涯にわたる健康と幸福のために幅広い領域で診療を行っている。産科、婦人科共に臨床試験の成績より得られた質の高いエビデンスに基づいた医療を提供している。

(1) 産科

金沢大学附属病院周産母子センターは、高度周産期母子医療センター (地域周産期母子医療センター) として NICU (新生児集中治療室), GCU (新生児治療回復室) を有している。正常分娩のみならず、ハイリスク妊婦の妊娠管理・分娩管理、産褥管理を総合的に扱い、母体搬送も積極的に受け入れている。また胎児超音波外来を設けており、出生前から小児科などの関連科と密に連携し胎児管理を行っている。

(2) 婦人科

患者のQOL向上を第一に考え外来では思春期異常, 更年期異常そして不妊症の患者に対して薬物療法などを用いて積極的に対応している。体外受精が必要な場合は専門施設と密に連携し安心して妊娠できるよう心がけている。また手術については侵襲の少ない内視鏡手術を取り入れている。良性疾患だけでなく悪性疾患についても腹腔鏡下手術を数多く施行している。不妊症の原因でもある重症子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術も行っており近隣施設から多くの症例が紹介されてきている。さらに卵管鏡下卵管形成術を積極的に行い, 同時に腹腔鏡で腹腔内環境を整えることで, 自然妊娠の成績をあげている。悪性腫瘍に対しては手術療法のみならず化学療法や放射線療法を行っており患者のニーズにあわせて外来化学療法を取り入れるなどQOL向上に努めている。

教員リスト

教授：藤原 浩
 講師：水本 泰成
 助教：山崎 玲奈, 岩垂 純平, 松岡 歩
 松本多圭夫, 飯塚 崇, 鏡 京介
 山本 恵, 細野 隆

大学院学生数

博士課程：12名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	3 (1)
2019年	4 (1)
2020年	6 (1)
2021年	6 (2)
計	19 (5)

1) Factors Regulating Human Extravillous Trophoblast Invasion: Chemokine-peptidase and CD9-integrin Systems. Fujiwara H, Matsumoto H, Sato Y, et al. タイトル. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19:764-70.

2) Three-dimensional evaluation of murine ovarian follicles using a modified CUBIC tissue clearing method. Kagami K, Shinmyo Y, Ono M, et al. タイトル. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16:72.

3) A successful case of neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy during pregnancy for advanced uterine cervical cancer accompanied by neonatal erythroderma. Kayahashi K, Mizumoto Y, Myojo S, et al. タイトル. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44:2003-7.

4) Amniotic epithelial cells damage by oxidative stress in cases of diffuse chorioamniotic hemosiderosis. Iizuka T, Ono M, Masumoto S, et al. タイトル. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45:2095-2099.

5) Novel strategy of ovarian cancer implantation: Pre-invasive growth of fibrin-anchored cells with neovascularization. Matsuoka A, Mizumoto Y, Ono M, et al. タイトル. *Cancer Sci.* 2019;110:2658-66.

6) Comparison Study of BD Onclarity HPV With digene HC2 High-Risk HPV DNA Test and Roche Cobas 4800 HPV for Detecting High-Risk Human Papillomavirus in Japan. Nakamura M, Nakade K,

*

Orisaka S, et al. タイトル. *Am J Clin Pathol.* 2019;151:263-9.

7) The Association and Significance of p53 in Gynecologic Cancers: The Potential of Targeted Therapy. Nakamura M, Obata T, Daikoku T, et al. タイトル. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5482.

8) Promoting Roles of Embryonic Signals in Embryo Implantation and Placentation in Cooperation with Endocrine and Immune Systems. Fujiwara H, Ono M, Sato Y, Imakawa K, Iizuka T, Kagami K, Fujiwara T, Horie A,

Tani H, Hattori A, Daikoku T, et al. タイトル. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1885.

9) Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia. Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, et al. タイトル. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40:132-4.

10) A novel third mesh-like myometrial layer connects the longitudinal and circular muscle fibers -A potential stratum to coordinate uterine contractions. Kagami K, Ono M, Iizuka T, et al. タイトル. *Sci Rep.* 2020;10:8274.

11) A direct endoscopic approach for left-sided infrarenal para-aortic lymphadenectomy immediately after hysterectomy for endometrial cancer treatment: left dome formation (LDF). Mizumoto Y, Iwadare J, Nakade K, et al. タイトル. *Surg Endosc.* 2020;34:3338-43.

12) Hypertensive disorders of pregnancy are associated with dysmenorrhea in early adulthood: A cohort study. Nakayama M, Ono M, Iizuka T, et al. タイトル. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46:2292-7.

13) Ovarian hyperstimulation closely associated with resumption of follicular growth after chemotherapy during tamoxifen treatment in premenopausal women with breast cancer: a multicenter retrospective cohort study. Yamazaki R, Inokuchi M, Ishikawa S, et al. タイトル. *BMC Cancer.* 2020;20:67.

14) Time-Restricted Feeding Regulates Circadian Rhythm of Murine Uterine Clock. Hosono T, Ono M, Daikoku T, et al. タイトル. *Curr Dev Nutr.* 2021;5:nzab064.

15) Activation-induced cytidine deaminase is a possible regulator of cross-talk between oocytes and granulosa cells through GDF-9 and SCF feedback

system. Iizuka T, Wakae K, Ono M, et al. タイトル. Sci Rep. 2021;11:3833.

16) Wavy Floating Greater Omentum Findings Are Useful for Differentiating the Etiology of

Fetal Ascites. Iizuka T, Ono M, Yamazaki R, et al. タイトル. Diagnostics (Basel). 2021;11:326.

17) Mucinous, endometrioid, and serous ovarian cancers with peritoneal dissemination are potent candidates for P-cadherin targeted therapy: a retrospective cohort study. Kayahashi K, Mizumoto Y, Matsuoka A, et al. タイトル. BMC Cancer. 2021;21:32.

18) Amniotic band syndrome in a monochorionic diamniotic twin pregnancy after rupture of the dividing membrane in the early second trimester: A case report. Nakashima M, Iizuka T, Kagami K, et al. タイトル. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21:456.

19) A case of synchronous high-grade cervical intraepithelial neoplasia and metastatic squamous cell carcinomas of unknown primary in rectum. Orisaka S, Nakamura M, Obata T, et al. タイトル. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47:2555-9.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	1 (0)
2019年	2 (0)
2020年	6 (0)
2021年	3 (0)
計	13 (0)

【総説】

低出生体重児の病態と包括的管理 - 産科の立場から
飯塚 崇, 小野政徳, 藤原 浩
腎と透析 87(5):793-798, 2019

着床の生理

藤原 浩, 鏡 京介, 小野政徳
産科と婦人科 87(11):1241-1246, 2020

卵胞発育から胚着床・胎盤形成に至る不妊診療の課題

藤原 浩
BIO Clinica 2021年

胎盤部トロホブラスト腫瘍

水本泰成, 鏡 京介, 藤原 浩
産科と婦人科 88(2): 230-236, 2021

主催学会

- 第34回石川産科婦人科学会学術集会 2018年3月
会長 藤原 浩
- 第35回石川産科婦人科学会学術集会 2019年3月
会長 藤原 浩
- 第48回北陸産科婦人科学会総会・学術講演会
2020年10月 会長 藤原 浩
- 第6回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会
2020年12月 会長 藤原 浩
- 第37回石川県臨床細胞学会学術集会 2021年2月
会長 水本泰成
- 第20回日本内分泌学会北陸支部学術集会 2021年
11月 会長 藤原 浩

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	1 (0)	6 (0)	21 (3)	28 (3)
2019年	0 (0)	1 (0)	4 (0)	24 (6)	29 (6)
2020年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	11 (2)	12 (2)
2021年	0 (0)	0 (0)	4 (0)	16 (3)	20 (3)
計	0 (0)	2 (0)	15 (0)	72 (14)	89 (14)

科学研究費

- 2018-2019 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 藤原 浩 (代表)
「免疫系を介した胚着床誘導機構の解明 - 胚シグナル同定と機能解析」
- 2018-2018 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 藤原 浩 (代表)
「初期ヒト絨毛間質由来の胎児体内循環幹細胞の同定と機能解析」
- 2018-2018 科学研究費基金 基盤研究 (C) 水本泰成 (代表)
「卵管上皮に対する月経と排卵に伴う液性因子の発がん誘導作用の解析」
- 2018-2018 科学研究費基金 基盤研究 (C) 小野政徳 (代表)
「子宮筋腫に対する新規治療戦略の開発」
- 2018-2019 科学研究費基金 基盤研究 (C) 山崎玲奈 (代表)
「乳癌患者におけるタモキシフェン投与の子宮内膜着床能に及ぼす影響と作用機序の解析」
- 2018-2020 科学研究費基金 基盤研究 (C) 明星須晴 (代表)
「血小板の上皮化促進作用に対する子宮体癌の応答性獲得機序の解明とその責任分子の同定」
- 2018-2019 科学研究費基金 若手研究 小幡武司 (代表)
「子宮体部類内膜癌に対する Foxp4 転写因子の増悪化誘導作用の検証とその機序の解明」
- 2018-2019 科学研究費基金 若手研究 松本多圭夫 (代表)
「Laeverin を指標とした胎児・胎盤循環幹細胞の機能解析」
- 2018-2019 科学研究費基金 若手研究 松岡 歩

- (代表)
「凝固系カスケードを利用した卵巣癌細胞集塊の腹膜播種戦略機序の解明」
- 2018-2019 科学研究費基金 若手研究 飯塚 崇 (代表)
「感染による APOBEC 発現を介した遺伝子変異誘導と CIN 進行機構の解明」
 - 2018-2019 科学研究費基金 若手研究 鏡 京介 (代表)
「マウス胎盤形成時の脱落膜に出現する新規 GFAP/S100 β 陽性細胞の機能解析」
 - 2018-2018 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 藤原 浩 (分担)
「子宮選択的 Pten 変異による体癌自然発症マウスを用いた増悪因子と作用機序の解析」
 - 2018-2019 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 藤原 浩, 中村充宏 (分担)
「新たな子宮肉腫マウスモデルを用いた肉腫化抑制因子の同定と新規分子標的治療への応用」
 - 2018-2018 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 藤原 浩 (分担)
「多形核白血球の挙動から見る女性の生理学的特性: 細胞レベルに性差はあるか?」
 - 2018-2020 科学研究費基金 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化B) 藤原 浩, 鏡 京介 (分担)
「ヒト iPS 細胞由来肝細胞の動物生体内大量培養システムの構築」
 - 2018-2020 科学研究費基金 基盤研究 (C) 中村充宏 (分担)
「子宮頸部腺癌の進展過程における免疫抑制性癌微小環境の経時的解析」
 - 2019-2020 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 藤原 浩 (代表)
「胚シグナルに対する免疫応答異常を共通の病因とする新しい疾患群の同定と解析」
 - 2019-2021 科学研究費基金 基盤研究 (C) 水本泰成 (代表)
「凝固系をターゲットとした卵巣癌腹膜播種機序の解明と治療戦略に関する基礎的研究」
 - 2019-2021 科学研究費基金 基盤研究 (C) 小野政徳 (代表)
「概日リズムによる子宮収縮制御機構に着目した産婦人科疾患予防法の探索」
 - 2019-2020 科学研究費基金 若手研究 折坂俊介 (代表)
「p53 と Foxp4 発現を指標とした子宮体部類内膜癌の新しい術前悪性度診断法の開発」
 - 2019-2020 科学研究費基金 若手研究 中出恭平 (代表)
「子宮体癌自然発症マウスを用いた時計遺伝子異常による癌発生と進展誘導機構の解析」
 - 2019-2021 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 藤原 浩, 小野政徳 (分担)
「摂食リズムの非同期による時計遺伝子の記憶が誘発する女性生殖機能異常の総合的解析」
 - 2019-2021 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 藤原 浩 (分担)
「生後早期の母子関係を評価する新規バイオマーカーの開発 - 発達障害回避を目指して -」
 - 2020-2021 科学研究費基金 基盤研究 (C) 山崎玲奈 (代表)
「乳癌患者におけるタモキシフェンによる子宮内膜器質性変化の解析と妊孕に及ぼす影響」
 - 2020-2021 科学研究費基金 若手研究 小幡武司 (代表)
「Bloom Syndrome Protein 異常による子宮内膜癌発癌誘導作用の検討」
 - 2020-2021 科学研究費基金 若手研究 松岡 歩 (代表)
「Foxp4 の子宮内膜癌増悪化の機序解明とアンドロゲンに着目した新規治療法の開発」
 - 2020-2021 科学研究費基金 若手研究 鏡 京介 (代表)
「マウス子宮筋内層における新規メッシュ構造の生理学的意義」
 - 2020-2021 科学研究費基金 若手研究 茅橋佳代 (代表)
「稀少絨毛性疾患 PSTT と ETT の新規診断法および治療法の開発と悪性化機構の解明」
 - 2020-2021 科学研究費基金 若手研究 細野 隆 (代表)
「マウス子宮蠕動運動と概日リズムに着目した産科婦人科疾患予防法の探索」
 - 2020-2021 科学研究費基金 基盤研究 (B) 藤原 浩, 小野政徳 (分担)
「概日リズムに基づく妊娠・産褥期セルフケアプログラムの開発 - 光と食による制御の検討」
 - 2020-2021 科学研究費基金 基盤研究 (B) 藤原 浩 (分担)
「子宮がん自然発症マウスモデルを用いたがん発生を制御する上皮・間質の相互応答の解明」
 - 2020-2021 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 藤原 浩, 水本泰成 (分担)
「がん自然発症マウスを用いた末梢概日リズム異常によるがん発生・進展誘導機構の解析」
 - 2020-2021 厚生労働科学研究費補助金 小野政徳 (分担)
「小児・AYA 世代がん患者に対する生殖機能温存に関わる心理支援体制の均てん化と安全な長期検体保管体制の確立を志向した研究 - 患者本位のがん医療の実現を目指して」

その他

- 2018-2019 受託研究 AMED 成育疾患克服等総合研究事業 藤原 浩 (代表)
「胚シグナルによる免疫寛容誘導機構に基づく胎児・胎盤循環幹細胞の解析 - 着床不全および免疫制御機構の異常に伴う小児疾患に対する新規治療法の創出を目指して -」
- 2018-2019 受託研究 AMED 次世代がん医療創生研究事業 藤原 浩 (代表)
「絨毛性希少がん胎盤部トロホプラスト腫瘍 (PSTT) の有効な診断及び治療法の開発」
- 2018-2020 受託研究 AMED 女性の健康の包括的支

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 援実用化研究事業 藤原 浩（代表）
「概日時計の乱れが誘発する若年女性の生殖機能障害の実態とその機序の解析 - 朝食欠食とダイエットに着目して -」
- 2019-2021 受託研究 JST 未来社会創造事業 藤原 浩
「高齢社会を支える若年成人の生活習慣リスク」
 - 2020-2021 受託研究 AMED 革新的がん医療実用化研究事業 藤原 浩・水本泰成（分担）
「閉経後ホルモン依存性子宮体癌の発症・進展の新たな分子機構 - 男性ホルモン作用の解析と臨床応用 -」
 - 2020-2021 受託研究 AMED 臨床研究・治験推進研究事業 小野政徳（分担）
「重症不妊症患者に対する FK506 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較 試験のプロトコル作成に関する研究」
- 受賞**
- 鏡 京介 第 70 回日本産科婦人科学会学術講演会 優秀日本語演題賞 2018 年
 - 小野政徳 第 35 回日本女性医学学会学術集会 優秀演題賞 2020 年

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

麻酔・集中治療医学

Anesthesiology and Intensive Care Medicine

沿革

1966年金沢大学医学部麻酔学教室として開講した。1990年金沢大学医学部麻酔・蘇生学教室に改称。2008年4月より金沢大学大医薬保健研究域医学系（麻酔・蘇生学）となる。2016年4月より金沢大学大医薬保健研究域医学系 麻酔・集中治療医学となる。

教育

医学博士課程：外科学専攻研究分野解説科目として周術期管理学特論，麻酔学特論，集中治療医学，麻酔薬動態学，疼痛制御学を担当している。毎週月曜日に輪読会，水曜日に症例検討会，木曜日に最新の英語論文の抄読会，毎週金曜日に術前症例検討会を開催し，基礎的ならびに臨床的知識を獲得すると同時に批判的な目を養成している。また月に一回，症例検討会と基礎研究または臨床研究に関するカンファレンスを実施し，各研究の進行状況を報告し，スタッフ全員による検討を行い研究の質を高めるべく努めている。

医学類：医学類3，4年生対象の講義，5年生対象のSubspecialty rotation，6年生対象のインターンを担当している。Subspecialty rotationでは，医学生が臨床麻酔における手技・手順を見学するだけでなく，麻酔科学，集中治療医学の考え方が理解できるように予習・実習・復習の3ステップの研修をおこなっている。さらにインターンでは，患者さんのインフォームド・コンセントを得た上で点滴や挿管の実習をおこなっており，さらに重症患者に寄り添い，症例検討会を通じて疾患の知識，手技を学んでいる。

研究

1) 救急，周術期管理に関わる病態に対する基礎研究：

- ①出血性ショックにおける各種薬剤の影響
- ②窒息状態（低酸素血症）における各種薬剤の影響
- ③溶血性尿毒症性症候群（HUS）モデルにおける各種薬剤の影響
- ④敗血症における新しい血液浄化法の開発

2) 集中治療領域における新たな治療戦略（臨床研究をメインに）

- ①敗血症における新しい血液浄化法の応用
- ②急性肝不全患者における新しい治療法 CPDF の確立
- ③周術期におけるせん妄の病態解明と治療法の開発
- ④血液浄化療法中の各種薬物動態の変動
- ⑤人工呼吸管理中の意思疎通に関する新しい方法の開発
- ⑥急変時対応における適切な介入方法の追求

3) 術中及び術後における新たな治療戦略（臨床研究をメインに）

- ①手術，麻酔困難症例における適切かつ安全な術中管理を目指した治療戦略の開発
- ②慢性腎不全患者における各術式による術中，術後の影響に対する解明
- ③肝不全患者における各術式による術中，術後の影響に対する解明
- ④周術期における疼痛管理への新たな取り組み
- ⑤緩和ケアに対する新しい概念とその有用性

以上に関して，研究を行なっている。

研究内容のキーワード：ショック，サイトカイン，血液浄化療法，鎮静，緩和医療

診療

1) 手術麻酔

金沢大学では，年間約6600件の手術がおこなわれ，そのうち局所麻酔を除くほぼすべての症例の麻酔管理を担当している（約4500例）。手術室ではモニター情報と麻酔記録は電子化・統合され，さら

に電子カルテと連動しており、過去の麻酔記録も簡単に呼び出すことができる。また、3台の経食道エコー、脳血流計、脳酸素飽和度モニター、誘発電位測定器を運用している。近年、中心静脈穿刺や神経ブロックをエコーガイドでおこなうことが推奨されており、これらの方法も積極的に取り入れ、手技の安全性、確実性を高めている。

2) 集中治療

金沢大学附属病院では、年間約1500名を超える重症患者を集中治療室（ICU）にて管理している。術後をはじめ、心不全、呼吸不全、肝不全、腎不全、敗血症といった様々な病態の患者を管理している。ICUでは心臓補助循環管理、血液浄化療法などの特殊な治療が行われている。

3) 緩和医療

石川県がん診療連携拠点病院の指定に伴い、麻酔科医、精神科医、眼精棟津看護認定看護師、薬剤師からなる緩和ケアチームとして、それぞれの専門性を活かし、院内のがん患者の身体的、精神的苦痛に対して直接的な治療またはカウンセリングをおこなっている。がん哲学外来を開いている。

*

教員リスト

教授：谷口 巧
 准教授：山田 圭輔，栗田 昭英（手術部）
 講師：佐藤 康次（ICU）
 助教：小室 明子，山本 剛史，小川 真生
 南部 優介，水口 義規，毛利 英之（ICU）
 佐藤 寛子（特任），横溝 那々（特任）
 押田 達朗（特任），中野 晃輔（特任）
 館英 里佳（ICU・特任）
 上田 真己（ICU・特任）

大学院学生数

医学博士課程：9名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	2（0）
2019年	2（2）
2020年	4（2）
2021年	2（0）
計	10（4）

1) Yamamoto K, Yamamoto T, Takamura M, et al. (2018) Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on responses to hemorrhagic shock in rats. World Journal of Critical Care Medicine 7: 1-8

2) Yuki M. (2018) Effects of carvedilol pretreatment on mortality and inflammatory responses to septic shock induced by cecal ligation and puncture in rats. Journal of the Juzen Medical Society 127: 10-15

3) Tennichi T, Taniguchi T. (2019) Accessory mitral valve tissue that caused a left ventricular outflow tract obstruction: a case report. JA Clinical Reports. 5:86

4) Sato K, Okajima M, Taniguchi T. (2019)

Association of Persistent Intense Thirst With Delirium Among Critically Ill Patients: A Cross-sectional Study. Journal of Pain and Symptom Management 57:1114-1120

5) Tennichi T, Taniguchi T. (2020) A Single-Center Retrospective Observational Cohort Study on Postoperative Pain Management: Better with Continuous or Single Doses of Fentanyl with Acetaminophen? Journal of Anesthesia & Clinical Research Vol,11

6) Matsuda N, Nishidab K, Taniguchi T, et al. (2020) Impact of patient characteristics on the efficacy and safety of landiolol in patients with sepsis-related tachyarrhythmia: Subanalysis of the J-Land 3S randomised controlled study. EClinicalMedicine 28:100571

7) Nakamura M, Nakade J, Toyama T, et al. (2020) Severe intoxication caused by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor overdose: a case report. BMC Pharmacology and Toxicology 21:5

8) Okajima M, Takahashi Y, Kaji T, et al. (2020) Nafamostat mesylate-induced hyperkalemia in critically ill patients with COVID-19: Four case reports. World Journal of Clinical Cases 8:5320-5325

9) Kitano T, Okajima M, Sato K, et al. (2021) Suicidal attempt with caffeine overdose treated with dexmedetomidine: a case report. Journal of Medical Case Reports 15:11

10) Sato K, Genda J, Minabe R, et al. (2021) Characteristics of Japanese Electrolaryngeal Speech Produced by Untrained Speakers: An Observational Study Involving Healthy Volunteers. Journal of Speech, Language, and Hearing Research 64:3786-3793

*

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	1 (0)	2 (0)	2 (1)	5 (1)
2019年	2 (0)	2 (0)	6 (0)	10 (0)
2020年	6 (2)	4 (0)	1 (1)	11 (3)
2021年	5 (1)	12 (0)	2 (0)	19 (1)
計	14 (3)	20 (0)	11 (2)	45 (5)

- 天日 聖（2018）腹腔鏡下手術と開腹手術における気管チューブのカフ圧変化の持続的モニタリング。麻酔 67(10):1036-1039
- 山田圭輔（2019）元ちゃんハウスと金沢がん哲学外来。ペインクリニック 40：481-491
- 小池康志（2020）高リン血症／低リン血症。救急・集中治療 ICU 治療指針 31(4):1639-1642
- 谷口 巧（2020）急性血液浄化療法における薬物療法—循環作動薬—。日本急性血液浄化学会雑誌 11(1):29-32
- 谷口 巧（2021）感染症の診断。週刊 医学のあゆみ 特集 敗血症診療を知る 279: 1152-1155

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0	3 (2)	0 (0)	43 (11)	46 (13)
2019年	0	7 (1)	0 (0)	48 (13)	55 (14)
2020年	0	0 (0)	0 (0)	23 (4)	23 (4)
2021年	1	0 (0)	0 (0)	26 (4)	27 (4)
計	1	10 (3)	0 (0)	140 (32)	151 (35)

共同研究

- 敗血症モデルにおける新しい血液浄化療法の開発。株式会社カネカ・東洋紡株式会社 2021.2 -2022.8

科学研究費

- 2018年（平成30年度）科研費，基盤研究（C）佐藤康次：人工呼吸中の患者とのコミュニケーション方法と精神ストレス指標の確立。
- 2019年（令和元年度）科研費，基盤研究（C）栗田昭英：ラット HUS モデルにおける新たな治療法の検討。

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

顎顔面口腔外科学

Oral and Maxillofacial Surgery

沿革 1946年、旧制・金沢医科大学附属病院に歯科診療室が院内設置され、1949年、学制改革、1959年、文部省からの正式認可により、金沢大学医学部附属病院歯科となる。1975年、文部省訓令により、附属病院歯科口腔外科となる。1982年、講座昇格により金沢大学医学部歯科口腔外科学講座となる。2001年の大学院重点化改組により、現・研究分野となって今日に至る。

教育 **医学博士課程**：研究分野開設科目として「細胞浸潤学特論」を担当している。修士課程は担当していない。毎週木曜日に、最新の口腔外科、再生医学、歯科医学に関する論文を解説する抄読会を行ない、討論を通して大学院生の教育を行なっている。さらに、各大学院生に応じた指導、教育を行ない、年に1回各専門分野の優れた内外の研究者を招待し、研究に関する討論の機会を提供し大学院生の研究への動機付けを行なっている。また、2014年に課題解決型高度医療人材養成プログラム（健康長寿社会を担う歯科医学教育改革－死生学や地域包括ケアモデルを導入した医科歯科連携教育体制の構築－）の連携校として採択され、全領域の患者個々の状態やステージに応じた口腔機能管理を多職種チーム連携のなかで展開することにより集学的治療を支持し、患者のQOL向上に寄与できるリーダー的歯科医師の養成を目指している。

医学科の教育：医学類「歯科口腔外科学」として3年の秋冬に臨床講義を担当し、医科歯科連携に必要な知識を教育している。

研究 教室の従来からの研究課題である口腔癌、顎関節症および顎変形症に加え、現教授就任後は新たに歯科再生医療が加わり、4つのグループが臨床に基盤をおいた基礎研究を進めている。

1) 口腔癌

口腔扁平上皮癌の浸潤様式細分類を基盤として「癌の浸潤と転移の機序に関する臨床病理学的、免疫組織化学的ならびに実験的研究」を20年余にわたり系統的に行い、translational researchとして国内外に誇り得る多くの成果を挙げることができた。以下に最近の研究を列記する。

1. **接着分子**：癌細胞の接着は癌細胞同士の接着と基質の接着に2分される。前者ではE-cadherinと β -cateninの発現について検索し、癌細胞間の接着は浸潤様式が高度になるにつれ減弱していることが臨床例を用いた免疫組織化学的検討で立証された。また後者ではIntegrinは、 α 鎖/ β 鎖の異種2量体が会合した構造を有する接着糖蛋白受容体であり、固形癌では増殖・転移の複雑なプロセスに関与しているとされている。そこでIntegrinの機能発現と浸潤との関連について検討したところ、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 6A$ および $\beta 1$ と浸潤様式や治療成績との関連が明らかにされた。

2. **増殖とアポトーシス**：癌抑制因子p53の機能は細胞周期制御能とアポトーシス誘導能とされている。前者においては、p53蛋白とそれによって誘導されるp21および増殖細胞核抗原(PCNA)の発現を検索したところ、浸潤様式や生存率との関連性が認められている。一方、後者ではBaxとBcl-2の発現について検討したところ、Bax陽性例で有意に生存率が良好であったが、浸潤様式との関連性は認められていない。

3. **間質および脈管新生**：腫瘍間質における線維形成は宿主の防御反応なのかあるいは腫瘍浸潤性の増強目的なのかはなお議論の多いところで、興味深い点である。そこで、Azan染色を施した標本からデジタルカメラを用いて間質における相対的な線維形成率を測定し、浸潤様式との関連を検討したところ、1型から4C型まで微減で推移したが、4D型では高い形成率を呈し、胃癌におけるスキルス型と相応する結果が得られている。一方、血管密度では腫瘍の進行度や悪性度との関連が正なのか負なのかで全く逆の報告がなされている。そこで、血管とリンパ管を2重染色で識別する方法で、検索したところ、血管密度は

進行度との相関はなく、浸潤様式とは負の相関、すなわち、浸潤が高度になるにつれ、密度が減少する傾向にあった。一方、リンパ管密度は進行度や浸潤様式とそれほど関係なくほぼ安定した密度を呈しており、血管とリンパ管は分けて解析することの重要性が示されている。

4. 各種薬剤の浸潤転移抑制効果：抗癌剤による組織学的効果では浸潤様式の down grading という現象が観察された。一方、線維芽細胞増殖抑制剤トラニラストでは in vivo での腫瘍の増大の抑制、in vitro での浸潤の抑制が明瞭に観察されたが、down grading のような現象は観察されなかった。

2) 顎関節症

近年、顎関節症の患者は社会的なストレスの増加や食生活の変化に伴い増加傾向にある。しかしながら、治療法に関しては意見が様々であり、学会などでも統一した明確な見解が出されておらず、医療機関により治療法や治療成績も様々である。その理由は、手術検体の入手が困難で、さらに実験動物モデルが確立されていないため病態の解明がほとんど進んでいないためである。そこで、顎関節症の病態解析と新しい治療法の開発を目的として顎関節症実験動物モデルの開発を目指している。顎関節症患者の多くは、顎関節雑音が初発症状として発現し、その後、疼痛、開口障害へと進行する。このような臨床経過をたどる患者の顎関節部の病態は、復位を伴う関節円板の前方転位から復位を伴わない前方転位へと変化していく。すなわち、この過程で関節円板を支持する靭帯組織に何らかの異常が生じていると考え、薬剤または手術により動物顎関節の円板靭帯にストレスを与え顎関節症の誘導を試みている。同様な関節疾患に脊柱管狭窄症があるが、これはストレスにより黄色靭帯の断裂、とくに弾性線維（エラスチン）の断裂がみられそれを修復するようにコラーゲンの産生が増加し靭帯が肥厚し弾性を失い脊髄神経を圧迫する。私達は顎関節症の円板靭帯が同様の変性を起こしていると考え、顎関節症実験動物モデルの開発し顎関節症の解明を目指している。

3) 顎変形症

顎変形症は、顎顔面頭蓋の成長発育異常による上下顎の骨格の不調和に、歯の位置の異常が加わることにより、咬み合わせ（咬合）の重度の異常と顎骨の変形を呈す疾患である。顎変形症患者においては、咬合の異常や顎骨の変形などによって①食べる、②話す、③呼吸するといった顎口腔の機能に問題が生じている。そのため治療の目的は、顎骨の変形を改善することにより、機能的な咬合を獲得し、これら顎口腔の機能を改善することである。その治療の柱は、骨切り手術による顎骨の位置や変形の改善、歯科矯正治療、適切な機能評価に基づく顎口腔のリハビリテーションである。

顎変形症の発症原因については、下顎前突症における先天的な遺伝要因が古くから知られているが、片側咀嚼癖、舌突出癖、鼻閉などの上気道狭窄による口呼吸、顎関節症などの後天的な環境要因とも複雑に関係しており、未だ十分に解明されていない。開咬症、小下顎症、顔面非対称症例などでは顎顔面の成長発育期における顎関節症や閉塞性睡眠呼吸障害と関係しているとの報告もあり、成長発育前や発育期での適切な介入により、正常な顎発育を誘導できる可能性も考えられる。また近年、顎矯正手術後に下顎頭の異常吸収（PCR）が出現し、咬合の後戻りを来す症例が報告され、顎関節および咀嚼筋と咬合の安定性との関係について解明が求められている。顎変形症患者の咬合異常の多くは、前歯部での前後的位置異常、臼歯部での左右的位置異常であり、前歯や奥歯でしっかり咬めないこと（咀嚼障害）や滑舌が悪い（構音障害）といった訴えが多い。顎矯正手術と歯科矯正治療により咬合異常や顎の変形は改善されるが、これらの機能障害を効果的に改善するためには、術後の適切なリハビリテーションが必要である。しかしこれまで、歯列や顎の形態改善に関する研究は多く行われているのに対し、顎口腔の機能に関する研究は十分とは言えない。近年、小下顎症などのある種の顎変形症と上気道の狭窄による閉塞性睡眠時無呼吸症候群との関連性が指摘され、顎矯正治療による下顎の前方へ移動や上顎歯列弓の拡大により睡眠呼吸障害が改善された症例が報告されているが、そのメカニズムは十分に分かっていない。顎骨の移動方向や移動量と気道の形態変化についても分かっていないため、現在、複数の施設で顎変形症と睡眠呼吸障害の関係に着目した研究が行われている。また、顎矯正手術後においては著しい腫脹や開口障害が出現し、顎間ゴム牽引による一定期間の開口制限も必要となることから、気道管理は最も重要な周術期管理の一つであり、手術の安全性においては詳細な気道の評価が求められている。

そこで当科においては、①顎変形症の発症における顎関節症および睡眠呼吸障害との関連に関する研究、

②顎変形症における顎関節および咀嚼筋と咬合の安定性に関する研究, ③顎変形症における咀嚼障害と構音障害に関する研究, ④顎変形症患者の周術期における気道通気状態と睡眠呼吸障害の解明 (科研費基盤(C), H27-29), ⑤顎変形症の周術期管理と手術の安全性に関する研究を主に行っている。

4) 歯科再生医療

歯科の臨床でう蝕が歯髄の一部にでも及ぶと壊死が徐々に全体に広がる。現在これを阻止する有効な治療法がないため、他の部位の歯髄が正常であっても全部除去する以外に治療法はない。歯髄組織は歯質を維持する機能をもつため、歯髄組織の除去後は歯牙が劣化し抜歯の危険性が高まる。超高齢社会において、歯を長持ちさせることは全身の健康維持にもつながるため、歯髄組織の再生が検討されている。以前私達は、歯髄幹細胞が細胞外マトリックス分解酵素の MMP (Matrix Metalloproteinase) を高発現していることを見出した。さらに、イヌを用いて一部性不可逆性歯髄炎モデルを作製し MMP の効果を検討したところ、対照と比較して術後 14 日においても MMP 処理した歯髄組織は壊死することなく組織再生が誘導され、血管、神経、細胞外マトリックスも正常に再生されていた。また、MMP 処理により術後 3 日からマクロファージの浸潤が抑制され、歯髄組織中の炎症性サイトカイン IL-6 の発現が減少していた。よって、MMP はこれまでにない新しい歯髄炎治療薬として有望である。

【従来技術・競合技術との比較】

歯髄組織は歯牙の延命に重要であるため、ヒト歯髄幹細胞を自家移植し歯髄組織を再生する臨床研究が開始されている。ところが、移植する幹細胞が医薬品扱いとなり個々に安全性試験を行う必要があるため、簡便でなくそのため費用が高額となり広い普及が期待しにくい。さらに、自家移植は患者個人に合わせたオーダーメイド治療であるため、薬事法で定められている臨床試験を行い画一的な判定を行う事が困難である。MMP 蛋白製剤もしくは MMP の発現を誘導する製剤が開発できれば移植のための細胞を培養する施設運営のコストや、極めて厳格な管理が不要になり、再生治療の実用化がより容易になると考えられる。

【想定される技術移転】

MMP をバイオテクノロジー応用医薬品として協力企業や共同ベンチャーで開発、販売へと進める。また我々はすでに市販薬のなかで MMP の発現を誘導する薬を見つけており、この主成分を安定して徐放するカプセル等を共同開発する。その後、金沢大学病院で臨床研究の速やかな開始を目指す。この MMP 発現を誘導する徐放薬の抗炎症と組織再生促進効果は歯科のみならず他科診療領域の慢性炎症疾患に於いても適用が広がる可能性が考えられる。

研究内容のキーワード：口腔癌、顎関節、顎変形、歯髄再生

診療

一般的な歯科治療から専門性の高い口腔粘膜疾患、歯科インプラント治療、顎関節症、顎変形症、口腔癌治療を行い、口腔疾患のすべてに高度な治療ができるよう診療体制を整えている。中でも特に以下の診療に力を入れている。口腔癌：前教授が確立した浸潤様式分類を用いて悪性度を判別後、適切な治療を行い優れた治療成績を得ている。顎関節症：保存療法に反応しない難治症例に対し、顎関節鏡下で高周波電気メスを用いることにより侵襲が少なく良好な結果が得られている。顎変形症：顎骨延長など新しい技術を取り入れ、咀嚼機能と審美性の著しい改善が得られている。歯科インプラント：高度先進医療として認定された平成 11 年より患者数は大幅に増加している。また骨量の不足のため従来適応外となっていた症例に対し、骨移植を行うことによりインプラント治療が可能になっている。口腔乾燥症：平成 16 年に口の粘膜外来（ドライマウス外来）を立ち上げたところ、現在までに 900 名以上の受診があった。口腔乾燥に伴う摂食障害、味覚障害、発音障害などさまざまな症状に対応している。周術期口腔機能管理：平成 27 年より周術期口腔機能管理（全身麻酔下手術症例が対象、術前口腔ケア、術前口腔内精査、化学療法前口腔内精査を含む）の依頼に対応できる様に体制を整え、栄養サポートチーム（NST）やリハビリ科と連携して手術前後の口腔機能管理、誤嚥性肺炎予防や摂食嚥下機能評価に取り組んでいる。

教員リスト

教授：川尻 秀一
 准教授：加藤 広祿
 講師：大井 一浩
 助教：伊藤 達郎
 特任助教：宮澤 広樹

大学院学生数

医学博士課程：7名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	9 (2)
2019年	7 (2)
2020年	8 (1)
2021年	6 (3)
計	30 (8)

1. Murasawa, Y., Furuta, K., Noda, et al. Ointment vehicles regulate the wound-healing process by modifying the hyaluronan-rich matrix. *Wound Repair Regen*, 2018, 26(6) 437-445
2. Noguchi-Shinohara, M., Abe, C, Yuki-Nozaki, et al. Higher blood vitamin C levels are associated with reduction of apolipoprotein E E4-related risks of cognitive decline in women: The Nakajima study. *J Alzheimers Dis*, 63:1289-1297, 2018
3. Ishimiya, M., Nakamura, H., Kobayashi, Y., et al. Tooth loss-related dietary patterns and cognitive impairment in an elderly Japanese population: The Nakajima study. *PLoS One* 13: e0194504, 2018.
4. Hira-Miyazawa M, Nakamura H., Hirai M., et al. Regulation of programmed-death ligand in the human head and neck squamous cell carcinoma microenvironment is mediated through matrix metalloproteinase-mediated proteolytic cleavage. *Int J Oncol*, 52: 379-388, 2018.
5. Murasawa Y., Nakamura H., Watanabe K., et al. The Versican G1 Fragment and Serum-Derived Hyaluronan-Associated Proteins Interact and Form a Complex in Granulation Tissue of Pressure Ulcers. *The American Journal of Pathology*, 188: 432-449, 2018.
6. Kitahara, H., Kobayashi Y., Hirai, M., et al. Eribulin demonstrate selectively high sensitivity to recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) cells and xenograft tumors. *Annals of Oncology* 29:36P, 2018
7. Hirai, M., Kobayashi, Y., Miyazawa, M., et al. Matrix metalloproteinase-mediated regulation of programmed-death ligand in the human head and neck squamous cell carcinoma microenvironment. *Ann Oncol*, 29:22P, 2018.
8. Ooi K, Inoue N, Matsushita K, et al. Incidence of anterior disc displacement without reduction of the temporomandibular joint in patients with dentofacial deformity. *Int J Oral Maxillofac Surg* 47:505-510, 2018

9. Kajii TS, Ooi K, Fujita T, et al. Condylar Height of the Mandible in Skeletal Class I Orthodontic Patients with Facial Asymmetry. *J Dent & Oral Disord* 4 1-5, 2018.
10. Kobayashi, Y., Kitahara, H., Hirai, M., et al. Selectively high efficacy of eribulin against high-grade invasive recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncol Lett* 17(6): 5064-5072, 2019.
11. Miyazawa H, Kato K, Kobayashi Y, et al. Clinicopathological Significance of the ET Axis in Human Oral Squamous Cell Carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 25:1083-1089, 2019.
12. Wakisaka N, Endo K, Kitazawa T, et al. Detection of sentinel lymph node using contrast-enhanced agent, Sonazoid™, and evaluation of its metastasis with superb microvascular imaging in oral and oropharyngeal cancers: a preliminary clinical study. *Acta Otolaryngol*. 139:94-99, 2019.
13. Gao P, Liu S, Yoshida R, et al. Ral GTPase Activation by Downregulation of RalGAP Enhances Oral Squamous Cell Carcinoma Progression. *J Dent Res*. 98:1011-1019, 2019.
14. Ooi K, Inoue N, Matsushita K, et al. Factors related to patients' nutritional state after orthognathic surgery. *Oral Maxillofac Surg*. in Press.
15. Ooi K, Inoue N, Matsushita K, et al. Comparison of Postoperative Stability Between BSSRO and Le Fort 1 Osteotomy with BSSRO in Skeletal Class III Malocclusion with Severe Open Bite: *J. Maxillofac. Oral Surg*. in Press.
16. Ooi K, Inoue N, Matsushita K, et al. Body weight loss after orthognathic surgery: comparison between postoperative intermaxillary fixation with metal wire and elastic traction, factors related to body weight loss: *J. Maxillofac. Oral Surg*. in Press.
17. Kato K, Miyazawa H, Kobayashi H, et al. Caveolin-1 expression at metastatic lymph nodes predicts unfavorable outcome in patients with oral squamous cell carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2020 Oct;26(4):2105-2113.
18. Kato A, Kato K, Miyazawa H, et al. Focal Adhesion Kinase (FAK) Overexpression and Phosphorylation in Oral Squamous Cell Carcinoma and their Clinicopathological Significance. *Pathol Oncol Res*. 2020 Jul;26(3):1659-1667.
19. Ooi K, Inoue N, Matsushita K, et al. Comparison of Postoperative Stability Between BSSRO and Le Fort 1 Osteotomy with BSSRO in Skeletal Class III Malocclusion with Severe Open Bite. *J Maxillofac Oral Surg*. 2020 Dec;19(4):591-595.
20. Ooi K, Inoue N, Matsushita K, et al. Comparison of Maximum Mouth Opening Following Mandibular Bilateral Sagittal Splitting Ramus osteotomies in Class III Females Using Two Different Osteosynthesis Methods. *J Oral Rehabil*. 2020 Oct;47(10):1242-1246.

21. Ooi K, Inoue N, Matsushita K, et al. Relations between anterior disc displacement and maxillomandibular morphology in skeletal anterior open bite with changes to the mandibular condyle. Br J Oral Maxillofac Surg. 2020 Nov;58(9):1084-1090.

22. Shirazawa Y, Iwasaki T, Ooi K, et al. Relationship between pharyngeal airway depth and ventilation condition in mandibular setback surgery: A computational fluid dynamics study. Orthod Craniofac Res. 2020 Aug;23(3):313-322.

23. Kato K, Honbo A, Miyazawa H, et al. Angioleiomyoma in the Facies Inferior Linguae: A Rare Case and a Literature Review. Arch Clin Med Case Rep 2020; 4 (5): 883-890.

24. Futani Y, Ooi K, Jokaji R, et al. Evaluation of rhythmic masseter muscle activity during sleep in patients with dentofacial deformity. J. Maxillofac. Oral Surg, 2020, online ahead of print.

25. Ide K., Ooi K., Takamichi S. et al. Factors related to oxygen desaturation index during sleep 7 days after bilateral sagittal splitting ramus osteotomy in patients without previous obstructive sleep apnea. Oral Maxillofac Surg. 2021. Online ahead of print.

26. Ide K., Takahashi S., Sakai K., et al. The dipeptide prolyl-hydroxyproline promotes cellular

homeostasis and lamellipodia-driven motility via active β 1-integrin in adult tendon cells. J. Biol. Chem. 297(1): 100819, 2021.

27. Yamashita-Futani Y, Jokaji R, Ooi K, et al. Metalloelastase-12 is involved in the temporomandibular joint inflammatory response as well as cartilage degradation by aggrecanases in STR/Ort mice. Biomed Rep. 2021 Jun;14(6):51.

28. Ooi K, Inoue N, Matsushita K, et al. Body Weight Loss After Orthognathic Surgery: Comparison Between Postoperative Intermaxillary Fixation with Metal Wire and Elastic Traction, Factors Related to Body Weight Loss. J Maxillofac Oral Surg. 2021 Mar;20(1):95-99.

29. Hayashi K, Noguchi-Shinohara M, Sato T, et al. Effects of functional variants of vitamin C transporter genes on apolipoprotein E E4-associated risk of cognitive decline: The Nakajima study. PLoS One. 2021 Nov 15;16(11):e0259663.

30. Ishida N, Tokumoto Y, Suga Y, et al. [Factors Associated with Self-reported Medication Adherence in Japanese Community-dwelling Elderly Individuals: The Nakajima Study]. Yakugaku Zasshi. 2021;141(5):751-759. Japanese.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	1 (0)	0 (0)	3 (0)	4 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	5 (0)	5 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
計	1 (0)	0 (0)	11 (0)	12 (0)

原著

- 大井一浩, 井手健太郎, 山下耀子, 大矢明日香, 麩谷圭昭, 石宮舞, 小林泰, 定梶嶺, 野口夏代, 加藤広祿, 中村博幸, 川尻秀一 下顎前突症患者における周術期の閉塞性睡眠時無呼吸の評価とその予測因子, 石歯学報 第5号 2018.
- 麩谷圭昭, 大井一浩, 定梶嶺, 山下耀子, 井手健太郎, 大矢明日香, 石宮舞, 小林泰, 野口夏代, 加藤広祿, 中村博幸, 川尻秀一 ポリソムノグラフィーを用いた顎変形症患者の睡眠時非機能的咬筋活動の評価, 石歯学報 第5号 2018.
- 北原寛子, 加藤広祿, 小林一彦, 宮澤広樹, 小林久乃, 川尻秀一 重症型血友病Bの幼児に生じた上顎骨血友病性偽腫瘍の1例 日本口腔外科学会雑誌 66,572-576,2020.
- 伊藤達郎 中咽頭癌術後の構音, 摂食嚥下障害に対して全部床義歯による舌接触補助床を用いた症例 日補綴会誌 13: 170-173, 2021
- 伊藤達郎, 大津直史, 赤坂 司, 加藤広祿, 川尻

秀一 スラリー埋没加熱処理によるハイドロキシアパタイト薄膜形成がチタン表面における細胞接着挙動に及ぼす影響 口腔組織培養学会誌 30 (1): 1 - 7,2021

主催学会

- 第46回日本口腔外科学会中部支部学術集会 2021年10月30日 (大会長川尻秀一, 石川県文教会館)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	5 (1)	0 (0)	41 (13)	46 (14)
2019年	0 (0)	2 (0)	0 (0)	40 (12)	42 (12)
2020年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	11 (3)	12 (3)
2021年	0 (0)	2 (1)	0 (0)	19 (9)	21 (10)
計	0 (0)	10 (2)	0 (0)	111 (37)	121 (39)

共同研究

- 日本歯科大学歯学部生化学教室 今井一志教授 口腔癌の浸潤転移に関する分子機構
- 金沢大学大学院脳老化神経病態学 (神経内科学) 山田正仁教授 早期認知症と口腔機能の関わり
- 近畿大学生物理工学部 遺伝子工学科 森本康一教授 新規コラーゲンによる骨造成誘導
- University of Liverpool, Institute of Ageing and Chronic Disease George Bou-Gharios教授 活性

誘導型 DNA 組換え酵素を用いた関節症解析用トランスジェニックマウスの開発

- 国立長寿医療研究センター先端医療研究部 磯貝善蔵科長 歯髄再生過程での細胞外マトリックス構築変化
- 株式会社プロメディカル 強粘性喀痰除去用カテーテルの開発と実用化
- Stanford 大学睡眠・生体リズム研究所 西野精治教授 顎変形症患者の周術期における気道通気状態と睡眠呼吸障害の解明
- 鹿児島大学歯学部小児歯科 山崎要一教授 顎変形症患者の周術期における上気道通気状態シミュレーションによる気道通気状態の解析
- 北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔顎顔面外科学 鄭漢忠教授 顎変形症患者の周術期における気道通気状態と睡眠呼吸障害の解明 顎変形症における顎関節および咀嚼筋と咬合の安定性に関する研究
- 北海道大学大学院歯学研究科健康科学講座冠橋義歯学 山口泰彦教授 顎変形症患者の周術期における睡眠時の咀嚼筋活動の測定

科学研究費

2018 年

1. 北國がん基金 口腔扁平上皮癌の浸潤・転移機序の解明, 代表川尻秀一, 500 千円, 新規
2. 文部科学省, 課題解決型高度医療人材養成プログラム「健康長寿社会を担う歯科医学教育改革」, 申請校(岡山大)代表窪木拓男, 連携校(金沢大)代表中村博幸, 3000 千円, 継続
3. 基盤研究 (C), 口腔癌浸潤先端部微小環境での腫瘍免疫抑制機構の解明, 代表中村博幸, 1,820 千円, 継続
4. 石川県高度専門医療人材養成支援事業補助金 石川在宅摂食嚥下支援研究会の設立 代表中村博幸, 900 千円
5. 基盤研究 (C), 進行性下顎頭吸収の病態と発症原因の解明, 代表大井一浩, 4,290 千円, 新規
6. 基盤研究 (C), 小児 OSAS の新技術で構築された 3 次元睡眠呼吸モデルによる原因部位の特定, 代表岩崎智憲 (鹿児島大), 分担大井一浩, 2,990 千円, 継続
7. 基盤研究 (C), 口腔癌の高浸潤性獲得メカニズムと微小管の関連解析, 代表北原寛子, 1,430 千円, 継続
8. 研究活動スタート支援, MMPs を介したヒト頭頸部扁平上皮癌の微小環境における PD-L1 の調節機構, 代表宮澤真優子, 1,560 千円, 新規
9. 若手研究 (B), 顎関節症滑膜炎誘導機構の解明, 代表小林一彦, 2,080 千円, 新規
10. 若手研究 (B), 高転移性高浸潤性口腔癌の微小環境での腫瘍免疫調節機構の解明, 代表平井真理子, 2,080 千円, 新規
11. 国立大学法人金沢大学男女共同参画キャリアデザインラボラトリー女性研究者等研究支援制度, 口腔扁平上皮癌における腫瘍間質阻害薬の浸潤・転移抑制効果, 代表野口夏代, 400 千円, 新規

2019 年

1. 基盤研究 (B), 口腔扁平上皮細胞癌の浸潤・転移機序の解明ならびに浸潤・転移阻止実基盤研究 (C), 口腔癌の高浸潤性獲得メカニズムと微小管の関連解析, 代表北原寛子, 1,430 千円, 継続
2. 基盤研究 (C), 口腔癌浸潤先端部微小環境での腫瘍免疫抑制機構の解明, 代表中村博幸, 1,820 千円, 継続
3. 研究活動スタート支援, MMPs を介したヒト頭頸部扁平上皮癌の微小環境における PD-L1 の調節機構, 代表宮澤真優子, 1,560 千円, 継続
4. 若手研究, 顎関節症滑膜炎誘導機構の解明, 代表小林一彦, 2,080 千円, 継続
5. 若手研究, 高転移性高浸潤性口腔癌の微小環境での腫瘍免疫調節機構の解明, 代表平井真理子, 2,080 千円, 継続
6. 若手研究, 将来を予見する地域脳健診での認知症と口腔機能の関連解析, 代表石宮舞, 1,600 千円, 新規
7. 研究活動スタート支援, 再発転移性頭頸部扁平上皮癌の微小環境での免疫抑制機構の解明と制御, 代表小林泰, 1,100 千円, 新規
8. 基盤研究 (C), 進行性下顎頭吸収の病態と発症原因の解明, 代表大井一浩, 1,560 千円, 継続
9. 基盤研究 (C), 小児 OSAS の新技術で構築された 3 次元睡眠呼吸モデルによる原因部位の特定, 代表岩崎智憲 (鹿児島大), 分担大井一浩, 2,990 千円, 継続
10. The Great Britain SASAKAWA FOUNDATION: Chief; Bou-Garios George, Contribute; Kazuhiro Ooi, Hiroyuki Nakamura, Shuichi Kawashiri. Butterfield Awards for UK-Japan collaboration in medical research and public health practice. Novel therapeutic strategies of TMD by international investigator teams with UK/Japan £14,850, new.

2020 年

1. 基盤研究 (C); 口腔扁平上皮癌のエクソソームを介した腫瘍進展機序の解明. 代表: 加藤広祿, 1560 千円, 新規
2. 若手研究; 生体内での顎関節症滑膜炎誘導機構の解明. 代表: 小林一彦, 2,080 千円, 新規
3. 若手研究; 生体活性を付与したジルコニア開発による持続可能なインプラント治療確立への挑戦. 代表: 伊藤達郎, 2,470 千円, 新規
4. 若手研究; 高浸潤口腔癌微小環境での免疫寛容調節機構の解明. 代表: 平井真理子, 2,080 千円, 新規
5. 若手研究; 将来を予見する地域脳健診での認知症と口腔機能の関連解析. 代表: 石宮舞, 2,080 千円, 継続
6. 研究活動スタート支援; 再発転移性頭頸部扁平上皮癌の微小環境での免疫抑制機構の解明と制御. 代表: 小林泰, 1,100 千円, 継続
7. 基盤研究 (C); 進行性下顎頭吸収の病態と発症原因の解明. 代表: 大井一浩, 1,040 千円, 継続
8. 基盤研究 (C); CT 値から算出した気道周囲組織の物性値を用いた小児 OSA の原因部位の特定. 代表: 岩崎智憲 (鹿児島大), 分担: 大井一浩, 2,600 千円,

第2章 各研究分野別概要及び業績

新規

9. The Great Britain SASAKAWA FOUNDATION. Butterfield Awards for UK-Japan collaboration in medical research and public health practice ; Novel therapeutic strategies of TMD by international investigator teams with UK/Japan. Chief; Bou-Garios George, Contribute; Kazuhiro Ooi, Hiroyuki Nakamura, Shuichi Kawashiri. £14,850 継続

2021年

1. 基盤研究 (C) ; 口腔扁平上皮癌のエクソソームを介した腫瘍進展機序の解明. 代表: 加藤広祿, 1430千円, 継続
2. 若手研究 ; 生体活性を付与したジルコニア開発による持続可能なインプラント治療確立への挑戦. 代表: 伊藤達郎, 2,470千円, 継続
3. 基盤研究 (C) ; 口腔扁平上皮癌のエクソソームを介した腫瘍進展機序の解明. 代表: 加藤広祿, 分担: 川尻秀一, 1430千円, 継続
4. 基盤研究 (C) ; CT値から算出した気道周囲組織の物性値を用いた小児OSAの原因部位の特定. 代表: 岩崎智憲 (鹿児島大), 分担: 大井一浩, 2,600千円 継続
5. 基盤研究 (C) ; 改変型TIMP-3を用いた選択的軟骨破壊阻害による進行性下顎頭吸収の抑制 代表: 大井一浩 4030千円 新規
6. 基盤研究 (C) ; 線維芽増殖抑制薬による口腔癌の浸潤・転移抑制効果. 代表: 野口夏代, 1,560千円, 新規
7. 若手研究 ; 地域脳健診での認知症発症と口腔機能の関連解析. 代表: 石宮舞, 3,500千円, 新規
8. 基盤研究 (C) ; 線維芽増殖抑制薬による口腔癌の浸潤・転移抑制効果. 代表: 野口夏代, 分担: 川尻秀一, 1,560千円, 新規
9. 基盤研究 (B) ; 聴触覚融合データの幾何学的解析による骨切り手術支援システムの開発: 代表 東京工業大学工学院・准教授 中野寛 分担 大井一浩 14,950千円 新規
10. The Great Britain SASAKAWA FOUNDATION. Butterfield Awards for UK-Japan collaboration in medical research and public health practice ; Novel therapeutic strategies of TMD by international investigator teams with UK/Japan. Chief; Bou-Garios George, Contribute; Kazuhiro Ooi, Hiroyuki Nakamura, Shuichi Kawashiri. £14,850 継続

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

救急・災害医学

Emergency and Disaster Medicine

沿革 2000年に稲葉英夫教授を迎え金沢大学医学部救急医学講座として発足した。2001年に金沢大学大学院医学系研究科・循環医科学専攻・血液情報学・血液情報発信学となる。

2021年から、新たに岡島正樹教授が就任し、金沢大学医薬保健研究域医学系 救急・災害医学分野となった。

教育 1) 大学院博士課程

救命救急医学, 重症患者管理学を担当している。また, 年2回二次救命処置実習を開催している。医師以外の大学院生を多く受け入れているため, 24回/月の割合でセミナー, 論文・研究指導を行っている。

2) 大学院修士課程

生命倫理の講義を分担担当, 24回/月の割合で論文・研究指導を行っている。

3) 医学科

4年の救急・災害医学ならびに4年の関連分野における救急医学各論の講義を担当している。5年のコアローテーション実習では, 救急車同乗実習, 病院救急部実習等, 実践的な救急医学教育に取り組んでいる。また, 6年のインターンシップ実習では, 附属病院救急部で受け入れを行っている。

研究 1) 大学院博士課程

病院前救急医療システムにおける患者予後に関係する因子に関する研究, 通信指令員による口頭指導の効果に関する研究を行ってきた。

2) 大学院修士課程

病院前救急医療システムにおける患者予後に関係する因子に関する研究, 一般市民の心肺蘇生に対する意欲を高める教育手法に関する研究を行ってきた。

3) 診療科

院外心停止の治療レベルの決定のための研究を行っている。重症患者管理の質の向上のための臨床研究を行っている。また, 重症患者における自律神経機能や, AIを用いた遠隔バイタル測定の研究も行っている。

研究内容のキーワード：病院前救急医療システム, 心肺蘇生, 心拍変動, 画像伝送

診療 救命センター（救急部・集中治療部）において中心的役割を担っている。

教員リスト

教授：岡島 正樹
 准教授：後藤 由和
 助教：前田 哲生, 野田 透（救急部）

大学院学生数

医学博士課程：1名
 修士課程：1名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	10 (1)
2019年	5 (0)
2020年	5 (1)
2021年	7 (0)
計	27 (2)

1. Yamashita A, Maeda T, Inaba H, et al. Temporal variations in dispatcher-assisted and bystander-initiated resuscitation efforts. Am J Emerg Med. 2018 Dec;36(12):2203-2210.

2. Kurosaki H, Yamashita A, Inaba H, et al.

Assessing the efficacy of the new protocol for chest compressions before definitive cardiac arrest in emergency medical service-witnessed adult out-of-hospital cardiac arrests. *Resuscitation*. 2018 Sep;130:92-98.

3. Yamashita A, Maeda T, Inaba H, et al. Poor outcomes of out-of-hospital cardiac arrest at dinnertime in the elderly: Diurnal and seasonal variations. *Am J Emerg Med*. 2018 Sep;36(9):1555-1560.

4. Yamashita A, Maeda Inaba H, et al. The impact of prehospital assessment and EMS transport of acute aortic syndrome patients. *Am J Emerg Med*. 2018 Jul;36(7):1188-1194.

5. Funada A, Goto Y, Yamagishi M, et al. Effects of prehospital epinephrine administration on neurologically intact survival in bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrest patients with non-shockable rhythm depend on prehospital cardiopulmonary resuscitation duration required to hospital arrival. *Heart Vessels*. 2018;33:1525-1533.

6. Goto Y, Funada A, Goto Y. Relationship Between Emergency Medical Services Response Time and Bystander Intervention in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007568.

7. Funada A, Goto Y, Yamagishi M, et al. Duration of cardiopulmonary resuscitation in patients without prehospital return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: Results from a severity stratification analysis. *Resuscitation*. 2018;124:69-75.

8. Goto Y, Funada A, Goto Y. Conventional versus chest-compression-only cardiopulmonary resuscitation by bystanders for children with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018;122:126-134.

9. Goto Y (Editorial). Timing and sequence of advanced airway interventions in out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of Public Health and Emergency* 2018;2:6.

10. Goto Y, Funada A, Goto Yu. Reply to: Over time, differences in survival and favorable neurologic outcomes between conventional and compression-only cardiopulmonary resuscitation have been gradually reduced in pediatric out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;124:e9-e10.

11. Goto Y, Funada A, Goto Yu. Impact of prehospital physician-led cardiopulmonary resuscitation on neurologically intact survival after out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide population-based observational study. *Resuscitation* 2019;136:38-46.

12. Goto Y, Funada A, Maeda T, et al. Field termination-of-resuscitation rule for refractory out-of-hospital cardiac arrests in Japan. *J Cardiol* 2019;73:240-246.

13. Goto Y, Maeda T, Okada H, et al. Sex-specific

differences in survival after out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide, population-based observational study. *Crit Care* 2019; 23:263.

14. Akira Y, Hisanori K, Hideo I, et al. Association of school hours with outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in schoolchildren. *Heart Asia* 2019;11:e011236.

15. K Sato, M Okajima, T Taniguchi. Association of Persistent Intense Thirst With Delirium Among Critically Ill Patients: A Cross-sectional Study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2019;57(6):1114-1120

16. Goto Y (Editorial). To touch or not to touch for successful recognition of cardiac arrest. *Resuscitation* 2020;146:247-248.

17. Akira Y, Hisanori K, Hideo I, et al. Prehospital epinephrine as a potential factor associated with prehospital rearrest. *Prehosp Emerg Care* 2020;5:1-18.

18. Hisanori K, Kohei T, Hideo I, et al. Patient outcomes of school-age, out-of-hospital cardiac arrest in Japan: A nationwide study of schoolchildren as witnesses. *Acute Medicine & Surgery* 2020;7:607.

19. M Nakamura, M Okajima, T Taniguchi. Severe intoxication caused by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor overdose: a case report *BMC Pharmacology and Toxicology* 2020;21(1):5

20. M Okajima, Y Takahashi, T Kaji, et al. Nafamostat mesylate-induced hyperkalemia in critically ill patients with COVID-19: Four case reports. *World Journal of Clinical Cases*. 2020;8(21):5320-5325

21. Goto Y, Funada A, Maeda T, et al. Time boundaries of three-phase time-sensitive model for ventricular fibrillation cardiac arrest. *Resuscitation Plus* 2021;6:100095.

22. Goto Y, Funada A, Maeda T, Goto Yu. Temporal trends in neurologically intact survival after paediatric bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide population-based observational study. *Resuscitation Plus* 2021;6:100104.

23. Goto Y, Funada A, Maeda T, et al. Association of subsequent treated shockable rhythm with outcomes after paediatric out-of-hospital cardiac arrests: A nationwide, population-based observational study. *Resuscitation Plus* 2021;8:100181.

24. Goto Y, Funada A, Maeda T, et al. Dispatcher instructions for bystander cardiopulmonary resuscitation and neurologically intact survival after bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrests: A nationwide, population-based observational study. *Crit Care* 2021;25:408.

25. T Kitano, M Okajima, T Noda, et al. Suicidal attempt with caffeine overdose treated with dexmedetomidine: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2021;15:11

26. Yamagami K, Takamura M, Okajima M, et al. Early Detection of Exacerbation of the Severe

Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection using Fitbit (DEXTERITY Pilot Study): Research Square, 2021.

27. Ogawa-Ochiai K, Okajima M, Mori K, et al. Immunological and Preventive Effects of Hochuekkito

and Kakkonto Against Coronavirus Disease in Healthcare Workers: A Retrospective Observational Study. Front Pharmacol. 2021 Nov 18;12:766402. doi: 10.3389/fphar.2021.766402.

*

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	1	0	0	1
2019年	3	0	0	3
2020年	0	0	0	0
2021年	0	0	0	0
計	4	0	0	4

1. 岡島正樹, 谷口巧. パルスオキシメーター ME 機器からみた呼吸管理. Emergency Care 2018 新春増刊. 2018;396:16-21
2. 岡島正樹. 敗血症に対する β 遮断薬. ICU と CCU.2019;43(1):19-23
3. 北野鉄平, 岡島正樹, 谷口 巧. 心臓植込みデバイスに関する最近の話題. 日本集中治療医学会雑誌 26: 373-377, 2019.
4. 岡島正樹. 敗血症克服への道. 金沢大学十全医学会雑誌 128(3): 104-108, 2019.

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	12 (4)	0	2 (0)	14 (4)
2019年	0 (0)	8 (4)	0	8 (2)	16 (6)
2020年	0 (0)	10 (0)	0	1 (0)	11 (0)
2021年	0 (0)	7 (0)	0	2 (1)	9 (1)
計	0 (0)	37 (8)	0	13 (3)	50 (11)

科学研究費

文部科学省科学研究費

1. 課題番号：18K09999 基盤研究（C）代表：2018-2020
研究課題名：院外心停止に対する高齢化社会に適した現場蘇生中止基準の開発に関する研究
配分額 4,030 千円（直接経費：3,100 千円，間接経費：930 千円）
2. 課題番号：17K11568 基盤研究（C）代表：2017-2022
研究課題：「心停止後症候群モデルにおけるケミカルシャペロンの効果」
研究費：計 4,550 千円（直接経費：3,500 千円，間接経費：1,050 千円）

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

臨床薬理動態学（附属病院薬剤部）

Clinical Pharmacokinetics

沿革 昭和54年1月、薬剤部長の教授職化に伴い、薬学部併任であった山名月中教授が初代薬剤部長に就任、昭和57年より大学院医学研究科生理系専攻を担当する。昭和59年6月、第2代薬剤部長に市村藤雄教授が助教授より昇任された。平成3年から大学院薬学研究科製薬化学専攻（修士課程）を担当。さらに、市村教授は臨床薬剤師の養成教育の必要性を唱え、尽力の結果、平成8年、薬学研究科に医療薬学専攻が設置され、協力講座「臨床薬学講座」として参画。平成11年7月、第3代薬剤部長として宮本謙一教授が自然科学研究科（薬学部）から配置換えにより着任。平成13年、医学系研究科の部局化に伴い、循環医科学専攻に所属。平成18年、薬学教育6年制の発足に伴い平成23年3月には最後の医療薬学専攻学生を送り出す。同年4月より医学系研究科修士課程医科学専攻にも参画。平成26年5月に崔吉道教授が准教授から昇任し、併せて第4代薬剤部長に就任し、研究分野名を臨床薬理動態学とした。

教育 **大学院**：大学院医薬保健学総合研究科博士課程、修士課程の学生を受け入れ、教育研究を行っている。講座内での教育としては、週1回、最新の論文紹介を学生に課し、これに解説を加え、討論を行う形式で医薬品の適正使用と、薬剤学、薬物動態学、データサイエンスの理解を深めている。また、1ヵ月間の学生の研究成果を発表させ、討論することにより、データ解析力、表現力、ディベート力を養っている。さらに、年2回社会人大学院生を含めた全学生を対象に、発表会ならびに情報交換会を実施、多施設・多職間の交流を深めている。大学院課程には社会人学生、外国人学生を積極的に受け入れている。

医学類：3年生には「臨床薬理学」の講義の中で、医療安全、医療倫理、臨床薬理学、薬物相互作用と個別薬物療法の考え方、臨床研究法、治験、漢方医学を教えている。さらに、5年生に対して必須臨床実習（サブスペシャリティーローテーション）薬剤部臨床実習（5日間）を行っている。臨機応変のチーム医療が行えるよう、医薬品安全管理と薬剤師の職能を理解させている。また、処方構築法や個別薬物療法の理論、医療事故事故防止のためのリスクマネジメント、感染制御、保険薬局の役割などについて教えている。

薬学類：薬学系6年制（薬学類）の4年前期に「医薬品安全性学」を教授している。また、5年生全員および科目等履修生等の11週間の「病院実務実習I」を年間3期に分けて引き受けている。加えて、他大学学生も各期数名程度受け入れている。さらに、応用実習を希望する学生には、「病院実務実習II」として3ヶ月間、病棟薬剤師とマンツーマンでの病棟業務やチーム医療への参加型実習を行い、実践的に薬剤師職能を学ぶとともに臨床的な課題について調査し解決に向けて取り組ませている。

保健学類：看護学専攻の1年後期に「臨床薬学論」の講義を担当し、薬の作用と生体内運命、抗がん薬や感染症治療薬、中枢及び末梢神経作用薬など薬理学全般の基礎を教えている。

卒後人材育成：2017年4月より新入部員に対して概ね5年を目標に薬剤師の幅広い活動領域においてバランスが取れて優れている「金沢大学薬剤師スタンダード（KUPS）」の到達基準に乗っ取った人材育成システムを開始した。KUPSは、県内外から高い評価を受け渴望される優れた人材ブランドの基準であり、これらを基に、各職員がアドバイザーや上司と面談を行い、ライフワークバランスを確認し、希望に応じて専門薬剤師、認定薬剤師、学位取得等の支援を行うとともに、公私に渡る悩みごとの解決を図っている。また、研修の一環として機能の異なる施設間（中小病院、地域の保険薬局、PMDA、厚労省、他大学等）との人事交流も進めることで、病院機能の異なる各施設の状況を熟知し、互いの溝を埋め全体を俯瞰することができる人材を育成している。

研究 より安全で有効性の高い個別薬物療法の実現のために、製剤特性、病態、併用薬物、薬物トランスporterや代謝酵素など、治療効果と安全性に影響を及ぼす個人間および個人内の要因を解明するとともに、すべての世代の人々が安心してきて継続可能な医療体制における次世代の薬剤師ロールモデルを確立するために、基礎と臨床両面での研究とフィールドワークに取り組んでいる。特に、臨床での各種の

薬物療法中の副作用に注目し、集計、解析し、対策を立てながら患者に安心して治療が受けられるように取り組み、臨床研究を通して各種の専門薬剤師を育成につなげている。

- 1) **各種病態が薬物動態に与える影響**：肥満病態が経皮吸収製剤フェンタニルの経皮吸収増加に関連することをこれまでに報告してきた。その詳細なメカニズムを解明する目的で、炎症に着目し、関節炎モデル、糖尿病モデルを作成しフェンタニルの体内動態を検討している。
- 2) **各種栄養療法が薬物動態に与える影響**：食事摂取等に伴う腸内細菌叢の変動が薬物動態の変動因子であると仮説を立て、プレバイオティクス、プロバイオティクス処置モデルを作成し検証を行っている。経腸栄養剤投与時には、Bifidobacterium の大幅な減少ならびに、CYP1A 発現の有意な減少が認め、通常食と異なる経腸栄養剤などの栄養組成は、腸内細菌叢バランスを乱し薬物体内動態を変動させうることを示唆した。
- 3) **医薬品の体内動態変動に関する研究**：①抗 MRSA 治療薬バンコマイシンの個人内変動予測因子として、CRP の有用性を示した。②双極性障害におけるラモトリギンの有効血中濃度とその変動因子に関する研究を実施した。③経皮吸収製剤の個体差要因について、電子カルテの情報から解析した結果、肥満や糖尿病が関連因子として挙げられた。④腎機能の個人内変動予測因子としての高齢者総合的機能評価の有用性について検証した。
- 4) **医薬品の副作用に関する研究**：①切迫早産治療薬リトドリンと新生児低血糖症の関連について検証した結果、母体年齢とリトドリン投与中止後の時間がリスク因子として示された。②分子標的治療薬であるチロシンキナーゼ阻害剤の肝障害のリスク因子について検証した。
- 5) **医療リアルワールドデータを用いたデータサイエンス**：地域連携パスや内科・歯科レセプト、調剤レセプト、介護レセプトデータ等のリアルワールドデータを用い、薬剤師業務のエビデンス構築や薬学的介入の有用性について評価をしている。脳卒中後の病期横断的な施設間連携における薬学的介入の有用性について加賀脳卒中地域連携パスを検証していた。脳卒中の治療・リハビリを終え回復病棟を退院する際に3割の患者がおむつの状態で退院していることが明らかとなった。また病期に伴い変化する排尿障害症状に応じた排尿障害治療薬の変更が排尿自立の改善に関連していることが示唆された。他にも地域医療におけるかかりつけ薬剤師の有用性のエビデンスの構築や、QOL 向上のための薬剤指標の検証を実施している。

研究内容のキーワード：薬物体内動態、医薬品副作用、肥満、糖尿病、がん薬物療法、臨床薬理学、薬物動態学、データサイエンス

診療

薬剤部内での薬剤師の主な業務は、調剤、医薬品管理、医薬品情報提供 (DI)、副作用被害救済支援、製剤、薬物血中濃度モニタリング (TDM) であるが、それぞれの部署の専任者を可能な限り少なくして、病棟薬剤師が分担して担当している。また、外来化学療法室の設置により、薬剤師が常駐して抗がん剤の混合調製や患者への服薬指導などにあたっている。また、手術室においても薬剤師が駐在し、医薬品管理業務を実施している。本院は病棟薬剤業務実施加算算定施設であり、病棟薬剤師は、病棟での患者への服薬指導のみならず、医療従事者への迅速かつきめ細かな医薬品情報提供に加えて、医療安全、栄養サポートチーム (NST)、感染対策チーム (ICT)、緩和ケアチームなどにも積極的に参加して、安心・安全な薬物療法の遂行に加えて、後発医薬品を含めた適切な医薬品採用、管理によって病院経営などにも貢献している。また医薬品安全管理責任者 (薬剤部長) の元、病院全体 (外来、中央診療施設、病棟) において未承認等の医薬品への対応、医薬品の適正管理のための注意喚起や定期的な各部署の視察を実施している。さらに、先端医療開発センターでは、治験コーディネーターとして被験者の保護や各部署との連絡調整を行うことで、治験の円滑な推進に寄与するとともに、院内医師などによる自主臨床試験の計画・運営の支援を行っている。

*

教員リスト

教授：崔 吉道
 准教授：嶋田 努
 長瀬 克彦 (先端医療開発センター)
 特任助教：藤田 有美

大学院学生数

医学博士課程：14名
 修士課程：3名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	4 (2)
2019年	6 (4)
2020年	7 (3)
2021年	2 (1)
計	19 (10)

1) Hashimoto S, Honda K, Fujita K, et al. Effect of coadministration of rifampicin on the pharmacokinetics of linezolid: clinical and animal studies. *J Pharm Health Care Sci* 2018;4:27.

2) Hioki M, Shimada T, Yuan T, et al. Contribution of equilibrative nucleoside transporters 1 and 2 to gemcitabine uptake in pancreatic cancer cells. *Biopharm Drug Dispos* 2018; 39:256-64.

3) Kobayashi H, Suzuki R, Sato K, et al. Effect of *Kaempferia parviflora* extract on knee osteoarthritis. *J Nat Med* 2018;72:136-44.

4) Suga Y, Ikeda N, Maeda M, et al. Risk factors for oxaliplatin-induced vascular pain in patients with colorectal cancer and comparison of the efficacy of preventive methods. *J Pharm Health Care Sci* 2018;4:18.

5) Isobe A, Shimada T, Aburada M, et al. Hatano rats are a suitable metabolic syndrome model for studying feeding behavior, blood pressure levels, and percent body fat. *J Vet Med Sci* 2019;81:147-54.

6) Kawakami T, Nagase K, Yokoi Y, et al. Improvement of informed consent document management in clinical trials using an electronic medical record system. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2019;50:81-6.

7) Shimokawa S, Sakata A, Suga Y, et al. Incidence and risk factors of neonatal hypoglycemia after ritodrine therapy in premature labor: a retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci* 2019;5:7.

8) Shimura Y, Izumi K, Itai S, et al. Palonosetron on Days 1 and 5 Versus Granisetron Daily (Days 1-5) in Germ Cell Tumour Therapy. *In Vivo* 2019;33:643-7.

9) Staub Y, Yukio Suga Y, Ikawa Y, et al. Detailed assessment and risk factor analysis of corticosteroid-induced psychiatric disorders in pediatric, adolescent, and young adult patients undergoing induction or consolidation therapy for hematologic malignancy. *Oncol Pharm Pract* 2019.

10) Uda H, Suga Y, Toriba E, et al. Multiday corticosteroids in cancer chemotherapy delay the diagnosis of and antimicrobial administration for febrile neutropenia: a double-center retrospective study. *J Pharm Health Care Sci* 2019;5:3.

11) Ishizaki J, Nakano C, Kitagawa K, et al. A previously unknown drug-drug interaction is suspected in delayed elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Ann Pharmacother* 2020;54:29-35.

12) Kurokawa H, Kinari Y, Okudaira H, et al. Competitiveness and individual characteristics: a double-blind placebo-controlled study using oxytocin. *Sci Rep* 2020;10:11526.

13) Misaka K, Suga Y, Staub Y, et al. Risk Factors for Delayed Elimination of Methotrexate in Children, Adolescents and Young Adults With Osteosarcoma. *In Vivo* 2020 ;34:3459-65.

14) Nakagawa Y, Suzuki T, Suga Y, et al. Examination of Aggregate Formation upon Simultaneous Dissolution of Methacrylic Acid Copolymer LD Enteric Coating Agent, Pharmaceutical Additives, and Zwitterionic Ingredients. *Biol Pharm Bull* 2020;43:682-7.

15) Shimada T, Okano M, Yamada M, et al. Administration of erlotinib in apple juice overcomes decreased absorption in a rat model of gastric acid suppression. *Drug Metab Pharmacokinet* 2020;35:534-8.

16) Shimura Y, Suga Y, Itai S, et al. Comparison of Tolerability Between 2-Weekly and 3-Weekly Docetaxel Regimen in Castration-resistant Prostate Cancer. *Anticancer Res* 2020;40:4291-7.

17) Takahashi T, Hori K, Yoshida E, et al. The active ingredients in the anti-obesity drug *bofutsushosan* in high-fat-diet-fed obese mice. *Traditional & Kampo Medicine* 2020.

18) Kinari Y, Kurokawa H, Okudaira H, et al. Oxytocin-Trust Link in Oxytocin-Sensitive Participants and Those without Autistic Traits. *Frontiers in Neuroscience, section Neuroendocrine Science* 2021.

19) Isoda K, Nakade J, Suga Y, et al. Initial serum C-reactive protein level as a predictor of increasing serum vancomycin concentration during treatment. *TDM* 2021;43:652-6

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	2 (0)	0 (0)	3 (0)	5 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
2020年	1 (0)	0 (0)	3 (0)	4 (0)
2021年	2 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)
計	5 (0)	0 (0)	4 (0)	9 (0)

1)伊藤智代, 中出順也, 嶋田 努他. 進行肺癌患者に対する FOLFIRINOX 療法施工時におけるコリン様症状の発現状況とリスク因子の探索. *医療薬学* 2018;44:403-9.

2)山本奈歩, 堀 祐貴, 高廣理佳子他. アルブミン懸濁型パクリタキセル+ゲムシタビン療法における末梢神経障害のリスク因子に関する検討. *医療薬学* 2019;45:127-34.

- 3) 嶋田 努, 長田幸恵, 原 祐輔他。個別認証技術を用いた医療用麻薬フェンタニル注射液の院内個別管理. 医療薬学 2020;46:249-56.
- 4) 崔 吉道。毛髪用薬。今日の OTC 薬一解説と便覧一改訂 5 版 2021:408-17.
- 5) 菅 幸生, 崔 吉道。血栓塞栓症, 播種性血管内凝固症候群 治療薬の薬理と薬学管理上の注意点。病氣とくすり 2021 基礎と実践 薬局 2021;72:522-9.

主催学会

- 第 14 回日本在宅薬学会, 2021 年 7 月 (大会長, 崔吉道)

研究誌の発行

- 日本病院薬剤師会雑誌 (編集委員長, 崔 吉道)
- Journal of Pharmaceutical Sciences (Editorial Advisory Board (EAB) January 1, 2010-December 31, 2021, Yoshimichi Sai)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018 年	1 (0)	4 (0)	10 (0)	12 (0)	27 (0)
2019 年	0 (0)	0 (0)	17 (0)	12 (1)	29 (1)
2020 年	0 (0)	0 (0)	6 (0)	9 (3)	15 (3)
2021 年	0 (0)	0 (0)	15 (0)	25 (3)	40 (3)
計	1 (0)	4 (0)	48 (0)	58 (7)	111 (7)

共同研究

- シャチハタ株式会社 個別認証技術を活用した医薬品トレーサビリティの研究
- 株式会社島津製作所 LCMS 用 TDM 試薬キット (免疫抑制剤) の評価
- 株式会社カケハシ

科学研究費

- 2018 年度 科学研究費 学術研究助成基金助成金 若手研究 B 赤下 学 (代表) 「ケトン食による薬物動態変動に対する分子生物学的影響と薬物速度論的影響の解明」

- 2018 年度 科学研究費助成金 奨励研究 志村裕介 (代表) 「乳がん術前又は術後補助化学療法施行時のステロイド前投薬の骨代謝系への影響の検討」
- 2018 年度 科学研究費助成金 奨励研究 三坂 恒 (代表) 「帳票作成機能を有するレジメン管理システムの構築と有用性の評価」
- 2019-2022 年度 科学研究費助成 基盤研究 (C) 崔 吉道 (代表) 「加齢による薬物体内動態の個人間変動予測の新機軸」
- 2019 年度 科学研究費助成 奨励研究 志村裕介 (代表) 「乳がん術前又は術後補助化学療法施行時のステロイド前投薬の骨代謝系への影響の検討」
- 2020 年度 科学研究費助成 研究活動スタート支援 植田有美 (代表) 「リトドリンの胎盤透過性および胎児蓄積性と新生児低血糖症発症との因果関係解明」
- 2020-2022 年度 科学研究費助成 基盤研究 (C) 嶋田 努 (代表) 「病態背景が経皮吸収型製剤の経皮アベイラビリティにおよぼす影響」
- 2020 年度 科学研究費助成 奨励研究 下川頌子 (代表) 「耐糖能異常合併妊娠におけるインスリン治療後の新生児低血糖に関する検討」
- 2021 年度 科学研究費助成 奨励研究 中川祐紀子 (代表) 「クエン酸ナトリウムを含む薬剤および服薬支援製剤の腸溶性コーティングに与える影響」
- 2021 年度 科学研究費助成 奨励研究 スタッフ由紀子 (代表) 「頭頸部癌の免疫チェックポイント阻害療法におけるサルコペニアの臨床的意義の解明」

その他

- 2018 年度 中富健康科学振興財団 研究助成金 嶋田 努 (代表) 「皮膚中 CYP3A が経皮吸収製剤の体内動態および個体差におよぼす影響」
- 2018 年度 公益財団法人薬学研究奨励財団 研究助成金 赤下 学 (代表) 「多価不飽和脂肪酸に着目したケトン食療法 (低糖質・超高脂質食) 時における薬物動態変動要因の解明と至適投与方法の開発」
- 2020 年度 公益財団法人がんの子供を守る会治療研究助成 スタッフ由紀子 (代表)

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

医療経営学（附属病院経営企画部）

Healthcare Management and Medical Informatics

沿革

1986年5月附属病院に医療情報部が院内措置により設置され、1992年4月に文部省訓令施設化され予算措置された。2008年金沢大学大学院医学系研究科に協力講座として循環医科学専攻・医療経営学が設置された。2010年2月組織改組に伴い、教員の所属が附属病院医療情報部から附属病院経営企画部に変更された。病院業務は、教授1名 特任助教（第2種）2名の体制で業務を行っている。

大学院の改組にともない、医療経営学講座は医薬保健総合研究科社会環境医学領域に属し、教育・研究は教授1名体制（特任助教は、学類講義を一部分担）で担当している。

教育

医学博士課程：2008年に、医学系研究科博士課程に医療経営学講座を協力講座として設置した。2010年度より学生を受け入れている。

修士課程：当分野の教員の専門領域（健診の経済的評価）の講義を担当している。

医学類：3年次および6年次で当分野の教員の専門領域（医療法制・医療倫理・診療報酬など医療制度・医療情報学・疾病分類等）の講義を担当している。

薬学類：医薬品情報学、生命医療倫理の講義を担当している。

保健学類：病院情報システム利用オリエンテーションを実施している。

研究

医療経営としては、受療行動、医療における人的資源の医療サービスに与える影響について研究を行っている。法務領域としては、医療過誤訴訟およびこれに関連する法的課題に関する研究を、また情報管理領域としては情報通信技術の医療および教育への応用、医療情報システムにおける診療判断支援機能の構築、文献情報データの利活用、情報生物学手法および関連する基礎的研究を行っている。

研究内容のキーワード：医療経営、人的資源、受療行動、医療紛争、情報科学、呼吸器内科学

診療

附属病院の経営に対して、各教員は医療経営、法務、情報技術領域の内部コンサルタントとして支援をおこなうと共に、病歴管理および病院情報システムの企画・管理を行っている。

教員リスト

教授：長瀬 啓介
特任助教：山岡 紳介
特任助教：谷本 舞

大学院学生数

医学博士課程：1名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2019年	1 (1)
2020年	1 (1)
2021年	2 (1)
計	4 (0)

1) Nguyen TL, Nagase K; The influence of total quality management on customer satisfaction.

International Journal of Healthcare Management 2019 12(4):277-285

2) Nguyen TL, Nagase K; Total quality management: a mediating factor in the relationship between customer expectations and satisfaction. 2020 International Journal of Management and Marketing Research 13(1):1-13

3) Ishioka R, Higashiyama J, Suzuki Y, Nagase K; Transmit power measurement results of configured-maximum-transmit-power-controlled mobile phones in hospital 2021 IEICE Communications Express 10(8):576-581

4) Nguyen T, Nagase K; Patient satisfaction and loyalty to the healthcare organization. 2021 International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing. 15(4):496-515

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2019年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
計	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)

- 長瀬啓介. 医療テレメータの混信妨害範囲推定に基づく調整団体の設立 長瀬啓介 2019 医療情報学連合大会論文集 39:438-443
- 長瀬啓介, 山岡紳介. 院内携帯電話屋内基地局による携帯電話出力抑制 2021 医療情報学 41(1):13-16

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2019年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	2 (0)	1 (0)	3 (0)
計	0 (0)	0 (0)	3 (0)	4 (0)	7 (0)

共同研究

- （株）NTT ドコモ 医用電気機器の電磁干渉調査
- （株）NTT ドコモ 医用電気機器の5Gを含む電磁障害調査法及び調査
- （株）NTT ドコモ 実サービスを想定した5G電波による医用電気機器の電磁障害調査

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

臨床開発システム構築学

Clinical Development

沿革 臨床開発部とは、2014年11月に病院総合診療部を改組して、全国の大学病院に先駆けて誕生した新たな分野です。

教育 医師主導治験・先進医療・特定臨床研究などの研究管理（スタディマネジメント）に関して教育するために、下記の課程を開講している。

医学博士課程 医学専攻 臨床開発システム構築学

修士課程 医科学専攻 臨床開発システム構築学

研究 病院先端医療開発センターと緊密に連携して、金沢・北陸発の新規医療技術開発と標準医療化を推進している。また研究倫理の観点から「臨床研究法」（2018年4月施行）や「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（2021年6月施行）について、法施行前から実施中の特定臨床研究の調査や中央一括倫理審査のガイドライン作成を通じて情報収集と議論を深め、必要な政策提言を行った。

研究内容のキーワード：研究倫理，健康被害補償，スタディマネジメント

教員リスト

教授（部長）：村山 敏典

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	1 (0)
2019年	4 (0)
2020年	5 (1)
2021年	3 (0)
計	13 (1)

Araki R, Murayama T, Kinuya S, et al. Feasibility of High-dose Iodine-131-metaiodobenzylguanidine Therapy for High-risk Neuroblastoma preceding myeloablative chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation: a study protocol. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 6: 161-166, 2018. DOI: 10.22038/aojnmb.2018.29845.1203

Takeuchi A, Murayama T, Tsuchiya H, et al. Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors: a study protocol. *BMC Musculoskelet Disord* 20: 68, 2019. DOI: 10.1186/s12891-019-2453-z

Sakai Y, Murayama T, Kaneko S, et al.; Hokuriku Liver Study Group. Development of novel diagnostic system for pancreas cancer including early stages measuring mRNA of whole blood cells. *Cancer Sci*

110: 1364-1368, 2019. DOI: 10.1111/cas.13971

Kawakami T, Nagase K, Murayama T, et al. Improvement of informed consent document management in clinical trials using an electronic medical record system. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 50: 81-86, 2019. DOI: 10.3999/jscpt.50.81

Wakabayashi H, Murayama T, Kinuya S, et al. A phase I clinical trial for [131I]meta-iodobenzylguanidine therapy in patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma. *Sci Rep* 9: 7625, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-43880-6

Hatta T, Murayama T, Yokode M, et al. Crossover mixed analysis in a convergent mixed methods design used to investigate clinical dialogues about cancer treatment in the Japanese context. *J Mixed Methods Res* 14: 84-109, 2020. DOI: 10.1177/1558689818792793

Nomura A, Murayama T, Kaneko S, et al. Protocol for an adjuvant alpha-fetoprotein-derived peptide after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Safety study. *JMIR Res Protoc* 9: e17082, 2020. DOI: 10.2196/17082

Sakai Y, Murayama T, Kaneko S, et al. Regenerative therapy for liver cirrhosis based on intrahepatic arterial infusion of autologous subcutaneous adipose tissue-derived regenerative

(stem) cells: Protocol for a confirmatory multicenter uncontrolled clinical trial. JMIR Res Protoc 9: e17904, 2020. DOI: 10.2196/17904.

Ogawa-Ochiai K, Murayama T, Ishikawa H, et al. Study Protocol for daiobotanpito combined with antibiotic therapy for treatment of acute diverticulitis: a study protocol for a randomized controlled trial. Trials 21: 531, 2020. DOI: 10.1186/s13063-020-04370-7

Gondoh-Noda Y, Murayama T, Yonededa T, et al. Feasibility of a novel mobile C-reactive protein testing device using gold-linked electrochemical immunoassay: clinical performance study. JMIR Mhealth and Uhealth 8: e18782, 2020. DOI: 10.2196/18782

Takeuchi S, Murayama T, Yano S, et al. Phase 1/2 study of alectinib in RET-rearranged previously-treated non-small cell lung cancer (ALL-RET) Transl Lung Cancer Res 10: 314-325, 2021. DOI: 10.21037/tlcr-20-549

Iijima Y, Takano T, Murayama T. The status of central ethical reviewing and challenges regarding its introduction to non-interventional studies in Japan Nagoya J Med Sci 83: 299-309, 2021. DOI: 10.18999/nagjms.83.2.299

Yamashita Tar, Murayama T, Kaneko S, et al. Serum laminin γ 2 monomer as a novel diagnostic and predictive biomarker for hepatocellular carcinoma. Hepatology 74: 760-775, 2021. DOI: 10.1002/hep.31758

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	0 (0)	0 (0)	5 (0)	5 (0)

原著

栗原千絵子, 小池竜司, 岡田潔, 鈴木千恵子, 星 順子, 佐藤弥生, 村山敏典, 山本 学, 渡邊裕司
医薬品・医療機器・再生医療等製品の企業主導・医師主導治験における被験者健康被害補償：共通点・相違点と医法研ガイドライン適用性
臨床評価 46: 335-383, 2018.

村山敏典

令和の臨床研究中核病院を目指して
金沢大学十全医学会雑誌 128: 1, 2019.

堀川尚嗣, 杉本修治, 家市佳澄, 三宅泰子, 村山敏典
金沢大学附属病院の事例 臨床研究法に対応した研究計画書雛形とチェックリスト
薬理と治療 47(Suppl.2): s166-s173, 2019.

村山敏典

臨床研究に関連する健康被害の補償と臨床研究保険
整形外科 71: 711-715, 2020.

川上貴裕, 堀川尚嗣, 長瀬克彦, 崔 吉道, 村山敏典
ルーブリックを活用した ARO モニターの育成
薬理と治療 48(Suppl.2): s128-s131, 2020.

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
2019年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	2 (0)	3 (0)
2020年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)	2 (0)
2021年	0 (0)	1 (0)	1 (0)	3 (0)	5 (0)
計	0 (0)	4 (0)	1 (0)	6 (0)	11 (0)

科学研究費

村山敏典

平成 29 ~ 31 年度 AMED 再生医療実用化研究事業
企業の協力を得ながらプロトコルを組む医師主導治験「医師主導治験による肝硬変に対する自己皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞を用いる治療開発」（研究代表者 金子周一 総額直接経費 97,692 千円）研究開発分担者（研究代表者一括計上）

村山敏典

平成 30 年度 AMED 医療研究開発推進事業補助金
中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会基盤整備事業 非介入研究におけるセントラル倫理委員会への基盤整備（研究代表機関 東北大学 総額直接経費 33,900 千円）補助事業担当者 分担直接経費 2,000 千円

村山敏典

平成 30 年度 AMED 医療研究開発推進事業費補助金
中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会基盤整備事業 法施行前より実施中の特定臨床研究に関する調査（研究代表機関 東北大学）補助事業担当者 分担直接経費 4,545 千円

村山敏典

平成 30 ~ 令和 2 年度 AMED 革新的がん医療実用化研究事業「RET 肺がんに対するアレクチニブの医師

第2章 各研究分野別概要及び業績

主導治験と耐性機構解析」(研究代表者 矢野聖二
総額直接経費 137,942 千円) 研究分担者 分担直接経
費 1,200 千円

村山敏典

平成 31 ~ 令和 3 年度 科学研究費補助金 基盤研究
(B) 高リスク化学療法不応性神経芽腫に対する新規
治療戦略の開発 (研究代表者 絹谷清剛 総額直接経
費 13,300 千円) 研究分担者 分担直接経費 150 千円

村山敏典

平成 31 ~ 令和 3 年度 AMED 次世代治療・診断実現
のための創薬基盤技術開発事業「新たな肝がん高危険
群患者層別化マーカーの開発実用化研究」(研究代表
者 金子周一 総額直接経費 461,538 千円) 研究分担
者 研究代表者一括計上

村山敏典

令和元年度 AMED 中央 IRB 促進事業「非介入研究
ガイドラインの普及を目指した検証と中央 IRB の基
盤整備および運用に関する研究」(事業代表者 高野
忠夫 総額直接経費 25,000 千円) 事業分担者 分担
直接経費 1,000 千円

村山敏典

令和 2 ~ 3 年度 AMED 臨床研究・治験推進研究事
業「びまん型腱滑膜巨細胞腫(色素性絨毛結節性滑膜
炎)及び根治切除不能な限局型腱滑膜巨細胞腫(腱鞘
巨細胞腫)患者に対するザルトプロフェンのプラセボ
対照ランダム化二重盲検比較試験(多施設共同医師主
導治験)」(研究開発代表者 土屋弘行 総額直接経費
48,000 千円) 研究開発分担者 分担直接経費 450 千円

村山敏典

令和 2 ~ 4 年度 厚生労働科学研究費補助金 循環器
疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「オンラ
イン特定保健指導・オンライン診療における PHR 活
用による行動変容に関する研究」(研究代表者 米田
隆 総額直接経費 34,614 千円) 研究分担者 分担
直接経費 700 千円

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

疾患モデル学

Animal Disease Model

沿革

1976年、金沢大学医学部附属動物実験施設として設置される。1998年、金沢大学大学院医学研究科・分子情報医学独立専攻の動物実験学協力講座となる。2001年、金沢大学大学院医学系研究科・脳医科学専攻・遺伝子改変動物学講座・遺伝子改変動物学研究分野（協力講座）となる。2002年、医学系研究科附属動物実験施設に移行する。2003年、学際科学実験センター・遺伝子改変動物分野（実験動物研究施設）となるが、医学系研究科（現在は医薬保健学総合研究科）には協力講座として残る。2021年4月、疾患モデル総合研究センター・疾患モデル分野（実験動物研究施設）となり、引き続き医薬保健学総合研究科には協力講座として在籍している。

教育

医学博士課程: 博士課程共通科目として「生命工学トレーニングコース/発生工学・基礎技術コース」を3日間の集中講義・実習として開講している。初期総合カリキュラムのうち、「学際センターセミナー」(2単位)の講義をしている。また、「Up-to-date セミナー」(0.2単位/回)として、外部講師によるセミナーを不定期に開催している。

修士課程: 「動物実験学演習」(2単位)を担当している。

医学類: 2年生の「動物実験と再生医学」(1単位)を分担している。3年生の「基礎研究室配属」(9単位)を担当し、学類生の実験を指導している。

研究

遺伝子改変動物分野では、発生工学的手法とゲノム編集技術(CRISPR/Cas9)を用いて新規遺伝子改変マウスを作出するとともに、既出の遺伝子改変マウスを利用し、遺伝子の生体内での機能の解明及びヒト疾患モデルマウスの開発を行っている。

1) モデルマウスを用いた子宮体癌発症機構の解析

子宮体癌は日本において近年その発症率・死亡率が年々増加しており、その発症・進展機序の体系的理解と治療法の開発が求められている。子宮体癌は大きく2つのType, Type1(類内膜腺癌)とType2(漿液性腺癌や明細胞腺癌)に分類される。Type1子宮体癌はホルモン依存性と考えられ、エストロゲン作用の増加がその発症・進行に関わっていると推察されており、低エストロゲン状態では子宮体癌の抑制に有利とされてきた。しかしながら、実際には多くの類内膜腺癌はエストロゲンの血中濃度が低下した非活動期である閉経後の高齢者に発症する。Type2に属するものは数%であり、ホルモン非依存性であると考えられているが、やはり閉経後の高齢者に好発する。しかしながら現在のところ子宮内膜の活動低下期に体癌が発症する機序については明確な説明が示されていない。そこで当研究室では、多くのヒト子宮体癌でみられるPTEN遺伝子変異に注目して独自に作出した、子宮体癌を自然発症するPtenが子宮全体で欠損しているマウス、子宮体癌の前駆体である過形成のみを自然発症するPtenが子宮上皮のみで欠損しているマウス、病変部が観察されないPtenが子宮間質と筋層でのみ欠損している3種類のマウスを用いて、閉経後に子宮体癌が好発する分子機構の探索を行っている。

2) モデルマウスを用いた妊娠に必要な分子機構の解明

正常な妊娠の誘導と維持はダイナミックな分子機構をもつ多様な過程により制御されている。当研究室では、遺伝子改変マウスを用いて、妊娠維持に必要な分子機構の解析を行っている。近年では、シフトワークや不摂生などで睡眠や食事を取るタイミングなどが乱れた場合には中枢時計と末梢時計が脱同調し、その結果、排卵障害・着床障害・不育症が増加すると報告されていることに注目して、時計遺伝子を子宮特異的に欠損したマウスなどを用いて妊娠維持との関連を研究している。

研究内容のキーワード：ヒト疾患モデルマウス，子宮体癌，妊娠，遺伝子改変マウス

教員リスト

教授：大黒多希子
 准教授：橋本 憲佳
 助教：神村 栄吉， Mohammad Mahadi Hasan

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	4 (0)
2019年	5 (0)
2020年	5 (0)
2021年	4 (0)
計	18 (0)

1) Liang X, Daikoku T, Terakawa J, et al. The uterine epithelial loss of Pten is inefficient to induce endometrial cancer with intact stromal Pten. *PLoS Genet* 2018;14: e1007630.

2) Yoshihara T, Satake H, Nishie T, et al. Lactosylceramide synthases encoded by B4galt5 and 6 genes are pivotal for neuronal generation and myelin formation in mice. *PLoS Genet* 2018; 14:e1007545.

3) Fujiwara H, Matsumoto H, Sato Y, et al. Factors regulating human extravillous trophoblast invasion: Chemokine-peptidase and CD9-integrin systems. *Curr Pharm Biotechnol* 2018;19:764-770.

4) Fujiwara T, Nakata R, Ono M, et al. Time restriction of food intake during the circadian cycle is a possible regulator of reproductive function in postadolescent female rats. *Curr Dev Nutr* 2018;3:nzy093.

5) Ichinose W, Cherepanov SM, Shabalova AA, et al. Development of a highly potent analogue and a long-acting analogue of oxytocin for the treatment of social impairment-like behaviors. *J Med Chem* 2019;62:3297-3310.

6) Takagaki S, Yamashita R, Hashimoto N, et al. Galactosyl carbohydrate residues on hematopoietic stem/progenitor cells are essential for homing and engraftment to the bone marrow. *Sci Rep* 2019;9:7133.

7) Matsuoka A, Mizumoto Y, Ono M, et al. Novel strategy of ovarian cancer implantation: pre-invasive growth of fibrin-anchored cells with neovascularization. *Cancer Sci* 2019;110:2658-2666.

8) Kofuji S, Hirayama A, Eberhardt AO, et al. IMP dehydrogenase-2 drives aberrant nucleolar activity and promotes tumorigenesis in glioblastoma. *Nat Cell Biol* 2019;21:1003-1014.

9) Nakamura M, Obata T, Daikoku T, et al. The association and significance of p53 in gynecologic cancers: the potential of targeted therapy. *Int J Mol Sci* 2019;20:5482.

10) Fujiwara H, Ono M, Sato Y, et al. Promoting roles of embryonic signals in embryo implantation and placentation in cooperation with endocrine and immune systems. *Int J Mol Sci* 2020;21:1885.

11) Fujiwara T, Ono M, Mieda M, et al. Adolescent dietary habit-induced obstetric and gynecologic disease (ADHOGD) as a new hypothesis-possible involvement of clock system. *Nutrients* 2020 ;12 :1294.

12) Nakata H, Terakawa J, Horike SI, et al. The lack of terminal tubule cells in the submandibular gland of mice deficient in submandibular gland protein C. *Cell Tissue Res* 2020;381:229-237.

13) Nakayama M, Ono M, Iizuka T, et al. Hypertensive disorders of pregnancy are associated with dysmenorrhea in early adulthood: A cohort study. *J Obstet Gynaecol Res* 2020;46:2292-2297.

14) Kiyokawa E, Shoji H, Daikoku T. The suppression of DOCK family members by their specific inhibitors induces the cell fusion of human trophoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;529:1173-1179.

15) Kayahashi K, Mizumoto Y, Matsuoka A, et al. Mucinous, endometrioid, and serous ovarian cancers with peritoneal dissemination are potent candidates for P-cadherin targeted therapy: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2021;21:32.

16) Hasan N, Nagata N, Morishige JI, et al. Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant thermogenesis impairment in mice. *Mol Metab* 2021;49:101202.

17) Hosono T, Ono M, Daikoku T, et al. Time-restricted feeding regulates circadian rhythm of murine uterine clock. *Curr Dev Nutr* 2021;5:nzab064.

18) Lee J, Chen X, Wang Y, et al. A novel oral inhibitor for one-carbon metabolism and checkpoint kinase 1 inhibitor as a rational combination treatment for breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;584:7-14.

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	2 (0)	3 (0)
2019年	0 (0)	2 (0)	1 (0)	3 (0)	6 (0)
2020年	0 (0)	1 (0)	1 (0)	8 (0)	10 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
計	0 (0)	3 (0)	3 (0)	15 (0)	21 (0)

共同研究

- 金沢大学 藤原浩 マウスモデルを用いた女性生殖器がんの解析
- 京都大学 堀江昭史 マウスモデルを用いた子宮機能の解析
- 東京医科大学 黒澤裕子 マウスモデルを用いた注意欠陥多動性障害の解析
- University of Cincinnati Atsuo Sasaki 子宮体癌・卵巣癌における GTP 代謝
- 遺伝子改変マウス作製 57 系統
- その他多数

科学研究費

- 2015-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大黒多希子 (研究分担者), 注意欠陥多動性障害はどのように発症するのか: クレアチンを標的とした機序の検討
- 2016-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 大黒多希子 (研究代表者), 子宮選択的 Pten 変異による体癌自然発症マウスを用いた憎悪因子と作用機序の解析
- 2016-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大黒多希子 (研究分担者), 卵管上皮に対する月経と排卵に伴う液性因子の発がん誘導作用の解析
- 2016-2018年 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 寺川純平 (研究代表者), 新規遺伝子編集技術を用いた子宮体癌自然発症モデルの作製と癌発症機序の解明
- 2017-2018年 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 大黒多希子 (研究分担者), 初期ヒト絨毛間質由来の胎児体内循環幹細胞と機能解析
- 2017-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 寺川純平 (研究分担者), 子宮選択的 Pten 変異による体癌自然発症マウスを用いた憎悪因子と作用機序の解析
- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 大黒多希子 (研究分担者), 免疫系を介した胚着床

- 誘導機構の解明-胚シグナルの同定と機能解析-
- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大黒多希子 (研究分担者), 乳癌患者におけるタモキシフェン投与の子宮内膜着床能に及ぼす影響と作用機序の解析
- 2017-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大黒多希子 (研究分担者), ヒト胚着床に関わる versican の機能解析
- 2017-2021年 AMED 成育疾患克服等総合研究事業 (委託事業) 大黒多希子 (研究分担者), 胚シグナルによる免疫寛容誘導機構に基づく胎児・胎盤循環幹細胞の解析
- 2017-2021年 AMED 次世代がん医療創生研究事業 大黒多希子 (研究分担者) 絨毛性希少がん胎盤部トロホプラスト腫瘍 (PSTT) の有効な診断及び治療法の開発
- 2018-2019年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 大黒多希子 (研究代表者), 新たな子宮肉腫マウスモデルを用いた肉腫化抑制因子の同定と新規分子標的治療への応用
- 2018-2019年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 大黒多希子 (研究分担者), 代謝酵素ゲノム編集による食道扁平上皮の易発がん状態誘発の試み
- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 橋本憲佳 (研究代表者), 胚移植レシピエントのための新規アルビノ近交系マウスの開発
- 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大黒多希子 (研究分担者), 凝固系をターゲットとした卵巣癌腹膜播種機序の解明と治療戦略に関する基礎的研究
- 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大黒多希子 (研究分担者), 概日リズムによる子宮収縮制御機構に着目した産婦人科疾患予防法の探索
- 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 大黒多希子 (研究分担者), 摂食リズムの非同期による時計遺伝子の記憶が誘発する女性生殖機能異常の総合的解析
- 2019-2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 大黒多希子 (研究分担者), 生後早期の母子関係を評価する新規バイオマーカーの開発-発達障害回避を目指して-
- 2019-2022年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 大黒多希子 (研究分担者), 脳萎縮抑制を介した抗老化/神経変性疾患治療の新たな試み: クレアチン誘導体を用いて
- 2020-2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 大黒多希子 (研究代表者), がん自然発症マウスを用いた抹消概日リズム異常によるがん発生・進展誘導機構の解析
- 2020-2022年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 大黒多希子 (研究代表者), 子宮がん自然発症マウスモデルを用いたがん発生を制御する上皮・間質の相互応答の解明
- 2020-2022年 AMED 革新的がん医療実用化研究事業 大黒多希子 (研究代表者), 閉経後ホルモン依存性子宮体癌の発症・進展の新たな分子機構-男性ホルモン作用の解析と臨床応用-

第2章 各研究分野別概要及び業績

- 2020-2022年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大黒多希子 (研究分担者), 乳癌患者におけるタモキシフェンによる子宮内膜器質性変化の解析と妊孕性に及ぼす影響
- 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大黒多希子 (研究分担者), 子宮体部漿液性癌の治療抵抗性を克服する腫瘍-宿主統合的治療法の探索
- 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大黒多希子 (研究分担者), 栄養膜細胞特異抗原を用いた抹消血循環腫瘍細胞の検出と新規転移抑制治療法の開発
- 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大黒多希子 (研究分担者), タモキシフェンがもたらす子宮内膜の特徴的細胞変化の分子基盤と薬物有害反応への関与
- 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 大黒多希子 (研究分担者), 末梢体内時計障害の本態の解明と治療基盤の確立
- 2021-2023年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 大黒多希子 (研究分担者), 健康寿命延伸のための新たな試み: クレアチンの生体機能に着目して
- 2021-2024年 科学研究費補助金 基盤研究 (A) 大黒多希子 (研究分担者), 新規胚シグナル Laeverin の幹細胞と免疫システムに対する作用の解明と臨床応用
- 2021-2024年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (開拓) 大黒多希子 (研究分担者), 思春期の欠食とダイエットで性差をもって“リプログラミング”される食欲と代謝効率

その他

- 出願番号: 特願 2019-078850
発明者: 藤原浩, 水本泰成, 松岡歩, 大黒多希子
発明の名称: 卵巣癌の検出方法及び卵巣癌治療剤
- 出願番号: 特願 2020-137005
発明者: 藤原浩, 安藤仁, 小野政徳, 大黒多希子, 藤原智子
発明の名称: 子宮特異的 Bmal1 欠損モデル動物
- 出願番号: 特願 2020-136995
発明者: 藤原浩, 大黒多希子, 中村充宏, 水本泰成, 小幡武司
発明の名称: 子宮内膜癌の発症の予測方法

医薬保健学総合研究科医学専攻・医科学専攻

トレーサー情報解析学（アイソトープ総合研究施設）

Bioactive Tracer Kinetics Science

沿革

当施設は1980年にアイソトープ総合センターとして、放射性同位元素（RI）の教育研究の推進を目的とした学内共同教育研究施設として設置された。2003年に学際科学実験センター・トレーサー情報解析分野（アイソトープ総合研究施設）となり、2021年4月から疾患モデル総合研究センター・疾患解析プローブ・ケミカル分野となった。教員は5大学連合大学院小児発達学研究所（博士課程）及び医薬保健学総合研究科医科学専攻（修士課程）に所属している。分野長の柴和弘教授が2022年3月に定年退職された。

教育

連合大学院小児発達学研究所（博士課程）の「行動情動神経科学Ⅰ及びⅡ」（2単位）の講義を主任担当し、「基礎神経科学」（2単位）及び、「機能画像解析学Ⅰ」（2単位）を分担担当している。また、医薬保健学総合研究科医科学専攻（修士課程）：「実験動物学演習」（2単位）の講義を分担担当している。博士課程共通科目の初期総合プログラムとして「生命工学トレーニングコース／生命科学・RI利用技術基礎コース」を集中講義・実習として開講している。

研究

現代は超高齢化社会かつ、高度なストレス社会となり、アルツハイマー病を含む認知症や成人だけでなく子どもも含めたところの病気などの脳高次機能に関連した様々な疾患が増加している。トレーサー情報解析分野では人の一生の間に起こりうる疾患、すなわち、アルツハイマー病や広汎性発達障害（自閉症スペクトラム等）、ストレスが関係している可能性の高い精神機能疾患（うつ病、パニック障害、PTSD等）などの脳高次機能疾患のメカニズムに基づいた神経機能変化を可視化することにより、それらの早期診断法や重症度診断さらに、治療効果判定法の確立を目指した研究を行っている。また、がんの早期診断、治療効果判定及び放射線内用療法用の放射性薬剤開発も行っている。

1. アルツハイマー病の早期診断を目指した脳神経機能変化の可視化研究

コリン作動性神経系は記憶・学習等に深く関係しており、アルツハイマー病を含む認知症で、顕著な変化が見られる神経系である。特に、シナプス前部に存在する小胞膜上アセチルコリントランスポーター（VACHT）はアルツハイマー病の早期から変化が生じる部位とされている。これらの部位に特異的に結合する新規化合物を見つけ、短寿命シングルフォトン核種（ ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）やポジトロン核種（ ^{11}C , ^{18}F ）で標識することができれば、それらの部位の神経機能変化を鋭敏に捕らえることができるアルツハイマー病の早期画像診断薬の開発が可能となる。そこで、VACHTに特異的に結合する優れた放射性核種標識薬剤の開発を目指し研究を行っている。

これまでに、SPECT用の放射性分子プローブとして放射性ヨウ素標識(-)- ^{123}I]OIV、(-)- ^{123}I]OIDVやPET用の放射性分子プローブとして(-)- ^{11}C]OMV、(-)- ^{11}C]OMDVを開発し、モデル動物を使ってその有用性を報告している。現在、臨床応用を目指すために、in vivoでの脳内集積性及び選択的VACHT親和性のさらなる向上を目指し、新規VACHTイメージング剤の開発研究を行っている。

2. ストレス性疾患の客観的な早期診断を目指した脳神経機能変化の可視化研究

1990年代に発見されたシグマ-1（ σ -1）受容体は記憶・学習だけでなくストレスにも深く関係しており、抗不安作用、ストレス緩解及び神経保護作用があるとされている。ストレス負荷マウスを用いて、脳内の σ -1受容体の変化をin vitro実験により調べたところ、ストレスモデルマウスにおいて脳内 σ -1受容体密度が高くなることがわかった。我々はアセチルコリントランスポーター（VACHT）プローブの開発研究の過程で、 σ 受容体に高い親和性を有する化合物を発見し、それらの化合物（(+)-PIV, (+)-PMV）が従来から知られているpentazocineやDTG等の σ 受容体リガンドより数十倍親和性が高いことを明ら

かにし、シグマ受容体イメージング剤として、SPECT用の放射性ヨウ素標識 (+)- ^{123}I PIV や (+)- ^{123}I OI5V や PET用の (+)- ^{11}C PMV を開発した。これらの σ 受容体リガンドを基に、構造活性相関を調べ、官能基の種類や導入位置を工夫し、さらに特異的親和性の高い新規化合物を発見するための研究を行ってきた。その結果、12種類の新規 vesamicol 誘導体の中から、(+/-)-o-iodo-cyclopentanevesamicol (OI5V) が σ -1 受容体に対して高い親和性及び高い選択性を示した。さらに、放射性ヨウ素標識した [$^{123/125}\text{I}$]o-iodo-cyclopentanevesamicol ([$^{123/125}\text{I}$]OI5V) が in vivo ラット脳内での高い集積性及び脳内での σ -1 受容体結合選択性があることがわかり、優れた σ -1 受容体イメージング剤であることを明らかにした。さらに、光学活性体である (+)-OI5V がさらに優れた σ -1 受容体に対して高い親和性及び高い選択性を示すことを明らかにした。そこで、これらの SPECT/PET 用 σ -1 受容体リガンドを用いて、種々のストレス疾患モデルマウスにおける脳内 σ -1 受容体密度変化を可視化することにより、ストレス性疾患の早期診断や重症度診断、さらに発症前診断の可能性を検討した。その結果、肉体的ストレスモデルとされる拘束ストレス負荷マウスを用いた実験では、拘束期間の短い軽度ストレス負荷状態の場合は [^{125}I]OI5V の大脳皮質への集積はコントロール (CT) マウスに比べ、高い集積を示した。一方、拘束期間の長い重度のストレス負荷状態では、CT マウスに比べ [^{125}I]OI5V の大脳皮質への集積は顕著に減少した。これらのことから、臨床用の放射性ヨウ素 (^{123}I) で標識した [^{123}I]OI5V がストレス性疾患の客観的な早期診断用の放射性分子イメージング剤としての可能性が考えられた。現在、さらに、精神的ストレスモデルとされる社会的敗北ストレスマウスを作製し、他のマウスに対する関心度 (社交性) を評価する行動解析実験 (社会的相互作用テスト) を行うことにより、 σ -1 受容体とストレス性疾患との関係や σ -1 受容体イメージング剤である [^{123}I]OI5V のストレス性疾患の客観的な早期診断の可能性や客観的な重症度診断並びに治療効果判定のための指針に適用できるか検討を行っている。

研究内容のキーワード：画像診断、分子イメージング、アルツハイマー病、ストレス性疾患、SPECT、PET、小胞膜上アセチルコリントランスポーター、シグマ受容体

教員リスト

准教授：北村 陽二

助 教：小阪 孝史

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	1 (0)	0 (0)	5 (0)	6 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	6 (1)	6 (1)
2020年	0 (0)	0 (0)	7 (1)	7 (1)
2021年	0 (0)	0 (0)	9 (3)	9 (3)
計	1 (0)	0 (0)	27 (5)	28 (5)

1) Wakabayashi H., Taki J., Shiba K., et al. Quantification of Myocardial Perfusion Defect Size in Rats: Comparison between Quantitative Perfusion SPECT and Autoradiography. *Molecular Imaging & Biology*, 20(2): 544-50. (2018). DOI10.1007/s11307-018-1159-1.

2) Ogawa K., Masuda R., Shiba K., et al. Development of a novel radiobromine-labeled sigma-1 receptor imaging probe. *Nuclear Medicine and Biology*. June; 61: 28-35. (2018). doi: 10.1016/j.nucmedbio.2018.03.005.

3) Ogawa K., Takeda T., Shiba K., et al. Comparison of radioiodine- or radiobromine-labeled RGD peptides between direct and indirect labeling methods. *Chem Pharm Bull*. 66(6):651-9. (2018). doi:

10.1248/cpb.c18-00081.

4) Ogawa K., Shiba K. In vivo and in vitro characteristics of radiolabeled vesamicol analogs as the Vesicular Acetylcholine Transporter (VACHT) imaging agents. *Contrast Media & Molecular Imaging*. (2018), Jun, 13, Article ID 4535476, 14 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/4535476>.

5) Nurmaya E., Shiba K., Ogawa K., et al. Radiobrominated benzimidazole-quinoline derivatives as Platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR β) imaging probes. *Scientific Reports*. Jun, 10; 8(1): 10369 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-28529-0.

6) Wakabayashi H., Shiba K., Kinuya S., et al. Prognostic Value of Early Evaluation of Left Ventricular Dyssynchrony After Myocardial Infarction. *Mol Imaging Biol*. Aug;21(4):654-9. (2019). doi: 10.1007/s11307-018-1279-7.

7) Nurmaya E., Shiba K., Ogawa K., et al. Design, synthesis, and biological evaluation of radioiodinated benzo[d]imidazolequinoline derivatives for platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR β) imaging. *Bioorg. Med. Chem*. 27(2): 383-93. (2019). DOI: 10.1016/j.bmc.2018.12.016

8) Ogawa K., Takeda T., Shiba K., et al. Radiotheranostics Coupled between an At-211-Labeled RGD Peptide and the Corresponding Radioiodine-Labeled RGD peptide. *ACS Omega* 4, 4584-91. (2019). Doi: 10.1021/acsomega.8b03679.

- 9) Ishizaki A., Shiba K., Ogawa K., et al. Fundamental study of radiogallium-labeled aspartic acid peptides introducing octreotate derivatives. *Ann Nucl Med.* Apr;33(4):244-51. (2019). doi: 10.1007/s12149-018-01326-5.
- 10) Ogawa K., Masuda R., Shiba K., et al. Syntheses and evaluation of a homologous series of aza-vesamicol as improved radioiodine-labeled probes for sigma-1 receptor imaging. *Bioorg. Med. Chem.* May. 15; 27(10): 1990-6. (2019). doi: 10.1016/j.bmc.2019.03.054
- 11) Taki J., Shiba K., Kinuya S., et al. Postconditioning Accelerates Myocardial Inflammatory Resolution Demonstrated by ¹⁴C-Methionine Imaging and Attenuates Ventricular Remodeling After Ischemia and Reperfusion. *Circ. J.* Nov 25;83(12):2520-6. (2019). doi: 10.1253/circj.CJ-19-0462. Epub 2019 Oct 17.
- 12) Hiromasa T., Shiba K., Kinuya S., et al. Serial examination of cardiac function and perfusion in growing rats using SPECT/CT for small animals. *Sci. Rep.* Jan 13;10(1):160. (2020). doi: 10.1038/s41598-019-57032-3.
- 13) Shiba K., Kitamura Y., Kozaka T., et al. (-)-o-[¹¹C]methyl-trans-decalinvesamicol ((-)-[¹¹C]OMDV) as a PET ligand for the vesicular acetylcholine transporter. *SYNAPSE.* June 74(11): e22176.(2020). doi: 10.1002/syn.22176.
- 14) Ogawa K., Higashi T., Shiba K., et al. Decreasing undesirable absorbed radiation to the intestine after administration of radium-223 dichloride for treatment of bone metastases. *Sci. Rep.* July. 17; 10(1): 11917. (2020). doi: 10.1038/s41598-020-68846-x.
- 15) Fawwaz M., Shiba K., Ogawa K., et al. Synthesis and Fundamental Evaluation of Radioiodinated Rociletinib (CO-1686) as a Probe to Lung Cancer with L858R/T790M Mutations of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). *Molecules.* Jun 24; 25(12): 2914. (2020). doi: 10.3390/molecules25122914.
- 16) Kikuchi A., Shiba K., Takamura T., et al. Plasma Half-Life and Tissue Distribution of Leukocyte Cell-derived Chemotaxin 2 in Mice. *Sci. Rep.* Aug. 6; 10(1): 13260. (2020). doi: 10.1038/s41598-020-70192-x.
- 17) Ho T., Shiba K., Sakai Y., et al. Combination of gemcitabine and anti-PD-1 antibody enhances the anti-cancer effect of M1 macrophages and the Th1 response in a murine model of pancreatic cancer liver metastasis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* Sep. 8:e001367. (2020). doi:10.1136/jitc-2020-001367
- 18) Effendi N., Shiba K., Ogawa K., et al. Development of Radiogallium-Labeled Peptides for Platelet-Derived Growth Factor Receptor b (PDGFRb) Imaging: Influence of Different Linkers. *Molecules.* Dec. 23. Vol. 26(1), 41. (2020). <https://dx.doi.org/10.3390/molecules26010041>
- 19) Mori H., Shiba K., Kinuya S., et al. Colchicine Treatment Early after Infarction Attenuates Myocardial Inflammatory Response Demonstrated by ¹⁴C-Methionine Imaging and Subsequent Ventricular Remodeling by Quantitative Gated SPECT. *Ann Nucl Med.* 03 (2021). doi.org/10.1007/s12149-020-01559-3
- 20) Shiba K., Kozaka T., Kitamura Y., et al. In vitro and in vivo evaluation of [¹²⁵/¹²³I]-2-[4-(2-iodophenyl) piperidino] cyclopentanol([¹²⁵/¹²³I]-OI5V) as a potential sigma-1 receptor ligand for SPECT. *Ann Nucl Med.* 35(2), 167-75. (2021) Doi: 10.1007/s12149-020-01552-w.
- 21) Fawwaz M., Shiba K., Ogawa K., et al. A Radiobrominated Tyrosine Kinase Inhibitor for EGFR with L858R/T790M Mutations in Lung Carcinoma. *Pharmaceuticals* 14, 256. (2021). doi.org/10.3390/ph14030256
- 22) Wakabayashi H., Shiba K., Kinuya S., et al. Visualization of Dynamic Expression of Myocardial Sigma-1 Receptor after Myocardial Ischemia and Reperfusion using Radioiodine Labeled 2-[4-(2-iodophenyl)piperidino]cyclopentanol (OI5V) imaging. *Circulation Journal.* (2021). DOI: 10.1253/circj.CJ-21-0320.
- 23) Ogawa K., Echigo H., Shiba K., et al. ⁶⁸Ga- and ²¹¹At-Labeled RGD Peptides for Radiotheranostics with Multiradionuclides. *Molecular Pharmaceutics.* (2021). Doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00460
- 24) Echigo H., Shiba K., Ogawa K., et al. Synthesis and Evaluation of a Dimeric RGD Peptide as a Preliminary Study for Radiotheranostics with Radiohalogens. *Molecules.* 26, 6107. (2021). <https://doi.org/10.3390/molecules26206107>.
- 25) Yamase T., Shiba K., Kinuya S., et al. Feasibility of ¹²⁵I-RGD Uptake as a Marker of Angiogenesis after Myocardial Infarction. *Ann Nucl Med.* 10 November. (2021). <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01695-4>.
- 26) Effendi N., Shiba K., Kinuya S., et al. Synthesis and evaluation of radiogallium-labeled long-chain fatty acid derivatives as myocardial metabolic imaging agents. *PLOS ONE.* (2021). Dec. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261226>.
- 27) Mishiro K., Shiba K., Ogawa K., et al. Development of radiohalogenated osimertinib derivatives as imaging probes for companion diagnostics of osimertinib. *Journal of Medicinal Chemistry.* 13. Dec. (2021). <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01211>

第2章 各研究分野別概要及び業績

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

主催学会

第3回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会, 2021年12月, 柴 和弘

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	3 (2)	2 (0)	10 (2)	15 (4)
2019年	0 (0)	5 (2)	2 (0)	8 (7)	15 (9)
2020年	0 (0)	2 (0)	0 (0)	1 (0)	3 (0)
2021年	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
計	1 (0)	10 (4)	4 (0)	19 (9)	34 (13)

共同研究

- 放射線医学総合研究所 アセチルコリントランスポータイメーキング剤のポジトロン標識合成研究
- 理化学研究所 分子イメージングプローブの開発
- 千葉大学 新規ペプチド放射性医薬品の開発
- 京都大学 新規画像診断薬としてのポルフィリン誘導体の開発

科学研究費

- 2018年(平成30年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号17K10435 柴 和弘(分担)「心筋梗塞後の病態変化と左室リモデリング予測に関する継時的生体分子イメージング研究」(継続)
- 2018年(平成30年) 厚生労働科学研究費補助金 課題番号H28-食品-一般-001 北村陽二(分担)「食品添加物の安全性確保のための研究」(継続)
- 2018年(平成30年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号17K10355 小阪孝史(代表)「固形腫瘍の画像診断及びホウ素中性子補足療法を目的とした σ -2受容体標的薬剤の開発」(継続)
- 2019年(令和元年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号19K08197 柴 和弘(代表)「シグマ受容体イメージングによるストレス性疾患の客観的早期診断法の開発」(新規)
- 2019年(令和元年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号17K10435 柴 和弘(分担)「心筋梗塞後の病態変化と左室リモデリング予測に関する継時的生体分子イメージング研究」(継続)

- 2019年(令和元年) 厚生労働科学研究費補助金 課題番号19KA1001 北村陽二(分担)「食品添加物の安全性確保に資する研究」(新規)
- 2019年(令和元年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号17K10355 小阪孝史(代表)「固形腫瘍の画像診断及びホウ素中性子補足療法を目的とした σ -2受容体標的薬剤の開発」(継続)
- 2020年(令和2年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号19K08197 柴 和弘(代表)「シグマ受容体イメージングによるストレス性疾患の客観的早期診断法の開発」(継続)
- 2020年(令和2年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号20K08047 柴 和弘(分担)「心筋梗塞後の病態変化と左室リモデリングに関する生体シグマ-1受容体イメージング」(新規)
- 2020年(令和2年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号20K08102 北村陽二(代表)「放射性金属を用いた包括的な腫瘍診断・治療薬剤の開発研究」(新規)
- 2020年(令和2年) 厚生労働科学研究費補助金 課題番号19KA1001 北村陽二(分担)「食品添加物の安全性確保に資する研究」(継続)
- 2020年(令和2年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号20K07991 小阪孝史(代表)「 σ 受容体を標的とした新規固形がんイメージング剤と抗がん剤の開発」(継続)
- 2021年(令和3年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号19K08197 柴 和弘(代表)「シグマ受容体イメージングによるストレス性疾患の客観的早期診断法の開発」(継続)
- 2021年(令和3年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号20K08047 柴 和弘(分担)「心筋梗塞後の病態変化と左室リモデリングに関する生体シグマ-1受容体イメージング」(継続)
- 2021年(令和3年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号20K08102 北村陽二(代表)「放射性金属を用いた包括的な腫瘍診断・治療薬剤の開発研究」(継続)
- 2021年(令和3年) 厚生労働科学研究費補助金 課題番号19KA1001 北村陽二(分担)「食品添加物の安全性確保に資する研究」(継続)
- 2021年(令和3年) 文部科学省基盤研究(C) 課題番号20K07991 小阪孝史(代表)「 σ 受容体を標的とした新規固形がんイメージング剤と抗がん剤の開発」(継続)

寄附講座

地域呼吸器症候学講座

Community and Clinical Respiratory Medicine

沿革と概要 人口の高齢化により、呼吸器疾患の社会的重要性は高まってきている。呼吸器疾患は慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、肺炎、間質性肺疾患、肺高血圧症など種類が多岐に渡るため、診断・治療において専門的な技術や施設を必要とする場合が多い。金沢大学附属病院は基本方針のひとつに地域医療への貢献を掲げており、患者さんが安心して診療を受けるためには、金沢大学附属病院と地域基幹病院との連携が必要である。また呼吸器疾患は難病が多く、病態解明と治療法の開発を目指した基礎・臨床研究が重要である。呼吸器疾患に主眼を置いたトランスレーショナル研究と、地域に特化した呼吸器診療を構築・発展させることを目的として、本講座を設立した。

診療と研究 **I 呼吸器診療における地域支援・連携システムの確立と臨床研究の実施**
 地域基幹病院を受診した呼吸器疾患患者に対し、適切な診断法や治療法の指導を行う。そして、基幹病院と「かかりつけ医」との間で、診療情報を双方向で共有できるネットワークを構築する。特に指定難病である特発性間質性肺炎や肺動脈性肺高血圧症、悪性新生物の中でも死亡者数の多い肺癌については、大学病院や地域基幹病院が中心となり、診断・治療方針の決定を行う。研究面においては、これまで免疫チェックポイント阻害薬を使用した肺癌患者を対象とした多施設共同研究や、強皮症関連間質性肺炎の気管支肺胞洗浄液中バイオマーカー研究などを行い、国内外の学会や学術論文にて発表してきた。今後も関連施設と協力しながら、地域医療の発展につながるような臨床研究を実施する予定である。

II 肺の障害・修復・再生機構の解明を目指したトランスレーショナル研究の実施

肺は外界と直に接しており、喫煙、粉塵、病原微生物など環境の影響を受けやすい臓器である。さらに加齢や遺伝的素因などが加わることで、過剰な肺障害や肺修復・再生機構の破綻が起こり、病態の形成につながると思われる。肺の障害・修復・再生機構を明らかにすることは、様々な呼吸器疾患の病態解明や新規治療法の開発において重要である。本講座では、肺の主要な免疫担当細胞であるマクロファージの働きに注目し、細胞や動物モデル、ヒトの臨床検体（血液、気管支肺胞洗浄液、組織など）を用いた基礎・臨床研究を実施している。将来的に、肺の修復・再生を促進する新たな治療法の開発と、老化による肺修復・再生能の低下を防ぐ予防法の開発を目指す。

研究内容のキーワード：呼吸器疾患、地域連携、トランスレーショナル研究

*

教員リスト**特任准教授：**

曾根 崇 (2009年12月1日～2022年3月31日)

渡辺 知志 (2022年4月1日～)

特任助教：

高島伸一郎 (2015年4月1日～2016年6月15日)

岡藤 啓史 (2017年10月1日～2019年3月31日)

高田 昇 (2021年4月1日～)

岡田 寛史 (2021年12月1日～2022年9月30日)

五天 千明 (2022年10月1日～)

大学院学生数

医学博士課程：0名

以下、「呼吸器内科学講座」を参照

寄附講座

先進運動器医療創成講座

Advanced and Innovative Musculoskeletal Medicine

沿革 2009年10月1日に「運動器医療に必要な新たな生体材料の開発と臨床応用」と「運動器悪性腫瘍に対する新たな面計量法及び抗がん治療の開発と臨床応用」を研究目標に開校となった。

教育 医学類4, 5, 6年生を対象に、人工関節、脊椎インストルメンテーション、骨接合材料などの生体材料および生体力学や運動器悪性腫瘍に対する治療学に関する知識の習得を目指す。さらに、医学分野以外にこの運動器医療と密接に関連する工学分野、金属材料類、薬学分野などの関連領域に対しても造詣を深める。

研究及び診療 1. 運動器医療に必要な新たな生体材料の開発と臨床応用

人工関節は金属から構成され生体内では異物であることから周囲血流の低下、ひいては感染症に対する感受性が問題となる。感染した生体材料は抜去を要し複数回の手術加療を必要するため生体材料による感染は医療側、患者側ともに経済的、身体的、心理的負担となっている。これを克服するために耐久性に優れ、生体親和性が高くさらには抗菌性に優れた生体材料を新たに開発した。

現在、抗菌作用が広く薬剤耐性が存在せず生体毒性の低いポピドンヨードをチタン合金表面に特殊コーティングする技術を開発し、人工関節や骨接合材料、脊椎インストルメンテーションで臨床治験を行った。また、特殊コーティングの要となる酸化被膜による特殊表面構造が骨親和性に有利であるとの仮説を明らかにするために経過を慎重に評価している。また、3次元積層造形技術の進歩を運動器医療に応用する可能性を視野に入れカスタムメイドインプラントの開発を行っており、既存のインプラントでは再建が困難な個人差に対する個別化治療を目的に3Dプリンターによるカスタムメイドインプラントの開発とこれに対する特殊コーティングによる抗菌作用の付加を進めている。

2. 運動器医療における低侵襲手術、早期リハビリテーションに対する取り組み

現在日本国内に有症状の変形性膝関節症患者は800万人以上（無症状は2500万人以上）とされ、整形外科領域において腰痛に次ぐ common disease であり、高齢化社会を迎えるにあたりその患者数は今後も増加すると考えられる。変形性膝関節症に対する人工膝関節置換術を含む膝関節周囲手術において、医療経済上の要請からも早期退院に対する圧力は大きく、早期リハビリ加療による術後早期社会復帰が求められている。人工膝関節置換術における低侵襲手術の実現と、術後の低侵襲な評価によるリハビリテーションへのフィードバックを目標に筋温存手術に取り組み、術後は超音波検査による軟部組織の回復に合わせたテーラーメイドリハビリテーションの可能性を模索している。2021年からは人工膝関節全置換術における患者満足度改善にむけたゲームチェンジャーとして期待される人工膝関節全置換術支援ロボットを導入し、これまでにその有用性と問題点につき報告している。

また、自己の膝関節を温存する手術である膝関節周囲骨切り術において変形矯正理論に基づいた新規骨切り術を開発し、英文で報告し、その術式について海外からの追試と高い評価がなされており、さらなる症例を蓄積している。

3. 運動器悪性腫瘍に対する新たな免疫療法および抗がん治療の開発と臨床応用

運動器悪性腫瘍に対する手術、放射線治療、化学療法に次ぐ第4の治療として期待される免疫療法はいまだ十分な治療効果をあげるに至っておらず、これは運動器悪性腫瘍に特異的な抗原が明らかとされていないことに起因すると考えられている。整形外科教室ではこれまでに悪性腫瘍を液体窒素処理し腫瘍細胞を死滅させた後に生体内に戻し再建材料として用いた際に抗原性が高まることを見出した。この技術を樹状細胞療法や細胞障害性Tリンパ球輸注などと併用することで抗腫瘍効果を高めていく研究を行っている。また、

骨軟部悪性腫瘍の化学療法の治療効果増強を目指し骨親和性の高い新規プラチナ製剤による新たな治療の開発を行っており、これまでに動物モデルにおいて強力な治療効果と副作用の低減を明らかとした。また、患者数の少ない希少がんである悪性骨軟部腫瘍領域の基礎研究、学際研究の推進に欠かせない動物モデルに関して、腫瘍を患者発生部位と同部位に移植することで患者臨床と同様の経過をとるより臨床に近い動物モデルである患者由来腫瘍同所移植モデルを開発した。基礎研究のみならず臨床における薬剤感受性との相関について研究を進めることで製薬企業を主体とした研究開発が進みにくい領域である運動器悪性腫瘍への先進的な取り組みを継続し、当該寄付講座から日本のがん医療の改革を目指しさらに研究、発信を行っていきたい。

研究内容のキーワード：ヨード担持チタン，生体材料，3Dプリンター，ロボット手術，免疫療法

以下、「整形外科学講座」を参照

寄附講座

地域未来医療整形外科科学講座

Innovative Community Medicine and Orthopaedic Surgery

沿革

2018年10月1日に「脂肪由来幹細胞を応用した骨再生医療の開発と臨床応用化」・「骨粗鬆性脊椎に関する生体力学解析および低侵襲脊椎治療の開発と臨床応用」を研究目標に開校となった。医薬保健学総合研究科整形外科学分野においては、最先端の運動器整形外科医療の教育・研究・診療活動を実践しているが、能登地区・過疎地域での運動器整形外科医療の展開は、リソースが不足していることから、不十分な状況である。そのため、医師不足地域での診療支援を兼ねた実地研究を行い、将来の医療過疎地域における運動器整形外科医療の発展と医療提供体制の充実・強化、高齢者疾患の対象となる基礎研究を充足させるために、新しく寄附講座を立ち上げた。

教育

運動器疾患に対する基礎的な診断・治療に関する知識の習得を行う。また、骨・軟部組織領域におけるバイオメカニクスや、工学分野、薬学分野、細菌学分野などの他領域を含む“運動器に用いる生体材料”の学習や、実際の運動器疾患に関わる実際の地域医療の臨床実習をとおして、将来の地域運動器医療担う人材の育成、最先端の運動器医療の開発に携わる人材を育成する。

研究及び診療

本寄附講座での研究により、高齢化社会に向けた運動器疾患に対する今後の再生医療の発展や変形性関節症および骨粗鬆症に対するより安全で低侵襲な治療の進歩が期待される。また本講座での教育を通して、将来の地域運動器医療担う人材、最先端の運動器医療の開発に携わる人材が育つことが期待される。

1. 脂肪由来幹細胞を応用した再生医療の開発と臨床応用化

脂肪の間質には未分化な細胞群が存在し、その一部に単一クローンから多方向に分化する幹細胞が確認され、脂肪由来幹細胞とよばれる。我々はこれまで、脂肪由来幹細胞から神経や骨の再生に関する研究報告を行っており、臨床応用に向けた再生医療の手がかりを得ている。本教室では、広範な骨欠損、軟部組織欠損に対し、脂肪由来幹細胞を用いた再生医療のため、分化誘導の効率化をめざし、その作用機序や有効性を確立、最終的には脂肪由来幹細胞などの幹細胞の治療の有効性と限界をみきわめ、より安全かつ有効な細胞移植治療法の選択へと導き、臨床応用につなげることを目標としている。独自で開発した幹細胞シートやスフェロイドなどを用いこれまでである程度の骨再生が得られることは確認されたが、移植可能なサイズや骨分化能、初期強度など、実用化にはまだまだ改善点が多い。スフェロイドを更に重層化した構造体をもちいることや、BMPやVEGFなどの成長因子の添加、三次元構造に発現される遺伝子情報の解明、骨分化に関与するmicroRNAの同定と応用、リン酸カルシウムなどの足場とスフェロイド構造体の融合などで、骨再生に最も優れ、臨床応用可能な幹細胞移植方法を確立する。

2. 骨粗鬆性脊椎に関する生体力学解析および低侵襲脊椎治療の開発と臨床応用

骨粗鬆症を有する脊椎疾患において、不安定性を伴う脊椎骨折やアライメント異常を伴う症例に対しては、一般に金属製インプラントを用いた強固な脊椎固定が行われている。既存椎体骨折に伴う脊柱後弯変形が、他の脊椎にどのような力学的影響を及ぼし、新たな椎体骨折が生じ易くなるのかを三次元有限要素解析を用いて明確にすることを研究テーマとしている。また近年、脊椎領域においても内視鏡手術、経皮的脊椎固定などの低侵襲化がすすんでいる。当講座では更なる脊椎手術の低侵襲化を目的として、新たな手術器具の開発や高齢者においても術後回復が早い治療法の開発をすすめる。

研究内容のキーワード：脂肪由来幹細胞、骨粗鬆症、骨再生、低侵襲手術、生体力学解析

以下、「整形外科科学講座」を参照

寄附講座

機能画像人工知能学講座

Functional Imaging and Artificial Intelligence

沿革

機能画像人工知能学（寄附講座）は2019年4月に、医用画像から生理学的機能あるいは病態生理学的な機能を抽出し、かつその手段としてニューラルネットワークを含めた機械学習やディープラーニングなどの人工知能技術を適用する新しい診断体系を創造することを目的に設立された。さらに、放射性同位元素を用いる機能画像診断に新しい技術を適用し、生理学的な指標の真値を計算して画像表示する手法の開発も目的のひとつである。

教育

医学博士課程：画像診断は視覚的な評価が基本とされてきたが、画像に内包される機能情報は、適切な物理的技術的データ解析によって初めて抽出されるので、このような新しい視点を教育に含めることができる。さらに人工知能の社会的な利用が進んでいるが、医学教育においては具体的に教育されていない状況にある。このような方法論的な教育は近未来の医療においても重要であり、画像診断学の領域においても通用するような、次世代の医療を担う人材を医学生、大学院生の中から育成する役割を果たしてきた。

研究

A) 人工知能の医用データ解析への応用

1) 人工知能を用いた心不全の予後評価

多施設の心不全予後データを元にして画像情報に臨床情報を加えた多変量データベースを作成した。これを用いて人工知能の一方法である機械学習により、心疾患の重症化あるいは死亡のタイプを予測するモデルを作成した。本研究の成果は国際学会や国際誌で報告した(J Nucl Cardiol 誌掲載予定)。本研究に基づいて、2021年の欧州心臓学会では突然死を扱った2つのシンポジウムに招待され講演した。現在、このリスクモデルを更に症例を増やして国内および国外の心不全への適用を検討中である。

2) 人工知能による画像認識と診断

機械学習の心臓画像のパターン判定への利用も検討を開始し初期検討で有効性が確認された成果を欧州核医学会で発表した。さらに、脳のドーパミントランスポータ (^{123}I -Ioflupane) の画像に対して機械学習を適用し、従来の関心領域を用いた specific binding ratio 法に勝る診断精度を示すことが確認された (Ann Nucl Med 誌掲載予定)。

3) 心交感神経 ^{123}I -MIBG 指標の標準化

^{123}I -MIBG による交感神経イメージング指標を人工知能に利用するためには入力となるデータの標準化が不可欠である。従来 ^{123}I -MIBG の心縦隔比が定量指標として用いられてきたが、撮像機器の影響を大きく受けることが課題であった。そこで金沢大学が開発したファントム校正法によって世界的に心縦隔比の相互校正が実施されてきた。現在、国内、欧州および台湾における多施設でのファントム実験が行われておりその精度が確認されている。この校正方法をさらに発展させてコリメータの構造から機械学習によってその校正係数を推定する方法も考案した。

B) 新しい SPECT の収集と処理方法の開発

1) 高感度高分解能 SPECT 装置の共同開発

Siemens 社 (米国) との共同研究として、心臓や脳の高感度・高分解能収集に適した新コリメータとその臨床適用に関する研究を進めている。心臓に関しては、新しい画像再構成方法を用いることにより、高感度と高分解能に加えて真の絶対定量への道を開く画期的な方法となるもので、その成果は欧州および米国核医学会で発表した。また、脳の高分解能 SPECT についても研究を進めており今後の臨床適用に向けて準備している。

2) 高感度半導体装置による動態および多核種解析

Spectrum Dynamics 社（イスラエル）との共同研究としては、心臓の機能解析のための動態解析、複数核種の同時収集における定量解析法の整備、および機能画像用のデータベースとソフトウェア開発のための研究を継続的に実施している。さらに、半導体 SPECT と人工知能の組み合わせによる診断率の改善については Eur J Hybrid Imaging 誌に、同装置と 3 検出器 SPECT による心筋 SPECT 診断能の検討は Ann Nucl Cardiol 誌に報告した。現在基礎的なファントム実験から臨床研究へと検討を進めている。

3) SPECT-CT 装置を用いた定量および人工知能の利用

心筋 SPECT を用いた定量としては SPECT-CT にディープラーニングを用いた ¹²³I-MIBG の 3 次元セグメンテーションについての検討も進めており、正確な定量が可能であることを確認した (EJNMMIRes 誌)。

4) 心アミロイドーシスの診断法の改良

心アミロイドーシス（トランスサイレチン型）の病変を画像化する手段として ^{99m}Tc-ピロリン酸を用いた心筋集積が世界的に注目されている。そこで従来法の相対集積度の評価に加えて、SPECT-CT を用いて絶対値の定量を行い、標準化された心筋取り込み (SUV) から診断する方法を考案しており、その成果は米国と欧州で発表した (J Nucl Cardiol 誌掲載予定)。さらに、予後評価への適用についても研究を進めている。

C) 多施設研究に基づく診断方法の開発

1) 心臓病の診断および予後解析

心臓の予後解析としては国内で実施された J-ACCESS 多施設研究があるが本データベースから作成された心事故予測リスクモデルについての解析も公表した (J Nucl Cardiol 誌)。冠動脈疾患の診断に関しては、特に SPECT による多枝病変の診断に限界があることから従来の心筋 SPECT の血流欠損情報、心機能と患者背景を利用して、多枝病変を予測するリスクモデルを作成した。さらに安静時 SPECT を省略する stress-only イメージングの候補者を予測するリスクモデルも同時に作成した (Ann Nucl Med 誌掲載予定)。

2) 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) の診断法の確立

我が国で発見された疾患である TGCV の病態評価に脂肪酸代謝イメージングの役割が大きいことから、脂肪酸の心筋クリアランスを定量的に算出する解析法を日本 TGCV 研究グループの協力の元にデータ解析中である。その診断の鍵となる ¹²³I-BMIPP の洗い出しについては、複数の方法が歴史的に用いられており診断精度の改善方法を検討している (Ann Nucl Med 誌掲載予定)。

3) 心サルコイドーシス診断と予後調査

心サルコイドーシスの ¹⁸F-FDG-PET 画像の全国多施設研究 (J-CASP) のデータをまとめ、その最初の成果を米国核医学会と循環器学会で発表した。本研究は現在解析を継続中であるが、全体としての主解析結果をまとめた (Ann Nucl Cardiol 誌掲載予定)。

4) 前立腺癌の予後評価研究

前立腺癌の予後については、泌尿器科との共同研究 (PROSTAT-BSI) として研究進行中であったがその主解析の結果を公開した (Int J Urol 誌)。本研究により人工ニューラルネットワークを使用する bone scan index の前立腺癌における役割がホルモン療法群と化学療法群の両方で明瞭になった。

研究内容キーワード：人工知能、心臓病、予後評価、多施設研究、SPECT 開発、ソフトウェア

*

教員リスト

特任教授：中嶋 憲一
特任助教：渡辺 悟

大学院学生数

(核医学講座との共同での指導) 医学博士課程：3名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2019 年	11 (0)
2020 年	7 (0)
2021 年	14 (1)
計	32 (1)

- 1) Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, et al. Making the invisible visible - Phase dyssynchrony has potential as a new prognostic marker. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 298-302
- 2) Nakajima K, Ouda K, Verberne HJ. Phase dyssynchrony and 123I-meta- iodobenzylguanidine innervation imaging towards standardization. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 519-523
- 3) Takeji A, Yamada K, Inoue D, et al. A case of IgG4-related kidney disease with predominantly unilateral renal atrophy. *CEN Case Reports* 2019; 8: 8-13
- 4) Travin MI, Matsunari I, Thomas GS, et al. How do we establish cardiac sympathetic nervous system imaging with 123I-mIBG in clinical practice? Perspectives and lessons from Japan and the US. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 1434-1451
- 5) Shibutani T, Nakajima K, Wakabayashi H, et al. Accuracy of an artificial neural network for detecting a regional abnormality in myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med.* 2019; 33: 86-92
- 6) Nakamura S, Kawano Y, Nakajima K, et al. Prognostic study of cardiac events in Japanese patients with chronic kidney disease using ECG-gated myocardial Perfusion imaging: Final 3-year report of the J-ACCESS 3 study. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 431-440
- 7) Inaki A, Nakajima K, Wakabayashi H, et al. Fully automated analysis for bone scintigraphy with artificial neural network: usefulness of bone scan index (BSI) in breast cancer. *Ann Nucl Med.* 2019; 33:755-765.
- 8) Shibutani T, Nakajima K, Wakabayashi H, et al. Accuracy of an artificial neural network for detecting a regional abnormality in myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med* 2019; 2:86-92
- 9) Watanabe S, Nakajima K, Kinuya S. Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw, utility of bone scintigraphy and 18F-FDG PET/CT in early detection and risk assessment of medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication). *Jpn Dent Sci Rev* 2019; 55:76-79
- 10) Okuyama C, Nakajima K, Nakamura S, et al. The difference of risk factors predicting cardiac events in patients with chronic kidney disease between with and without diabetes. *Ann Nucl Med* 2019; 33:532-540
- 11) Wakabayashi H, Konishi T, Yoneyama H, et al. Utility of 123I-MIBG Standardized Uptake Value in Patients with Refractory Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Asia Oceania J Nucl Med Biol* 2019; 7: 115-120
- 12) Nakajima K, Nakamura S, Hase H, et al. Risk stratification based on J-ACCESS risk models with myocardial perfusion imaging: Risk versus outcomes of patients with chronic kidney disease. *J Nucl Cardiol* 2020; 27: 41-50.
- 13) Nakajima K, Saito S, Yoshida S, et al. Status of Nuclear cardiology in Japan 2020. *J Coronary Artery Dis* 2020; 26: 82-90
- 14) Okuda K, Nakajima K, Kitamura C, et al. Calibrated scintigraphic imaging procedures improve quantitative assessment of the cardiac sympathetic nerve activity. *Scientific Reports* 2020; 10; Article number: 21834
- 15) Yamada M, Komatsu J, Nakamura K, et al. Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions. *J Movement Disorders* 2020; 13. 1. 1-10
- 16) Kobayashi K, Sakata Y, Miyauchi H, et al. The Diagnostic Criteria 2020 for Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy. *Ann Nucl Cardiol* 2020; 6: 99-104
- 17) Kayano, D, Wakabayashi, H, Nakajima, K, et al. High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy in patients with high-risk neuroblastoma in Japan. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 397-406
- 18) Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, et al. High-dose 131I-mIBG as consolidation therapy in pediatric patients with relapsed neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: the Japanese experience. *Ann Nuc Med.* 2020; 34: 840-846
- 19) Saito S., Nakajima K, Edenbrandt L, et al. Convolutional neural network-based automatic heart segmentation and quantitation in 123I-metaiodobenzylguanidine SPECT imaging. *EJNMMIRes* 2021; 11: 105
- 20) Nakajima K: Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy: How to recognize a new disease entity. *Heart* 2021;107: 93-95.
- 21) Nakajima K, Mizokami A, Matsuyama H, et al. Prognosis of patients with prostate cancer and bone metastasis from the Japanese Prostatic Cancer Registry of Standard Hormonal and Chemotherapy Using Bone Scan Index cohort study. *Int J Urol* 2021; 28: 955-963
- 22) Nakajima K, Wakabayashi H. Value of combined perfusion and metabolic tracers versus stress-rest perfusion imaging for coronary heart disease. *J Nucl Cardiol* 2021; 28, 3081-3084
- 23) Verschure DO, Poel E, De Vincentis G, et al. The relation between cardiac 123I-mIBG scintigraphy and functional response 1 year after CRT implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: 49-57
- 24) Shibutani T, Nakajima K, Yoneyama H, et al. The utility of heart-to-mediastinum ratio using a planar image created from IQ-SPECT with Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Cardiol.* 2021;28: 2569-2577.
- 25) Nakajima K, Okuda K, Komatsu J. What does diagnostic threshold mean? Deterministic and probabilistic considerations. *J Nucl Cardiol* 2021; 28:1702-1706
- 26) Shibutani T, Onoguchi M, Naoi Y, et al. The

第2章 各研究分野別概要及び業績

usefulness of SwiftScan technology for bone scintigraphy using a novel anthropomorphic phantom. Scientific Reports 2021; 11; Article number: 2644

27) Shibutani T, Onoguchi M, Yoneyama H, et al. Performance of SwiftScan planar and single photon emission computed tomography technology using low-energy high-resolution and sensitivity collimator. Nucl Med Commun 2021; 42: 732-737

28) Nakajima K, Yoneyama H, Slomka P. Beware the pitfalls of beauty: High-quality myocardial images with resolution recovery. J Nucl Cardiol 2021; 28: 245-248

29) Nakajima K, Okuda K, Maruyama K. Demystifying dyssynchrony for diagnosis and prognosis: Tips for measuring heterogeneous phase distribution. J Nucl Cardiol 2021;28: 1064-1067

30) Kikuchi A, Wada N, Kawakami T, et al. A myocardial extraction method using deep learning for 99mTc myocardial perfusion SPECT images: A basic study to reduce the effects of extra-myocardial activity. Comput Biol Med 2021; 141:105164.

31) Okuda K, Nakajima K. What does entropy reveal in phase analysis of myocardial perfusion SPECT? J Nucl Cardiol 2021; 28: 172-174

32) Nakajima K, Okuda K, Komatsu J. What does diagnostic threshold mean? Deterministic and probabilistic considerations. J Nucl Cardiol 2021; 28:1702-1706

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2019年	0 (0)	2 (0)	0 (0)	2 (0)
2020年	0 (0)	4 (0)	0 (0)	4 (0)
2021年	0 (0)	5 (0)	0 (0)	5 (0)
計	0 (0)	11 (0)	0 (0)	11 (0)

- 齋藤晋太郎, 中嶋憲一: FDG PET の非がん領域への応用, 腎臓内科 2020; 322-331
- 中嶋憲一, 齋藤晋太郎, 陳 卓勅: 心臓核医学における人工知能の動向, Innervision 2021; 36; 10: 2-5
- 中嶋憲一: 機械学習と核医学画像. RadFan 6月号 2021
- 中嶋憲一: 中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) の心筋 SPECT, Coronary Intervention 2021; 17:5: 44-49

研究誌の発行

編集委員: 中嶋憲一
 Journal of Nuclear Cardiology (Editorial Board)
 International Journal of Cardiology (Editorial Board)
 Journal of Clinical Translational Imaging (Editorial Board)
 Annals of Nuclear Cardiology (Senior Consulting Editor)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2019年	0 (0)	4 (0)	11 (0)	4 (1)	19 (1)
2020年	3 (0)	4 (1)	5 (0)	6 (2)	18 (3)
2021年	3 (0)	8 (1)	14 (0)	14 (1)	39 (2)
計	6 (0)	16 (4)	30 (0)	24 (5)	76 (9)

共同研究

- ヨーテボリ大学 (スウェーデン): Collaborative research on computer-assisted decision support system using medical imaging 中嶋憲一
- 日本国内多施設共同研究: 人工ニューラルネットワークを用いた心筋血流解析ソフトウェアの臨床応用に関する研究 中嶋憲一
- 日本国内多施設共同研究: 心臓交感神経イメージングを用いた心不全の予後予測に関する研究 中嶋憲一
- 日本国内多施設共同研究: 前立腺癌骨転移評価時の骨シンチグラフィにおける骨転移評価指標 Bone Scan Index(BSI)を用いた治療効果, 予後予測に関する研究 中嶋憲一
- 2019-2022年 中嶋憲一, Siemens Healthcare Japan/ Siemens Medical Solutions USA. Collaboration in the Field of Nuclear Cardiology Applications of Quantitative Multimodal SPECT-CT (和訳: 定量的マルチモダリティSPECT-CTの心臓核医学への応用)
- 2019-2022年 中嶋憲一, Spectrum Dynamics Medical (Israel). Program of research for the optimization of I-123 tracer technology and the standardization of I-123 mIBG software (和訳: I-123トレーサ技術の最適化及びI-123 mIBGソフトウェアの標準化のための研究プログラム)
- 2020-2023年 中嶋憲一, Siemens Healthcare Japan/ Siemens Medical Solutions USA. Collaboration in the Field of Quantitative SPECT Imaging in Cerebral Functional Analyses (和訳: 脳核医学検査における超高分解能SPECT・CT装置による絶対定量に関する研究)

科学研究費

- 2020年 基盤研究 (C) 中嶋憲一, 人工知能を用いた機能画像と臨床情報の統合による高性能診断予後評価モデルの構築
- 2020年 若手研究 渡辺 悟, ピロリン酸シンチ

グラフィの三次元定量評価を用いた心アミロイドーシス診断の研究

- 2021年 基盤研究 (C) 中嶋憲一, 人工知能を用いた機能画像と臨床情報の統合による高性能診断予後評価モデルの構築 (継続)
- 2021年 若手研究 渡辺 悟, ピロリン酸シンチグラフィの三次元定量評価を用いた心アミロイドーシス診断の研究 (継続)

その他

金沢大学附属病院臨床研究等にかかる公募研究

- 2019年 シーズ A 人工知能を用いた医用画像の自動診断技術の基礎開発 中嶋憲一

○ 2020年 シーズ A 人工知能を用いた医用画像の自動診断技術の基礎開発 中嶋憲一

- 2021年 AMED 難治性疾患実用化研究事業: 心臓核医学検査による特発性心筋症病態層別化指標の確立。研究開発担当者, 大阪大学大学院循環器内科学, 坂田泰史。中嶋憲一 (分担研究者)

学術賞

- 中嶋憲一: 2019年日本核医学会機関誌 (Annals of Nuclear Medicine) 論文賞 (久田賞銀賞)

寄附講座

認知症先制医学講座

Preemptive Medicine for Dementia

沿革 2019年4月、株式会社リコーの寄附講座「認知症先制医学講座」が新設された。本、寄附講座は認知機能低下の予測・早期診断ツールとしての脳磁図（MEG）の有用性を確立する目的で設置されたものである。

教育 **医学博士課程**：認知機能低下を予測・早期発見するための研究開発のための人材育成を行っている。特に脳磁図（MEG）による脳機能の計測法・評価法について株式会社リコーから MEG 技術開発の専門家を協力研究員として派遣してもらい、共同で人材育成を行っている。

研究 認知症に対する先制医療を実現するための調査研究、研究開発を行っている。認知症の先制医療には、認知障害の発症前（プレクリニカル）段階の診断・治療（発症予防）、軽度認知障害（MCI）段階の診断・治療（認知症への進展予防）を含む。本講座ではプレクリニカル/MCI段階での認知症の早期診断法、特に脳磁図（MEG）に焦点を当てた研究開発及び社会実装を行い、その基盤として当地域で継続中の認知症地域コホート研究の充実を図っている。

研究内容のキーワード：脳磁図（MEG）、認知症先制医療

以下、脳神経内科学を参照

寄附講座

包括的 IgG4 関連免疫学講座

IgG4 Related Immunology

沿革

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、血清 IgG4 の上昇、罹患臓器における IgG4 陽性細胞の浸潤および線維化を特徴とする原因不明の全身性炎症性疾患である。IgG4-RD においては血清 IgG4 以外に疾患活動性のマーカーが存在せず、再燃率が高いこと、ステロイド以外の確立された治療法が存在しないという点が問題である。また IgG4-RD の特徴として、多臓器に病変を起こす全身疾患である点がある。具体的には唾液腺病変、涙腺病変、肺病変、腎病変、血管病変、腭病変が代表的である。単一臓器のみ解析しては、異なる臓器に多発性に病変を来す原因を究明することができない。そのため臓器横断的に解析することが、病態の全貌を捉えるのに必須である。そこで臓器横断的に IgG4-RD の病態を解明し、新たな創薬開発・バイオマーカー開発につなげることを目的に、包括的 IgG4 関連免疫学が開発された。

教育

リウマチ・膠原病疾患について、3 年次に行われる系統講義 2 コマ、チュートリアル 2 コマ、内科診断学、4 年次に行われる臨床講義 1 コマを担当した。

また関連する研究を行うリウマチ・膠原病内科の大学院生の指導、週 1 回の英語論文抄読会の開催、週 1 回のリサーチカンファレンスを行っている。

研究

A IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー開発と、補体に注目した病態解明

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、膵臓や唾液腺などの複数の臓器をおかす原因不明の全身性炎症性疾患である。金沢大学リウマチ・膠原病内科では、多施設共同研究を行い、IgG4-RD 334 例を解析し、その臨床的特徴を明らかにした (Yamada K, Kawano M et al., Arthritis Res Ther, 2017)。この研究により、①本疾患が合併臓器の組み合わせによりいくつかのサブグループに分けられること、②血清補体価は血清 IgG4 値よりもむしろ血清 IgG から IgG4 を引いた値 (IgG1, IgG2, IgG3 の総和) と強く逆相関することから、補体の活性化には IgG4 以外の IgG が関与している可能性があることが明らかとなった。IgG4-RD は自己免疫疾患かどうか、IgG4-RD 患者に自己抗体が存在するかについては、これまでに繰り返し議論されてきたが、いくつかの候補となる自己抗原が提唱されているものの、複数の施設から存在を確認された自己抗原・自己抗体は存在しない。もし、本疾患において疾患活動性を反映するような自己抗体などのバイオマーカーを発見できれば、モニタリングすることにより、再燃を予測することが可能となる。

そこで IgG4 関連疾患の末梢血中に増加している形質芽球 (plasmablast) より、遺伝子情報を取得し、代表的クローンを選択した IgG (IgG1, IgG4) クローンを作成した。次にそれぞれのモノクローナル抗体の対応抗原を同定するため、タンパク質アレイを用いて抗原候補を同定し、現在バイオマーカー開発に取り組んでいる。また、IgG4 関連疾患において、補体と糖鎖異常に注目した研究を進めている。

B 食物アレルギー経口免疫療法 (OIT) 患者における、アレルギー特異的 IgG4 プロファイル解析によるアレルギー寛容誘導機序の解明と新規治療法の開発

食物アレルギー根治のため経口免疫療法が行われ、耐性獲得が目指されているが、アナフィラキシーの問題や耐性獲得困難例などの様々な問題点があり、これにかわる根治療法が求められている。耐性が獲得できた患者では血中に食物抗原を認識する IgG4 が産生され IgE によるアレルギー反応をブロックすると考えられる。そこで我々は食物抗原を認識する IgG4 をシングルセルレベルで解析する方法を用いて、抗カゼイン IgG4 モノクローナル抗体を 20 クローン以上作成した。

具体的には、OIT で耐性を獲得した患者 B 細胞をシングルセル解析して個々の細胞が産生する免疫グロブリン軽鎖・重鎖配列を比較することにより、クローン成熟の過程を明らかにし、またアレルギー (α カゼイン, β ラクトグロブリン) を認識するクローンを多数同定した。これらのクローンをを用いた治療薬開発に

取り組み、特許出願を目指している。

C ループス腎炎におけるケモカイン受容体の関与の解明

全身性エリテマトーデスは代表的な全身性自己免疫性疾患である。免疫異常により全身の臓器が障害されるが、特に腎臓病変はループス腎炎と呼ばれ、最も頻度が高く、難治性で生命予後に直結する。治療はグルココルチコイド（以下ステロイド）を中心とした免疫抑制療法が行われるが、その副作用が問題となり、ステロイドに代わる治療が求められている。ループス腎炎では、病理学的に管内増殖性病変やワイヤーループ病変を含む多彩な病変が出現するが、それぞれの症例においてこれらの病変の程度や組み合わせが異なることが特徴である。これらの病変が形成される機序は、さまざまな検討がなされているが、いまだに十分には解明されていない。

本講座では、ループス腎炎の従来から使われていたモデルを改良した新規モデルを用いて、管内細胞増多とワイヤーループ病変を別々に評価し、それらの個々の病変形成におけるケモカイン・ケモカイン受容体の関与に関して研究している。その研究成果の一端として、病変特異的な病態を明らかにし、治療ターゲットとしての有効性を示した。

研究内容のキーワード： IgG4 関連疾患，食物アレルギー負荷療法，ループス腎炎，ケモカイン，ケモカイン受容体

診療

リウマチ・膠原病内科と協力し、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、血管炎症候群、全身性強皮症、皮膚筋炎・多発性筋炎、IgG4 関連疾患などの様々な疾患に対して、診断、治療、合併症の管理を行っている。また、IgG4 関連疾患の患者数は日本有数の規模を誇っており、多施設共同研究を積極的に行い、臨床研究を進めている。

*

教員リスト

特任准教授：伊藤 清亮

特任助教：蔵島 乾

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2020年	5 (2)
2021年	13 (5)
計	18 (7)

2020年

1. Zoshima T, Suzuki K, Suzuki F, et al. ANCA-associated nephritis without crescent formation has atypical clinicopathological features: a multicenter retrospective study. *Clin Exp Nephrol.* 2020; 24(11): 999-1006.

2. Mizushima I, Tsuge S, Fujisawa Y, et al. Different factors underlie recurrent and de novo organ involvement in immunoglobulin G4-related disease. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(3): 513-8.

3. Suda T, Zoshima T, Takeji A, et al. Elderly-onset Still's disease complicated by macrophage activation syndrome: A case report and review of the literature. *Intern Med.* 2020; 59(5): 721-8.

4. Kawahara H, Nakashima A, Zoshima T, et al. Contribution of HLA-DRB1 * 09: 01 allele to development of minocycline induced antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated cutaneous

vasculitis: report of two cases. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2020; 4(2): 267-71.

5. Fujisawa Y, Hara S, Zoshima T, et al. Fulminant myocarditis and pulmonary cavity lesion induced by disseminated mucormycosis in a chronic hemodialysis patient: Report of an autopsied case. *Pathol Int.* 2020; 70(8): 557-62.

2021年

1. Waseda Y, Yamada K, Mizuguchi K, et al. The pronounced lung lesions developing in LATY136F knock-in mice mimic human IgG4-related lung disease. *PLoS One.* 2021; 16(3): e0247173.

2. Honda F, Tsuboi H, Ono Y, et al. Pathogenic roles and therapeutic potential of the CCL8-CCR8 axis in a murine model of IgG4-related sialadenitis. *Arthritis Res Ther.* 2021; 23(1): 214.

3. Mizushima I, Konishi M, Sanada H, et al. Serum IgG4 levels at diagnosis can predict unfavorable outcomes of untreated patients with IgG4-related disease. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 13341.

4. Fujisawa Y, Mizushima I, Yamada K, et al. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. *Mod Rheumatol.* 2021; 31(1): 241-8.

5. Mizushima I, Yamano T, Kawahara H, et al. Positive disease-specific autoantibodies have limited clinical significance in diagnosing IgG4-related disease

in daily clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2021; 60(7): 3317-25.

6. Onoe T, Hara S, Yamada K, et al. Significance of kidney biopsy in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD: is kidney biopsy truly nonspecific? BMC Nephrol. 2021; 22(1): 1.

7. Hosokawa K, Aoki G, Ohata K, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol. 2021; 114(1): 109-15.

8. Nakashima A, Horita S, Matsunaga T, et al. Factors contributing to discrepant estimated glomerular filtration values measured by creatinine and cystatin C in patients with rheumatoid arthritis. Sci Rep. 2021; 11(1): 9884.

9. Takahashi Y, Mizushima I, Konishi M, et al. Involvement of two or more sets of lacrimal glands and/or major salivary glands is related to greater systemic disease activity due to multi-organ involvement in IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis. Mod Rheumatol. 2021; 31(6): 1164-70.

10. Nishioka R, Hara S, Kawahara H, et al. Glomerulonephritis with severe nephrotic syndrome induced by immune complexes composed of galactose-deficient IgA1 in primary Sjögren's syndrome: a case report. BMC Nephrol. 2021; 22(1): 108.

11. Takahashi Y, Hara S, Hoshiba R, et al. Pneumonia and central nervous system infection caused by reactivation of varicella-zoster virus in a living-donor kidney transplantation patient: case report and review of the literature. CEN Case Rep. 2021; 10(3): 370-7.

12. Miyanaga T, Mizuguchi K, Hara S, et al. Tertiary lymphoid tissue in early-stage IgG4-related tubulointerstitial nephritis incidentally detected with a tumor lesion of the ureteropelvic junction: a case report. BMC Nephrol. 2021; 22(1): 34.

13. Horita S, Zoshima T, Hara S, et al. Antiphospholipid antibody syndrome-associated renal thrombotic microangiopathy improved not with rivaroxaban but with warfarin in a systemic lupus erythematosus patient without lupus nephritis. CEN Case Rep. 2021; 10(3): 409-13.

*

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2020年	0	0 (0)	0	10 (4)	10 (4)
2021年	0	2 (1)	0	9 (7)	11 (8)
計	0	2 (1)	0	19 (11)	21 (12)

共同研究

- 金沢大学がん進展制御研究所・分子生体応答学 向田 直史教授 ループス腎炎におけるケモカイン・ケモカイン受容体の関与の解明
- 金城学院大学 篠原 康郎教授 IgG4 関連疾患における糖鎖異常と補体の関わり解明

科学研究費

- 2018-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 伊藤 清亮 (代表)
「IgG4 関連腎臓病への自然免疫の関わり解明と新規治療ターゲットの探索」
- 2017-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 伊藤 清亮 (分担)
「IgG4 関連疾患における自然免疫の役割と新規治療ターゲットの探索」

- 2019-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 伊藤 清亮 (分担)
「IgG4 関連呼吸器疾患におけるアレルギー性炎症の解析と新規治療法の探求」
- 2020-2021 年度 日本医療研究開発機構研究費 (免疫アレルギー疾患実用化研究事業) 伊藤 清亮 (分担)
「食物アレルギー患者の耐性獲得過程における、アレルギー特異的 IgG4 プロファイル解析によるアレルギー寛容誘導機序の解明」
- 2021-2023 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 伊藤 清亮 (分担)
「IgG4 関連疾患の病態形成における TRP チャネルの意義と新規治療ターゲットの開発」
- 2021-2023 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 伊藤 清亮 (代表)
「免疫グロブリン軽鎖による腎障害の病態解明」
- 2020-2021 年度 科学研究費補助金 若手研究 蔵島 乾 (代表)
「ループス腎炎の増殖性病変とワイヤーループ病変におけるケモカインの関与」

その他

- 第 18 回高安賞優秀論文賞 (金沢大学大学院医学系研究科) 蔵島 乾 2020 年 9 月

寄附講座

地域連携呼吸器内科学講座

Reginal Collaboration and Clinical Respiratory Medicine

沿革と概要

2020年7月 講座開講

呼吸は人間の生命維持のうえで欠かすことができない機能であり、気道および肺胞は常に外界と接している点で他の臓器と異なる。このため呼吸器系において生じる疾患に係る治療には感染症、アレルギー、自己免疫疾患、悪性腫瘍など多岐にわたる専門的な知識と技術が必要とされる。一方で呼吸器疾患に関する国民の認知度は低く、最もありふれた疾患である慢性閉塞性肺疾患（COPD）でさえ、認知率は25%前後と言われており（健康日21における調査より（<http://www.jata.or.jp/rit/rj/354p8.pdf>））、啓蒙すべき専門医の不足が一因と判断される。また、肺炎、肺癌をはじめとする悪性新生物、COPDは日本人の死亡順位の上位にあり、専門医の増加、専門医個々のスキルアップが北陸地区全体の医療レベルを向上させて、ひいては呼吸器疾患による死亡率低下に寄与することは言うまでもない。金沢大学呼吸器内科ではこれらに関する診療、研究、教育を行い、石川県のみならず北陸三県に広く呼吸器専門医を派遣してきた。しかしいまだ充足しているとは言い難く、南加賀地区には呼吸器内科専門医を必要としている患者が多いことから、さらに多数の専門医を育成することは急務である。そのため新たに本寄附講座を立ち上げ、common disease（※日常的に高頻度で遭遇する疾患、有病率の高い疾患）に対する専門医としての教育、希少疾患に対する病因の解明と治療法の開発を行う。特に高齢化する南加賀地区において標準的呼吸器診療を行い、広く国民の福祉と健康に貢献し、地域医療を担う人材の育成を目標とする。

教育

初期研修並びに後期研修を終了し、呼吸器内科を志向する医師に向けて、呼吸器疾患におけるcommon diseaseに対する教育を行うとともに、地域医療を通して、common diseaseの診療を実際に学び、以下の知識技術を習得する。

- ①各種呼吸器疾患の正確な診断ができる。
- ②コメディカルスタッフやかかりつけ医と情報共有できる。
- ③標準的な治療ができる。
- ④治療薬による有害事象に対処できる。
- ⑤治療方法の確立のために必要な臨床上の疑問を見出し、解決するための臨床試験を計画する。

研究

I. 希少疾患の病態解明と治療法開発

呼吸器疾患には新しく提唱された疾患概念もあり、IgG4関連肺疾患や、pleuroparenchymal fibroelastosis（PPFE）などがその例である。中でもPPFEは慢性進行性の間質性肺炎であり、通常の間質性肺炎と異なり上葉中心に病変が広がる特徴を有している。PPFEは罹患率すら明らかではなく病因については全く未解明の疾患である。ROS-1融合遺伝子陽性肺癌は肺癌全体の0.5から1%に見られる遺伝子異常を伴う肺癌でcrizotinibが奏効する一方で、薬剤耐性についての知見は不足している。地域との連携を行うことでこれらの希少疾患の症例集積が進み病態の解明、治療法の開発が可能となる。

II. 呼吸器 common disease の診断、治療におけるネットワークの確立

人口の高齢化に伴い、COPDや気管支喘息の患者が急増している。これらの患者は市中にありふれているにも関わらず、一般診療において見逃されることが多く、地域基幹病院の呼吸器内科医によるスクリーニングが必要である。一方でそれらの確定診断には呼吸機能検査などの専門的検査が必要であり、金沢大学附属病院で積極的に実施しているスパイロメトリー、気道可逆性試験、気道過敏性試験、モストグラフなどが役立つ。呼吸器内科専門医の判断による適切な診断と治療を導入し、病状が安定した後は、地域基幹病院において維持治療を行う。喘息やCOPDの治療には吸入薬が必須であるが、当院で実施している吸入指導ネットワークを利用し、南加賀地域の院内及び院外の薬局にて正しい吸入指導が行えるように支援する。

加賀市医療センターを中心とした南加賀地域の医療ネットワークと当院が連携されることで、南加賀地域に潜在している喘息や COPD の患者を早期に診断し、早期に治療介入できることが期待される。また、金沢大学附属病院呼吸器内科では、通常の薬物療法ではコントロールできない難治性喘息に対して気管支サーモプラスティや生物学的製剤を積極的に行っており、本治療により恩恵を受ける患者を見出すことにつながる。

診療

加賀市医療センターを中心とした南加賀地域より紹介された難治性の呼吸器 common disease を金沢大学附属病院で精査し、病態および重症度評価を行い、evidence に基づいた治療法を選択する。病態がコントロールされた後に、地域基幹病院に逆紹介し、維持治療を行っている。

研究内容のキーワード：呼吸器疾患、間質性肺炎、肺癌

*

教員リスト

特任准教授：

原 丈介（2020年7月1日～）

特任助教：

丹保 裕一（2020年7月1日～2021年3月31日）

渡辺 知志（2021年4月1日～2022年3月31日）

木場 隼人（2022年4月1日～）

以下、「呼吸器内科講座」を参照

共同研究講座

消化器がん精密医療学講座

Gastroenterological Cancer Precision Medicine Joint Research Course

沿革

近年がんに対する新たな医療として Precision Medicine（精密医療）が注目されている。この医療は、患者の個人レベルで最適な診断と治療方法を分析・選択し、それを施すこと、また最先端の技術を用い、細胞を遺伝子レベルで分析・診断し、患者ごとに適切な薬を投与し治療を行うことである。中でも消化器がんは、局所浸潤・遠隔転移を呈しがん治療後の再発を来し、また現状のがん薬物治療に抵抗性なものも多く、がんにおける死亡の多数を占める。そこで本講座は消化器がんに対する精密医療の開発研究と、研究者の教育を行うため民間との共同研究講座として2019年11月に新設された。

本講座においては消化器がんにおける診断・治療選択に関するバイオマーカーやがん微小環境の基礎研究およびトランスレーショナル研究が大幅に迅速化され、がん精密医療に貢献することを主目的とする。

研究 / 教育

- 1) 実験動物や臨床サンプルを用いた、消化器がんの発がんおよびがん抑制機構及びがん発生の組織環境の解明
- 2) 発がんやがん再発、また生命予後に関連したバイオマーカー開発及び臨床応用
- 3) 消化器がんにおける問題点について臨床医学および基礎研究の両面から考察を行い、抜本的な解決策を模索する研究者の育成

研究内容のキーワード：がん微小環境、遺伝子発現解析、バイオマーカー

教員リスト

特任教授：川口 和紀（2019年11月～）

特任助教：船木 雅也（2022年4月～）

関 晃裕（2019年11月～2022年3月）

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2020年	8 (2)
2021年	13 (6)
計	21 (8)

1) Hashiba T, Yamashita T, Okada H, et al. Inactivation of Transcriptional Repressor Capicua Confers Sorafenib Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020;10(2):269-285.

2) Terashima T, Honda M, Toyama T, et al. IL-28B variant as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(10):1813-1820.

3) Sakai Y, Fukunishi S, Takamura M, et al. Regenerative Therapy for Liver Cirrhosis Based on Intrahepatic Arterial Infusion of Autologous

Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Regenerative (Stem) Cells: Protocol for a Confirmatory Multicenter Uncontrolled Clinical Trial. *JMIR Res Protoc* 2020;9(3):e17904.

4) Terashima T, Yamashita T, Takata N, et al. Comparative analysis of liver functional reserve during lenvatinib and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2020;50(7):871-884.

5) Miyazawa M, Takatori H, Kawaguchi K, et al. Management of biliary stricture in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. *PLoS One* 2020;15(4):e0232089.

6) Kitabayashi J, Shirasaki T, Shimakami T, et al. Upregulation of the Long Non-Coding RNA HULC by Hepatitis C Virus and its Regulation of Viral Replication. *J Infect Dis.* 2020;226(3):407-19.

7) Sugimoto S, Terashima T, Yamashita T, et al. Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic melanoma treated with nivolumab. *Clin J Gastroenterol* 2020;13(5):935-939.

8) Torres J, Hu J, Seki A, et al. Infants born to mothers with IBD present with altered gut microbiome that transfers abnormalities of the adaptive immune system to germ-free mice. *Gut.*

2020; 69(1):42-51.

9) Shimizu Y, Arai K, Yamashita T, et al. Direct-Acting Antiviral Agents Reduce the Risk of Malignant Transformation of Hepatobiliary Phase-Hypointense Nodule without Arterial Phase Hyperenhancement to Hepatocellular Carcinoma on Gd-EOB-DPTA-Enhanced Imaging in the Hepatitis C Virus-Infected Liver. *Liver Cancer* 2020;9(3):261-274.

10) TTB Ho, A Nasti, Seki A, et al. Combination of gemcitabine and anti-PD-1 antibody enhances the anticancer effect of M1 macrophages and the Th1 response in a murine model of pancreatic cancer liver metastasis. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e001367.

11) Takata N, Ishii KA, Takayama H, et al. LECT2 as a hepatokine links liver steatosis to inflammation via activating tissue macrophages in NASH. *Sci Rep* 2021;11(1):555.

12) Kawaguchi K, Kaneko S. Notch Signaling and Liver Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2021:1287:69-80

13) Terashima T, Yamashita T, Takata N, et al. Safety and efficacy of sorafenib followed by regorafenib or lenvatinib in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2021;51(2):190-200.

14) Hashimoto S, Shirasaki T, Yamashita T, et al. DOCK11 and DENND2A play pivotal roles in the maintenance of hepatitis B virus in host cells. *PLoS One* 2021;16(2):e0246313.

15) Yamashita T, Koshikawa N, Shimakami T, et al. Serum laminin γ 2 monomer as a novel diagnostic

and predictive biomarker for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2021; 74(2):760-775.

16) H Chen, Nio N, Yamashita T, et al. BMP9-ID1 signaling promotes EpCAM-positive cancer stem cell properties in hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol* 2021;15(8):2203-2218.

17) Sakai Y, Fukunishi S, Takamura M, et al. Clinical trial of autologous adipose tissue-derived regenerative (stem) cells therapy for exploration of its safety and efficacy. *Regen Ther* 2021;18:97-101.

18) Ishida K, Seki A, Kawaguchi K, et al. Restorative effect of adipose tissue-derived stem cells on impaired hepatocytes through Notch signaling in non-alcoholic steatohepatitis mice. *Stem Cell Res* 2021;54:102425.

19) Shirasaki T, Murai K, Honda M, et al. Establishment of liver tumor cell lines from atherogenic and high fat diet fed hepatitis C virus transgenic mice. *Sci Rep* 2021; 11(1):13021.

20) Kawaguchi K, Sakai Y, Terashima T et al. Decline in serum albumin concentration is a predictor of serious events in nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(31):e26835

21) Yano M, Nasti A, Seki A et al. Characterization of adipose tissue-derived stromal cells of mice with nonalcoholic fatty liver disease and their use for liver repair. *Regen Ther.* 2021;18:497-507.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2020年	(0)	(0)	(0)	(0)
2021年	(0)	(0)	1 (1)	1 (1)
計	(0)	(0)	1 (1)	1 (1)

○長井一樹, 山下竜也, 玉井利克, 寺島健志, 堀井里和, 北原征明, 飯田宗穂, 島上哲朗, 川口和紀, 荒井邦明, 山下太郎, 酒井佳夫, 水腰英四郎, 本多政夫, 金子周一 中肝静脈閉塞を来した外傷性横隔膜ヘルニアの1例 肝臓 62巻7号 413-419, 2021

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2020年	(0)	2 (0)	(0)	6 (1)	8 (1)
2021年	(0)	1 (0)	(0)	20 (5)	21 (5)
計	(0)	3 (0)	(0)	26 (6)	29 (6)

科学研究費

- 2020年(令和2年度)文部科学省科学研究費 研究活動スタート支援 関見裕(代表)「iPS細胞由来間葉系幹細胞の免疫修飾作用を用いた炎症性腸疾患の治療効果と機序解明」(継続)
- 2020~2021年(令和2~3年度)文部科学省科学研究費 若手研究 関見裕(代表)「非アルコール性脂肪肝炎による腸管免疫・癌微小環境動態と大腸癌への影響の解明」(新規)
- 2020~2021年(令和2~3年度)文部科学省科学研究費 基盤研究(C) 関見裕(分担)「Study of liver restorative therapy for a murine nonalcoholic steatohepatitis model by the administration of immune-suppressive fractions of autologous adipose tissue-derived stromal cells」(新規)
- 2021年(令和3年度)文部科学省科学研究費 基盤研究(C) 川口和紀(代表)「肝非実質細胞がもたらすB型肝炎ウイルス感染肝細胞におけるウイルス動態の解明」(新規)

共同研究講座

社会薬物学講座

Social Pharmacology

沿革 人口動態と疾病構造の変化により複数の疾病を有する高齢者が増加している。高齢者は疾病に合わせて薬物療法をはじめとするいくつかの医療を必要とするだけでなく、介護、福祉、保健などの広範な支援を必要とすることが多い。また、高齢となった患者をとりまく制度も日々変化している。本講座は、薬物療法が与える影響を社会的な見地に立って研究し、且つ服薬および服薬によらない患者の「健康で幸せ」のための処方も追究する目的で2020年4月に新設された。

研究 1) 「ウェルネス（健康で幸せ）」の定義と増進のための手法研究

健康に関する概念は多々あるが、「wellness」はよりよい人生を送るためのものとして多角的に考えた新しい健康概念であり、健康になる過程も含む。「Wellness」の定義は時代と共に変化しており、また欧米の「wellness」と日本の「ウェルネス」が同一のものとは限らない。本講座では、現在の日本に合致したウェルネスの定義を策定する研究を行っている。

2) AI や IoT を駆使した薬剤管理等の新たな手法構築と地域医療連携構築研究

服薬状況情報は服薬指導や医療方針の策定に欠かせない重要な情報であるが、患者の自己申告による服薬状況情報は必ずしも正確でないことが指摘されている。在宅患者や介護施設に居住中の患者の服薬情報が一元化でき、正確な服薬データと副作用情報の収集結果を医師や薬剤師に提供することで、それを基にした適切な服薬指導および医療方針の決定が可能となるツールの開発研究を行っている。

3) 地域住民の健康および地域医療を支える拠点としての薬局の在り方及び法規対応研究

医療を取り巻く環境は日々変わりゆくものであり、変化に即した対応が求められる。関連法規等を精査し、医療関係機関が適切な対応を可能とするガイドラインやマニュアル等の作成、提言研究を行っている。

教員リスト

特任教授：堀川 尚嗣（2020年4月～）

特任助教：榊原 幹夫（2020年4月～）

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2020年	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)

- 川上貴裕，堀川尚嗣，長瀬克彦，他：ループリックを活用したAROモニターの育成，薬理と治療 48(Suppl 2), s128-31, 2020.
- 船坂龍善，堀川尚嗣，杉本修治：金沢大学附属病院における臨床研究法下のモニタリング業務に関するアンケート調査．薬理と治療 48(Suppl 2), s132-5, 2020.

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0)	3 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0)	5 (0)

共同研究

- スギ薬局株式会社 薬物療法に係る新たなネットワーク構築並びにシステム開発の研究

II 藥學系

第1章 薬学系の現状と課題

1. はじめに

1-1. 薬学系組織の概要

本学において「薬学系」とは、正式には教員組織の名称を指す。しかし、以下に述べるように、教員個々の所属部局の多様化と、担当する教育組織の細分化など、薬学教育・研究体制が複雑化していることから、各組織を厳密に区別すると却って分かり難い。そのため本稿では、関連する複数の組織の全体若しくは一部を指して「薬学系」と称する。本稿では2018年1月～2021年12月の期間を対象にしておき、原則として2021年12月現在の薬学系組織の概要を以下に記す。

教員の主たる所属組織は医薬保健研究域薬学系であり、ここに43名が所属している。この他に、新学術創成研究機構所属の教授1名、准教授1名、疾患モデル総合研究センター所属の准教授1名、環日本海域研究センター所属の教授1名、先進予防医学研究センター（旧 脳・肝インターフェースメディシン研究センター）所属の助教1名、ナノ生命科学研究所所属の教授1名、AIホスピタル・マクロシグナルダイナミクス研究開発センターの助教1名、寄附講座所属の特任教授1名、特任准教授1名、特任助教1名が、薬学系の教育・研究を担当している。

これらの教員は専門とする教育研究分野並びに後述する教員配置計画にもとづいて17研究室と2研究グループに分かれ、個々の教育研究活動を担っている（別表。新学術創成研究機構、疾患モデル総合研究センター、ナノ生命科学研究所、環日本海域研究センターの教員については所属の教員配置計画による）。

学士教育課程としては、薬剤師国家試験受験資格が得られる薬学類（6年制学士課程，入学定員35名。2021年度より65名に改組）および創薬研究者の養成を目的とする創薬科学類（4年制学士課程，入学定員40名。2020年度まで）または医薬科学類（4年制学士課程，入学定員18名。2021年度からスタート。2年次に約半数が薬学系教員の担当する創薬科学コースに配属される。）がある。2021年4月に創薬科学類が医薬科学類に改組されたことに伴い、医薬科学類専任教員として教授（学類長含む）2名、准教授2名、講師1名が配置され、それ以外の多くは薬学類の専任教員とされているが、実際には薬学系教員はこれらの区別なく両学類の学士教育をほぼ同等に担当している。本学では2020年度まで、薬学類・創薬科学類を区別することなく一括で学生を入学させ、3年次後期から各学類に分かれる経過選択制を採っており、両学類に共通して必要な基礎薬学系を中心とする科目を3年次前期までは学類の区別なく開講している。医薬科学類が新設された2021年度以降も、薬学類・医薬科学類共通の科目が多数開講されている。また、卒業研究配属についても、薬学類は教授不在の研究室を除いた全ての研究室に、創薬科学類は一部の医療系と教授不在の研究室を除いた全ての研究室に割り振る制度としている。創薬科学類3年次のラボローテーション、薬学類4年次の共用試験なども担当学類に関係なく薬学系教員全体で担当している。

大学院教育課程としては、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程（入学定員38名）、同専攻博士後期課程（入学定員11名）、同研究科薬学専攻博士課程（入学定員4名）があり、創薬科学専攻は一部の医療系を除く全教員が、薬学専攻は薬学系教員全員がそれぞれ担当している。創薬科学専攻博士前期課程では、本学創薬科学類並びに他大学薬学部4年制学科や他学部等の卒業生

及び留学生を入学者として受け入れ、創薬科学者をはじめとする生命科学者の養成を目指している。創薬科学専攻博士後期課程では、さらに高度な知識や技能を養い、製薬企業等において新薬開発に関する研究や企画立案に携わる者、大学教員、公的機関での研究者、医療・厚生・薬事・環境等の分野で行政に携わる者などの育成・輩出を目的としている。薬学専攻博士課程では、薬学類や他大学6年制学科の卒業生を入学者として受け入れ、臨床現場において指導的役割を果たす薬剤師、医療薬学教育・研究をリードする薬系大学教員、医療・厚生・薬事・環境等の行政担当者、新薬開発や臨床試験等に携わる研究者などの人材育成を目指している。両専攻とも後述するミッションの再定義にも記載されているとおり、創薬研究に従事している企業人や現職薬剤師などの社会人学生を積極的に受け入れている。

(別表)

薬学類 (類長：松永 司)

創薬科学類 (類長：加藤 将夫)

医薬科学類 (類長：松永 司)

遺伝情報制御学	教授	松永 司
	准教授	若杉 光生

衛生化学	教授	鈴木 亮
	准教授	古川 敦
	助教	長田 夕佳

活性相関物理化学	講師	福吉 修一
----------	----	-------

機能性分子合成学	教授	松尾 淳一
	准教授	吉村 智之

分子生薬学	教授	佐々木陽平
	准教授	後藤 享子
	助教	安藤 広和
	助教	斎藤 洋平

生体防御応答学	准教授	倉石 貴透
	助教	堀 亜紀

第1章 薬学系の現状と課題

生物有機化学	教授	国嶋 崇隆
	准教授	三代 憲司
	助教	藤田 光
	助教	松本 拓也

精密分子構築学	教授	大宮 寛久
	助教	長尾 一哲
	助教	隅田 有人

分子薬物治療学	教授	加藤 将夫
	准教授	増尾 友佑
	助教	石本 尚大

薬理学	教授	金田 勝幸
	准教授	出山 論司
	助教	西谷 直也

薬物代謝安全性学	教授	中島 美紀
	准教授	深見 達基
	助教	中野 正隆

薬物動態学	教授	玉井 郁巳
	准教授	白坂 善之
	助教	小森 久和

臨床分析科学	教授	小川 数馬
	准教授	淵上 剛志

臨床薬学	教授	松下 良
	教授	石崎 純子
	准教授	坪井 宏仁
	准教授	菅 幸生
	准教授	荒川 大
	助教	谷口 剛史
	助教	石田奈津子
	助教	柏 宗伸
	助教	吉田 直子

ワクチン・免疫科学	教授	吉田 栄人
	准教授	伊従 光洋
	助教	田村 隆彦

国際薬科学	准教授	Gary Ross
-------	-----	-----------

環日連携研究グループ	教授	唐 寧
------------	----	-----

内山研究グループ	准教授	内山 正彦
----------	-----	-------

メディークウォリティ・セキュリティ講座	特任教授	木村 和子
	特任准教授	秋本 義雄
	特任助教	Rahman Mohanmmad Sofiqur

1-2. 課題と将来計画

研究面では、創薬科学・生命科学研究において世界をリードする優れた研究成果を薬学系から継続的に発信する必要がある。そのため、2019年度に教員配置計画（後述）を見直し、新たに4つの研究課題に再編の上、運用してきた。ミッションの再定義（後述）で強みとして掲げる環境・毒性学、薬物動態関連分野は、教員配置計画の主要研究課題の中心に位置づけられているため、教員配置計画の推進がこれら研究分野の強化に繋がることになる。一方で、分野横断的研究や学内外の研究組織との研究連携・共同研究をいっそう促進するためには、既存の教員配置計画だけでは十分とは言えないので、その検証と改善を継続的に検討していく必要がある。

医療の高度化や創薬におけるイノベーションに加えて、情報通信、人工知能、ビッグデータ解析をはじめとする様々な技術革新に伴って、研究の環境や方向性などが大きな転換期を迎えている。これらの状況に対応しつつ次代を先導するためには、核となる研究分野を設定するとともに、これらを推進する研究者の確保や育成、さらに新たな研究組織や制度改革が必要と考えられる。こうした背景のもと、2015年度に設置が認められた新学術創成研究機構・革新的バイオコア・創薬分子プローブユニット（後述）や、薬学系教授を中心とする先魁プロジェクトは、いずれも研究室や教員配置計画にとらわれない新たな研究の枠組みのあり方を探りつつ、分野横断的研究を進めるものである。これらの研究プロジェクトは、広く薬学系および他の医薬保健研究域および理工研究域教員との協力体制のなかで、現在も推進されている。一方、ゲノムデータを含む医療ビッグデータ・AI・データサイエンス・計算科学を統合する新規研究・学術分野の創生と発展を目指して2020年9月に設置されたAIホスピタル・マクロシグナルダイナミクス研究開発センターには、専任教員1名、兼任教員6名を拠出し、超高齢社会における超スマート医療の実現と持続可能な地域ヘルス・エコシステムの実現を目指し、分野横断的研究を進めている。将来的には、こうした体制を通して広く異分野に通じた薬学研究者を育成することにより、新しい学問領域を開拓を目指す。同時に新たな研究拠点を学内に形成し、学内外、更には海外の研究機関・組織等との共同研究へと展開していくことを目標とする。

第1章 薬学系の現状と課題

教育面については、薬学教育に共通の指標として改訂された薬学教育モデル・コアカリキュラムの項目を網羅しつつ、さらに薬学系の学士課程教育並びに大学院教育における教育方針である、アドミッションポリシー、カリキュラムポリシーおよびディプロマポリシーに準拠した教育並びに講義科目を提供することが求められる。一方で、上述するとおり、目覚ましい速度で発展する高度医療や創薬イノベーションを担い、様々な技術革新によってもたらされる多様性の時代において活躍できる薬学人材育成を目指して、新たな科目の導入を視野に入れたカリキュラム改革を進める必要がある。

また、国際化に対応するために、外国人教員による英語授業を引き続き維持するとともに、学類および大学院教育における専門科目についても英語による授業科目をさらに導入・増加する必要がある。今後はこれらの講義を担当できる専門性を有し、同時に上述の研究を推進できる人材を教員配置計画に沿って採用していく。また、スーパーグローバル大学創成支援の構想と方針に従って、海外派遣・留学プログラムやインターンシップ先等の開拓と、単位認定に関するカリキュラム制度のさらなる整備を図る。

薬学4年制課程卒業生が薬剤師国家試験受験資格を得るための経過措置においては、6年制正規生と同等の教育環境のもとで不足科目を履修することが求められている。本学薬学系では、事前及び実務実習人数枠の制約のため、単年度あたりの履修人数を薬学類生（定員35名）と併せて40名に制限している。2018年度～2021年度における履修希望者数は、極端な増加は見られず5名程度で推移しており、博士前期課程創薬科学専攻修士の就職や進路に対する適切な支援・指導の結果、安易な動機による資格取得希望者が抑えられているものと考えられる。経過措置は2017年度入学生まで適用されており、経過措置の有効期間が12年であることを考慮すると、2028年度までの間は、引き続き指導をする必要がある。

本学薬学系の大学院教育課程においては、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程には創薬科学類（定員40名）卒業生のほぼ全員が進学し、外国人留学生と併せて入学定員38名は毎年十分に充足されている。また、同専攻博士後期課程（入学定員11名）についても、内部進学者と外部からの入学者によって毎年定員が充足されている。一方で、同研究科薬学専攻博士課程（入学定員4名）については、内部進学者数が低迷しており、創薬科学専攻は一部の医療系を除く全教員が、薬学専攻は薬学系教員全員がそれぞれ担当している。特に博士の学位と薬剤師の資格の両方を有する人材の不足は将来の薬学研究教育者の枯渇を暗示しており、人材育成が急務である。このような背景から、薬の創出に関わる薬学研究者や大学教員、さまざまな分野で活躍する薬学プロ人材、研究力と臨床力を合わせ持った指導的薬剤師の養成を目指し、2021年度から定員を大幅に拡大した（入学定員65名）形で薬学類を改組した。また、2018年度からスタートした高大院接続入試の入学生は現在、着実に進級を続けており、2024年度には博士課程ないしは博士後期課程に進学予定である。一方で4年生教育課程である医薬科学類創薬科学コースは（定員9名）、これまでの創薬科学類に比べ、定員は少なく、これまで創薬科学類卒業生が担ってきた製薬企業等で活躍する研究者の育成を継続する上での新たな工夫が求められている。本薬学系のミッションの再定義で示されている「人類の健康増進や医薬品の創製につながる先端的な基礎研究・応用研究分野で活躍する、高度で専門的な知識と技能を身につけた多様な人材の養成」の使命を果たすためにも、今後は社会的な動向を見ながら、大学院の入学定員、入試制度、教育制度等の見直しを検討する必要がある。

創薬科学専攻博士前期課程では、本学創薬科学類並びに他大学薬学部4年制学科や他学部等の卒

業生及び留学生を入学者として受け入れ、創薬科学者をはじめとする生命科学者の養成を目指している。創薬科学専攻博士後期課程では、さらに高度な知識や技能を養い、製薬企業等において新薬開発に関する研究や企画立案に携わる者、大学教員、公的機関での研究者、医療・厚生・薬事・環境等の分野で行政に携わる者などの育成・輩出を目的としている。薬学専攻博士課程では、薬学類をはじめとする6年制学科の卒業生を入学者として受け入れ、臨床現場において指導的役割を果たす薬剤師、医療薬学教育・研究をリードする薬系大学教員、医療・厚生・薬事・環境等の行政担当者、新薬開発や臨床試験等に携わる研究者などの人材育成を目指している。創薬科学専攻博士後期課程および薬学専攻博士課程では、それぞれ平成27年および28年3月に第一期生が修了し、その多くがこれらの職種に就いている。両専攻とも後述するミッションの再定義にも記載されており、創薬研究に従事している企業人や現職薬剤師などの社会人学生を積極的に受け入れている。

2. 薬学系における教育と研究

2-1. ミッションの再定義

金沢大学薬学系における強みや特色などの役割は以下のとおりである。

- 医薬保健学域の理念等に基づき、豊かな人間性、高い倫理観、幅広い教養を身につけた主導的な薬剤師を養成するとともに、人類の健康増進や医薬品の創製につながる先端的な基礎研究・応用研究分野で活躍する、高度で専門的な知識と技能を身につけた多様な人材の養成を行う。
- 創薬研究に従事している企業人等を受け入れ、最先端の知識と高い研究能力を兼ね備えた博士人材を育成する。また、現職薬剤師を受け入れ、高度な医療薬学関連の専門知識・技術及び優れた研究能力を兼ね備え、北陸・中部地方で主導的な役割を担う薬剤師を養成する。
- 環境や毒性学分野、薬物動態関連分野を中心に、医学・保健学・理工学系とも連携した研究展開や若手を中心とした研究を組織的に推進するとともに、次代を担う人材を育成する。

教員の異動や人材育成方針の見直しの他、教員配置計画の変更、様々な社会背景の変化に伴う研究の課題や方向性転換などに応じて、薬学系のミッションの見直しが必要と考えられる。

2-2. 教員配置計画

本学薬学系における教育は、創薬を通じて健康に貢献する生命科学の素養を持つ「生命創薬科学研究者」の養成、研究能力の素養を有した上で医療に直接貢献する「主導的薬剤師」の養成、およびこれら将来の薬学系教育を担う「教育・研究者」の養成を目的としている。教員は、この目的を達成するために各教育課程に定めた教育方針に準拠した教育を保証する義務を負う。一方で、薬学類の教育においては、薬剤師教育という大きな社会的使命を果たすために、全国の薬系大学で統一された「薬学教育モデル・コアカリキュラム」に記載されている内容を確実に教授しなければならない。薬学系においては、このように求められる教育内容や講義科目を提供できる多様かつ適切な専門分野の人材を、雇用上限数という制約の中で全て確保・維持していかなければならない。このような多様な専門分野の教員で構成される薬学系において、全教員は個々の分野において最先端の研究を展開し優れた成果をあげることが求められる。その上で、分野間で連携・協力し、特徴ある研究へと発展させ、その成果を持って人類の健康と福祉の増進に貢献することを薬学研究の使命と

している。このような観点から、本薬学系では研究分野を以下に示す4つの分野に大きく分類し、それぞれを主要研究分野として掲げている。そして、各分野の中でより重みをかけた研究領域を選定し、分野内ならびに系内全体での重点領域研究に対する多角的なアプローチで本学の特徴を発揮できるような研究体制の構築を進める。各研究課題の具体的な内容を以下に示す。

研究課題：アンメット・メディカル・ニーズ研究

体外環境変化から体内の恒常性を維持する『生体防御システム』に関して、アレルギー、感染症、がんなどの基礎研究および異分野融合研究の推進と創薬研究への展開によって、アンメット・メディカル・ニーズへの挑戦と克服を目的とし、『持続可能な薬学研究 (Sustainable Pharma)』の実現と健康・健全な人類社会の構築を目指す。

具体的研究

- 1：体外環境変化の受容と体内の恒常性維持機構の研究
- 2：疾患原因物質の認識・機能調節機構・疾患発症メカニズムに関する研究

担当者：鈴木 亮，他 13 名，協力教員 2 名

研究課題：サステナブルケミストリー研究

ビッグデータを用いた構造活性相関情報等を活用した“分子デザイン”と新触媒の開発を含めた効率かつ低環境負荷の“化学合成手法の開発”を協働・融合することで、医薬品等生理活性物質のサステナブル化学合成に向けた基礎研究を推進する。

具体的には、(1) 新薬創出に有用な生理活性化合物の合理的デザイン・合成および薬効・毒性評価に有用な分子マーカーの創製、(2) 高機能触媒のデザインに基づく、生体関連物質のオンデマンド合成手法の開発への展開に関する研究を実施する。

すなわち、化学系薬学を中心とした分野融合により、「医薬品等生理活性物質を社会の要請に応じて創成する」という本薬学系独自の専門性に特化した独創的な薬学研究を目指す。

担当者：大宮寛久，他 10 名，協力教員 5 名

研究課題：プレシジョンメディシン研究

臨床ビッグデータやオミクス情報に基づき、受容体、薬物代謝酵素、トランスポーターなど医薬品の作用・副作用に関連する因子、ならびにナノ粒子成分を含むバイオマーカーの探索を通じて、有効性と安全性に優れた薬物療法を推進するための臨床—基礎横断的研究を推進する。

具体的項目：

- 1：薬物治療における適切な投与設計の基盤となる薬物動態、薬理効果、薬物毒性の根本原理に関わる分子機構を解明する。
- 2：健康の維持や増進、各種疾患の治療薬開発につながる標的分子の解明や、シーズ化合物の発掘を行い、5-10年後の医薬品開発ステージへの発展を目指す。
- 3：臨床ビッグデータと、メタボロミクス等のオミクス技術を組み合わせ、上記の研究推進に必要な基礎—臨床横断的研究を推進し、異分野融合による拠点形成を目指す。

担当者：加藤将夫，他 10 名，協力教員 3 名

研究課題：ヴィジヨナリー・ヘルスケア研究

超高齢社会の先進国である日本において、国民の健康な生活を確保し Sustainable Society を維持・発展させることは、国際社会からも注視されている喫緊の課題である。この課題を克服するために、「保健医療 2035 提言書」などが示されているが、具体的な施策の提示に至っていない。我々は、今後のヘルスケアの進展を具現化するため、特に薬剤師に求められることを、“健康寿命の延伸”、“薬物療法の最適化”に寄与することであることと捉え、これらを薬剤師が達成するための手法や根拠となる研究を実施する。診療データ、地域社会情報、ビッグデータ等からの情報収集に加え、海外の臨床データ、保健衛生の動向も加味することで、国内のみならず、国際的にも通用するエビデンスの確立を目指す。

具体的研究内容

1：医療機関（薬局、病院、介護施設等）および地域における健康サポート機能、高度専門性の拡充に関する研究

2：薬物療法で生じる有害事象の早期発見・対策確立に関する研究

担当者：菅 幸生、他 7 名、協力教員 2 名

2-3. 財務状況

薬学系における 2018～2021 年度の科学研究費及び外部資金の獲得状況は別表のとおりである。
科学研究費（間接経費を含む）

年 度	2018 年度		2019 年度		2020 年度		2021 年度	
	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
特定領域研究	0	0	0	0	0	0	0	0
新学術領域研究	4	19,500,000	4	26,480,000	3	22,100,000	2	13,520,000
学術変革領域研究 (A)	0	0	0	0	0	0	0	0
学術変革領域研究 (B)	0	0	0	0	0	0	1	3,900,000
基盤研究 (S)	0	0	0	0	0	0	0	0
基盤研究 (A)	1	7,930,000	0	0	0	0	1	13,520,000
基盤研究 (B)	14	69,420,000	11	47,775,000	8	32,435,000	6	29,237,000
基盤研究 (C)	16	20,605,000	20	25,648,821	19	27,040,000	20	26,585,000
挑戦的研究 (萌芽)	4	10,010,000	6	13,130,000	5	11,830,000	6	13,780,000
若手研究 (S)	0	0	0	0	0	0	0	0
若手研究 (A)	0	0	0	0	0	0	0	0
若手研究 (B)	7	12,480,000	4	6,760,000	0	0	0	0
若手研究	0	0	3	3,736,882	7	10,902,358	11	15,990,000
研究活動スタート支援	0	0	2	2,860,000	2	2,860,000	0	0
国際共同研究加速基金	0	0	1	4,290,000	1	2,210,000	1	2,080,000
特別研究員奨励費	4	4,100,000	4	3,970,000	3	3,100,000	8	6,800,000
合 計	50	144,045,000	55	134,650,703	48	112,477,358	56	125,412,000

外部資金（間接経費含む）

年 度	2018年度		2019年度		2020年度		2021年度	
	件数	金額	件数	金額	件数	金額	件数	金額
受託研究	5	27,401,000	6	57,492,098	6	91,226,265	10	66,326,480
受託事業	1	5,495,000	2	7,732,500	2	7,295,000	4	9,005,000
補助金	3	8,308,617	1	4,500,000	0	0	1	123,000
民間等との共同研究	10	16,499,400	14	22,174,000	15	27,209,162	16	18,989,400
寄付金	37	37,676,700	33	36,103,010	27	70,395,719	34	48,643,035
合 計	56	95,380,717	56	128,001,608	50	196,126,146	65	143,086,915

2-4. 新学術創成研究機構，戦略的研究推進プログラム

2018年1月～2021年12月の期間内に薬学系が中心となって進めてきた研究プロジェクトの概要を以下に示す。

新学術創成研究機構ユニット

2015年度から進めてきた研究プロジェクトである。有機化学を専門とする若手主任研究員を中核に据え、薬学系内外の教員との協力により多面的な異分野融合研究を推進するもので、現在も継続中である。

ユニット名：革新的統合バイオ研究コア・創薬分子プローブ研究ユニット

研究の概要：各種疾患に関わる既存および新規標的分子の探索を行うとともに、各標的分子に選択性を有する分子プローブ化合物を設計・合成する。そして、各化合物の特性ならびに疾患の診断と治療への応用性評価を行い、分子プローブとしての特性情報を付与した「創薬分子プローブライブラリー」を創出する。さらに構築されたライブラリーの利用によって、新学術創成研究機構内の他の研究ユニットはもちろん、学内外の生命科学研究者や研究機関との新たな連携や異分野融合研究へと展開する。

ユニット構成員：小川数馬（専任研究員，ユニットリーダー，2015年4月准教授として着任，2019年10月教授に昇任），三代憲司（専任研究員，2016年1月テニユア・トラック助教として採用，2021年1月テニユア准教授に昇任），国嶋崇隆 他8名（兼任研究員）

戦略的研究推進プログラム（拠点形成型）先魁プロジェクト2018

プロジェクト実施期間：2018～2019年度

プロジェクト課題：有機元素化学が切り拓く創薬研究

研究の概要：人類にとってかけがえのない存在である「医薬品」の多くは、生体維持に不可欠な炭素（C）、水素（H）、酸素（O）、窒素（N）、硫黄（S）、リン（P）の6元素から構成されている。一方で、その数は未だ少ないものの、これら以外の元素を含む特異な医薬品（異種元素含有医薬品）も存在する。そして従来の6元素医薬品では全く歯が立たない疾患に対して、効果を発揮することが知られている。本プロジェクトは、有機合成化学、物理有機化学、天然物化学、環境化学、医薬品化学、薬物動態学に携わる多分野で活躍する若手研究者が集い、異種元素含有医薬品の創成とい

う目標に向けて、メンバーそれぞれの学識と手法を協働・融合することで挑む研究である。有機元素化学が切り拓く創薬研究という新しい学術領域を金沢大学から世界に先駆けて発信する。

プロジェクト構成員：大宮寛久（プロジェクトリーダー、教授）、稲垣冬彦、荒川大、三代憲司
他3名（プロジェクト担当者）

最終評価結果： 総合評価A 概ね高く評価できる

戦略的研究推進プログラム（拠点形成型） 先魁プロジェクト 2020

プロジェクト実施期間：2020～2021年度

プロジェクト課題：元素が拓く新しい創薬戦略

研究の概要：人類の生存維持と生活水準の向上に必要な物質である「医薬品」は、有機分子から成り立っている。これら有機分子を合成し、機能を創造する有機化学が、将来にわたって物質文明の先端に位置する基盤科学の一つであることに異論の余地はないだろう。そして、分子レベルでの設計・操作・制御を伴う有機化学的な手法によって、さまざまな元素の特性を最大限に引き出すことで、創薬研究における新たなモダリティを生み出し、革新的医薬品の創製に繋げてきた。しかし、近年、低分子医薬品だけではなく、抗体医薬、中分子医薬、核酸医薬、細胞医薬など多様なモダリティの出現によって、創薬研究は益々、複雑化・高度化しており、従来の有機化学的な手法では、歯が立たなくなっている。本研究では、プロジェクト担当者らがこれまで培ってきた有機化学的手法を用いて、従来のスケールを超える「元素機能」を引き出し、新しい創薬戦略を創出する。

プロジェクト構成員：大宮寛久（プロジェクトリーダー・教授）、小川数馬、隅田有人、荒川大、三代憲司、長尾一哲 他3名（プロジェクト担当者）

最終評価結果： 総合評価A 概ね高く評価できる

戦略的研究推進プログラム～知の社会共創支援～ 秀峰（ほずみね）プロジェクト

プロジェクト実施期間：2021～2022年度

プロジェクト課題：石川県の地元自治体と取り組む漢方薬の国産化：金大麻黄のブランド化戦略

研究の概要：日本の伝統医学である漢方を持続可能な医療にするため、原料生薬の過度の中国依存からの脱却を図る。申請者らは国産ゼロの重要生薬「麻黄（マオウ）」の能登半島での生産に成功している。本研究課題を契機に金沢大学発の国産生薬「金大麻黄」を製品化し、全国に普及させることを目標にする。

プロジェクト構成員：佐々木陽平（提案者・教授）、安藤広和 他3名

3. 学士課程（薬学類、創薬科学類）の現状と課題

3-1. カリキュラム

薬学類（6年制）と創薬科学類（4年制）は、学類別の入学試験を実施せず、一括した入学試験の後、3年前期まで共通のカリキュラムが組まれている。これにより、入学後に十分な時間をかけて自分

自身の適正、興味、希望を見極めた上で、どちらの学類に進学するかを決定できる。薬学類進学希望者数が定員より多く、必ずしも学生の適正や希望だけでなく、成績によって進学先が決まるケースがある。そのため、学業の本来の目的よりも、Grade Point Average (GPA) 値を上げることに主眼を置いた点数至上主義が経過選択制の弊害となっている。一学生の進学先に大きく影響するため、薬学系では公正な成績判定や成績基準の透明化、シラバスの質の向上に早くから取り組んできた。すべての学生に対し公平な教育機会と成績判定を与えるよう細心の注意を払っている。優秀な学生の多様な選抜を図り2018年度入試から開始されたAO入試（薬学類および創薬科学類）と理系一括入試（創薬科学類）では、学類別に募集が行われた。2021年度入試からは、創薬科学類を廃止し、薬学類（6年制）と医薬科学類（4年制）に改組された。これに伴い、薬学類は、一般入試枠、高大院接続入試枠（旧AO入試枠）および理系一括入試枠で募集することとなった。これにより、3年次での学類選択はなくなり、上記の弊害は一部解消されたと考えられる。なお、理系一括入試枠の学生は、2年次に薬学類に配属後、1年次科目から履修することとなり、下記の薬学教育モデル・コアカリキュラムに沿った薬学類の教育を無理なく学修できるように配慮されている。

薬学教育の改革を目指した新しい薬学教育モデル・コアカリキュラムが文部科学省から発表され、薬学系では、平成27年度から新しいカリキュラムでの教育を行った。このモデル・コアカリキュラムは、薬系大学を卒業し薬剤師免許を取得した薬剤師が持つべき資質を前提として必要な教育カリキュラムの内容を定めたものであり、本学では薬学類のみが対象となる。しかし、経過選択性のため創薬科学類に進学する学生も影響を受けるため、創薬科学類のカリキュラムも併せて改訂することとした。薬学類においては特に、実務実習や事前学習の内容が大きく変更となった新しいカリキュラムを実施してきた。

3-2. 学生募集・入学試験

平成31年度（2019年度）入試から令和4年度（2022年度）入試について述べる。この間の大きな変化としては、医薬保健学域の再編に伴い、令和3年度から薬学類の定員が35名から65名に増加し、創薬科学類(40名)の募集を停止した。また、医薬科学類として18名を募集した。令和2(2020)年度入試までは、一般選抜（薬学類・創薬科学類一括64名）、AO（薬学類3名、創薬科学類6名）、理系一括入試（創薬科学類2名）、帰国子女、私費外国人、国際バカロレア）が実施されていた。令和3（2022）年度入試からは、薬学類として、一般選抜（63名）、薬学類・高大院接続入試（10名）、理系一括入試（2名）、帰国生徒選抜、私費外国人留学生入試、国際バカロレア入試を実施してきた（括弧内は定員、他は若干名）。薬学系選抜の基本方針は、高い基礎学力と理数英科目での秀でた学力を重視し、アドミッションポリシー（AP）にも明記しており、共通テストおよび個別学力検査等の配点へと反映されている。

一般選抜に関しては、志願倍率は2.9（2019）、3.1（2020）、3.4（2021）、4.8（2022）と推移しており、特に令和4（2022）年度入試における志願倍率の向上が著しい。この理由としては、令和2（2020）年度入試の一般選抜合格者は、経過選択制によって薬学類と創薬科学類に分かれていたものが、令和3年より大学入試合格時点で6年制である薬学類へ入学が確定することが受験生に浸透したためと考えられる。

薬学系も博士課程人材不足が長年の課題であり、薬学類・創薬科学類のAPに合致する博士人材を優先的に募集するために、2018年度（平成30年度）より大学院博士後期課程への進学を条件に

薬学、創薬科学でそれぞれ3名、6名をアドミッション・オフィス（AO）入試で募集した。第一次選抜合格基準点（75%以上）のセンター試験得点を出願資格とし、出願日をセンター試験直後に設定し、最終選考は面接と小論文のみとした。センター試験の教科・科目は一般選抜と同じとしたが、配点は一般選抜とは異なり数英重視とした。令和3（2021）年度入試からは医薬保健学域の改組に伴い、これまでの薬学類・創薬科学類を対象としたAO入試から、薬学類・高大院接続入試へと名称を変更し、薬学類10名の定員を設定した。令和3（2021）年度入試から導入される大学入試共通テストの難易度が不明なため、第一次選考の合格基準点を概ね75%以上に設定した。AO入試および薬学類・高大院接続入試の志願倍率は、0.8（2019）、0.9（2020）、0.5（2021）、1.0（2022）と推移しており、第一次選考後の受験倍率は0.7（2019）、0.7（2020）、0.3（2021）、0.3（2022）と推移している。薬学類・高大院接続入試に変更になるまでは、本特別入試による入学時から薬学類へ進学できる特典があったが、薬学類・高大院接続入試に変更されてからはその特典がなくなったため、志願者の減少と第一次選考不合格率の増加に繋がったと考えられる。今後より一層の広報活動が求められる。

理系一括入試（2年次から総合教育部より学類へ移行）は大学法人の方針で平成30年度から後期日程で実施され、一般選抜とは異なる理科1科目での入試となる。その後、令和3（2021）年度入試から前期日程で実施されている。令和2（2020）年度入試までは創薬科学類へ2名の定員を設定したが、令和3（2021）年度入試からは医薬保健学域の改組により創薬科学類への募集をやめ、薬学類へ2名の定員を設定した。理系一括入試から創薬科学類または薬学類へ、毎年上限である2名移行してきている。

私費外国人留学生入試には、平成31（2019）年に2名志願、1名受験があり、それ以降志願者はいない状況である。令和3（2021）年度入試からは、薬学類のAPに合致するよう、出願条件として日本留学試験における理科および数学の基準点を設定した。

国際バカロレア入試は、文科省からの要請により大学として導入が決定され、平成28年度入試から設置された。薬学類・創薬科学類では2016年6月に入試詳細とAP、CP、DPを決定した。提出書類および口述試験による審査となるため、本学類のAPに合致するよう、出願資格が高いレベルに設定されており、これまで受験者はいない。

英語外部試験の導入が文科省から2014年7月に発表され、薬学系も2016年3月にAO入試に英語外部試験の導入を決めた。問題となった得点の換算は大学に一任となっており、2019年度AOに初めて外部試験の換算得点によるセンター点が出現した。AOでのセンター点は基準点方式であり、入試の成績に直接反映されるものではないが、センター英語得点30点近い差は外部試験導入の難しさを示唆している。AO入試には令和2年度（2020年度）入試まで英語外部試験を導入したが、大学の方針により薬学類・高大院接続入試には令和4（2022年度）入試まで英語外部試験を導入していない。しかし、薬学類・高大院接続入試への志願者増加を期待して、令和5（2023年度）入試からは、英語外部試験を導入する予定である。一方、換算得点と大学入学共通テストの英語との得点が解離していることから、これまで一般選抜には英語外部試験を導入していない。

入学生の地域分布を解析すると、北陸3県出身者が多いものの、北陸新幹線沿線県を中心に広がりを見せている。

3-3. 薬学海外 AL 実習

外国語による国際コミュニケーション能力を養成し、海外においてアクティブラーニングを体験することで、国際感覚を醸成することを目的として、薬学類・創薬科学類独自の短期留学プログラムを2017年度より開講している。本プログラムには以下の特徴がある。①英語でのコミュニケーション力（世界の留学生と共に英語授業を受講し、コミュニケーション力を養う）、②薬学に関する教養（現地の病院・薬局の視察や、大学薬学系学部のスタッフ・学生との交流・施設見学などを通じて、薬学領域における更なる興味・関心を拡大する）、③英語プレゼンテーション（英語プレゼンテーション経験を通じて効果的プレゼンテーションに関するアカデミックスキルの素地を養う）、④異文化理解（学生寮に滞在し、現地の大学生や留学生との交流を通じて、異文化コミュニケーション力を培う）。本プログラムは単位化[薬学海外 AL 実習 I, 薬学海外 AL 実習 II (1～6年通年, 0.5単位・選択)]されており、2年次の第2クォーター (Q2) の時間割を調整することで、他の科目の履修に影響を与えることなく短期留学を行うことが可能である。短期留学プログラム終了後は、下級生に対して体験報告を実施することが単位修得に必要となっている。これまでの実績は以下の通りである。

- 2017年度 留学先：ELS Language Center Cincinnati (米国・シンシナティ)
期間：7/2～7/16
参加者数：10名
- 2018年度 留学先：ELS Language Center Cincinnati (米国・シンシナティ)
期間：7/22～8/5
参加者数：7名
- 2019年度 留学先：SPC Cairns (オーストラリア・ケアンズ)
期間：7/12～8/4
参加者数：12名

なお、2020年度以降は、新型コロナウイルス感染症の影響で実施が難しい現状であり、今後どのように実施していくのが課題である。

3-4. 学類選択

2020年度以前の一般入試枠の薬学類・創薬科学類は、入学時に一括で募集され、3年前期終了後に各学類へ配属される。それぞれの定員は入学者数に応じ、入学年度ごとに決定されるため、他の学年の学生に配属先が左右されることはない。学類配属は、学生の希望と3年前期までの学類選択GPAの順位により決定される。学類選択GPAとは、全科目GPAとは異なり、GPA算出の対象となる科目を共通教育における基礎科目、専門基礎科目、専門科目に限定したものである。また、学類配属後の円滑な教育を担保するため、学類配属要件として共通教育科目および専門科目の履修ならびに修得要件が厳密に定められている。なお、2021年度から薬学類の一学類に改組されたため、2020年度入学者の学類選択が最後となった。

3-5. 薬学共用試験

薬学類では、大学で学んだことを深く理解し実践する場として、医療現場における“参加型”の実習科目、実務実習I～IVを設けている。履修にあたり、まだ薬剤師資格を持たない学生が、病院

や薬局で参加型実習に臨む必須要件として、患者の同意はもとより、「学生が薬学の適切な知識、技能、態度を有すること（行為の妥当性）」という資質の確認が求められている。すなわち、実務実習に臨む学生は、薬学共用試験で一定基準を上回る成績を修めることが求められる。薬学類の4年次修了までにこれを受験し、合格した者のみに学外での実務実習の履修が認められる。薬学共用試験は「知識および問題解決能力を評価する客観試験」(Computer-Based Testing: CBT)と「技能・態度を評価する客観的臨床能力試験」(Objective Structured Clinical Examination: OSCE)からなり、薬学共用試験センターの管理のもとに実施される。

薬学共用試験 CBT

CBTの運営は、薬学系内に設置された「CBT委員会」が担当している。試験は実施時間が異なる3つのゾーンに分かれており、それぞれのゾーンに主任監督者1名(CBT委員会の委員)、監督者2名、CBT委員会の委員2名、および共用試験センターから派遣されるモニター1名が配置される。また、薬学の全教員がなんらかの役割でCBTの実施に関わるようになっている。なお、本学教員も他大学で実施されるCBTにおけるモニター員として共用試験センターへ供出されている。

CBTは、薬学共用試験センターサーバ、本学CBT中継サーバ、受験用クライアントPC、およびそれらをつなぐネットワークを利用して行われるため、これらシステムの保全が重要であり、システム保守管理に常に留意している。本試験の4ヶ月前に“体験受験”が実施され、システム作動状況の確認とともに、受験する学生と実施にあたる教員の準備が行われる。さらに、体験受験、本試験並びに（必要であれば）追・再試験の直前にテストランを行い、システムトラブルの発生を未然に防ぐよう努めている。

2018～2021年度の体験受験、本試験および追・再試験の実施状況は以下の通りである。

- 2018年9月6日(木)：受験生40名(うち4年制薬学卒業者4名)
- 2019年1月10日(木)：受験生40名(うち4年制薬学卒業者4名)
- 2019年3月7日(木)：受験生1名(うち4年制薬学卒業者1名)
- 2019年9月5日(木)：受験生37名(うち4年制薬学卒業者3名)
- 2020年1月9日(木)：受験生37名(うち4年制薬学卒業者3名)
- 2020年9月4日(金)：受験生40名(うち4年制薬学卒業者5名)
- 2021年1月7日(木)：受験生20名(うち4年制薬学卒業者2名)
- 2021年1月8日(金)：受験生20名(うち4年制薬学卒業者3名)
- 2021年3月4日(木)：受験生2名(うち4年制薬学卒業者0名)
- 2021年9月1日(木)：受験生39名(うち4年制薬学卒業者3名)
- 2022年1月10日(火)：受験生39名(うち4年制薬学卒業者3名)
- 2022年2月14日(火)：受験生2名(うち4年制薬学卒業者0名)

薬学共用試験 OSCE

OSCEの運営は、薬学系内に設置された「OSCE委員会」が担当しており、薬学系に所属する全教職員の協力のもと実施している。この他、石川県薬剤師会、石川県病院薬剤師会、富山大学および北陸大学からの評価者の派遣、金沢大学模擬患者会の協力など、さまざまな機関からの助力を得

ている。そして、薬学共用試験センターから試験実施の公正性などの評価を受け、試験の客観性、厳格性、および公平性が維持されている。

2018～2021年度の本試験の実施状況は以下の通りである。

- 2018年12月23日(日)：受験生40名(うち4年制薬学卒業者4名)
- 2019年12月22日(日)：受験生37名(うち4年制薬学卒業者3名)
- 2020年12月13日(日)：受験生40名(うち4年制薬学卒業者5名)
- 2021年12月12日(日)：受験生39名(うち4年制薬学卒業者3名)

3-6. 実務実習

本学では、豊かな人間性と高い倫理観を持った職業人としての薬剤師養成と同時に次世代の医療薬学教育研究者養成を目指し実務実習体制を取っている。平成30年度においては従来の5年次に22週間にわたる薬局(11週)と病院(11週)での実務実習を実施した。また、平成18年度に薬学6年制が導入された際に、経過措置として創薬科学類卒業生が薬剤師国家試験受験資格を取得できる制度も継続して実施している。本学ではその枠を5名程度設定しており、その制度に適合した創薬科学類卒業生も実務実習に加わる。実務実習では、薬学系の臨床系教員等が金沢大学附属病院薬剤部や各病棟のスタッフ、アカンサス薬局、および市中薬局の薬剤師との連携を密にはかることにより、実習の水準維持と標準化、および問題解決能力の醸成を担保している。

平成25年度に改訂された薬学教育モデル・コアカリキュラムに準拠した実務実習体制を令和元年度から開始するにあわせて、超高齢社会における医療環境の変化を考慮した上で、本学薬学系の教育理念にあった教育体制のさらなる整備を行った。特に、改訂時の課題として挙げられた、参加・体験型実習の充実、病院・薬局が連携した一貫性のある実習(大学が主導的に)体制の構築を行った。

具体的には、令和元年度より、【実務実習Ⅰ：初診等にかかる薬局(4週)】、【実務実習Ⅱ：高度急性期および一般急性期疾患病院(11週)】、【実務実習Ⅲ：亜急性期(回復)や慢性疾患・一般外来患者等を対象として地域医療を担う市中薬局(6週)】及び【実務実習Ⅳ：市中病院を中心に薬局や介護施設等との地域医療連携を学ぶ(1週)】の順序で、合計22週で実務実習を行う体制を整備し実施を開始した。この体制は、患者の病気の進行にあわせて診療体制と患者の気持ちの変化に沿った実習となり、薬学生が、今後求められる医療を考える上での基盤を身につけられる効果的な実習になることを授業目標とした。実際に実習を行った学生授業アンケートからは、様々な医療施設を体系的に経験できて良いとの意見が得られている。また、教員側からも、学生の考えが実習が進むにつれ深まっていることが分かるとの報告を受けている。本実務実習の実施にあたっては、薬局、病院と施設にとらわれることなく、授業評価の一貫性をもった概略評価表(ルーブリック評価表)を独自に作成し運用している。ただし、指導薬剤師への理解を図るために本概略評価表は、薬局実務実習評価：薬学実務実習に関する連絡会議「日薬手引きを参照した薬局実務実習評価例示」(2018.2.28版)、病院実務実習評価：薬学実務実習に関する連絡会議「日病薬評価基準を参照した病院実務実習評価例示」(2018.11.27版)、全体実務実習評価：薬学実務実習に関する連絡会議「薬学実務実習における概略評価(例示)」(2018.11.27版)を適宜参照できるようになっている。また、実習施設間の柔軟な連携が可能になるため、①薬局実習中に、大学病院での外来化学療法室を見学する、②地域医療を薬局、病院薬剤師両面から体験する、③地域医療連携の課題を実習前、途中、

終了時とスモールグループディスカッションして学ぶなど、医療の多面性を実感できるような実習を組み込んでいる。

本実習スケジュールは全国標準の実習体制とは異なるが、薬学実務実習ガイドラインに則り、検討段階から、北陸地区調整機構、石川県薬剤師会、石川県病院薬剤師会との調整を繰り返し、地域における各関係団体からの理解・協力のもとに実施している。

新たな実務実習体制は、概ね当初の目的に叶ったものとなっていると考えられるが、逐次、実習生、指導薬剤師、教員の意見を取り入れて見直しを図っていく必要がある。また、本実習体制を維持していくためには、実務実習Ⅰにおけるアカンサス薬局、実務実習Ⅱにおける本学附属病院薬剤部の教職員の方々の支援を得られるようにすること、石川県薬剤師会、石川県病院薬剤師会をはじめとする関係団体、指導薬剤師の理解を継続的に得ていくこと、薬学臨床系教員の学内教育、研究活動も考慮した効率的な勤務体制を構築することが必要である。

3-7. 薬剤師国家試験

令和2年度（2021年3月）までの本学新卒者の薬剤師国家試験合格率は100%（平成29年度）、97.2%（平成30年度）、100%（令和元年度）、100%（令和2年度）と推移し、継続して高い合格率を維持している。平成27年度以降合格基準が相対評価となり、全国の平均合格率が85%前後で推移しているのに対し、安定して高い合格率を維持していることは特筆すべきことである。この理由として、特に、3年次の学類選択まで継続して勉学に取り組むことによって得た基礎学力と、アカンサス薬局・本学附属病院・市中薬局における実務実習を通して、大学教員及び指導薬剤師が連携して行っている充実した臨床教育で得た応用力の醸成が寄与していると考えている。近年、薬剤師国家試験問題が、知識を問うだけでなく「総合的な力」や「考える力」を必要とする出題が増加しているが、本学としては、以前より、薬学系の教育理念に基づいた「問題解決能力」の醸成のための教育カリキュラムを構築、実践していることから既に、十分対応できていると考えられる。今後も高い合格率を堅持し、これまで同様、地域での主導的役割を担う薬剤師人材を養成していくとともに、低い水準の博士課程進学率を改善し、薬剤師資格と学位（博士）の両方を有する人材を育て、次代の薬学教育・研究を支える大学教員・研究者をも積極的に輩出していく必要がある。

4. 大学院課程（薬学専攻，創薬科学専攻（博士前期・後期）の現状と課題

医薬保健学総合研究科創薬科学専攻（博士前期課程および博士後期課程）ならびに薬学専攻博士課程（4年制課程）は、それまでの大学院自然科学研究科から改組し、博士前期課程は2010年度（平成22年度）から大学院医学系研究科創薬科学専攻を経て、また博士後期課程と薬学専攻博士課程は2012年度（平成24年度）に改組し、現在に至っている。

4-1. カリキュラム

本学が育成する人材像を具体的に示した金沢大学大学院<グローバル>スタンダードを基軸とした教育カリキュラム改革がなされ、2017年度（平成29年度）より新カリキュラムが実施されてきた。

博士前期課程では、大学院 GS 科目に加え、専門性の高い知識や実験技術等の修得をめざす「概論」、「特論」、「実験技術」および「先端セミナー」の講義科目が、ファーマケミストリー分野、バイオファーマサイエンス分野およびプレジジョンメディシン分野の分野ごとに開講されており、各分野の科目を中心とした受講を推奨している。また、「海外創薬科学研究」の実習科目を立て、海外の教育・研究機関、企業等における薬学関連分野の研修を単位認定可能とした。さらに、異分野の講義やセミナーを聴講する「学際セミナー」の履修により異分野融合マインドの醸成をめざしている。博士後期課程では、大学院 GS 科目に加え、前期課程よりもさらに高い専門性を培う選択科目を用意し、受講者に選択を判断させている。薬学専攻博士課程では、大学院 GS 科目に加えて、初期総合カリキュラムならびに多様な専門科目を医学系の教員とともに開講しており、受講者の希望により選択可能であるが、本専攻に適すると判断した推奨科目を具体的に指示し、履修の参考とさせている。博士後期課程と薬学博士課程においても、受講年度を調整し、長期海外研修への参加により研究能力を向上させることが可能である。英語で開講する講義科目の割合を年々増加させており、国際化に対応するため完全英語化に向けて努力している。また、これまでの大学院教育改革をさらに発展させ、優秀な博士人材を育成するため、全学的な大学院教育改革の一環として、研究科横断型の大学院 GS 基盤・発展科目や博士前期課程から博士後期課程への学内進学者に対する博士論文研究基礎力審査（QE: Qualifying Examination）の導入に向け整備を行っている。

4-2. 学生募集・入学試験、定員充足

医薬保健学総合研究科創薬科学専攻（博士前期課程、及び博士後期課程）ならびに薬学専攻博士課程（4年制課程）は、それまでの大学院自然科学研究科から改組し、博士前期課程は2010年度から大学院医学系研究科創薬科学専攻を経て、また博士後期課程と薬学専攻博士課程は2012年度に改組し、現在に至っている。それまでの理学・工学系専攻と共存していた自然科学研究科から、医学系および保健学系と薬学系を統合した現研究科への改組は、薬学・創薬科学研究の医学・医療への指向性をより明確に示したことになる。

創薬科学専攻の博士前期課程（定員38名）は、本学の4年制創薬科学類並びに他大学の薬学部4年制学科や他学部の卒業生を対象としており、創薬を含む生命科学研究者の養成を目指している。2018年度は49名（うち外国人留学生10名）、2019年度では38名（うち外国人留学生8名）、2020年度は45名（うち外国人留学生5名）、2021年度は32名（うち外国人留学生3名）が入学している。充足率に変動はあるが、定員を概ね満たしており、修了後の進路は、製薬企業を中心に研究職、研究開発職に就職した者が多い。

一方、創薬研究者や大学教員、環境・衛生行政専門家等の養成を目指す博士後期課程（定員11名）は、2018年度は7名（うち外国人留学生3名）が入学、2019年度は15名（うち外国人留学生6名）が入学、2020年度は12名（うち外国人留学生3名）、2021年度は11名（うち外国人留学生4名）が入学した。博士前期課程からの内部進学者は3名（2018年度）、9名（2019年度）、8名（2020年度）、8名（2021年度）である。2015年度から2017年度までの内部進学者数は4名、3名、3名であり、改善がみられる。

次に医療機関における指導的薬剤師や医療薬学教育・研究を担う薬系大学教員等の養成を目指す薬学専攻博士課程（定員4名）は、2018年度は3名が入学、2019年度は3名入学、2020年度は6名、2021年度は1名しか入学せず、定員が少ないこともあって充足率に変動がある。特に、本学

薬学類を卒業した内部進学者が0名（2018年度）、1名（2019年度）、1名（2020年度）、1名（2021年度）であるのは望ましくない。これらの対策として、毎年、博士後期課程・博士課程進学説明会を開催、奨学金の充実や修了後の就職などについて説明し、進学を促している。

4-3. 学位授与

学位授与については、2018年度～2021年度の期間内における9月および3月修了に分けてそれぞれ表に整理したとおりである。

創薬科学専攻博士前期課程において、各年度の修了者数（9月と翌年3月の和）は、入学定員の38名から大きく外れることなく推移している（±30%以内）。学位授与率は、毎学期ともほぼ100%であり、そのほとんどが標準修業年限内の修了となっており、特に問題はない。9月期修了の多くは留学生と考えられるので、21年9月の低い学位授与率（50%）については新型コロナウイルス感染拡大の影響があるのかもしれない。

創薬科学専攻博士前期課程（入学定員 38名）

修了年月	修了すべき者の数	実際の修了者数	標準修業年限内修了者数	学位授与率	標準修業年限内修了率
2018年3月	38	37	37	97.4%	97.4%
2018年9月	1	0	0	0.0%	0.0%
2019年3月	40	38	38	95.0%	95.0%
2019年9月	5	5	4	100.0%	80.0%
2020年3月	44	44	44	100.0%	100.0%
2020年9月	4	4	4	100.0%	100.0%
2021年3月	31	30	30	96.8%	96.8%
2021年9月	4	2	2	50.0%	50.0%

創薬科学専攻博士後期課程において、各年度の修了者数（9月と翌年3月の和）は、入学定員の11名から大きく外れることなく推移している（±30%以内）。各学期の学位授与率は、50%～70%であり、標準修業年限内の修了者数はその半分程度となっている。博士修了には参考論文の受理が義務付けられていることや、本務多忙の社会人学生が含まれることが、こうした授与率や修了率低下の一因と考えられる。個別の原因の分析とそれに応じた指導体制の見直しが今後の課題である。

第1章 薬学系の現状と課題

創薬科学専攻博士後期課程（入学定員 11名）

修了年月	修了すべき者の数	実際の修了者数	標準修業年限内修了者数	学位授与率	標準修業年限内修了率
2018年3月	13	8	3	61.5%	23.1%
2018年9月	9	2	2	22.2%	22.2%
2019年3月	16	9	6	56.3%	37.5%
2019年9月	11	8	4	72.7%	36.4%
2020年3月	8	4	2	50.0%	25.0%
2020年9月	9	5	3	55.6%	33.3%
2021年3月	6	4	2	66.7%	33.3%
2021年9月	7	5	3	71.4%	42.9%

薬学専攻博士課程については、各年度の修了者数（9月と翌年3月の和）は、入学定員の4名から大きく外れることなく推移している（±30%以内）。各学期の学位授与率は、50%～100%であり、その多くが標準修業年限内に修了している。授与率や修了率の振れ幅が大きいのは母数となる入学定員が少ないことが原因で、多くの学生が順調に学位を取得できていると考えられる。

薬学専攻博士課程（入学定員 4名）

修了年月	修了すべき者の数	実際の修了者数	標準修業年限内修了者数	学位授与率	標準修業年限内修了率
2018年3月	3	3	2	100%	67%
2018年9月	0	0	0	—	—
2019年3月	4	4	4	100%	100%
2019年9月	0	0	0	—	—
2020年3月	4	2	2	50%	50%
2020年9月	4	3	0	75%	0%
2021年3月	3	2	2	67%	67%
2021年9月	2	2	1	100%	50%

5. 卒業修了生の就職

2018, 2019, 2020, 2021 年度の卒業生・修了生の進路は下表のとおりである。

薬学類

年度	進学	就職			
		病院	調剤薬局	製薬関連企業	公務員
2018年度	1名 (3%)	14名 (39%)	13名 (36%)	4名 (11%)	1名 (3%)
2019年度	2名 (6%)	18名 (51%)	8名 (23%)	4名 (11%)	2名 (6%)
2020年度	2名 (6%)	14名 (40%)	13名 (37%)	5名 (14%)	0名 (0%)
2021年度	1名 (3%)	10名 (29%)	11名 (32%)	9名 (26%)	0名 (0%)

創薬科学専攻博士前期課程

年度	進学	就職		
		製薬企業	その他企業	公務員
2018年度	7名 (18%)	24名 (63%)	1名 (3%)	1名 (3%)
2019年度	9名 (18%)	28名 (57%)	1名 (2%)	1名 (2%)
2020年度	8名 (24%)	16名 (47%)	1名 (3%)	1名 (3%)
2021年度	12名 (32%)	19名 (50%)	2名 (5%)	1名 (3%)

創薬科学専攻博士後期課程

年度	就職	
	製薬企業	教員・ポストク
2018年度	3名 (27%)	1名 (9%)
2019年度	5名 (50%)	3名 (30%)
2020年度	4名 (40%)	6名 (60%)
2021年度	3名 (27%)	4名 (36%)

薬学専攻博士課程

年度	就職			
	病院	調剤薬局	製薬企業	教員
2018年度	2名 (50%)	0名 (0%)	1名 (25%)	1名 (25%)
2019年度	1名 (50%)	1名 (50%)	0名 (0%)	0名 (0%)
2020年度	1名 (20%)	4名 (80%)	0名 (0%)	0名 (0%)
2021年度	1名 (50%)	0名 (0%)	1名 (50%)	0名 (0%)

薬学類の卒業生の60-75%が薬剤師として、11-26%が製薬企業等へ就職しており、創薬科学類卒業生の93-97%が大学院創薬科学専攻博士前期課程に進学している。なお、創薬科学専攻博士前期課程修了生のうち1-5名が薬剤師国家試験受験資格取得のための科目等履修生となっている。大学院博士後期課程の進学者は18-32%と増加しているが、薬学博士課程の進学者は毎年1-2名と少ない。薬学教育・研究に携わる教員や指導的薬剤師が将来的に減少すると見込まれることから、薬剤師と博士学位を有した人材輩出が課題である。そのため、進学を一つのキャリアとして早期から考えられるように、授業、進学説明会およびキャリア形成セミナーを通じて薬学研究や教員を知る機会を増やすとともに、薬学出身者の活躍の場が多様であることを周知するように努めている。また、各自のキャリアを身近に考える場として2018、2019年度には薬学系キャリア形成サロンを開催し、研究室配属後の学生と教員らとの交流の場を設けた。ただし、2020、2021年度は新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から開催しなかった。薬学・創薬科学類の学生ならびに大学院生のキャリア形成の一環として、企業等の採用スケジュールや採用試験対応を目的にしたセミナーを薬学独自で随時行っている。さらに、2020年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため開催を見送ったが薬学企業合同説明会を毎年開催している。2021年度はオンラインで開催したが、毎年地域の病院10施設程度を含む45-60社程度が出展し、学生に情報提供をしている。さまざまな企業等の特徴や採用状況を学生が得ることができる機会となっている。

6. 社会貢献と地域・国際連携

6-1. アカンサス薬局

アカンサス薬局は、薬学6年制が導入される以前の平成15年2月に、特定非営利活動法人(NPO)が経営する薬局として開局された。これは、当時の薬学部が臨床薬学教育を行える薬局の必要性を考え、石川県薬剤師会をはじめ多くの機関や個人の協力を得て実現した。本薬局では、大学教員も加わって積極的に診療現場での教育が行える環境が整えられてきた。令和元年以降アカンサス薬局で実施される実務実習「実務実習Ⅰ」においては、薬学系教員と実務実習指導薬剤師が実習生の指導にあたる。そして、実務実習の最初に、幅広い疾患の処方箋を応需する薬局として保険調剤、処方解析、薬歴を活用した服薬指導等の基礎を学び、調剤や服薬指導に求められる知識、技能、態度を修得させることを授業目標としている。これにより、続いて行われる本学附属病院薬剤部での実務実習「実務実習Ⅱ」、市中薬局および市中病院で行われる「実務実習Ⅲ、Ⅳ」にスムーズに移行することが可能となる。このような実習体制を組むことができたのは、金沢大学薬学系の教育理念をご理解いただき、診療に加えて薬剤師教育を本務とするNPO団体が運営する薬局であること、そして、その薬局で石川県薬剤師会を始め多くの方々々と協力して薬学6年制が導入される以前から地域での理解、協力を得ながら、充実した質の高い実務実習体制を継続してきた実績があることが大きいと考えられる。実務実習以外にも、本薬局では薬学類・創薬科学類1年生を受講生とする専門基礎科目「医薬保健学基礎Ⅰ」における訪問見学、医学類5年生の臨床実習(BST)、および北陸大学薬学部生の早期体験学習がアカンサス薬局にて実施されている。

アカンサス薬局は、診療を通じて地域医療に貢献するとともに、石川県薬剤師会実務実習薬剤師研修に協力して、地域の薬剤師が情報交換できる場を提供している。さらに、金沢大学公開講座の

一環として一般市民向けの「薬局見学体験ツアー」を実施している。

現在、アカンサス薬局は、金沢大学薬学系の臨床教育拠点の一つとなっているが、今後さらに大学教員が緊密に協力することにより、臨床研究の拠点化および新たな薬剤師職能の開発、発信拠点となることが期待される。

6-2. 身近な薬草勉強会

薬用植物園（分子生薬学研究室）では、毎月最終土曜日を基本に定例会として市民開放講座「身近な薬草勉強会」を開催している。但し、2020年度および2021年度は新型コロナウイルス感染症対策のため中止した。自然に親しむことおよび正しい薬草・生薬の知識を市民に啓蒙することを第一の目的、大学と地域との接点として学問分野としての薬学の重要性を解説することを第二の目的に実施しており、開催は2021年12月までに160回を数えている。参加者は毎回50～70名で、その内訳は市民（90%）の他、薬剤師や製薬企業の研究者、学生などである。定例会以外に年1回は外部講師を招へいし、「加賀・能登の薬草シンポジウム」として野外観察会を含めた2日間の企画も設定している（2020年より中断中）。

通常の定例会は午前10時から12時の2時間で、前半が座学、後半が薬用植物園の見学会である。前半の座学は「毎回のテーマ」、「薬草茶の試飲」、「薬用植物園の見頃の植物」で構成される。学生が資料冊子を作成している。「毎回のテーマ」はその季節の見頃の薬用植物を取り上げ、形態、薬効、加工調製などを、パワーポイントや実物標本を使って解説する。「薬草茶の試飲」は「体を温める」、「夏バテによい」など季節に合わせたお茶を準備して味わってもらっている。冊子に薬草茶のレシピや作り方も公開し参加者が自宅でも再現できるようにしている。「薬用植物園の見頃の植物」は研究室の学生による解説であり、後半に続く薬用植物園の見学会のための事前学習をしている。学生は植物写真付きの資料作りから担当し、彼らの丁寧な解説は参加者からも好評をいただいている。12月の定例会では、本格的な屠蘇散を作るのが恒例となっている。薬用植物園の植物は一ヶ月が経過すると全く変わっており、毎回異なる状態の植物を観察することを目的にされているリピーターも多い。勉強会の合間には研究室での研究内容の紹介や、所属している留学生の出身国の紹介なども取り入れている。薬用植物園の市民対象の薬草勉強会は全国的に実施されているが、上述のような頻度で配属学生も一緒に交流する勉強会は唯一であり特徴となっている。さらに金沢大学の他に類を見ない規模の薬草栽培圃場を実際に見てもらうことで日本産生薬の重要性を理解してもらうことも意識している。

6-3. 地域薬局レジデント体験

金沢大学と白山市、株式会社コメヤ薬局は、中山間地域住民の未病や健康維持、地域医療を支える薬局・薬剤師の在り方を考える「アポテカプロジェクト」を2017年12月にスタートした。プロジェクトは、文部科学省の「地（知）の拠点大学による地方創生推進事業」の一環として開始した。指導的薬剤師として中山間地域医療への理解や地域課題解決に取り組む必要性を学生に認識してもらうために、実習ともインターンシップとも異なる「地域薬局レジデント体験」として実施している。

地域薬局レジデント体験は5日間とし、初日の地域医療・薬局・薬剤師の現状や将来の概要説明に始まる。2日目以降は、人口1,000人以下の地域、郊外地域、高齢化が進んだ市内地区で展開するコメヤ薬局の各店舗に順次滞在し、それぞれの薬局の背景を基に、地域調剤薬局・ドラッグスト

アの機能と薬剤師の業務、および病院から地域に戻られた方、地域の医院にかかられている方や高齢者と向き合うことで、地域薬局・薬剤師を通じた地域貢献のありかたを実感する。

対象者は薬学類・創薬科学類4年生以上としており、2018年度には薬学類4年生4名、6年生6名と創薬科学専攻博士前期課程1年生1名が参加し、2019年度には薬学類4年生が9名参加した。参加した学生からは好評を得ている。2019年度には地域薬局レジデント体験の参加で、選択科目のキャリアプラン研修Ⅰ・Ⅱの単位認定ができるようにした。なお、2020、2021年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため実施できなかったが、今後も開催を予定している。

6-4. キャンパスビジット

2018～2021年度の薬学系キャンパスビジットは全学キャンパスビジットの一環として開催され、高校生に薬学という学問領域を知ってもらうことを目的として、2018、2019年度は学域・学類紹介、模擬講義、学内見学（図書館、講義室、実習室、研究棟）、研究紹介（パネル展示）、懇談を企画した。2020、2021年度は、新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から、定員をこれまでの240名から40名へ大幅に絞り、内容も学域・学類紹介、講義動画、研究室の日常動画、パネル紹介、学内見学（実習室、研究機器室）へと変更し、開催した。また、2021年度には、全学のWebキャンパスビジットと同日程で、リアルタイム配信とオンデマンド配信を組み合わせたWeb上のキャンパスビジットを開催した。

2018年度は8月9日（木）に開催され、251名が参加し（定員240名）、2019年度は8月8日（木）に開催され、256名が参加した（定員240名）。いずれの年も模擬講義は精密分子構築学研究室の大宮寛久教授が担当した。

2020年度は10月24日（土）に開催され、40名が参加した（定員40名）。講義動画は薬物代謝安全性学研究室の中島美紀教授による「飲んだ薬のゆくえ」のテーマで上映された。研究室の日常動画は、生物有機化学研究室による動画が上映された。

2021年度は11月6日（土）に開催され、40名が参加した（定員40名）。2020年度の動画に加え、講義動画は精密分子構築学研究室の大宮寛久教授による「化学の力でクスリの未来を切り拓け！」、薬理学研究室の金田勝幸教授による「薬理学と病態解明・創薬を目指した薬理学」、臨床薬学研究室の石崎純子教授による「臨床薬学研究成果は何をもたらすか」が上映された。研究室の日常動画は、生物有機化学研究室による動画に加え、衛生化学研究室による動画が上映された。

2021年度のWebキャンパスビジットは、8月9日（月）、8月10日（火）および8月11日（水）に開催され、それぞれ、264名、218名および146名が参加した。リアルタイム配信で学類紹介と模擬講義（生物有機化学研究室の三代憲司准教授による「化学の力で生命科学研究を推進する」（8月9日）、臨床薬学研究室の荒川大准教授による「体の中の薬の動き」（8月10日）、薬理学研究室の山田諭司准教授による「うつ病：くすりによる治療の現状、課題と今後の展望」（8月11日））が行われた。加えて、オンデマンドで薬物代謝安全性学の中島美紀教授による「microRNAで薬の効き方・副作用を予測する」、分子生薬学の佐々木陽平准教授による「知ってほしい！生薬の奥深さ」、精密分子構築学の大宮寛久教授による「分子をつくりだす研究で創薬につなげる」が配信され、生物有機化学研究室と衛生化学研究室の研究室の日常動画が配信された。

6-5. 金沢大学薬学シンポジウム

平成 18 (2006) 年度に薬学教育に 6 年制学士課程が設置され、高度医療に対応できる主導的薬剤師の養成を教育目的の一つに掲げる一方、創薬科学者・生命科学者の育成・輩出も本学薬学系の重要な目標であり、創薬科学類 (4 年制学士課程) 並びにその上の大学院創薬科学専攻における教育の充実と、教員の研究活動の活性化及び薬学系の研究レベルのさらなる向上を図る目的で、向智里・薬学系長 (当時) の発案により、平成 21 (2009) 年度に「第 1 回金沢大学薬学シンポジウム」が開催された。基礎薬学系分野を有機・天然物系, 生物系, 代謝・動態系, 物理・分析・衛生系の 4 研究分野に分け、毎年、学内外の研究者による講演会を開催し、平成 26 (2014) 年度までに各分野で 4 回ずつ計 16 回開催した。平成 28 (2016) 年度からは 2 分野ずつ隔年開催に変更し (名称も「金沢大学薬学シンポジウム 20xx」に変更)、2 年間で 4 回開催した後、当該期間は平成 30 (2018) 年度と令和元 (2019) 年度に下記のとおり 3 回開催したが、新型コロナウイルス感染症の流行により、令和元 (2019) 年度の第 2 回と令和 2 (2020) 年度及び令和 3 (2021) 年度は開催を中止した。

金沢大学薬学シンポジウム 2018

平成 30 (2018) 年 6 月 26 日・29 日「創薬動態フォーラム in 金沢 - Realizing Precision Medicine -」

平成 30 (2018) 年 10 月 15 日「化学系薬学研究の最前線」

(先魁プロジェクト 2018 (有機元素化学が切り拓く創薬研究) シンポジウム)

金沢大学薬学シンポジウム 2019

令和元 (2019) 年 11 月 29 日「多様な生体防御システム研究のイノベーション-アンメットメディカル・ニーズから創薬へ-」

6-6. 国際連携

平成 30 年～令和 3 年に締結した薬学が関わる大学間交流協定、部局間交流協定及び学生交流に係る覚書は別表のとおりである。

(別表) 大学間交流協定、部局間交流協定及び学生交流に係る覚書

1. 大学間交流協定	
①相手大学 (機関) / 国・地域	モスクワ国立大学 / ロシア
相手大学 (機関) の概要	39 学部, 教職員数 約 6,000 人, 学生数 約 47,000 人
責任部局 / 連絡教員	薬学系 中西 猛夫 准教授
協力部局 / 連絡教員	国際機構 Mammadova Aida 特任准教授
締結年月日	平成 30 年 11 月 9 日
②相手大学 (機関) / 国・地域	河南中医薬大学 / 中華人民共和国
相手大学 (機関) の概要	16 学部, 教職員数 1,257 人, 学生数 20,841 人
責任部局 / 連絡教員	薬学系 佐々木 陽平 准教授
協力部局 / 連絡教員	附属病院経営企画部 長瀬 啓介 教授
	附属病院漢方医学科 小川 恵子 教授
締結年月日	令和元年 11 月 26 日
2. 部局間交流協定	
①相手大学 (機関) / 国・地域	中国薬科大学 / 中華人民共和国

第1章 薬学系の現状と課題

相手大学（機関）の概要	教職員数 1,653 人，学生数 14,691 人
連絡教員	玉井 郁巳 教授（代表），国嶋 崇隆 教授
締結年月日	平成 30 年 5 月 1 日
②相手大学（機関）／国・地域	アジアパシフィック大学／バングラデシュ人民共和国
相手大学（機関）の概要	教職員数 49 人，学生数 1,060 人
連絡教員	坪井 宏仁 准教授（代表），木村 和子 特任教授
締結年月日	平成 30 年 10 月 7 日
③相手大学（機関）／国・地域	青海大学蔵医学院／中華人民共和国
相手大学（機関）の概要	教職員数 90 人，学生数 900 人
連絡教員	佐々木 陽平 准教授
締結年月日	令和元年 11 月 25 日
3. 大学間交流協定に基づく学生交流の覚書	
①相手大学（機関）／国・地域	北京大学／中華人民共和国
責任部局／連絡教員	薬学系 佐々木 陽平 准教授
締結年月日	令和元年 10 月 8 日
②相手大学（機関）／国・地域	河南中医薬大学／中華人民共和国
責任部局／連絡教員	薬学系 佐々木 陽平 准教授
締結年月日	令和元年 11 月 26 日
4. 部局間交流協定に基づく学生交流の覚書	
①相手大学（機関）／国・地域	中国薬科大学／中華人民共和国
連絡教員	玉井 郁巳 教授
締結年月日	令和元年 5 月 25 日
②相手大学（機関）／国・地域	河南中医薬大学／中華人民共和国
連絡教員	薬学系 佐々木 陽平 准教授
締結年月日	令和元年 7 月 22 日
③相手大学（機関）／国・地域	瀋陽薬科大学／中華人民共和国
連絡教員	薬学系 佐々木 陽平 准教授
締結年月日	令和元年 10 月 12 日
④相手大学（機関）／国・地域	青海大学蔵医学院／中華人民共和国
連絡教員	薬学系 佐々木 陽平 准教授
締結年月日	令和元年 12 月 20 日

7. 点検評価と教育方法改善

7-1. 受講生による授業評価

本評価は、学士課程と大学院課程におけるすべての講義科目、演習科目及び実習科目を対象とし [共通教育科目，オムニバス方式など多数の教員で担当する科目及び受講生が学士課程では 19 名以下，大学院創薬科学専攻（博士前期課程）では 9 名以下，創薬科学専攻（博士後期課程）および薬

学専攻（博士課程）では5名以下の科目は対象外], 毎学期に薬学系点検評価委員会により, アカサポータルを利用して実施されている。設問は, 「予習・復習」, 「授業への興味や関心」, 「授業内容の理解」, 「シラバス」(2問), 「授業方法」(2問)の計7問となっている。設問ごとに回答が5通り用意され, 受講生はそのうち1つを選択する。これらの設問に加え, 自由記述で「授業でよく理解できた内容およびあまり理解できなかった内容」ならびに「要望や提案など」を記載する欄が設けられている。集計結果は各授業担当教員がアカサポータルから閲覧できる。委員会では, 科目ごと, 学年ごとおよび全学年についての集計結果を検討し, 問題や課題が見つかったら, 当該科目の担当教員との相談や薬学系教育方法改善委員会への問題提起を行う。学生からの要望に対する教員の回答は統一書式にまとめられ, 委員会で確認の上, 薬学ウェブサイトに掲載されて薬学系の学生と教職員に公開される。このように, 受講生による授業評価は適切に実施され, その結果は授業方法の改善に活かされるとともに受講生にフィードバックされている。

以上とは別に, 卒業・修了生に対するアンケートも実施されている。薬学類・創薬科学類卒業生に対する質問事項として, 「入学当時に“学びたかったこと”あるいは“学ぶ必要があると思ったこと”を学ぶことができたか」, 「学習量は適切だったか」, 「卒業・修了後の進路」, 「学習が進路の選択や決定に影響を与えたか」, 「倫理観や責任感が身についたか」のほか, 学位授与方針(ディプロマ・ポリシー)に掲げられる学習成果の達成度が含まれる。大学院(薬学専攻博士課程, 創薬科学専攻博士前期・後期課程)修了生に対しても, ほぼ同様の質問事項である。

7-2. 薬学教育評価

すべての薬系大学・学部で行われる“薬学教育(6年制)”は, 7年ごとに一般社団法人薬学教育評価機構による評価を受けることが求められている。この評価は2013年度(平成25年度)から始まり, 本学薬学類は2016年度(平成28年度)に評価対象となり, 報告書を2017年5月に提出した。その結果, 本学薬学類は, 薬学教育評価機構が定める「薬学教育評価 評価基準」に適合していると認定された。認定の期間は, 2024(令和6年)年3月31日までである。評価結果の詳細は薬学教育評価機構のウェブサイト(http://jabpe.or.jp/special/pdf/2016/kouhyo_2.pdf)で公開されている。なお, 「IV. 大学への提言」に対する改善報告を2020年3月に提出し, 2021年1月22日付の審議結果が薬学教育評価機構のウェブサイト(https://www.jabpe.or.jp/special/pdf/publication/answer_report_kanazawa_20210331.pdf)で公開されている。

第2期の評価基準に基づく薬学教育評価機構による評価は, 新型コロナウイルス感染症流行のため開始が1年延期されて, 2021年度(令和3年度)から始まり, 本学薬学類は2024年度(令和6年度)の評価対象となっている。

7-3. Faculty Development (FD) 研修会

FD研修会は, 平成11年度から毎年開催され, 教員全員を対象として第21回(令和元年度), 第22回(令和2年度), 第23回(令和3年度)を開催した。毎年委員会で決められたテーマに関して, 講演や討論等がなされる。FD研修会前半には決められたテーマに関する話題提供が, 後半にはスモールグループに分かれた討論と, 全体で集まった形での発表および質疑応答が行われた。また, その成果は「FD研修会報告書」として公表されている。

令和元年度：「アドバイス面談における教員の役割・指導法」

第1部：話題提供

「アドバイス面談に対する学生の意識－学生アンケート調査結果より－」

薬学系教育方法改善委員会 委員長 吉田 栄人 教授

第2部：スモールグループディスカッション

「アドバイス面談における教員の役割・指導法」

【概要】 入学時から1学年2-3名を各教員に振り分けて、学業および生活のアドバイスを実施している。学生の価値観が多様化する昨今、アドバイス面談のあり方も学生ニーズに合わせた対応が求められている。本研修会に先立ち、学生側からアドバイス面談に対する意識調査アンケートを実施し、そのアンケート結果に基づき、教員のアドバイス面談の方法および学生に対する接し方をグループに分かれて討論した。グループごとにまとめて発表し、討論した。

令和2年度：「On-line 研究，教育の進め方－半年間の経験より学ぶ－」

第1部：話題提供

「On-line 研究，教育の進め方・半年間の経験より学ぶ－アンケート結果より」

薬学系教育方法改善委員会 委員長 吉田 栄人 教授

第2部：スモールグループディスカッション

「On-line 研究，教育の進め方－半年間の経験より学ぶ－」

【概要】 新型コロナウイルス感染症の影響により、2020年度Q1のすべての授業を on-line で実施した。学生に on-line 授業に関するアンケート調査を実施し、学生側からの要望や on-line 授業のメリットを研修会で紹介した。グループに分かれて討論し、グループごとにまとめて発表、討論した。

令和3年度：「ポストコロナ・ウィズコロナの学生のメンタルケア」

第1部：話題提供

「ポストコロナ・ウィズコロナの学生のメンタルケア」

金沢大学保健管理センター 足立 由美 教授

「テーマに関する薬学の数字と薬学教員の対応について」

薬学系教育方法改善委員会 委員長 吉田 栄人 教授

【概要】 コロナ禍により学生の不登校、退学が増加することが心配されている。研修会では、コロナ禍が学生のメンタルヘルスになぜ影響を及ぼすのか、金沢大学保健管理センター足立由美先生に講演していただき、吉田委員長より薬学での統計を紹介して討論した。

今後のFD研修会においても、薬学教育における重要でホットな話題を取り上げ、全薬学教員と情報を共有するよう努める。

第2章 各研究室・研究グループの概要と業績

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

遺伝情報制御学

Human Molecular Genetics

沿革 2002年4月、松永司教授の就任に始まる。金沢大学薬学部健康薬学講座・遺伝情報制御学研究室、2004年、金沢大学大学院自然科学研究科遺伝情報学講座・遺伝情報制御学研究室、2008年、金沢大学医薬保健研究域薬学系・遺伝情報制御学研究室となる。2020年3月31日に猪部学准教授が他大学に教授で転出し、2021年12月現在は、松永に加えて若杉光生准教授がスタッフとして所属し、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻（博士後期課程および博士前期課程）の大学院生、医薬保健学域薬学類及び創薬科学類の卒業研究生が在籍している。

教育 **博士後期課程・博士課程** 医薬保健学総合研究科・創薬科学専攻（博士後期課程）の専任であり、薬学専攻（博士課程）も兼担する。創薬科学専攻では、松永が「がん分子生物学」、若杉が「DNA損傷応答学」、猪部が「細胞免疫学」（2019年まで）の講義を担当する。また、研究室に所属する創薬科学専攻学生には「薬科学特別研究」「薬科学特別演習」、薬学専攻学生には「研究分野別特論」「医薬科学特別研究」「医薬科学特別演習」において、研究指導、ならびに研究発表会・ジャーナルクラブ等を通じた発表・討論指導を行い、日本薬学会、日本放射線影響学会等で積極的に発表させている。

博士前期課程 2017年のカリキュラム改訂後、当研究室はバイオフィーマサイエンス分野に属し、「バイオフィーマサイエンス概論」（若杉、猪部、他教員）（2019年から担当）、「生体防御システム特論」（松永、他教員）、「バイオフィーマ創薬特論」（松永、他教員）、「バイオフィーマサイエンス実験技術」（若杉、猪部、他教員）の講義を担当している（猪部はいずれも2019年まで）。また、「創薬科学課題研究」において修士論文の研究指導を行い、「創薬科学演習」では研究発表会・ジャーナルクラブ等を通して発表と討論の指導を行っている。また、博士（後期）課程同様に、学会等における発表も積極的に促している。

薬学類・創薬科学類（旧カリ） 共通教育において、松永はGS科目の「細胞・分子生物学」を分担しており、猪部は2019年まで「情報処理基礎」を分担した。専門教育では、1年前期に「細胞分子化学」（猪部、他教員）、2年後期に「分子細胞生物学Ⅲ」（松永、若杉）、3年前期に「分子細胞生物学Ⅳ」（松永、若杉、他教員）（松永、若杉は2021年から）、3年後期に「分子細胞生物学Ⅴ」（若杉、他教員）、「生体防御学」（猪部、他教員）、4年前期に創薬科学類の「応用細胞機能学」（松永、若杉、猪部、他教員）の講義を担当している（猪部はいずれも2019年まで）。また、実習科目として3年前期に「生物の取扱いを学ぶⅠ」を分担し、培養哺乳類細胞の取扱いと細胞死の観察、染色体標本の作製と観察、の2つの実習課題を行っている。さらに、「薬学研究Ⅰ～Ⅳ」及び「創薬科学研究Ⅰ・Ⅱ」において、研究室配属学生の卒業研究の指導を行っている。

・**薬学類（2021年4月改組・新カリ）** 共通教育において、薬学類1年生に履修を強く推奨しているGS科目「細胞・分子生物学」を松永が引き続き分担し、専門教育では「生命科学入門」（1年Q2）を松永が他教員とともに担当している。

・**医薬科学類（2021年4月設置）** 薬学類と同様に、医薬科学類1年生にも履修を強く推奨している共通教育・GS科目「細胞・分子生物学」を松永が分担し、専門基礎科目にあたる「基礎分子細胞生物学」（1年Q2）も松永が他教員とともに担当している。

研究 スクレオチド除去修復（nucleotide excision repair: NER）は、太陽紫外線で生じるピリミジン二量体、ベンゾ[a]ピレンやシスプラチン等による高高い塩基付加体など、二重らせんDNAを歪めるDNA損傷を対象とする普遍的なDNA修復機構である。この仕組みに先天性の異常があると色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum: XP）を発症し、太陽露光部での高頻度の皮膚がん（健常人の数千倍）を特徴とするが、重篤な患者では進行性の中枢性及び末梢性神経変性も生じる。このNER反応は、多段階

過程から成る非常に複雑なメカニズムであり、近年は細胞内における高度な調節の仕組みに注目が集まっており、世界中の研究者がその解明に取り組んでいる。当研究室でも、オリジナルなアプローチを駆使してその解明に取り組んでおり、その発展として DNA 修復を標的とした抗がん剤の開発も視野に入れている。また、当研究室で見出した、G0 期（様）細胞で見られる NER 依存的な二次的 DNA 損傷の生成についても、若杉准教授がメカニズム解析を中心に展開しているが、生体内のほとんどの細胞が G0 期（様）であることから重要な研究である。一方、2020 年 3 月 31 日まで在籍していた猪部准教授は、T 細胞の活性化と増殖の制御機構及びサイトカイン産生に関する研究に取り組み、細胞増殖における CD28 補助シグナルの役割に注目するとともに、活性化に伴うサイトカイン産生をモニタリングできる新たなレポーター細胞の作製を開始した。

各々の研究の当該期間における主な成果は、以下のとおりである。

A) ヒト細胞における NER の分子メカニズムの解明

A-1. NER 因子分解誘導剤の解析

当研究室で開発した M-CINUP 法で化合物ライブラリーをスクリーニングし、同定された複数の NER 阻害化合物の作用機序に関する解析を行った。NER 必須因子の一つである XPF-ERCC1 エンドヌクレアーゼをプロテアソーム依存的に分解誘導する低分子化合物 (A6) については、ERCC1 のポリユビキチン化を担う E3 リガーゼの解析で大きな進展があり、並行して、この化合物を利用した合成致死スクリーニングも実施し、DNA 修復を標的とする抗がん剤への応用も検討した。また、NER で必須の THIIH 複合体の XPB サブユニットを分解誘導するスピロノラクトン (Aleksiev et al., 2014) についても作用機序の解析を行い、その概要を明らかにした (Ueda et al., 2019)。

A-2. NER 中間複合体単離技術の開発

多段階過程から成る NER 反応を正確に捉えるには、各ステップの中間複合体を単離して解析することが不可欠であり、ケミカルバイオロジーや近位依存性ビオチン標識法を利用したアプローチを検討し、最終的に後者において NER 中間複合体の単離に成功した。ウエスタンブロットティングや質量分析の解析から、構成因子や翻訳後修飾に関する情報が得られたほか、新規 NER 関連因子の候補も同定された。この技術を上記の NER 因子分解誘導剤と組み合わせれば、様々なステップの中間複合体が単離可能となり、メカニズム解明に向けて大きなブレイクスルーとなる。

A-3. XPF-ERCC1 エンドヌクレアーゼの制御メカニズムの解析

前述の XPF-ERCC1 は、NER のみならず、DNA 鎖間架橋修復や DNA 二本鎖切断の相同組み換え修復など複数の DNA 修復機構に関与し、各遺伝子のミスセンス変異は、色素性乾皮症、コケイン症候群、ファンconi貧血、XFE プロゲロイド症候群、COFS 症候群など、臨床症状の異なる多様な遺伝疾患を発症する。当研究室では、これらの変異型 XPF-ERCC1 の多くが細胞質に局在することに注目し、このヘテロダイマーの細胞内局在性に影響を与える領域を同定するとともに、XPF と ERCC1 の新たな相互作用を見つけ、酵素活性も含めた新規の制御メカニズムである可能性を示唆した。一方、DCAF7 が XPF-ERCC1 と相互作用し、安定性に寄与することも明らかにした (Kawara et al., 2019)。

B) G0 期細胞における NER 依存的な二次的 DNA 損傷生成とその応答反応の解析

血清飢餓により G0 期に同調したヒト細胞に紫外線や化学物質で DNA 損傷を誘起すると NER 反応が起こるが、G0 期細胞では DNA ポリメラーゼ δ/ϵ 、PCNA などの修復合成因子の細胞内レベルが低下しているため、DNA 損傷が除去された後の約 30 ヌクレオチドの一本鎖 DNA ギャップが穴埋めされにくく、そこからギャップの拡大や DNA 二本鎖切断への変換が起こり、当初の DNA 損傷とは異なる種類の二次的 DNA 損傷が生じることをこれまで明らかにしてきた (Matsumoto et al., 2007; Wakasugi et al., 2014)。当該期間は、二次的 DNA 損傷に対する修復系について解析を行い、DNA 二本鎖切断には非同末端結合修復系が働くことを証明した。その修復系に関わるタンパク質の発現を抑制すると、紫外線に対して感受性を示すだけでなく、染色体異常や突然変異の頻度も上昇することから、非同末端結合修復系が休止期の紫外線に対する防御機構として極めて重要なことを明らかにした。一方で、拡大した一本鎖 DNA ギャップに損傷乗り越えポリメラーゼが働く可能性について検討し、その機能に必須な反応を担う Rad18 の発現を抑制すると紫外線感受性になることを示した。今後、実際の損傷乗り越えポリメラーゼの

集積への影響等について詳細に検討する予定である。また二次的 DNA 損傷の及ぼす影響について解析を行い、ギャップの拡張を担う Exo1 をノックアウトした細胞では突然変異の頻度が減少することを見出し、生体内における二次的 DNA 損傷の生成が突然変異やゲノム不安定性の原因になる可能性を示唆した。さらに二本鎖切断生成のメカニズムについて詳細に検討し、以前に同定したヌクレアーゼに加えて別の酵素が関与することを明らかにした。

C) T細胞の活性化と増殖の制御機構及びサイトカイン産生に関する研究

タクロリムスとシクロスポリンは、T細胞の増殖を特異的に抑制し、医薬品として臨床応用されているが、構造が大きく異なるにも関わらず、いずれもカルシニューリンを阻害することで効果を発揮する。CD4⁺ T細胞の増殖は、CD28 補助シグナルにより大きく促進され、カルシニューリン阻害剤による増殖抑制効果を打ち消すことが明らかにされている。両者に対する CD28 の効果を定量的に評価したところ、CD28 はタクロリムスに2倍程度強く拮抗することを見出した (Kawai et al., 2021)。CD28 の増殖促進効果の一部は、IL-2 の産生亢進によることが明らかにされている。T細胞を含む免疫細胞は、活性化の過程で多様なサイトカインを産生し、免疫応答を制御している。そこで各種サイトカイン遺伝子の3'UTR 領域に、ゲノム編集技術を用いて IRES 蛍光タンパク質遺伝子発現ユニットをノックインし、活性化によるサイトカインの産生を簡便にモニターできるレポーター細胞を作製した。これまでに、IL-4 の発現をモニターできる P815 細胞の樹立に成功した。

研究内容のキーワード:ヌクレオチド除去修復, がん, 色素性乾皮症, ケミカルバイオロジー, ユビキチン・プロテアソーム系, G0 期細胞, T細胞, 増殖制御, サイトカイン産生

教員リスト

教授：松永 司
准教授：若杉 光生

大学院学生数

博士後期課程・創薬科学専攻：1名
博士前期課程・創薬科学専攻：2名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	1 (0)
2019年	3 (2)
2020年	1 (0)
2021年	1 (1)
計	6 (3)

1) Inagaki F, Momose M, Maruyama N, et al. Activation of disulfide bond cleavage triggered by hydrophobization and lipophilization of functionalized dihydroasparagusic acid, *Org Biomol Chem* 2018;16:4320-4.

*

2) Ueda M, Matsuura K, Kawai H, et al. Spironolactone-induced XPB degradation depends on CDK7 kinase and SCFFBXL18 E3 ligase, *Genes Cells* 2019;24:284-96.

3) Tsuda M, Ogawa S, Ooka M, et al. PDIP38/PolDIP2 controls the DNA damage tolerance pathways by increasing the relative usage of translesion DNA synthesis over template switching, *PLoS One* 2019;14:e0213383.

4) Kawara H, Akahori R, Wakasugi M, et al. DCAF7 is required for maintaining the cellular levels of ERCC1-XPF and nucleotide excision repair, *Biochem Biophys Res Commun* 2019;519: 204-10.

5) Saha LK, Wakasugi M, Akter S, et al. Topoisomerase I-driven repair of UV-induced damage in NER deficient cells, *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:14412-20.

6) Kawai H, Yagyu F, Terada A, et al. CD28 confers CD4⁺ T cells with resistance to cyclosporin A and tacrolimus but to different degrees, *Asian Pac J Allergy Immunol* 2021; DOI 10.12932/AP-270820-0949.

*

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	0	0 (0)	0	0 (0)
2019年	2	0 (0)	0	2 (0)
2020年	0	0 (0)	0	0 (0)
2021年	0	0 (0)	0	0 (0)
計	2	0 (0)	0	2 (0)

- 松永司 (2019) レーニンジャーの新生化学 (第7版) (廣川書店), 川寄敏祐監修・中山和久編
- 若杉光生, 松永司 (2019) 放射線医学の事典 — 放射線および紫外線・電磁波・超音波 — (朝倉書店), 大西武雄監修/松本英樹総編集/甲斐倫明・宮川清・柿沼志津子・西村恭昌・近藤隆編

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	6 (3)	7 (3)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	4 (2)	5 (2)
計	0 (0)	0 (0)	3 (0)	11 (5)	14 (5)

共同研究

- ノースカロライナ大学 Aziz Sancar 教授 NER の分子メカニズムに関する研究
- 広島大学 河合秀彦准教授 NER 阻害物質 A6 およびスピロラクトンの作用メカニズムの解析
- 金沢大学がん進展制御研究所 平尾 敦教授・田所優子助教 生体内の G0 期細胞における NER に依存した二次的 DNA 損傷生成の解析

- 京都大学 武田俊一教授 ヌクレオチド除去修復機構のバックアップに関する研究
- 金沢医科大学 逆井 良講師 転写と関連した DNA 損傷応答反応に関する研究
- 奈良県立医科大学 森俊雄教授・杉浦重樹教授 抗 DNA 損傷抗体の応用に関する研究

科学研究費

- 2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 松永司 (代表) 「新規 DNA 修復阻害剤を活用したメカニズム解析と癌治療への応用」(継続)
- 2019～2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 松永司 (代表) 「ヌクレオチド除去修復機構解明に向けたケミカルアプローチ」(新規)
- 2019～2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 若杉光生 (代表) 「NER 中間体がもたらす新たな DNA 損傷生成とその防御機構の解析」(新規)

その他

- 2019～2021年 公益財団法人喫煙科学研究財団 一般研究助成金 若杉光生 (代表) 「喫煙による新たな DNA 損傷生成メカニズムと発がん」

特許出願

- 2019年 特許出願
名称: ヌクレオチド除去修復阻害剤, それを含有する腫瘍治療の増強剤及び抗腫瘍剤
発明者: 松永 司, 宮崎由里圭, 福本 唯
出願者: 国立大学法人金沢大学
出願番号 (出願日): 特願 2019-54753 (2019年3月22日)

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

衛生化学

Hygienic Chemistry

沿革 1949年、金沢大学に薬学部が設置され、衛生学研究室が発足し、平本 実（初代教授）が担当した。1973年からは宮崎元一（第二代教授）、1996年からは早川和一（第三代教授）が担当した。2017年4月からは第四代教授として鈴木 亮が着任し、現在に至る。

教育 博士後期課程：「アレルギー学特論（鈴木 亮）」（2017年4月より）、「環境リスク評価学（鳥羽 陽）」（2017年4月より2020年10月まで）、「環境と健康総論（鳥羽 陽）」（2020年10月まで）を担当している。博士論文の研究指導のほか、セミナーを通して研究指導を行っている。

博士前期課程：「生体防御システム特論（鈴木 亮）」（2017年4月より）、「バイオフィーマサイエンス先端セミナー（鈴木 亮）」（2017年4月より）、「ファーマケミストリー概論（鳥羽 陽）」（2017年4月から2020年10月まで）、「ファーマケミストリー特論（鳥羽 陽）」（2017年4月から2020年10月まで）、「環境と健康（鳥羽 陽）」（2020年10月まで）、「ファーマケミストリー先端セミナー（鈴木 亮）」（2020年10月より）を担当している。セミナーを通して研究指導を行っている。

薬学類・創薬科学類：1年次の前期から4年次前期までに、「衛生薬学Ⅰ（2017年4月より）（鈴木 亮）」、「衛生薬学Ⅰ（鳥羽 陽）」（2020年10月まで）、「衛生薬学Ⅰ（長田夕佳）」（2018年4月より）、「衛生化学Ⅱ（鈴木 亮、鳥羽 陽）」（2017年4月より）、「衛生化学Ⅱ（鳥羽 陽）」（2020年10月まで）、「衛生薬学Ⅱ（長田夕佳）」（2019年4月より）の講義を担当、共通教育科目として、「化学実験（鳥羽 陽）」（2020年10月まで）の講義も担当している。2年次後期には「測定法と分析法を学ぶⅡ（鈴木 亮）」（2017年4月より）、「測定法と分析法を学ぶⅡ（鳥羽 陽）」（2020年10月まで）、「測定法と分析法を学ぶⅡ（長田夕佳）」（2018年4月より）を担当、3年次前期の薬学類・創薬科学類の学生に対して「生体防御学（鈴木 亮）」（2020年4月より）、「後期分子細胞生物学Ⅴ（鈴木 亮）」（2021年4月より）、「後期の創薬科学類の学生に対して実習「ラボローテーションⅠ（鈴木 亮）」（2017年4月より）、「ラボローテーションⅡ（鈴木 亮）」（2017年4月より）、「ラボローテーションⅡ（鳥羽 陽）」（2020年10月まで）、「ラボローテーションⅡ（長田夕佳）」（2019年4月より）、「ラボローテーションⅢ（鈴木 亮）」（2017年4月より）、「ラボローテーションⅢ（鳥羽 陽）」（2020年10月まで）を分担・担当している。4年次前期「環境物理分析化学（鈴木 亮）」（2017年4月より）を担当している。研究室配属学生に対しては、「創薬科学研究Ⅰ、Ⅱ」、「薬学研究Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ」を担当している。また、セミナーを通して卒業論文に係る研究指導を行っている。

研究 花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーを始めとした様々なアレルギー疾患は、世界的にもその患者数は増加の一途をたどっており、日本においては国民の半数以上が何らかのアレルギー疾患を有すると考えられている。更に、世界的な新型コロナウイルス感染症（COVID-19）により、全世界でワクチン摂取が進む中、摂取に伴う副反応（アナフィラキシー等）の誘導など、これまで以上にアレルギー疾患が重大かつ身近な問題としてクローズアップされている。アレルギー疾患の多くは、アレルゲン（花粉、食品、環境物質など）が、アレルゲン特異的IgEを介してアレルギー担当細胞（マスト細胞・好塩基球）を活性化し、ヒスタミンなどの炎症性メディエータが細胞から分泌されることによって引き起こされる。これらアレルギー疾患の病態は、内的因子（ストレス状態、年齢など）や外的因子（花粉量、環境汚染物質など）によって多様に変化すると考えられている。アレルギー疾患の治療においては、これまで様々な薬剤や治療方法が開発され、多く成果をあげてきた。しかし、予防・診断・治療においては、未だ多くの課題が存在するのも事実である。当研究室では、「アレルギー疾患発症メカニズムに関する研究」、「アレルギー・免疫応答に影響を与える内的・外的因子の探索」、「臨床応用を目指したアレルギー反応制御機構の研究」を通

して、アレルギー・免疫疾患の発症メカニズムや増悪要因を明らかにし、これらの研究で得られた知見を基盤にアレルギー反応の制御を目指している。

A) アレルギー疾患発症メカニズムに関する研究

アレルギー疾患は、発症部位（鼻、皮膚、腸、気管支など）、病態（発疹、浮腫、痒痒など）、重症度（軽微、ショックなど）など、極めて多様な疾患症状を示す。さらに、加齢に伴って多様な病状変化を伴うため、疾患の複雑化・慢性化を招いている。これらアレルギー疾患には、マスト細胞が重要な役割を担っており、アレルゲンがアレルゲン特異的 IgE を介して IgE 受容体を活性化すると、マスト細胞が活性化され、その結果アレルギー疾患が発症する。このことは、アレルゲン情報を IgE 受容体が認識・識別する過程がアレルギー応答を決める上で極めて重要であることを意味している。すなわち、アレルゲン情報の認識・識別により制御されるアレルギー応答の多様性に関する分子メカニズムを解明することは、より良い予防・診断・治療を目指す上で極めて重要な情報を提供すると考えられる。

我々は、多様なアレルギー反応の原因として、アレルゲンと IgE の親和性の違いによるアレルギー応答制御機構、マスト細胞の分泌顆粒の不均質性の解析、マスト細胞と浸潤細胞との相互作用研究などを通して、アレルギー疾患の多様性のメカニズムを分子・細胞および生体レベルで明らかにしようとして試みている。

B) アレルギー・免疫応答に影響を与える内的・外的因子の探索

アレルギー・免疫応答に影響を与える内的・外的因子を探索するため、内的因子として「加齢」、外的因子として「生体外微粒子」に焦点を当てて研究を行っている。

我が国は、急速に高度高齢化社会を向かえており、高齢者の健康維持・増進は重大な社会的関心事である。加齢による免疫老化(免疫システムの衰退や減弱)が様々な疾患の発症要因と考えられている。アレルギー疾患においては、加齢により発症する加齢発症アレルギー疾患（アレルギー性鼻炎、皮膚・食物アレルギー、喘息など）が問題となっている。若年性アレルギー疾患と比較して、異なる原因で疾患が発症している可能性がある加齢発症アレルギーについて、アレルギー担当細胞であるマスト細胞に留まらず、加齢により変化する各種免疫機能の視点からも加齢発症アレルギーの発症原因を追究する。

さらに、アトピー性皮膚炎やアレルギー性喘息をはじめとする皮膚・呼吸器疾患の増加・増悪には環境要因の一つとして、生体外微粒子が強く影響を及ぼしていると考えられている。特に近代社会において、急速に加速する居住環境や衛生環境、そして大気環境の変化によって我々の身体は、生体外微粒子に起因する様々な環境化学物質に曝露されている。我々は、生体外微粒子として PM2.5 をはじめとする大気汚染物質に含まれる環境化学物質に着目し、アレルギー疾患との関係を明らかにしようとして試みている。

C) 臨床応用を目指したアレルギー反応制御機構の研究

アレルギー疾患は複雑で多様な疾患症状を示すため、これまで対症療法が中心であった。また根治療法として期待されているアレルゲン特異的免疫療法（脱感作療法）については、アレルゲンを極微量から漸増し、マスト細胞上の IgE 受容体を徐々に刺激することで、IgE 受容体の脱感作状態を誘導する治療方法である。しかし、アレルゲン特異的免疫療法の分子基盤についても不明な点が多く、治療におけるアナフィラキシー反応の誘導例なども存在するのが現状である。このような現状の中、当研究室では、アレルギー疾患の発症や増悪に関する基礎研究や共同研究を通して、新規創薬シーズ・バイオマーカー・アレルギー反応制御分子の探索や安心・安全な脱感作療法に向けた分子基盤の解析など、アレルギー・免疫疾患に関して臨床応用に向けた分子基盤の解明とその応用研究を行っている。

研究内容のキーワード:アレルギー疾患, マスト細胞, 好塩基球, 免疫グロブリン E, IgE 受容体, 開口放出, ストレス応答, 加齢, 免疫老化, 環境因子, 生体外微粒子, バイオマーカー

教員リスト

教授：鈴木 亮
 准教授：古川 敦
 助教：長田 夕佳

大学院学生数

博士後期課程：1名
 博士前期課程：8名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	1 (1)
2019年	4 (2)
2020年	3 (1)
2021年	2 (1)
計	10 (4)

1) Inoue Y, Hasegawa S, Miyachi K, et al. Development of 3D imaging technique of reconstructed human epidermis with immortalized human epidermal cell line, *Exp Dermatol* 2018;27:563-70.

2) Fujimura T, Lum SZC, Nagata Y, et al. Influences of maternal factors over offspring allergies and the application for food allergy, *Front Immunol* 2019;10:1933.

3) Furukawa A, Meguro M, Yamazaki R, et al. Evaluation of the reactivity and receptor competition of HLA-G isoforms toward available antibodies: Implications of structural characteristics of HLA-G isoforms, *Int J Mol Sci* 2019;20:5947.

4) Matsumaru T, Ikeno R, Shuchi Y, et al. Synthesis of glycerolipids containing simple linear acyl chains or aromatic rings and evaluation of their Mincle signaling activity, *Chemical Communication* 2019;55:611-4.

5) Suzuki R, Inoh Y, Yokawa S, et al. Monomer hapten and hapten-specific IgG inhibit mast cell activation evoked by multivalent hapten with different mechanisms, *Eur J Immunol* 2019;49:2172-83.

6) Nagata Y, Yamamoto T, Kadowaki M, Ginger increases ALDH1A1 expression and enhances retinoic acid signaling in a human colonic epithelial cell line, *J Nutr Sci Vitaminol* 2020;66:462-7.

7) Yamamoto T, Nagata Y, Hayashi S, et al. Isoflavones suppress Cyp26b1 expression in the murine colonic lamina propria, *Biol Pharm Bull* 2020;43:1945-9.

8) Yamazaki R, Furukawa A, Hirayasu K, et al. Molecular mechanism of the recognition of bacterially cleaved immunoglobulin by the immune regulatory receptor LILRA2, *J Biol Chem* 2020;295:9531-41.

9) Doi R, Shimizu K, Ikemoto Y, et al. Nickel-catalyzed acyl group transfer of o-alkynylphenol esters accompanied by C-O bond fission for synthesis of benzo[b]furan, *ChemcatChem* 2021;13:2086-92.

10) Nagata Y, Ando H, Sasaki Y et al. Ephedra Herb, Mao, Inhibits antigen-induced mast cell degranulation by induction of the affinity receptor for IgE internalization, *Pharm Res* 2021;38: 569-81.

*

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2019年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
2020年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	0 (0)	2 (0)	0 (0)	2 (0)

○鈴木 亮 (2019) アレルギー応答の『多様性』メカニズムに関する基礎研究のアプローチアレルギーの臨床, 39, 57-61

○長田夕佳, 安藤広和, 佐々木陽平, 鈴木 亮 (2020) 漢方生薬「麻黄」による IgE/IgE 受容体を介したアレルギー応答制御の可能性 アレルギーの臨床 40: 1030-1033

共同研究

○名古屋市立大学医薬学総合研究院 大学院薬学研究科 平嶋尚英教授「マスト細胞のシグナル伝達と細胞間相互作用の研究」

科学研究費

○2018年（平成30年）日本学術振興会科学研究費補助 挑戦的研究（萌芽）鈴木 亮（代表）

「アレルギー親和性を基盤とした加齢発症アレルギーの原因究明と戦略的脱感作療法の確立」（新規）

○2018年（平成30年）戦略的創造研究推進事業 JST-CREST 鈴木 亮（分担）

「微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御」（新規）

○2018年（平成30年）日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究 古川 敦（代表）

「ナノディスクを用いた免疫受容体 Mincle のコレステロール認識機構の解明」（新規）

○2018年（平成30年）日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究 長田夕佳（代表）

「漢方薬を利活用した制御性 T 細胞誘導による食物抗原耐性の獲得と経口免疫療法への応用」（新規：採択後辞退）

○2019年（平成31年）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究（B）鈴木 亮（代表）

「マスト細胞における分泌顆粒の『不均質性』とアレルギー応答の『多様性』に関する研究」（新規）

○2019年（令和元年）日本学術振興会科学研究費補

- 助 挑戦的研究(萌芽) 鈴木 亮(代表)
「アレルギー親和性を基盤とした加齢発症アレルギーの原因究明と戦略的脱感作療法の確立」(継続)
- 2019年(令和元年) 戦略的創造研究推進事業 JST-CREST 鈴木 亮(分担)
「微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御」(継続)
- 2019年(令和元年) 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究 古川 敦(代表)
「ナノディスクを用いた免疫受容体 Mincle のコレステロール認識機構の解明」(継続)
- 2020年(令和2年) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 鈴木 亮(分担)
「食物アレルギー経口負荷免疫療法(OIT)患者における、アレルギー特異的IgG4プロファイル解析によるアレルギー寛容誘導機序の解明」(新規)
- 2020年(令和2年) 日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 鈴木 亮(代表)
「アレルギー親和性を基盤とした加齢発症アレルギーの原因究明と戦略的脱感作療法の確立」(継続)
- 2020年(令和2年) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B) 鈴木 亮(代表)
「マスト細胞における分泌顆粒の『不均質性』とアレルギー応答の『多様性』に関する研究」(継続)
- 2020年(令和2年) 戦略的創造研究推進事業 JST-CREST 鈴木 亮(分担)
「微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御」(継続)
- 2020年(令和2年) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤C 古川 敦(代表)
「免疫活性化受容体 LILRA2 のリガンド認識機構の解明」(新規)
- 2020年(令和2年) 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究 長田夕佳(代表)
「外来抗原情報によるマスト細胞-単球の相互作用とアレルギー炎症の制御機構」(新規)
- 2021年(令和3年) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B) 鈴木 亮(代表)
「マスト細胞における分泌顆粒の『不均質性』とアレルギー応答の『多様性』に関する研究」(継続)
- 2021年(令和3年) 戦略的創造研究推進事業 JST-CREST 鈴木 亮(分担)
「微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御」(継続)
- 2021年(令和3年) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 鈴木 亮(分担)
「食物アレルギー経口負荷免疫療法(OIT)患者における、アレルギー特異的IgG4プロファイル解析によるアレルギー寛容誘導機序の解明」(継続)
- 2021年(令和3年) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤C 古川 敦(代表)
「免疫活性化受容体 LILRA2 のリガンド認識機構の解明」(継続)
- 2021年(令和3年) 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究 長田夕佳(代表)

「外来抗原情報によるマスト細胞-単球の相互作用とアレルギー炎症の制御機構」(継続)

その他

民間の外部研究資金(計11件)

- 2018年(平成30年)(一財) ホーユー科学財団 平成30年度 研究助成 鈴木 亮(代表)
「加齢誘発性アレルギー疾患の発症メカニズムに関する研究」(新規)
- 2018年(平成30年)(公財) 上原記念生命科学財団 鈴木 亮(代表)
「アレルギーの多様性を担うアレルギー親和性の役割」(新規)
- 2018年(平成30年)(公財) 秋山記念生命科学振興財団 研究助成<奨励> 古川 敦(代表)
「ナノディスクを用いた免疫受容体 Mincle の糖脂質認識機構の解明」(新規)
- 2018年(平成30年)(公財) 日本アレルギー協会 国際交流助成金 古川 敦(代表)
「新規アジュバント探索を目的とした自然免疫受容体 Mincle を標的するケミカルライブラリースクリーニング」(新規)
- 2018年(平成30年)(公財) ダノン健康栄養財団 若手研究助成 長田夕佳(代表)
「レチノイン酸産生代謝制御作用を有する食品成分による食物アレルギー体質の改善」(新規)
- 2018年(平成30年)(公財) ロッテ財団奨励研究助成 奨励研究助成 長田夕佳(代表)
「レチノイン酸代謝を制御する食品成分による食物アレルギー体質の改善」(新規)
- 2019年(令和元年)(公財) 三谷研究開発支援財団 平成31年度三谷研究開発支援財団研究開発助成金 鈴木 亮(代表)
「免疫老化に伴う加齢誘発性アレルギー疾患の発症メカニズムに関する研究」(新規)
- 2019年(令和元年)(公財) 日本アレルギー協会 真鍋奨学助成 鈴木 亮(代表)
「抗原/IgE親和性によるアレルギー反応の多様性制御機構の研究」(新規)
- 2019年(令和元年)(公財) 小柳財団2019年度研究助成金 鈴木 亮(代表)
「マスト細胞とアレルギー親和性依存的浸潤細胞のクロストークによる皮膚ホメオスタシス制御機構」(新規)
- 2019年(令和元年)(公財) ホクト生物科学振興財団 奨励金 長田夕佳(代表)
「加熱・非加熱食品蛋白に対するマスト細胞応答の解析とアレルギー性の評価」(新規)

特許関連

- 鈴木 亮「アレルギー抑制剤及び脱顆粒抑制剤」(2021年3月 特許出願)

社会貢献活動

- 文部科学省 科学技術・学術政策研究所 科学技術予測センター専門調査員 鈴木 亮
- (一財) 日本私立薬学大学協会「6年制薬学教育制度調査検討委員会」 鈴木 亮

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

活性相関物理化学

Physical Chemistry

沿革 1967年、薬学部製薬化学科に薬品物理化学講座が設置され、細谷東一郎が初代教授に就任した。1976年、細谷東一郎が千葉大学薬学部へ転出したため、東京大学薬学部から伊藤道也が第二代教授に着任した。1996年の組織改革に伴い、研究室名を活性相関物理化学研究室に改称した。1997年に中垣良一が昇任し、第三代教授となった。2013年12月に中垣良一が教授在任のまま死去、小田彰史准教授が主任となる。2016年4月小田彰史が名城大学へ転出したため臨床分析科学の小谷明教授が主任を兼任。2017年10月より高橋広夫准教授が着任したが、2020年11月に死去。2021年7月福吉修一が講師に昇任し、現在に至る。

教育 博士後期課程：「活性分子物性論」、「活性分子反応論」、「応用分子科学」を担当している。博士論文の研究指導のほか、セミナー（演習）を通して研究指導を行っている。（2020年まで）

修士課程：セミナー（演習）や定期的な実験報告、論文紹介などを通して研究指導を行っている。（2020年3月まで）

薬学類・創薬科学類：2年次前期から4年次前期までに、「物理化学Ⅰ」「物理化学Ⅱ」「物理化学Ⅲ」「環境物理分析科学」の講義、実習「測定法と分析法を学ぶⅠ」を担当している。1年次において「化学の世界」「データサイエンス基礎」（2021年まで）「分析化学Ⅰ」の講義を担当している。また、3年次後期の創薬科学類の学生に対して実習「ラボローテーションⅡ」を分担している。講義内容は、主として化学結合論、反応速度論、化学熱力学、構造解析、計算化学に対応しており、実習の内容は分光測定、反応速度、などから構成されている。

医薬科学類：「基礎分析化学」の講義を担当している。

研究 ・薬物代謝酵素の遺伝多型がタンパク質立体構造に与える影響についての構造バイオインフォマティクスの検討

シトクロム P450 や N-アセチルトランスフェラーゼなどの薬物代謝酵素においては、多くの遺伝多型が報告されている。それら遺伝多型は薬物代謝活性に影響を及ぼすため、薬効や副作用の発現などに個人差をもたらす原因となっている。遺伝子変異による薬物代謝酵素への影響は様々であるが、当研究室では遺伝子変異によってアミノ酸残基に変異が生じた場合の活性の変化について注目している。具体的な手法としては、コンピュータ上でアミノ酸残基を変異させたタンパク質を作成し、その挙動をシミュレートしている。これによって遺伝多型がタンパク質立体構造に与える影響を構造バイオインフォマティクスのように検討することが可能となり、そのような構造変化が薬物代謝とどのようにつながっているかを明らかにできるであろうと期待している。

・タンパク質中の D-アミノ酸についての計算機的研究

従来、生体内のタンパク質は L-アミノ酸のみから成り立っていると考えられてきた。しかし近年タンパク質中に残基として D-アミノ酸が含まれていることが発見され、さらにそれが加齢性疾患と関連している可能性も示唆されている。そのため、タンパク質中でアミノ酸残基がどのようにして立体反転を起こすのか、またそれによってどのような影響があるのかについて興味を持たれている。当研究室ではアミノ酸残基の立体反転機構の量子化学計算による解明と、D-アミノ酸を含むタンパク質・ペプチドの立体構造の分子シミュレーションによる解明、さらに D-アミノ酸を L-アミノ酸へと修復すると考えられているタンパク質 L-イソアスパラギン酸 / D-アスパラギン酸メチルトランスフェラーゼの基質認識機構の推定を行っている。

・原始タンパク質の立体構造の推定

地球上で生命が誕生したのは約 40 億年前であると言われている。最初の生命がどのような物質から作られていたかには議論があり、RNA ワールド仮説、タンパク質ワールド仮説などの仮説が立てられている。いずれにおいてもそれらの分子から今日生物を構成しているタンパク質や核酸が生まれたことになるが、最初期のタンパク質においては現在のように約 20 種類のアミノ酸をすべて含んでおらず、ごく限られた種類のアミノ酸のみから構築されていたとする仮説が有力視されている。当研究室では限られた種類のアミノ酸のみから何らかの立体構造をとるようなタンパク質が構築できるのかどうか、タンパク質構造予測手法および分子シミュレーションを用いて推定を行っている。

*

教員リスト

講師：福吉 修一

大学院学生数

博士前期課程：1 名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018 年	13 (0)
2019 年	6 (0)
2020 年	9 (0)
2021 年	2 (0)
計	30 (0)

1) Fujita H, Kakuyama S, Fukuyoshi S, et al. Triazine-based cationic leaving group: Synergistic driving forces for rapid formation of carbocation species, *J Org Chem* 2018;83:4568-80.

2) Nakayoshi T, Kato K, Fukuyoshi S, et al. Computational studies on the water-catalyzed stereoinversion mechanism of glutamic acid residues in peptides and proteins, *Chirality* 2018;30:527-35.

3) Aimaiti S, Suzuki A, Saito Y, et al. Corymbulosins I-W, cytotoxic clerodane diterpenes from the bark of *Laetia corymbulosa*, *J Org Chem* 2018;83:951-63.

4) Nakayoshi T, Fukuyoshi S, Takahashi O, et al. Computational studies on non-succinimide-mediated stereoinversion mechanism of aspartic acid residues assisted by phosphate, *Molecular Physics* 2018;116:686-96.

5) Oda A, Nakayoshi T, Fukuyoshi S, et al. Validation of molecular force field parameters for peptides including isomerized amino acids, *Chirality* 2018;30:332-41.

6) Oda A, Nakayoshi T, Fukuyoshi S, et al. Influences of conformations of peptides on stereoinversions and/or isomerizations of aspartic acid residues, *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2018;1866:783-8.

7) Nakayoshi T, Kato K, Fukuyoshi S, et al. Comparison of the activation energy barrier for succinimide formation from α - and β -aspartic acid residues obtained from density functional theory calculations, *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2018;1866:759-66.

8) Takahashi H, Sakagawa E, Sakakibara I, et al. Draft genome sequence of *Saccharomyces cerevisiae* strain Hm-1, isolated from Cotton Rosemallow, *Microbiol Resour Announc* 2018;7:e01184-18.

9) Takahashi H, Tanaka S, Hayashi S, et al. Draft genome sequence of *Trebouxia* sp. strain KSI-1, isolated from an island hot spring, *Microbiol Resour Announc* 2018;7:e01185-18.

10) Nakayoshi T, Kato K, Fukuyoshi S, et al. Computational studies on cyclic imide formation mechanism of glutamic acid residues catalyzed by two water molecules, *J Phys: Conf Ser* 2018;1136:012020.

11) Oda A, Kato K, Morino M, et al. Prediction of the three-dimensional structures of histone deacetylase 1 complexed with romidepsin and FK-A5, *J Phys: Conf Ser* 2018;1136:012019.

12) Watanabe Y, Kato K, Fukuyoshi S, et al. Effect of the Arg456His mutation on the three-dimensional structure of cytochrome P450 1A2 predicted by molecular dynamics simulations, *J Phys: Conf Ser* 2018;1136:012023.

13) Kato K, Fujii K, Nakayoshi T, et al. Structural differences between the ligand-binding pockets of estrogen receptors alpha and beta, *J Phys: Conf Ser* 2018;1136:012021.

14) Nakayoshi T, Fukuyoshi S, Kato K, et al. Computational studies on water-catalyzed mechanisms for stereoinversion of glutarimide intermediates formed from glutamic acid residues in aqueous phase, *Int J Mol Sci* 2019;20:2410.

15) Tsurumi F, Miura Y, Nakano M, et al. Spiro[3.5]nonenyl meroterpenoid lactones, cryptolaevilactones G-L, an ionone derivative, and total synthesis of cryptolaevilactone M from *Cryptocarya laevigata*, *J Nat Prod* 2019;82:2368-78.

16) Aimaiti S, Saito Y, Fukuyoshi S, et al. Isolation, structure elucidation, and antiproliferative activity of butanolides and lignan glycosides from the fruit of *Hernandia nymphaeifolia*, *Molecules* 2019;24:4005.

17) Kanamasa S, Yamaguchi D, Machida C, et al. Draft genome sequence of *Saccharomyces cerevisiae* strain Pf-1, isolated from *Prunus mume*, *Microbiol Resour Announc* 2019;8:e01169-19.

18) Oda A, Nakayoshi T, Kato K, et al. Three dimensional structures of putative, primitive proteins

to investigate the origin of homochirality. Sci Rep 2019;9:11594.

19) Kanamasa S, Minami T, Okabe M, et al. Draft genome sequence of aspergillus terreus high-itaconic-acid-productivity mutant TN-484. Microbiol Resour Announc 2019;8:e01170-19.

20) Rahim A, Saito Y, Fukuyoshi S, et al. Paliasanines A-E, 3,4-methylenedioxyquinoline alkaloids fused with a phenyl-14-oxabicyclo[3.2.1]octane unit from Melochia umbellata var. deglabrata. J Nat Prod 2020;83:2931-9.

21) Takahashi H, Minami T, Okabe M, et al. Draft genome sequence of the aspergillus terreus high-itaconic-acid-productivity strain IFO6365. Microbiol Resour Announc 2020;9:e00080-20.

22) Shimada TL, Yamaguchi K, Shigenobu S, et al. Excess sterols disrupt plant cellular activity by inducing stress-responsive gene expression. J Plant Res 2020;133:383-92.

23) Yamashita M, Saito Y, Rahim A, et al. Novel furoquinolinones from an indonesian plant, Lunasia amara, Tetrahedron Lett 2020;61:151861.

24) Nakayoshi T, Kato K, Fukuyoshi S, et al. Computational studies on nonenzymatic succinimide-formation mechanisms of the aspartic acid residues catalyzed by two water molecules. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom 2020;1868:140459.

25) Takahashi H, Sakagawa E, Toyoda R, et al. Draft genome sequence of glycoside hydrolase-producing trichoderma asperellum strain IC-1. Microbiol Resour Announc 2020;9:e00958-20.

26) Takahashi H, Yoshizaki T, Kondo H, et al. Draft genome sequence of saccharomyces cerevisiae strain P-684, isolated from prunus verecunda. Microbiol Resour Announc 2020;9:e00926-20.

27) Kato K, Nakayoshi T, Inoue H, et al. Development of force field parameters for p-carborane to investigate the structural influence of carborane derivatives on drug targets by complex formation. Biol Pharm Bull 2020;43:1931-9.

28) Takahashi H, Miyaki S, Onouchi H, et al. Exhaustive identification of conserved upstream open reading frames with potential translational regulatory functions from animal genomes. Sci Rep 2020;10:16289.

29) Takahashi H, Iwaguchi SI, et al. Draft genome sequence of NYR20, a red pigment-secreting mutant of saccharomyces cerevisiae. Microbiol Resour Announc 2021;10:e01161-20.

30) Nakayoshi T, Kato K, Fukuyoshi S, et al. Molecular mechanisms of succinimide formation from aspartic acid residues catalyzed by two water molecules in the aqueous phase. Int J Mol Sci 2021;22:509.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0	0 (0)	0	0 (0)
2019年	0	0 (0)	0	0 (0)
2020年	0	0 (0)	0	0 (0)
2021年	0	0 (0)	0	0 (0)
計	0	0 (0)	0	0 (0)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (0)	6 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	3 (1)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0)	4 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)
計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (0)	15 (0)

共同研究

- 日本たばこ産業株式会社医薬探索研究所 疾患関連 upstream open reading frame (uORF) の探索
- 千葉大学 伊藤素行 教授 ゲノムジャンク領域にコードされる機能ペプチドの制御機構の情報学的推定と実験的検証
- 東京大学 清水謙多郎 教授 ゲノムジャンク領域にコードされる機能ペプチドの制御機構の情報学的

推定と実験的検証

科学研究費

- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 高橋広夫 (代表) 「情報工学的なデータベース横断解析法に基づく翻訳アレスト配列の全貌解明」
- 2018-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 高橋広夫 (分担) 「葉の発生分化における DNA メチル化と核小体の役割」
- 2019-2020年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 高橋広夫 (代表) 「オミクスの転移学習に基づく難治胃がんの精密医療の確立」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 高橋広夫 (分担) 「AS2 と核小体タンパク質による発現抑制を介した葉の分化制御機構の解析」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 高橋広夫 (分担) 「ゼブラフィッシュ異種移植モデルによる乳がん転移初期に起こる遺伝子発現変動の解明」
- 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 高橋広夫 (代表) 「非コード領域・タンパク構造情報を含むオミクス統合解析に基づく精密医療の実現」 (採択後辞退)
- 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 福吉修一 (代表) 「ゲノムジャンク領域にコードされる機能ペプチドの制御機構の情報学的推定と実験的検証」

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

機能性分子合成学

Synthetic Organic Chemistry

沿革 1967(昭和42年), 薬学部製薬化学科に「薬品合成化学講座」が設置された。2002年(平成14年), 薬学科と製薬化学科が総合科学科に改組されると同時に創薬科学講座「機能性分子設計学」分野となり, 2008年(平成20年), 金沢大学医薬保健研究域薬学系機能性分子設計学研究室となった。2014年(平成26年), 金沢大学医薬保健研究域薬学系機能性分子合成学へ名称を変更した。

教育 **博士後期課程:** 生命科学専攻の科目として, 「生理活性物質科学概論」「反応活性中間体化学」「最新有機反応機構論」「高エナンチオ制御合成化学」および「軌道対称性理論と有機合成」を分担している。当研究室所属の院生は, 学会に積極的に参加し, 研究内容を発表している。また, 学内では博士論文の研究指導を受け, また演習として毎週最新文献に関する討論を行っている。

博士前期課程: 医薬保健総合研究科創薬科学専攻の授業科目として「アドバンスト有機化学概論」と「ファーマケミストリー特論」を分担している。学生は「ファーマケミストリー先端セミナー」として学会に積極的に参加し, 研究内容を発表している。また, 学内では修士論文の研究指導を受け, 「創薬科学課題演習」として最新文献に関する討論を行っている。また, 「創薬科学実習Ⅰ, Ⅱ」として学生実習の補助を行いながら有機化学に関する知識を深めている。「創薬科学試問Ⅰ, Ⅱ」では修士論文発表の指導を行っている。「創薬課題研究」では, 博士前期課程における研究指導を行っている。

創薬科学類: 専門科目の授業科目として, 2年次前期には「有機化学Ⅲ」と「有機化学演習Ⅲ」を, 2年次後期には「有機化合物の扱い方を学ぶ」を分担し, 有機化学の基礎を教育している。3年次後期には「医薬品化学」と「ラボローテーションⅠ」を, 4年前期には「創薬合成科学」と「創薬科学研究Ⅰ」を, 4年次後期には「創薬科学研究Ⅱ」を, 4年次通年で「創薬科学演習」を分担し, 学生に有機化学の面白さを伝えている。

薬学類: 専門科目の授業科目としては, 3年次後期の「創薬科学」までは創薬科学類と同じであり, 4年次後期に「薬学研究Ⅰ」を, 5年次前期と後期にそれぞれ「薬学研究Ⅱ」と「薬学研究Ⅲ」を, 6年次通年として「薬学研究Ⅳ」と「総合薬学演習」を分担し, 学生に課題探究力および問題解決力に優れた薬剤師になるように教育している。

医薬科学類: 専門科目の授業科目としては, 1年次Q2の「基礎医薬科学」を分担し, 有機化学の基礎を教育している。また, 「プレゼン・ディベート論」を分担し, 研究内容を紹介している。

研究 当研究室は典型的な有機化学の研究室の一つであり, 有機合成に関する全般的な研究を行う。基本的には, 新しい有機合成反応を開発し, また医薬品等生理活性物質の化学合成を目的とする。2018~2021年度の期間においては, 次のような研究成果が得られた。

A. シクロブタノンを用いる新しい炭素-炭素結合形成反応の開発

(1) シクロブタノンとジエンとの [4+4] 環化付加による 8 員環化合物合成の開発

3-エトキシシクロブタノンと共役ジエンとの反応に関して, 様々なルイス酸を用いて検討を行った結果, EtAlCl_2 を用いた場合に最も効率的に付加環化反応が進行し, 八員環化合物が選択的に 78% 収率にて得られた。また, この [4+4] 型付加環化反応は, 触媒量の EtAlCl_2 によっても円滑に進行した。次に, シクロブタノン, 共役ジエンの置換基が反応に及ぼす影響についても検討を行った。特にジエンのシリル基上の置換基効果は大きく, TBDPS 基, TBS 基を有するジエンとの反応では八員環化合物のみが得られたのに対し, TMS 基を有するジエンは, 八員環化合物とともに六員環化合物も得られることが分かった。

(2) シクロブタンジオンとアルデヒドとの [4+2] 環化付加反応の開発

触媒量のルイス塩基により開環する化合物として 1,3-シクロブタンジオンを用い、アルデヒドとの触媒的 [4+2] 型環化付加反応を検討した。ルイス塩基触媒 KOEt の場合に目的とする 6 員環化合物が 95% と高収率で得られた。アルデヒドの置換基の効果について検討を行った結果、ベンゼン環上に電子求引基および電子供与基を有するアルデヒドやナフチル基およびチエニル基を有するアルデヒドを用いた場合にも、対応する生成物が高収率で得られた。フリル基やアルケニル基、アルキニル基を有するアルデヒドでは、低収率ではあるが対応する生成物を得ることができた。

B. 連続反応を活用した有機合成反応の開発**(3) 触媒的直接的 3 成分分子間タンデム Michael/aldol 反応の開発**

ニトロアルカン、 α , β 不飽和カルボニル化合物、アルデヒドの 3 成分に対して KOH や BTMG (Barton's base) などの塩基触媒を DMSO 溶媒中で処理することにより、触媒的に β '-ヒドロキシ- γ -ニトロカルボニル化合物を形成することを見出した。また、生じる一過性アミドおよびエステルエノラートは、DMSO 溶媒中において求核性が向上し、反応性のある水素を有する求核種前駆体が多く存在するにもかかわらず、aldol 反応を進行させることを明らかにした。

(4) 6 員環から 8 員環への環拡大反応の開発

環状 1,3-ジケトンのモノビニル化によって生じた 3-ヒドロキシ-3-ビニルシクロアルカノンに塩基触媒を反応させることによって、retro-aldol 反応と分子内 Michael 付加反応が連続的に進行し、2 炭素環拡大した中員環が生成することを見出した。

C. 特異な選択性を持つ有機合成反応の開発**(5) 特異な位置選択を示す分子内 Diels-Alder 反応**

fused 体と bridged 体の 2 つの生成物が考えられる分子内 Diels-Alder (IMDA) 反応では、ジエノフィル部分が内側に折れ曲がった遷移状態を経て生成する bridged 体は一般に生成しにくい。我々は、fused 体ではなく bridged 体を選択的に与える IMDA 反応を見出した。

(6) セレノホモシステインからアルキルグリシンの合成法開発

セレノホモシステイン誘導体からビニルグリシン誘導体へ変換し、オレフィンメタセシス、水素化によって任意のアルキル置換基を導入する手法を開発した。

D. 生物活性天然物の全合成研究

(1) ゴニトリド C の全合成研究：ゴニトリド C は免疫プロモーター活性を持つことが報告されているゴニトリド A の単量体であり、クロマノン骨格を持つ天然物である。現在までに多数の全合成が報告されているものの、クロマノン骨格の構築法の一つとして有用な *o*-キノンメチドとアルケンの [4+2] 付加環化反応を利用した合成はない。これは、高活性な *o*-キノンメチドの副反応を抑制し、アルケンとの分子間反応を進行させるため、アルケンを過剰量使用する必要があることに一因があると考えられる。この問題の解決のため条件検討を行った結果、*o*-ヒドロキシメチルフェノール誘導体と塩化イソプロピルマグネシウムから *o*-キノンメチドを発生させる方法において、アルケンとしてジエノールエーテルを利用し、ルイス酸として塩化マグネシウムを添加することで、アルケンの使用量を低減させることに成功した。本条件を用いたゴニトリド C の全合成研究を進めている。

(2) 光学活性軸性ビアリール化合物の新規合成法の開発：天然物にはゴニトリド A の様に、軸不斉を持つ化合物が多数報告されている。そのため、現在でも軸不斉化合物の合成法が活発に開発されている。なかでも遷移金属とキラル触媒を用いたアリアル化合物のカップリングによる軸不斉構築法は多用されており、信頼性の高い方法である。しかし、構造が複雑な天然物合成を指向する場合、新たな合成法の開発は必須である。そこで、キラルビアリール化合物から発生させるベンザイン中間体を経る、軸不斉化合物の合成法開発を行った。この合成では、ベンザイン中間体のキラリティーに寿命があるため、ベンザインと即座に反応する基質が必要である。このことから報告例の多いフランとベンザインとの [4+2] 付加環化反応に着目して条件検討を行った。その結果、出発原料の光学純度を損なうことなく、[4+2] 付加環化反応が進行し環化体を得られることが分かった。得られた環化体は異性化することでキラルナフトールへ

と誘導した。また、キラルベンザイン中間体はピロール誘導体、アジド誘導体等とも反応し、ビス（ヘテロアリール）化合物を高い光学純度で与えることが分かった。

(3) **ロリオリド類の全合成研究**：ロリオリド類はカルテノイドの酸化代謝産物であり、サンゴに対するアレロパシー活性が近年報告され再注目されている天然物である。本化合物の全合成をジアステレオ選択的分子内ベンゾイン縮合によって行うことを計画し、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールから13工程で、環化前駆体を合成した。これをNHC触媒下、ジアステレオ選択的分子内ベンゾイン縮合反応に付したところ、二連続四置換炭素を持つシクロヘキサンノンが得られた。現在、全合成達成に向けて研究を進めている。

(4) **シクロヘプタトリエン合成法を利用したトロポロン合成法の開発**：アルデヒドとピルビン酸エステルから合成したホスホランを加熱条件下反応させることで、シクロヘプタトリエンが中程度の収率で得られることを見いだした。そこでこのシクロヘプタトリエン合成法を活用し、生理活性天然物に多く見受けられるトロポロン骨格の新規構築法の開発を行っている。

研究内容のキーワード：炭素-炭素結合形成、四員環、環化付加、天然物全合成、四置換炭素

教員リスト

教授：松尾 淳一

准教授：吉村 智之

大学院学生数

博士前期課程：3名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	4 (4)
2019年	3 (3)
2020年	9 (6)
2021年	4 (3)
計	20 (16)

1) Shima Y, Igarashi E, Yoshimura T, et al. Reactions of nitrosobenzenes with cyclobutanones by activation with a Lewis acid, *Synlett* 2018;29:723-6.

2) Kanie M, Yoshimura T, Matsuo J, Friedel-Crafts alkylation of aromatics by TiCl₄-promoted ring cleavage of 3-arylcyclobutanones, *Synthesis* 2018;50:548-54.

3) Yabuuchi Y, Sakamoto K, Yoshimura T, et al. Palladium-catalyzed stereoselective intramolecular cyclization and Suzuki coupling of N-arylsulfonyl- α -chloroenamides promoted by a γ -hydroxy group, *Tetrahedron* 2018;74: 4053-61.

4) Onnagawa T, Yamazaki M, Yoshimura T, et al. Synthesis of 8-oxabicyclo[3.2.1]octanes by TiCl₄-mediated reactions of 3-alkoxycyclobutanones and allenylsilanes, *Synlett* 2018; 29:2717-21.

5) Igarashi E, Sakamoto K, Yoshimura T, et al. Formal [4+2] cycloaddition of 3-phenylcyclobutanones with nitriles, *Tetrahedron Lett.* 2019;60:13-5.

6) Morita S, Yoshimura T, Matsuo J, Intramolecular Büchner reaction and oxidative aromatization with SeO₂ or O₂, *Chem Pharm Bull*

2019;67:729-32.

7) Kanie M, Ikawa Y, Yoshimura T, et al. Formal [4+4] cycloaddition of 3-arylcyclobutanones with anthracene and their acid-promoted intramolecular cyclization with skeletal rearrangement, *Tetrahedron Lett.* 2019;60:150910.

8) Sugita A, Tsuruoka M, Kinoshita Y, et al. Orientation order of nonelectrically poled FTC-type chromophores in PMMA on SiO₂ surfaces, *Bull Chem Soc Jpn* 2020;93:119-26.

9) Nishi Y, Saito A, Kanaya S, et al. Lewis acid-catalyzed formal [4+4] cycloaddition of cyclobutanones with silyloxydienes, *Tetrahedron Lett* 2020;61:151387.

10) Yamazaki M, Yoshimura T, Matsuo J, Alkoxide-catalyzed ring expansion of 1,3-cyclobutanediones with aldehydes, *Tetrahedron Lett* 2020;61:151804.

11) Takahashi R, Sakamoto K, Umezawa N, et al. Chemoselective arylation of dialkyl diselenides and its application to synthesis of a ϵ -N,N,N-trimethyllysine derivative, *Eur J Org Chem* 2020;2020:6649-52.

12) Kanaya S, Asaji Y, Yoshimura T, et al. Two-carbon ring-enlargement of cyclic 1,3-diketones to cyclic 1,5-diketones, *Synlett* 2020;31:1201-4.

13) Hanashima M, Matsumura T, Asaji T, et al. Bridged-selective intramolecular Diels-Alder reactions in the synthesis of bicyclo[2.2.2]octanes, *Chem Pharm Bull* 2020;68:1201-9.

14) Yoshimura T, Enami Y, Matsuo J, Asymmetric synthesis of a bicyclo[4.3.0]nonene derivative bearing a quaternary carbon stereocenter: Desymmetrization of σ -symmetrical diketones through the intramolecular addition of alkenyl anion, *Synthesis* 2020;52:3667-74.

15) Yoshimura T, Umeda Y, Takahashi R, et al. Development of nitrolactonization mediated by iron(III) nitrate nonahydrate, *Chem Pharm Bull* 2020;68:1220-5.

第2章 各研究室・研究グループの概要と業績

16) Nishiyama M, Nakamichi N, Yoshimura T, et al. Homostachydrine is a xenobiotic substrate of OCTN1/SLC22A4 and potentially sensitizes pentylenetetrazole-induced seizures in mice, *Neurochemical Research* 2020;45:2664-78.

17) Sakamoto K, Ikawa Y, Yoshimura T, et al. Brønsted acid-catalyzed cyclopropanation of indoles using α -aryl- α -diazoacetates, *Eur J Org Chem* 2021;2021:850-3.

18) Morita S, Yoshimura T, Matsuo J, Catalytic intermolecular aldol reactions of transient amide enolates in domino Michael/aldol reactions of nitroalkanes, acrylamides, and aldehydes, *Green Chem* 2021;23:1160-4.

19) Yoshimura T, Chino K, Matsuo J, Concise synthesis of cycloheptatrienes from aldehydes and the Wittig reagent prepared from pyruvic ester, *Tetrahedron Lett* 2021;73:153150.

20) Morita S, Yoshimura T, Matsuo J, Intermolecular domino Michael/aldol reactions of α,β -unsaturated esters, aromatic aldehydes, and various nucleophiles promoted with a catalytic amount of a guanidine base in DMSO, *Tetrahedron* 2021;94:132329.

○松尾淳一 3位にドナー型置換基を有するシクロブタノンのルイス酸による活性化と形式的環化付加反応の開発, *有機合成化学協会誌* 2016;74:582-7.

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	1 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	6 (5)
2019年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	6 (6)
計	1 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (15)	16 (15)

共同研究

○静岡大学 杉田篤史 新しい非線形光学分子の合成
○理化学研究所 梅原崇史, 名古屋市立大学 梅澤直樹 翻訳後蛋白質の化学修飾

*

科学研究費

- 2019-2021年 (令和元-3年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C) 松尾淳一
「位置および立体選択的な分子間環構築反応の開発と天然物全合成への応用」(新規)
- 2018-2019年 (平成30-令和元年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C) 吉村智之
「キラルな炭素反応種を用いた四置換炭素含有生理活性天然物の不斉全合成研究」(新規)
- 2021年 (令和3年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C) 吉村智之
「動的な不斉を持つピアライン中間体を經由する不斉反応の開発」(新規)

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

分子生薬学

Molecular Pharmacognosy

沿革 2014年4月に後藤（中川）享子、佐々木陽平両准教授を代表者として分子生薬学研究室が発足した。本研究室は、2012年4月に米国ノースカロライナ大学より本学に赴任した後藤の研究グループと、2013年度まで佐々木が所属していた資源生薬学研究室を合わせた枠組みとして、新規に立ち上げられた。実際の研究活動は後藤、佐々木がそれぞれ独立したグループとして実施している。いずれのグループにも医薬保健学総合研究科博士前期課程・後期課程の大学院生、自然科学研究科博士後期課程の大学院生、ならびに薬学類・創薬科学類の卒業研究生が在籍している。

佐々木の研究グループには安藤広和助教が所属している。2021年1月より佐々木は教授に昇任した。キャンパス内設置の面積約39,000㎡を有する国内随一の規模を誇る薬用植物園（現園長・佐々木）の管理運営も行っている。

後藤の研究グループには齋藤洋平助教が所属している。

教育 **博士後期課程・博士課程** 佐々木は医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程の専任であり、「薬用植物資源学」の講義を担当する。後藤は、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程の専任であり、「薬用資源応用学」の講義を担当する。

博士前期課程 佐々木は医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程の専任であり、「バイオフィーマサイエンス特論」、「バイオフィーマ創薬特論」、「バイオフィーマサイエンス実験技術」（2021年より）の講義を担当する。後藤は、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程の専任であり、「天然薬物応用学」（2017年3月まで）、「アドバンスド有機化学特論」「ファーマケミストリー特論」（2017年4月より分担）の講義を担当する。さらに2021年より新学術創成研究科「創薬分子プローブ概論Ⅱ / 創薬分子プローブ概論b」の講義を他教員と担当する。

薬学類・創薬科学類 共通教育科目（総合科目）においては、他教員とともに後藤は「化学実験」、後藤・斎藤は「化学の世界」（2021年3月まで）、「インテグレートド科学（化学の世界）」（2021年4月から）を分担担当する。専門科目では、佐々木、安藤は「生薬学」を担当するとともに「東洋医学」を受け持つ。学生実習では「医療における薬を学ぶⅠ」を担当する。後藤、斎藤は「天然物化学」、後藤は他教員とともに「有機化学ⅡA」「有機化学ⅡB」「有機化学演習Ⅱ」を開講する。学生実習では「有機化合物の扱い方を学ぶⅣ」を他教員と共に担当する。

医薬科学類 後藤は医薬科学類の専任教員であり、2021年より「医薬保健学基礎Ⅱ」の内一コマと、他教員とともに「基礎有機反応学」「基礎医薬合成学」「医薬科学基礎実習」「医薬科学英語Ⅱ」の講義を担当する。

研究室では研究報告会、論文セミナー、勉強会を定期的で開催している。

研究（佐々木） 佐々木の研究課題は“国産生薬資源の開発”である。日本で使用される生薬の多くは外国産に依存している。特に漢方生薬は中国に依存し続けてきたため、日本に生産技術が確立されていない。そこで佐々木が管理運営する附属薬用植物園の栽培試験場および管理棟の加工設備を活用して、国産生薬の生産技術確率のための基礎研究を実施している。例えば体表的な漢方生薬である、芍薬、当帰、麻黄など、石川県の条件とそれに伴う品質の変化を明らかにし、石川県の気候に適した条件を確立することを目指している。また、インド伝統医学であるアーユルヴェーダ薬物の国産化研究も実施している。

A) 生薬の生産方法に関する研究：栽培条件と加工法

(1) 当帰や芍薬など、日本で継承されてきた工程や条件について、品質に及ぼす影響を調べる目的で生産

研究を実施している。例えば当帰については、栽培段階の抽苔を防ぐ条件、収穫後に実施する加工工程処理について、メタボローム解析による成分変化による解明を試みている。

(2) 麻黄は100%輸入品に依存している生薬で、日本での生産実績はない。そこで挿し木や株分け、種子生産など様々な方法で苗を増産し、石川県志賀町に初の国産生産圃場を構築した。現在、医薬品原料として適合する条件を検討している。

B) アーユルヴェーダ製剤の国産化

インドで伝統的に実践されている痔瘻治療に、生薬から製した薬線 (kshara sutra) が知られている。日本では入手が困難なこの薬線を国産化した“金沢糸”が試験的に日本で使用されている。我々は細胞実験の結果を元に、原料生薬の再検討を実施している。日本で使用される薬線を国産の原料で生産すること、アーユルヴェーダの理論である身土不二に基づく考え方である。

研究 (後藤)

後藤の研究課題は、“天然物を基盤とした医薬品候補の開発研究”である。主に顕著な抗がん、抗ウイルス作用の持つ天然物の探索、合成並びに化学的修飾と構造活性相関研究、作用機序の解明を行い、将来の医薬品候補を見つける研究を行なっている。2018-2021年には、アメリカ国立がん研究所 NCI より譲り受けた貴重な熱帯林産の抗がん活性植物エキスならびにインドネシアで採取した植物エキスから、植物化学的解析が十分でないものから優先的に選択し、活性本体の単離抽出、構造決定を行った。これまでにないユニークな構造を有するメロテルペノイドやキノリンアルカロイドを含め、合計50種以上の新規天然物を単離し、各種機器分析、ならびに有機化学的手法を駆使し絶対立体配置も含めた構造を決定した。単離された天然物については、がん細胞増殖抑制効果などの生理活性を評価し、有望な抗がん効果を有する化合物については、その作用機序の解明を進めた (文献 3-6, 9-11, 18-20, 26)。新規な抗がん活性各種フラボノイド誘導体の開発、がん種選択的に作用するジテルペン、ハロゲン化テルペノイド、アルカロイド、メロテルペノイドラクトンやビスアセトフェノン等の全合成と、誘導体合成、構造活性相関研究ならびに標的タンパク質同定を含めた作用機序の解析等を行った (文献 12-15, 17, 21, 22, 27-34)。

*

教員リスト

薬学類 (薬用植物園)

教授：佐々木陽平

助教：安藤 広和

創薬科学類

准教授：後藤 (中川) 享子

助教：齋藤 洋平

大学院学生数

博士課程：2名

博士後期課程：6名

博士前期課程：7名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	8 (6)
2019年	8 (5)
2020年	9 (7)
2021年	13 (3)
計	38 (21)

1) Saito Y, Mizokami A, Tsurimoto H, et al. 5'-Chloro-2,2'-dihydroxychalcone and related flavanoids as treatments for prostate cancer. *Eur J Med Chem* 2018;157:1143-52.

2) Saito Y, Goto M, Nakagawa-Goto K. Total synthesis of antiproliferative parviflorone F, *Org Lett* 2018; 20:628-31.

3) Takeuchi M, Saito Y, Goto M, et al. Antiproliferative alkaloids from *Alangium longiflorum*, an endangered tropical plant species, *J Nat Prod* 2018;81:1884-91.

4) Rahim A, Saito Y, Miyake K, et al. Kleinhospitine E and cycloartane triterpenoids from *Kleinhovia hospita* L. *J Nat Prod* 2018;81:1619-27.

5) Tsurumi F, Miura Y, Saito Y, et al. Secondary metabolites, monoterpene-polyketides containing a spiro[3.5]nonane from *Cryptocarya laevigata*, *Org Lett* 2018;20:2282-86.

6) Aimaiti S, Suzuki A, Saito Y, et al. Corymbulosins I-W, Cytotoxic clerodane diterpenes from the bark of *Laetia corymbulosa*, *J Org Chem* 2018;83:951-63.

7) Kitamura M, Ando H, Sasaki Y. Morphological and genetic differences between *Coptis japonica* var. *anemonifolia* H. Ohba and *Coptis japonica* var. *major* Satake in Hokuriku area, *J Nat Med* 2018;72:514-22.

8) Kitamura M, Aragane M, Nakamura K, et al. Improved on-site protocol for the DNA-based species identification of *Cannabis sativa* by loop-mediated isothermal amplification, *Biol Pharm Bull* 2018;41:

1303-6.

9) Aimaiti S, Saito Y, Fukuyoshi S, et al. Isolation, Structure Elucidation, and Antiproliferative Activity of Butanolides and Lignan Glycosides from the Fruit of *Hernandia nymphaeifolia*, *Molecules* 2019;24:4005-21.

10) Miyake K, Morita C, Suzuki A, et al. Prenylated acetophloroglucinol dimers from *Acronychia trifoliolata*: Structure elucidation and total synthesis, *J Nat Prod* 2019;82:2852-58.

11) Tsurumi F, Miura Y, Nakano M, et al. Spiro[3.5]nonenyl meroterpenoid lactones, cryptolaevilactones G-L, an ionone derivative and total synthesis of cryptolaevilactone M from *Cryptocarya laevigata*, *J Nat Prod* 2019;82:2368-78.

12) Miyajima Y, Takeya M, Saito Y, et al. Synthesis of 4-epi-parviflorons A, C and E: Structure-activity relationship study of antiproliferative abietane derivatives, *J Org Chem* 2019;84:3239-48.

13) Aoki K, Nagahama Y, Sugaya K, et al. Synthesis of 1-methoxyindoles and related analogs of pimprinine, (\pm)-chelonin A and B, based on 1-hydroxyindole chemistry, *Heterocycles* 2019;98:236-70.

14) Miyagishi S, Saito Y, Goto M, et al. Anti-proliferative and chemosensitizing effects of diarylheptanoids on human tumor cell lines, *ACS Omega* 2019;4:2053-62.

15) Iwamoto H, Izumi K, Netsagdorj A, et al. Coffee diterpenes kahweol acetate and cafestol synergistically inhibit the proliferation and migration of prostate cancer cells, *The Prostate* 2019;79:468-79.

16) Kitamura M, Kazato A, Yamamuro T, et al. Rapid identification of *Aconitum* plants based on loop-mediated isothermal amplification assay, *BMC Res Notes* 2019;12:408.

17) Sonehara J, Tamai T, Isawa H, et al. Development of an efficient scale-up synthesis for β 3-adrenergic receptor agonist, ritobegron ethyl hydrochloride, *Org Proc Res Dev* 2020;24:1675-82.

18) Rahim A, Saito Y, Fukuyoshi S, et al. Palasanes A-E, 3,4-Methylenedioxyquinoline alkaloids fused with a phenyl-14-oxabicyclo[3.2.1]octane unit from *Melochia umbellata* var. *deglabrata*, *J Nat Prod* 2020;83:2931-39.

19) Rahim A, Mostofa MG, Sadik MG, et al. The anticancer activity of two glycosides from the leaves of *Leea aequata* L. *Nat Prod Res* 2020;35:5867-71.

20) Yamashita M, Saito Y, Rahim A, et al. Novel furoquinolinones from an Indonesian plant, *Lunasia amara*, *Tetrahedron Lett* 2020;61:151861-5.

21) Miura Y, Saito Y, Goto M, et al. First total synthesis of a pavine alkaloid, (\pm)-neocaryachine, and its optical resolution, *Chem Pharm Bull* 2020;68:899-902.

22) Kadomoto S, Izumi K, Hiratsuka K, et al. Tumor-associated macrophages induce migration of

renal cell carcinoma cells via activation of the CCL20-CCR6 axis, *Cancers* 2020;12:89-102.

23) Intharuksa A, Kitamura M, Peerakam N, et al. Evaluation of white Kwao Krua (*Pueraria candollei* Grah. ex Benth.) products sold in Thailand by molecular, chemical, and microscopic analyses, *J Nat Med* 2020;74:106-8.

24) Intharuksa A, Sasaki Y, Ando H, et al. The combination of ITS2 and psbA-trnH region is powerful DNA barcode markers for authentication of medicinal *Terminalia* plants from Thailand, *J Nat Med* 2020;74:282-293.

25) Tungmunnithum, D, Intharuksa A, Sasaki Y. A Promising view of Kudzu plant, *Pueraria montana* var. *lobata* (Willd.) Sanjappa & Pradeep: flavonoid phytochemical compounds, taxonomic data, traditional uses and potential biological activities for future cosmetic application. *Cosmetics* 2020;7:12.

26) Rahim A, Saito Y, Miyake K, et al. Novel seco-phenanthroquinolizidine alkaloids from Indonesian *Boehmeria virgata*, *Phytochem Lett* 2021;45:132-36.

27) Saito Y, Yoshida N, Nakagawa-Goto K. Boroxazolidone formation under physiological conditions toward chemical modification of biomolecules, *Chem Lett* 2021;50:1695-98.

28) Saito Y, Mizokami A, Izumi K, et al. α -Trifluoromethyl chalcones as potent anticancer agents for androgen receptor-independent prostate cancer, *Molecules* 2021;26:2812-25.

29) Saito Y, Taniguchi Y, Hirazawa S, et al. Effects of substituent pattern on the intracellular target of antiproliferative benzo[b]thiophenyl chromone derivatives, *Eur J Med Chem* 2021;222:113578.

30) Saito Y, Kobayashi Y, Yoshida N, et al. Synthesis of thio-lignane analogue, bioequivalent salvinal without unfavored aldehyde, *J Org Chem*, 2021;86:7092-106.

31) Saito Y, Mizokami M, Maeda S, et al. Bicyclic chalcones as mitotic inhibitors for overcoming androgen receptor-independent and multidrug resistant prostate cancer, *ACS Omega* 2021;6:4842-49.

32) Cvetanova B, Li MY, Yang CC, et al. Sesquiterpene lactone deoxyelephantopin isolated from elephantopus scaber and its derivative DETD-35 suppress BRAFV600E mutant melanoma lung metastasis in mice, *Int J Mol Sci* 2021;22:3226.

33) Makino T, Izumi K, Hiratsuka K, et al. Anti-proliferative and anti-migratory properties of coffee diterpenes kahweol acetate and cafestol in human renal cancer cells, *Sci Rep* 2021;11:675.

34) Naito R, Kano H, Shimada T, et al. A new flavonoid derivative exerts anti-tumor effects against androgen-sensitive to cabazitaxel-resistant prostate cancer cells, *The Prostate* 2021;81:295-306.

35) Kudo Y, Ando H, Sasaki Y. Quality evaluation

第2章 各研究室・研究グループの概要と業績

of *Angelica acutiloba* Radix: individual differences and localization of (Z)-ligustilide in *Angelica acutiloba* root, *J Nat Med* 2021;75:1-10.

36) Kudo Y, Ando H, Sasaki Y. Studies on cultivation of *Angelica acutiloba* using paper pot (part 2): effect of difference in taproot base diameter of seedlings on growth after planting and quality of toki produced from paper pot seedlings, *J Nat Med*, 2021;75:565-76.

37) Nagata Y, Ando H, Sasaki Y, et al. Ephedra herb, *Mao*, inhibits antigen-induced mast cell

degranulation by induction of the affinity receptor for IgE internalization, *Pharm Res* 2021;38:569-81.

38) Yoshie Y, Ando H, Tamura T, et al. Polymorphism analysis of TCP gene region to intraspecific analysis of *Paeonia lactiflora*, and application for authentication of *Paeoniae Radix*, *J Nat Med*;2021:75, 985-93.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	2 (1)
2019年	2 (2)
2020年	3 (1)
2021年	2 (2)
計	9 (6)

原著

- 吉江唯菜, 工藤喜福, 安藤広和, 佐々木陽平 トウキ抽苔株の根から調製される生薬当帰の品質評価 薬用植物研究 2019;41:1-8.
- 工藤喜福, 安藤広和, 佐々木陽平 ペーパーポットを用いたトウキの栽培研究 (第1報): 屋内での育苗方法の検討と苗の選別方法の開発, 薬用植物研究 2020;42:1-18.
- 黄雨婷, 安藤広和, 辻野 舞, 吉原司貴, 佐々木陽平 地黄原植物 *Rehmannia glutinosa* の根に含まれる catalpol に関する研究, 薬用植物研究 2021;43:10-20.
- 小沼実香, 佐々木陽平, 安藤広和 ハナトリカブト栽培における早期収穫の検討 薬用植物研究 2021;43:42-53.

著書

- 安藤広和, 佐々木陽平他 (分担, 全41名) 薬草ガイドブック野外編 (改訂版) 日本植物園協会第四部会編 2020.

主催学会

- 第40回日本アーユルヴェーダ学会金沢研究総会, 2018年10月, 大会長: 佐々木陽平, 理事長: 上馬場和夫

研究誌の発行

Traditional and Kampo Medicine (佐々木陽平)
Journal of Natural Medicines (佐々木陽平)
薬用植物栽培研究雑誌 (佐々木陽平)
日本薬用植物園協会誌 (編集委員長, 佐々木陽平)
Molecules (後藤享子)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	1 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (16)	21 (16)
2019年	0 (0)	2 (1)	0 (0)	11 (9)	13 (10)
2020年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	4 (3)	5 (3)
2021年	1 (0)	2 (2)	0 (0)	14 (11)	17 (13)
計	2 (0)	4 (3)	1 (0)	49 (39)	56 (42)

共同研究

- 米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校 Kuo-Hsiung Lee, Masuo Goto. 熱帯雨林産植物からの抗HIV, 抗がん活性天然物の探索
- 米国国立がんセンター (NCI) Barry R. O'Keefe, David J. Newman. NCI 所有熱帯雨林産植物エキスからの新規抗がん活性天然物の探索研究
- 米国国立がんセンター (NCI) Ernest Hamel テューブリンを標的とした抗がん作用薬の開発
- 国立台湾大学 Lie-Fen Shyur テルペノイド誘導体の抗乳がん活性作用の研究
- インドネシアハサヌディン大学 Gemini Alam, Abdul Rahim. インドネシア固有・伝承薬用植物の植物化学的解析
- 金沢大学 溝上 敦 抗前立腺がん剤の開発研究
- 中国河南中医薬大学 王利麗 地黄の加工法に関する日中比較研究
- 不二越病院 山本克弥 クシャーラ・ストラの活性評価
- タイ王国チェンマイ大学薬学部 Panee Sirisa-Ard, PhD タイ産薬用植物の資源研究

科学研究費

- 2018 - 2021年 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (B) 一般 後藤享子 (代表) 「希少熱帯資源から新規創薬リードへの展開」 (新規)
- 2016 - 2020年 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (B) 海外学術 後藤享子 (代表) 「インドネシア産自生植物および伝承薬の化学的保存」 (継続)
- 2016 - 2018年 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (B) 一般 後藤享子 (分担) 「新規

- DNA 修復阻害剤を活用したメカニズム解析と癌治療への応用」(継続, 代表 松永 司)
- 2017 - 2019 年 日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 (B) 一般 後藤享子 (分担)「前立腺癌微小環境内での細胞間クロストークをターゲットとした革新的治療薬の開発」(継続, 代表 溝上 敦)
 - 2018 - 2019 年 AMED 創薬支援推進事業 後藤享子 (分担)「新規フラボノイド誘導体の標的分子同定と有効性の確認」(代表 溝上 敦)
 - 2019 - 2021 年 日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 (C) 後藤享子 (分担) ジデルペンによる前立腺癌進展制御機構の解明と新規化合物の開発 (代表 泉 浩二)
 - 2020 - 2022 年 日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 (C) 齋藤洋平 (代表)「ボロキサゾリドン形成を鍵とする新規タンパク質修飾法の開発」(新規)
 - 2018 - 2019 年 日本学術振興会科学研究費補助金若手研究 齋藤洋平 (代表)「天然物誘導体により制御可能なトリプルネガティブ乳がん治療標的の解明」
 - 2016 - 2020 年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬基盤推進研究事業 佐々木陽平 (分担), 安藤広和 (分担)「国産麻黄自給率 10%達成に向けた研究」(代表 御影雅幸)
 - 2018 - 2019 年 日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 (C) 佐々木陽平 (代表)「生薬自給率向上に資する国産資源開発の基盤整備」
 - 2018 - 2019 年 日本学術振興会科学研究費補助金若手研究 安藤広和 (代表)「マオウ属植物の分子育種を志向した指標遺伝子の開発」
 - 2020 - 2022 年 日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 (C) 安藤広和 (代表)「加賀黄連を受け継ぐオウレン新品種の開発」

その他

学内の競争的経費

- 2020 - 2021 年 経営改革促進事業研究プロジェクト (企業等連携の拡大) 佐々木陽平 (分担)「寒冷地での陸上養殖を実現する閉鎖循環型水槽システムおよび高付加価値副産物の開発」(代表 竹内 裕)

- 2021 年 授業用 DX 教材作成支援 佐々木陽平 (代表), 安藤広和 (分担)「漢方生薬の e-ラーニング教材」
- 2021 - 2022 年 戦略的研究推進プログラム 秀峰プロジェクト (知の社会共創支援) 佐々木陽平 (代表), 安藤広和 (分担)「石川県の地元自治体と取り組む漢方薬の国産化：金大麻黄のブランド化戦略」
- 2021 - 2022 年 法人主導 (トップダウン) 型研究課題 佐々木陽平 (分担)「環境・健康に配慮した持続可能な共創的養殖システムの開発」(代表 鈴木信雄)

民間の主な科学研究助成金

- 2021 年 公益財団法人 三谷研究開発支援財団研究開発資金助成 後藤享子 (代表)「希少植物性天然資源の化学的保存」
- 2021 年 公益財団法人 澁谷学術文化スポーツ振興財団 研究奨励金 後藤享子 (代表)「難治性乳がん克服に向けた化学生物学的アプローチ法の確立と創薬への展開」
- 2021 年 白山市大学パートナーシップ事業補助金 佐々木陽平 (代表)「白山市の薬草資源を活用した商品開発と販路開拓事業」

特許取得

1. トリプルネガティブ乳がん選択的抗腫瘍活性を有するパルビフロロン誘導体, 後藤享子, 齋藤洋平, 宮島由衣, 特願 2018-017207, 2018 年

社会貢献活動

- 2018 - 2021 年 日本薬剤師研修センター漢方薬／生薬研修会薬用植物園実習講師 (2 回／年) 佐々木陽平, 安藤広和
- 2018 - 2021 年 金沢大学公開講座 (2 ~ 4 回／年) 佐々木陽平, 安藤広和
- 2018 - 2019 年 薬用植物園主催市民講座 (11 回／年) 佐々木陽平, 安藤広和
- 2018 - 2021 年 石川漢方談話会生薬解説講師 (4 回／年) 佐々木陽平
- 2018 - 2021 年 七尾高校スーパーサイエンススクール講師 佐々木陽平

博士課程 医薬保健学総合研究科 薬学専攻 生体防御応答学研究室
博士後期課程 医薬保健学総合研究科 創薬科学専攻 生体防御応答学研究室
博士前期課程 医薬保健学総合研究科 創薬科学専攻 生体防御応答学研究室

生体防御応答学

Host Defense and Responses

沿革 1998年4月に、中西義信が当時の薬学部生物薬品化学教室の教授となった。2001年4月に医学部大学院が部局化された際に配置換えとなって、医学系研究科内に生体防御応答学分野が発足した。そして、2008年4月の学域・学類制の施行によって、医薬保健研究域薬学系の生体防御応答学研究室となるに至った。さらに、2011年～2012年にかけて大学院が改組され、それまで自然科学研究科に所属していた博士後期課程及び前期課程の薬学関連の専攻が、医薬保健学総合研究科内の薬学専攻と創薬科学専攻となった。2019年3月の中西の定年退職に伴い、職員構成が入れ替わった。2021年12月時点では、倉石貴透 准教授（2016年1月に着任）と堀亜紀 助教（2018年9月に着任）の2名の教員が同研究室に所属し、医薬保健学総合研究科博士課程・博士後期課程・前期課程の大学院生、ならびに薬学類・創薬科学類の学士課程学生が在籍している。

教育 **薬学博士課程** 先端生体防御学（2019年4月より）
修士課程 バイオフィーマサイエンス先端セミナー（2020年3月まで）、バイオフィーマサイエンス実験技術（2020年3月まで）、生体防御システム特論（2019年9月より）、バイオフィーマサイエンス概論（2021年4月より）

薬学類・創薬科学類 応用細胞機能学、プレゼン・ディベート論（2019年4月）、細胞・分子生物学（2019年4月より）、ラボローテーションⅠ（2019年後期）、ラボローテーションⅢ（2019年9月より）、生物の取り扱いを学ぶⅠ（2019年4月より）、分子細胞生物学Ⅳ（2019年4月より）、分子細胞生物学Ⅰ（2019年9月より）、薬学研究入門（2020年9月より）、アカデミックスキル（2021年4月より）、分子細胞生物学Ⅴ（2021年9月より）、初学者ゼミⅠ（2021年4月より）

医薬科学類 基礎生物化学（2021年4月より）

研究 地球上のほぼすべての生物は、同種あるいは他種の生物とさまざまに相互作用しながら生存活動を営んでいる。そのさまざまな生物間相互作用のうち、研究室では特に宿主と微生物の相互作用について分子機構と生物学的意義を明らかにすることを目標としている。

宿主と微生物との相互作用には、大きく以下の二つがある。

競争的關係：微生物感染（あるいは異物）に対する宿主の自然免疫応答

共生關係：常在微生物叢による宿主の生理機能調節

研究室では、主としてキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) をモデル動物として使い、競争的關係と共生關係の両方について研究を進めている。

2018年～2021年の期間においては、以下のような研究成果が得られた。

A) 宿主に侵入した微生物の排除応答（文献 1, 3, 5, 7, 9）

細菌やウイルスなどの微生物が体の中に侵入すると、宿主の細胞や生体内成分がその排除に迅速に働く。これが自然免疫応答である。微生物は、宿主には存在しない特有の構成成分を持つ。その構成成分を認識するセンサーが宿主の自然免疫細胞に存在し、細菌やウイルスが体の中に侵入すると、そのセンサーが感知して自然免疫反応が始まる。そのセンサーによって認識される細菌やウイルスの構成成分のことを PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) といい、それによる刺激のことを Danger Signal と呼ぶ（文献3）。

自然免疫の基本的な機構はショウジョウバエからヒトに至るまで共通している。ショウジョウバエでは、

グラム陽性菌感染時には Toll 経路, グラム陰性菌感染時には Imd 経路という, 二つの自然免疫シグナル伝達経路が別々に活性化される。研究室では, 以下の 3 項目について研究を進めている。

A-1. 自然免疫誘導に必要な新規分子 Sherpa による Toll 経路制御の分子機構解明

A-2. 腸管での細菌感染防御応答メカニズム

A-3. 昆虫病原菌毒素の機能・構造解析

A-1. 私たちはこれまでに, 新規 E3 リガーゼ Sherpa が Toll 受容体のアダプター複合体である Myddosome の局在制御に関与していることを報告している (Science Signaling, 400, ra107)。そこで, Sherpa による Myddosome 局在制御の分子機構解明を目標に, Myddosome の構成因子を同定し, Myddosome 過剰発現時に誘導される自然免疫応答に関与する遺伝子を網羅的にスクリーニングして同定することを進め, 新たな自然免疫制御因子を見出した (文献 5)。

A-2. 腸管での細菌感染防御応答メカニズム

ショウジョウバエ腸管においては, グラム陰性菌感染時には Imd 経路が活性化し, 抗菌ペプチドが産生されて菌の排除に働くことが知られている。しかし, Toll 経路を活性化する機構は腸管には存在しないため, グラム陽性菌経口感染時に Toll 経路は機能しない。そのため, グラム陽性菌経口感染時には, 抗菌ペプチド産生以外の新たな免疫応答経路が存在する可能性が考えられたため解析を進めた。その結果, グラム陽性菌経口感染時においては, 体液中ではグラム陰性菌にのみ働く Imd 経路が腸管ではグラム陽性菌に対して重要であることを明らかにした。さらに, グラム陽性菌感染時には Imd 経路依存の抗菌ペプチドの産生が起こらないことがわかり, 蠕動運動によるフン中への菌の排泄が重要な役割を果たしていることが示唆された (文献 1) また, 東北大学大学院薬学研究科との共同研究として, 新規受容型グアニル酸シクラーゼ Gyc76C の機能解析に関する論文を発表した (文献 7)。

A-3. 昆虫病原菌毒素の機能・構造解析

私たちはこれまでに, 昆虫病原菌である *P. entomophila* の抽出液中に殺虫活性が存在することを示している (PNAS, 108, 15966)。さらに未発表の研究において, *P. entomophila* 抽出液は培養細胞に対して細胞死誘導活性を有することを見出している。当該期間における私たちの研究により, 抽出液より Monalysin と呼ばれる毒素を単離・精製した。内在性の Monalysin を精製したのは私たちのグループが初である。精製した Monalysin の構造・機能解析を本学ナノ生命科学研究所の古寺哲幸教授, 東京大学の竹内昌治教授らとの共同研究として進めて発表した (文献 9)。

B) 微生物感染に依存しない自然免疫活性化機構の解明 (文献 2, 3, 6)

細菌やウイルスによる異物刺激を Danger Signal として認識するメカニズムに関する研究がこれまでに多く行われた結果, 最近になり, 宿主体内のある種の成分も Danger Signal となりうるということが明らかになってきた。例えば, 通常は細胞の中に留まっている分子が, 細胞が死んで細胞外に出ると, それを体内のセンサーが Danger Signal として感知し, 自然免疫応答を引き起こすことがわかってきた。そのような体中成分は DAMPs (damage-associated molecular patterns) と総称される。DAMPs による自然免疫経路の活性化は, 自己免疫疾患や, がん・肥満・動脈硬化などの慢性炎症が基盤となる病態に深く関与していることがわかってきている (文献 3)。しかし, DAMPs の分子実体やそれが感知されるメカニズムについてはまだよくわかっていない。

私たちはこれまでに, 新規の DAMPs 同定を目標とし, ショウジョウバエ幼虫抽出液中のタンパク質性の分子が Toll 受容体の新規リガンド活性を有していることを見出して報告している (BBRC, 467, 400)。しかし, その活性を担う分子は同定できていなかった。そこで, 生化学的解析と遺伝学的解析を駆使し, 本活性の実体が spz5 タンパク質であることを突き止めた (文献 2)。

私たちは, ショウジョウバエをモデルとした無菌炎症誘導法の確立を試み, ピンセットによる機械的刺激がショウジョウバエの自然免疫を強く活性化することを見出していた。さらに, 既知の免疫シグナル経路 (Toll, Imd 経路) やストレスシグナル経路 (JAK/STAT, JNK, p38 経路) は機械的刺激依存の自然免疫活性化にほとんど関与していないことを示していた (Dis. Model. Mech. 10, 271)。現在は, 本モデル系における自然免疫誘導の分子機構を明らかにするため, 自然免疫遺伝子の発現メカニズム解析と機能欠損個体を用いた大規模な遺伝学的スクリーニングを進めている。また, 微生物感染非依存の自然免疫活性化に関する英文総説を発表している (文献 3, 6)。

C) 腸管における微生物と宿主の相互作用 (文献4)

消化管に棲み着いている多種多様な細菌(腸内細菌)は、宿主の生理機能に大きな影響を与える。腸内細菌の多くは、宿主の強い免疫応答を誘導すること無く、定常的な共生関係を維持している。最近の多くの研究から、個々の腸内細菌はそれぞれ別々の生理的意義を有していることが示唆されている。しかし、1000種類ともいわれる哺乳類の腸内細菌がそれぞれどのような生理的意義を有しているのか、まだ十分に解明されていない。特に、腸内細菌叢は宿主の消化・代謝や摂食行動に相関があることが徐々に明らかになっているが、それらに関わる本質的な役割を担う腸内細菌種はほとんどわかっておらず、宿主との相互作用メカニズムは不明である。

腸内細菌は宿主のさまざまな生理機能を調節しているが、その分子機構はまだよくわかっていない。細菌は種によって異なる多様な低分子の代謝産物を産生することから、Gタンパク質共役受容体などの低分子化合物受容体が、腸管内で細菌によって産生される低分子化合物を認識しているのではないかという作業仮説を立てて研究を進めている。本仮説を検証するためには、腸内細菌がまったくいない「無菌ショウジョウバエ」を作成し、通常飼育のハエと比較することが重要となる。しかし、これまで世界中のどの研究室においても、完全に無菌のショウジョウバエを作成することには成功していなかった。私たちは、慶応義塾大学医学部との共同研究により、世界に先駆けて「無菌ショウジョウバエ」の作成方法を確立した(論文投稿準備中)。

また、常在微生物と宿主との相互作用解析として、HIV感染ヒト皮膚の常在菌叢解析を本学保健学科岡本成史教授、カメルーン・ヤウンデ大学 Ekali 博士らと共同で推進しており、カメルーンでの皮膚菌叢解析手法に関する論文を発表した(文献4)。

研究内容のキーワード：自然免疫, ショウジョウバエ, Danger Signal, 腸内細菌, 毒素

教員リスト

准教授：倉石 貴透

助 教：堀 亜紀

大学院学生数

博士前期課程：1名

外国語による学術論文

	総数(うち学生筆頭)
2018年	2(0)
2019年	4(1)
2020年	5(0)
2021年	3(1)
計	14(2)

1) Hori A, Kurata S, Kuraishi T. Unexpected role of the IMD pathway in *Drosophila* gut defense against *Staphylococcus aureus*, *Biochem Biophys Res Commun* 2018;495:395-400.

2) Nonaka S, Kawamura K, Hori A, et al. Characterization of Spz5 as a novel ligand for *Drosophila* Toll-1 receptor, *Biochem Biophys Res Commun* 2018;506:510-5.

3) Asri RM, Salim E, Nainu F, et al. Sterile induction of innate immunity in *Drosophila melanogaster*, *Front Biosci* 2019;24:1390-400.

4) Benderli NC, Ogai K, Lloyd YM, et al. Feasibility of microbial sample collection on the skin from people in Yaoundé, Cameroon, *Drug Discov Ther* 2019;13:360-4.

*

5) Kanoh H, Kato H, Suda Y, et al. Dual comprehensive approach to decipher the *Drosophila* Toll pathway, ex vivo RNAi screenings and immunoprecipitation-mass spectrometry, *Biochem Biophys Res Commun* 2019;508:332-7.

6) Nainu F, Salim E, Asri RM, et al. Neurodegenerative disorders and sterile inflammation: Lessons from a *Drosophila* model, *J Biochem* 2019;166:213-21.

7) Iwashita S, Suzuki H, Goto A, et al. A receptor guanylate cyclase, *Gyc76C*, mediates humoral and cellular responses in distinct ways in *Drosophila* immunity, *Front Immunol* 2020;11:35.

8) Nainu F, M. Djide N, Subehan, et al. Protective signatures of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) calyx fractions against *Staphylococcus aureus* in *Drosophila* infection model, *HAYATI J Biosci* 2020;27.

9) Nonaka S, Salim E, Kamiya K, et al. Molecular and functional analysis of pore-forming toxin Monalysin from entomopathogenic bacterium *Pseudomonas entomophila*, *Front Immunol* 2020;11:520.

10) Tsukada K, Shinki S, Kaneko A, et al. Synthetic biology based construction of biological activity-related library focused on fungal decalin-containing diterpenoid pyrones, *Nature Commun* 2020;11: 1830.

11) Yoshinari Y, Ameku T, Kondo S, et al. Neuronal octopamine signaling regulates mating-induced germline stem cell increase in female

Drosophila melanogaster, Elife 2020;9:e57101.

12) Kanoh H, Iwashita S, Kuraishi T, et al. cGMP signaling pathway that modulates NF-κB activation in innate immune responses, iScience 2021;24:103473.

13) Masyita A, Salim E, Asri RM, et al. Molecular modeling and phenoloxidase inhibitory activity of arbutin and arbutin undecylenic acid ester, Biochem Biophys Res Commun 2021;508:75-81.

14) Yamashita K, Oi A, Kosakamoto H, et al. Activation of innate immunity during development induces unresolved dysbiotic inflammatory gut and shortens lifespan, Dis Model Mech 2021;mm.049103.

*

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	4 (0)
2019年	0 (0)	1 (0)	3 (1)	1 (0)	5 (1)
2020年	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	2 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	3 (2)	4 (2)
計	2 (0)	2 (0)	5 (1)	4 (2)	13 (3)

共同研究

- 慶應大学医学部 本田賢也教授 無菌ショウジョウバエの解析
- 国立遺伝学研究所 豊田敦特任教授 ショウジョウバエ腸内細菌の全ゲノムシーケンス解析
- 国立遺伝学研究所 黒川顕教授 ショウジョウバエ腸内細菌の全ゲノムシーケンス解析
- 国立遺伝学研究所 森宙史准教授 ショウジョウバエ腸内細菌の全ゲノムシーケンス解析
- 名古屋大学 岩見真吾教授 ショウジョウバエ腸内細菌叢のバイオフィォマティクス解析
- 金沢大学 高橋広夫准教授 大規模シーケンスデータのバイオフィォマティクス解析
- 名古屋大学 島村徹平教授 無菌ショウジョウバエのトランスクリプトーム解析
- 熊本大学 大槻純男教授 無菌ショウジョウバエのプロテオーム解析
- 理化学研究所 小幡史明チームリーダー 無菌ショウジョウバエのメタボローム解析
- 金沢大学 平安恒幸准教授 腸内細菌の定量解析
- 国立研究開発法人情報通信研究機構 山元大輔上席研究員 無菌ショウジョウバエの性行動解析
- 東京大学 永田晋治准教授 無菌ショウジョウバエのステロイドホルモン解析
- 筑波大学 丹羽隆介教授 無菌ショウジョウバエの性腺構造解析
- 近畿大学 栗原新准教授 ポリアミンが無菌ショウジョウバエの寿命に与える影響の解析
- 金沢大学 古寺哲幸教授 昆虫病原菌毒素の構造解析
- 東京大学 竹内昌治教授 昆虫病原菌毒素の機能解析
- 群馬大学 神谷厚輝助教 昆虫病原菌毒素の機能解析
- 富山県立大学 鎌倉昌樹講師 有用昆虫の自然免疫

系解析

- 京都工芸繊維大学 高野敏行教授 GPCRの活性を測定可能なレポーターショウジョウバエの作出
- 東北大学 井上飛鳥教授 GPCR活性の検出方法の検討
- 東京大学 青木淳賢教授 GPCR活性の検出方法の検討
- 宮崎大学 井田隆徳准教授 ショウジョウバエ消化管ペプチドホルモンの解析
- 愛知学院大学 溝口明教授 ショウジョウバエ消化管ペプチドホルモンの解析
- 岡山大学 吉井大志准教授 ショウジョウバエ消化管ペプチドホルモンの解析
- 金沢大学保健学科 岡本成史教授 皮膚常在菌叢に関する解析
- 金沢大学保健学科 大貝和裕准教授 皮膚常在菌叢に関する解析
- カメルーン・ヤウンデ大学 Ekali 博士 皮膚常在菌叢に関する解析
- 千葉大学 川上英良教授 非感染性自然免疫のバイオフィォマティクス解析
- 東京理科大 近藤周准教授 非感染性自然免疫のスクリーニング解析
- 東北大学 浅井禎吾教授 天然物誘導体が自然免疫活性化に与える影響の解析

科学研究費

- (総数 7件)
- 2017-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 倉石貴透 (分担) 「新規ユビキチンリガーゼ Sherpaによる自然免疫シグナル制御」
 - 2019-2022年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 倉石貴透 (分担) 「雑食性昆虫における栄養分選好性行動の代謝系および内分泌系による調節機構の解明」
 - 2019-2021年 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 倉石貴透 (分担) 「ノトバイオート蠅を用いた健康寿命の腸内細菌による延伸効果の解析」
 - 2019-2023年 国際共同研究加速基金 倉石貴透 (分担) 「HIV感染による皮膚粘膜細菌叢変化と皮膚粘膜感染症の関連性と緩和ケアへの応用」
 - 2019-2021年 科学研究費補助金 若手研究 堀亜紀 (代表) 「GPCR in the gut」- イメージング技術の開発と腸内細菌との相互作用」
 - 2020-2022年 新学術領域研究 (研究領域提案型) 倉石貴透 (代表) 「ショウジョウバエモデルを用い

第2章 各研究室・研究グループの概要と業績

- た非感染性外因刺激による炎症誘導機構の解明」
- 2021-2023年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 倉石貴透(代表)「寿命を延ばす腸内細菌とその代謝産物の同定」

その他

- (総数 13 件)
- 2018-2019年 平成30年度熱帯医学研究拠点一般共同研究 倉石貴透(代表)「新規内因性 Toll リガンドによるマラリア媒介蚊の自然免疫活性化」
 - 2018-2019年 第15回柿内三郎記念奨励研究賞 倉石貴透(代表)「ショウジョウバエモデルを用いた無菌的な自然免疫活性化機構の解析」
 - 2018 13th Japanese Drosophila Research Conference A. Hori Life Science Alliance Journal Poster Prize
 - 2019-2020 花王科学奨励賞 堀亜紀(代表)「腸管上皮における化学感覚シグナルを介した宿主生理機能調節」
 - 2020-2021年 令和2年度京都工芸繊維大学昆虫先端研究推進センター公募共同研究(継続) 倉石貴透(代表)「ヒト由来腸内細菌を定着させたヒト化消化管ショウジョウバエの作出と機能解析」
 - 2020-2021年 令和2年度 TARA プロジェクト(新規) 倉石貴透(代表)「腸内細菌による生殖幹細胞の制御」
 - 2020-2022年 2020年度 稲盛財団 研究助成 倉石貴透(代表)「自己炎症によるがん発生メカニズムの解明」
 - 2020-2021年 2020年度 戸部真紀財団 研究助成 倉石貴透(代表)「プレバイオティクススクリーニング系としての健康長寿なノトバイオート蠅の樹立」
 - 2021-2028年 JST 創発的研究支援事業 倉石貴透(代表)「非感染性自然免疫活性化機構の全貌解明」
 - 2021-2022年 2021年度 喜・榮・音與支援財団 研究助成 倉石貴透(代表)「自己炎症に基づく発がんメカニズムの解明」

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

生物有機化学

Bioorganic Chemistry

沿革 2008年3月金沢大学大学院自然科学研究科に開設（国嶋崇隆教授）。同年4月の改組により、金沢大学医薬保健研究域・薬学系・生物有機化学研究室となる。北村正典准教授、山田耕平助教は、2020年4月より、それぞれ松山大学薬学部教授、長崎国際大学薬学部准教授に異動した。現スタッフのうち、藤田光博士は2019年4月～2020年4月まで博士研究員として所属後、2020年5月に助教として採用され、松本拓也助教は2020年11月に着任し、それぞれ現在に至っている。また、新学術創成研究機構創薬分子プロープユニットのテニュアトラック助教であった三代憲司博士はテニュア審査に合格するとともに2021年1月より准教授に昇任し、引き続き当研究室を主たる研究の場として薬学系教員を中心に共同研究を推進している。

教育 薬学博士課程「医薬科学特別研究」においては、博士論文の作成に向けた研究課題の設定とその実施について、進捗状況に合わせながら適宜指導を行っている。研究成果は、日本薬学会年会および関連シンポジウムの他、できる限り海外の国際学会にも帯同し発表させている。また、高学年の学生には学術論文の原案を執筆させその添削指導を行っている。「医薬科学特別演習」として、最新の英文論文を紹介するセミナーを毎週行っている。このセミナーでは全合成と生命科学関連の2項目にテーマを定めてその両方についてそれぞれ英語で紹介させ、基礎となる有機化学と研究に関連する応用分野の両方の最先端の知識を修得させることに努めている。これら以外に、毎週1回、約2時間の勉強会を実施し、学類生や博士前期課程学生の指導を通して、自らの指導経験と基礎学力の強化を図っている。

創薬科学専攻博士後期課程 本専攻の科目として「生体機能を志向した有機化学」（国嶋）、「分子機能学特論」（北村）、及び2021年度からは「生命科学分野における有機光化学」（三代）の講義を担当している。「薬科学特別研究」においては、博士論文の作成に向けた研究課題の設定とその実施について、進捗状況に合わせながら、適宜指導を行っている。研究成果は、日本薬学会年会および関連シンポジウム等において発表させている。「薬科学特別演習」として、最新の英文論文を紹介するセミナーを毎週行っている。このセミナーでは全合成と自然科学や生命科学関連の2項目にテーマを定めてその両方についてそれぞれ英語で紹介させ、基礎となる有機化学と研究に関連する応用分野の両方の学力を向上させることに努めている。これら以外に、毎週1回、約2時間の勉強会を実施し、学類生や博士前期課程学生の指導を通して、自らの指導経験と基礎学力の強化を図っている。

創薬科学専攻博士前期課程 本専攻において「アドバンスト有機化学特論」（国嶋・北村；2020年度は国嶋・三代；2021年度は国嶋）、「ファーマケミストリー特論」（国嶋・北村；2021年度からは国嶋・三代）、「ファーマケミストリー概論」（2021年度三代）、「ファーマケミストリー先端セミナー」（国嶋・北村；2021年度からは国嶋・三代）を分担している。「創薬科学課題研究」では修士論文の作成に向けた研究課題の設定とその実施について適宜研究指導を行っている。1年次の終わりには「創薬科学試問Ⅰ」でその研究成果を発表させ、2年次終わりには「創薬科学試問Ⅱ」の一環として修士論文の作成と口頭発表の指導している。研究成果は、日本薬学会の支部会及び年会等において適宜発表させている。「創薬科学課題演習」では、毎週1回、約2時間の勉強会を行って基礎学力の強化を図るとともに、最新の英文論文を紹介するセミナーを毎週行い、基礎となる有機化学と研究に関連する応用分野の両方に対する学力・考察力の向上に努めている。

薬学類・創薬科学類 1年次前期担当科目である「有機化学Ⅰ」（北村・国嶋；2020年度は国嶋）は、2021年度からはクォーター制導入により1単位2科目に変更され、1年次Q1「有機化学ⅠA」（国嶋、藤田、松本）及び同Q2「有機化学ⅠB」（国嶋、三代）となっている。さらに1年次前期「有機化学演習Ⅰ」（北村；2020年度は国嶋、2021年度は国嶋、三代、藤田、松本）の講義と3年次前期「生物有機化学」（国嶋・山田；

2020年度は国嶋，2021年度は国嶋，三代，藤田）を担当している。また，2年次後期学生実習「有機化合物の扱い方を学ぶ」を分担している（所属教員全員）。さらに，創薬科学類3年次後期のラボローションIとIII（所属教員全員）を担当している。研究室配属学生については，創薬科学類の「創薬科学研究」および薬学類の「薬学研究I～III」において課題研究の指導を担当し，創薬科学演習および薬学演習として，毎週各1回の文献紹介セミナーと勉強会を通して基礎学力の向上に努めている。

医薬科学類 2021年度から新たに設置された学類で，1年次Q1「物理有機化学」（国嶋，藤田，松本），同Q2「基礎医薬化学」（国嶋，三代）を担当している。1年次Q1～Q2「有機化学演習I」はこの学類には開講されていないが，「物理有機化学」および「基礎医薬化学」の理解を深めるために特別履修を強く推奨したところ全員が受講した。

共通教育 1年次生を対象とした分担科目として，「初学者ゼミIおよびII」（所属教員全員），「大学・社会生活論」（国嶋），地域概論（国嶋），医薬保健学基礎（所属教員全員），アカデミックスキル（所属教員全員），医薬科学研究者入門（国嶋）などを担当している。また，2年次生を対象とした分担科目として，2021年度より「化学実験」（三代）を担当している。

研究 有機合成はもちろん創薬科学や生命科学研究を指向した様々な反応や反応剤の開発とその応用展開を行っている。当該期間においては π 電子不足な複素環の特性を活かした種々のアルキル化剤や脱水縮合剤を中心に，酸化剤，金属リガンドなどの開発を行った。シクロプロペノン等の小員環化合物の照射下における特性の解明とそれを利用した反応開発を行った。その他，超原子価ヨウ素化合物の合成や，生体分子の化学修飾を目指した反応剤の開発なども行った。また共同研究として各種イメージング剤の合成や，代謝物等の解析やそのための化学変換研究なども実施した。以下に項目に分けて概要を説明する。

(A) アルキル化剤の開発と反応機構解明に関する研究

(1) これまで進めてきた各種アルキル化剤開発研究のさらなる展開として，温和な条件下に進行するアルキル化剤の開発に重点をおいて研究を行った。その結果，トリアジン環上にt-Bu基を導入することによりトリアジニルアンモニウム型中性ベンジル化剤の安定化と形式的なN-転位型副反応の抑制を同時に実現し，熱的制御可能な反応剤へと改良した（文献5）。同様に，*p*-メトキシベンジル化剤については脱離基の骨格変換により活性化し，中性条件下での熱的制御反応を実現した（文献12）。一方，ピリジニウム塩のような弱酸性触媒によって進行するベンジル化剤として先に開発したDMBOTの展開として，アリル基転位により効率的に合成可能な*N,N'*-ジアリルトリアジンジオン型の各種アルキル化剤（ATTACKs-R）を開発することに成功した（文献13）。その他，安定なジメチルアミノ基を優れた脱離基へ変換することを利用したグラミンの化学変換法を開発した（文献11）。

(2) 当研究室で開発した酸触媒アルキル化剤TriBOTの反応について，速度解析や計算化学を用いた機構解明を行った。その結果，不安定なジカチオン遷移状態が反応の駆動力となることを示すとともに（文献3），TriBOTの反応機構が酸濃度に依存して変化することを明らかにした（文献2）。

(B) 脱水縮合剤の開発と応用研究

より高い活性や官能基選択性をもつ脱水縮合剤の開発を目的として，トリアジン環上の置換基効果におけるスクリーニングや骨格変換を更に進めた。

(1) 置換基スクリーニング：DMT-MMのメトキシ基を電子求引性のイミド基や電子供与性の炭素置換基に置換したものを合成した。その結果，イミド基置換体はアミド型より活性であるとともに，カルボン酸やアミン中に水酸基が共存しても選択的にアミドが生成することを明らかにした（文献6）。また，炭素置換基効果を検討した結果，2,6-ジメチルフェニル基が最も優れた反応性を示すことが明らかとなった（文献16）。

(2) 含窒素複素環の骨格変換：5-アリルトリアジノン骨格の合成法を開発するとともに，6位の置換基により反応性と安定性が制御でき，i-PrO基のものがDMT-MMより高い反応性を有することを明らかにした（文献15）。更にこの反応剤において，カルボン酸を活性化した*O*-アシル中間体が求核剤非存在下では分子内*O-N*転位を起こし，自己完結的に単離可能な*N*-アシルトリアジンジオンとなり，アミン類のアシル化剤として作用することを明らかにした（文献23）。

(3) ピリジン型活性化基の検討：トリアジンをを用いた一連の脱水縮合剤では活性化基として第3級アミンを用いているため、脱アルキル化が問題となる。そこでこの問題の起きないピリジンの活用を検討した結果、トリアジンに3,5-ジメチルピリジンを導入したものが優れたエステル化剤となることを見出した(文献10)。また最も電子不足なトリアジンジオン骨格に最も電子供与性の高いDMAPを組合せたものが、アミド化、エステル化ともに極めて優れた反応性を示すことを明らかにした(文献20)。

(4) その他：固相担持縮合剤開発の一環としてポリアクリルアミドを担体に用いた高親水性のポリマー縮合剤を開発した(文献18)。

(C) 小員環化合物を利用する光反応の開発

(1) これまでに研究室で開発した、シクロプロペノンの光分解により高反応性のアルキンを生成する手法に関して、光触媒を利用するシクロプロペノンからのアルキン生成法、及び、発生したアルキンを利用する新規反応の開発を行った。アミノシクロプロペノンとカルボン酸共存下、光照射を行うと、アミノシクロプロペノンの光分解で生成するアミノアルキン(イナミン)がカルボン酸と反応してアシロキシエナミンが生成する。本反応を高照度の光を用いて行うと、アシロキシエナミンが更に光反応を起こし、アミノシクロプロペノン及びカルボン酸由来の置換基をもつケトンを生成することを見出した(文献8)。また、可視光応答性の光触媒を用いて、可視光を吸収しないシクロプロペノンから高反応性のアルキンを発生させ、化学反応に用いる手法を開発した(文献14)。更に、シクロプロペノンの置換基検討により光触媒反応のメカニズム解析及び効率の向上を行った(文献22)。

(D) その他の研究

(1) π 電子不足なトリアジンを置換基に持つ新規なホスフィン型金属リガンドを開発した(文献1)。従来の汎用反応剤と比べて、安定、安全で、高純度な状態で単離や保存が可能な酸化剤 Triazox を開発し、この化合物を試薬メーカーから販売した(文献9)。3つの異なる官能基を有するC2ユニット導入剤として期待されるビニルヨードンの合成法の開発や(文献21)、タンパク質へアシル化触媒能を導入可能な反応剤の開発などを行った(文献19)。さらに、幻のイオンと言われているテトラフェニルアンモニウムの合成に世界で始めて成功し論文投稿をした(翌年度発表)。

研究内容のキーワード：脱水縮合，アルキル化，アミド，エステル，含窒素複素環，シクロプロペノン，機能性分子

*

教員リスト

教授：国嶋 崇隆
 准教授：三代 憲司(新学術創成研究機構)
 助教：藤田 光
 助教：松本 拓也

大学院学生数

博士後期課程：1名
 博士前期課程：8名

外国語による学術論文

	総数(うち学生筆頭)
2018年	10(2)
2019年	5(0)
2020年	3(0)
2021年	5(2)
計	23(4)

1) Abe K, Kitamura M, Fujita H, et al. Development of highly electron-deficient and less sterically-hindered phosphine ligands possessing 1,3,5-triazinyl groups, *Mol Cat* 2018;445:87-93.

2) Fujita H, Hayakawa N, Kunishima M. Cooperation of the neutral and the cationic leaving group pathways in acid-catalyzed *O*-benzylation of TriBOT, *J Org Chem* 2018;83:10684-7.

3) Fujita H, Kakuyama S, Fukuyoshi S, et al. Triazine-based cationic leaving group: Synergistic driving forces for rapid formation of carbocation species, *J Org Chem* 2018;83:4568-80.

4) Jing ZW, Kobayashi M, Yamada K, et al. Development of radioiodine labeled acetaminophen for specific, high-contrast imaging of malignant melanoma *Nucl Med Biol* 2018;59:16-21.

5) Karuo Y, Yamada K, Kunishima M. Development of triazine-based benzylating reagents possessing t-butyl group on the triazine core: thermally controllable reagents for the initiation of

reaction, Chem Pharm Bull 2018;66:303-8.

6) Kitamura M, Sasaki S, Nishikawa R, et al. Imido-substituted triazines as dehydrative condensing reagents for the chemoselective formation of amides in the presence of free hydroxy groups, RSC Adv 2018;8:22482-9.

7) Masuo Y, Ohba Y, Yamada K, et al. Combination metabolomics approach for identifying endogenous substrates of carnitine/organic cation transporter OCTN1, Pharm Res 2018;35:224.

8) Mishiro K, Yushima Y, Kunishima M. Phototriggered ketone formation from an aminocyclopropanone and a carboxylic acid, J Org Chem 2018;83:13595-603.

9) Yamada K, Igarashi Y, Betsuyaku T, et al. An isolable and bench-stable epoxidizing reagent based on triazine: Triazox, Org Lett 2018;20:2015-9.

10) Yamada K, Liu J, Kunishima M. Development of triazine-based esterifying reagents containing pyridines as a nucleophilic catalyst, Org Biomol Chem 2018;16:6569-75.

11) Fujita H, Nishikawa R, Sasamoto O, et al. Substitution of the dimethylamino group in gramines and one-pot cyclization to tetrahydro- β -carboline using a triazine-based activating agent, J Org Chem 2019;84:8380-91.

12) Fujita H, Terasaki H, Kakuyama S, et al. Development of a storable triazinone-based reagent for *O*-*p*-methoxybenzylation under mild heating conditions, Org Lett 2019;21:3093-7.

13) Fujita H, Yamashita R, Fujii T, et al. Preparation of alkyl ethers with diallyltriazinedione-type alkylating agents (ATTACKs-R) under acid catalysis, Eur J Org Chem 2019;27:4436-46.

14) Mishiro K, Kimura T, Furuyama T, et al. Phototriggered active alkyne generation from cyclopropanones with visible light-responsive photocatalysts, Org Lett 2019;21:4101-5.

15) Yamada K, Kota M, Takahashi K, et al. Development of triazinone-based condensing reagents for amide formation, J Org Chem 2019;84:15042-51.

16) Kitamura M, Komine S, Yamada K, et al. Triazine-based dehydrative condensation reagents bearing carbon-substituents, Tetrahedron 2020;76:130900.

17) Masuo Y, Fujita K, Mishiro K, et al. 6-Hydroxyindole is an endogenous long-lasting OATP1B1 inhibitor elevated in renal failure patients, Drug Metab Pharmacokinet 2020;35:555-62.

18) Yamada K, Hirozawa S, Xia J, et al. Development of hydrophilic polyacrylamide gel-based condensing reagents comprised of chlorotriazine, Chem Pharm Bull 2020;68:534-7.

19) Horie S, Fujita H, Yamashita R, et al. Conjugation of 4-(dimethylamino)pyridine to primary amines in aqueous buffer solutions using an *N*-hydroxysuccinimide ester reagent, Tetrahedron Lett 2021;81:153343.

20) Liu J, Fujita H, Kitamura M, et al. Development of a triazinedione-based dehydrative condensing reagent containing 4-(dimethylamino)pyridine as an acyl transfer catalyst, Org Biomol Chem 2021;19:4712-9.

21) Matsumoto T, Hagiya H, Kuribayashi K, et al. A versatile iodo(III)etherification of terminal ethynylsilanes using BF₃-O*i*Pr₂ and alkyl benzyl ethers, Org Biomol Chem 2021;19:3825-8.

22) Mishiro K, Nomura M, Furuyama T, et al. Efficiency enhancement of a photocatalytic decarbonylation of an aminocyclopropanone by benzothiophene substitution, J Org Chem 2021;86:3625-36.

23) Yamada K, Lee J, Kota M, et al. *N*-Acyltriazinedione; a novel acylating reagent synthesized from a triazinone-type condensing reagent, Chem Pharm Bull 2021;69:498-502.

*

日本語による学術論文

1. 国嶋崇隆, カルボカチオンの制御を目指した反応剤開発, 学際科学実験センターニュース第15号, 2018年1月
2. 三代憲司, 古山溪行, 国嶋崇隆, 光触媒を用いる高反応性アルキン生成法の開発, 月刊機能材料 (CMC 出版), 2020年4月

主催学会

1. 日本薬学会第138年会, 2018年3月25日~28日, 副組織委員長 国嶋崇隆
2. 有機合成化学協会関西支部北陸セミナー, 2019年9月27日~28日, 実行委員長 国嶋崇隆
3. AIMECS 2021, 2021年11月29日~12月2日, プログラム委員長 国嶋崇隆

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	5 (5)
2019年	1 (0)	2 (0)	2 (0)	4 (3)	9 (3)
2020年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	3 (3)	4 (3)
2021年	0 (0)	5 (3)	2 (0)	10 (6)	17 (9)
計	1 (0)	7 (3)	6 (1)	21 (16)	35 (20)

共同研究

- 神戸学院大学 日置和人 脱水縮合反応並びに関連反応に関する研究
- 金沢大学 川井恵一 小林正和 イメージンググループ開発に関する研究

- 金沢大学 高橋智聡 抗がん活性天然物の標的同一性に関する研究
- (株) ユーグレナ 出雲 充 糖類バイオマスの低分子化に関する研究

科学研究費

1. 2021-2023 年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 国嶋崇隆 (代表)「カルボカチオンの制御に関する方法論の確立と求核置換反応への展開」
2. 2021-2022 年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 国嶋崇隆 (代表)「タンパク質間の特異的相互作用を活用する高選択的バイオコンジュゲーション法の開発」
3. 2019-2020 年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 国嶋崇隆 (代表)「創薬・生命科学への展開を指向した短寿命高活性カルボカチオン種の制御」
4. 2017-2020 年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 国嶋崇隆 (代表)「電子欠乏性含窒素芳香環の特性を活用した新反応剤の開発」
5. 2021-2022 年 次世代がん医療創生研究事業 国嶋崇隆 (分担)「SUCLA2 遺伝子欠失を標的とする進行前立腺がんの新規治療法開発」
6. 2021-2024 年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 国嶋崇隆 (分担)「ナトリウム共役能動輸送型糖輸送体を標的としたセラノスティクス薬剤の開発」
7. 2018-2020 年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 国嶋崇隆 (分担)「個別化薬物療法最適化の基盤となる薬物代謝酵素活性を評価する核医学画像診断法の確立」
8. 2021-2023 年 研究成果展開事業 産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム 国嶋崇隆 (分担)「低 CO₂ と低環境負荷を実現する微細藻バイオリファイナーの創出」
9. 2019-2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 北村正典 (代表)「水溶液中でのホウ素触媒による直接的アミド化反応の開発」
10. 2016-2018 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 北村正典 (代表)「電子欠乏性ホスフィン配位子の開発と触媒反応への応用」
11. 2019-2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山田耕平 (代表)「光レドックス反応を基盤とするタンパク質への N- 結合型糖鎖導入反応の開発」
12. 2016-2018 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山田耕平 (代表)「トリアジニルアンモニウム塩を基盤とする光励起ラジカル発生法の開発」

13. 2020-2021 年 科学研究費補助金 若手研究 三代憲司 (代表)「シクロプロペノンの光反応を利用するカルボキシ基の自在な化学変換法の開発」
14. 2018-2019 年 科学研究費補助金 若手研究 三代憲司 (代表)「歪みを内包する化合物を用いる光活性化型反応の開発」
15. 2021-2024 年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 三代憲司 (分担)「局所療法を融合した発展型ラジオセラノスティクス用プローブ開発研究」
16. 2018-2020 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 三代憲司 (分担)「放射性ハロゲンをを用いた包括的癌診断・治療法 (ラジオセラノスティクス) の確立」
17. 2021-2022 年 科学研究費補助金 若手研究 藤田 光 (代表)「強力な π 電子供与性を示す新たな中性置換基の創成と新規有機蛍光色素開発への展開」
18. 2019-2020 年 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 藤田 光 (代表)「ジアルキルアミノ基を凌駕する新規な中性 π 電子供与基の開発と機能性分子への応用」
19. 2021-2022 年 科学研究費補助金 若手研究 松本拓也 (代表)「高酸化状態天然物中の酸化状態低減による低環境負荷型の新規医薬様構造創生法の開発」

その他

1. 日本プロセス化学優秀賞 2018 年 12 月, 別役樹他 6 名「トリアジンを基盤とした単離可能なエポキシ化剤 Triazox の開発」
2. 2020 年 総合工学振興財団研究奨励金 三代憲司 (代表)「環状ケトン化合物を活用する光駆動型反応に関する研究」
3. 2020 年 東京生化学研究会研究助成金 三代憲司 (代表)「シクロプロペノン誘導体の光反応基として及び生理活性物質としての開発」
4. 2019 年 三谷研究開発支援財団助成金 三代憲司 (代表)「歪みを内包する新規化合物を用いる創薬化学研究」
5. 2018-2019 年 イオン工学振興財団研究助成 三代憲司 (代表)「歪みを内包するイオン性化合物を基盤とする新規生理活性物質の開発」
6. 2020-2021 年 金沢大学先魁プロジェクト 2020 三代憲司 (分担)「元素が拓く新しい創薬戦略」
7. 2018-2019 年 金沢大学先魁プロジェクト 2018 三代憲司 (分担)「有機元素化学が切り拓く創薬研究」

博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻
博士課程 薬学専攻

精密分子構築学

Pharmaceutical and Organic Chemistry

沿革

1952年、薬学部薬学科に薬品製造学講座が開設され、1966年、製薬化学科の増設に伴い製薬化学科薬品製造化学講座となる。2002年、精密分子構築学研究室に名称変更。

教育

博士後期課程 開設科目として、「有機合成触媒化学」を担当している。また、「薬科学特別演習」及び「薬科学特別研究」として、博士論文に係る研究指導を行っている。

博士前期課程 開設科目として、「大学院有機化学Ⅰ」(2017年3月まで)、「アドバンスト有機化学概論」(2017年4月より)、「ファーマケミストリー特論」(2017年4月より)を担当している。また、「創薬科学演習」及び「創薬科学課題研究」として、修士論文に係る研究指導を行っている。

総合薬学科／薬学類・創薬科学類 1年次後期の「有機化学Ⅱ」、並びに対応する「有機化学演習Ⅱ」を担当している。2年次後期に、「有機化合物の扱い方を学ぶ」の実習を分担し、基礎的な有機合成反応の実験指導を行っている。3年次前期の「有機反応化学」及び3年次後期の「有機金属化学」を担当し、「薬学研究Ⅰ～Ⅳ」及び「創薬科学研究Ⅰ、Ⅱ」として、薬学類・創薬科学類4～6年生の卒業論文に係る研究指導を行っている。

研究

当研究室は、新触媒・新反応・新機能を有機化学的な研究手法で創りだし、創薬・生命科学研究の未来を切り拓くことを目標にしてきた。これまでに「ラジカル反応を制御する有機触媒」「還元的極性転換に基づく炭素-炭素結合形成」「新しい機能をもつホウ素分子」の開発に成功している。

1. 電子反応を制御する有機触媒

金属元素を含まず、有機化合物のみで構成される有機触媒が、次世代を担う触媒として注目を浴びている。しかし、従来の有機触媒反応は、付加型を代表とする二電子移動を伴うアニオン型の結合形成反応であり、適用できる反応形式が制限されている。当研究室では、有機触媒を用いることで、一電子移動を伴うラジカル型の結合形成反応を実現した。

含窒素複素環カルベン触媒を用いたラジカル型の炭素-炭素結合形成反応を開発し、アルデヒドとカルボン酸誘導体から嵩高いケトン合成した。本反応の特徴は、ラジカル反応機構に含まれる、“一電子移動”と“系中で生じるラジカル同士のカップリング”の各プロセスを有機触媒により能動的に制御する点にある。

2. 不斉銅触媒反応

キラル α -アルコキシアルキルアニオンは、不斉合成における魅力的な sp^3 炭素求核剤であり、医薬品や天然物に見られるキラルアルコールを構築できる。従来、キラル α -アルコキシアルキルアニオンは、化学量論量の有機金属反応剤として事前調製する必要があった。当研究室では、銅触媒を活用することでアルデヒドからキラル α -アルコキシアルキルアニオンを形成させることに成功し、この手法を触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応に展開した。アルデヒドへのシリル銅種の不斉付加、続く1,2-Brook転位を経て触媒的に形成したキラル α -アルコキシアルキル銅種が、求電子剤と立体特異的に反応することを見出した。

3. 新しい機能をもつホウ素分子

当研究室では、創薬やケミカルバイオロジーに貢献する新しい機能をもつ有機ホウ素化合物の創製を目指している。環状ホウ素化合物とジオールの相互作用に関する量子化学計算に基づき、脂肪族オキサボロールを合理的に設計した。そして、分子骨格に不斉炭素を導入したキラルな脂肪族オキサボロールが、その不斉

環境に応じて糖を選択的に認識できることを見出した。

研究内容のキーワード：有機触媒，ラジカル，含窒素複素環カルベン，有機ホウ素

教員リスト

教授：大宮 寛久
助 教：長尾 一哲
助 教：隅田 有人

大学院学生数

博士後期課程：4名
博士前期課程：7名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	2 (1)
2019年	9 (8)
2020年	14 (12)
2021年	12 (11)
計	37 (32)

1) Yasuda S, Ishii T, Takemoto S, et al. Synergistic N-heterocyclic carbene/palladium-catalyzed reactions of aldehyde acyl anions with either diarylmethyl or allylic carbonates, *Angew Chem Int Ed* 2018;57:2938-42.

2) Takeda M, Yabushita K, Yasuda S, et al. Synergistic palladium/copper-catalyzed Csp³-Csp² cross-couplings using aldehydes as latent α -alkoxyalkyl anion equivalents, *Chem Commun* 2018;54:6776-79.

3) Haruki H, Yasuda S, Nagao K, et al. Dehydrative allylation between aldehydes and allylic alcohols through synergistic N-heterocyclic carbene/palladium catalysis, *Chem Eur J* 2019;25:724-7.

4) Yabushita K, Yuasa A, Nagao K, et al. Asymmetric catalysis using aromatic aldehydes as chiral α -alkoxyalkyl anions, *J Am Chem Soc* 2019;141:113-7.

5) Takeda M, Mitsui A, Nagao K, et al. Reductive coupling between aromatic aldehydes and ketones or imines by copper catalysis, *J Am Chem Soc* 2019;141:3664-9.

6) Takemoto S, Ishii T, Yasuda S, et al. Synergistic N-heterocyclic carbene/palladium-catalyzed allylation of aldehydes with allylic carbonates, *Bull Chem Soc Jpn* 2019;92:937-40.

7) Ishii T, Kakeno Y, Nagao K, et al. N-Heterocyclic carbene-catalyzed decarboxylative alkylation of aldehydes, *J Am Chem Soc* 2019;141:3854-8.

8) Imai K, Takayama H, Murayama H, et al. Asymmetric synthesis of α -alkylidene- β -lactams through copper catalysis with a prolinol-phosphine chiral ligand, *Org Lett* 2019;21:1717-21.

9) Ohnishi N, Yasuda S, Nagao K, et al. Synergistic N-heterocyclic carbene/palladium catalyzed aldehyde acylation of allylic amines, *Asian J Org Chem* 2019;8:1133-5.

10) Ishii T, Ota K, Nagao K, et al. N-Heterocyclic carbene-catalyzed radical relay enabling vicinal alkylacylation of alkenes, *J Am Chem Soc* 2019;141:14073-7.

11) Nagao K, Ohmiya H. N-Heterocyclic carbene (NHC)/metal cooperative catalysis, *Top Curr Chem* 2019;377:35.

12) Shibutani S, Kodo T, Takeda M, et al. Organophotoredox-catalyzed decarboxylative C(sp³)-O bond formation, *J Am Chem Soc* 2020;142:1211-6.

13) Mitsui A, Nagao K, Ohmiya H. Copper-catalyzed enantioselective reductive cross-coupling of aldehydes and imines, *Org Lett* 2020;22:800-3.

14) Yuasa A, Nagao K, Ohmiya H. Allylic cross-coupling using aromatic aldehydes as α -alkoxyalkyl anions, *Beilstein J Org Chem* 2020;16:185-9.

15) Arakawa N, Nagao K, Murakami R, et al. Aliphatic oxaboroles enabling remarkable recognition of diol, *Bull Chem Soc Jpn* 2020;93:576-80.

16) Ota K, Nagao K, Ohmiya H. N-Heterocyclic carbene-catalyzed radical relay enabling synthesis of δ -ketocarboxyls, *Org Lett* 2020;22:3922-5.

17) Sato Y, Nakamura K, Yabushita K, et al. Tertiary alkylations of aldehydes, ketones or imines using benzylic organoboronates and a base catalyst, *Bull Chem Soc Jpn* 2020;93:1065-9.

18) Ishii T, Nagao K, Ohmiya H. Recent advances in N-heterocyclic carbene-based radical catalysis, *Chem Sci* 2020;11:5630-6.

19) Sato Y, Nakamura K, Sumida Y, et al. Generation of alkyl radical through direct excitation of boracene-based alkylborate, *J Am Chem Soc* 2020;142:9938-43.

20) Ohmiya, H. N-Heterocyclic carbene-based catalysis enabling cross-coupling reactions, *ACS Catal* 2020;10:6862-9.

21) Kondo Y, Nagao K, Ohmiya H. Reductive umpolung for asymmetric synthesis of chiral α -allenic alcohols, *Chem Commun* 2020;56:7471-4.

22) Kakeno Y, Kusakabe M, Nagao K, et al. Direct synthesis of dialkyl ketones from aliphatic aldehydes through radical N-heterocyclic carbene catalysis, *ACS Catal* 2020;10:8524-9.

23) Sato Y, Miyamoto Y, Sumida Y, et al. Boracene-based alkylborate enabling Ni/Ir hybrid catalysis, *Org Biomol Chem* 2020;18:6598-601.

24) Takeda M, Nagao K, Ohmiya H. Transition-metal-free cross-coupling using tertiary benzylic organoboronates, *Angew Chem Int Ed* 2020;59:22460-4.

25) Ohmiya H, Sawamura M. Copper-catalyzed reactions of alkylboranes, *Bull Chem Soc Jpn* 2020;93:197-203.

26) Shibutani S, Nagao K, Ohmiya H. Organophotoredox-catalyzed three-component coupling of heteroatom nucleophiles, alkenes, and aliphatic redox active esters, *Org Lett* 2021;23:1798-803.

27) Mitsui A, Nagao K, Ohmiya H. Catalytic reductive cross-coupling between aromatic aldehydes and aryl nitriles, *Chem Eur J* 2021;27:7094-8.

28) Sumida Y, Ohmiya H. Direct excitation strategy for radical generation in organic synthesis, *Chem Soc Rev* 2021;50:6320-32.

29) Nakano M, Nakamura R, Sumida Y, et al. Fluorescent-oxaboroles: synthesis and optical property by sugar recognition, *Chem Pharm Bull* 2021;69:526-8.

30) Ishii T, Nagao K, Ohmiya H. Radical N-heterocyclic carbene catalysis for β -ketocarbonyl synthesis, *Tetrahedron* 2021;91:132212.

31) Ota K, Nagao K, Ohmiya H. Synthesis of sterically hindered α -hydroxycarbonyls through radical-radical coupling, *Org Lett* 2021;23:4420-5.

32) Kobayashi R, Shibutani S, Nagao K, et al. Decarboxylative N-alkylation of azoles through visible-light-mediated organophotoredox catalysis, *Org Lett* 2021;23:5415-9.

33) Matsuki Y, Ohnishi N, Kakeno Y, et al. Aryl radical-mediated N-heterocyclic carbene catalysis, *Nat Commun* 2021;12:3848.

34) Miyamoto Y, Sumida Y, Ohmiya H. Generation of functionalized alkyl radicals via the direct photo-excitation of PDP-based borates, *Org Lett* 2021;23:5865-70.

35) Nakagawa M, Nagao K, Ikeda Z, et al. Organophotoredox-catalyzed decarboxylative N-alkylation of sulfonamides, *ChemCatChem* 2021;13:3930-3.

36) Kusakabe M, Nagao K, Ohmiya H. Radical relay trichloromethylacylation of alkenes through N-heterocyclic carbene catalysis, *Org Lett* 2021;23:7242-7.

37) Sato Y, Goto Y, Nakamura K, et al. Light-driven N-heterocyclic carbene catalysis using alkylborates, *ACS Catal* 2021;11:12886-92.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)
2019年	1 (0)	0 (0)	1 (0)	2 (0)
2020年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
2021年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
計	1 (0)	3 (0)	2 (0)	6 (0)

- 1) 大宮寛久, アルデヒドを求核剤原料として用いる極性転換型反応, *Organometallic News* 2018;49-52.
- 2) 長尾一哲・大宮寛久, ヘテロ芳香環の位置選択的官能基化, *化学* 2018;73:66-7.
- 3) 大宮寛久, アルデヒドをキラル α -アルコキシアルキルアニオンとして活用する不斉触媒反応, *ファインケミカル* 2019;48:41-4.
- 4) 大宮寛久, 有機触媒で電子反応を制御する, *ファルマシア* 2020;56:935-7.
- 5) 隅田 有人, 触媒反応の新たな解析ツール 放射線パルスによる活性 Ni(I) 錯体の生成と反応性評価, 月刊「化学」注目の論文 2021;76:69-70.

主催学会

- 1) 先魁プロジェクト 2018 (有機元素化学が切り拓く創薬研究) セミナー, 2018年9月10日, 金沢大学, 40名
- 2) 先魁プロジェクト 2018 (有機元素化学が切り拓く創薬研究) 国際セミナー, 2018年9月27日, 金沢

大学, 60名

- 3) 金沢大学薬学・先魁プロジェクト 2018 シンポジウム, 2018年10月15日, 金沢大学, 100名
- 4) 先魁プロジェクト 2018 (有機元素化学が切り拓く創薬研究) 国際セミナー, 2018年11月9日, 金沢大学, 50名
- 5) 先魁プロジェクト 2018 (有機元素化学が切り拓く創薬研究) セミナー, 2018年12月21日, 金沢大学, 60名
- 6) 先魁プロジェクト 2018 (有機元素化学が切り拓く創薬研究) セミナー, 2019年6月13日, 金沢大学, 60名
- 7) 先魁プロジェクト 2018 (有機元素化学が切り拓く創薬研究) セミナー, 2019年7月25日, 金沢大学, 60名
- 8) 先魁プロジェクト 2018 (有機元素化学が切り拓く創薬研究) セミナー, 2019年9月19日, 金沢大学, 60名
- 9) 先魁プロジェクト 2018 (有機元素化学が切り拓く創薬研究) セミナー, 2019年10月22日, 金沢大学, 60名
- 10) 先魁プロジェクト 2018 (有機元素化学が切り拓く創薬研究) セミナー, 2020年1月23日, 金沢大学, 50名
- 11) 先魁プロジェクト 2018 (有機元素化学が切り拓く創薬研究) セミナー, 2020年1月28日, 金沢大学, 60名
- 12) 先魁プロジェクト 2020 (元素が拓く新しい創薬戦略) オンラインセミナー, 2020年12月14日,

- オンライン, 110名, 大宮寛久
- 13) 先魁プロジェクト2020(元素が拓く新しい創薬戦略) オンラインセミナー, 2021年2月1日, オンライン, 123名, 大宮寛久
- 14) Kanazawa University Sakigake Project 2020 Seminar, 2021年7月13日, オンライン, 120名, 大宮寛久
- 15) 先魁プロジェクト2020(元素が拓く新しい創薬戦略) セミナー, 2021年10月29日, 金沢大学角間キャンパス, 30名, 大宮寛久

研究誌の発行

- 1) 2021 Asian Journal of Organic Chemistry (Wiley-VCH), Editorial Board
- 2) 2021 Tetrahedron (Elsevier), Guest Editor on Special Issue "System-Oriented Development of Organocatalysis"

学会発表

	総数(うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	2(0)	2(1)	3(0)	14(9)	21(10)
2019年	7(0)	4(4)	3(0)	31(18)	45(22)
2020年	1(0)	0(0)	7(0)	26(17)	34(17)
2021年	3(0)	3(3)	8(0)	19(8)	33(11)
計	13(0)	9(1)	21(0)	90(52)	133(60)

科学研究費

- 2017-2021年 科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型) 大宮寛久(代表)「有機触媒と金属触媒のハイブリッドに基づく高次反応制御法の開発」
- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究(B) 大宮寛久(代表)「カルボニル化合物を求核剤原料とする分子変換プロセスの創製」
- 2021-2024年 科学研究費補助金 基盤研究(A) 大宮寛久(代表)「ラジカルが拓く有機触媒化学」
- 2019年 科学研究費基金/補助金 研究活動スタート支援 長尾一哲(代表)「一電子酸化還元を活用したホウ素医薬品の合成手法の開発」
- 2021-2022年 科学研究費補助金 学術変革領域研究(A) 長尾一哲(代表)「動的エキシトンを利用した硫黄カチオンラジカルの触媒的発生と結合形成反応への応用」
- 2021-2023年 科学研究費基金 若手研究 長尾一哲(代表)「酸非存在下におけるカルボカチオンの触媒的発生に基づいた結合形成反応」
- 2018-2020年 科学研究費基金 基盤研究(C) 隅田有人(代表)「ホウ素アート錯体の性質に基づく再利用可能な有機基転移剤の開発」
- 2021-2023年 科学研究費基金 基盤研究(C) 隅田有人(代表)「ホウ素アート錯体の直接光励起による有機ラジカル生成に基づく分子合成戦略」

その他

助成金等

- 2018年 武田科学振興財団 薬学系研究助成 大宮寛久(代表)「ホウ素元素を含む生体関連分子の創製」
- 2019-2021年 武田薬品工業株式会社との共同研究 大宮寛久(代表)「光反応を用いた新規合成反応の開発」
- 2019-2022年 科学技術振興機構さきがけ 大宮寛久(代表)「電子制御型有機触媒の創製」
- 2020年 株式会社APIコーポレーションとの共同研究 大宮寛久(代表)「不活性結合の変換に基づくホウ素化アミノ酸合成法の開発」
- 2021年 武田科学振興財団 薬学系研究継続助成 大宮寛久(代表)「ホウ素元素を含む生体関連分子の創製」
- 2021-2022年 AMED 次世代がん医療創生研究事業 大宮寛久(分担, 代表: 後藤典子)「1炭素代謝酵素とミトコンドリア機能の包括的理解による乳がんの革新的治療法の開発」

受賞

- 2018年, Hirohisa Ohmiya, Asian Core Program Lectureship Award Korea, 13th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia
- 2018年, Hirohisa Ohmiya, Asian Core Program Lectureship Award China, 13th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia
- 2019年, Hirohisa Ohmiya, Asian Core Program Lectureship Award Singapore, 14th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia
- 2019年, 隅田有人, 第68回日本薬学会関西支部奨励賞
- 2020年, 長尾一哲, 「大正製薬」研究企画賞, 有機合成化学協会
- 2021年, 大宮寛久, Mukaiyama Award, 公益社団法人 有機合成化学協会

大学院専攻
博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

分子薬物治療学

Molecular Pharmacotherapeutics

沿革 2008年、初代（現）教授の就任に始まる。

教育 博士課程：「薬物治療の予測と評価」の講義を担当している。博士論文の研究指導を行っている。
博士後期課程：博士論文の研究指導を行っている。

博士前期課程：「プレジジョン創薬概論」，「創薬動態特論」，「プレジジョンメディシン先端セミナー」，「プレジジョンメディシン実験技術」の講義を担当している。修士論文の研究指導を行っている。

薬学類・創薬科学類：1年次Q1の「初学者ゼミ」（2019年まで），「プレゼン・ディベート論」（2021年から）を担当している。1年次Q3, Q4の「生体の構造」を担当している。3年次Q1, Q2の「薬物治療学Ⅰ」，3年次Q3, Q4の「薬物治療学Ⅱ」を担当している。卒業論文の研究指導を行っている。

薬学類：実務実習事前学習に相当する3年次Q3の「薬物治療モニタリング演習」（2021年から），4年次Q1の「服薬指導演習」，4年次Q3, Q4の「薬物治療演習」，「医療における薬を学ぶⅢ」を担当している。

研究 ヒトにおける薬物治療の最適化を目指した基礎および応用研究を行っている。特に，生体膜薬物透過機構の解明やバイオマーカーの探索，他の薬物との相互作用，健康の維持・増進に働く食物由来物質について，膜輸送体の役割に着目して展開している。遺伝子改変動物を用いた in vivo 個体レベルでの薬効，薬物動態解析，単離細胞や遺伝子発現細胞を用いた in vitro 試験，数学モデル（生理学的薬物速度論）を用いた薬物動態の定量的評価と予測などを行っている。当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

A) 膜輸送体 OCTN1/SLC22A4 で輸送される疾患関連基質の探索

Carnitine/organic cation transporter 1 (OCTN1/SLC22A4) はクローン病やリウマチ，劣性非症候性難聴の関連遺伝子であるため，これら病態と関連する OCTN1 の生体内基質をメタボロミクスで探索した。マウス大腸炎組織抽出物と OCTN1 発現細胞をインキュベーションすることで，OCTN1 基質を細胞内に濃縮させた。さらに，OCTN1 基質の多くがアミノ基を有する特性を利用し，細胞抽出液をアミノ基選択的に誘導体化し，反応生成物の product ion を対象にした precursor ion scanning で網羅的に検出した結果，OCTN1 内因性基質として spermine を同定した（学術論文5）。OCTN1 がてんかんモデルマウスにおける痙攣の増悪に働くことを示し，その関連基質として homostachdrine を同定した（学術論文23）。OCTN1 の生体内基質である食物由来抗酸化物質 ergothioneine (ERGO) は，高い水溶性にもかかわらず，経口投与後に高い脳移行性を示すことに着目し，脳の認知機能に及ぼす ERGO の影響を評価したところ，マウスに ERGO を経口投与することで，記憶学習能力が向上した（学術論文38）。ERGO を含む食物由来の錠剤の経口摂取によるヒトでの認知機能向上を示した。ERGO は神経細胞の成熟（学術論文38）や，神経幹細胞の神経分化（学術論文10）を促進し，ミクログリアの活性化を負に制御する（学術論文4）ことを示した。ERGO は食餌に含まれヒト体内に高濃度で存在すること，ERGO を取り込む膜輸送体 OCTN1 がヒトや動物に備わっていることを考えると，ERGO と OCTN1 は生体にとって深い意味を持つ可能性が高い。

B) 抗がん薬の治療最適化を目指した体内動態制御機構と副作用発症メカニズムの解明

抗がん薬は、効果と副作用に個人差が大きい一方、治療域が狭いため、有効かつ安全な治療のためには薬物動態制御が重要である。抗がん薬 regorafenib の大腸がん患者でのリアルワールドな体内動態解明を試みたところ、活性代謝物 M-2, M-5 の非結合型血漿中濃度が高い患者は無増悪生存期間が短く、この原因が副作用による薬物治療の中止であることを示した (学術論文 20)。Regorafenib の体内動態には、薬物排出膜輸送体 P-glycoprotein (P-gp/ABCB1) と breast cancer resistant protein (BCRP/ABCG2) が関与し、これら膜輸送体を欠損すると regorafenib の繰り返し経口投与により M-5 で最も高く、続いて M-2, regorafenib の順で、体内に蓄積することを示した (学術論文 7)。抗がん薬 pazopanib は肝消失型であり、ヒト肝への取り込みに膜輸送体 organic cation transporter 1 (OCT1/SLC22A4) が関与することを示した (学術論文 1)。

C) 膜輸送体の in vivo 機能バイオマーカーの探索

膜輸送体の生体内での機能を反映するバイオマーカーの解明を目指し、生体内基質を探索した。アンターゲットメタボミクスの手法を用い、薬物排出膜輸送体 BCRP の生体内基質としてイソフラボンの硫酸抱合体である daidzein sulfate と genistein sulfate を特定した (学術論文 28)。脂肪酸 hexadecanedioate がヒトのみならずラットにおいても、膜輸送体 organic anion transporting polypeptide (Oatps) のバイオマーカーとして有用であることを示した (学術論文 31)。

D) 膜輸送体を介した薬物相互作用の予測手法の確立

膜輸送体 OATP1B に対して時間依存的に阻害する薬物が種々報告されている。これらとの併用による OATP1B を介した薬物相互作用を予測するには複雑な数値モデルの解析を必要とする一方、従来の、IC50 と血中濃度を用いた静的モデルによる予測は報告されていなかった。分子標的薬 pazopanib が OATP1B を時間依存的に阻害することを示すとともに (学術論文 7)、pazopanib の OATP1B 不活化速度定数と回復速度定数を組み込んだ静的モデルを構築し、その有用性を示した (学術論文 4)。また生体内因性の OATP1B 時間依存的阻害物質として新たに 6-hydroxyindole を見出し、6-hydroxyindole の血漿中濃度が腎機能の低下に伴って増加することを示した (学術論文 2)。

研究内容のキーワード：薬物治療, 膜輸送体, バイオマーカー, 薬物速度論モデル, 神経新生

*

教員リスト

教授：加藤 将夫
准教授：増尾 友佑
助教：石本 尚大

大学院学生数

博士課程：1名
博士後期課程：5名
博士前期課程：6名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	6 (2)
2019年	10 (5)
2020年	11 (3)
2021年	15 (4)
計	42 (14)

1) Ellawatty WEA, Masuo Y, Fujita K, et al. Organic cation transporter 1 is responsible for hepatocellular uptake of the tyrosine kinase inhibitor

pazopanib. Drug Metab Dispos 2018;46:33-40.

2) Futatsugi A, Toshimoto K, Yoshikado T, et al. Evaluation of alteration in hepatic and intestinal BCRP function in vivo due to ABCG2 c.421C>A polymorphism based on PBPK analysis of rosuvastatin. Drug Metab Dispos 2018;46:749-57.

3) Hashimoto S, Honda K, Fujita K, et al. Effect of coadministration of rifampicin on the pharmacokinetics of linezolid: clinical and animal studies. J Pharm Health Care Sci 2018;4:27.

4) Ishimoto T, Nakamichi N, Nishijima H, et al. Carnitine/organic cation transporter OCTN1 negatively regulates activation in murine cultured microglial cells. Neurochem Res 2018;43:107-19.

5) Masuo Y, Ohba Y, Yamada K, et al. Combination metabolomics approach for identifying endogenous substrates of carnitine/organic cation transporter OCTN1. Pharm Res 2018;35:224.

6) Tashiro Y, Sakai R, Hirose-Sugiura T, et al. Effects of osthon isolated from cnidium monnieri fruit on urate transporter. Molecules 2018;23.

7) Al-Shammari AH, Masuo Y, Fujita K, et al.

Influx and efflux transporters contribute to the increased dermal exposure to active metabolite of regorafenib after repeated oral administration. *J Pharm Sci* 2019;108:2173-9.

8) Fujita K, Matsumoto N, Ishida H, et al. Decreased disposition of anticancer drugs predominantly eliminated via the liver in patients with renal failure. *Curr Drug Metab* 2019;20:361-76.

9) Hashimoto N, Nakamichi N, Nanmo H, et al. Metabolome analysis reveals dermal histamine accumulation in murine dermatitis provoked by genetic deletion of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein. *Pharm Res* 2019;36:158.

10) Ishimoto T, Masuo Y, Kato Y, et al. Ergothioneine-induced neuronal differentiation is mediated through activation of S6K1 and neurotrophin 4/5-TrkB signaling in murine neural stem cells. *Cell Signal* 2019;53:269-80.

11) Iwase M, Fujita K, Nishimura Y, et al. Pazopanib interacts with irinotecan by inhibiting UGT1A1-mediated glucuronidation, but not OATP1B1-mediated hepatic uptake, of an active metabolite SN-38. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83:993-8.

12) Kawanishi T, Arakawa H, Masuo Y, et al. Bile duct obstruction leads to increased intestinal expression of breast cancer resistance protein with reduced gastrointestinal absorption of imatinib. *J Pharm Sci* 2019;108:3130-7.

13) Nakamichi N, Matsumoto Y, Kawanishi T, et al. Maturational characterization of mouse cortical neurons three-dimensionally cultured in functional polymer FP001-containing medium. *Biol Pharm Bull* 2019;42:1545-53.

14) Nakamichi N, Nakao S, Masuo Y, et al. Hydrolyzed salmon milt extract enhances object recognition and location memory through an increase in hippocampal cytidine nucleoside levels in normal mice. *J Med Food* 2019;22:408-15.

15) Miyake T, Mizuno T, Takehara I, et al. Elucidation of N1-methyladenosine as a potential surrogate biomarker for drug interaction studies involving renal organic cation transporters. *Drug Metab Dispos* 2019;47:1270-80.

16) Taguchi T, Masuo Y, Sakai Y, et al. Short-lasting inhibition of hepatic uptake transporter OATP1B1 by tyrosine kinase inhibitor pazopanib. *Drug Metab Pharmacokinet* 2019;34:372-9.

17) Arakawa H, Sugiura S, Kawanishi T, et al. Kinetic analysis of sequential metabolism of triazolam and its extrapolation to humans using an entero-hepatic two-organ microphysiological system. *Lab on a Chip* 2020;20:537-47.

18) Arakawa H, Yamada H, Arai K, et al. Possible utility of peptide-transporter-targeting [19F] dipeptides for visualization of the biodistribution of cancers by nuclear magnetic resonance imaging. *Int*

J Pharm 2020;586:119575.

19) Danoy M, Poulain S, Tauran Y, et al. Analysis of hiPSCs differentiation toward hepatocyte-like cells upon extended exposition to oncostatin. *Differentiation* 2020;114:36-48.

20) Kubota Y, Fujita K, Takahashi T, et al. Higher systemic exposure to unbound active metabolites of regorafenib is associated with short progression-free survival in colorectal cancer patients. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:586-95.

21) Masuo Y, Fujita K, Mishihiro K, et al. 6-Hydroxyindole is an endogenous long-lasting OATP1B1 inhibitor elevated in renal failure patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2020;35:555-62.

22) Mizutani S, Matsumoto K, Kato Y, et al. New insights into human endometrial aminopeptidases in both implantation and menstruation. *Biochim Biophys Acta* 2020;1868:140332.

23) Nishiyama M, Nakamichi N, Yoshimura T, et al. Homostachydrine is a xenobiotic substrate of OCTN1/SLC22A4 and potentially sensitizes pentylene-tetrazole-induced seizures in mice. *Neurochem Res* 2020;45:2664-78.

24) Sarashina A, Chiba K, Tatami S, et al. Physiologically based pharmacokinetic model of the DPP-4 inhibitor linagliptin to describe its nonlinear pharmacokinetics in humans. *J Pharm Sci* 2020;109:2336-44.

25) Taguchi T, Masuo Y, Futatsugi A, et al. Static model-based assessment of OATP1B1-mediated drug interactions with preincubation-dependent inhibitors based on inactivation and recovery kinetics. *Drug Metab Dispos* 2020;48:750-8.

26) Takahashi Y, Zhou Y, Miyamoto T, et al. High-speed SICM for the visualization of nanoscale dynamic structural changes in hippocampal neurons. *Anal Chem* 2020;92:2159-67.

27) Yoshitani J, Kabata T, Arakawa H, et al. Combinational therapy with antibiotics and antibiotic-loaded adipose-derived stem cells reduce abscess formation in implant-related infection in rats. *Sci Rep* 2020;10:11182.

28) Agustina R, Masuo Y, Kido Y, et al. Identification of food-derived isoflavone sulfates as inhibition markers for intestinal breast cancer resistance proteins. *Drug Metab Dispos*, 2021;49:972-84.

29) Danoy M, Tauran Y, Poulain S, et al. Investigation of the hepatic development in the coculture of hiPSCs-derived LSECs and HLCs in a fluidic microenvironment. *APL Bioeng* 2021;5:026104.

30) Danoy M, Tauran Y, Poulain S, et al. Multi-omics analysis of hiPSCs-derived HLCs matured on-chip revealed patterns typical of liver regeneration. *Biotechnol Bioeng* 2021;118:3716-32.

31) Futatsugi A, Masuo Y, Kato Y. Effects of probenecid on hepatic and renal disposition of

hexadecanedioate, an endogenous substrate of organic anion transporting polypeptide 1B in rats. *J Pharm Sci* 2021;110:2274-84.

32) de Heredia ML, Muñoz L, Carru C, et al. S-Methyl-L-ergothioneine to L-ergothioneine ratio in urine is a marker of cystine lithiasis in a cystinuria mouse model. *Antioxidants* 2021;10:1424.

33) Iida N, Yamashita T, Yutani M, et al. Chronic liver disease enables gut *Enterococcus faecalis* colonization to promote liver carcinogenesis. *Nat Cancer* 2021;2:1039-54.

34) Ishimoto T, Kato Y. Regulation of neurogenesis by organic cation transporters: Potential therapeutic implications. In: Daws, L.C. (eds) *Organic Cation Transporters in the Central Nervous System. Handbook of Experimental Pharmacology*. 2021;266:281-300.

35) Makiishi S, Furuichi K, Yamamura Y, et al. Carnitine/organic cation transporter 1 precipitates the progression of interstitial fibrosis through oxidative stress in diabetic nephropathy in mice. *Sci Rep* 2021;11:9093.

36) Matsukawa T, Mizutani S, Matsumoto K et al. Placental leucine aminopeptidase as a potential specific urine biomarker for invasive ovarian cancer. *J Clin Med* 2021;11:222.

37) Matsumoto T, Komori T, Yoshino Y, et al. A

liposomal gemcitabine, FF-10832, improves plasma stability, tumor targeting, and antitumor efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer xenograft models. *Pharm Res* 2021;38:1093-106.

38) Nakamichi N, Nakao S, Nishiyama M, et al. Oral administration of the food derived hydrophilic antioxidant ergothioneine enhances object recognition memory in mice. *Curr Mol Pharmacol* 2021;14:220-33.

39) Sako K, Nakamaru Y, Ikawa K, et al. Population Pharmacokinetics and dosing optimization of teicoplanin in neutropenic patients with hematological malignancies. *Ther Drug Monit* 2021;43:519-26.

40) Shinha K, Nihei W, Nakamura H, et al. A kinetic-pump integrated microfluidic plate (KIM-Plate) with high usability for cell culture-based multi-organ microphysiological systems. *Micromachines* 2021;12:1007.

41) Shinohara M, Arakawa H, Oda Y, et al. Coculture with hiPS-derived intestinal cells enhanced human hepatocyte functions in a pneumatic-pressure-driven two-organ microphysiological system. *Sci Rep* 2021;11:5437.

42) Yoshihara M, Mizutani S, Kato Y, et al. Recent insights into human endometrial peptidases in blastocyst implantation via shedding of microvesicles. *Int J Mol Sci* 2021;22:13479.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)
2019年	1 (0)	1 (0)	0 (0)	2 (0)
2020年	0 (0)	1 (1)	1 (0)	2 (1)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	1 (0)	4 (2)	1 (0)	6 (2)

- 島田和弘, 加藤将夫 皮膚トランスポーターのホメオスタシス, 薬物動態に及ぼす役割 *Drug Delivery System* 2018;33:259-67.
- 加藤久典, 加藤将夫編 核酸の分子栄養学 エヌ・ディー・エス, 202ページ (2019年5月17日)
- 石本尚大, 加藤将夫 中枢神経系細胞に発現する薬物トランスポーターとその働き *医学のあゆみ* 2019;271:33-41.
- 加藤将夫, 河西 巧, 荒川 大 *Organs-on-a-chip* を利用した薬物動態における臓器間相互作用の理解 *臨床薬理* 2020;51:174-6.
- 渡邊憲和, 松本 聡, 鈴木 真, 深谷泰亮, 加藤将夫, 橋弥尚孝 健常者および軽度認知障害者に対するエルゴチオネイン含有食品の認知機能改善効果 - ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 - *薬理と治療* 2020;48:685-97.

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	10 (8)	1 (0)	5 (3)	16 (11)
2019年	1 (0)	2 (1)	5 (0)	20 (14)	28 (15)
2020年	0 (0)	0 (0)	3 (0)	9 (5)	12 (5)
2021年	0 (0)	1 (1)	1 (0)	15 (11)	17 (12)
計	1 (0)	13 (10)	10 (0)	49 (33)	73 (43)

共同研究

- 昭和大学薬学部 藤田健一 教授 抗がん薬の効果・副作用に及ぼす膜輸送体の遺伝的多型と体内動態の影響 (学術論文 1, 7, 8, 11, 20)
- 理化学研究所 杉山雄一 特別招聘研究員 (現, 城西国際大学 教授) 生理学的薬物速度論モデルによる rosuvastatin の体内動態予測 (学術論文 2)
- 東京大学 酒井康行 教授 *Microphysiological System* による薬物動態予測の開発 (学術論文 17, 29, 30, 40, 41)
- 株式会社マルホ 皮膚に発現する ABC 膜輸送体による薬物の経皮吸収 (学術論文 9)
- 株式会社ライフ・サイエンス研究所 サケ白子加水分解物によるマウスにおける認知機能の亢進 (学術論文 14)
- 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 生理学

第2章 各研究室・研究グループの概要と業績

- 的薬物速度論モデルによる linagliptin の体内動態予測 (学術論文 24)
- 塩野義製薬株式会社 排出輸送体 BCRP の機能バイオマーカー探索 (学術論文 28)
 - 富士フィルム株式会社 Gemcitabine のリボソーム製剤の体内動態解析 (学術論文 37)
 - 株式会社エル・エスコレーション Ergothioneine によるマウスにおける記憶機能の亢進 (学術論文 38)
 - 金沢大学薬学系 国嶋崇隆 教授 アミノ基選択的メタボロミクスの開発 (学術論文 5)
 - 金沢大学薬学系 松尾淳一 教授 てんかん誘発作用を有する膜輸送体 OCTN1 基質の探索 (学術論文 23)
 - 金沢大学医学系 金子周一 教授 慢性肝炎または肝がん患者血漿中の胆汁酸濃度変化 (学術論文 33)
 - 金沢大学医学系 和田隆志 教授 膜輸送体 OCTN1 による糖尿病性腎障害の抑制効果 (業学術論文 35)

科学研究費

- 2017年-2020年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 加藤将夫 (代表)
「中枢神経系高次機能に及ぼす食物由来オリゴ核酸化合物の新規生理活性」(継続)
- 2018年-2020年 科学研究費補助金 基盤研究(B) 加藤将夫 (代表)
「構造選択的メタボロームと生合成・消失臓器解析による ABC 膜輸送体生体内基質の探索」(新規)
- 2018年-2020年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 増尾友佑 (代表)
「選択的メタボロミクスによる有機カチオン膜輸送体の生体内基質同定と生理的機能の解明」(新規)
- 2019年-2020年 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 石本尚大 (代表)
「記憶学習のメカニズム解析及び血漿中脳由来エクソソームを利用した記憶学習能力の評価」(新規)
- 2020年-2022年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 加藤将夫 (代表)
「妊娠高血圧症候群モデル動物における遺伝子組換え降圧ペプチダーゼの効果と体内動態」(新規)

- 2021年-2022年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 加藤将夫 (分担)
「造血器腫瘍の治療および予防に資する代謝物探索システムの構築」(新規)
- 2020年-2023年 科学研究費補助金 若手研究 石本尚大 (代表)
「網羅的トランスクリプトーム解析による記憶学習の新規メカニズムの解明」(新規)
- 2021年-2023年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 増尾友佑 (代表)
「肝排出輸送体による活性代謝物輸送解析と機械学習メタボロミクスによる生体内基質探索」(新規)
- 2017-2021年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業) 再生医療技術に応用した創薬支援基盤技術の開発「階層的共培養を基礎とする Liver/Gut on-a-chip の開発: インビトロ腸肝循環評価を目指した高度な代謝と極性輸送の再現」(分担研究開発担当者)「肝/腸管における代謝と極性輸送の薬物動態学的解析」(研究開発担当者: 酒井康行)(継続)

その他

3件

- 2019年 臨床薬理研究振興財団研究奨励金 増尾友佑 (代表)
「肝膜輸送体 OCT1 の *in vivo* での機能を評価可能な OCT1 生体内基質の探索」
- 2021年 持田記念医学薬学振興財団研究助成金 石本尚大 (代表)
「薬物トランスポーター MRP5 による cGMP 及び cAMP 排出を介した神経新生制御」
- 2021年 中富健康科学振興財団研究助成金 増尾友佑 (代表)
「融合メタボロミクスによる肝 BCRP の機能バイオマーカー探索」

大学院専攻
博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

薬理学

Molecular Pharmacology

沿革

2015年3月に前身の薬物学研究室・米田幸雄教授が定年退職し、同年4月に現教授の金田勝幸が赴任した。同年6月より研究室名を薬理学研究室に改称した。

教育

創薬科学博士後期課程：「分子薬理学特論」（金田教授）、「統合薬理学」（檜井准教授）（2019年6月まで）および「精神薬理学」（出山准教授）（2021年4月より）の講義を担当している。博士論文の研究指導のほか、毎週1回、約1時間の勉強会および毎週1回、約1時間の研究進捗報告会を行っている。

博士前期課程：「プレジジョン創薬概論」・「プレジジョンメディシン先端セミナー」（金田教授）の講義を担当している。また、「プレジジョンメディシン実験技術」（檜井准教授）（2019年9月まで）、（金田教授）（2020年4月より2021年3月まで）、（出山准教授）（2021年4月より）および「創薬薬理特論」（金田教授）（2019年4月より）、（檜井准教授）（2019年9月まで）、（出山准教授）（2021年1月より）の講義を担当している。修士論文の研究指導のほか、毎週1回、約1時間の勉強会および毎週1回、約1時間の研究進捗報告会を行っている。

薬学類・創薬科学類：1年次Q1「データサイエンス基礎」（出山准教授）（2021年4月より）、1年次Q2「地域概論」（金田教授）（2020年4月より）、1年次後期「生体の機能」（金田教授・檜井准教授）（2019年3月まで）、（金田教授・出山准教授）（2019年4月より）を担当・分担し、2年次Q1「薬理学Ⅰ」（金田教授・檜井准教授・出山准教授）（2019年6月まで）、（金田教授・出山准教授・西谷助教）（2020年4月より）および「化学実験」（檜井准教授）（2019年6月まで）、2年次後期「薬理学Ⅱ」（金田教授・檜井准教授・出山准教授）（2019年6月まで）、（金田教授・出山准教授）（2019年10月より2020年3月まで）、（金田教授・出山准教授・西谷助教）（2020年4月より）、3年次前期「生物の取り扱いを学ぶⅡ」（檜井准教授・出山准教授）（2019年6月まで）、（出山准教授・西谷助教）（2020年4月より）を担当・分担している。また、4年次前期「基礎創薬論」（金田教授）を担当している。卒業研究の研究指導のほか、毎週1回、約1時間の勉強会および毎週1回、約1時間の研究進捗報告会を行っている。

医薬科学類：1年次Q1「データサイエンス基礎」（出山准教授）を担当している。

研究

行動薬理学、電気生理学や分子生物学などの手法を統合的に駆使することによって、薬物依存症、行動嗜癖やうつ病などの精神・神経疾患および骨粗鬆症などの運動器疾患の発症メカニズム、並びに、それらに対する治療薬の作用メカニズムを分子から個体レベルで明らかにすることを目指している。当該期間には主に以下の研究を行った。

A) ストレスによる薬物欲求行動増強の神経メカニズムの解明

依存性薬物に対する渴望感はストレスによって生成・増強されるが、そのメカニズムには不明な点が多い。試験マウスに自身より身体が大きく攻撃性の高いマウスから攻撃を受けさせる急性社会的敗北ストレスを負荷すると、コカイン欲求行動が増強することを見出した。この欲求行動増強に内側前頭前野および扁桃体基底外側核でのD1受容体を介したドーパミン神経伝達亢進が重要であることを明らかにした。

B) ニコチンによる認知機能増強メカニズムの解明

ニコチンは認知・記憶・注意力を向上させることが知られているが、その脳内メカニズムには不明な点

が多い。ニコチンが内側前頭前野の $\alpha 4 \beta 2$ および $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体の刺激を介して、物体認知記憶増強作用を示すことを見出した。また、この作用には、内側前頭前野における Kv7 チャネルの抑制を介した神経細胞の興奮性増大と、それに続く、内側前頭前野-嗅周皮質経路の活動亢進が関与することを明らかにした。

C) 行動嗜癖の神経メカニズムの解明

行動嗜癖は日常生活に悪影響を及ぼすにも関わらず特定の行動にのめり込んでしまう状態を指すが、その神経メカニズムはほとんど明らかになっていない。行動嗜癖の動物モデルとして、マウスの執拗な輪回し行動に着目した解析を行い、この執拗な輪回し行動に側坐核のセロトニン 5-HT_{2C} 受容体活性化を介した神経活動上昇が重要であることを見出した。また、輪回し行動への欲求を定量化するために、輪回し行動を報酬としたオペラント課題を構築し、輪回し行動への欲求にドパミン D1, D2 受容体およびセロトニン 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} 受容体が関与することを見出した。

D) MDMA の向社会効果の神経メカニズムの解明

MDMA は合成麻薬であり、多幸福感を誘発する。一方で、社交性や共感力の増強といった向社会効果を示すが、その作用メカニズムには不明な点が多い。マウスで MDMA の向社会効果を簡便に再現性良く検出する新たな行動試験法としてソーシャルアプローチ試験を確立した。この方法を用いて、MDMA の向社会効果にセロトニン 5-HT_{1A} 受容体の活性化が関与することを見出した。

E) ケタミンの即効性抗うつ作用メカニズムの解明

NMDA 受容体阻害薬ケタミンが単回投与で即効性抗うつ作用を示し、既存薬が無効なうつ病患者にも有効性を示すことが明らかとなっているが、その作用メカニズムには不明な点が多い。ケタミンの抗うつ作用に内側前頭前野での VEGF 遊離亢進が関与すること、並びに、内側前頭前野における VEGF と BDNF の相互作用が重要であることを明らかにした。また、ケタミンの抗うつ作用に内側前頭前野における IGF-1 持続的遊離が関与することを見出した。

F) アミノ酸シグナルによる骨代謝制御機構の解明

LAT1 はロイシンなどの分岐鎖アミノ酸の輸送に関わるアミノ酸トランスポーターである。様々ながん細胞の増殖に必須の因子であることが知られているものの、骨代謝調節における役割は未解明である。破骨細胞特異的な LAT1 不活性化マウスの解析により、破骨細胞の LAT1 は、転写制御因子 NFATc1 の転写調節や核内移行制御を介して骨代謝に重要な役割を果たすことを明らかにした。

研究内容のキーワード：精神疾患，薬物依存症，行動嗜癖，うつ病，行動薬理学，電気生理学

*

教員リスト

教授：金田 勝幸
准教授：出山 諭司
助教：西谷 直也

大学院学生数

博士後期課程：4名
博士前期課程：5名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	12 (4)
2019年	12 (7)
2020年	7 (2)
2021年	10 (4)
計	41 (17)

1) Deyama S, Shimoda K, Suzuki H, et al. Resolvin E1/E2 ameliorate lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors via ChemR23. *Psychopharmacology* 2018;235:329-36.

2) Deyama S, Shimoda K, Ikeda H, et al. Resolvin E3 attenuates lipopolysaccharide-induced depression-like behavior in mice. *J Pharmacol Sci* 2018;138:86-8.

- 3) Domoto M, Sasase H, Wada S, et al. The synthetic cannabinoid 5F-AMB changes the balance between excitation and inhibition of layer V pyramidal neurons in the mouse medial prefrontal cortex, *Psychopharmacology* 2018;235:2367-76.
- 4) Horie T, Fukasawa K, Iezaki T, et al. Hypoxic stress upregulates the expression of Slc38a1 in brown adipocytes via hypoxia-inducible factor-1 α , *Pharmacology* 2018;101:64-71.
- 5) Iezaki T, Fukasawa K, Horie T, et al. The MAPK Erk5 is necessary for proper skeletogenesis involving a Smurf-Smad-Sox9 molecular axis, *Development* 2018;145:dev164004.
- 6) Iezaki T, Horie T, Fukasawa K, et al. Translational Control of Sox9 RNA by mTORC1 Contributes to Skeletogenesis, *Stem Cell Rep* 2018;11:228-41.
- 7) Ikegami R, Shimizu I, Sato T, et al. Gamma-aminobutyric acid signaling in brown adipose tissue promotes systemic metabolic derangement in obesity, *Cell Rep* 2018; 24:2827-37.
- 8) Ito Y, Fukui M, Kanda M, et al. Therapeutic effects of the allosteric protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor KY-226 on experimental diabetes and obesity via enhancements in insulin and leptin signaling in mice, *J Pharmacol Sci* 2018;137:38-46.
- 9) Kato T, Fogaça MV, Deyama S, et al. BDNF release and signaling are required for the antidepressant actions of GLYX-13, *Mol Psychiatry* 2018;23:2007-17.
- 10) Korogi W, Yoshizawa T, Karim MF, et al. SIRT7 is an important regulator of cartilage homeostasis and osteoarthritis development, *Biochem Biophys Res Commun* 2018;496:891-7.
- 11) Maruyama C, Deyama S, Nagano Y, et al. Suppressing effects of morphine injected into the ventral bed nucleus of the stria terminalis on the affective, but not sensory, component of pain in rats, *Eur J Neurosci* 2018;47:40-7.
- 12) Zhang T, Deyama S, Domoto M, et al. Activation of GABAergic neurons in the nucleus accumbens mediates the expression of cocaine-associated memory, *Biol Pharm Bull* 2018;41:1084-8.
- 13) Deyama S, Bang E, Kato T, et al. Neurotrophic and antidepressant actions of brain-derived neurotrophic factor require vascular endothelial growth factor, *Biol Psychiatry* 2019;86:143-52.
- 14) Deyama S, Bang E, Wohleb ES, et al. Role of neuronal VEGF signaling in the prefrontal cortex in the rapid antidepressant effects of ketamine, *Am J Psychiatry* 2019;176:388-400.
- 15) Hiraiwa M, Ozaki K, Yamada T, et al. mTORC1 activation in osteoclasts prevents bone loss in a mouse model of osteoporosis, *Front Pharmacol* 2019;10:684.
- 16) Horie T, Park G, Inaba Y, et al. MAPK Erk5 in leptin receptor-expressing neurons controls body weight and systemic energy homeostasis in female mice, *Endocrinology* 2019;160:2837-48.
- 17) Iezaki T, Fukasawa K, Yamada T, et al. Cartilage induction from mouse mesenchymal stem cells in high density micromass culture, *Bio Protoc* 2019;9:e3133.
- 18) Ito S, Deyama S, Domoto M, et al. Effects of the synthetic cannabinoid 5F-AMB on anxiety and recognition memory in mice, *Psychopharmacology* 2019;236:2235-42.
- 19) Kaneda K, Neuroplasticity in cholinergic neurons of the laterodorsal tegmental nucleus contributes to the development of cocaine addiction, *Eur J Neurosci* 2019;50:2239-46.
- 20) Onishi Y, Hiraiwa M, Kamada H, et al. Hypoxia affects Slc7a5 expression through HIF-2 α in differentiated neuronal cells, *FEBS Open Bio* 2019;9:241-7.
- 21) Ozaki K, Yamada T, Horie T, et al. The L-type amino acid transporter LAT1 inhibits osteoclastogenesis and maintains bone homeostasis through the mTORC1 pathway, *Sci Signal* 2019;12:eaaw3921.
- 22) Sasase H, Izumi S, Deyama S, et al. Acute cocaine reduces excitatory synaptic transmission in pyramidal neurons of the mouse medial prefrontal cortex, *Biol Pharm Bull* 2019;42:1433-6.
- 23) Shinohara F, Asaoka Y, Kamii H, et al. Stress augments the rewarding memory of cocaine via the activation of brainstem-reward circuitry. *Addict Biol* 2019;24:509-21.
- 24) Yamada T, Park G, Node J, et al. Daily intake of polyamine-rich *Saccharomyces cerevisiae* S631 prevents osteoclastic activation and bone loss in ovariectomized mice, *Food Sci Biotechnol* 2019;28:1241-5.
- 25) Deyama S, Duman RS, Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine, *Pharmacol Biochem Behav* 2020;188:172837.
- 26) Deyama S, Kaneda K, The duration of the antidepressant-like effects of a single infusion of brain-derived neurotrophic factor into the medial prefrontal cortex in mice, *Behav Brain Res* 2020;394:112844.
- 27) Deyama S, Li X-Y, Duman RS, Neuron-specific deletion of VEGF or its receptor Flk-1 impairs recognition memory, *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;31:145-51.
- 28) Mukai S, Nakada S, Kamada H, et al. Differential sensitivity to detect prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in different social approach paradigms in mice, *Neuropsychopharmacol Rep* 2020;40:297-301.
- 29) Shinohara S, Arakaki S, Amano T, et al. Noradrenaline enhances the excitatory effects of dopamine on medial prefrontal cortex pyramidal neurons in rats, *Neuropsychopharmacol Rep*

2020;40:348-54.

30) Wada S, Yanagida J, Sasase H, et al. Acute restraint stress augments the rewarding memory of cocaine through activation of $\alpha 1$ adrenoceptors in the medial prefrontal cortex of mice, *Neuropharmacology* 2020;166:107968.

31) Zhang T, Yanagida J, Kamii H, et al. Glutamatergic neurons in the medial prefrontal cortex mediate the formation and retrieval of cocaine-associated memories in mice, *Addict Biol* 2020;25:e12723.

32) Chu J, Deyama S, Li X, et al. Role of 5-HT1A receptor-mediated serotonergic transmission in the medial prefrontal cortex in acute restraint stress-induced augmentation of rewarding memory of cocaine in mice, *Neurosci Lett* 2021;743:135555.

33) Deyama S, Minami M, Kaneda K, Resolvins as potential candidates for the treatment of major depressive disorder, *J Pharmacol Sci* 2021;147:33-9.

34) Duman RS, Deyama S, Fogaça M, Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: activity dependent effects distinguish rapid acting antidepressants, *Eur J Neurosci* 2021;53:126-39.

35) Esaki H, Izumi S, Fukao A, et al. Nicotine enhances object recognition memory through inhibition of voltage-dependent potassium 7 channels in the medial prefrontal cortex of mice, *J Pharmacol Sci* 2021;147:58-61.

36) Esaki H, Izumi S, Fukao A, et al. Nicotine enhances object recognition memory via stimulating $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the medial prefrontal cortex of mice, *Biol Pharm Bull* 2021;44:1007-13.

37) Fukasawa K, Kadota T, Horie T, et al. CDK8 maintains stemness and tumorigenicity of glioma stem cells by regulating the c-MYC pathway, *Oncogene* 2021;40:2803-15.

38) Izumi S, Domoto M, Esaki H, et al. Nicotine enhances firing activity of layer 5 pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex through inhibition of Kv7 channels, *Biol Pharm Bull* 2021;44:724-31.

39) Ochiai S, Tokumura K, Park G, et al. Daily oral supplementation of Hochu-Ekki-To prevents osteoclastic activation and bone loss in ovariectomized mice, *J Pharmacol Sci* 2021;145:1-5.

40) Suzuki H, Hitora-Imamura N, Deyama S, et al. Resolvin D2 attenuates chronic pain-induced depression-like behavior in mice, *Neuropsychopharmacol Rep* 2021;41:426-9.

41) Suzuki H, Otsuka T, Hitora-Imamura N, et al. Resolvin E1 attenuates chronic pain-induced depression-like behavior in mice: Possible involvement of chemerin receptor ChemR23, *Biol Pharm Bull* 2021;44:1548-50.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2019年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
2020年	0 (0)	2 (0)	0 (0)	2 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	0 (0)	3 (0)	0 (0)	3 (0)

- 金田勝幸, 出山論司, 檜井栄一, 柳田淳子, 張彤, 笹瀬人暉. ウイルスベクターによる DREADD 導入を用いたコカイン報酬記憶の発現機構の解析, *日本薬理学雑誌* 2019;153:219-23.
- 金田勝幸, 出山論司, 李雪婷, 張彤, 笹瀬人暉. ストレスによるコカインに対する欲求の増大機構, *日本薬理学雑誌* 2020;155:135-9.
- 出山論司. 新たな即効性抗うつ薬候補としてのレゾルビン類, *日本薬理学雑誌* 2020;155:381-5.

研究誌の発行

Biol Pharm Bull, *YAKUGAKU ZASSHI* の editorial board (金田勝幸)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	2 (1)	6 (0)	15 (12)	23 (13)
2019年	1 (0)	2 (0)	2 (0)	23 (15)	28 (15)
2020年	0 (0)	0 (0)	4 (0)	15 (11)	19 (11)
2021年	0 (0)	3 (0)	4 (0)	24 (12)	31 (12)
計	1 (0)	7 (1)	16 (0)	77 (50)	101 (51)

共同研究

- 北海道大学 南雅文教授 薬物依存形成の神経メカニズムの解明
- 北海道大学 南雅文教授 痛みによる不快情動生成機構の解明
- 北海道大学 南雅文教授 レゾルビン類の抗うつ作用メカニズムに関する研究
- 京都大学 金子周司教授 薬物依存形成の神経メカニズムの解明
- 名古屋大学 山中章弘教授 薬物依存形成の神経メカニズムの解明

科学研究費

- 2018-2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 金田勝幸 (代表)「ストレスが依存性薬物への欲求行動を増強させる神経機構の解明」
- 2018-2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 檜井栄一 (代表)「幹細胞ニッチの mTOR シグナルによる造血機能制御：白血病治療展開への基礎研究」
- 2018-2020 年 科学研究費基金 基盤研究 (B) 檜井栄一 (代表)「栄養環境センサーを分子基軸とした脊椎側弯症に対する発症・進行予測技術の開発」
- 2018-2020 年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 檜井栄一 (代表)「肋骨異常を伴う先天性側弯症の発症機序の解明」
- 2018-2020 年 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) 檜井栄一 (代表)「メカノセンサーとしての間葉系幹細胞」
- 2019-2021 年 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) 金田勝幸 (代表)「運動に対するモチベーションの形成・維持の神経機構の解明」
- 2019-2022 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 出山論司 (代表)「治療抵抗性うつ病に対するレゾルビン類経鼻投与の治療効果とその作用機序の解明」
- 2019-2022 年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 金田勝幸 (分担)「覚醒剤およびコカインに対する渴望のストレスによる再燃を抑制する治療標的の創出」
- 2021-2023 年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 金田勝幸 (代表)「オペラントホイールランニング課題を用いた行動嗜癖の病態メカニズムの解明」
- 2021-2024 年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 金田勝幸 (分担)「神経回路可視化と光操作による薬物依存形成脳内機構の解明」
- 2021-2024 年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 西谷直也 (分担)「正中縫線核セロトニン合成能低下による海馬機能低下とうつ様行動増加仮説の検証」

その他

民間の主な科学研究助成金

16 件

- 2018 年 鈴木謙三記念医科学応用研究財団：調査研究助成金 出山論司
「即効性抗うつ薬の創薬ターゲットとしての TRPC チャンネル」
- 2018 年 小柳財団：研究助成金 金田勝幸
「ストレスによる内側前頭皮質由来てんかん発作発症機構の解明と治療薬の探求」
- 2018 年 喫煙科学研究財団：研究助成金 金田勝幸
「内側前頭前野におけるニコチンによる新たな神経活動上昇機構とその意義の解明」
- 2019 年 武田科学振興財団：薬学系研究助成 出山論司
「即効性抗うつ薬の作用発現における TRPC チャンネルの役割解明と創薬応用」
- 2019 年 持田記念医学薬学振興財団：研究助成金 出山論司
「脂質メディエーターレゾルビン E1 を用いた難治性うつ病に対する新規治療戦略の確立」
- 2019 年 中富健康科学振興財団：研究助成金 出山論司
「運動に対するモチベーション形成・維持の神経機構の解明」
- 2020 年 薬学研究奨励財団：研究助成金 出山論司
「抑うつ状態からの自発的治癒における脳内 GPR18 シグナルの役割」
- 2021 年 テルモ生命科学振興財団：研究助成金 金田勝幸
「ランニング・ホイール課題を用いた行動嗜癖の病態メカニズム解明」
- 2021 年 山口記念科学振興財団：研究助成金 出山論司
「ドラッグリポジショニングによる新規難治性うつ病治療薬開発を志向した薬理学的研究」

学術賞の受賞

- 2020 年 第 35 回日本薬理学会学術奨励賞 出山論司
「レゾルビン類の抗うつ作用の機序解明と創薬応用に向けた薬理学的研究」

博士課程 薬学専攻および先進予防医学研究科（医学博士課程）
博士後期課程 創薬科学専攻およびナノ生命科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻およびナノ生命科学専攻

薬物代謝安全性学

Drug Metabolism and Toxicology

沿革 1997年、横井毅教授が主宰する金沢大学薬学部製薬化学科医薬品化学講座薬物代謝化学研究室として発足した。2001年に医学系研究科循環医学専攻薬物代謝化学研究分野への配置換え（薬学部兼任）を経て、2008年、医薬保健研究域薬学系薬物代謝化学研究室となった。横井教授が転出後、2014年に中島美紀が教授に着任し、薬物代謝安全性学研究室に改称された。

教育 博士課程（薬学専攻）：「薬物代謝毒性論」「研究分野別特論」「医薬科学特別演習」「医薬科学特別研究」「フロンティア医学セミナー」「学際医学セミナー」を担当している。

博士後期課程（創薬科学専攻）：「薬物代謝解析学」「薬科学特別演習」「薬科学特別研究」および「学際創薬学セミナー」を担当している。毎週月曜の午後と土曜日の午前、薬物代謝、薬物動態および毒性学に関連する最新の論文を紹介する文献紹介、ならびに個々の研究成果を発表ならびに討論する研究報告を行うセミナーを実施している。

医学博士課程（先進予防医学研究科）：「分子薬剤応答学」を担当している。

博士後期課程（新学術創成研究科ナノ生命科学専攻）：「ナノ生命科学特論」（2021年4月より）を担当している。

博士前期課程（創薬科学専攻）：「プレジジョン創薬概論」「創薬動態特論」「プレジジョンメディシン実験技術」および「プレジジョンメディシン先端セミナー」を分担している。

博士前期課程（新学術創成研究科ナノ生命科学専攻）：「生命科学探求」（2021年4月より）を担当している。

薬学類・創薬科学類：3年Q1、Q2の「臨床薬物代謝学」および3年Q4の「毒性学」を担当し、1年Q1の「アカデミックスキル」（2021年4月より）、3年Q2の「医療における薬を学ぶⅡ」、3年Q3の「医薬品化学」、3年Q4の「創薬科学」および4年前期の「基礎創薬論」を分担している。

共通教育：「情報処理基礎」（2020年3月まで）、「初学者ゼミⅠ」（2021年3月まで）および「初学者ゼミⅡ」（2021年3月まで）、「化学実験」を分担している。

研究 生体内に投与された薬物が受ける様々な代謝反応、代謝酵素の精製、遺伝子の単離、発現系構築や発現調節機構の解明などの基礎的研究から、ヒトにおける代謝反応の個体差、人種差、薬物相互作用および薬の安全性の評価と予測などの臨床薬理学的研究まで、薬物治療に有用となり、社会に貢献できる研究を指向している。

A) マイクロRNAによる薬物動態関連因子の発現制御に関する研究

薬物代謝酵素の発現量の個人内・個人間変動は、薬効や副作用発症リスクの大きな変動要因である。遺伝子発現を負に制御するマイクロRNAが薬物動態に及ぼす影響を明らかにすることを目的としている。ヒト肝臓におけるUGT1Asの発現がmiR-141-3pにより抑制されており、UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7の発現はmRNAの分解促進を介して、UGT1A9の発現は翻訳抑制を介して制御され得ることを見出した。さらに、CYP2B6の3'-非翻訳領域にmiR-145、miR-194、miR-222およびmiR-378が結合し、CYP2B6の翻訳を抑制することで発現を負に制御していることを明らかにした。

B) RNAメチル化による生体外異物や内因性化合物の代謝制御に関する研究

RNAは種々の修飾を受けている。その中でも、アデノシンの6位メチル化（m6A）修飾は、哺乳類において広く認められる修飾である。薬物代謝酵素であるCYP2C8のmRNAはメチル化修飾を受け、m6A修飾を認識することでmRNAの分解に寄与するタンパク質であるYTH domain containing 2（YTHDC2）

によって、その発現が負に制御されることを明らかにした。また、医薬品や肝臓におけるトリグリセリドの加水分解を触媒する carboxylesterase 2 (CES2) も同様に、m6A 修飾による負の発現調節を受け、この発現制御機構が肥満患者における肝臓内の脂肪蓄積惹起の一因となっている可能性を明らかにした。

C) non-P450 代謝酵素の機能解明と医薬品毒性発現メカニズムの研究

近年、製薬企業はシトクロム P450 による代謝を免れるように創薬する傾向にあり、P450 以外の酵素、すなわち non-P450 代謝酵素の情報が求められている。Arylacetylamide deacetylase (AADAC) は CES とは異なり、エステルまたはアミド結合のアシル基側が小さい医薬品を加水分解し、医薬品の薬効の発現のみならず副作用の発現にも関与することを細胞 (in vitro) および動物 (in vivo) レベルで明らかにした。さらに、カルボン酸含有医薬品の毒性に関連することが考えられている CoA 抱合体代謝物を生成する酵素が acyl-CoA synthetase long chain family member 1 (ACSL1) であることを明らかにし、本酵素の活性の個人差および個人内変動が毒性発現の感受性を左右する可能性を示した。

研究内容のキーワード：薬物代謝酵素、薬の体内動態、個人差、発現調節、医薬品毒性

教員リスト

教授：中島 美紀
 准教授：深見 達基
 助教：中野 正隆
 特任助教 (ナノ生命科学研究所)：Biyani Madhu

大学院学生数

博士課程：1名
 博士後期課程：5名
 博士前期課程：8名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	9 (7)
2019年	7 (3)
2020年	9 (8)
2021年	15 (11)
計	40 (29)

1) Yoshida T, Fukami T, Kurokawa T, et al. Difference in substrate specificity of carboxylesterase and arylacetamide deacetylase between dogs and humans, *Eur J Pharm Sci* 2018;111:167-76.

2) Hata T, Kanazawa T, Hamada T, et al. What can predict and prevent the long-term use of benzodiazepines? *J Psychiatr Res* 2018;97:94-100.

3) Amano T, Fukami T, Ogiso T, et al. Identification of enzymes responsible for dantrolene metabolism in the human liver: a clue to uncover the cause of liver injury, *Biochem Pharmacol* 2018;151:69-78.

4) Konishi K, Fukami T, Ogiso T, et al. In vitro approach to elucidate the relevance of carboxylesterase 2 and N-acetyltransferase 2 to flupirtine-induced liver injury, *Biochem Pharmacol* 2018;155:242-51.

5) Tatsumi N, Tokumitsu S, Nakano M, et al. miR-141-3p commonly regulates human UGT1A isoforms via different mechanisms, *Drug Metab*

Pharmacokinet 2018;33:203-10.

6) Back H, Pradhan S, Yoon Y, et al. Population pharmacokinetic modeling and simulation of afloqualone to predict steady-state exposure levels, *Int J Pharm* 2018;14:276-84.

7) Mizuno K, Takeuchi K, Umehara K, et al. Identification of a novel metabolite of vildagliptin in humans: Cysteine targets the nitrile moiety to form a thiazoline ring, *Biochem Pharmacol* 2018;156:312-21.

8) Takahashi S, Tanaka N, Fukami T, et al. Role of farnesoid X receptor and bile acids in hepatic tumor development, *Hepatol Commun* 2018;2:1567-82.

9) Ogiso T, Fukami T, Mishihiro K, et al. Substrate selectivity of human aldehyde oxidase 1 in reduction of nitroaromatic drugs, *Arch Biochem Biophys* 2018;659:85-92.

10) Kutsukake T, Furukawa Y, Ondo K, et al. Quantitative analysis of Ugt1a and Ugt2b mRNA expression in rat liver and small intestine: sex and strain differences, *Drug Metab Dispos* 2019;47:38-44.

11) Nozaki K, Nakano M, Iwakami C, et al. RNA editing enzymes modulate the expression of hepatic CYP2B6, CYP2C8, and other P450 isoforms, *Drug Metab Dispos* 2019;47:639-647.

12) Gotoh-Saito S, Abe T, Furukawa Y, et al. Characterization of human UGT2A3 expression using a prepared specific antibody against UGT2A3, *Drug Metab Pharmacokinet* 2019;34:280-6.

13) Mizuno K, Takeuchi K, Umehara K, et al. Identification of novel metabolites of vildagliptin in rats: thiazoline-containing thiol adducts formed via cysteine or glutathione conjugation, *Drug Metab Dispos* 2019;47:809-17.

14) Nakano M, Fukami T, Nakajima M. Adenosine deaminases acting on RNA downregulate the expression of constitutive androstane receptor in the human liver-derived cells by attenuating splicing, *J Pharmacol Exp Ther* 2019;370:408-15.

- 15) Cirillo F, Lappano R, Bruno L, et al. AHR and GPER mediate the stimulatory effects induced by 3-methylcholanthrene in breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts (CAFs), *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38:335.
- 16) Maekawa K, Ri M, Nakajima M, et al. Serum lipidomics for exploring biomarkers of bortezomib therapy in patients with multiple myeloma, *Cancer Sci* 2019;110:3267-74.
- 17) Nakano M, Ondo K, Takemoto S, et al. Methylation of adenosine at the N6 position post-transcriptionally regulates hepatic P450s expression, *Biochem Pharmacol* 2020;171:113697.
- 18) Kisui F, Fukami T, Nakano M, et al. Strain and sex differences in drug hydrolase activities in rodent livers, *Eur J Pharm Sci* 2020;142:105143.
- 19) Shimizu M, Fukami T, Taniguchi T, et al. A novel systematic approach for selection of prodrugs designed to improve oral absorption, *J Pharm Sci* 2020;109:1736-46.
- 20) Ondo K, Arakawa H, Nakano M, et al. SLC35B1 significantly contributes to the uptake of UDPGA into the endoplasmic reticulum, *Biochem Pharmacol* 2020;175:113916.
- 21) Takizawa M, Nakano M, Fukami T, et al. Decrease in ADAR1 expression by exposure to cigarette smoke enhances susceptibility to oxidative stress, *Toxicol Lett* 2020;331:22-32.
- 22) Hata T, Kanazawa T, Hamada T, et al. The 12-year trend report of antipsychotic usage in a nationwide claims database derived from four million people in Japan, *J Psychiatr Res* 2020;127:28-34.
- 23) Yamaura Y, Kanki M, Sasaki D, et al. Serum miR-206 as a biomarker for drug-induced skeletal muscle injury in rat, *J Toxicol Sci* 2020;45:503-13.
- 24) Liu W, Nakano M, Nakanishi T, et al. Post-transcriptional regulation of OATP2B1 transporter by a microRNA, miR-24, *Drug Metab Pharmacokinet* 2020;35:515-21.
- 25) Amai K, Fukami T, Ichida H, et al. Quantitative analysis of miRNA expression levels of aldo-keto reductase and short-chain dehydrogenase/reductase isoforms in human livers, *Drug Metab Pharmacokinet* 2020;35:539-47.
- 26) Hashizume H, Fukami T, Mishima K, et al. Identification of an isoform catalyzing the CoA conjugation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the evaluation of the expression levels of acyl-CoA synthetases in the human liver, *Biochem Pharmacol* 2021;183:114303.
- 27) Ogiso T, Fukami T, Zhongzhe C, et al. Human superoxide dismutase 1 attenuates quinoneimine metabolite formation from mefenamic acid, *Toxicology* 2021;448:152648.
- 28) Shimizu M, Fukami T, Ogawa H, et al. Systematic approach for screening of prodrugs: evaluation using oseltamivir analogues as models, *J Pharm Sci* 2021;110:925-34.
- 29) Takemoto S, Nakano M, Nozaki K, et al. Adenosine deaminases acting on RNA modulate the expression of the human pregnane X receptor, *Drug Metab Pharmacokinet* 2021;37:100367.
- 30) Hirose K, Fukami T, Tashiro K, et al. Role of human AADAC on hydrolysis of eslicarbazepine acetate and effects of AADAC genetic polymorphisms on hydrolase activity, *Drug Metab Dispos* 2021;49:322-9.
- 31) Honda S, Fukami T, Tsujiguchi T, et al. Hydrolase activities of cynomolgus monkey liver microsomes and recombinant CES1, CES2, and AADAC, *Eur J Pharm Sci* 2021;161:105807.
- 32) Nakano M, Iwakami C, Fukami T, et al. Identification of miRNAs that regulate human CYP2B6 expression, *Drug Metab Pharmacokinet* 2021;38:100388.
- 33) Ondo K, Isono M, Nakano M, et al. The N6-methyladenosine modification posttranscriptionally regulates hepatic UGT2B7 expression, *Biochem Pharmacol* 2021;189:114402.
- 34) Katayama K, Nakashima S, Ishida H, et al. Characteristics of miRNA-SNPs in healthy Japanese subjects and non-small cell lung cancer, colorectal cancer, and soft tissue sarcoma patients, *Non-coding RNA Res* 2021;6:123-9.
- 35) Yasuda K, Watanabe K, Fukami T, et al. Epicatechin gallate and epigallocatechin gallate are potent inhibitors of human arylacetamide deacetylase, *Drug Metab Pharmacokinet* 2021;39:100397.
- 36) Sakai Y, Fukami T, Nagaoka M, et al. Arylacetamide deacetylase as a determinant of the hydrolysis and activation of abiraterone acetate in mice and humans, *Life Sci* 2021;284:119896.
- 37) Komori H, Iwamoto Y, Fujita D, et al. MicroRNAs in apple-derived nanoparticles modulate intestinal expression of OATP2B1/SLCO2B1 in Caco-2 cells, *Drug Metab Dispos* 2021;49:803-9.
- 38) Honda S, Fukami T, Hirose K, et al. Differences in hydrolase activities in the liver and small intestine between marmosets and humans, *Drug Metab Dispos* 2021;49:718-28.
- 39) Takemoto S, Nakano M, Fukami T, et al. m6A modification impacts hepatic drug and lipid metabolism properties by regulating carboxylesterase 2, *Biochem Pharmacol* 2021;193:114766.
- 40) Zhang Y, Sato R, Fukami T, et al. Pirfenidone 5-hydroxylation is mainly catalyzed by CYP1A2 and partly catalyzed by CYP2C19 and CYP2D6 in the human liver, *Xenobiotica* 2021;51:1352-9.

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	0	0 (0)	0	0 (0)
2019年	0	1 (0)	0	1 (0)
2020年	1 (0)	0 (0)	0	1 (0)
2021年	0	0 (0)	0	0 (0)
計	0	2 (0)	0	2 (0)

- 中野正隆, 中島美紀 microRNA による薬物代謝制御の最新知見. 日本薬理学雑誌 2019;154:28-34.
- 深見達基, 中島美紀 肝臓における薬物代謝. 月刊薬事 2020;62:196-204.

学会誌の発行

- Biopharmaceutics & Drug Disposition, Miki Nakajima (Editorial board)
- Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Miki Nakajima, Tatsuki Fukami (Editorial board)
- Drug Metabolism Reviews, Tatsuki Fukami (Editorial board)
- Journal of Pharmaceutical Sciences, Miki Nakajima (Editorial board)
- Journal of Toxicological Sciences, Miki Nakajima (Editorial board)
- The Indonesian Biomedical Journal, Miki Nakajima (Editorial board)
- Xenobiotica, Tatsuki Fukami (Editorial board)

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	3 (0)	7 (6)	2 (0)	13 (11)	25 (17)
2019年	1 (0)	2 (2)	2 (0)	15 (15)	20 (17)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (7)	8 (7)
2021年	0 (0)	0 (0)	4 (0)	18 (16)	22 (16)
計	4 (0)	9 (8)	8 (0)	54 (49)	75 (57)

共同研究

- 名古屋市立大学 頭金正博 分子標的薬の有効性・安全性の効率的評価法の確立
- 昭和大学 藤田健一 佐々木康綱 抗がん薬の副作用バイオマーカーとなる miRNA-SNP の解析
- 富山県立大学 安田佳織 食品成分が医薬品毒性および薬効発現に及ぼす影響
- 昭和薬科大学 山崎浩史 ヒトとマウス肝臓および小腸における加水分解酵素活性の種差に関する研究
- 第一三共株式会社 non-CYP 代謝を包括的に評価する試験系の樹立
- ペーリンガーインゲルハイム株式会社 ヒト加水分解酵素が触媒する反応に関する研究
- ペーリンガーインゲルハイム株式会社 近位尿細管上皮細胞を用いた新規 in vitro 評価系の構築
- 日機装株式会社 近位尿細管上皮細胞を用いた新規 in vitro 評価系の構築

科学研究費

- 2018-2020年（平成30-令和2年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 B 中島美紀（代表）
「薬物代謝能制御における RNA 編集の意義と医薬品による ADAR の機能変動の解析」（新規）
- 2018年（平成30年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 C 深見達基（代表）
「薬の副作用発現に関与するヒト還元酵素の同定および機能解析」（継続）
- 2018-2019年（平成30-令和元年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究 中野正隆（代表）
「薬物動態制御因子 PXR および CAR の発現に与える RNA 編集の影響」（新規）
- 2019-2021年（令和元-3年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 C 深見達基（代表）
「AADAC の毒性学および病理学的意義の解明」（継続）
- 2019-2021年（令和元-3年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 B 中村裕之（代表）, 中島美紀（分担）
「環境中化学物質による気管支喘息症の中心的役割としてのエクソソームとその miRNA」（新規）
- 2020-2021年（令和2-3年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究 中野正隆（代表）
「RNA 修飾による薬物代謝酵素発現制御」（新規）
- 2020-2021年（令和2-3年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 玉井郁巳（代表）, 中島美紀（分担）
「果実ナノ粒子含有マイクロ RNA を介した食品由来高分子による消化管機能調節」（新規）
- 2021年（令和3年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 B 中島美紀（代表）
「RNA 修飾を介した薬物動態制御機構の解明と創薬への応用研究」（新規）
- 2021年（令和3年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究 Biyani Madhu（代表）
「Development of clinical-fit aptamer targeting CYP24A1 using an integrated approach of high-speed atomic microscopy and molecular docking」（新規）

その他

- 2018-2019年（平成30-令和元年度）AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 中島美紀（分担）
「官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発」（継続）
- 2018-2019年（平成30-令和元年度）第一三共株式会社 TaNeDS 中島美紀（代表）, 深見達基（分担）
「Non-CYP 代謝を包括的に評価する試験系の樹立」（新規）
- 2018-2019年（平成30-令和元年度）ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ女性研究者研究活動支援事業 金沢大学共同研究支援制度 中島美紀（代表）
「医薬品副作用を抑える食品成分の探索」（継続）

第2章 各研究室・研究グループの概要と業績

- 2018-2019年（平成30年度）東京生化学研究会 研究奨励金 中野正隆（代表）
「microRNAのエピトランスクリプトーム解析によるヒト薬物代謝能変動の解明」（新規）
- 2018-2020年（平成30-令和2年度）財団法人喫煙科学研究財団研究助成金 中島美紀（代表）、深見達基（分担）、中野正隆（分担）
「喫煙に応答する異物代謝・解毒酵素のエピトランスクリプトーム制御の解明」（新規）
- 2018年（平成30年度）北陸銀行若手研究者助成金 深見達基（代表）
「新規薬物代謝酵素アリルアセタミドデアセチラーゼの生理学的役割の解明」（新規）
- 2019年（令和元年度）内藤記念科学奨励金・研究助成 中島美紀（代表）
「エピトランスクリプトミクスによる薬物動態制御機構の解明」（新規）
- 2019年（令和元年度）武田科学振興財団 生命科学研究助成 中島美紀（代表）
「A-to-I RNA編集およびアデノシンメチル化を介したヒト薬物代謝酵素の発現制御」（新規）
- 2019年（令和元年度）上原記念生命科学財団 研究奨励金 深見達基（代表）
「食薬相互作用を利用した医薬品副作用の軽減戦略の構築」（新規）
- 2020-2021年（令和2-3年度）国立大学法人経営改革促進授業 中島美紀（代表）
「RNA修飾酵素を標的としたアプタマー医薬品開発研究」（新規）
- 2020-2021年（令和2-3年度）持田記念医学薬学振興財団 研究助成金 中野正隆（代表）
「クロマチンリモデリング因子による核内受容体pregnane X receptor機能制御」（新規）
- 2020年（令和2年度）ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ女性研究者研究活動支援事業 金沢大学共同研究支援制度 中島美紀（分担）
「In vitro selection and evaluation of CYP24A1-inhibiting aptamers for improving the physiological functions of vitamin D for treatment and prevention of cancer」（新規）
- 2020-2021年（令和2-3年度）日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 中野正隆（分担）
「ヒト初代近位尿細管上皮細胞を用いた動態制御因子の誘導及びDIKI評価系の開発」（新規）
- 2021年（令和3年度）ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ女性研究者研究活動支援事業 金沢大学共同研究支援制度 中島美紀（分担）
「Study of the binding dynamic of aptamer-CYP24A1 complex to optimize and develop the aptamers as a potent and specific CYP24A1-inhibitor for cancer therapeutics」（継続）
- 2021年（令和3年度）ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ女性研究者研究活動支援事業 女性研究者大型研究費申請支援制度 中島美紀（代表）
「RNA修飾酵素を標的とした抗がんアプタマー開発研究」（新規）
- 2021年（令和3年度）ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ女性研究者研究活動支援事業 女性研究者大型研究費申請支援制度 中島美紀（代表）
「RNA修飾酵素を標的とした抗がんアプタマー開発研究」（新規）
- 2021年（令和3年度）中富健康科学振興財団 研究助成 中野正隆（代表）
「クロマチンリモデリングによる恒常的アンドロスタン受容体機能制御機構の解明」（新規）

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

薬物動態学研究室

Membrane Transport and Biopharmaceutics

沿革 本研究室は、1952年「薬剤学講座」（主任教授、田辺 晋）の設置に始まり、1966年に「製剤学講座」（主任教授 山名月中ならびに辻 彰）、2002年に「創剤科学研究室」（主任教授 辻 彰）を経て、2008年「薬物動態学研究室」（主任教授 玉井郁巳）となり、現在に至る。

教育 博士後期課程：創薬・創剤のための薬物吸収動態学を担当している。薬学博士課程：薬物設計動態学を担当している。

博士前期課程：プレジジョン創薬概論、プレジジョン創薬特論、プレジジョンメディシン実験技術およびプレジジョンメディシン先端セミナーの一部を担当している。研究室においては、毎週一回の学術論文紹介のセミナー、ならびに研究進捗状況報告会を実施している。また、製薬企業や大学等研究所から招聘した研究者による講演会を不定期に行っている。

薬学類・創薬科学類：薬物動態、ファーマコキネティクス、剤形、ドラッグデリバリーなどに関する教育を行う。薬剤学Ⅰ、薬剤学Ⅱ、製剤学、医療における薬を学ぶⅡ、また創薬に関するアドバンストな基礎創薬論、創薬科学などの専門科目授業と実習、ならびにキャリア形成概論Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ、医薬保健学基礎Ⅰ・Ⅱ、キャリアプラン研修Ⅰ・Ⅱ、および共通教育自由履修科目であるコーヒーと社会、コーヒーと科学、アントレプレナーシップ（2020年3月まで）、実践アントレプレナー学（2020年3月まで）を担当している。さらに、薬学研究者入門、初学者ゼミ、融合学域先導学類において選択科目を一部担当している。

医薬科学類：医薬保健学基礎Ⅰ・Ⅱ、キャリア形成概論Ⅰおよび医薬科学研究者入門の一部を担当している。

研究 キーワードを「トランスポーター（輸送体）」と「薬物動態」とする研究を基盤に、創薬と薬物療法の最適化、ならびにトランスポーターの生理・病理的役割解明を目指した研究を展開している。トランスポーターは400種類以上の分子がヒトにおいて細胞内外の物質交換に働いており、一部が薬物動態と密接に関わるとともに、内因性物質調節に働くことで生理的重要性を担い、病態とも関連する。しかし、各トランスポーター分子によって輸送基質が見つかってそれが本来の基質であるか否か、さらには生理的意義はあいまいな点が多い。したがって、各分子について多様な観点からの研究展開が可能であり、生理学的・薬理的・薬物動態学的意義の発見による創薬ターゲットやDDSへの応用など高いポテンシャルがある。さらには、薬物-薬物間ならびに薬物-食品間相互作用とも関わるため、各分子の薬物動態上の位置づけや基質・阻害薬特性の理解は必須である。一方、薬物の消化管吸収／組織分布／腎・肝排泄過程の理解は創薬上必須であるにも関わらず未だ不明点や創薬上克服すべき点が多く、基礎研究が求められる。以上、薬物・生理的物質の動態・作用に関わるトランスポーターを中心に以下のような研究を展開・計画している。

A) 尿酸の調節機構と生理作用

高尿酸血症は痛風関節炎や腎障害の病因であり、高血圧をはじめとする様々な生活習慣病のリスクファクターである。尿酸は主に腎から、一部が消化管内に排泄されるが、その調節機構の全容はまだ未解明である。当研究室は、腎臓のみならず消化管や血管内皮細胞などの組織で尿酸調節に働くトランスポーター分子の同定・解析、医薬品等による尿酸値変動機構の解明、尿酸動態変動予測スクリーニング系構築などについての研究を展開し、尿酸排泄促進剤の探索・開発や尿酸値変動回避手法の提唱を行ってきた。また、医薬品や飲食物が副作用として引き起こす尿酸値変動機構に関する研究を行っている。血糖降下薬による尿酸値低下機構を新しく提案し、その成果に基づいた糖尿病の進展に伴う尿酸値変動など、疾患と尿酸との関連研究も行っている。一方、ヒトでは、他の哺乳類動物と比較して高いレベルで維持されている尿酸

の生理的役割については、不明な点が多く残されている。本課題を解決すべく、新しいアプローチとして尿酸結合タンパク質の同定研究を進め、結合タンパク質として見出されたCD38をはじめ複数の尿酸作用を媒介するタンパク質の特性・役割からヒトで特異的に高い尿酸値を維持する意義を見いだすための研究を進めている。

B) 消化管トランスポーター

患者のQOLを考慮すると、経口投与は最も強く望まれる投与経路である。消化管から医薬品が速やかに吸収されるには、優れた溶解性、安定性、膜透過性が必要である。当研究室は、膜透過性を促進あるいは抑制するトランスポーターの分子実体の解明とトランスポーターを介した難吸収性薬物の消化管吸収改善手法の提唱を究極の目的として、これまで輸送体機能解析ならびに吸収促進への応用研究を展開してきた。消化管粘膜層において、薬物は単純拡散のみならず、複数のトランスポーターが薬物の吸収動態に重要な役割を果たす可能性が示されている。特に、同時に摂取されたあるいは消化管内に存在した飲食物による薬物の吸収動態の変動は、薬物吸収にトランスポーターが作用することで合理的に説明できることがしばしばある。消化管における薬物吸収に関わる有機酸輸送体OATPやペプチド輸送体PEPT等を利用した薬物吸収トランスポーターの研究は世界的にも少なく、当研究室は吸収機構の解析、効率的な吸収性評価系、吸収動態変動予測など医薬品の有効性の向上と適正使用への情報提供に貢献している。最近では、飲食物や医薬品による消化管吸収トランスポーターの発現や機能変動が消化管吸収動態に影響することが分かってきており、今後は分子生物学的なアプローチを組み込むことにより、飲食物と医薬品との多様な相互作用メカニズムの解明を試みる。さらに、食品成分として含まれる細胞外小胞（ナノ粒子）に着目し、食品の消化管への作用が従来の低分子化合物のみならず、ナノ粒子に含まれるマイクロRNAなどの高分子化合物の作用の可能性を提唱している。食品ナノ粒子は高分子化合物を消化管内で安定に保ち、上皮細胞内への移行を促進することや、ナノ粒子にはマイクロRNAのような高分子成分も含有されており、食品機能として未知の作用が想定される。さらに、食品ナノ粒子を高分子医薬デリバリーに応用できる可能性もあり、今後の応用性が期待できる。一方、医薬品による消化管毒性は、抗がん剤をはじめとして重篤な場合があり、その回避が望まれる。毒性発現は医薬品の組織内蓄積が必要であり、消化管トランスポーターが毒性発現と関連する可能性は十分ある。特に、医薬品投与後の急性毒性と遅延性毒性があり、それらは異なるメカニズムであると推定される。遅延性の毒性について消化管の陰窩に存在する小腸幹細胞への影響なども考えられる。したがって消化管毒性発症機構とその回避法の提唱を目指して、消化管組織内各種細胞におけるトランスポーターの発現プロファイルと局所濃度の関連、さらに毒性発現との関連研究も推進している。

C) 消化管内生理環境・機能

経口医薬品の吸収には、製剤の崩壊、原薬の溶解、消化管上皮細胞を介した膜透過が含まれる。これらの過程はいずれも投与条件や消化管内生理環境の影響を受け易く、疾患、飲食、年齢など、様々な要因に左右される。経口薬の体内動態で見られる個体間変動も、このような消化管内生理環境に起因すると考えられる。当研究室では、より有効で安全な経口医薬品の創製とその適正使用への貢献を目指し、消化管生理環境・機能解析を基盤にした様々な薬物吸収性/毒性研究に取り組んできた。具体的には、(i)消化管内水分動態変動に起因した薬物-飲食物間相互作用、(ii)薬物の胃内動態と食事の影響、(iii)薬物吸収動態に及ぼす特殊製剤化の影響、(iv)セロトニン動態に起因した薬物性消化器毒性発現、(v)腸内細菌叢を介した薬物性消化器毒性発現、(vi)腸オルガノイドを用いたin vitro薬物吸収性/毒性予測、などに着目した種々研究に挑んでおり、いずれも多彩な消化管生理環境・機能が薬物の吸収性や毒性に影響する可能性を示す重要な知見を提供している。また、これらの研究成果を基盤にして、(vii)消化管内生理環境・機能を組み込んだ「生理学的薬物吸収動態予測モデル」の構築を目指したモデリング研究にも挑んでおり、将来的に、薬物の吸収性/毒性予測を介した医薬品開発の促進や適正使用/個別化薬物療法への応用など、多岐分野への貢献を目指している。

D) 薬物の組織分布・排泄と毒性評価

血液脳関門は中枢作用薬の創製上の大きな課題であり、その克服が望まれる。本研究室ではP-糖タン

パク質の血液脳関門機構を1992年に世界に先駆けて発表し、それまで薬物動態特性を十分に説明できなかった血液脳関門機構とともに、吸収・組織移行障壁や相互作用機構を明確に説明できる新しい排出トランスポーターという新しい概念を提唱してきた。現在は、中枢創薬は脳デリバリーを達成しなければならず、脳内移行に働くトランスポーターの探索が続いている。最近では、CRISPR-Cas9による遺伝子ノックダウン法による網羅的スクリーニングを通じて薬物の脳内移行に働くトランスポーターを探索するなど新しいアプローチでの血液脳関門克服を目指した研究を進めている。

胆汁中排泄は薬物排泄の主要な経路であり、特に近年の肝毒性等の回避のための創薬トレンドである肝CYP酵素による第一相解毒を避ける化合物の消失は、未変化体ならびに抱合代謝物の胆汁中排泄に依存する。しかし、胆汁中排泄のin vitro評価系は20年以上前に樹立されたサンドイッチ培養肝細胞移行進展がなく、迅速な解析・予測への応用ができない。私たちは新たな肝細胞培養法として肝細胞の胆管側膜を細胞培養フィルター上に誘導する手法を探索し、新たに透過試験による胆汁中排泄評価法を考案している。本手法は肝の血管側・胆管側いずれの細胞膜トランスポーターも発現し、薬物代謝酵素も現状の評価系と同様に維持できる可能性があり、新しい薬物の肝動態評価系としてのポテンシャルを持っており、創薬応用性を目指している。

腎臓は薬物排泄に重要であり、薬物に高濃度に晒されるため薬物誘発性腎毒性が問題となっている。腎への薬物の蓄積性はトランスポーターの影響が大きいため、腎毒性評価にはトランスポーター発現が維持される必要があるが、現在のin vitro評価系はトランスポーターならびに薬物代謝酵素の発現が不十分である。私たちは腎動態・毒性評価系として、腎薬物トランスポーター発現が高いヒト腎尿細管上皮細胞の新規培養系を用いた腎毒性試験への応用性を評価している。

*

教員リスト

教授：玉井 郁巳
准教授：白坂 善之
助教：小森 久和

大学院学生数

博士課程：3名
博士後期課程：2名
博士前期課程：8名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	12 (8)
2019年	13 (5)
2020年	14 (5)
2021年	12 (6)
計	51 (24)

1) Fujita D, Arai T, Komori H, et al. Apple-derived nanoparticles modulate expression of organic-anion-transporting polypeptide (OATP) 2B1 in Caco-2 cells, *Mol Pharm* 2018;15:5772-80.

2) Furuya T, Takehara I, Shimura A, et al. Organic anion transporter 1 (OAT1/SLC22A6) enhances bioluminescence based on d-luciferin-luciferase reaction in living cells by facilitating the intracellular accumulation of d-luciferin, *Biochem Biophys Res Commun* 2018;495:2152-7.

3) Hioki M, Shimada T, Yuan T, et al. Contribution of equilibrative nucleoside transporters 1 and 2 to gemcitabine uptake in pancreatic cancer cells, *Biopharm Drug Dispos* 2018;39:256-64.

4) Kobayashi M, Tsujiuchi T, Okui Y, et al. Different efflux transporter affinity and metabolism of ^{99m}Tc-2-methoxyisobutyronitrile and ^{99m}Tc-tetrofosmin for multidrug resistance monitoring in cancer, *Pharm Res* 2018;36:18.

5) Komori H, Yamada K, Tamai I. Hyperuricemia enhances intracellular urate accumulation via down-regulation of cell-surface BCRP/ABCG2 expression in vascular endothelial cells, *Biochim Biophys Acta* 2018;1860:973-80.

6) Matsunaga N, Fukuchi Y, Imawaka H, et al. Sandwich-cultured hepatocytes for mechanistic understanding of hepatic disposition of parent drugs and metabolites by transporter-enzyme interplay, *Drug Metab Dispos* 2018;35:432-40.

7) Nakamura Y, Nakanishi T, Shimada H, et al. Prostaglandin transporter OATP2A1/SLCO2A1 is essential for body temperature regulation during fever, *J Neurosci* 2018;38:5584-95.

8) Nakamura Y, Nakanishi T, Tamai I. Membrane transporters contributing to PGE2 distribution in central nervous system, *Biol Pharm Bull* 2018;41:1337-47.

9) Omote S, Matsuoka N, Arakawa H, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitors on renal handling of creatinine by MATE1, *Sci Rep* 2018;8:9327.

10) Saito Y, Kumamoto Y, Shiraiwa M, et al. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in young patients with solid tumors: A single institution study, *Asia-Pacific J Clin Oncol* 2018;14:e460-4.

11) Takahashi K, Yoshisue K, Chiba M, et al. Contribution of equilibrative nucleoside transporter(s)

to intestinal basolateral and apical transporters of anticancer trifluridine, *Biopharm Drug Dispos* 2018;39:38-46.

12) Washio I, Nakanishi T, Ishiguro N, et al. Impact of breast cancer resistance protein expression on the in vitro efficacy of anticancer drugs in pancreatic cancer cell line, *Drug Metab Dispos* 2018;46:214-22.

13) Arakawa H, Amezawa N, Katsuyama T, et al. Uric acid analogue as a possible xenobiotic marker of uric acid transporter *urat1* in rats, *Drug Metab Pharmacokinet* 2019;34:155-8.

14) Arakawa H, Kubo H, Washio I, et al. Rat kidney slices for evaluation of apical membrane transporters in proximal tubular cells, *J Pharm Sci* 2019;108:2798-804.

15) Funai Y, Shirasaka Y, Ishihara M, et al. Effect of osmolality on the pharmacokinetic interaction between apple juice and atenolol in rats, *Drug Metab Dispos* 2019;47:386-91.

16) Ishii S, Kitazawa H, Mori T, et al. Identification of the catechin uptake transporter responsible for intestinal absorption of epigallocatechin gallate in mice, *Sci Rep* 2019;9:11014.

17) Kobayashi M, Nishi K, Mizutani A, et al. Imaging of hepatic drug transporters with [131I]6- β -iodomethyl-19-norcholesterol, *Sci Rep* 2019;9:13413.

18) Koyanagi T, Yano K, Kim S, et al. In vivo hepatic clearance of lipophilic drugs predicted by in vitro uptake data into cryopreserved hepatocytes suspended in sera of rats, guinea pigs, monkeys and human, *Xenobiotica* 2019;49:887-94.

19) Miyazaki K, Kishimoto H, Muratani M, et al. Mucins are involved in the intestinal permeation of lipophilic drugs in the proximal region of rat small intestine, *Pharm Res* 2019;36:162.

20) Motoki K, Igarashi T, Omura K, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamics modeling and simulation of dotinurad, a novel uricosuric agent, in healthy volunteers, *Pharmacol Res Perspect* 2019:e00533.

21) Myint K, Biswas R, Li Y, et al. Identification of MRP2 as a targetable factor limiting oxaliplatin accumulation and response in gastrointestinal cancer, *Sci Rep* 2019;9:2245.

22) Nakamura Y, Sakaguchi T, Tamai I, et al. Quantification of prostaglandin E2 in interstitial fluid from hypothalamic region of free-moving mice, *Bio-protocol* 2019;9:15.

23) Nakanishi T, Takashima H, Uetoko Y, et al. Experimental evidence for resecretion of PGE2 across rat alveolar epithelium by OATP2A1/SLCO2A1-mediated transcellular transport, *J Pharmacol Exp Ther* 2019;368:317-25.

24) Nishizawa K, Yoda N, Morokado F, et al. Changes of drug pharmacokinetics mediated by downregulation of kidney organic cation transporters

Mate1 and Oct2 in a rat model of hyperuricemia, *PLoS One* 2019;14:e0214862.

25) Washio I, Nakanishi T, Ishiguro N, et al. Effect of endogenous multidrug resistance 1 and P-glycoprotein expression on anticancer drug resistance in colon cancer cell lines, *Biopharm Drug Dispos* 2019;40:32-43.

26) Arakawa H, Amezawa N, Kawakatsu Y, et al. Renal reabsorptive transport of uric acid precursor xanthine by URAT1 and GLUT9, *Biol Pharm Bull* 2020;43:1792-8.

27) Gose T, Shafi T, Fukuda Y, et al. ABCG2 requires a single aromatic amino acid to "clamp" substrates and inhibitors into the binding pocket, *FASEB J* 2020;34:4890-903.

28) Hirayama M, Hoshino Y, Yoshii K, et al. Identification of the uptake transporter responsible for distribution of acotiamide into stomach tissue, *Mol Pharm* 2020;17:1071-8.

29) nagaki M, Nishimura T, Nakanishi T, et al. Contribution of prostaglandin transporter OATP2A1/SLCO2A1 to placenta-to-maternal hormone signaling and labor induction, *iScience* 2020;23:101098.

30) Kobayashi M, Mizutani A, Nishi K, et al. [131I]MIBG exports via MRP transporters and inhibition of the MRP transporters improves accumulation of [131I]MIBG in neuroblastoma, *Nucl Med Biol* 2020;90-91:49-54.

31) Kobayashi M, Nishi K, Mizutani A, et al. Transport mechanism and affinity of [99mTc]Tc-mercaptoacetyl triglycine ([99mTc]MAG3) on the apical membrane of renal proximal tubule cells, *Nucl Med Biol* 2020;84-85:33-7.

32) Liu W, Nakano M, Nakanishi T, et al. Post-transcriptional regulation of OATP2B1 transporter by a microRNA, miR-24, *Drug Metab Pharmacokinet* 2020;35:515-21.

33) Nakanishi T, Sakiyama S, Takashima H, et al. Toxicological implication of prostaglandin transporter SLCO2A1 inhibition by cigarette smoke in exacerbation of lung inflammation, *Toxicol Appl Pharmacol* 2020;405:115201.

34) Saveleva EE, Tyutrina ES, Nakanishi T, et al. The inhibitors of the apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) as promising drugs, *Biomed Khim* 2020;66:185-95.

35) Shirasaka Y. Quantitative analysis of gastrointestinal physiology for better prediction of oral drug absorption and interaction, *Yakugaku Zasshi* 2020;140:599-608.

36) Suzuki S, Shirasaka Y, Okada R, et al. Quantitative analysis of the effect of controlled-release formulation on nonlinear gastrointestinal absorption of P-glycoprotein substrate talinolol using physiologically based pharmacokinetic absorption model, *J Drug Deliv Sci Technol* 2020; 56:101057.

37) Takahashi M, Kishimoto H, Shirasaka Y, et

al. Functional characterization of monocarboxylate transporter 12 (SLC16A12/MCT12) as a facilitative creatine transporter, *Drug Metab Pharmacokinet* 2020;35:281-7.

38) Ueno M, Tomita T, Arakawa H, et al. Pillar[6] arene acts as a biosensor for quantitative detection of a vitamin metabolite in crude biological samples, *Commun Chem* 2020;3:183.

39) Wada S, Matsunaga N, Tamai I. Mathematical modeling analysis of hepatic uric acid disposition using human sandwich-cultured hepatocytes, *Drug Metab Pharmacokinet* 2020;35: 432-40.

40) Arai M, Komori H, Fujita D, et al. Uptake pathway of apple-derived nanoparticle by intestinal cells to deliver its cargo, *Pharm Res* 2021;38:523-30.

41) Cai H, Cheng Y, Zhu Q, et al. Identification of triterpene acids in poria cocos extract as bile acid uptake transporter inhibitors, *Drug Metab Dispos* 2021;49:353-60.

42) Kishimoto H, Miyazaki K, Tedzuka J, et al. Utilization of sodium nitroprusside as an intestinal permeation enhancer for lipophilic drug absorption improvement in the rat proximal intestine, *Molecules* 2021;26:6396.

43) Kobayashi M, Mizutani A, Okamoto T, et al. Assessment of drug transporters involved in the urinary secretion of [99mTc]dimercaptosuccinic acid, *Nuclear Med Biol* 2021;94-95:92-7.

44) Komori H, Fujita D, Shirasaki Y, et al. MicroRNAs in apple-derived nanoparticles modulate intestinal expression of organic anion-transporting peptide 2B1/SLCO2B1 in caco-2 cells, *Drug Metab Dispos* 2021;49:803-9.

45) Konno S, Kobayashi K, Senda M, et al. 3CL protease inhibitors with an electrophilic arylketone moiety as anti-SARS-CoV-2 agents, *J. Med Chem* 2021;65:2926-39.

46) Nakazono Y, Arakawa A, Nishino M, et al. Drug transcellular transport assay using a high porosity honeycomb film, *Biol Pharm Bull* 2021;44:635-41.

47) Nishi K, Kobayashi M, Kikuchi M, et al. Inhibition of the hepatic uptake of 99mTc-tetrofosmin using an organic cation transporter blocker, *Pharmaceutics* 2021;13:1073.

48) Suzuki S, Inoue K, Tamai I, et al. Model analysis of the apparent saturation kinetics of purine nucleobase uptake in cells co-expressing transporter and metabolic enzyme, *Pharm Res* 2021;38:1585-92.

49) Takemura M, Tanaka Y, Inoue K, et al. Influence of osmolality on gastrointestinal fluid volume and drug absorption: potential impact on oral salt supplementation, *J Pharm Health Care Sci* 2021;7:29.

50) Wen S, Arakawa S, Tamai I. CD38 activation by monosodium urate crystals contributes to inflammatory responses in human and murine macrophages, *Biochem Biophys Res Commun* 2021;581:6-11.

51) Zhu Q, Komori H, Imamura R, et al. A novel fluorescence-based method to evaluate ileal apical sodium-dependent bile acid transporter ASBT, *J Pharm Sci* 2021;110:1392-400.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	1 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (1)
2019年	0 (0)	3 (0)	0 (0)	3 (0)
2020年	1 (0)	4 (0)	0 (0)	5 (0)
2021年	1 (0)	2 (0)	0 (0)	3 (0)
計	3 (0)	10 (1)	0 (0)	13 (1)

- 玉井郁巳, 医薬品による血清尿酸値変動—トランスポーター上での尿酸—医薬品相互作用, *医学のあゆみ*, 2019;271:113-21.
- 白坂善之, 薬物吸収予測の高精度化を志向した消化管生理機能の定量的解析, *薬学雑誌*, 2020;140:599-608.
- 玉井郁巳, 久留一郎, 高尿酸血症・痛風, *臨床薬学テキストシリーズ*, 循環器/腎・泌尿器/代謝/内分泌, 2020:260-8.
- 玉井郁巳, 薬物トランスポーターとポリファーマシー—ポリファーマシーによる薬物有害事象の発生機序を薬物トランスポーターの基礎研究の観点か

ら, *老年内科*, 2020;1: 249-60.

- 玉井郁巳, *バイオフィクター カルニチン, ビタミン・バイオフィクター総合辞典*, 編集: 日本ビタミン学会, 朝倉書店, 2021;388-91.

主催学会

- 2018 International Meeting on 22nd MDO/33rd JSSX, 2018年10月, 実行委員長 玉井郁巳

研究誌の発行

- *Biopharmaceutics & Drug Disposition* (Associate Editor) 玉井郁巳
- *Pharmaceutical Research* (Editor) 玉井郁巳
- *Journal of Pharmaceutical Science* (Editorial Board) 玉井郁巳
- *Molecular Pharmaceutics* (Editorial Board) 玉井郁巳
- *Drug Metabolism and Disposition* (Editorial Board) 玉井郁巳
- *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* (Editorial Advisory Board) 玉井郁巳

第2章 各研究室・研究グループの概要と業績

- Drug Metabolism and Pharmacokinetics (Guest Editor, Special Issue) 白坂善之
- Pharmaceutics (Topic Editor, Editorial Board) 白坂善之
- Frontiers in Pharmacology (Review Editor, Editorial Board) 白坂善之
- Drug Metabolism and Pharmacokinetics (Editorial Advisory Board) 白坂善之

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	7 (0)	20 (5)	13 (0)	24 (8)	64 (13)
2019年	1 (0)	2 (0)	6 (0)	43 (18)	52 (18)
2020年	0 (0)	0 (0)	3 (0)	3 (1)	6 (1)
2021年	1 (0)	0 (0)	6 (0)	15 (14)	22 (14)
計	9 (0)	22 (5)	28 (0)	85 (41)	144 (46)

共同研究

- 金沢大学 医薬保健研究域薬学系 薬物代謝安全性学研究室：食品ナノ粒子を介した microRNA の生体への作用に関する研究
- 金沢大学がん進展制御研究所：消化器癌の増殖・進展におけるプロスタグランジン輸送体の役割の解明
- 慶應義塾大学 薬学部 薬剤学研究室：胎盤におけるプロスタグランジン輸送体に関する研究
- 日本ベーリンガーインゲルハイム社：ラットおよびマウス腎スライスを用いた刷子縁膜側発現トランスポーターの機能評価
- 日本ベーリンガーインゲルハイム社：血液脳関門新規薬物トランスポーターの探索
- 富士薬品：尿酸の腎動態・生理作用に関する研究
- 富士フィルム：新規多孔性フィルターを利用した新規薬物間動態評価法の開発
- コメヤ薬局：地域薬局・薬剤師の健康増進への貢献に関する研究
- 日機装：腎尿細管上皮細胞の新規培養法を用いた薬物の腎動態・毒性への応用性に関する研究
- Meiji Seika ファルマ：自己免疫疾患治療薬候補化合物の経口吸収性及び組織移行性に関する研究、免疫炎症創薬テーマ化合物の経口吸収性及び組織移行性に関する研究
- マインツ大学 薬学部 (ドイツ)：放出制御製剤の最適化を指向した CYP3A4 基質薬物の消化管吸収動態変動解析
- ワシントン大学 薬学部 (米国)：トランスポーターを介した経口糖尿病治療薬メトホルミンの消化管吸収動態解析
- 東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室：消化管水分挙動解析に基づく薬物吸収動態および相互作用メカニズムの解明
- 東京薬科大学 薬学部 薬品化学教室：COVID-19 治療のためのコロナウイルス 3CL プロテアーゼ阻害剤の開発
- 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍遺伝学研究室：セロトニン動態変動に起因した薬物性消化器毒

性発現機構の解明

科学研究費

- 2015-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 中西猛夫 (代表) 小森久和 (分担) 「プロスタグランジン輸送体を基盤とする肺線維化とその抑制手法に関する研究」
- 2016-2018年 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 白坂善之 (代表) 「小腸絨毛上皮モデルを用いた革新的 in vitro 薬物吸収性予測システムの開発」
- 2016-2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 玉井郁巳 (代表) 「輸送体上での食品との相互作用が及ぼす医薬品の動態・作用変動に関する研究」
- 2017-2018年 科学研究費補助金 若手研究 (B) 小森久和 (代表) 「高尿酸血症による ABCG2 の翻訳後修飾異常と代謝性疾患の連関による血管障害機構」
- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 若山友彦 (代表) 玉井郁巳 (分担) 「細胞接着分子が制御する細胞小器官の配置と鞭毛形成の分子機構」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 若手研究 小森久和 (代表) 「翻訳後修飾に基づく ABCG2 トラフィック異常機構の解明」
- 2020年 AMED 神谷 亘 (代表), 白坂善之 (分担) 「肺細胞増殖および重症化抑制を目指した超多重ガイド RNA 発現ゲノム編集アデノベクターとプロテアーゼ阻害剤の併用による抗 COVID-19 療法の戦略的開発」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 玉井郁巳 (代表) 「果実ナノ粒子含有マイクロ RNA を介した食品由来高分子による消化管機能調節」
- 2020-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 白坂善之 (代表) 玉井郁巳 (分担) 「消化管水分調節機構の定量的解明に基づく薬物吸収動態予測システムの確立」
- 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 玉井郁巳 (代表) 「血清尿酸値を感受する尿酸センサーの同定と生理作用」
- 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 若山友彦 (代表) 玉井郁巳 (分担) 「ダウン症候群モデルマウスを用いた精子形成障害の新規原因遺伝子の探索」
- 2021-2024年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 小林正和 (代表) 玉井郁巳 (分担) 「ナトリウム共役能動輸送型糖輸送体を標的としたセラノスティクス薬剤の開発」

その他

民間の主な科学研究助成金

- 2018年 上原記念生命科学財団 (白坂善之) 平成30年度 国際シンポジウム開催助成金
- 2019年 永井記念薬学国際交流財団 (白坂善之) 2019年度 人材育成事業
- 2021-2021年 持田記念医学薬学振興財団 (白坂善之) 「セロトニントランスポーターを介した体液調

節機構の定量解明とその薬物性消化器毒性予測への応用」

- 2021-2023 年 第 41 回 (2020 年度) 薬学研究奨励財団 (白坂善之) 「セロトニントランスポーターを介した体液調節機構の定量解明とその薬物性消化器毒性予測への応用」
- 2021-2023 年 第 41 回 (2020 年度) 薬学研究奨励財団 (白坂善之) 「セロトニンによる体液調節機構解析を基盤にした薬物性消化器毒性評価法の確立」

学術賞の受賞

- 2018 年 平成 30 年度 日本薬学会関東支部 奨励賞 (PSJKB Award for Young Scientists 2018) 白坂善之

社会貢献活動

- 内閣府食品安全委員会専門委員 (2006 年から継続中) 玉井郁巳

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

臨床分析科学

Clinical and Analytical Sciences

沿革 分析化学初代教授鶴飼貞二教授より、1952年水野義久教授、1955年高橋幸太郎教授、1980年山内脩教授、1987年島田和武教授、2008年小谷明教授と続き、2019年より小川数馬教授が昇任し、現在に至っている。この間に研究室名は、分析学、薬品分析学、臨床分析科学と変わってきた。

教育 博士後期課程 「化学測定学 (2019年3月まで)」、 「画像診断学：薬学の見地から」、 「統合生命科学特論 (2020年10月より)」 の講義を担当している。博士論文の研究指導のほか、セミナーを通じた研究指導を行っている。内容は最新の英文論文を紹介する抄読会および、研究者・院生の最近の研究成果の報告、討論である。所属の院生を薬学会関連の全国学術集会および地方会等に参加させ、研究内容を発表させている。

博士前期課程 「ファーマケミストリー概論」、 「ファーマケミストリー特論」、 「創薬分子プローブ概論 I, II (2019年6月まで)」、 「創薬分子プローブ概論 a, b (2020年4月より)」 「ファーマケミストリー先端セミナー (2020年8月まで)」 の講義を担当している。所属の大学院生に対して、博士課程と同様にセミナーを通じた研究指導を行い、学会にて研究内容を発表させている。

総合薬学科／薬学類・創薬科学類 1年次の前期から順に、「コーヒーの世界 (2019年3月まで)」、 「分析化学 I」、 「分析化学 II」、 「無機薬化学」、 「臨床検査学」、 「環境物理分析学」 の講義を担当している。また、「測定法と分析法を学ぶ I」、 「薬学研究入門 (2020年10月より)」、 「ラボローション II」、 「ラボローション III」 の実習を分担している。内容は分析化学と生体金属・金属含有医薬品に関する無機化学、臨床分析化学、および分析化学実習からなる。研究室配属後は、「創薬科学研究 I, II」、 「薬学研究 I, II, III, IV」 を担当している。

研究 がんを中心とした疾病の診断薬開発、がんの治療薬開発を目的として研究している。手法としては、合成、物性評価、生理活性評価、体内動態評価、治療効果評価を行っており、学生に創薬に関する幅広い研究背景を学ぶ環境を提供している。

A) 白金抗がん剤の創薬開発

現在、日本人の2人に1人はがんで死亡しており1位を占める。従って、医療の発展した今日においても、革新的な抗がん剤の開発は日本人の健康を守る上で極めて重要な課題として残る。シスプラチンに代表される白金錯体は現在、抗がん剤使用量の約20%を占めており、その割合は年々増加している。これは様々な抗がん剤が組合されて使われている現状にあって、注目し値する。白金錯体はがん全般によく効く点では他の追従を許さない。このような優れた長所を保ったまま選択的にがん細胞を殺傷することができれば、副作用の少ない抗がん剤の開発が可能となる。これまでに骨に親和性のある骨粗鬆症薬ビスホスホネートやインシトール六リン酸 IP6 と白金抗がん剤を組み合わせ、骨転移がんの効果を示す抗がん剤の開発を行ってきた。一方で、最近の研究では視点を変えて、特異的な非共有性相互作用－芳香環スタッキングや水素結合を持たせた白金錯体の開発を展開しており、そのがん細胞選択的な生体反応により低副作用化が達成できる可能性を追求している。

B) がんの診断・治療を目的とした放射性薬剤の開発研究

がんに関連している抗原や受容体をターゲットとして、その抗体やリガンドを輸送担体として、放射性同位元素 (RI) で標識した化合物を投与することにより、その RI が透過性の高いガンマ線放出核

種であれば診断が、細胞殺傷性が高いベータ線を用いれば治療を行うことができる。このような RI 標識化合物を投与して体外から PET や SPECT といったカメラで RI を画像として検出する核医学的診断は、CT などの形態診断画像とは異なり、生体の機能を画像として観察することができるため、治療効果予測や悪性度診断等といった質的診断が可能であるといった大きなメリットを有す。また、核医学的治療においては、副作用が少なく、1 回の投与で長期間の効果が期待でき、原発巣のみならず全身の転移巣までを体中から放射線治療を行う新しい治療法となっている。がんの診断・治療を目的とした核医学診断・治療薬剤の新規開発、評価研究を行っている。

C) 難治性がんを一元的に診断・治療できる多機能分子の開発

膵臓がん等の難治性がんは、血液診断→画像診断→治療などの一連の流れにおいて、多くは診断原理や標的分子が異なっている。このため、病変部位の発見から治療までの円滑な進行の障壁の一つになると考えられる。

そこで本研究では、①リキッドバイオプシーなどによる早期がんの検出、② PET などによる精密画像診断、③抗がん剤や内用放射線治療薬剤などによる効果的な治療、これら一連のプロセスを一元的に行える機能性分子を開発し、「早期がんの初期段階での発見および敏速で効果的な治療ができる一元的な医療技術」への展開を目指して研究を行っている。

研究内容のキーワード：生物無機化学，放射化学，創薬，がん，金属イオン，セラノスティクス

*

教員リスト

教授：小川 数馬

准教授：淵上 剛志

大学院学生数

博士後期課程：2名

博士前期課程：4名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	7 (1)
2019年	13 (3)
2020年	7 (2)
2021年	10 (0)
計	37 (6)

1) Effendi N, Mishiro K, Takarada T, et al. Radiobrominated benzimidazole-quinoline derivatives as Platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR β) imaging probes, *Sci Rep* 2018;8:10369

2) Fukumitsu N, Yeh S, Flores L, et al. In vivo imaging of altered histone deacetylases activity in chemotherapy-induced neurotoxicity using 6-([¹⁸F] fluoroacetamido)-1-hexanoicanilide PET, *Contrast Media Mol Imaging* 2018;2018:3612027.

3) Jastrzab R, Kaczmarek MT, Tylkowski B, et al. Computer analysis of potentiometric data of complexes formation in the solution, *Phys Sci Rev* 2018;3:20170140.

4) Ogawa K, Aoki M, Kadono S, et al. Complexes of myo-inositol-hexakisphosphate (InsP6) with zinc or lanthanum to enhance excretion of radioactive strontium from the body, *PLoS ONE* 2018;13:e0195067.

5) Ogawa K, Masuda R, Mizuno Y, et al. Development of a novel radiobromine-labeled sigma-1 receptor imaging probe, *Nucl Med Biol* 2018;61:28-35.

6) Ogawa K, Shiba K. In vivo and in vitro characteristics of radiolabeled vesamicol analogs as the Vesicular Acetylcholine Transporter (VAcHT) imaging agents, *Contrast Media Mol Imaging* 2018;2018:4535476.

7) Ogawa K, Takeda T, Yokokawa M, et al. Comparison of radioiodine- or radiobromine-labeled RGD peptides between direct and indirect labeling methods, *Chem Pharm Bull* 2018;66:651-9.

8) Aoki M, Odani A, Ogawa K. Development of radiolabeled bis(zinc(II)-dipicolylamine) complexes for cell death imaging, *Ann Nucl Med* 2019;33:317-25.

9) Effendi N, Mishiro K, Takarada T, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of radioiodinated benzo[d]imidazole-quinoline derivatives for platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR β) imaging, *Bioorg Med Chem* 2019;27:383-93.

10) Hu X, Ogawa K, Li S, et al. A platinum functional porphyrin conjugate: an excellent cancer killer for photodynamic therapy, *Bull Chme Soc Jap* 2019;92:790-6.

11) Ishizaki A, Mishiro K, Shiba K, et al. Fundamental study of radiogallium-labeled aspartic acid peptides introducing octreotate derivatives, *Ann Nucl Med* 2019;33:244-51.

12) Kiwada T, Katakasu H, Odani A. Crystal structure of (N-benzylpropane-1,3-diamine- κ 2N, N') (2,2'-bipyridine- κ 2N,N')platinum(II) chloride. *Z fur Krist - New Cryst Struct* 2019;234:539-41.

13) Kiwada T, Takayama H, Katakasu H, et al.

20S Proteasome inhibitory activity of [N-(9-anthracenylmethyl)-1,3-propanediamine] (2,2'-bipyridine) palladium(II) chloride, *Chem Lett* 2019;48:936-8.

14) Mishiro K, Hanaoka H, Yamaguchi A, et al. Radiotheranostics with radiolanthanides: designs, development strategies, and medical applications, *Coord Chem Rev* 2019;383:104-31.

15) Ogawa K. Development of diagnostic and therapeutic probes with controlled pharmacokinetics for use in radiotheranostics, *Chem Pharm Bull* 2019;67:897-903.

16) Ogawa K, Masuda R, Mishiro K, et al. Syntheses and evaluation of a homologous series of aza-vesamicol as improved radioiodine-labeled probes for sigma-1 receptor imaging, *Bioorg Med Chem* 2019;27:1990-6.

17) Ogawa K, Takeda T, Mishiro K, et al. Radiotheranostics coupled between an At-211 labeled RGD peptide and a corresponding radioiodine labeled RGD peptide, *ACS Omega* 2019;4:4584-91.

18) Ozaki K, Yamada T, Horie T, et al. L-type amino acid transporter LAT1 regulates osteoclastogenesis and bone homeostasis through the mTORC1 pathway, *Sci Signal* 2019;12:eaaw3921

19) Taki J, Inaki A, Wakabayashi H, et al. Postconditioning accelerates myocardial inflammatory resolution demonstrated by ¹⁴C-methionine imaging and attenuates ventricular remodeling after ischemia and reperfusion, *Circ J* 2019;83:2520-6.

20) Zabiszaka M, Nowaka M, Gabryela M, et al. New coordination compounds of citric acid and polyamines with lanthanide ions - potential application in monitoring the treatment of cancer diseases, *J Inorg Biochem* 2019;198:110715.

21) Aoki M, Zhao S, Takahashi K, et al. Preliminary evaluation of astatine-211-labeled bombesin derivatives for targeted alpha therapy, *Chem Pharm Bull* 2020;68:538-45.

22) Fawwaz M, Mishiro K, Nishii R, et al. Synthesis and fundamental evaluation of radioiodinated rociletinib (CO-1686) as a probe to lung cancer with L858R/T790M mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR), *Molecules* 2020;25:2914.

23) Hu X, Zhu Z, Dong H, et al. Inorganic and metal-organic nanocomposites for cascade-responsive imaging and photochemical synergistic effects, *Inorg Chem* 2020;59:4617-25.

24) Miwa D, Kitamura Y, Kozaka T, et al. [¹¹C] methyl-trans-decalinvesamicol ((-)-[¹¹C]OMDV) as a PET ligand for the vesicular acetylcholine transporter, *Synapse* 2020;74:e22176.

25) Ogawa K, Higashi T, Mishiro K, et al. Decreasing undesirable absorbed radiation to the intestine after administration of radium-223 dichloride for treatment of bone metastases, *Sci Rep* 2020;10:11917.

26) Shiga H, Wakabayashi H, Washiyama K, et al. Thallium-201 imaging in intact olfactory sensory neurons with reduced pre-synaptic inhibition in vivo, *Mol Neurobiol* 2020;57:4989-99.

27) Zabiszaka M, Nowaka M, Hnatejko Z, et al. Thermodynamic and spectroscopic studies of the complexes formed in tartaric acid and lanthanide(III) ions binary systems, *Molecules* 2020;25:1121.

28) Effendi N, Mishiro K, Wakabayashi H, et al. Synthesis and evaluation of radiogallium-labeled long-chain fatty acid derivatives as myocardial metabolic imaging agents, *PLOS ONE* 2021;16:e0261226.

29) Echigo H, Mishiro K, Fuchigami T, et al. Synthesis and evaluation of a dimeric RGD peptide as a preliminary study for radiotheranostics with radiohalogens, *Molecules* 2021;26:6107.

30) Ogawa K, Echigo H, Mishiro K, et al. Ga-68 and At-211 labeled RGD peptides for radiotheranostics with multiradionuclides, *Mol Pharm* 2021;18:3553-62.

31) Gabryel-Skrodzka M, Nowak M, Stachowiak K, et al. The influence of pH on complexation process of copper(II) phosphoethanolamine biomaterial to pyrimidine nucleosides, *Materials* 2021;14:4309.

32) Wakabayashi H, Taki J, Mori H, et al. Visualization of dynamic expression of myocardial sigma-1 receptor after myocardial ischemia and reperfusion using radioiodine labeled 2-[4-(2-iodophenyl)piperidino]cyclopentanol (OI5V) imaging, *Circ J* 2021;85:2102-8.

33) Yeh SH, Lin MH, Flores LG, et al. In vivo evaluation of the combined anticancer effects of cisplatin and SAHA in nonsmall cell lung carcinoma using [¹⁸F]FAHA and [¹⁸F]FDG PET/CT imaging, *Mol Imaging* 2021;2021:6660358.

34) Fawwaz M, Mishiro K, Nishii R, et al. A radiobrominated tyrosine kinase inhibitor for EGFR with L858R/T790M mutations in lung carcinoma, *Pharmaceuticals* 2021;14:256.

35) Shigeno T, Kozaka T, Kitamura Y, et al. In vitro and in vivo evaluation of [¹²⁵I]/[¹²³I]-2-[4-(2-iodophenyl)piperidino]cyclopentanol([¹²⁵I]/[¹²³I]-OI5V) as a potential sigma-1 receptor ligand for SPECT, *Ann Nucl Med* 2021;35:167-75.

36) Effendi N, Mishiro K, Shiba K, et al. Development of radiogallium-labeled peptides for platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR β) imaging: influence of different linkers, *Molecules* 2021;26:41.

37) Mori H, Taki J, Wakabayashi H, et al. Colchicine treatment early after infarction attenuates myocardial inflammatory response demonstrated by ¹⁴C-methionine imaging and subsequent ventricular remodeling by quantitative gated SPECT, *Ann Nucl Med* 2021;35:253-9.

*

日本語による学術論文

	総数			
	著書	総説	原著	計
2018年	0	0	0	0
2019年	1	1	0	2
2020年	1	0	0	1
2021年	0	0	0	0
計	2	1	0	3

- 1) 小川数馬 “放射性標識プローブによる包括的がん診断・治療—ラジオセラノスティクス—” ぶんせき 2019;2019:76-7.
- 2) 小川数馬 “アルファ線放出放射性同位元素アスタチン-211 を用いたラジオセラノスティクス用 プローブ開発” JSMI Report 2019;12:14-20.
- 3) 小川数馬 “Radiotheranostics を目指した放射性核種標識化合物開発研究” 臨床放射線 2020;65:991-9.

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	5 (0)	2 (0)	8 (6)	15 (6)
2019年	0 (0)	2 (0)	2 (0)	4 (4)	8 (4)
2020年	0 (0)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	4 (1)
2021年	3 (0)	0 (0)	2 (0)	13 (10)	18 (10)
計	3 (0)	11 (1)	6 (0)	25 (20)	45 (21)

共同研究

- 金沢大学 医薬保健研究域 絹谷清剛 がんセラノスティクス用プローブ開発
- 金沢大学 疾患モデル総合研究センター 柴 和弘 シグマ受容体標的放射性薬剤
- 金沢大学 医薬保健研究域 滝 淳一 心機能イメージング
- 金沢大学 ナノ生命科学研究所 宮成悠介 ナノボディ型がんセラノスティクス薬剤開発
- 福井大学 高エネルギー医学研究センター 清野 泰 放射性臭素標識放射性薬剤の開発研究
- 福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター 鷲山幸信 アスタチン標識プローブ
- 量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 西井龍一 分子標的薬剤の治療効果予測
- 早稲田大学 理工学部 石原浩二 ボロン酸
- 長崎大学 熱帯医学研究所 M. M. Ngwe Tun ウイルス感染症分子イメージング法の開発
- ポーランド アダムミッキェビッツ大学 R. Jastrzab 金属-ポリアミン-リン酸基間相互作用
- スイス バーゼル大学 H. Sigel オリゴヌクレオチド金属錯体の pH 滴定による錯形成解析
- ハンガリー セゲド大学 T.Kiss タンパク質-金属イオン-薬物間相互作用
- 米国 スタンフォード大学 J. H. Yu がんの超高度検出のためのラマンプローブ開発

科学研究費

- 2016 - 2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (A) 小川数馬 (分担) 「進行消化器癌に対する α 線核種内照射療法による治療戦略の確立」
- 2016 - 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 小川数馬 (分担) 「PET 分子画像診断による EGFR 阻害癌分子標的薬個別化医療」
- 2016 - 2019年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 小川数馬 (分担) 「精神疾患予測マーカーとしての脳内ペリサイトイメージング」
- 2017 - 2020年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 小川数馬 (分担) 「心筋梗塞後の病態変化と左室リモデリング予測に関する継時的生体分子イメージング研究」
- 2018 - 2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 小川数馬 (代表) 「放射性ハロゲンを用いた包括的癌診断・治療法 (ラジオセラノスティクス) の確立」
- 2019 - 2022年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 小川数馬 (分担) 「高リスク化学療法不応性神経芽腫に対する新治療戦略の開発」
- 2020 - 2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 小川数馬 (分担) 「心筋梗塞後の病態変化と左室リモデリングに関する生体シグマ-1 受容体イメージング」
- 2020 - 2023年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 小川数馬 (分担) 「放射性金属を用いた包括的な腫瘍診断・治療薬の開発研究」
- 2021 - 2023年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 淵上剛志 (代表) 「ウイルス感染症の病態ダイナミクスを特異的に捉える分子イメージング法の開発」

その他

- 2018年度 第38回 鈴木謙三記念医科応用研究財団 調査研究助成金 小川数馬 「PET イメージング心筋機能評価と脂質関連分子の作用機序解明」
- 2018年度 テルモ生命科学芸術財団 研究開発助成 小川数馬 「がんの個別化医療を目指した分子イメージング研究」
- 2018年度 第26回 日本膵臓病研究財団 膵臓病研究奨励賞 小川数馬 「膵癌の包括的診断・治療を目指したラジオセラノスティクス用プローブ開発」
- 2020年度 三谷助成開発支援財団 小川数馬 「アルファ線治療を包括したラジオセラノスティクス用プローブ開発」
- 2021年度 澁谷学術文化スポーツ振興財団 小川数馬 「マルチモーダルセラノスティクスを可能とする超音波応答性がん診断・治療用プローブ開発」
- 2021年度 第35回ノバルティス研究奨学金 小川数馬 「核医学治療と新規ホウ素中性子捕捉療法を融合した革新的診断治療法の開発」
- 2021 - 2023年度 科学技術振興機構 創発的研究支援事業 淵上剛志 「早期がんを一元的に診断・治療できる医療技術の開発」

第2章 各研究室・研究グループの概要と業績

- 2021 年度 AMED 革新的医療技術創出拠点プログラムシーズ A 淵上剛志「ナノボディを基盤とする膵臓がんの高度画像診断のための分子プローブ開発」
- 2021 年度 池谷科学技術振興財団 淵上剛志「膵臓がんの早期精密診断を目的とした金ナノ粒子型イメージングプローブの開発」
- 2021 年度 第 29 回 日本膵臓病研究財団 膵臓病研究奨励賞 淵上剛志「膵臓がんの一元的な早期精密診断のための分子プローブ開発」

博士課程 薬学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

臨床薬学

Clinical Pharmacy and Health Care Sciences

沿革

薬学教育6年制の開始に伴い、2007年10月に実務実習を担当する臨床講座（臨床薬物情報学研究室）として教授1名、准教授1名、助教1名の構成で発足した。2009年4月に薬学系組織内の改編に伴い、教員2名が参加した。2016年3月に講師が転出し、2016年10月に助教が新規採用となる。2017年7月と2018年4月に、それぞれ助教と准教授1名ずつが准教授と教授に昇任した。2020年3月に教授が定年退任した。2021年4月に、臨床薬物情報学研究室と国際保健薬学研究室が発展的に合同し、臨床薬学研究室として新たに発足した。その後、2021年2月に准教授1名、2021年6月に助教1名が加わり2021年12月31日現在、教授2名、准教授3名、助教3名で構成されている。設立時より、医学類との連携により研究室を医学類F棟に構えていたが、2014年10月宝町地区の再開発によりD棟に移転している。現在、角間の自然科学1号館6階および宝町の医学類D棟5階を研究拠点として、医学類、保健学類、附属病院等とも連携して教育、研究、診療に当たっている。

教育

薬学類 2015年度改訂版薬学教育モデル・コアカリキュラムに準拠したカリキュラムを2017年度入学生を実施している。具体的には1年次において「初学者ゼミⅠ」、「初学者ゼミⅡ」、「医薬保健学基礎Ⅰ、Ⅱ」、2年「病態生理学」、3年次「製剤学」「薬局薬学」、「化学療法学」、「調剤学総論」、「医療統計学」、「薬剤疫学」4年次「注射薬概論」、「医薬品情報学」、「臨床薬学特論」の講義を担当または分担している。さらに非常勤講師の担当する「生命・医療倫理」、「臨床検査学」、「臨床医学入門」、「臨床栄養学」、「コミュニケーション論」、「看護学入門」、「多職種連携概論」、「健康権と医療」、「臨床心理学」の連絡担当教員を務めている。また、3年次「薬物治療モニタリング演習」、4年次「服薬指導演習」、「プライマリケア演習」「医療における薬を学ぶⅢ」「薬物治療演習」、6年次「総合薬学演習」の演習・実習を、5年次「実務実習Ⅰ」「実務実習Ⅱ」「実務実習Ⅲ」、「実務実習Ⅳ」6年次「チーム医療演習」の演習・実習も担当する。特に「実務実習Ⅰ」は受入れ施設であるアカンサス薬局に本研究室教員が常駐し、事前準備・調整から実際の実務指導など実習全般を担当している。一方で、「実務実習Ⅱ」でも、大学教員が直接実習指導を支援している。5年次からの卒業研究である「薬学研究Ⅱ、Ⅲ」を担当している。

創薬学類 基礎創薬論の講義を分担している。

創薬科学専攻（博士前期課程） 講義科目として、「プレジジョン創薬概論」、「プレジジョン創薬特論」を分担している。

薬学専攻（博士課程） 薬学専攻科目として「臨床薬物動態学」、「医療コミュニケーション学」、「がん薬物療法管理学」、「先端医療安全性評価学」、「社会疫学研究法」の講義を隔年で実施した。「研究分野別特論」は週1回のセミナー、コロキウムで研究について討議している。「薬学特別演習」およびは「薬学特別研究」で個々の研究について定期的に討議している。

研究

基礎と臨床の連携を積極的に行うことにより、臨床における薬物治療の最適化と人々の健康の増進を目指し研究を推進している。その手法は、薬物動態や物性評価、有機化学等の基礎研究、人を対象とした臨床研究、ビッグデータ活用や疫学調査と多角的で、かつ、その行動範囲は、研究室、病院、薬局にとどまらず、地域住民の健診活動、グローバルなフィールド調査にまで及び、薬剤師、医師、看護師等とともに教育、研究、診療活動を行っている。以下に現在の研究テーマについて記載する。

1) 神経筋難病に対する科学的根拠に基づく薬物療法の構築

希少疾病が多い神経筋疾患の患者では、筋萎縮や病態から生じる様々な症状に対して多様な薬物療法が行われるにも関わらず、個別の薬物投与が根拠に基づいて行われているとは言えないのが現状である。例

例えば、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の多くは疼痛を訴え、疼痛は生活の質（QOL）の低下につながると言われているが、ALS患者の疼痛に関するエビデンスが乏しいため、個々の医師の裁量によって薬物療法が行われている。本研究では、神経筋難病における薬物療法に関する科学的根拠を確立することによる、神経筋難病患者のQOL向上を目指す。さらに、本疾患が筋肉量減少を顕著に示す疾患であることから、筋肉量の変動によって生ずる薬物動態の変動を臨床研究および病態モデル動物を用いて定量的に解明することに取り組んでいる。

2) 健康寿命延伸につながる高齢者医薬品適正使用に関する研究

七尾市中島町住民を対象とした認知症コホート研究（なかじまプロジェクト研究、脳神経内科学 小野賢二郎教授）に2017年度より薬剤師として参加し、高齢者の薬物療法の実態を調査している。また、金沢市を中心とした保険薬局薬剤師とも連携して高齢者の薬物療法の実態調査を並行して実施している。今後、これらの調査結果を基に、健康寿命延伸につながる医薬品適正使用に関する研究に発展させていく。

3) がん化学療法による副作用に対する予防対策の確立

がん化学療法では、骨髄抑制、血管障害など、多様な副作用が出現する。がん化学療法による副作用の管理は、化学療法を継続する上で重要であり、薬剤師が積極的に取り組むべき課題である。本研究では、臨床的手法、基礎的手法を統合して、がん化学療法による副作用の発症メカニズムや予防対策の確立に取り組んでいる。

4) 播種性血管内凝固症候群（DIC）の病態解明と新規治療薬の探索

DICは究極の血栓症と言える疾患であり、従来の抗凝固療法による治療成績は十分なものではない。そこで、ラットDICモデルを用いて、抗凝固療法に変わる新しい観点からの治療戦略の確立を目指している。現在は、血栓に対する生体内防御機構である線溶機序（血栓の溶解機序）に着目し、研究を展開している。

5) 酸化・炎症と中枢神経系に関する心身医学的研究

心理社会的因子の中枢神経系（CNS）を介した末梢への影響（中枢→末梢）だけでなく、末梢の情報がどのようにCNSに伝達され、心理的特性に影響するか（末梢→中枢）について、神経炎症仮説を基に追求している。ヒトを対象とした疫学研究によって横断的にその仮説を示してきたが、因果関係を探るために縦断研究を実施中である。具体的には、末梢の炎症性・酸化・糖化指標および摂取栄養を測定し、その後の心理的特性を含む中枢機能を評価している。また、心身に関わる健康指標の国際比較も進行中である。

6) 低品質・偽造医薬品の実態と対策ならびに検出法の開発と医薬品等の不適正流通抑止に関する研究

低品質・偽造医薬品の存在は、人々の健康を脅かすだけでなく、医薬品の安全性や有効性に対する信頼をも損なわせる。健全な医薬品市場を蝕む低品質・偽造医薬品の排除ならびに不適正流通の抑止に向けて、医薬品セキュリティに関する世界の動向・実態調査、低・中所得国やインターネット上に流通する医薬品の品質調査・分析を行い、低品質・偽造医薬品の現状とリスクを追究するとともに、低品質・医薬品医薬品検出法や医薬品の不適正流通監視法の開発に取り組み、医薬品のサステナビリティ実現に貢献する。

7) 生体環境を模倣する培養方法を用いた新規薬物動態・毒性評価手法の構築

生体環境を模倣する培養方法を用いた実験手法により、新しい薬物動態・毒性のメカニズムや評価系の構築を行っている。

8) 効率的な薬物療法のための費用対効果に関する研究

医療費高騰が社会問題として認識される中、高額な薬剤が多いがん化学療法について、薬剤師が主体的にモデル分析を用いてがん化学療法における様々な状況下で費用対効果を比較し、経済的影響を明らかにするとともに効率的な薬剤選択の可能性を明らかにすることで、効率的な薬物療法の確立を目指す。

9) 医療二次データ（ビッグデータ）の薬剤使用調査への応用可能性の探索

医薬品の実臨床における実態を定量的に把握することは難しく、その一つの解決策として二次データ利用が注目されている。我々はこれまでに、多施設医事会計データ注射用抗菌薬の実態把握（副作用発現率など）の検討や、先発品、ジェネリック医薬品間での効果および副作用の比較検討を行い、本方法が薬剤使用調査の上で有用性があることを示してきた。さらに、副作用発現頻度の解析などにおいて白金製剤および分子標的薬への活用の可能性の検討を進めている。

研究内容のキーワード：医薬品適正使用、副作用管理、健康寿命の延伸、薬剤師、神経筋難病、がん薬物療法、血栓症、新規治療法の確立、高齢者、慢性炎症、酸化ストレス、低品質・偽造医薬品、不適正流通医薬品、医薬品セキュリティ、費用対効果、ビッグデータ

教員リスト

教授：松下 良, 石崎 純子
 准教授：坪井 宏仁, 菅 幸生, 荒川 大
 助教：吉田 直子, 石田奈津子, 柏 宗伸

大学院学生数

医薬保健学総合研究科博士課程薬学専攻：2名
 医薬保健学総合研究科博士課程創薬科学専攻
 前期：1名, 後期：2名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	11 (2)
2019年	21 (6)
2020年	24 (11)
2021年	24 (5)
計	80 (24)

原著論文

- 1) Ishida N, Hongo S, Kumano A, et al. Relationship between pain and functional status in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter cross-sectional study, J Palliat Med 2018;21:588-91.
- 2) Ishida N, Kondo Y, Chikano Y, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of 3,4-diaminopyridine in rats, Biopharm Drug Dispos 2019;40:294-301.
- 3) Staub Y, Nishiyama A, Suga Y, et al. Clinical characteristics associated with lenvatinib-induced fistula and tumor-related bleeding in patients with thyroid cancer, Anticancer Res, 2019;39:2671-8.

*

4) Tsuboi H, Takahashi M, Minamida Y, et al. Psychological well-being and green tea consumption are associated with lower pentosidine serum levels among elderly female residents in Japan. J Psychosom Res 2019;126:109825.

5) Arakawa H, Sugiura S, Kawanishi T, et al. Kinetic analysis of sequential metabolism of triazolam and its extrapolation to humans using an entero-hepatic two-organ microphysiological system. Lab Chip 2020;20:537-47.

6) Ishizaki J, Nakano C, Suga Y, et al. A previously unknown drug-drug interaction is suspected in delayed elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy, Ann Pharmacother 2020;54:29-35.

7) Kashiwa M, Matsushita R. Comparative cost-utility analysis of regorafenib and trifluridine/tipiracil in the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. Clin Ther 2020;42:1376-87.

8) Sanada T, Yoshida N, Matsushita R, et al. Falsified tadalafil tablets distributed in Japan via the internet. Forensic Sci Int 2020;307:110143.

9) Ishida N, Tokumoto Y, Suga Y, et al. Factors associated with self-reported medication adherence in Japanese community-dwelling elderly individuals: The nakajima study, YAKUGAKU ZASSHI 2021;141:751-9.

10) Suga Y, Tashiro K, Staub Y, et al. Potentiality of tPA continuous infusion on multiple organ failure of lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats, Thromb Res 2021;206:84-7.

*

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2018年	0	2 (0)	0 (0)	2 (0)
2019年	0	0 (0)	2 (0)	2 (0)
2020年	0	1 (0)	2 (0)	3 (0)
2021年	0	1 (0)	1 (0)	2 (0)
計	0	4 (1)	5 (0)	9 (0)

総説

- 1) 吉田直子, 木村和子. 偽造医薬品問題をめぐって. 日本病院薬剤師会雑誌 2018;54:145150.
- 2) 荒川 大, 加藤将夫 腎・肝障害患者における薬物動態変動：臓器内・臓器間連鎖の関与. 医学のあゆみ 2018;264:584-9.
- 3) 加藤将夫, 河西 巧, 荒川 大 Organs-on-a-chip を利用した薬物動態における臓器間相互作用の理解. 臨床薬理 2020;51:174-6.

第2章 各研究室・研究グループの概要と業績

原著

- 1) 小林星太, 大木孝弘, 徳久宏子, 菅 幸生, 在宅終末期がん患者に対する麻薬注射剤投与におけるとくひさ中央薬局の介入状況, 医療薬学, 2019;45:159-63.
- 2) 山本奈保, 堀 祐貴, 高廣理佳子, 菅 幸生, 嶋田 努, 崔 吉道, アルブミン懸濁型パクリタキセル+ゲムシタピン療法における末梢神経障害のリスク因子に関する検討, 医療薬学, 2019;45:127-34.
- 3) 小林星太, 大木孝弘, 徳久宏子, 菅 幸生, デキストロメトルフアン及び抗うつ薬によるセロトニン症候群が疑われ薬局薬剤師が介入した1例, 日本老年薬学会雑誌, 2020;3:65-9.
- 4) 小林星太, 大木孝弘, 徳久宏子, 菅 幸生, 保険薬局における終末期がん患者の退院前カンファレンス参加と情報把握に関する現状, 日本薬剤師会雑誌, 2020;72:511-14.
- 5) 菅 幸生, スタッフ由紀子, 田代精亨, 山田真也, 森下英理子, 朝倉英策, LPS誘発DICモデルに対するtPA投与による臓器障害の改善, 日本検査血液学会誌, 2021;22:178-84.

研究誌の発行

- YAKUGAKU ZASSHI: 編集委員 (石崎純子)
- Biological and Pharmaceutical Bulletin: Editor (Junko Ishizaki)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	8 (5)	1 (0)	13 (11)	22 (16)
2019年	3 (0)	1 (0)	1 (0)	25 (14)	30 (14)
2020年	0 (0)	1 (0)	2 (0)	16 (5)	19 (5)
2021年	0 (0)	0 (0)	8 (0)	22 (12)	30 (12)
計	4 (0)	10 (6)	12 (0)	76 (42)	92 (48)

共同研究

- 石田奈津子, 石崎純子: 金沢大学医薬保健研究域医学系 山田正仁, 岩佐和夫, 篠原もえ子他, 地域住民を対象とする認知症関連疾患の前向き観察研究
- 石田奈津子: 国立病院機構医王病院 高橋優他, 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 平松万葉他, 国立病院機構東名古屋病院 中村あゆみ他, 国立病院機構三重病院 花満 裕, 石田奈津子: 国立病院機構鈴鹿病院 野尻桂他, 筋萎縮性側索硬化症患者の疼痛に対する適切な薬物療法の探索
- 石田奈津子: 国立病院機構静岡医療センター 座光寺伸幸他, 国立病院機構東名古屋病院 鈴木亮平, 国立病院機構鈴鹿病院 野尻 桂, 国立病院機構医王病院 大月慎之助, 難治性神経筋疾患患者における流涎に関する調査
- 荒川 大: 東京大学工学部 酒井康行教授 生体模倣モデルを用いた薬物動態評価系の樹立
- 荒川 大: 高崎健康福祉大学薬学部 荻原琢男教授 三次元培養肝細胞を用いた薬物誘発肝毒性評価系の樹立

- 荒川 大: 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 石黒直樹博士 腎臓組織スライスを用いた薬物トランスポーター評価
- 荒川 大: 富士フィルム株式会社 友利公彦博士 新規多孔性フィルムを用いた薬物動態試験系の構築
- 菅 幸生: 金沢大学附属病院 朝倉英策臨床教授, 播種性血管内凝固症候群の病態解明と新規治療戦略の確立

科学研究費

- 2016-2018年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 坪井宏仁(代表)「抑うつ状態と末梢の慢性炎症・酸化に関する研究」
- 2016-2019年度 科学研究費補助金 基盤研究C(一般) 菅 幸生(代表)「がん薬物療法における血管痛発現機序の解明および新規予防法の開発」
- 2017-2020年 科学研究費補助金(若手研究(B)), 石田奈津子(代表)「ALS患者の疼痛に対する適切な薬物療法の探索: 多施設共同前方向的な研究」
- 2018-2020年 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業) 木村和子(代表) 坪井宏仁, 吉田直子(分担)「美容や脳機能の増強等を目的として個人輸入される医薬品等の実態把握のための研究」
- 2019-2022年 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) 吉田直子(代表)「最新科学技術を駆使した効率の低い品質薬・偽造薬の駆逐に関する研究」
- 2019-2021年度, 科学研究費補助金(基盤研究(C)), 松下 良(代表)「神経筋難病患者の薬物動態に及ぼす筋肉量減少の影響の定量的解明」
- 2020-2022年度, 科学研究費補助金(若手研究), 石田奈津子(代表)「難治性神経疾患患者の流涎に対する薬物療法のエビデンス創出」
- 2020-2022年度 科学研究費補助金 基盤研究C(一般) 菅 幸生(代表)「DICの多発血栓形成プロセスで鍵となる線溶病態の解明と新規治療戦略の提案」
- 2020-2024年 科学研究補助金(基盤研究(C)) 石崎純子(代表)「薬剤師のポリファーマシーへの介入は認知機能低下やフレイルを予防・改善できるか」
- 2021-2023年 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業) 吉田直子(代表)「医薬品等のインターネット販売に対する監視手法の研究」

その他

厚生労働行政推進調査事業費補助金

- 2018-2022年 厚生労働行政推進調査事業費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業) 木村和子(代表) 坪井宏仁, 吉田直子(分担)「国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究」
- 2017-2019年 厚生労働行政推進調査事業費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業) 木村和子 (代表) 坪井宏仁, 吉田直子 (分担) 「国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究」

民間の競争的経費

- 2018 年 公益財団法人中富健康科学振興財団 研究助成金 (1) 健康の維持・増進に関する医学的・薬学的研究, 荒川 大 (代表), 「肝障害時における分子標的薬の腎蓄積メカニズムの網羅的解析」
- 2019 年 公益財団法人 2019 年度澁谷学術文化スポーツ振興財団 大学の新技术研究活動への奨励金 吉田直子 (代表) 「偽造医薬品鑑別装置の開発」
- 2019 年 公益財団法人平和中島財団 2019 (平成 31) 年度アジア地域重点学術研究助成 吉田直子 (代表) 「Bangladesh における規格外及び偽造医薬品の流通状況の評価研究」
- 2019 年 公益財団法人持田記念医学薬学振興財団 2019 年度 研究助成金 荒川 大 (代表) 「薬物のグルクロン酸抱合反応における小胞体トランスポーター OAT2 の役割解明を目指した探索的挑戦」
- 2019 年 公益財団法人 加藤記念バイオサイエンス振興財団 国際交流助成, 荒川 大 (代表) 「Role of OAT2 as endoplasmic reticulum membrane transporters in bumetanide glucuronidation」
- 2019 年 公益財団法人 上原記念生命科学財団 研究奨励金, 荒川 大 (代表), 「脳内デリバリーを促進するトランスポーターの探索」
- 2020 年 公益財団法人 薬学研究奨励財団 2019 年度研究助成金 吉田直子 (代表) 「蛍光指紋分析による偽造医薬品鑑別装置の開発」
- 2020 年 公益財団法人 武田科学振興財団 2020 年度 薬学系研究助成 荒川 大 (代表) 「中分子化合物の脳内デリバリーを目指した血液脳関門輸送体の探索」

学内の競争的経費

- 2018 年 平成 30 年度女性研究者等研究支援制度 (復帰支援部門) 吉田直子 (代表) 「小型ラマン分析装置を用いた正規流通医薬品のラマンスペクトルライブラリの構築とライブラリ検索による偽造医薬品鑑別の実用化可能性の検討」
- 2018-2019 年 平成 30 年度戦略的研究推進プログラム (拠点形成型) 先魁プロジェクト 2018 荒川 大 (分担) 「有機元素化学が切り拓く創薬研究」
- 2020-2021 年 令和 2 年度戦略的研究推進プログラム (拠点形成型) 先魁プロジェクト 2020 荒川 大 (分担) 「元素が拓く新しい創薬」

社会貢献活動

- 松下 良, 2018-2021 年度 石川県後発 (ジェネリック) 医薬品使用推進連絡協議会委員
- 松下 良, 2018-2021 年度 薬学共用試験 OSCE 実施委員会委員
- 松下 良, 2018 年度 病院・薬局実務実習北陸地区調整機構副委員長
- 松下 良, 2019-2021 年度 病院・薬局実務実習北陸地区調整機構委員長
- 石崎純子, 2018-2021 年度 石川県医師会治験審査倫理委員会委員
- 石崎純子, 2020-2021 年度 保険指導薬剤師 (東海北陸厚生局石川事務所)
- 石崎純子, 2020-2021 年度 日本医療薬学会 研究推進委員会 委員
- 坪井宏仁, 第 82 回日本心身医学会中部地方会大会長. 2020 年 5 月 9 日開催.
- 菅 幸生, 2019-2020 年度 日本緩和医療薬学会教育研修委員会委員
- 菅 幸生, 2021-2021 年度 日本緩和医療薬学会臨床研究委員会委員
- 菅 幸生, 2018-2021 年度 石川県病院薬剤師会理事
- 菅 幸生, 2020-2021 年度 日本病院薬剤師会生涯研修委員会委員
- 菅 幸生, 2020-2021 年度 日本病院薬剤師会生涯研修委員会試験小委員会委員
- 菅 幸生, 2018-2020 年度 石川県病院薬剤師会がん治療委員会副委員長
- 菅 幸生, 2021 年度 石川県病院薬剤師会臨床実習委員会委員長
- 菅 幸生, 2018-2021 年度 病院・薬局実務実習北陸地区調整機構・ワークショップ実行委員会委員
- 吉田直子, 2018-2019 年度 日本医療薬学会国際交流委員会委員.
- 吉田直子, 2018-2019 年 5 月 医薬品セキュリティ研究会技術主幹
- 吉田直子, 2020 - 2021 年度 医薬品セキュリティ研究会理事

学術賞の受賞

- 2020 年 日本医療薬学会 JPHCS 誌論文賞 Hiroki Uda, Yukio Suga, Eriko Toriba, Angelina Yukiko Staub, Tsutomu Shimada, Yoshimichi Sai, Masami Kawahara, Ryo Matsushita.
- 2021 年 日本薬学会北陸支部 学術奨励賞 荒川 大 「腸肝臓器間相互作用による薬物動態変動の観測と分子メカニズムの解明」

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

ワクチン・免疫科学

Vaccinology and Applied Immunology

沿革

2010年10月、吉田栄人が主宰する新設研究室として開設した。2011年2月に伊従光洋（特任助教、2015年より准教授）、2012年11月に田村隆彦（助教）が同研究室に所属している。

教育

博士後期課程：創薬科学専攻の総合科目として、「ワクチン開発の重要性」を担当している。

博士前期課程：「生体防御システム特論」「バイオファーマ創薬特論」を担当している。また、「創薬科学研究課題」として、修士論文の研究指導を行っている。

薬学類・創薬科学類：共通教育科目（基礎科目）においては、吉田は他教員とともに「初学者ゼミ」を受け持つ。専門科目では、吉田は他教員とともに1年次前期「細胞分子化学」（2020年まで）を分担している。2021年より1年次薬学類「生命科学入門」、1年次医薬科学類「基礎分子細胞生物学」を吉田、伊従他教員とともに担当している。

吉田、田村は2年次前期「分子細胞生物学Ⅱ」を担当している。吉田、伊従は他教員とともに3年次前期「生体防御学」を分担している。本研究室の3名は他教員とともに創薬科学類4年次前期の「応用細胞機能学」を分担している。

本研究室の3名は3年次前期「生物の取扱いを学ぶⅠ」の実習を担当し、基礎的な分子生物学の実験指導を行っている。薬学類・創薬科学類4-6年生の卒業論文の研究指導を行っている。博士前期課程の学生も含めて週2回、約2時間の研究報告会と雑誌会を行っている。さらに、月ごとの研究進捗、計画をまとめた Monthly meeting に加え、5月と12月に研究発表会を開催している。

研究

研究室全体の研究課題は、マラリア原虫、マラリア媒介蚊であるハマダラカに関連した研究を行っている。最も大きな研究課題はマラリアワクチンの開発研究である。臨床応用されたマラリアワクチンは未だ無く、第三相治験でも30%しか感染防御効果がない。新しいコンセプトのワクチン開発が望まれている。我々は、分子生物学的手法、免疫学的手法ならびに応用昆虫学的手法を駆使し、画期的なマラリアワクチンを開発し、国際予防医療に寄与することを最終ゴールと考えている。2018～2021年の期間においては、次のような研究成果が得られた。

A) 次世代マラリアワクチンの開発研究

LC16m8Δ/AAVよりなる独自のワクチンプラットフォームを技術基盤として、帯熱マラリア原虫のスポロゾイト期抗原 PfCSP 遺伝子及び蚊期表面抗原 Pfs25 を導入したワクチンを作製。動物実験を実施し、感染防御ワクチン効果を評価することで次のステージである前臨床大規模動物実験に進むワクチンを決定する（目標値 >90% 感染防御率）ことを目的とした。熱帯熱マラリア原虫のスポロゾイト期抗原 PfCSP 遺伝子及び蚊期表面抗原 Pfs25 を融合した Pfs25-PfCSP 遺伝子カセットを導入した LC16m8Δ/AAV ワクチンを作製した。in vitro 培養細胞での発現を確認して動物（マウス）接種実験を行なった結果、Pfs25 および PfCSP に対する抗体価の高いレベルでの長期維持を確認した。最も重要な成果として、ワクチン接種マウスがマラリアに対して100%の感染防御効果を示すことに成功した。引き続き、感染防御効果実験を繰り返し実施している。

B) ハマダラカ唾液抗体価を指標とした「マラリア感染危険度」評価法の開発（海外共同研究）

マラリア感染地域では、ベクターコントロールと薬物治療法という異なる介入試験をしばしば同時に実施しており、それぞれの有効性を正確に評価する適正な方法がない。たとえば殺虫剤含有の蚊帳（ITNs）

や蚊取り線香 (SR) によるマラリアベクターコントロールの効果はマラリア感染率低下と吸血頻度減少で評価されるが、前者はマラリア伝播率が低い地域ではほとんど差はでない。後者は、ヒューマンベイトによる蚊の捕獲の困難さ、ITNsやSRを家々で適切に使用していることを前提としている不確かさがある。さらにデータ解析に必要な十分量のデータを同時期に収集することは難しい。マラリア流行率増加・低下を吸血頻度と連結させる「マラリア感染危険度」という新たなクライテリアの設定が望まれている。我々はインドネシア共同研究者とともにインドネシア島嶼群のマラリア感染地域であるスンバ島に滞在し、マラリア感染流行地域での疫学調査を行った。共同研究者、看護師及び顕微鏡技師からなるマラリア研究グループのフィールド調査に同行し、現地住人の体温測定、採血、マラリア迅速診断キット及び血液塗抹標本によるマラリア感染有無の評価ならびに一般血液検査などを実施した。薄・濃血液塗抹標本を作製しギムザ染色を行い、マラリア感染率を確認した。共同研究者である Syafruddin 博士のエクマン研究所 (ジャカルタ市) で研究ミーティングを行い、ハサウディン大学 (マカッサル市) ではハサウディン大学で医学部学生を対象としたセミナーを開催して学生と交流をして本プロジェクトの次の世代を担う若手研究者に本共同研究の意義を説明した。さらに、マカッサル市郊外のスラベシ島熱帯雨林地域で Isra Wahid 博士と共同でマラリア媒介蚊のフィールド調査を実施した。この調査にはインドネシア若手研究者が中心となってライトトラップによる蚊の捕獲を行い、ハマダラカの種別を鑑別した。

C) 肝臓期マラリア原虫に対するバキュロウイルス自然免疫応答による殺傷メカニズム解明

三日熱マラリア原虫急性期 (赤血球期) にアルテミシニンによる治療を行うことで症状が改善されるが、肝細胞中に原虫の休眠体 (ヒプノゾイト) が残存し、数ヶ月～数年の期間を経て 80% が再発する。このことが、マラリア撲滅にとって大きな障害となっている。ヒプノゾイトを排除できる唯一の薬剤としてプリマキンが用いられるが、プリマキンの問題点として以下の 3 つがある。

- 1) G6PD 欠損の患者に投与すると溶血性貧血を起し死に到る可能性
- 2) 発疹, 悪心, 嘔吐, 腹痛等の副作用があり, 大量投与に不適
- 3) 根治治療 (14 日間) 行っても時に再発が見られ, プリマキン低感受性原虫が発生する可能性

このような問題点からプリマキンの使用は慎重に行う必要がある。現在、プリマキンに代わる薬剤の探索が長年続けられてきているが、開発には至っていない。肝臓期原虫に有効な新しい治療薬の開発はマラリアを根絶させるために最も重要な課題である。我々は、肝臓期マラリア原虫に対する宿主自然免疫応答を研究する過程で「肝臓期マラリア原虫が感染しているマウスにバキュロウイルス (BV) を筋注すると、マラリア発症から 100% 免れる」ことを発見した (Talha et al., J Immunol. 2018)。新規三日熱マラリア治療薬としての可能性が示された。

では、肝臓から遠く離れた大腿部に筋注した BV がどのようにして肝臓期マラリア原虫を殺傷するのか? BV が誘導する自然免疫応答関連分子群から機能分子を同定し、これら分子がマラリア原虫に感染した肝臓に作用した時に発動される宿主 (マウス) 由来の抗肝臓期原虫エフェクター分子を網羅的 DNA アレイ法 (肝臓) および KO マウスを駆使して解析した結果、BV による原虫排除メカニズムには I 型 IFN によるシグナル伝達が必須であり、BV 誘導性の抗肝臓期原虫エフェクター分子メカニズム・再感染防御メカニズムに関与すると予想される遺伝子 39 種類を同定した。NK 細胞を枯渇した状態で BV 投与による原虫排除効果が働くのかについて調べた結果、BV を投与することによって NK 細胞を枯渇したマウスでの原虫排除率が 70%、NK 細胞を枯渇していないマウスでは 80% であり、NK 細胞に関係なく原虫を排除することができることが明らかとなった。マラリアワクチン候補抗原として CSP が最も研究が行われている。本研究では CSP 以外にも重要な感染防御免疫応答を誘導する標的分子が存在することが明らかとなったことはマラリアワクチンの効果向上に大きな可能性を示すものである。

研究内容のキーワード: ワクチン, 感染症, マラリア, 免疫, ハマダラカ, 抗血小板薬

教員リスト

教授：吉田 栄人
 准教授：伊従 光洋
 助教：田村 隆彦

大学院学生数

博士後期課程：2名
 博士前期課程：6名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	2 (2)
2019年	4 (4)
2020年	0 (0)
2021年	2 (1)
計	8 (7)

1) Yoshida K, Iyori M, Blagborough AM, et al. Adenovirus-prime and baculovirus-boost heterologous immunization achieves sterile protection against malaria sporozoite challenge in a murine model, *Sci Rep* 2018;8:3896.

2) Emran TB, Iyori M, Ono Y, et al. Baculovirus-induced fast-acting innate immunity kills liver-stage *Plasmodium*, *J Immunol* 2018;201:2441-51.

3) Islam A, Emran TB, Yamamoto DS, et al. Anopheline antiplatelet protein from mosquito saliva regulates blood feeding behavior, *Sci Rep* 2019;9:3129.

4) Amelia F, Iyori M, Emran TB, et al. Down-selecting circumsporozoite protein-based malaria vaccine: A comparison of malaria sporozoite challenge model, *Parasite Immunol* 2019;41:e12624.

5) Yusuf Y, Yoshii T, Iyori M, et al. Adeno-associated virus as an effective malaria booster vaccine following adenovirus priming, *Front Immunol* 2019;10:730.

6) Yusuf Y, Yoshii T, Iyori M, et al. A viral-vectored multi-stage malaria vaccine regimen with protective and transmission-blocking efficacies, *Front Immunol* 2019;10:2412.

7) Iyori M, Ogawa R, Emran TB, et al. Characterization of the gene expression patterns in the murine liver following intramuscular administration of baculovirus, *Gene Expr* 2021;20:147-55.

8) Shahnaij M, Iyori M, Mizukami H, et al. Liver-directed AAV8 booster vaccine expressing *Plasmodium falciparum* antigen following adenovirus vaccine priming elicits sterile protection in a murine model, *Front Immunol* 2021;12:612910.

*

学会の主催

○2019年9月21-22日第75回日本寄生虫学会 西日本支部大会 (吉田栄人 大会長)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	2 (1)	0 (0)	14 (12)	16 (13)
2019年	0 (0)	2 (0)	0 (0)	8 (6)	10 (6)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (4)	6 (4)
計	0 (0)	4 (1)	0 (0)	28 (22)	32 (23)

共同研究

- 自治医科大学 水上浩明 次世代マラリアワクチンの探索
- 富山大学 小川良平 次世代マラリアワクチンの探索
- 帯広畜産大学原虫病研究所 福本晋也 マラリアワクチン開発研究に関する研究
- ケンブリッジ大学 (英国) Anderw Blagborough 次世代マラリアワクチンの探索

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

- 2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 海外学術 吉田栄人 (代表) 「ハマダラカ唾液抗体価を指標とした「マラリア感染危険度」評価法の開発」
- 2018-2019年 日本学術振興会二国間交流事業共同研究 (インドネシア) 吉田栄人 (代表) 「インドネシア島嶼群のマラリア疫学調査および三日熱マラリアワクチンの抗原性評価」
- 2018-2020年 科学研究費基金 基盤研究 (C) 伊従光洋 (代表) 「ヘテロローガス・プライムブースト免疫法を用いた新規ワクチンプラットフォームの開発」
- 2018-2019年 科学研究費基金 挑戦的萌芽 吉田栄人 (代表) 「プリマキンに替わる抗マラリア自然免疫賦活化薬の開発」 (新規)
- 2019-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 吉田栄人 (代表) 「肝臓期マラリア原虫に対するバキュロウイルス自然免疫応答による殺傷メカニズム解析」
- 2020-2021年 日本学術振興会二国間交流事業共同研究 (英国) 吉田栄人 (代表) 「乳幼児用の次世代型マラリアワクチンの開発研究」
- 2020-2021年 AMED 創薬支援推進事業 吉田栄人 (代表) 「次世代マラリアワクチンの探索」
- 2021-2024年 科学研究費国際基金 国際共同研究強化 (A) 山本祐太郎 (代表)

「三日熱マラリアワクチンの伝播阻止評価：感染者血液を用いたブラジルとの国際共同研究」

- 2021-2024 年 科学研究費基金 若手研究 山本祐太郎（代表）
「次世代型組換えウイルスベクターを用いた三日熱マラリア 2 価ワクチン開発研究」
- 2021-2023 年 科学研究費基金 基盤研究 (C) 坂本明彦（代表）
「異種ウイルスベクターワクチンを組み合わせた新規の新型コロナワクチンの開発」
- 2021-2023 年 科学研究費基金 基盤研究 (C) 伊従光彦（代表）
「認可済みウイルスベクターを基盤とした感染防御-伝播阻止マラリアワクチンの開発研究」
- 2021-2023 年 日本学術振興会二国間交流事業共同研究（インドネシア）伊従光彦（代表）
「インドネシア人の血清疫学調査に基づく COVID-19 ワクチンの開発研究」

その他の研究費

- 2020 年 -2021 年度 GHIT ワクチン開発 吉田栄人（代表）
「乳幼児用純国産マルチステージマラリアワクチン」

特許出願

- 特願 2018 年 特願 2018-038100 吉田栄人「マラリアワクチン」
- 特願 2018 年 特願 2018-057311 吉田栄人「マラリア治療剤，マラリア予防剤及び抗マラリア自然免疫賦活剤」
- 特願 2019 年 特願 2019-207373 吉田栄人，水上浩明，伊従光洋「マラリアワクチン」
- 特願 2019 年 特願 2019-019247 号 吉田栄人，水上浩明，伊従光洋，吉井達也「組換えアデノ随伴ウイルスを含むマラリアワクチン」

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

国際薬科学

Pharmaceutical English

沿革 本研究室は2010年に、薬学英語教育に重点を置いた研究室としてヘンリック・パロス准教授によって設立され、2013年からはギャリー・ロスが担当している。教育と研究の両方に力を入れているが、教育に関しては、将来薬学関連分野で働く学生のために、オンラインを利用したコンテンツベースの授業を行っている。

教育 学類生に対しては「薬学英語演習Ⅰ」、「薬学英語演習Ⅱ」、および「薬学英語演習Ⅲ」(English in Pharmaceutical Sciences I, II, III)を担当し、大学院では博士前期ならびに後期課程で「創薬科学英語」(Science English/English Lessons for Pharmaceutical Sciences)を担当し、英語力の強化を図っている。

研究 英語の授業でのオンラインラーニングの有効性について調査している。本調査は大きく三つに分けられる。(1) 授業での携帯端末やタブレットなどの利用と学生の自主的な使用 (Autonomy) について、(2) 語学学習のツールとしてのコンピューターによるスピーチ (Speech Synthesis) の開発と、英語学習者によるオンライン音声認識 (Speech Recognition) の精度の向上、および(3) 英語学習者支援のための共通パターンの発見とその日本語と英語のデータベース分析 (Language Corpus)。以上の研究を通じた英語教育の改善研究を行っている。

教員リスト

准教授：Gary ross

外国語による学術論文

1) Gary Ross. The development of a learning management system utilizing modern mobile and modern Web technologies, INTED2018 Proceedings,

2018;9440-6. 10.21125/inted.2018.2336.

2) Gary Ross, Stephen Henneberry, Glen Norris. Speaking with your computer: A new way to practice and analyze conversation, AI and machine learning in language education, 2019;152-67. ISBN 978-4-901352-61-1

学会発表

- Gary Ross. An analysis of online speech in the classroom. JALTCALL 2019
- Gary Ross. Online speech evaluating the effectiveness of speech recognition for language learners, EuroCALL 2019, Belgium
- Gary Ross. AI and the online speaking revolution today, JALT 2019
- Gary Ross. Stephen Henneberry. Online speech: utilizing speech recognition in the classroom today, JALTCALL 2020
- Gary Ross. Technology: Bringing us together in a chaotic world, PanSIG 2020, Keynote

科学研究費

- 2018-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Gary Ross (代表) 「A cross-institutional study into speech recognition for language learners analyzing usage patterns」18K00825
- 2015-2018年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Gary Ross (代表) 「A study into speech recognition and autonomy for language learners」15K02714

博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

環日連携研究グループ

Collaborative Research Group with the Institute of Nature and Environmental Technology

沿革 2018年1月1日、環境・衛生分野において、本学環日本海域環境研究センターとの連携を強化するために、環日連携研究グループが発足し、環日本海域環境研究センター准教授の唐 寧が担当し、現在に至る。

教育 創薬科学博士後期課程：「化学物質の環境動態学（唐 寧）」（2016年4月より）
 創薬科学博士後期課程：「ファーマケミストリー実験技術（唐 寧）」（2017年月より）
 薬学類・創薬学類：「測定法と分析法を学ぶⅡ（唐 寧）」（2021年3月まで）

研究 大気汚染は既に環境健康リスクで最も深刻な要因となっている。大気汚染物質のうち、多環芳香族炭化水素（PAH）とニトロ多環芳香族炭化水素（NPAH）が強い発がん性／変異原性を有することが知られている。PAHはヘテロ原子や置換基を含まない芳香環を縮合した炭化水素の総称であり、NPAHはそのニトロ誘導体である。PAH、NPAHは主に石炭、石油などの化石燃料、バイオマスの不完全燃焼や有機物の熱分解などによって生成するが、一部のNPAHは母核のPAHがラジカル反応を介して大気中で二次的に生成することもある。これらの非意図的に生成されたPAH、NPAHが大気中ではその自身の蒸気圧、気象条件及び粒子性状によってガス相または粒子相に分配して浮遊し、しかも、いずれも光化学反応を受けるため、地域／季節によって、大気中PAH、NPAHの存在状態及びそれらの健康影響は大きく異なる。

一方、東アジア諸国では、大きな人口を擁し産業経済が急速に発展している。それを支えるエネルギーの消費量も急激に増加している。その結果、この地域に種々の環境問題が発生し、世界中から注目を集めている。さらに、東アジアモンスーンの影響で、初冬から春先にかけてアジア大陸で発生する黄砂や大気汚染物質は風下地域の大気汚染を加重している。このような背景の中、本研究グループは、2001年より「東アジア大気モニタリングネットワーク」を構築し、日中韓露蒙の5ヶ国計23都市で大気中PAH、NPAHとそれらの健康影響の調査を行っている。また2004年よりアジア大陸に越境輸送されてくる大気汚染物質を敏感に感知できる「金沢大学輪島大気測定局」において常時観測を開始し、微小粒子状物質（PM2.5）、総浮遊粒子状物質、硫黄酸化物、窒素酸化物、オゾン、有機炭素、無機炭素、PAH、NPAH、水溶性イオン成分を連続的に測定している。さらに実験室でのモデル実験の結果に合わせて解析し、大気汚染物質が越境輸送時に起きる物理的・化学的な変質機序を解明しつつある。

研究内容のキーワード：

大気汚染、光化学反応、越境輸送、東アジアモンスーン、気球温暖化、微小粒子状物質、有機炭素、無機炭素、多環芳香族炭化水素、ニトロ多環芳香族炭化水素、水溶性イオン、オゾン、硫黄酸化物、窒素酸化物、揮発性有機化合物、非メタン炭化水素、個人曝露調査、リスク評価、健康影響評価

*

教員リスト

教授：唐 寧

大学院学生数

博士後期課程：2名

博士前期課程：2名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2018年	7 (1)
2019年	9 (3)
2020年	11 (7)
2021年	16 (10)
計	43 (21)

- 1) Kalisa E, Nagato EG, Bizuru E, et al. Characterization and risk assessment of atmospheric PM_{2.5} and PM₁₀ particulate-bound PAHs and NPAHs in Rwanda, Central-East Africa, *Environ Sci Technol* 2018;52:12179-87.
- 2) Yang L, Tang N, Matsuki A, et al. A comparison of particulate-bound polycyclic aromatic hydrocarbons long-range transported from the Asian continent to the Noto peninsula and Fukue island, Japan, *Asian J Atmos Environ* 2018;12:369-76.
- 3) Wang DB, Zhao LX, Wang D, et al. Direct evidence for surface long-lived superoxide radical photo-generated on TiO₂ and other metal oxide suspensions, *Phys Chem Chem Phys* 2018;20:18978-85.
- 4) Hayakawa K, Tang N, Nagato EG, et al. Long term trends in atmospheric concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons: A study of Japanese cities from 1997 to 2014, *Environ Pollut* 2018;233:474-82.
- 5) Kakimoto K, Akutsu K, Nagayoshi H, et al. Persistent organic pollutants in red-crowned cranes (*Grus japonensis*) from Hokkaido, Japan, *Ecotox Environ Safe* 2018;147:367-72.
- 6) Tang N. The sources and long range transport of PAHs and NPAHs contained on PM_{2.5}: A study of East Asia. [Trans-Boundary Pollution in North-East Asia] 2018; ISBN 978-1-53613-742-2.
- 7) Tang N. 2-3 PAHs/NPAHs & 4-9 PAHs/NPAHs in Northeast Asia. [Polycyclic Aromatic Hydrocarbons -Environmental Behavior and Toxicity in East Asia] 2018; ISBN 978-981-10-6774-7.
- 8) Zhang LL, Tokuda T, Yang L, et al. Characteristics and health risks of particulate polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons at urban and suburban elementary schools in Shanghai, China, *Asian J Atmos Environ* 2019;13:266-75.
- 9) Zhang LL, Morisaki H, Wei YJ, et al. Characteristics of air pollutants inside and outside a primary school classroom in Beijing and respiratory health impact on children, *Environ Pollut* 2019;255:113147.
- 10) Toriba A, Kasahara C, Bekki K, et al. Quantification of hydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons in airborne particulate matter by GC/MS, *Bunseki Kagaku* 2019;68:839-45.
- 11) Yang L, Suzuki G, Zhang LL, et al. The characteristics of polycyclic aromatic hydrocarbons in different emission source areas in Shenyang, China, *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:2817.
- 12) Kalisa E, Nagato EG, Bizuru E, et al. Pollution characteristics and risk assessment of ambient PM_{2.5}-bound PAHs and NPAHs in typical Japanese and New Zealand cities and rural sites, *Atmos Pollut Res* 2019;10:1396-403.
- 13) Pham CT, Nghiem TD, Le HT, et al. Emission characteristics of polycyclic aromatic hydrocarbon and nitropolycyclic aromatic hydrocarbon from open rice straw burning in the North of Vietnam, *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:2343.
- 14) Byambaa B, Yang L, Matsuki A, et al. Sources and characteristics of polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient total suspended particles in Ulaanbaatar city, Mongolia, *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:422.
- 15) Hayakawa K, Tang N, Nagato E, et al. Identification of long-range transported polycyclic aromatic hydrocarbons in the snow of Mt. Tateyama, Japan, *Aerosol Air Qual Res* 2019;19:1252-8.
- 16) Kalisa E, Archer S, Nagato E, et al. Chemical and biological components of urban aerosols in Africa: current status and knowledge gaps, *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:941.
- 17) Yang L, Zhang LL, Zhang H, et al. Comparative analysis of PM_{2.5}-bound polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), nitro-PAHs (NPAHs) and water-soluble inorganic ions (WSIIs) at two background sites in Japan, *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:8224.
- 18) Zhang LL, Yang L, Zhang H, et al. Impact of the COVID-19 outbreak on the long-range transport of particulate PAHs in East Asia, *Aerosol Air Qual Res* 2020;20:2035-46.
- 19) Hayakawa K, Tang N, Toriba A, et al. Calculating sources of combustion-derived particulates using 1-nitropyrene and pyrene as markers, *Environ Pollut* 2020;265:114730.
- 20) Li XQ, Shang Y, Yao WW, et al. Comparison of transcriptomics changes induced by TCS and MTCS exposure in human hepatoma HepG2 cells, *ACS Omega* 2020;5:10715-24.
- 21) Zhang LL, Zhang X, Xing WL, et al. Natural aeolian dust particles have no substantial effect on atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): a laboratory study based on naphthalene, *Environ Pollut* 2020;263:114454.
- 22) Zhang X, Zhang LL, Yang L, et al. Characteristics of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and common air pollutants at Wajima, a remote background site in Japan, *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:957.
- 23) Mundo R, Matsunaka T, Iwai H, et al. Interannual survey on polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in seawater of North Nanao Bay, 2015 to 2018: Sources, pathways and ecological risk assessment, *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:904.
- 24) Xing WL, Zhang LL, Yang L, et al. Characteristics of PM_{2.5}-bound polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons at a roadside air pollution monitoring station in Kanazawa, Japan, *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:805.
- 25) Hayakawa K, Tang N, Nagato EG, et al.

Long-term trends in urban atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons: China, Russia and Korea from 1999 to 2014, *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:431.

26) Zhang LL, Morisaki H, Wei YJ, et al. PM2.5-bound polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons inside and outside a primary school classroom in Beijing: Concentration, composition, and inhalation cancer risk, *Sci Total Environ* 2020;705:135840.

27) Zhang LL, Yang L, Wei YJ, et al. Size distribution of particulate polycyclic aromatic hydrocarbons in fresh combustion smoke and ambient air: A review, *J Environ Sci* 2020;88:370-84.

28) Zhang X, Yang L, Zhang H, et al. Assessing approaches of human inhalation exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review, *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:3124.

29) Yang L, Zhang H, Zhang X, et al. Exposure to atmospheric particulate matter-bound polycyclic aromatic hydrocarbons and their health effects: a review, *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:2177.

30) Xing WL, Yang L, Zhang H, et al. Variations in traffic-related water-soluble inorganic ions in PM2.5 in Kanazawa, Japan, after the implementation of a new vehicle emission regulation, *Atmos Pollut Res* 2021; 12:101233.

31) Pham CT, Ly BT, Nghiem TD, et al. Emission factor of selected air pollutants from rice straw burning in Hanoi, Vietnam, *Air Qual Atmos Health* 2021;14:1757-71.

32) Yang WJ, You D, Li CH, et al. Photolysis of nitroaromatic compounds under sunlight: A possible daytime photochemical source of nitrous acid?, *Environ Sci Technol Lett* 2021;8:747-52.

33) Yang L, Zhang LL, Chen LJ, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in five East Asian cities: seasonal characteristics, health risks, and yearly variations, *Environ Pollut* 2021;287:117360.

34) Hayakawa K, Tang N, Matsuki A, et al. Calculating source contributions to urban atmospheric pyrene and 1-nitropyrene and its application to Kanazawa, Japan in the spring having an Asian dust event, *Chemosphere* 2021;280:130662.

35) Zhang LL, Yang L, Bi JR, et al. Characteristics and unique sources of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in PM2.5 at a highland background site in northwestern China, *Environ Pollut* 2021;274:116527.

36) Zhang H, Yang L, Zhang X, et al. Characteristics and health risk of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-PAHs in Xinxiang, China in 2015 and 2017, *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:3017.

37) Zhang H, Zhang LL, Yang L, et al. Impact of COVID-19 outbreak on the long-range transport of common air pollutants in KUWAMS, *Chem Pharm Bull* 2021;69:237-45.

38) Hayakawa K, Tang N, Xing WL, et al. Seasonal changes in concentrations and sources of atmospheric PM, polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons in Kanazawa, Japan, *Atmosphere* 2021;12:256.

39) Yang WJ, Han C, Zhang TT, et al. Heterogenous photochemical uptake of NO2 on the soil surface as an important ground-level HONO source, *Environ Pollut* 2021;271:116289.

40) Zhou QY, Zhang LL, Yang L, et al. Long-term variability of inorganic ions in TSP at a remote background site in Japan (Wajima) from 2005 to 2015, *Chemosphere* 2021;264:128427.

41) Yang L, Zhang X, Xing WL, et al. Yearly variation of characteristics and health risk of PM-bound polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and nitro-PAHs (NPAHs) in urban Shanghai, China, *J Environ Sci* 2021;99:72-9.

42) Yang WJ, Zhang TT, Han C, et al. Photoenhanced heterogeneous reaction of O3 with humic acid: Focus on O3 uptake and changes in the composition and optical property, *Environ Pollut* 2021;268:115696.

43) Yang L, Zhou QY, Zhang H, et al. Atmospheric behaviors of polycyclic and nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons and water-soluble inorganic ions at a typical Japanese commercial city, Kirishima, *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:688.

*

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2018年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2019年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2020年	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
2021年	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
計	1 (0)	1 (0)	0 (0)	2 (0)

- 1) 唐 寧 (2020) 能登の気象観測サイトを拠点とした東アジア越境汚染研究 金沢大学環境報告書
- 2) 長尾誠也, 唐 寧 (2021) 先端的技術による環日本海域の環境解析: 地域発の分析化学 ふんせき, 2: 64-5

研究誌の発行

- 1) Asian Journal of Atmospheric Environment, 編集委員

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	7 (5)	1 (0)	21 (12)	29 (17)
2019年	0 (0)	8 (6)	1 (0)	20 (12)	29 (18)
2020年	1 (0)	13 (13)	0 (0)	15 (11)	29 (24)
2021年	0 (0)	8 (5)	0 (0)	8 (6)	16 (11)
計	1 (0)	36 (29)	2 (0)	64 (41)	103 (70)

共同研究

- 1) 北京大学 胡敏教授, 呉志軍教授, 郭松教授, 楊芸教授 東アジア地域都市の大気中における多環芳香族炭化水素類の長期変動と要因解析
- 2) 中国科学院生態環境研究センター 趙利霞教授 日中大気PM2.5の酸化能の比較
- 3) 蘭州大学 閉建榮准教授 東アジア地域の大気環境における将来予測のための基盤構築
- 4) 日本自動車研究所 柏倉桐子博士 石川と首都圏の大気中PMとPAH類に対する越境輸送と二次生成の寄与比較
- 5) 東京学芸大学 鴨川仁准教授 冬季雷活動に関連する高エネルギー放射線の観測研究
- 6) ベトナム国立農業大学 Pham Chau Thuy 講師 Comparative research on atmospheric PAH and NPAH between rice straw burning area of Hanoi and automobile area of Kanazawa
- 7) 中国環境科学研究院 魏永杰教授, 李志剛准教授 The synergistic effects of ambient air particle exposure and the high-fat diet on asthma
- 8) 東北大学 (中国) 韓沖教授 Aerosol Characteristics in Wajima and Beijing: Comparison of Downstream and Source Regions
- 9) 中国科学院大気物理研究所 陳彬准教授 Aerosol Characteristics in Wajima and Beijing: Comparison of Downstream and Source Regions
- 10) 復旦大学 呉慶教授, 周志俊教授, 陳仁杰教授 上海と金沢におけるPM2.5の季節別酸化ポテンシャルの比較と健康リスク評価
- 11) 九州大学 島崎洋平准教授 植物プランクトンに及ぼすエアロゾル由来汚染物質および水温上昇の複合影響評価
- 12) 長崎大学 鳥羽陽教授 越境大気汚染物質の化学的特性と毒性に関する研究
- 13) ソウル大学 SIM Joo Sung 博士 ソウルの大気中有害化学物質の汚染実態調査
- 14) オークランド工科大学 Stephen Archer 博士 オークランドの大気中有害化学物質の汚染実態調査
- 15) シンガポール大学 Stephen Brian Pointing 教授 シンガポールの大気中有害化学物質の汚染実態調査
- 16) 台湾大学 Ta-Chih Hsiao 教授 台湾の大気中有害化学物質の汚染実態調査
- 17) ロシア科学アカデミー太平洋海洋研究所 Neroda Andrei 博士 ウラジオストックの大気中有害化学物質の汚染実態調査

科学研究費

- 1) 2017-2019 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 唐寧 (代表) 「大気汚染物質と黄砂との相互作用」
- 2) 2017-2021 科学研究費補助金 挑戦的研究 (開拓) 早川和一 (代表) 「多環芳香族炭化水素類の複合反応と疾病との関係に関する開拓研究」
- 3) 2018-2019 日本学術振興会二国間交流事業 唐寧 (代表) 「中国の大気汚染及び我が国への影響に関する調査研究」
- 4) 2018-2020 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 鳥羽陽 (代表) 「活性酸素を生成する大気中多環芳香族炭化水素類の粒径分布解析と毒性評価」
- 5) 2019-2021 環境省環境研究総合推進費 中村裕二 (代表) 「多環芳香族炭化水素を含む粒子状物質が関与する新しい慢性咳嗽疾患に関する環境疫学的研究」
- 6) 2021-2022 日本学術振興会二国間交流事業 唐寧 (代表) 「中国の大気汚染及び我が国への影響に関する調査研究」

その他

科学研究補助金

- 1) 2018-2020 住友財団環境助成 唐寧 (代表) 「アジア大陸由来PM2.5による我が国の大気質への影響評価」
- 2) 2020-2020 笹川科学研究助成 張露露 (代表) 「海洋由来ジメチルスルフィド共存下における越境輸送多環芳香族炭化水素と黄砂との相互作用に関する研究」
- 3) 2020-2020 笹川科学研究助成 楊露 (代表) 「広域アジア地域における大気中微小粒子状物質の組成特徴及び健康リスク評価に関する研究」
- 4) 2021-2021 笹川科学研究助成 張璇 (代表) 「微環境汚染の測定により中国典型的な都市における住民の大気汚染曝露レベル推測モデルの構築」

受託研究

- 1) 2018-2018 日本自動車工業会 早川和一 (代表) 「都市の大気中多環芳香族炭化水素類に関するアフリカ新興国と東アジアの比較考察」
- 2) 2019-2019 日本自動車工業会 唐寧 (代表) 「多環芳香族炭化水素とニトロ多環芳香族炭化水素をマーカーとする都市大気中粒子状物質の発生源解析法の開発」
- 3) 2020-2020 日本自動車工業会 唐寧 (代表) 「発生源から見た環日本海域の都市大気汚染の解析-粒子状物質と多環芳香族炭化水素類-」
- 4) 2021-2021 日本自動車工業会 唐寧 (代表) 「自動車に起因する国内都市の大気中多環芳香族炭化水素及びニトロ多環芳香族炭化水素類の長期変化の解析」

学内の競争的経費

- 1) 2019-2021 金沢大学超然プロジェクト 長尾誠也 (代表) 「太平洋西部縁辺海域における越境汚染の空間変動とヒト・生態系への影響評価研究」

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

内山研究グループ

Uchiyama Research Group

沿革 2011年4月に、本学の疾患モデル総合研究センター専任教員（創薬科学類兼任）である内山正彦（准教授）が創薬科学類の卒業研究生を担当することが可能となったことに伴い、内山研究グループが発足し、大学院も担当することとなった。2021年12月現在、教員は内山のみであり、大学院生（博士前期課程 創薬科学専攻）2名、研究生（博士前期課程 創薬科学専攻）1名が在籍している。

教育 **博士後期課程**:内山は、大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程を兼任しており、講義科目「環境有機合成化学」を開講する。

博士前期課程:内山は、大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程を兼任しており、講義科目「ファーマケミストリー実験技術」を担当する。また、修士論文に係る研究指導として、実験に関する討論や学会発表指導、学生による論文紹介での討論などを行っている。

薬学類・創薬科学類:内山は、専門科目「有機化学Ⅳ」、「有機化学演習Ⅳ」、「有機機器分析」を担当する。また、他教員とともに、学生実習「有機化合物の扱い方を学ぶ」を担当する。

研究 新規な環境調和型合成反応の開発を目指し、銅や亜鉛などの安価で資源としても豊富な比較的毒性の低い金属を触媒として活用する反応や、酸素を酸化剤とする触媒的酸化反応の開発研究を行っている。2018～2021年には、主に以下のテーマについて研究を行った。

A) ヒドロキシエンジン類のカスケード型反応を用いた中員環縮環型骨格構築法の開発

興味深い薬理活性を有する天然物の中には、中員環を含む縮合多環式化合物が数多く存在することから、中員環形成反応は非常に重要である。しかし、一度の環化反応で中員環を形成することはエントロピーとエンタルピーの両方の点から不利であり、非常に困難であることが知られている。これまでにオレフィン閉環メタセシスなどの優れた手法が開発されているが、分子間での副反応を抑えるために高度希釈条件を用いなければならないなどの課題もある。このようなことから我々は、環形成が容易な5～6員環の形成と Claisen 転位による環拡大を組み合わせた既知の手法に改めて注目した。この手法は、特に7～8員環形成に効果的な原子効率の高い優れた方法であり、更にもう一つ別の環化反応として5-exo型 Conia-ene 反応を組み合わせてカスケード型反応へと展開できれば、ビシクロ [n.3.0] アルカノン骨格を一挙に構築できることになる。また、反応基質にあらかじめ環構造をいくつか組み込んでおくことで、中員環を含む縮合多環式骨格の構築も可能である。このような考えのもと、分子内の適切な位置に水酸基やアルケン部、および2つのアルキン部を有するヒドロキシエンジン化合物を反応基質として用い、 π -酸性と σ -酸性の両方の性質を適度に併せ持つ亜鉛(II)触媒とともにジクロロエタン中にてマイクロウェーブ加熱を行ったところ、1) アルキン部への分子内ヒドロアルコキシレーションによる5～6員環形成、2) Claisen 転位による環拡大、3) Conia-ene 反応による2つ目の環形成(5員環)が連続的に起こり、ビシクロ [5.3.0] デカノン骨格、あるいはビシクロ [6.3.0] ウンデカノン骨格が一挙に構築できることが明らかとなった。

B) *N*-メトキシベンジルアミンを用いた A^3 -カップリング反応に関する研究

各種アルデヒド、末端アルキン、*N*-メトキシアミンの3成分カップリング反応 (A^3 -カップリング反応) について検討し、カップリング生成物である *N*-メトキシプロパルギルアミンを効率良く得る反応条件 (10 mol% の CuBr, 無溶媒, 40°C) を見出した。通常のアミンとは性質が大きく異なる *N*-メトキシアミンを

用いた A³-カップリングの報告例はなく、興味深い反応挙動が確認できた。また、カップリング生成物の N-メトキシ基を穏和な条件で除去し、通常のアミンを用いた A³-カップリングでの合成に問題がある 2 級プロパルギルアミンへと変換可能であることも確認した。

C) アルドキシムの触媒的酸素酸化を用いたニトリルオキシドの新規調製法の開発およびイソキサゾール類のワンポット合成への応用

有用性の高い化合物であるイソキサゾール類の環構築には、ニトリルオキシドとアルキンとの 1,3-双極子環化付加反応が汎用されており、用いるニトリルオキシドはアルドキシムの酸化反応によって得られる。アルドキシムの新規酸化手法の開発における最近の焦点は、1) アルキン共存下でアルドキシムからニトリルオキシドを生成させ、連続的に 1,3-双極子環化付加反応でイソキサゾール合成が可能な反応系の開発、2) 毒性や危険性の高い酸化剤を用いず、反応後に多量の廃棄物を生じないような環境調和型反応系の開発である。このようなことから、最近、比較的安価で安全な Oxone[®] を末端酸化剤とし、触媒量の塩化物イオンやヨウ化物イオンとともにアルキンとアルドキシムをワンポットで反応させる方法が報告されているものの、この方法でも化学量論量の Oxone[®] を用いているため、反応後に相当量の廃棄物が生じることは避けられない。

そこで我々は、末端酸化剤として空気中の酸素を用いる触媒系を探索し、経済性・環境調和性を更に改善したイソキサゾール合成法を開発すべく研究を行なった。その結果、触媒量の亜硝酸エステル (TBN) と空気中酸素を組み合わせた新規反応を見出した。この反応では TBN から発生する NO が酸素により酸化されて NO₂ となり、これが触媒的にアルドキシムをニトリルオキシドへと酸化していることが確認できた。また本反応を各種イソキサゾール類の効率的なワンポット合成へ応用できることも確認できた。

研究内容のキーワード: 環境調和型反応, 中員環, 環拡大, カスケード反応, A³-カップリング, 触媒的酸素酸化, 1,3-双極子環化付加反応, ワンポット反応

教員リスト

准教授：内山 正彦

大学院学生数

博士前期課程：2名

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
2019年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2020年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2021年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

メデイー・クオリティ・セキュリティ講座

Medi-Quality Security Institute (MQS)

沿革 2017年10月1日 医薬保健学総合研究科寄附講座として設立。(旧)国際保健薬学研究室で推進した医薬品品質確保の継続と発展を図る。

教育 講義：薬学類3年後期「薬学関係法規Ⅰ(必修)」,同4年前期「薬学関係法規Ⅱ(選択)」を担当している。

研究 次の5テーマで流通医薬品の品質とセキュリティの確保に資する研究を行った。

1. 規格外医薬品・偽造医薬品の原因と対策に関する調査研究

2003年以降,アジア,アフリカの低中所得国で流通する規格外医薬品や偽造医薬品(以下SF薬: substandard medicines & falsified medicines)の蔓延実態測定と検出法,同定法の改善・開発,発生源・履歴の解明手法,並びに対策について対象国政府と協力して成果を挙げてきた。日本でも2017年1月にC型肝炎治療薬ハーボニー®の偽造品が流通し警戒感が急激に高まった。品質確保はSDGs 3.8の目標でもある。海外活動は2020年初頭からのコロナ禍の影響をもろに受け,同定法の開発や原因究明など国内で進めた。(日本製薬工業協会,(公財)平和中島財団,国際共同研究加速基金)

2. 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究

インターネットで個人輸入したメトホルミン(糖尿病治療薬),AMPC/CVA(抗生剤),デキサメタゾン(抗新型コロナウイルス薬)の真正性や品質などを明らかにした。不十分・不適切な輸入代行,サイト情報,いじり,規格外医薬品,無処方箋販売,無添付文書,外国語表記や内容不一致などがあったが国内薬価より高額であった。LC/MSが偽造品の未知含有成分の同定・定量に有用であった。国際的な偽造薬犯罪,対策,健康影響を紹介した。(厚生労働行政推進調査事業)

3. 医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究

低温保存医薬品が増加や偽造医薬品の蔓延から,世界中でGDP導入が進行し,日本もPIC/S(医薬品査察協定・医薬品査察共同スキーム)-GDPをモデルに医薬品の適正流通(GDP)ガイドラインをGDP研究班が作成し,厚生労働省から関係者に送付された。(厚生労働行政推進調査事業)

4. 個人輸入されるライフスタイルドラッグの実態に関する研究

医薬品個人輸入実態調査により,10年前(H20)に比較し個人輸入者の割合は2倍(1割)に増加した。医師調査では確信をもって個人輸入を行っていることが伺われたが,ボツリヌス毒やヒアルロン酸製剤では通院加療を必要程度の副作用・有害事象も発現していた。脳機能調整薬の個人輸入では輸入確認を要求する指導通知(薬生監麻発1126号第2号(H30.11.26))以降,指定薬物の個人輸入が減少したと考えられた。ネットで購入したまつ毛美容液64製品中4製品に医薬品成分のbimatopurosutoが含有されていた。LC/MSやラマン分光分析が,流通医薬品の品質を明らかにするのに有用であった。(厚生労働科学研究)

5. 医薬品等のインターネット販売に対する監視手法の研究

個人間取引サイトにおいて許可を取得せずに医薬品等を販売する事例の発生が懸念されることから,出品時確認の効果や諸外国の規制を調査研究する。(厚生労働科学研究)

研究内容のキーワード:流通医薬品,品質,規格外医薬品,偽造医薬品,GDP,インターネット,個人輸入,同定法,改善,防止策

教員リスト

特任教授：木村 和子 (2017年10月就任)

特任准教授：秋本 義雄 (2017年10月就任)

特任助教：Rahman Mohannad Sofiqur
(2020年4月就任)

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2018年	5 (5)
2019年	3 (0)
2020年	4 (3)
2021年	7 (4)
計	19 (12)

1) Rahman M.S, Yoshida N, Tsuboi H, et al. Small-scale dissolution test screening tool to select potentially substandard and falsified (SF) medicines requiring full pharmacopoeial analysis, *Scientific Reports* 2021;11:12145.

2) Rahman M.S, Yoshida N, Tsuboi H, et al. Patient safety and public health concerns: poor dissolution rate of pioglitazone tablets obtained from China, Myanmar and internet sites, *BMC Pharmacology and Toxicology* 2021;22:12.

3) Sakuda M, Yoshida N, Koide T, et al. Clarification of the internal structure and factors of poor dissolution of substandard roxithromycin tablets by near-infrared chemical imaging, *International Journal of Pharmaceutics* 2021;596:1-9.

4) Sanada T, Yoshida N, Kimura K, et al. Detection Method of Falsified Medicines by Using a Low-Cost Raman Scattering Spectrometer Combined with Soft Independent Modeling of Class Analogy and Partial Least Squares Discriminant Analysis, *Biol. Pharm. Bull* 2021;44:691-700.

5) Sanada T, Ohnishi M, Yoshida N, et al. Quality assessment of Diflucan[®] tablets distributed online: Diflucan[®] distributed online, *Medicine Access @ Point of Care* 2021;5:1-8.

6) Sanada T, Yoshida N, Kimura K, et al. Discrimination of falsified Erectile dysfunction medicines by use of an ultra-compact raman scattering spectrometer, *Pharmacy* 2021;9:3.

7) Zhu S, Yoshida N, Tsuboi H, et al. Quality and authenticity of metformin tablets circulating on Japanese websites, *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2021;55:656-66.

8) Newton P.N, Bond K.C et al. COVID-19 and risks to the supply and quality of tests, drugs, and vaccines. *Lancet Glob Health* 2020;8:E754-5.

9) Sakuda M, Yoshida N, Takaoka T, et al. Substandard and Falsified Medicines in Myanmar, *Pharmacy* 2020;8:45.

10) Sanada T, Yoshida N, Matsushita R, et al. Falsified tadalafil tablets distributed in Japan via the internet, *Forensic Science International* 2020;307:110143.

11) Zhu S, Yoshida N, Kimura K, et al., Falsified vardenafil tablets available online, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2020;177:112872.

12) Newton P.N, Bond K.C, et al. Global access to quality-assured medical products: the Oxford Statement and call to action, *The Lancet Global Health* 2019;7:e1609-11.

13) Rahman M.S, Yoshida N, Tsuboi H, et al. A Cross-Sectional investigation of the quality of selected medicines for noncommunicable diseases in private community drug outlets in Cambodia during 2011–2013, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2019;101:1018-26.

14) Yoshida N, Yuasa M, Sovannarith T, et al. A Cross-sectional investigation for verification of globalization of falsified medicines in Cambodia, indicated by tablets of sildenafil citrate, *Pharmacy* 2019;7:111.

15) Islam M.R, Yoshida N, Kimura K, et al. An Investigation into the quality of medicines in Yangon, Myanmar, *Pharmacy* 2018;6:96.

16) Kakio T, Nagase H, Takaoka T, et al. Survey to identify substandard and falsified tablets in several Asian countries with pharmacopoeial quality control tests and principal component analysis of handheld raman spectroscopy, *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene* 2018;98:1643.

17) Minamida Y, Yoshida N, Nishimaki M, et al., What do customers demand from drug stores? Construct validity and factor structure of a cross-sectional survey, *Pharmacy* 2018;6:98.

18) Rahman M.S, Yoshida N, Tsuboi H, et al. The health consequences of falsified medicines- A study of the published literature, *Tropical Medicine and International Health* 2018;23:1294-303.

19) Rahman M.S, Yoshida N, Sugiura S, et al., Quality of omeprazole purchased via the Internet and personally imported into Japan: comparison with products sampled in other Asian countries, *Tropical Medicine and International Health* 2018;23:263-9.

*

日本語による学術論文

	総数		
	著書	原著	計
2018年	4	2	6
2019年	4	1	5
2020年	4	1	5
2021年	3	0	3
計	15	4	19

著書

- 1) 木村和子, 秋本義雄, 吉田直子, et. al. 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究, (20KC2002) 厚生労働行政推進調査事業費補助金, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業, 令和2年度 総括・分担研究報告書, 2021:1-107
- 2) 木村和子, 櫻井信豪, 秋本義雄, et. al. 医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究, 厚生労働行政推進調査事業費補助金, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業, GMP, QMS 及び GCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究 (H29- 医薬 - 指定 -004), 令和元年度総括・分担研究報告書, 研究代表者 櫻井信豪, 2020:1-338

原著

- 1) 秋本義雄, 偽造医薬品の現状と課題 - 1, 都薬雑誌, 2020:42:15-19.
- 2) 木村和子, 偽造医薬品対策強化の10年, 製剤機械技術学会誌, 一般社団法人製剤機械技術学会, 2019,28:483-490.
- 3) 吉田直子, 木村和子, 偽造医薬品問題をめぐって, 日本病院薬剤師会雑誌, 2018;54, 145-150.」15/9

主催学会

- 1) GERMAN AND JAPANESE PERSPECTIVES ON GLOBAL SUBSTANDARD & FALSIFIED MEDICINES, Date: 14:00-16:10 March 2019, 木村和子, Lutz Heide, Prof. Ph. D.

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	2 (0)	3 (0)	12 (0)	4 (3)	21 (3)
2019年	6 (0)	0 (0)	6 (0)	5 (3)	17 (3)
2020年	2 (0)	0 (0)	7 (0)	4 (0)	13 (0)
2021年	1 (0)	1 (0)	2 (0)	3 (0)	7 (0)
計	11 (0)	4 (0)	27 (0)	16 (6)	58 (6)

共同研究

同志社女子大学
前川京子教授
偽造医薬品の未知成分の同定・定量法
金沢大学
坪井宏仁准教授 SF 薬のサーベイ
吉田直子助教
SF 薬の検出法・同定法の開発・改善

科学研究費

- 1) 木村和子 (分担), 令和3~5年度 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「医薬品等のインターネット販売に対する監視手法の研究 (研究代表者: 吉田直子)」
- 2) 木村和子 (分担), 令和元~令和4年度, 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B)) 「最新科学技術を駆使した効率的低品質薬・偽造薬の駆逐に関する研究 (研究代表者: 吉田直子)」日本学術振興会
- 3) 木村和子 (代表), 令和2~令和4年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業, 「国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究」
- 4) 木村和子 (代表), 平成30~令和2年度 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業), 「個人輸入されるライフスタイルドラッグの実態に関する研究-主に美容関連薬及び脳機能調整薬について-」
- 5) 木村和子 (代表), 平成29~31年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業, 「国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究」
- 6) 木村和子 (分担), 平成29~31年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業, 「GMP, QMS 及び GCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究 (研究代表者: 櫻井信豪)」より「医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究」

その他

科学研究助成金

- 1) 木村和子 (共同研究者), 公益財団法人 平和中島財団, 2019年度 アジア地域重点学術研究, 「 Bangladeshにおける規格外及び偽造医薬品の流通状況の評価研究 (研究代表者: 吉田直子)」
- 2) 木村和子 (研究代表), 日本製薬工業協会, KU-UAP Project of Combating Substandard and Falsified Medicines in Bangladesh, 2018

第2章 各研究室・研究グループの概要と業績

社会貢献活動

- 1) 木村和子, 三菱倉庫株式会社, 社外取締役
- 2) 木村和子, タカラバイオ株式会社, 社外取締役
- 3) 木村和子, 社会福祉法人希清軒傳六会, 評議員
- 4) 木村和子, 厚生労働省, 地球規模保健課題推進研究
中間・事後企画評価委員会委員
- 5) 木村和子, 一般社団法人 日本国際保健医療学会,
西日本会地方会世話人, 名誉会員
- 6) 木村和子, 一般社団法人 医薬品セキュリティ研究
会, 代表理事
秋本義雄, 事務局長
- 7) 木村和子, 石川県保健環境センター研究評価委員会・
外部評価委員
- 8) 木村和子, 北陸先端科学技術大学院大学ライフサイ
エンス委員会 (ヒトを対象とした研究 倫理審査専
門部会 / 遺伝子組換え実験専門部会) 委員
- 9) 木村和子, 石川県食品安全安心対策懇話会委員
- 10) 秋本義雄, 厚生労働省顧問医師団医療技術参与

Ⅲ 保健学系

第1章 保健学系の現状と課題

1. 教育の実施体制

1) 基本的組織の編成

医薬保健学域保健学類は、その教育目標を「保健学における基礎的及び専門的な知識・技術を修得し、豊かな人間性と高い倫理観を備えた高度な医療人としての看護師・保健師・診療放射線技師・臨床検査技師・理学療法士・作業療法士を養成するとともに、保健学の発展を担う教育研究者を養成する。また、医療人としての社会的使命感を涵養し、現代社会及び将来の保健・医療・福祉における諸課題を探究し解決できるような、総合的で学際的な保健学の能力を身につけさせることを教育研究上の目的とする。」と規定している。この教育目標を達成するために、学士課程教育では看護学専攻、放射線技術科学専攻、検査技術科学専攻、理学療法学専攻及び作業療法学専攻の5専攻を置き、大学院教育では看護科学領域、医療科学領域及びリハビリテーション科学領域を設置している。組織としては、学士課程の教育組織を専攻とし、5人の専攻主任とそれぞれの専攻の教員で構成されており、大学院は3人の領域長とそれぞれの研究領域を主専任とする教員で構成されている。学士課程で5専攻を有する国立大学は4校しかなく、その特徴を活かす成果も期待されている。その一方で、教員数は定員削減の影響で2021年度（令和3年度）に雇用上限は85名となっている。なお保健学系は教授以外の職階において任期制を採用しており、再任審査委員会が設置されている。以上の現況において学長のもとに策定された一連のYAMAZAKIプランに基づき、金沢大学が世界の先端に位置する真の「グローバル大学」となるために保健学系においても種々の検討を行った。

保健学系の運営は、保健学系長（保健学類長併任）、3名の副系長、各領域及び各専攻の代表者に事務部の代表者を加えた保健学運営会議と、教授により構成される保健学系会議によって行われている。これに並行して保健学類会議代議員会と博士課程委員会が学務及び学生生活に関する審議を行っている。保健学系及び保健学類の運営においては、保健学危機管理委員会、保健学FD委員会、保健学教務委員会、保健学入試委員会、保健学学生生活委員会、保健学広報委員会及び保健学図書委員会が実務を担当している。

保健学類の学生支援には担任制を採用しており、各専攻別に1学年あたり2～4名の担任を専攻ごとに選出し、卒業するまできめ細かい学生指導、相談を実施している。また、学生と保健学類長との懇談会には教務委員長や学生生活委員長も参加し、学生の生の声を学類運営に反映させている。2010年（平成22年）より開始された保護者と教員の懇談会は、学園祭期間中の11月に継続して開催されて多くの保護者（直近2019年度204名）の参加があったが、2020年（令和2年）からの新型コロナウイルス感染拡大に伴ってハイフレックス化して規模を縮小せざるを得ない場合もあった。また、理学療法と作業療法の両分野に精通したダブルプロフェッショナル人材の育成と、次世代を担う質の高い理学療法及び作業療法の研究者・教育者を育成するため、理学療法学専攻及び作業療法学専攻の編入学制度を活用した「理学・作業療法ダブルプロフェッショナルプログラム」を策定した。そしてカリキュラムの改正など、本プログラム実施のために必要な手続きを2020年度（令和2年度）までに完了し、2021年度（令和3年度）入学者から、本プログラムに沿って理学療法学専攻・作業療法学専攻併願入試を実施した。

2) 教育内容・教育方法の改善 (FD を含む)

保健学FD委員会は、教務委員長、入試委員長、学生生活委員長、各専攻の教授1名、そして保健学支援課長で構成されている。このため、FDで取り上げられた事項は直接各委員会委員長により教育の改善に向けての検討ができるシステムとなっている。

(1) 学類・大学院における授業改善のためのアンケート調査

学類全講義に関し前期及び後期に学生の授業評価アンケート調査を実施し、保健学全体の集計は全教員に公表し、個別の評価は各教員がアカンサスポータル上で閲覧可能となっている。大学院前期・後期課程についても、教育・研究指導を改善するために、講義・演習及び研究指導に関するアンケート調査を年1回年度末に実施している。その結果や自由記載で得られた課題は関連委員会で検討するよう依頼している。

(2) 保健学FD研修会

全教職員を対象として年に2～3回程度開催しており、各教職員には1年に1回以上の出席を求めている。出席者は毎回数十名と多く、複数回参加する教員が多い(新型コロナウイルス感染拡大防止のためにWeb開催の場合もあった)。質疑も活発であり教職員の関心の高さが示されている。研修内容は、教育方法、ハラスメント防止、自死防止などである。

(3) 今後の課題

教育・研究を向上するために様々な取り組みがされているが、そのための組織と評価について課題がある。教員組織の構成単位である5専攻においては、それぞれが国家試験受験資格を取得し技術習得も必須であるため、教員の科目担当数及び実習指導時間が多い。教育・研究は表裏一体といいながらも研究に充てる時間は制限があることも否めない。今後、専門性の高さを活用しながらも、新たな視点における専攻融合的な教育あるいは研究等を具体的に構想し、実現していく必要がある。教育改善のための取り組みの一つである授業評価アンケートは、Webに依っているが、極めて低い回答率の対策が急務であるとともに、アンケート結果の活用法及び調査結果と改善結果の公表についても課題として残っている。教員評価に関しては、今後、保健学系の独自性を考慮した合理的かつ公正な教員評価が行われる必要がある。

(文責：宮地 利明)

2. 教育・研究の現状と課題

2-1. 学類（学科）教育の現状と課題

1) 入学者選抜試験

本学の入試制度改革に即して、後期日程は令和3（2021）年度入試では実施せず、推薦入試は令和3（2021）年度入試よりKUGS特別入試の学校推薦型選抜Ⅱとなった。また、前期日程では令和3（2021）年度入試より、理学・作業併願入試を実施している。

各専攻の受験倍率(前期日程)は、平成30(2018)年度2.1～3.6倍、平成31(2019)年度1.7～2.5倍、令和2(2020)年度1.4～3.4倍、令和3(2021)年度1.4～2.7倍であった。このように、平成30(2018)年度は全専攻において倍率が高かったが、平成31(2019)年度、令和2(2020)年度、および令和3(2021)年度は2倍を下回る専攻があった。後期日程(理学療法学および作業療法学は募集なし)は、平成30(2018)年度3.9～5.0倍、平成31(2019)年度1.8～3.6倍、令和2(2020)年度1.1～1.8倍であり、令和2(2020)年度の倍率が低い傾向にあった。推薦入試は平成30(2018)年度3.5～4.0倍、平成31(2019)年度1.8～4.8倍、令和2(2020)年度1.8～6.0倍であった。令和3(2021)年度開始のKUGS特別入試学校推薦型選抜Ⅱは、0.7～2.0倍であった。KUGS特別入試は事前に出願資格の取得が必要な入試であることから、高等学校等に入学後早期から当該特別入試に興味を持ち、出願資格の取得を目指す高校生等を増やすことが課題である。

	平成30年度		推薦 入試	平成31年度		推薦 入試	令和2年度		推薦 入試	令和3年度	
	一般入試			一般入試			一般入試			一般入試	
	前期	後期	前期	後期	前期	後期	前期	後期			
看護学	2.6	3.9	3.5	1.7	1.8	1.8	2.2	1.1	1.8	1.4	0.7
放射線技術科学	3.5	5.0	3.8	2.3	3.6	2.8	2.7	1.8	4.8	2.1	2.0
検査技術科学	2.9	5.0	3.8	2.1	2.7	3.2	1.9	1.3	2.7	2.7	0.8
理学療法学	2.1	-	3.5	2.5	-	4.8	3.4	-	6.0	2.5 *	1.0
作業療法学	3.6	-	4.0	2.1	-	3.0	1.4	-	2.4		志願者なし

-: 募集なし * : 理学・作業併願入試

編入生の受験倍率は、平成30(2018)年度0.2～3.0倍、平成31(2019)年度0.2～2.8倍、令和2(2020)年度0.2～2.6倍、令和3(2021)年度0.2～1.3倍であった(理学療法学は平成30(2018)年度、平成31(2019)年度、および令和3(2021)年度の志願者なし)。全国的に、医療系の短期大学や専門学校は四年制大学への移行が進んでおり、編入学制度の役割が終わってきていると考えられる。当学類においては、令和5(2023)年度入学者から募集人員を減ずることが決まっている。

2) 総合教育部からの移行の状況

平成30(2018)年度入試から導入された理系一括入試による入学者の保健学類への移行人数は、平成31(2019)年度が1名(検査技術科学1名)、令和2(2020)年度が4名(放射線技術科学1名、検査技術科学2名、理学療法学1名)、令和3(2021)年度が5名(看護学1名、放射線技術科学1名、検査技術科学2名、理学療法学1名)であった。移行学生は、2年次に、1年次開講の専門教育科目と2年次開講の専門教育科目を同時に履修することから、学修状況の注意深い見守りが必要である。

3) 転学類・転専攻の状況

転学類の状況は、平成 30（2018）年度に申請が 2 名あり、1 名（放射線技術科学から学校教育学類）が合格、平成 31（2019）年度は申請が 4 名あり、3 名（看護学から学校教育学類に 1 名、看護学から地域創造学類に 2 名）が合格、令和 2（2020）年度は申請のみ 1 名であった（合格者なし）。転専攻の状況は、平成 31（2019）年度に 1 名の申請があった（合格者なし）。このように、本制度を利用する学生が若干名存在しており、本制度は進路変更の余地を残す仕組みとして有効に機能していると考えられる。

4) 休学者・留年生の状況

各年度 4 月 1 日時点の休学者は、平成 30（2018）年度は 3 名（看護学 1 名、作業療法学 2 名）、平成 31（2019）年度は 5 名（看護学・放射線技術科学・検査技術科学各 1 名、理学療法学 2 名）、令和 2（2020）年度は 8 名（放射線技術科学 1 名、看護学・理学療法学各 2 名、検査技術科学 3 名）、令和 3（2021）年度は 9 名（理学療法学 1 名、看護学・作業療法学各 2 名、検査技術科学 4 名）で、在学生の約 0.4～1.1% だった。

各年度 4 月 1 日時点の留年生は、平成 30（2018）年度は 7 名（作業療法学 1 名、放射線技術科学・検査技術科学・理学療法学各 2 名）、平成 31（2019）年度は 2 名（検査技術科学・作業療法学各 1 名）、令和 2（2020）年度は 9 名（検査技術科学 2 名、理学療法学 3 名、看護学 4 名）、令和 3（2021）年度は 11 名（理学療法学・作業療法学各 1 名、放射線技術科学 2 名、看護学 3 名、検査技術科学 4 名）で、在学生の約 0.2～1.3% だった。

休学者、留年生ともに、在学生に占める割合は平成 30（2018）年度・平成 31（2019）年度に比べて令和 2（2020）年度・令和 3（2021）年度は上昇していた。学生個々の状況に配慮した支援の重要性が、従来にも増して高まっていることが示唆される。

5) 教員数と学生数

教員の雇用上限数は、平成 30（2018）年・平成 31（2019）年・令和 2（2020）年は 86、令和 3（2021）年は 85 と 1 名減っている。実際には、教員に毎年欠員があることから、5 月 1 日時点で、平成 30（2018）年度は学生数 840 人で教員 1 人当たり 10.4 人、平成 31（2019）年度は学生数 831 人で教員 1 人当たり 10.0 人、令和 2（2020）年度は学生数 829 人で教員 1 人当たり 10.0 人、令和 3（2021）年度は学生数 822 人で教員 1 人当たり 10.0 人の学生を担当した。

6) 国家試験合格率

国家試験合格率は、学士教育の評価を図る指標としてよく用いられる。その一面性には十分留意しなければならないが、国家試験合格率は比較可能な数値指標であり、医療専門職を輩出する保健学類（学科）における学士課程修了の一つのアウトカムであろう。

表に示したとおり、平成 30（2018）年度から令和 3（2021）年度の各試験では、第 54 回理学療法士国家試験を除き、すべての専攻で合格率は全国平均を上回った。今後も、各専攻で 100% の合格をめざし、独自の対応・検討を継続する必要がある。

第 1 章 保健学系の現状と課題

平成 30 年度	保健師	助産師	看護師	診療放射線技師	臨床検査技師	理学療法士	作業療法士
	(第 105 回)	(第 102 回)	(第 108 回)	(第 71 回)	(第 65 回)	(第 54 回)	(第 54 回)
卒業者数 (内編入者数)	88 (10)	9	88 (10)	47 (5)	41 (1)	22	19
受験者数	46	9	78	42	39	22	19
合格者数	46	9	77	40	34	18	14
合格率 (%)	100	100	98.7	95.2	87.2	81.8	73.7
全国平均合格率 (%)	81.8	99.6	89.3	79.2	75.2	85.8	71.3

平成 31 年度	保健師	助産師	看護師	診療放射線技師	臨床検査技師	理学療法士	作業療法士
	(第 106 回)	(第 103 回)	(第 109 回)	(第 72 回)	(第 66 回)	(第 55 回)	(第 55 回)
卒業者数 (内編入者数)	84 (10)	10	84 (10)	43 (5)	40 (2)	18	21 (1)
受験者数	50	10	74	37	38	18	20
合格者数	49	10	72	36	35	17	19
合格率 (%)	98.0	100	97.3	97.3	92.1	94.4	95.0
全国平均合格率 (%)	91.5	99.4	89.2	82.3	71.5	86.4	87.3

令和 2 年度	保健師	助産師	看護師	診療放射線技師	臨床検査技師	理学療法士	作業療法士
	(第 107 回)	(第 104 回)	(第 110 回)	(第 73 回)	(第 67 回)	(第 56 回)	(第 56 回)
卒業者数 (内編入者数)	88 (8)	5	88 (8)	39 (2)	41 (2)	21	19 (1)
受験者数	50	5	80	37	39	21	18
合格者数	50	5	80	32	39	20	17
合格率 (%)	100	100	100	86.5	100	95.2	94.4
全国平均合格率 (%)	94.3	99.6	90.4	73.7	80.2	79.0	81.3

令和 3 年度	保健師	助産師	看護師	診療放射線技師	臨床検査技師	理学療法士	作業療法士
	(第 108 回)	(第 105 回)	(第 111 回)	(第 74 回)	(第 68 回)	(第 57 回)	(第 57 回)
卒業者数 (内編入者数)	90 (8)	6	90 (8)	42 (2)	40 (2)	18	19 (1)
受験者数	50	6	82	40	37	18	18
合格者数	50	6	81	39	37	17	18
合格率 (%)	100	100	98.8	97.5	100	94.4	100
全国平均合格率 (%)	89.3	99.4	91.3	86.1	75.4	79.6	80.5

合格率は新卒者の実績

7) 国際交流

看護学専攻では、平成 26 (2014) 年度より開始した台北医科大学との短期交換留学 (2 週間) を継続して行っている。平成 30 (2018) 年度は、7 月に台北医科大学の学生 2 名が滞在し、3 月に本学の 3 年生 2 名が台北医科大学に滞在した。平成 31 (2019) 年度も、7 月に台北医科大学の学生 2 名が滞在したが、2020 年 2 月より新型コロナウイルスの世界的な感染拡大に対する出入国制限措置が執られるようになり、以後、令和 3 (2021) 年度に至るまで、オンラインでの交換留学は中止

となった。この間、代替となる台北医科大学主催のオンラインプログラムが新たに開始された。令和2(2020)年度は2名、令和3(2021)年度は3名の学生が参加し、同じ職業を目指す学生同士の交流を通じて国際的な視野を広げることにつながった。

2-2. 大学院教育の現状と課題

1) 募集人員と入学者数の現状

平成30(2018)年度の博士前期課程の受験倍率は0.84倍(59名受験,合格55名)であったため、2次募集(3名受験,2名合格)を行い、合格者総計は57名,入学者数52名(募集人員70名)であった。博士後期課程の受験倍率は1.28倍(32名受験,合格28名)であり、入学者数28名であった。さらに、秋季入学者が6名いた。

平成31(2019)年度の博士前期課程の受験倍率は0.89倍(62名受験,合格53名)であったため、2次募集(12名受験,10名合格)を行い、合格者総計は63名,入学者数58名(募集人員70名)であった。博士後期課程の受験倍率は1.2倍(30名受験,合格29名)であり、入学者数27名であった。さらに、秋季入学者が6名いた。

令和2(2020)年度の博士前期課程の受験倍率は0.94倍(66名受験,合格66名)であったため、2次募集(6名受験,6名合格)を行い、合格者総計は72名,入学者数67名(募集人員70名)であった。博士後期課程の受験倍率は0.72倍(18名受験,合格18名)であり、入学者数17名であった。さらに、秋季入学者が3名いた。

令和3(2021)年度の博士前期課程の受験倍率は0.87倍(61名受験,合格54名)であったため、2次募集(4名受験,4名合格)を行い、合格者総計は58名,入学者数50名(募集人員70名)であった。博士後期課程の受験倍率は0.68倍(17名受験,合格16名)であり、入学者数15名であった。さらに、秋季入学者が10名いた。

平成20年度から開始された秋季入学の制度を活用しているものが、引き続いて一定数いる。しかしながら、特に博士前期課程入学者の定員割れが生じる危険性が依然として持続している。学類生および他大学卒業見込み者への進学説明会の充実、ホームページやSNSを活用した広報活動、臨地実習施設、特に附属病院や近隣の医療施設への積極的な広報などにさらに力を入れる必要がある。

2) 長期履修制度の利用者

博士前期課程は平成30(2018)年度22名,平成31(2019)年度22名,令和2(2020)年度23名,令和3(2021)年度20名が利用している。博士後期課程は平成30(2018)年度55名,平成31(2019)年度56名,令和2(2020)年度51名,令和3(2021)年度55名が利用している。いずれの課程も社会人が多いことを反映して、一定数の大学院生が利用している。

3) 休学者・留年生の状況

各年度5月1日時点の休学者は、博士前期課程では、平成30(2018)年度は2名(リハビリテーション科学2名)で、在籍者119名に占める割合は1.7%であった。平成31(2019)年度は3名(医療科学1名,リハビリテーション科学2名)で、在籍者122名に占める割合は2.5%であった。令和2(2020)年度は5名(看護科学1名,医療科学1名,リハビリテーション科学3名)で、在籍者138名に占める割合は3.6%であった。令和3(2021)年度は4名(看護科学1名,リハビリテーション科学3名)で、在籍者129名に占める割合は3.1%であった。同じく各年度5月1日時点の休学者は、博士後期課程では、平成30(2018)年度は25名(看護科学11名,医療科学13名,リハビ

第1章 保健学系の現状と課題

リテーション科学1名)で、在籍者143名に占める割合は17.5%であった。平成31(2019)年度は19名(看護科学8名,医療科学10名,リハビリテーション科学1名)で、在籍者139名に占める割合は13.7%であった。令和2(2020)年度は23名(看護科学13名,医療科学9名,リハビリテーション科学1名)で、在籍者132名に占める割合は17.4%であった。令和3(2021)年度は14名(看護科学8名,医療科学6名)で、在籍者122名に占める割合は11.5%であった。博士後期課程での休学者の割合が高いことは、個々の事由を検討すべきではあるが、今後の研究指導の改善・強化が求められていることも示している。

各年度5月1日時点の留年生(長期履修者を除く)は、博士前期課程では、平成30(2018)年度は2名(医療科学1名,リハビリテーション科学1名)で、在籍者に占める割合は1.7%であった。平成31(2019)年度は3名(看護科学2名,医療科学1名)で、在籍者に占める割合は2.5%であった。令和2(2020)年度は4名(看護科学1名,医療科学1名,リハビリテーション科学2名)で、在籍者に占める割合は2.9%であった。令和3(2021)年度は6名(看護科学2名,医療科学1名,リハビリテーション科学3名)で、在籍者に占める割合は4.7%であった。同じく各年度5月1日時点の留年生(長期履修者を除く)は、博士後期課程では、平成30(2018)年度は35名(看護科学11名,医療科学21名,リハビリテーション科学3名)で、在籍者に占める割合は24.5%であった。平成31(2019)年度は32名(看護科学13名,医療科学16名,リハビリテーション科学3名)で、在籍者に占める割合は23.0%であった。令和2(2020)年度は27名(看護科学14名,医療科学11名,リハビリテーション科学2名)で、在籍者に占める割合は20.5%であった。令和3(2021)年度は24名(看護科学8名,医療科学14名,リハビリテーション科学2名)で、在籍者に占める割合は19.7%であった。当大学院課程は、社会人院生が増加傾向で、特に博士後期課程は県外の遠方から通学している大学院生も多い。個々の事由(研究と業務の両立の困難さ)に依存する面もあるが、社会人院生、特に博士後期課程の院生に対する遠隔での学修支援を含め、引き続き研究指導を強化・継続していく必要がある。

4) 教員数と学生数

博士前期課程では、平成30(2018)年度は指導教員49名、在籍者119名であり、教員1人当たり2.4人を指導していることになる。同様に、平成31(2019)年度は指導教員51名、在籍者122名であり、教員1人当たり2.4人を指導、令和2(2020)年度は指導教員51名、在籍者138名であり、教員1人当たり2.7人を指導、令和3(2021)年度は指導教員51名、在籍者129名であり、教員1人当たり2.5人を指導していることになる。

博士後期課程では、平成30(2018)年度は指導教員32名、在籍者143名であり、教員1人当たり4.5人を指導していることになる。同様に、平成31(2019)年度は指導教員30名、在籍者139名であり、教員1人当たり4.6人を指導、令和2(2020)年度は指導教員32名、在籍者132名であり、教員1人当たり4.1人を指導、令和3(2021)年度は指導教員32名、在籍者122名であり、教員1人当たり3.8人を指導していることになる。

以上のように、博士前期課程と博士後期課程を合わせると大学院生約7人を1人の教員が指導しており、更に学類学生の卒業研究で4名から10名加算される状況である。このように教員の教育と研究指導環境の厳しさが継続している状況にある。

5) 外国人留学生受入状況

平成30(2018)年度、平成31(2019)年度、令和2(2020)年度、令和3(2021)年度の留学生

受け入れ状況を表に示した。看護科学領域および医療科学領域において、インドネシア、中国、ベトナム、タイから留学生を受け入れた。教員は担当している学生数が多く教育と研究指導環境が厳しいことより、大学院への外国人留学生受入を拡大していくためには、今後、外国人留学生を受け入れる指導教員への支援体制を検討していく必要がある。

外国人留学生受入状況

1. 領域別

領域	平成 30 年度			平成 31 年度			令和 2 年度			令和 3 年度		
	前期課程	後期課程	研究生・その他	前期課程	後期課程	研究生・その他	前期課程	後期課程	研究生・その他	前期課程	後期課程	研究生・その他
看護科学	0	0	1	2	3	0	1	0	2	0	2	0
医療科学	0	0	0	0	2	1	1	0	2	0	1	3
リハビリテーション科学	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	0	0	1	2	5	1	2	0	4	0	3	3

2. 国・地域別

国・地域	平成 30 年度			平成 31 年度			令和 2 年度			令和 3 年度		
	前期課程	後期課程	研究生・その他	前期課程	後期課程	研究生・その他	前期課程	後期課程	研究生・その他	前期課程	後期課程	研究生・その他
インドネシア	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	2	0
中国	0	0	1	1	0	1	2	0	3	0	1	2
ベトナム	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
タイ	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
計	0	0	1	2	5	1	2	0	4	0	3	2

6) 修了者数の現状

博士前期課程の修了者数は、平成 30 (2018) 年度 53 名、平成 31 (2019) 年度 50 名、令和 2 (2020) 年度 55 名、令和 3 (2021) 年度 63 名であり、修了者が定員 70 名を下回っている。博士後期課程の修了者数は、平成 30 (2018) 年度 23 名、平成 31 (2019) 年度 22 名、令和 2 (2020) 年度 25 名、令和 3 (2021) 年度 31 名であった。当大学院課程には社会人が多く、長期履修制度を希望する大学院生が多い実情はあるが、休学者と留年生も多いことから、今後さらに研究指導ができるように教育研究体制を強化していく必要がある。

7) 国家試験合格率

前掲のように、平成 30 (2018) 年度から令和 3 (2021) 年度の助産師国家試験合格率は、いずれの年度も 100% であった。今後も、博士前期課程の修了と国家試験の合格を両立できるよう、研究指導と学修支援を継続する。

(文責：毎田 佳子)

2-3. 研究の現状と課題

1) 科学研究費から見た研究の現状と課題

① 2018年度（平成30年度）の実績

保健学系の新規の申請・内定状況は、採択率44.2%（採択件数23/申請件数52）であり、全学の平均28.9%を上回った。新規+継続の申請・内定状況は採択率69.3%（採択件数61/申請件数88）で、全学平均53.5%を上回った。一方、一人当たりの採択額は、保健学系は約142万円と全学の平均194万円を下回った。

② 2019年度（令和1年度）の実績

保健学系の新規の申請・内定状況は、採択率44.9%（採択件数22/申請件数49）であり、全学の平均30.8%を上回った。新規+継続の申請・内定状況は採択率71.6%（採択件数68/申請件数95）で、全学平均55.5%を上回った。一方、一人当たりの採択額は、保健学系は約129万円と全学の平均176万円を下回った。

③ 2020年度（令和2年度）の実績

保健学系の新規の申請・内定状況は、採択率50.0%（採択件数23/申請件数46）であり、全学の平均32.6%を上回った。新規+継続の申請・内定状況は採択率76.0%（採択件数73/申請件数96）で、全学平均57.3%を上回った。一方、一人当たりの採択額は、保健学系は約146万円と全学の平均173万円を下回った。

④ 2021年度（令和3年度）

保健学系の新規の申請・内定状況は、採択率39.6%（採択件数21/申請件数53）であり、全学の平均30.4%を上回った。新規+継続の申請・内定状況は採択率68.3%（採択件数69/申請件数101）で、全学平均58.1%を上回った。一方、一人当たりの採択額は、保健学系は約167万円と全学の平均181万円を下回った。

このように、保健学系の採択率は全学平均を上回っているが、一人当たりの採択額はやや低い点が課題であり、より規模の大きい種目への応募に努力している。

2) 共同研究の現状と課題

共同研究の実績は、2018年度（平成30年度）は20件、2019年度（令和1年度）は13件、2020年度（令和2年度）は15件、2021年度（令和3年度）は13件であり、研究の成果が実績を上げつつある。

3) 研究活性化推進経費の現状と課題

2019年度（令和1年度）戦略的研究推進プログラム（若手研究者海外派遣支援）に、田中利恵准教授が採択された。2021年度（令和3年度）国際共同研究スプラウティング支援事業に、松原孝祐教授が採択された。

ミッションの再定義に適合した5専攻横断型の体制に加え、今後は医学・薬学・理工学系の異分野と融合した、新しい保健学研究を積極的に推進する必要がある。

（文責：山崎 俊明）

3. 教育内容と教育方法

2008年（平成20年）4月に、学問領域の壁を越えた幅広い知識と能力を有する人材の養成を図るため、これまでの学部学科制を発展的に改組し、学問領域を学域としてゆるやかに包括する柔軟な教育組織として3学域16学類の教育体制となった。この改組により、現代の人間と社会が直面する諸問題を解決するための様々な学問領域を広く深く学ぶことができる仕組みとなっている。

医薬保健学域においては、高齢化や疾病構造の変化を背景に、日常生活の質（Quality of Life : QOL）を重視した患者本位の全人的医療の提供のため、関連する医学、保健学及び薬学の分野が相互に協力して、統合的な医療教育を行い、「人間性を重視し、総合的な能力を有する高度医療人及び研究者の養成」を目的としている。学問分野を体系化した医薬保健学域の3学類においては、学域全体の人材養成目的を踏まえ、それぞれ教育目的を掲げているが、保健学類では、医療人としての社会的使命感を涵養し、現代社会及び将来の保健・医療・福祉における諸課題を探求し解決できるような、総合的で学際的な保健学の能力を身につけさせる。保健学における基礎的及び専門的な知識・技術を修得し、豊かな人間性と高い倫理観を備えた高度な医療人としての看護師・保健師・診療放射線技師・臨床検査技師・理学療法士・作業療法士を養成するとともに、保健学の発展を担う教育研究者を養成する。なお、助産師に関しては、2011年度（平成23年度）の学類入学生から、助産師国家試験受験資格に必要な科目は保健学類看護学専攻から保健学大学院博士前期課程へと移行されており、現在はその養成は大学院で行っている。

1) 教育課程の編成

教育課程の編成においては、学生が自らの興味・関心の焦点を段階的に絞り込んでゆき、学習を深化・向上させるための教育課程を編成している。その特徴のいくつかを以下に示す。

(1) くさび形カリキュラム

共通教育科目と専門教育科目を初年次から履修し、学年が進むにつれて、専門教育科目の割合が増えるくさび形カリキュラムを設定しており、初年次から専門基礎科目を履修することで、専門分野の学習意欲を涵養している。

(2) 共通教育科目

共通教育科目では、導入科目の「大学・社会生活論」、「地域概論」、「データサイエンス基礎」が必修化されている。「地域概論」では、全専攻共通項目にAED（自動体外式除細動器）の取扱講習および病院見学を組み込んでいる。

(3) 専門教育科目

学域GS科目として「アカデミックスキル」と「プレゼン・ディベート論」は、新入生に大学で学ぶ上で欠かすことのできない主体的・自主的学習への動機付けを行い、学生と教員及び学生相互のディスカッションを通して、大学生としての自己表現能力、学習デザイン能力や論理的な思考方法を育成するのがねらいで、各専攻の1年生のクラス担任が担当している。

さらに、学生が将来、医療の場でチームとして協力できるための共通の学習基盤を形成することを目指し、「医薬保健学基礎Ⅰ」の講義は、各学類で共通性の高い科目を学類内外の教員から学ぶ科目であり、専門職としての位置づけや関連性を理解するため、各医療職の職域、業務内容、及びチーム医療の中における位置付け等を学ぶ。「医薬保健学基礎Ⅱ」では、医薬保健学域の全

第1章 保健学系の現状と課題

学生を対象とする合同講義を4回設けている。あわせて、これらの合同講義のアンケート調査も実施し、その繋がりについて分析を進めている。

学域GS言語科目は3年次に必須2単位として外国語で専門課程において専門科目の知識を題材にして学び、さらに英語外部試験の受験を義務付けることで学類全体での外国語学教育の継続性が図られている。

(4) 副専攻制度と特設プログラム

2008年度(平成20年度)入学生から、全学で導入されている制度である。さらに、総合教育部では全学域学生を対象とした文理融合教育を実践する先導STEAM人材育成プログラムが設置されている。

(5) 医療現場体験(アーリー・エクスポージャー)

1年次の「地域概論」の中で市内5か所の病院への医療現場体験を実施し、診療業務の現場を実体験することにより、修学課題の理解を助ける取組みを行っている。コロナ禍においてはオンライン講義を行った。

(6) 合同講義

保健学類では、複数の学年を対象とした合同講義も行っている。例えば、理学療法学専攻および作業療法学専攻において、治療を実施する前に症例の持つ障害像を把握するための評価を行っている状況を踏まえ、「理学療法学セミナーIとII」および「作業療法臨床セミナーIとII」で、模擬症例に対して評価を実施し、その内容を検討する3、4年生合同の授業を行っている。

(7) カリキュラム

保健学類における教育課程は専攻別に定めており、各授業では各専攻の科目の特性(講義、演習、実験、臨地(床)実習)を踏まえて参加人数及び講義室を選定している。講義においては、学生の課題解決能力を育成できるように主体的な事前学習を課し、実際の講義では教員と学生の双方向的な授業を行うなど工夫している。演習は、科目の到達レベルと内容に応じて臨床との技術習得が可能ないように実習施設と連携した教育方法を取り入れている。学内演習を臨床(臨地)実習の時間割の前後に置き、まず実習前の学内演習において講義で履修した知識の準備評価を行い、単位認定がされたことを前提に実習へ入るとともに、実習後の学内演習により実習体験を確実に修得できるシステムを導入している。2021年度(令和3年度)の臨地実習は、本学附属病院の他に看護学専攻117か所、診療放射線技術科学専攻3か所、検査技術科学専攻4か所、理学療法学専攻49か所、作業療法学専攻60か所および助産学15か所の機関で行われている。

2) 学生や社会からの要請への対応

学生や社会からの要請に対応して、教育内容について様々な特色ある取組みを行っている。その特徴のいくつかを以下に示す。

(1) 編入学制度

各専攻別の専門知識を持つ短期大学や専修学校の卒業生を対象に3年次への編入学を実施してきた。理学療法・作業療法学専攻の編入学は今後も継続する。編入時に前身校のシラバスの再確認と本学共通教育の所定単位の照合を行い、履修不足と判断された場合には、共通教育科目を受講するように指導している。金沢大学を含む金沢近郊の大学を中心にして様々な講義科目が開講されているシティカレッジでの受講も可能である。

(2) 転学類・転専攻

保健学類では、学生のニーズに対応できるように、2年次前期において転学類・転専攻の受入れを行っている。2018年度（平成30年度）は、転学類2名の申請があり、1名が合格した（放射線技術専攻から学校教育学類へ転学類に合格したが、2019年3月に退学した）。2019年度（令和元年度）は、転学類4名の申請があり3名が合格した（看護学専攻から学校教育学類へ1名が転学類し、2名が地域創造学類へ転学類した）。2020年度（令和2年度）は1名が転学類を申請したが、不合格であった。2019年度（令和元年度）に1名が転専攻を申請したが、不合格であった。

(3) 高等学校での広報活動

保健学類では、在学生に母校の高等学校を訪問させるキャンペーンを実施し、学類の広報を行うとともに、高等学校から得られた情報を学類での教育内容に反映させるよう努めている。2018～2019年度（平成30～令和元年度）の母校訪問キャンペーンの実績（広報大使学生数）は、合計60名で、2018年度（平成30年度）は訪問校数11校（12名）、2019年度（令和元年度）は訪問校数17校（20名）であった。2020～2021年度（令和2～3年度は新型コロナ感染拡大のため中止した。また、旧学部制時に行った保健学科の母校訪問キャンペーンに参加した学生等から、「医療に関する保健学以外の分野についても把握しておきたい」との意見があり、この意見を考慮して、学域学類制への改組の際、「医薬保健学基礎Ⅰ・Ⅱ」の講義を新設した経緯がある。

3) 授業形態の組合せと学習指導法の工夫

(1) 授業形態の組合せ

「指定規則」の範囲内で共通教育科目と専門教育科目との有機的な繋がりを考慮しながら、学類教育の実質化に努めている。科目配置は、共通教育科目32～38単位以上を修得することを義務付け、自由履修枠（共通教育科目又は専門教育科目から自由に選択できる）として2単位以上を設けている。また、指定規則の「基礎分野」に相当する科目の一部が含まれている専門基礎科目は5～17単位で、うち「医薬保健学基礎」、「生体の機能」と「生体の構造」は1～2年次に配置されている。専門科目としては69～88単位以上を修得する。

以上より、保健学類各専攻の卒業要件は、2018年度（平成30年度）から2021年度（令和3年度）入学生においては128～135単位以上となっている。

保健学類の専門科目の授業形態は、講義（185科目）、セミナー（5科目）、演習（40科目）および実験・実習（71科目）に分類される。

(2) 学習指導法の工夫

保健学類において、効果的に知識、技能を習得させるため、工夫した学習指導を行っている。臨床（臨地）実習では、保健学類全体として1年次から病院見学を行い、医療人になるための学習への動機と意欲を高めている。例えば、看護学専攻においては、2年次は医療の場と機能、フィジカルアセスメント等を学ぶため基礎看護実習として病院実習および地域での基礎実習を体験する。3年次は慢性・終末期看護、急性・周手術期看護、高齢者・リハビリテーション看護、精神看護、母性看護及び小児看護領域における看護技術の習得のため、各領域で入院中の患者1人を実際に受け持って看護過程を展開する。4年次は石川県内全域の保健所と市町村での行政看護、及び訪問看護ステーション・居宅介護支援センター・デイケアでの在宅看護について学ぶため、2週間の臨地実習を体験する。さらに卒業後、臨床現場にスムーズに適応できるようにするため、総合

実習として個々の学生の希望に応じて病院・小学校・事業所などで1週間の臨地実習を体験する。また、看護学専攻の3年次および4年次では、一連の臨床看護科目の講義と演習を4、5月に集中的に実施し、その理解度の評価をした上で、臨床実習に臨むなど、講義、演習、実習の一貫した授業体制を導入している。臨床（臨地）実習の充実について学類全体として統括することは困難であるが、各専攻における臨地実習委員会（看護学専攻）、及び臨床実習指導者会議（理学療法学専攻、作業療法学専攻）のより一層の機能の充実、および臨地実習中の学生に対する必要に応じた個別指導の充実を図ることが重要である。

卒業研究では、看護師・診療放射線技師・臨床検査技師・理学療法士・作業療法士として必要な知識と技能を身につけ、更に問題を発掘して解決する能力を養うために3年次から4年次にわたり卒業研究を行っている。さらに、大学院進学を考えている学生に関しては、後に研究者を志向するモチベーションを養成する。

その他の学習指導法の工夫としては、すべての授業について「授業の目標」、「授業の概要」、「評価の方法」及び「オフィスアワー」等を記載したWeb版シラバスを作成し、学生及び教職員がこれを活用している。また、入学時からすべての学生に対してアドバイス教員を配置し、勉学内容、修学態度、学生生活など幅広い問題についての相談に対応している。

以上、授業形態の組合せと学習指導法の工夫については、大人数での講義と少人数での講義・演習・実習をバランスよく組み合わせ、効果的な授業を実施するとともに、臨床（臨地）実習等、工夫した学習指導を行っている。

4) 主体的な学習の促進

主体的な学習を促すため、以下の取組みを行っている。

(1) アカサスポータル

学生のノート型パソコン必携化に伴い、双方向・多機能・多目的型のポータルサイトである「アカサスポータル」を整備しており、このポータルサイトを活用し、e-learningテキスト・授業資料の閲覧・配信、課題提出、ポートフォリオの確認など、学生の主体的な学習を支援している。その他にも学生自習室等への共用パソコンの配置等、自主的学習環境を整備している。

(2) 図書館の開館時間の延長

自主的な学習を支援するため、2009年（平成21年）に図書館の夜間の利用時間が延長され、現在は分館を含むすべての図書館は22時まで開館している。

(3) 学習環境整備

各学類のキャンパス内の無線LAN端末を用い、学生のインターネットを利用した自主的学習が可能である。少人数グループでの学習に適した多目的室をそれぞれのフロアに整備した。また、図書館の教材及び個人のパソコンで利用できるビデオ教材を充実させている。さらに、保健学類では自習専用室を設置している。

(4) 医学展

毎年11月に大学祭の一環として宝町・鶴間キャンパスにおいて医薬保健学域の学生が日頃の学習内容や研究結果を市民に公開して啓蒙する「医学展」があり、学域としても予算面や企画面で協力している。「医学展」の準備、開催を通じて学域の学生同士、学生と教職員、学生と市民の間の交流も促進される。

(5) その他

主体的な学習を促すために、1年次前期に本学附属病院や他施設の医療現場の見学を行い、学生の学習への動機を高める目的で、早期医療現場体験（アーリーエクスポージャー）を導入している。さらに、優秀な学生への表彰制度を設け、勉学を奨励している。2018～2021年度（平成30～令和3年度）の実績は、学長賞が3名（2018年度（平成30年度）1名、2021年度（令和3年度）1名）、学長奨励賞122名（2018年度（平成30年度）32名、2019年度（令和元年度）28名、2020年度（令和2年度）と2021年度（令和3年度）は各31名）であった。

奨学金返還免除者の数は以下のとおりである。2018年度（平成30年度）は博士前期課程2名（半額免除2名）、2019年度（令和元年度）は博士前期課程1名（半額免除1名）、2020年度（令和2年度）は博士前期課程3名（全額免除1名、半額免除2名）、2021年度（令和3年度）は博士前期課程3名（半額免除3名）、博士後期課程2名（全額免除1名、半額免除1名）であった。

（文責：稲津 明広）

4. 学業の成果

1) 学生が身に付けた学力や資質・能力

評価：学生が身につけた学力や資質・能力の評価は、成績の5段階評価（S, A, B, C, 不可）で行っている。成績評価は教育目標の元になされている。教育目標は、各授業科目のシラバスに、授業の主題、授業目標、学生の学修目標、授業の概要、評価方法、及び評価の割合として明示され、学生に周知させている。

GPA制度（資料1）：成績評価はGPA制度に反映されていて、学生の奨学金対象者の選定基準等に活用されている。担任教員はGPA制度を、成績評価が低くケアの必要な学生の目安として利用している。GPA値は、S, A, B, C, 不可、をそれぞれ、4点、3点、2点、1点、0点とし、各点数に各習得単位数を掛け、総単位数で除した値である。GPA値は成績評価の平均値を数値化したものである。GPAが2以上の学生が87.4%（前回95.0%）を占めている。前回と比べると、GPAが3以上の学生の割合はほぼ同程度であったが、2-2.99の割合は7%減少した。また、2未満の学生の割合は2倍強増加した。この背景には、平成30年度に打ち出された「厳格・公正な成績評価の基本方針」の効果があるのかもしれない。しかしながら、GPAの低い少数の学生には、より一層の注意を払い指導していく必要がある。

資料1：令和3年度の1～3年の成績GPA分布

GPA 値	割合 (%) (人数)
3 以上	29.7 (180/607)
2-2.99	57.7 (350/607)
1-1.99	11.9 (72/607)
0-0.99	0.8 (5/607)

留年者（資料2）：各年度において留年する学生が少数見られる。進路変更を考えている学生も含まれてはいるが、学業不振の学生の背景には生活面での問題がある場合が多く、科目担当教員の

第1章 保健学系の現状と課題

みならず、クラス担任の教員も一緒になって、学生に対処していく必要がある。

前は2015年（平成27年）、2016年度（平成28年）、2017年度（平成29年）がそれぞれ1人、3人、4人であった。今回は2018年（平成30年）が7人、2019年（平成31年）が2人、2020年（令和2年）が9人、2021年（令和3年）が11人と、年度当たり2倍以上に増加していた。

資料2：留年者数（人）

	平成30年4月	平成31年4月	令和2年4月	令和3年4月
看護	0	0	4	3
放射	2	0	0	2
検査	2	1	2	4
理学	2	0	3	1
作業	1	1	0	1
合計	7	2	9	11

4月時点で5年間以上在学している人数を示す。

転学類・転専攻者（資料3）：年度によって1人から数人の転学類者が認められ、2018年度（平成30年）は放射1人、2019年度（平成31年度）は看護3人であった。今回の調査期間では転専攻者は認められなかった。他学類に入学し、その後自分の進みたい道と異なることが明確になった場合、また保健学類に入学したものの、講義が進む中で、他学類や保健学類内の他専攻への進路変更希望が湧く場合がある。この転学類、転専攻の制度は、入学後でも学生が進みたい道に進路変更できる貴重な制度として評価できる。

退学者（資料3）：今回の調査期間では前回調査期間の単年度あたりの退学者数が、0.33人/年から7人/年と大幅に増加している。理由は、学業不振、進路変更、一身上の都合などさまざまであるが、2021年度（令和3年）の退学者が特に多い要因には、コロナ禍による家庭等の経済状況の悪化があるのかもしれない。

資料3：転学類・転専攻・退学者数

	平成30年度（人）	平成31年度（人）	令和2年度（人）	令和3年度（人）
転学類者数	1	3	0	0
転専攻者数	0	0	0	0
退学者数	5	8	5	10

2) 教員の講義に対する学生の評価（資料4）

学生には、前期と後期の2回、授業に関する授業評価アンケートを実行し、教員の評価を行っている。アカンサスポータルからアンケートに答えてもらうようにしているがアンケートの回答率は2割程度と低いため回収方法の改善が必要である。この回収率では確固たることはいえないが、前回2017年度（平成29年度）と比較し今回の評価点数は、一部下がった項目も認められたが、これ以外の項目において0.1～0.5点の上昇が認められた。

資料 4：授業評価アンケートの一部

	令和3年度前期	令和3年度後期
教員の説明	4.3	4.3
教材使用	4.3	4.2
教員の声	3.8	4.5
教員の姿勢	4.4	4.3
コミュニケーション	4.0	4.0
授業の全体評価	4.2	4.2
理解度	4.1	4.1

各項目の平均点（満点5点）を示す。

（文責：浅井 仁）

5. 進路（就職・進学）状況および支援の現状と課題

5-1. 進路状況および支援の現状

保健学類の学生は卒業要件を満たした後、看護学専攻では看護師と保健師、放射線技術科学専攻は診療放射線技師、検査技術科学専攻は臨床検査技師、理学療法学専攻は理学療法士、作業療法学専攻は作業療法士の国家試験受験資格を得る。看護学専攻における保健師教育は2014年度（平成26年度）より選択制を導入したため、2017年度（平成29年度）より、保健師国家試験受験資格を取得できるのは全員ではなく50名までとなった。各専攻の卒業生のほぼ全員が各専門領域の国家試験を受験し、免許取得後は国家資格を活かした専門職者として就職、または専門領域に関する大学院等に進学している。なお、助産師に関しては、2013年度（平成25年度）から当該教育を学類から大学院博士前期課程に移行し、助産学分野において助産師国家試験受験資格を得て免許を取得し、より高度な専門的実践力と研究的課題解決能力を有する人材を輩出している。

近年、超高齢化社会に対して、疾病治療と疾病予防を目的に新たな“健康”のあり方に基づき、高度医療から地域包括ケアに幅広く貢献できる人材育成が求められている。医療技術者には最先端の専門的知識及び技術が一層必要になっており、各職域において、卒業後のキャリアパス充実を目的とした研修や資格取得も多様化している。今後益々こうした傾向が強くなることが予想されるので、学生には自身の将来像を見据えて進路を選択するように指導している。これらに関する学生のニーズを十分把握して一貫した支援を行うために、保健学類ではクラス担任及び副担任制度を敷き、1年次から進路の情報収集と懇談を個別にきめ細かく行っている。

国家資格取得を前提とする就職には国家試験の合否が決定的になるため、専攻ごとに模擬試験や補講並びに個別の受験指導・支援を、クラス担任及び副担任を中心に保健学類の全教員が一丸となって行っている。さらに当該年度の国家試験の合否状況は、次年度の全教員が集まる会議（保健学系拡大会議）において問題点と改善点を含めて専攻毎に説明・総括している。併せて国家試験不合格者に対しても、次年度の合格に向けて進路指導とともに支援している。

就職においては支援活動の一環として行う就職ガイダンスを継続的に実施し、「医療環境の現状

第1章 保健学系の現状と課題

と採用試験の心構え」,「エントリーシートの書き方」,「求人情報の活用の仕方」,「就職情報コーナーの利用法」など、具体的かつ実践的な内容を盛り込んでいる。就職関連の情報は保健学務係が一括して集約し、順次紙媒体および電子閲覧システムによって開示している。学類生の場合は、就職担当の教員（専攻によってはクラス担任及び副担任）は学生と求人先の双方のニーズを把握し、各学生の特性に合った就職先を推奨するなどの指導をしている。一方、大学院生に関して、保健学は社会人大学院生が相当数を占めるという特徴を有している。その中で一般大学院生の進路指導は基本的に各指導教員を中心に支援し、大学院生の要望に応じて医療機関に加えて、教育・研究機関などにも就職している。また社会人及び一般の大学院生ともに大学院進学がキャリアアップのための重要な位置付けになっている。

保健学類から大学院への進学に関しては、進学率が年度や専攻間で異なるものの（0%～39.0%）、平均16.6%が進学した。進学支援もクラス担任及び副担任と卒業研究の指導教員が学生の希望を把握して個別に指導している。

就職者数と進学者数に言及すると、2018年度（平成30年度）は217名の卒業生中176名（81.1%）が就職し、28名（12.9%）が大学院進学、2019年度（令和元年度）は206名の卒業生中159名（77.2%）が就職、35名（17.0%）が大学院進学した。2020年度（令和2年度）は208人の卒業生中152名（73.17%）が就職し、42名（20.2%）が大学院進学した。就職未決定者は2018年度（平成30年度）、2019年度（令和元年度）ともに9名、2020年度（令和2年度）が6名であった（国家試験不合格者を含む）。（*進学就職共にした人数は、百分率では進学者に計上）

就職および進学の割合は年度によって若干の変動があるものの卒業生の約7～8割は就職した。専攻間の進学率差は、養成職種における臨床実務要求度の差が一因になっていることが推察される。

2018年度（平成30年度）および2019年度（令和元年度）、2020年度（令和2年度）の専攻毎の進路状況は以下のとおりである。

○看護学専攻

< 2018年度（平成30年度） >

卒業生88名中、8名（9.1%）が進学し（うち4名が金沢大学大学院保健学専攻、4名が金沢大学養護教諭特別別科）、79名（89.8%）が就職した。石川県に48名（60.8%）が就職し、そのうち37名（77.1%）が金沢大学附属病院に就職した。

< 2019年度（令和元年度） >

卒業生84名中、10名（11.9%）が進学し（うち7名が金沢大学大学院（うち5名が保健学専攻）、3名が養護教諭特別別科（うち2名が金沢大学））、71名（84.5%）が就職した。石川県に31名（43.7%）が就職し、そのうち18名（58.1%）が金沢大学附属病院に就職した。

< 2020年度（令和2年度） >

卒業生88名中、19名（22.0%）が進学し（うち11名が金沢大学大学院（うち9名が保健学専攻）、8名が金沢大学養護教諭特別別科）、68名（77.3%）が就職した。石川県に37名（54.4%）が就職し、そのうち30名（81.1%）が金沢大学附属病院に就職した。

以上より、看護学専攻の石川県内への就職者全体の6～8割が金沢大学附属病院への就職となっており、それ以外の多くも国公立系の医療機関に就職していた。

○放射線技術科学専攻

< 2018 年度（平成 30 年度） >

卒業生 47 名中, 11 名 (23.4%) が金沢大学大学院保健学専攻に進学し, 36 名 (81.8%) が就職した。北陸 3 県に 13 名 (36.1%) が就職し, 石川県には 8 名 (22.2%) が就職した。

< 2019 年度（令和元年度） >

卒業生 43 名中, 11 名 (25.6%) が大学院に進学し(うち 10 名が金沢大学保健学専攻), 31 名 (72.1%) が就職した。北陸 3 県に 13 名 (41.9%) が就職し, 石川県には 6 名 (19.4%) が就職した。

< 2020 年度（令和 2 年度） >

卒業生 39 名中, 12 名 (30.8%) が金沢大学大学院保健学専攻に進学し, 25 名 (64.1%) が就職した。北陸 3 県に 7 名 (28.0%) が就職し, 石川県には 4 名 (16.0%) が就職した。

以上より, 放射線技術科学専攻の就職者のうち 3 ~ 4 割が, 北陸 3 県内の医療施設に就職しており, うち約 2 割は石川県内に就職していた。

○検査技術科学専攻

< 2018 年度（平成 30 年度） >

卒業生 41 名中, 13 名 (31.7%) が大学院に進学し(うち 11 名が金沢大学で, その中でも 8 名が保健学専攻), 28 名 (68.3%) が就職した。北陸 3 県に 16 名 (57.1%) が就職し, 石川県には 10 名 (35.7%) が就職した。就職者全体のうち, 医療機関以外に 5 名 (17.9%) が就職した。

< 2019 年度（令和元年度） >

卒業生 40 名中, 12 名 (30.0%) が大学院に進学し(うち 11 名は金沢大学, その中でも 10 名が保健学専攻), 27 名 (67.5%) が就職した。北陸 3 県に 12 名 (44.4%) が就職し, 石川県には 10 名 (37.0%) が就職した。就職者全体のうち, 医療機関以外に 3 名 (11.1%) が就職した。

< 2020 年度（令和 2 年度） >

卒業生 41 名中, 16 名 (39.0%) が大学院に進学し(うち 13 名は金沢大学保健学専攻), 23 名 (56.1%) が就職した。北陸 3 県に 13 名 (56.5%) が就職し, 石川県内には 1 名 (4.3%) が就職した。就職者全体のうち, 医療機関以外に 4 名 (17.4%) が就職した。

以上より, 検査技術科学専攻の就職者のうち 4 割から 5 割が北陸 3 県の施設に就職しており, 内 1 ~ 3 割(年度によって差あり)が石川県内に就職していた。医療機関以外への就職が 1 割以上あった。

○理学療法学専攻

< 2018 年度（平成 30 年度） >

卒業生 22 名中, 大学院進学者はなく, 19 名 (86.4%) が就職した。北陸 3 県では石川県に 8 名 (42.1%), 富山県・福井県に各 1 名が就職した。北陸 3 県以外には 9 名 (47.4%) が就職した。

< 2019 年度（令和元年度） >

卒業生 18 名中, 3 名 (16.7%) が金沢大学大学院保健学専攻へ進学したが, うち 2 名 (11.1%) が進学就職共にした者であった。14 名 (77.8%) が就職した(進学就職共にした 2 名は進学に計上)。北陸 3 県では石川県に 4 名 (28.6%), 富山県に 1 名がそれぞれ就職した。北陸 3 県以外に 9 名 (64.3%) が就職した。

< 2020年度（令和2年度）>

卒業生21名中、金沢大学大学院保健学専攻への進学者は2名（9.5%）（2名とも進学就職共にした者）で、18名（85.7%）が就職した（進学就職共にした2名は進学に計上）。北陸3県では、石川県に8名（44.4%）、富山県に1名、福井県に2名が就職した。北陸3県以外には7名（38.9%）が就職した。

以上より、理学療法学専攻の就職者のうち5割から6割が北陸3県の医療施設に就職しており、うち3～4割が石川県内に就職していた。

○作業療法学専攻

< 2018年度（平成30年度）>

卒業生19名中、大学院進学者はなく、17名（89.5%）が就職した。北陸3県では、石川県に10名（58.8%）、富山県に2名が就職した。北陸3県以外には5名（29.4%）が就職した。医療機関以外への就職が1名（5.9%）であった。

< 2019年度（令和元年度）>

卒業生21名中、2名（9.5%）が大学院に進学（うち1名が金沢大学保健学専攻）し、16名（76.2%）が就職した。北陸3県では、石川県に7名（43.8%）が就職し、福井県に1名が就職した。北陸3県以外には8名（50.0%）が就職した。医療機関以外への就職が1名（4.8%）であった。

< 2020年度（令和2年度）>

卒業生19名中、1名（5.3%）が金沢大学大学院保健学専攻に進学し、18名（94.7%）が就職した。北陸3県では、石川県内に7名（38.9%）、富山県に1名、福井県に2名が就職した。北陸3県以外には8名（44.4%）が就職した。全員が医療機関に就職した。

以上より、作業療法学専攻の就職者のうち5～7割が北陸3県の医療施設に就職しており、うち4～5割が石川県内に就職していた。

5-2. 進路支援の課題と改善案

上述した現況を踏まえ、以下に進路支援の課題と改善策を提示する。

- 1) 各専攻は4年次のカリキュラム（臨床実習や卒業研究など）の違いによって就職活動時期が異なる。全国的に就職活動が前倒しになってきている専攻もあるため、就職ガイダンスなどの就職支援事業は、各専攻のカリキュラムを考慮して適切な時期に実施する必要がある。
- 2) 求人状況は改善していると言いつつ総じて厳しい。限られた求人の中で最良の就職先を選択できるようにするために、学生の就職希望機関への訪問を支援するシステム（病院見学システムなど）を、同窓会（前身の同窓会を含む）や後援会との連携を強化しながら保健学類として確立していく。
- 3) これまで保健学類では高い国家試験合格率を維持しているが、就職先の一層の信頼関係を築くためにも、今後はほぼ100パーセントの合格率を全専攻において達成し続ける。
- 4) 保健学類の学生の進路はクラス担任及び副担任が包括する一方で、大学院生の進路指導は基本的に各指導教員に委ねられている。この状況下でも学類学生と大学院生の双方に不利益が生じないように、就職情報を一元化した電子閲覧システムをさらに向上させて、能動的かつ速やかに就職情報が学生に伝わるようにすることが望まれる。

5) 大学院進学者数を向上させるため、学類生に対し大学院への興味・関心を惹起するような方略を各専攻で工夫し実現していくことが望まれる。

(文責：多崎 恵子)

6. 入学者選抜の現状と課題

1) 入学者選抜試験の現状

医薬保健学域保健学類では、国家試験受験資格の取得のためのカリキュラム編成が行われており、看護学専攻、診療放射線技術学専攻、検査技術科学専攻、理学療法学専攻、作業療法学専攻の計5専攻からなる。入学者選抜の基本方針は、一般選抜（前期日程、理系一括入試）、KUGS 特別入試、帰国生・国際バカロレア入試、私費外国人留学生入試からなり、さらに3年次編入学入試も実施している。保健学類の募集人員を下記に示す。

	入学定員	一般選抜		KUGS 特別入試	私費外国人留学生入試 帰国生・国際バカロレア入試	3年次編入学入試
		前期日程	理系一括入試			
看護学	79	64	1	14	若干名	10
診療放射線技術学	40	36	1	3	若干名	5
検査技術科学	40	32	2	6	若干名	5
理学療法学	15	10	(理学・作業併願入試)	5	若干名	5
作業療法学	15	10		5	若干名	5

また、大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻では、看護科学領域、医療科学領域、リハビリテーション科学領域の計3領域からなり、各領域に博士前期課程と博士後期課程がある。博士前期・後期課程の入学者選抜では、一般選抜と特別選抜（社会人、外国人留学生）を実施しており、博士前期課程の募集人員は70名、博士後期課程は25名である。

○一般選抜

2022年度（令和4年度）の一般選抜では、前期日程と理系一括入試を実施しており、前期日程は全専攻で、理系一括入試は看護学、診療放射線技術学、検査技術科学の3専攻で行っている。一般選抜では、大学入学共通テストと個別学力検査を総合して合否を判定しており、前期日程の大学入学共通テストは、5教科7科目（国語、地歴公民、数学・理科は各2科目、外国語）で、理系一括入試では2教科3科目（数学2科目と外国語）である。前期日程の個別学力検査では、看護学と診療放射線技術学、検査技術科学の3専攻は数学と理科、外国語の3教科で、理学療法学と作業療法学の2専攻は理科と外国語の教科とし、理系一括入試では理科1教科である。

理学療法学専攻と作業療法学専攻では、2021年度（令和3年度）から併願入試を実施しており、

第1章 保健学系の現状と課題

出願時に第2志望の専攻まで選択することができる。

2022年度（令和4年度）の前期日程の大学入学共通テストの配点では、看護学と検査技術科学、理学療法学、作業療法学は計900点（国語200点、地歴公民100点、数学200点、理科200点、外国語200点）で、診療放射線技術学は計700点（国語50点、地歴公民50点、数学200点、理科200点、外国語200点）、理系一括入試では計400点（数学200点、外国語200点）である。前期日程の個別学力検査の配点では、看護学は計1400点（数学400点、理科500点、外国語500点）、診療放射線技術学は計1100点（数学400点、理科400点、外国語300点）、検査技術科学は計1600点（数学400点、理科800点、外国語400点）、理学療法学と作業療法学は計1500点（理科1000点、外国語500点）で、近年、また理系一括入試の個別学力検査は理科1科目で600点である。

○KUGS 特別入試

2022年度（令和4年度）のKUGS特別入試（従来の推薦入試に代わり、2021年度（令和3年度）から実施）では、大学入学共通テストを課す学校推薦型選抜Ⅱを実施している。大学入学共通テストと口述試験、出願書類、高大接続プログラム課題等を総合して合否を判定しており、大学入学共通テストの配点では、看護学は計800点、診療放射線技術学は計600点、検査技術科学は計750点、理学療法学は計900点、作業療法学は計400点とし、口述試験では、看護学は800点、診療放射線技術学は600点、検査技術科学は750点、理学療法学は900点、作業療法学は400点である。一般選抜及びKUGS特別入試（2020年度（令和2年度）以前は一般入試及び推薦入試）の過去4年間の志願倍率を下記に示す。

	2019年度 (令和元年度)				2020年度 (令和2年度)				2021年度 (令和3年度)			2022年度 (令和4年度)		
	前期	後期	一括	推薦	前期	後期	一括	推薦	前期	一括	KUGS	前期	一括	KUGS
看護学	2.0	7.0	8.0	1.8	2.4	5.8	6.4	1.8	1.5	4.1	0.7	1.8	3.4	1.1
診療放射線技術学	2.6	11.8		2.8	3.0	8.8		5.2	2.2		2.0	5.5		2.7
検査技術科学	2.2	7.0		3.2	2.1	7.7		3.2	2.8		0.8	3.0		1.5
理学療法学	2.7			4.8	3.8			6.3	2.7		1.0	2.9		0.4
作業療法学	2.4			3.0	1.6			2.6	0.0		0.8			
学類平均倍率	2.3	8.4		2.7	2.5	7.0		3.1	2.1		0.8	3.1		1.2

○帰国生徒選抜、国際バカロレア入試、私費外国人留学生入試

帰国生徒選抜、国際バカロレア入試、私費外国人留学生入試の募集人員はいずれも若干名であり、選抜の受入体制を整えている。いずれの選抜においても、2019年度～2022年度（令和元年度～令和4年度）の入学者は0名である。

○3年次編入学入試

3年次編入学入試は、主に国内の有資格者を養成する短期大学、専修学校の卒業生を対象に、学士教育の門戸を開く目的で行われている。2019年度（令和元年度）では看護学8名、診療放射線技術学2名、検査技術科学2名、理学療法学0名、作業療法学1名の計13名の入学者がおり、2020年度（令和2年度）では各々8名、2名、2名、0名、1名の計13名、2021年度（令和3年度）

では6名、2名、2名、0名、1名の計11名、2022年度（令和4年度）では7名、5名、4名、0名、1名の計17名で、多くの専攻で志願者の定員割れが続いている。

理学療法学専攻と作業療法学専攻では、6年間（学士課程の4年間及び編入学後の2年間）で2つの国家資格を取得できる「ダブルプロフェッショナルプログラム」を新設し、2022年度（令和4年度）から編入学入試を開始した。

○大学院入学選抜

博士前期課程の一般選抜は、大学を卒業または卒業見込みの者、および大学を卒業した者と同等以上の学力があると本研究科が認めた者が受ける選抜試験である。特別選抜（社会人）は在職のまま入学できる社会人を対象とした選抜試験であり、大学院設置基準第14条に基づく教育方法の特例措置を受けることができる。学力検査は従来、英語の筆記試験と口述試験を課していたが、2022年度（令和4年度）から英語外部試験を導入した。大学院入学選抜では、募集人員を満たさない場合、1次募集に加え2次募集も実施しており、2次募集で入学者数の適正化が図られている。2019年度（令和元年度）の博士前期課程の入学者数は計58名、2020年度（令和2年度）は計67名、2021年度（令和3年度）は計50名、2022年度（令和4年度）は計56名であった。博士後期課程は、当年度10月期入学と翌年度4月期入学で選抜を実施しており、学力検査は従来、英語と口述試験を課していたが、博士前期課程と同様に2022年度（令和4年度）から英語外部試験を導入した。2019年度（令和元年度）の入学者数は計33名、2020年度（令和2年度）は計20名、2021年度（令和3年度）は計25名、2022年度（令和4年度）は16名であった。

2) 入学者選抜試験における今後の課題

近年、保健学類の一般入試では、個別試験の配点率を上げて大学入学共通テストの結果に捉われずに本学に挑戦したい学生を見出せるようにしており、また、理学療法学専攻と作業療法学専攻において併願入試を実施した。それによって前期日程の5専攻の平均倍率は、2019年度（令和元年度）の2.3倍から2022年度（令和4年度）には3.1倍に上昇している。KUGS特別入試の学校推薦型選抜Ⅱにおける志願者数は減少傾向にある。この減少傾向に関しては、対策が必要と考える。また大学院入学選抜においては、社会人入学者の長期履修制度の利用等もあり入学者数は比較的安定している。

今後の課題としては、2021年度から新しい大学入学共通テストが開始され、この変化に対応しつつ大学としていかに優秀な学生を確保するかは大きな課題である。本学は、文理医の各分野でグローバルに活躍できる学生を教育することを目指しており、さらに地方大学の拠点として地域に根ざして貢献できる人材を育成することも求められている。保健学類としては学力とともに専門職への意欲の高い学生を確保できるように、今後はさらに高校と大学の連携を通して保健学の理解を広めていき、新しい入試制度に対応できるように努めていくことが大切である。

（文責：三秋 泰一）

7. 図書室活動の現状と課題

保健学類図書室は、学生・教職員合わせて約1,300人を主なサービス対象者として、各専攻の学習や研究に必要な資料・サービスを提供している。図書室の蔵書は約4万冊を超え、継続購読雑誌数は、冊子体で和49、洋15タイトル（研究室備え付けを含む）である。毎年、新しい資料（図書・DVD等）を平均500点受入れており、これらの資料の購入費の一部については、例年、つま後援会からの援助を受けている。図書室に配架する資料は、各専攻の教員が選書を担当し、学習・教育・研究支援のための専門的な資料の整備を計画的に実施している。

開室時間については授業日、長期休暇、インターバル期間など学年暦に基づき、学生が利用しやすいように弾力的に設定している。例えば授業日のみならず長期休暇期間中においても平日の夜間開室を行っており、特に学外施設実習中の学生に有用となっている。また授業日期间中の土曜開室は、社会人大学院生にとって利用しやすい設定となっている。

近年のデジタルトランスメーション（DX）の進展、アフターコロナ・ウィズコロナの時代などの激動する状況に対応するべく、2021年度（令和3年度）、附属図書館は、「大学図書館未来構想2022」を策定した。この構想で挙げている5つの基本コンセプトに分類されるアクションプランの中で、現在保健学類図書室が重点的に実施している活動を以下に挙げ、その現状と課題を述べる。

1) 新規購入資料の電子書籍化の促進

新型コロナウイルス流行以降、利用者がどこにいてもアクセス可能な電子媒体資料の必要性が高まり、2021年度（令和3年度）から、医療系の電子書籍に特化した「メディカルオンライン・イーブックス」を導入し、2022年度（令和4年度）から、保健学類図書室の図書購入予算の一定額を購入費にあてている。その一方、保健学類の各専攻にとって有用な書籍が法人向け電子書籍としては、十分に販売されている状況には無く、従前どおり紙媒体の書籍で購入せざるを得ない資料が大半である。

2) 利用価値の低くなった図書の除籍の促進

図書室では、長年、蔵書の増加による書架の不足を課題として抱えており、現在は、2021年（令和3年度）に改正した「新除籍基準」に基づき、利用価値の低く、他館にも所蔵がある図書の除籍を積極的に進めている。しかしながら、除籍によって捻出できるスペースは限られており、電子書籍の購入や旧版等の利用率が低い資料の医学図書館や自然科学系図書館への移管も除籍と併せて考えていく必要がある。

3) 図書館職員の能力の向上

図書室では、学外の医療従事者を含む多数の利用者に対して、より高い質のサービスを提供することが求められている。文献データベースに関する利用者からの質問も多く、専門知識を持つ図書室スタッフの配置は不可欠であり、研修や学会に参加することで、スタッフの能力向上に努めている。

保健学類には「保健学」という枠組みのもとで、医療人及び研究者を育てる社会的役割がある。昨今社会のあり方が急激に変容し、大学における教育・研究を巡る環境が大きく変動しつつあり、

将来医療現場を担う学類生や現在現場で活躍する院生にとってもその影響は少なくない。そのような状況の中、主な利用者である学生や教員にとって、保健学類図書室は強力な学習・研究支援のパートナーとなり、また知の基盤を提供する場として極めて重要な役割を果たすべく積極的に活動していく必要がある。

(文責：砂原 伸行)

8. 広報活動の現状と課題

広報委員会活動の大きな目的としては、受験を考える高校生やその保護者および高校教員などの関係者に対し、保健学類の教育課程の内容を理解していただくことがまず挙げられる。また大学院入学を考えている社会人を含めた受験者に対し、大学院保健学専攻の教育課程について研究内容を踏まえて紹介するのも重要な目的となる。実際の活動としては、大学院進学説明会、キャンパスビジット（春季・夏季・秋季）、高校生の大学見学、出張講義、講義動画や学類紹介動画のオンデマンド公開などがある。

まず最近4年間の活動内容を報告する。大学院進学説明会は2018年度（平成30年度）54名、2019年度（令和元年度）86名の参加者であったが、2020年度（令和2年度）がCOVID-19感染症のため中止、2021年度（令和3年度）は看護学専攻のみオンライン開催で51名が参加した。キャンパスビジットに関しても2018年度は597名、2019年度は574名の現地開催ができていたが、COVID-19感染症蔓延以降は夏季のオンライン開催と秋季の少数対面開催へと変更した。その結果2020年度は夏季Web開催1506名と秋季対面開催33名、2021年度は夏季Web開催622名、秋季対面開催40名の参加者となった。出張講義では2018年度10件、2019年度13件、2020年度3件、2021年度5件であり、高校単位の見学受け入れは、2018年度1件（12名）、2019年度1件（6名）、2020年度と2021年度はともに0件であった。

現在の広報活動はCOVID-19感染症によって大きく様変わりしている。以前は大学院説明会やキャンパスビジット、高校単位の受け入れも現地開催で可能であったが、2020年度からは、大規模な人数の大学での受け入れは困難となり、教員の出張講義も減少した。一方で、オンラインでの情報発信が拡大し、キャンパスビジットではオンデマンドで常時複数動画が閲覧できるよう整備を行った。大学教員によるミニ講義動画を夢ナビ動画として作成し、高校生が漠然とした抽象的な関心事から、「潜在的な夢や目標」に発展する具体的な学問分野を見つけ出すためのサポートを行っている。結果的に、全国の多くの高校生に広く保健学の教育課程を理解していただくきっかけになっていると思われる。今後は、動画内容を常にアップデートし、内容をより充実かつ高い質を確保していくことで、オンラインでの情報発信の量及び質を向上させていく必要がある。一方で、双方向のコミュニケーションを図れる環境が減少している。現在は夏季のキャンパスビジットにおけるリアルタイム配信や秋季の少数キャンパスビジットで行っているが、多くの高校生の希望に十分応えられているとは言い難い。ICTを活用したリアルタイム双方向参加型イベントを積極的に開催し、学生募集の観点から、更なる内容の充実を図る必要があると考えられる。

近年、高校生や大学院入試を考える受験生の年代に広くスマートフォンが普及し、多くの人がそれらデバイスを用いてインターネットにアクセスし情報を得ている。そのため保健学類のWebサイトは、2022年度（令和4年度）に視認性の高いホームページへ全面改修を行った。今後はサイ

トコンテンツを工夫し、最新情報を見やすく提供していく必要がある。

最後に、海外への発信という点に関して、学類情報・広報資料の国際化が必要なことは言うまでもない。特に英語版 Web サイトその他の資料等も、留学生目線で有用な情報を常に更新できるように整備していく必要があると思われる。

(文責：久保田 雅史)

9. 北信がんプロ超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成

2012年度(平成24年度)からいわゆる「がんプロ」として文部科学省の助成を受けてきた。2017年度(平成29年度)からは「北信がんプロ超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成」として採択され、金沢大学・富山大学・福井大学・金沢医科大学・石川県立看護大学・信州大学の北信6大学により進められている。北信がんプロでは、超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成として、がんゲノム医療、小児がん、希少がん、AYA世代や高齢者等のライフステージに応じたケアに対応できる人材の育成を目指している。本プランで本学保健学専攻に関わる内容では、「個別化高度化を担う医療技術・医学物理人材育成コース」を設置している。

北信がんプロでは、全国がんプロ組織が参加するE-learningクラウドに参加し、全国の採択されたがんプロが作成した良質なE-learningコンテンツを用いて教育を行っている。また、北陸がんプロで使用してきたE-learningコンテンツの更新しE-learningクラウド登録し、全国のがんプロの教育に貢献している。またE-learningはネット環境があればできるため、特に社会人院生に有効な教育手法となっており、本学の社会人大学院生にはすでに十分定着した教育方法となっている。

個別化高度化を担う医療技術・医学物理人材育成コースの受け入れ枠は2名に設定している。H30年度から募集を開始し8名の受講者となっている。また、北陸がんプロで設置した博士前期課程のコースは、そのまま継続し、当初の目的に沿った教育を行っている。

北信がんプロによる保健学類関連のセミナーおよび講演会等も継続し、北信がんプロでは従前の「がん看護事例検討会」を多職種向けに改変し「ライフステージ事例検討会」として、本科生のみならずインテンシブコースの受講者も参加でき、かつ多くの施設で参加できるTVシステムを用いて行っている。その他、コロナ前までは医学物理系のセミナーも年1回定期的に行っており、これらを通して大学院生のみならず地域の医療人の教育に大きく貢献した。北信がんプロに限らず、全国のがんプロはコロナのため2021年までとなったががん治療の教育において重要な役割を果たしたと言える。

(文責：武村 哲浩)

10. 管理運営

1) 管理運営上の組織

保健学系の管理運営は、保健学系長及び3名の副系長のほか、領域長、講座主任、専攻主任及び各種系内委員会委員及び事務部各部署等により遂行されている。保健学系長は保健学類長、保健学専攻長を兼務し、管理運営全般を統括している。

いわゆる「教授会」に相当する会議としては、全教授により構成される保健学系会議、保健学類会議代議員会及び博士課程委員会があり、規程、人事、予算、教育研究等に係る重要事項を審議している。また、運営の円滑化を図るために保健学運営会議が設置されている。この会議は、保健学系長、副系長、領域長、医薬保健系事務部長等により構成されており、運営に関する企画立案等を審議している。

教務、入試、学生生活、FD活動、広報活動、図書室の運営等については、当該分野を専門的に審議する委員会が設置され、業務を分担している。

保健学系の管理運営及び教育研究等の支援業務は、キャンパスのある鶴間地区の事務職員を中心に遂行されている。

2) ニーズの把握

学生のニーズについては、「学生評価授業アンケート」、「学類長・専攻長と学生との懇談会」等の実施とともに、保健学務係窓口においても随時学生の意見、要望等の聴取に努めている。教員のニーズについては、保健学系会議や保健学運営会議のほか、助教以上の教員により構成される保健学系拡大会議等を通じて把握し、管理運営に反映している。また、個別の課題の必要性に応じ説明会等を開催し、その場においても意見の聴取を行っている。学外者のニーズについては、「高校長及び進路指導担当教諭と金沢大学との懇談会」、「キャンパスビジット参加者へのアンケート」、「母校訪問キャンペーン」参加学生からの意見聴取、保護者会である「つるま後援会」の総会・理事会における意見聴取に加え、2010年度（平成22年度）からは大学院進学説明会や保護者と教員の懇談会も開催し、意見、要望等の把握に努めている。

（文責：宮地 利明）

11. 施設・設備

1) 施設・設備の整備

保健学系のある鶴間地区の土地は20,654㎡、建物は23,232㎡となっている。

主要な建物は7棟である。そのうち講義室、実習室及び研究室等がある建物は5棟で、保健学類1号館～5号館の名称が付いている。保健学類2号館以外の4棟は連絡通路で連結されており、悪天候の際も移動が容易になっている。その他、生協の食堂や売店がある福利施設棟と、宝町・鶴間キャンパス唯一の体育館が整備されている。

昭和50年代前半に建てられた建物が多いことから老朽化への対応が継続的な課題となっており、現在、保健学類1号館の改修が完了し、2号館の改修も2022年度（令和4年度）から開始することになっている。また、立地の関係上、医学系と同様に駐車場の狭隘化も慢性的な課題となっている。

2) ICT環境の整備

保健学系内の情報ネットワークは2ギガビットから20ギガビット相当の回線につながれており、学外へは宝町地区と角間の学術メディア創成センターを経由してつながれている。鶴間キャンパスほぼ全域で無線LANのアクセスポイントが整備されているほか、講義・講演会・研修会等を角間キャンパスと宝町・鶴間キャンパスで同時に聴講するための「双方向遠隔授業システム」が整備された講義室を1室有している。また全ての講義室に出欠管理端末が設置されている。

3) 附属図書館保健学類図書室の整備

保健学類図書室は保健学類3号館1階にあり、蔵書数は約4万冊を数え、事務室を除く約320㎡のスペースに、書架、閲覧スペース、グループ学習室、AV視聴コーナー及び情報端末コーナーが配置されている。通常の開館時間は、平日は8時45分から22時まで、土曜日は10時から17時までとなっており、平日については地域市民への一般開放も行っている。

電子ジャーナルについては、2021年度（令和3年度）で10,888タイトルの雑誌が閲覧可能であり、図書室内や学内のネットワークに接続されている端末からだけでなく、学外からも利用可能である。大学が所蔵している学術資料は、紙、電子等の媒体を問わず、図書館蔵書検索システムOPAC plusでスムーズに検索できるよう整備されている。

図書の整備については、各教員の専門分野の資料購入のほか、学生の日常的な学習に役立つ基本図書の計画的な購入を行っている。そのうち毎年約230冊の学生図書については、保護者会である「つるま後援会」の援助も受けながら購入している。

各種資料の充実とともに、限られたスペースの有効利用が課題となっている。

4) 自主的学習環境の整備

学生の自学自習の場として、講義室（3室）を平日22時まで開放しているほか、一部のゼミナール室、ラウンジ、リフレッシュコーナー等を適宜利用可能な状態にしている。ただし2020年（令和2年）からの新型コロナウイルス感染拡大防止のために利用制限せざるを得ない時期もあった。

（文責：宮地 利明）

第2章 各領域・講座別概要及び業績

看護科学領域

Graduate Course of Nursing Science

沿革

明治34年、石川県金沢病院看護婦講習所に始まる。昭和25年金沢大学看護学校、昭和35年金沢大学医学部付属看護学校となり、昭和47年には看護学科、診療放射線技術学科、衛生検査技術学科の3学科を併せもつ全国3番目の3年制国立医療短期大学部となる。昭和52年には助産学特別専攻科が設置される。その後、理学療法学科、作業療法学科が加わり、5学科をもつ専門教育機関となり、平成7年には金沢大学医学部保健学科として4年制教育が開始される。その後、さらなる高度専門教育・研究の発展を目指し平成12年には大学院医学系研究科に保健学専攻修士課程が設置され、平成14年には保健学専攻大学院博士後期課程が設置される。平成20年には大学全体の組織再編により3学域16学類に改組され、医薬保健学域保健学類を設置する。看護学科は看護学専攻となる。平成24年の大学院の名称変更により金沢大学大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻を設置（博士前期課程、博士後期課程）する。平成25年度より助産師教育は大学院教育へと移行し、助産学分野で国家試験受験資格取得に必要な教育と修士学位を取得するための研究を同時に行うことになった。保健師教育は平成26年度入学生（3年次編入学者は平成28年度入学生）より、選択制を導入することになり、最大50名の学生が保健師国家試験受験資格を取得できることになった。

教育の現状と課題

1. 大学院教育

大学院の教育・研究は、大学院医薬保健学総合研究科看護科学領域の臨床実践看護学講座（慢性・創傷看護技術学分野、老年リハビリテーション・精神看護学分野）と健康発達看護学講座（女性・小児環境発達学分野、助産学分野、公衆衛生・在宅看護学分野）の2大講座で行われ、5つの専門分野が置かれている。各分野の教員はそれぞれの専門性に依りて必要な講義、演習、研究の教育を実施し、教育や研究を通して、健康障害を抱えながらもQOLを向上させる技術や、人々の心と身体の健康を保持増進するための保健学など、高度専門医療職業人としての知識、技術、研究能力を育成し、社会に対して多大な貢献を行っている。平成20年からは「北陸がんプロフェッショナルの養成プログラム」の科目履修制度、さらに、同年医科学専攻との共通選択科目である「予防医学概論」を開講し、規定を満たした者には厚生労働省の「特定健診・特定保健指導リーダー育成研修」修了証が授与される。また、第14条の適用による社会人大学院生に対しては、一般の大学院生と同じ学びの機会を保障するために、夜間の授業開講を実施している。さらに、外国人留学生を世界各国から幅広く受け入れるなど国際的な学びの機会を設けている。

博士前期課程では、主として研究のための方法論を修得することを目的に、様々な理論の学習や国内外の文献抄読、各分野の研究に必要な研究方法論や統計処理など30単位以上の科目を設け、研究的基盤を備えた実践者、管理者の育成を目指している。これら全ての課程を修了し、学位論文審査に合格した者には修士（保健学）の学位が授与される。助産学分野では、助産師国家試験受験資格が取得できる。

博士後期課程では、基礎研究能力を備えた者に対してさらに高度で幅広い研究の遂行能力を涵養する事を目的に、特別研究など11単位が要求され、将来学際的分野での研究・活動、プロジェクト研究などを企画実践できる研究者、教育者の育成を行っている。学位論文審査に合格した者には博士（保健学）の学位が授与される。

大学院教育における今後の課題としては、学生、特に一般学生の入学者数を増やし、将来の大学教育を支える大学教員の人材育成に寄与できるような対策が挙げられる。

2. 学類教育

学類教育においては、文部科学省の高等教育機関の設置基準に従い、また総合大学の利点を活かし、幅広い教養を身につけ、高い実践能力を備えることができる大学教育を実践している。その一方では、保健師助産師看護師学校養成所指定規則に則り、基礎看護学、成人看護学、老年看護学、精神看護学、母性看護学、小児看護学、地域・在宅看護学からなるカリキュラム構成により、卒業要件に必要な単位を修得した者には看護師国家試験の受験資格が与えられる。さらに、保健師課程を履修し、公衆衛生看護学など必要な単位を修得した者には、保健師国家試験受験資格が与えられる。

学類教育における今後の課題としては、1) 医療の高度化、複雑多様化する社会問題への対応など、求められる役割がより一層高度専門化、複雑化する保健医療福祉現場への深い理解と実践力を備えた学生の養成、2) DX など新しい教育ツールを用いた教育方法の開発、3) 研究への関心を醸成し大学院へ進学する学生の確保に対する対策が挙げられる。

研究の現状と課題

看護科学領域では、臨床、地域、他、様々な場で研究が行われている。臨床実践看護学講座では、主として慢性急性疾患（創傷を含む）、高齢者や精神障がい者などの健康障害を持つ人々への看護や基礎的な実践、エビデンスに基づいた看護技術の開発に関する研究が行われている。健康発達看護学講座では、小児、女性、地域で生活するあらゆる発達段階の人々の健康増進・健康課題の予防を目的に心身両面からのアプローチや環境問題等の検討など、健康の維持増進に関する研究が進められている。これらの成果は国内外の学会等で発表され、社会に対し多大な貢献を行っており今後もその方向性に変更はなく、より一層の充実が図られていくものと考えられる。

研究内容は国内のみならず国外にも広く周知し、国際誌に研究成果の発表を進めていく必要がある。そのためには、大学院生との研究、国際的な共同研究の実施、他大学の教育研究機関、医療機関との共同研究の推進、さらに、継続的な外部資金の獲得が求められる。大学院への外国人留学生受け入れ、海外の大学や地域社会と提携した研究の促進は、国際化への大きな貢献になると考える。

(文責：表 志津子)

臨床実践看護学講座

Department of Clinical Nursing

教育

<大学院教育>

臨床実践看護学講座は、健康、心理、環境、社会との関係によって生じる健康障害をライフサイクルおよび心理社会的側面からの視点と健康障害からの視点の両視点から実践を解明し、それらを根拠とした科学的思考力と総合的判断力、問題解決能力をもつ人材の育成および理論、実践方法の確立を目指し教育・研究をしている。

慢性創傷看護技術学分野では、(1)慢性疾患患者、主として糖尿病患者および家族への教育現象の解明、教育とその評価を含むプログラムやシステム開発の研究、そして心筋症・慢性心不全の研究に取り組んでいる。(2)創傷看護技術開発の基礎となる組織学的検討や臨床看護技術の解明、新しい技術の開発に取り組んでいる。

老年リハビリテーション・精神看護学の分野では、(1)高齢者や障がいのある人々の転倒予防・身体拘束の回避・解除や排泄障害ケアに関する研究、(2)その家族のQOL向上に関する研究、(3)あらゆるライフサイクルの人のメンタルヘルスケア、(4)Bio-Psycho-Social-Spiritualな視点からの全人的理解とケア等、多岐にわたる基礎的・臨床的な看護研究に取り組んでいる。

両教育研究分野毎に、抄読会、輪読会、ゼミナールを行っている。また、領域を越えての共同研究、他大学との交流・共同研究も積極的に推し進めている。

<学類教育>

本講座では、基礎看護学、成人看護学、精神看護学、老年・リハビリテーション看護学を担当している。科目の講義、演習、実習を通して、学生が、看護者としての知識、技術、態度、倫理観を学び、自身でさらにそれらを追求・発展させていくような人材育成をめざして、アクティブ・ラーニング、小集団による討議や自己評価、独自の教材開発など、教育方法改善を積極的に実施した教育を行っている。

基礎看護学：

- 1) 看護の基礎教育として、看護実践能力を修得するために臨床と連携を取り、臨床講師にフィジカルアセスメント演習などの学内実習に参加してもらうなど、継続教育に向けての取り組みを実施する。
- 2) 看護学入門として、その基本である人間理解のため、死、生命、生きることの意味や最高レベルの健康状態に到達するための要素と看護との関係などを教育する。
- 3) 看護の実践に必要な理論と技術により、実践を科学的に考察する基本的姿勢を身に付ける。
- 4) 代表的な看護理論を比較検討し、看護の歴史、クリティカルな思考方法、専門職としての役割、倫理、看護の経済性などをも統括した看護アート、サービス業としての顧客のニーズにこたえる看護のあり方を探求する。

成人看護学、精神看護学、老年・リハビリテーション看護学：

- 1) 成人看護学、精神看護学、老年・リハビリテーション看護学は、成人期から老年期へとライフサイクルの中でも最も長い経過を辿る時期の看護学として、成人看護学（急性・周手術期看護学、慢性・終末期看護学）、老年・リハビリテーション看護学、精神看護学の分野から構成されている。これらの分野の対象について身体的・精神的な諸変化を社会関係と重ねて理解し、健康から逸脱する諸条件を見極め、日常生活が健康に送れるためのセルフケア能力を個人および家族に支援できるような看護学の専門知識と技術を教育している。

- 2) 病気の発症から急性期・周手術期にある患者の看護，病と共に生きる慢性期にある患者や安らかな死を迎える終末期にある患者の看護，生活の再構築をめざすリハビリテーション患者の看護，精神疾患を有する患者の看護，人のライフサイクル上に生じる精神的健康問題に対する看護，高齢者に特徴的な健康問題に焦点をあてた看護学を教育している。
- 3) 加えて，国際社会全体の発展に向けて，看護職としての国際協力のあり方を考えさせている。また，1年生全員と3年生の希望者には，医学類で行われている解剖学実習のご遺体（献体）を観察してもらい，学生の代表者が慰霊祭に参列している。生と死を考える機会を提供している。

研究

慢性創傷看護技術学分野

- 糖尿病腎症初期患者の管理ツールの開発（稲垣美智子）
- リンパ浮腫を軽減させるための再生リンパ管作製の探求．炎症がリンパ浮腫，リンパ管再生におよぼすメカニズムの解明．安全な静注，筋注の方法の確立（中谷壽男）
- 治療に伴う創傷を有する人の侵襲の病態アセスメントと，侵襲低減のための看護技術の開発（大桑麻由美）
- 糖尿病足潰瘍の予防ケアおよび早期治療に向けたケアに関する研究（大江真琴）
- 老化，日常生活行動，治療・疾病に起因した皮膚の脆弱性に対するアドバンストスキンケアの開発と実証（須釜淳子）
- 遺伝学的検査を中心とした心筋症の研究，および慢性心不全に関する研究（藤野 陽）
- 患者目線に立った糖尿病チーム医療を促進する看護師の実践能力育成方法の開発（多崎恵子）
- エストロゲンの皮膚創傷治療促進メカニズムの解明（向井加奈恵）
- 2型糖尿病患者が家族サポート感取・対応力を発揮するための患者教育プログラムの開発（堀口智美）
- がん終末期における家族看護（柳原清子）
- 糖尿病腎症患者の療養行動継続のための療養条件（松井希代子）
- 乳癌術後の上肢リンパ浮腫患者に対する皮膚硬さの変化と真皮層および脂肪層の変化（臺 美佐子）
- 男性2型糖尿病患者の体認識と血糖コントロールに関係する要因の解明（浅田優也）
- リンパ浮腫のメカニズム・治療法・ケア開発に関する基礎研究（中島由加里）
- 高齢者のエンドオブライフ期に発生する褥瘡のケアに関する研究，頭頸部がんへの化学放射線療法における有害事象軽減に関する研究（沖田翔平）
- 高齢者の下肢慢性浮腫の評価・ケアに関する研究（市橋紗由美）
- 就労している糖尿病患者のライフスタイルの視点での看護支援に関する研究（北川麻衣）

老年リハビリテーション・精神看護分野

- 転倒予防と身体拘束回避・解除のための臨床判断・省察モデルとセンサ開発（加藤真由美）
- 若手看護師がバーンアウトすることなく就業継続意思を強めるための新プロセスモデル（北岡和代）
- プライマリーヘルスケアにおける自殺予防対策，メンタルヘルスケアのアクセシビリティの向上，コンサルテーション・リエゾン精神看護に関する研究（田中浩二）
- 高齢者ケアに特有な看護師の共感疲労のプロセスのモデル化（谷口好美）
- 女性アルコール依存症者の死への転帰を予防するための断酒継続プログラムの確立（河村一海）
- 高齢患者の下部尿路症状スクリーニングをふまえた地域包括的排尿自立支援に関する研究（正源寺美穂）
- 自殺企図後のうつ病者を「生への意欲」につなげる看護アプローチ（長田恭子）

研究内容のキーワード：慢性期看護，創傷，スキンケア技術，認知症看護，精神看護

教員リスト

- 教授**：加藤真由美, 大桑麻由美
 多崎 恵子 (2020年4月昇任)
 大江 真琴 (2020年4月着任)
 田中 浩二 (2020年4月着任)
 藤野 陽 (2021年10月昇任)
 北岡 和代 (2018年3月退職)
 稲垣美智子 (2020年3月退職)
 中谷 壽男 (2021年3月退職)
 須釜 淳子 (新学術研究機構と兼務,
 2021年3月退職)
- 准教授**：谷口 好美, 河村 一海
 向井加奈恵 (2020年3月昇任)
 正源寺美穂 (2022年5月昇任)
 堀口 智美 (2022年7月昇任)
 柳原 清子 (2020年3月退職)
 大貝 和裕 (2019年4月着任,
 2020年9月配置換)
- 助教**：長田 恭子, 浅田 優也 (2018年4月着任)
 中島由加里 (2019年4月着任,
 2021年5月より研究留学休職)
 市橋 (土屋) 紗由美 (2021年4月着任)
 北川 麻衣 (2021年5月着任)
 臺 美佐子 (2019年3月退職)
 松井希代子 (2019年3月退職)
 沖田 翔平 (2020年4月着任,
 2022年4月配置換)

大学院学生数

	博士後期課程	博士前期課程
2018年	44	19
2019年	51	12
2020年	39	4
2021年	35	6

学術論文 (院生筆頭)

	外国語	日本語	総数
2018年	24 (5)	17 (9)	41 (14)
2019年	28 (10)	10 (7)	38 (17)
2020年	32 (11)	21 (11)	53 (22)
2021年	22 (10)	17 (4)	39 (14)

外国語論文

- 1) Dai M, Shogenji M, Matsui K, et al. Validity of pocket ultrasound device to measure thickness of subcutaneous tissue for improving upper limb lymphoedema assessment. *Lymphoedema Research and Practice* 2018;6:10-20.
- 2) Fujino N, Hayashi K, Sakata K, et al. Phenotype and Prognosis of the Lamin A/C Gene (LMNA) Mutation Carriers in Japan. *Circ J* 2018;82:2699-2700.
- 3) Hayashi K, Tsuda T, Fujino N, et al; Hokuriku-Plus AF Registry Investigators. Impact of B-Type Natriuretic Peptide Level on Risk Stratification of Thromboembolism and Death in Patients With

Nonvalvular Atrial Fibrillation - The Hokuriku-Plus AF Registry. *Circ J* 2018;82:1271-1278.

4) Ibuki A, Minematsu T, Sugama J, et al. Microsatellite polymorphism in the Heme oxygenase-1 gene promoter is associated with dermal collagen density in Japanese obese male subjects. *PLoS One* 2018;13:e0199994.

5) Imran, Arisandi D, Sugama J, et al. Effects of understanding wellbeing on psychological aspects and wound healing in patients with diabetic foot ulcer recurrence: a pilot randomized controlled trial. *The Diabetic Foot Journal* 2018;21:119-126.

6) Kaneda T, Takeda M, Fujino N, et al. Limited effects of long-term enzyme replacement therapy on the cardiac conduction system in Fabry disease. *J Cardiol Cases* 2018;17:178-181.

7) Matsui Y, Murayama R, Sugama J, et al. Factors associated with severe skin disorder after extravasation of intravenously infused antineoplastic agents. *Journal of Nursing Science and Engineering* 2018;5:31-40.

8) Matsumoto M, Ogai K, Sugama J, et al. Changes in dermal structure and skin oxidative stress in overweight and obese Japanese males after weight loss: a longitudinal observation study. *Skin Res Technol* 2018;24:407-416.

9) Matsumoto M, Ogai K, Sugama J, et al. Influences of different wiping methods cleaning agent removal on the effectiveness of skin dirt removal: A quasi-experimental study. *Journal of Nursing Science and Engineering* 2018;5:22-30.

10) Matsumoto M, Tanaka S, Sugama J, et al. Ultrasonographic evaluation of changes over time in one defecation cycle in adults with functional constipation: A report of two cases. *Drug Discov Ther* 2018;12:304-8.

11) Nakajima Y, Asano K, Nakatani T, et al. Near-infrared fluorescence imaging directly visualizes lymphatic drainage pathways and connections between superficial and deep lymphatic systems in the mouse hindlimb. *Sci Rep* 2018;8:7078.

12) Ogai K, Matsumoto M, Sugama J, et al. Comparative study on high-frequency ultrasonography and histological structure of the skin: Relationship between collagen/elastin content and echogenicity. *Journal of Nursing Science and Engineering* 2018;5:65-73.

13) Ogai K, Nagase S, Mukai K, et al. A comparison of techniques for collecting skin microbiome samples: swabbing versus tape-stripping. *Frontiers in Microbiology* 2018;9:2362.

14) Sawazaki T, Nakajima Y, Nakatani T, et al. Efficacy of honeydew honey and blossom honey on full-thickness wound healing in mice. *WOUNDS* 2018;30:197-204.

15) Shogenji M, Kato M, Kitaoka K, et al. Evaluation of a sensing model to determine risk of

falls in the elderly living alone based on trips to the toilet at night: Monitoring of activities and lifeline sensing during summer, autumn and winter. *J So NursPract* 2018;31:55-62.

16) Shogenji M, Kato M, Kitaoka K. Evaluation of a daily life activity sensing model to determine risk of falls in the elderly living alone based frequency of excretion at night: Detection of night time trips to the toilet from summer to winter. *J. So. Nurs. Pract* 2018;31:55-62.

17) Susanto T, Arisandi D, Sugama J, et al. Development and Testing of the Family Structure and Family Functions Scale for Parents Providing Adolescent Reproductive Health Based on the Friedman Family Assessment Model. *J NursMeas* 2018;26:217-36.

18) Tanaka S, Yabunaka K, Sugama J, et al. Fecal Distribution Changes Using Colorectal Ultrasonography in Older People with Physical and Cognitive Impairment Living in Long-Term Care Facilities: A Longitudinal Observational Study. *Healthcare* 2018;6:55.

19) Teramoto R, Fujino N, Konno T, et al. Late Gadolinium Enhancement for Prediction of Mutation-Positive Hypertrophic Cardiomyopathy on the Basis of Panel-Wide Sequencing *Circ J.* 2018;82:1139-48.

20) Tsuchiya S, Iuchi T, Sugama J, et al. The changes of chronic leg odema after recumbent position at night in chair-bound elderly Japanese individuals. *Lymphoedema Research and Practice* 2018;6:1-9.

21) Wahyuningtyas ES, Iswara A, Nakatani T, et al. Comparative study on manuka and Indonesian honeys to support the application of plasma jet during proliferative phase on wound healing. *Clinical Plasma Medicine* 2018;12:1-9.

22) Yabunaka K, Matsumoto M, Sugama J, et al. Assessment of rectal feces storage condition by a point-of-care pocket-size ultrasound device for healthy adult subjects: a preliminary study. *Drug Discov Ther* 2018;12:42-6.

23) Yabunaka K, Sugama J, Matsumoto M, et al. Constipation in the elderly in a Japanese long-term medical facility: An ultrasonographic investigation. *Drug Discov Ther* 2018;12:233-8.

24) Yanagi H, Terashi H, Sugama J, et al. The Japanese registry for surgery of ischial pressure ulcers: STANDARDS-I. *J Wound Care* 2018;27:174-83.

25) Yoshida S, Nakanishi C, Fujino N, et al. Characteristics of induced pluripotent stem cells from clinically divergent female monozygotic twins with Danon disease. *J Mol Cell Cardiol* 2018;114:234-42.

26) Aoki M, Ogai K, Sugama J, et al. Comparison of ceramide retention in the stratum corneum between dry skin and normal skin using animal model with fluorescent imaging method. *Skin Res Technol* 2019;25:158-164.

27) Aoki M, Ogai K, Sugama J, et al. Comparison of wiping methods for the removal of cleaning agent residue from hair follicles. *Skin Res Technol* 2019;25:355-358.

28) Dai M, Nakagami G, Sugama J, et al. The prevalence and functional impact of chronic edema and lymphedema in Japan: LIMPRINT Study. *Lymphatic Research and Biology* 2019;17:195-201.

29) Darmawati S, Rohmani A, Nakatani T, et al. When plasma jet is effective for chronic wound bacteria inactivation, is it also effective for wound healing? *Clin Plasma Med* 2019;14:100085.

30) Do Thi Lan A, Okuwa M, Sugama J. Disability and physical activity of women in late pregnancy with physiological lower extremity oedema in Vietnam: A cross sectional and correlational study. *J Wellness Health Care* 2019;43:11-21.

31) Do Thi Lan Anh, Okuwa M, Sugama J. Prevalence of physiological lower extremity oedema in late pregnancy in Vietnam. *Lymphoedema Research and Practice* 2019;7:11-9.

32) Duan J, Kato M, Shogenji M, et al. Conditions of music provision for nursing home residents: A nationwide cross-sectional survey. *J Wellness Health Care* 2019;43:35-46.

33) Fujioka K, Mizuno S, Fujino N, et al. Impact of renal function on mid-term outcomes in heart failure patients treated with tolvaptan. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019;13:1-9.

34) Fujita Y, Inagaki M, Tasaki K. Development of Skill Scale for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus to Build Relationships with Medical Staff and assessment of reliability and validity. *J Wellness Health Care* 2019;42:9-21.

35) Haryanto, Mukai K, Nakatani T, et al. Evaluation of Indonesian and two types of Japanese honey on the acceleration of cutaneous wound healing: an experimental study in mice. *J Health Technology Assessment in Midwifery* 2019;2:80-8.

36) Hasegawa Y, Yoshida M, Sugama J, et al. Temporal muscle thickness as a new indicator of nutritional status in elderly individuals. *GeriatricGerontol Int* 2019;19:135-40.

37) Hodatsu A, Fujino N, Uyama Y, et al. Impact of cardiac myosin light chain kinase gene mutation on development of dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2019;6:406-15.

38) Kokura Y, Kato M, Taniguchi Y, et al. Energy intake during the acute phase and changes in femoral muscle thickness in older hemiplegic inpatients with stroke. *Nutrition* 2019;70:1-7.

39) Koyanagi H, Kitamura A, Sugama J, et al. Prospective Study on Local Wound Management of Pressure Ulcers in a Critical Colonization State. *J Wellness Health Care* 2019;42:23-32.

40) Kumagai A, Ohno N, Sugama J, et al. Investigation of effects of urethane foam mattress

hardness on skin and soft tissue deformation in the prone position using magnetic resonance imaging. *J Tissue Viability* 2019;28:14-20.

41) Marutani A, Okuwa M, Sugama J. Use of 2 types of air-cell mattresses for pressure ulcer prevention and comfort among patients with advanced-stage cancer receiving palliative care: An interventional study. *Wound Manage Prev* 2019;65:24-32

42) Mukai K, Nakajima Y, Nakatani T, et al. Topical estrogen application to wounds promotes delayed cutaneous wound healing in 80-week-old female mice. *PLoS One* 2019;14:e0225880.

43) Mukai K, Ogai K, Nakatani T, et al. Longitudinal investigation of propionibacterium acnes burden and skin physiological function during menstruation in healthy women. *Structure and Function* 2019;18: 20-30.

44) Nakai A, Minematsu T, Sugama J, et al. Prediction of healing in category I pressure ulcers by skin blotting with plasminogen activator inhibitor 1, interleukin-1 α , vascular endothelial growth factor C, and heat shock protein 90 α : A pilot study. *J Tissue Viability* 2019;28:87-93.

45) Nakajima Y, Fujii T, Nakatani T, et al. Anatomically safe sites for intramuscular injections: a cross-sectional study on young adults and cadavers with a focus on the thigh. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2019;16:189-96.

46) Rahayu HSE, Nasruddin N, Nakatani T, et al. Ethanolic extract of the natural product of *Daunsirih* (Piper beetle) leaves may impede the effectiveness of the plasma jet contact style for acute wounds. *Clin Plasma Med* 2019;15:100090.

47) Suzuki M, Kanamori M, Kato M, et al. Effects of a fall-prevention program for older adults with dementia based on person-centered care. *Int J Gerontol* 2019;S23-S28.

48) Tanaka Y, Hayashi K, Fujino N, et al. Functional analysis of KCNH2 gene mutations of type 2 long QT syndrome in larval zebrafish using microscopy and electrocardiography. *Heart Vessels* 2019;34:159-66.

49) Tasaki K, Inagaki M, Horiguchi T, et al. Reliability and validity of Questionnaire for Nursing Practices in Diabetes Interdisciplinary Team Care. *Journal of Society of Nursing Practice* 2019;31:59-69.

50) Tasaki K, Inagaki M, Horiguchi T, et al. E-learning program designed to improve nursing practices to enhance interdisciplinary team care for diabetes patients: Self-evaluation by participants in an e-learning program and evaluation of learning materials. *Journal of Society of Nursing Practice* 2019;31:89-101.

51) Tsuda T, Hayashi K, Fujino N, et al; Hokuriku-Plus AF Registry Investigators. Effect of hypertrophic cardiomyopathy on the prediction of

thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2019;16:829-37.

52) Urai T, Nakagami G, Sugama J, et al. Effectiveness of foam dressing in preventing recurrent pressure ulcers based on longitudinal ultrasonography assessment: A case study. *Jpn J Pressure Ulcers* 2019;21:464-72.

53) Wahyuni F, Kato M. Contradiction, similarity, and uncover factors of depression among post-stroke patients family-caregivers. *Int J Caring Sci* 2019;12:1380-1401.

54) Amemiya A, Noguchi H, Oe M, et al. Factors Associated with Callus Formation in the Plantar Region through Gait Measurement in Patients with Diabetic Neuropathy: An Observational Case-Control Study. *Sensors* 2020;20:4863-74.

55) Arisandi D, Ogai K, Sugama J, et al. Development of recurrent pressure ulcers, risk factors in older patients: a prospective observational study. *J Wound Care* 2020;29:S14-S24.

56) Asano K, Nakajima Y, Nakatani T, et al. Pre-collecting lymphatic vessels form detours following obstruction of lymphatic flow and function as collecting lymphatic vessels. *PLoS One* 2020;15: e0227814.

57) Dai M, Minematsu T, Sugama J, et al. Awareness and attitudes of lymphoedema patients toward compression stockings in the summer: a cross-sectional questionnaire survey. *Journal of Lymphoedema* 2020;15:49-53.

58) Fujino N, Hayashi K, Sakata K, et al. Transient swallowing-induced atrial tachycardia in a patient with genotyped hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Case Reports* 2020;8:1809-13.

59) Fujita Y, Inagaki M, Tasaki K, et al. The structural model on the effect of vascular access construction in dialysis acceptance in patients with diabetic nephropathy. *J Wellness Health Care* 2020;43:33-44.

60) Hase T, Miura Y, Sugama J, et al. Food bolus-forming ability predicts incidence of aspiration pneumonia in nursing home older adults: A prospective observational study. *J Oral Rehabil* 2020;47: 53-60.

61) Hayashi K, Teramoto R, Fujino N, et al. Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases. *Cardiovasc Res* 2020;116:2116-30.

62) Kato C, Inagaki M, Tasaki K. Classification of adherence of CPAP users: a four-group comparison based on utilization rate and mean usage time on usage days. *J Wellness Health Care* 2020;43:11-22.

63) Kato M, Kobayashi M, Ishida K, et al. Heatstroke prevention with multi-device terminals via sensing of older adults living alone. *J Wellness Health Care* 2020;44: 91-5.

- 64) Koyanagi H, Kitamura A, Sugama J, et al. Local wound management factors related to biofilm reduction in the pressure ulcer: a prospective observational study. *Jpn J Nurs Sci* 2020;18:e12394.
- 65) Koyano Y, Nakagami G, Sugama J, et al. Morphological characteristics of skin tears to estimate the etiology-related external forces that cause skin tears in an elderly population. *Journal of Nursing Science and Engineering* 2020;7:68-78.
- 66) Kunimitsu M, Nakagami G, Sugama J, et al. Temporal changes in the diversity and composition of the bed microbiota of patients with pressure ulcers. *Journal of the Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence Management* 2020;24:366-378.
- 67) Maruyama I, Inagaki M, Tasaki K, et al. Relationships among the state of trust, recognition of uncertainty in illness, and self-care behavior in adults with type 2 diabetes. *J Wellness Health Care* 2020;43:45-54.
- 68) Matsumoto M, Tsutaoka T, Sugama J, et al. Deep learning-based classification of rectal fecal retention and property using ultrasound images in older adult patients. *JpnNurs Sci* 2020;17:e12340.
- 69) Matsumoto M, Yabunaka K, Sugama J, et al. Improvement of constipation symptoms in an older adult patient by defecation care based on using a hand-held ultrasound device in home care settings: a case report. *J Wound, Ostomy Continence Nurs* 2020;47:75-8.
- 70) Matsumoto M, Yoshida M, Sugama J, et al. Feasibility of the constipation point-of-care ultrasound educational program in observing fecal retention in the colorectum: a descriptive study. *JpnNurs Sci* 2020;18:e12385.
- 71) Matsumoto M, Yoshida M, Sugama J, et al. Safety and efficacy of a defecation care algorithm based on ultrasonographic bowel observation in Japanese home-care settings: A single-case, multiple-baseline study. *GeriatrGerontol Int* 2020;20:187-94.
- 72) Miura Y, Yabunaka K, Sugama J, et al. Establishing a methodology for ultrasound evaluation of pharyngeal residue in the pyriform sinus and epiglottic vallecula. *Respiratory Care* 2020;65:304-13.
- 73) Mukai K, Fujii T, Nakatani T, et al. Factors affecting superficial vein visibility at the upper limb in healthy young adults: A cross-sectional observational study. *J Vasc Access* 2020;21:900-7.
- 74) Murakami Y, Shogenji M, Watanabe T. Effects of task type and aging on translational body movements while walking under multiple task conditions. *JNSE* 2020; 8:1-10
- 75) Nagase S, Ogai K, Sugama J, et al. Distinct skin microbiome and skin physiological functions between bedridden older patients and healthy people: A single-center study in Japan. *Frontiers in Medicine* 2020;7:101.
- 76) Noguchi H, Oe M, Sanada H, et al. Onsite visualization of shoe fitting for education of the people with diabetes using 3D scanner: A pilot study. *Journal of Nursing Science and Engineering* 2020;7:162-9
- 77) Oe M, Koike N, Sanada H, et al. Difficulties of Self-monitoring Blood Glucose in the Aged with Diabetes: An Analysis Based on Observations of Self-Monitoring Blood Glucose Procedures. *Journal of Nursing Science and Engineering* 2020;7:141-8.
- 78) Oe M, Rie YR, Sanada H, et al. Validity of DMIST for monitoring healing of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2020;28:539-46.
- 79) Oe M, Sasaki S, Sanada H, et al. Effects of multi-layer silicone foam dressings for the prevention of pressure ulcers in high-risk patients: A randomized clinical trial. *Adv Wound Care* 2020;9:649-56.
- 80) Pham HTT, Kato M, Shogenji M, et al. Examining the factors of burden among family caregivers of older adults with diabetes mellitus regarding a development model. *J Wellness Health Care* 2020;44: 19-31.
- 81) Tada H, Okada H, Fujino N, et al. Hokuriku-plus familial hypercholesterolaemia registry study: rationale and study design. *BMJ Open* 2020;10:e038623.
- 82) Takahashi K, Inagaki M, Tasaki K, et al. Development of a scale for evaluating recuperation attitude at the time of education for newly diagnosed type 2 diabetes. *J Wellness Health Care* 2020;43:55-64.
- 83) Takeuchi Y, Kato M, Kitamura T, et al. Development of Professional Care Program for Nurses in Dementia Wards and its Educational Effects. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2020;35:1-14.
- 84) Tsuchiya S, Sawazaki T, Sugama J, et al. Influences of lower limb edema on daily lives of elderly individuals in an elderly day care center. *JpnNurs Sci* 2020:e12383.
- 85) Tsuruoka K, Oe M, Sanada H, et al. Skin characteristics associated with foot callus in people with diabetes: A cross-sectional study focused on Desmocollin1 in corneocytes. *J Tissue Viability* 2020;29:291-6.
- 86) Yingjie Jin, Shogenji M, Watanabe T. Feature Assessment of Toe Area Activity during Walking of Elderly People with Stumbling Experiences through Wearable Clog-Integrated Plantar Visualization System. *Appl. Sci.* 2020;10:1359.
- 87) Yuno N, Kato M, Miyasaka M, et al. Competencies demonstrated by risk managers who hold a nursing qualification in responding to medical accidents: A narrative analysis. *J Wellness Health Care* 2020;44: 9-17.
- 88) Fujii T, Ohno N, Sugama J, et al. Gravity magnetic resonance imaging measurement of muscle pump change accompanied by aging and posture. *Jpn J Nurs Sci* 2021;18:e12407.
- 89) Horiguchi T, Inagaki M, Tasaki K. The Self-

Care Behaviors of Adults With Type 2 Diabetes Within 10 Years After Diagnosis: Relationship Between Self-Care Behaviors, Knowledge and Education. *Jpn J Nurs Sci* 2021;44:613-22.

90) Ikemoto A, Inagaki M, Tasaki K et al. An action research study to explore techniques for self-awareness of psychological distance from family members in type 2 diabetics. *J Wellness Health Care* 2021;45:7-16.

91) Imran, Ogai K, Sugama J, et al. Date and honey mixture compared with honey alone for diabetic foot ulcer healing. *J Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence Management* 2021;25:597-610.

92) Kato M, Wahyuni F, Yamashita T, et al. Prevalence and prevention of unplanned removal of tubes and catheters among hospitalized patients. *Int J Caring Sci* 2021;14: 385-91.

93) Kinoshita S, Ishikawa R, Sugama J, et al. Morphological characteristics of pressure ulcers due to elastic compression stockings and factors associated with their occurrence. *J Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence Management* 2021;25:611-21.

94) Kitagawa M, Inagaki M, Okuwa M, et al. Development of a Family Support Scale for Diet Therapy for Male Workers with type 2 diabetes. *Jpn J Nurs Sci* 2021;8:e12444.

95) Kitaoka H, Tsutsui H, Fujino N, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JHFS 2018 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies. *Circ J* 2021;85:1590-689.

96) Kokura Y, Kato M, Taniguchi Y, et al. Relationship between energy intake and changes in thigh echo intensity during the acute phase of stroke in older patients with hemiplegia. *Med Princ Pract* 2021;30: 493-500.

97) Miura Y, Tamai N, Sugama J, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound examination in detecting aspiration and pharyngeal residue in patients with dysphagia: A systematic review and meta-analysis. *Jpn J Nurs Sci* 2021;18:e12396.

98) Mukai K, Ogai K, Sugama J, et al. Effects of skin moisturizer on the skin barrier dysfunction model: An evaluation of the heel via tape-stripping in healthy, young adults. *J Tissue Viability* 2021;30:439-45.

99) Murata Y, Sakai K, Tanaka K, et al. Verification of the reliability and validity of the Japanese Triage and Acuity Scale for emergency outpatients according to the working style of nurses. *Journal of Japanese Society for Emergency Medicine* 2021;24:476-89.

100) Nagata K, Kitaoka K, Kawamura M. Experiences and perceptions of people living with schizophrenia in Japan: A qualitative study. *Nurs Health Sci* 2021;23:782-91.

101) Oe M, Tsuruoka K, Sanada H, et al.

Prevention of diabetic foot ulcers using a smartphone and mobile thermography: a case study. *J Wound Care* 2021;30:116-9.

102) Ohashi K, Inagaki M, Tasaki K, et al. Development of a perspective structural model for self-care in patients on hemodialysis. *J Wellness Health Care* 2021;44:23-34.

103) Okamoto S, Ogai K, Sugama J, et al. Association of Skin Microbiome with the Onset and Recurrence of Pressure Injury in Bedridden Elderly People. *Microorganisms* 2021;9:1603.

104) Okayama M, Inagaki M, Tasaki K. A novel scale for measuring social competence in patients with type 2 diabetes receiving hemodialysis. *J Wellness Health Care* 2021;44:11-21.

105) Qin Q, Oe M, Sanada H, et al. Factors associated with the local increase of skin temperature, 'hotspot,' of callus in diabetic foot: A cross-sectional study. *J Diabetes Sci Technol* 2021;19322968211011181.

106) Shimizu N, Kato M, Shogenji M, et al. Effectiveness of an inpatient daycare for reducing physical restraint time by adjusting the rhythm of daily living among older adults with dementia in a regional comprehensive care ward. *J Wellness Health Care* 2021;45:23-34.

107) Shogenji M, Kato M, Yamashita T, et al. Ethical influence of fall prevention sensors on older adults, their families, nurses and care workers in long-term care facilities: A cross-sectional study comparing sensor types or experience of healthcare staff. *JJFP* 2021;8:15-24.

108) Shogenji M, Takagi M, Toudo M, et al. Providing continence care for stroke patients in an acute phase general hospital using continuous ultrasound device monitoring to measure bladder urine volume. *J Wellness Health Care* 2021;45:41-5.

109) Suzuki Y, Nakajima Y, Sugama J, et al. Comparison of normal hindlimb lymphatic systems in rats with detours present after lymphatic flow blockage. *PLoS One* 2021;16:e0260404.

110) Takada K, Nakajima Y, Nakatani T, et al. Effects of inhibition of lymphangiogenesis by the vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR-3) inhibitor, MAZ51 on full thickness wounds in mice. *Veins and Lymphatics* 2021;10.

111) Shibata K, Ogai K, Sugama J, et al. Skin physiology and its microbiome as factors associated with the recurrence of pressure Injuries. *Biological Research for Nursing* 2021;23:75-81.

112) Tada H, Fujino N, Nomura A, et al. Personalized Medicine for cardiovascular diseases. *J Hum Genet* 2021;66:67-74.

113) Wang Y, Sakakibara C, Shogenji M, et al. Abdominal stiffness evaluation in massage for constipation. *Sensors* 2021;21:1192.

114) Yokogawa M, Taniguchi Y, Yoneda Y. Physical therapy processes-interactions between a

physical therapist and an older client with dementia. *Physiotherapy Theory and Practice* 2021;1-11.

115) Yoshie Y, Kato M. Development of a model of factors influencing practical multidisciplinary

collaboration skills in convalescent rehabilitation ward nurses: A structural equation modeling analysis. *J Wellness Health Care* 2021;45:35-46.

日本語論文

- 1) 稲垣美智子 糖尿病教育の研究成果 日本糖尿病教育・看護学会誌 2018;22:61-5.
- 2) 大橋優美子, 稲垣美智子 【糖尿病療養指導のチームパワー -one for all, all for one patient-】 看護師の提案力 本来, もつ自らの提案力に気づき, より意識的に発揮するために プラクティス 2018;35:636-41.
- 3) 小田梓, 稲垣美智子, 多崎恵子, 他 2型糖尿病患者の失感情症・失体感症, 睡眠, 抑うつの実態と関連 本糖尿病教育・看護学会誌 2018;22:18-24.
- 4) 加藤真由美 多職種による転倒予防アプローチにおける看護師の役割 看護技術 2018; 64:60-4.
- 5) 小柳礼恵, 仲上豪二郎, 須釜淳子, 他 不顕性感染が疑われた褥瘡に創傷被覆材を使用し治療に向かった2症例 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌 2018;22:316-20.
- 6) 臺美佐子, 山中知子, 須釜淳子, 他 スマートチェンジシステム搭載型エアマットレス導入による褥瘡予防効果: 長期療養型施設におけるパイロットスタディ 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌 2018;22:357-62.
- 7) 土屋紗由美, 松本勝, 須釜淳子 寝たきり高齢者におけるスマートチェンジシステム搭載型エアマットレスの適用可能性の検討 看護理工学会誌 2018;5:136-41.
- 8) 中川さとの, 稲垣美智子, 多崎恵子, 他 頭頸部がん患者における治療の意味 看護実践学会誌 2018;31:1-11.
- 9) 成瀬早苗, 加藤真由美 要支援高齢者の一人暮らし生活意欲測定尺度の開発 日本看護科学学会誌 2018;38:97-106.
- 10) 藤田祐子, 稲垣美智子, 多崎恵子, 他 糖尿病性腎症患者の内シャント造設が透析生活に与える影響 日本糖尿病教育・看護学会誌 2018;22:7-17.
- 11) 藤本由美子, 大桑麻由美, 須釜淳子, 他 非侵襲的陽圧換気療法のマスクによる圧迫創傷の発生要因 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌 2018;22:297-302.
- 12) 前田宏之, 正源寺美穂, 渡辺哲陽 腰部加速度変化量に基づく多重課題が歩容バランスに与える影響評価 看護理工学会誌 2018;5:110-7.
- 13) 松井希代子, 須釜淳子, 臺美佐子, 他 超音波診断装置を用いた安全な採血のための血管アセスメント教育技法に対する看護学生の態度 看護実践学会誌 2018;30:12-20.
- 14) 松本智里, 加藤真由美, 兼氏歩, 他 女性変形性股関節症患者の術前後の歩容の自己評価と心理社会的側面の検討-人工股関節全置換術患者と低侵襲寛骨臼骨切り術患者の比較-日本看護科学学会誌

2018;38:309-17.

- 15) 松本勝, 田中志保, 須釜淳子, 他 超音波検査法による直腸貯留便の性状と量の評価を試みた高齢患者の3例 日本老年医学会雑誌 2018;55:657-62.
- 16) 丸岡直子, 鈴木みずえ, 谷口好美 認知症看護のエキスパートによる転倒予防ケアの臨床判断の構造とプロセス 日本転倒予防学会誌 2018;5:65-79.
- 17) 柳原清子, 松井希代子, 小田梓, 他 基礎看護学の「看護過程の枠組み(モデル)」の学習にアクティブラーニングを用いた教育の検討 *Journal of Wellness and Health Care* 2018;42(1):105-12.
- 18) 油野規代, 加藤真由美, 桂英之, 他 終末期がん患者の生存期間1ヶ月間の転倒の要因 日本転倒予防学会誌 2018;5:29-41.
- 19) 朝倉俊成, 近藤琢磨, 稲垣美智子, 他 インスリン製剤の自己注射用注入器使用時における「空打ち」の目的と意義 くすりと糖尿病 2019;8:112-20.
- 20) 沖田翔平, 臺美佐子, 須釜淳子, 他 マーカー有り医療用弾性ストッキングが履かせやすさ, ねじれ, 皮膚に与える影響 リンパ浮腫管理の研究と実践 2019;7:20-8.
- 21) 鈴木みずえ, 加藤真由美, 谷口好美, 他 パーソン・センタード・ケアを基盤とした認知症高齢者に対する転倒予防プログラムのケアスタッフに対する介入効果 日本老年医学会誌 2019;56:487-97.
- 22) 竹内陽子, 加藤真由美 断酒に向き合う患者と看護師の相互作用から生じた意識変革 - Margaret Newman 理論を踏まえたミューチュアルアクションリサーチの実践 - 看護実践学会誌 2019;31:21-34.
- 23) 段冀州, 加藤真由美, 正源寺美穂, 他 特別養護老人ホームの介護職員を対象とした音楽活動教育プログラムの開発 - 音楽療法士と介護職員からの評価 - *Journal of Wellness and Health Care* 2019;43:79-90.
- 24) 中川さとの, 稲垣美智子, 多崎恵子 頭頸部がんとなった2型糖尿病患者におけるがん治療の経験 日本糖尿病教育・看護学会誌 2019;23:155-62.
- 25) 長田恭子, 河村一海, 北岡和代, 他 学校教育系大学生における認知症についての知識, 態度, 行動 看護実践学会誌 2019;31:70-9.
- 26) 成瀬早苗, 加藤真由美, 上野栄一 地域高齢者の楽しみと張り合い 看護実践学会誌 2019;31:35-47.
- 27) 廣野耕己, 臺美佐子, 須釜淳子 健康成人における皮下組織厚と包帯下圧迫圧の違いによる大伏在静脈血流量への影響 リンパ浮腫管理の研究と実践 2019;7:1-10.
- 28) 牧野真弓, 加藤真由美 一般病棟の認知障害高齢者へ身体拘束回避で転倒予防する熟練看護師の思考と実践プロセス 看護実践学会誌 2019;31:48-58.
- 29) 横野知江, 真田弘美, 須釜淳子, 他 褥瘡管理を行う皮膚・排泄ケア認定看護師の調整力およびスト

- レスマネジメント力向上を目的としたEラーニングプログラムの有効性の検討 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌 2019;22:345-56.
- 30) 吉江由加里, 横山孝枝, 加藤真由美 回復期リハビリテーション病棟看護師の多職種連携実践力に影響する要因 日本看護科学会誌 2019;39:157-64.
- 31) 浅田優也, 稲垣美智子, 多崎恵子, 他 2型糖尿病患者のセルフケア行動自己評価質問票の作成 看護実践学会誌 2020;32:44-51.
- 32) 大江真琴, 真田弘美 日常生活における足病変の診かた Medical Practice 2020;37:1681-4.
- 33) 大江真琴, 須釜淳子, 真田弘美, 他 糖尿病足潰瘍治療過程モニタリングスケール (DMIST) の適用 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌 2020;24:401-10.
- 34) 大江真人, 田中浩二, 川崎絵里香, 他 気分障害による休職後に復職・就労継続している労働者のレジリエンス 日本看護研究学会雑誌 2020;43:847-855.
- 35) 大橋佳代, 稲垣美智子, 多崎恵子, 他 再発や増悪を経験したがん患者が”家族と対話し難い体験” 日本看護研究学会雑誌 2020;43:705-13.
- 36) 沖田翔平, 大桑麻由美, 須釜淳子 頭頸部がんへの化学放射線療法中患者の誤嚥性肺炎発症プロセスの質的検討 日本がん看護学会誌 2020;34:83-93.
- 37) 加瀬昌子, 吉田美香子, 正源寺美穂, 他 排尿自立指導料導入における骨盤内手術患者と整形外科・脳血管疾患患者の排尿動作と下部尿路症状への効果に関する予備調査 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌 2020;24:320-7.
- 38) 加藤千夏, 稲垣美智子, 多崎恵子 非肥満の睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者における持続気道陽圧 (CPAP) 療法の導入から継続に至るプロセス 看護実践学会誌 2020;32:52-61.
- 39) 北川麻衣, 稲垣美智子, 多崎恵子, 他 就労している2型糖尿病患者が捉える家族支援と食事自己効力感の関係 看護実践学会誌 2020;32:33-43.
- 40) 加藤真由美, 牧野真弓, 富田利香, 他 介護老人保健施設の看護師と介護職を対象とした転倒予防連携プログラム介入の効果検証-非ランダム化並行群間比較試験-日本転倒予防学会誌 2020;6:35-44.
- 41) 小瀬古伸幸, 長谷川雅美, 田中浩二, 他 WRAP (Wellness Recovery Action Plan) の視点を取り入れた看護計画に基づく精神科訪問看護の効果予備的研究 日本精神保健看護学会誌 2020;29:23-32.
- 42) 清水典子, 加藤真由美, 辻口博聖 一般病院における高齢患者に対する院内デイケアの実態-実施病院と未実施病院の横断調査から-看護実践学会誌 2020;33:43-51.
- 43) 清野由美子, 田中浩二, 関井愛紀子, 他 精神科看護師が体験している誤嚥性肺炎予防に関するケアの実態単科精神科病院におけるフォーカスグループインタビュー調査から 日本精神保健看護学会誌 2020;29:60-70.
- 44) 土田敏恵, 真田弘美, 須釜淳子, 他 創傷・オストミー・失禁 (WOC) 専門外来モデル構築のための全国調査報告 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌 2020;24:338-348.
- 45) 中川さとの, 稲垣美智子, 多崎恵子 頭頸部がん治療を受ける糖尿病患者への看護を経験した看護師の様相 看護実践学会誌 2020;33:18-27.
- 46) 中島素子, 櫻井勝, 田中浩二, 他 大学生ボランティアが行う中学生を対象とした薬物乱用防止教育の取り組みとその効果について 北陸公衆衛生学会誌 2020;46:31-42.
- 47) 中谷壽男, 向井加奈恵, 中島由加里 破格, リンパ管小孔, リンパ浮腫, 静脈注射, 筋肉内注射, 皮膚創傷治療の研究:我々が行ってきた研究の概要 J Wellness Health Care 2020;44:1-10.
- 48) 長棟瑞代, 稲垣美智子, 多崎恵子, 他 糖尿病をもつ患者の”わかっているけれど, できない”ことへの自己対処の様相 日本糖尿病教育・看護学会誌 2020;24:181-190.
- 49) 濱野初恵, 稲垣美智子, 多崎恵子, 他 高齢血液透析患者における健康情報を活用するプロセス 日本看護研究学会雑誌 2020;43:245-253.
- 50) 藤田祐子, 稲垣美智子, 多崎恵子 糖尿病透析患者における透析生活と透析受容の実態性別による比較検討 福井医療科学雑誌 2020;17:9-14.
- 51) 藤田祐子, 稲垣美智子, 多崎恵子 糖尿病透析患者における病期に関する認識の実態及び, 透析生活・透析受容との関連 看護実践学会誌 2020;33:11-7.
- 52) 堀口智美, 浅田優也, 多崎恵子, 他 「看護師が糖尿病チーム医療を促進するスキルを高めるE-learning教材」を用いた教育方法の検討 日本看護科学会誌 2020;40:579-86.
- 53) 堀口智美, 稲垣美智子, 多崎恵子, 他 2型糖尿病患者の性別からみた家族サポート感取・対応力 (ARRF) と HbA1c および関連要因との関係 日本糖尿病教育・看護学会誌 2020;24:1-8.
- 54) 牧野真弓, 加藤真由美, 成瀬早苗 一般病棟の認知障害高齢者に対する入院時から身体拘束の回避・解除を念頭においた転倒予防ケア行動評価尺度の開発 日本看護科学会誌 2020;40:349-59.
- 55) 松田美紀, 加藤真由美, 谷口好美, 他 看護師のとらえた院内デイケアの効果-患者と看護師の反応を通して-看護実践学会誌 2020;33:36-45.
- 56) 松本智里, 加藤真由美, 兼氏歩, 他 女性人工股関節全置換術患者の術前後の歩容の自己評価モデルの開発:構造方程式モデリングを用いた分析 日本看護科学会誌 2020;40:177-86.
- 57) 三橋美野, 大江真琴, 真田弘美, 他 逆流防止付き末梢静脈留置カテーテルによる血液への恐れの変化と看護師の留置技術に及ぼす影響 看護理工学会誌 2020;8:77-85.
- 58) 宮崎史帆, 堀口智美, 多崎恵子, 他 総合病院における入院患者同士の交流の実態 看護実践学会誌 2020;32:23-32.
- 59) 浅田優也, 河内結実, 多崎恵子, 他 認定教育施設における糖尿病教育入院の実態 日本糖尿病教育・看護学会誌 2021;25:15-21.
- 60) 浅田優也, 藤野陽, 大桑麻由美 下肢浮腫を有する慢性心不全患者に対する下腿筋を活用したストレッチの効果 リンパ浮腫管理の研究と実践

2021;8:1-12.

- 61) 阿部麻里, 大江真琴, 真田弘美, 他 高齢糖尿病患者の血糖自己測定手技獲得時の困難さに影響する要因とその看護の実態 看護理工学会誌 2021;8:122-33.
- 62) 有田弥棋子, 加藤真由美, 橋口雅未 看護師養成所2年課程(定時制)の学生の人体解剖見学による死生観とターミナルケア態度の変化 看護実践学会誌 2021;34:76-85.
- 63) 飯田倫佳, 加藤真由美 回復期リハビリテーション病棟における看護師と療法士の患者の意欲に関する認識と支援の実態 日本リハビリテーション看護学会誌 2021;11:44-52.
- 64) 稲垣美智子, 天野良平, 多崎恵子, 他 【人をつなぐツール「自分史の樹」】(第1章)人をつなぐツール「自分史の樹」の作成 ツール作成の経緯とツールの紹介 看護実践学会誌 2021;33:3-6.
- 65) 加瀬昌子, 吉田美香子, 正源寺美穂, 他 排尿自立指導料導入が下部尿路症状および排尿動作に及ぼす有効性検証 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌 2021;25:677-88.
- 66) 鈴木みずえ, 加藤真由美, 谷口好美, 他 介護老人保健施設ケアスタッフに対するパーソン・センタード・ケアに基づく転倒予防教育プログラム～北陸地方における認知症高齢者の転倒予防効果の検証と認知症の行動心理症状(BPSD)高群に対する介入の検討～日本転倒予防学会誌 2021;7:27-38.
- 67) 多崎恵子, 稲垣美智子 【人をつなぐツール「自分史の樹」】(第5章)「自分史の樹」の高齢者集会での実践報告 高齢者の健康増進の一端としての活用可能性を探る 看護実践学会誌 2021;33:16-19.
- 68) 中島由加里, 浅野きみ, 中谷壽男 マウスでリンパ浮腫が出現し難いメカニズム 日本フットケア・足病医学会誌 2021;2:103-7.
- 69) 八田理恵, 稲垣美智子, 多崎恵子, 他 舌がんとともに生きる体験 日本がん看護学会誌 2021;35:112-20.
- 70) 藤田未優, 長田恭子, 表志津子, 他 A県中央医療県から転院する高齢患者を受け入れる過疎地域医療圏の看護師が捉える情報提供の実態 看護実践学会誌 2021;33:1-10.
- 71) 藤野陽, 野村章洋, 高村雅之 肥大型心筋症, 蓄積性心筋症 診断と治療 2021;109:509-14.
- 72) 堀口智美, 多崎恵子, 浅田優也 「2型糖尿病患者の家族サポート感取・対応力尺度」(5件法)の信頼性・妥当性の検討 看護実践学会誌 2021;33:61-7.
- 73) 堀口智美, 藤野陽, 大桑麻由美 下肢末梢動脈疾患患者への振動マッサージ器連日使用による血流促進・苦痛緩和効果 看護実践学会誌 2021;33:24-34.
- 74) 堀口智美, 藤野陽, 大桑麻由美 下肢末梢動脈疾患患者への振動マッサージ器による血流促進・苦痛緩和効果 看護実践学会誌 2021;33:52-60.
- 75) 牧野真弓, 加藤真由美, 正源寺美穂 認知障害高齢者における一般病院看護師の身体拘束の必要性認識の現状および拘束しない転倒予防の実施と影響要

因についての多施設間横断研究 日本転倒予防学会誌 2021;8:25-36.

- 76) 村上唯, 正源寺美穂, 渡辺哲陽 多重課題条件下の歩行中において課題の種類と加齢が腰からみた肩回転運動に与える影響 看護理工学会誌 2021;8:230-41.
- 77) 横川正美, 長田恭子, 稲垣美智子, 他 【人をつなぐツール「自分史の樹」】(第4章)「自分史の樹」の地域集会での実践報告 地域集会におけるリーダー育成の可能性を探る 看護実践学会誌 2021;33:14-16.

書籍

- 1) 谷口好美, 第5章骨・関節疾患と看護 高齢者虐待と看護, 亀井智子・小玉敏江編, 高齢者看護学第3版, 中央法規出版 2018: 278-280, 331-334.
- 2) 谷口好美, 亀井智子, ⑨認知症看護プロセス, サイオ出版編, 疾患別看護過程セミナー下巻, サイオ出版 2018:184-99.
- 3) 大桑麻由美・一般社団法人日本創傷・オストミー失禁管理学会編著, IADベストプラクティス(第1版), 照林社 2019.
- 4) 大桑麻由美, F看護師が実施・指導する検査 ②検査の実施・指導, セルフマネジメントの指導, ④ピークフローモニター, 奈良信雄, 和田隆志編, 系統看護学講座 別巻 臨床検査(第8版), ② 58-63, ④ p68, 医学書院 2019.
- 5) 大桑麻由美, 創傷管理スキンケアの基本 IAD(失禁関連皮膚炎), 田中秀子監修, すぐに活かせる! 最新創傷管理・スキンケア用品の上手な選び方・使い方第4版, 日本看護協会出版社 2019:39-44.
- 6) 加藤真由美, 第5章 多職種連携チームで取り組む排泄障害・せん妄も含めた包括的ケアとしての転倒予防ケアプログラム 2-1 転倒予防ケアプログラム実践継続システム研修, 研究編 看護師の意欲を引き出す転倒予防アクションリサーチ, 鈴木みずえ編, 認知症 plus 転倒予防せん妄・排泄障害を含めた包括的ケア 日本看護協会出版会 2019:162-72, 222-8.
- 7) 加藤真由美:6章 転倒予防に関わるソフト(ケア, 人材育成, 転倒リスクマネジメント)の開発の動向, 日本転倒予防学会監, 武藤芳照他編, 転倒予防白書, 日本医事新報社 2019:146-51.
- 8) 加藤真由美:地域・老年看護の課題と展望, 移動と歩行, 医学書院 2020:86-7.
- 9) 谷口好美, 第IV章 高齢者に特徴的な症状と看護 14 せん妄 真田弘美・正木治恵編, 看護学テキスト NiCE 老年看護学技術 改訂第3版, 南江堂 2020:285-92.
- 10) 谷口好美, パトリシア・ベナー, 黒田裕子監修, 重要なところだけ, 短時間でわかりやすく読む看護理論, 日経研出版 2020:162-77.
- 11) 正源寺美穂, Part 2 排尿機能障害へのアプローチ 2 治療ケア 3) 留置カテーテル管理, 留置カテーテルの抜去支援, 一般社団法人 日本創傷・オストミー・失禁管理学会編集:新版 排泄ケアガイドブック, 照林社 2021:168-84.

*

主催学会

- 2019年9月7-8日 コ・メディカル形態機能学会 第18回学術集会・総会（大会長中谷壽男，事務局長向井加奈恵，会計中島由加里）

学会誌（研究誌）の発行

- 看護理工学会誌 須釜淳子（編集委員長），大江真琴（編集委員）
- 国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会誌 須釜淳子（編集委員長）
- 看護実践学会誌 大桑麻由美（編集委員長），多崎恵子，谷口好美，大江真琴，長田恭子（編集委員）
- 日本老年看護学会誌 谷口好美（編集委員）
- Japan Journal of Nursing Science 北岡和代（編集委員）
- 日本フットケア学会誌 大桑麻由美（編集委員）
- 日本フットケア・足病医学会誌 大桑麻由美（副編集委員長）
- 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌 大江真琴（編集委員）
- 日本糖尿病教育・看護学会誌 多崎恵子（編集委員）

学会発表（院生筆頭）

	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	2 (0)	10 (7)	4 (0)	42 (12)	58 (19)
2019年	0 (0)	3 (0)	9 (0)	40 (20)	52 (20)
2020年	0 (0)	5 (3)	2 (0)	21 (5)	28 (8)
2021年	0 (0)	10 (8)	4 (0)	33 (6)	47 (14)

共同研究

	2018年	2019年	2020年	2021年
国内数	4	2	3	3
国外数	1	1	3	5

- 2018年 金沢大学附属病院，済生会金沢病院との国際慢性浮腫疫学研究（臺美佐子）
- 2018年 吉田司（株），越屋メディカルケア（株）のリンパ浮腫適用の夏用弾性着衣の研究と開発（臺美佐子）
- 2018-2021年心臓血管センター金沢循環器病院（看護部）身体拘束回避・解除のためのセンサフローチャートの開発（加藤真由美）
- 2018-2021年インドネシア Hasanuddin University（看護学部）脳卒中患者のセルフケアのためのセンシングシステムの開発（加藤真由美）
- 2018-2021年小松市役所との地域包括的コンチネンスケアに関する研究（正源寺美穂）
- 2020年 マルハニチロ株式会社とのプロタミン含有創傷被覆材を用いた創傷治癒効果の解析（研究代表者：中谷壽男，分担者：向井加奈恵，中島由加里）
- 2020-2021年 東京大学，School of Nursing Science of Muhammadiyah Pontianak, Indonesiaとのインドネシアにおける糖尿病足看護外来の導入と糖尿病足潰瘍予防に対する効果検証（大江真琴）
- 2020-2021年 ベトナム Hai Phong University of

Medicine and Pharmacy（看護学部）家族介護者の介護負担感軽減のための問題解決型プログラム開発（加藤真由美）

- 2021年 三井化学 SKC ポリウレタン株式会社との褥瘡予防のためのウレタンマットレスの設計開発（大桑麻由美，大江真琴）
- 2021年 School of Nursing Science of Muhammadiyah Pontianak, Indonesiaとのインドネシアにおける糖尿病足潰瘍予防プロトコルの実装研究（大江真琴）
- 2021年 School of Nursing Science of Muhammadiyah Pontianak, Indonesiaとのインドネシアにおける創傷ケアスペシャリストによる糖尿病足潰瘍管理の費用対効果（大江真琴）

科学研究費

- 2016-2018年科学研究費補助金基盤研究（C）大桑麻由美（研究代表者），藤野陽，臺美佐子（分担者）「間歇性跛行を有する患者の血行再建後の振動ケアがもたらす重症虚血肢移行遷延の検討」
- 2016-2018年科学研究費補助金基盤研究（B）（海外学術調査）須釜淳子（研究代表者）「インドネシア伝統的糖尿病足潰瘍管理法の感染制御と治癒効果に関する海外調査」
- 2016-2018年科学研究費補助金特別研究員奨励費中島由加里（研究代表者，大学院生）「慢性リンパ浮腫におけるリンパ管の観察と炎症・線維化プロセス解明の基礎研究」
- 2016-2018年科学研究費補助金基盤研究（C）正源寺美穂（研究代表者）「高齢患者の長期的アウトカムと費用対効果をふまえた早期排尿自立支援システムの構築」
- 2016-2019年科学研究費補助金基盤研究（C）向井加奈恵（研究分担者）「マウスを用いたリンパ浮腫発生機序から浮腫軽減や線維化を防止する効果的なケアの開発」
- 2016-2019年科学研究費補助金基盤研究（C）稲垣美智子，多崎恵子（研究分担者）「アクションリサーチに基づいた成人2型糖尿病患者のレジリエンス教育プログラムの開発」
- 2016-2019年科学研究費補助金基盤研究（C）加藤真由美（研究代表者），正源寺美穂（分担者）「転倒予防のための臨床判断力育成に係る省察モデル・省察ガイドラインの開発」
- 2016-2019年科学研究費補助金基盤研究（C）加藤真由美（研究分担者）「回復期リハビリテーション病棟における看護師の他専門職との連携・協働モデルの開発」
- 2016-2019年科学研究費補助金基盤研究（C）谷口好美（研究代表者）「高齢者ケア施設における看護・介護の専門職 QOL の構造」
- 2017-2019年科学研究費補助金基盤研究（C）藤野陽（研究代表者）「肥大型心筋症および類縁疾患の発症・進展・予後に関する分子遺伝疫学的研究」
- 2017-2019年科学研究費補助金基盤研究（C）加藤真由美（研究分担者）「一般病院で身体拘束せずに認知症患者の転倒予防を行う能力キー・コンピテン

- シーの解明」
- 2017-2020 年科学研究費補助金基盤研究 (B) 須釜淳子, 大貝和裕 (研究分担者)「皮膚常在菌叢の変化に着目した褥瘡後感染症の原因解析及びその予防・緩和ケアの検討」
 - 2018-2019 年厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 藤野陽 (研究分担者)「特発性心筋症に関する調査研究」
 - 2018-2020 年科学研究費補助金基盤研究 (B) 中谷壽男 (研究代表者), 向井加奈恵, 臺美佐子 (分担者)「リンパ浮腫に対する培養リンパ管移植の効果と瘢痕組織のリンパ管再生阻害の基礎研究」
 - 2018-2020 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 藤野陽 (研究分担者)「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定」
 - 2018-2020 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 長田恭子 (研究代表者), 北岡和代, 河村一海 (分担者)「地域生活を送る統合失調症をもつ人の自殺念慮の体験とその対処方法に関する研究」
 - 2018-2021 年科学研究費補助金挑戦的研究 (萌芽) 須釜淳子 (研究代表者)「多分野融合グローバル型アプローチによる後期高齢者慢性浮腫管理用サポートの開発」
 - 2018-2020 年科学研究費補助金挑戦的研究 (萌芽) 須釜淳子, 大貝和裕 (研究分担者)「寝床環境中の細菌叢は褥瘡感染を引き起こすか: 感染発症メカニズムの新パラダイム」
 - 2018-2020 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 大貝和裕 (研究代表者), 須釜淳子 (分担者)「網羅的スキンプロテオミクス法による「褥瘡予測タンパク質」の探索と臨床応用」
 - 2018-2020 年科学研究費補助金基盤研究 (B) 向井加奈恵 (研究代表者), 中谷壽男, 中島由加里 (分担者)「2 型糖尿病モデルマウス皮膚創傷へのエストロゲン創部塗布効果の網羅的解明」
 - 2018-2022 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 臺美佐子 (研究代表者)「リンパ浮腫患者の蜂窩織炎発症・再発要因探索とリスクアセスメントスケール開発」
 - 2018-2021 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 中谷壽男 (研究分担者)「高齢者の皮膚耐性から捉えたスキンテア (皮膚裂傷) の発生要因の解明と予防法への応用」
 - 2019-2020 年科学研究費補助金研究活動スタート支援 中島由加里 (研究代表者)「導出リンパ管・集合リンパ管の作製とリンパ管形成に関わる因子の同定」
 - 2019-2021 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 正源寺美穂 (研究代表者)「高齢患者の下部尿路症状スクリーニングをふまえた地域包括的排尿自立支援システム構築」
 - 2019-2022 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 大桑麻由美 (研究代表者), 藤野陽 (分担者)「末梢動脈疾患ハイリスク患者への振動ケアがもたらす重症虚血肢移行遅延効果の検討」
 - 2019-2022 年科学研究費補助金国際共同研究強化 (B) 須釜淳子, 大貝和裕 (研究分担者)「HIV 感染による皮膚粘膜細菌叢変化と皮膚粘膜感染症の関連性と緩和ケアへの応用」
 - 2019-2022 年科学研究費補助金若手研究 浅田優也 (研究代表者)「男性 2 型糖尿病患者の筋肉のある体つき認識と血糖コントロールに関係する要因の解明」
 - 2020-2021 年科学研究費補助金研究活動スタート支援 沖田翔平 (研究代表者)「頭頸部がんへの化学放射線療法中のセルフケアと口腔内環境及び口腔粘膜炎症の関連」
 - 2020-2022 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 大江真琴 (研究分担者)「時空間レジストレーション技術に基づく創傷管理の 3 次元統合情報提示システム」
 - 2020-2022 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 大江真琴 (研究代表者), 須釜淳子 (分担者)「糖尿病足潰瘍予防支援システム: リスク状態検出機能の開発と有用性の検証」
 - 2020-2022 年科学研究費補助金基盤研究 (B) 須釜淳子 (研究代表者), 大貝和裕 (分担者)「アドバンストスキンケア開発を目指した創閉鎖後の脆弱な皮膚環境と褥瘡再発との関連」
 - 2020-2022 年科学研究費補助金基盤研究 (B) 須釜淳子, 大貝和裕 (研究分担者)「創傷環境調整による褥瘡細菌叢の最適化: 創部バイオフィーム制御法の開発」
 - 2020-2022 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 大貝和裕 (研究分担者)「病態背景が経皮吸収型製剤の経皮アベイラビリティにおよぼす影響」
 - 2020-2022 年科学研究費補助金挑戦的研究 (萌芽) 向井加奈恵 (研究代表者), 大貝和裕, 堀口智美 (分担者)「異分野融合研究による女性ホルモンの変動と口腔マイクロバイオームの関連の解明」
 - 2020-2022 年科学研究費補助金基盤研究 (B) 正源寺美穂 (研究分担者)「要介護高齢者に対する排尿自立支援の ICT を用いた地域連携システムの確立」
 - 2020-2022 年厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 藤野陽 (研究分担者)「特発性心筋症に関する調査研究」
 - 2020-2023 年科学研究費補助金基盤研究 (A) 須釜淳子, 大貝和裕 (研究分担者)「スマートホームケア構想実現のための非侵襲的リキッドアセスメント技術の開発」
 - 2020-2023 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 中谷壽男, 中島由加里 (研究分担者)「非造影 CT 画像における乳癌術後リンパ浮腫の予測ツールの開発」
 - 2020-2023 年科学研究費補助金基盤研究 (B) 中島由加里 (研究代表者), 中谷壽男, 向井加奈恵 (分担者)「リンパ管の in vitro モデル構築とリンパ浮腫治療法開発の基礎研究」
 - 2020-2023 年科学研究費補助金基盤研究 (B) 藤野陽 (研究代表者)「分子疫学的コホート研究による遺伝性心血管疾患のリスク層別化・病態解明・治療薬探索」
 - 2020-2023 年科学研究費補助金基盤研究 (C) 加藤真由美 (研究代表者), 正源寺美穂 (分担者)「動機, 意欲, パフォーマンス理論基盤の身体拘束回避・解

- 除プログラム構築]
- 2020-2023年科学研究費補助金基盤研究(C) 谷口好美(研究代表者)「高齢者ケアに特有な看護師の共感疲労のプロセスのモデル化」
 - 2020-2023年科学研究費補助金基盤研究(C) 加藤真由美, 正源寺美穂(研究分担者)「認知症患者へ身体拘束を回避した転倒予防ケアを行う看護師チームメンタルモデルの構築」
 - 2020-2023年科学研究費補助金基盤研究(C) 加藤真由美(研究分担者)「がん患者の転倒リスクの可視化による患者, 医療者共有転倒アセスメントツールの開発」
 - 2021-2022年科学研究費補助金研究活動スタート支援土屋紗由美(研究代表者)「アタッチメントタイプゲルパッドを用いた超音波画像による筋肉浮腫評価方法の確立」
 - 2021-2023年科学研究費補助金基盤研究(C) 正源寺美穂(研究分担者)「縦型オープンMRIによる骨盤底筋群と股関節周囲筋の共同収縮機序の解明」
 - 2021-2024年科学研究費補助金国際共同研究加速基金(国際共同研究強化B) 大江真琴(研究代表者)「インドネシアにおける糖尿病足潰瘍予防プロトコルの実装研究」
 - 2021-2024年科学研究費補助金基盤研究(C) 大江真琴(研究分担者)「透析患者に対するテーラーメイドケアを目指した非侵襲的な皮膚生理機能評価方法の開発」
 - 2021-2024年科学研究費補助金基盤研究(B) 須釜淳子, 向井加奈恵, 大貝和裕, 中島由加里(研究分担者)「リンパ浮腫に続発するレンサ球菌での蜂窩織炎発症機序とその予防・緩和ケア対策」
 - 2021-2024年科学研究費補助金基盤研究(B) 向井加奈恵(研究代表者), 中島由加里(分担者)「糖尿病性潰瘍のケア方法創出に向けた基礎研究: エストロゲン作用の治癒メカニズム解明」
 - 2021-2024年科学研究費補助金若手研究堀口智美(研究代表者)「日本人2型糖尿病患者のためのEmpowerment尺度の開発」
 - 2021-2024年科学研究費補助金基盤研究(C) 藤野陽(研究分担者)「遺伝性不整脈症候群の病原性遺伝子変異の決定とそれに基づく個別化医療の実現」
 - 2021-2024年科学研究費補助金基盤研究(C) 田中浩二(研究代表者), 長田恭子(分担者)「ハイリスクアプローチ基盤の地域支援者向け自殺予防教育プログラムの開発」
 - 2021-2024年科学研究費補助金基盤研究(C) 長田恭子(研究代表者), 田中浩二(分担者)「聞き書き」を通した全人的ケアモデルの構築」

その他

助成金

- 2018年公益財団法人安田記念医学財団看護研究助成(大学院生)「リンパ浮腫がんサバイバーのための効果的なリンパドレナージ方法の基礎的検討」, 中島由加里(代表者, 大学院生)
- 2018年三豊科学技術振興協会研究助成「転倒リスク減少のためのウェアブル足底可視化・表示システ

ムの開発」正源寺美穂(分担者)

- 2018-2021年 DIKTI「Development of a self-care maintenance sensing system among post-stroke patients in the community setting」Andi MasyithaIrwani(代表者), Mayumi Kato(分担者)
- 2019年 金沢大学令和元年度女性研究者等研究支援制度スタートアップ部門「リンパ管新生が皮膚創傷治癒に及ぼす影響の検討」, 中島由加里(代表者)
- 2019年 公益財団法人在宅医療助成勇美記念財団在宅医療研究への助成「高齢者に対する地域包括的コンチネンスケア実現にむけた基盤指標の開発ー小松市における医療・介護連携による継続的支援モデルー」正源寺美穂(代表者)
- 2019年 金沢大学法人主導(トップダウン)型研究課題「心と体をつなぐサイボーグ化技術の開発研究」正源寺美穂(分担者)
- 2019年 金沢大学法人主導(トップダウン)型研究課題「地域特性データ解析に基づく予防型政策デザインの共創的研究」正源寺美穂(分担者)
- 2020年公益財団法人澁谷学術文化スポーツ振興財団「大学院生に対する奨学金」(土屋紗由美, 大学院生)
- 2020年 公益財団ユニバーサル財団「脳卒中患者に対する継続的排尿自立支援における薬剤師介入モデルー脳卒中地域連携パスを介した薬剤連携に必要な基盤指標の確立ー」正源寺美穂(代表者)
- 2021年日本学術振興会令和3年度海外特別研究員「慢性炎症における代謝ストレスがもたらす脈管障害の分子機構の解明」, 中島由加里(代表者)

特許

- 2019年「活動量算出システム, 活動量算出装置, 活動量算出方法, およびプログラム」(特許登録番号: 6601881/登録日: 2019年10月18日)登録国: 日本(石田和生, 加藤真由美, 正源寺美穂, 北岡和代)
- 2019年「活動量算出システム, 活動量算出装置, 活動量算出方法, およびコンピュータ読み取り可能な記録媒体」登録国: 韓国(特許登録番号: 第10-1996163号/登録日2019年6月27日)(石田和生, 加藤真由美, 正源寺美穂, 北岡和代)
- 2020年「活動量算出システム, 活動量算出装置, 活動量算出方法, およびプログラム」登録国: 欧州(独・仏・伊)(特許登録番号: 3279879/登録日2020年8月7日)(石田和生, 加藤真由美, 正源寺美穂, 北岡和代)
- 2020年「Activity amount calculation system, activity amount calculation device, activity amount calculation method, and computer-readable recording medium」United States(特許登録番号: 10559183 B2/登録日: 2020年2月11日)(Ishida K, Kato M, Shogenji M, Kitaoka K)

受賞

- 2019年 日本学術振興会 育志賞 中島由加里(大学院生)

受賞・論文

- 2019年 優秀論文賞 油野規代, 加藤真由美, 桂英之, 小泉由美, 山崎松美, 正源寺美穂「終末期がん患者の生存期間1ヶ月間の転倒の要因」日本転倒予防学会誌 2018;5:29-41.
- 2021年 優秀論文賞 鈴木みずえ, 加藤真由美, 谷口好美, 平松知子, 丸岡直子, 金盛琢也, 内藤智義, 泉キヨ子, 金森雅夫 介護老人保健施設ケアスタッフに対するパーソン・センタード・ケアに基づく転倒予防教育プログラム～北陸地方における認知症高齢者の転倒予防効果の検証と認知症の行動心理症状(BPSD)高群に対する介入の検討～ 日本転倒予防学会誌 2021;7:27-38.

学会集會・優秀演題

- 2019年 第24回日本糖尿病教育・看護学会学術集會 24th Jaden Award 北川麻衣, 稲垣美智子, 多崎恵子, 堀口智美, 浅田優也, 長棟瑞代「就労男性2型糖尿病患者の受領している家族からの食事サポート尺度」の開発
- 2019年 第31回日本老年学会総会 優秀合同ポスター賞 正源寺美穂, 加藤真由美, 北岡和代, 浅川康吉, 植村小夜子, 小林素子, 甲斐正義, 石田和生, 稲垣嘉信「独居高齢者への生活行動センシングによる夜間頻尿状況の縦断的評価」
- 2021年 第30回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集會 優秀演題賞 沖田翔平, 大貝和裕,

大橋史弥, 大桑麻由美, 須釜淳子「褥瘡治療部における生理機能と細菌叢の多様性における経時的変化」

- 2021年 第41回日本看護科学学会学術集會 若手優秀演題口頭発表賞 清水典子, 加藤真由美, 正源寺美穂, 久長正美, 桑原雄三, 西村礼子, 尾山木綿子「身体拘束を許容された患者の拘束時間軽減に関する介入研究-地域包括ケア病棟で院内デイケアを実施して-」

以下は、学内の賞

- 2019年 金沢大学長賞 中島由加里(大学院生)
- 2019年 金沢大学 はあぞみ女性研究者賞(若葉賞) 向井加奈恵
- 2019年 金沢大学医薬保健研究域保健学系 研究活動における優秀教員 中谷壽男
- 2019年 金沢大学医薬保健研究域保健学系 研究活動における優秀教員 向井加奈恵
- 2020年 金沢大学 はあぞみ女性研究者賞(若葉賞) 中島由加里
- 2020年 金沢大学医薬保健研究域保健学系 研究活動における優秀教員 中島由加里
- 2021年 金沢大学医薬保健研究域保健学系 研究活動における優秀教員 向井加奈恵

(文責: 藤野 陽)

健康発達看護学講座

Department of Health Development Nursing

教育

<大学院教育>

健康発達看護学講座は女性・小児環境発達学分野、公衆衛生・在宅看護学分野、助産学分野の3分野から構成されている。

女性・小児環境発達学分野は、女性と小児の分野にさらに分かれる。女性分野における**博士前期課程**では、女性を取り巻く健康問題を多角的にとらえ、対象理解を深めるとともにEBNを探る研究手法と教育課題についてウィメンズ・ヘルスの専門職に必要な教育と研究を行っている。**博士後期課程**では、マタニティ・ステージを主とするリプロダクティブヘルスの助産実践と教育・指導力の向上・発展に資することを目的にEBNの探究、エビデンスの活用、ケアモデルの開発、教育の評価研究を行っている。小児分野における**博士前期課程**では、子どもの心と身体、社会性の発達に関与する重要他者、および環境に注目し、子どもの健やかな成長・発達を保障するための介入等について教育・研究を行っている。**博士後期課程**では、子どもの健全な成長発達の保障を目的に、母子をとりまく環境の改善や介入方法について教育・研究を行っている。

公衆衛生・在宅看護学分野の博士前期課程では、在宅療養者や家族に対するケアの展開とサポートシステムに関する理論、コミュニティ・地域の人々の顕在的・潜在的な健康課題に対して行われる公衆衛生看護活動における方法と評価、保健医療の専門職者に必要な調査・評価方法などについて教育・研究する。**博士後期課程**では、公衆衛生看護、在宅看護、産業保健、環境保健および国際保健分野における健康課題の特定や分析、活動評価の研究を行い、実践を支援する理論と方法の開発について教育・研究を行う。

助産学分野は博士前期課程で、助産師国家試験受験資格を得るための教育として、平成25年度に増設され9年が経過した。助産師教育が2年間の大学院教育となることで、助産ケアに関する高度な専門的実践力の修得と、研究的課題解決能力およびエビデンス研究の探究について精力的に取り組んでいる。

<学類教育>

女性・小児環境発達学分野は、<母性看護分野>と<小児看護分野>の教育を行っている。

母性看護分野では、2～3年次に母性看護に関する講義・演習・実習を行っている。科目としては、母性看護対象論、母性看護論として母性の主要概念、対象の特性の理解、ウェルネスを促す看護について、また疾病論では、母性領域における疾病等について教授している。学内演習を通して、臨地実習に向けた看護実践への基礎学習（マタニティステージ各期における母性看護技術と事例の看護過程の展開）を行い、母性看護実習にて既知の知識・技術を応用し、母子およびその家族に必要な看護実践能力の修得と母性看護領域における看護の機能と母性保健医療チームにおける看護者の役割を教授している。小児看護分野では、2年次の前期で小児看護の対象理解、後期で小児の看護論と疾病論を教授し、3年次には学内での演習と保育園での実習を通して、臨地実習に向けた看護実践への基礎学習を行っている。この2～3年次の教授課程で次の4点の学習をさせている。1) 子どもの理解に必要な基礎的知識（子どもの発達と発達保障、子どもを取り巻く環境、生活習慣と健康障害）、2) 子どもと家族の健康課題と発達支援および役割獲得支援、3) 健康障害をもつ子どもとその家族への援助、4) 小児看護の特性と機能および方法である。特に臨地実習では既知の知識・技術を応用し、対象の理解と看護診断から援助活動を展開・評価し看護実践の基礎を習得させている。

公衆衛生・在宅看護学分野では、急増する生活習慣病への有効な予防対策の構築や地域での高齢者の生活を支える地域包括ケアシステムの構築など、保健・医療・福祉を取り巻く状況の大きな変化に適切に対応できる看護師・保健師に必要な学問を教授している。教育内容は、生活の主体者としての個人とその家族、集団、地域を対象とした看護実践を学ぶため、4年次を中心にして公衆衛生看護管理論、地域健康支援技術論、

地域アセスメント技術演習など、公衆衛生看護に関連する講義、演習、実習と在宅療養者とその家族を支援する在宅看護に関する講義、演習、実習を通して基礎学習を行う。特に実習は、地域における多様な活動の場での実践活動を学習するため、保健所・市町村・訪問看護ステーション・通所介護施設・居宅介護支援事業所・地域包括支援センターなど様々な施設で実施している。また、専門基礎科目として、保健医療福祉行政、疫学・保健統計について教授している。

研究

女性・小児環境発達学分野・助産学分野

- 出産後の母子を対象とした健康支援や育児支援に関する研究、新生児およびハイリスク児の成長・発達支援に関する研究（田淵紀子）
- 女性特有の疾患の病態解明に関する研究（毎田佳子）
- 子どもの発達保障に関する研究、親子関係と子育て支援に関する研究、子どもの生活習慣と生体リズムに関する研究、発達障害の早期発見・介入に関する研究（津田朗子）
- 周産期における女性の健康に関する研究（鏡真美）
- 母乳不足感に関する研究（小西佳世乃）
- 子育て支援、親支援に関する研究（伊達岡五月）
- オキシトシンホルモンと親子の愛着形成、メンタルヘルスに関する研究（南香奈）
- AYA世代がんサバイバーの妊孕性に関する研究（太田良子）
- インドネシアの子どもの生活環境および健康増進に関する研究（斎藤瑠華）

公衆衛生・在宅看護学分野

- 環境保健、地域保健、産業保健、国際保健分野の人々の健康実態と阻害要因およびその予防対策に関する研究（城戸照彦）
- 地域で生活している療養者・家族・集団・コミュニティの健康および地域ケアシステム構築に関する研究（塚崎恵子）
- 地域の集団・コミュニティを対象とした、予防的視点に基づく、プログラム、評価指標の構築に関する研究、若年性認知症の人の就労支援に関する研究（表志津子）
- 在宅がん患者のサポートに関する研究、在宅高齢者の健康管理に関する研究（岡本理恵）
- 在宅介護動作における介護者の腰部の負荷に関する研究、在宅療養者と介護家族に対する災害時の健康管理支援に関する研究（京田薫）
- 在宅虚弱高齢者の健康管理・介護予防支援に関する研究、若年女性の育児力向上を目指したヘルスリテラシーの育成に関する研究（市森明恵）
- GISによる地域支援事業と地域ニーズのリアルタイム可視化システムの開発（板谷智也）
- がん患者における診断から治療開始までの期間の格差と規定因子に関する研究（高橋裕太郎）
- 若年性認知症の人の就労支援（池内里美）

研究内容のキーワード：ウィメンズヘルス、産後ケア、チャイルドヘルス、地域・コミュニティ支援、地域ケアシステム

*

教員リスト

教授：表 志津子、田淵 紀子、塚崎 恵子
津田 朗子、毎田 佳子
城戸 照彦（2019年3月退職）

准教授：岡本 理恵、鏡 真美
京田 薫（2019年4月昇任）

助教：小西佳世乃、板谷 智也
南 香奈（2018年1月着任）

太田 良子（2018年6月着任）
斎藤 瑠華（2019年4月着任）
高橋裕太郎（2020年1月着任）
池内 里美（2021年4月着任）
伊達岡五月（2018年3月退職）
市森 明恵（2019年3月退職）

大学院学生数

	博士後期課程	博士前期課程
2018年	25	27
2019年	25	25
2020年	24	25
2021年	29	25

学術論文 (院生筆頭)

	外国語	日本語	総数
2018年	9 (3)	10 (4)	19 (7)
2019年	5 (3)	7 (2)	12 (5)
2020年	12 (4)	10 (4)	22 (8)
2021年	7 (3)	5 (3)	12 (6)

外国語論文

1) Fujiwara H, Matsumoto H, Sato Y, et al. Factors Regulating Human Extravillous Trophoblast invasion: Chemokine-peptidase and CD9-integrin Systems. *Curr Pharm Biotechnol* 2018;19(10):764-70.

2) Kyota K, Tsukasaki K, Itatani T. Disaster preparedness among families of older adults taking oral medications. *Home Health Care Serv Q* 2018;37:325-35.

3) Nishijo M, Nakagawa H, Kido T, et al. Cancer Mortality in Residents of the Cadmium-Polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan. *Toxics* 2018;6(2):23.

4) Nogawa K, Suwazono Y, Kido T, et al. Relationship between mortality and rice cadmium concentration in inhabitants of the polluted Jinzu River basin, Toyama, Japan: A 26 year follow-up. *J Appl Toxicol* 2018;38(6):855-61.

5) Nogawa K, Suwazono Y, Kido T, et al. Increase of lifetime cadmium intake dose-dependently increased all cause of mortality in female inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin, Toyama, Japan. *Environ Res* 2018;164:379-84.

6) Oanh NTP, Kido T, Honma S, et al. Androgen disruption by dioxin exposure in 5-year-old Vietnamese children: Decrease in serum testosterone level. *Sci Total Environ* 2018;640-641:466-47.

7) Susanto T, Arisandi D, Kumakura R, et al. Development and testing of the family structure and family function scales for parents providing a dolescentre productive health based on the Friedman family assessment model. *J Nurs Meas* 2018;26(2):217-36.

8) Toda D, Tsukasaki K, Itatani T, et al. Predictors of potentially harmful behaviour by family caregivers towards patients treated for behavioural and psychological symptoms of dementia in Japan. *Psychogeriatrics* 2018;18:357-64.

9) Hashi S, Tsukasaki K, Nakamura T, et al. Effects of maintaining web-based diaries by caregivers on adherence to care regimens in preschoolers with asthma. *J Spec Pediatr Nurs* 2019;24:e12263.

10) Mato M, Tsukasaki K. Modeling the factors

associating with health-related habits among Japanese students. *Health Promot Int*. 2019;34:300-11.

11) Matsuoka A, Mizumoto Y, Ono M, et al. Novel strategy of ovarian cancer implantation: Pre-invasive growth of fibrin-anchored cells with neovascularization. *Cancer Sci* 2019;110(8):2658-66.

12) Miyamoto Y, Tsukasaki K, Kyota K. Factors influencing practices among ward nurses that support ongoing independent community living after discharge: a cross-sectional study. *Contemp Nurse* 2019;55(1):47-58.

13) Takahashi Y, Okamoto R, Ichimori A, et al. How attendance of a health guidance program relates to health checkup results after three years and medical service data among specific medical checkup examinees. *J of Wellness and Health Care* 2019;43(1):55-64.

14) Fujiwara T, Ono M, Iizuka T, et al. Breakfast Skipping in Female College Students Is a Potential and Preventable Predictor of Gynecologic Disorders at Health Service Centers. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(7):476.

15) Fujiwara T, Ono M, Mieda M, et al. Adolescent Dietary Habit-induced Obstetric and Gynecologic Disease (ADHOGD) as a New Hypothesis-Possible Involvement of Clock System. *Nutrients* 2020;12(5):1294.

16) Ikeuchi S, Omote S, Tanaka K, et al. Work-related experiences of people with young onset dementia in Japan. *Health Soc Care Community* 2020;30(2):548-57

17) Kagami K, Ono M, Sekizuka-Kagami N, et al. A novel third mesh-like myometrial layer connects the longitudinal and circular muscle fibers -A potential stratum to coordinate uterine contractions. *Sci Rep* 2020;10(1):8274.

18) Li J, Omote S, Okamoto R, et al. High risk of postnatal depression and relevant factors of Chinese mothers in Japan. *J Wellness Health Care* 2020;43(2):23-31.

19) Mato M, Tsukasaki K. Relationship between breakfast consumption and health-related habits among university students in Japan. *Jpn J Public Health* 2020;67:791-9.

20) Michibayashi C, Omote S, Nakamura M, et al. Competency model for public health nurses working on tobacco control in local governments in Japan: A qualitative study. *Jpn J Nurs Sci* 2020; 17(1): e12288.

21) Morikawa M, Sekizuka-Kagami N, Tabuchi N. Comparison of lumbar hot compresses and lumbar massage on labor pain-alleviating effects during the first stage of labor. *J Nursing Science and Engineering* 2020;7:25-32.

22) Nakayama M, Ono M, Iizuka T, et al. Hypertensive disorders of pregnancy are associated with dysmenorrhea in early adulthood: A cohort

study. J ObstetGynecol Res 2020;46(11):2292-7.

23) Omote S, Ikeuchi S, Ishiwata T, et al. Investigation into the factors relating to the intention of workplaces to retain employees diagnosed with Young Onset Dementia. J Wellness Health Care 2020; 44(1):43-52.

24) Sekizuka-Kagami N, Funato M, Ogai K, et al. Deep temperature difference in young women with hie (cold sensation) and demonstrating a simple method for hie evaluation: a pilot study. J Nursing Science and Engineering 2020;8:65-76.

25) Tanaka S, Komagome A, Iguchi-Sherry A, et al. Participatory Art Activities Increase Salivary Oxytocin Secretion of ASD Children. Brain Sci 2020; 10(10):680.

26) Hasan N, Nagata N, Morishige J I, et al. Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant thermogenesis impairment in mice. Mol Metab 2021;49:101202.

27) Higashida H, Hashii M, Tanaka Y, et al. CD38, CD157, and RAGE as Molecular Determinants for Social Behavior. Cells 2021;9(1):62.

28) Itatani T, Horiike R, Taira K, et al. Model

Comparisons of the Cost Effectiveness of Rubella Vaccination Method in Japanese Adults. Vaccines 2021;9(3):233.

29) Neyoshi C, Tsukasaki T, Chihara Y. Development of an evaluation scale for health guidance practice to support parents of preschool children with developmental disorders with acceptance of their child's disability. J Wellness Health Care 2021;45:17-31.

30) Oyama Y, Phuc HD, Honma S, et al. Decreased serum testosterone levels associated with 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in seven-year-old children from a dioxin-exposed area of Vietnam. Sci Total Environ. 2021;783.

31) Tsuji T, Mizutani R, Minami K, et al. Oxytocin administration modulates the complex type of ultrasonic vocalisation of mice pups prenatally exposed to valproic acid. Neurosci Lett 2021; 758:135985.

32) Yamada Y, Omote S. Subjective and objective assessment of sleep behaviors of Japanese mothers and their 5- to 7-month-old infants. J Wellness Health Care 2021; 44(2): 35-44.

*

日本語論文

【原著】

- 1) 網谷 華, 表志津子, 岡本理恵, 他 日本人を夫にもつ子育て中のアジア人女性が家族との関係で抱く困難感 J Wellness Health Care 2018;42(1):75-84.
- 2) 市森明恵, 尾野美采, 藤田恵子, 他 災害時における住民の共助の意向の実態と関連する要因 J Wellness Health Care 2018;42(2):41-50.
- 3) 太田良子, 藤田景子, 鶴見 薫, 他 日本における院内助産システムの安全性に関する文献レビュー J Wellness Health Care 2018;42(1):85-94.
- 4) 太田良子, 島田啓子, 青木 剛, 他 造血器腫瘍サバイバーの女性のライフストーリーから読み解く子どもを持つことへの思い J Wellness Health Care 2018;41(2):129-137.
- 5) 片平伸子, 塚崎恵子 小規模多機能型居宅介護を利用した高齢者の終末期における看護師の活動の特徴 日本プライマリ・ケア連合学会誌 2018;41:45-52.
- 6) 河村美芳, 田淵紀子 自然卒乳をした母親の体験 J Wellness Health Care 2018;42(1):95-103.
- 7) 城戸照彦 環境汚染物質の長期の健康影響に関する研究 - カドミウムとダイオキシンについて - 産業医学ジャーナル 2018;41(1):65-70.
- 8) 前田咲子, 島田啓子, 藤田景子, 他 新人助産師の分娩管理自己評価尺度の開発と信頼性および妥当性 母性衛生 2018;58(4):549-556.
- 9) 宮野幸子, 表志津子, 岡本理恵, 他 3か月児を持つ母親の育児仲間の実態と育児仲間の有無に関連する要因 北陸公衆衛生学会誌 2018;45(1):1-9.
- 10) 横山三千代, 市森明恵, 表志津子, 他 就学サポート相談会に参加した発達障害児を持つ保護者の相談

会前と就学後における子どもの状態の捉えと就学に関する思い J Wellness Health Care 2018;42(1):57-65.

- 11) 本庄幸代, 塚崎恵子 訪問看護利用者の特徴と看護ニーズの地域特性 第49回日本看護学会論文集在宅看護 2019:47-50.
- 12) 片平伸子, 塚崎恵子, 京田薫 看護師の認識する小規模多機能型居宅介護における活動の必要度と実施状況 千葉県立保健医療大学紀要 2019;10:11-7.
- 13) 織田茜, 鏡真美, 北島友香, 他 分娩前の乳腺組織の厚みと産後の乳汁分泌の関係 看護理工学会誌 2019;6(1):12-21.
- 14) 桶作梢, 田淵紀子 乳がんサバイバーが子どもに母乳を与える体験 母性衛生 2019;60(2):320-328.
- 15) 表志津子, 岸恵美子, 吉岡幸子, 他 市区町村の公衆衛生看護学実習における技術体験と指導体制実習終了時の到達度との関連 保健師教育 2019;3(1):72-82.
- 16) 柳原清子, 南香奈, 津田朗子, 他 退院調整場面を焦点化した多職種協働・地域連携教育の検討 アクティブラーニングを用いて J Wellness Health Care 2019;43(1):91-99.
- 17) 廣田真由美, 表志津子, 岡本理恵, 他 積極的治療が困難になったがん患者への退院支援における退院支援看護師の実践能力 日本緩和医療学会誌 2020;15(4):345-53.
- 18) 小出恵子, 桂晶子, 表志津子, 他 新規保健事業の成果を高めるために市町村保健師が必要と認識する職場環境 J Wellness Health Care 2020;44(1):61-9.
- 19) 南香奈, 山崎智里 早産で子どもの誕生を迎えた父親の困難な体験とレジリエンス はじめて子ど

第2章 各領域・講座別概要及び業績

- もをもつ父親の語りから J Wellness Health Care 2020;44(1):71-79.
- 20) 宮野幸子, 表志津子, 岡本理恵, 他 1歳6か月児を持つ母親の育児仲間の実態と育児仲間の有無に関連する要因 J Wellness Health Care 2020;43(2):65-73.
- 21) 宮本由香里, 塚崎恵子, 京田薫 病棟看護師と訪問看護師による退院患者の事例検討会が退院支援能力に及ぼす影響 日本プライマリ・ケア連合学会誌 2020;43:11-7.
- 22) 表志津子, 石渡丈子, 岡本理恵, 他 若年性認知症を有する従業員の就労継続に関する事業場の認識 産業衛生学雑誌 2020;62(3):127-35.
- 23) 澤田明菜, 鏡(関塚)真美, 太田良子, 他 産後1か月から4か月までの母親がもつ育児ストレスと対処行動 日本看護科学会誌 2020;40:270-278.
- 24) 島崎慶子, 津田朗子 中学校における不登校予防一養護教諭による支援 学校保健研究 2020;61(6):366-371, 2020.
- 25) 遠田大輔, 塚崎恵子, 日野昌力, 他 家族介護者が強く介護負担感を感じる認知症者の臨床的特徴 老年精神医学雑誌 2020;31:525-33.
- 26) 山崎智里, 南香奈 助産過程展開における電子パルトグラムシステムに関する課題 日本医療マネジメント学会誌 2020;21(3):154-158.
- 27) 藤田未優, 小村彩乃, 杉本文, 他 A県中央医療圏から転院する高齢患者を受け入れる過疎地域医療圏の看護師が捉える情報提供の実態 看護実践学会誌 2021;33(3):1-10.
- 28) 梶井敬子, 田淵紀子 働く女性が母乳育児を継続していくための原動力となっていたもの 母性衛生 2021;61(4):649-657.
- 29) 前田朱美, 表志津子, 岡本理恵, 他 発達障害の疑いのある児とその母親が参加する遊びの教室における保健師の支援技術 北陸公衆衛生学会誌 2021;48(1):1-9.
- 30) 前田美幸, 柳原清子, 島田啓子, 他 早産に至った母親の出産体験の内在化 母性衛生 2021;62(2):427-435.

- 31) 野尻清香, 柄澤清美, 柳原清子, 他 緩和ケア病棟における終末期の自覚がない患者の退院支援一積極的対話で真意を把握し在宅へのレールを敷くー 日本がん看護学会誌 2021; 35: 353-359.
- 32) 能登原寛子, 岡本理恵, 表志津子 がん診療連携拠点病院に勤務する外来看護師のがん緩和ケアに対する認識と関連要因 日本看護科学学会誌 2021;41:885-94.
- 33) 吉本雅美, 谷本文葉, 中田みどり, 他 外国人妊婦とパートナーの分娩に向けた支援の検討 英語での分娩前教育を実施して 日本看護学会論文集:ヘルスプロモーション・精神看護・在宅看護 2021;51:9-12.

【著書】

- 1) 油木美加, 斎藤瑠華, 小菅久美子, 他 心臓とかかわる病気の知識と看護のポイントを学ぼう 多疾患を持つ患者さんがやってきた!: 金沢循環器病院発!(No.8) 誤嚥性肺炎を繰り返す認知症の慢性心不全患者さん(2) 看護編 HEART NURSING31(8):818-823 メディカ出版, 2018.
- 2) 河野あゆみ(編), 新体系看護学全書在宅看護論第5版, 塚崎恵子執筆第2章在宅看護を支える仕組み I 在宅看護を支える制度:32-59 メヂカルフレンド社, 2019.
- 3) 荒賀直子, 後閑容子(編), 公衆衛生看護学.jp 第5版, 表志津子執筆第6章Ⅲ在宅ケア:466-82 インターメディカル, 2020.
- 4) 山川みやえ, 牧本清子(編), 研究手法別のチェックシートで学ぶよくわかる看護研究論文のクリテイク第2版, 塚崎恵子執筆第V章例題論文を用いたクリテイクの実際2 郵送調査: 288-94 日本看護協会出版会, 2020.
- 5) 河野あゆみ(編), 新体系看護学全書地域・在宅看護論第6版, 塚崎恵子執筆第3章地域・在宅看護を支えるしくみ I 地域・在宅看護に関する制度:52-84 メヂカルフレンド社, 2021.

*

研究誌の発行

- 北陸公衆衛生学雑誌城戸照彦(編集委員), 表志津子(編集委員)
- 日本公衆衛生看護学会誌表志津子(編集委員)
- 日本地域看護学会誌表志津子(編集委員)
- 看護実践学会誌表志津子(編集委員)

学会発表(院生筆頭)

	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	1(0)	3(1)	0(0)	22(8)	26(9)
2019年	0(0)	4(1)	0(0)	21(6)	25(7)
2020年	0(0)	4(1)	0(0)	12(6)	16(7)
2021年	0(0)	3(0)	0(0)	9(1)	12(1)

共同研究

	2018年	2019年	2020年	2021年
国内数	5	4	7	2
国外数	1	0	0	0

- 2018年 金沢大学附属病院 西病棟5階 倉橋亨, 三村あかね「ペリネイタル・ロスにおけるデスクカンファレンスに参加した看護者の感情体験」
- 2018年ベトナムハノイ医科大学・Nguyen Ngoc Hung 教授, 「ベトナムにおける枯葉剤/ダイオキシン類による環境汚染と健康影響に関する疫学研究」
- 2018年金沢医科大学公衆衛生学・中川秀昭教授「カドミウム汚染地域における生命予後等に関する疫学研究」

- 2018-2019 年小松市いきいき健康課・保険年金課「地域の健康状態の見える化プロジェクト」
 - 2018-2019 年小松市いきいき健康課「特定健康診査データを活用した健康推進プロジェクト」
 - 2018-2019 年白山市発達相談センター「就学サポート相談会事業の評価に関する研究」
 - 2019 年 金沢大学附属病院 西病棟 5 階 河合夏美, 三村あかね「NT 肥厚を指摘され確定的検査を受けないことを選択した女性の思いの研究」
 - 2019 年 金沢大学医薬保健研究域医学系産科婦人科学 藤原浩教授 出産後の女性の健康と生活習慣に関する研究
 - 2020 年 金沢大学附属病院 西病棟 5 階 立中由里子, 三村あかね「一絨毛膜双胎の一児を胎内で亡くした母親の妊娠期から育児期における体験」
 - 2020 年 金沢大学附属病院 GCU 六田美緒, 伏見谷貴子, 西田牧子「入院が長期化した 13 トリソミー児の在宅移行期での母親の思い」
 - 2020 年 金沢大学附属病院 MFICU 谷本文葉, 岩本友恵「外国人妊婦とパートナーへの分娩に向けた支援の検討 英語での分娩前教育を実施して」
 - 2020 年 金沢大学附属病院 東病棟 3 階 森有希, 山本真里子「MIBG 内照射療法を受けた幼児期神経芽腫患者への看護実践」
 - 2020 年 金沢大学附属病院 西病棟 7 階 櫛比七海, 林京子「思春期特発性側弯症に対する脊柱変形矯正固定術後に患者が感じる苦痛の実態」
 - 2020 年 小松市民病院 緩和ケア病棟 野尻清香, 海道智美, 土山和美「『ケアの意味を見つめる事例研究方法』を用いての実践知の探究: 終末期ケア, 小児看護, 家族看護を焦点化して」
 - 2021 年 金沢大学附属病院 西病棟 5 階 大橋璃子, 三村あかね「胎児疾患を告知された母親の妊婦健診における助産師のケアに対する思い」
 - 2021 年 金沢大学附属病院 東病棟 3 階 音美千子, 山本真里子, 伊川泰広「MIBG 治療を受ける神経芽腫患者と家族に小児科看護師が行える効果的な支援の検討」
- 科学研究費**
- 2015-2018 年 日本学術振興会科学研究費基盤研究 B 城戸照彦 (代表)「ベトナムのダイオキシンや残留性有機汚染物質の小児ステロイドホルモンへの長期的影響」
 - 2015-2018 年 科学研究費補助金基盤研究 C 津田朗子 (代表)「保育園看護師による「気になる子ども」への早期支援を可能にする支援プログラムの構築」
 - 2016-2018 年 科学研究費補助金若手研究 B 市森明恵「プレママ世代の育児力向上を目指したヘルシラシーの育成」
 - 2016-2019 年 科学研究費補助金基盤研究 C 二本柳玲子 (代表) (北海道科学大学) 塚崎恵子 (分担)「女性血液透析患者の積雪期の活動量が透析関連要因と well-being に及ぼす影響」
 - 2016-2019 年 科学研究費補助金基盤研究 C 表志津子 (代表) 岡本理恵 (分担)「若年性認知症者が企業での就業を継続できる仕組みの提案」
 - 2017-2019 年 日本医療研究開発機構次世代がん医療創生研究事業藤原浩 (代表者), 毎田佳子 (分担)「絨毛性希少がん胎盤部トロホプラスト腫瘍 (PSTT) の有効な診断及び治療法の開発」
 - 2017-2019 年 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 藤原浩 (代表) 毎田佳子 (分担)「免疫系を介した胚着床誘導機構の解明-胚シグナルの同定と機能解析-
 - 2017-2019 年 科学研究費助成事業基盤研究 (C) 山崎玲奈 (代表) 毎田佳子 (分担)「乳癌患者におけるタモキシフェン投与の子宮内膜着床能に及ぼす影響と作用機序の解析」
 - 2017-2019 年 科学研究費補助金挑戦的研究 (萌芽) 塚崎恵子 (代表) 京田薫, 板谷智也 (分担)「在宅認知症者に対する介護支援専門員の基礎資格によるケアプランの特徴と新担当構想」
 - 2017-2019 年 科学研究費補助金基盤研究 C 中井寿雄 (代表) (金沢医科大学) 塚崎恵子, 京田薫, 板谷智也 (分担)「情報通信技術を用いた発達障害児災害危機管理システムの開発」
 - 2017-2019 年 科学研究費補助金基盤研究 C 道林千賀子 (代表) (岐阜医療科学大学) 表志津子 (分担)「自治体のたばこ対策の推進に関する保健師のコンピテンシー評価尺度の開発」
 - 2017-2019 年 科学研究費補助金基盤研究 C 斎藤恵美子 (代表) (首都大学東京) 表志津子 (分担)「地域に居住する高齢者とその家族への支援過程での困難事象と倫理的課題」
 - 2017-2019 年 科学研究費補助金基盤研究 C 石原多佳子 (代表) (岐阜大学) 表志津子 (分担)「退院時における高齢者虐待ハイリスク家族のリスクアセスメント尺度の開発」
 - 2017-2022 年 科学研究費補助金若手研究 (B) 小西佳世乃 (代表)「産後の授乳姿勢が母体の筋力と姿勢アライメントに与える影響と改善プログラムの開発」
 - 2018-2019 年 科学研究費基金研究活動スタート支援南香奈 (代表)「母子分離の母親のオキシトシンレベルと子どもへの愛着に関する研究」
 - 2018-2020 年 日本医療研究開発機構女性の健康の包括的支援実用化研究事業藤原浩 (代表者), 毎田佳子 (分担)「概日時計の乱れが誘発する若年女性の生殖機能障害の実態とその機序の解析-朝食欠食とダイエットに着目して-
 - 2018-2020 年 科学研究費助成事業基盤研究 (C) 明星須晴 (代表) 毎田佳子 (分担)「血小板の上皮化促進作用に対する子宮体癌の不応性獲得機序の解明とその責任分子の同定」
 - 2018-2020 年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 鏡 (関塚) 真美 (代表) 毎田佳子 (分担)「周産期女性のウェルネスケアシステム構築と血中ストレス関連物質質量に基づく効果の検証」
 - 2018-2020 年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 關谷暁子 (代表) 鏡 (関塚) 真美 (分担)「プロテイン S/Mer 受容体型チロシンキナーゼによる妊娠維持機構の解明」
 - 2018-2020 年 科学研究費補助金基盤研究 C 池内里

- 美(代表)(金沢医科大学)表志津子(分担)「若年性認知症者就労支援スキル獲得のための職場内就労支援者向け学習プログラムの開発」
- 2018-2021年 科学研究費補助金基盤研究C 津田朗子(代表) 斎藤瑠華(分担)「性の多様性をふまえた看護教育の実現に向けた課題の検討」
 - 2018-2021年 科学研究費補助金基盤研究C 大越扶貴(代表)(三重県立看護大学)表志津子(分担)「高齢者虐待対応における息子・娘介護者の続柄や性差を考慮した支援介入技術の開発」
 - 2018-2021年 科学研究費補助金 基盤研究C 京田薫(代表) 塚崎恵子 板谷智也(分担)「グループホームにおける認知症高齢者の自助・互助の活動指標の構築と地域創生の発展」
 - 2018-2021年 科学研究費補助金基盤研究B 野口緑(代表)(大阪大学)表志津子(分担)「受療行動促進モデル保健指導による重症化予防長期効果検証とAIによる支援効果の検証」
 - 2018-2022年 科学研究費助成事業基盤研究(C) 田淵紀子(代表) 毎田佳子(分担) 鏡(関塚)真美(分担) 小西佳世乃(分担)「乳児の泣きに着目した育児支援プログラムの効果検証」
 - 2019-2021年 科学研究費助成事業挑戦的研究(萌芽) 毎田佳子(代表) 鏡(関塚)真美(分担)「生後早期の母子関係を評価する新規バイオマーカーの開発-発達障害回避を目指して-」
 - 2019-2021年 科学研究費助成事業基盤研究(C) 小野政徳(代表) 毎田佳子(分担)「概日リズムによる子宮収縮制御機構に着目した産婦人科疾患予防法の探索」
 - 2019-2021年 科学研究費補助金基盤研究C 表志津子(代表) 岡本理恵, 高橋裕太郎(分担)「若年性認知症の人が就労継続を通じてエンパワーできる職場地域連携モデルの開発」
 - 2019-2021年 科学研究費補助金基盤研究C 道林千賀子(代表) 表志津子(分担)「たばこ対策の推進に向けたコンピテンシー基盤型アドボカシー能力向上プログラムの開発」
 - 2020-2022年 科学研究費基金基盤研究(C) 南香奈(代表) 鏡(関塚)真美(分担)「父親になる男性の養育ホルモン(オキシトシン)の変動およびその役割の解明」
 - 2020-2022年 科学研究費基金挑戦的研究(萌芽) 向井加奈恵(代表) 南香奈(分担)「異分野融合研究による女性ホルモンの変動と口腔マイクロバイオームの関連の解明」
 - 2020-2022年 科学研究費補助金 若手研究 太田良子(代表)「AYA世代造血器腫瘍女性サバイバーへの性腺機能障害自己受容プログラムの開発と評価」
 - 2020-2023年 科学研究費助成事業基盤研究(B) 毎田佳子(代表) 鏡(関塚)真美(分担)「概日リズムに基づく妊娠・産褥期セルフケアプログラムの開発-光と食による制御の検討」
 - 2020-2023年 科学研究費補助金若手研究 斎藤瑠華(代表)「インドネシアにおける看護職者による健康教育の実態と課題の検討」
 - 2020-2023年 科学研究費補助金基盤研究C 野口裕子(代表)(新潟県立看護大学)表志津子, 岡本理恵(分担)「乳幼児を持つ養育者の防災行動教育プログラムの開発」
 - 2020-2022年 科学研究費補助金基盤研究C 杉山希美(代表)(愛知県立看護大学)表志津子, 岡本理恵(分担)「わが子の育児と親の介護を同時に担う日本人女性ダブルケアラーの経験」
 - 2020-2023年 科学研究費補助金若手研究 板谷智也(代表)「多死を迎える能登の健やかな看取り環境創造のための住民参加型まちづくりモデル」
 - 2020-2023年 科学研究費補助金国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) 城戸照彦(代表) 岡本理恵(分担)「ベトナムの枯葉剤/ダイオキシンと小児の二次性徴や低体重出生児に関するコホート研究」
 - 2021-2023年 科学研究費補助金基盤研究(C) 鏡(関塚)真美(代表) 毎田佳子(分担) 南香奈(分担)「周産期に備えた若年女性のウエルネス向上を目指すヘルスケアラボの構築」
 - 2021-2023年 科学研究費補助金基盤研究C 西村香織(代表)(富山県立大学)表志津子(分担)「妊娠早期からの切れ目のない支援に向けた気付きな妊婦のアセスメント指標の開発」
 - 2021-2023年 科学研究費補助金基盤研究C 岡本理恵(代表) 表志津子, 高橋裕太郎, 池内里美(分担)「保健師初任者を対象としたICTを活用した地域診断支援プログラムの開発」
- その他**

助成金等

 - 2016-2018年 環境省委託研究 城戸照彦(代表)「重金属等の健康影響に関する総合研究-カドミウム汚染地域における生命予後等に関する疫学研究-」
 - 2018年 金沢市委託研究 毎田佳子(代表) 田淵紀子(分担) 鏡真美(分担)「ベビーウエルカム事業 不妊治療等に関する情報発信について」
 - 2018年 笹川記念保健協力財団(大学院生)「積極的治療の継続が困難になったがん患者への退院支援に関する研究-がん診療連携拠点病院の退院支援看護師による支援の現状とその特徴-」表志津子, 岡本理恵(分担)
 - 2019年 笹川記念保健協力財団(大学院生)「積極的治療の継続が困難になったがん患者への退院支援における退院支援看護師の実践知」表志津子, 岡本理恵(分担)

受賞・論文

 - 2020年 優秀論文賞 宮本由香里, 塚崎恵子, 京田薫 病棟看護師と訪問看護師による退院患者の事例検討会が退院支援能力に及ぼす影響 日本プライマリ・ケア連合学会誌 2020;43:11-7.
 - 2020年 優秀論文賞 表志津子, 石渡丈子, 岡本理恵, 他 若年性認知症を有する従業員の就労継続に関する事業場の認識 産業衛生学雑誌 2020;62(3):127-35.

(文責:津田 朗子)

医療科学領域

Graduate Course of Medical Science and Technology

沿革

平成 17 年（2005 年）4 月より保健学科が部局化され、従来の教員組織であった医学部保健学科の放射線技術科学専攻（医用放射線科学講座と放射線診療技術学講座）と検査技術科学専攻（生体情報学講座と医学検査学講座）は、医療科学領域に統合され、教員は量子医療技術学講座、先端医療技術学講座、および病態検査学講座の 3 つの講座に組織編成された。さらに平成 21 年（2009 年）4 月からは先端医療技術科学講座を解消し、現在、医療科学領域は量子医療技術学講座と病態検査学講座により構成されている。

教育の現状と課題

1. 大学院教育

大学院教育では教育研究分野は、機能画像解析学、量子診療技術学、分子生物検査学、腫瘍検査学の 4 分野から構成されていて、担当教員がそれぞれの分野に所属している。疾病の予防、診断、治療において、放射線検査、臨床検査、医療情報技術の進歩は大きな役割を果たしており、ここで行われる新しい検査技術の研究・確立は医療の進歩には不可欠である。博士前期課程では、「医療科学」の基礎と臨床を学び、リーダーとなる人材を育成する。博士後期課程では、医療技術者の視点で、先端技術の新たな理論の構築ならびに医療応用の研究を推進できる能力を培う。前期課程では医療科学領域の共通科目としてオムニバスで医用放射線科学研究方法論および医用検査科学研究方法論が開講されている。それに加えて、機能画像解析学分野には放射線画像構築学、生体機能解析学および生体画像情報学、量子診療技術学分野には臨床画像技術学、放射線治療安全技術学および分子イメージング学、分子生物検査学分野には感染病原因子学、生命情報処理学および医用工学、さらに腫瘍検査学分野には血液免疫病態学および腫瘍分子生物学のそれぞれ複数の教員による特論および演習、課題研究がなされている。後期課程では、各分野の特講、特講演習、特別研究がなされている。それぞれの担当教員は抄読会や検討会を通して学生の教育を図り、また、課題研究や特別研究で各学生の研究の遂行を指導している。学生にとっては主任指導教員、副指導教員、研究連携協力教員といった複数教員による指導により多方面のより適切なアドバイスも受けることができる体制がとられており、大学院生を対象とした教育・研究指導確認簿（院生カルテ）により、教育・研究の進捗状況が確認できるシステムも有効に働いている。

平成 24 年度からは博士前期課程コースに「北陸高度がんプロチーム養成基盤形成プラン」を置いている。さらに平成 29 年度には、さらに信州大学も加わった「北信がんプロ 超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成」として博士後期課程コース 個別化高度化を担う医療技術・医学物理人材育成コースを開設し、がんゲノム学特論、小児・AYA・希少がん特論、老年医療学特論を全国の E-learning システムを用いて教育し、年 4 回開催するオンコロジーセミナーとあわせ、北信地域のがん医療の教育を担っている。

大学院においては大学院設置基準第 14 条の適用により社会人院生を積極的に受け入れている。昼夜開講により開講時間帯を分け、スクーリング以外の授業方法（課題レポートや学会参加・発表による単位修得補助など）を取り入れるなどして、社会人が日常業務に従事しながら学ぶことができるように工夫している。大学院を志す学生は本質的に勉学意欲に溢れ、研究志向も強く、多くの優秀な学生が修了していると自負しており、実際に、院生による海外学会発表および学術雑誌や英文誌への多数の投稿が行われている。

一部において入学者の確保も課題となっている。一般学生のみならず、社会人学生が余裕をもって学べるような環境を整えることが重要と考えられる。また、教員が多忙化しているにもかかわらず大学院教育の多様化（社会人大学院生、遠隔地大学院生、IT 化など）に対応していかなくてはならない現状ではあるが、大学院を通じて自らの技術や研究志向を高めたいという学生が充実感を得られるような大学院教育（例え

ば：十分に時間を取って丁寧な研究指導をする、院生が調査研究ばかり行っているのではなく授業やセミナーでも満足を得られるようにする、積極的な学会参加や論文の作成を指導するなど）を行っていきけるように、教員が一層、努力することが必要であると考えられる。これらを実効性のあるものとするため、大学院修了時に就学全般に渡るアンケート調査を実施し、院生の就学期間内での意見・要望を教員に通知することによって大学院教育の改善に努めている。

2. 学類教育

共通教育科目：導入科目として大学・社会生活論、初学者ゼミおよび地域概論といった大学や社会で生活するうえでの基本事項を学ぶ授業や情報処理基礎を当領域の教員が担当している。また、基礎科目の物理学や化学も担当している。平成28年度より世界で活躍する「金沢大学ブランド」人材育成のために本学独自の教育方針である「金沢大学<グローバル>スタンダード（Kanazawa University “Global” Standard；以下「KUGS」）」に基づいて考案された新たな授業科目であるGS科目がスタートし、健康科学や細胞・分子生物学などを当領域の教員が担当している。

専門科目：当領域では放射線技術科学専攻（令和4年度から診療放射線技術学専攻に変更）および検査技術科学専攻の学生に対して教育を行っている。放射線技術科学専攻では、放射線に関連した医学・理工学を基礎とし、医学物理・放射線技術学・放射線医学さらには放射線診療の実際などの幅広い分野を教育している。教員の専門分野をもとに、学生の個々の基礎能力および最先端技術に対応できる素地を養うよう努めている。特に実際の臨床現場を知る教員が多数在籍しており、適確な教育がなされていることが最大の特徴である。また社会の要請に応じて教員や放射線機器などの研究開発に従事することもできる人間性豊かな放射線技術者の育成を行っている。国家試験の合格率及び就職状況などは良好な成果を挙げている。

検査技術科学専攻では、病気の診断、治療、予防に必要な検査をする臨床検査技師を養成し、さらに検査技術の急速な進歩に対応できる人材の養成を行っている。生化学、臨床生理学、臨床化学、病理検査学、血液検査学、病原微生物学、免疫学、公衆衛生学、医用工学、遺伝子診断学などを講義・実習し、臨床検査技師として必要な基礎的な知識と技術を習得させている。学生の能力が高く、またそのような育成ができていていると考えている。国家試験対策補講も行っており、国家試験は高合格率を維持している。就職は進学者を含めてほぼ100%である。

研究の現状と課題

法人化に伴う予算と人員の削減によって、教員に対する事務処理の負担が明らかに増加した。また、当然のことであり、あるべき姿ではあるが、教育にかける時間はこれまで以上に増加しつつあり、特に学生へのケア（勉学指導、進学・就職指導、生活・健康指導など）に必要な時間が増大している。結果として、研究に割ける時間数は年々減少しているのが実態である。多様化した教育を円滑に行うため、教員個々の研究時間が絶対的に少なくなっており、これが未だ解決されていない大きな問題である。

このような状況でも研究は教員の義務と言うべきものであり、各講座の業績を見ればわかるように大変な努力の跡が伺える。国際学会誌発表、国内学会誌発表、招待講演など、多くの研究業績がそれぞれの研究分野から報告されている。共同研究も学内外で活発に行われており、順調に研究成果がでていく。平成24年度からの北陸高度がんプロチーム養成基盤形成プランが平成29年度には北信がんプロ 超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成となり、医学系、薬学系とともに北信地域でがん関連の総合力を高め、医療貢献を果たすためE-learningを活用した講義、およびオンコロジーセミナーなどが開催されており、今後の成果が期待される。

さらに課題を挙げるとすれば、研究予算獲得と他学域や講座内・講座間研究協力である。研究予算獲得については、領域全体の研究活性化を目標に、特定の教員に限らず、より多くの教員が獲得できるようにさらなる努力を重ねている。また、広範囲の講座内・講座間で協力体制をとることも研究の活性化に重要と考えられる。近年は、領域内での細菌感染症の放射性診断薬に関する研究や、領域間での褥瘡とマイクロバイオームに関する研究が行われ、かつ成果は国際学会誌発表や特許取得として表れ、保健学横断的な連携が始まっている。

（文責：櫻井 博）

量子医療技術学講座

Department of Quantum Medical Technology

教育

<大学院教育>

当講座は機能画像解析学分野と量子診療技術学分野で構成される。機能画像解析学分野では、放射線、RI、磁気共鳴、超音波、光による生体情報の新たな収集・処理技術を学び、さらに新検査方法を開発する能力を培う。前期課程では代謝機能を特異的に描画する画像診断、内用治療法の開発、高品質診断情報を得るための低コスト化した機能画像システム、磁気共鳴や超音波の新技术について、教育・研究を行っている。後期課程では臨床応用できる新機能検査方法の開発を目指して、教育・研究を行っている。

量子診療技術学分野では、診断・治療における放射線、RI、磁気共鳴、超音波、光を活用した技術の評価・臨床応用の能力を培う。前期課程ではCT、MRIなど臨床画像の撮像・診断、三次元画像の構築・評価、PET、SPECTの撮像・動態機能解析評価、高精度放射線治療での至適照射術、放射線治療・IVRでの線量測定・安全技術などについて、教育・研究を行っている。後期課程ではそれらの臨床応用や標準化について、教育・研究を行っている。

これらの教育・研究の成果は発表論文数にも現れており、海外学術論文誌に多数の原著論文が掲載されている。また社会人院生のために、「大学院設置基準第14条に基づく教育方法の特例」を適用した多様な教育形態を推進している。さらに北信がんプロに関連する科目においては全国規模のe-learningを導入している。

<学類教育>

当講座は保健学類診療放射線技術学専攻の専門教育を担当している。1年の専門基礎科目に始まり、4年の臨床実習および卒業研究に到るまでの専門科目教育に携わっている。また一部の教員は共通教育科目の教育も担当しており、大学における学習の導入から専門知識の習得、およびさらなる学問的展開までを一貫して教育している。その結果、国家試験の合格率や大学院への進学状況、あるいは就職状況などでも良好な成果を挙げている。

なお、学部教育を担っている当講座の教授、准教授14名のうち8名、および助教3名全員が診療放射線技師免許を保有しており、豊富な臨床経験を活かした実践科学的な教育も推進されている。このことは他の国立大学法人系の同様な専攻と比べて傑出した教育体制である。

研究

- 個別化医療に寄与するがん画像診断薬核医学治療薬、薬物代謝酵素活性診断薬の開発、感染症イメージングの確立（川井）。
- SPECT・PETにおける撮像画像処理および機能解析法の定量化に関する研究。心電図同期心筋SPECT画像の精度管理を目的とした三次元心臓動態ファントムの開発。核医学手法を用いた動物実験モデルによる放射性医薬品の体内動態および機能解析法の確立（小野口）。
- MRIを中心とする生体情報キャリアを使用した人体の非侵襲的なイメージング法の開発。同時に、得られた画像から血流物性代謝などの生体機能情報を解析する手法の確立と臨床利用（宮地）。
- 超高解像度CTの開発とCTにおける被ばく低減の新技术開発、デジタルラジオグラフィにおける診断支援のための画像構築手法及び処理法の開発、および、医療用ディスプレイの画質評価デバイスと診断能向上のために新技术開発（市川）。
- 微小乳癌の検出や治療効果の正確な判定など、診断能力の高い乳腺MRIの研究。ディープラーニングを

応用した乳腺 MRI の臨床応用の研究。診断能力の向上を目標としたデジタルマンモグラフィの画質改善の研究（川島）。

- 各種画像技術を用いた臓器血流動態の解析と肝疾患診断治療への応用に関する研究（小林 聡）。
- 変形画像照合技術を用いた放射線治療に関する研究およびゲル線量計による放射線治療の線量分布測定に関する研究（武村）。
- 各種放射線検査の被ばく線量解析。多角的な放射線計測および放射線防護手法の構築。放射線検査による人体への影響評価（松原）。
- がんを中心とした生体分子イメージング法と核医学治療法の開発（小林正和）。
- 放射光を用いた物質内部の新しい観察法に関する研究。X線位相イメージング法による減弱像、屈折像、散乱像の同時取得方法に関する研究および、それらの分解能測定方法の開発（岡本）。
- ゲル線量計用光学 CT 装置に関する研究。レートメータに関する研究（中山）。
- 人工知能（AI）ならびにシミュレーション技術を用いた診断／撮影支援のための新技術開発。デジタル X 線動画撮影システム（DDR）を用いた画像検査体系の確立（田中）。
- 次世代型 X 線画像検出器（フォトンカウンティング型検出器）の開発。OSL 線量計を用いた被ばく線量実測手法の開発。金属粒子を含有する弾力性のある X 線遮蔽体の開発（林）。
- MRI を中心とした各種画像診断機器による生体機能情報の取得を目的とした新たな非侵襲的イメージング法および画像解析法の開発（大野）。
- 小動物 SPECT・PET イメージングにおける複数分子同時収集法の物理現象解明に関する研究。多焦点型コリメータを用いた核医学画像の画質および定量値の最適化に関する研究（澁谷）。
- 高解像度 X 線 CT およびノイズ低減画像再構成法を対象とした画質評価。物理的画質特性に基づいたデジタルラジオグラフィ検査の最適化研究（川嶋）。
- 薬物代謝酵素活性診断薬の開発と評価、細菌感染症イメージングの評価（水谷明日香）。

研究内容のキーワード：先端医療技術、放射線技術、放射線画像、放射線安全防护

教員リスト

教授：川井 恵一，小野口昌久，宮地 利明
市川 勝弘，川島 博子，小林 聡
武村 哲浩，松原 孝祐，小林 正和
准教授：岡本 博之，中山 和也，田中 利恵
林 裕晃，大野 直樹
助教：澁谷 孝行，川嶋 広貴，水谷明日香

大学院学生数

	博士後期課程	博士前期課程
2018年	52	41
2019年	49	53
2020年	48	57
2021年	46	47

学術論文（院生筆頭）

	外国語	日本語	総数
2018年	60 (13)	13 (4)	73 (17)
2019年	71 (17)	17 (6)	88 (23)
2020年	61 (16)	25 (7)	86 (23)
2021年	85 (27)	12 (3)	97 (30)

外国語論文

1) Kobayashi M, Jiang T, Telu S, et al. 11C-DPA-713 has much greater specific binding to

translocator protein 18 kDa (TSPO) in human brain than does 11C-(R)-PK11195. J Cereb Blood Flow Metab 2018;38(3):393-403.

2) Miura Y, Ichikawa K, Fujimura I, et al. Comparative evaluation of image quality among different detector configurations using area detector computed tomography. Radiol Phys Technol. 2018;11(1):54-60.

3) Shikano N, Kusanagi K, Ogura M, et al. Basic Study on Atherosclerosis Imaging: The Effect of Foam-cell Formation on S-[methyl-14C]-D/L-methionine Uptake by THP-1-derived Macrophages. ASVIP. 2018;23:1-8.

4) Takatsu Y, Kyotani K, Ueyama T, et al. Assessment of the quality of breast MR imaging using the modified Dixon method and frequency-selective fat suppression: a phantom study. Magn Reson Med Sci 2018;17:350-5.

5) Mizutani A, Kobayashi M, Fujita KI, et al. 123I-iodoazepam whole-body imaging to detect hepatic carboxylesterase drug-metabolizing enzyme activity. Nucl Med Commun, 2018; 39(9): 825-833.

6) Goto M, Abe O, Aoki S, Kamagata K, et al. Combining segmented grey and white matter images improves voxel-based morphometry for the case of dilated lateral ventricles. Magn Reson Med Sci

2018;17:293-300.

7) Hayashi T, Fukuzawa K, Kondo H, et al. Influence of Gd-EOB-DTPA on T1 dependence of the proton density fat fraction using magnetic resonance spectroscopy. *Radiol Phys Technol* 2018;11:338-44.

8) Ikemitsu N, Kanazawa Y, Matsumoto Y, et al., Development of correction for signal-to-noise ratio using a T2* with improved Phase method. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2018;42:117-123.

9) Ishihara M, Onoguchi M, Shibutani T. An Exploratory Study of Washout Rate Analysis for Thallium-201 Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging Using Cadmium Zinc Telluride Detectors. *Mol Imaging* 2018; 17: 1-6.

10) Ishihara M, Taniguchi Y, Onoguchi M, et al. Optimal thallium-201 dose in cadmium-zinc-telluride SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 947-54.

11) Iuchi T, Tsuchiya S, Sato A, et al. The changes of chronic leg oedema after recumbent position at night in chair-bound elderly Japanese individuals. *Lymphoedema Research and Practice* 2018;6(1):1-9.

12) Jenkins RG, Kaim A, Amano K, et al. A new Miocene whale-fall community dominated by bathymodiolin mussel *Adipicola* from Hobetsu area, Hokkaido, Japan. *Paleontol Res* 2018;22:105-11.

13) Kawashima H, Ichikawa K, Hanaoka S, et al. Relationship between size-specific dose estimates and image quality in computed tomography depending on patient size. *J Appl Clin Med Phys* 2018;19(4):246-51.

14) Kawashima H, Miyai T, Ohno N, et al. Differentiation between phylloides tumors and fibroadenomas using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: comparison with conventional diffusion-weighted imaging. *Br J Radiol* 2018; Apr;91(1084):20170687. doi: 10.1259/bjr.20170687.

15) Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Differentiation Between Hepatocellular Carcinoma Showing Hyperintensity on the Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid-Enhanced MRI and Focal Nodular Hyperplasia by CT and MRI. *Am J Roentgenol* 2018;211:347-57.

16) Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of β -catenin and hepatocyte nuclear factor 4a in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2018;48:205-16.

17) Kitaoka H, Kawashima H. Influence of the menstrual cycle on compression-induced pain during mammography: correlation with the thickness and volume of the mammary gland. *Radiol Phys Technol* 2018; 11(1):20-6.

18) Kobayashi M, Asada Y, Matsubara K, et al. SWALLOWING COMPUTED TOMOGRAPHY: DOSE ESTIMATION IN A PHANTOM STUDY

CONDUCTED AT VARIOUS PATIENT RECLINING ANGLES. *Radiat Prot Dosimetry* 2018;178:87-94.

19) Kobayashi M, Tsujiuchi T, Mizutani A, et al. Different efflux transporter affinity and metabolism of ^{99m}Tc-2-methoxyisobutylisonitrile and ^{99m}Tc-tetrofosmin for multidrug resistance monitoring in cancer. *Pharm Res* 2018;36(1):18.

20) Matsumoto K, Yokota H, Mukai H, et al. Merging images with different central frequencies reduces banding artifacts in balanced steady-state free precession magnetic resonance cisternography. *J Appl Clin Med Phys* 2018;19:234-43.

21) Matsumoto M, Ogai K, Aoki M, et al. Changes in dermal structure and skin oxidative stress in overweight and obese Japanese males after weight loss: a longitudinal observation study. *Skin Res Technol* 2018;24(3):407-16.

22) Matsumoto M, Ogai K, Ohashi R, et al. Influences of different methods of cleaning agent removal on the effectiveness of skin dirt removal. *The Society for Nursing Science and Engineering* 2018;5(1):22-30.

23) Mizuhata M, Takamatsu S, Shibata S, et al. Respiratory-gated Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma Adjacent to the Gastrointestinal Tract without Fiducial Markers. *Cancers (Basel)* 2018;10:58.

24) Nakamura M, Onoguchi M, Shibutani T. Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony using Gated Myocardial Perfusion SPECT in Cardiac Resynchronization Therapy. *Int J Cardiovasc Res* 2018; 7: 1-7.

25) Nishii R, Higashi T, Kagawa S, et al. Diagnosis of brain tumors using system A amino acid transport PET imaging with C-11-MeAIB: A comparison study with C-11-methionine PET imaging. *Contrast Media Mol Imaging* 2018;2018:1292746.

26) Ohno N, Miyati T, Niwa Y, et al. Novel practical SNR determination method for MRI using double echo with longest second echo time (DELSET). *Br J Radiol* 2018;91:20170652.

27) Ohno N, Miyati T, Suzuki S, et al. Hybrid quantitative MRI using chemical shift displacement and recovery-based simultaneous water and lipid imaging: a preliminary study. *Magn Reson Imaging* 2018;50:61-7.

28) Okada H, Tada H, Hayashi K, et al. Aortic Root Calcification Score as an Independent Factor for Predicting Major Adverse Cardiac Events in Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2018;25(7):42705.

29) Okuda K, Nakajima K, Matsuo S, et al. Creation and characterization of normal myocardial perfusion imaging databases using the IQ-SPECT system. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 1328-38.

30) Okumura K, Matsumoto J, Iwata Y, et al. Evaluation of renal oxygen saturation using

photoacoustic imaging for the early prediction of chronic renal function in a model of ischemia-induced acute kidney injury. *PLoS One* 2018;13:e0206461.

31) Okumura K, Yoshida K, Yoshioka K, et al. Photoacoustic imaging of tumour vascular permeability with indocyanine green in a mouse model. *Eur Radiol Exp* 2018;2:5.

32) Onoguchi M, Introducing JSNC Technical Award: 123I-Metaiodobenzylguanidine SPECT and Myocardial Perfusion Mismatch in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease: Comparison with Simultaneous 99mTc-Sestamibi SPECT Image and Phase Analysis. *Ann Nucl Cardiol* 2018; 4: 167-9.

33) Shibata S, Takamatsu S, Yamamoto K, et al. Proton Beam Therapy without Fiducial Markers Using Four-Dimensional CT Planning for Large Hepatocellular Carcinomas. *Cancers (Basel)* 2018;10:71.

34) Shibutani T, Onoguchi M, Yoneyama H, et al. Characteristics of Iodine-123 IQ-SPECT/CT imaging compared with conventional SPECT/CT. *Ann Nucl Med* 2018; 33: 103-11.

35) Shikano N, Kusanagi K, Ogura M, et al. Increased D-[S-methyl-14C]-methionine after Co-loading of L-tyrosine Ethyl Ester in C6 Glioma Cells. *ASVIP*. 2018;23:9-16.

36) Shiraishi J, Fukuoka D, Iha R, et al. Verification of modified receiver-operating characteristic software using simulated rating data. *Radiol Phys Technol*. 2018; 11: 406-414.

37) Shrestha S, Singh P, Cortes-Salva MY, et al. 1,2,4-Triazole-based Compounds as PET Radioligands for Imaging Brain COX-1 in Monkey. Part 2: Selection and Evaluation of [11C]PS13 for Quantitative Imaging. *ACS Chem Neurosci* 2018;9(11):2620-7.

38) Suzuki A, Matsubara K, Sasa Y. MEASUREMENT OF RADIATION DOSES TO THE EYE LENS DURING ORTHOPEDIC SURGERY USING AN C-ARM X-RAY SYSTEM. *Radiat Prot Dosimetry* 2018;179:189-95.

39) Takamatsu S, Kozaka K, Kobayashi S, et al. Pathology and images of radiation-induced hepatitis: a review article. *Jpn J Radiol* 2018;36:241-56.

40) Takatsu Y, Shimada Y, Miyati T, et al. Influence of arm position and respiration technique during liver examinations on the detectability of mammary lesions. *Radiol Phys Technol* 2018;11:328-37.

41) Takatsu Y, Suzuki Y, Nakamura M, et al. Novel distortion correction method for diffusion-weighted imaging based on non-rigid image registration between low b value image and anatomical image. *Magn Reson Imaging* 2018;57:277-84.

42) Takemura A, Nagano A, Kojima H, et al. An uncertainty metric to evaluate deformation vector fields for dose accumulation in radiotherapy. *Physics and Imaging in radiation oncology* 2018;6:77-82.

43) Tanaka R, Tani T, Nitta N, et al. Pulmonary function diagnosis based on diaphragm movement using dynamic flat-panel detector imaging: An animal-based study. *Proc. SPIE 10578, Medical Imaging 2018: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging*, 2018; 105781V.

44) Tanaka R, Tani T, Nitta N, et al. Pulmonary function diagnosis based on respiratory changes in lung density with dynamic flat-panel detector imaging: An animal-based study. *Invest Radiol*. 2018; 53: 417-423.

45) Toshima F, Inoue D, Komori T, et al. Qualitative and quantitative evaluation for morphological changes of the splenic artery in autoimmune pancreatitis: novel imaging findings for differentiation from pancreatic adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:3357-66.

46) Tsujikawa T, Tsuyoshi H, Kanno M, et al. Selected PET radiomic features remain the same. *Oncotarget* 2018;9(29):20734-46.

47) Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Defect Size in Rats: Comparison between Quantitative Perfusion SPECT and Autoradiography. *Mol Imaging Biol*. 2018; 20: 544-50.

48) Yamamura K, Takatsu Y, Miyati T, et al. Brain magnetic resonance imaging using a customized vacuum shape-keeping immobilizer without sedation in preterm infants. *Magn Reson Imaging* 2018;54:171-5.

49) Yamazaki D, Miyazaki O, Takei Y, et al. USEFULNESS OF SIZE-SPECIFIC DOSE ESTIMATES IN PEDIATRIC COMPUTED TOMOGRAPHY: REVALIDATION OF LARGE-SCALE PEDIATRIC CT DOSE SURVEY DATA IN JAPAN. *Radiat Prot Dosimetry* 2018;179:254-62.

50) Yoneda N, Matsui O, Kitao A, et al. Peritumoral hyperintensity on hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI in hepatocellular carcinomas: correlation with peri-tumoral hyperplasia and its pathological features. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:2103-12.

51) Zhu WJ, Kobayashi M, Yamada K, et al. Development of Radioiodine-labeled Acetaminophen for Specific, High-contrast Imaging of Malignant Melanoma. *Nucl Med Biol* 2018;59:16-21.

52) Aoki M, Ogai K, Kobayashi M, et al. Comparison of ceramide kinetics in the stratum corneum between dry skin and normal skin using animal models with fluorescent imaging method. *Skin Res Technol*. 2019;25(2):158-64.

53) Aoki M, Ogai K, Matsumoto M, et al. Comparison of wiping methods for the removal of cleaning agent residue from hair follicles. *Skin Res Technol*. 2019;25(3):355-8.

54) Asahara T, Hayashi H, Goto S, et al., Exposure dose measurement during diagnostic pediatric X-ray

examination using an optically stimulated luminescence (OSL) dosimeter based on precise dose calibration taking into consideration variation of X-ray spectra. *Radiation Measurements* 2018;119:209-219.

55) Asahara T, Hayashi H, Tomita E, et al. Development of Novel Rectum Dosimeter using OSL sheet with the aim of Direct Dose Measurement of Organ Dose during Brachytherapy. *Progress in Nuclear Science and Technology* 2019;6:30-33.

56) Chusin T, Matsubara K, Takemura A, et al. Assessment of scatter radiation dose and absorbed doses in eye lens and thyroid gland during digital breast tomosynthesis. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20:340-7.

57) Cruz VLE, Okazaki T, Hayashi H, et al. Energy and Angular Dependence of the Small-Type OSL Dosimeter in Nuclear Medicine Regions using Monte Carlo Simulation. *Progress in Nuclear Science and Technology* 2019;6:34-38.

58) Fukuda A, Lin PP, Ichikawa N, et al. Estimation of primary radiation output for wide-beam computed tomography scanner. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20:152-9.

59) Hamaoka M, Kozaka K, Matsui O, et al. Early detection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Jpn J Radiol* 2019;37:669-84.

60) Hara T, Niwa S, Urikura A, et al. Assessment of longitudinal beam property and contrast uniformity for 256- and 320-row area detector computed tomography scanners in the 160-mm nonhelical volume-acquisition mode. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20:164-70.

61) Hashizume T, Okazaki T, Sanami T, et al. Evaluation of gamma-ray disturbing effect on readout of charged particle tracks using fluorescent nuclear track detector (FNTD). *Radiation Measurements* 2019;122:22-28.

62) Hayashi H, Tomita E, Goto S, et al. Direct Dose Measurement of Patients during Pediatric Computed Tomography Examination. *Progress in Nuclear Science and Technology* 2019;6:18-21.

63) Hiasa Y, Otake Y, Tanaka R, et al. Recovery of 3D rib motion from dynamic chest radiography and CT data using local contrast normalization and articular motion model. *Med Image Anal.* 2019; 51: 144-156.

64) Ichikawa K, Kawashima H, Shimada M, et al. A three-dimensional cross-directional bilateral filter for edge-preserving noise reduction of low-dose computed tomography images. *Comput Biol Med.* 2019;111:103353.

65) Inoue D, Zen Y, Komori T, et al. CT Findings of Thoracic Paravertebral Lesions in IgG4-Related Disease. *Am J Roentgenol* 2019;213:W99-104.

66) Ito T, Onoguchi M, Ogata Y, et al. Evaluation of edge-preserving and noise-reducing effects using

the nonlinear diffusion method in bone single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 2019; 40: 693-702.

67) Kadoya N, Kito S, Kurooka M, et al. Factual survey of the clinical use of deformable image registration software for radiotherapy in Japan. *Journal of Radiation Research* 2019; 60:546-53.

68) Kadoya Y, Miyati T, Kobayashi S, et al. Effect of gravity on portal venous flow: Evaluation using multiposture MRI. *J Magn Reson Imaging* 2019;50:83-7.

69) Kanazawa Y, Matsumoto Y, Harada M, et al. Appropriate echo time selection for quantitative susceptibility mapping. *Radiological Physics and Technology* 2019;12(2):185-193.

70) Karim MKA, Rahim NA, Matsubara K, et al. The effectiveness of bismuth breast shielding with protocol optimization in CT Thorax examination. *J X-Ray Sci Technol* 2019;27:139-47.

71) Kawashima H, Ichikawa K, Hanaoka S, et al. Optimizing image quality using automatic exposure control based on the signal-difference-to-noise ratio: a phantom study. *Australas Phys Eng Sci Med* 2019;42:803-10.

72) Kawashima H, Ichikawa K, Matsubara K, et al. Quality evaluation of image-based iterative reconstruction for CT: Comparison with hybrid iterative reconstruction. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20(6):199-205.

73) Kita A, Onoguchi M, Shibutani T, et al. Influence of myocardial count on phase dyssynchrony analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 2019; 40: 124-30.

74) Kita A, Onoguchi M, Shibutani T, et al. Standardization of the specific binding ratio in [123I] FP-CIT SPECT study by striatum phantom. *Nucl Med Commun* 2019; 40: 484-90.

75) Kitahara Y, Tanaka R, Roth HR, et al. Lung segmentation based on a deep learning approach for dynamic chest radiography. *Proc. SPIE 10950, Medical Imaging 2019: Computer-aided diagnosis, 2019; 109503M.*

76) Kobayashi M, Asada Y, Haba T, et al. OPTIMISATION OF SWALLOWING CT EXAMINATION: DOSE REDUCTION AND IMAGE QUALITY. *Radiat Prot Dosimetry* 2019;185:421-31.

77) Kobayashi M, Kato T, Washiyama K, et al. The pharmacological properties of 3-arm or 4-arm DOTA constructs for conjugation to α -melanocyte-stimulating hormone analogues for melanoma imaging. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213397.

78) Kobayashi M, Nishi K, Mizutani A, et al. Imaging of hepatic drug transporters with [131I]6- β -iodomethyl-19-norcholesterol. *Sci Rep.* 2019;9(1):13413.

79) Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular

carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res* 2019;49:1109-13.

80) Komori T, Inoue D, Zen Y, et al. CT imaging comparison between intraductal papillary neoplasms of the bile duct and papillary cholangiocarcinomas. *Eur Radiol* 2019;29:3132-40.

81) Kozaka K, Kobayashi S, Yoneda N, et al. Doughnut-like hyperintense nodules on hepatobiliary phase without arterial-phase hyperenhancement in cirrhotic liver: imaging and clinicopathological features. *Eur Radiol* 2019;29:6489-98.

82) Kumagai A, Ohno N, Miyati T, et al. Investigation of effects of urethane foam mattress hardness on skin and soft tissue deformation in the prone position using magnetic resonance imaging. *J Tissue Viability* 2019;28:14-20.

83) Kuroiwa Y, Uchida A, Yamashita A, et al. Coronary high-signal-intensity plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging reflect intraplaque hemorrhage. *Cardiovasc Pathol* 2019;40:24-31.

84) Matsubara K, Nagata H, Okubo R, et al. Axial absorbed dose distributions during abdominal computed tomography acquisitions: Measurement and the Monte Carlo simulation study. *J Phys Conf Ser* 2019;1248:012020.

85) Matsumoto K, Yokota H, Mukai H, et al. Coronary vessel wall visualization via three-dimensional turbo spin-echo black blood imaging in Kawasaki disease. *Magn Reson Imaging* 2019;2:159-66.

86) Matsuo S, Mori H, Onoguchi M, et al. Metabolic Characteristics of Takotsubo Syndrome by BMIPP Imaging (Proceeding). *Annals of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2019; 32: 54.

87) Matsuo S, Onoguchi M, Mizokami A, et al. Imaging and Dosimetry of Ra-223 in the Treatment for Bone Metastasis in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer (Proceeding). *Annals of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2019; 32: 56-7.

88) Minehiro K, Demura S, Ichikawa K, et al. Dose Reduction Protocol for Full Spine X-ray Examination Using Copper Filters in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine*. 2019;44(3):203-210.

89) Miyachi R, Yamazaki T, Ohno N, Miyati T. Morphological changes of lower leg muscles according to ankle joint position during sitting evaluated by gravity MRI in young females. *J Phys Ther Sci* 2019;31:488-92.

90) Mukai K, Ogai K, Kobayashi M, et al. Longitudinal investigation of Propionibacterium acnes burden and skin physiological function during menstruation in healthy women. *Structure and Function*. 2019;18(1):20-30.

91) Nakaizumi D, Asai H, Inaoka PT, et al.

Measurement of the cross-sectional area of the hamstring muscles during initial and stretch positions with gravity magnetic resonance imaging. *J Phys Ther Sci* 2019;31:267-72.

92) Nakamura M, Onoguchi M, Shibutani T. Prediction of long-term cardiac events by 123I-MIBG imaging after acute myocardial infarction and reperfusion therapy. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2019; 7: 121-8.

93) Okazaki T, Hayashi H, Mihara Y, et al., Applicability of a Practical Calibration for the Small-type OSL Dosimeter for Measuring Doses from Direct X-rays and Penetrating X-rays Affected by Scattered Radiation. *Progress in Nuclear Science and Technology* 2019;6:22-25.

94) Okubo R, Matsubara K, Chusin T, et al. Feasibility of the new copper pipe method for evaluating half-value layer in computed tomography: A measurement and Monte Carlo simulation study. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20:186-92.

95) Okuda K, Nakajima K, Yoneyama H, et al. Impact of iterative reconstruction with resolution recovery in myocardial perfusion SPECT: phantom and clinical studies. *Scientific Reports* 2019; 9, Article number 19618.

96) Shibutani T, Nakajima K, Wakabayashi H, et al. Accuracy of an artificial neural network for detecting a regional abnormality in myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med* 2019; 33: 86-92.

97) Shibutani T, Onoguchi M, Yoneyama H, et al. Impact of calibration methods for color medical displays on reading brain SPECT images. *Med Phys* 2019; 46: 2580-8.

98) Shikano N, Yagi N, Nishii R, et al. Radioiodinated 6-iodo-D-meta-tyrosine: characterization of uptake in DLD-1 colon cancer cells and biodistribution in mice. *ASVIP*. 2019; 24:1-11.

99) Shikano N., Kanai Y., Kawai K., et al. An L-type Amino Acid Transporter-1 Specific Imaging Agent: Structure-function Relationships of Radioiodinated Tyrosine Derivatives. *ASVIP*, 2019; 24: 23-28.

100) Shikano N., Yagi N., Nishii R., et al. Implications for the Use of 6-Radioiodinated L-meta-tyrosine as a Tumor Imaging Agent: Mouse Biodistribution, Renal Autoradiography, and Colon Cancer DLD-1 Cell Studies. *ASVIP*, 2019; 24: 13-21.

101) Suzuki A, Matsubara K, Chusin T, et al. EYE LENS DOSES OF RADIOLOGY TECHNOLOGISTS WHO ASSIST PATIENTS DURING RADIOGRAPHY. *Radiat Prot Dosimetry* 2019;185:275-81

102) Takatsu Y, Nakamura M, Yamamura K, et al. A mask method to assess the uniformity of fat suppression in phantom studies. *Radiol Phys Technol* 2019;12:417-25.

103) Takatsu Y, Shiozaki T, Miyati T, et al. Are the recorded data of flash glucose monitoring systems

influenced by radiological examinations? *Radiol Phys Technol* 2019;12:224-29.

104) Takatsuji-Nagaso M, Miyati T, Ohno N, et al. Hemodynamically self-corrected Δ ADC analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Br J Radiol* 2019;27:20180553.

105) Tanaka R, Samei E, Segars WP, et al. Dynamic chest radiography for pulmonary function diagnosis: A validation study using 4D extended cardiac-torso (XCAT) phantom. *Proc. SPIE 10948, Medical Imaging 2019: Physics of Medical Imaging*, 2019; 109483I.

106) Tanaka R, Tani T, Nitta N, et al. Detection of pulmonary embolism based on reduced changes in radiographic lung density during cardiac beating using dynamic flat-panel detector: an animal-based study. *Acad Radiol.* 2019; 26: 1301-1308.

107) Tanaka T, Matsubara K, Fukuda A, et al. ESTIMATION OF Hp(3) TO THE EYE LENS OF INTERVENTIONAL RADIOLOGISTS-RELATION BETWEEN THE EYE LENS DOSE AND RADIOLOGIST'S HEIGHT. *Radiat Prot Dosimetry* 2019;187:409-17.

108) Tomita E, Hayashi H, Asahara T, et al. Direct Radiation Dose Measurement of Rectum during High-Dose-Rate ^{192}Ir Brachytherapy for Cervical Cancer Treatment. *Progress in Nuclear Science and Technology* 2019;6:39-42.

109) Tsuboi K, Nagaki A, Shibutani T, et al. Optimal Choice of OSEM and SD Reconstruction Algorithms in CZT SPECT for Hypertrophic Cardiomyopathy patients. *J Nucl Cardiol* 2019; 28: 236-44.

110) Uehara M, Miyati T, Ohno N, et al. Evaluation of intracranial pressure-regulation by MRI-measured cerebrospinal fluid pulsation. *Med Imag & Info Sci* 2019;36:156-158.

111) Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, et al. Prognostic Value of Early Evaluation of Left Ventricular Dyssynchrony After Myocardial Infarction. *Mol Imaging Biol.* 2019; 21: 654-9.

112) Yoneda N, Matsui O, Kobayashi S, et al. Current status of imaging biomarkers predicting the biological nature of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2019;37:191-208.

113) Yoneyama H, Nakajima K, Taki J, et al. Ability of artificial intelligence to diagnose coronary artery stenosis using hybrid images of coronary computed tomography angiography and myocardial perfusion SPECT. *European Journal of Hybrid Imaging* 2019; 3, Article number 4.

114) Yoshida K, Hamaoka M, Kobayashi S, et al. Renal pelvic and ureteral wall thickening in renal cell carcinoma: prevalence, cause, and clinical significance. *Jpn J Radiol* 2019;37:832-40.

115) Yoshimaru D, Takatsu Y, Suzuki Y, et al. Diffusion kurtosis imaging in the assessment of liver

function: Its potential as an effective predictor of liver function. *Br J Radiol* 2019;92:20170608.

116) Yoshioka K, Murakami H, Demura S, et al. The Large Individual Differences in the Range of Hip Joint Motion Rather Than Lumbar Spine Motion Affect Dynamic Spinopelvic Rhythm. *Spine Surg Relat Res* 2019;3(3):255-60.

117) Anam C, Sutanto H, Adi K, et al. Development of a computational phantom for validation of automated noise measurement in CT images. *Biomed Phys Eng Express* 2020;6:065001.

118) Arai N, Kan H, Ogawa M, et al. Visualization of nigrosome 1 from the viewpoint of anatomic structure. *Am J Neuroradiol* 2020;41:86-91.

119) Asahara T, Hayashi H, Goto S, et al. Evaluation of calibration factor of OSLD toward eye lens exposure dose measurement of medical staff during IVR, *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2020;21(11):263-271.

120) Chusin T, Matsubara K, Takemura A, et al. Validation of mammographic X-ray spectra generated using Particle and Heavy Ion Transport code System. *Phys Med Biol* 2020;65:065004.

121) Fujimura I, Ichikawa K, Miura Y, et al. Comparison of physical image qualities and artifact indices for head computed tomography in the axial and helical scan modes. *Phys Eng Sci Med.* 2020 jun;43(2):557-566.

122) Gi T, Kuroiwa Y, Yamashita A, et al. High signal intensity on diffusion-weighted images reflects acute phase of deep vein thrombus. *Thromb Haemost* 2020;120:1463-73.

123) Goto S, Hayashi H, Asahara T, et al. An idea to reduce angular dependence of dosimeter having a disk-shaped detection region. *Radiation Measurements* 2020;137:106323(9pages).

124) Hata A, Yamada Y, Tanaka R, et al. Dynamic Chest X-ray using Flat Panel Detector System: Technique and Applications. *Korean J Radiol.* 2020; 22: 634-651.

125) Hibino T, Ichikawa K, Fang Y, et al. Determination of contrast medium dose for hepatic CT enhancement with improved body size dependency using a non-linear analysis based on pharmacokinetic principles. *Clin Radiol.* 2020;75(3):238.e11-238.e19.

126) Hiromasa T, Taki J, Wakabayashi H, et al. Serial examination of cardiac function and perfusion in growing rats using SPECT/CT for small animals. *Sci Rep* 2020; 10: 160.

127) Hoffmann JV, Janssen JP, Kanno T, et al. Performance evaluation of fifth-generation ultra-high-resolution SPECT system with two stationary detectors and multi-pinhole imaging. *EJNMMI Phys* 2020; Nov 2;7:64.

128) Ikeno H, Kobayashi S, Kozaka K, et al. Relationship between the degree of abdominal wall

movement and the image quality of contrast-enhanced MRI: semi-quantitative study especially focused on the occurrence of transient severe motion artifact *Jpn J Radiol* 2020;38:165-77.

129) Ishihara M, Onoguchi M, Shibutani T. Accuracy of washout rate analysis for thallium-201 single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging using cadmium zinc telluride detectors: A phantom study. *JRSM Cardiovasc Dis* 2020; 9: 1-5.

130) Ito T, Onoguchi M, Okuda K, et al. Study of novel deformable image registration in myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 2020; 41: 196-205.

131) Janssen J, Hoffmann J, Kanno T, et al. Capabilities of Fifth-Generation Multi-Pinhole SPECT for In-Vivo Rat Imaging. *Scientific Reports* 2020; 10: 18616.

132) Kan H, Uchida U, Arai N, et al. Decreasing iron susceptibility with temperature in quantitative susceptibility mapping: a phantom study. *Magn Reson Imaging* 2020;73:55-61.

133) Kawashima H, Ichikawa K, Takata T, et al. Algorithm-based artifact reduction in patients with arms-down positioning in computed tomography. *Phys Medica* 2020;69:61-69.

134) Kawashima H, Ichikawa K, Takata T, et al. Performance of clinically available deep learning image reconstruction in computed tomography: a phantom study. *J Medical Imaging* 2020;7(6):063503

135) Kawashima H, Ichikawa K, Takata T, et al. Technical Note: Performance Comparison of Ultra-High-Resolution Scan Modes of Two Clinical Computed Tomography Systems. *Med Phys* 2020;47(2):488-97.

136) Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gadoteric acid-enhanced MR imaging for hepatocellular carcinoma: molecular and genetic background. *Eur Radiol* 2020;30:3438-47.

137) Kobayashi M, Mizutani A, Nishi K, et al. [131I]MIBG exports via MRP transporters and inhibition of the MRP transporters improves accumulation of [131I]MIBG in neuroblastoma. *Nucl Med Biol.* 2020;90-91:49-54.

138) Kobayashi M, Nishi K, Mizutani A, et al. Transport mechanism and affinity of [99mTc] mercaptoacetyl triglycine ([99mTc]MAG3) on the apical membrane of renal proximal tubule cells. *Nucl Med Biol.* 2020;84-85:33-7.

139) Kobayashi S, Kozaka K, Gabata T, et al. Intraarterial and intravenous contrast enhanced CT and MR imaging of multi-step hepatocarcinogenesis defining the early stage of hepatocellular carcinoma development. *Hepatoma Research* 2020;6:36.

140) Kobayashi S, Kozaka K, Gabata T, et al. Pathophysiology and Imaging Findings of Bile Duct Necrosis: A Rare but Serious Complication of

Transarterial Therapy for Liver Tumors. *Cancers (Basel)* 2020;12:2596.

141) Kosaka I, Kanazawa Y, Baba K, et al. Quantitative analysis of vibration waves based on Fourier transform in magnetic resonance elastography. *Radiological Physics and Technology* 2020;13:268-275.

142) Kozaka K, Kobayashi S, Takamura H, et al. Differences in 18F-FDG Uptake and Expression of Glucose Transporter Between 2 Distinct Subtypes of Mass-Forming Intrahepatic Cholangiocarcinomas. *Clin Nucl Med* 2020;45:e267-73.

143) Kunitomo H and Ichikawa K. Signal-to-noise ratio improvements using anti-scatter grids with different object thicknesses and tube voltages. *Phys Med.* 2020;73:105-110.

144) Kuriyama K, Matsubara K, Hisahara S, et al. Effect of Table Height Displacement and Patient Center Deviation on Size-Specific Dose Estimates Calculated from CT Localizer Radiographs. *Phys Eng Sci Med* 2020;43:665-72.

145) Kuwabara N, Takuwa H, Kawashima H, et al. *Radiol Phys Technol* 2020; 13(3):249-55.

146) Matsubara K, Kawashima H, Kobayashi M, et al. Performance evaluation of near-real time angular tube current modulation in X-ray computed tomography using real-time dosimeter: A phantom study. *Health and Technology* 2020;10:1437-43.

147) Matsubara K, Takei Y, Mori H, et al. A multicenter study of radiation doses to the eye lenses of medical staff performing non-vascular imaging and interventional radiology procedures in Japan. *Phys Med* 2020;74:83-91.

148) Matsubara T, Kozaka K, Matsui O, et al. Peribiliary glands: development, dysfunction, related conditions and imaging findings. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45:416-36.

149) Miyachi R, Yamazaki T, Ohno N, et al. Morphological changes in the long axis of the lower leg muscles during isometric contraction in the sitting position. *J Phys Ther Sci* 2020;32:828-32.

150) Miyachi R, Yamazaki T, Ohno N, et al. Relationship between muscle cross-sectional area by MRI and muscle thickness by ultrasonography of the triceps surae in the sitting position. *Healthcare* 2020;8:166.

151) Miyaji N, Miwa K, Tokiwa A, et al. Phantom and clinical evaluation of bone SPECT/CT image reconstruction with xSPECT algorithm. *EJNMMI Research* 2020;10:71.

152) Ohkura N, Kasahara K, Watanabe S, et al. Dynamic-ventilatory digital radiography in air flow limitation: change in lung area reflects air trapping. *Respiration.* 2020; 99: 382-388.

153) Ohno N, Miyati T, Fujihara S, et al. Biexponential analysis of intravoxel incoherent motion in calf muscle before and after exercise:

comparisons with arterial spin labeling perfusion and T2. *Magn Reson Imaging* 2020;72:42-8.

154) Ohno N, Miyati T, Noda T, et al. Fast phase-contrast cine MRI for assessing intracranial hemodynamics and hydrodynamics. *Diagnostics* 2020;10:241.

155) Okuda M, Kobayashi S, Gabata T, et al. Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma Arising in a Fibrous Dysplasia Confirmed by GNAS Mutation Analysis: A Case Report. *JBJS Case Connect* 2020;10:e20.00157.

156) Okumura K, Ogawa H, Yoshie Y, et al. Mucus plugs and bronchial wall thickening on three-dimensional computed tomography in patients with unexplained chronic cough whose sputum yielded filamentous Basidiomycetes. *Eur Radiol* 2020;30:3268-76.

157) Sakai T, Aoki Y, Watanabe A, et al. Functional assessment of lumbar nerve roots using coronal-plane single-shot turbo spin-echo diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med Sci* 2020;19:159-65.

158) Shibukawa S, Miyati T, Niwa T, et al. Optimal strategy for measuring intraventricular temperature using acceleration motion compensation diffusion-weighted imaging. *Radiol Phys Technol* 2020;13:136-43.

159) Shibutani S, Nakajima K, Yoneyama H, et al. The utility of heart-to-mediastinum ratio using a planar image created from IQ-SPECT with Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Cardiol* 2020; 28: 2569-77.

160) Shibutani T, Okuda K, Ichikawa H, et al. Imaging technology for myocardial perfusion single photon emission computed tomography 2018 in Japan. *Japanese Journal of Radiology* 2020; 38:274-282.

161) Shikano N., Kawai K. Radiolabeled Molecular Imaging Agents for Amino Acid Transport in Tumors. *ASVIP*, 2020; 25: 1-12.

162) Shimizu Y, Arai K, Yamashita T, et al. Direct-Acting Antiviral Agents Reduce the Risk of Malignant Transformation of Hepatobiliary Phase-Hypointense Nodule without Arterial Phase Hyperenhancement to Hepatocellular Carcinoma on Gd-EOB-DPTA-Enhanced Imaging in the Hepatitis C Virus-Infected Liver. *Liver Cancer* 2020;9:261-74.

163) Shimozaki K, Nakase J, Oshima T, et al. Investigation of extrusion of the medial meniscus under full weight-loading conditions using upright weight-loading magnetic resonance imaging and ultrasonography. *J Orthop Sci* 2020;25:652-7.

164) Sugisawa K, Ichikawa K, Urikura A, et al. Spatial resolution compensation by adjusting the reconstruction kernels for iterative reconstruction images of computed tomography. *Phys Med*. 2020;74:47-55.

165) Suzuki A, Matsubara K, Chusin T, et al. LEAD GLASSES SIGNIFICANTLY REDUCED

RADIATION DOSES TO EYE LENSES OF UROLOGISTS DURING PROCEDURES INVOLVING OVER-COUCH X-RAY TUBES. *Radiat Prot Dosimetry* 2020;189:28-34.

166) Suzuki S, Ichikawa K, Kouno Y, Takeda N, Suzuki Y, Suzuki A. Transbronchial biopsy of peripheral lung lesions using fluoroscopic guidance combined with an enhanced ray-summation display. *Radiol Phys Technol*. 2020;13(1):52-61.

167) Takatsu Y, Sagawa H, Nakamura M, et al. Diffusion-weighted breast magnetic resonance imaging with distortion correction using non-rigid image registration: a clinical study. *Radiol Phys Technol* 2020;13:210-8.

168) Tamura M, Matsumoto I, Saito D, et al. Dynamic chest radiography: Novel and less-invasive imaging approach for preoperative assessments of pleural invasion and adhesion. *Radiol Case Rep*. 2020; 15: 702-704.

169) Tanaka R, Matsumoto I, Tamura M, et al. Comparison of dynamic flat-panel detector-based chest radiography with nuclear medicine ventilation-perfusion imaging for the evaluation of pulmonary function: a clinical validation study. *Med Phys*. 2020; 47: 4800-4809.

170) Tanaka R, Samei E, Segars WP, et al. Prediction of pleural invasion of lung cancer with dynamic chest radiography: A simulation study. *Proc. SPIE 11312, Medical Imaging 2020: Physics of Medical Imaging*, 2020; 113122Z.

171) Tanaka T, Matsubara K, Fukuda A, et al. ESTIMATION OF Hp(3) TO THE EYE LENS OF INTERVENTIONAL RADIOLOGISTS-RELATION BETWEEN THE EYE LENS DOSE AND RADIOLOGIST'S HEIGHT. *Radiat Prot Dosimetry* 2019;187:409-17.

172) Terada K, Ogi T, Yoneda N, et al. Coil-assisted retrograde transvenous obliteration (CARTO) for the treatment of gastric varices via a single access route using steerable microcatheter: a case report. *CVIR Endovasc* 2020;3:30.

173) Thi Nguyen TH, Takemura A, Ueda S, et al. Effect of Photon Energy on Dose Distribution in Volumetric Modulated Arc Therapy Planning for Head and Neck Cancer. *Journal of Radiotherapy in Practice* 2020;20:316-20.

174) Tsuboi K, Onoguchi M, Sugimoto M, et al. Prerequisite for projection data and reconstruction not to cause truncation artifacts in myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: Phantom study. *Singapore Journal of Cardiology* 2020; 1: 82-9.

175) Watanabe S, Ichikawa K, Kawashima H, et al. Image quality comparison of a nonlinear image-based noise reduction technique with a hybrid-type iterative reconstruction for pediatric computed tomography. *Phys Med*. 2020;76:100-108.

- 176) Yoshida Y, Matsubara H, Kawashima H, et al. Assessment of lateral hindfoot impingement with weightbearing multiplanar imaging in a flatfoot. *Acta Radiologica Open* 2020;9(7):2058460120945309.
- 177) Fujii T, Ohno N, Sawazaki T, et al. Gravity magnetic resonance imaging measurement of muscle pump change accompanied by aging and posture. *Jpn J Nurs Sci* 2021;18:e12407.
- 178) Fukuda A, Lin PP, Ichikawa N, et al. Determination of geometric information and radiation field overlaps on the skin in percutaneous coronary interventions with computer-aided design-based X-ray beam modeling. *J Appl Clin Med Phys* 2021;22:140-8.
- 179) Fukunaga M, Matsubara K, Ichikawa S, et al. CT dose management of adult patients with unknown body weight using an effective diameter. *Eur J Radiol* 2021;135:109483.
- 180) Furukawa Y, Matsubara K, Miyati T. Inadequate object positioning and improvement of automatic exposure control system calculations based on an empirical algorithm. *Phys Eng Sci Med* 2021;44:37-44.
- 181) Furukawa Y, Matsubara K, Miyati T. Inadequate object positioning and improvement of automatic exposure control system calculations based on an empirical algorithm. *Phys Eng Sci Med* 2021;44:37-44.
- 182) Furukawa Y, Matsubara K, Tsutsumi Y. A comparison of automatic and manual compensation methods for the calculation of tube currents during off-centered patient positioning with a noise-based automatic exposure control system in computed tomography. *Phys Eng Sci Med* 2021;44:823-32.
- 183) Hayashi H, Kimoto N, Maeda T, et al. A disposable OSL dosimeter for in-vivo measurement of rectum dose during brachytherapy. *Medical Physics* 2021;48(8):4621-4635.
- 184) Hirokawa A, Matsubara K, Morioka Y, et al. Use of optically stimulated luminescence dosimeter and radiophotoluminescent glass dosimeter for dose measurement in dual-source dual-energy computed tomography. *Phys Eng Sci Med* 2021;44:1311-9.
- 185) Ichikawa H, Kato T, Miwa K, et al. Current state of oncologic ¹⁸F-FDG PET/CT in Japan: A nationwide survey. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2021; 9: 158-66.
- 186) Ichikawa H, Kawakami K, Onoguchi M, et al. Automatic quantification package (Hone Graph) for phantom-based image quality assessment in bone SPECT: Computerized automatic classification of detectability. *Ann Nucl Med* 2021; 35: 937-46.
- 187) Ichikawa H, Onoguchi M, Shibutani T, et al. Optimization of cross-calibration factor for quantitative bone SPECT without attenuation and scatter correction in the lumbar spine: Head-to-head comparison with attenuation and scatter correction. *Nucl Med Commun* 2021;42: 1404-13.
- 188) Ichikawa N, Fukuda A, Hayashi T, et al. Effect of equalization filters on measurements with kerma-area product meter in a cardiovascular angiography system. *J Appl Clin Med Phys* 2021;22:177-185.
- 189) Ishihara M, Kato Y, Onoguchi M, et al. An alternative method for radioactivity measurement in quantitative bone SPECT/CT imaging. *Science Progress* 2021; 104: 1-13.
- 190) Ishihara N, Tanaka R, Segars WP, et al. Estimation of lung volume changes from frontal and lateral views of dynamic chest radiography using a convolutional neural network model: A computational phantom study. *Proc. SPIE 11595, Medical Imaging 2021: Physics of Medical Imaging*, 2021; 115953H.
- 191) Ito S, Fuwa N, Nomura M, et al. Drug concentration estimation using contrast-enhanced MRI in intra-arterial chemotherapy for head and neck cancers. *Auris Nasus Larynx* 2021;48:496-501.
- 192) Ito T, Matsusaka Y, Onoguchi M, et al. Experimental evaluation of the GE NM/CT 870 CZT clinical SPECT system equipped with WEHR and MEHRS collimator. *J Appl Clin Med Phys* 2021; 22:165-77.
- 193) Ito T, Tsuchikame H, Ichikawa H, et al. Verification of phantom accuracy using a Monte Carlo simulation—Bone scintigraphy chest phantom. *Radiological Physics and Technology* 2021; 14: 336-44.
- 194) Kadman B, Takemura A, Ito T, et al. Accuracy of patient setup positioning using Catalyst™ HD in cases of surface deformation. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2021; 22:262-7.
- 195) Kadoya Y, Miyati T, Kobayashi S, et al. Evaluation of gravity effect on inferior vena cava and abdominal aortic flow using multi-posture MRI. *Acta Radiol* 2021;62:1122-8.
- 196) Kawashima H, Ichikawa K, Iida Y. A new stationary grid, with grid lines aligned to pixel lines with submicron-order precision, to suppress grid artifacts. *Med Phys* 2021;48(9):4935-43.
- 197) Kimoto N, Hayashi H, Asakawa T, et al. Effective atomic number image determination with an energy-resolving photon-counting detector using polychromatic X-ray attenuation by correcting for the beam hardening effect and detector response. *Applied Radiation and Isotopes* 2021;170:109617(14 pages).
- 198) Kimoto N, Hayashi H, Lee C, et al. A novel algorithm for extracting soft-tissue and bone images measured using a photon-counting type X-ray imaging detector with the help of effective atomic number analysis. *Applied Radiation and Isotopes* 2021;176:109822(12 pages).
- 199) Kita A, Okazawa H, Sugimoto K, et al. Acquisition count dependence of the specific binding

ratio in 123I-FP-CIT SPECT. *Ann Nucl Med* 2021; 35: 1271-8.

200) Kobayashi M, Mizutani A, Muranaka Y, et al. Biological distribution of orally administrated [123I] MIBG for estimation of gastrointestinal tract absorption. *Pharmaceutics*. 2021;14(1):61.

201) Kobayashi M, Mizutani A, Okamoto T, et al. Assessment of drug transporters involved in the urinary secretion of [99mTc]dimercaptosuccinic acid. *Nucl Med Biol*. 2021;94-95:92-7.

202) Kobayashi S. Editorial for "Characteristics and Early Recurrence of Hepatocellular Carcinomas Categorized as LR-M: Comparison with Those Categorized as LR-4 or 5". *J Magn Reson Imaging* 2021;54:1455-6.

203) Kobayashi S. Editorial for "Using Intravoxel Incoherent Motion and Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging to Early Detect Tissue Injury and Microcirculation Alteration in Hepatic Injury Induced by Intestinal Ischemia Reperfusion in the Rat Model". *J Magn Reson Imaging* 2021;54:761-2.

204) Kobayashi S. Hepatic pseudolesions caused by alterations in intrahepatic hemodynamics. *World J Gastroenterol* 2021;27:7894-908.

205) Kojima H, Takemura A, Kurokawa S, et al. Evaluation of technical performance of optical surface imaging system using conventional and novel stereotactic radiosurgery algorithms. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2021;22: 58-68.

206) Komori T, Inoue D, Izumozaki A, et al. Ultrasonography of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Imaging features and clinical usefulness. *Mod Rheumatol* 2021;roab063.

207) Konishi T, Shibutani T, Okuda K, et al. Metal artifact reduction for improving quantitative SPECT/CT imaging. *Ann Nucl Med* 2021; 35: 291-8.

208) Matsubara K, Yoshida S, Hirokawa A, et al. Characterization of small dosimeters used for measurement of eye lens dose for medical staff during fluoroscopic examination. *Diagnostics* 2021;11:150.

209) Matsubara K. Assessment of Radiation Dose in Medical Imaging and Interventional Radiology Procedures for Patient and Staff Safety. *Diagnostics* 2021;11:1116.

210) Miyaji N, Miwa K, Motegi K, et al. Patient arm position during quantitative bone SPECT/CT acquisition can affect image quality and quantitative accuracy: a phantom study. *Nucl Med Commun* 2021; 42: 267-75.

211) Miyatake H, Fujino K, Tabata T, et al. Detection of pulmonary embolism using a novel dynamic Flat-panel Detector system in monkeys. *Circ J*. 2021; 85: 361-368.

212) Muroga K, Ichikawa K, Maruyama A, et al. Split-bolus injection protocol with optimized timings of contrast medium injection and CT scanning for 3D CT angio-venography before laparoscopic

gastrectomy. *Jpn J Radiol*. 2021;39(4):395-403.

213) Nakaya K, Onoguchi M, Muto H, et al. Changing methods of education during a pandemic: questionnaire survey about examinations for nuclear medicine technology at educational institutions in Japan. *J Nucl Med Technol* 2021; 50: 60-5.

214) Nishi K, Kobayashi M, Kikuchi M, et al. Inhibition of the hepatic uptake of 99mTc-tetrofosmin using an organic cation transporter blocker. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1073.

215) Nishii R, Saga T, Sudo H, et al. Clinical Value of PET/CT with Carbon-11 4DST in the Evaluation of malignant and benign lung tumors. *Ann Nucl Med*. 2021;35(2):211-22.

216) Niwa S, Ichikawa K, Kawashima H, et al. Reduction of streak artifacts caused by low photon counts utilizing an image-based forward projection in computed tomography. *Comput Biol Med*. 2021;135:104583.

217) Ohkura N, Tanaka R, Hara J, et al. Two cases of chronic obstructive pulmonary disease evaluated by dynamic-ventilatory digital radiography for pulmonary function and assessment of treatment efficacy. *Respir Investig*. 2021; 59: 871-875.

218) Ohkura N, Tanaka R, Watanabe S, et al. Chest Dynamic-Ventilatory Digital Radiography in Chronic Obstructive or Restrictive Lung Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16: 1393-1399.

219) Ohno M, Ohno N, Miyati T, et al. Triexponential Diffusion Analysis of Diffusion-weighted Imaging for Breast Ductal Carcinoma in Situ and Invasive Ductal Carcinoma. *Magn Reson Med Sci*. 2021;20:396-403.

220) Ohno N, Miyati T, Sugita F, et al. Quantification of Regional Cerebral Blood Flow Using Diffusion Imaging with Phase-Contrast (DPC). *J Magn Reson Imaging* 2021;54:1678-86.

221) Okuda M, Kobayashi S, Toyooka K, et al. Quantitative differentiation of tendon and ligament using magnetic resonance imaging ultrashort echo time T2* mapping of normal knee joint. *Acta Radiol* 2021;2841851211043834.

222) Okumura K, Kobayashi S, Ogi T, et al. Transcatheter arterial embolization of iatrogenic massive arterioportal fistula in the liver. *Acta Radiol* 2021;63:867-76.

223) Osawa T, Ohno N, Mase M, et al. Changes in Apparent Diffusion Coefficient (ADC) during Cardiac Cycle of the Brain in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Before and After Cerebrospinal Fluid Drainage. *J Magn Reson Imaging* 2021;53:1200-7.

224) Rong-Hua T, Kobayashi M, Yang Y, et al. Exercise inhibits Doxorubicin-induced damage to cardiac vessels and activation of Hippo/YAP-mediated apoptosis. *Cancers(Basel)*. 2021;13(11):2740.

225) Sagawa H, Miyati T. Cardiovascular magnetic resonance virtual tagging with B-spline-

based free-form deformation. *Magn Reson Imaging* 2021;83:169-77.

226) Shibukawa S, Niwa T, Obara M, et al. Non-enhanced and non-gated MR angiography for robust visualization of peripheral arteries using enhanced acceleration-selective arterial spin labeling (eAccASL). *Magn Reson Med Sci* 2021;20:312-9.

227) Shibutani T, Onoguchi M, Naoi Y, et al. The usefulness of SwiftScan technology for bone scintigraphy using a novel anthropomorphic phantom. *Scientific Reports* 2021; 11:2644

228) Shibutani T, Onoguchi M, Yoneyama H, et al. Performance of SwiftScan planar and single photon emission computed tomography technology using low-energy high-resolution and sensitivity collimator. *Nucl Med Commun* 2021;42 :732-7.

229) Suga M, Nishii R, Miwa K, et al. Differentiation between non-small cell lung cancer and radiation pneumonitis after carbon-ion radiotherapy by 18F-FDG PET/CT texture analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):11509.

230) Sugawara K, Miyati T, Ueda R, et al. Quantitative analysis of mobile proteins in normal brain tissue by amide proton transfer imaging: age dependence and gender difference. *J Comput Assist Tomogr* 2021;45:277-84.

231) Sugiura T, Okumura K, Matsumoto J, et al. Predicting intestinal viability by consecutive photoacoustic monitoring of oxygenation recovery after reperfusion in acute mesenteric ischemia in rats. *Sci Rep* 2021;11:19474.

232) Sugiura T, Tanaka R, Segars WP, et al. Correlation of respiratory changes in lung density on dynamic chest radiographs with changes in the CT value: A computational phantom study. *Proc. SPIE* 115954, *Medical Imaging 2021: Physics of Medical Imaging*, 2021; 1159534.

233) Sun XL, Kido T, Nakagawa H, et al. The relationship between cadmium exposure and renal volume in inhabitants of a cadmium-polluted area of Japan. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021;28:22372-9.

234) Suzuki A, Matsubara K, Chusin T, et al. Radiation doses to the eye lenses of radiologic technologists who assist patients undergoing computed tomography. *Radiol Phys Technol* 2021;14:167-72.

235) Takamatsu A, Yoshida K, Obokata M, et al. Urinary collecting system invasion on multiphasic CT in renal cell carcinomas: prevalence, characteristics, and clinical significance. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:2090-6.

236) Takatsu Y, Nakamura M, Yamashiro T, et al. Evaluation of contrast and denoising effects related to imaging parameters of compressed sensitivity encoding in contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Radiol Phys Technol* 2021;14:193-202.

237) Takatsu Y, Ueyama T, Iwasaki T, et al. Effects of k-space orders on the time-intensity curves in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast based on simulation study. *Magn Reson Imaging* 2021;79:85-96.

238) Takatsu Y, Yoshida R, Yamamura K, et al. Three-dimensional gradient-echo is effective in suppressing radiofrequency shielding by a titanium mesh. *Magn Reson Med Sci* 2021;20:182-9.

239) Tanaka R, Matsumoto I, Tamura M, et al. Dynamic chest radiography: Clinical validation of ventilation and perfusion metrics derived from changes in radiographic lung density by comparison to nuclear medicine imaging. *Quant Imaging Med Surg*. 2021; 11: 4016-4027.

240) Tanaka R, Samei E, Segars WP, et al. Assessment of pleural invasion and adhesion of lung tumors with dynamic chest radiography: A virtual clinical trial study. *Med Phys*. 2021; 48: 1616-1623.

241) Tanaka R, Tani T, Yamada A, et al. Correlations between cardiovascular parameters and image parameters on dynamic chest radiographs in a porcine model under fluid loading. *Radiol Phys Technol*. 2021; 14: 288-296.

242) Tanaka T, Matsubara K, Kobayashi S. Evaluation of peak skin dose during percutaneous coronary intervention procedures: relationship with fluoroscopic pulse rate and target vessel. *Radiol Phys Technol* 2021;14:34-40.

243) Thi Nguyen TH, Yokoyama H, Kojima H, et al. Effect of an integral quality monitor on 4-, 6-, 10-MV, and 6-MV flattening filter-free photon beams. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2021;22: 76-91.

244) Tominaga M, Nagayasu Y, Sasaki M, et al. Influence of distant scatterer on air kerma measurement in the evaluation of diagnostic X-rays using Monte Carlo simulation. *Radiological Physics and Technology* 2021;14:381-389.

245) Tsuboi K, Nagaki A, Shibutani T, et al. The Setting of Heartbeat Acceptance Windows on Gated Myocardial Perfusion SPECT Using CZT Camera: Effect of Left Ventricular Functional Parameters in Patients with Arrhythmia. *Nucl Med Commun* 2021; 42: 1005-10.

246) Ueno H, Matsubara K, Takemura A, et al. Evaluation of the relationship between phantom position and computed tomography dose index in cone beam computed tomography when assuming breast irradiation. *J Appl Clin Med Phys* 2021;22:262-7.

247) Yamashita K, Higashino K, Hayashi H, et al. Direct measurement of radiation exposure dose to individual organs during diagnostic computed tomography examination: A cadaveric study. *Scientific Report* 2021;11(1):5435(10 pages).

248) Yamashita T, Koshikawa N, Shimakami T, et

al. Serum Laminin γ 2 Monomer as a Diagnostic and Predictive Biomarker for Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2021;74:760-75.
249) Yoneyama H, Nakajima K, Taki J, et al.

Comparison of myocardial ischemia detection between semiconductor and conventional Anger-type three-detector SPECT. Ann Nucl Cardiol 2021; 7: 49-56.

*

日本語による学術論文

主催学会

- 第46回日本磁気共鳴医学会大会 (JSMRM 2018), 2018年9月, 宮地利明 (大会長), 小林聡 (副大会長), 大野直樹 (実行委員長)
- 第18回金沢MRIセミナー 2018年2月 宮地利明, 大野直樹
- 第19回金沢MRIセミナー 2019年2月 宮地利明, 大野直樹
- 第20回金沢MRIセミナー 2020年2月 宮地利明, 大野直樹
- 第21回金沢MRIセミナー 2021年2月 宮地利明, 大野直樹
- 日本CT技術学会 第6回学術大会, 2018年6月, 市川勝弘
- 日本CT技術学会 第7回学術大会, 2019年6月, 市川勝弘
- 日本CT技術学会 第8回学術大会, 2020年10月, 市川勝弘
- 日本CT技術学会 第9回学術大会, 2021年10月, 市川勝弘
- 第8回金沢核医学技術検討会 (STOIC) 2018年3月 小野口昌久, 澁谷孝行
- 第9回金沢核医学技術検討会 (STOIC) 2018年9月 小野口昌久, 澁谷孝行
- 第10回金沢核医学技術検討会 (STOIC) 2019年3月 小野口昌久, 澁谷孝行
- 第11回金沢核医学技術検討会 (STOIC) 2019年9月 小野口昌久, 澁谷孝行
- 第13回金沢核医学技術検討会 (STOIC) 2020年9月 小野口昌久, 澁谷孝行
- 第14回金沢核医学技術検討会 (STOIC) 2021年3月 小野口昌久, 澁谷孝行
- 第15回金沢核医学技術検討会 (STOIC) 2021年9月 小野口昌久, 澁谷孝行
- 第38回日本核医学技術学会総会学術大会 2018年11月 小野口昌久
- 日本核医学技術学会第109回北陸地方会 2018年6月 小野口昌久
- 日本核医学技術学会第110回北陸地方会総会 2018年9月 小野口昌久
- 第20回 New Clear Technology カンファレンス 2018年1月 小野口昌久
- 第22回 FIT テクニカルカンファレンス 2018年10月 小野口昌久
- 第10回加齢画像研究会 2021年10月 小林聡

研究誌の発行

- Annals of Nuclear Cardiology: Editorial board (小野口)
- Magnetic Resonance in Medical Sciences: Advisory Board (宮地)
- Medical Imaging Technology : 編集委員 (田中)
- Pharmaceutics : Editorial board (小林正和)
- Radiological Physics and Technology: Editorial board (宮地, 市川, 松原, 田中)
- 医用画像情報学会誌 : 編集委員 (市川)
- 日本心臓核医学会 : 編集委員 (小野口)
- 日本CT技術学会誌 : 編集委員 (市川)

学会発表

	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	20 (0)	98 (31)	28 (5)	138 (71)	284
2019年	16 (0)	83 (30)	36 (3)	104 (66)	239
2020年	1 (0)	42 (14)	19 (0)	80 (61)	142
2021年	5 (0)	48 (17)	22 (1)	86 (58)	161

共同研究

	2018年	2019年	2020年	2021年
国内数	20	19	19	17
国外数	22	22	23	25

- 株式会社新日本科学 標識化合物を用いた薬物の脳移行性に関する評価検討 (川井)
- 塩野義製薬株式会社 In vivo 感染モデル動物を用いた病原体の増殖生理活性に関する新規動態探索システムの構築 (川井)
- 株式会社フェニックスバイオ 新規薬物代謝酵素活性画像診断薬の開発 (川井)
- 塩野義製薬株式会社 病原体の増殖生理活性に関する新規動態探索システムの可能性 (川井)
- 塩野義製薬株式会社 細菌感染症早期画像診断法の探索 (川井)
- SIEMENS Healthineers (米国, 日本) Hans V, 清水威志, 金沢大学大学院先進予防医学研究科中嶋憲一 (特任教授), 他: 超高分解能コリメータ (SZHRX) SPECT 装置に関する研究 (小野口, 澁谷)
- GE Healthcare (米国, 日本) Bouhnik JP, 小川昌美, 金沢大学大学院先進予防医学研究科中嶋憲一 (特任教授), 他: LEHRS コリメータに関する研 (小野口, 澁谷)
- Spectrum Dynamics Medical (イスラエル, 日本) McQuillan J, 豊田英司, 金沢大学大学院先進予防医学研究科中嶋憲一 (特任教授), 他: 半導体検出器 D-SPECT 装置の二核種同時収集心筋 SPECT に関する研究 (小野口, 澁谷)

第2章 各領域・講座別概要及び業績

- フヨー（株）佐藤宗邦：心電図同期心筋 SPECT 画像の精度管理を目的とした三次元心臓動態ファントムの開発（小野口）
- 北陸 EP 社 明英一郎：小動物用心筋ファントムの開発（小野口，澁谷）
- Comprehensive Heart Failure Center (CHFC) and Department of Nuclear Medicine, University of Würzburg 樋口隆弘（教授）：小動物用 PET - SPECT/CT 装置における心臓核医学領域の撮像，画像解析技術に関する研究（小野口）
- 住友病院 原 成広（協力研究員）：心電図同期心筋 SPECT 画像の精度管理を目的とした三次元心臓動態ファントムの開発（小野口）
- 順天堂大学医学部 青木茂樹（放射線診断学講座教授）：核医学的手法を用いた臓器血流量および機能の定量化（小野口）
- 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部 中舎幸司（講師），他：パンデミック下における核医学検査授業の教育変化－各教育機関のアンケート調査にて－（小野口）
- 日本メジフィジックス社（株）：各種補正法の組み合わせによって得られる骨 SPECT 画像を用いた GI-BONE による定量指標の精度および画像評価（小野口，澁谷）
- マイアミ大学 Noam Alperin（教授）他：Fluctuation MRI（宮地，大野）
- Philips healthcare：Diffusion MRI（宮地，大野）
- ピカルディジュールヴェルヌ大学 Olivier Balédent（主任研究員）他：Fluctuation MRI（宮地，大野）
- 日東工器株式会社：MRI による下腿筋間欠的空気圧迫法（IPC）の評価（宮地）
- 株式会社フィリップスジャパン 新規 MRI シーケンスの開発（宮地，大野）
- 西川株式会社 座骨や仙骨等骨盤の撮像に関する研究（宮地，大野）
- JVC ケンウッド株式会社，高輝度・高コントラストモニターの開発（市川）
- AlgoMedica，CT 画像のノイズ低減手法の改良と評価（市川）
- 株式会社三田屋製作所，Pixel-aligned Grid の開発（市川）
- 京都科学株式会社，Multi Energy CT 評価用ファントム素材の研究（市川）
- GE ヘルスケア，CT 装置における画質改善アルゴリズムの開発（市川）
- 金沢医科大学病院 長田弘二，CT 検査における低管電圧およびデュアルエネルギー撮像の画質改善に関する研究（市川，川嶋）
- 福井大学高エネルギー医学研究センター 岡沢秀彦教授 PET/MR の定量性と性能評価に関する研究（小林正和）
- 長崎大学原爆後障害医療研究所 西弘大助教 小動物核医学イメージングに関する研究（小林正和）
- テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター，Eugenie S. Kleinerman 教授 抗がん剤の心毒性を検出するイメージング法と抑制法の開発（小林正和）
- National Institutes of Health, Robert Innis Branch Chief 精神神経疾患の早期画像診断法の開発（小林正和）
- エイベックスメディカル，IQM に関する研究（武村）
- 藤田医科大学小林正尚准教授，他 嚙下造影 CT における被ばく線量評価（松原）
- 名古屋大学小山修司准教授，他 診断領域線量計標準センターにおけるサーベイメータの校正手法の確立（松原）
- 川崎医療福祉大学竹井泰孝准教授，他 我が国の小児 CT で患児がうける線量の実態調査（松原）
- 福島県立医科大学福田篤志准教授，他 CT 装置における X 線出力評価手法の確立，経皮的冠動脈インターベンション手技における皮膚面位置の照射情報の取得に関する研究（松原）
- 仙台赤十字病院鈴木陽，他 各種放射線診療における水晶体被ばく線量の実態調査（松原）
- チュラロンコーン大学 Anchali Krisanachinda 准教授，他 東南アジア諸国連合 ASEAN における診断参考レベルの確立（松原）
- ナレスアン大学 Thunyarat Chusin 助教，他 嚙下造影検査における医療従事者の水晶体被ばく線量の評価および被ばく低減手法の開発（松原）
- デュポスゴロ大学 Choirul Anam 講師，他 CT 画像における各種画像評価の自動化および精度検証に関する研究（松原）
- マレーシアプトラ大学 Muhammad Khalis Bin Abdul Karim 講師，他 胸部 CT 撮影における被ばく低減手法の開発（松原）
- 株式会社ジョブ 山本修一郎ら フォトンカウンティング型画像検出器の開発（林）
- 株式会社メディテックジャパン 小西武四ら X 線遮蔽体の開発（林）
- ライフサイエンスコンピューティング株式会社 谷川正臣ら 歯科 X 線用のアプリケーションの開発（林）
- 長瀬ランダウア株式会社 岡崎徹ら OSL 線量計を用いた被曝線量実測手法の開発（林）
- 国立研究開発法人産業技術総合研究所 清水森人ら OSL 線量計を用いた線量計測手法の開発（林）
- 朝日大学医学部 勝又明敏教授 歯科口内撮影手法における定量的画像診断手法の開発（林）
- 徳島大学医学部 金澤裕樹助教 画像処理手法の開発（林）
- 徳島大学病院 山下一太講師 ご遺体を用いた臓器線量の実測（林）
- コニカミノルタ株式会社：低侵襲動的呼吸機能検査技術の開発とその評価（田中）
- 石川県予防医学協会 松永哲夫，金沢医科大学 南哲弥教授，熊本大学大学院生命科学研究部 白石順二教授：検診用 CT データベース構築と予防医学研究への応用（小林，田中）
- デューク大学 Ehsan Samei 教授：仮想臨床試験による医療機器開発の実践と概念検証（田中）
- デューク大学 Ehsan Samei 教授：Center for Virtual Imaging Trials (CVIT) Collaborative Project（田中）
- ノースカロライナ大学 Yueh Lee 教授：カーボンナノチューブ (CNT) を用いた次世代 X 線源による

- 呼吸心電同期トモシンセシスの開発 (田中)
- 名古屋大学 森健作教授 Holger Roth 研究員：胸部 X 線動画を対象とした深層学習による肺野セグメンテーションの開発 (田中)
 - 名古屋大学 森健作教授：胸部 X 線動画を対象とした深層学習による骨陰影低減処理技術の開発 (田中)
 - 国立障害者リハビリセンター研究所 丸山貴之研究員 立位 MRI による大腿切断端およびソケット形状の計測 (大野)
 - 三井化学研究開発本部合成化学品研究所 褥瘡予防のためのウレタンマットレスの設計開発 (大野)
 - 金沢医科大学 奥田光一講師, 他：シミュレーションに基づいたガンマカメライメージングシステムの校正方法の開発 (澁谷)

科学研究費

- 2016-2020 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 松原孝祐 (分担)「ハイブリッド手術における医療従事者の水晶体被曝線量評価に関する多施設共同研究」
- 2016-2018 年 基盤研究 (C) 南 哲弥 (代表) 小林聡 (分担)「肝動脈化学塞栓療法における抗癌剤担体ナノ粒子の磁力による集積方法に関する研究」
- 2016-2018 年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 宮地利明 (代表)「グラビティ MRI による臨床用頭蓋内環境モニタリング法の確立」
- 2016-2018 年 挑戦的萌芽研究 宮地利明 (分担)「超音波画像を利用した新規無侵襲性筋力推定法開発の試み」
- 2016-2019 年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 宮地利明 (分担)「長軸部位を考慮した廃用性筋萎縮予防介入の効果検証」
- 2017-2020 年 科学研究費補助金基盤研究 (C), 木森佳子 (代表)「目視困難な末梢深層静脈可視化のための近赤外光反射システムの改良と臨床応用」
- 2017-2019 年 文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) 小野口昌久 (代表)「心電図同期心筋 SPECT 画像の精度管理を目的とした三次元心臓動態ファントムの開発」(継続)
- 2017-2019 年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 宮地利明 (分担)「アテローム硬化症に伴う血管壁プラークの物性と生体変化の融合評価法の開発」
- 2017-2019 年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 宮地利明 (分担)「拡散造影 MRI とディープラーニングを併用したスーパーハイブリッド乳癌悪性度解析」
- 2018-2022 年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 中山和也 (代表)「3次元計測のためのゲル線量計用光 CT の開発」
- 2018-2019 年 科学技術研究費 基盤研究 (C) 田中利恵 (代表)「低線量 X 線動画イメージングによる肺機能診断法の開発」
- 2018-2020 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 小林正和 (代表)「(副作用が懸念される薬物の腎尿細管分泌機序の解明と新規腎機能核医学画像測定法の開発)」
- 2018-2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 松原孝祐 (代表)「CT 撮影における多段階線量評価法の開発と評価」
- 2018-2021 年 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 川井恵一 (代表)「個別化薬物療法最適化の基盤となる薬物代謝酵素活性を評価する核医学画像診断法の確立」
- 2018-2021 年 日本学術振興会科学研究費若手研究 澁谷孝行 (代表)「小動物 SPECT/PET 同時測定法における物理現象の解明と定量評価法の確立」
- 2018 年 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) 田中利恵 (代表)「X 線動画イメージングによる胸部横隔膜運動ならびに肺機能評価の試み」
- 2018-2021 年 基盤研究 (C) 小林聡 (代表)「進行肝臓病患者に対する MRI を用いた早期肝細胞癌スクリーニング手技の確立」
- 2018-2019 年 科学研究費補助金 若手研究 (B) 川嶋広貴 (代表)「近接ジオメトリ型超高解像度 CT の開発」
- 2018-2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 福井達真 (代表), 林 裕晃 (分担)「組織を透過した X 線のエネルギー解析による定量的画像診断法の確立」
- 2019-2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 田村昌也 (代表), 竹村博文 (分担), 笠原寿郎 (分担), 田中利恵 (分担), 真田茂 (分担), 松本 勲 (分担)「低線量 X 線動画イメージングによる新しい肺機能診断法の創出と臨床応用」
- 2019-2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 白石順二 (代表), 小林 聡 (分担), 田中利恵 (分担), 南 哲弥 (分担)「大規模肺がん CT 検診データベースを用いた未病のコンピュータ支援診断」
- 2019-2021 年 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 A) 大野直樹 (代表)「揺動位相コントラスト MRI による脳腫瘍の頭蓋内環境の統合解析」
- 2019-2021 年 厚生労働科学研究費補助金 地域医療基盤開発推進研究事業 松原孝祐 (分担)「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」
- 2019-2022 年 科学研究費補助金 若手研究 水谷明日香 (代表)「医薬品個別化適正使用のための薬物代謝酵素活性を定量測定する新規核医学診断法の確立」
- 2019-2021 年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 武村哲浩 (代表)「放射線治療における変形画像照合技術を用いた線量合算制度の評価手法確立」
- 2019-2021 年 科学研究費補助金基盤研究 (C) 林直樹 (代表), 武村哲浩 (分担)「高速三次元レーザーキャンと体熱追跡技術による新しい体表監視システムの開発と評価」
- 2019-2021 年 基盤研究 (B) 有元 誠 (代表) 小林聡 (分担)「X 線 CT の超鮮鋭化による医療診断の新展開」
- 2019-2021 年 基盤研究 (C) 香田 渉 (代表) 小林聡 (分担)「IVR とナノメディシンの併用によるがんターゲティングおよび微小環境の制御」

第2章 各領域・講座別概要及び業績

- 2019-2021年 基盤研究 (C) 白石順二 (代表) 小林聡 (分担) 「大規模肺がん CT 検診データベースを用いた未病のコンピュータ支援診断」
- 2019-2022年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C), 林 裕晃 (代表) 「放射線治療時のリスク臓器線量のインビボ測定に向けたディスプレイ線量計の開発」
- 2019-2021年 科学研究費基盤研究 (C) 宮地利明 (代表) 「臨床用グリーンファティック MRI の開発」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山崎俊明 (代表), 大野直樹 (分担) 「座位時間を活用した下腿筋萎縮抑制の長軸部位別効果検証」
- 2020年 文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C), 川島博子 (代表) 「MRI と深層学習を併用した新規乳癌悪性度解析法の確立: オーダーメイド治療への展開」
- 2020-2021年 基盤研究 (C) 今村幸祐 (代表) 小林聡 (分担) 「深層学習を用いた自動診断診断補助のための画像処理技術の開発」
- 2020-2021年 科学研究費補助金 若手研究 川嶋広貴 (代表) 「近接ジオメトリ方式による超高解像度 CT の応用技術開発」
- 2020-2022年 科学研究費基盤研究 (C) 宮地利明 (分担) 「MRI と深層学習を併用した新規乳癌悪性度解析法の確立: オーダーメイド治療への展開」
- 2020-2022年 科学研究費基盤研究 (C) 宮地利明 (分担) 「座位時間を活用した下腿筋萎縮抑制の長軸部位別効果検証」
- 2021-2024年 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 小林正和 (代表) 「(ナトリウム共役能動輸送型糖輸送体を標的としたセラノスティクス薬剤の開発)」
- 2021-2024年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 市川勝弘 「肺および骨の微細構造を描出する極超高解像度 CT の開発」
- 2021年 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 田中利恵也 (代表), 笠原寿郎 (分担), 松本 勲 (分担), 井上 大 (分担), 大倉徳幸 (分担) 「深層学習による画像情報を主軸にした包括的な肺機能診断法の確立」
- 2021年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 間所祥子 (代表), 大野直樹 (分担) 「縦型オープン MRI による骨盤底筋群と股関節周囲筋の共同収縮機序の解明」
- 2021年 科学研究費補助金 (学術研究助成基金助成金) 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (A)) 田中利恵 (代表) 「仮想臨床試験による医療機器開発の実践と概念検証」
- 2021年 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) (一般) 澁谷孝行 (分担) 「心機能評価の精度管理を目的とした三次元心動態ファントムと標準化ガイドラインの構築」
- 2021年 日本学術振興会科学研究費若手研究 澁谷孝行 (代表) 「心臓専用半導体 SPECT を用いた複数分子同時収集の物理因子解明と補正技術の確立」
- 2021年 -2023年 文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) 小野口昌久 (代表) 「心機能評価の精度管理を目的とした三次元心動態ファントムと標準化ガイドラインの構築」
- 2021-2023年 科学研究費基盤研究 (C) 宮地利明 (分担) 「縦型オープン MRI による骨盤底筋群と股関節周囲筋の共同収縮機序の解明」

その他

- 小林正和, 川井恵一, 岡本成史, 水谷明日香, 松榮美希, 森裕美子, 湯浅善恵 細菌感染症の放射性診断薬 特願 2019-024241, 2019
- 川井恵一, 小林正和, 水谷明日香 薬物代謝機能測定方法 特願 2019-026657, 2019
- 川井恵一, 小林正和, 水谷明日香, 岡本成史, 村中由佳 細菌又は細胞の分類方法, アミノ酸の輸送特性の分類方法, 菌感染の診断補助方法並びに癌の診断補助方法 特願 2019-227724, 2019
- 川井恵一, 小林正和, 水谷明日香, 岡本成史, 村中由佳 細菌感染症の放射性診断薬 特願 2019-227786, 2019
- 川井恵一, 国嶋崇隆, 小林正和, 水谷明日香, 北村正典, 間賀田泰寛, 鈴木千恵 薬物代謝酵素活性を測定するための放射性フッ素標識画像診断薬 特願 2020-181452, 2020
- 小林正和, 川井恵一, 水谷明日香, 村中由佳 有機アニオントランスポーターの機能を測定するための検査薬 特願 2021-011777, 2021
- 村岡慎太郎, 笠原寿郎, 松本勲, 田中利恵, 田村昌也, 大倉徳幸, 堀井純清 放射線画像解析装置及び放射線画像解析システム 特願 2018-084693, 2018
- 林裕晃, 後藤聡汰, 富田恵美: 放射線線量計, 特願 2018-211008, 2018.
- 林裕晃, 浅原孝, 前田達哉: 放射線線量計, 特願 2019-195607, 2019.
- 林裕晃, 前田達哉, 真木基允, 小西武四, 村上修一: X線遮蔽シート, 特願 2020-105659, 2020.
- 林裕晃, 竹上和希, 前田達哉, 真木基允, 小西武四, 村上修一: アーチファクトを低減可能な X線遮蔽シート, 特願 2020-67902, 2020.
- 山口英俊, 清水森人, 後藤聡汰, 林裕晃, 関口寛, 秋野隆二: チェッキング素子の製造方法, 特願 2021-055388, 2021.
- 林裕晃, 竹上和希, 前田達哉, 真木基允, 小西武四, 村上修一: X線遮蔽片 (中国での実用新案), 第 ZL 2021 2 0589923.0 号, 2021.
- 林裕晃, 竹上和希, 前田達哉, 真木基允, 小西武四, 村上修一: X線遮蔽片 (台湾での実用新案), 第 110202838 号, 2021.
- 林裕晃, 前田達哉, 安藤未来, 真木基允, 田中豊, 小西武四: 骨密度測定用 X線遮蔽シート, 実願 2021-002736, 2021.
- 山本修一郎, 岡田雅宏, 山崎雅志, 橋本大輔, 林裕晃, 紀本夏実: 検出器の校正装置および校正方法 (出願済: 国際出願), JP0-PAS i410, 2021.
- 前田達哉, 竹上和希, 林裕晃, 真木基允, 村上修一, 田中豊, 森本真一: X線 CT 検査用の首巻き型甲状腺防護カバー, 実願 2021-3549, 2021.
- 2018年 共同研究 (日東工器株式会社) 宮地利明 (代

- 表)「MRIによる下腿筋間欠的空気圧迫法 (IPC) の評価」
- 2018年度 金沢大学先魁プロジェクト (拠点形成型) 宮地利明 (プロジェクト担当者)「高等哺乳動物を用いた脳恒常性維持機構の統合的研究拠点の形成」
 - 2018年度～2020年度 金沢大学教育改革GP (重点課題 (Ⅲ) 高大接続プログラムの改革に関する取組), 未来の高度専門医療人と保健学研究者の育成 宮地利明 (実施担当責任者)「保健学の担い手としての次世代型高度専門医療人を探究する」
 - 2019年 SMRT 28th Annual Meeting 1st Place Research Focus Award 宮地利明
 - 2019年度～2021年度 金沢大学超然プロジェクト 宮地利明 (プロジェクト担当者)「高等哺乳動物を用いた脳ダイナミクスの先導的研究拠点の形成」
 - 2020年 日本放射線技術学会第76回総会学術大会 President Award 宮地利明
 - 2020年 第48回日本磁気共鳴医学会大会学術奨励賞 宮地利明, 大野直樹
 - 2021年 SMRT 30th Annual Meeting 2nd Place Clinical Focus Award 宮地利明
 - 2019年 公益財団法人澁谷学術文化スポーツ振興財団大学の新技术研究活動への奨励金 (研究代表者) がんのアミノ酸トランスポータ機能亢進を利用した核医学画像診断治療薬の開発 総額800千円 (小林正和)
 - 2020年 公益財団法人三谷研究開発支援財団支援対象研究開発助成 (研究代表者) 重症感染症の根絶を目指した放射性画像診断薬と内用放射線治療薬の開発 助成金額: 総額1,500千円 (小林正和)
 - 日本放射線技術学会 平成30年度学術研究班 松原孝祐 (分担)「我が国の小児CTで患児がうける線量の実態調査 (2018)」
 - 日本放射線技術学会 平成30年度学術研究班 松原孝祐 (分担)「診断領域線量計標準センターにおけるサーベイメータの校正の確立」
 - 金沢大学 令和3年度国際共同研究スプラウティング支援事業 松原孝祐 (代表)「放射線診療における患者および医療従事者の吸収線量に基づく水晶体被ばく線量評価手法の開発」
 - 日本CT技術学会第8回学術大会最優秀研究発表賞 (松原)
 - 日本放射線技術学会第76回総会学術大会 Web デイ スカッション賞 (防護セッション) (松原)
 - 日本放射線技術学会第76回総会学術大会学術展示賞 (銅賞) (松原)
 - 平成30年度 日本放射線技術学会 滝内賞 (松原)
 - 平成30年度 日本放射線技術学会中部支部 奨励賞 (計測分野) (松原)
 - The Best Presentation Award in Diagnostic Imaging, Thai Medical Physicist Society 10th Annual Scientific Meeting (松原)
 - 2021年 金沢大学附属病院臨床研究等に係る公募研究 (シーズA) 網谷清剛 (代表)「ナトリウム共役能動輸送型糖輸送体を標的とした新規がん分子標的核医学画像診断薬の開発」(川井, 小林正和)
 - 2019年 日本CT技術学会 第7回学術大会 最優秀研究発表賞 川嶋広貴, 市川勝弘
 - 2020年 RSNA2020 (北米放射線学会) Education Exhibit Award, Certificate of Merit 川嶋広貴, 市川勝弘
 - 2021年 日本CT技術学会 第9回学術大会 優秀研究発表賞 川嶋広貴, 市川勝弘
 - 2020-2021年 公益財団法人澁谷学術文化スポーツ振興財団 大学の新技术, 研究活動への奨励金 大野直樹 (代表)「ディープラーニングを使用した磁気共鳴イメージング (MRI) 診断支援システムの開発」
 - 2020年 日本整形外科学会 Best Paper Awards 大野直樹, 宮地利明
 - 2021年 第12回ライフサイエンス研究交流セミナー最優秀ポスター賞 大野直樹
 - 2021年 日本核医学技術学会 国際研究奨励賞 澁谷孝行
 - 2018年度 日本学生支援機構官民協働海外留学支援制度採択 Chulalongkorn University インターンシップ (3ヶ月) (博士前期課程指導学生) 小野口昌久
 - 2019年-2020年度前期 (第8期) 官民協働海外留学支援制度～トビタテ! 留学JAPAN 日本代表プログラム～採択 University of Würzburg 留学 (10ヶ月) (博士後期課程指導学生) 小野口昌久
 - 2019年日中核医学 (技術) 交流合同会議 (上海, 中国) 小野口昌久
 - 2019年日本核医学技術学会第35回関東地方会 (教育講演) (茨城) 小野口昌久
 - 2019年第12回核医学専門技師研修セミナー (教育講演) (京都) 小野口昌久
 - 2019年日本核医学技術学会第33回九州地方学術大会 (特別講演) (沖縄) 小野口昌久
 - 2019年第14回せとうち心臓核医学研究会 (教育講演) (広島) 小野口昌久
 - 2019年IAEA Scientific Visit Program Lecture 小野口昌久
 - 2019年 日本核医学技術学会近畿地方会第307回定例研究会 (特別講演) (大阪) 小野口昌久
 - 2019年 嶺南RI画像カンファレンス (特別講演) (敦賀) 小野口昌久
 - 2020年 日本核医学技術学会功労賞受賞 小野口昌久
 - 2020-2021年 日本放射線技術学会学術研究班助成金 (博士後期課程指導学生) 小野口昌久「核医学検査における被ばく線量および画質の適正化を目的としたSPECT総合画像評価用ファントムの開発」総額800千円
 - 2021年 日本放射線技術学会宿題報告受賞 小野口昌久
 - 2021年 日本核医学技術学会地方会功労賞受賞 小野口昌久
 - 2018年 法人主導 (トップダウン) 型研究課題 佐藤純 (代表) 小林聡 (分担)「AIと数理モデルを基盤とした画像解析によって, 肝臓の臨床画像データから癌糖尿病の診断および発症を予測する基本技

第2章 各領域・講座別概要及び業績

- 術の開発」
- 2021年 JST ERATO プログラム 片岡淳 (代表) 小林聡, 川嶋広貴 (分担)「ライン X 線ガンマ線イメージングプロジェクト」
 - 2018年 日本放射線技術学会 H29-30 年度学術研究調査班「放射線科医の乳がん画像診断における診療放射線技師レポートの有用性の検証」田中利恵 (分担): 乳がん画像診断における放射線技師による読影補助の有用性の検証 (継続)
 - 2018年 島津科学技術振興財団 2018 年度研究開発助成 田中利恵 (代表)「低線量 X 線による肺機能計測技術の開発」
 - 2018年 立石科学技術振興財団 2019 年度研究助成 (A) 田中利恵 (代表)「人間と機械の調和で実現する仮想臨床試験」
 - 2020年 ファイザーヘルスリサーチ振興財団 第29回 (2020 年度) 国内研究者 (年齢制限なし) 研究助成 田中利恵 (代表)「AI (人工知能) による肺年齢推定システムの開発と社会実装を目指した研究」
 - 2021年 ひと健康未来研究財団 第21回 2021 年度 研究助成 田中利恵 (代表)「With/after コロナ時代の新しい健康診断の提案: CT 検査で肺年齢を診る!」
 - 2019年 2019 年度戦略的研究推進プログラム (基盤形成型) (若手研究者海外派遣支援) 田中利恵 (代表)
 - 2020~2021年 金沢大学 R2-3 年度改革強化推進補 経営改革促進事業 (卓越分野金沢大学モデル) 田中利恵 (代表)「人工知能 (AI) 時代の新しい予防医学の創出と社会実装を目指した研究」
 - 2018年 日本放射線技術学会第74回総会学術大会 Silver Award 田中利恵
 - 2019年 富山県ひとつづくり財団 第36回とやま賞 科学技術部門 田中利恵
 - 2019年 Radiological Physics and Technology, Most Citation Award 田中利恵
 - 2019年 日本放射線技術学会第75回総会学術大会 Gold Award 田中利恵
 - 2020年 大阪ニュークリアサイエンス協会 2020 年度大阪ニュークリアサイエンス協会賞 田中利恵「低線量 X 線動画イメージングによる新しい肺機能診断技術の創出」
 - 2020年 日本放射線技術学会第76回総会学術大会 Silver Award 田中利恵
 - 2020年 日本放射線技術学会第76回総会学術大会 Bronze Award 坂井田佳奈 田中利恵
 - 2020年 Korean Society of Radiological Science (KSRS) Outstanding presentation awards, Mori H, Tanaka R, Matsunaga T, et al.
 - 2021年 金沢大学 令和3年はあざみ女性研究者賞 紫花賞 田中利恵
 - Jpi ジャパン株式会社寄付金, 医薬保健研究域保健学系の研究教育助成, 代表者: 林裕晃, 2018年5月.
 - 長瀬ランダウア株式会社共同研究 (岡崎徹, 橋詰拓弥, Cheng Wei Hsin, Vergil LE Cruz), 医療現場における被ばく線量の低減に向けた OSL 線量計による被ばく線量の直接測定における基礎検討, 研究代表者: 林裕晃, 2018年2月-2018年9月
 - ライフサイエンスコンピューティング株式会社 (萬歳浩一郎) 及び朝日大学歯学部 (勝又 明敏) との共同研究, 口腔内組織を同定する口内法 X 線撮影装置の開発, 研究代表者: 林裕晃, 2018年8月-2019年10月
 - 株式会社メディテックジャパン (真木 基允) 及び徳島大学医学部 (東野 恒作) との共同研究, 医療用 X 線に対する放射線防護材の開発に向けた基礎研究, 研究代表者: 林裕晃, 2018年4月-2018年12月 (更新: 2019年3月, 再更新: 2020年3月)
 - 株式会社ジョブ共同研究 (山本修一郎), フォトンカウンティングにおける一般撮影系での実効原子番号画像生成の研究, 研究代表者: 林裕晃, 2017年12月-2018年12月 (更新: 2019年3月)
 - 国立研究開発法人産業技術総合研究所 (代表: 黒澤 忠弘) 及び長瀬ランダウア株式会社 (代表: 関口 寛) との共同研究, OSL 線量計を用いた医療用放射線の線量評価技術の開発, 研究代表者: 林裕晃, 2019年2月-2021年3月
 - 株式会社メディテックジャパンとの共同研究 (真木 基允), 軽量かつ安価な X 線遮蔽体の開発を目指した金属粒子を混入した樹脂シートの開発, 研究代表者: 林裕晃, 2019年3月-2020年3月
 - 株式会社ジョブ共同研究 (山本修一郎, 岡田雅宏, 槌谷文男, 橋本大輔, 田中英明, 山崎雅志, 吉成耕一, 蔵元康宏), フォトンカウンティング検出器で取得された画像の検出器応答関数を考慮した物理解析アルゴリズムの開発, 研究代表者: 林裕晃, 研究協力者: 紀本夏実, 浅川巧, 李青海, 2019年3月-2020年3月 (更新: 2021年3月)
 - 公益財団法人 TAKEUCHI 育英奨学会助成金, 絶対測定アルゴリズムを搭載するリアルタイム放射線被ばく線量計, 研究代表者: 林裕晃, 2019年4月-2020年3月
 - テルモ生命科学振興財団 2019 年度研究助成, 医療従事者の被ばく低減を促すためのリアルタイム式被ばく線量計: 林裕晃, 浅原孝, 前田達哉, 山下一太, 2020年1月-12月
 - ライフサイエンスコンピューティング株式会社との共同研究 (谷川正臣), 歯科用 X 線画像検出器のアプリの開発, 研究代表者: 林裕晃, 研究協力者: 紀本夏実, 浅川巧, 李青海, 2020年11月-2021年1月
 - 株式会社メディテックジャパンとの共同研究 (小西武四, 村上修一), 金属含有 X 線遮蔽シートの臨床利用法の基礎検討, 研究代表者: 林裕晃, 研究協力者: 竹上和希, 前田達哉, 安藤未来, 田中豊, 森本真一, 2021年3月-2022年2月
 - 株式会社ジョブとの共同研究 (山本修一郎, 岡田雅宏, 槌谷文男, 橋本大輔, 田中英明, 山崎雅志, 吉成耕一, 蔵本康宏), フォトンカウンティング型 X 線イメージング検出器の特徴を生かした新しい診断画像の生成手法に関する基礎研究, 研究代表者: 林裕晃, 研究協力者: 紀本夏実, 李青海, 永井有沙, 長田朋子, 2021年3月-2022年2月

- 第13回北陸銀行若手研究者助成金, フォトンカウンティング型検出器を用いたカラー X 線画像の生成, 研究代表者: 林 裕晃, 2021年4月-2022年3月
- Takegami K, Hayashi H, Okino H, et al., Practical calibration curve of small-type optically stimulated luminescence (OSL) dosimeter for evaluation of entrance-skin dose in the diagnostic X-ray region. RPT most citation award, 社団法人 日本放射線技術学会, 2018年4月
- Mihara Y, Hayashi H, Uehara T, et al., Where do the scattering X-rays to eye lens exposure come from during neonatal cardiac CT examination?. Certificate of Merit Award, ECR 2019 Scientific Exhibition, 2019年3月
- Kimoto N, Hayashi H, Asakawa T, et al., Photon counting technique: How to analyze a novel quantitative image?. Certificate of Merit Award, RSNA2019 Education Exhibit Presentation, 2019年12月
- Kimoto N, Hayashi H, Asakawa T, et al., A Novel Algorithm for Material Identification Based on a Photon Counting Technique -Toward the Development of a Quantitative Plain X-ray Diagnosis Using an Effective Atomic Number Image-. 第76回日本放射線技術学会総会学術大会, JSRT Bronze Award, 社団法人 日本放射線技術学会, 2020年6月
- Maeda T, Hayashi H, Uehara T, et al., Sensitivity Analysis of Parameters When Calculating the Shielding Rate Using Monte-Carlo Simulation and Experimentation. 第76回日本放射線技術学会総会学術大会, JSRT Bronze Award, 社団法人 日本放射線技術学会, 2020年6月
- Maeda T, Hayashi H, Kimoto N, et al., Simulation Study to Calculate Shielding Rate for the Development of Three-Dimensional Non-Uniform Shielding Material. 第77回日本放射線技術学会総会学術大会, JSRT Silver Award, 社団法人 日本放射線技術学会, 2021年4月
- Lee C, Hayashi H, Kimoto N, et al., Bone and soft-tissue image generation method based on one shot X-ray exposure using a photon-counting detector. ICRPT 賞 Outstanding Presentation Award (JRC2022), 社団法人 日本放射線技術学会, 2022年5月

(文責: 武村 哲浩)

病態検査学講座

Department of Clinical Laboratory Science

教育

<大学院教育>

本講座は、分子生物検査学分野と腫瘍検査学分野で構成されている。

博士前期課程: 本課程の教育理念は「研究力を持った臨床検査技師, 修士 (保健学)」を育成することである。医療科学領域の共通科目としてオムニバスで医用放射線科学研究方法論及び医用検査科学研究方法論が開講されている。これに加えて、分子生物検査学分野では感染病原因子学, 生命情報処理学, 医用工学の特論および演習を, 腫瘍検査学分野では血液免疫病態学, 腫瘍分子生物学の特論および演習を通して学部教育からさらに研究・開発に踏み込んだ研究マインドを育成している。課題研究は各教員の研究室で個別の研究課題実施や論文抄読会により院生を指導し, 学会発表・論文発表のための指導を積極的に行っている。研究を通して, 企画を生み出す発想力の育成, 着想を実現化するための立案と計画の実行力, 問題点を克服するための柔軟な発想と問題解決能力, 自らの研究の立ち位置を知り, 他をリードするリーダーシップを培う。また, 成果を幅広く社会に還元し, 認知して貰うための表現力とアピール力を磨くことを行っている。

専門分野以外の知識・技術の習得も可能なように配慮し, 院生の視野がより広くなるように努めている。さらに, 専門スタッフ育成系に対応したコースとして, 細胞検査士の育成を目指して, 細胞診断学演習を行っている。

博士後期課程: 本課程の教育理念は「指導者としての臨床検査技師, 博士 (保健学)」を育成することである。前期課程での課題研究をさらに進め, 分子生物検査学分野では分子生物検査学特別研究を, 腫瘍検査学分野では腫瘍検査学特別研究を中心に, 疾患の成り立ちを根本から理解し, 新たな診断法と治療薬の開発に準じる研究を行う。分子機序の基本原則を解明する高い志を持って, 繊細かつ大胆に新規事実の発見を行う。セレンディピティを経験し, 研究・学問の成り立ちを体感しながら社会に必要とされる人材を育成する。感染メカニズム解明, 結晶化構造解析を用いた分子の理解, 新規バイオマーカー同定, 癌化の機構や診断薬の開発ができる指導者の育成を行っている。

<学類教育>

共通教育: 導入科目 (大学・社会生活論, 初学者ゼミ I, 情報処理基礎, 地域概論), GS 科目 (プレゼン・ディベート論) を担当し, 全学の学生の学問的基礎の構築に貢献している。

専門教育: 検査技術科学専攻では, 情報管理学・医用工学, 病態生理学, 血液検査学, 検査管理学, 環境衛生学, 遺伝子診断学, 免疫学, 臨床化学, 臨床生理学, 病原微生物学, 病理検査学, 輸血検査学などの講義や実習を通して, 臨床検査技師として必要な基本的知識・技術を習得させている。また, 大学附属病院や近隣病院の協力により臨地実習を行って, 近い将来の医療現場に対応できるようにしている。卒業研究では, 大学附属病院・医学系の教員の協力を得て指導体制を充実させることにより 1 教員あたり 1~4 名の少人数教育を可能にし, 科学的思考の基本を効果的に習得できるようにしている。

また, 看護学専攻で栄養生化学・感染学・病理学を, 放射線技術科学専攻で生体の機能・生化学, 理学及び作業療法学専攻で臨床医学入門を担当している。逆に, 看護学専攻より公衆衛生学・生体の構造・解剖学実習を, 放射線技術科学専攻より超音波検査技術学・MRI 技術学, 理学療法科学専攻よりリハビリテーション医学概論を担当していただき, 5 専攻がある特徴を活かし相互の教育に寄与している。

研究

- ・脂質異常症, 動脈硬化症などの成因に関する分子遺伝学的研究 (稲津)

- 血栓性および出血性疾患の病態解析に関する研究（森下）
- 非アルコール性脂肪性肝炎の発症機序と肝発がん機序の解明（本多）
- B型肝炎ウイルスの複製制御機構の研究（本多）
- 肝微小環境の制御と腫瘍免疫に関わる研究（本多）
- 骨髄由来新規肝再生因子に関わる研究（本多）
- 新規ラムダイインターフェロンの感染防御と肝発がん抑制に関わる研究（本多）
- 新型コロナウイルス感染症の血栓形成機序の解明と新規治療法の開発（本多）
- 遺伝子の転写調節機構についての研究（櫻井）
- 感染症を発症させる病原体の病原因子に関する分子生物学的研究（岡本）
- ホルモン関連腫瘍における腫瘍の進展，予後因子に関する研究（笠島）
- 炎症性血管病変の病因に関する研究（笠島）
- ラジオ波及びマイクロ波領域の電磁場を用いた生物細胞・組織の非侵襲的構造解析及び細胞操作に関する研究（関根）
- 遺伝性不整脈症候群の病原性遺伝子変異の決定とそれに基づく個別化医療の実現（林）
- ゼブラフィッシュ視神経損傷モデルを用いた再生分子活性機構に関する研究（杉谷）
- 臨床化学検査の基礎を学生が習得するための実験内容の検討（本間）
- 子宮頸部腺癌の免疫抑制性癌微小環境の研究（尾崎）
- Whole slide image を用いた画像解析による免疫染色評価法の研究（尾崎）
- ミトコンドリアへのタンパク質搬入ゲート TOM 複合体の動的構造解析（荒磯）
- ミトコンドリア動態から見る新しい初期発生の研究（荒磯）
- 肝がん微小環境と腫瘍免疫の研究（村居）
- B型肝炎ウイルス治療法考案のための研究（村居）
- 先天性血栓性素因の病態解明，概日リズムと血栓症，凝血学的検査に関わる研究（長屋）

研究内容のキーワード：臨床検査医学，病態検査学，分子生物学，遺伝子診断学

*

教員リスト

教授：稲津 明広，笠島 里美，岡本 成史
 櫻井 博，本多 政夫，森下英理子
 准教授：関根 克尚，林 研至，片桐 孝和
 杉谷 加代，大貝 和裕
 助教：荒磯 裕平，尾崎 聡，長屋 聡美
 本間 啓子，村居 和寿

大学院学生数

	博士後期課程	博士前期課程
2018年	8	16
2019年	5	14
2020年	5	23
2021年	5	27

学術論文（院生筆頭）

	外国語	日本語	総数
2018年	47 (2)	7 (0)	54 (2)
2019年	44 (4)	7 (0)	51 (4)
2020年	53 (9)	13 (0)	66 (9)
2021年	59 (2)	13 (0)	72 (2)

外国語論文

- 1) Abe N, Oku K, Amengual O, et al. Potential therapeutics for antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018;17:1-21.
- 2) Espinoza L, Elbadry M, Katagiri T, et al. Hematopoiesis by iPSC-derived hematopoietic stem cells of aplastic anemia that escape cytotoxic T cell attack. *Blood Adv*. 2018;2:390-400.
- 3) Furukawa A, Sugitani K, Koriyama Y. Protein Carbonylation-Dependent Photoreceptor Cell Death Induced by N-Methyl-N-nitrosourea in Mice. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1074:297-302.
- 4) Inazu A. HDL3 Cholesterol Levels in an Elderly Population (Editorial). *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25:40-1.
- 5) Honda M, Murai K, Kaneko S, et al. The osteopontin-CD44 axis in hepatic cancer stem cells regulates IFN signaling and HCV replication. *Sci Rep*. 2018;8:13143.
- 6) Hourai R, Kasashima S, Fujita SI, et al. A Case of Aortic Stenosis with Serum IgG4 Elevation, and IgG4-Positive Plasmacytic Infiltration in the Aortic Valve, Epicardium, and Aortic Adventitia. *Int*

Heart J. 2018;59:1149-54.

7) Imi T, Katagiri T, Hosomichi K, et al. Sustained clonal hematopoiesis by HLA-lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia. *Blood Adv.* 2018;2:1000-12.

8) Kadohira Y, Yamada S, Hayashi T, et al. A discrepancy between prothrombin time and Normotest (Hepaplastintest) results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors. *Int J Hematol.* 2018;108:145-50.

9) Kamijima S, Sekiya A, Takata M, et al. Gene analysis of inherited antithrombin deficiency and functional analysis of abnormal antithrombin protein (N87D). *Int J Hematol.* 2018;107:490-4.

10) Kasashima F, Kawakami K, Kasashima S, et al. IgG4-Related Arterial Disease. *Ann Vasc Dis.* 2018;11:72-7.

11) Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, et al. Inflammatory features, including symptoms, increased serum interleukin-6, and C-reactive protein, in IgG4-related vascular diseases. *Heart Vessels.* 2018;33:1471-81.

12) Kasashima S, Kawashima A, Zen Y, et al. Upregulated interleukins (IL-6, IL-10, and IL-13) in immunoglobulin G4-related aortic aneurysm patients. *J Vasc Surg.* 2018;67:1248-62.

Kita T, Araya T, Kasashima S, et al. IgG4-Related Pleuritis With No Other Organ Involvement. *Am J Med Sci.* 2018;356:487-91.

13) Kawaguchi K, Honda M, Kaneko S, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts hepatocellular carcinoma incidence and recurrence in nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2018;53:740-51.

14) Kida A, Honda M, Kaneko S, et al. Immune responses against tumor-associated antigen-derived cytotoxic T lymphocyte epitopes in cholangiocarcinoma patients. *Liver Int.* 2018;38:2040-50.

15) Komura T, Honda M, Sakai Y, et al. Immune Condition of Colorectal Cancer Patients Featured by Serum Chemokines and Gene Expressions of CD4+ Cells in Blood. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:7436205.

16) Koriyama Y, Furukawa A, Sugitani K, et al. Talaumidin Promotes Neurite Outgrowth of Staurosporine-Differentiated RGC-5 Cells Through PI3K/Akt-Dependent Pathways. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1074:649-53.

17) Maruyama K, Aotsuka N, Katagiri T, et al. Immune-Mediated Hematopoietic Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Common Cause of Late Graft Failure in Patients with Complete Donor Chimerism. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:43-9.

18) Nagashimada M, Ueda T, Ishita Y, et al. TAF7 is a heat-inducible unstable protein and is

required for sustained expression of heat shock protein genes. *FEBS J* 2018;285:3215-24.

19) Murai K, Honda M, Kaneko S, et al. Unexpected Replication Boost by Simeprevir for Simeprevir-resistant Variants in Genotype 1a Hepatitis C Virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 ;62. e02601-17.

20) Murai K, Honda M, Kaneko S, et al. Peretinoin, an Acyclic Retinoid, Inhibits Hepatitis B Virus Replication by Suppressing Sphingosine Metabolic Pathway In Vitro. *Int J Mol Sci.* 2018;19. E108.

21) Murata K, Honda M, Mizokami M, et al. Induction of IFN- λ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut.* 2018;67:362-71.

22) Nagashimada M, Ueda T, Ishita Y, et al. TAF7 is a heat-inducible unstable protein and is required for sustained expression of heat shock protein genes. *FEBS J.* 2018 ;285:3215-24.

23) Nagaya S, Akiyama M, Murakami M, et al. Congenital coagulation factor X deficiency: Genetic analysis of five patients and functional characterization of mutant factor X proteins. *Haemophilia.* 2018;24:774-85.

24) Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Kasashima S, et al. Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. *J Gastroenterol.* 2018;53:845-53.

25) Ogai K, Sugitani K, Okamoto S, et al. A comparison of techniques for collecting skin microbiome samples: Swabbing versus tape-stripping. *Front Microbiol* 2018;9: 2362.

26) Okamoto S, Nagase S. Pathogenic mechanisms of invasive group A Streptococcus (GAS) infections by influenza virus-GAS superinfection. *Microbiol Immunol* 2018; 62:141-9.

27) Sugitani K, Koriyama Y, Ogai K, et al. Alternative Splicing for Activation of Coagulation Factor XIII-A in the Fish Retina After Optic Nerve Injury. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1074:387-93.

28) Ozaki S, Kasashima S, Kawashima A, Ooi A. Fine needle aspiration cytology findings of myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: A case report. *Diagn Cytopathol.* 2018;46:739-43.

29) Qin XY, Honda M, Kojima S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by targeting MYCN-positive liver cancer stem cells with acyclic retinoid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115:4969-74.

30) Sawai H, Honda M, Tokunaga K, et al. Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2018 ;8:7958.

31) Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, et al. Assessment of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.*

2018;12:397-402.

32) Tada H, Nohara A, Inazu A, et al. Remnant lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2018;490:1-5.

33) Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, et al. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease. *Clin Lipidol.* 2018;12:1436-44.

34) Tada H, Nomura A, Nohara A, et al. Post-prandial Remnant Lipoprotein Metabolism in Sitosterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25:1188-95.

35) Tada H, Nohara A, Inazu A, et al. Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25:783-9.

36) Tazaki Y, Sugitani K, Ogai K, et al. RANKL, Ephrin-Eph and Wnt10b are key intercellular communication molecules regulating bone remodeling in autologous transplanted goldfish scales. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2018; S1095-6433(18)30088-6.

37) Teramoto R, Tada H, Kawashiri MA, et al. Molecular and functional characterization of familial chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis.* 2018;269:272-8.

38) Terashima T, Honda M, Kaneko S, et al. Analysis of the liver functional reserve of patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing sorafenib treatment: prospects for regorafenib therapy. *Hepatol Res.* 2018;48:956-66.

39) Wang Z, Honda M, Kaneko S et al. Distinct notch signaling expression patterns between nucleoside and nucleotide analogues treatment for hepatitis B virus infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;501:682-7.

40) Xu L, Nagata N, Nagashimada M, et al. A porcine placental extract prevents steatohepatitis by suppressing activation of macrophages and stellate cells in mice. *Oncotarget.* 2018;9:15047-60.

41) Yamada K, Honda M, Kaneko S, et al. Light alcohol consumption has the potential to suppress hepatocellular injury and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2018;13:e0191026.

42) Yamamiya D, Honda M, Kaneko S, et al. Immune responses of human T lymphocytes to novel hepatitis B virus-derived peptides. *PLoS One.* 2018;13:e0198264.

43) Araiso Y, Tsutsumi A, Qiu J, et al. Structure of the mitochondrial import gate reveals distinct preprotein paths. *Nature.* 2019; 575:395-401.

44) Benderli NC, Ogai K, Okamoto S, et al. Feasibility of microbial sample collection on the skin from people in Yaounde, Cameroon. *Drug Discov Ther* 2019; 13: 360-4.

45) Chen G, Ni Y, Nagata N, et al. Lycopene Alleviates Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance by Regulating M1/M2 Status of

Macrophages. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63:e1900602.

46) Chen G, Ni Y, Nagata N, et al. Pirfenidone prevents and reverses hepatic insulin resistance and steatohepatitis by polarizing M2 macrophages. *Lab Invest.* 2019 ;99:1335-48.

47) Elbadry M, Mizumaki H, Katagiri T, et al. Escape hematopoiesis by HLA-B5401-lacking hematopoietic stem progenitor cells in men with acquired aplastic anemia. *Haematologica.* 2019;104:e447-e450.

48) Esumi S, Morishita E, Yasuda M, et al. Portal cavernoma cholangiopathy due to extrahepatic portal vein and supra-mesenteric vein thromboses associated with congenital protein C deficiency in a young adult. *Arch Clin Med Case Rep* 2019; 3: 436-41.

49) Fujinaga H, Honda M, Kaneko S, et al. Biological characteristics of gene expression features in pancreatic cancer cells induced by proton and X-ray irradiation. *Int J Radiat Biol.* 2019 ;95:571-9.

50) Hayashi T, Honda M, Kaneko S, et al. Danaparoid sodium-based anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis patients. *BMC Gastroenterol.* 2019;19:217.

51) Hitomi Y, Honda M, Nakamura M, et al. POGlut1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33. *Sci Rep.* 2019;9:102.

52) Horii R, Honda M*, Murai K, et al. MicroRNA-10a Impairs Liver Metabolism in Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis Through Dereulation of the Circadian Clock Gene Brain and Muscle Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like 1. *Hepatol Commun.* 2019;3:1687-1703.

53) Hosokawa K, Mizumaki H, Katagiri T, et al. Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. *Leukemia.* 2019;33:2732-2766.

54) Inada Y, Honda M, Kaneko S, et al. Characteristics of immune response to tumor-associated antigens and immune cell profile in hepatocellular carcinoma patients. *Hepatology.* 2019;69:653-65.

55) Kanno M, Honda M, Kaneko S, et al. Serum aldo-keto reductase family 1 member B10 predicts advanced liver fibrosis and fatal complications of nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2019;54:549-57.

56) Kasashima S, Kawashima A, Ozaki S, et al. Clinicopathological features of immunoglobulin G4-related pleural lesions and diagnostic utility of pleural effusion cytology. *Cytopathol.* 2019;30:285-94.

57) Kohama Y, Saito M, Yada M, et al. Regulation of the stability and activity of CDC25A and CDC25B by protein phosphatase PP2A and 14-3-3 binding. *Cell Signal* 2019;54:10-6.

58) Matsue M, Mori Y, Okamoto S, et al.

Measuring the antimicrobial activity of lauric acid against various bacteria in human gut microbiota by using a new method. *Cell Transplant* 2019; 28: 1528-41.

59) Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis. *Ann Vasc Dis.* 2019;12: 460-72.

60) Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. IgG4-related periaortitis/periarteritis: an under-recognized condition that is potentially life-threatening. *Mod Rheumatol.*2019;29:240-50.

61) Murai K, Honda M*, Kaneko S, et al. Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity. *Cell Host Microbe.* 2019;25:588-601.

62) Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, et al. Recipient ADAMTS13 Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Relapse after Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancy. *Int J Mol Sci.* 2019;8:214.

63) Notohara K, Kamisawa T, Kasashima S, et al. Diagnosis of Type 1 Autoimmune Pancreatitis in Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Biopsy. *PANCREAS.* 2019;48:1489-99.

64) Notohara K, Kamisawa T, Kasashima S, et al. Can Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy Accurately Distinguish between Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Tumefactive Pancreatitis? An Interobserver Study. *Labo Inv.* 2019;100:1666-67.

65) Ogawa-Ochiai K, Katagiri T. Kampo medicine for Frailty as Kidney deficiency. *Journal of Public Health Issues and Practices.* 2019;3:1-3.

66) Omura H, Murai K, Honda M, et al. Establishment and Characterization of a New Cell Line Permissive for Hepatitis C Virus Infection. *Sci Rep.* 2019 ;9:7943.

67) Orita N, Honda M, Kaneko S, et al. Three renal failure cases successfully treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for genotype 1b hepatitis C virus reinfection after liver transplantation. *Clin J Gastroenterol.* 2019;12:63-70.

68) Sakai Y, Honda M, Kaneko S, et al. Development of novel diagnostic system for pancreatic cancer, including early stages, measuring mRNA of whole blood cells. *Cancer Sci.* 2019;110:1364-88.

69) Sakai Y, Honda M, Kaneko S, et al. Distinct chemotherapy-associated anti-cancer immunity by myeloid cells inhibition in murine pancreatic cancer models. *Cancer Sci.* 2019;110:903-12.

70) Satoh S, Honda M, Kato N, et al. Ribavirin-induced down-regulation of CCAAT/enhancer-binding protein α leads to suppression of lipogenesis. *Biochem J.* 2019;476:137-49.

71) Seishima J, Honda M, Kaneko S, et al. Gut-derived *Enterococcus faecium* from ulcerative colitis patients promotes colitis in a genetically susceptible mouse host. *Genome Biol.* 2019;20:252.

72) Setaka T, Hirano K, Moriya K, et al. Portal vein thrombosis in a patient with hereditary antithrombin deficiency. *Intern Med.* 2019;58:1733-7.

73) Sugitani K, Ogai K, Muto H, et al. A novel activation mechanism of cellular Factor XIII in zebrafish retina after optic nerve injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019; 517:57-62.

74) Tada H, Nomura A, Okada H, et al. Clinical whole exome sequencing in severe hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta.* 2019;488:31-9.

75) Terashima T, Honda M, Kaneko S, et al. Surrogacy of Time to Progression for Overall Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Systemic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Liver Cancer.* 2019;8:130-9.

76) Ueda T, Kohama Y, Sakurai H. IER family proteins are regulators of protein phosphatase PP2A and modulate the phosphorylation status of CDC25A. *Cell Signal* 2019;55:81-9.

77) Wang Z, Honda M, Kaneko S, et al. Notch signaling facilitates hepatitis B virus covalently closed circular DNA transcription via cAMP response element-binding protein with E3 ubiquitin ligase-modulation. *Sci Rep.* 2019;9:1621.

78) Xu L, Nagata N, Chen G, et al. Empagliflozin reverses obesity and insulin resistance through fat browning and alternative macrophage activation in mice fed a high-fat diet. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7:e000783.

79) Yamada K, Honda M, Kaneko S, et al. Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for non-alcoholic steatohepatitis Diagnosis of NASH using serum fatty acid. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34:1829-35.

80) Yamada S, Arahata M, Morishita E, et al. The first reported case of acquired haemophilia A in which bleeding episodes were successfully treated via administration of a single-dose mixture of activated factor VIIa/X. *Haemophilia.* 2019 ;25:e350-2.

81) Yamato M, Honda M, Kaneko S, et al. Adipose tissue-derived stem cells prevent fibrosis in murine steatohepatitis by suppressing IL-17-mediated inflammation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34:1432-40.

82) Yonejima A, Honda M, Kaneko S, et al. Characteristics of Impaired Dendritic Cell Function in Patients With Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology.* 2019;70:25-39.

83) Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, et al. Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid. *Int J Hematol.* 2020 ;111:550-8.

- 84) Arisandi D, Ogai K, Okamoto S, et al. Exploring the risk factors for the development of recurrent pressure ulcer in elderly patients: A prospective observational study. *J Wound Care* 2020; 29: S14-S24.
- 85) Bader G, Enkler L, Araiso Y, et al., Assigning mitochondrial localization of dual localized proteins using a yeast Bi-Genomic Mitochondrial-Split-GFP. *eLife*. 2020; 9:e56649.
- 86) Dultz G, Murai K, Welsch C, et al. Extended interaction networks with HCV protease NS3-4A substrates explain the lack of adaptive capability against protease inhibitors. *J Biol Chem*. 2020;295:13862-74.
- 87) Fujisawa Y, Hayashi K, Kawano M, et al. Fulminant myocarditis and pulmonary cavity lesion induced by disseminated mucormycosis in a chronic hemodialysis patient: Report of an autopsied case. *Pathol Int*2020;70:557-62.
- 88) Hase T, Miura Y, Okamoto S, et al. Food bolus-forming ability predicts incidence of aspiration pneumonia in nursing home older adults: a prospective observational study. *J Oral Rehabil* 2020; 47: 53-60.
- 89) Hashiba T, Honda M, Kaneko S, et al. Inactivation of Transcriptional Repressor Capicua Confers Sorafenib Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020;10:269-85.
- 90) Hayashi K, Teramoto R, Takamura M, et al. Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases. *Cardiovasc Res*2020;116:2116-30.
- 91) Ho TTB, Honda M, Sakai Y, et al. Combination of gemcitabine and anti-PD-1 antibody enhances the anticancer effect of M1 macrophages and the Th1 response in a murine model of pancreatic cancer liver metastasis. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e001367.
- 92) Horio T, Morishita E, Mizuno S, et al. Donor heme oxygenase-1 promoter gene polymorphism predicts survival after unrelated bone marrow transplantation for high-risk patients. *Cancers (Basel)*. 2020;12:424.
- 93) Ishihara H, Ogura K, Okamoto S, et al. Prevalence and genomic characterization of group A *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolated from patients with invasive infections in Toyama prefecture, Japan. *Microbiol Immunol* 2020; 64: 113-22.
- 94) Ishihara H, Ogura K, Okamoto S, et al. Comparative genome analysis of three Group A *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strains isolated in Japan. *J Med Microbiol* 2021; 70: 001322.
- 95) Kasashima F, Kasashima S, Kawashima A, et al. Predictors of the progression of immunoglobulin-G4-related abdominal aortic aneurysms after endovascular therapy. *Vasc Dis Ther*. 2020;5:1-7.
- 96) Kasashima S, Kasashima F, Ozaki S, et al. Adventitial matrix metalloproteinase production and distribution of immunoglobulin G4-related abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surgery Vasc Sci*. 2020;1:151-65.
- 97) Kasashima S, Kasashima F, Ozaki S. et al. Exacerbation of immunoglobulin G4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm after endovascular repair. *Pathol Int*. 2020;70:812-9.
- 98) Kitabayashi J, Murai K, Honda M, et al. Upregulation of the Long Non-Coding RNA HULC by Hepatitis C Virus and its Regulation of Viral Replication. *J Infect Dis*. 2020;226:407-19.
- 99) Kitahara M, Honda M, Kaneko S, et al. Safety and Long-Term Outcome of Intratumoral Injection of OK432-Stimulated Dendritic Cells for Hepatocellular Carcinomas After Radiofrequency Ablation. *Transl Oncol*. 2020;13:100777.
- 100) Kojima N, Tada H, Usui S et al. Serum sitosterol level predicting ABCG5 or ABCG8 genetic mutations. *Clin Chim Acta* 2020;507:11-6.
- 101) Matsue M, Ogura K, Okamoto S, et al. Pathogenicity characterization of prevalent-type *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strains. *Front Microbiol* 2020; 11:97.
- 102) Miura M, Honda M, Kaneko S, et al. Effects of adaptive immune cell therapy on the immune cell profile in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Med*. 2020;9:4907-17.
- 103) Miyazawa M, Honda M, Kaneko S, et al. Management of biliary stricture in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. *PLoS One*. 2020;15:e0232089.
- 104) Nagase S, Kotani Y, Okamoto S, et al. Relationship between oral conditions and the gut microbiome in healthy adults in Ishikawa prefecture, Japan. *J Wellness and Health Care*2020;43: 1-10.
- 105) Nagase S, Ogai K, Okamoto S, et al. Distinct skin microbiome and skin physiological functions between bedridden older patients and healthy people: A single-center study in Japan. *Front Med (Lausanne)*2020;7:101.
- 106) Nagase S, Karashima S, Okamoto S, et al. Impact of gut microbiome on hypertensive patients with low-salt intake: Shika study results. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7:475.
- 107) Nguyen VA, Ogura K, Okamoto S, et al. Novel hyaluronate lyase involved in pathogenicity of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Front Microbiol* 2020; 11:552418.
- 108) Nguyen Mai, Hosokawa K, Katagiri T, et al. Resistance of KIR Ligand-Missing Leukocytes to NK Cells In Vivo in Patients with Acquired Aplastic Anemia. *Immunohorizons*. 2020;4:430-41.
- 109) Ni Y, Zhuge F, Nagashimada M, et al. Lycopene prevents the progression of lipotoxicity-induced nonalcoholic steatohepatitis by decreasing oxidative stress in mice. *Free Radic Biol Med*.

2020;152:571-82.

110) Nishikawa T, Nagata N, Shimakami T, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. *Sci Rep.* 2020;10:815.

111) Nishikawa T, Honda M, Ota T, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. *Sci Rep.* 2020;10:815.

112) Notohara K, Kamisawa T, Kasashima S, et al. Efficiency and limitations of the histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis with endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy with large tissue amounts. *Pancreatology.* 2020; 50:834-43.

113) Notohara K, Kamisawa T, Kasashima S, et al. Guidance for diagnosing autoimmune pancreatitis with biopsy tissues. *Pathol Int.* 2020;70:699-711.

114) Ota R, Sawada T, Kasashima S, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis of cancer-related genes in non-ampullary duodenal adenomas and intramucosal adenocarcinomas. *J Pathol.* 2020;252:330-42.

115) Sakai Y, Arie H, Ni Y, et al. *Lactobacillus pentosus* strain S-PT84 improves steatohepatitis by maintaining gut permeability. *J Endocrinol.* 2020;247:169-181.

116) Sakai Y, Chen G, Nagashimada M, et al. DPP-4 Inhibition with Anagliptin Reduces Lipotoxicity-Induced Insulin Resistance and Steatohepatitis in Male Mice. *Endocrinology.* 2020;161:bqaa139.

117) Sakai Y, Honda M, Kaneko S, et al. Regenerative Therapy for Liver Cirrhosis Based on Intrahepatic Arterial Infusion of Autologous Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Regenerative (Stem) Cells: Protocol for a Confirmatory Multicenter Uncontrolled Clinical Trial. *JMIR Res Protoc.* 2020;9:e17904.

118) Seike T, Honda M, Kaneko S, et al. Fatty acid-driven modifications in T-cell profiles in non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Gastroenterol.* 2020;55:701-11.

119) Sekine K, A modified technique of the finite-difference method calculations to mimic the four-terminal method measurements of electrical impedance and admittance of skeletal muscles. *J Phys D: Appl Phys* 2020; 53: 475401.

120) Shimizu Y, Honda M, Kaneko S, et al. Direct-Acting Antiviral Agents Reduce the Risk of Malignant Transformation of Hepatobiliary Phase-Hypointense Nodule without Arterial Phase Hyperenhancement to Hepatocellular Carcinoma on Gd-EOB-DPTA-Enhanced Imaging in the Hepatitis C Virus-Infected Liver. *Liver cancer.* 2020; 9:261-74.

121) Suda T, Honda M, Kaneko S, et al. Investigation of Thrombosis Volume, Anticoagulants, and Recurrence Factors in Portal Vein Thrombosis with Cirrhosis. *Life (Basel).* 2020;10:E177.

122) Sugimoto S, Honda M, Kaneko S, et al. Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic melanoma treated with nivolumab. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13:935-9.

123) Tada H, Okada H, Yoshida S, et al. Hokuriku-plus familial hypercholesterolaemia registry study: rationale and study design. *BMJ Open.* 2020;10:e038623.

124) Tada H, Shibayama J, Nishikawa T, et al. Prevalence, self-awareness, and LDL cholesterol levels among patients highly suspected as familial hypercholesterolemia in a Japanese community. *Pract Lab Med.* 2020;22:e00181.

125) Tamai T, Honda M, Kaneko S, et al. A novel α -fetoprotein-derived helper T-lymphocyte epitope with strong immunogenicity in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2020;10:4021.

126) Terashima T, Honda M, Kaneko S, et al. IL-28B variant as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:1813-20.

127) Terashima T, Honda M, Kaneko S, et al. Comparative analysis of liver functional reserve during lenvatinib and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepato Res.* 2020;50:871-84.

128) Togashi T, Nagaya S, Nagasawa M, et al. Genetic analysis of a compound heterozygous patient with congenital factor X deficiency and regular replacement therapy with a prothrombin complex concentrate. *Int J Hematol* 2020;111:51-6.

129) Togashi T, Meguro-Horike M, Nagaya S, et al. Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC. *Thromb Res* 2020;188:115-8.

130) Ueda k, Morishita E, Shiraki H, et al. Aortic mural thrombus associated with congenital protein C deficiency in an elderly patient. *J Atheroscler Thromb.* 2020; 27: 100-3.

131) Walsh R, Hayashi K, Bezzina CR, et al. Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls. *Genet Med* 2021 ;23:47-58.

132) Watanabe S, Matsumoto S, Nakahara I, et al. A case of ischemic stroke with congenital protein C deficiency and carotid web successfully treated by anticoagulant and carotid stenting. *Front Neurol.* 2020;18:99.

133) Yamada S, Okumura H, Morishita E, et al. Complete hemostasis achieved by factor XIII concentrate administration in a patient with bleeding after teeth extraction as a complication of aplastic anemia and chronic disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020 ;31:274-8.

134) Yamashita M, Komaki T, Tashiro K, et al. Hereditary antithrombin deficiency presenting with deep venous thrombosis during the second pregnancy:

A case report. *Intern Med.* 2020;15: 59: 235-9.

135) Araiso Y, Imai K, Endo T. Structural snapshot of the mitochondrial protein import gate. *FEBS J.* 2021;288:5300-10.

136) Chen H, Honda M, Kaneko S, et al. BMP9-ID1 signaling promotes EpCAM-positive cancer stem cell properties in hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol.* 2021 ;15:2203-18.

137) Fukushima T, Shimomura Y, Nagaya S, et al. A Case of Treatment With Dabigatran for Cerebral Venous Thrombosis Caused by Hereditary Protein C Deficiency. *Cureus* 2021;13:e15473.

138) Hashimoto S, Honda M, Kaneko S, et al. DOCK11 and DENND2A play pivotal roles in the maintenance of hepatitis B virus in host cells. *PLoS One.* 2021;16:e0246313.

139) Horiuchi H, Morishita E, Urano T, et al. Questionnaire-survey Joint Team on The COVID-19-related thrombosis. COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020. *J. Atheroscler.* 2021;28:406-16.

140) Hosokawa K, Mizumaki H, Katagiri T, et al. HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia. *Blood.* 2021;137:3576-80.

141) Ieko M, Hotta T, Watanabe K, et al. Comparative evaluation of reagents for measuring protein S activity: possibility of harmonization. *Int J Hematol.* 2021;113: 530-6.

142) Iida N, Honda M, Kaneko S, et al. Chronic liver disease enables gut *Enterococcus faecalis* colonization to promote liver carcinogenesis. *Nat Cancer.* 2021;2:1039-54.

143) Imran, Ogai K, Supriadi, et al. Date and honey mixture compared with honey alone for diabetic foot ulcer healing. *Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy and Continence Management* 2021;25:597-610.

144) Ishida K, Honda M, Sakai Y, et al. Restorative effect of adipose tissue-derived stem cells on impaired hepatocytes through Notch signaling in non-alcoholic steatohepatitis mice. *Stem Cell Res.* 2021;54:102425.

145) Ishikawa T, Hayashi K, Makita N, et al. Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2021;42:2854-63.

146) Kanosue K, Nagaya S, Morishita E, et al. Protein C Gene Mutation in an Older Adult Patient with *Clostridium perfringens* Septicemia-Related Visceral Vein Thrombosis. *TH Open* 2021;26:e171-3.

147) Kasashima S, Kawashima A, Ozaki S, et al. Regional disturbance of the distribution of T regulatory cells and T helper cells associated with irregular-shaped germinal centers in immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Virch Archiv.* 2021;479:1221-32.

148) Kawaguchi K, Honda M, Kaneko S, et al.

Decline in serum albumin concentration is a predictor of serious events in nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e26835.

149) Kida A, Honda M, Kaneko S, et al. The characteristics of the immune cell profiles in peripheral blood in cholangiocarcinoma patients. *Hepatol Int.* 2021;15:695-706.

150) Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, et al. Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47:3008-33.

151) Kumai T, Honda M, Kaneko S, et al. Effect of adoptive T-cell immunotherapy on immunological parameters and prognosis in patients with advanced pancreatic cancer. *Cytotherapy.* 2021;23:137-45.

152) Matsukawa H, Honda M, Kaneko S, et al. Dysbiotic gut microbiota in pancreatic cancer patients form correlation networks with the oral microbiota and prognostic factors. *Am J Cancer Res.* 2021;11:3163-75.

153) Matsuoka H, Araya T, Kasashima S, et al. Suitability of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration versus Paired Transbronchial Biopsy Specimens for Evaluating Programmed Death Ligand-1 Expression in Stage III and IV Lung Cancer: A Comparative Retrospective Study. *J Cancer.* 2021;12:4478.

154) Mizumaki H, Hosomichi K, Katagiri T, et al. A frequent nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia. *Haematologica.* 2021;106:1581-90.

155) Mukai K, Ogai K, Ishino S, et al. Effects of skin moisturizer on the skin barrier dysfunction model: An evaluation of the heel via tape-stripping in healthy, young adults. *Journal of Tissue Viability* 2021;30:439-45.

156) Nagashimada M, Sawamoto K, Ni Y, et al. CX3CL1-CX3CR1 Signaling Deficiency Exacerbates Obesity-induced Inflammation and Insulin Resistance in Male Mice. *Endocrinology.* 2021;162:bqab064.

157) Nagashimada M, Honda M. Effect of Microbiome on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Biogenics. *Int J Mol Sci.* 2021;22:8008.

158) Nagaya S, Araiso Y, Koichi Y, et al. Evaluation of Optimal Sample Processing Conditions for Accurate Measurement of Protein S Activity. *Ann Clin Lab Sci* 2021;51:206-12.

159) Nangaku M, Kadowaki T, Yotsuyanagi H, et al. The Japanese Medical Science Federation COVID-19 Expert Opinion English Version. *JMA journal.* 2021;15;4:148-62.

160) Ogai K, Ogura K, Okamoto S, et al. Stability of skin microbiome at sacral regions of healthy young adults, ambulatory older adults, and bedridden older patients after 2 years. *Biol Res Nurs* 2021; 23: 82-90.

- 161) Ogai K, Shibata K, Okamoto S, et al. Amplicon-based skin microbiome profiles collected by tape stripping with different adhesive film dressings: a comparative study. *BMC Microbiol* 2021; 21: 54.
- 162) Ogawa-Ochiai K, Katagiri T, Sato Y, et al. Natural Killer Cell Function Changes by the Japanese Kampo Medicine Juzentaihoto in General Fatigue Patients. *Advances in Integrative Medicine*. 2021;8:33-43.
- 163) Okamoto S, Ogai K, Mukai K, et al. Association of skin microbiome with the onset and recurrence of pressure injury in bedridden elderly people. *Microorganisms* 2021; 9: 1603.
- 164) Okumura K, Hayashi K, Sasahara Y, et al. A Novel Risk Stratification System for Ischemic Stroke in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circ J* 2021;85:1254-62.
- 165) Sakai Y, Honda M, Kaneko S, et al. Eight-year longitudinal study of whole blood gene expression profiles in individuals undergoing long-term medical follow-up. *Sci Rep*. 2021;11:16564.
- 166) Sakai Y, Honda M, Kaneko S, et al. Clinical trial of autologous adipose tissue-derived regenerative (stem) cells therapy for exploration of its safety and efficacy. *Regen Ther*. 2021;18:97-101.
- 167) Shibata K, Ogai K, Okamoto S, et al. Skin physiology and its microbiome as factors associated with the recurrence of pressure injuries. *Biol Res Nurs* 2021; 23: 75-81.
- 168) Shirasaki T, Murai K, Honda M, et al. Establishment of liver tumor cell lines from atherogenic and high fat diet fed hepatitis C virus transgenic mice. *Sci Rep*. 2021;11:13021.
- 169) Suga Y, Takahashi Y, Shimada T, et al. Effect of NOS Inhibitors and Anticoagulants on Nitric Oxide Production in a Tissue-factor Induced Rat DIC Model. *In Vivo*. 2021;35:1999-2004.
- 170) Sumitomo T, Nakata M, Okamoto S, et al. GP96 drives exacerbation of secondary bacterial pneumonia following influenza A virus infection. *mBio* 2021; 12: e326920.
- 171) Suga Y, Kubo A, Katsura H, et al. Detailed exploration of pathophysiology involving inflammatory status and bleeding symptoms between lipopolysaccharide- and tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Int J Hematol*. 2021;114:172-8.
- 172) Suga Y, Tashiro K, Staub Y, et al. Potential of continuous tPA infusion for multiple-organ failure from lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Thromb. Res*. 2021;206: 84-7.
- 173) Suzuki F, Okamoto S, Miyagi S, et al. Relationship between decreased mineral intake due to oral frailty and bone mineral density: Findings from Shika study. *Nutrients* 2021; 13: 1193.
- 174) Takata N, Ishii KA, Takayama H, et al. LECT2 as a hepatokine links liver steatosis to inflammation via activating tissue macrophages in NASH. *Sci Rep*. 2021;11:555.
- 175) Terashima T, Honda M, Kaneko S, et al. Safety and efficacy of sorafenib followed by regorafenib or lenvatinib in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2021;51:190-200.
- 176) Uchino K, Vu Quang L, Mizuno S, et al. Donor UNC-93 Homolog B1 genetic polymorphism predicts survival outcomes after unrelated bone marrow transplantation. *Genes and immunity*. 2021;22:35-43.
- 177) Uesaka T, Okamoto M, Nagashimada M, et al. Enhanced enteric neurogenesis by Schwann cell precursors in mouse models of Hirschsprung disease. *Glia*. 2021;69:2575-2590.
- 178) Xu L, Chen Y, Nagashimada M, et al. CC chemokine ligand 3 deficiency ameliorates diet-induced steatohepatitis by regulating liver macrophage recruitment and M1/M2 status in mice. *Metabolism*. 2021;125:154914.
- 179) Yamada S, Arahata M, Morishita E, et al. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Complicated by Enhanced-Fibrinolytic-Type DIC: A Case Report. *Ann Vascul Dis* 2021;25:14:252-5.
- 180) Yamashita T, Honda M, Kaneko S, et al. Serum laminin $\gamma 2$ monomer as a novel diagnostic and predictive biomarker for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2021;74:760-75.
- 181) Yano M, Honda M, Sakai Y, et al. Characterization of adipose tissue-derived stromal cells of mice with nonalcoholic fatty liver disease and their use for liver repair. *Regen Ther*. 2021;18:497-507.
- 182) Yoroidaka T, Hosokawa K, Katagiri T, et al. Hematopoietic stem progenitor cells lacking HLA differ from those lacking GPI-anchored proteins in the hierarchical stage and sensitivity to immune attack in patients with acquired aplastic anemia. *Leukemia*. 2021;35:3257-67.
- 183) Yoshida K, Honda M, Shimakawa Y, et al. Hepatitis B Core-Related Antigen to Indicate High Viral Load: Systematic Review and Meta-Analysis of 10,397 Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:46-60.

日本語論文

- 1) 長屋聡美, 森下英理子 先天性第 X 因子欠乏症の臨床と遺伝子検査 臨床に直結する血栓止血学 改訂 2 版 2018.
- 2) 長屋聡美, 森下英理子 ホモシステイン 腎と透析ベッドサイド検査事典 2018.
- 3) 岡本成史 ワクチン—基礎から臨床まで— 第 IV 部 これからのワクチン 29 これからのワクチン開発の方向性, 中山哲夫編, 朝倉書店, 2018;238-49.
- 4) 笠島里美 IgG4 関連血管病変 臨床病理 2018;66:258-66.
- 5) 川口和紀, 本多政夫, 金子周一 【肝臓の硬さ”を診療に生かす】 B 型慢性肝疾患核酸アナログ治療例の予後を肝臓の硬さから評価する 肝臓クリニカルアップデート 2018; 167-70.
- 6) 北西昌代, 白石大祐, 白石晃一郎, 岡本成史 ホワイトニングによって治療モチベーションの変化とセルフケアへの行動変容が起こった 1 例 The Journal of Cosmetic Oral Care 2018;17: 7-13.
- 7) 田辺 命, 片桐孝和, 田嶋 敦, 他 Limited class I HLAs are involved in the auto-antigen presentation in acquired aplastic anemia. 臨床血液 2018;59:1498.
- 8) 水島伊知郎, 笠島里美, 藤永康成, 他 IgG4 関連動脈周囲炎 / 後腹膜線維症の臨床像の解析と本疾患に対する特異的診断基準 J Jpn Coll Angiol. 2018;58:117-129.
- 9) 森下英理子 多発性骨髄腫の凝固異常 日本臨床 2018;76:1262-70.
- 10) 森下英理子 先天性血栓傾向 改訂第 9 版 内科学書—血液造血器疾患, 神経疾患 2019.
- 11) 岡本成史 寝たきり高齢者における皮膚常在細菌叢の特徴と褥瘡後感染症発症との関連性—マイクロバイオーム解析からみえたこと— 地域ケアリング 2019;21: 93-8.
- 12) 川口和紀, 本多政夫, 金子周一 B 型肝炎ウイルス感染状態における肝の細胞間シグナル機構 細胞 2019;51:547-9.
- 13) 本多政夫, 西川昌志, 金子周一, 他 【肝胆膵の線維化 up-to-date】肝臓の線維化 基礎研究 C 型肝炎 SVR 後の背景肝メチル化と肝線維化 肝胆膵 2019;79:867-71.
- 14) 松本 康, 笠島里美, 川島篤弘, 他 IgG4 関連動脈周囲炎; 心血管領域における新しい疾患概念 心臓 2019;42:458-69.
- 15) 森下英理子 血液疾患における遺伝子検査の現状と展望 (1) 非腫瘍性疾患—凝固異常症の遺伝子検査を中心に— 臨床病理レビュー特集 2019; 161:122-6.
- 16) 森下英理子 妊娠中・授乳中の抗凝固療法 『妊娠と薬の使い方』日本医師会雑誌 2019;148:225-8.
- 17) 森下英理子 特発性血栓症 (遺伝性血栓性素因によるものに限る。) 指定難病ペディア 2019 日本医師会雑誌 2019;148:192.
- 18) 森下英理子 血友病, 後天性血友病 A 新臨床内科学第 10 版 2020.
- 19) 荒磯裕平 ミトコンドリアへのタンパク質搬入ゲート TOM 複合体の構造解析からわかってきたこと 生体の科学 2020;71:321-326.
- 20) 荒磯裕平 ミトコンドリアタンパク質輸送ゲート TOM 複合体の立体構造が解けるまで 蛋白質科学会アーカイブ 2020;13:eEssay 10.
- 21) 荒磯裕平 ミトコンドリアタンパク質搬入ゲート TOM 複合体の立体構造 生物物理 2020;60:280-3.
- 22) 荒磯裕平, 遠藤斗志也 ミトコンドリアタンパク質搬入ゲート TOM 複合体-クライオ電子顕微鏡による立体構造の解明- 実験医学 (増刊) 2020; 38:697-700.
- 23) 稲津明広 アポリポ蛋白臨床検査ガイド 2020 年改訂版 文光堂 2020:282-5.
- 24) 岡本成史 ヒト常在細菌叢と生理機能・全身疾患 第 6 章 褥瘡後感染症・日和見感染症, 落合邦康監修, シーエムシー出版 2020; 315-25.
- 25) 岡本成史 寝たきり高齢者における皮膚細菌叢の構成変化と皮膚傷害への影響 地域ケアリング 2020; 22:56-9.
- 26) 岡本成史 ココナッツオイルの抗菌作用の範囲とその作用機序 食と健康 2020;13: 88-98.
- 27) 林 研至 先天性 QT 延長症候群の Precision medicine- 臨床リスク評価の立場から 医学のあゆみ 2020;272:1264-68.
- 28) 林 研至 日経メディクイズ心電図 NIKKEI MEDICAL 2020.
- 29) 本多政夫, 村居和寿 「モデル動物の作製と利用 循環器疾患 2021 上巻」第 8 節 COVID-19 動物モデル (堀内久徳 編) エル・アイ・シー .2021:588-91.
- 30) 森下英理子 遺伝性血栓性素因 (先天性血液凝固阻止因子欠乏症) 臨床化学 2020;49:172-81.
- 31) 森下英理子 出血傾向の鑑別診断 日本内科学会雑誌 2020;109:1340-6.
- 32) 森下英理子 直接型抗凝固薬 (DOAC) と凝固関連検査 薬剤の検査への影響およびモニタリングへの応用 臨床検査 2020;64:1394-1401.
- 33) 長屋聡美, 森下英理子 DIC モデル モデル動物の作製と利用 2021 - 循環器疾患 (上) 2021.
- 34) 岡本成史 進化する皮膚科学 第 3 章第 3 節 寝たきり高齢者における皮膚常在細菌叢と褥瘡, 梶島健治ほか 61 名著, NTS, 2021; 89-97.
- 35) 岡本成史 今日の整形外科治療指針第 8 版 4. 感染性疾患, 壊死性筋膜炎, 土屋弘行, 紺野慎一, 田中康仁, 田中栄, 岩崎倫政, 松田秀一編 医学書院 2021; 143-4.
- 36) 岡本成史, 大貝和裕 褥瘡とマイクロバイオーム Monthly Book Derma 2021;313: 54-60.
- 37) 林 研至 遺伝性不整脈 循環器内科学レビュー 2021;89-94.
- 38) 本多政夫, 西川昌志, 金子周一, 他 特集 II C 型肝炎ウイルス排除後の発癌と諸問題 10. SVR 後背景肝のゲノム・エピゲノムの変化と発癌 消化器・肝臓内科 2021;10:756-60.
- 39) 長屋聡美, 森下英理子 抗カルジオリピン IgG/IgM 抗体および抗 β 2 グリコプロテイン I IgG/IgM 抗体測定 Modern Media. 2021;67:146-150.

- 40) 森下英理子 指定難病に見る出血・凝固の異常
一病態研究と診療「特発性血栓症(指定難病327)」
Thromb Med. 2021;11:39-45.
- 41) 森下英理子 COVID-19 関連凝固異常 日本検査
血液学会雑誌 2021;22:379-388.
- 42) 板橋亮, 森下英理子, 安本篤史 他 日本脳卒中
学会, 日本血栓止血学会, 2学会合同手引き作成委
員会 アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種
後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引
き(第2版) 日本血栓止血学会誌 2021;32: S1-S25.
- 43) 森下英理子 COVID-19 関連凝固異常 臨床血液
2021;62:1236-46.
- 44) 森下英理子 COVID-19 に伴う血栓症 臨床と研
究 2021;98:845-52.
- 45) 堀内久徳, 森下英理子, 浦野哲盟, 他
COVID-19 関連血栓症アンケート調査の最終結果報
告 日本血栓止血学会誌 2021;32:315-29.

主催学会

第39回日本血液学会北陸地方会, 2021年7月10日,
森下英理子

研究誌の発行

- Clin Chim Acta (Elsevier), Akihiro Inazu, Editorial Board
- Front Cell Infect Microbiol (Frontiers Press), Shigefumi Okamoto, Review Editor of Editorial Board
- Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (日本動脈硬化学会), 森下英理子, 編集委員
- Journal of Clinical Case Reports and Case Studies (NORCAL), Takamasa Katagiri, Editorial Board
- Journal of the Japanese Society for Laboratory Hematology (日本検査血液学会), 森下英理子, 編集委員
- Jpn J Thromb Hemost (日本血栓止血学会), 森下英理子, 編集委員長
- Journals of Lipids (Hindawi), Akihiro Inazu, Associate Editor
- Journal of Public Health Issues and Practices (Gexin), Takamasa Katagiri, Editorial Board
- Microorganisms (MDPI), Shigefumi Okamoto, Guest Editor for the Special Issue "Research Advance in Skin Microbiome" (2019年~2020年)
- Practical Laboratory Medicine (Elsevier), Akihiro Inazu, Editorial Board
- 看護理工学会誌 (看護理工学会), 大貝和裕

学会発表 (院生筆頭)

	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	3 (0)	19 (0)	7 (2)	30 (9)	59 (11)
2019年	3 (0)	18 (2)	9 (0)	32 (11)	62 (13)
2020年	1 (0)	6 (0)	19 (0)	44 (15)	70 (15)
2021年	2 (0)	10 (0)	28 (1)	45 (15)	85 (16)

共同研究

- 大阪大学大学院歯学研究科 川畑重忠 レンサ球菌-インフルエンザウイルス重複感染による感染症重症化のメカニズムに関する研究(岡本)
- 岡山理科大学 橋川直也准教授 タンパク質ミスフォールディング注目したうつ病発症メカニズムの解明(櫻井)
- 京都大学 吉田善紀准教授 iPS細胞由来ヒト造血幹細胞を用いた自己免疫性造血不全の発症機序の解明(片桐)
- 株式会社テクノスルガ・ラボ 皮膚常在菌に関する研究(大貝)
- 国立病院機構金沢医療センター 川島篤弘臨床検査科部長 Triple negative 乳癌における男性ホルモン発現の意義(笠島)
- シスメックス株式会社 静脈血栓症の危険因子であるプロテインS K196E 変異を持つ血漿タンパク質の検出法に関する研究(森下)
- シスメックス株式会社 先天性アンチトロンビン欠乏症のヘパリン結合能の測定法の検討(森下)
- BML株式会社 抗リン脂質抗体症候群に係る測定試薬の臨床性能試験(森下)
- LSIメディエンス株式会社 血漿可溶性C-type lectin-like receptor2 (sCLEC2)の臨床的有用性の検討(森下)
- 金沢大学ナノ生命科学研究所 古寺哲幸教授・今井大達博士 ミトコンドリアへのタンパク質搬入ゲート TOM 複合体の高速原子間力顕微鏡解析(荒磯)
- 京都産業大学 遠藤斗志也教授 ミトコンドリア膜透過装置 TOM 複合体の構造・機能解析(荒磯)
- 国立病院機構金沢医療センター 川島篤弘臨床検査科部長 GSK3βの乳癌における役割(笠島)
- 塩野義製薬株式会社 In vivo 感染モデル動物を用いた病原体の増殖・生理活性に関する新規動態探索システムの構築(岡本)
- シノテスト株式会社 プロテインS活性測定に影響する要因の検討(森下)
- シスメックス株式会社 リコンビナントATを用いたAT異常症の検出に適したパラメーター案の検討(森下)
- フランス・ストラスブール大学 Hubert D. Becker 教授 病原性変異を持ったアミノアシル tRNA 合成酵素の構造・機能解析(荒磯)
- ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 肝疾患治療薬創出に向けた基礎研究(本多)
- ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 生体内での組み換え Sema6A の肝線維化改善効果と心臓弁に対する毒性試験(本多)
- 2020-2023年 国立病院機構金沢医療センター 川島篤弘臨床検査科部長 組織球様/多型性小葉癌の臨床病理的特徴(笠島)
- 2021-2024年 国立病院機構金沢医療センター 川島篤弘臨床検査科部長 小葉癌におけるβカテニン核発現の意義(笠島)
- 2020年 塩野義製薬株式会社 In vivo 感染モデル動物を用いた病原体の増殖・生理活性に関する新規

動態探索システムの構築 (岡本)

- 金沢大学人間科学系 増田和実教授 ミトコンドリアタンパク質輸送機構の解析 (荒磯)
- ペーリンガーインゲルハイム・インターナショナル MYDGF の肝再生に対する治療効果の評価 (本多)

科学研究費

- 2018-2020年 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 本多政夫 (代表) 「NAFLD/NASH 肝組織リン酸化活性プロファイリングと新規治療標的分子の同定」
- 2018-2020年 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 岡本成史 (代表), 大貝和裕 (分担), 杉谷加代 (分担) 「皮膚常在菌叢の変化に着目した褥瘡後感染症の原因解析及びその予防・緩和ケアの検討」
- 2018年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 櫻井 博 (代表) 「熱ショック転写因子によるシャペロン非依存的恒常性維持機構の研究」
- 2018-2020年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 片桐孝和 (代表) 「iPS 細胞由来ヒト造血幹細胞を用いた自己免疫性造血不全の発症機序の解明」
- 2018-2020年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 尾崎 聡 (代表) 「子宮頸部腺癌における免疫抑制性癌微小環境の経時的解析」
- 2018-2020年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 森下英理子 (代表) 「ヘムオキシゲナーゼ 1 が造血幹細胞移植後治療成績におよぼす効果と新規治療戦略」
- 2018-2020年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 杉谷加代 (代表) 「急性相反応物質としての Factor XIII-A の活性化と創傷治癒機構の作動」
- 2018-2021年 科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究 関根克尚 (代表) 「電気インピーダンス法を用いた骨格筋緊張度の定量的な評価方法の開発」
- 2018年 日本学術振興会科学研究費 若手研究 (A) 永島田まゆみ (代表) 「自然発症メタボリック症候群モデルを用いたカロテノイドの新たな生体調節機能の解明」
- 2018年 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業 本多政夫 (代表) 「IFN λ 4 の機能的役割の解明及び新規診断法・治療法の開発」
- 2018年 科学研究費助成事業 基盤研究 (A) 本多政夫 (分担) 「内分泌器官としての肝臓病学の確立」
- 2018-2020年 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 岡本成史 (分担) 「東南アジア諸国における肺炎球菌の疫学解析と新規病原性の探索」
- 2018-2020年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 本多政夫 (分担) 「DOCK11 ノックダウンにより cccDNA 排除の新規抗 HBV 治療応用への基礎研究」
- 2018-2019年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 尾崎 聡 (分担) 「IgG4 関連血管病変の進展・予後因子の解明」
- 2018-2021年 科学研究費助成事業 新学術領域研究 (研究領域提案型) 本多政夫 (分担) 「肝硬変における炎症細胞社会の解明」
- 2018-2020年 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業 本多政夫 (分担)

「Nucleotide analogue 製剤のサイトカイン誘導を利用して B 型肝炎のドラッグフリーを目指す治療法の開発および創薬に関する研究」

- 2018年 日本医療研究開発機構 (AMED) 新興再興感染症制御プロジェクト「感染症研究革新イニシアティブ」岡本成史 (分担) 「インフルエンザウイルス感染に続発する細菌性肺炎の重症化に寄与する宿主・細菌因子群の探索と新規感染制御法の開発」
- 2018-2019年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 片桐孝和 (分担) 「治療関連骨髄性腫瘍の疫学的, 分子生物学的研究」
- 2018-2020年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 笠島里美 (分担) 「子宮頸部腺癌の進展過程における免疫抑制性癌微小環境の経時的解析」
- 2018年 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業 本多政夫 (分担) 「C 型肝炎の新たな治療関連因子及び治癒後の病態進展・改善に関連する宿主因子等の同定を目指したゲノムワイド研究」
- 2018年 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業 本多政夫 (分担) 「C 型肝炎における慢性肝炎から発がんに至る病態の解明と制御に関する研究」
- 2018-2019年 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業 本多政夫 (分担) 「肝線維化に伴うリモデリングを正常化する新規治療法の開発」
- 2018-2019年 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業 本多政夫 (分担) 「C 型肝炎ウイルス排除後の病態, 生命予後, QOL に関する包括的研究」
- 2019-2022年 科学研究費助成事業 国際共同研究強化加速 (B) 岡本成史 (代表), 大貝和裕 (分担) 「HIV 感染による皮膚粘膜細菌叢変化と皮膚粘膜感染症の関連性と緩和ケアへの応用」
- 2019-2023年 日本学術振興会 卓越研究員事業 荒磯裕平 (代表) 「不妊症・着床異常の分子メカニズムと臨床検査法」
- 2019-2021年 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 永島田まゆみ (代表) 「マクロファージ極性を M2 へと導く新規転写因子の機能解明と生活習慣病創薬への展開」
- 2019-2021年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 櫻井 博 (分担) 「タンパク質ミスフォールディング注目したうつ病発症メカニズムの解明」
- 2019-2021年 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業 本多政夫 (分担) 「C 型慢性肝炎からの肝発がんを予防する研究」
- 2019-2021年 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業 本多政夫 (分担) 「C 型肝炎の直接作用型抗ウイルス薬による治療後の病態変化に影響を及ぼす宿主因子等の同定を目指したゲノムワイド研究」
- 2019年 日本医療研究開発機構 (AMED) 新興再興感染症制御プロジェクト「感染症研究革新イニシアティブ」岡本成史 (分担) 「インフルエンザウイルス感染に続発する細菌性肺炎の重症化に寄与する

第2章 各領域・講座別概要及び業績

- 宿主・細菌因子群の探索と新規感染制御法の開発」
- 2020-2022年 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 荒磯裕平 (代表) 「動作中のミトコンドリア膜透過装置 TOM 複合体を通過する前駆体タンパク質の動態解析」
 - 2020-2023年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 稲津明広 (代表) 「複合型高脂血症発症に関与する肝性リパーゼ活性・内因性リパーゼインヒビターの役割」
 - 2020-2022年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 櫻井博 (代表) 「プロテインホスファターゼ PP2A によるシグナル伝達と細胞増殖の制御」
 - 2020-2021年 科学研究補助金 研究活動スタート支援 長屋聡美 (代表) 「異常プロトロンビンのトロンボモジュリン抵抗性による血栓症発症機序の解明」
 - 2020-2021年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 片桐孝和 (代表) 「自己免疫性造血不全における新たな免疫回避機構による造血制御変容の基盤的解明」
 - 2020-2022年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 笠島里美 (代表), 尾崎 聡 (分担) 「IgG4 関連血管病変の標的部位による TLR サブタイプ分布の相違」
 - 2020-2022年度 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 関根克尚 (代表) 「電気インピーダンス法を用いる骨格筋緊張の定量的指標値決定」
 - 2020-2023年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 杉谷加代 (代表) 「HSF-1 が関与する中枢神経再生へのカスケード反応」
 - 2020年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 林 研至 (代表) 「遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定」
 - 2020-2023年 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 森下英理子 (代表) 「血液凝固異常症等に関する研究」
 - 2020-2022年 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業 本多政夫 (代表) 「肝類洞内皮のバリア破綻と生活習慣病に起因する非 B 非 C 型肝炎・肝がん発症機序の解明」
 - 2020-2024年 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (A) 岡本成史 (分担), 大貝和裕 (分担) 「スマートホームケア構想実現のための非侵襲的リキッドアセスメント技術の開発」
 - 2020-2023年 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 岡本成史 (分担), 大貝和裕 (分担) 「アドバンストスキンケア開発を目指した創閉鎖後の脆弱な皮膚環境と褥瘡再発との関連」
 - 2020-2023年 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 大貝和裕 (分担) 「創傷環境調整による褥瘡細菌叢の最適化: 創部バイオフィーム制御法の開発」
 - 2020-2021年 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 林 研至 (分担) 「分子疫学的コホート研究による遺伝性心血管疾患のリスク層別化・病態解明・治療薬探索」
 - 2020-2022年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 本多政夫 (分担) 「包括的 1 細胞遺伝子解析技術の肝細胞腺腫の早期診断へ適用」
 - 2020-2023年 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 大貝和裕 (分担) 「病態背景が経皮吸収型製剤の経皮アベイラビリティにおよぼす影響」
 - 2020-2023年 日本学術振興会科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽) 大貝和裕 (分担) 「異分野融合研究による女性ホルモンの変動と口腔マイクロバイオームの関連の解明」
 - 2020-2022年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 荒磯裕平 (分担) 「プロテインホスファターゼ PP2A によるシグナル伝達と細胞増殖の制御」
 - 2020-2022年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 尾崎 聡 (分担) 「IgG4 関連血管病変内に形成される異所性リンパ組織が病態に果たす役割」
 - 2020-2023年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 笠島里美 (分担) 「血管リンパ濾胞の発達消退からみた IgG4 関連血管病変の病態解析」
 - 2020-2021年 日本医療研究開発機構 (AMED) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 林 研至 (分担) 「洞不全症候群の臨床情報・遺伝学的解析に基づくリスク層別化アルゴリズムの開発」
 - 2020-2022年 日本医療研究開発機構 (AMED) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 本多政夫 (分担), 森下英理子 (分担) 「COVID-19 感染による血栓症発症・増悪機転の解明と治療介入の可能性の解明」
 - 2021-2024年 科学研究費助成事業 基盤研究 (A) 本多政夫 (代表) 「肝微小環境の構造理解に基づく新たな代謝性肝疾患治療の確立」
 - 2021-2025年 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 大貝和裕 (代表) 「皮膚細菌・真菌叢に着目した失禁関連皮膚炎の新規リスクファクター探索と予防ケア開発」
 - 2021-2025年 日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 岡本成史 (代表), 大貝和裕 (分担) 「リンパ浮腫に続発するレンサ球菌での蜂窩織炎発症機序とその予防・緩和ケア対策」
 - 2021-2023年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 林 研至 (代表) 「遺伝性不整脈症候群の病原性遺伝子変異の決定とそれに基づく個別化医療の実現」
 - 2021-2027年 JST 創発的研究支援事業 荒磯裕平 (代表) 「ミトコンドリア動態に着目した初期発生の研究」
 - 2021-2024年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 笠島里美 (分担) 「十二指腸腺腫の進展に関連する遺伝子変化の同定と、内視鏡による癌への進展予測への応用」
 - 2021年 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 岡本成史 (分担) 「糖代謝異常者への個別食事箋の提案を可能とする食後高血糖制御アルゴリズムの開発」
 - 2021-2023年 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業 本多政夫 (分担) 「肝細胞機能を統括するがん抑制遺伝子 HNF4 α を活

性化する新規合成リガンドによる肝発がん予防薬の開発研究」

- 2021年 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 林 研至(分担)「疾患別基盤研究分野における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究」

その他

研究助成

- 2018年 公益財団法人北國がん基金 研究活動部門 片桐孝和(代表)「6pLOH 造血前駆細胞に対するNGS解析を用いた急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群の新規治療標的の同定」
- 2018年 GSK ジャパン研究助成 村居和寿(代表)「HBVの細胞内侵入・輸送経路を標的とした新規抗ウイルス剤開発のための基礎的研究」
- 2018年 ギリアド研究助成プログラム 村居和寿(代表)「RIP-Seq法を用いたRIG-IのRNA decoy探索と核酸医薬への応用」
- 2019年 公益財団法人「喜・榮・音興」支援財団研究助成 村居和寿(代表)「セレノプロテインPによるHBV感染免疫制御機構の解明」
- 2019年 公益財団法人アステラス病態代謝研究会研究助成 村居和寿(代表)「新規免疫治療法開発に向けた肝癌微小環境の解明」
- 2020年 公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団研究助成(一般研究助成) 岡本成史(代表)「食塩感受性高血圧の病態形成における腸内細菌叢と腎臓、腸管におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の役割の解明」
- 2020年 北陸銀行若手研究者助成金 荒磯裕平(代表)「ミトコンドリアへのタンパク質搬入ゲートTOM複合体の動作メカニズムの解明」
- 2020年 公益財団法人北國がん基金研究助成 研究活動部門 村居和寿(代表)「肝がん微小環境の研究基盤の確立と新規免疫治療標的の探索」
- 2020-2021年 ホクト生物科学振興財団 長屋聡美(代表)「好中球細胞外トラップ(NETs)を形成する好中球の定量化の試みと臨床的有用性の検討」
- 2021-2021年 日本血栓止血学会研究助成 長屋聡美(代表)「血管内皮細胞における○ 2020-2021年 三菱財団 自然科学研究助成(若手助成) 荒磯裕平(代表)「ミトコンドリアへのタンパク質搬入ゲートTOM複合体の動作メカニズムの解明」
- 2021年 第13回北陸銀行若手研究助成 村居和寿(代表)「肝がんに対するがん免疫療法の開発と新規バイオマーカーの探索」

学内の競争的経費

- 2018年 金沢大学男女共同参画キャリアデザインラボラトリー 女性研究者等研究支援制度 スター

トアップ支援 笠島里美(代表)「IgG4関連血管病変の進展・予後とサイトカイン及びマトリックスメタロプロテアーゼの関連」

- 2021年 金沢大学男女共同参画キャリアデザインラボラトリー 女性研究者等研究支援制度 研究ネットワーク構築部門 笠島里美(代表)「IgG4関連血管病変の血管濾胞内のT細胞亜分画の解明」
- 2021年 金沢大学女性研究者大型研究費申請支援制度 森下英理子(代表)「遺伝性血栓症の病因・病態の解明と新規治療戦略」

受託研究

- 2018-2020年 アイ・エル・ジャパン受託研究 森下英理子「各種抗リン脂質抗体の診断的意義に関する研究」

受賞

- 2018年 第80回日本血液学会学術集会 Best Poster Awards 受賞 長屋聡美
- 2019年 第36回日本臨床細胞学会北陸連合会学術集会 谷本一夫賞(論文部門) 笠島里美「Clinicopathological features of immunoglobulin G4-related pleural lesions and diagnostic utility of pleural effusion cytology」
- 2020年 日本蛋白質科学会 若手奨励賞 優秀賞 荒磯裕平
- 2021年 日本生化学会 北陸支部 支部奨励賞 荒磯裕平
- 2021年 第39回日本血液学会北陸地方会優秀演題賞 長屋聡美「父性モザイク遺伝性プロテインS欠乏症の1家系」

特許

- 肝硬変の診断方法, 非アルコール性脂肪肝炎及び肝細胞がんの合併症の診断方法並びに非アルコール性脂肪肝炎及び食道胃静脈瘤の合併症の診断方法 本多政夫 他 出願番号: 特願 2018-146910, 特開 2020-020755
- HiBiTを利用したB型肝炎ウイルス複製モニタリングシステム 本多政夫, 村居和寿 他 出願番号: 特願 2020-181339
- B型肝炎ウイルスのLIPGを介した細胞内侵入を阻害する抗B型肝炎ウイルス剤 本多政夫, 村居和寿 他 出願番号: 特願 2021-121446
- 宿主因子DOCK11をターゲットとした抗B型肝炎ウイルス剤 本多政夫, 村居和寿 他 出願番号: 特願 2021-187544

(文責: 本多 政夫)

リハビリテーション科学領域

Graduate Course of Rehabilitation Science

沿革 1979年4月、旧文部省所管の大学教育による短期大学が本邦で初めて、金沢大学医療技術短期大学部に開設された。その後、本学に引き続き全国に三年制短大が10校開設された。1995年には四年制大学として医学部保健学科に改組され、2000年には指定規則の大綱化に対応し、カリキュラムの大幅な見直しを行った。

2008年には学部学科制の医薬保健学域保健学類（理学療法学専攻・作業療法学専攻）となった。さらなる高度専門教育・研究の発展を目指し、2000年には大学院医学系研究科に修士課程が設置され、2002年には大学院博士後期課程を設置するに至った。本領域は機能障害学講座と活動能力回復学講座で発足したが、2009年より理学療法科学講座と作業療法科学講座の2講座に改編し構成されている。

教育の現状と課題

1. 大学院教育

大学院の教育・研究は、リハビリテーション科学領域の理学療法科学と作業療法科学の2講座で構成され、各専門分野に所属した教員が担当している。疾病の多様化と超高齢化社会のニーズに応えるために、ますますリハビリテーションの必要性が求められており、優れた知識および技術を持った高度専門医療人の育成と、組織をマネジメントする役割を担う指導者、研究者および専門技術者の育成が重要である。博士前期課程では、日々の臨床の疑問を適切な手法で研究展開させて追究することを学び、また基礎研究から積み上げたエビデンスに基づいた効果的な治療手法を、臨床場面の実践に反映させるなど、基礎研究から臨床研究に関する幅広い領域の研究法の修得と論文作成を行っている。博士後期課程では、運動器障害や高次脳機能障害等の評価・分析、障害の成因と病態の解明、発生予防や治療法の開発、障害からの回復と自立を可能とするための高度先端医療の方法、リハビリテーション科学に基づいた福祉機器の開発等の研究を行う。理学療法士・作業療法士の社会人の入学者が多く、コロナ禍、外部との交流が制限されている環境において、医療従事者でもある院生との講義や研究報告や研究打ち合わせは、対面での個別指導やオンライン型（Webex, Zoom）を介した研究指導が積極的に行われている。2000年に博士前期課程、2002年に博士後期課程が設置され20年が経過した。学位を取得した卒業生はそれぞれの臨床、教育施設で、自らのキャリアアップに努め、組織の中核的な役割を担い活躍している。

2. 学類教育

教育方針として、まず基礎医学を修得させ、疾病および障害の病態像、更に治療体系を広く習得することにより、対象者一人ひとりの機能障害や心理社会的な問題に対応できる技術と能力を身につけていくことを挙げている。さらに、関心の高い専門分野における治療技術の研鑽、基礎研究および臨床研究を押し進め、最終的には豊かな人間性と利他的な愛情を持ち、社会から待望され、社会に貢献できる人材育成を目標としている。

理学療法士・作業療法士の教育は、平成元年の理学療法士作業療法士学校養成指定規則（昭和41年3月30日文科・厚令三）の改正、1998年の指定規則大綱化により、大きく改変された。それは理学療法士・作業療法士養成施設の急増に伴う教育の充実、教育制度の多様化、高等教育施策全般の改革に伴う改正である。従来の時間数から単位制の導入、教育科目による規定から教育内容による変更、実習施設の認定拡大、専任教員の配置基準の変更、施設設備の見直し等が行われ、2000年理学療法学専攻・作業療法学専攻では、カリキュラムの抜本改正を行った。理学療法学専攻では更に2006年に単位数と時間数の整合性、指定規則との整合性をはかり、高度医療また医療制度の多様化に対応できるように教科目および実習を大幅に見直した。作業療法学専攻では疾病ごとの運動器ならびに中枢神経系の機能回復の再学習から、生活・行為・活動に重

点をおいたカリキュラムを導入している。2019年理学療法士作業療法士学校養成施設指定規則の改正公布では、総単位数の引き上げ、総合臨床実習の単位数の増加のほか、改正の根幹は臨床実習の在り方の見直しをはじめ、臨床実習の質の向上が強く求められる内容であった。理学療法士・作業療法士の養成教育は、半世紀以上の経過を経て、即戦力としての養成から問題解決能力を涵養させる教育に大きく転換してきた。理学療法士・作業療法士教育には、病院等における臨床実習がきわめて重要であり、本学附属病院リハビリテーション部をはじめ北陸三県の学外関連施設を中心に実習を行っている。

研究の現状と課題

リハビリテーション科学領域の2講座間の研究協力体制は強く、相互に乗り入れた研究を進めている。また他部門では本学附属病院、医学系、理工系、民間企業と共同研究も盛んに実施しており業績を挙げている。

理学療法科学講座では、運動器の正常および病的状態の組織学的・病理学的検討、運動器疾患の病態解明、神経機能障害に対する細胞から個体レベルにおける応答に関する研究、中枢神経系障害による姿勢調節異常の評価法および運動療法に関する研究、立位位置の知覚に関する研究、骨格筋の廃用性萎縮に対する理学療法介入の効果に関する研究を行っている。

作業療法科学講座では、運動が呼吸循環代謝系に及ぼす影響、記憶の形成・消去や学習・再学習過程における脳内マリファナの役割の解明、脳損傷者や高齢者の高次脳機能障害に対する介入プログラムに関する研究、高齢者や障がい者が地域で安寧な生活を支援する心理社会学的研究、医療・福祉分野での安全で効率的な日常生活に関する生体力学解析および人間工学的研究、上肢・手の機能障害と日常生活活動に関する研究を行っている。

今後の研究活動においては、医療技術の専門分化と高度化に伴い、リハビリテーション科学が現代医療の発展に寄与するために、これまで以上に講座間での強固な協力体制を取るとともに、各教員の専門性を活かした他部門との連携をより積極的に取り組む必要がある。

(文責：柴田 克之)

理学療法科学講座

Department of Physical Therapy

教育

<大学院教育>

理学療法科学講座は、障害解析学という1つの教育研究分野からなっている。障害解析学では、①関節拘縮における関節構成体あるいは軟部組織の病態や、理学療法の効果についてのエビデンス等を、動物実験モデルを用いた病理組織学的手法により解析する研究、②人の立位位置および座位での体幹位置の知覚に関する体性感覚情報の機能的役割に関する研究や、筋短縮の評価法についての研究、③骨格筋の廃用性萎縮に対する効果的な萎縮抑制法に関する基礎研究や、分子生物学的手法、放射線レーザーを用いた研究、④VR（仮想現実）を用いたりハビリテーションの有効性に関する研究、⑤中枢神経障害と反応性アストロサイトに関する研究、⑥筋力増強の運動方法に関する筋電図学および生体力学的研究、⑦廃用性筋萎縮からの回復過程における神経筋収縮機能の適応に関する研究、⑧健康増進のための運動療法および身体活動に関する研究および⑨脊柱の運動分析に関する研究等が行われている。いずれも、理学療法の対象となる疾患や障害の科学的な解析と、それに基づく治療法の効果、妥当性について生体から導出できる客観的指標を用いて検討することを目的としている。また、教育研究成果は国内外において発表されている。これとは別に、保健学専攻共通科目として、リハビリテーション科学領域共通科目の理学療法学研究方法論を担当している。

<学類教育>

共通教育として初学者ゼミ、共通教育開放科目として基礎病態学を担当している。学類専門教育として、理学療法学専攻の学生に対して、生体の構造、人体構造学演習、人体構造学実習、生体の機能、人体機能学演習、人体機能学実習、基礎運動学、運動学実習、基礎病態学、運動器系病理学、リハビリテーション医学概論、栄養・薬理学、理学療法学概論、神経病態学、老年期病態学、機能診断学、運動療法学、日常生活活動学、骨・関節系理学療法学、神経・筋理学療法学演習、中枢神経理学療法学、呼吸器系理学療法学演習、環器系理学療法学演習、スポーツ障害理学療法学演習、義肢装具学、物理療法学、代謝障害理学療法学、障害者環境論、地域理学療法論、地域リハビリテーション論、福祉行政経営演習、理学療法管理論、社会貢献論演習、医療画像情報学、ライフサイクル理学療法学などを開講し教授している。また、総合臨床実習、臨床セミナー、卒業研究を全教員で担当し、実践的な教育を行っている。

研究

研究テーマ

- ・前後方向における座位の位置知覚能に関する研究（浅井）
- ・立位位置を知覚するための体性感覚情報の機能的役割に関する研究（浅井）
- ・筋短縮の評価法に関する研究（浅井）
- ・脳卒中片麻痺患者のプッシャーシンドロームの評価に関する研究（浅井）
- ・関節拘縮と創傷治癒、老化、慢性炎症の関連性に着目した新たな疾患概念の検討（細）
- ・骨格筋の廃用性萎縮に対する理学療法介入の効果に関する研究（山崎）
- ・筋力増強の運動方法に関する筋電図学および生体力学的研究（三秋）
- ・運動および身体活動が認知機能に及ぼす影響（横川）
- ・高齢者の介護予防と理学療法（横川）
- ・内部障害のリハビリテーションに関する基礎的研究（横川）
- ・電気刺激療法が身体機能・脳機能に及ぼす影響（久保田）

- VR（仮想現実）を用いたリハビリテーションの有効性（久保田）
- 三次元動作解析装置などを用いた動作の質の解析（久保田）
- 糖尿病ラットの廃用性筋萎縮に対する運動効果 について（間所）
- ドローインとブレーシングが側腹部筋厚に与える影響（間所）
- 産後の腹横筋について（間所）
- グラビティ MRI による骨盤底筋収縮と股関節周囲筋の共同収縮機序の解明（間所）
- 骨格筋萎縮及び肥大に関する基礎的研究（田中）
- 地域在住高齢者の立位能力と下腿筋量に焦点を当てたフレイルの客観的評価と理学療法介入時期の検討（稲岡）
- 在日ブラジル人児童の日本語及びポルトガル語能力と環境要因及び認知テスト結果との関連性の検討（稲岡）
- 炎症性ミオパチーと全身性強皮症の合併とその所見：ブラジルと日本における後ろ向きコホートとシステムティックレビュー（稲岡）
- 糖尿病および加齢による線維化が関節構成体に及ぼす影響（松崎）

研究内容のキーワード

姿勢制御, 筋力評価・改善, 関節構造, VR リハビリテーション, 内部障害理学療法

*

教員リスト

教授：浅井 仁, 細正 博, 山崎 俊明
 三秋 泰一
 准教授：横川 正美, 久保田雅史, 山下 治和
 助教：間所 祥子, 田中 正二
 稲岡プレイアデス千春, 松崎 太郎

大学院学生数

	博士後期課程	博士前期課程
2018年	6	10
2019年	7	8
2020年	17	8
2021年	14	8

学術論文（院生筆頭）

	外国語	日本語	総数
2018年	14 (3)	9 (1)	23 (4)
2019年	12 (4)	14	26 (4)
2020年	9 (2)	3	12 (2)
2021年	11 (2)	4 (1)	15 (3)

外国語論文

- 1) Sugimoto T, Yokogawa M, Miaki H, et al. Changes in thickness of the transversus abdominis during the abdominal drawing-in maneuver and expiratory muscle training in elderly people. *J Phys Ther Sci* 2018;30:119-123.
- 2) Yokogawa M, Kurebayashi T, Ichimura T, et al. Comparison of two instructions for deep breathing exercise: non-specific and diaphragmatic breathing. *J Phys Ther Sci* 2018;30:614-618.
- 3) Madokoro S, Inaoka PT, Tanaka S, et al. Effect of hindlimb unloading and reloading on the soleus and

plantaris muscles in diabetic rat. *J Phys Ther Sci* 2018;30:1150-1155.

4) Hashimoto N, Yokogawa M, Kojima H, et al. Effect of moderate exercise intensities on the cortical activity in young adults. *J Phys Ther Sci* 2018;30:1257-1261.

5) Takahashi I, Matsuzaki T, Hosono M, et al. Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model. *PLoS One* 2018;13:e0196625.

6) Matsuzaki T, Yoshida S, Hosono M, et al. Changes in joint components after knee immobilization associated with hindlimb unweighting in rats. *J Wellness Health Care* 2018;42:33-40.

7) Watanabe M, Kojima S, Hosono M, et al. Effect of Aging on the Progression of Articular Cartilage Damage in a Rat Osteoarthritis Model. *Int J Clin Exp Med Sci* 2018;4:21-25.

8) Matsumoto M, Ogai K, Aoki M, et al. Changes in dermal structure and skin oxidative stress in overweight and obese Japanese males after weight loss: a longitudinal observation study. *Skin Res Technol* 2018;24:407-416.

9) Ishimiya M, Nakamura H, Kobayashi Y, et al. Tooth loss-related dietary patterns and cognitive impairment in an elderly Japanese population: the Nakajima study. *PLoS One* 2018;13:e0194504.

10) Yuki-Nozaki S, Noguchi-Shinohara M, Domoto C, et al. Differences in dementia beliefs between non-demented public screeners and in-home screeners and their potential impact on future dementia screening intention: The Nakajima Study. *J Alzheimers Dis* 2018;62:1651-1661.

11) Noguchi-Shinohara M, Abe C, Yuki-Nozaki S,

et al. Higher blood vitamin C levels are associated with reduction of apolipoprotein E E4-related risks of cognitive decline in women: the Nakajima study. *J Alzheimers Dis* 2018;63:1289-1297.

12) Asai H, Nakaizumi D, Endo S, et al. Effect of heel pad pressure on the perception of backward-leaning standing positions. *J Nov Physiother* 2018;8:6:100040180.

13) Nakaizumi D, Asai H, Inaoka PT. Pelvic Inclination angle during the straight leg raise test and knee extension test. *Bone and Muscle*. 2018; 1:1-5.

14) Fujita K, Miaki H, Fujimoto A, et al. Factors affecting premature plantarflexor muscle activity during hemiparetic gait. *J ElectromyogrKinesiol* 2018;39:99-103.

15) Madokoro S, Miaki H. Relationship between transversus abdominis muscle thickness and urinary incontinence in females at months postpartum. *J Phys Ther* 2019;31:108-111.

16) Endo S, Asai H, Inaoka PT. Perception of trunk inclination during sitting with feet in contact with the floor. *J Phys Ther Sci* 2019;31:185-189.

17) Takahashi I, Matsuzaki T, Hosono M, et al. Joint unloading inhibits articular cartilage degeneration in knee joints of a monosodium iodoacetate-induced rat model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1084-1093.

18) Takahashi I, Matsuzaki T, Hosono M, et al. Disuse histological changes of an unloading environment on joint components in rat knee joints. *Osteoarthritis and Cartilage Open* 2019;1:100008.

19) Yokogawa M, Kurebayashi T, Soma K, et al. Investigating deep breathing through measurement of ventilatory parameters and observation of breathing patterns. *J Vis Exp* 2019;151:e60062.

20) Nakaizumi D, Asai H, Inaoka PT, et al. Measurement of the cross-sectional area of the hamstring muscles during initial and stretch positions with gravity magnetic resonance imaging. *J Phys Ther Sci* 2019;31:267-272.

21) Miyachi R, Yamazaki T, Ohno N, et al. Morphological changes of lower leg muscles according to ankle joint position during sitting evaluated by gravity MRI in young females. *J Phys Ther Sci* 2019;31:488-492.

22) Takeda K, Matsuzaki T, Hosono M, et al. Daily and short-term application of joint movement for the prevention of infrapatellar fat pad atrophy due to immobilization. *J Phys Ther* 2019;31:873-877.

23) Inaoka PT, Shono M, Kamada M, et al. Host-microbe interactions in the pathogenesis and clinical course of sarcoidosis. *J Biomed Sci* 2019;26:1-19.

24) Fujita K, Miaki H, Hori H, et al. How effective is physical therapy for gait muscle activity in hemiparetic patients who receive botulinum toxin injections? *Eur J Phys Rehabil Med* 2019;55:8-18.

25) Kitagawa T, Miaki H, Osumi K, et al.

Prediction of maximum isometric muscle strength of knee extensors using ultrasonography. *J Wellness Health Care* 2019;43:47-53.

26) Matsui N, Miaki H, Kitagawa T, et al. Effects of gender and age on the range of motion of foot joints in Japanese diabetic patients. *J Wellness Health Care* 2019;43:65-70.

27) Tanaka S, Inaoka PT, Yano A, et al. Fast repetitive stretch suppresses denervation-induced muscle fibrosis. *Muscle Nerve* 2020;62:746-756.

28) Takahashi I, Matsuzaki T, Hosono M, et al. Disuse atrophy of articular cartilage induced by unloading condition accelerates histological progression of osteoarthritis in a post-traumatic rat model. *Cartilage* 2020;27:1947603520982350.

29) Yokogawa M, Notoya M, Hatakeyama S, et al. Physical health of mothers of children with hearing loss. *Total Rehabil Res* 2020;8:1-12.

30) Matsui N, Yokogawa M, Washida K. Examination of characteristics of diabetic patients requiring frequent exercise intervention based on the transtheoretical model. *Int J Physiother* 2020;7:14-149.

31) Madokoro S, Yokogawa M, Miaki H. Effect of the abdominal draw-in maneuver and bracing on abdominal muscle thickness and the associated subjective difficulty in healthy individuals. *Healthcare* 2020;8:496.

32) Matsuo H, Kubota M, Shimada S et al. The Effect of Static Stretching Duration on Muscle Blood Volume and Oxygenation. *J Strength Cond Res* 2020;36:379-385.

33) Miyachi R, Yamazaki T, Ohno N, et al. Relationship between muscle cross-sectional area by MRI and muscle thickness by ultrasonography of the triceps surae in the sitting position. *Healthcare* 2020;8:166.

34) Endo S, Soyama T, Asai H, et al. Effect of performing daily activities while standing on the quantity and quality of the thigh muscles in adults with severe cerebral palsy: a cross-sectional study. *J Phys Ther Sci* 2021;33:288-294.

35) Miyachi R, Yamazaki T, Ohno N, et al. Morphological changes in the long axis of the lower leg muscles during isometric contraction in the sitting position. *J Phys Ther Sci* 2020;32:828-832.

36) Fujita K, Kobayashi Y, Miaki H, et al. Pedaling improves gait ability of hemiparetic patients with stiff-knee gait: fall prevention during gait. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:105035.

37) Takahashi I, Matsuzaki T, Hosono M, et al. Reduction of knee joint load suppresses cartilage degeneration, osteophyte formation, and synovitis in early-stage osteoarthritis using a post-traumatic rat model. *PLoS ONE* 2021;16:e0254383.

38) Takahashi I, Matsuzaki T, Hosono M, et al. Physiological reloading recovers histologically disuse atrophy of the articular cartilage and bone by

hindlimb suspension in rat knee joint. Cartilage 2021;13:1530S-39S.

39) Tanaka S, Madokoro S, Inaoka PT, et al. Blood lipid profile changes in type 2 diabetic rats after tail suspension and reloading. Lipids Health Dis 2021;20:84.

40) Matsuo H, Kubota M, Matsumura M, et al. Center of pressure velocities in patients with body lateropulsion: three case report series of Wallenberg's syndrome. Physiother Theory Pract 2021;18:1-9.

41) Yamaguchi T, Kubota M, Naruse H, et al. Injuries and illnesses observed in athletes from beginner to elite levels at the 18th national sports festival for persons with disabilities in Japan. Prog Rehabil Med 2021;6:1-10.

42) Hayashi K, Noguchi-Shinohara M, Sato T, et al. Effects of functional variants of vitamin C transporter genes on Apolipoprotein E E4-associated

risk of cognitive decline: The Nakajima study. PLoS One 2021;16:e0259663.

43) Madokoro S, Inaoka PT, Tanaka S, et al. (2021) Preventive effect of weight-bearing in disuse muscle atrophy of diabetic rats. J Wellness Health Care 2021;45:33-40.

44) Ishida N, Tokumoto Y, Suga Y, et al. Factors associated with medication adherence in Japanese community-dwelling elderly individuals: The Nakajima Study. YakugakuZasshi 2021;141:751-759.

45) Shimizu I, Miaki H, Mizuno K, et al. Contributions of muscle elasticity and lateral slide of the transversus abdominis to lumbar stability. J Sport Rehabil 2021;30:582-586.

46) Asai H, Inaoka PT. The role of the pressure information from the heel on the perception of the backward-leaning standing position. Neurosci Lett 2021;18:750:135752.

*

日本語論文

- 1) 野路慶明, 横川正美, 清水 浩, 他 心不全患者の骨格筋機能および背景因子による SPPB スコアの推定 心臓リハビリテーション 2018;24:248-253
- 2) 上條明生, 松崎太郎, 山崎俊明, 他 荷重および関節固定の有無と再荷重がラット大腿骨軟骨荷重面に及ぼす影響とその組織学的変化 J Wellness Health Care 2018;42:51-55.
- 3) 渡邊晶規, 小島聖, 細正博, 他 理学療法効果の検証に向けたラット変形性膝関節症モデルの検討 名古屋学院大学論集 (医学・健康科学・スポーツ科学篇) 2018;6:1-9.
- 4) 有島英孝, 松尾英明, 久保田雅史 上肢痙縮治療の歩行に対する効果 Jap J Rehabil Med 2018;55:484-488.
- 5) 久保田雅史 理学療法士に知ってほしい臨床研究のコツ～臨床でのアイデア発案から研究デザインの選定～ みんなの理学療法 2018;30:20-26.
- 6) 久保田雅史, 松村真裕美, 松尾英明, 他 急性期脳卒中の座位保持不可症例に対する部分免荷座位練習の試み 第 39 回国立大学リハビリテーション学術大会誌 2018;39:46-49.
- 7) 久保田雅史, 松村真裕美, 松尾英明 視床下核出血後のヘミバリエムに対して経頭蓋直流電気刺激を試みた一例 理学療法学 2018;45:32-37.
- 8) 西川正志, 山崎俊明, 都志和美 ラットヒラメ筋廃用性萎縮に及ぼす長軸部位別再荷重効果 - 壊死線維発生頻度の検討 - 石川県理学療法学雑誌 2018;18:3-5.
- 9) 正井美幸, 北谷正浩, 山崎俊明 積雪・過疎地域の虚弱高齢者に対する冬季における介護予防事業効果の検討 理学療法学 2018;33:829-834.
- 10) 高島三洋, 上野 悟, 細 正博 ビルハルツ住血吸虫症の 1 例 泌尿器紀要 2019; 65:191.
- 11) 渡邊昌規, 小島 聖, 細 正博 大腿神経損傷はラット変形性関節症モデルにおける軟骨破壊に影響

- しない 名古屋学院大学論集 (医学・健康科学・スポーツ科学編) 2019;8:1-8.
- 12) 浅井 仁 姿勢制御における位置知覚と体性感覚情報 Monthly Book Medical Rehabilitation 2019;235:46-52.
- 13) 浅井 仁 高齢者および片麻痺患者の座位姿勢における骨盤の可動性 J Wellness Health Care 2019;42:1-7.
- 14) 能登谷晶子, 横川正美, 外山 稔 認知症スクリーニングの為の動作記憶テスト試案の作成 京都学園大学総合研究所報 2019;20: 22-28
- 15) 谷口弘剛, 都志和美, 山崎俊明 廃用性萎縮に対する漸増荷重がラットヒラメ筋に与える影響 - 長軸部位での検討 - 理学療法科学 2019;34:13-16.
- 16) 宮地 諒, 宮地利明, 山崎俊明 座位における下腿筋長軸方向部位別横断面積と足関節底背屈筋力の関係 理学療法科学 2019;34:411-415.
- 17) 久保田雅史 理学療法士のための臨床研究入門～臨床研究の倫理的配慮からデータ測定, 統計手法の選択～ みんなの理学療法 2019;31:27-33.
- 18) 久保田雅史, 小久保安朗 骨折に対する効果的なリハビリテーションの展開 - 骨折治療過程の基礎と術後リハビリテーションのポイント - 物理療法科学 2019;26:21-26.
- 19) 平馬佑有子, 久保田雅史, 安竹正樹, 他 視床出血後に病巣と同側にヘミバリエムが出現した症例に対する食事動作に注目した作業療法経験 作業療法ジャーナル 2019;53:699-702.
- 20) 今中英由子, 鯉江祐介, 久保田雅史, 他 近赤外分光法による血流評価が運動負荷選択の一助となった重症虚血肢の一例 理学療法福井 2019;23:39-42.
- 21) 松尾英明, 久保博子, 久保田雅史, 他 退院調整に関わった骨転移合併の子宮頸がんの一例 理学療法福井 2019;23:48-51.
- 22) 松尾英明, 久保田雅史, 松村真裕美, 他 中脳水道狭窄による非交通性水頭症患者の内視鏡的第三脳室開窓術前後のバランス能力, 歩行パターンの変化

第2章 各領域・講座別概要及び業績

- 第40回国立大学リハビリテーション療法士学会誌 2019;40:79-83.
- 23) 柳原清子, 松原孝祐, 間所祥子, 他 初年次導入教育における「多職種連携学習 (IPE)」の評価 PBL/ポスターツアーの実践から J Wellness Health Care 2019;43:75-84.
- 24) 久保田雅史 理学療法士のための臨床研究法入門 - 症例研究の方法と実際 みんなの理学療法 2020;32:35-41.
- 25) 間所祥子, 關谷暁子, 砂原伸行, 他 ポスターツアー, ワールドカフェによる高大接続プログラム「将来の医療と医療人について考える」定量テキスト分析による教育実践の効果検証 J Wellness Health Care 2020;44:81-90.
- 26) 木内彰, 竹内真弓, 鴨井典子, 他 粗大運動能力分類システムレベルVの脳性まひ児の幼児期における非対称変形と股関節可動域の2年間の変化 理学療法科学 2020;35:29-32.
- 27) 相馬夏月, 横川正美, 内山圭太, 他 要支援高齢者における活動強度に着目した身体活動量と歩行能力との関連 理学療法科学 2021;36:601-606
- 28) 東藤真理奈, 鈴木俊明, 浅井 仁 加算平均処理と平均値処理でのF波振幅値の変動 理学療法科学 2021;36:317-23.
- 29) 森田結衣, 宮地 諒, 山崎俊明 荷重の日内頻度がラットヒラメ筋の廃用性筋萎縮回復過程に及ぼす影響 理学療法科学 2021;36:463-466.
- 30) 西村卓朗, 浅井 仁, 中泉 大, 他 ファンクショナルリーチテストにおける開始立位位置の規定の有無が前方リーチ距離の分布範囲に与える影響 理学療法科学 2021; 36: 717-23.

著書

- 1) 烏野大, 川村博文 (編集), 久保田雅史 (分担執筆) 最新理学療法学講座物理療法学 医歯薬出版株式会社, 103-114, 2020 鈴木敏明, 中山恭秀編集: crosslink 理学療法学テキスト 神経障害学 I 脳血管障害, 頭部外傷, 脊髄損傷 メジカルビュー社, 2019; 193-199.
- 2) 手塚純一, 甲田宗嗣 (編集), 久保田雅史 (分担執筆) 理学療法 MOOK 22 急性期の脳卒中理学療法 三輪書店 2018; 114-126
- 3) 山崎俊明: 廃用症候学, 奈良勲, 他編 解剖学・生理学・運動学に基づく動作分析, pp114-135, 医歯薬出版, 2018.
- 4) 浅井 仁: 姿勢保持と制御 奈良勲, 他編, 解剖学・生理学・運動学に基づく動作分析, pp239-251, 医歯薬出版, 2018.
- 5) 浅井 仁: 理学療法管理学 (奈良 勲, 橋元 隆, 浅井 仁, 他 (編) 医歯薬出版, 2018
- 6) 浅井 仁: 平衡機能と神経科学 玉木 彰 (監修) 鈴木俊明, 大西秀明 (編) リハビリテーション神経科学 メジカルビュー, pp320-346, 2019.
- 7) 浅井 仁: 1章 PT・OT に診てほしい画像の知識とポイント 奈良 勲 (監修) 浅井 仁, 柴田克之 (編) PT・OT のための画像評価に基づく疾患別ケーススタディ 三輪書店, pp1-15, 2019.

- 8) Asai H: Functional Role of the Somatosensory Information to Perceive the Standing Position in the Anteroposterior Direction. Suzuki T (Ed). Somatosensory and Motor Research. INTECH, 2020.
- 9) 浅井 仁: 姿勢制御と移動 奈良 勲, 高橋哲也, 浅井 仁, 他 (編) 移動と歩行 医学書院, pp65-75, 2020.
- 10) 横川正美, 菅野圭子 (2021) 山田正仁 (編著), 認知症診療実践ハンドブック, 改訂2版, 認知症のリハビリテーション, 中外医学社, pp175-182

主催学会

第24回日本神経理学療法学会サテライトカンファレンス 2021年11月 浅井 仁

研究誌の発行

Total Rehabilitation Research (Editorial board: Yokogawa M)
理学療法学 (編集委員: 久保田雅史)
神経理学療法学 (編集委員: 久保田雅史)
運動器理学療法学 (編集委員: 久保田雅史)
石川県理学療法学雑誌 (編集委員長: 間所祥子, 編集委員: 久保田雅史, 松崎太郎)

学会発表 (院生筆頭)

	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018年	0 (0)	1 (0)	2 (0)	27 (8)	30 (8)
2019年	0 (0)	9 (1)	6 (0)	19 (4)	34 (5)
2020年	0 (0)	3 (0)	0 (0)	9 (0)	12 (0)
2021年	0 (0)	1 (0)	5 (0)	13 (2)	19 (2)

共同研究

	2018年	2019年	2020年	2021年
国内数	1	2	2	2
国外数	0	0	0	1

- 共立女子大学 権藤桂子教授 言語的マイノリティー児童の言語発達評価と解析 (2017-2020年) (稲岡)
- 金沢美術工芸大学 安島 諭教授, 根来貴成教授 歩行器「Snuggle○R Walker」の共同開発 (2019-2021年) (浅井)
- 石川産業保健総合支援センター 小山善子所長 エイジフレンドリーガイドラインの認知度・活用状況, および高齢従業者の身体機能度, 精神健康度等の調査 (2021年) (浅井)
- University of Sao Paulo Prof. Gonçalves Júnior J Clinical findings in inflammatory myopathies overlapping with systemic sclerosis: A Brazilian-Japanese bicentric retrospective cohort study and systematic review (2021年) (稲岡)

科学研究費

- 1) 2016-2020年 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 三秋泰一 (代表) 「超音波画像を利用した新規無侵

- 襲性筋力推定法開発の試み」
- 2) 2016-2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 久保田雅史 (代表)「脳 - 末梢神経 Dual stimulation の脳脊髄イメージングと動作解析研究」
 - 3) 2017-2020 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 田中正二 (分担)「ラット廃用性関節拘縮・筋萎縮モデルにおける疼痛関連物質発現に関する研究」
 - 4) 2016-2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 横川正美 (代表)「認知症の方の快適な身体活動と介護者の負担軽減につながる動作誘導・介助法を提案する」
 - 5) 2017- 2021 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 稲岡プレイアデス千春 (分担)「言語的マイノリティー児童の母語を基盤とした幼児期からの評価と特別支援の試み」
 - 6) 2018-2019 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山崎俊明 (代表)「長軸部位を考慮した廃用性萎縮予防介入の効果検証」
 - 7) 2018-2020 年度 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 田中正二 (分担)「嗜好食品による抗老化作用と認知機能促進の分子基盤及び機能的形態学的機序の解明」
 - 8) 2018-2022 年 科学研究費補助金 若手研究 間所祥子 (代表)「糖尿病ラットの廃用性筋萎縮回復過程における運動効果」
 - 9) 2018-2022 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 稲岡プレイアデス千春 (代表)「立位能力と下腿筋量に焦点を当てたフレイルの客観的評価と理学療法介入時期の検討」
 - 10) 2019-2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 細正博 (代表)「関節拘縮と創傷治癒, 老化, 慢性炎症の関連性に着目した新たな疾患概念の検討」
 - 11) 2019-2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 松崎太郎 (代表)「糖尿病および加齢による線維化が関節構成体に及ぼす影響」
 - 12) 2020-2021 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 山崎俊明 (代表)「座位時間を活用した下腿筋萎縮抑制の長軸部位別効果検証」
 - 13) 2020-2023 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 久保田雅史 (代表)「仮想現実と経頭蓋直流電気刺激を用いた新たなリハビリテーションの開発」
 - 14) 2021-2023 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 浅井 仁 (代表)「片麻痺プッシャー現象の客観的評価法と感覚参照系を踏まえた治療法の開発」
 - 15) 2021-2023 年 科学研究費 基盤研究 (C) 三秋泰一 (代表)「安静時の膝伸筋群の超音波画像を用いた広範囲年齢層の膝伸筋最大筋力の推定」
 - 16) 2021 年 -2024 年 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 間所祥子 (代表)「縦型オープン MRI による骨盤底筋群と股関節周囲筋の共同収縮機序の解明」

その他

特許など
該当なし

(文責：浅井 仁)

作業療法科学講座

Department of Occupational Therapy

教育

<大学院教育>

作業療法科学講座には、教育研究分野として機能・能力回復学がある。本講座では医療・保健・福祉分野における作業療法の知識と技術を展開・発展できる人材の育成を目的として教育している。作業療法分野の対象は、脳血管疾患、運動器疾患、神経筋疾患、代謝性疾患、精神疾患など挙げられる。教員の専門性は、脳の可塑性、活動制限の病態像、運動時の呼吸循環機能、筋収縮の解明、心身機能の評価・治療法の開発など多岐にわたる。

本講座の特徴として、ひとが主体的な生活を実現するためのプログラム立案の戦略と戦術、技術の開発と改良、効果の検証について研究している。脳血管疾患や頭部外傷後などにみられる高次脳機能障害の障害構造を解明し、人間としての生活の質を向上するために作業遂行上の障害構造を解明し、その評価法と効率的な運動学習法などの介入プログラムを開発する。さらに、障がい者や高齢者が自立した社会生活を得るために必要な能力や社会的な資源の開発、地域における人との繋がりや協働の重要性などを含めたQOLの介入法に関する研究を進めている。

一方、ひとの行動や思考を運動・神経生理学的視点から工学的手法を用いた計測技術を実践し、さらに生活に密着した福祉機器・用具の効果的な活用や応用についても教授している。これら教育研究の成果は国内外において発表している。

前期課程の授業科目は生理機能解析学特論、生理機能解析学演習、作業能力回復学特論、作業能力回復学演習、機能・能力回復学課題研究であり、後期課程では生理機能解析学特講、生理機能解析学特講演習、作業能力回復学特講、作業能力回復学特講演習、機能・能力回復学特別研究が開講されている。

指導教員による講義では対面講義に加えオンライン講義を導入しており、オンライン講義はオンデマンド型、双方向型（Zoom等）、ハイブリッド型で実施し、個別指導及びゼミ形式を含めて研究経過の報告や抄読会、学会発表等を実施している。これまでも大学院生の優れた業績は受賞するに至っている。

<学類教育>

人が社会において、個人が有する能力を高め、臨床場面で遺憾なく発揮できるような人材育成をめざし、人と作業と生活に関する相互の関係性を比較検討する方法などを教授している。さらに障がい者の活動における様々な活動の評価と、それに基づく治療計画の立案と介入技術を指導する。作業分析学では、人間の生活領域における動作の特色を考え、障害の特性と病態動作を解析し、生活に対する適応を可能にする方策と臨床技術の習得の進め方を教授している。身体障害作業療法学と精神障害作業療法学では、身体障害、精神障害に関する作業療法の主要な治療理論を紹介し、基礎的な障害特徴に応じた評価および治療方法を教授している。老年期作業療法学と発達障害作業療法学と地域作業療法学では、医療・保健・福祉の統合を目指した障がい児への施策への理解を深め、基本的な知識と技術を教授している。そして3年次から4年次の臨床実習を通して評価・治療技術の習得へと進めている。生活適応能力学実習では、身体・老年期・発達障害を有する疾患に対応した日常生活活動プログラムを立案し、自立支援のための福祉用具・機器の利用について実習している。義肢装具学では、上肢・手指機能の評価から機能代償のための上肢装具の有用性を教授している。社会関連活動学では障がい者の雇用に関する法規、身体・知的障害者が就労するための評価、職業前訓練について教授している。精神障害学では精神疾患の症状の評価から介入プログラムの実践と応用について教授している。

全教員が4年次の総合臨床実習、臨床セミナー、卒業研究を担当している。卒業研究による学類教育からの論文執筆は、学生にとって貴重な経験となっている。また、国家試験対策として、4年次から全国一斉模

試を含めた数回の模擬試験を行い、個別指導を含めて個々の成績をフィードバックすることで受験勉強に活用している。また2022年度から3年次編入学による「理学・作業療法ダブルプロフェSSIONALプログラム」を予定しており、理学療法と作業療法の各専門性を活かした地域・予防リハビリテーションの新しい研究領域の拡大を期待している。

研究

分子レベル及び脳内メカニズムの解明を含めた脳機能レベルの基礎研究から、臨床研究として日常生活動作の機能評価法・評価機器等の開発、上肢・手の機能評価・治療、高次脳機能の評価・治療、嚥下機能の評価・予防、リハビリテーション領域のデジタルトランスフォーメーション、精神疾患における認知・運動等に関する研究を実施している。

- ・膠原病患者の運動中の心機能応答についての縦断的研究（染矢）
- ・統合失調症の視床網様核機能異常仮説に関する研究（少作）
- ・視床網様体の役割の解明に関する研究（少作）
- ・脳内カンナビノイド系の役割の解明に関する研究（少作，米田）
- ・胸部・腰部・骨盤の3次元変位装置を用いた介助動作解析による研究（柴田）
- ・姿勢保持器具・クッション材に関する感応評価に関する研究（柴田，太田）
- ・手の運動調節能と上肢パフォーマンス能力及び筋活動の関連性に関する研究（西村）
- ・手関節・母指のバイオメカニクスに関する研究（西村）
- ・音の方向感認知能力の評価方法構築に関する臨床的研究（砂原）
- ・大脳基底および小脳に依存する学習に関わる脳神経基盤に関する研究（米田）
- ・リハビリテーション技術におけるデジタルトランスフォーメーションに関する研究（米田）
- ・ウィルス性がんにおける免疫反応に関する研究（Espinoza）
- ・免疫調節及び抗がん作用のメカニズムに関する研究（Espinoza）
- ・統合失調症者の予測に基づく認知・運動機能の評価方法の構築に関する研究（菊池）
- ・感情識別機能の術後回復に伴う神経ネットワーク再編成メカニズムに関する研究（中嶋）
- ・言語機能回復に伴う脳内ネットワーク再組織化の構造的メカニズムに関する研究（中嶋）
- ・近赤外分光法による中高年者の活動遂行時の脳活動に関する研究（武田）
- ・超音波エラストグラフィによる嚥下機能の予防・改善に関する基礎研究（太田）

研究内容のキーワード：脳内メカニズム，体幹・上肢・手機能，高次脳機能，免疫調節，リハビリテーション・デジタルトランスフォーメーション

*

教員リスト

教授：柴田 克之，西村 誠次
少作 隆子（2022年3月退職）
染矢富士子（2022年3月退職）
准教授：砂原 伸行，米田 貢，Espinoza Luis
助教：菊池 ゆひ，中嶋 理帆，武田 千絵
太田 哲生

大学院学生数

	博士後期課程	博士前期課程
2018年	8	9
2019年	9	9
2020年	7	12
2021年	5	11

学術論文（院生筆頭）

	外国語	日本語	総数
2018年	15 (1)	9 (2)	24 (3)
2019年	19 (4)	9 (1)	28 (5)
2020年	18 (4)	10 (2)	28 (6)
2021年	12 (2)	9 (2)	21 (4)

外国語による学術論文

1) Espinoza JL, Suzue A, Matsumura I. New insights on the pathogenesis of Takayasu Arteritis. Revisiting the microbial theory. Pathogens. 2018;7(3):73.

2) Espinoza JL, Wadasaki Y, Takami A. Infection complications in hematopoietic stem cell transplant recipients: Do genetics really matter? Front Microbiol 2018; 9: 2317.

- 3) Espinoza JL. Machine learning for tackling infection complications in immunosuppressed patients with cancer. *J Int Med* 2018;Mar 20;doi: 10.1111/joim.12746.
- 4) Espinoza JL, Elbadry MI (+12 authors) et al. Hematopoiesis by iPS cell-derived hematopoietic stem cells of aplastic anemia that escape cytotoxic T cell attack. *Blood Adv* 2018;Feb 27;2(4):390-400.
- 5) Espinoza JL, Minami M. Sensing bacterial-induced DNA damaging effects via NKG2D immune receptor: From Dysbiosis to Autoimmunity and carcinogenesis. *Front Immunol* 2018;Jan 25;9:52.
- 6) Espinoza JL, Matsumoto A, Tanaka H, et al. Gastric Microbiota: An emerging player in helicobacter pylori-induced gastric malignancies. *Cancer Lett* 2018;Feb 1;414:147-52.
- 7) Fujita T, Notoya M, Sunahara N, et al. Risk Factors for Impaired Instrumental Activities of Daily Living in Alzheimer's Disease, *Asian Journal of Occupational Therapy* 2018 ; 9-16.
- 8) Horie S, Shibata K. Quantitative evaluation of handwriting: factors that affect pen operating skills. *J Phys Ther Sci* 2018;30:971-5.
- 9) Miyatake H, Inoue K, Serizawa K, Morita Y, Espinoza JL, et al. Synchronous Occurrence of Mycosis Fungoides, Diffuse Large B Cell Lymphoma and Acute Myeloid Leukemia. *Intern Med* 2018;May 15;57(10):1445-53.
- 10) Mugii N, Someya F. Cardiopulmonary factors affecting 6-minute walk distance in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatol Int* 2018;38(8):1443-8.
- 11) Nakatani K, Takahashi S, Sunahara N, et al. Head position of patients with right hemisphere damage during a visual search task in a large field. *World J Neurosci* 2018 ;190-202.
- 12) Nakajima R, Yordanova YN, Duffau H, et al. Neuropsychological evidence for the crucial role of the right arcuate fasciculus in the face-based mentalizing network: a disconnection analysis. *Neuropsychologia* 2018;115:179-87.
- 13) Nakajima R, Kinoshita M, Nakada M, et al. Neural networks mediating high-level mentalizing in patients with right cerebral hemispheric gliomas. *Front Behav Neurosci* 2018;12:33.
- 14) Rai S, Tanaka H, Fujimoto K, Kumode T, Inoue H, Taniguchi Y, Morita Y, Espinoza JL et al. Classic Hodgkin Lymphoproliferative Diseases Clonally Unrelated to B-Chronic Lymphocytic Leukemia Successfully Treated with Bendamustine Plus Rituximab. *Cancers* 2018;10(9):304.
- 15) Yoshida S, Someya F, Yahata T. Cardiac output response to exercise in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Clin Oncol* 2018;23(6):1173-7.
- 16) Elbadry MI, Mizumaki H, Hosokawa K, Espinoza JL, et al. Escape Hematopoiesis by HLA-B5401-lacking hematopoietic stem cells in men with acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2019;104(10):447-50.
- 17) Espinoza JL, Kurokawa Y, Takami A. Rationale for assessing the therapeutic potential of Resveratrol in Hematological Malignancies. *Blood Rev* 2019;Jan;33:43-52.
- 18) Espinoza JL. Malaria in The Americas: An underestimated threat. *Pathogens* 2019;8(1):11.
- 19) Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry MI, Saito C, Espinoza JL, et al. Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. *Leukemia*. 2019;Nov;33(11):2732-66.
- 20) Inaoka PT, Shono M, Kamada M, Espinoza JL. Host-microbe interactions in the pathogenesis and clinical course of sarcoidosis. *J Biomed Sci* 2019;Jun 11;26(1):45.
- 21) Mugii N, Matsushita T, Oohata S, Okita H, Yahata T, Someya F, et al. Long-term follow-up of finger passive range of motion in Japanese systemic sclerosis patients treated with self-administered stretching. *Mod Rheumatol* 2019;29(3):484-90.
- 22) Mugii N, Someya F, Noto S, et al. Availability of EuroQol-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L) as health-related QOL assessment for Japanese systemic sclerosis patients. *Mod Rheumatol* 2019;22:1-6.
- 23) Nakagami Y, Suzuki S, Espinoza JL, et al. Immunomodulatory and metabolic changes after Gnetin-C supplementation in Humans. *Nutrients*. 2019;11(6):1403.
- 24) Nakajima R, Kinoshita M, Nakada M, et al. Glioma surgery under awake condition can lead good functional outcome, except for deep sensation and visuospatial cognition. *Neuro-oncolpract* 2019;6(5): 354-63.
- 25) Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, et al. Awake surgery for glioblastoma can preserve independence level, but is dependent on age and the preoperative condition. *J Neuro-oncol* 2019;144:155-163.
- 26) Nakayama S, Taniguchi T, Tanaka H, Espinoza JL, et al. Interleukin-17-producing angioimmunoblastic T-cell lymphoma with Evans Syndrome. *Br J Haematol* 2019;Jan;184(2):122.
- 27) Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, et al. Recipient ADAMTS13 SNP predicts relapse after unrelated Bone Marrow Transplantation for hematologic Malignancy. *Int J. Mol Sci* 2019;20(1):214.
- 28) Otaki M, Shibata K. The effect of different visual stimuli on reaction times: a performance comparison of young and middle-aged people. *J Phys Ther Sci* 2019; 31(3):250-4.
- 29) Rai S, Espinoza JL, Morita Y, et al. Severe eosinophilia in Myelodysplastic Syndrome with a defined and rare cytogenetic abnormality. *Front Immunol* 2019;Jan 9;9:3031.

- 30) Sugimoto N, Ishibashi H, Ueda Y, et al. Corticosterone inhibits the expression of cannabinoid receptor-1 and cannabinoid receptor agonist-induced decrease in cell viability in glioblastoma cells. *Oncol Lett* 2019;18:1557-63.
- 31) Tanaka H, Espinoza JL, et al. Excessive Reactive Iron Impairs Hematopoiesis by Affecting Both Immature Hematopoietic Cells and Stromal Cells. *Cells* 2019;8(3):226.
- 32) Tanigami H, Yoneda M, Tabata Y, et al. Endocannabinoid signaling from 2-arachidonoylglycerol to CB1 cannabinoid receptor facilitates reward-based learning of motor sequence. *Neuroscience* 2019; 421:1-16.
- 33) Taniguchi T, Nakayama S, Morita Y, Rai S, Espinoza JL, et al. Matsumura. Antidiuretic hormone and interleukin-6-producing angioimmunoblastic T-cell lymphoma associated with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Br J haematol* 2019;Jan;184(2):121.
- 34) Wakabayashi R, Nakahama Y, Nguyen V, Espinoza JL. The Host-Microbe Interplay in Human Papillomavirus-Induced Carcinogenesis. *Microorganisms*. 2019;Jul 13;7(7):199.
- 35) Azuma N, Someya F. Injury prevention effects of stretching exercise intervention by physical therapists in male high school soccer players. *Scand J Med Sci Sports* 2020;30(11):2178-92.
- 36) Dávila-Collado R, Jarquín-Durán O, Dong LT, Espinoza JL. Epstein-Barr Virus and Helicobacter Pylori Co-Infection in Non-Malignant Gastrointestinal Disorders. *Pathogens* 2020;Feb 6;9(2):104.
- 37) Dong LT, Espinoza HV, Espinoza JL. Emerging superbugs: The threat of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae. *AIMS Microbiol* 2020;Jul 1;6(3):176-82.
- 38) Espinoza JL, Dong LT. Artificial Intelligence Tools for Refining Lung Cancer Screening. *J Clin Med* 2020;9(12):3860.
- 39) Horio T, Morishita E, Mizuno S, Uchino K, Hanamura I, Espinoza JL, et al. Donor Heme Oxygenase-1 Promoter Gene Polymorphism Predicts Survival after Unrelated Bone Marrow Transplantation for High-Risk Patients. *Cancers*. 2020;12(2):424.
- 40) Inoue H, Rai S, Tanaka H, Espinoza JL, et al. Epstein-Barr Virus-Induced Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder of the Central Nervous System Successfully Treated with Chemo-Immunotherapy. *Viruses*. 2020;12(4):416.
- 41) Inoue H, Rai S, Tanaka H, Espinoza JL, et al. Tumour-immune Microenvironment in Duodenal-Type Follicular Lymphoma. *Br J Haematol* 2020;Oct;191(2):243-252.
- 42) Kumode T, Rai S, Tanaka H, Espinoza JL, et al. Targeted therapy for medullary and extramedullary relapse of FLT3-ITD acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res Rep* 2020;Aug 7;14:100219.
- 43) Mugii N, Someya F. Ability of the COPD Assessment Test to evaluate lung-specific quality of life in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Respir J* 2020;14(6):527-32.
- 44) Nakada M, Nakajima R, Okita H, et al. Awake surgery for right frontal lobe glioma can preserve visuospatial cognition and spatial working memory. *J Neurooncol* 2020;151: 221-30.
- 45) Nakahara M, Misaki K, Tsutsui T, Nakajima R, et al. Effect of unilateral carotid artery stenting on cognitive function in patients with severe bilateral stenosis: a case report. *World Neurosurg* 2020;135: 188-91.
- 46) Nakajima R, Kinoshita M, Shinohara H, et al. The superior longitudinal fascicle: reconsidering the fronto-parietal neural network based on anatomy and function. *Brain Imaging Behav* 2020;14:2817-30.
- 47) Nakajima R, Kinoshita M, Nakada M. Motor functional reorganization is triggered by tumor infiltration into the primary motor area and repeated surgery. *Front Hum Neurosci* 2020;14:327.
- 48) Nakajima R, Kinoshita M, Yahata T, et al. Recovery time from supplementary motor area syndrome: relationship to postoperative day 7 paralysis and damage of the cingulum. *J Neurosurg* 2020;132:865-74.
- 49) Rai S, Tanaka H, Suzuki M, Espinoza JL, et al. Chlorpromazine eliminates acute myeloid leukemia cells by perturbing subcellular localization of FLT3-ITD and KIT-D816V. *Nature Communications* 2020;11(1):4147.
- 50) Shinohara H, Liu X, Nakajima R, et al. Pyramid-shape crossings and inter-crossing fibers are key elements for construction of the neural network in the superficial white matter of the human cerebrum. *Cereb Cortex* 2020;30(10):5218-28.
- 51) Takeda C, Notoya M, Sunahara N. The Effects of Task Order Administration on Test Scores from the Trail Making Test: Near-Infrared Spectroscopy Investigations. *World J Neurosci* 2020;10:68-78.
- 52) Taniguchi Y, Takahashi N, Miura M, Hirase C, Sueda S, Espinoza JL, et al. The Impact of Hemodialysis and Liver Cirrhosis on the Plasma Concentrations of Tyrosine Kinase Inhibitors in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia. *Intern Med* 2020;Nov 1;59(21):2745-9.
- 53) Dávila-Collado R, Jarquín-Durán O, Solís-Vallejo A, Nguyen MA, Espinoza JL. Elevated Monocyte to Lymphocyte Ratio and Increased Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease Hospitalized for COVID-19. *J Pers Med*. 2021;11(3):224.
- 54) Espinoza H, Kim T, Ha, Pham TT, Espinoza JL. Genetic Predisposition to Persistent Human

Papillomavirus-Infection and Virus-Induced Cancers. *Microorganisms* 2021; 9 (10):2092.

55) Espinoza JL, Kamio K, lam VQ, et al. The Impact of NLRP3 Activation on Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Int J Mol Sci* 2021;Oct 31;22(21):11845.

56) Nakayama S, Morita Y, Espinoza JL, et al. Multiple cytokine-producing B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classic Hodgkin lymphoma with autoimmune hemolytic anemia. *Leuk Lymphoma* 2021 Feb;62(2):507-9.

57) Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, et al. Preserving right pre-motor and posterior prefrontal cortices contribute to maintain overall basic emotion. *Front Hum Neurosci* 2021;15:612890.

58) Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, et al. Disconnection of posterior part of the frontal aslant tract causes acute phase motor functional deficit. *Brain and Cognition* 2021;151:105752.

59) Onozawa S, Someya F, Nuriya E. Factors associated with decreased lung compliance in subjects with permanent ventilation dependence: a follow-up study. *J Wellness Health Care* 2021;45(2):1-9.

60) Rai S, Inoue H, Hanamoto H, Matsuda M,

Maeda Y, Wada Y, Haeno T, Watatani Y, Kumode T, Hirase C, Espinoza JL, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor for untreated advanced follicular lymphoma treated with rituximab plus bendamustine: results of the prospective phase 2 CONVERT trial. *Int J Hematol* 2021;Aug;114(2):205-16.

61) Rai S, Tanaka H, Espinoza JL, et al. Potent efficacy of chlorpromazine in acute myeloid leukemia harboring KIT-D816V mutation. *Leuk Res Rep* 2021;Jun 12;15:100256.

62) Uchino K, Quang LV, Mizuno S, Horio T, Yamamoto H, Hanamura I, Kodera Y, Espinoza JL, et al. Donor UNC-93 Homolog B1 genetic polymorphism predicts survival outcomes after unrelated bone marrow transplantation. *Genes Immun* 2021;May;22(1):35-43.

63) Viet NH, Trung NQ, Dong LT, Trung LQ, Espinoza JL. Genetic variants in NKG2D axis and susceptibility to Epstein-Barr virus-induced nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;Mar;147(3):713-723.

64) Yokubo YK, Ota T, Shibata K. Relationship between chopstick manipulation and cross-sectional shape in the developmental stages from infancy to early school age. *Appl Ergon* 2021;Nov;97:103507.

日本語による学術論文

- 1) 伊関浩克, 入江啓輔, 西村誠次, 他: 手関節完全切断再接着術後の長期ハンドセラピー経験 - 拘縮改善のためのスプリント療法とつまみ動作獲得に向けたハンドセラピー - 石川県作業療法学術雑誌 27: 34-39, 2018.
- 2) 木村優一, 新見昌央, 山本千尋, 柴田克之, 他: 健康成人における臥位姿勢の違いが随意咳嗽力に与える影響 *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 56(2): 2018. DOI 17026.
- 3) 越仲共子, 武田千絵, 白山武志, 他: 退院後訪問を経験して～生活期施設・家族との連携により退院後に大幅な能力向上を認めた一例～ 石川県作業療法学術雑誌 27: 6-10, 2018.
- 4) 小林亜里沙, 堀江翔, 西村誠次, 他: 関節リウマチによる手指 MP 関節変形に対する Swanson 人工指関節置換術後のハンドセラピー経験 石川県作業療法学術雑誌 27: 29-33, 2018.
- 5) 塩田繁人, 杉本優輝, 村井千賀, 北村立, 柴田克之: 精神科救急病棟入院患者に対する IADL に焦点を当てた作業療法の効果 作業療法 37(3): 339-344, 2018.
- 6) 西村誠次, 柴田克之, 多田薫, 他: 母指の運動調節能と手指の巧緻性検査との関連性 日手会誌 35(4): 851-855, 2018.
- 7) 東伸英, 菅野智也, 相良絵利華, 清水巖郎, 染矢富士子: 傷害予防に関する教員免許状更新講習の被評価結果の検討: テキストマイニングと Customer

*

Satisfaction Analysis の応用 理学療法学 33(6): 975-980, 2018.

- 8) 堀江翔, 小林亜里沙, 西村誠次, 他: 複合性局所疼痛症候群様症状の治療後, 手指の疼痛, 拘縮が遷延した橈骨遠位端骨折・肘関節脱臼例の一年経過 石川県作業療法学術雑誌 27: 44-49, 2018.
- 9) 山田ともみ, 角口孝文, 西村誠次: 手背開放損傷に伴う Zone VI 伸筋腱断裂の一症例 -MP 関節伸展位固定の試みと長期間の夜間固定 - 石川県作業療法学術雑誌 27: 40-43, 2018.
- 10) 上野玲子, 柴田克之: 訪問作業療法の介入後に狭小な生活空間が広がるまでの変遷 本人と母の言動からの分析 作業療法 38(6): 714-720, 2019.
- 11) 木下雅史, 中嶋理帆, 中田光俊: グリオーマ覚醒下手術で見えてくる高次脳機能 脳神経外科速報 29: 773-779, 2019.
- 12) 染矢富士子, 麦井直樹, 沖田浩一: 急性期リハビリテーションの実際 4. 多発性筋炎・皮膚筋炎 臨床リハ 28(6): 563-568, 2019.
- 13) 中嶋理帆, 中田光俊: 右前頭葉の高次脳機能ネットワーク *J Wellness Health Care* 43: 1-9, 2019.
- 14) 中田光俊, 木下雅史, 中嶋理帆, 他: 右前頭葉病変に対する高次脳機能温存型覚醒下手術 脳神経外科ジャーナル 47: 179-197, 2019.
- 15) 中田光俊, 中嶋理帆, 玉井翔, 他: 脳機能温存に留意したグリオーマ治療 脳神経外科ジャーナル 28: 686-698, 2019.
- 16) 西村誠次, 柴田克之, 多田薫, 他: 示指屈曲の運動調節能とオコナー手指巧緻性検査との関連性 日

手会誌 36(2): 198-201, 2019.

17) 合歓垣洗一, 柴田克之, 上田佳史: コミュニティバスを活用した買い物支援により外出意欲が向上した事例～作業療法士による介護予防・日常生活支援総合事業訪問型サービス 石川県作業療法学会雑誌 28(1):37-42, 2019.

18) 堀千恵, 小浦綾乃, 太田哲生: 高次脳機能障害者の運転再開許可群と保留・不可群における神経心理学的検査及びドライビングシミュレータ検査結果の比較 石川県作業療法学会雑誌 25: 31-35, 2019.

19) 伊関浩克, 入江啓輔, 岡本聡美, 西村誠次, 他: 手の寒冷療法が痛み刺激時の脳活動へ与える影響 日本ハンドセラピー学会誌 12: 228-232, 2020.

20) 一ノ瀬惇也, 木下雅史, 中嶋理帆, 他: 視路トラクトグラフィと覚醒下手術により視野異常を回避する神経腫瘍摘出術の試み CI 研究, 42: 163-169, 2020.

21) 小ノ澤真一, 染矢富士, 塗谷栄治: 長期人工呼吸器管理患者における肺コンプライアンスの関連因子について 理学療法学 47(5): 411-419, 2020.

22) 染矢富士子: 皮膚筋炎・多発性筋炎のリハビリテーション医学・医療 Jpn J Rehabil Med 57(8):710-714, 2020.

23) 武田千絵, 能登谷晶子, 砂原伸行, 他: 若年者と高齢者による後出しじゃんけん, 後出しボディーじゃんけんパフォーマンスの違いについて～年代, じゃんけん方法の違いからの検討～ 日本認知症予防学会誌 9: 11-17, 2020.

24) 中嶋理帆, 中田光俊: 高次脳機能に関する実践的知識 - 視空間認知障害のみかた - 脳神経外科速報 30(1): 98-105, 2020.

25) 西村誠次: 11 上肢機能検査 上杉雅之, 西守隆編: PT・OT 入門 イラストでわかる評価学 211-228, 医歯薬出版, 2020.

26) 問所祥子, 關谷暁子, 砂原伸行, 他: ポスターツアー, ワールドカフェによる高大接続プログラム「将来の医療と医療人について考える」定量テキスト分析による教育実践の効果検証 J Wellness Health Care 44(1): 81-90, 2020.

27) 柳原清子, 問所祥子, 關谷暁子, 砂原伸行, 他: 初年次導入教育における「多職種連携学習 (IPE)」の評価: PBL/ ポスターツアーの実践から J Wellness Health Care 43(2): 75-84, 2020.

28) 餘久保優子, 稲葉聡, 松本博一, 池越勇佑, 太田哲生, 柴田克之: 3D 技術を活用したおんぶ動作に基づいた移乗機器の開発 人間生活工学 21(2) 38-45, 2020.

29) 沖田浩一, 麦井直樹, 八幡徹太郎, 福永信也, 染矢富士子: 経口摂取再開に長期経過を要した皮膚筋炎の重度嚥下障害遷延化例 日本摂食嚥下リハビリテーション学会雑誌 25(3): 238-244, 2021.

30) 後藤ひかり, 合歓垣紗耶香, 合歓垣洗一, 柴田克之: 疼痛の強い圧迫骨折患者に対して排泄動作の再獲得と自宅復帰を目指した事例 地域包括ケア病棟での作業療法の役割 石川県作業療法学会雑誌 30(1):51-55, 2021.

31) 清水康史, 渡邊奈津希, 米田貢, 西村誠次, 他:

Real-time tissue elastography を用いた異なる水平内転角度における棘下筋・小円筋の筋硬度評価 形態・機能 19: 41-49, 2021.

32) 染矢富士子: ADL, QOL の概念と評価法 上好昭孝, 土肥信之 編: リハビリテーション概論 改訂第 4 版, 129-138, 永井書店, 2021.

33) 染矢富士子: 慢性疾患としての全身性強皮症における QOL 評価から見えること J Wellness Health Care 45(1): 1-6, 2021.

34) 竹中朋也, 合歓垣洗一, 合歓垣紗耶香, 柴田克之: 独居での自宅復帰を目指した終末期脳腫瘍患者の作業療法アプローチ - 本人が希望するポータブルトイレでの排泄自立を目指して 石川県作業療法学会雑誌 30(1):46-50, 2021.

35) 蔦村駿希, 合歓垣洗一, 合歓垣紗耶香, 柴田克之: 意欲が消失した末期がん患者への外出を目指した多職種アプローチ 石川県作業療法学会雑誌 30(1):59-63, 2021.

36) 中野行賢, 山田ともみ, 橋本典之, 長田龍介, 西村誠次: 示指 Zone1 深指屈筋腱損傷に対するハンドセラピー経験 - 装具療法の工夫とエコー評価の利用により良好な治療成績を得た一症例 - 日本ハンドセラピー学会誌 13: 90-96, 2021.

37) 西村誠次, 柴田克之, 多田薫, 他: 手指屈曲の運動調節能とオコナー巧緻テスト及びパーデューペグボードテストとの関連性 日手会誌 38(3): 394-398, 2021.

主催学会

- 第 32 回日本ハンドセラピー学会 学会長 (新潟) 2020 年 4 月 西村誠次
- 第 55 回日本作業療法学会 学会長 (仙台) 2021 年 9 月 柴田克之

研究誌の発行

- Espinoza JL: Journal Frontiers in Oncology (Impact factor 2020, 6.244), Associate editor
- Espinoza JL: Pathogens (Impact factor 2020, 3.492), Editorial Board member
- Espinoza JL: Microorganisms (Impact factor 2020, 4.128), Editorial Board member
- Espinoza JL: The Journal of Personalized Medicine (Impact factor 2020, 4.945), Editorial Board member

学会発表

	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2018 年	0 (0)	11 (1)	1 (0)	33 (7)	45 (8)
2019 年	0 (0)	10 (1)	1 (0)	34 (3)	45 (4)
2020 年	0 (0)	5 (1)	1 (0)	18 (3)	24 (4)
2021 年	1 (1)	1 (1)	4 (0)	22 (1)	28 (3)

共同研究

- 東京大学 狩野方伸教授, 新潟大学 崎村建司教授, 徳島文理大学 岸本泰司教授「脳内カンナビノイド系の役割の解明」(少作, 米田)
- 東京工業大学 小池康晴教授「運動学習の評価」(少作, 米田)
- 金沢大学 三枝理博教授「視床網様体の役割の解明」(少作)
- 金沢大学 立矢宏教授, 多田薫助教, 川嶋広貴助教, 附属病院 堀江翔「母指CM関節のオメカニクスに関する研究」(西村)
- 聖マリアンナ医科大病院 大森みかよ, 慶応義塾大病院 阿部薫, 信州大附属病院 井戸芳和, 京都大学 入江啓輔助教, 附属病院 西悦子「新しい上肢・手指機能検査法の開発に関する研究」(西村)
- Hiroshima University Hospital Professor Keiko Ogawa “Mechanistic insights of the immunomodulatory and anticancer properties of Japanese Kampo Medicine formulations.” (Espinoza)
- Aichi Medical University Professor Akiyoshi Takami “Immunomodulatory properties of Ascophyllan in Humans and methods for the ex-vivo expansion of human MAIT cells.” (Espinoza)
- Kindai University Associate Professor Hirokazu Tanaka “Immunomodulatory properties of Gnetin-C in patients with Myelofibrosis.” (Espinoza)
- Hanoi Medical University “Determinants of the host Immune response against Virus-Induced Cancers (Human Papilloma Virus and Epstein Barr Virus)”. (Espinoza)
- Hai Phong University “Eosinophilia and other blood cell alterations in newly-diagnosed Cancers.” (Espinoza)
- Hai Phong University “Hemoperfusion in Severe COVID-19. Baptist Hospital of Nicaragua.” (Espinoza)
- 金沢大学 中田光俊教授, 木下雅史講師「脳腫瘍患者における高次脳機能ネットワークの研究」(中嶋)
- 金沢大学 篠原治道特任教授, 中田光俊教授, 中嶋憲一特任教授「脳の表層ネットワークに関する研究」(中嶋)
- 順天堂大学 青木茂樹教授, 鎌形康司准教授, 金沢大学 中田光俊教授「脳の表層ネットワークの解析」(中嶋)
- 千葉大学 岩立康男教授, 廣野誠一郎助教, 金沢大学 中田光俊教授「覚醒下手術のタスク開発に関する研究」(中嶋)
- 株式会社 ACCESS「高齢者の健康に関する研究」(米田)
- 株式会社ヴァーゴウェブ, 株式会社ユーピーアール株式会社「サポートジャケットの開発」(米田)
- 2016-2020年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 砂原伸行(代表)「音の方向感認知能力の評価方法構築に関する基礎的研究」
- 2017-2019年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 菊池ゆひ(分担)「統合失調症者の急性期におけるオープンダイアログを用いた介入について」
- 2017-2020年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 染矢富士子(代表)「膠原病患者の運動中の心機能応答についての縦断的研究」
- 2017-2020年 科学研究費補助金 基盤研究(B) 少作隆子(分担)「嗜好食品による抗老化と認知機能促進の分子基盤及び機能的形態学的機序の解明」
- 2018-2019年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 中嶋理帆(分担)「高次脳機能局在に基づく右前頭葉腫瘍に対する摘出限界策定の試み」
- 2018-2020年 科学研究費補助金 基盤研究(B) 中嶋理帆(代表)「感情識別機能の術後回復に伴う神経ネットワーク再編成メカニズムの解明」
- 2019-2020年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 中嶋理帆(代表)「右前頭葉機能の賦活・抑制に関わる新規神経機能ネットワークの解明」
- 2019-2021年 科学研究費基金 若手研究 武田千絵(代表)「ポータブルNIRSによる中高年者の後出しボディーじゃんけん遂行時の脳活動の検討」
- 2019-2021年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 少作隆子(代表)「統合失調症の視床網様核機能異常仮説の検討」
- 2019-2021年 科学研究費 基盤研究(C) 西村誠次(代表)「手の運動調節能と上肢パフォーマンス能力及び筋活動の関連性に関する研究」
- 2019-2022年 科学研究費 基盤研究費(C) 柴田克之(代表)「胸部・腰部・骨盤の3次元変位装置を用いた介助動作解析」
- 2019-2022年 科学研究費補助金 若手 菊池ゆひ(代表)「統合失調症者の予測に基づく認知・運動機能の評価方法の構築に関する基礎的研究」
- 2019-2022年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 米田貢(代表)「行動柔軟性における大脳基底核と小脳の連関に関するリハビリテーション技術の基礎研究」
- 2020年～2022年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 中嶋理帆(分担)「覚醒下脳手術による意欲関連ネットワークの解明」
- 2020-2026年 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金 中嶋理帆(分担)「人種間の他者理解脳内ネットワーク解析と覚醒下手術への応用」
- 2021-2022年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 中嶋理帆(分担)「脳腫瘍進展に伴う脳機能シフトの法則と限界の解明」
- 2021-2022年 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 中嶋理帆(代表)「回復期待度による新規リハビリテーション指針確立に向けた白質神経線維の可塑性の解明」
- 2021-2023年 科学研究費補助金 基盤研究(B) 中嶋理帆(代表)「言語機能回復に伴う脳内ネットワーク再組織化の構造的メカニズムの解明」
- 2021-2024年 科学研究費補助金 基盤研究(C)

科学研究費

- 2016-2018年 科学研究費補助金 基盤研究(C) 米田貢(代表)「リハビリテーション技術確立のための運動学習における行動柔軟性に関する基礎研究」

砂原伸行（代表）「音の方向感認知能力の評価方法構築に関する臨床的研究」

- 2021-2024 年 科学研究費補助金 若手研究 太田哲生（代表）「超音波エラストグラフィによる嚥下機能の見える化と予防・改善法のための基礎研究」

その他

- 2018 年 公益財団法人北國がん基金 中嶋理帆（分担）「膠芽腫に対する次世代型覚醒下手術の有用性」
- 2018-2019 年 日本医療研究開発機構 (AMED) 「IoT 等活用行動変容研究事業」米田貢（分担）「生活習慣病に対するオンライン保健指導サービスの構築と行動変容への検証研究」
- 2019 年 部局主導（ボトムアップ）型研究課題 西村誠次（分担）「心と体をつなぐサイ ボーグ化技術の開発研究」
- 2020 年 特許第 7007676 号「認知能力解析装置、認知能力解析方法、及びプログラム」（米田、菊池）
- 2020 年 公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団研究助成 米田貢（代表）「認知症等高次脳機能障害リハビリテーションのためのバーチャル・リアリティ（VR）医療機器（バーチャルろくろ）の開発」
- 2020 年 公益社団法人 澁谷学術文化スポーツ振興財団 大学の新技术，研究活動への奨励金 米田貢（代表）「高齢者の転倒リスク超早期発見のための IoT デバイスの開発」
- 2020-2021 年 JST 研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 柴田克之（代表）「身体を正面から快適に保持するための生体追従型身体サポートの研究開発」
- 2020-2021 年 戦略的基盤技術高度化支援事業（経済産業省 サポイン事業）柴田克之（代表）「洗浄可能で環境に配慮した航空機座席用軽量多層構造織物クッション材の研究開発」
- 2020-2021 年 北陸銀行若手研究者助成 中嶋理帆（代表）「言語機能の可塑性に伴う脳内再編メカニズムの解明」
- 2020-2021 年 金沢大学経営改革促進事業 研究プロジェクト（企業等連携の拡大）米田貢（代表）「リハビリテーション技術におけるデジタルトランスフォーメーション」
- 2020-2023 年 厚生労働科学研究費補助金「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業：PHR を活用することによる個人の行動変容に関する研究（20FA0701）」米田貢（分担）「オンライン特定保健指導・オンライン診療における PHR 活用による行動変容に関する研究」
- 2021 年 一般社団法人日本損害保険協会 交通事故医療研究助成 米田貢（代表）「予測能の IoT 評価を組み入れた仮想／拡張現実の運転能力回復に関する研究」
- 2021 年 公益財団法人 三谷研究開発支援財団研究助成 米田貢（代表）「超音波エラストグラフィに基づく嚥下機能の回復訓練法の開発による誤嚥性肺炎の予防研究」
- 2021-2023 年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業 中嶋理帆（分担）「膠芽腫の標準治療後病勢を診断する血液バイオマーカーの実用化」

（文責：西村 誠次）

IV 医薬科学類

第1章 医薬科学類の現状と課題

1. 医薬科学類設置（令和3年4月）の趣旨と理念

世界に先駆けて超高齢社会を迎えた我が国においては、世界保健機関が2000年に提唱した健康寿命（Healthy life expectancy）という概念を受け、健康長寿社会の形成に向けた取り組みが精力的に進められている（「健康・医療戦略（平成26年7月22日 閣議決定，平成29年2月17日一部変更）」）。策定された医療分野研究開発推進計画（平成26年7月22日健康・医療戦略推進本部決定，平成29年2月17日一部変更）では、実現可能な将来像として、①国民に対し、世界をリードする医療提供を実現する国（国民の健康寿命の延伸，国民・社会の期待に応える医療の実現ならびに我が国の技術力を最大限いかした医療の実現），②医薬品，医療機器関連分野における産業競争力の向上，③医療の国際連携，国際貢献を進める国，の3項目が提示されている。この実現に向けて必要とされる具体的な取り組みのひとつに「人材の育成」が挙げられ、大学においては、世界の最先端医療や医薬品の研究・開発等をリードし、将来的にその成果を国内外に普及できる実行力を備えたメディカルイノベーション推進人材の養成が重要であると提言されている。

一方で、全国的に医学系大学院への入学者数（特に医学部卒業者）は減少傾向にある。中でも大学院の基礎医学系分野に入学する医学部卒業者（基礎系MD）は非常に少なく、基礎医学研究者の枯渇による研究力低下が深刻化している（文部科学省「基礎研究医養成活性化プログラム」ほか）。日本学術会議基礎医学委員会「基礎医学分野の展望」（平成22年4月5日）においては、「大学の臨床部門が人材不足になるに伴い、基礎部門への派遣は激減し、現在基礎医学研究を行っているほとんどの講座では医学部出身者は皆無に近い状態に陥っている。（中略）現在の医学知識および医療技術が過去の基礎医学研究の成果の上に成立しているのと同様に、今後の医療の進歩は現在の医学研究に依存していることは明白である。基礎医学分野の人材の育成は喫緊の課題である。」と提言されており、以前より基礎医学研究の凋落が課題として指摘されている。また、国立大学医学部長会議「国立大学医学部における医学教育の指針－国立大学医学部長会議からの提言－」（平成29年3月）においても、「国立大学の法人化後、（中略）基礎医学系教員ポストの数が減少するとともに研究や教育に関するアクティビティが明らかに低下している。（中略）今後はさらに基礎医学志望の学部学生，若手医師が減少し、将来の医学部での教育指導者が不足し、医学の進歩が停滞することが懸念される。（中略）今後は教育体制が崩壊するなど、危機的状況になる可能性がある」と懸念される。」と指摘されており、基礎医学分野における人材不足及び研究力低下が長期的に解消されていない状況である。

また、薬学においては、平成18年度より薬剤師養成を目的とする6年制学部・学科と、薬学の専門知識をもって社会の様々な分野で活躍する人材の養成を目的とする4年制学部・学科とを併設する教育制度が開始され、平成28年度に6年制学部・学科に接続する4年制博士課程の完成年度を迎えたばかりではあるが、博士課程の修了者が少なく、将来、大学での薬学教育・研究を担う人材の枯渇といった課題が顕在し始めている。日本学術会議基礎医学委員会「薬学分野の展望」（平成22年4月5日）においても、「近年、薬学の学部教育の重心が、より高い職能を有する薬剤師養成を目的とする6年制の臨床薬学に移ったために、逆に基礎薬学の教育・研究が急速に衰退する可能性が危惧されている。創薬科学，基礎薬学の分野の人材育成や研究成果を通じた社会貢献が不十

分にならないように、歴史と実績のある本分野についても維持・発展させる必要がある。」と示されているところであるが、平成 22 年度に薬学系分野の大学院への入学者数が大幅に減少してから現在に至るまで、入学者数が従前の約半数のままの状態が継続しており、我が国における今後の創薬科学・基礎薬学の分野の発展が危惧される。

このような国の提言や社会状況に鑑み、将来の人々の健康寿命の延伸のために、基礎医学・薬学領域全般における人的基盤を強化し、基礎研究力の低下から脱却することが必須であり、次代の先進医療や画期的新薬等の開発につながりうる先端的な基礎医学・薬学研究を展開できる研究者人材の養成が急務となっている。

また、近年、科学技術が大きく進展しており、基礎医学・薬学分野においても研究内容が多様化・高度化・複雑化し、次代の先進的医療を実現するための根拠となる科学的知見の取得や、背景にある生物学的・物理化学的な機序・機構等の解明、次代の医療やそれに付随する研究を支える新規技術（新たな計測技術や大規模医療情報データ解析技術など）や新規材料（新たな治療・診断に用いる材料・薬剤など）等の開発等がこれまで以上に必要となっており、これらの研究基盤を担う高度人材の育成も大学に強く求められている。さらに、今日の世界的な動向として、基礎研究の成果を医療技術や新薬の開発へと展開する研究（トランスレーショナル・リサーチ）のみならず、医療現場で得られた知見・情報に基づく新たな課題をフィードバックし、基礎研究により解決を図る研究（リバース・トランスレーショナル・リサーチ）も重視されており、次代の医療分野の研究開発を担うためには、医学分野と薬学分野にまたがる幅広い知識が必要になっている。

このような背景の中、基礎医学・薬学研究の先進化・高度化・多様化に対応できる能力を身につけ、各分野で世界的に活躍できる研究者人材を学士課程から丁寧かつ綿密に養成する必要がある。従来の 6 年制の医学・薬学教育とは異なる教育プログラムにおいて、医薬双方の基礎知識を習得し、研究マインド・能力も早期から育んだ上で、深い専門性を醸成していくことが重要である。これによって、理学・農学分野等における従来のライフサイエンス教育とは異なり、人間科学や有機・材料科学等の医学・薬学分野における幅広い視点を併せ持つ特徴ある研究者人材（医薬科学研究者）の養成が可能になると考えられるが、日本国内にそれを実現する明確な母体はない。

本学では、医薬保健学域の教育を担う教員組織として医薬保健研究域があり、医学分野及び薬学分野においては、伝統的に卓越した研究業績をそれぞれ残しており、生化学、解剖学、病理学、内科学、神経科学、腫瘍学、毒性学、薬物動態学等の分野を中心として、多様で高度な研究・教育力を有する。また、平成 18 年度に、基礎薬学、創薬科学分野における教育・研究者の養成に特化した「創薬科学科」を創設（平成 20 年度に「創薬科学類」に改組）し、同分野における基礎研究者を養成してきた。このような組織構造や実績を基にして、創薬科学類の発展的改組、並びに戦略的な学内資源再配分による“学類再編”を断行し、「次代の先進医療や画期的新薬開発等のイノベーションにつながる先端的な医薬科学研究を世界レベルで展開するための高度な研究基盤力を備えた人材を育成する」ことを教育理念とした「医薬科学類」（定員 18 名）を令和 3 年 4 月に設置した。基礎医学・生命医科学を専門とした上で薬学の基礎的知識も身につける「生命医科学コース」（定員 9 名）と基礎薬学・創薬科学を専門とした上で医学の基礎的知識も身につける「創薬科学コース」（定員 9 名）の 2 コースから構成され、入学試験は両コース一括で選抜を行い、1 年次は共通カリキュラムで医学と薬学の基礎を学んだ後、2 年次からいずれかのコースに配属される。

2. 医薬科学類の教育体制

2-1. 教員組織の編成と教育プログラム

教員組織は、基礎医学、健康科学及び創薬科学の各分野を専門とする11名の専任教員を、医学系・薬学系・域内センター教員をもって編成している。うち6名は主に「生命医科学コース」、5名は主に「創薬科学コース」を担当し、早期からマンツーマンに近い形で研究マインド・能力を醸成する少数精鋭の先進的医薬科学教育を実践する体制を整えている。また、専任教員以外の医学分野と薬学分野の基礎系教員も、兼担として教育・研究に主体的に関わり、さらに、臨床系の教員が複層的に関与することで、多様な分野にわたる科目を開講できる体制をとり、基礎医学・薬学両分野の広域にわたる基礎的知識から各々の深い専門性を学ぶ機会を提供し、医薬科学研究の基礎的な真理の探究から将来の医療を支える最先端技術の開発研究まで、多様な研究者人材の育成を可能としている。

このような教員組織の編成のもと、“医薬共通の基礎から各コースの深い専門性へとシームレスに学ぶ機会を提供する”というカリキュラム・ポリシーに沿って、1年次に医学分野と薬学分野における基礎を一体化して学んだ後、2年次からいずれかのコースに分かれて、基礎医学・生命医科学または基礎薬学・創薬科学のいずれかの専門分野を深化させる階層的な教育プログラムを構築しており、全国的に見ても稀有な例で大きな特徴と言える。このような教育プログラムは、専門分野の深化に加え、医学分野、薬学分野の壁を越え、両分野の学びを往還することができて初めて実質化できるものであり、既に大きな括りで包括する医薬保健学域という教育組織において、各分野間での有機的連携の実績を積み上げてきたからこそ実施可能な教育システムである。

教育環境としては、1年次、全ての共通教育科目と主たる専門教育科目が角間キャンパスで開講され（一部は宝町キャンパスで開講）、2年次のコース配属以降、生命医科学コースは宝町キャンパス、創薬科学コースは角間キャンパスで専門教育科目が開講される。コース横断的な科目の履修については、キャンパスが跨るため、遠隔システムも活用した対応を検討している。また、学生支援に関しては、専任教員がアドバイザー教員となり、定期的（年2回）に面談を行っている。

専任教員一覧

松永 司	医薬保健研究域薬学系	教授（学類長・創薬科学コース長）
田嶋 敦	医薬保健研究域医学系	教授（副学類長・生命医科学コース長）
華山 力成	ナノ生命科学研究所	教授
松尾 淳一	医薬保健研究域薬学系	教授
後藤 享子	医薬保健研究域薬学系	准教授
白坂 善之	医薬保健研究域薬学系	准教授
大貝 和裕	医薬保健研究域・AIホスピタル・マクロシグナルダイナミクス研究開発センター	准教授
長田 直人	医薬保健研究域医学系	講師
福吉 修一	医薬保健研究域薬学系	講師
石井 宏史	医薬保健研究域医学系	助教
棟居 聖一	医薬保健研究域医学系	助教

2-2. カリキュラムの概要

養成する人材像に鑑み、専門教育科目は、学域 GS 科目、学域 GS 言語科目、専門基礎科目、専門共通科目、コース専門科目及び課題研究科目の各科目群に大きく区分され、コース専門科目以外の科目は全て必修としている。特に、研究者養成の初期として重要な位置づけである専門基礎科目及び専門共通科目は、専任の教授または准教授が中心となり担当している。

具体的には、まず1年次に「専門基礎科目」に属する10科目（基礎人体解剖学、基礎人体構造学、基礎人体機能学、基礎分子細胞生物学、基礎生物化学、物理有機化学、基礎医薬化、基礎有機反応学、基礎医薬合成学、基礎分析化学）を履修して医学・薬学の基礎を学ぶとともに、学域 GS 科目「アカデミックスキル」「プレゼン・ディベート論」「医薬保健学基礎Ⅰ・Ⅱ」、専門共通科目「医薬科学研究者入門」「医薬科学イノベーション概論」を通して研究マインドや倫理観の醸成をスタートする。

1年終了時にコース選択が行われ、学生本人の希望と1年後期までのコース選択 GPA (Grade Point Average) の順位により決定される。コース選択 GPA とは、全科目 GPA とは異なり、共通性の高い「共通教育における卒業に必要な基礎科目」と「専門基礎科目」のみを GPA 算出の対象としたものである。2年次以降は、配属されたコースにおいて、各々のコース専門科目を履修して専門性を深めつつ、同時に、専門共通科目の「医薬科学研究者養成Ⅰ・Ⅱ」「医薬科学先端領域特論」で研究マインドをステップアップし、「国際医薬科学Ⅰ・Ⅱ」において英語でのコミュニケーション力を鍛えて国際性を醸成する。

研究力の養成に関しては、各コース配属後の2年次 Q1 に両コース合同の「医薬科学基礎実習」を開講し、生命医科学研究、創薬科学研究双方の実験・実習に際して一般的な注意事項や実験データの整理・解析の仕方等を理解させた上で、Q2 から一連の「医薬科学基礎ローテーション実習」を開始し、基礎医学・生命医学又は基礎薬学・創薬科学分野の基礎実験を体験して基本的実験技術を身につけつつ、各研究分野の特徴を理解する機会を提供する。3年次の Q2 からは、研究室に配属して課題研究に取り組み、研究活動に必要な様々なスキルを身につけ、各研究分野での研究力を高めていくことになる。

一方、多様化・複雑化する基礎医学・薬学研究分野における課題解決に向け、自身の専門分野の知見の深化に応じ、他分野の知見を付加することが効果的であることから、コース分け後も、他コースにおいて必修とするコース専門科目（授業形態：講義）の中から2単位以上を選択必修とし、それ以外の他コース専門科目も選択履修することを可能とする（選択必修分を含め4単位までは卒業に必要な選択科目としてカウント可）。また、3年次の「医薬科学特別演習」及び4年次の「医薬科学試問」では、両コースの学生が研究発表等を通して交流し、知的好奇心や視野を拡大できる環境を提供する。

以上により、入学者18名に対して少数精鋭の濃密な医薬科学教育を実践し、所定の卒業要件を満たした上で、学位授与方針に掲げる学修成果を達成した者に対して、「生命医科学コース」では「学士（生命医科学）」、「創薬科学コース」では「学士（創薬科学）」の学位を授与し、今後設置する大学院課程（後述参照）へと引き継いでいく。

3. 医薬科学類の学生募集活動及び入学試験

3-1. 学生募集活動

学類紹介パンフレット

令和3年は、2,000部の学類紹介パンフレットを作成し、本学主催の出張講義、キャンパスツアー及びキャンパスビジットで配布した。また、スーパーサイエンスハイスクール指定校や薬学系で志願実績のある447校に郵送したほか、全国の国公立大学・私立大学等の進学関連資料の請求Webサイト（テレメール）でも取り寄せ可能にするなど、興味を持った学生がパンフレットを入手しやすくなるように工夫した。

キャンパスビジット

キャンパスビジット（CV）は、学類設置前年度の令和2年度から実施している。夏季CVでは主に模擬講義を行い、秋季CVでは実際の大学キャンパス内で、両コースの紹介やパネル展示等を行った。いずれも学類を知る良い機会になったと概ね好評であった。

	年 度	日 程	参加人数
令和2年度	夏季CV（Web開催）	8月9日（日）、10日（祝・月）	456名
	秋季CV（対面開催）	10月24日（土）	19名
令和3年度	夏季CV（Web開催）	8月9日（月）～11日（水）	343名
	秋季CV（対面開催）	11月6日（土）	22名

高校訪問・出張講義等

令和3年度から、高校訪問や出張講義の活動も始めており、主に1、2年生へ、医薬科学類における先端研究に触れ、医薬科学研究の魅力を知ってもらう機会を作っている。

年 度	依頼先	日 程
令和3年度	石川県立七尾高校	10月09日（土）・対面
	石川県立金沢二水高等学校	10月20日（水）・対面
	長野県立長野高等学校	10月30日（土）・対面

また、令和3年度には、設置初年度ということで、広く医薬科学類の特色や魅力を紹介するため、全国対象オンライン大学進学イベント（「夢ナビライブ2021（10／2（土）・Web開催）」・53名参加）へも参加し、積極的な広報活動を行った。

3-2. 入学試験

本学類の学生受入れ方針（アドミッション・ポリシー）は以下のとおりである。

○アドミッション・ポリシー

以下のすべてを満たすものを求める。

- (1) 十分な基礎学力を備えている者
- (2) 基礎医学及び基礎薬学を広く学び、生命医学や創薬科学の発展に興味をもつ研究心旺盛な者

- (3) 将来、次代の先進医療や画期的新薬開発等のイノベーションにつながる研究成果を挙げて社会に貢献したい者

このアドミッション・ポリシーに沿って、質を担保しつつ多様な能力を持つ入学者を確保するため、複数の方法で選抜を実施している（一般選抜と特別選抜を合わせて入学定員 18 名）。

一般選抜（前期日程）では、高等学校での高いレベルの基礎学力と、特に理数英科目での秀でた学力を身につけた人材を選抜する。選抜は、大学入学共通テストと個別学力検査（前期日程）の配点比率を 40：60 とし、まず、学力検査の合計点により合否のボーダー層を抽出し、このボーダー層の志願者にのみ、主体性等評価の得点を加算した後、総合的な合否判定を行なっている。

特別選抜における超然特別入試（A-lympiad 選抜）では、本学主催「日本数学 A-lympiad」における受賞、調査書、口述試験により、志願者の能力・資質及び意欲に重点を置いた選抜を行っている。その他の特別選抜として、帰国生徒選抜、国際バカロレア入試、私費外国人留学生入試も実施しており、多様な能力を持つ入学者の確保のために様々な選抜実施の機会を設けているが、まだ特別選抜での入学者はいない。

令和 3 年度の一般選抜（前期日程）は志願倍率が 1.1 倍と低く、本学類の認知度が十分でなかったと考えられる。また、私費外国人留学生の志願者が 1 名いたものの、当日受験しなかった。最終的に、二次募集も行って 19 名が入学した。

4. 接続する大学院課程（博士前期・後期）の設置準備

現在、学年進行に応じて令和 6 年度末に卒業を迎える一期生の進学先となる大学院課程を令和 7 年度に設置するべく準備を開始している。医薬保健学総合研究科の関連する専攻として、現在、独立専攻の医科学専攻（修士課程・定員 15 名）並びに創薬科学類（定員 40 名）に接続する創薬科学専攻（博士前期課程・定員 38 名）が存在するが、これらを改組し、生命医科学コースの上に生命医科学専攻、創薬科学コースの上に創薬科学専攻（いずれも博士前期課程）を設置し、その後の博士後期課程も合わせて 5 年間の一貫した研究者養成を行う形を想定している。各専攻の入学定員に関しては、学類定員（18 名）が少ないため、現在の 2 つの関連専攻の入学定員を合わせた数字は不可能であるものの、本学における大学院の拡充と機能強化の方針を踏まえ、他大学卒業者や留学生の積極的な受け入れを念頭におきながら、定員充足の視点も併せて、実現可能な適正な規模の検討を進めている。

さらに、研究者養成において、より重要となる大学院課程の教育カリキュラムについて、母体となる両専攻のカリキュラムをベースに見直しを図り、特に、本学の博士研究人材支援・研究力強化戦略プロジェクトにおける、ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム、大学フェロシップ創設事業、次世代精鋭人材創発プロジェクト等の大学院プログラムと連携し、融合的研究・教育を推進できる多様な修学プランを提供できるよう検討を行う。

5. 点検評価と教育方法改善

学生による授業評価は、学士課程におけるすべての講義科目、演習科目、及び実習科目を対象とし、クォーター毎にアカンサスポータルを利用して実施している。令和3年度の設問は、「予習復習」、「授業への興味や関心」、「授業内容の理解」、「授業方法」、及び「シラバス」等に関する設問としている。設問ごとに回答が5通り用意され、学生はそのうち1つを選択する。これらの設問に加えて、自由記述での「要望や提案など」を記載してもらう欄を設けており、設問の結果は、各授業担当教員にフィードバックされるとともに、学類会議でも共有し、確認する機会を設けている。また、学生からの要望や提案など（自由記述欄）で問題や課題があるようなものは、授業担当教員から回答を求め、学類会議での共有及び医薬科学類電子掲示板上で公表するようにしている。このように、学生による学士課程科目の評価は適切に実施され、その結果は授業方法の改善に活かされるとともに学生へフィードバックされている。

FD 活動については、11名の専任教員が、それぞれの系で実施されるFD研修会に積極的に参加している。

6. 課題と将来計画

令和3年度末現在、1年生が在籍しているのみであるが、今後行われるコース配属、並びにその後の学年進行に伴う専門性の高い教育の実践に向けて、万全の体制をとれるよう、再度確認・微調整を行い、着実に実施することが当面の優先課題である。特に、先端的な医薬科学研究者を養成する学類として、両コースの学生が互いに切磋琢磨して全員が博士前期課程に進学し、さらにその大半が後期課程に進学する流れを構築すべく、専門共通科目の「医薬科学研究者養成Ⅰ・Ⅱ」「医薬科学先端領域特論」「医薬科学特別演習」「医薬科学試問」における両コース合同での講演会・セミナーや研究発表等を通じた交流が重要であり、これらの充実を図る。

また、前述のとおり、現1年生が大学院課程に進学する令和7年度に向けて、各コースに接続する各専攻の整備も非常に重要な課題であり、すでに大学院医薬保健学総合研究科及び両コースで検討を開始している。令和3年度には、研究科医科学専攻（修士課程）の学生を対象として、生命医科学コースに接続する大学院組織（主に博士後期課程）に関するアンケート調査が実施された。令和4年度には本学類在学生へのアンケート調査も実施予定であり、これらも踏まえながら適正な入学定員を早期に設定し、併せて教育カリキュラムの検討も加速させる。

一方、初年度に苦戦した一般選抜入試の志願倍率を上げることは最重点課題であり、積極的な学生募集活動を通じて魅力を全国的に広く発信し、認知度を高めることが不可欠である。そのために、ウェブサイト、キャンパスビジット等を活用した情報発信を継続するとともに、スーパーサイエンスハイスクール指定校を中心とした高大連携など、研究マインドの高い志願者が安定的に本学類を目指す仕組みの構築とそれに相応しい特別選抜入試の導入も模索する必要がある。

将来に向けて、さらに高い次元へと進化させるために、上記課題を着実に解決した上で、特徴である医学、薬学、域内センターの連携による教育体制をさらに深め、より魅力的なカリキュラムへと再構築していく必要があるだろう。加えて、学生たちの大学院修了後の研究者としての就職先（出口戦略）も極めて重要なファクターであり、アカデミアのみならず、製薬企業をはじめとする様々な企業の研究職も対象になるため、ジョブ型インターンシップ等も活用しながら、企業の求める即

戦力研究者を育成する新しい産学連携教育制度の検討も含め、産業界との協力体制も模索していく必要がある。

これらを通して、高い研究マインドをもった多くの高校生が、医薬科学研究者を夢見て全国から志願する学類となり、それに応える形で入学定員（18名）を増員することが将来に向けた目標・計画であり、それに向けて不断の努力を行わなければならない。

V 域内センター

AI ホスピタル・マクロシグナルダイナミクス研究開発センター

設立の目的

本センターは、ゲノムデータを含む医療ビッグデータ・AI・データサイエンス・計算科学を統合する新規研究・学術分野の創生と発展を目指すとともに、研究成果の社会還元から健康長寿社会モデルを提唱し、超高齢社会における超スマート医療の実現と持続可能な地域ヘルス・エコシステムを実現することを目指して、2020年9月に設置された。本センターは本学の強みである、地域に根差した強固なネットワークによる良質なデータセットを活用し、領域横断の独創的な共同研究を推進する研究基盤組織として、社会ニーズを解決し、その先の未来社会を創造する新たなシーズの創出・実装を目指している。

設立の経緯と背景

医薬保健研究域の域内センターのうち、平成23年4月に設置された脳・肝インターフェースメディシン研究センターは、設置後6年間に亘り脳・肝を中心に分野を超えた学際的なアプローチにより、成人期・老年期疾患の病因・病態を解明してきたが、平成29年4月に同センターを発展的に改組する形で廃止し、学内共同教育研究施設である先進予防医学研究センターに統合され、先進予防医学研究センターの更なる機能強化を図ることとなった。一方、平成21年4月に設置された健康増進科学センターは、地域と連携して健康増進科学を展開し、科学的根拠に基づいて健康増進行動を支援することを目的として活動を続け、平成31年3月をもって廃止となった。

近年、提唱されている Society 5.0 時代のヘルスケアシステムでは、個人のゲノム、オミックスデータとともに、個人が生まれてから亡くなるまでのライフコース全般にわたり健康データ、活動データ、医療・介護データ等を AI, IoT をはじめとした最先端の IT を駆使し、Quality of Life の向上を目指すものである。本センターは、さらに、これまで治せなかった病気を新しい手法で治すのみならず、個々が病気になる前のケアから予後管理まで含めたトータルシステムを、AI と神経や免疫系ネットワークを有意機的に結合させたマクロシグナルダイナミクスとして捉え、住民一人一人の健康を向上させることによって、ひいては社会の健康寿命を延ばすことを目的としている。このように AI ホスピタル・マクロシグナルダイナミクス研究開発センターは、さらに未来を見据えたポスト Society 5.0 時代のヘルスケアを実現するための研究基盤組織として設立された。

100年健康長寿社会の実現を目指す
AIホスピタル・マクロシグナルダイナミクス研究開発センター
 地球的な持続可能な医療モデルの研究拠点形成とデータサイエンティスト人材育成

金沢大学
KANAZAWA
(2020.9設置)
金沢大学医薬保健研究域附属
AIホスピタル・マクロシグナル
ダイナミクス研究開発センター

金沢大学
KANAZAWA
先進予防医学研究センター

金沢大学
KANAZAWA
WHO国際肝炎肝臓
協力センター

- 2050年に地球上の6人に1人が高齢者となる(国連報告書2019)。日本の地域の課題は未来の世界の課題でもある。
- 先進予防医学研究センター(0次予防)等、各センターが有する研究面での強みを相乗的に組み合わせ、超高齢社会の日本と近未来の世界に適合する「超スマート・エコ医療モデルの確立と社会実装」のための共同研究を強力に推進する
- ポスト2040年の Society 5.0 データヘルス医療を担うデータサイエンティスト人材育成を強化する

将来展望:
 超高齢社会の日本と
 将来の世界に共通する
 持続可能な
 地球的健康長寿社会モデル
 を確立する世界拠点
 を目指す **強化!**

(設置予定) BSL-3研究施設、金沢大学 ミクロデータ活用拠点

<臓器不全、非感染性疾患、脳神経系疾患、新興再興感染症、難病(高度に専門的な疾患)への挑戦>

- ・ 密で強固な地域ネットワークから得られる良質なデータセット (長期コホートデータ、神経データ、KDBデータ、超時空ゲノムデータ、世界水準の創薬・薬物動態研究と独自の薬局システム等) を基盤とした戦略的セレンディビティによる独創的な研究領域の創出。
- ・ 医療と健康の全てが揃った医薬保健研究域と出口戦略に必要な全学のリソースとノウハウ

INPUT: ①地域住民ゲノムコホート情報、②臨床医療情報、③薬局情報、④KDB 国保データベース(健診・医療・介護データ) ⑤脳等各種画像データ、⑥WHO-collaborating center知見

ACTION: ①深層学習・機械学習、②数理モデリング、③疾患素因抽出と予測モデル、④予後・薬剤応答性のモデル化 ⑤Live Organ Dynamics、⑥臓器不全・臓器間連関の解明、⑦神経他各データサイエンス

OUTPUT: ①先制医療の新規AI診断法、②新規治療・予防法・AI介護、③超スマート医療先導人材 ④データサイエンティスト・プログラミング人材

IMPACT: ①新たな融合学問領域創生、②多層的個別化医療・超高齢社会における超スマート医療の実現、③医療経済評価・社会問題の解決、④持続可能な地域ヘルス・エコシステム、2040年の次世代地域包括ケアシステム先導

新学域・人社・理工を含めた全学組織との連携・協力 **海外機関との国際連携**

健康増進科学センターの発展的改組と先進予防医学研究センター、共同大学院専任教員やナノ生命科学研究所、WHO慢性肝炎肝臓センター、新学域、地域政策研究センター、NPO薬局との連携・協力

WHO (スイス)、デュッセルドルフ大学 (ドイツ)、トレント大学 (イタリア) 等、海外研究機関と連携。持続可能な医療の確保に関する国際研究ネットワーク構築と国際脳循環の推進

図1 AIホスピタル・マクロシグナルダイナミクス研究開発センターの概略図

AIホスピタル・マクロシグナルダイナミクス研究開発センター

金沢大学における質の高いデータセットから創出する独創的研究・出口戦略とデータサイエンスを領域横断的に融合し、新たな融合学問領域の創生、多層的個別医療の実現、医療経済評価・社会問題の解決を行い、社会的インパクトをもたらす。

独創的研究領域創出と出口戦略

- 脳神経系疾患
- 新興再興感染症・免疫疾患
- ゲノム・マイクロバイオーム
- 多臓器連関
- 臓器特異的疾患

密で強固な地域ネットワークから創出される領域横断的データサイエンス

医療系各系の単なる集合体ではなく、解決すべき課題領域毎に各データサイエンティストが縦系横系で交わりあうことで新たなソリューションを生み出す

新たな融合学問領域を創生

社会ニーズを解決し、その先の未来社会を創造する新たなシーズを創出・実装する。

神経データサイエンス

生活習慣データサイエンス

診断・治療・予後予測データサイエンス

薬局KDBデータサイエンス

薬剤応答・創薬データサイエンス

感染対策データサイエンス

図2 本センターの柱となるデータサイエンス群

センター組織

センター長

崔 吉道 附属病院 教授

専任教員

大貝和裕 准教授

田中利恵 准教授

吉田直子 助教

兼任教員

蒲田敏文 医学系 教授

河崎洋志 医学系 教授

菊知 充 医学系 教授

倉知 慎 医学系 教授

杉山和久 医学系 教授

田嶋 敦 医学系 教授

堀 修 医学系 教授

中村裕之 医学系 教授

渡会浩志 医学系 教授

中嶋憲一 先進予防医学研究科 特任教授

石崎純子 薬学系 教授

佐々木陽平 薬学系 教授

玉井郁巳 薬学系 教授

松下 良 薬学系 教授

松永 司 薬学系 教授

吉田栄人 薬学系 教授

岡本成史 新学術創成研究機構 教授

宮地利明 保健学系 教授

佐無田光 経営学系 教授

寒河江雅彦 経営学系 教授

所 正治 医学系 准教授

原 章規 医学系 准教授

坂井宜彦 附属病院 准教授

吉田耕太郎 附属病院 准教授

藤生 慎 融合科学系 准教授

小倉央行 附属病院 特任助教

主な活動の記録

2020.9.1 センター開設

2020.10.19 除幕式 D棟6階にて

2021.2.4 キックオフシンポジウム

医学部記念館にて（WEBハイブリッド開催） 参加者：約70名

開会挨拶 山崎光悦学長

来賓挨拶 永松聡一郎石川県健康福祉部次長

センター紹介 大竹茂樹理事

活動報告 崔吉道センター長

研究紹介 田中利恵准教授

記念講演 中島直樹 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター長
「日本の医療 AI が世界に負けないために」

定例セミナー（専任・兼任教員からの話題提供と意見交換を介して共同研究の模索）

第1回 2020.12.18 崔吉道センター長

「AIホスピタル・マクロシグナルダイナミクス研究開発センターの活動について」

第2回 2021.1.13 大貝和裕准教授

「現在進めているヒトマイクロバイオーム研究について」

第3回 2021.3.12 吉田直子助教

「偽造医薬品問題の解決に向けて—これまでの取り組みと今後の展望—」

第4回 2021.4.22 観音隆幸特任助教（医学系革新ゲノム情報学分野）

「医療情報を融合する統合的コホートデータベースの整備」

第5回 2021.5.13 河崎洋志教授

「フェレットを用いた脳研究と他領域連携」

第6回 2021.6.23 佐々木陽平教授

「漢方生薬の基源と品質—科学的解明の試み—」

第7回 2021.9.8 吉田耕太郎特任准教授

「画像診断領域におけるAIの現状」

第8回 2021.10.13 藤生慎准教授

「AIのためのAI-インフラ構造物の点検に着目して-」

第9回 2021.11.17 伊従光洋 准教授

「ワクチン開発研究の進め方」

研究トピックスの外部への発信

センターのホームページを立ち上げ、以下のように専任教員の研究についての紹介動画を作成し、広報に努めている。

大貝和裕准教授「皮膚マイクロバイオームで高齢社会の課題に挑戦」

(日) <https://youtu.be/F2ijJycT97A>

(英) <https://youtu.be/G6Ck6nUbJKM>

田中利恵准教授「人工知能（AI）& 仮想技術による超スマート医療の実現に挑む

(日) <https://youtu.be/MWs6xTDfzB8>

(英) <https://youtu.be/LTi4XcmwpLo>

吉田直子助教「医薬品セキュリティ対策～偽造医薬品の撲滅を目指して～」

(日) <https://youtu.be/MoAPMKvNLZU>

(英) <https://youtu.be/BE0SxXAThHo>

外部資金の獲得（主なもの）

2020-2021 年度 改革強化推進経営改革促進事業（研究代表者：田中利恵）

「人工知能（AI）時代の新しい予防医学の創出と社会実装を目指した研究」

2021-2024 年度 科研費・基盤研究（B）（研究代表者：大貝和裕）

「皮膚細菌・真菌叢に着目した失禁関連皮膚炎の新規リスクファクター探索と予防ケア開発」

2021-2024 年度 科研費・基盤研究（B）（研究代表者：田中利恵）

「深層学習による画像情報を主軸にした包括的な肺機能診断法の確立」

2021-2023 年度 厚労科研 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業（研究

代表者：吉田直子）

「医薬品等のインターネット販売に対する監視手法の研究」

今後の計画

2022 年度は設立 3 年目となることから外部評価を受ける計画で、信州大学向智里理事、九州大学中島直樹教授に内諾を得ている。

今後も本センターの活動を持続し、域内外および学外や自治体、企業との国内および国際共同研究を推進することで新たな融合領域の開拓を目指していきたい。

文責：崔 吉道

VI 先進予防医学研究センター

先進予防医学研究センター

平成 28 年 4 月に開講された金沢大学先進予防医学研究科（共同大学院博士課程）の研究機関として先進予防医学研究センターが、平成 28 年に医薬保健研究域に設置され、平成 29 年 6 月に既存組織である脳・肝インターフェースメディシン研究センターの発展的解消による体制整備を行い、世界的な予防医学研究拠点の形成のため、大学全体の組織として学内共同教育研究施設に位置付けられた。

1) 設立の背景

「21 世紀は予防の時代である」と言われて久しいが、その間、予防の 1 番の目的である疾患の罹患率が決して低下した訳ではない。これは予防医学を専攻する者にとって大いに反省すべきことでもあった。予防医学の理念では生涯を一貫した保健医療福祉制度によって全員が健康の恩恵を受けることができることが大前提であるが、実際は健康に関する行事などの行政システムに関する個人参加の偏在や、もたらされるべき行動変容の個人差が著しいことによる健康格差が存在し、また生活環境の健康への影響が個人ごとに異なるため、個人差を考慮した予防医学の展開には程遠いのが現状である。このような背景から、疾患の罹患率の低下を目的とする予防医学を展開するためには、より早期の時期、例えば、乳幼児、学童・生徒、あるいは青年期、壮年期での予防を実施することを前提に、予防の精度を飛躍的に向上するための科学的技術の開発が喫緊の課題である。そのためのテーラーメイド型の予防医学を構築しなければならないという思いが根底にあった。

従来から、予防には 3 つの次元があり、1 次予防は環境整備や生活習慣改善、2 次予防は疾病の早期発見、3 次予防は疾患の再発・悪化予防に分類していた。このような予防法をマクロ予防と呼んでいるが、昨今、分子生物学的手法を用いる予防法が提示されるようになった。それが 0 次予防であり、DNA の塩基配列を用いて予防する方法をいう。スーパー予防医学とは、この 0 次予防を含めて 0 次から 3 次までを網羅し、個人の生まれながらの特性にあわせた予防法を提供するテーラーメイド型の予防法である（図 1）。この場合の 0 次予防には、生まれつきのリスク、例えば放射線汚染地域や HIV 多発地域での出生など、を考慮した予防法も含め、さらには生まれた後に修飾される、あるいは発現する遺伝子のモニタリングを疾病の予防（0 次予防）や早期発見（2 次予防、3 次予防）に含める予防法も含めることから、生来の遺伝情報だけを用いる予防法を各段に大きく捉えた概念である。

2) 設立の経緯

この「スーパー予防医学」構想を実現するためには、予防の対象とする場の大きさを考えれば、従来の 1 大学における取組みでは不可能である。また地域における疫学結果には普遍性が求められることから、数か所での結果を統合する必要もある。専門の人材育成が緊急の課題でもあることから、千葉大学、長崎大学に働きかけ、共同大学院によって「スーパー予防医学」を実践しようとした試みが、「真の疾患予防を目指したスーパー予防医学に関する 3 大学（千葉・金沢・長崎）革新予防医学共同大学院の設置」であり、平成 24 年度国立大学改革強化推進事業に採択された。平成 25 年 5 月 27 日に千葉大学・金沢大学・長崎大学共同大学院の設置に向けた連携協定書が 3 大

学で締結され、協定書に則り、同日、千葉大学・金沢大学・長崎大学革新予防医科学共同大学院設置検討協議会（委員長：中村信一金沢大学長）が設置された。検討協議会規定により、教育を担当する共同大学院の研究組織として千葉大学・金沢大学・長崎大学革新予防医科学共同教育研究センター（議長：中村裕之教授，現在の千葉大学・金沢大学・長崎大学先進予防医学共同センターの前身）が設置され、第1回センター運営会議が同年6月27日に開催され、その開催を受けて「3大学（千葉・金沢・長崎）革新予防医科学共同大学院」研究科の基本理念と構想が決定された。また同時に金沢大学医薬保健研究域に金沢大学革新予防医科学共同教育研究センター（センター長：中村裕之，現在の金沢大学先進予防医学研究センターの前身）が設置された（図2）。その後、平成28年4月に金沢大学先進予防医学研究科（千葉大学・金沢大学・長崎大学先進予防医学学共同大学院）が設置され、同時に金沢大学医薬保健研究域先進予防医学センターと名称変更し、同年6月に医薬保健研究域から学内センターへ格上げし、金沢大学先進予防医学研究センターの現在の組織が誕生した。このような組織の変更に伴い、千葉大学・金沢大学・長崎大学先進予防医学共同センターとなった。それらの経緯をもう少し、詳細に記述する。



図1 スーパー予防医学の概念図

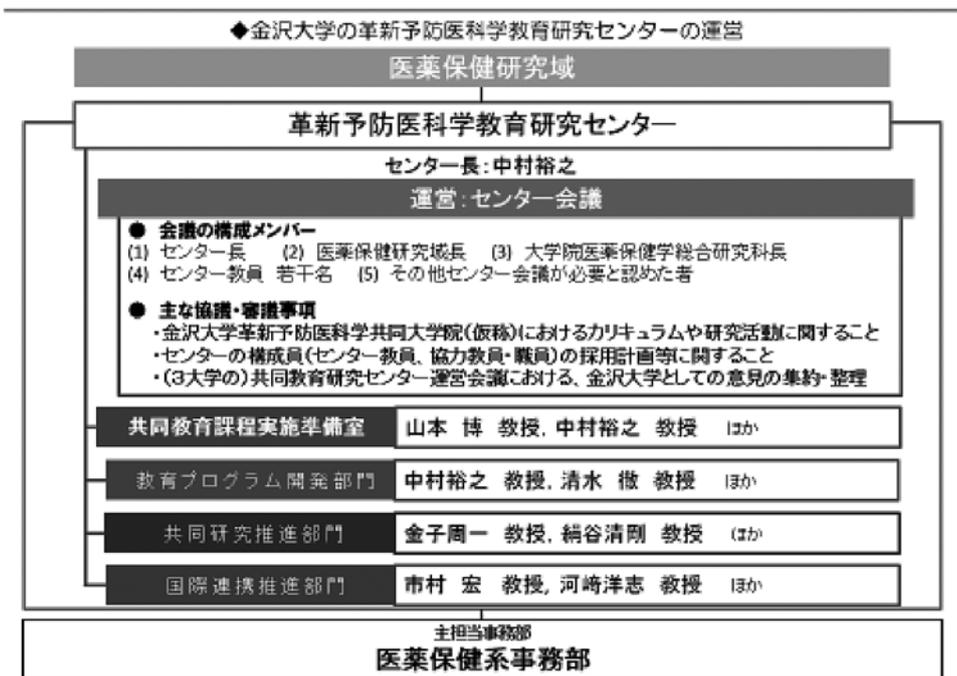


図 2 金沢大学革新予防医科学共同教育研究センターの組織図

医薬保健研究域先進予防医学研究センターは、平成 28 年 4 月の時点で、専任教員ポストがなく、学内教員の兼任で研究を進めてきた。このため平成 29 年度概算要求において本学の戦略のうち、「研究の先鋭化と新たな強みとなる新領域・融合分野の創出による世界的研究拠点の形成」の一環として、「先進予防医学研究センターを中心とした世界的予防医学研究拠点の形成」について概算要求を行い、その一部が予算措置されることとなり、専任教員を置くことができるようになった。その際、組織の飛躍的な発展を期するために、既存の組織を基盤にすることに方向づけられた。その基盤組織は医薬保健研究域内の脳・肝インターフェースメディシン研究センター(平成 23 年 4 月設置)であった。同センターは脳・肝を中心に分野を超えた学際的なアプローチにより、順調に成人期・老年期疾患の病因・病態を解明してきてきた。この際、生態統御学及び環境応答学の研究成果を活かした発展的改組で先進予防医学研究センターと合流することにより、同センターの強化を図ることができるという研究戦略から、脳・肝インターフェースメディシン研究センターの部門の一部を先進予防医学研究センターの部門が包摂することで、脳・肝インターフェースメディシン研究センターを発展的に改組し、先進予防医学研究センターの誕生をみたのである。設立後の組織の形態はまた別項で記述されるので、そちらを参照して頂きたい。

3) 先進予防医学研究の戦略

金沢大学先進予防医学研究センターは、石川県志賀町の研究フィールドを中心とした疫学によって、新しい診断法・予防法の開発に必要な良質なデータを、データ数の増加とともに着実に整備する。このことによって、予防法を多角的に検証・評価し、予防法の精度を飛躍的に向上することを目指す。方法論として重要なポイントは、疫学ベースにおいて住民の血液などを元に、臨床医学分

野とともにゲノムコホートを実施する。そこでは、全塩基配列に加え、包括的発現遺伝子、エピゲノム解析、糞便中のメタゲノム解析によるエピジェネティクスを実施し、また従来の疫学や栄養などによる介入研究にバイオインフォマティクスを組み込み、予防における確固たる Evidence を作ることである。他方では、臨床研究も同時に推し進め、バイオインフォマティクスを利用した生活習慣病の早期発見システムの構築は革新的な2次予防の柱となる。これらの疫学と臨床研究の仕組みは、従来のマクロ予防を得意とした社会医学領域とマイクロ予防を専門とする臨床医学領域の有機的な連携を基本とし、予防あるいは介入の効果をも評価を可能にする新しい学問体系と考えている（図3）。このような予防医学研究戦略によって、予防医学の世界的研究拠点を形成する。

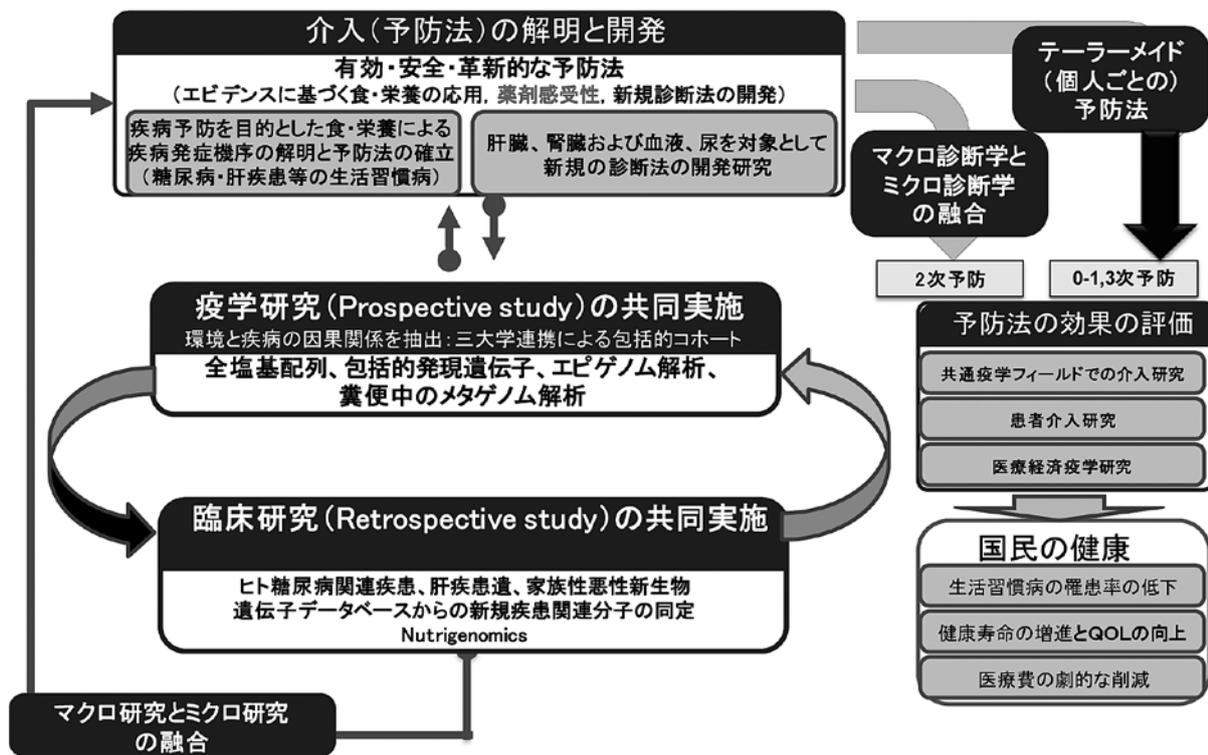


図3 先進予防医学研究の戦略

4) その後の発展

設立とともに目指してきた世界的予防医学の研究拠点については、これまで交流や連携実績のある WHO, デュッセルドルフ大学 (ドイツ), トレント大学 (イタリア) 等の欧州の主要研究機関に予防医学研究拠点を設置し、ハノイ医科大学 (ベトナム) 等のアジア, ケニア中央医学研究所 (ケニア), ヒトウイルス学・ナイジェリア研究所 (IHVN: Institute for Human Virology, Nigeria) 等のアフリカの研究機関との連携を強化し、予防医学に関する国際研究ネットワークの構築と国際頭脳循環を推進してきた。この世界的研究拠点の形成は、予防医学の進展のみならず、個別化予防の分野で世界を牽引する研究者の育成を掲げた先進予防共同大学院の教育にも大きく還元できることになった。

また平成 29 年 4 月には、これまでの WHO に対しての貢献が認められ、WHO-CC (Collaborating center, 協力センター) の認定により、肝炎・肝がんに関する喫緊の問題を解決するための研究教育を世界的にリードする使命と責任を負った。そのため先進予防医学研究センター内に WHO-CC を位置づけ、さらに学内共同教育研究施設とした。さらに肝炎・肝がん研究とともに、この分野と密接な関連のある領域 (感染症や生活習慣病研究) の研究を世界レベルにまで飛躍的に引き上げるためには、先進予防医学研究センターをさらに強化し、同センターを中心とする世界的予防医学の研究拠点を形成することとなった。

2021 年時におけるセンターの組織図 (専任教員及び協力教員を含む) を図 4 に示す。

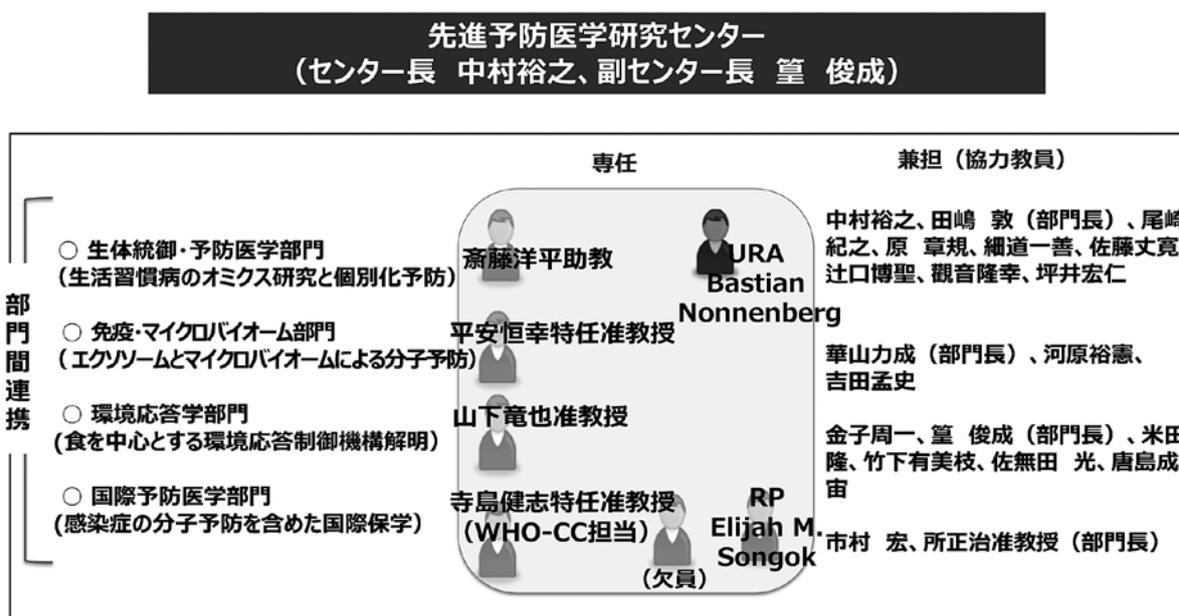


図 4 先進予防医学研究センターの組織図 (2021 年)

2016-2021 までの専任教員及び協力教員による論文数 (Top1%-25%) を表 1 に示した。必ずしも右上がりではないが、一定の水準に達していると考えている。

表 1 専任教員及び協力教員による論文数 (Top1%-25%, 2016-2021)

	総数	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Publications in top 1% most cited (Top1% 論文数)	4	0	0	1	3	0	0
Publications in top 5% most cited (Top5% 論文数)	24	1	2	8	7	3	3
Publications in top 10% most cited (Top10% 論文数)	67	6	9	18	14	10	10
Publications in top 25% most cited (Top25% 論文数)	198	20	32	41	40	26	39

5) 外部評価と今後の課題

表 2 外部評価委員会委員名簿

氏名	職名	役割
中路 重之	弘前大学 COI 拠点長・全体・研究統括 (RL) 弘前大学学長特別補佐 (COI 担当) 健康未来イノベーションセンター長 弘前大学 大学院医学研究科 特任教授 岩木健康増進プロジェクト長	委員長
柳澤 裕之	学校法人 慈恵大学 理事 東京慈恵会医科大学 副学長 東京慈恵会医科大学環境保健医学講座 教授 東京慈恵会医科大学先端医学推進拠点・疲労医科学研究センター長	委員
牛田 享宏	愛知医科大学 学際的痛みセンター 教授 (センター長) 愛知医科大学病院 痛みセンター 部長 愛知医科大学 運動療育センター長 厚生労働行政推進調査事業費補助金 慢性の痛み政策研究事業・前班長	委員

2021年7月に設立5周年を迎えたことから外部評価を受けた。外部評価委員会(表2)には、1. 組織と管理・運営, 2. 研究・教育活動, 3. 学会・社会活動, 4. 国際交流について、評価点を付けて頂いた。全項目の評価点の平均は、5段階評価中4.0であり、本センターの全体としての研究・教育活動は、高い評価を頂いた。その中でも特に、研究活動と研究経費については、非常に高い評価を得られた。このような評価を踏まえて、これまで行ってきた研究活動と外部資金の獲得は、引き続き今後も同水準で進めていくのに加え、各々の研究が志賀町コホート研究の「予防」に組み入れていくことを目指していきたい。さらに、国際交流のWHOコラボレーティングセンターについては、3名の外部評価委員全員が5段階評価中5.0の評価点を頂いた。このような高い評価を踏まえて、今後も引き続きWHOとの連携と活動を推進するとともに、国際交流を担う若い人材を育成することで、国際的な予防医学を継続的に発展させていくことを目指していきたい。

一方で、今回の外部評価委員会により改善点も浮き彫りとなった。1点目は、企業との共同研究が少ない点である。志賀町コホート研究における多項目のオミクスデータ等は、特に企業等が興味を示すと考えられる。今回の評価を踏まえて、企業との協働を進めていくと同時に、予防医学の開発によって、結果を住民に還元していくことを目指していきたい。2点目は、志賀町コホート研究が学部学生の社会医学教育に十分に活用できていない点である。これからは市民のデータに基づいたビッグデータの時代であり、社会医学の重要性が今後ますます高まってくると考えられる。この点を踏まえて、将来的には、社会医学に興味を持ってもらえるような学部教育を目指していきたいと考えている。

本センターの今後の展望としては、研究所への格上げがある。これには、これまでの本センターの研究活動を持続的に行うと同時に、医学系だけでなく人間社会研究域、理工研究域なども含めた

大域的な関連分野との連携や企業との協働を強化していくことが必要であろう。さらに、本センターの共同利用・共同研究拠点としての認定や金沢大学・千葉大学・長崎大学の3大学のさらなる連携による国内外の研究機関との共同研究のさらなる促進を目指していきたい。

関係者の方々には、これまでのご支援に厚く御礼申し上げますとともに、今後ともご指導の程、何卒、宜しくお願い申し上げます。

金沢大学先進予防医学研究センター長 中村裕之

編集後記

皆様のご協力をもちまして「金沢大学医薬保健研究域 教育と研究の歩み 2022」をお届けする運びとなりました。この紙面を借りて御礼申し上げます。

1993年に「金沢大学医学部 教育と研究の歩み 1993」として刊行が開始され今回で13冊目、そして2008年度からは医学系、薬学系、保健学系を包括する「金沢大学医薬保健研究域 教育と研究の歩み」となって6冊目になります。本書には、2018 - 2021年の4年間における医学・薬学・保健学系の研究・教育活動の概要が記載されています。

この4年間において、全世界的に新型コロナウイルス感染症が猛威を奮い、教育として、講義のオンライン化、実習の制限に加え、部活といった課外活動の制限を余儀なくされました。また、研究活動として、学会出席の制限、留学の自粛などといった研究活動の自粛や研究の進行を遅延させる状況になったかと思えます。このような状況であっても、域の皆様が残された多大な業績を拝見し、教育と研究に励まれていたことに感心しました。ぜひ、次回も大いに期待したいと考えます。

本書を編集するに当たり、「教育と研究の歩み」は医薬保健研究域の自己点検・評価に資する客観的データを掲載する報告書であるという観点から、医薬保健研究域長、医薬保健学総合研究科長、先進予防医学研究科長の指導の下、編集委員会で編集作業を行いました。

最後に、本書の企画と執筆、編集作業に携わった編集委員の中島 美紀薬学系教授、山崎 俊明保健学系教授、執筆者の方々、事務部の方々、そして本書の編集に多大なる貢献をしていただいた中村 裕之前医薬保健研究域長、堀 修医薬保健研究域長、杉山 和久医学系長、絹谷 清剛医薬保健学総合研究科長、田嶋 敦先進予防医学研究科長に心から感謝申し上げます。

なお、編集の不手際により発刊が大幅に遅れましたことを心からお詫び申し上げます。

(編集委員会委員長・医学副系長 谷口 巧)

編集委員一覧

委員長 谷口 巧

医学系中期目標等点検・評価 WG

谷口 巧 (委員長)

安藤 仁

華山 力成

崔 吉道

中田 光俊

薬学系点検評価委員会

加藤 将夫 (委員長)

中島 美紀 (副委員長)

石崎 純子

鈴木 亮

吉田 栄人

倉石 貴透

白坂 善之

保健学系

山崎 俊明

教育と研究の歩み 2022

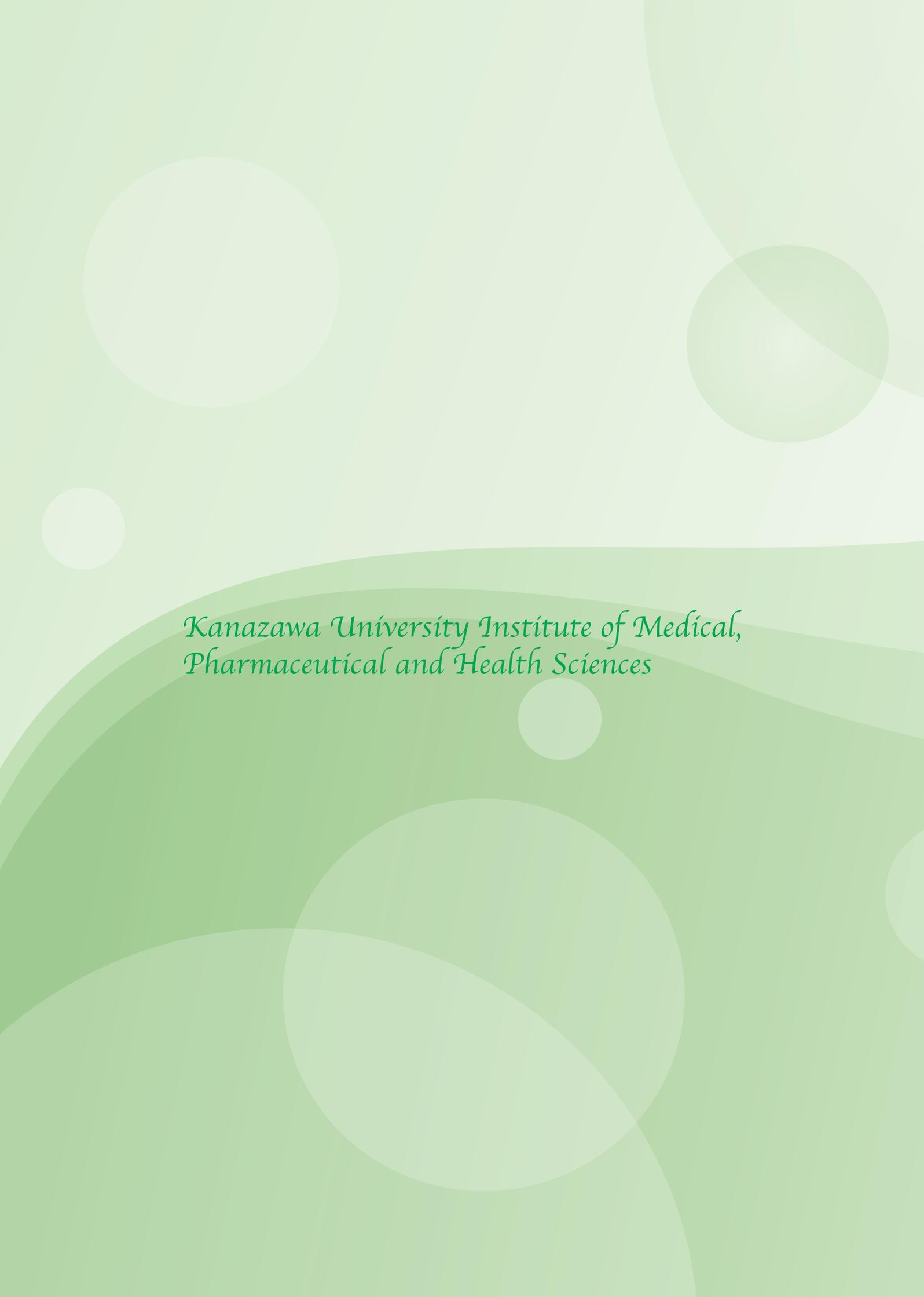
発行 2023年3月

金沢大学医薬保健研究域

〒920-8640 金沢市宝町13番1号

TEL (076) 265-2100 FAX (076) 234-4202

編集 中川印刷

The background is a light green color with several overlapping circles of varying sizes and shades of green. There are also wavy, horizontal bands of a slightly darker green color that sweep across the lower half of the page. The overall aesthetic is clean, modern, and scientific.

*Kanazawa University Institute of Medical,
Pharmaceutical and Health Sciences*