

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

視床下部インスリン／レプチン抵抗性の分子機構と摂食・糖代謝調節

研究代表者 小野 啓 (大学病院 内分泌内科・糖尿病内科)

研究分担者 住田 崇*, 鈴木 徳子*

研究成果リスト

論文

- 1) Lustig Y, Ruas JL, Estall JL, Lo JC, Devarakonda S, Laznik D, Choi JH, Ono H, Olsen JV, Spiegelman BM. Separation of the gluconeogenic and mitochondrial functions of PGC-1 α through S6 kinase. *Genes Dev* 2011;25:1232-44. (DOI 10.1101/gad.2054711)
- 2) 小野啓. 中枢神経のインスリン作用と糖尿病. *International Review of Diabetes* 2011;3:28-31.

学会発表

- 1) Sumita T, Ono H, Inukai K, Awata T, Katayama S. Role of Hepatic LKB1 in the pathophysiology of diabetes in obese diabetic mouse, FASEB summer research conference, 2010, Kyoto Japan
- 2) 住田崇, 小野啓, 犬飼浩一, 片山茂裕, 粟田卓也. 視床下部PTENの摂食およびインスリン感受性調節における役割, 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011年5月, 北海道
- 3) 小野啓, 住田崇, 犬飼浩一, 片山茂裕, 粟田卓也. 視床下部PTENの摂食およびインスリン感受性調

節における役割, 第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 2011年11月, 東京都

- 4) 住田崇, 小野啓, 犬飼浩一, 片山茂裕, 粟田卓也. 視床下部PTEN/Aktの摂食とインスリン感受性に対する影響, 第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 2012年2月, 愛知県
- 5) 住田崇, 小野啓, 犬飼浩一, 粟田卓也, 片山茂裕. 肝S6キナーゼの活性化はインスリンの肝糖産生抑制効果を傷害する, 第53回日本糖尿病学会年次学術集会, 2010年5月, 岡山県
- 6) Sumita T, Ono H, Inukai K, Awata T, Katayama S. Acute suppression of hypothalamic PTEN reduces food intake and improves insulin resistance, 40th Keystone Symposia; Type 2 Diabetes, Insulin Resistance and Metabolis Dysfunction, 2011/1, Keystone, Colorado USA

図書

計0件

産業財産権

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

*大学病院 内分泌内科・糖尿病内科

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

がん幹細胞において野生型 p53の活動を制限する nucleosteminの役割

研究代表者 加藤 英政 (ゲノム医学研究センター)

研究分担者 片野 幸¹⁾, 佐川 森彦²⁾

核小体に存在する nucleostemin (NS) が、がん幹細胞においてもその他の幹細胞において認められた機能を発揮し、がんの治療抵抗性に寄与している可能性を追求してきた。本研究終了時までにはその中心的なメカニズムに、幹細胞や多くのがん細胞で発現が見られる転写因子 Nanog の安定性を介している部分があることを発見していた。Nanog を発現する細胞は、分化シグナルに抵抗し、その結果旺盛な増殖能を有することになるため、NS は Nanog を介してがんの治療抵抗性に寄与することが示唆された。その後の片野の研究により、NS 非存在下では、マウス ES 細胞はより分化した傾向を示すことが明らかになった。このことは、がんの治療抵抗性と合わせて考えると、NS を高発現するがん (例: グリオーマ) では、NS が細胞の分化傾向と拮抗していることを示唆している。今後さらなる学内共同研究にて、本知見をがんの治療戦略に応用することを模索したい。

学内グラントを柔軟に活用することを許可頂いた結果、加えて、本テーマと直接関係がないテーマでも積極的に研究活動を遂行することができ、本年に入って

もその成果を発表することができた。また現在でも、これまでに得られた知見をもとに主に片野が NS の機能についてはさらに追求しているところである。また佐川は、独自に平成23年度の学内グラントに採択され、さらにユニークな、がんの治療戦略に関する研究を展開する予定になっている。

研究成果リスト

- 1) Kohama C, Kato H, Numata K, Hirose M, Takemasa T, Ogura A, Kiyosawa H. ES cell differentiation system recapitulates the establishment of imprinted gene expression in a cell-type-specific manner. *Hum Mol Genet* 2012;21:1391-401. (加藤は co-corresponding author; 謝辞に本グラントで一部出資したことを明記)
- 2) Hirose H, Kato H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A. Mouse ES cells maintained in different pluripotency-promoting conditions differ in their neural differentiation propensity. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2012;48:143-8. (加藤が corresponding author)

1) ゲノム医学研究センター
2) 総合医療センター 血液内科

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

全ゲノム SNP 解析を用いた
日本人由来サルコイドーシス関連遺伝子の同定

研究代表者 田中 知明 (大学病院 呼吸器内科)

研究成果リスト

1) Hagiwara K, Morino H, Shiihara J, Tanaka T,
Miyazawa H, Suzuki T, et al. Homozygosity Mapping

on Homozygosity Haplotype Analysis to Detect
Recessive Disease-Causing Genes from a Small
Number of Unrelated, Outbred Patients. PLoS One
2011;6(9):e25059.

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

新生犬心室機能特性と Ca Sensitizer の有効性に関する研究

研究代表者 先崎 秀明 (総合医療センター 小児循環器科)

研究分担者 増谷 聡*, 関 満*, 石戸 博隆*

研究成果リスト

学会発表

- 1) Nakagawa R, Seki M, Saiki H, Masutani S, Senzaki H. Abnormal vascular load relates to impaired relaxation in patients with Fontan circulation, AEPC, 2012 May, Istanbul
- 2) Saiki H, Masutani S, Senzaki H. Abnormal coronary perfusion in patients after Norwood type operation, AEPC, 2012 May, Istanbul
- 3) Kurishima C, Nakagawa R, Saiki H, Masutani S, Senzaki H. LA systolic force in neonate, APPCS, 2012 May, Taipei
- 4) Nakagawa R, Kurishima C, Saiki H, Masutani S, Senzaki H. Aortic Stiffness assessed by pulse wave velocity and carotid-ankle velocity index in patients after Kawasaki disease without evident history of coronary artery dilation, APPCS, 2012 May, Taipei
- 5) Masutani S, Kurishima C, Nakagawa R, Saiki H, Senzaki H. LV function in patients with Kawasaki disease, APPCS, 2012 May, Taipei
- 6) Masutani S, Kurishima C, Nakagawa R, Saiki H, Senzaki H. Assessment of ventricular and vascular function in congenital heart disease, APPCS, 2012 May, Taipei
- 7) Saiki H, Masutani S, Senzaki H. Prevalence of aortopathy in congenital heart disease, APPCS, 2012 May, Taipei
- 8) Saiki H, Masutani S, Senzaki H. Aortopathy in Tetralogy of Fallot, APPCS, 2012 May, Taipei
- 9) Saiki H, Kurishima C, Masutani S, Senzaki H. Impaired coronary perfusion in patients after Norwood operation, APPCS, 2012 May, Taipei
- 10) Senzaki H. Cardiac failure & its management, especially in f-SV. Basic and advanced information

to evaluate ventricular-vascular pathophysiology, 2nd Mt Fuji Pediatric Cardiology Forum, 2012 February, Shizuoka

- 11) Seki M, Saiki H, Masutani S, Senzaki H. LV rest and reserve function is an important determinant of BNP levels in patients after repair of Tetralogy of Fallot, AHA, 2011 November, Orland
- 12) Seki M, Saiki H, Masutani S, Senzaki H. Ventricular systolic and diastolic dyssynchrony and their relationship with ventricular function in patients with single ventricular circulation, AHA, 2011 November, Orland
- 13) Inuzuka R, Sugimoto M, Saiki H, Masutani S, Senzaki H. Hemodynamic impact of histological abnormalities in the pulmonary trunk in patients with tetralogy of Fallot, AHA, 2011 November, Orland
- 14) Seki M, Saiki H, Masutani S, Senzaki H. Ventricular fibrogenesis activity assessed by serum levels of amino-terminal propeptide of type III procollagen during the staged Fontan procedure, AHA, 2011 November, Orland
- 15) Saiki H, Sugimoto M, Seki M, Masutani S, Senzaki H. Reduced venous capacitance and increased venous return resistance in the Fontan circulation: potential for new therapeutic target, AHA, 2011 November, Orland

論文発表

- 1) Seki M, Kurishima C, Kawasaki H, Masutani S, Senzaki H. Aortic stiffness and aortic dilation in infants and children with tetralogy of Fallot before corrective surgery: evidence for intrinsically abnormal aortic mechanical property. Eur J Cardio Thorac Surg 2012;41:277-82. (Epub 2011 Dec 12)

*総合医療センター 小児循環器科

- 2) Kurishima C, Wada M, Sakai M, Kawakami K, Kondo T, Tamura M, Senzaki H. Congenital brain tumor: A fetal case of congenital germ cell intracranial tumor and review of literature. *Pediatrics Int* 2012;54:282-5.
- 3) Masutani S, Senzaki H. Left ventricular function in adult patients with atrial septal defect: Implication for development of heart failure after transcatheter closure. *J Cardiac Fail* 2011;17:957-63.
- 4) Saiki H, Seki M, Masutani S, Senzaki H. Marked disparity in mechanical wall properties between ascending and descending aorta in patients with tetralogy of Fallot. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2012;41:570-3.
- 5) Masutani S, Cheng HJ, Tachibana H, Little WC, Cheng CP. Levosimendan calcium sensitizer restores the positive force-frequency relation in heart failure. *Am J Physiol* 2011;301(2):H488-96.
- 6) Cheng HJ, Grant KA, Han QH, Friedman DP, Masutani S, Little WC, Cheng CP. Up-regulation and functional effect of cardiac β 3-adrenoreceptors in alcoholic monkeys. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(7):1171-81.

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

2型糖尿病における脳内酸化ストレスの動態と
その制御による認知機能障害への効果

研究代表者 菅 理江 (医学部 生理学)

研究分担者 島津 智一¹⁾, 井上 郁夫²⁾

研究成果リスト

学会発表

1) 菅理江, 島津智一, 井上郁夫, 戸塚博子, 荒木信夫, 片山茂裕, 渡辺修一. 2型糖尿病モデルラットの発症初期学習障害の迷路課題による検討, *Animal* 2011: 日本動物心理学会(第71回)・日本動物行動学会(第30回)・応用動物行動学会/日本家畜管理学会(2011年度)合同大会, 平成23年9月, 東京

- 2) 菅理江, 島津智一, 長谷川元, 井上郁夫, 戸塚博子, 荒木信夫, 片山茂裕, 渡辺修一. 2型糖尿病ラットにおける学習障害と脳内抗酸化酵素へのピオグリタゾンの効果, 第34回日本神経科学大会, 平成23年9月, 横浜
- 3) Suge R, Shimazu T, Inoue I, Tozuka H, Watanabe S-I. Alteration of cerebral enzymatic anti-oxidant defences with learning deficits induced by type 2 diabetes, The 41st annual meeting of Society for Neuroscience, 2011, Nov, Washington DC, USA

1) 大学病院 神経内科

2) 大学病院 内分泌内科・糖尿病内科

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

アレルギー疾患患者における上・下気道連関の研究

研究代表者 永田 真 (大学病院 呼吸器内科, アレルギーセンター)

研究分担者 加瀬 康弘^{1),6)}, 中込 一之^{2),6)}, 中村 晃一郎^{3),6)},
森 圭介^{4),6)}, 松下 祥^{5),6)}

研究成果リスト

論文

- 1) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. IFN- γ -inducible protein of 10 kDa upregulates the effector functions of eosinophils through β 2 integrin and CXCR3. *Respir Res* 2011;12:138.
- 2) Nakagome K, Imamura M, Kawahata K, Harada H, Okunishi K, Matsumoto T, Sasaki O, Tanaka R, Kano MR, Chang H, Hanawa H, Miyazaki J, Yamamoto K, Dohi M. High expression of IL-22 suppresses Ag-induced immune responses and eosinophilic airway inflammation via an IL-10-associated mechanism. *J Immunol* 2011;187:5077-89.
- 3) 永田真. 環境アレルギーと“*One Airway One Disease*”. *日本職業・環境アレルギー学会雑誌* 2011;18:11-5.
- 4) 川島彬子, 永田真. 鼻炎合併患者の喘息治療における病診・診診連携. *鼻アレルギーフロンティア* 2011;11:42-7.
- 5) 中込一之, 永田真. 喘息治療における免疫療法の現状と方向性. *喘息* 2011;24:47-52.
- 6) 西原冬実, 永田真. 内科における皮下アレルギー免疫療法. *アレルギー・免疫* 2011;6:14-20.
- 7) 三尾友彦, 永田真. アレルギー免疫療法. *アレルギーの臨床* 2010;12:43-8.

- 8) 西原冬実, 中込一之, 永田真. アレルゲン免疫療法の現在. *内科* 2011;108:481-4.
- 9) 中込一之, 永田真. 喘息からみた鼻・副鼻腔病変. *アレルギー・免疫* 2011;11:28-35.

学会発表

- 1) 中込一之, 永田真, 高久洋太郎. 重症喘息の気道炎症病態と治療の可能性, 第23回日本アレルギー学会春季学術大会シンポジウム, 2011年5月14日, 千葉
- 2) 中込一之, 永田真. アレルゲン免疫療法の現状と近未来の展望, 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会ランチョンセミナー, 2011年5月14日, 千葉
- 3) 永田真, 高久洋太郎. 炎症病態からみた重症喘息と抗IgE抗体の意義, 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会イブニングシンポジウム, 2011年11月11日, 東京都
- 4) 永田真. アレルゲン免疫療法の再考, 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会教育講演, 2011年11月11日, 東京都
- 5) Nishihara F, Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Nagata M. Omalizumab improves asthma but not nasal symptoms in Japanese patients with severe allergic asthma and rhinitis, *World Allergy Congress*, 2011/12/7, Cancun Mexico
- 6) Kawashima A, Nishihara F, Kobayashi T, Nakagome K, Nagata M. Effect of formoterol on eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8-stimulated neutrophils, *World Allergy Congress*, 2011/12/7, Cancun Mexico

1) 大学病院 耳鼻咽喉科
2) 大学病院 呼吸器内科
3) 大学病院 皮膚科
4) 大学病院 眼科
5) 医学部 免疫学
6) アレルギーセンター

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

交流磁界が細胞内 Ca^{2+} 濃度の調整機能に及ぼす影響の解析

研究代表者 駒崎 伸二 (医学部 解剖学)

研究分担者 猪股 玲子*

本研究により明らかにされた、交流磁界が細胞内の Ca^{2+} 濃度を上昇させる作用をもつという事実は、さまざまな細胞機能にとって重要な意味がある。それは、細胞機能を制御している細胞内情報伝達系において、細胞内の Ca^{2+} 濃度の変化が情報伝達因子としてとりわけ重要な役割を果しているからである。

この事実は、最近の疫学的調査により明らかにされた、交流磁界がヒトのアルツハイマー型老年認知症や松果体のメラトニン分泌機能などに影響を及ぼしているという報告と密接な関連性が示唆される。つまり、交流磁界による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇作用は老化した神経細胞のアポトーシスや、松果体のメラトニン分泌機能などに、無視できない影響を及ぼす可能

性が考えられるからである。

このような仮説を踏まえて、これからさらに、交流磁界がヒトのアルツハイマー型老年認知症やメラトニン分泌機能に及ぼす影響を具体的に実証するための研究を続けていく計画である。もちろんながら、教育業務(講義と実習, 教材や教育技術の開発など)とともに、いくつもの研究テーマを推し進めているので、交流磁界がヒトの健康に及ぼす作用の研究については長期戦を覚悟し、結果をあせらず着実に研究を推し進めて行く予定である。

以上、学内グラントで得られた研究成果については、早急に公表すべく、現在、雑誌への投稿に向けて準備している段階である。

*医学部 解剖学

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

細胞分化に伴う上皮 Na チャネルの発現と
細胞内局在を規定する因子の同定

研究代表者 高田 真理 (医学部 生理学)

研究分担者 金子 優子¹⁾, 青葉(藤牧) 香代¹⁾, 穂苅 茂²⁾

研究の概要

上皮 Na channel (ENaC) は哺乳類の腎臓の集合管において Na 再吸収に関わるイオンチャネルである。このイオンチャネルは成体哺乳類表皮にも発現しているが表皮における機能は未知である。

両生類表皮は変態に伴い魚類型(幼生両生類)から哺乳類型(成体両生類)へと変化する。幼生両生類表皮には ENaC 機能が発現していないが成体両生類表皮には ENaC 機能が発現している。両生類の変態に伴う表皮の変化は、脊椎動物陸棲化の進化の過程の再現かもしれない。生物進化と両生類の変態時における表皮の変化との関連はさておき、哺乳類型表皮形成と ENaC の機能発現には関わりがあるのではないかと予想した。

本グラント研究は、変態に伴い魚類型から哺乳類型へと drastic な変化をとげる両生類表皮を材料に、哺乳類型皮膚形成における ENaC の役割の解明を目指している研究の一部である。グラント年度内には種々の発生過程の表皮における ENaC の mRNA の発現局在を、*in situ* hybridization で明らかにすることを目標とした。そして成体の表皮では α -ENaC が、表皮全細胞

層に発現している可能性を認めた。それとともに、採用した研究手法による signal の detection の限界も問題点として浮かび上がり、現在、別の方法でさらなる展開を継続中である。なお、いただいたグラントによる研究成果の詳細は、すでに埼玉医科大学医学雑誌に終了時報告書として掲載されている。また原著論文として *Acta Histochemica* に掲載されている。以下の書誌をご覧ください。

追加研究成果リスト

論文

- 1) Kaneko Y, Fujimaki-Aoba K, Watanabe S-I, Hokari S, Takada M. Localization of ENaC subunit mRNAs in adult bullfrog skin. *Acta Histochemica* 2012;114:172-6. (DOI:10.1016/j.acthis.2011.02.008).

その他

- 1) 高田真理, 金子優子, 青葉(藤牧) 香代, 穂苅茂. 細胞分化に伴う上皮 Na チャネルの発現と組織内局在を規定する因子の同定. 平成21-22年度 埼玉医科大学学内グラント終了時報告書. 埼玉医科大学雑誌 2011;38:29-34.

1) 医学部 生理学

2) 医学部 生化学

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

地域の社会福祉施設での早期体験実習は医学生意識をどう変えるか

研究代表者 佐藤 真喜子 (医学部 地域医学・医療センター)

研究分担者 荒木 隆一郎¹⁾, 柴崎 智美¹⁾, 鈴木 洋通¹⁾, 森 茂久²⁾,
有田 和恵²⁾, 鈴木 郁子³⁾, 丸木 和子³⁾

学会発表

- 1) 佐藤真喜子, 柴崎智美, 荒木隆一郎, 鈴木洋通, 大野洋一, 宮崎孝, 羽生真由子, 山崎芳仁, 吉田喜太郎, 菅野義彦, 有田和恵, 渡辺修一, 持田智, 森茂久, 別所正美. 医学部学生を対象とした重症心身障害児施設での臨床入門実習の評価第3報, 第43回日本医学教育学会大会, 平成23年7月, 広島
- 2) 荒木隆一郎, 佐藤真喜子, 柴崎智美, 鈴木洋通, 有田和恵, 森茂久, 渡辺修一, 間嶋満, 持田智, 別所正美, 鈴木郁子, 丸木和子. 重症心身障害児施設

設における医学部1年臨床入門(ICM)実習の振り返りレポート質的分析による評価, 第43回日本医学教育学会大会, 平成23年7月, 広島

- 3) 佐藤真喜子, 柴崎智美, 荒木隆一郎, 宮崎孝, 大野洋一, 森茂久, 有田和恵, 丸木和子, 鈴木郁子, 鈴木洋通. 重症心身障害児施設での実習成果の効果, 第44回日本医学教育学会大会, 平成24年7月, 東京
- 4) 荒木隆一郎, 佐藤真喜子, 柴崎智美, 鈴木洋通, 有田和恵, 森茂久, 渡辺修一, 間嶋満, 持田智, 荒木信夫, 別所正美, 鈴木郁子, 丸木和子. 重症心身障害児施設での早期体験実習後の振り返りレポートにみられる態度変容の分析, 第44回日本医学教育学会大会, 平成24年7月, 東京

1) 医学部 地域医学・医療センター

2) 医学教育センター

3) 毛呂病院 光の家療育センター

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

食道ESD後の狭窄予防を目的とした新規生体内分解性ステントの開発

研究代表者 野中 康一 (国際医療センター 消化器内科)

研究分担者 宮澤 光男¹⁾, 小山 勇¹⁾, 喜多 宏人²⁾, 合川 公康¹⁾

研究成果リスト

学会発表

- 1) 野中康一, 伴慎一, 喜多宏人. 食道全周性ESD後狭窄の病理学的解析と狭窄予防, 第10回ESD/EMR研究会, 平成22年7月, 東京
- 2) 野中康一, 宮澤光男, 伴慎一, 合川公康, 佐々木裕, 喜多宏人, 小山勇. 食道癌に対するESD適応拡大の可能性(全周性病変ESD後狭窄の病理学的解析に基づく狭窄予防)と新しい穿孔時の対策, 第80回日本消化器内視鏡学会総会, 平成22年10月, 横浜
- 3) 合川公康, 宮澤光男, 岡田克也, 利光靖子,
1) 国際医療センター 消化器外科
2) 国際医療センター 消化器内科
- 4) Aikawa M, Miyazawa M, Ueno Y, Nonaka K, Okada K, Toshimitsu Y, Okamoto K, Koyama I. Treatment of perforated esophagus with a bio-degradable polymer stent. Digestive Disease Week 2011, Chicago
- 5) 野中康一, 宮澤光男, 合川公康, 秋元尚江, 喜多宏人, 小山勇. ESD穿孔時の対応における生体内分解性ステントによる新たな試みと狭窄予防におけるステロイド局注の解析と近未来の狭窄予防, 第97回日本消化器病学会総会, 平成23年5月, 東京 (Medical Tribune 2011.8.4 Vol.44, No.31, p13掲載)

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

標準化半定量 Real-time PCR 法 (HIRA-TAN) を用いた
呼吸器感染症の包括的起炎病原体の診断方法

研究代表者 平間 崇 (大学病院 呼吸器内科)

緒言

肺炎の起炎菌は、実はわかっているようで不明な点が多く、普及している迅速診断法もインフルエンザウイルスや肺炎球菌などの一部の病原体にしかないと、約半数の肺炎患者は起炎菌が不明なまま治療をうけている。日常診療における起炎菌の診断法は、肺炎患者の喀痰を培地に塗り込み、数日後に育成した病原体を同定する方法である(喀痰培養検査)。これでは診断まで時間を要すること、培養できない菌もいること、手技が煩雑であること、検査実施者により結果の誤差がしょうじるなどの問題があるものの、これらは以前より未解決のままである。現在では、高価・強力・広域スペクトルの抗菌薬が普及しているため、治療に難渋する肺炎は昔から比べると減少はしたものの、そのために耐性菌の出現、医療費の高騰をまねき、またそれら抗菌薬で治療できないものも存在するため、肺炎は今なお本邦の死亡原因4位のままである。

病原体検出においてPCRなどの分子生物学的手法は有用な検査法であるが、呼吸器感染症領域では普及していない。それは、検出能力が高いPCRは、肺炎球菌や緑膿菌などのような定着型病原体(無症候で気道に存在しうる病原体、すなわち常在菌)が検出されても起炎菌と確定できないためである。臨床応用されているPCRは、マイコプラズマや結核菌のような非定着病原体(健常者からは検出されず、検出されれば起炎菌と確定できる病原体)に対してのみである。臨床的に問題となる重症市中肺炎や院内肺炎の起炎菌は、定着型病原体によるものがほとんどである。

材料と方法

そこで我々は、ヒト細胞と定着型病原体との細胞数をReal-time PCRで表現し、肺炎をおこしている

定着型病原体が有意に増殖しているかを判定できる技術を発明した(特許第4665203号取得, PCT/JP2009/053976公開, JST支援による9ヶ国出願)。肺炎患者の喀痰から定着型病原体がReal-time PCRで検出された場合、治療対象(起炎菌)と非治療対象(常在菌)とにcutoff値を用いて鑑別することに成功した¹⁾。また非定着病原体もあわせて包括的にReal-time PCRを実施することで、肺炎で治療対象となる24種類の病原体に対し、4時間以内で一括に起炎菌同定ができる迅速診断キットHIRA-TAN: Human cell-controlled Identification of the Respiratory Agent from TAN(痰)を開発した(Fig.1)。HIRA-TANは肺炎患者の喀痰を使用し、定着型病原体はcutoff値で治療対象を判定/診断し、非定着病原体は検出で治療対象と診断/確定することができる。

結果

本開発の臨床的妥当性と再現性を臨床試験によって検証した(UMIN ID: 000001694, 埼玉医科大学 IRB 08-063)。臨床試験は、参加9施設の前向き試験で肺炎症例を連続登録し、既存の診断方法(喀痰塗抹, 喀痰培養, 尿中抗原)とHIRA-TANを全症例で実施した。既存の診断方法をもとに、HIRA-TANでの起炎菌の診断率、また、定着型病原体に設定したcutoff値の妥当性を検証した。2009年2月から2010年10月にかけて肺炎症例568例が登録され、そのうちHIRA-TANで起炎菌を同定できたものが360例(63.4%)、既存の診断方法で起炎菌を同定できたものが321例(56.4%)であり、HIRA-TANでは既存の診断方法以上の起炎菌診断率と迅速性を有することが証明できた。また、HIRA-TANの定着型病原体に設定したcutoff値での診断方法は、既存の診断方法で起炎菌と診断する定着型病原体を90%以上の割合で診断できることを証明できた。

考 察

HIRA-TANは、定着型病原体はcutoff値を用いることで既存の診断方法とおなじ診断能力にくわえ、非定着型病原体を網羅的に検出できる診断力を兼ね備えた迅速診断検査であることが証明された。治療早期から簡便かつ迅速に肺炎の起炎菌の診断ができれば、経験的治療から確定的治療へ移行でき、抗菌薬の適正使用につながる。本発明にはそれを実現化する能力がある。最終的には医療経済効果や耐性菌抑制効果など公衆衛生の改善へ寄与するまで発展させることを目標とする。

謝 辞

実験に協力頂いた埼玉医科大学呼吸器内科江頭博氏、宮澤仁志氏に感謝する。本研究の一部は埼玉医科大学学内 Grant (21-02-02-06) による。

研究成果リスト

論文

- 1) 川島彬子, 平間崇, 西原冬実, 嶺崎祥平, 萩原弘一, 清水禎彦, 他. インフルエンザウイルスA/H1N1 2009肺炎の1剖検症例. 日呼吸誌 2012;1(1):56-61.
- 2) Hirama T, Yamaguchi T, Miyazawa H, Tanaka T, Hashikita G, Kishi E, et al. Prediction of the pathogens that are the cause of pneumonia by the battlefield hypothesis. PLoS One 2011;6(9): e24474.
- 3) 平間崇, 松岡優, 江頭博, 嶺崎祥平, 池淵研二, 萩原弘一, 他. 埼玉県西部地区における2009/2010シーズンのインフルエンザ対策. 日本医事新報 2011;4526:60-6.
- 4) Hirama T, Hagiwara K, Kanazawa M. Tuberculosis

HIRA-TAN の 検出標的 (40 target genes)

01 <i>Homo sapiens</i>	21 <i>Acinetobacter baumannii</i>
02 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	22 <i>Escherichia coli</i>
03 <i>Haemophilus influenzae</i>	23 <i>Serratia marcescens</i>
04 <i>Moraxella catarrhalis</i>	24 <i>Bordetella pertussis</i>
05 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25 <i>Coxiella burnetii</i>
06 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	26 Influenza virus A
07 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	27 Influenza virus B
08 <i>Staphylococcus aureus</i> , MSSA	28 Influenza virus A H1 seasonal
09 <i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA*	29 Influenza virus A H3 seasonal
10 <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	30 Influenza virus A H5 avian
11 <i>Legionella pneumophila</i>	31 Influenza virus A H1 pdm 2009
12 <i>Legionella</i> spp.	32 human metapneumovirus
13 <i>Chlamydia pneumoniae</i>	33 RS virus
14 <i>Chlamydia psittaci</i>	34 human Rhinovirus A
15 <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	35 human Rhinovirus B
16 <i>Mycobacterium intracellulare</i>	36 human Rhinovirus C
17 <i>Mycobacterium avium</i>	37 <i>Aspergillus</i> spp.
18 <i>Mycobacterium kansasii</i>	38 <i>Aspergillus fumigatus</i>
19 <i>Nocardia</i> spp.	39 metallo-beta-lactamase IMP*
20 <i>Pneumocystis jirovecii</i>	40 metallo-beta-lactamase VIM*

下線のある病原体：定着型病原体 (cutoff値で診断)

下線のない病原体：非定着病原体 (PCR検出で診断)

*：薬剤耐性関連遺伝子 (多剤耐性菌に関連する)

Fig. 1. HIRA-TAN の検出標的(40 target genes). HIRA-TAN (Human cell controlled Identification of Respiratory Agent from “TAN” [Sputum]) は喀痰中のヒト細胞を標準化した半定量Real-time PCR法である。

- 喀痰を使用したreal-time PCR法による迅速検査法(4時間) *Rapid*
- 40標的遺伝子に対する肺炎の起炎病原体の包括的検査法 *Comprehensive*
- 検出された定着型病原体を治療対象(起炎菌)か非治療対象(定着菌)か鑑別できるreal-time PCR法(国内特許第4665203号取得, PCT/JP2009/053976公開, JST支援による9カ国に特許出願)と非定着型病原体を検出するreal-time PCR法を組み合わせた革新的検査法 *Innovative*
- 40検出標的は1検体6000円と高い医療経済的検査法 *Economic*
- 伝染性病原体や多剤耐性菌の早期発見 (院内感染対策) *Safe*

screening programme using the QuantiFERON-TB Gold test and chest computed tomography for healthcare workers accidentally exposed to patients with tuberculosis, *Journal of Hospital Infection* 2011;77(3):257-62.

賞与

- 1) 日本呼吸器学会奨励賞. ヒト細胞標準化半定量 real-time PCRの開発と臨床応用. 日本呼吸器学会. 受賞者 平間崇. 2012年4月
- 2) 優秀指導医賞. 埼玉医科大学病院. 受賞者 平間崇. 2012年3月
- 3) 日本化学療法学会学術奨励賞. 標準化半定量 PCR法を用いた呼吸器感染症の起炎菌同定法 -A multicenter prospective study for the validation-. 第58回 日本化学療法学会総会. 受賞者 平間崇. 2010年6月
- 4) 日本内科学会奨励賞. 標準化半定量 Real-time PCR法を用いての呼吸器感染症の起炎病原体診断 ～新しい肺炎検査の試み～. 第107回日本内科学会講演会. 受賞者 平間崇. 2010年4月
- 5) American Thoracic Society International Trainee Travel Award. Multicenter Prospective study for the validation of the Novel and Multiplex real-time PCR-based diagnostic test for 20 pneumonic pathogens in the Respiratory Tract Secretions. American Thoracic Society 2009 International Conference (米国胸部学会国際会議2009). San Diego, CA. USA. 受賞者 平間崇. 2009年5月
- 6) Respiratory Tract Infection Young Investigators Award. 標準化半定量 Real-time PCRを用いての呼吸器感染症の起炎病原体同定法 ～新しい肺炎検査の試み～. RTI 研究会/バイエル薬品株式会社. 受賞者 平間崇. 2008年12月

特許

- 1) 科学技術振興機構の支援によるPCT指定国へ出願決定: 米国, ヨーロッパ特許(英国・フランス・ドイツ), カナダ, インド, 中国, オーストラリア. 出願者 平間崇, 萩原弘一. 2010年6月
- 2) 国際特許 PCT/JP2009/053976 公開. 急性呼吸器感染症起炎病原体の鑑別方法. 発明者 平間崇, 萩原弘一. 2009年3月
- 3) 国内特許 第4665203号 取得. 急性呼吸器感染症起炎病原体の鑑別方法. 発明者 平間崇, 萩原弘一. 特願2008-052399, 2008年3月

競争的資金

- 1) 科学技術振興機構 第2回 A-STEP FS シーズ顕在化タイプ(課題番号 AS2321117F). 肺炎の早期確定的

治療を実現する原因微生物網羅的迅速判定システムの開発. 研究代表者 PI 平間崇. 2012年4月

- 2) 日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究 B (課題番号 23790918). ヒト細胞標準化 Real-time PCR法での肺炎起炎菌診断と網羅的病態解析. 研究代表者 PI 平間崇. 2011年4月
- 3) 埼玉医科大学医学部同窓会 第20回 落合記念賞. HINF study: HIRA-TANで使用するカットオフ値の妥当性を検証する前向き試験. 研究代表者 PI 平間崇. 2009年6月.
- 4) 日本学術振興会 国際学会等派遣事業. Multicenter Prospective study for the validation of the Novel and Multiplex real-time PCR-based diagnostic test for 20 pneumonic pathogens in the Respiratory Tract Secretions. American Thoracic Society 2009 International Conference. 研究代表者 平間崇. 2009年5月
- 5) 日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究 B (課題番号 21790784). 標準化半定量 Real-time PCRを用いた呼吸器感染症の包括的迅速診断法. 研究代表者 PI 平間崇. 2009年4月

学会発表

- 1) 平間崇. QFTと胸部CTを活用した医療従事者の結核接触者健診, 第86回日本結核病学会総会, 2011年6月, 東京
- 2) Hirama T, Hagiwara K, Kanazawa M. Tuberculosis screening program using the QuantiFERON-TB Gold test and chest computed tomography for healthcare workers accidentally exposed to patients with tuberculosis, European Respiratory Society Annual Congress 2011, 2011年9月, Amsterdam, the Netherlands
- 3) 平間崇, 嶺崎祥平, 三尾友彦, 山口剛史. 埼玉県西部地区を中心とした(市中/医療ケア関連/院内発症)肺炎の原因微生物について, 第59回日本化学療法学会総会, 2011年6月, 札幌
- 4) 平間崇. ヒト細胞標準化 real-time PCR法を用いた呼吸器感染症の起炎病原体スクリーニング検査, 第58回日本化学療法学会総会, 2010年6月, 長崎
- 5) Hirama T, Fukunaga K, Yamaguchi T, Kanazawa M, Hagiwara K. Cell number ratio of pathogen to inflammatory cells discriminates the commensal organisms causing pneumonia, American Thoracic Society 2010 International Conference, 2010年5月, New Orleans, LA. USA.
- 6) 平間崇, 福永興壺, 金澤實, 萩原弘一. ヒト細胞標準化 real-time PCR法を用いた呼吸器感染症の起炎病原体スクリーニング検査, 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010年4月, 京都

- 7) 平間崇, 田中政彦, 嶺崎祥平, 山口剛史, 金澤實, 萩原弘一. ヒト細胞標準化 real-time PCR法を用いた呼吸器感染症の起炎病原体スクリーニング検査, 第84回日本感染症学会総会・学術講演会, 2010年4月, 京都
- 8) 平間崇. ヒト細胞標準化 real-time PCR法を用いた呼吸器感染症の起炎病原体スクリーニング検査, 第21回日本臨床微生物学会総会, 2010年1月, 東京
- 9) Hirama T, Kanazawa M, Hagiwara K. HIRA-TAN: A Real-time PCR-based Diagnostic Test for the Pathogens of Pneumonia, 47th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, 2009年11月, Philadelphia, PA, USA.
- 10) Hirama T, Minezaki S, Mio T, Kanazawa M, Hagiwara K. HIRA-TAN: a real-time PCR-based diagnostic test for the pathogens of pneumonia, 2009 European Respiratory Society annual congress, 2009年9月, Vienna, Austria.
- 11) 平間崇, 小林国彦, 永田真, 金澤實, 萩原弘一. 標準化半定量 Real-time PCRを用いた呼吸器感染症の起炎菌同定法 - HIRA-TANの多施設前向き試験の結果報告-. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009年6月, 東京
- 12) 平間崇, 金澤實, 萩原弘一. 標準化半定量 PCR法を用いた呼吸器感染症の起炎菌同定法 - A multicenter prospective study for the validation -, 第57回日本化学療法学会総会, 2009年6月, 東京
- 13) Hirama T, Minezaki S, Yamaguchi T, Kanazawa M, Hagiwara K. Multicenter Prospective study for the validation of the Novel and Multiplex real-time PCR-based diagnostic test for 20 pneumonic pathogens in the Respiratory Tract Secretions, American Thoracic Society 2009 International Conference, 2009年5月, San Diego, CA, USA.
- 14) 平間崇, 嶺崎祥平, 山口剛史, 金澤實, 萩原弘一. 標準化半定量 Real-time PCRを用いた呼吸器感染症の起炎菌同定法 - 多施設前向き試験の結果報告 -. 第83回日本感染症学会総会・学術講演会, 2009年4月, 東京
- 15) 平間崇, 嶺崎祥平, 宮下起幸, 山口剛史, 小林国彦, 永田真, 金澤實, 萩原弘一. 標準化半定量 Real-time PCR法を用いての呼吸器感染症の起炎病原体診断. 第106回日本内科学会総会・講演会, 2009年4月, 東京

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了後報告書

BOLD MRIを用いた腎機能評価法の確立

研究代表者 井上 勉 (大学病院 腎臓内科)

研究分担者 小澤 栄人¹⁾, 岡田 浩一²⁾, 竹中 恒夫²⁾, 鈴木 洋通²⁾

研究成果リスト

論文

- 1) 井上勉, 小澤栄人, 鈴木洋通. Basic nephrology 検査・診断 腎機能の可視化. Annual Review 腎臓 2012. 東京: 中外医学社; 2012. p. 93-9.
- 2) Inoue T, Kozawa E, Okada H, and Suzuki H. Is there no future for renal BOLD MRI?. Kidey International 2012 (in press)

学会発表

- 1) 井上勉, 小澤栄人, 岡田浩一, 田中淳司, 鈴木洋通. MRIを用いた非侵襲的CKD評価の試み(ワークショップ), 第53回日本腎臓学会学術総会, 平成23年6月, 横浜

- 2) 井上勉, 小澤栄人, 岡田浩一, 田中淳司, 鈴木洋通. MRIによる非侵襲的CKD評価の試み(ワークショップ), 第71回日本医学放射線学会総会, 平成24年4月, 横浜
- 3) Kozawa E, Inoue T, Inoue K, Suzuki H, and Tanaka J. Blood Oxygen Level-Dependent (BOLD) MRI of Diabetic Nephropathy, 20th ISMRM, 2012/5, Melbourne
- 4) Kozawa E, Inoue T, Inoue K, Mizukoshi W, Suzuki H, Tanaka J, and Kimura F. Functional MR Imaging of Kidneys, 97th RSNA, 2011/11, Chicago
- 5) 小澤栄人, 井上勉, 井上快児, 鈴木洋通, 田中淳司, 木村文子. 腎臓におけるApparent diffusion coefficient (ADC) およびT2*値の反復性および再現性の検討, 第39回磁気共鳴学会, 平成23年9月, 小倉

1) 国際医療センター 放射線科

2) 大学病院 腎臓内科