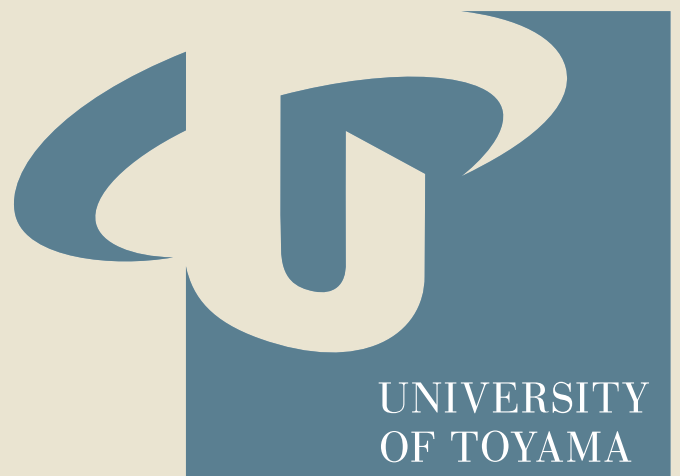


ISSN 2189-2466

TOYAMA MEDICAL JOURNAL

Vol.28 No.1 2017



TOYAMA MEDICAL JOURNAL Vol.28 No.1 2017

CONTENTS

■総説

放射線治療情報システムの構築 1-5

野村邦紀・山岸健太郎・吉田 寿・白崎展行・神前祐一・野口 京・豊嶋心一郎・今村朋理

■原著論文

解剖学における授業内外の学修の組織化；反転授業の効果と課題 6-16

川口将史・竹内勇一・中村友也・一條裕之

■症例報告

全脳全脊髄照射を施行したAT/RT長期生存の一例 17-20

野村邦紀・山岸健太郎・鳴戸規人・吉田 寿・白崎展行・

野村恵子・川部秀人・神前祐一・野口 京

■学位授与

課程修了による博士 21-24

課程修了による修士 25

■平成26年度富山大学研究医養成プログラム修了報告 26-40

■平成27年度富山大学研究医養成プログラム修了報告 41-51

■平成28年度富山大学研究医養成プログラム修了報告 52-64

■学生海外研修レポート 65-106

■記事

富山大学医学会会則 107

富山大学医学会役員 108

富山大学医学会誌投稿規定 109-112

総 説

放射線治療情報システムの構築

野村邦紀¹⁾・山岸健太郎¹⁾・吉田 寿²⁾・白崎展行²⁾・
神前祐一³⁾・野口 京³⁾・豊嶋心一郎⁴⁾・今村朋理⁴⁾

Construction of Radiation therapy information System

Kuninori NOMURA, Kentarou YAMAGISHI, Hisashi YOSHIDA, Nobuyuki SHIROSAKI,
Yuuichi KAMISAKI, Kyo NOGUCHI, Shinichirou TOYOSHIMA, Tomosato IMAMURA

要 旨

HISが更新される機会に、治療RISを更新し、構築した。本院における放射線治療の環境と特徴に合わせたRISの必須要件を決定した。医師による毎日の診察記録の義務が緩和され、技師あるいは看護師の患者記録をHISに記載すれば、医師の診察記録は週1回でよいとの通達がされたことを受けて、技師あるいは看護師の治療RIS記載がHISに開示できること。部門カンファレンス、他科とのカンファレンス、学生教育にも利用する目的で、RT-ビューア機能を有すること等など。これら新規要件を加えた必須要件20項目決定し、応募メーカーのプレゼンテーションを採点した。これによりメーカーを選定し、治療RISを構築した。治療RIS、今後の有用性について概説する。

Abstract

In an opportunity to update Hospital information system (HIS), we have also updated and built Radiation therapy information system (RIS). We have determined the essential requirements of RIS according to the environment and characteristics of radiotherapy at our hospital. The duty of doctor's daily medical examination record is relaxed, if patient record is recorded in HIS by a technician or nurse, following the notification that doctor's consultation record should be held once a week. It is possible to elucidate the treatment RIS entry done by technicians or nurse. The RT-viewer function allows its use for department conferences, conferences with other departments and for the purpose of student education, etc. We fixed 20 essential items including these new requirements and graded presentation by the subscription manufacturer. As a result, manufacturers were selected and treatment RIS was constructed.

Key words: Radiation therapy information System

はじめに

放射線治療部門情報システム（治療RIS: Radiation Information System）とは、画像情報と文字情報から構成される統合的な治療データベースであり、病院情報システム（HIS: Hospital Information System）と連携し、病院全体として治療情報の共有を促進するものである。さらに治療機器、撮影装置等とのオンライン接続により治療業務の効率化を図るものである。現在の放射線治療では必要不可欠なものとなっている。今回HISの更新にあたり、治療RISを更新、構築した。

従来のHISと治療RIS連携

実際の治療RISの流れ

1. 各科にて治療方針が決定すると、患者初診日時を決定し、放射線治療の依頼を電子カルテから入力する。
2. 治療依頼はRISに転送される。治療医は依頼および患者診察から治療の適応の有無を判断する。
3. RISの端末から患者情報（病名、病理組織、病期など）および治療情報（治療部位、目的、照射スケジュールなど）を入力する。
4. 治療医はHISから治療RISに、各種撮影オーダー（CTシミュレータ、照合写真など）を入力する。治療機器の選択、エネルギーや照射方法などを入力

(受稿2017.12.27/受理2018.2.5)

¹⁾富山大学附属病院放射線治療科

²⁾富山大学附属病院放射線部

³⁾富山大学附属病院医学部放射線診断・治療学

⁴⁾富山大学附属病院富山県立中央病院放射線治療科

する。

5. 治療計画装置から線量分布やDVHなどをJPEGファイルとして取り込み、保存する。シミュレーション写真や照合写真がJPEGファイルとして取り込まれ、それらをRISの画面上で確認することができる。また治療の進行に従って照射日、累積線量といった照射記録が更新される。
6. これらの画像情報やテキスト情報をHISに報告書という形で転送する。

I. 富山県立中央病院にて

今回の治療RISの構築は、富山県立中央病院におけるシステム構築の経験を基盤としている。治療RISはHISよりも施設ごとに多様性があるため、ユーザーもカスタマイズの要望や提案を出すなど、その構築に協力することで、違和感のない治療RISの導入が可能となる。

1. 治療機器の導入とHIS連携とデータベース構築

平成17年4月より県立中央病院放射線科（治療）に赴任し、外部照射治療機2台、小線源治療機1台体制への構築に着手した。赴任4年でほぼ新体制を完成させたが、一方で初めての治療RIS構築に携わった。

構築初年度に電子カルテ連携、治療データベースの構築を実現した。更新前の外照射装置（三菱ライナック）は20年使用歴があり古く、連携I/Fを持たないことから装置連携はオフラインであった。2年目に外照射治療器（リニアック）更新で装置と初めてオンライン連携。3年目にリニアック2台目を新規導入し、4年目に密封小線源治療装置を更新しオンライン連携した。

2. 当初の新規機能

- 1) HISのPCに治療RISの相乗りを実現した。PC1台に2モニターで、HIS、治療RISを左右に表示できることとした。（図1）
- 2) 従来は、放射線治療医が依頼オーダーから治療RIS上の項目を手入力していた。この手間が簡略化され

た。

- 3) 診療科からの放射線治療申し込み依頼受信、治療可否のオンライン回答を実現した。治療不適應の情報も治療RISに保存されるという新しい機能を持たせた。
- 4) 治療部位コードの手入力：ICD-Oのコードでは足りない治療部位の手入力を可能にし、すべての部位に対応できるようにした。
- 5) 治療報告書の単一管理：開始、経過、終了と3種類に分類される治療報告書を上書き単一にし、見落としを防止した。

II. 富山大学附属病院へ帰任

1. 平成21年4月に富山大学に帰任した。ライナック、小線源治療機は富山県立中央病院と同一メーカー、同一規格の機器でありHIS連携がされていた。治療RISも導入されていたが、富山県立中央病院にて構築した治療RISと比較して、不十分と言わざるを得なかった。

大学病院に帰任し他ベンダ構築のシステムを使用することとなったが、県中にて実現した「依頼医からの治療依頼オーダーに対し、治療適用、不適用などの回答を治療RISからHISへ返信できる機能を有すること」（治療不適應の理由の開示とデータ化）、「照射の進捗（あと何回照射するのか、CT撮影があるのかなど）を確認でき、患者へ声掛けができる機能を有すること」（受付・看護師と患者）などの機能がなく、使い勝手が悪い印象であった。

2. 病院情報システム更新が本格化し、タスクホースが立ち上がった。部門内では、治療RISを希望のシステムに更新できる様、仕様を検討した。

3. 数社のシステムのプレゼン・デモをおこない、必須機能要件に対する機能比較を実施、選定理由を明確化するため、部門内に医師・技師・医学物理士4名による評価委員会を構成した。

4. メーカー選定

放射線治療は医師、技師、看護師、医学物理士、受付事務員の5職種の役割分担と連携で成立している。その為の、使いやすく、しかも高機能な治療RISが必須である。特に大学病院にあつては、各科とのカンファレンス機能、将来の遠隔放射線治療計画の機能も求められる。

さらに電子カルテ（HIS）との連携にて、患者情報の正規化と開示が求められる。

5. 必須要望項目

以下の20の項目を満たす治療RISを要望した。

放射線治療部門内に、以下の4名より構成される評価委員会を作り評価した。

野村邦紀（医学放射線学会治療専門医、放射線腫瘍学会認定医）



図1 HIS and RIS are carpooling in a PC

山岸健太郎（放射線治療専従医師）

吉田 寿（放射線治療専門放射線技師，品質管理士）

白崎展行（放射線治療専門放射線技師，医学物理士）

6. A社，B社，C社の放射線治療RISを比較検討した結果，放射線治療部門として，C社の放射線治療部門情報システム「ShadeQuest/TheraRIS」を選定した。

7. プレゼンテーション結果

別表（表1）に示す機能を必須項目とし，各社のプレゼンテーションを実施した。

当部門からの必須要件に対する評価は，A社35点，B社62.5点，C社100点であった。RTビューアに関しては，C社は製品化されているものの，B社はこれから開発，A社は予定なしとの結果であった。

当部門が特に要望した機能

1. 外来通院にて放射線治療を受けている患者の場合，従来，治療医による毎日の診察，記録が義務付けられており，重い負担となっていた。これに対し，この義務が緩和され，技師あるいは看護師の患者記録をHISに記載すれば，医師の診察記録は週1回でよいとの通達がされたことを受けて，技師あるいは看護師の治療RIS記載がHISに開示できるようにした。

2. 今回，当部門が強く導入を望んでいたRT-ビューアは，画像情報では当然導入されて必須となっているビューア機能である。がん診療連携拠点病院である当院では，癌種毎にcancer boardを開催することが求められている。放射線診断医，放射線治療医はすべての領域に関与しており，診断医は画像をビューアで流しながら検討している。一方，治療医は評価点における3方向の線量分布図を提示できるのみである。これは診断で例えれば，レポートの参考画像を示して，カンファレンスをし

表1 the essential requirements of RIS

No	放射線治療部門必須要求要件	A社	B社	C社
1	依頼からの治療依頼オーダーに対し，治療適用，不適用などの回答を治療RISからHISへ返信できる機能を有すること。	×	○	○
2	医師，技師，物理士，看護師，受付間で情報の伝達ができるメッセージ機能を有すること。	×	×	○
3	治療方針情報として入力するデータ（治療方法，治療効果など）はJASTROデータベース委員会の情報に準拠していること。	×	○	○
4	原発部位と治療部位を分けて登録できる機能を有すること。また，原発部位と治療部位が同じ場合，原発部位情報として入力した情報を治療部位登録時に活用できること。	△	△	○
5	照射パラメータと照射録の一覧表示ができること。また患者毎の照射録の作成や出力が出来る機能を有すること。	△	○	○
6	治療計画情報で入力する総線量，一回線量から治療日数の自動計算できること。また治療開始日の仮予約や終了日の自動計算ができること。	○	○	○
7	治療のプランに対し，コースという概念を有していること。また，複数のプランが存在する治療の場合，トータル線量を正確に積算できること。	○	○	○
8	リニアックとオンラインで連携する場合，リニアック側の連携IDに合わせてデータの授受をすることが出来ること。	×	○	○
9	一連の治療に対するチェックリストを作成し，業務の抜けを確認できる機能を有すること。また，患者に渡した注意書きなどのドキュメント管理ができること。	×	○	○
10	照射予約を治療RISで取得し，患者に渡す予定表の印刷が治療RISでできる機能を有すること。	×	○	○
11	患者の都合などで照射を1日だけ中止した場合，照射予約を最終日の翌日以降に振り替えることができる機能を有すること。	×	△	○
12	医師，技師，物理士，看護師，受付で共有できる予定確認機能を有すること。	○	○	○
13	患者受付時に該当患者の照射の進捗（あと何回照射するのか，CT撮影があるのかなど）を確認でき，患者へ声掛けができる機能を有すること。	△	×	○
14	照射画面において画面を切り替えることなく次の患者の照射情報の確認ができること。	×	×	○
15	会計情報送信時に，治療計画時に入力した照射方法（対向2門照射，4門照射など）の変更ができること。治療計画で3門照射と1門照射がおこなわれる場合，会計へは4門照射として送信できる機能を有すること。	△	×	○
16	1日2部位の照射がある場合，診療報酬の高い部位を1部位目として会計送信できる機能を有すること。	×	△	○
17	QAQCとして，モーニング照射，ファントム照射，点検時の照射など，人への照射以外の照射情報の管理ができる機能を有すること。これらの情報は装置別使用記録簿等に反映されること。	○	×	○
18	JASRO統計，13週報などの各種統計が自動作成できる機能を有すること。	×	○	○
19	DBに格納されている全ての情報を対象として検索ができること。またCSVファイル等に結果情報を出力できる機能を有すること。	○	○	○
20	DICOM-RT Plan, DOSE, Structure Setの各情報の取得・保存ができる機能を有すること。また，RT-ビューアを用いて計画情報を，画像を介して確認できること。	×	×	○

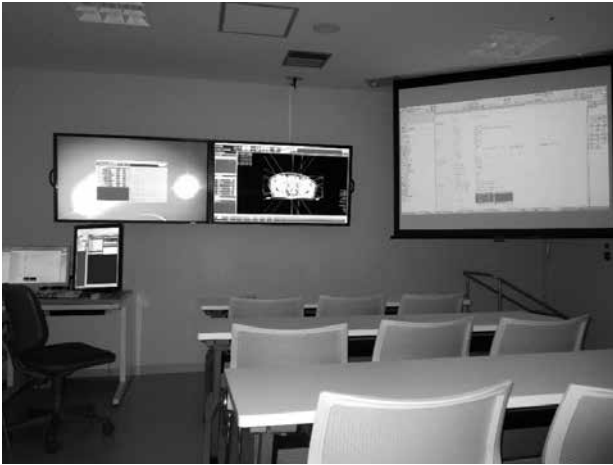


図2 start the RT viewer at the Conference. The right screen HIS Reports on treatment. The left monitor dose distribution and DVH

ているに等しい。

北2階カンファレンスルームに、RTビューア機能を持つ治療RISを、同室に備え付けのHISに搭載した。RTビューアは、これまで治療計画装置でしか見られなかった3方向の標的体積全スライスの線量分布図、全てのBeam's eye view、Dose Volume Histogramを表示できる。(図2) 現在、医学部学生の病院実習(BSL)においても、学生の担当患者プレゼンに有効に活用している。すなわちHIS上の照射録、治療レポートおよびRTビューア上の線量分布、DVHを解説するためには放射線治療に対する深い理解が必要である。この実習が放射線治療に対する興味に繋がるものと期待している。

今後は他診療科とのカンファレンスに備えて、設置カンファレンスルームを増やす予定である。

Ⅲ. 富山大学附属病院のこれからの治療環境

1. 治療機の増設

2018年4月より強度変調放射線治療の専用機である「トモセラピー」が稼働し、本院の外照射治療機は2台体制となる。2台の治療機のオンライン連携、治療RISの新たなパッケージ導入、カスタマイズが必要となると思われる。

2. 放射線治療医の育成計画

本年より始まる新専門医制度では、1大学のみでの研修では、専門医資格取得はできなくなる。

放射線科では、3年の後期研修が終了したあと、放射線科専門医試験の受験資格が与えられ、その後2年の研修で診断専門医あるいは治療専門医のいずれかを取得する2階立ての制度となっている。4年目以降に関連病院での研修が必須となるが、複数の病院間での連携が必要となる。この場合も治療RIS連携が有効となるものと考えられる。

3. 院内との連携

この10年で治療RISのデータベース部分の精度が十分に確立したと考えられ、院内がんシステムとの直接連携を考えてよい時期と思われる。従来の外科、内科からの登録のみでは、放射線治療の履歴が漏れる可能性があるが、放射線治療側からもがん登録がなされることにより治療歴の正確な登録がなされ、それにより放射線治療を施行した患者の予後などの統計も確度が上がるものと期待される。

Ⅳ. これからの治療部門情報システムに求められる要件

1. JASTRO連携

欧米のがん患者の放射線治療利用率が60%であるのに対して、我が国は30%である。本来、放射線治療の良い適応である患者が、我が国では他の療法を受けている可能性が高いと思われる。

「がん対策基本法」では、日本全国どの都道府県でも一定レベル以上の放射線治療が受けられることを目指している。このためには、がん診療拠点病院における放射線治療環境の整備ももちろん必要であるが、患者が放射線治療を選択することが最も重要である。

我が国においては患者が放射線治療に抱いている誤解がある。これを解消するためには各種がんの治療成績と有害事象の最新の情報公開が必要であり、そのための全国的なデータベースの確立が必須である。

現在日本放射線腫瘍学会には、2015年に開設されたJROD (Japanese Radiation Oncology Database) データベースがあるが、全国の放射線治療対応施設800施設の登録率は未だ僅か20%である。一方外科のNCD (National Clinical Database) は登録率100%である。

そもそも放射線治療対応800施設のうち治療RIS導入施設は約4割の320施設である。

上記を改善するためには治療RISの導入促進が最も重要であると考えられる。

2. 院内がん登録システム連携

前項でも述べたように、放射線治療患者の治療成績などの解析には、院内がんシステムとの直接連携が有効と思われる。

3. 地域治療施設とのオンライン連携

各都道府県の治療実態は、がん診療連携病院以外の公的病院、民間病院を含めて、都道府県がん診療拠点病院(ほとんどが各地の大学病院)が把握しているはずである。放射線治療対応施設の治療内容を各県レベルでも把握できれば、ほぼ全国の治療症例の実態は把握できるものと思われる。

さらに実診療において診断では既に実施されている遠隔診療・遠隔放射線治療も治療医の不足する地域の手当て、大学と基幹病院間の定期的なカンファレンス、研修医の教育などの多方面から要望が挙がるものと思われる。

る。この鍵となるのも治療RISであろうと考えられる。各病院間を治療RIS連携し、ビューアを介して治療計画を立案、検討、修正するなどが考えられる。

まとめ

治療RISの概要を解説し、本院における構築について

述べた。この10年で治療RISは、必要不可欠なものとなり普及も進みつつある。今後、その普及と標準化が全国データベース（JROD）の成否の鍵となると思われる。さらに同時にかん登録への治療RISの直接連携も今後の達成されるべき課題である。

原著論文

解剖学における授業内外の学修の組織化； 反転授業の効果と課題

川口将史¹・竹内勇一¹・中村友也¹・一條裕之¹

Organizing in-class and out-of-class learning: effects and problems of inverted classrooms in human anatomy practice

Masahumi KAWAGUCHI¹・Yuichi TAKEUCHI¹・Tomoya NAKAMURA¹・Hiroyuki ICHIJO¹

¹Department of Anatomy and Neuroscience, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

要 旨

反転授業は、ビデオ教材を利用した授業外学修で理解の基盤を作成した後に、対面型授業で理解を深める能動的学修（active learning）の一形式である。私達は「解剖学および解剖学実習」において反転授業を行い、（１）能動的活動時間の増加、（２）授業外学修の質の向上、（３）授業内外の学修の組織化、という効果を認めたが、（４）学ぶ意思の少ない学修者へのモチベーションの喚起と維持、（５）学ぶ意識の高い学修者への介入過多、という課題があった。反転授業は全体の教育設計の中で機能するので、ビデオ教材と講義・実習・授業外学修の組み合わせとその整合性が重要である。

Abstract

Inverted or flipped classrooms are an active learning method, with lectures taking place through video learning aids outside of class, where learners acquire basic information and then engage in participation with active interactions between learners and instructors in class. Thus, what is done in class and out-of-class is flipped, or inverted. Here, we report the effects and problems of inverted classrooms in human anatomy practice. The inverted classrooms resulted in increasing time of dissection practice, increasing quality of out-of-class learning, and better organization of in-class and out-of-class learning; however, there were also problems in addressing low-motivated students' attention and interference with high-motivated students' concentration in class. Because inverted classrooms require both active learning in-class and learning aids out-of-class, in the overall instructional design, it is important to balance adequate combinations between the two.

Key words: Inverted classroom, Active learning, Out-of-class learning, Moodle, Human anatomy practice

背 景

講義を中心に据えた従来型の教育では、学修者は受動的に知識を受け取るだけで、学修に対する能動性が育まれないという問題点が指摘されてきた。特に医学の分野では、医学知識が日進月歩に発展し続けているため、知識そのものだけでなく知識を得る方法の習得が求められる。そこで、受動的な講義形式から学修者中心の学修へと転換をはかる方法として、能動的学修（アクティブラーニング：active learning, AL）が重視されている¹⁾。知識と技術の網羅に焦点を当てる従来型の教育に対し、

ALでは学修者の活動と探求に焦点を当て、学修者が主体になって問題を探索し、解決にたどりつくための道筋を模索する。医学教育では、90年代からALの一形式である問題基盤型学修（Problem-Based Learning, PBL）が主に行われ、2000年代に入って多くの成果を生み出してきた。しかし、PBLだけでなく多様な方法を利用したALの模索が求められている²⁾³⁾⁴⁾。

基礎医学教育の中でも解剖学とくに肉眼解剖学実習は、長い期間を経て形式が確立されてきた分野である⁵⁾⁶⁾。実習カリキュラムは古くからの手法に依存する

(受稿2017.10.25/受理2017.11.17)

¹富山大学大学院医学薬学研究所（医学）解剖学・神経科学講座

部分があるため、ALとはかけ離れた分野と考えられることも多いが、能動的な探索を通じてヒトの正常構造の理解を試みる解剖学実習はALとの親和性が高い⁷⁾。実習室での探索を充実させ、理解を定着させるためには、予習と復習（授業外学修）が重要だが、これまで授業外学修は学修者の自主性に委ねられることが多かった。肉眼解剖学実習をAL実践の場として活用するためには、授業内だけでなく授業外まで含んだ形で、包括的に学修を組織化したカリキュラムの設計が必要である。

“Inverted classrooms”または“Flipped classrooms”はLageら（2000）がその原型を発表したALの一形式であり⁸⁾、下記のように授業と授業外学修の役割が反転していることから、「反転授業」と訳され広く知られるようになった⁹⁾。反転授業において学修者は、ビデオ教材などの補助教材¹⁰⁾による授業外学修で基本的知識の修得をあらかじめ済ませ、授業に臨む。授業では、従来のような知識のインプットは行わず、応用問題の議論や協同解決といった対話的活動、すなわちアウトプットの活動を行う¹¹⁾。このように反転授業では、授業外学修で修得した知識を、対面的授業を通じて活性化し、理解を深める（図1）。反転授業の体系的な実施が可能になった背景には、ICT（information-communication technology）の発展がある。インターネットの普及と情報転送容量の拡充に伴って、ビデオ教材の配信と視聴が可能になった。CourseraやedXなどの大規模公開オンライン講座（MassiveOpenOnlineCourse, MOOC）も開講されて

おり、授業内容を教室外で提供できるようになった¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。加えて、教材を視聴するために用いるスマートフォンやタブレット端末が広く普及しており、反転授業を実践するための環境は整っている。ビデオ教材を提供することで学修者の自習を補助できれば、学修者の自主的な授業外学修を促し、解剖学実習におけるALの実践を助けることが期待される。近年、ニューヨーク市立大学が解剖学と生理学のカリキュラムにおいて反転授業の導入を試み、学修者のモチベーションや実習に取り組む姿勢に改善が認められた事を報告した¹³⁾。しかし、世界的にもこのような試みはまだ始まったばかりであり、日本国内でも解剖学実習に体系的に反転授業を導入した事例は報告されていない。そこで私達は、2015年度から「解剖学および解剖学実習」において反転授業を行い、授業内外の学修の組織化を試みた。本研究では、反転授業導入の効果と学生の反応、および改良のために考慮すべき点を報告する。

方法

1. 授業と実習：全体のデザイン

2013-2016年度の富山大学医学部医学科二年次生の「解剖学および解剖学実習」の学生（446名）を対象とした。「解剖学および解剖学実習」は反転授業・実習と講義からなり、その内容は図2の通りである。コース開始時にオリエンテーションを行い、コースの構成を説明し、予習が必須であることを伝えた。9週間にわたり、

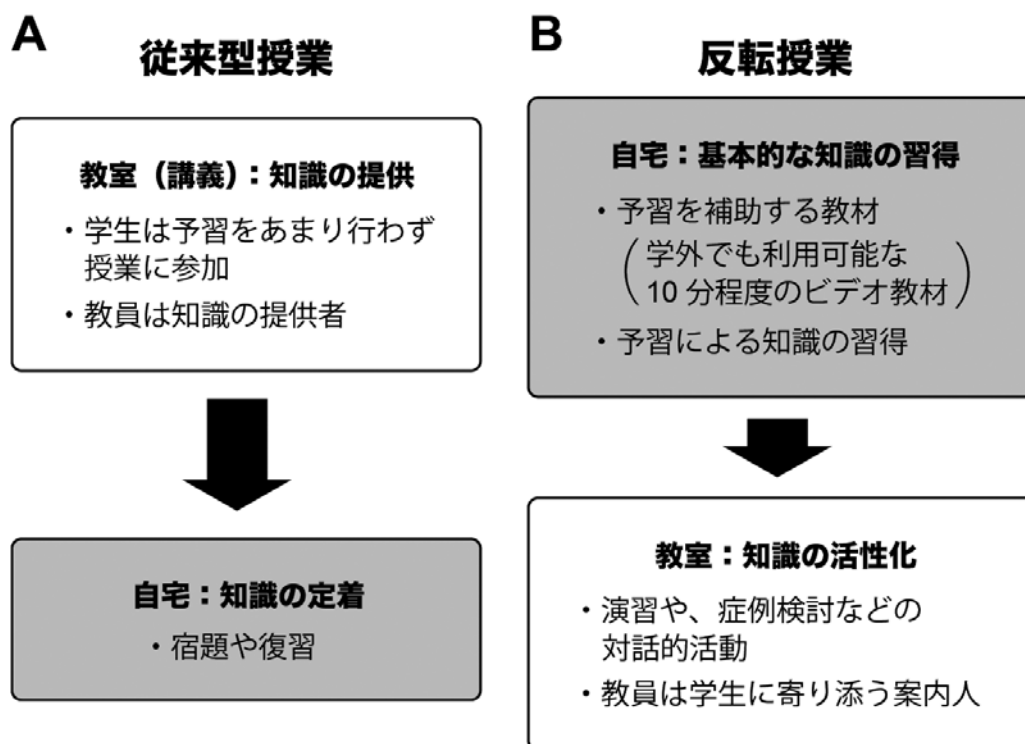


図1 反転授業と従来型授業の比較 (A) 従来型の授業では教室で知識の提供が行われる。(B) 反転授業では教室外の授業外学修で知識を習得する。

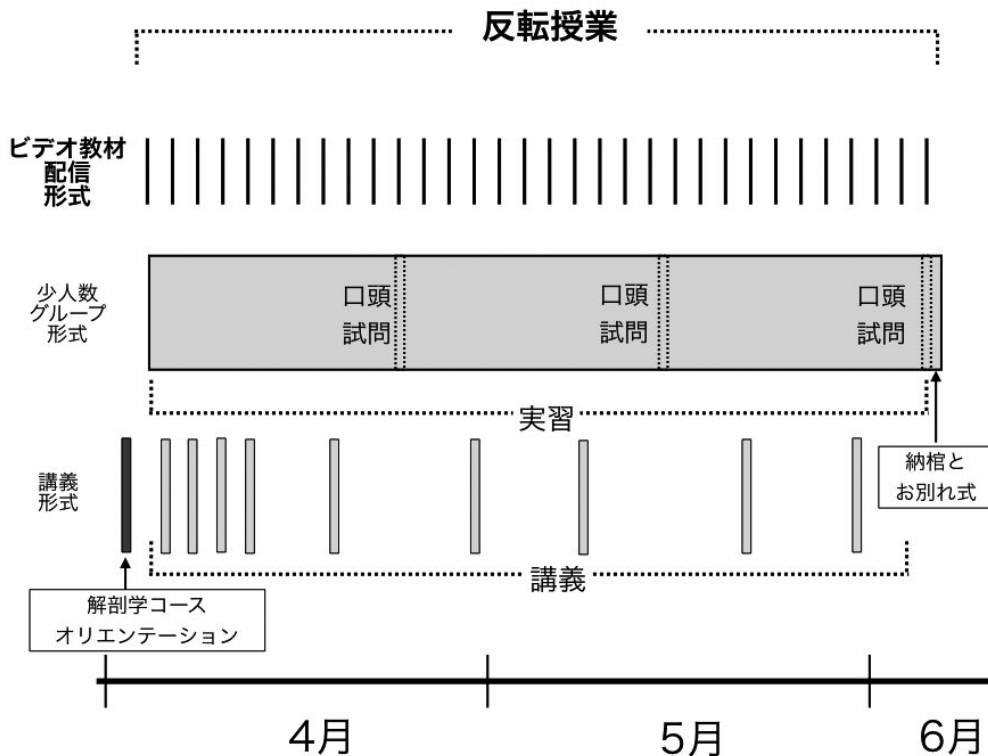


図2 富山大学医学部医学科二年次の「解剖学および解剖学実習」のカリキュラムの要約図 冒頭にコース全体のオリエンテーションを行い、コースが(1)ビデオ教材を配信する形式の反転授業、(2)少人数グループ形式の実習、と(3)講義、からなることを説明する。実習の各日に対応した32本のビデオ教材を作成してMoodle上で視聴する反転授業を行う。

全37回の実習を行った。実習の進行に合わせた内容の講義を9回行った。実習中に3回の口頭試問を行い、実習の進行や学修内容のチェックと評価を行った。実習終了後には、解剖学実習を基盤とした統合型カリキュラムにおける能動的学修(解剖学セミナー)を行ったが、その詳細は既に報告したので、本稿では述べない⁷⁾。実習に関して以下に示す二種類の授業外学修資料を提供した。

2. 授業外学修資料

授業外学修資料1: 実習説明(印刷物)

解剖学実習の各日の内容・手順・剖出と理解度の到達目標を記載した印刷物を作成し、配布した。実習説明(印刷物)には進行の手順が詳細に記載されていたので、利用せずに実習を行うことは不可能であった。

授業外学修資料2: 実習のポイント解説(ビデオ教材)

各日の内容・手順・剖出と理解度の到達目標のポイントを解説した10分程度のビデオ教材を32本作成した。Moodle上に「解剖学および解剖学実習」のコースを作成し、これらのビデオ教材をアップロードする場を構築した。学生がパスワードによるログインを経て、学内外からパソコン、タブレット端末、スマートフォンを利用して、視聴する環境を作った。各日の実習内容に合わせてビデオ教材を作成したが、その中には知識の解説と疑問の喚起を意図したものの両方が含まれた。ビデオ教材

では著作権の問題を回避するために、ホワイトボード上に教員が図表を描いて説明した。説明の最後には各日の実習の「剖出と理解度の到達目標」を静止画で提示した; 同じものは実習説明(印刷物)の中にも示されている。実習のポイント解説(ビデオ教材)は広く周知したが、利用を義務付ける働きかけは行わず、ビデオ教材を利用して予習を行うか、利用せずに予習を行うかは学生に委ねた。

3. 各日の実習のデザイン

従来型の実習(2013-2014年度)の流れを示した(図3A)。

(1) 授業外学修(予習): 印刷物のみを授業外学修資料として提供した。

(2) 実習: 冒頭の挨拶と黙祷を行った。1名の教員が実習の段取りや基本的知識について15分から30分間の講義を行った。説明の後、不明点や質問を学生に求め、あればその場で全体に対応した後に、4名の教員がサポートして実習の作業を行った。

(3) 授業外学修(復習): 復習を組織化する仕組みは用意されていない。

反転授業を行った実習(2015-2016年度)の流れを示した(図3B)。

(1) 授業外学修(予習): 印刷物とビデオ教材の2種

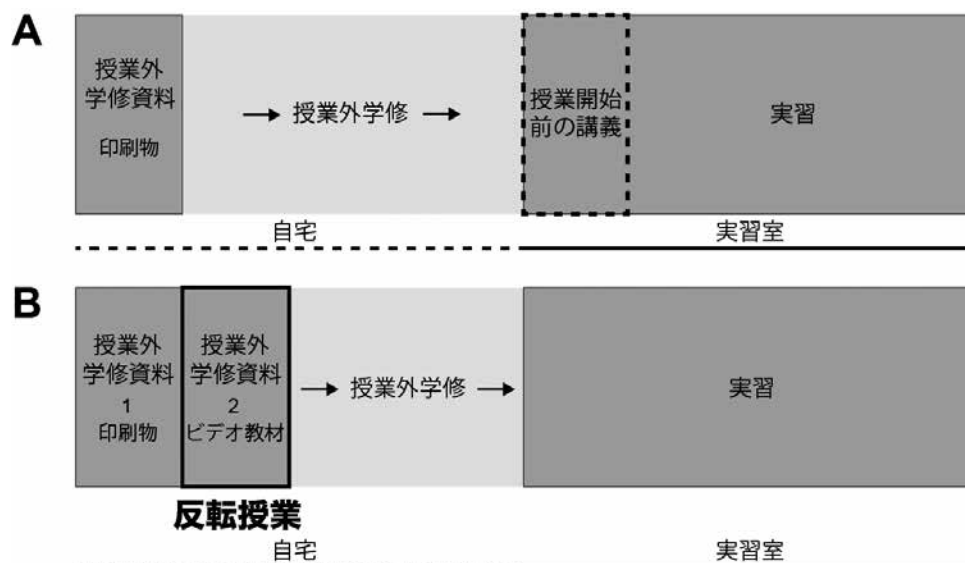


図3 「解剖学および解剖学実習」の各日のスケジュール (A) 従来型実習におけるスケジュール。従来型の実習は授業外学修資料として印刷物が提供され、それに基づいた授業外学修を行う。実習開始時に教員による講義を行う。(B) 反転授業を行う実習におけるスケジュール。授業外学修資料として印刷物とビデオ教材(反転授業)が提供され、それらに基づいた授業外学修を行う。実習開始時の講義は行わない。

類の授業外学修資料を提供した。

(2) 実習：実習の冒頭に挨拶と黙祷を行った。当日の実習の段取りや基本的知識の講義を行わなかった。予習での不明点や質問を学生に求め、あればその場で全体に対応した後に、4名の教員がサポートして実習の作業を行った。

(3) 授業外学修(復習)：復習を組織化する仕組みは用意されていない。

このほかの要素(実習の期間や回数と内容、講義の回数と内容、口頭試問の回数と内容、および実習終了後の統合型能動的学修)は同じである。

4. 評価と解析

全ての実習が終了した後に、無記名でコースについての調査を行った。反転授業が授業外学修に及ぼす影響を調べるために、(1) 対照群(反転授業を行わなかった2013-2014年度)と反転授業を行った群(2015-2016年度)の授業外学修時間の平均値を、R(version 3.3.1)を用いて対応のないt検定によって比較した。反転授業群については、(2) ビデオ教材が役に立ったかどうかに関する5段階評価と(3) ビデオ教材に関する自由記載の解析を行った。直筆の記載内容すべてに目を通し、記載に含まれる単語を手がかりに、授業外学修(予習・復習、見返す、などの単語)、ビデオ教材の中の要素(ホワイトボード、説明、などの単語)、要望など(～して欲しい、などの単語)にカテゴリライズして抽出した。一つの記載の中にこれらの単語が複数含まれる場合は内容を判断し、必要があれば単語を含む文章ごとに分割して抽出

した。その後、各カテゴリの中で評価内容を質的に分析した。2016年度の学生(109名)については、(4) Moodleの視聴履歴を解析し、実習一回あたりの利用率および実習全体を通じて各学生が利用した回数を調査した。

5. 倫理的配慮

本研究は富山大学において、人を対象とし医療を目的としない研究倫理審査委員会の審査を経て承認された(整理番号：人28-26)。調査対象者(学生)に対して、調査内容の公開を拒否しても不利益が生じないこと、同意してもデータを使用する場合には個人を特定できる内容は含まないことを説明し、同意が得られたものを利用して解析した。個人が特定されるような記述はなかった。

結果

1. Gagneによる9教授事象に対応した比較

反転授業を実施した解剖学実習を、Gagneによる9教授事象と照らし合わせて記載した(表1)¹⁴⁾。

2. 実習の実施

反転授業を導入した2015-2016年度は、実習開始時に不明な点と質問を求めた。実習が始まった当初には質問はなかったが、実習回数を重ねるにつれ、少ない頻度で質問があった。実習の進行についての口頭の説明は行わなかったが、実習中は作業に伴って多くの質問と議論が行われ、各日の進行について従来との違いはなかった。

3. Moodleの視聴履歴による授業外学修の解析

図4に2016年度の実習における各日のビデオ教材の利用率を示した。実習を通じての利用率の平均値は41.7±2.5% (mean±S.D., n=109)であった。実習の進行につれて利用率は漸減した。利用率のばらつきは大きく、最大は実習初回の利用率で89.0%、最小は実習22回の14.7%であった。

各日の実習の説明を二度以上繰り返して利用した学生

の割合は16.3±1.8%で、最大は実習初回の利用率の61.5%、最小は実習10、32回の1.8%であった。全てのビデオ教材を利用した学生の割合は1.8%で、75%以上(39回のビデオ教材のうち30回以上)を視聴した学生は19.3%、50%以上(20回以上)を視聴した学生は39.4%だった。

利用者が多かった実習日18、19では内容に知識の解説が多く含まれていた。その他の利用者が多かった日にお

表1 Gagneの9教授事象から分析する、反転授業を行う教授方略と従来型の教授方略の比較

9教授事象	反転授業を行わない従来の方法での該当箇所	反転授業を行った方法での該当箇所
1. 学修者の注意喚起	含まれない	これまでとは違う学修方法(Moodleによるビデオ教材)を提示する
2. 授業の目標提示	授業外学修用教材(印刷物)で構造の探索という目標を明確に提示する	授業外学修用教材(ビデオ教材・印刷物)で構造の探索という目標を明確に提示する
3. 前提条件の想起	授業外学修用教材(印刷物)の中に学修の前提条件を含む	授業外学修用教材(ビデオ教材・印刷物)の中に学修の前提条件を含む
4. 新事項の提示	授業外学修用教材(印刷物)の中で構造名や構造の相互の関連性を提示する	授業外学修用教材(ビデオ教材・印刷物)の中で構造名や構造の相互の関連性を提示する
5. 学習指針の提示	授業外学修用教材(印刷物)の終わりに割出と理解の到達目標を提示する	授業外学修用教材(ビデオ教材・印刷物)の終わりに割出と理解の到達目標を提示する
6. 練習の機会	授業時間(実習時間)は説明時間と演習時間から構成される	授業時間(実習時間)は全て演習時間となる
7. フィードバック	授業時間(実習時間)中に教員から、または学生同士でフィードバックを得ることができる	授業時間(実習時間)中に教員から、または学生同士でフィードバックを得ることができる
8. 学修成果の評価	口頭試問と試験によって客観的な評価を行う	口頭試問と試験によって客観的な評価を行う
9. 保持と転移	含まれない。保持は実習後の授業外学修に依存する。転移は他の科目の学修とその内容に解剖学の学修内容(ヒトの構造)を適用することに依存する	含まれない。保持は実習後の授業外学修に依存する。転移は他の科目の学修とその内容に解剖学の学修内容(ヒトの構造)を適用することに依存する

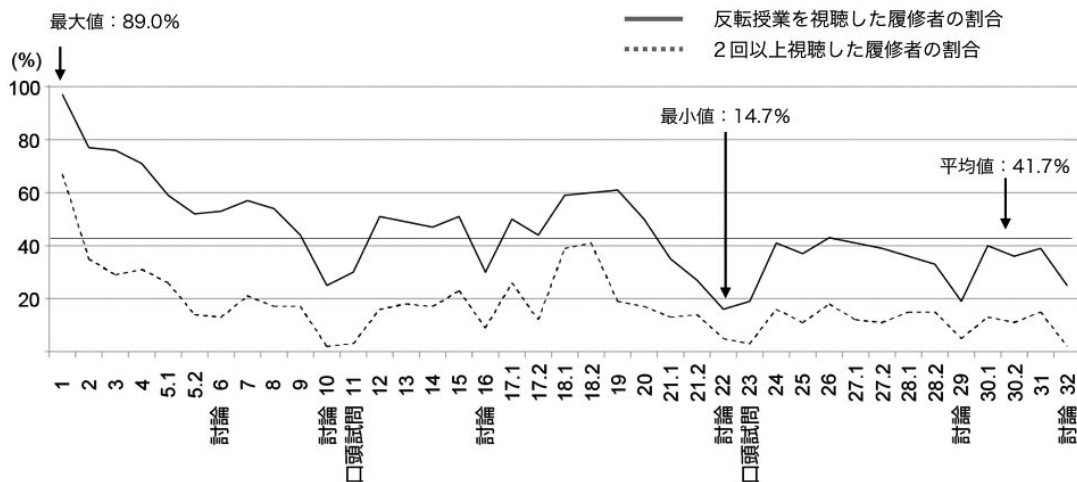


図4 Moodleの視聴履歴 2016年度の実習における各日のビデオ教材の利用率を示す (n=109)。実習を通じての利用率の平均値(41.7%)、最大値(89.0%)、最小値(14.7%)を矢印で示す。実線は各日に一回以上視聴した者の割合で、点線は2回以上視聴した者の割合である。

いても、知識の解説が多く含まれる傾向があった。一方、利用者が少なかった実習日 6, 10, 16, 22, 29, 31は討論日であり、実習日11, 23, 32は口頭試問で、いずれのビデオ教材にも知識の解説は含まれていなかった。

4. 授業外学修時間

反転授業を実施しなかった2013-2014年度を対照群とし、実施した2015-2016年度を反転授業群として授業外学修時間を比較した。図5 Aに授業外学修時間に対する学生の割合の分布を示した。授業外学修時間は、対照群と反転授業群の双方で一日当たり0時間から8時間に分布した。従来の方で授業を行った2013-2014年度の2年間に有意な違いは観察されなかったため、2年分をプールした ($n=212$)；対照群の平均値は 2.32 ± 1.30 時間 (mean \pm S.D.) であった。反転授業を取り入れた2015-2016年度の2年間に有意な違いは観察されなかったため、2年分をプールした ($n=200$)；反転授業群の授業外学修時間の平均値は 2.13 ± 1.37 時間であった。対

称群と反転授業群の授業外学修時間の平均値に有意な違いは認められなかった ($F_{211, 199}=0.903, p\text{-value}=0.465$) (対応のない t 検定； $t=1.316, p\text{-value}=0.189$) (図5 B)。

5. 学生による反転授業の評価

反転授業を行った2015-2016年度の学生に、ビデオ教材についての5段階評価を求めた。2年間に有意な違いは観察されなかったため、2年分をプールした ($n=202$)。86.1%の学生が「非常に役立つ」あるいは「役立つ」と評価した。0.5%が「どちらかと言えば役に立たない」と評価した。「全く役に立たない」と評価した学生はいなかった。1.5%が回答しなかった (図6)。

6. 自由記載

自由記載の内容は (1) 予習, (2) 復習, (3) 図, (4) 指摘・要望の4カテゴリーに分類された (表2)。(1) 予習：「実習のポイントを理解してから実習書を読むことができ」「予習を効率よく行えた」という意見が

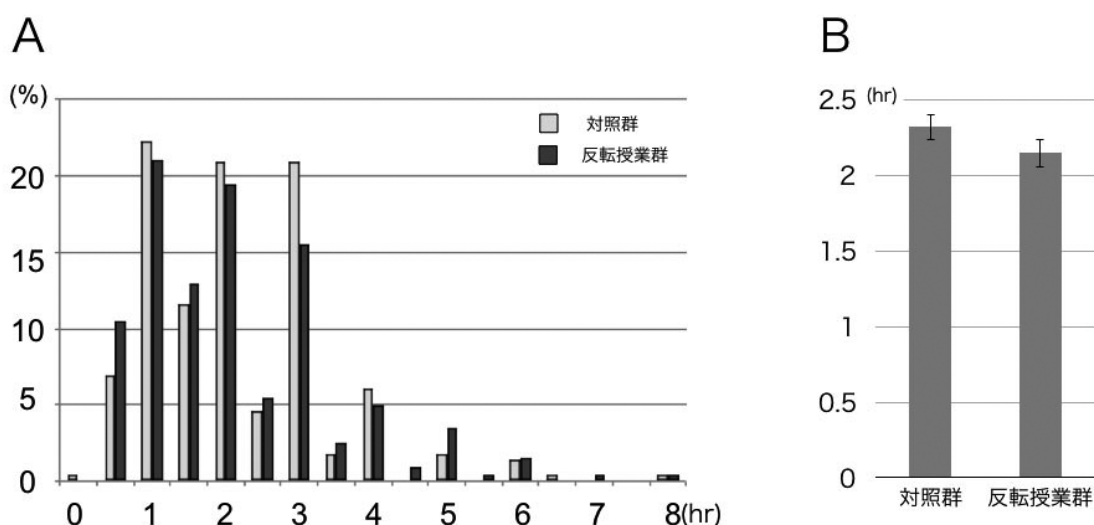


図5 対照群と反転授業群の授業外学修時間の比較 (A) 授業外学修時間の割合の分布。対照群 ($n=212$) と反転授業群 ($n=200$)。(B) 授業外学修時間の平均値の比較。エラーバーは標準誤差を示す。有意な差は認められない (対応のない t -test, $p\text{-value}=0.189$)。

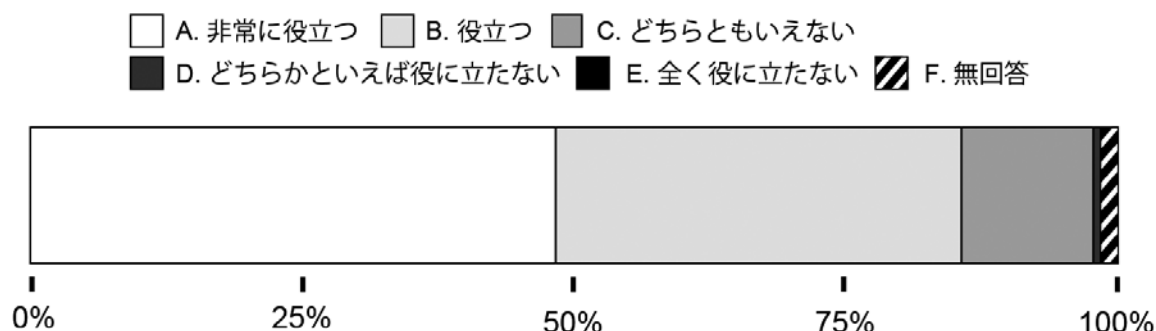


図6 履修者による反転授業の評価 86.1%の学生が「非常に役立つ」あるいは「役立つ」と評価した ($n=202$)。

表2 反転授業についての自由記載

(1) 予習

- ・どうしても時間の都合で見られないこともありましたが、理解する上でも解剖を行う際にも、役立ちました。
- ・要点が分るので、そこを中心に学習できた。
- ・予習を効率よくできた。
- ・動画で大切な所を示してくれるのは非常に助かりました。
- ・実習前に説明を聞くことで、実習の予習が行いやすかった。
- ・先生の説明を聞いてから予習・復習するとしないとでは理解度が全く違いました。
- ・その日の概要や要点が良く理解できました。
- ・今日やることのまとめみたいな感じで簡潔でわかりやすかったです。
- ・毎日の目標を明確にできて良かった。
- ・どこが重要なのかよくわかった。
- ・実習書を読むよりも頭に入って来やすいので、良い試みだと思ふ。
- ・説明動画はわかりやすく、勉強の足掛かりにしやすかった。
- ・事前に注意すべき点、特に特によく見るべき点がわかって良かった。
- ・手引き書だけでは理解しにくい部分の理解に役立った。
- ・大切な神経や動脈の流れなどが、先に知ることができて良かった。
- ・実際にご献体を見る際に、どこに注目するのかがわかりやすかった。

(2) 復習

- ・はじめは実習の剖出作業とリンクさせるのが難しかったが、次第に慣れて活用できるようになった。実習前のみならず、「後も」観直すと、より理解が深まる。
- ・復習で使うと非常に良かった。
- ・予習だけでなく、復習で前回分を見ることで、要点が整理できた。
- ・動画は予習にも復習にも使えてとても良かったです。
- ・動画は何度か見直せるのでとても良かったです。
- ・毎回の実習のポイントを理解してから実習書を読むことができたし、口頭試問の前に観ると今までやってきたことを容易に思い出すことができた。

多く見られた。

(2) 復習：「予習にも復習にも使えてとても良かった」、「何度か見返せるのでとても良かった」、「口頭試問の前に観ると今までやってきたことを容易に思い出すことができた」など、説明を復習にも活用していたことが確認された。

(3) 図：「ホワイトボードの絵が簡易でわかりやすかった」、「(説明が)簡潔でわかりやすかった」などの内容についての記載があった。

(4) 指摘・要望：「手引きとテキストがあるので、さらに動画である意義がある内容が欲しかった」との意見があり、「解剖学的な構造と疾患の関連性がわかるような説明を増やして欲しい」、「もう少し具体的に、解剖方法について説明して欲しい」との意見があった。また、「上半身と下半身で解説に偏りのある回」がある、「動画を

(3) 図

- ・ホワイトボードの絵が簡易で逆に分かりやすかった。
- ・先生の白板に書いてくださっている図がいつも分かりやすかったです。
- ・ホワイトボードの絵が小さくて見づらい。パソコンで見た時にもっと大きくしてほしい。
- ・ホワイトボードの図を何か別の方法でも見ることができると、より理解しやすいです。

(4) 指摘・要望

- ・役立ちました。ただ、白板の図を毎回静止してメモするのが大変でした。図だけでもMoodleにあげてほしい。
- ・デバイスによるが、ホワイトボードの青と黒の判別がつきにくい。
- ・先生の後ろに描いてあった図などを動画の最後にでも写して欲しいです。
- ・板書をする為に、ホワイトボードのみを写し出すコマがあれば良いと思った。
- ・聞き取りにくいことがあった。
- ・上半身・下半身の解説に偏りのある回が何回かあったので、どちらも同じ程度詳しくしてもらえるとありがたいです。
- ・深く予習をすると、説明は平坦である一方、動画を見ると予習に偏りが出来てしまう。
- ・大体の流れは補足説明書で分かるので、あまり詳しく説明しなくても良いと思った。顔面神経の走行の部分などのように、具体的な説明があるともっと役に立つし面白いと思う。
- ・もう少し具体的に、解剖方法について説明して欲しい。
- ・手引きとテキストがあるので、さらに動画である意義がある内容が欲しかったです。

観ると予習に偏りが出てしまう」などがあった。

考 察

Gagneによる9教授事象の表を用いた解析から、従来の方法に比べて「1. 学修者の注意喚起」と「6. 練習の機会」が改められている上に、「2. 授業の目標提示、3. 前提条件の想起、4. 新事項の提示、5. 学習指針の提示」において新しい要素(授業外学修資料(ビデオ教材))が付け加えられたことがわかる。以下では、その影響を考察する。「9. 保持と転移」は解剖学および解剖学実習のコース内だけで対応することは困難であり、他の科目を含めた全体のカリキュラムに依存することがわかる。

1. ビデオ視聴率の動態

本研究では授業外学修資料（ビデオ教材）の視聴を義務付けなかった。そのため、Moodleの視聴履歴は、学生の真の視聴動態を反映したものと見做し得る。実習の進行につれてビデオ教材の利用率は漸減した（図4）。実習の後半では、学生は精神的にも肉体的にも疲弊するので、予習や復習などの授業外学修も減弱したことを反映していると考えられる。実習を通じての利用率は、最大が89.0%で最小が14.7%、全体の平均値は $41.7 \pm 2.5\%$ であった。過去の報告では、予習などへの促しが弱い場合の予習率は20~30%となることが示されており¹⁵⁾、今回の結果は、利用を義務付けなかった条件としては良い成績を修めたといえる。解剖学実習は、学生にとっては初めての医学生らしい実習であり、理解すべき概念や覚えるべき用語の数も多い。このため、視聴の義務付けがなくても、学修の指針を求めて、学生が積極的に視聴しようとした形跡と捉えることができる。

2. 反転授業と実習の実施

対面授業中にビデオ教材の内容を再度説明すると、例外なく学修者が事前学修の意義を失い、反転授業が成立しなくなることが報告されている¹⁶⁾。そこで、本研究の反転授業型実習では説明を行わずに作業に入ったが、実習の進行に影響はなかった。この点については二つの理由が考えられる。第一は反転授業が説明を置き換えたので、問題が生じなかったことが考えられる。第二は実習のポイントを直前に説明しても、その内容に基づいて授業外学修を行う時間はないので、従来から行われていた冒頭の説明に大きな効果はなかった可能性がある。この二つが複合している可能性も考えられる。従来行っていた冒頭の説明時間が節約されたので、能動的な活動時間は実質的に増加した（Gagneによる9教授事象「6. 練習の機会」の改善）。

3. 反転授業と授業外学修時間

反転授業には授業外学修を実質的に促進する効果が期待されている¹⁷⁾。しかし、ニューヨーク市立大学が解剖学・生理学への反転授業の導入を試みた際には、実習室内での学生のパフォーマンスについては調査しているが、授業外学修に関する質的・量的な調査は行っていない¹³⁾。したがって、解剖学実習の授業外学修に対して、ビデオ教材などの導入がどのような効果を持つのか、いまだ明らかになっていない。そこでまず、従来型実習と反転授業を行った実習の間で授業外学修の長さを比較したが、有意な違いは認められなかった（図5B）。これまでの調査では、医歯薬系の学生の一週間当たりの予習・復習時間は1~5時間または平均3.8時間と報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。本研究における従来型実習の授業外学修時間は一日当たり2.32時間（2013-2014年度）であった

（図5B）。異なった期間における学修時間を調査しているため、直接に比較することはできないが、私達の調査から得られた授業外学修時間は十分に大きいとみなすことができ、従来から学生は、解剖学実習に際して多くの授業外学修を行っていたと考えられる。

従来型実習においても授業外学修用の資料（実習説明の印刷物）を配布していた。印刷物には実際の作業内容が記されており、学生はあらかじめ印刷物を読み、作業のイメージを作って当日の実習に臨まなければならない。実習は少人数グループで行われ、剖出作業は対象に対する能動的な働きかけであるので、予習を行わないと作業が困難になる。このように、従来型実習においても、コースの構造の中に授業外学修を促す環境と能動的な活動が埋め込まれていたため、学生は多くの授業外学修を行っていたと考えられる。その結果、従来型実習と反転授業を行った実習における授業外学修の長さには有意な差が認められなかったと考えられる。しかしながら、反転授業が授業外学修に及ぼす効果は乏しいと結論づけるのは早計である。次項では授業外学修の質に及ぼす効果を検討する。

4. 反転授業が授業外学修の質に及ぼす効果

86.1%の学生がビデオ教材は「非常に役立つ」あるいは「役立つ」と評価した（図6）。アンケートの自由記載では、予習すべきポイントを把握するために役立つという記載が多かった（表2）。実習の冒頭の講義でポイントを伝える場合には、その内容に基づいた授業外学修をすることは不可能だが、配付資料の内容を補完して要点を述べる反転授業は授業外学修の質を高める効果があったと考えられる（Gagneによる9教授事象「2. 授業の目標提示, 3. 前提条件の想起, 4. 新事項の提示, 5. 学習指針の提示」の改善）。また、予習すべきポイントの把握は、効率の良い予習をもたらした可能性がある。このことは、従来型実習と反転授業を行った実習の間で授業外学修の長さには差が見られなかった（図5B）ことを説明する、一つの要因かも知れない。さらに、ビデオ教材は予習の補助教材としてだけでなく、復習にも利用され、授業外学修において活用されたことが示唆された（表2）。

Moodleの視聴履歴を用いて学修動向を解析した結果、ビデオ教材の利用は実習の経過につれて徐々に低下したが、その中にも変動があった。利用が多かった日があり、学生が繰り返して視聴することもあった（図4）。反復視聴の多かったビデオ教材の内容は、知識の解説を主としたものであった。詳細な説明を行ったため、繰り返し視聴する学生が多かったと考えられる。このことから、ビデオ教材を繰り返して視聴できる環境の提供は、予習だけでなく、復習も含めた授業外学修の包括的な補助に役立つことが示唆された。

また、授業外学修の質に及ぼす効果として特記すべき点の一つに、2016年度に学生が自発的にビデオ教材を作成して公表したことが挙げられる。このビデオ教材は、翌年から授業外学修資料としてMoodleにアップロードされ、利用されている。このことは、反転授業の実施によって授業外学修の質が向上するだけでなく、学生の能動的な取り組みをも喚起できることを示している²⁰⁾²¹⁾。ビデオ教材をアップロードする場の構築は、それ自体がALを活性化する機会になり得るのかも知れない。

5. 学修を組織化するための反転授業の道具的有用性

従来型の授業では、授業外自修は学修者に委ねられており、講義や実習と授業外学修を結びつける方法は考慮されず、組織化されることはなかった(図7A)。授業内容を動画にして配信するという初期の試みでは、1時間以上にわたる講義の全体をそのまま録画して配信していた。現在でも、このような講義を動画サイトなどで観ることができる。しかしAmreshら(2013)は、質の高い教材でも長時間だと、学生が視聴を面倒に感じる傾向があると報告している²²⁾。評価の高い教員による評判の講義を大学が選んで教材にしているにも関わらず、それは冗長で視聴に過大な忍耐を必要とする。反転授業を行う際には授業全体のコース設計をまず整え、その上でコースに見合った最小限の内容を補助教材として提供するよう、注意しなければならない。

反転授業は知識をあらかじめ学修者に提示することで学修の内化を促進すると考えられる。ALでは、能動的な作業や議論を行う学修者間の相互作用の場としての学修コミュニティの形成が重視されているが、本研究で

は4名からなる実習班としてその枠組みが準備されていた。実習時間中に教員から、または学生同士でフィードバックを得ることができるので、学修コミュニティーとして機能させることができた。能動的な活動を介した内化と外化の往還は知識を活性化し、学修を深いものに変えると言われている。これに対応して、実習期間中に行われる口頭試問は教員と学生グループの対面型で行われ、学生は学修内容を表現することが求められるので、コースには学修内容を外化する機会が準備されている。実習終了後に、解剖学実習を利用した統合型のALを実施し、プレゼンテーションを行うことで、さらなる外化の機会となり、学修の強化に寄与すると考えられる⁷⁾。このようなコースの構造の中で反転授業を行うことで、授業内外の学修を結ぶ仕組みを組織化できると考えられる(図7B)。以上のことから、反転授業はコースの組織化とALの実現のために有用な手段であると考えられる。

6. 本研究が明らかにする反転授業の効果と課題

コース全体に反転授業を実施することで、ビデオ教材の利用率の推移を観察することができた。実習の後半になるにつれビデオ教材の利用率が漸減したことは、視聴を止めた学生がいたことを示しており、脱落した場合には授業外学修の差が生じると考えられる。反転授業については「事前に学修する人とならない人の間に差ができて、不平等に感じてしまう」という学生の反応も報告されており、反転授業においても他の教育方法と同じく、学ぶ意思のない学修者には効果を発揮しないと指摘がある¹⁶⁾。学修者のモチベーションを維持することは重要

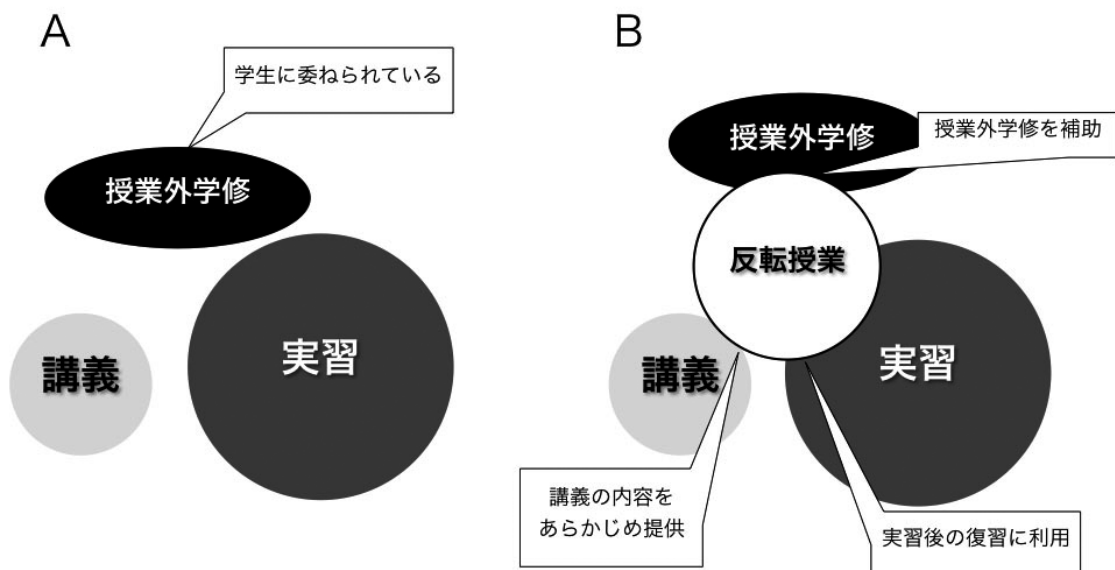


図7 従来型と反転授業を取り入れた場合の、コース設計の比較 (A) 従来型の模式図。授業外学修は学修者に委ねられていて、講義・実習と授業外学修を結ぶ学修の仕組みはない。(B) 反転授業を行った模式図。反転授業は講義・実習と授業外学修を仲介するので、全体を結びつける学修の仕組みを作ることができる。

な課題であろう。今回の研究で提示したビデオ教材では、知識の解説を主とした教材には繰り返し視聴する学生も多かったが、疑問の喚起を意図した内容が主となる教材では視聴率が低かった。今後、ビデオ教材を作成する際には、これらの意図の異なる内容を、一本の動画の中に適切に配分することが重要かも知れない。また、今回の研究では、学生の真の視聴動態を解析するためにビデオ教材の視聴を義務付けなかったが、ビデオ教材に付随する小問題の解答を義務付けるなど、「まずは観る」体制を整える必要があるかも知れない。

逆に、反転授業では「今まで個人の裁量に任されていた事前学習が拘束されることに不自由を感じる」との報告がある²³⁾。本研究においても自由記載の中に「深く予習をすると、説明は平坦である一方、動画を見ると予習に偏りが出来てしまう」という意見があった(表2)。自発的に多く学ぶ意思を持つ学修者にとっては、介入過多になる場合があるかも知れない。視聴の義務付けの問題と併せて、慎重に対応していくことが今後の課題である。

本研究における反転授業の実施によって、(1) 能動的活動時間の増加、(2) 授業外の学修の質の向上、(3) 授業内外の学修の組織化、という効果が認められた。一方、(4) 学ぶ意思の少ない学修者のモチベーションの喚起と維持、(5) 学ぶ意識の高い学修者への介入過多、という課題が考えられる。このことは反転授業がオールマイティな方法ではなく、講義・実習・授業外学修から構成される全体の教育設計の中で機能することを示している。教育成果に結びつけられた能動的な講義と実習を作り、適切な形式のビデオ教材や付加的な仕組みを作成して組み合わせることで、授業内外の学修を組織化することができると考えられる。近年、日本の医学教育への反転授業の導入が進みつつある。2015年には、香川大学の医療管理学・診断学の授業で反転授業が行われた⁹⁾。一般の授業におけるALとしてだけでなく、浅田(2014)はシミュレーション医療教育で反転授業を行う方略を作り、実習の効果・効率・魅力を高めることを提案した²⁴⁾。反転授業が様々な科目において実施され、解析が蓄積し、改良を共有することができれば、一般的な知見に結びつくと期待される。

告 示

本論文に関連し、解剖学実習を補助していただいた押川満さん、アンケート調査の集計を補助していただいた山田ゆかりさんに感謝します。本研究は富山大学における人間を対象とし医療を目的としない研究倫理審査委員会の審査を受け、承認されている(整理番号:人28-26)。本論文には開示すべき利益相反関係にある企業および団体等はない。本研究は平成28年度富山大学学長裁量経費(部局長リーダーシップ支援経費)の支援をうけ

た。

参考文献

- 1) 中央教育審議会. 新たな未来を築くための大学教育の質的転換にむけて—生涯学び続け、主体的に考える力を育成する大学へ—(答申), 2012.
- 2) 吉田一郎, 大西弘高(編著): 実践PBLテュートリアルガイド. 南山堂, 東京, 2004.
- 3) 松尾理: 卒前基礎医学教育. 医学教育白書(医学教育学会編): 37-40. 2006.
- 4) 小野和宏, 松下佳代: 教室と現場をつなぐPBL—学習としての評価を中心に—. ディープ・アクティブラーニング—大学授業を深化させるために—(松下佳代編): 215-240. 勁草書房, 東京, 2015.
- 5) 日本学術会議解剖学研究連絡委員会. 日本における解剖学の教育と研究(現状の考察と将来への展望)(1)(2), 第758回運営審議会, 1990.
- 6) 河野邦雄, 伊藤博信: 教育課程の大綱化と肉眼解剖実習の多様化—平成6・7年度解剖学会教育委員会報告. 解剖学雑誌 71: 219-228, 1996.
- 7) 一條裕之, 中村友也, 竹内勇一, 川口将史: 統合型カリキュラムにおける能動的学修: 解剖学実習を活用した展開. 医学教育 47: 343-351, 2016.
- 8) Lage M. J., Platt G. J. and Treglia M.: Inverting the classroom: A gateway to creating an inclusive learning environment, J Econ Educ. 31: 30-43, 2000.
- 9) 西屋克己, 住谷和則, 岡田宏基: 医学教育における反転授業トライアル. 香川大学教育研究 12: 107-112, 2015.
- 10) Estes M. D., Ingram R. and Liu J. C.: A review of flipped classroom research, practice, and technologies: International HETL Review, Volume 4, Article 7. URL: <https://www.hetl.org/feature-articles/a-review-of-flipped-classroom-research-practice-and-technologies> (accessed 22 October 2017)
- 11) 山内祐平: MOOCと反転授業で変わる21世紀の教育. Flit Seminar Report, 2013年10月23日開催, 第1回公開研究会. URL: flit.iii.u-tokyo.ac.jp/seminar/001.html (accessed 22 October 2017)
- 12) 重田勝介: 反転授業—ICTによる教育改革の進展—. 情報管理 56: 677-684, 2014.
- 13) Entezari M. and Javdan M.: Active learning and flipped classroom, Hand in hand approach to improve students learning in human anatomy and physiology, Int J High Educ. 5: 222-231, 2016.
- 14) ガニェ RM, グラス KC, ケラー JM, ウェイジャー WW: インストラクショナル・デザインの原理. 北大路書房, 京都, 2007.
- 15) 昆恵介, 清水新悟, 小林俊樹, 敦賀健志, 村原伸, 早川康之: 義肢装具製作実習における反転授業を取り入れた教育効果. POアカデミージャーナル 23: 133-139, 2015.
- 16) 埴雅典: 理工系科目における反転授業のデザインと効果. アクティブラーニング型授業としての反転授業・

- 理論編 (森朋子, 溝上慎一編): 115-134. ナカニシヤ出版, 京都, 2017.
- 17) 森朋子. 反転授業—知識理解と連動したアクティブラーニングのための授業枠組み—. ディープ・アクティブラーニング—大学授業を深化させるために— (松下佳代編): 52-57. 勁草書房, 東京, 2015.
 - 18) 大学生の学習実態に関する調査研究, 文部科学省, 国立教育政策研究所, 2016. URL: http://www.nier.go.jp/05_kenkyu_seika/pdf06/kiso2.pdf (accessed 30 June 2017)
 - 19) 第2回大学生の学習・生活実態調査報告書, ベネッセ教育総合研究所, 2012.
URL: http://berd.benesse.jp/berd/center/open/report/daigaku_jittai/2012/dai/pdf/data_09.pdf (accessed 30 June 2017)
 - 20) Herreid C. F. and Schiller N. A.: Case studies and the flipped classroom, *J Coll Sci Teach.* **42**: 62-66, 2013.
 - 21) Talbert R.: Inverted classroom, *Colleagues.* **9**: 18-19, 2012.
 - 22) Amresh A., Carberry A. R. and Femiani J.: Evaluating the effectiveness of flipped classrooms for teaching CS1. *Frontiers in Education Conference*, 2013, IEEE.
 - 23) 安部有紀子: 教師を支える—反転授業の教育環境支援. アクティブラーニング型授業としての反転授業・理論編 (森朋子, 溝上慎一編): 93-114. ナカニシヤ出版, 京都, 2017.
 - 24) 浅田義和: シミュレーション医療教育における反転授業形式の活用. *日本シミュレーション医療教育学会雑誌* **2**: 57-59, 2014.

症例報告

全脳全脊髄照射を施行したAT/RT長期生存の一例

野村邦紀¹・山岸健太郎¹・鳴戸規人¹・吉田 寿²・白崎展行²・
野村恵子³・川部秀人¹・神前祐一¹・野口 京¹

The long survival case of AT/RT after whole brain/total spinal cord irradiation

Kuninori NIMURA, Kentarou YAMAGISHI, Norito NARUTO, Hisashi YOSHIDA, Nobuyuki SHIROSAKI,
Keiko NOMURA, Hideto KAWABE, Yuichi KAMISAKI, Kyo NOGUCHI

Department of Radiology¹, Department of Radiation medicine², pediatrics³ Toyama University hospital

要 旨

1歳3カ月の幼児の中枢神経性非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍(AT/RT)に対する放射線治療を経験した。第三脳室内に原発し、水頭症をきたしていた。手術による完全切除はできず、その後のMRIで髄膜播種を認めた。

全脳・全脊髄照射36Gy/20fr/4 weeksおよび原発巣へ360°回転原体照射18Gy/10fr/2 weeksを追加した。少しでも予後を延長することを目的に、modified IRS-IIIを上記を組み合わせた。治療終了後5年を経過して生存している。

晩期障害としては、成長ホルモン分泌不全と原発性甲状腺機能低下症が認められるが、いずれもホルモン補充療法にてコントロールされている。

Radiotherapy for atypical teratoid rhabdoid tumor (AT/RT) was performed in the infant girl (age 1 year, 3 months). The primary lesion was located inside the third ventricle and has caused hydrocephalous. Complete resection by surgery was not achieved, and subsequent MRI showed meningeal dissemination. Treatment was started with 36Gy/20fr/4 weeks of whole brain/total spinal cord irradiation and 18 Gy/10fr/2 weeks of 360° rotating body irradiation to the primary tumor. To further prolong the prognosis, modified IRS-III was also combined. The patient survival rate increased more 5 years after the treatment.

Though, in long term unfavorable effects, the growth hormone deficiency and primary-hypothyroidism are observed, however both these effects are controlled by hormone supplement therapy.

Key words: AT/RT, whole brain/total spinal cord irradiation

【はじめに】

AT/RT (Atypical teratoid/rhabdoid tumor; 異型性奇形性横紋筋様腫瘍)とは、1996年に疾患概念が確立し¹⁾、2000年からWHO分類に追加された悪性腫瘍である²⁾。INI 1 遺伝子の不活性化からINI 1 蛋白質の核発現が消失することがPNET/medulloblastomaとの鑑別に有用とされている。高悪性度で3歳未満に好発し、小児脳腫瘍の1~2%^{3,4)}、乳児脳腫瘍の10%を占める疾患である。病理上、rhabdoid cellが特徴である。発生部位はテ

ント上:下=1.3:1、大脳半球・小脳橋角部に好発する。周囲の構造に浸潤しやすい。また、診断時20%程度に髄液播種が存在する⁵⁾。WHO grade IVである。3歳以下のAT/RTは予後が悪いとされている。

この疾患の放射線治療を経験し、長期生存を得ているので報告する。

【症 例】

1歳3カ月の女児であり、在胎39週、2812gで出生、

(受稿2017.11.14/受理2017.11.17)

¹富山大学附属病院放射線科

²放射線部

³小児科

乳児健診で異常を指摘されていなかった。1歳までは精神運動発達は正常であり、伝い歩きが出来つつある状況だった。

2011年12月(1歳)頃よりははいをするようになり、座位でも左に傾くようになった。前医で経過観察されていたが、同年2月下旬(1歳2か月)より内方注視などの眼位異常が出現し、3月1日より胆汁様嘔吐を認めた。胃腸炎が疑われ前医で補液で経過観察してきた。

嘔吐頻回、活気不良、眼位異常が遷延し、大泉門の膨隆を認めてきたため、3月2日に頭部MRIを施行したところ、第3脳室内腫瘍ならびに水頭症を認め、同日当院脳神経外科に紹介、入院となった。

入院時MRI(図1)を提示する。

脳圧コントロール目的で透明中隔の開窓、脳室ドレナージ、腫瘍生検を施行され、組織診でAT/RTと診断

された。

3月16日腫瘍部分切除術を施行された。術後経過では頭部CTで明らかな脳室拡大の増悪は認めず、術後放射線化学療法を目的に3月18日小児科転科となった。

4月23日のMRIで髄膜播種を認めた。

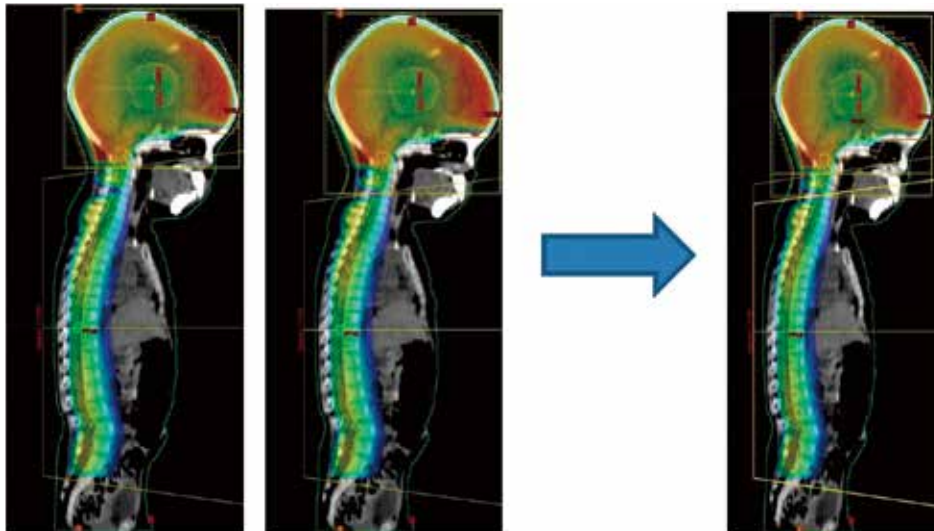
当科には4月25日小児科より紹介受診となった。

髄膜播種

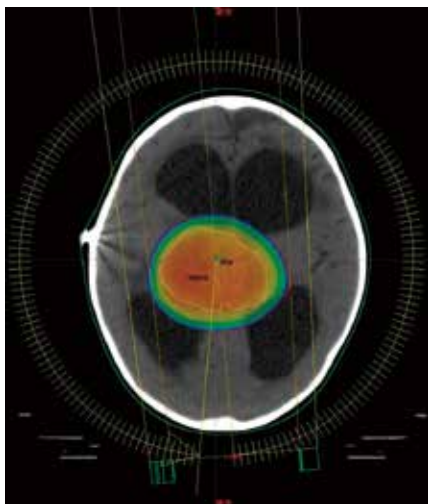
【画像診断】

嚢胞や壊死・出血を伴い内部不均一であり、CTで半数に石灰化を伴っている。MRIではT1強調像で低～等信号、T2強調像で等～高信号、DWIで高信号を呈する。造影後ほぼ全例で充実部や嚢胞壁に不均一な増強効果がみられる。

軟髄膜病変は結節状に塊状の造影効果が馬尾まで髄膜に沿って出る。



36Gy/20fr/ 4 weeks of whole brain/total spinal cord irradiation
3 fields were changed every other day.



Boost irradiation 18Gy/10fr/ 2 weeks



2012/04/23



2013/03/21: ten months after RT. It reduced to 22.3 %.



2013/07/09 year 9 months after RT. It reduced to 16.7%

【治療】

以上を受けて、全脳全脊髄36Gy/20frを照射後、原発巣に対してboost照射18Gy/10frを照射した。

全脊髄照射の副作用は承知の上で、髄膜播種も放射線治療で制御するのが目的であった。

少しでも予後を延長することを目的に、modified IRS-Ⅲに全脳全脊髄照射を組み合わせている3歳以下の症例も報告されている⁶⁾。

全脳全脊髄照射 36Gy/20fr/ 4 weeks

照射野の繋ぎ目を一日おきに1椎体ずらした。

36° 3 D-CRT 原発巣に線量を集中 他部位の線量を低減

【治療後経過】

治療後5年経過した現在、腫瘍は著明に縮小し造影効果は消失しており、患者は生存中である。

予想される放射線治療に伴う晩期障害としては以下のものがある。

- ①神経認知障害：6歳以降は24Gy未満なら影響無いとされているが、本例は全脳に36Gy照射されている。知的障害・行動機能障害、症候性局在関連性てんかん、嚥下障害をみとめている。
- ②内分泌障害：視床下部・下垂体の耐容線量は18Gyとされている。本例では、甲状腺機能低下症と成長ホルモン分泌不全を伴っており、それぞれ、ホルモン補充療法を行っている。

甲状腺機能低下症は、下垂体性ではなかった。DVH (Dose Volume Histogram) にて解析したところ、全脊髄照射における後方一門照射野内に甲状腺のほぼ全体積が存在し、2841.5-32400.3 (平均3094.5, D95==3008) cGy照射されていた。

成長ホルモンの補充を開始してから、身長が伸びて、現在は平均程度になっている。ちなみに治療開始時、身長82.0cm、体重10.5Kg。現在それぞれ114cm (6歳女児平均115.5±4.83cm)、20.2Kg (6歳女児平均20.8±3.15Kg) である。

- ③不妊：卵巣>4~12Gyで機能障害、子宮>20Gyで成長不全が生ずるとされている。現時点では評価できず。
- ④脊柱側弯：側弯は生じていない。
- ⑤2次発癌：一般的に5年生存の7~12%とされている。現時点では発症していない。

【考察】

近年、小児の中脳神経腫瘍に対する放射線治療は有害事象の程度をできるだけ小さくするため、可能であれば化学療法によって放射線治療の開始を3歳以上になるまで引延ばすことを考慮する。

Medulloblastomaの40~60%で化学療法が有効とされているが、AT/RTに有効な化学療法の古典的レジメンはない。

現在、標準治療として、modified IRS-Ⅲ (手術+化学療法+放射線治療の複合レジメン) が施行される。Chiらの報告によれば⁷⁾、20例での評価で、診断時中央値26か月 (24か月~19.5歳)

12人が診断時3歳以下であり、11例で全摘術が施行された。IRS-Ⅲに加えて播種に対しては髄注を適宜加え

る。放射線治療は原発巣へ54Gy/30fr。3歳以上で播種が有る場合は、全脳全脊髄36Gy/20fr+原発巣boost18Gy/10frが照射される。結果は2 year EFS 53% OS 70%であった。

本例では、髄膜播種への対応として、脳圧亢進のため設置されたVP-shuntからの髄注は可能ではあるが、第3脳室を腫瘍が塞いでいるため、脊髄腔へ抗腫瘍薬を分布することができない。さらに脳圧亢進があるため、腰椎穿刺は不可であった。したがって、通常の治療戦略としての、播種を髄注化学療法で治療することは不可能であった。

手術で全摘出来なかった症例では予後が非常に悪いという報告が多い。

Medulloblastomaでもhigh-riskでは放射線治療を先送りになると予後が悪い。

本疾患の予後は悪く、診断から1年で大部分が死亡、2年で80%死亡する。AT/RT長期生存者には放射線治療が施されていた傾向がある⁸⁾。

晩期障害として、成長ホルモン分泌不全、甲状腺機能低下症を認めた。今後は、下垂体および甲状腺の線量をIMRT（強度変調放射線治療）を用いて低下させる工夫

が必要となる。平成30年3月稼働予定のIMRT専用機トモセラピーにて実現可能と思われる。

【結語】

AT/RTに対する放射線治療を経験した。AT/RTで放射線治療を行わない場合の予後は非常に悪いが、3歳以下に対する放射線治療は、晩期障害の発生を考慮する必要がある。

AT/RTに対する放射線治療は有効であり、長期生存を得ている。また現時点では対症治療の不可能な有害事象は発生していない。

文献

- 1) Rorke LB et al: J Neurosurg 85 56-65, 1996
- 2) Kleihues P et al: Pathology and genetics of tumours of the nervous system. 3rd ed. IARC Press, Lyon 2000
- 3) Rickert CH et al: Childs Nerv Syst 17: 503-511, 2001
- 4) Wong TT et al: Cancer 104: 2156-2167, 2005
- 5) Hilden JM et al: J Clin Oncol 22: 2877-2884, 2004
- 6) Zimmerman MA et al, J Neurooncol 72: 77-84, 2005
- 7) Chi et al, J Clin Oncol 27: 385-389, 2008
- 8) Squire SE et al, J Neurooncol 81: 97-111, 2007

学位授与

課程修了による博士

学位記番号 富医薬博甲第219号
氏名 中林 靖
博士論文名 Peripheral and decidual immune status and vascular remodeling of spiral artery in oocyte donation pregnancies whose fetus is a complete allograft to maternal host (卵子提供妊娠における末梢血と脱落膜の免疫状態と子宮螺旋動脈のリモデリング不全についての検討)

講座 東西統合医学専攻 (産科婦人科学)

学位記番号 富医薬博甲第221号
氏名 大槻 晋也
博士論文名 Melting temperature mapping method using imperfect match linear long probes (不完全一致配列の直線状ロングプローブを用いた新たなTm mapping法の開発)

講座 生命・臨床医学専攻 (臨床分子病態検査学)

学位記番号 富医薬博甲第222号
氏名 岡部 圭介
博士論文名 Nampt-mediated NAD synthesis plays crucial role in differentiation and metabolic remodeling of 3T3-L1 preadipocytes (Namptを介したNAD合成は3T3-L1前駆脂肪細胞分化と代謝リモデリングにおいて重要な役割を果たす)

講座 生命・臨床医学専攻 (内科学1)

学位記番号 富医薬博甲第223号
氏名 杉江 和茂
博士論文名 A novel procedure for measuring viable bacterial ATP in septic blood by minimizing human origin ATP (ヒト由来のATPバックグラウンドを最小化して敗血症血液中の生菌ATPを測定するための新たな前処理方法)

講座 生命・臨床医学専攻 (臨床分子病態検査学)

学位記番号 富医薬博甲第224号

氏名 福井 康貴

博士論文名 Nicorandil attenuates ischemia-reperfusion injury via inhibition of norepinephrine release from cardiac sympathetic nerve terminals. (ニコランジルは心臓交感神経終末からのノルエピネフリン放出を抑制することにより虚血再灌流障害を軽減する)

講座 生命・臨床医学専攻 (内科学2)

学位記番号 富医薬博甲第225号

氏名 三輪 武史

博士論文名 Isoform switch of CD44 standard to variant present different chemotactic and tumorigenic ability in gallbladder cancer (胆嚢癌細胞はCD44 isoform switchに伴ってEMTが進行し、遊走能、腫瘍形成能を獲得する)

講座 生命・臨床医学専攻 (外科学2)

学位記番号 富医薬博甲第226号

氏名 吉田 幸司

博士論文名 Clinicopathological features of incipient progressive supranuclear palsy; analysis of serial forensic autopsy cases. (早期進行性核上性麻痺の臨床病理学的特徴: 連続法医解剖例の解析)

講座 生命・臨床医学専攻 (神経内科)

学位記番号 富医薬博甲第227号

氏名 稲尾 杏子

博士論文名 Echocardiographic stroke risk is associated with smoking in patients with atrial fibrillation. (非弁膜症性心房細動患者における喫煙と経食道心エコー図所見、脳卒中リスクの関連についての研究)

講座 生命・臨床医学専攻 (内科学2)

学位記番号 富医薬博甲第228号
 氏名 酒井 麻里
 博士論文名 Diminished Responsiveness to Dobutamine as an Inotrope in Mice with Cecal Ligation and Puncture-Induced Sepsis : Attribution to Phosphodiesterase 4 Upregulation (盲腸結紮穿孔誘発性敗血症マウスにおけるドブタミンに対する反応性の低下はPDE4のアップレギュレーションに起因する)
 講座 生命・臨床医学専攻 (外科学1)

学位記番号 富医薬博甲第229号
 氏名 布施 浩樹
 博士論文名 Enhanced expression of PD-L1 in oral squamous cell carcinoma-derived CD11b⁺Gr-1⁺ cells and its contribution to immunosuppressive activity (口腔扁平上皮癌由来 CD11b,Gr-1 陽性細胞による PD-L1発現増強とその免疫抑制機能)
 講座 生命・臨床医学専攻 (歯科口腔外科学)

学位記番号 富医薬博甲第230号
 氏名 宮腰 晃央
 博士論文名 Rapid quantification method of bacteria in septic blood samples (敗血症起炎菌の迅速定量システムの確立)
 講座 生命・臨床医学専攻 (臨床分子病態検査学)

学位記番号 富医薬博甲第231号
 氏名 高 千紘
 博士論文名 Correlation between physical activity and SIRT1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. (慢性閉塞性肺疾患患者における身体活動性とSIRT1との関連)
 講座 生命・臨床医学専攻 (内科学1)

学位記番号 富医薬博甲第232号
 氏名 今泉 貴博
 博士論文名 Activator protein-1 decoy oligodeoxynucleotide transfection is beneficial in reducing organ injury and mortality in septic mice (敗血症マウスにおいてactivator protein-1 デコイ核酸導入は、臓器障害と死亡率の改善に有効である)
 講座 東西統合医学専攻 (分子医科薬理学)

学位記番号 富医薬博甲第233号
 氏名 北原 英幸
 博士論文名 PDGFR and VEGFR signaling play key roles in the onset and progression of proliferative retinopathy (PDGFRとVEGFRシグナル経路は増殖性網膜症の発症と進行に重要な役割を果たす)
 講座 東西統合医学専攻 (和漢診療学)

学位記番号 富医薬博甲第234号
 氏名 清水 教子
 博士論文名 The involvement of histamine released from epidermal keratinocytes in α -melanocyte-stimulating hormone-induced itching (α -メラノサイト刺激ホルモン誘発掻痒発生への表皮ケラチノサイト遊離ヒスタミンの関与)
 講座 東西統合医学専攻 (皮膚科学)

学位記番号 富医薬博甲第235号
 氏名 三澤 広貴
 博士論文名 Protection afforded by prostacyclin mimetics against LPS/D-GalN-induced acute liver injury in mice : role of their anti-oxidative stress function (LPS/D-GalN誘導性急性肝傷害マウスに対するプロスタサイクリン誘導体の抗酸化ストレス機能を介した保護作用)
 講座 東西統合医学専攻 (和漢診療学)

学位記番号 富医薬博甲第244号
 氏名 小島 博文
 博士論文名 Enhanced cancer stem cell properties of a mitotically quiescent subpopulation of p75NTR-positive cells in esophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌においてp75NTR陽性の静止期癌細胞は高い癌幹細胞様特性を示す)
 講座 生命・臨床医学専攻 (外科学2)

学位記番号 富医薬博甲第245号
 氏名 奥村 麻衣子
 博士論文名 Production of autoantibodies reactive to PEP08, a peptide containing an epitope of the Ro52/TRIM21 autoantibody, is clinically related to the morbidity and severity of interstitial lung diseases in connective tissue diseases (Ro52エピトープPEP08に対する抗体産生と膠原病の間質性肺炎の発症率および重症度の関連について)
 講座 生命・臨床医学専攻 (内科学1)

学位記番号 富医薬博甲第246号
 氏名 川上 正晃
 博士論文名 Role of G protein-coupled receptor kinase 2 in oxidative and nitrosative stress-related neurohistopathological changes in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy (敗血症関連脳症モデルマウスの酸化およびニトロ化ストレスによる神経病理学的変化におけるGタンパク質共役型受容体キナーゼ2の役割)
 講座 生命・臨床医学専攻 (麻酔科学)

学位記番号 富医薬博甲第247号
 氏名 牧野 紘士
 博士論文名 A selective inhibition of c-Fos/activator protein-1 as a potential therapeutic target for intervertebral disc degeneration and associated pain (椎間板変性および椎間板関連の疼痛に対する選択的 c-Fos/AP-1 阻害の治療効果)
 講座 生命・臨床医学専攻 (整形外科学)

学位記番号 富医薬博甲第248号
 氏名 孫 毅
 博士論文名 Isolation of cancer stem like cells in primary endometrial cancer using cell surface markers CD133 and CXCR4 (細胞表面マーカー CD133, CXCR4を用いたヒト子宮内膜癌からの癌幹細胞様細胞の単離)
 講座 生命・臨床医学専攻 (再生医学)

学位記番号 富医薬博甲第249号
 氏名 能瀬 さやか
 博士論文名 Investigation for risk factors of low bone mineral density and predictive marker for stress fractures in elite female athletes (女性トップアスリートの低骨量のリスクファクターと疲労骨折の予測マーカーについての検討)
 講座 東西統合医学専攻 (産科婦人科学)

学位記番号 富生命博甲第86号
 氏名 笹林 大樹
 博士論文名 Increased frontal gyrification negatively correlates with executive function in patients with first-episode schizophrenia (初回エピソード統合失調症患者における前頭葉のgyrification増加と遂行機能との負の相関)
 講座 認知・情動脳科学専攻 (神経精神医学)

学位記番号 富生命博甲第87号
 氏名 中村 美保子
 博士論文名 Surface morphology of the orbitofrontal cortex in individuals at risk of psychosis: A multicenter study (精神病発症危険状態における眼窩前頭皮質の脳表形態:多施設共同研究)
 講座 認知・情動脳科学専攻 (神経精神医学)

学位記番号 富生命博甲第88号
 氏名 JARGALSAIKHAN UNDARMAA
 博士論文名 Ingestion of dried-bonito broth (dashi) facilitates parvalbumin-immunoreactive neurons in the brain, and affects emotional behaviors in mice (かつおだし摂取のマウスの情動行動及び脳内パルブアルブミン陽性ニューロンに及ぼす影響)
 講座 認知・情動脳科学専攻 (システム情動科学)

学位記番号 富生命博甲第89号
 氏名 DINH TRONG HA
 博士論文名 Superior neuronal detection of snakes and conspecific faces in the macaque medial prefrontal cortex (マカクサル内側前頭葉ニューロンはヘビおよび同種のサル顔画像に高い応答性を有する)
 講座 認知・情動脳科学専攻 (システム情動科学)

学位記番号 富生命博甲第92号
 氏名 林 智秀
 博士論文名 Impact of T-LAK cell originated protein kinase (TOPK) expression on outcome in malignant glioma-a novel therapeutic target (T-LAK cell originated protein kinase (TOPK) の発現は悪性神経膠腫の予後と相関し, 新たな治療目標となりうる)
 講座 認知・情動脳科学専攻 (脳精神外科学)

学位記番号 富生命博甲第93号
 氏名 Gourango Talukdar
 博士論文名 Impairment in extinction of auditory fear memory in syntenin-1 knockout mice (シンテニン-1ノックアウトマウスにおける音恐怖条件付け記憶の消去障害)
 講座 認知・情動脳科学専攻 (分子神経生物学)

論文による博士

学位記番号 富医薬博乙第64号
 氏名 佐々木 正弘
 博士論文名 Clinical features in patients who died within 24 hours after admission to a stroke care unit (脳卒中ケアユニットにおける入院後24時間以内死亡症例の臨床像の検討)
 講座 救急災害医学

学位記番号 富医薬博乙第67号
 氏名 王 策 Ce Wang
 博士論文名 Long-term Prognosis and Genetic Background of the Patients with Left Ventricular Noncompaction (左室心筋緻密化障害の長期予後と遺伝学的背景に関する研究)
 講座 小児科学

課程修了による修士

学位記番号 富医薬修第664号
氏名 島 美貴子
修士論文名 地域救急医療における高齢者の緊急度と入院率の検討
講座 救急・災害医学 医療安全学

学位記番号 富医薬修第665号
氏名 奈良 唯唯子
修士論文名 チーム医療の視点から見た神経救急研修の現状と課題
講座 救急・災害医学 医療安全学

学位記番号 富医薬修第666号
氏名 山本 陽子
修士論文名 「チーム医療」を深化させる多職種参加型研修の効果の検討—医療チームトレーニング「チームSTEPPS」研修参加者の意識から—
講座 救急・災害医学 医療安全学

学位記番号 富医薬修第667号
氏名 齋藤 剛
修士論文名 高齢者における食事動作，昼間睡眠ならびに前頭前野の活動に及ぼす口唇閉鎖訓練の効果
講座 システム情動科学

平成26年度富山大学研究医養成プログラム 修了報告

巻頭言

富山大学大学院教育部長・医学部長 村口 篤

平成26年度の研究医養成プログラム終了報告書を取りまとめました。今回は第一期生の修了認定者の報告書です。医学部を取り巻く環境は激変しており、卒業生の殆どは臨床に進み専門医を目指すようになりました。その結果、大学院に進む卒業生が激減し、また卒業後、基礎医学を目指す医学生は全国的に皆無になりつつあり、基礎医学および我が国の医学研究が崩壊する危惧が表面化してきました。

このような背景で、学部のうちから学生の研究心を醸成させ、将来、基礎医学や臨床医学研究の柱となる人材を育成することを目的として、全国の医学部で、「研究医養成プログラム」を導入する大学が増加しています。全国でトップを切ったのは、岡山大学医学部です。富山大学医学部も平成23年に研究医養成プログラムを導入しました。立ち上げから、第1期生の修了認定に至る経緯について紹介いたします。

プログラムの立ち上げ

平成23年11月24日に大学院医学薬学教育部医学系部会において、「大学院定員充足の方策について」について審議があり、その中で、「研究医養成コース」として学部学生を対象とした新たなコースを設けること、その修了要件は、①最低3年間以上履修すること、②学会発表等の一定の成果を必要とすること、でした。また、平成23年度の開始を目指すこと、運用面についてはさらに詰めていくことが了承されました。

第1期生の募集

平成23年12月22日に、当時医学科3年次生に対し、大学院教務委員長の二階堂教授から、①研究医養成プログラムを新たに設けること、②修了要件については検討中であるが、所属講座で研究活動を継続し、一定の研究成果を上げることが要件となる予定であることを説明しました。平成23年12月26日から平成24年3月2日の間で受講申し込みを受け付け、26名の申込みがありました。

修了要件の制定

田村委員長を中心に修了要件について検討が為され、平成24年10月24日の医学科運営会議において、「研究医養成プログラムの修了要件に関する申合せ」について、審議・了承されました。本申し合わせが了承されたことを受け、田村委員長から本プログラムの履修者等にその周知を順次行いました。

修了認定について

第1期の本プログラム履修者が卒業期を迎えるにあたり、研究医養成プログラム実行委員会で修了認定に向けた審査手順等を確認し、研究医養成プログラム実行委員会の下に組織された修了認定評価委員会が学内外での発表状況や論文内容、指導教員からの推薦等を踏まえて審査し、審査の結果、学籍番号：10650063 布村 晴香他10名を本プログラム修了者として医学科運営会議に附議することとしました。平成27年2月27日の医学科運営会議において、11名の修了を認定致しました。

修了報告書について

本書に掲載されている報告書にあるように、修了者の研究レベルは非常に高く、当初の医学研究心を醸成するという目的は十分達成できたと思われます。彼らが、将来、大学院に入学し、卒業後は基礎系に進み基礎研究を継続する、あるいは臨床系に進み臨床研究に貢献することを期待しております。

PDGF β 受容体欠損アストロサイトの機能の解析

布村 晴香 病態病理学講座（指導：笹原 正清教授）

はじめに

血小板由来増殖因子 (platelet derived growth factor, PDGF) は当初、間葉系細胞のmitogenとして同定されたが、我々は神経保護作用を併せ持つことを報告してきた (Iihara et al., 1994 and 1996; Ishii et al., 2006; Zheng et al., 2010)。我々は、生後タモキシフェン投与により全身性にPDGF β 受容体 (PDGFR- β) のconditional knockoutを誘導するマウスに中大脳動脈閉塞による脳梗塞を施し、病変がコントロールマウスより大きく、さらに修復における血管の成熟が遅延すること、アストロサイトによるグリア瘢痕形成が遅延することを報告した (Shen et al., 2012)。上記の動物実験にて、PDGFR- β ノックアウトアストロサイトには、増殖や遊走などの機能に障害があるのではないかと考えられた。これを検証するために、本研究はPDGFR- β を欠損させた培養アストロサイトを用い、増殖能と遊走能を評価した。また、中枢神経において脳梗塞などの急性神経細胞死およびアルツハイマー病などの慢性神経細胞死の原因となる酸化ストレスに対し、アストロサイトは抗酸化作用を発揮し、神経細胞を保護する。アストロサイトの抗酸化作用についても検討した。

材料とおよび方法

PDGFR- β 遺伝子のexon 4-7の両側にloxPシーケンスを挿入したマウス (PDGFR- β flox/flox) と、ER-TM Creトランスジェニックマウス (Cre-ERTM^{+/+}) との交配によって得られるCre-ERTM^{+/+} - PDGFR- β flox/floxマウスを用いた。コントロールとして同腹仔Cre-ERTM^{-/-} PDGFR- β flox/floxマウスを用いた。Cre-ERTM^{+/+} PDGFR- β flox/floxマウスより採取したアストロサイトに1 μ M 4 OH-タモキシフェン (TMX) を48時間培養液に加えることにより、PDGFR- β knockoutを誘導した。以下は β KOと記す。Cre-ERTM^{-/-} PDGFR- β flox/floxマウスより採取したアストロサイトに同様に1 μ M 4 OH-TMXを加え、コントロールのアストロサイトとした。以下は β FLと記す。

結果

1. PDGFR- β 蛋白質とmRNAの発現解析によるKOの確認

Western blotによるPDGFR- β 蛋白質の発現は、 β FLアストロサイトでは明瞭に認められたが、 β KOでは殆ど検出できない程度にまで減少した。PDGFR- α 蛋白質の発現は β FLと β KOで同様に認められ、PDGFR- β KOの影響はないことを確認した。 β KOアストロサイトのPDGFR- β mRNA発現は、 β FLの29.8%まで減少した。PDGFR- α のmRNA発現には β KOと β FLで有意差は見られなかった。

2. 増殖能の検討

DMEM/F12に10% FBSまたは50 ng/ml PDGF-AAあるいはPDGF-BBを加えた培養液にてアストロサイトの増殖を比較検討した。 β FLと β KOにていずれも低細胞密度培養 (500 cells/ml) ではPDGF-AAが、高細胞密度培養 (5,000 cells/ml) ではFBSが最もアストロサイトの増殖能を増加させた。低細胞密度 (500 cells/ml) で培養した場合は、FBS, PDGF-AA, PDGF-BB投与下のすべてにおいて β KOの増殖能は β FLより著明に低下した。高細胞密度 (5,000 cells/ml) で培養すると、有意差はあるもののその差は縮小した。

3. 遊走能の検討

高密度培養では β FLと β KOの増殖能の差は縮小することがわかったので、アストロサイトを1 \times 10⁵ cell/mlで撒き、増殖能による差が反映されないよう配慮してwound closure assayを行った。 β FLアストロサイトは72時間でwoundがほぼ閉じたが、 β KOは72時間では隙間が残存した。 β KOアストロサイトの遊走能の低下が示された。

4. 過酸化水素分解能の解析

アストロサイトには、神経細胞に酸化ストレスをもたらす活性酸素種 (Reactive oxygen species, ROS) を分解し、神経細胞を保護する作用がある (Fernandez-Fernandez et al., 2012)。ROSの一つである過酸化水素の分解能を β FLと β KOアストロサイトにて比較検討した。50 μ Mの過酸化水素で

は、PDGF-AAとPDGF-BB投与下の両方で、 β KOの過酸化水素は β FLに比して有意に多く残存した。100 μ Mの過酸化水素では、PDGF-AA投与では有意差は見られなかったが、PDGF-BB投与下で β KOの過酸化水素は β FLに比して有意に多く残存した。

5. 抗酸化物質還元型グルタチオンの定量

還元型グルタチオンは、過酸化水素などのROSを分解する抗酸化物質の一つである。DMEM/F12に10%FBSまたは、50 ng/mL PDGF-BBを加えた条件下で培養したアストロサイトから還元型グルタチオンを定量した。FBS投与では有意差は見られなかったが、PDGF-AA、PDGF-BB投与では、 β FLと比較して β KOの還元型グルタチオンの有意な減少が認められた。

考 察

アストロサイトには、脳の傷害後に損傷部位を被包し病変の拡散を抑制する作用、およびグルタチオン等の還元酵素により酸化ストレス物質を減少させ

ることにより、神経細胞を保護する作用がある。本研究では、PDGFR- β ノックアウトにより、アストロサイトの病変被包能に重要と考えられる遊走能と増殖能の減少が観察された。さらに、PDGFR- β ノックアウトにより、アストロサイトの抗酸化作用の低下も認められた。我々はこれまでに、PDGFR- β は、神経細胞に発現しPI 3 K/Aktに代表される生存シグナリングを増強させること (Zheng et al., 2010)、血管周皮細胞に発現し脳傷害後修復反応時において血管成熟作用を促進すること (Shen et al., 2012) を報告してきた。本研究により、PDGFR- β はアストロサイトに発現し、増殖、遊走、抗酸化作用を増強させることが新たに示唆された。我々は脳梗塞後にPDGF- β の発現が増加することを過去に報告した (Iihara et al., 1994)。梗塞後に増加したPDGF- β は、アストロサイトに発現するPDGFR- β を活性化し、増殖、遊走、抗酸化作用を増強させることにより、脳保護作用を発揮する可能性が考えられる。そのシグナリングの解明については今後の検討課題である。

ヒト肝癌細胞株におけるトロンビン受容体の発現とトロンビン刺激による血液凝固関連因子産生機序の研究

吉田 聡 臨床分子病態検査学講座 (指導: 北島 勲教授)

はじめに

トロンビンはフィブリノゲンをフィブリンに加水分解する反応を触媒するだけでなく、血小板活性化や組織因子 (Tissue factor; TF)、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) の血液凝固関連因子の発現誘導を介して凝固反応を促進する。この応答には、トロンビン受容体であるprotease-activated receptor (PAR) を介することが明らかにされている。PARはプロテアーゼで活性化される七回膜貫通型G蛋白共役受容体で、PAR-1, PAR-2, PAR-3, PAR-4の4つのサブタイプが存在し、このうちヒト・トロンビンで活性化されるのはPAR-1とPAR-4である。トロンビンはPARの細胞外N末端を切断し、露出した新たなN末端がリガンドとなって受容体細胞外第2ループに結合することで構造変化が起こり活性化される¹⁾。PARは血管内皮細胞や平滑筋細胞を含め全身の臓器・組織で発現が認められる他、がん細胞でも発現の報告が散見されるが、

その意義については明らかになっていない。そこで、血液凝固因子を産生する細胞である肝細胞に着目し、その癌化に伴うPARの発現とトロンビン刺激による血液凝固関連因子の産生機序を明らかにすることを目的に本研究を行った。

材料および方法

ヒト肝癌細胞株HepG2とHuh7は37°C、5%CO₂条件下で培養した。培養液にはウシ胎児血清 (FBS) 10%、ペニシリン100U/mL、ストレプトマイシン100U/mLを含むDulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) を使用した。PAR-1 mRNAの発現は定量的RT-PCR (プライマー: センス 5'-TTTGAATTCATGGGGCCGCGGCGGCTGCTGTG-3', アンチセンス 5'-TTTCTCGAGAGTTAACAGCTTTTGTATATGCT-3'), PAR-4 mRNAの発現は定量的RT-PCR (プライマー: センス 5'-TTTGAATTCATGTGGGGGCGACTGCTCCTG-3' アンチセンス 5'-TTTCTCGAGCTGGA

GCAAAGAGGAGTGGGGT-3'), PAR-1 蛋白質発現はPAR-1 特異的抗体 (R&B Systems, 米国) を用い、蛍光組織免疫染色法とウエスタンブロット法にて解析した。HepG2 と Huh7 にトロンビン (牛血漿) を添加し、刺激前後におけるTF発現をセンス 5'-CCCAAACCCGTCATCAAGTC-3', アンチセンス 5'-CCAAGTACGTCTGCTTCACAT-3', PAI-1 発現をセンス 5'-ACCGCAACGTGGTTTTCTCA-3', アンチセンス 5'-TTGAATCCCATAGCTGCTTGAAT-3' をプライマーにして定量的PCRで解析した。さらに細胞を不可逆的トロンビン阻害剤PPACKで30分間前処理した後、トロンビン (20 U/mL) 刺激後2時間におけるTF, PAI-1 発現を各抗体を用いて解析した。

結 果

肝がん細胞株HepG2細胞とHuh7細胞は、RT-PCRにてPAR-1とPAR-4 mRNAをとともに無刺激の状態でも発現していることを確認した。また、ウエスタンブロット法により、PAR-1とPAR-4のタンパク質産生も確認した。さらに、免疫染色法により、両細胞とも細胞質および細胞膜に局在することを明らかにした。ウエスタンブロット法ではHuh7細胞に比べてHepG2細胞の蛋白質発現量が多く、免疫染色においても、HepG2細胞ではPAR-1が細胞質、細胞膜に強く発現しており、ウエスタンブロット法による結果と一致していた。

次に、培養上清中にトロンビン (0, 5, 10, 50 U/ml) を添加し2時間刺激したところ、TF, PAI-1ともに、mRNAの発現量がトロンビン濃度依存的に有意に増加 (10 U/mlトロンビン刺激でTF mRNA発現は2倍増加, PAI-1 mRNA発現は1.5倍増加, 50 U/mlトロンビン刺激でTF mRNA発現は4倍増加, PAI-1 mRNA発現は6倍増加) した。また、PPACK (1 μ M) で前処理後 (30分間)、トロンビン (20 U/ml) 刺激2時間後トロンビンによるTFおよびPAI-1 mRNA発現量の増加が抑制されること (TF: 35%発現減少, PAI-1: 38%発現減少) を認めた。

考 察

肝がん細胞株HepG2細胞とHuh7細胞において、トロンビン受容体PAR-1とPAR-4はともに発現していることが明らかになった。PAR-1は、N末側の細胞外ドメインにトロンビン結合部位を有するため、他のプロテアーゼよりトロンビンで強く活性化が生じる。一方、PAR-4はヒルジン様ドメインを欠いており、活性化にはPAR-1やPAR-3の約10倍

濃度のトロンビンを要することが知られている。PAR-3はPAR-4のコファクターとして作用し、細胞内シグナル伝達には直接関わらないことが報告されている²⁾。PAR-1遺伝子導入による発現誘導は、がんの浸潤や転移性の亢進に関連し、Kakarala et al.³⁾はPAR-1が発がんの標的になることを報告した。以上より、PAR-1発現量と肝がん細胞の悪性度との関連性も推定されるため、ヒトの肝がん組織におけるPAR-1発現の検討を計画している。

肝臓組織では第Ⅷ因子を始めとする血液凝固因子を産生するが、今回の検討により、肝がん細胞において主に血管内皮細胞や血管平滑筋など肝細胞以外の組織で発現が高いとされるTFとPAI-1のトロンビン刺激による産生亢進が認められた。TFは第Ⅷ因子との複合体を形成し外因系凝固反応の律速段階を調整するため、その発現誘導は最終的にトロンビン産生に関与する。また、PAI-1は線溶反応の中核を担う組織プラスノーゲン活性化因子を中和して抑制する。すなわち、PAI-1発現亢進は線溶反応を抑制して生体内の凝固能を亢進する。本研究では、トロンビン阻害剤PPACKはトロンビンの作用を部分的ではあるが阻害して、TFとPAI-1の発現を抑制することを示した。PPACKは、分子量524の低分子化合物でプログセラチナーゼAのトロンビン活性を選択的かつ不可逆的に阻害する作用が知られている⁴⁾。がん患者における血液凝固亢進状態の抑制に、直接的かつ特異的にトロンビン自体のプロテアーゼ活性を阻害することが有効であることが推定された。

文 献

- 1) Cottrell GS., Coelho AM., Bunnett NW.: Protease-activated receptors: the role of cell-surface proteolysis in signalling. *Essays Biochem.* **38**: 169-83, 2002.
- 2) Nakanishi-Matsui M., Zheng YW., Sulciner DJ., Weiss EJ., Ludeman MJ., Coughlin SR., et al.: PAR3 is a cofactor for PAR4 activation by thrombin. *Nature.* **404**: 609-13, 2000.
- 3) Kakarala KK., Jamil K.: Screening of phytochemicals against protease activated receptor 1 (PAR1), a promising target for cancer. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* **9**: 1-20, 2014.
- 4) Kereiakes DJ., Lorenz T., Young JJ., Kukiela G., Mueller MN., Nanniazzi-Alaimo L., Phillips DR.: Differential effects of citrate versus PPACK anticoagulation on measured platelet inhibition by abciximab, eptifibatide

and tirofiban. *J. Thromb. Thrombolysis*. 12: 123-7, 2001.

ラット海馬歯状回in vivo LTPにおける再固定化過程

榎本 洸 生化学講座（指導：井ノ口 馨教授）

音に代表される条件刺激（conditioned stimulus, CS）とフットショックに代表される無条件刺激（unconditioned stimulus, US）による学習成立後、CSの再提示により記憶を想起させ、タンパク合成阻害薬であるanisomycinを投与すると記憶が想起できなかったことから、記憶が想起される時記憶は一度不安定になり、タンパク合成を必要とする再固定化というプロセスを経て、再び記憶が保持されると考えられた。その後様々な動物種においても同様の現象が確認された。海馬スライスではanisomycinにより再固定化が阻害されることがわかっているが、シナプス・細胞レベルでの再固定化のメカニズムは未だ解明されていない。本研究では再固定化のプロセスを電気生理学的に解明するため、ラットの貫通線維に刺激電極、海馬歯状回に記録電極、脳室にカニューラを固定し、自由行動下in vivo LTPシステム（高頻度刺激により長期的に集合spikeを増強させるシステム）を使用したシナプス・細胞レベルでの再固定化のモデルを研究に用いた。

本研究では高頻度刺激によるLTP誘導直後にanisomycinを脳室投与し、使用する実験系においてLTP保持がanisomycinにより阻害されることを確認した。その後LTP保持に再びタンパク合成を必要とする再活性化条件が存在するかを調べた。また、再固定化過程を誘導する再活性化条件を用いてNMDA受容体阻害薬CPP, anisomycin, PBSまたはsalineを投与し、再固定化への影響を調べた。

0.1 Hzによる再刺激直後にanisomycinを脳室投与すると2日後においてanisomycin群とPBS群に有意差がみられた。また、2日後においてanisomycin群と再刺激なし+anisomycin群の間に有意差がみられた。0.1 Hzによる再刺激はその後のLTP保持にタンパク合成を必要とすることがわかった。8 Hzによる再刺激直後にanisomycinを脳室投与すると1日後、2日後、3日後いずれにおいてもanisomycin群とPBS群の間に有意差がみられた。また、anisomycin群と再刺激なし+anisomycin群の間に1日後、2日後、3日後いずれにおいても有意差が

みられた。8 Hzによる再刺激はその後のLTP保持にタンパク合成を必要とすることがわかった。200 Hzと400 Hzによる再刺激直後にanisomycinを脳室投与すると、1日後、2日後、3日後のいずれにおいてもPBS群との間に有意差はみられず、200 Hzと400 Hzは再固定化を誘導しないことがわかった。再固定化に最も有効な刺激頻度は8 Hzであった。anisomycin群と再刺激なし+anisomycin群の間に有意差があり、PBS群と再刺激なし+anisomycin群の間に有意差がなかったことは再活性化条件下でのみLTP保持にタンパク合成が必要であることを示している。8 Hzによる再刺激を用いた本研究の実験系は再固定化のシナプスモデルとして有用であることがわかった。

次に、我々の作成したシナプス・細胞レベルの再固定化のモデルが記憶の再固定化と同じメカニズムであるかを調べるために、グルタミン酸受容体の1つであるNMDA受容体に対する拮抗薬CPPが再固定化に与える影響を調べた。LTP誘導後、最も再活性化に有効であった8 Hzによる再刺激を行い、直後にCPP, saline, CPP+anisomycinを脳室投与した。1日後、2日後、3日後に集合spikeを測定すると、再刺激2日後にCPP群とsaline群の間に有意差がみられた。また、CPP群と再刺激なし+CPP群の間にも有意差がみられた。8 Hzによる再活性化後LTPを保持するにはNMDA受容体が必要であることがわかった。さらに、CPP+anisomycin群はsaline群と1日後、2日後、3日後において有意差がみられ、8 Hzによる再活性化後のanisomycinによるLTP保持の阻害はCPPにより阻害されず、CPPは不安定化を阻害していないことがわかった。

ラットにおいて学習の際に観察され、 θ 波に分類される8 Hzが再固定化に有効であったことは生体内において再固定化に θ 波が重要な役割を持っていることが示唆される。今後さらに再固定化に必要なメカニズムが解明されると、記憶の想起が関与するPost Traumatic Stress Disorder (PTSD) の治療につながることを期待できる。

本研究成果は次の論文として公表済みである。

Okubo-Suzuki et al., Frequency-specific stimulations induce reconsolidation of longterm potentiation in freely moving rats. *Molecular Brain*, 9: 36 (2016)

A lognormal recurrent network model for burst generation during hippocampal sharp waves

大村 佳之 生化学講座（指導：井ノ口 馨教授）

神経細胞間のシグナルのやり取りの場はシナプスであるが、そのシグナル伝達効率は非常にバラエティに富んでいる。例えば大脳皮質では、興奮性シナプス後電位 (excitatory postsynaptic potential: EPSP) は0.01 mV から 10 mV まで伝達効率の高いシナプスと低いシナプスの間には 10^3 倍もの違いがある。脳のシナプスは、シグナル伝達には寄与しないくらいの弱いものが大多数で、伝達効率の高いものはごく少数であることが近年明らかにされたが、その分布は歪度の大きな対数正規分布でよく記述される。さらに、個々の神経細胞の発火頻度だけでなく、バーストの頻度や強度、神経細胞間の同期発火など、脳の神経活動の様々な現象がこのような対数正規分布で記述されることがこの1～2年の間に明らかにされた。そして現在この対数正規的な性質は、脳のあらゆる領域において普遍的な性質であることも明らかにされてきている。コンピュータを使った理論的研究から、発火頻度が対数正規分布に従うモデルは提唱されていた。しかし何故バーストや同期発火などその他の様々な神経活動までも、同じ対数正規分布の統計性に従った振る舞いをするのかはこれまで明らかにされていない。神経活動の統計性は、脳の情報処理の原理を解き明かすための重要事項であり、この統計的性質が担う機能的役割やその起源を調べることは脳科学の重要なテーマである。そこで我々はこれら対数正規性の起源と機能を調べるために、これまで多くの研究がなされ、機能的にも解剖学的にもよく調べられている海馬に着目してコンピュータを用いた理論的研究を行った。海馬CA1、CA3の対数正規分布に従う神経活動の多くは、恐らくシグナルの上流に位置するCA3に端を発しているだろうという仮説のもと、シナプス強度を対数正規分布させたCA3リカレントネット

ワークの神経回路モデルを構築した。海馬の神経細胞は低頻度発火でありながらバースト発火の性質を有しており、この性質を表現するための細胞の数理モデルとして“Multi-timescale adaptive threshold (MAT) neuron model”を採用した。我々のモデルは現実のCA3で見られる低頻度発火かつ高頻度バーストの状態をよく再現しており、神経細胞の発火頻度だけでなく、従来の数理モデルでは説明できなかったバースト発火や同期発火などの対数正規性を自然に導いた。従って我々の結果は、脳の様々な神経活動の統計性が神経回路の骨格であるシナプスの対数正規性を反映していることを直接示している。さらに、我々はこのような神経回路をバースト発火が複数の神経細胞を介しながら、効率よく効果的に伝搬していくことを発見した。Sharp wave ripple (SWR) は外界からの刺激が少なくなる睡眠中に高頻度で起こる神経細胞の同期発火 (population burst) であり、記憶の固定化や想起に重要な働きを担う重要な現象であるが、CA3細胞集団の瞬間的な同期発火がSWR生成のトリガーになっていると考えられている。我々のモデルにおいて、神経細胞のバースト発火は神経回路内の興奮性入力と抑制性入力のひずみから生成され、一度生成されたバースト発火は複数の神経細胞間を介しながら伝搬して多集団を瞬間的に同期発火させる。海馬SWRの生成や、エピソード記憶の表出におけるメカニズムの一つの可能性を提示する。

本研究成果は次の論文として公表済みである。
Omura et al., A lognormal recurrent network model for burst generation during hippocampal sharp waves. *J. Neurosci.*, 35(43), 14585-14601 (2015)

抑制療法中の性器ヘルペス患者から分離された単純ヘルペス 2 型の TK塩基配列および薬剤耐性

粥川 貴文 ウィルス学講座 (指導: 白木 公康教授)

はじめに

単純ヘルペスウイルス 2 型 (herpes simplex virus-2, HSV-2) に感染した患者 (45名) を, その治療状況によって未治療群 (pre), アシクロビル (aciclovir, ACV) によって最低一回の治療を受けた間欠的治療群 (episodic), ほぼ毎日 ACV の投与を行っている再発抑制群 (suppressive) に分け, それぞれのウイルス力価を平均して比較した結果, 3 群に大きな違いが見られなかった。これにより ACV を用いた治療を重ねる事により薬剤抵抗性を持つ変異が起きる可能性が低いことが明らかになった。suppressive 群の中に 1 名だけウイルス力価が非常に高く, 再発を繰り返す患者が見られたためウイルスを分離した。

単純ヘルペスウイルス (HSV) は, そのゲノムの UL23 遺伝子にチミジンキナーゼ (thymidine kinase, TK) をコードしている。TK はヌクレオチド代謝に働く酵素であり, チミジンの一リン酸化を触媒する。ACV はチミジンと同じく TK によって一リン酸化の後, 三リン酸化され, ウイルスの DNA 合成を阻害する。治療の障害となりうる ACV 耐性 HSV は主に TK の変異に起因して出現すると考えられる。

目的

再発抑制療法中にも関わらず再発を繰り返す性器ヘルペス患者から分離した, HSV-2 の TK の塩基配列の決定, および薬剤感受性試験を行い, 各株の TK のアミノ酸配列における変異と薬剤耐性との相関を検討する。

材料とおよび方法

東京慈恵会医大病院にて再発抑制療法中の性器ヘルペス患者一名から得られた塗抹検体を, ACV 10 μ g/ml 存在下で培養し, 得られた 6 個のプラークから 6 つのウイルス (1~6) をクローニングした。

それぞれのウイルス株について, TK をコードする領域である UL23 の coding DNA sequence (cds) を含む配列を PCR によって増幅し, 塩基配列を決定した。

各株について, アシクロビル (ACV), ペンシ

クロビル (penciclovir, PCV), イドクスウリジン (idoxuridine, IDU) を用い, プラークアッセイ法による薬剤耐性試験によって 50% 阻害濃度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) を決定した。

結果

分離株 6 株中の内 5 株 (1, 2, 3, 4, 6) は ACV 及び PCV に対し比較的高い IC₅₀ を示し, その内の 2 株 (1, 6) は加えて IDU に対しても非常に高い IC₅₀ を示した。

分離株 6 株の UL23 における塩基配列を決定し, それぞれの株にポイントミューテーションが存在することを確認した。感受性が顕著に低下した株 (1, 2, 3, 4, 6) は, UL23 中のデオキシチミジンに結合する領域上にポイントミューテーションが, さらに 1 と 6 の株には加えてフレームシフトによるナンセンス変異が起きていることを確認した。

考察

UL23 cds において, G stretch と呼ばれるグアニンが 4 個以上連続する領域で起こっている変異の頻度と, それ以外の領域において起こっている変異の頻度を, フィッシャーの直接確率計算法によって検討した。前者は後者と比べ有意に高く ($p = 0.0215$), G stretch がホットスポットであることが示唆された。

ACV によって HSV の DNA 合成が阻害されるのは, ACV 三リン酸がデオキシグアノシン三リン酸の代わりに取り込まれ, DNA 鎖伸長が停止するためである。しかし, この場合でも HSV の保有する DNA 合成酵素が持つ校正能力によって, DNA 鎖にとりこまれた ACV が除去され, DNA 鎖伸長が再開することがある。この校正による ACV の除去および DNA 鎖伸長の再開が, G stretch において頻発するため, 正常な数のグアニンを持つ DNA 鎖を合成しにくいホットスポットとなると考えられる。

分離株のアミノ酸配列から, 2, 3, 4 の株における特有のアミノ酸変異はデオキシチミジンに結合する領域上の 164 番目のアルギニンがグルタミンに置換 (R164Q) したものであり, TK の酵素活性は

保持したまま、ヌクレオチドに対する感受性が変化したTK変異により、ACVやPCVに対して耐性となったと考えられた。

一方、1と6の株はUL23遺伝子内でフレームシ

フトが生じており、TKの酵素活性自体を失ったTK欠損により、各種薬剤に対しての薬剤耐性化を獲得したものと思われた。

NRAS変異を有する自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患の1例

窪川 芽衣 小児科学講座（指導：足立 雄一教授）

はじめに

自己免疫性リンパ増殖症候群（Autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS）は Fas を介するアポトーシス経路の異常により、リンパ球のホメオスタシスに異常をきたす疾患である。遷延する慢性リンパ増殖および double negative T (DNT) 細胞の増加によって臨床診断される。原因遺伝子のほとんどは FAS 遺伝子の生殖細胞（ALPS-FAS）または体細胞変異（ALPS-sFAS）であるが、一部 FASLG ならびに CASP10 変異によることが知られている。今回臨床的に典型的な ALPS でありながら上記遺伝子変異が同定されなかった症例において全エクソームシーケンスを行ったところ、本邦初の NRAS 体細胞変異が同定されたので報告する。

症例 5か月、女児

現病歴 咳嗽、発熱、哺乳量低下、活気不良のため近医を受診した。血液検査で汎血球減少ならびに肝機能障害を認め、hemophagocytic lymphohistiocytosis 疑いで Y 病院に紹介となった。**既往歴・家族歴** 第一子。特記すべきことなし。

現症 身長 64cm、体重 6,830g、体温 39.4℃、血圧 90/49 mmHg、心拍 160/分、呼吸数 57/分。

胸部 両肺野に呼気性喘鳴を聴取。陥没呼吸なし。

腹部 肝を 3cm、脾を 3cm 触知。

皮膚 両上肢に点状出血斑散在。

検査所見 WBC 2,700 / μ L, Hb 10.8 g/dL, Plt 1.4 万 / μ L, AST 410 IU/L, ALT 111 IU/L, LDH 2909 IU/L, CRP 0.44 mg/dL, Ferritin 12122 mg/dL, 尿中 β 2MG 5.539 μ g/L, FDP-E 867 ng/mL,

IgG 2013 mg/dL。

経過 デキサメサゾン、シクロスポリン投与にて速やかに解熱し、プレドニゾン内服にて退院となった。しかしプレドニゾン減量に伴い、血小板減少を認め、肝脾腫は持続し、高 IgG 血症にも気づかれたため、ALPS が疑われ当科に検査依頼があった。

検査結果

リンパ球サブセットにて DNT 細胞は 6.5% と増加し、臨床症状と考え併せ、ALPS と診断した。しかし活性化 T 細胞における抗 FAS 抗体刺激によるアポトーシスは正常であり、ALPS-FAS は否定的であった。FAS 遺伝子のほか、FASLG と CASP10 遺伝子変異も同定されなかった。純化した DNT 細胞における FAS 遺伝子解析でも変異は認められず、ALPS-sFAS も否定的であった。そこで全エクソームシーケンスを行ったところ、NRAS (G13D) 変異が同定された。両親には同変異は同定されなかった。患児の血液細胞では 50:50 のモザイクが認められ、口腔粘膜、毛髪、爪では部位によってモザイクの割合が異なっていた。

まとめ

本邦初の NRAS 体細胞変異による ALPS 様疾患と診断した。しかし従来の NRAS あるいは KRAS 変異による ALPS 様疾患 (RAS-associated autoimmune leukoproliferative disorder, RALD) では DNT 細胞の増加は報告されておらず、自験例では血清 IL-10 の増加も認められ、RALD より ALPS に近いものと思われた。

性器ヘルペス患者から分離された単純ヘルペスウイルス2型におけるTKの変異および薬剤耐性

丹内 秀典 ウイルス学講座（指導：白木 公康教授）

はじめに

単純ヘルペスウイルス2型 (herpes simplex virus-2, HSV-2) 単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2) による性器ヘルペスの治療にはアシクロビル (aciclovir, ACV) アシクロビル (ACV) などが用いられているが、ACV耐性HSV-2の出現が治療上の問題となり得る。HSV-2のACV耐性は主にチミジンキナーゼ (thymidine kinase, TK) の変異に起因し、これまでに数多くの薬剤抵抗性変異が報告されている。しかし、同一の患者中に複数種類のACV耐性HSV-2クローンが存在することについての検討例はない。

本研究では、同一の患者の性器ヘルペスから複数のACV耐性HSV-2クローンを分離し、それぞれのウイルスクローンについて、TKの遺伝子型の決定および薬剤耐性との相関を検討した。さらに、性器ヘルペス患者の各治療グループ (ACV治療前, ACV治療後再発, ACV抑制療法中) において、患者中における耐性ウイルスの存在割合を調べ、耐性ウイルスがACVによる治療に対し、どの程度障害となりうるか検討した。

材料と方法

1. ACV耐性ウイルス数の検出

ACV感受性の変化は、患者中におけるウイルスの約半分が耐性ウイルスに置き換わるまで検出が困難である。そこで、東京慈恵会医科大学附属病院、帝京大学医学部附属溝口病院、宮本町中央診療所にてACV治療を受けている患者 (ACV治療前: n = 23, ACV治療後再発: n = 16, ACV抑制療法中: n = 11) から得られた検体に含まれるウイルス 10^4 PFUをVero細胞に感染させ、ACV 10 mg/ml存在下で培養した際のプラーク数を調べた。

2. ACV耐性ウイルスクローンの遺伝子変異の解析

上述の方法で得られたプラークからACV耐性ウイルスクローンを得た。それぞれのウイルスクローンについて、TKのコードされた領域 (UL23) の塩基配列を解析し、その変異について検討した。

3. 分離ウイルスの感受性 (half maximal inhibitory concentration; IC₅₀) 測定

それぞれのウイルス100 PFUを直径6 cmシャーレのVero細胞に感染させ、プラーク数が50%に減少するACV濃度をIC₅₀とし、薬剤感受性を評価した。

結果と考察

ACV耐性ウイルスクローンについて、UL23の塩基配列を標準株HG52のものと比較したところ、一名の患者中に最大で7種類のクローンが存在していた。それぞれの耐性株はアミノ酸置換のみを持つもの、およびアミノ酸置換とフレームシフトの両方を持つものがあつた。フレームシフトはグアニンが連続しているGストレッチ配列で起こっており、グアノシン誘導体であるACVによって誘導される変異であると考えられた。また、得られたウイルスクローンにおけるACVのIC₅₀は、約10~40 mg/mlという値を示した。フレームシフトを持つものについては、翻訳の上流で変異を持つものほど高いIC₅₀を示す傾向が見られた。

各治療段階の患者のもつウイルス粒子 10^4 PFUにおける、ACV 10 mg/ml存在下にてプラークを形成した耐性ウイルスクローンの個数は、ACV治療前のグループで平均 11.56 ± 17.71 個、治療後再発したグループで平均 5.46 ± 4.33 個、ACV抑制療法中のグループで平均 13.69 ± 30.61 個であった。ACV治療のどの段階においても耐性ウイルスの割合は0.5%未満であり、グループ間に有意差は見られなかった ($p = 0.39$)。また、各治療グループ (ACV治療前, 治療後再発, ACV抑制療法中) の患者の検体におけるACVの感受性について検討したところ、IC₅₀の値は平均でそれぞれ 0.44 ± 0.14 , 0.48 ± 0.19 , 0.57 ± 0.24 mg/mlであった。どのグループにおいてもACV感受性は有意差を認めず ($p = 0.09$)、IC₅₀の値はACV感受性株の値と同程度であった。このことから、治療のどの段階においても患者中に占めるHSV-2の大半はACV感受性であり、耐性ウイルスの存在はACVによる治療にほとんど影響しないことが考えられた。

まとめ

同一の患者から複数種類のACV耐性HSV-2クローンを分離することができ、それぞれについてTKの遺伝子型およびACV耐性を検討した。

ACV治療の各グループにおける患者においてACV耐性ウイルスの存在割合は小さく、ACV感受性ウイルスが大部分を占めていた。また、治療の各

グループ間でIC₅₀値の有意な変化は見られなかった。

1985年にわが国でACVによる治療が開始されたが、頻繁にACV治療が行われる性器ヘルペス患者や再発抑制療法患者においても分離検体中の耐性ウイルス数は増加しておらず、HSV-2のACVによる薬剤耐性獲得は治療上の問題とはなりにくいと考えられた。

The liver in itai-itai disease (chronic cadmium poisoning): Pathological features and metallothionein expression

馬場 逸人 病理診断学講座（指導：井村 穰二教授）

Cadmium is a highly hepatotoxic heavy metal, which is widely dispersed in the environment. Acute cadmium hepatotoxicity has been well studied in experimental animals; however, effects of prolonged exposure to cadmium doses on the liver remain unclear. In the present study, to evaluate chronic cadmium hepatotoxicity, we examined specimens from cases of itai-itai disease, the most severe form of chronic cadmium poisoning. We compared 89 cases of itai-itai disease with 27 control cases to assess cadmium concentration in organs. We also examined 80 cases of itai-itai disease and 70 control cases for histopathological evaluation. In addition, we performed immunohistochemistry for

metallothionein, which binds and detoxifies cadmium. Hepatic cadmium concentration was higher than cadmium concentration in all other organs measured in the itai-itai disease group, while it was second highest following renal concentration in the control group. In the liver in the itai-itai disease group, fibrosis was observed at a significantly higher rate than that in the control group. Metallothionein expression was significantly higher in the itai-itai disease group than in the control group. Prolonged exposure to low doses of cadmium leads to high hepatic accumulation, which can then cause fibrosis; however, it also causes high expression of metallothionein that is thought to reduce cadmium hepatotoxicity.

PDGF- β 受容体欠損神経幹細胞の多分化能の検討

浜田 さおり 病態病理学講座（指導：笹原 正清教授）

はじめに

成熟哺乳類脳の側脳室下域（以下subventricular zone, SVZ）と海馬歯状回顆粒細胞下域では生後も神経細胞新生が続くことは、脳虚血や神経変性疾患等の治療に道を開くものとして注目されている。加えて、血小板由来増殖因子受容体- β （以下platelet derived growth factor- β , PDGFR- β ）が神経細胞新生や生存に関与することを示唆する知見が蓄積されつつある。我々は以前の研究でPDGFR- β の発現を抑制した神経幹細胞/前駆細胞（以下Neural

stem/progenitor cells, NSPCs）を解析し、自己増殖能について、増殖能が減少し、細胞死が増加することを報告した。PDGFリガンドによる神経細胞への分化促進作用は、PDGFR- β 依存性経路を活性化させる機序を取っている可能性があり、この可能性を検証すべく、NSPCsの多分化能に関して、PDGFR- β の存在の有無により、有意な違いを呈するかを神経特異的PDGFR- β ノックアウトマウスより分離したNSPCsとコントロールマウスより分離したNSPCsを比較することで検討した。

実験

PDGFR- β 遺伝子のExon 4～7領域をLoxP配列で挟んだ塩基配列を持つフロックマウス（以下flox, FL）をコントロールマウスとし、このコントロールマウスと、Nestin promoter/enhancer遺伝子の下流にCre recombinaseをコードする遺伝子を挿入したNestin-Creマウスを高交配させることによって、Nestin発現神経上皮細胞由来細胞におけるPDGFR- β の発現が抑制させたノックアウトマウス（以下knockout, KO）を用意し、FLとKOの2つのジェノタイプに関して、SVZより、生後1日目（以下、P1）と生後28日目（以下、P28）に採取し、接着・分化させ合計4群のNSPCsについて以下の実験を施行した。

- ①どのマウスにPDGFR- β が発現しているのかを調べるために、qRT-PCRでPDGFR- β のmRNA発現量を測定した。
- ②どのマウスにPDGFR- β に親和性・特異性が高く、かつ神経細胞への分化を促進するPDGF-BBが発現しているのかを調べるために、qRT-PCRでPDGF-BBのmRNA発現量を測定した。
- ③どのマウスのNSPCsがより神経細胞に分化するのかを調べるために、qRT-PCRで神経特異的なマーカーのmRNA発現量を測定し、さらに、免疫組織化学で神経特異的なマーカー陽性細胞の割合を測定した。

結果

実験①において、同じ日齢のFLと比較してKOは、P1、P28のいずれにおいても、PDGFR- β のmRNAの発現が抑制された。同じジェノタイプのP1と比較してP28はFL、KOのいずれにおいてもPDGFR- β のmRNAの発現が抑制された。PDGFR- α のmRNA発現量に関しては4群間で有意差を認めなかった。実験②において、同じ日齢のFLと比較してKOは、P1、P28のいずれにおいても、PDGF-A、B、C、DのmRNA発現量に関して有意差を認めなかった。同じジェノタイプのP1と比較してP28は、PDGF-A、BのmRNA発現が抑制されたが、C、Dに関して有意差を認めなかった。実験③において、qRT-PCRの実験では、同じ日齢のFLと比較してKOは、P1において神経細胞のマーカーであるMicrotubule-associated protein 2 (MAP2)のmRNAの発現が抑制されたが、P28に関しては有

意差を認めなかった。同じジェノタイプのP1と比較してP28は、FL、KOのいずれにおいてもMAP2とproteolipid protein 1 (PLP1)のmRNAの発現が抑制された。oligodendrocyte lineage transcription factor 2 (Olig2)、glial fibrillary acidic protein (GFAP)のmRNA発現は促進された。免疫組織化学の実験では、同じ日齢のFLと比較してKOはP1において、MAP2、神経前駆細胞のマーカーであるdoublecortin (Dcx)陽性細胞の割合が低下しているが、P28に関しては有意差を認めなかった。同じジェノタイプのP1と比較してP28は、FL、KOのいずれにおいてもMAP2陽性細胞の割合は低下していた。Dcxに関しては、FLにおいて有意に低下しているが、KOに関しては有意差を認めなかった。神経幹細胞のマーカーであるGFAP、オリゴデンドログリアのマーカーであるOlig2、Sox10に関しては、同じ日齢のFLと比較してKOは、P1、P28のいずれにおいても、陽性細胞の割合に有意差を認めず、同じジェノタイプのP1と比較してP28では有意に増加していた。神経幹細胞のマーカーであるNestinとオリゴデンドログリアのマーカーであるPDGFR- α に関しては、4群間に有意差を認めなかった。成熟オリゴデンドロサイトのマーカーであるglutathione S-transferase- π に関しては、同じ日齢のFLと比較してKOは、P1、P28のいずれにおいても、陽性細胞の割合に有意差を認めず、同じジェノタイプのP1と比較してP28は有意に低下していた。まとめると、PDGFR- β の発現量が最も多いのは、P1 FLであり、PDGF-BBの発現量はP1で高かった。神経細胞・神経前駆細胞の割合が最も高かったのは、P1 FLであった。

考察

実験結果よりPDGF-BB/PDGFR- β シグナルは、未熟脳における神経細胞の分化の促進に関与することが示唆された。成熟脳に関しては、有意な関与を示唆することができなかった。これは、実験結果より、P1 KOのDcx陽性細胞の割合がP28FLと同程度に低下していたこと、FLにおいて、PDGFR- β とPDGF-BBの発現がP1からP28にかけて低下したこと、NSPCsの多分化能の中でも、特に神経細胞への分化が、生後、老化に伴い低下するという報告を併せて考察すると、老化に伴い、PDGF-BB/PDGFR- β シグナルが減少するためと考えられる。

生活習慣病に対する和漢薬の効果に関する基礎的検討

渡辺 一海 和漢診療学講座（指導：嶋田 豊教授）

はじめに

近年の高脂肪食の摂取・運動不足などの生活習慣の変化により、メタボリックシンドロームの患者数が増加しており、その予防策と治療法が急務となっている。インスリン抵抗性は糖尿病だけでなく、高血圧、肥満などのいわゆる生活習慣病の基盤となっている重要な病態である。近年の研究より、脂肪組織は余剰エネルギーを中性脂肪として蓄えるだけでなく、種々のアディポサイトカインを分泌する重要な内分泌臓器であることが明らかとなり、その分泌異常により骨格筋や肝臓でのインスリン抵抗性が惹起されると考えられている。

漢方方剤である黄連解毒湯と桂枝茯苓丸には動脈硬化の進展抑制効果が¹⁾、大柴胡湯には血清脂質の低下作用が²⁾、当帰芍薬散には無症候性脳梗塞患者における微小循環改善作用が³⁾、八味地黄丸にはインスリン抵抗性の改善作用が⁴⁾、防己黄耆湯には体重減少効果や血清コレステロールの低下作用が⁵⁾それぞれ報告されており、メタボリックシンドロームの治療薬として期待されている。

我々は第26回和漢医薬学会において、肥満モデル動物であるZucker fatty ratを用い、6種類の和漢薬（黄連解毒湯、桂枝茯苓丸、大柴胡湯、当帰芍薬散、八味地黄丸、防己黄耆湯）の生活習慣病に対する効果を検討し、八味地黄丸の空腹時血清インスリン低下能、桂枝茯苓丸と防己黄耆湯の血清LDL-コレステロール低下能を報告した。また、桂枝茯苓丸、大柴胡湯、八味地黄丸、防己黄耆湯群が脂肪組織中のTNF- α を、防己黄耆湯投与群が脂肪組織中のIL-6を、有意に低下させることを報告した（投稿準備中）。生活習慣病の進展には、内臓脂肪のみならず筋肉や肝臓など複数の臓器が複雑に関与している事が知られている。今回は採取した組織を用いて、筋肉組織内の炎症性サイトカイン発現量、肝脂肪質沈着量、内臓脂肪組織の病理組織学的解析を追加検討し、和漢薬の生活習慣病に対する作用機序の解明を試みた。

材料および方法

Zucker fatty rat（雄、7週齢）を56匹購入し、Control群（標準飼料）と被検薬投与群に分けた。

被検薬投与群にはそれぞれ標準飼料に、株式会社ツムラより購入した和漢薬エキス原末を1%混入した特別飼料を与え、摂取した薬剤に応じて、黄連解毒湯群、桂枝茯苓丸群、大柴胡湯群、当帰芍薬散群、八味地黄丸群、防己黄耆湯群とした。10週間の経口投与後に、血液、肝、筋肉、脂肪組織を採取した。グルコース測定にはワコー グルコース CIIテスト（和光純薬、大阪）を、血清インスリン測定にはラットインスリン測定キット（森永生化学研究所、横浜）を用いた。

肝組織中の脂質沈着量の定量のために我々が過去に報告した方法で検体を準備した⁶⁾。準備した検体を和光純薬のキット（コレステロールE-テストワコー、遊離コレステロールE-テストワコー、トリグリセライドE-テストワコー、NEFA C-テストワコー、和光純薬工業株式会社）を用いて分光光度計で測定した。筋肉組織中のIL-6、TGF- β 1、TNF- α の発現量はBiosource社のELISAキット（Rat interleukin ELISA kit, TGF- β 1 Multispecies ELISA Kit, Rat TNF- α UltraSensitive ELISA kit, BioSource International, Inc., CA）を用いて、使用方法に準じて測定した。内臓脂肪組織の病理学的スコアリングとして、脂肪細胞の腫大（肥満）の程度を、100倍、3視野で測定し、1視野あたりの平均脂肪細胞数で評価した。内臓脂肪壊死・炎症の程度を100倍、3視野あたりのマクロファージ集簇（crown like structure; CLS）数として評価した。また、内臓脂肪のCLSにおけるIL-6とTNF- α の発現の有無をそれぞれ抗IL-6抗体（goat anti-mouse IL-6 antibody, R&D Systems, MN）および抗TNF- α 抗体（rabbit anti-mouse TNF- α antibody, Monosan, Uden, Netherlands）を用いた免疫染色を行って評価した。

すべての連続変数は平均値 \pm 標準誤差で示し、各和漢薬投与群が対照群との間に有意さが認められるかをDunnnett検定を用いて検討した。危険率5%未満を統計的に有意と判定した。

結果

筋肉組織内のTGF- β 1、TNF- α の発現量と、肝脂肪質沈着量はいずれの和漢薬投与群も対照群との間

に有意差を示さなかった。IL-6の発現量は測定感度以下の個体が多く、評価することができなかった。一方、内臓脂肪の病理組織学的評価では、黄連解毒湯群のみ単位視野あたりの内臓脂肪数がコントロール群と比較して有意に高い値を示した。また、単位視野あたりのCLS数はいずれの和漢薬投与群もコントロール群と比較して有意に低値であった。CLSを抗IL-6抗体および抗TNF- α 抗体を用いて免疫染色したところ、いずれもCLSを構成するマクロファージに一致して陽性所見が観察された。

考 察

黄連解毒湯群で単位視野あたりの内臓脂肪数がコントロール群と比較して有意に高い値を示したことから、黄連解毒湯は脂肪細胞の肥大化を防ぐ作用を有する可能性が示唆された。

crowd like structure (CLS) とは、壊死した脂肪細胞を取り囲むようにマクロファージが王冠様に集簇した状態のことをいい、脂肪組織中のCLS数はしばしば脂肪組織における炎症の指標として使用されている⁷⁾。CLS数がいずれの和漢薬投与群においてもコントロール群と比較して有意に低い値を示したことと、CLSを構成するマクロファージに一致して免疫染色で抗IL-6抗体および抗TNF- α 抗体が陽性であったことから、6種類の和漢薬は内臓脂肪における内臓脂肪の変性・壊死を防ぎ、炎症を抑制する可能性が示唆された。

以上の結果から、6種類の和漢薬は、肥満・糖尿病モデルラットにおいて、内臓脂肪細胞の変性・壊死を防ぎ、マクロファージ遊走を制御することで内臓脂肪組織の炎症を抑制する可能性が示唆された。

参考文献

1) Sekiya N., Kainuma M., Hikiami H., et al:

Oren-gedoku-to and Keishi-bukuryo-gan-ryo inhibit the progression of atherosclerosis in diet-induced hypercholesterolemic rabbits. *Biol. Pharm. Bull.* 2005; 28: 294-298, 2005.

2) 山野繁, 澤井冬樹, 籠島忠ほか, 他: 大柴胡湯の血清脂質代謝および総頸動脈血流動態に対する効果. *和漢医薬学雑誌* 1994; 11: 38-43, 1994.

3) Yang Q., Goto H., Hikiami H., et al: Effects of Toki-shakuyaku-san on microcirculation of bulbar conjunctiva and hemorheological factors in patients with asymptomatic cerebral infarction. *Journal of Traditional Med. icines* 2004; 21: 170-173, 2004.

4) 古屋優里子, 川喜多卓也, 田島滋: 八味地黄丸のインスリン非依存型糖尿病モデルマウスに対するインスリン抵抗性改善効果. *和漢医薬学雑誌* 1999; 16: 123-128, 1999.

5) 吉田麻美, 高松順太, 吉田滋ほか: , et al. 内臓肥満型糖尿病患者に対する防己黄耆湯の効果. *日本東洋医学雑誌* 1998; 49: 249-256, 1998.

6) Fujimoto M., Tsuneyama K., Kainuma M., et al: Evidence-based efficacy of Kampo formulas in a model of non alcoholic fatty liver. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2008 ;233: 328-337, 2008.

7) Fujimoto M., Tsuneyama K., Chen SY., et al: Study of the effects of monacolin k and other constituents of red yeast rice on obesity, insulin-resistance, hyperlipidemia, and nonalcoholic steatohepatitis using a mouse model of metabolic syndrome. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012 ;2012: 892697, 2012.

異時性多発癌に対する分子病理学的研究

湯澤 真梨子 病理診断学講座（指導：井村 穰二教授）

要 旨

異時性に発生した悪性腫瘍の診断において、それらが多中心性発生なのか臓器内転移なのかを形態像のみで鑑別することは困難なことが多い。そこで、腫瘍内で生じている遺伝子変異の差異からそれらが鑑別可能か否か検討を行った。対象は膵体部癌の術前診断のもと尾側膵切除術を行った後に、肝転移が出現し、同病巣の切除施行後、再度、残存膵頭部に腫瘍が指摘され、膵頭部切除術が行われた症例を用いた。三病変とも組織形態像はいずれも同様の腺癌から構成されていた。これらの組織像から、多中心に発生したのか、臓器内転移なのか、さらに、肝転移巣がいずれの病巣からの転移なのか鑑別は困難であった。そこで分子病理学的検索として膵癌の多くで生じているK-ras codon 12の変異形式を探ったところ、初発と肝転移巣は同様の変異様式であるのに対し、残存の腫瘍は異なった様式を示した。このことより、膵内の二病変は多中心発生であり、肝転移巣は初発病巣からの転移と最終的に診断された。この様に形態像からでは鑑別困難であった異時性に発生した悪性腫瘍において、分子病理学的検索を加えることで、多中心発生か否か診断し得ることが明らかになった。

はじめに

近年膵癌は徐々に増加傾向にあるが根治切除を施行されても再発死亡する為、予後は極めて不良な腫瘍として代表されている。これらの症例では切除後の再発部位としては、肝転移、局所再発、リンパ節再発、腹膜播種などがあげられる。一方、切除後の残存に異時性に腫瘍が発生することは極く僅かであるが報告例があるものの、それらが膵内転移による再発か、異時性に発生した多中心発症例であるか形態像のみで鑑別することは困難である。今回、浸潤性膵管癌の術後、肝転移を経て残存に異時性に病変が発見された症例を用いて分子病理学的に鑑別を行った。

方法とおよび結果

1. 症例

症例は70歳代の女性患者で各病巣を用いた。初発

病巣は膵体部に存在し、膵体部癌の疑いのもと膵体尾部切除術が施行され、病理学的には浸潤性膵管癌、pT1M0N0（Stage I）と診断された。術後補助化学療法が追加されたが、1年後、肝転移が発見され、区域切除が施行された。その後、残存の頭部に腫瘍を認め、二次性癌もしくは膵内転移の疑いで残存切除術が施行された。

2. 病理組織学的検討

初回病変は膵体尾部に位置し、腫瘍は境界が不規則な充実性成分からなり、肝転移巣はS3領域に境界明瞭な充実性腫瘍を形成していた。膵頭部病変は境界不明瞭な多結節癒合性腫瘍を形成した。組織学的には3病変とも、同様の管状構造を呈する浸潤性膵管癌、中分化型管状腺癌に相当する像を呈していた。

3. 分子病理学的検討

各々の腫組織及び対照として非腫瘍部である脾腫瘍組織ホルマリン固定パラフィン包埋切片（50 μ m）より、当該部を手で剥離し、ReliaPrep™FFPE gDNA Miniprep Systemを用いてgDNAを抽出した。得られたgDNAを用い、K-ras codon12に対するPCR増幅とMva Iでの制限酵素処理によるRestriction restriction Fragment fragment Length length Polymorphism polymorphism (RFLP)と高解像度融解曲線分析 (High high Resolution resolution Meltingmelting: HRM)を行い、変異の差違を確認した。

PCR-RFLP解析では非腫瘍組織が野生型であったのに対し、膵尾部腫瘍組織、肝転移巣及び膵頭部腫瘍組織とも変異型を示していた。さらに、HRM解析より膵尾部腫瘍組織と肝転移巣は同様の変異形式を示すものの、膵頭部腫瘍組織では異なった変異形式を示していた。

考 察

浸潤性膵管癌におけるK-ras 変異は95%と高頻度で、その中でもcodon 12に集中しており、これらの臨床応用として膵液などを用いた早期診断が試みられている。本研究で用いた症例は初発の膵体部癌

から肝転移巣の発生に10ヶ月を、さらに残脾の膵頭部癌の発生にはさらに3ヶ月を要していた。第1癌と第2癌はK-rasの変異形式が同じであった為、第2癌は第1癌の転移であると考えられる。一方、HRM解析では第1癌と第3癌は異なった変異形式を示しており、新規の癌の発生、いわゆる多中心発生癌と考える。

一般的に、膵内に腫瘍が多発することがあるが、その多くは膵管内乳頭粘液性腫瘍など良性の腫瘍が殆どである。通常型膵管癌が膵内に多発する例は稀とされながら、少数例、報告をみる。しかし、これらが多中心発生なのか、膵内転移なのか、これまで明らかにされてこなかった。また、一部では残脾に再発する膵癌の報告もあるが、可能性としてこれらの症例も本例のように異時性に発生した多中心性癌の可能性もある。

結 語

膵尾部に発生した浸潤性膵管癌に、肝転移、そして異時性に腫瘍の発生を認めた一例を経験すると共に、形態像のみから3病変が各々独立した病変か、あるいは同じクローンかの鑑別は困難であるが故に、分子病理学的検索を行ったところ、各々が異時・多中心性に発生したものと結論づけた。

今後、従来の形態学的観察に分子病理学的検索を追加することでこれまでの問題点が解決できる一助となり得るものと思われる。

平成27年度富山大学研究医養成プログラム 修了報告

巻頭言

富山大学大学院教育部長・医学部長 北島 勲

平成27年度の研究医養成プログラム修了者の研究内容を報告いたします。

近年、医学部を取り巻く教育環境が激変しており、卒業生の殆どは臨床に進み各専門医を目指すようになりました。その結果、基礎医学を目指す医学生は全国的にも激減し、わが国の医学研究が崩壊する危惧が表面化してきました。このような背景で、学部から学生の研究心を醸成させ、将来、基礎医学や臨床医学研究の柱となる人材を育成することを目的として、全国の医学部で、「研究医養成プログラム」を導入する大学が増加しています。

富山大学医学部でも文部科学省の国立大学法人改革の一貫として、富山大学医学部の使命（ミッション）が再定義されました。特記すべき点として、①創造性豊かな研究者の養成を積極的に推進する。②和漢医薬学や認知情動脳科学といった本学の強みを生かし、医薬理工連携による人材育成と研究の推進を掲げています。このような背景のもとに平成23年に研究医養成プログラムが導入されました。本プログラム策定の経緯を説明いたします。平成23年11月24日に大学院医学薬学教育部医学系部会において、「大学院定員充足の方策について」について審議があり、その中で、「研究医養成コース」として学部学生を対象とした新たなコースを設け、その修了要件は、①最低3年間以上履修すること、②学会発表等の一定の成果を必要とすることとしました。また、平成23年度の開始を目指すこと、運用面についてはさらに詰めていくことが了承されました。平成23年12月22日に、大学院教務委員長から、①研究医養成プログラムを新たに設け、②修了要件については所属講座で研究活動を継続し、一定の研究成果を上げることが要件となることを説明し、受講申し込みを開始しました。26名の受講希望者がありました。平成26年度第1期本プログラム履修者が卒業を迎えるにあたり、研究医養成プログラム実行委員会で修了認定に向けた審査手順等を確認し、研究医養成プログラム実行委員会の下に組織された修了認定評価委員会が学内外での発表状況や論文内容、指導教員からの推薦等を踏まえて審査が行われ、平成27年2月27日の医学科運営会議において11名の修了を認定致しました。

平成27年度修了生は第二期生にあたります。第一期生と同様の修了認定審査と手続きを行い、平成27年2月24日の医学科運営会議において8名を修了認定致しました。修了者は、国内外の学会等で研究成果を発表し、本報告書にあるように、修了者の研究レベルは非常に高く、当初の医学研究心を醸成するという目的は十分達成できたと思われまふ。彼らが、将来、大学院に入学し、卒後は基礎系に進み基礎研究を継続する、あるいは臨床系に進み臨床研究に貢献することを期待しております。

末梢血Tリンパ球, がん浸潤Tリンパ球の単一細胞レベルでの T細胞受容体レパートリー解析

鬼塚 志乃 免疫学講座 (指導: 村口 篤教授)

はじめに

末梢血中のT細胞は, 体内を循環しウイルスや細菌などの病原体に感染した異常細胞の排除を担っている。また, 癌の発生において, T細胞は, 異常な癌細胞を排除することで, 我々の体の恒常性の維持に重要な働きを担っている。T細胞は異常な細胞に発現する抗原タンパク質を認識することで, 正常細胞と異常細胞を区別し, 異常細胞を排除している。この抗原特異性の識別はT細胞上のT細胞受容体 (TCR) タンパク質により行われており, T細胞の体内での動態を理解する上で, TCRのレパートリーを解析することが重要である。今回, ヒト末梢血におけるTCRのレパートリーを単一細胞レベルで網羅的に解析した。単一細胞レベルの解析により, 抗原特異的なT細胞の体内での動態が, より詳細に解析できることが期待される。末梢血中にはさまざまなT細胞が存在するため, レパートリー解析に当たり, 効率的に多くの単一細胞を解析することが重要となる。今回の実験に当たりTCRのcDNAを増幅する方法として, One STEP RT-PCR法を用いた。この方法を用いることにより, より効率的に, より短時間でTCRのcDNAを得ることが可能となった。

材料および方法

単一細胞レベルでの解析を行うために, フローサイトメーターを用いてヒト末梢血中から目的のマーカーを持つCD4⁺T細胞を96 well plateのwellに1細胞ずつ分注した。次に細胞中に存在するTCR β のmRNAに由来するcDNAを, One step RT-PCR法を使い選択的に増幅した。つまりTCR β に共通のconstant領域の3'-primerを用いて目的のmRNAのcDNAを選択的に作製した後, 連続して, TCR β の5'-プライマー mix (39種類のプライマーをmixしたもの) を使ってRT-PCRを行い, 作製した目的のcDNAを増幅した。次にアダプタープライマーを用いて2nd PCRを行った。この過程において増幅したTCRのcDNAの塩基配列を解析し, そのレパートリーを決定した。

結果

得られた CD4⁺CD25⁻CD45RA⁺, CD4⁺CD25⁻

CD45RA⁻細胞のレパートリーにおいて, ゲノムにコードされた塩基配列が明らかになっているV領域と, 遺伝子再構成の結果生じたランダム領域であるDJ (CDR3) 領域が共に一致することは, 同一の細胞のクローン以外にありえないと考えられる。レパートリー解析の結果, 全ての細胞中でのVDJ領域が一致した細胞の割合を以下に示す。

Donor A ; CD4⁺CD25⁻CD45RA⁺ : 0 %
 CD4⁺CD25⁻CD45RA⁻ : 5 %
 Donor B ; CD4⁺CD25⁻CD45RA⁺ : 3 %
 CD4⁺CD25⁻CD45RA⁻ : 4 %
 Donor F ; CD4⁺CD25⁻CD45RA⁺ : 5 %
 CD4⁺CD25⁻CD45RA⁻ : 7 %
 Donor I ; CD4⁺CD25⁻CD45RA⁺ : 0 %
 CD4⁺CD25⁻CD45RA⁻ : 7 %

考察

今回TCRのcDNAを増幅する方法として, 新たにOne STEP RT-PCR法を用いた。以前の方法と比較してこの方法では, 短時間で目的のcDNAを得ることができると同時に, 実験の過程で生じる人為的なミスが減らすことができ, 増幅の効率を上げることができた。続いてアダプタープライマーを用いて2nd PCRを行うことにより, TCR α β ともに増幅率が87%と, 効率よく目的のTCRのcDNAを増幅することが可能となった。

今回増幅したのは抗原にさらされていないNaïve T細胞 (CD4⁺CD25⁻CD45RA⁺) とメモリー T細胞 (CD4⁺CD25⁻CD45RA⁻) である。メモリー T細胞とはNaïve T細胞が抗原刺激により活性化された後, 活性化が抑えられた状態で体内に長期間存在する細胞である。今回の実験の結果CD25⁻CD45RA⁺及びCD25⁻CD45RA⁻の両方の細胞分画において同じTCRを持ったT細胞が観察された。これらのT細胞は特定の抗原によって刺激され, クローナルに増殖した細胞と考えられた。今回実験した4名のDonorすべてについて, 分画の違いによりレパートリーの種類の偏りが確認された。

One STEP RT-PCR法を用いることにより, より簡便に癌細胞などの特定の抗原に反応するT細胞の

TCRレパートリーを解析することが可能となった。抗原特異的なTCRのレパートリーが明らかとなれば、それを発現させたT細胞を体外で増幅させ、それをヒトに戻すことにより、特定の抗原を発現する細胞のみを効率的に排除することが可能となる。現在今回の方法を利用し、特定の癌細胞に対するTCRレパートリーの解析が行われている。これが明らかとなれば、将来は癌細胞を特異的に排除する

ことができるようになることが期待できるだろう。

成果公表

鬼塚 志乃, 岸 裕幸, 浜名 洋, 村口 篤, 末梢血Tリンパ球, がん浸潤Tリンパ球の単一細胞レベルでのT細胞受容体レパートリー解析, 平成26年度(第69回)富山医学会, 2015, 3, 15, 富山

単純ヘルペスウイルス臨床分離株の次世代シーケンサーによる 変異部位の網羅的解析

雄山 由香利 ウイルス学講座 (指導教員: 白木 公康教授)

はじめに

慢性骨髄性白血病で骨髄移植を行った患者があり、その治療中に単純ヘルペスウイルス (HSV) 2型による性器ヘルペスが発症してアシクロビル (ACV) 投与による治療中に拇指に瘰癧を出現・再発した。以前の論文では、性器、拇指、再発した拇指の瘰癧からそれぞれHSV-2株を分離してこの3株について調べたところ、拇指の瘰癧から分離されたウイルスは、性器から分離されたウイルスとは異なり、ACV耐性に関わるUL23遺伝子の変異と、温度感受性の性質を獲得していたことを報告してきた。今回はこれらの株の遺伝子型を比較し、温度感受性に関する変異の遺伝子を特定するため、以下の3つの方法で実験を行った。1つ目は培養細胞での温度感受性の再確認すること、2つ目は次世代シーケンサーにより性器と拇指に初発・再発した瘰癧分離株の3株について全ゲノムの塩基配列の比較をすること、3つ目は塩基配列の変異と多様性の確認のためにそれぞれの株のクローンを用いてキャピラリーシーケンシングにてHSV-2ゲノムの塩基配列の決定することである。今回の研究はHSVのような大きな遺伝子を持つウイルスの未知の変異の同定法につながる研究の第一歩と位置付けられる。

対象および方法

骨髄移植患者からACV治療中に性器、拇指の瘰癧、再発した瘰癧から分離した3株のウイルスを得た。瘰癧分離株はTK欠損と指の温度に適した温度感受性ウイルスであった。温度感受性試験はウイルス感染後に33℃, 37℃, 38℃, 39℃での一段増殖後のウイルス量の比較と、各温度でのプラーク形成能で検討した。温度感受性変異の同定には、次世代

シーケンサーとしてIllumina社GAIIx, キャピラリーシーケンサーとしてABI社ABI-3130を用いた。

結果

培養細胞での温度感受性の試験では性器分離株では39℃と高い温度ではプラーク形成が多く見られたが、瘰癧分離株ではプラーク形成能が小さいという結果になった。また37℃での増殖性を基準にした場合、瘰癧分離株は性器分離株に比べて33℃でも38℃でも増殖性が低下する傾向がみられた。次世代シーケンシングでは、性器分離株と瘰癧分離株での遺伝子型に差異のある部位は、UL23がコードするチミジンキナーゼ以外にも複数箇所候補が存在した。瘰癧分離株から32株をクローニングし、キャピラリーシーケンサーを用いたダイレクトシーケンシングで、個々の部位の塩基配列を詳細に検討した。その結果、UL40の塩基配列でのみ性器分離株と瘰癧分離株の遺伝子変異の差を認めた。

考察

まず細胞培養の結果から瘰癧分離株は温度感受性を獲得していることを確認した。また次世代シーケンシングとキャピラリーシーケンシングにより、瘰癧分離株のUL40 (リボスクレオチド還元酵素 (RR)) にA189Vのアミノ酸置換の変異が見つかった。RRはUL39にコードされる大サブユニット2つとUL40の小サブユニット2つで4量体を形成し、酵素活性を有する。今回、瘰癧分離株で変異が認められた部位は直接的なサブユニット構造の結合サイトではなかったが、A189Vのアミノ酸置換により温度感受性の性質を有する可能性が考えられる。HSVはDNAウイルスであるためDNAの複製が必要であ

り、その過程で各々のリボース 2 リン酸を対応するデオキシリボース 2 リン酸に変換させる。ここが障害されるためにウイルスのDNA合成能が低下したものと考えられる。

まとめ

今回の研究の成果は 2 つあり、1 つ目は研究方法についてである。HSV は 150 kb の大きなゲノムであり今までは解析が不可能であったが、今回の研究で臨床分離株中の変異を検出する場合に次世代シーケンサー（全ゲノム解析）は非常に有効であると示した。しかし、次世代シーケンサーの欠点として GC リッチや連続配列の読み間違い、繰り返し配列の解析上の間違いが起こることがあげられることから、他の手段により再度解析することが望ましい

と考える。今回はその手段としてキャピラリーシーケンシングにより再度解析を行った。2 つ目は遺伝子変異の特定についてであり、温度感受性の表現系を持った HSV 臨床分離株の変異遺伝子の同定は世界で初めてであることである。

※本研究は国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター・黒田誠博士、関塚剛史博士、富山県衛生研究所・佐多徹太郎博士との共同研究である。

成果公表

雄山由香利, 白木公康. 単純ヘルペスウイルス臨床分離株の次世代シーケンサーによる変異部位の網羅的解析. 日本性感染症学会. 第26回学術大会. 2013, 11. 16-17, 岐阜.

Established mouse retinal lesion may mimic diabetic retinopathy

梶川 清芽 病態病理学講座（指導教官：笹原 正清教授）

A major criticism of rodent models used for diabetic retinopathy (DR) is that they might not exactly mirror the human DR characteristics. Rodent models can reproduce DR pathologies of the early stages, but not those of late stage, such as retinal detachment, neovascular development and others. In order to solve these issues, I tried to generate new mouse retinopathy model.

In this study, I used mutant mouse harboring *Pdgfr β* gene flanked by two *loxP* sequences (*Pdgfr β ^{lox/lox}*) and *Nestin promoter-driven Cre* gene (termed N- β -KO mouse). These mice were originally established using ES cells of 129 line, and was cross-bred with C57BL/6 inbred strain for more than 15 generations. These mice were maintained with normal diet. At 6- to 12-weeks of age, N- β -KO frequently showed severe retinal damages including detachment, hemorrhage and alteration of retinal stratification. In immunofluorescence, visualization of retinal blood vessels and pericytes using specific antibodies revealed severe damage of retinal microvascular network, in which, pericytes were widely disappeared, and blood vessels were depleted at multiple foci. These phenotypes were

similar to the pathology of human DR. In real-time PCR analyses, *Vegfa* and *Plgf* mRNAs were upregulated in N- β -KO retina compared to those in Flox retina. N- β -KO retina also showed upregulation of *Pdgfb* and *Pdgfra* mRNAs compared to those of Flox retina.

In conclusion, I successfully establish mouse model of retinopathy with similar pathological features as late stage of human DR, such as retinal detachment, and neovascular development. N- β -KO retina shows upregulation of *Vegfa* and *Plgf* mRNAs, suggesting these molecules are intimately related to neovascular development. N- β -KO retina also exhibits upregulation of *Pdgfb* and *Pdgfra* mRNAs, indicating aberrant growth of other cells which may be involved in retinal detachment and destruction of retinal stratification. This mouse model may be useful to elucidate the molecular pathogenesis, and to establish treatment of DR.

成果公表

梶川清芽, 山本誠土, 北原英幸, 濱島 丈, 石井陽子, 笹原正清. ヒト糖尿病網膜症を再現するマウス網膜症モデルの解析. 第37回日本分子生物学会年会. 2014, 11, 25-27, 横浜

イタイイタイ病における近位尿細管障害および間質の線維化に関する 客観的指標を基にした病理学的研究

数見 友里恵 病理診断学講座（指導教員：井村 穰二教授）

はじめに

“イタイイタイ病”：イ病は富山市の中心部を流れる神通川流域で発生した認定公害病の一つであることは有名である。原因は上流の神岡鉱山において精錬に伴い排水されたカドミウム：Cdが多く含まれる河川水を生活用として利用した地域において発生したものである。患者の多くは女性で、容易に骨折しやすいため、患者が骨折による痛みを訴える様を表して命名されたことは誰もが知ることである。本症が1955年に初めて世間に報告されて以来、疫学を中心とする様々な研究が行われ、数多くの医学的論争の中で、現在ではCdによる近位尿細管障害が発症のもとであることは周知の事実となった。しかし、土壌改良の結果、新規患者の発生も著減することからも、本症に関する病理学的研究は近年ではあまり行われなくなってきており、その後の、新規所見の報告は少ない。

このようなイ病における病理学的検討が少ないことから、いまだ解明できていないことも多々あると思われる。そこで、まず、Cdの腎障害をさらに追及することを目的に研究を行った。具体的には、これまでの報告では、イ病における腎障害の主座が近位尿細管であることは明らかではあるが、どの程度までに障害を受けているのか、客観的な報告がないことに注目し、免疫組織学的に近位尿細管のマーカーの一つでもあるLiver fatty acidic binding protein: LFABPに対する抗体を用い、画像解析を行いながら、障害の程度を客観視した。また、間質障害の一つである、線維化に関しても定量化し、病変の進行度合いの評価を行った。

材料と方法

計34例のイ病患者ならびに対照症例として他疾患にて死亡剖検された計26例の70歳以上の女性患者のホルマリン固定剖検腎組織を材料として用いた。これらの検体より、通常の方法にてパラフィン包埋されたものより切片を作成し、Hematoxylen-Eosin染色による通常観察と免疫組織学的検討に用いた。近位尿細管障害の程度の定量化には、近位尿細管に局在するLiver fatty acid binding protein: LFABPに

対する抗体、LFABP家兎ポリクローナル抗体（H&M社）を用い、免疫組織学的検索を行った。

腎皮質領域における間質の線維化に関して、Masson-Trichrome染色を施し、青染される線維化領域の面積比を求めた。

各種検討における組織切片上での当該病変までの距離、免疫組織学的検索による陽性部位ならびに当該病変の領域面積等々をWin ROOF（三谷商事）を用いてそれぞれ算出した。

結果

対照群におけるLFABPの陽性部位は近位尿細管に一致しており、糸球体及び遠位尿細管、集合管等には認められなかった。平均の陽性領域の画面あたりに占める割合は20倍視野で $31 \pm 14\%$ であった。一方、イ病患者では、近位尿細管の変性・脱落を反映し、広汎に陽性領域が減少し、陽性面積の占める割合は $11 \pm 6\%$ で有意差をもって対照群に比し、その減少を認めた。

腎間質の線維化に関する検討では、イ病では主に近位尿細管周囲の間質における線維化が高度に認められた。さらに近位尿細管の委縮並びに消失が認められた。

考察

LFABPは本来肝臓と腎尿細管のみに局在することが言われ、近年では近位尿細管障害のバイオマーカーとして保険収載もなされている。但し、組織学的に近位尿細管に局在しているとされる報告はなく、本研究が最初でもある。また、近位尿細管の廃絶がこれまで組織学的のみ行われてきた背景としては、的確な近位尿細管のマーカーが存在してこなかったことにも起因される。その点からもLFABPは局在を規定する上でも極めて特異的なマーカーであることが判った。しかもイ病における近位尿細管の廃絶は極めて高度かつ広範囲であることが観察され、その程度も定量化できるようになった。また、イ病患者間でもその領域の差異が観察される点では、イ病における近位尿細管の障害の程度に差異がある可能性がある。今後は、Cd腎症のバイオマー

カーとして、これまでの β -MG と共に LFABP が活用できるのではない。

一方、近位尿細管周囲の線維化は対照群に比し、I 病患者では高度の線維化を伴っており、近位尿細管の消失に伴った線維化とともに間質性障害の結果を反映したものであった。特に線維化を伴った部位では、近位尿細管の委縮も高度であり、委縮に相応して線維化が進んでいくものと考えられる。

まとめ

I 病における腎障害の本体が近位尿細管を主体としたものであることを再確認するとともに、これまで形態像のみから評価していた、近位尿細管を LFABP に対する免疫組織学的検察と画像解析によ

る評価方法でより客観的な評価が下せることを明らかにした。さらに、これら近位尿細管の障害の結果を反映して、高度に委縮した近位尿細管周囲に線維化も高度に認められ、その腎障害の程度を反映しているものであった。今後は、これらの指標を用いて、いわゆる、Cd 腎症といわれる患者の病態の評価基準の一つにも上げられる。

成果公表

数見 友里恵, 上野 瑞綺, 福田 舞, 皆川 千尋, 高木 康司, 池田 翔, 米澤 博貴, 常山 幸一, 笹原 正清, 上田 善彦, 安西 尚彦, 井村 穰二. イタイイタイ病における腎病変の新たな病理学的検討. 第103回病理学会総会, 広島, 4. 24-26, 2014.

JTASにおける意識障害の緊急度判定用チャートの開発

金山 麻希 危機管理医学・医療安全学講座 (指導: 奥寺 敬教授)

はじめに

Japan Triage and Acuity Scale (JTAS) は日本臨床救急医学会によりカナダで院内トリアージとして用いられている Canadian Triage and Acuity Scale (CTAS) を導入し開発された院内トリアージ・ツールである。JTASで意識障害の評価は Glasgow Coma Scale (GCS) が取り入れられている。一方で、日本国内では Japan Coma Scale (JCS) やその改訂版である Emergency Coma Scale (ECS) などが用いられている。当教室の評価者間の一致率による疾患別の検討では、これらの Coma Scale の特徴が明らかになっており、国内でもそれぞれが用いられているのが現状である。そこで JTAS において、GCS のみならず JCS や ECS を併記するための文献的比較検討を行った。

方法

ECS, JCS が GCS とどのように対応するかそれぞれの文献資料をもとに比較検討した。また、現行の様々な臨床シミュレーション研修において、研修用の標準的模擬症例が開発されており、これらにおける意識レベルの判定を行い比較検討した。

結果

JTAS は、カナダの CTAS をもとに開発されたもので、意識レベルの評価は GCS が用いられている。

この表に、ECS および JCS を追記するためには、単なるスコア合わせではなく、模擬症例における判定が有用であった。

JTAS の緊急度判定における GCS ECS JCS の比較の検討結果を Table に示す。

JTASレベル	GCS	ECS	JCS
1 (青)	3-8	100L, 100W, 200F, 200E, 300	100, 200, 300
2 (赤)	9-13	2, 10, 20,	2, 3, 10, 20, 30
3 (黄)	14-15	1	0, 1
4 (緑)			
5 (白)			

Table 本研究による JTAS レベルと各意識レベルの比較結果

考察

JTAS レベル 2 と 3~5 の違いについて考えると、これらの違いは見当識障害の有無と考えられる。JTAS レベル 3~5 に相当するのは見当識がみられる、すなわち JCS 0, 1 または ECS 1 であると考えられた。次に JTAS レベル 1 と 2 の違いであるが、1 では高度の意識障害があり、気道の保護できない・痛み刺激や大きな音にのみ目的のない反応を示す点から覚醒状態にならないものと考えた。

JTASレベル2は何らかの刺激に対して覚醒状態になると考え、JCS 2, 3, 10, 20, 30とECS 2, 10, 20が対応すると考察し作成した。

また、当教室における各スケールでの評価者間の一致率の比較¹⁾²⁾では、ECSが優位に高い結果を示したという報告がある。GCSとJCSの比較では、医師は普段両方のスケールを使用しているためかGCSで、看護師・医学生を含むその他はJCSで高い結果を示したという報告がある。また、疾患別では脳血管障害、頭部外傷でECSが有意差をもって一致率が高く、GCS、JCSに比較して、より患者の転帰を予測しうる結果を示している¹⁾。従って、ECSはGCS、JCSよりも有用性が高く、簡潔さ・評価の正確からも実際の救急現場での意識障害の緊急度判定に非常に有益であるとわかる。以上のことから、ECSは有用なコーマスケールとして適していると考えられる。現行のJTASの意識レベルのテンプレートにGCSに加えて、JCS、ECSも併記することでGCSに限らず、JCSやECSでの迅速な評価も可能と

なり、臨床現場で使用しやすくなると考えられる。そして同時に、JTASに対する理解度も高まることが予想される。

結 語

JTASの意識レベル評価に、GCSに加えて日本国内で用いられているJCS、およびこの改良版であるECSを加えたチャートを作成した。

参考文献

- 1) 高橋千晶, 奥寺 敬: 意識障害の評価. In: 日本脳神経外科救急学会(編): 脳神経外科救急基礎コースガイドブック, pp27-33, メディカ出版, 大阪, 2009
- 2) Takahashi C, Okudera H, et al: A simple and useful coma scale for patients with neurologic emergencies: the Emergency Coma Scale. Am J Emerg Med. 2011; 29, 196-202

イタイイタイ病における腎障害の病態を解明することを目的とした 病理学的研究

福田 舞 病理診断学講座 (指導教員: 井村 穰二教授)

はじめに

“イタイイタイ病”: イ病は我が国において認定された代表的な四大公害病の一つで、富山市の中心部を流れる神通川流域で発生した疾病であることはよく知られている。本症における様々な研究が行われてきたが、現在ではCdによる近位尿細管障害が発症の基であることは周知の事実となった。しかし、原因が明らかになった半面、いかにCdが腎障害をもたらすかは不明な点も多く、腎障害が進行していても、通常の慢性腎障害とは異なった病像を示すのもイ病患者の特徴とされている。本研究では、イ病における高度の腎萎縮の機序と病態の関連性を解明することを目的に、ネフロン障害に着目し、病理形態的に研究するとともに、イ病患者の病態との関連性を探った。

材料と方法

計34例のイ病患者ならびに対照症例として他疾患にて死亡剖検された計26例の70歳以上の女性患者のホルマリン固定剖検腎組織を材料として用いた。これらの検体より、通常の方法にてパラフィン包埋さ

れたものより切片を作成し、Hematoxylen-Eosin染色による通常観察を行った。次に、ネフロン障害部位に関する検討については、イ病および対照症例における腎線維被膜直下の腎表面より、硝子化したネフロンまでの距離を測定した。さらに、脈管系の変化に関する検討については、近位ならびに遠位尿細管周囲の血管ならびにリンパ管網の消褪を探るために、血管系はCD34を、リンパ管はD2-40 (何れもDAKO社)にて免疫組織学的に検索し、その陽性領域の面積比を求めた。

疫組織学的検討に用いた。近位尿細管障害の程度の定量化には、近位尿細管に局在するLiver fatty acid binding protein: LFABPに対する抗体、LFABP家兎ポリクローナル抗体(H&M社)を用い、免疫組織学的検索を行った。

各種検討における組織切片上における客観化するために、ネフロン障害部位までの距離あるいは免疫組織学的陽性部位の面積等々をWin ROOF (三谷商事)を用いてそれぞれ算出した。

結 果

ネフロン障害部位に関する検討については、腎表面から硝子化したNephronまでの距離はイ病では $410 \pm 140 \mu\text{m}$ であるのに対し、対照群では $830 \pm 120 \mu\text{m}$ であった。イ病における障害を受けたNephronは比較的浅い層を中心としたもので、中間層から深層におけるNephronは保たれていた。

脈管系の変化に関しては、血管系では対照群に比してイ病では特にCD34陽性の近位尿細管周囲の毛細血管 (Peritubular capillary) 網が著しく減少していた。一方、リンパ管系は、本来、糸球体周囲に僅かに存在するものが、尿細管周囲を中心として、開大したものが増加していることが観察された。

考 察

これまでイ病患者の腎臓は高度の萎縮を示す反面、良性腎硬化症などで観られる凹凸が少ないことが特徴とされてきた。また髄質の萎縮は目立たない反面、著しい皮質領域の狭小化が認められている。今回の検討で、この萎縮領域を探る目的から、腎表面から硝子化したNephronまでの距離を測定した。その結果、イ病では対照群に比して有意に短い距離であり、浅い領域のNephronが障害を受けていることが判った。この所見はイ病において特異的であると思われ、これまで近位尿細管に注目してきたもの以外にNephronの障害も新たな知見といえる。さらに表層に比し、中間層から深層にかけてのNephronは保たれていたことは尿浸透圧や尿量を規定しているとされる生理的機能を反映してか、イ病患者の多くが尿崩症の多尿か尿量が保たれていること説明しているのかもしれない。この最表層のNephronの廃絶が何に起因するものかは現在までのところ不明ながら、血管系の関与が強く示唆される。その推察を

指示する病態として、弓状動脈から最表層のNephronへ向かう血流がNephronの障害の基、その末梢の血流が減少ないしは途絶する結果、Peritubular capillaryの著しい減少に結びついているのではないかと考えられる。これまでCdによる血管系への影響は論じられてこなかったが、今後の検討課題ともいえる。

腎萎縮を反映して、間質の線維化は尿細管周囲を主体にイ病において高度に進行していた。この線維化は、近位尿細管の萎縮の結果を反映しているものと思われるが、分布が表層を主体とし、かつ領域性を示さず一様な線維化を示していることから、肉眼的に萎縮が高度なわりには、表面の凹凸が顕著でないことを説明しているのかもしれない。

以上より、イ病における腎障害の本体が近位尿細管を主体としたものであるが、一方で、ネフロンの障害も存在し、しかも、それらの多くが浅層を中心としたもので、これらのネフロンが障害を受けることにより、尿の浸透圧を調節することができず、イ病患者の多くに認められる尿崩症の病態を説明していることにもつながる結果であった。

成果公表

Fukuda M., Kazumi Y., Yonezawa H., Ueno M., Minagawa C., Ikeda S., Tsuneyama K., Imura J., Ueda .Y. Pathological findings in Cadmium nephropathy of itai-itai-disease - characteristic impairment of the superficial nephrons and proximal tubules.

104th United States and Canadian Academy of Pathology Annual Meeting., Boston, Mar. 21-27, 2015.

イタイイタイ病における骨病変に定量的解析を主眼とした 新規病理学的研究

皆川 千尋 病理診断学講座 (指導教授：井村 穰二教授)

はじめに

富山県神通川流域で発生したイタイイタイ病：イ病は生活用水として利用していたものの中に含まれていたカドミウム：Cdが体内に蓄積し、直接的に腎臓の近位尿細管障害をもたらした結果、生じた腎性骨軟化症であることが今日までに明らかになっている。患者の多くが易骨折性であることが本疾患の

冠名にもつながっているわけであり、患者認定の際にも骨軟化症が重要な決定因子でもある。しかし、骨軟化症の診断基準は存在するものの、それらは病変の進行度合いを評価するものではなく、Vitamin D治療の影響も受け、客観性に乏しい面ある。

一方、骨軟化症が本症の主たる病変であることは何ら問題はないが、骨病変の代表疾患でもある骨粗

鬆症に関する研究はこれまで行われてこなかった。患者の多くが高齢者であることから背景には骨粗鬆症も存在すると考えられ、易骨折性に関しても骨粗鬆症が何らかの要因になっていることも考えられる。

この二点の骨病変に関して、より客観性を持った評価法が得られるか、本研究ではこれら骨病変について定量的解析を主眼とした病理学的研究を新たに行った。

材料と方法

用いた材料は計32例のイ病患者ならびに対照症例として他疾患にて死亡剖検された計14例の70歳以上の女性患者のホルマリン固定脊椎椎体組織である。椎体骨における骨梁骨の骨量及び類骨層の定量化を図るために、Computed tomography: CTによる骨梁骨における骨塩量の測定を試みた。具体的には、実験動物用CT Letheta LCT-200（日立アロカ）を用い、各椎体の断面像から海綿骨の体積を測定し、その骨塩量を算出した。さらに、組織学的骨梁骨量ならびに類骨量の測定するために、吉木法を用いた椎体骨の骨梁面積ならびに類骨層の面積を求めた。これら面積の測定には、各組織切片上における画像解析を行った。具体的には、各種検討における組織切片上での当該病変までの距離、免疫組織学的検索による陽性部位ならびに当該病変の領域面積等々をWin ROOF（三谷商事）を用いてそれぞれ算出した。また、Vitamin D治療による影響を見るために、投薬量と類骨量との相関をみた。

結果

椎体骨における骨量ならびに類骨量の定量化に関しては、CTによる解析を行い、イ病患者の椎体骨における海綿骨は対照群に比してその密度は減少し、骨梁骨の減少、不整が認められた。算出した骨塩量はイ病では平均 $295 \pm 147 \text{mg/cm}^2$ 、対照群では $310 \pm 188 \text{mg/cm}^2$ と有意差を認めた。一方、組織切片上における椎体骨における骨梁の占める割合は面積比ではイ病では $14 \pm 9\%$ であるのに対し、対照群でも $13.5 \pm 10\%$ と有意差を認めなかったと同時に個人差が大きいことを示した。

さらに、骨梁に対する類骨の占める割合に関して

は、骨梁量が多くなるにつれて類骨量も相対的に増加する傾向を示した。また、Vitamin D投与と類骨梁量は、ある程度、投与量とに相関する傾向を示したが、統計学的に有意差を認めないものの、低用量でも類骨量の少ない症例が存在していた。

考察

今回の研究において、イ病における骨病変の主体が類骨の増加に伴う腎性骨軟化症であることは否定するものではない。しかし一方で、今回の検討では対照群に比して高度の骨粗鬆症を合併していることが明らかになった。これまで、イ病でも骨粗鬆症を来していることは言及されてきているが、骨病変の主体を骨軟化症であることを重視し、骨粗鬆症に関する検討は少ない。今回の検討で、CTによる椎体骨の骨塩量が対照群に比してイ病において減少していることは、イ病においても骨粗鬆症が進行していることを反映している結果と考えられる。

一方、組織切片上での類骨を含めた骨梁量は対照群とに差異を認めなかった。このCTによる解析と組織切片での解析の両者の結果の乖離が生じている点は、幾つかの点が上げられるが、通常の骨梁骨に比して類骨のX線透過性が高い結果、CTでの骨塩量は石灰化骨を反映したもので、非石灰化骨である類骨層はCTで描出されなかったためと考えられる。

イ病の治療の一環でもあるVitamin D投与による骨病変の影響に関しては、Vitamin D治療と類骨量とは統計学的に有意な相関を認めなかった。しかし、やはり低投与量では類骨量も多い傾向が伺え、また一方で、低投与量でも類骨量の低い症例が認められたことは、Vitamin Dに対する反応性が鋭敏なグループが存在することを意味しているのかもしれない。今後の骨軟化症の治療選択としてVitamin D反応性の有無を予知する何らかの手段を考慮する必要性があると思われる。

成果公表

皆川 千尋, 上野 瑞綺, 数見 友里恵, 福田 舞, 高木 康司, 池田 翔, 米澤 博貴, 常山 幸一, 笹原 正清, 井村 穰二. イタイタイ病では骨軟化症と共に骨粗鬆症も高度に生じている. 第103回病理学会総会, 広島, 4.24-26, 2014.

高親和性コリントランスポーター (CHT) 遺伝子導入ヒト羊膜上皮細胞の性質

平田 陽子 再生医学講座 (指導教員: 二階堂 敏雄教授)

はじめに

アルツハイマー病では、大脳皮質におけるコリン作動性神経細胞の減少、およびアセチルコリンの分泌低下により記憶障害が起こると考えられている。富山大学再生医学研究室が再生医療材料として開発した不死化ヒト羊膜上皮細胞 (iHAE) は、アルツハイマー病で活性が低下するコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) を強く発現し、神経細胞へ分化する能力を有する細胞である。本研究では iHAE に高親和性コリントランスポーター (CHT) 遺伝子を導入し、コリン作動性神経細胞への誘導を目指すことで、アルツハイマー病に対する治療方法の開発の一助とすることを目的とした。

材料および方法

I. CHT 遺伝子導入と培養:

- 1) エレクトロポレーション (AMAXA Nucleofector) を用いて iHAE に CHT 遺伝子を導入した。
- 2) 得られた CHT(+)iHAE および CHT(-)iHAE を、分化誘導するために Normal Medium および Differentiation Medium (NS-A) にて 1 週間培養した。
- ① Normal Medium: Dulbecco's Modified Eagle's Medium Nutrient Mixture F-12 (DMEM/F-12), 10% Fetal Bovine Serum (FBS), 1% penicillin antibiotic
- ② Differentiation Medium (NS-A): Dulbecco's Modified Eagle's Medium Nutrient Mixture F-12 (DMEM/F-12), 10% NeuroCult® NS-A differentiation Kit, 1% penicillin antibiotic

II. CHT(+)細胞の特性の検討:

- 1) 増殖能の検討: 0, 3, 6, 9 days における細胞数を計測した。
- 2) 神経細胞マーカーの発現の検討: 4% パラホルムアルデヒドにて固定後, TUJ1, Nestin, GFAP, MAP2 の抗体を用いて蛍光免疫染色を行った。TUJ1 (R&D, mouse, 1/200), Nestin (Santacruz, rabbit, 1/100), GFAP (PROGEN, mouse, 1/100), MAP2 (abcam, mouse, 1/200)
- 3) 神経細胞関連 mRNA の発現: ISOGEN II (ニッ

ポンジーン) を用いて RNA を抽出し, Rever Tra Ace qPCR RT Master Mix (東洋紡) を用いて cDNA を合成し, Taq PCR Core Kit (QIAGEN) を用いて RT-PCR を行った。なおプライマーはヒト CHT, ChAT, GFAP, MAP2, Nestin, β -tublin, β -actin を用いた。

4) 自発電位の測定: MED64 SYSTEM (アルファメッドサイエンティフィック株式会社) を用いて神経活動の多点計測を行った。

結果

I. CHT 遺伝子導入

CHT 遺伝子 (野生型 hCHT) を学習院大学の浦島航平教授よりご享受し, プラスミド (pcDNA3.1 (+)) を Sca I で切り, AMAXA にて iHAE に遺伝子導入した。電気泳動法, 蛍光免疫染色法を用いて CHT 遺伝子の発現と内在性の ChAT 遺伝子の発現を確認した。

II. 培養細胞の形態的比較

CHT(-)iHAE と CHT(+)iHAE を, Normal Medium および NS-A にて一週間培養した。CHT(+)iHAE の中には紡錘状や突起を持つ細胞が出現し, シナプス様の構造を形成していた。またこの傾向は NS-A で培養したもので顕著であった。

III. 増殖能の比較

CHT(-)iHAE と CHT(+)iHAE を Normal Medium にて培養し, 0 日目, 3 日目, 6 日目, 9 日目の細胞数を計測した。CHT(-)iHAE の方が増殖能が高かった。

IV. 神経細胞マーカーの免疫染色による検討

培養 7 日目の CHT(-)iHAE と CHT(+)iHAE を, TUJ1, MAP2, GFAP, Nestin の抗体を用いて蛍光免疫染色法を行った。分化誘導していない CHT(+)iHAE は TUJ1, MAP2, GFAP のマーカーを発現しており, 分化誘導した CHT(+)iHAE は神経細胞マーカーだけでなく神経前駆細胞マーカーも観察された。

V. 神経細胞関連mRNAの検討

培養7日目のCHT(-)iHAEとCHT(+i)HAEについて、CHT、ChAT、GFAP、MAP 2、 β -tublin、 β -actinのプライマーを用いてRT-PCR法でmRNAの発現を検討した。分化誘導したCHT(+i)HAEではMAP 2および β -tublinのmRNAの発現が他の群より顕著であった。

VI. 自発電位の測定

培養7日間のCHT(-)iHAE、CHT(+i)HAEにおいて、MED64 SYSTEMを用いて神経活動の多点計測を行った。CHT(+i)HAEの方がCHT(-)iHAEに比べスパイクが大きく、自発電位を発生していた。

考 察

I. 培養細胞の形態的比較

CHT遺伝子を導入したiHAEは、紡錘形の細胞体や樹状突起、さらにシナプス様の構造を持つなど、神経細胞様の形態を呈した。形態変化はNS-A培養下でより顕著であったことから、分化培地により分化が促進されたと考えられる。一方、CHT遺伝子を導入していないiHAEでは、細胞の形は球状のまま培地の違いによる差は認められなかった。iHAEは元々ChATを発現する細胞であるが、ChATだけでは神経細胞へと分化しがたいことが示唆された。

II. 増殖能の比較

CHT遺伝子を導入していないiHAEの方が増殖能が高いという結果が得られた。上記のように、CHT遺伝子を導入したiHAEは神経細胞様に形態変化しており、増殖より分化へと進んだと考えられる。

III. 神経細胞マーカーの免疫染色による検討

CHT遺伝子を導入したiHAEでは、培地の違いに関わらず、グリア細胞マーカーのGFAP、神経細胞マーカーのTUJ 1およびMAP 2を発現していたが、NS-A誘導培地で培養すると、形態的に著しく変化し、神経細胞様を呈した。さらに神経前駆細胞マーカーのNestinの発現が継続して観察された。以上のことより、CHT遺伝子の導入はiHAEの神経細胞への分化を誘導し、分化培地により神経細胞としての特性を維持することが明らかとなった。

IV. 神経細胞マーカー関連mRNAの発現

CHT遺伝子を導入したiHAEにおいて神経細胞マーカーであるMAP 2および β -tublinのmRNAが検出された。グリア細胞より神経細胞特有タンパク質

の産生に関与するmRNAの発現が有意であることから、これらの細胞が神経細胞へと分化誘導されたことが明らかとなった。免疫染色の結果から、GFAP、ChAT、およびCHTのmRNAが発現すると予想していたが、発現が弱く一定の傾向が観察されなかった。その理由については今後更に検討する必要がある。

V. 自発電位の測定

CHT遺伝子を導入したiHAEでは、自発電位を発生しているという結果を得た。したがって活動電位を発生していることが示唆され、機能的にも神経細胞へと分化していることが窺えた。今後は、そのスパイクの波形を検討するなど、活動電位の性質をより詳細に検討することが必要だと思われる。

総合考察

CHT遺伝子を導入したiHAEは、神経細胞様に形態変化し、神経細胞マーカーおよび神経細胞のmRNAを発現することが明らかになった。さらに自発電位を発生し、機能的にも神経細胞の性質を示すことが分かった。したがってiHAEにCHT遺伝子を導入することで神経細胞への分化が促進されたことが示された。これまでiHAEが脂肪組織や骨、神経、心筋などに分化する可能性が指摘されているが、本研究ではCHT遺伝子を導入することでiHAEを神経細胞としての機能をもった細胞へと誘導することができた。今後は、細胞間のネットワーク構築やin vivoでのコリン作動性神経細胞としての機能を検討したい。

成果公表

平田 陽子, 周 凱旋, 吉田 淑子, 岡部 素典, 小池 千加, 二階堂 敏雄, 高親和性コリントランスポーター (CHT) 遺伝子導入ヒト羊膜上皮細胞の性質. 第13回日本再生医療学会総会 3.4-6, 2014, 京都.

平成28年度富山大学研究医養成プログラム

修了報告

巻頭言

富山大学大学院教育部副部長・医学部長 北島 勲

平成28年度研究医養成プログラムを修了した学生の研究内容を報告いたします。今年度修了生は第三期生にあたります。本報告書をご連頂きますと、本年度修了生も免疫学、ウイルス学、再生医学の基礎医学研究から、本県の特徴であるイタイイタイ病の病理学的研究、さらに意識障害の緊急判定用チャート開発という臨床研究まで幅広い内容が掲載されています。

平成28年度修了生は、第一、二期生と同様の修了認定審査と手続きを行い、8名を修了認定致しました。修了者の多くは3年次の基礎配属授業として自ら興味をもった学問領域を担当する講座で1か月研究・学修を終えた後、さらに研究を進めたいという強い意思のもとで本学研究医養成プログラムに参画しました。その研究成果は学会等で既に発表が修了しております。修了者の研究レベルは非常に高く、当初の医学研究心を醸成するという目的は十分達成できたと思われまます。

近年、医学部を取り巻く教育環境が激変しており、卒業生の殆どは臨床に進み専門医を目指すようになりました。その結果、基礎医学を目指す医学生は全国的に激減し、わが国の医学研究が崩壊する危惧が表面化してきました。このような背景で、学部のうちから学生の研究心を醸成させ、将来、基礎医学や臨床医学研究の柱となる人材を育成することを目的として、全国の医学部で、「研究医養成プログラム」が導入されました。本学でも、平成23年11月24日に大学院医学薬学教育部医学系部会において、「大学院定員充足の方策について」について審議があり、その中で、「研究医養成コース」として学部学生を対象とした新たなコースを設けること、その修了要件は、①最低3年間以上履修すること、②学会発表等の一定の成果を必要とするしました。また、平成23年12月22日に、①研究医養成プログラムを新たに設けること、②修了要件については所属講座で研究活動を継続し、一定の研究成果を上げることが要件となることが決定されました。

さて、富山大学医学部は、国際基準に準拠した医学教育を実践するために、平成27年9月に「分野別認証評価」を受審し、改善是正の審査を経て、平成29年4月から平成35年3月31日まで「認定」を頂きました。とくに、領域2「教育プログラム」の質的向上ための水準（Q2.2.1）に「カリキュラムに大学独自の、あるいは先端的な研究の要素を含むべきである」という項目が設定されていますが、この項目は「適合」と評価され、「研究マインドの涵養のために研究医養成プログラムを立ち上げ、毎年10名以上の学生が参加していることが評価できる」という講評も頂いております。以上、「研究医養成プログラム」は本学医学部の特記すべき特徴ある教育プログラムとして対外的にも認知されております。

本学研究医養成プログラム修了生が、将来、大学院に入学し、卒後は基礎系に進み基礎研究を継続する、あるいは臨床系に進み臨床研究に貢献することを期待しております。「研究者の卵たち」が雛から巣立つまでしっかり支援してゆきたいと思っております。

登校回避感情の関連因子：文部科学省スーパー食育スクール事業の結果から

穂本 昌寛 疫学・健康政策学講座（指導教員 関根 道和教授）

はじめに

平成25年度の日本全体の不登校生徒数は、小学校で24,175人（276人に1人）、中学校で95,442人（37人に1人）と小学校・中学校ともに増加傾向にあり、大きな社会問題になっている。登校回避感情を持つ者は、その後に不登校に移行しやすいと考えられており、不登校の予防施策を策定するためには、登校回避感情の関連要因を明らかにすることが、重要であると考えられる。

登校回避感情に関する研究は数多く存在するが、過去の研究では、複数の学校や全学年を対象にした研究が少なく、比較的小規模な研究にとどまっているものが多かった。また、多変量解析を用いている研究が少なかった。社会家庭環境や生活習慣は相互に関係していることから、各関連要因の登校回避感情への寄与の独立性を明らかにするためには、多変量解析を用いた検討を行う必要があると考えられる。

そこで、本研究では、文部科学省スーパー食育スクール事業に参加した富山県高岡市内の5つの小学校の1年生から6年生までの全学年の児童を対象として、生活習慣や社会家庭環境と登校回避感情との関連性を多変量解析によって明らかにすることを目的とした。

材料および方法

対象は2014年7月に行われた文部科学省スーパー食育スクール事業に参加した富山県高岡市内の5つの小学校の1年生から6年生までの全児童、計2057名で、そのうち計1936名から回答が得られた（回収率94.1%）。調査票は自記式調査票によるもので、多くが児童向けの質問項目（本研究における生活習慣や登校回避感情は児童向け質問項目）で、それらは児童と保護者が一緒に回答した。また、一部は保護者向けの質問項目（父親の職業、母親の職業、暮らしのゆとりは保護者向け質問項目）でそれらは保護者が回答した。従属変数を登校回避感情の有無とし、独立変数を社会家庭要因および生活習慣変数としてロジスティック回帰分析によりオッズ比（OR）と95%信頼区間（95%CI）を算出した。

結果

本研究の解析に用いた項目すべてに回答した1698人を対象として分析した結果、登校回避感情を持っている児童の割合は32.2%であった。登校回避感情と有意に関連していた要因は、1, 3, 4, 5年生であること、オッズ比はそれぞれ1.48（95%CI:1.02-2.13）、1.63（95%CI:1.10-2.42）、1.60（95%CI:1.08-2.39）、1.56（95%CI:1.03-2.35）、朝食の欠食がある1.76（95%CI:1.12-2.75）、間食を毎日食べる1.64（95%CI:1.21-2.22）、テレビの視聴時間が3時間以上である1.55（95%CI:1.05-2.28）、ゲームの利用時間が30分以上2時間未満である1.37（95%CI:1.08-1.74）、睡眠不足を感じている1.51（95%CI:1.14-1.99）、目覚めの気分が良くない1.64（95%CI:1.30-2.06）、自分の健康に満足でない1.43（95%CI:1.10-1.87）、外遊びが嫌い1.62（95%CI:1.05-2.52）であった。

考察

本研究では、睡眠不足を感じていたり、目覚めの気分が良くないと登校回避感情を持つオッズ比が高かった。良質な睡眠がとれないことで、翌朝に睡眠不足感を感じ、目覚めの気分が悪くなったり、体がだるくなることで学校に行きたくない、という登校回避感情を持ってしまう可能性があると考えられる。また、小学生において睡眠不足を感じている理由としては「何となく夜ふかしをしてしまう」や「家族みんなの寝るのが遅いので寝るのが遅い」というのが男女ともに最も高い割合を占めており、小学生においては家族との過ごし方が就寝時間に影響していると報告されていることから、小学生の睡眠を改善するためには親の協力も重要であることが考えられる。

また、本研究では、メディアの利用が登校回避感情と独立に関連している結果が得られた。先行研究では、就寝前にメディアを利用して、睡眠の質が低下したという報告や1日2時間以上のテレビ視聴や1日30分以上のテレビゲームの使用をしていた者は目覚めの気分が悪かったという報告があり、メディアの利用と睡眠には関係があると考えられる。しかし、本研究では、多変量ロジスティック解析によっ

て、メディアの利用が登校回避感情と独立に関連している結果が得られたことから、メディア利用と登校回避感情との関係の間には、睡眠などの他の生活習慣とは異なった理由が存在すると考えられる。教員から見た不登校のきっかけとして、「勉強がわからない」などがあり、小学生における不登校の児童の42.1%は学業成績下位であったとする報告や平成26年度全国学力・学習状況調査の結果によると、メディアと学力との関係として、テレビゲームをしている時間が短い児童ほど教科の平均正答率が高い傾向がみられるという報告があり、テレビの視聴やゲームの使用といったメディアの利用時間が長いと、勉強時間が減少し、勉強がわからなくなって、

登校回避感情を持つようになる可能性があるのではないかと考えられる。

本研究の限界としては横断研究であるため、登校回避感情と本研究で登校回避感情との関連性があった因子との間の因果の方向性は説明することができなと考えられ、今後、縦断研究を行って因果の方向性を確かめることが必要であると考えられる。

成果公表

穂本 昌寛, 関根 道和, 山田 正明, 立瀬 剛志. 登校回避感情の関連因子について—文部科学省スーパー食育事業の結果から—, 第54回富山県小児保健学会, 2015, 10. 4, 富山.

高浸潤性膵癌株の樹立と浸潤能を規定する因子の同定

高木 康司 病理診断学講座 (指導教員: 井村 穰二教授)

はじめに

膵癌は他臓器の悪性腫瘍の中でも最も予後が不良な腫瘍の一つである。その原因としては、膵臓が深部臓器であり、早期発見が難しいことが上げられる。また、膵癌は、小型の腫瘍であっても容易に早期の段階で周囲に浸潤し易いことも一因となっている。一方、膵癌は腫瘍間質に豊富な線維化を伴うことが多いが、腫瘍細胞はこれら硬化した組織内でも容易に浸潤する性格を有しており、一件、間質の線維化と高浸潤性とは逆行する現象と考えるが、その機序等に関して未解明な点が多い。

本研究では、膵癌の浸潤を規定する因子の同定を目的として浸潤能の異なる膵癌細胞株を樹立する。また、これら細胞株の発現遺伝子の変化について網羅的解析を行い、浸潤に関与する因子の同定を試みた。

材料および方法

I. 高浸潤性細胞株の樹立

7つのヒト膵臓癌由来株 (KP-1N, KP3, TCC-PAN2, BxPC-3, PANC-1, AsPC-1, MIA-PaCa-2) に対してMatrigel invasion assayを4回行い、各0世代と4世代の細胞株を得た。各々の浸潤能を、xCELLigence RTCA (ACEA) にて、CIM-Plate Matrigel層へ浸潤させることで評価した。II. 浸潤亢進に寄与する遺伝子の検索と発現評価 得られた細胞株に対し、3' IVT PLUS Kitを用

いて各細胞の初代と4代目のtotal RNAを材料にマイクロアレイ解析を行った。解析にはGeneSpring (Agilent) を用い、初代と4代目で遺伝子発現が2倍以上異なるもの (Fold Change ([4] vs [0]) > 2) を検索し、この内、高浸潤群で共通して亢進し、低浸潤群では発現していないものを選別した。

III. Real time PCR

網羅的解析により発現に差異を認めた遺伝子に関して亢進しているかを確認するために、Real time PCRにて定量的に解析した。

IV. Western blotting

定量的PCRにて発現の亢進している因子の蛋白レベルでの発現が増量をWestern blottingで確認した。

V. 免疫細胞組織化学

発現の亢進している因子について、細胞内と共に膵癌組織における局在を免疫細胞組織学的に観察した。

VI. siRNAによる遺伝子Knockdown

発現の亢進している遺伝子に対して、転写をKnockdownさせるようsiRNAを作成、高発現している細胞株に遺伝子導入し、発現の減弱を確認後、浸潤能に影響を及ぼすか確認した。

VII. 遺伝子導入による発現増強細胞

発現のみられなかった細胞株あるいは低浸潤性を示す細胞株に高発現している遺伝子を導入することにより当該遺伝子を強制発現させ、浸潤が亢進するか検討した。

結果

I. 高浸潤性細胞株の樹立

48時間のxCELLigence RTCAにて、0世代目よりも浸潤能が亢進した5細胞株（KP-1N, KP3, TCC-PAN2, BxPC-3, PANC-1）と、殆ど変化しなかった2細胞株（AsPC-1, MIA-PaCa-2）を得た。

II. 浸潤亢進に寄与しうる遺伝子の検索

Genechip解析にて、初代と4代目との比較において、5つの高浸潤群で遺伝子発現が増加する一方、低浸潤群では殆ど発現増加がみられない遺伝子として、IL-32, ARHGDI1B, PTX3, PCYT1Bを同定した。

III. 上記遺伝子に対するRT-PCRにて、高浸潤群においては4代目で発現が亢進する一方、低浸潤群では殆ど発現がみられなかった。低浸潤群と高浸潤群の4代目を比較したものでは、IL-32とPCYT-1Bにおいて高浸潤群側の方が高発現している傾向にあった。

IV. IL-32を対象に各細胞株に対してWestern blottingを施行したところ、高浸潤群では初代に比べ4代目で著明に発現が亢進していたが、低浸潤群では初代、4代目共に発現は殆どみられなかった。

V. 膵組織を材料としたIL-32の免疫組織化学染色では、正常膵組織における発現が殆どみられなかったのに対し、膵腫瘍では浸潤先進部を優位に高発現する傾向を有していた。

VI. siRNAによるIL-32のKnockdown効果は対象のLuciferase knockdown細胞株に比して浸潤性の低下が認められた。

VII. IL-32強制発現細胞では、浸潤性がみられなかった2株で優位に浸潤性を増すことを確認した。

考察

膵癌は豊富な間質を有しながらも浸潤性の高い腫瘍であり、周囲臓器への浸潤並びに遠隔転移も高頻度であり、その結果、他臓器に比して予後が極めて不良な悪性腫瘍の最たるものの一つである。この浸潤能を規定している因子は数多く存在すると思われるが、これまでの研究において様々な観点から研究が成されてきた。しかし、これらの多くは他臓器悪性腫瘍で浸潤との関連性が指摘されたものを転用

し、浸潤性との比較検討を行ったものである。一方、本研究は浸潤性の高い細胞株をまず樹立し、それらの細胞において高発現している因子を探索するというユニークな手段を用いている。その結果、幾種類かの遺伝子が同定されたが、重要なものとしてIL-32が上げられた。

IL-32は比較的最近同定されたInterleukinファミリーの一つで、TNF- α やIL-8の誘導などに関与する炎症性サイトカインでもある。腫瘍との関連性に関して最近注目され、幾つかの報告があり、肝細胞癌では腫瘍の進展に、乳癌では発育と浸潤性を増強させるらしい。また、膵臓では慢性膵炎で発現が亢進することも報告されている。本研究では、高浸潤性の膵癌細胞株でIL-32が高発現をしていることを網羅的解析で見出し、その発現をmRNA、蛋白レベルで確認するだけでなく、実際の腫瘍組織内で浸潤している膵癌細胞での発現を認めている。さらに、これら浸潤性とIL-32が関与しているか、siRNAによるKnockdownあるいはIL-32の強制発現実験でも、直接的に浸潤に影響を及ぼしていることを証明した。今後は、腫瘍細胞におけるIL-32の発現調節機構を明らかにすると共に、IL-32により発現調節を受けている因子を同定することが重要である。さらに将来はIL-32の機能発現に拮抗するような生物学的製剤の作成にも寄与できると考える。それにより、難治癌である膵癌に対する、今後の新規治療選択として、殺細胞効果とは異なり浸潤性という形質を制御する新たな分子標的治療薬を開拓する基盤研究にも繋がると思われる。

成果公表

- 1) 高木 康司, 中嶋 隆彦, 三輪 重治, 林 伸一, 野本 一博, 常山 幸一, 井村 穰二. 細胞の樹立と浸潤を規定する因子の同定 (第一報). 第103回日本病理学会総会. 2015. 4, 24-26. 広島.
- 2) 高木 康司, 下村 明子, 西田 健志, 八田 秀樹, 中嶋 隆彦, 三輪 重治, 林伸一, 常山 幸一, 井村 穰二. 高浸潤性膵癌株の樹立と浸潤能を規定する因子の同定 (第二報). 第104回日本病理学会総会, 2015, 4.30-5.2, 名古屋.

唾液腺腫瘍における種々のClaudinの発現とその局在の差異について

竹下 優 病理診断学講座（指導教員：井村 穰二教授）

はじめに

唾液腺腫瘍はその組織型の多さを反映して、組織構築も各組織型で多彩であり、様々な腫瘍細胞が特徴的な配列・極性を示しながら配列している。一方、正常細胞のみならず、個々の腫瘍細胞間の結合には様々な因子が関与しており、一方はAdherent junction: AJが、他方ではTight junction: TJがその役割を担っている。細胞間結合の主体をなすものはAJであるが、TJに関しては、細胞間結合のみならず、バリアー機能と共に細胞の極性にも重要な役割を演じているとされる。これまでTJ関連因子としてはZona occludin-1: Zo-1やOccludinをはじめとして、Claudin等が知られているが、これらのTJ関連因子は様々な正常組織あるいは腫瘍組織においてその発現の局在や発現の差異が見られることが報告されている。それらの報告では、細胞極性など組織構築を規定する因子である可能性が示唆されてきた。そこで、多彩な組織構築を示す唾液腺腫瘍において、これら各種Claudinの発現とその局在がどの様に変化しているかを知ることを目的に、免疫組織学的に検討を行い、本腫瘍の組織構築や腫瘍細胞の極性の差異に関与するか検討を行った。

材料と方法

唾液腺腫瘍として切除された症例から、多形腺腫瘍やWarthin腫瘍をはじめとした良性腫瘍と腺様嚢胞癌などの悪性腫瘍の計48例の20%ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた。これらより各種Claudin-1: C-1, Claudin-3: C-3, Claudin-5: C-5およびClaudin-7: C-7に対する特異抗体C-1 (Zymed), C-3, C-5 (Invitrogen), C-7 (abcam)を用い、自動免疫染色装置 (Bench Mark® GX, Roche)にて免疫組織学的に観察した。

結果

正常組織における各Claudinの発現は、導管の筋上皮同士Basolateral側にC-1とC-5が、導管の腺上皮の腺腔側にC-5が、介在部導管上皮ではC-1とC-3が、小葉の腺房細胞では接合部に一致してC-3, C-5, C-7の発現の局在を認めた。

良性腫瘍の中で最も多い多形腺腫では、腺腔を形

成する部位では細胞のApex部位やBasolateral側にC-1, C-5, C-7が局在し、一方、C-3は細胞質にびまん性に認められた。一部の扁平上皮化生部位ではC-1が化生細胞の膜上に全周性に発現を認めた。但し、紡錘形細胞主体の成分には何れのClaudinともその発現を認めなかった。次に遭遇する機会が多いWarthin腫瘍では特徴的な発現を認めた。殆どの症例で、この腫瘍に特徴的な高円柱細胞の細胞質に各Claudinがびまん性に陽性を認めると共に、細胞接合面に陽性像を示し、基底側の多角形細胞にC-3膜上に強陽性像を示した。OncocytomaもWarthin腫瘍と同様の傾向を示した。C-3, C-5, C-7が腫瘍細胞の細胞質にびまん性に陽性像を示す共に、C-1がBasolateral側に陽性を示した。

一方、悪性腫瘍では、侵襲性の高い導管癌では、面皴様壊死を伴う部位を中心にして、全周性、部分的、点状に、あるいは腺腔形成面に発現を認めるなど、多彩な発現パターンを示した。唾液腺腫瘍の中でも最も遭遇する機会が多い腫瘍である腺様嚢胞癌では、Claudinの発現は極めて低頻度であり、管状型のみ腺腔形成部位のApexやBasolateral側に認めただけで、その他の亜型である篩状型や充実型では検討したClaudinの発現は認められなかった。

考察

今回の研究の中で唾液腺の正常組織における各Claudinの局在部位がその他の臓器、特に腺上皮を有する組織における発現部位とに差異を認めた。即ち、Claudinの多くが局在するTight junctionは腺上皮では多くの場合、Apex側に存在しているが、今回検討した唾液腺組織では、腺上皮や筋上皮のBasolateral側に局在していた。Claudinの主機能の一つであるバリア機能を発揮する為にはApex側に存在した方が都合良いわけであるが、一方で、細胞間結合や細胞極性の機能面ではBasolateral側にその局在をもったほうが良いのかもしれない。

これらの正常組織を起源に発生する腫瘍の中でも良性腫瘍では、最も頻度の高い多形腺腫においては、主に腺腔を形成する部位の腺上皮のBasolateralからApex側を中心として発現を認めたが、腺腔形成に乏しい部位や筋上皮成分あるいは紡錘形細胞で

の発現は認めなかった。このことは腺腔形成にはClaudinが細胞極性の面から必要であることを示す一方、正常組織で観られた筋上皮の発現が、多形腺腫では消失していることは興味深い点である。Warthin腫瘍とOncocytomaは類似した結果で、上皮成分の豊富な顆粒状細胞質にびまん性に陽性になるだけでなく主にBasolateral側に発現を認めた。この共通した発現パターンは両腫瘍細胞に観られる豊富かつ顆粒状の細胞質が類似していることを反映しているのかもしれない。

悪性腫瘍では導管癌では主に面胞様構造を示す部位での発現が目立つが充実性部分や管腔形成部位の一部にも発現を認め、本腫瘍のもつ腺腔形成にClaudinが細胞極性に重要な役割を演じているものと推察する。一方、予想に反して、腺様嚢胞癌での発現は他の組織型に比し低頻度で、管腔形成部位で僅かにApex側に認められた。このことの真意は不明ながら、易浸潤性の本腫瘍の生物学的特性を反映しているのかもしれない。

以上の如く、唾液腺腫瘍では、その組織像の多彩性を反映して、様々な腫瘍で異なったClaudinの発現様式を認め、腫瘍を構成している腫瘍細胞の違いだけでなく、各組織型でも各Claudin分子の発現は

異なっており、その結果が多彩な唾液腺腫瘍における腫瘍細胞の極性の違いを反映しているものと推察できる。

今後は、多彩な唾液腺腫瘍の各組織型における細胞極性と組織構築にTight junctionがどの様に関わっているか病理学的研究が進むと思われ、さらに唾液腺腫瘍の外科病理診断においてもTight junctionの構成因子の検索が鑑別診断に活用されるものと考えられる。

結語

唾液腺腫瘍の構成細胞の違いだけでなく、各組織型でも各Claudin分子の発現は異なっており、その結果が多彩な唾液腺腫瘍における腫瘍細胞の極性の違いを反映しているものと推察できる。

成果公表

竹下 優, 東松 由羽子, 畠野 真帆, 中西 ゆう子, 中嶋 隆彦, 三輪 重治, 林 伸一, 常山 幸一, 井村 穰二. 唾液腺腫瘍における種々のClaudinの発現とその局在の差異について. 第104回日本病理学会総会, 2015, 4.30-5.2, 名古屋.

Laminin-5 γ 2 chainの発現は乳房外Paget病の真皮内浸潤を予測する

東松 由羽子 病理診断学講座 (指導教員:井村 穰二教授)

はじめに

乳腺外Paget病は主に腋窩, 陰囊, 肛門周囲あるいは外陰部等に発生する特異な腫瘍の一つである。組織的には乳腺Paget病と同様, 多くは真皮内に沿って非浸潤性に広範囲に進展する場合が多い。一方, 症例によっては表皮基底膜を破壊し, 真皮内に浸潤, 時によってはリンパ節へ転移することがある。この様に多くは非浸潤性の腫瘍であるが時に浸潤する場合もあり, リンパ節郭清などある程度, 術前に把握する必要がある。しかし, 生検から浸潤の有無を観るためには無作為に数多くの検体を採取しなければならないが, 絶対的なものではなく, その為にも浸潤の可能性を捕捉するような何らかの補助手段を考慮する必要がある。

Lamininは主に上皮細胞基底膜を構成する因子の一つである, 数種類の構成ファミリーを有している。その中でも, Laminin-5は α , β , γ の三つの

側鎖を有した三量体を形成しており, その内の γ 鎖はこれまで, 種々の悪性腫瘍で発現していることが報告されている。特に, 正常細胞や上皮内癌の多くでは発現が観られないが, 浸潤の初期から腫瘍細胞の細胞質で発現している。

そこで, Laminin-5 γ 2 chain: Lam-5が乳腺外Paget病における腫瘍細胞の浸潤を予測するバイオマーカーとなり得るか免疫組織学的に検討を行った。

材料と方法

36例の乳腺外Paget症例の手術症例を対象とし, 陰囊, 外陰部, 肛門周囲に発生し, その他の泌尿生殖器や直腸病変の共存が無い症例を用いた。これらのホルマリン固定パラフィン包埋切片を材料として使用した。これらの切片に対し, Lam-5に対する特異抗体 (抗Laminin-5 γ 2 chainマウスモノクローナル抗体, Chemicon) を用い, 自動免疫

組織染色装置 (Bench Mark® GX, Roche) にて免疫組織化学的検索を行った。

結 果

対象症例は16例 (44%) が表皮内に限局する非浸潤例で、20例 (56%) が真皮内に腫瘍細胞が浸潤した症例であった。

Lam-5 の発現は、正常皮膚では表皮真皮接合部の基底膜に沿って線状に発現を認めた。腫瘍組織では、非浸潤例の10例 (63%) と浸潤例の1例 (5%) に同様の基底膜に沿った線状発現を認めた。一方、非浸潤例の6例 (37%) と浸潤例の19例 (95%) に基底膜発現の消失を認めた。さらに、浸潤例の11例 (55%) に腫瘍細胞の細胞質内にLam-5 の発現を認めた。この発現は主に浸潤先進部や胞巣から芽出したり、孤在性する腫瘍細胞に優位に発現を認める傾向を示した。また、非浸潤例の7例 (44%) においても、表皮内の腫瘍細胞の一部に細胞質内発現を認めた。統計学的には、非浸潤例と浸潤例間における、基底膜での発現の消失と腫瘍細胞における細胞質内発現の有無に関して有意な差を認めた ($p < 0.005$)。

考 察

乳房外Paget病は乳房Paget病同様、その組織発生が特定されていない比較的まれな腫瘍の一つである。組織学的には表皮内に沿って、大型で明るい胞体を有した腫瘍細胞が広範囲に進展する腫瘍である。多くは非浸潤性を呈するがまれに、真皮内に浸潤する例が存在する。治療としては切除が第一選択であるが、時に浸潤例の一部でリンパ節転移を来すこともあり、郭清が必要な場合がある。しかし、術前にそれらを知り得る手段はこれまでになかった。今回、Lam-5 が浸潤の有無を知る得るバイオマーカーの一つとして可能性を有していることが判った。Lam-5 は本来、正常皮膚の基底膜を構成する分子の一つであり、表皮細胞を支持する役目を担っている。しかし、Paget病では概ね、表皮内に存在する場合はその役目を保存しているようであるが、浸潤例の多くで基底膜発現の消失は、ある意味、浸潤に伴って基底膜を破壊する上でLam-5 を分断あ

るいは消失させた結果かもしれない。しかし、一方で、本来、基底膜構成要素であるLam-5 が腫瘍細胞の細胞質内で発現することは極めて興味深い所見で、これらは他の悪性腫瘍での報告でも同様である。この腫瘍細胞の細胞質内発現の意義は不明ながら、腫瘍細胞が浸潤する場合にその足場を形成するのにLam-5 必要なかもしれない。また、非浸潤例の一部でも腫瘍細胞での発現を認めた。このことは、これらの腫瘍細胞はその時点で浸潤はしていないものの、浸潤する能力ないしは可能性を有した細胞であるのかもしれない。最近、 γ 鎖の一部がその他の因子を刺激して他の生物学的作用を惹起する機序も報告されている。今後、これら腫瘍細胞におけるLam-5 の発現の機構あるいは意義について研究を進めるべきであろう。

本研究においてLam-5 の発現は乳房外Paget病における腫瘍細胞の浸潤を知り得る一つのバイオマーカーである可能性が示唆された。この臨床応用としては、これまでランダム生検する目的は一つに病変の広がりを知るためとともに浸潤の有無も検索するためにも用いられてきた。しかし、それらの材料から浸潤した病巣を捕らえることは難しかった。その上で、Lam-5 の免疫組織学的検索を追加することで、表皮内に存在する腫瘍細胞の細胞質内発現を観た場合、他の部位で浸潤している可能性や発現している細胞が浸潤する能力を有した細胞であることも示唆している。その様な場合、リンパ節郭清を追加することも必要になってくるであろう。

結 語

Lam-5 の免疫組織学的検索は乳房外Paget病における腫瘍細胞の浸潤を規定している一因子であり、浸潤の有無を捕捉するバイオマーカーであるものと考えらる。

成果公表

東松 由羽子, 竹下 優, 畠野 真帆, 中西 ゆう子, 中嶋 隆彦, 三輪 重治林 伸一, 常山 幸一, 酒井 剛, 井村 穰二. Laminin 5 γ 2 chain発現はPaget病細胞の浸潤を予測する. 第104回日本病理学会総会, 2015, 4.30-5.2, 名古屋.

人工抗原提示細胞を用いた抗原特異的TCR遺伝子のクローニング

長谷川 傑 免疫学講座（指導教員：村口 篤教授）

はじめに

免疫細胞であるT細胞は、細胞膜上にあるT細胞受容体（T cell receptor, TCR）という膜タンパク質をセンサーにして、自己の目印であるHLA分子とそれに提示されている病原体などのペプチドを認識する。T細胞が発現するTCRは1種類であるが、TCRの遺伝子は非常に多様性に富んでおり、我々の身体の中では、抗原特異性の異なる多様なT細胞が作られ、様々な病原体に対応している。

組織あるいは血液中に存在するがん特異的T細胞は極めて少数（末梢血リンパ球の1000個に1個以下）であるため、これまではそれを検出して個々の細胞からTCR遺伝子を取得することは極めて困難であった。しかし富山大学免疫学教室では、1個1個の抗原特異的T細胞からTCR遺伝子を効率よく取得することが可能なシステム、hTEC10法（human TCR efficient cloning within 10 days）を確立し、従来では数ヶ月を要したTCR遺伝子の単離を10日で行うことが可能となった。hTEC10法で抗原特異的T細胞を取得するためには、抗原ペプチド/HLA複合体を用いるのが簡便であるが、抗原ペプチドのアミノ酸配列を同定することは容易ではなく、さらに抗原ペプチド/HLA複合体の作成は難しい。

そこで、本研究では目的抗原タンパク質を内在的に発現させた人工抗原提示細胞（artificial Antigen Presenting Cell, aAPC）を用い、抗原ペプチド/HLA複合体を用いずに抗原特異的なTCR遺伝子を取得するための方法を検討した。

材料および方法

本研究では、モデル抗原タンパク質としてEBウイルスの抗原タンパク質の一つであるBRLF-1を用いた。また、人工抗原提示細胞（aAPC）として、ヒト白血病細胞株K562細胞に、抗原提示に必要なHLA-A24と共刺激分子のリガンドであるCD80、CD137Lの遺伝子を導入した細胞を用いた。aAPCにBRLF-1のcDNAを遺伝子導入すると、細胞内でBRLF-1タンパク質が産生・分解され、分解された一部のペプチドがHLA-A24と結合しK562の細胞表面へ発現する。このaAPC（aAPC-BRLF1-cDNA）と健康人ドナーの末梢血リンパ球（PBL）を10日間

共培養し、BRLF-1ペプチド/HLA-A24に特異的なTCRを発現したT細胞を活性化・増殖させた。活性化されたT細胞を、T細胞の活性化マーカーであるCD137を指標にセルソーターで単一細胞として単離した。単離した個々のT細胞からRT-PCR法を用いてTCR遺伝子を増幅し、そのTCR遺伝子の塩基配列を解析した。今回の結果と、以前同じドナーの末梢血リンパ球からBRLF-1ペプチド（TYPVLEEMF）/HLA-A24複合体を用いて、抗原特異的TCRを取得した時の結果を比較し、本研究の方法でも抗原特異的なTCR遺伝子の取得が可能かどうか検討した。

結果

aAPC-BRLF1-cDNAと10日間共培養したPBLを再度aAPC-BRLF1-cDNAおよびaAPC-Mock（negative control）で再刺激し、CD8陽性CD137陽性細胞68個をソーティングした。ソーティングした68個の単一T細胞からRT-PCR法を用いてTCR cDNAを増幅した。PCR産物をアガロースゲル電気泳動し増幅を確認したところ、増幅率は、 α ：44/68（64.7%）、 β ：44/68（64.7%）、 $\alpha\beta$ ペア率：38/68（55.9%）であった。今回のaAPCを用いて得られたTCR β のレパートリーと、同じドナーのBRLF-1ペプチド（TYPVLEEMF）/HLA-A24複合体を用いて得られたTCR β のレパートリーを比較したところ、今回得られたTCR β のうち25個はBRLF-1ペプチド（TYPVLEEMF）/HLA-A24複合体を用いて得られたTCR β と同じものであった。すなわち、BRLF-1ペプチドTYPVLEEMFに特異的であった。

考察

BRLF-1のcDNAを導入し発現させたaAPCを用いることで、末梢血リンパ球から、CD137陽性の活性化CD8陽性T細胞を誘導することが出来た。また、aAPCで誘導された活性化T細胞のTCRのレパートリーの一部は、BRLF-1ペプチドTYPVLEEMF/HLA-A24複合体を用いて得られたTCRのレパートリーと一致していた。つまり、抗原ペプチドのアミノ酸配列が未知であっても、標的

タンパク質を発現しているaAPCを用いることで抗原特異的TCR遺伝子がクローニング可能であることが確かめられた。本法を用いることにより、様々な腫瘍に対して、効率よく腫瘍特異的T細胞を作製できるようになり、ガンに対する免疫療法への応用が期待できる。

成果公表

長谷川 傑, 人工抗原提示細胞を用いた抗原特異的TCR遺伝子のクローニング. 第70回富山県医学会, 2016, 3.13, 富山.

中枢神経系におけるPDGFR α 陽性細胞のfate mapping解析

原 祥子 病態・病理学講座 (指導: 笹原 正清教授)

はじめに

成体脳では, oligodendrocyte progenitor cell (OPC) が血小板由来増殖因子受容体 α (PDGFR α) 陽性細胞として確認できる。一方で, OPC分化開始以前の神経発生初期の中枢神経系では, PDGFR α は神経堤細胞に発現しているとされる。神経堤細胞は多彩な発生系譜を示し, 末梢神経系構成細胞 (神経, シュワン細胞), メラニン発現色素細胞, 脂肪細胞など, 成体の多くの主要な器官において多様な機能を担う細胞に分化する。しかしながら, 神経発生初期にPDGFR α を発現する神経堤細胞の脳形成における役割は未解明である。

材料および方法

我々は神経発生初期のPDGFR α 陽性細胞がOPCに分化するのか, または他の中枢神経系構成細胞に分化するのかを明らかにするため, PDGFR α プロモーター制御下でタモキシフェン誘導型Cre recombinaseとともにEGFPをも発現するトランスジェニックマウス (*Pdgfra-CreERT2-Egfp*, 以下PRaマウス) を樹立した。さらに, PRaマウスをRosa26領域でCre recombinase依存的にmCherryを発現するレポーターマウス (*R26R-mCherry*, 以下MCマウス) と交配することでPRa-MCマウスを作出した。PRa-MCマウスに対し, 神経堤細胞特異的にmCherryを標識するために, 神経堤細胞が神経上皮から遊走開始する神経発生初期 (E8.5) にタモキシフェンを母体に投与することで, 神経堤細胞のfate mapping解析を行った。出生したmCherry標識済みPRa-MCマウス脳をサンプリングし, mCherry陽性細胞の蛍光免疫組織化学的解析を

行った。

結果

PRa-MCマウス成体大脳皮質領域において, mCherry陽性細胞 (E8.5でPDGFR α を発現していた神経堤由来細胞) は, 脳微小血管を構成するCD31陽性の血管内皮細胞とCD13陽性のペリサイトに分化しており, その割合はそれぞれ $44.07 \pm 10.95\%$, $49.81 \pm 11.05\%$ とほぼ同等であった。一方で, 成体大脳皮質領域においてPDGFR α 陽性細胞として観察されるOPCにはmCherryの発現は観察されなかった。

考察

以上の結果から, PDGFR α シグナルは, 神経発生初期において神経堤細胞分化に続く脳血管構成細胞の発生に寄与していることが明らかとなった。また, 成体脳ではPDGFR α がOPCの維持と分化制御に関与しているという報告などから, 中枢神経系におけるPDGFR α シグナルは, 血管構成細胞分化とOPCの恒常性に関与するという2面性を有することが強く示唆される。本研究結果から, 神経発生初期から成体に至るまでの過程で, 中枢神経系のPDGFR α シグナルの役割は大きく変化することが示された。

成果公表

原 祥子, 山本 誠士, 北原 英幸, 濱島 丈, 石井 陽子, 藤森 俊彦, 笹原 正清. PDGFR α 陽性細胞のfate mapping解析. 第38回日本分子生物学会年会, 2015, 12.1-4, 神戸.

CHT遺伝子導入ヒト羊膜細胞の特徴

吉田 佳奈美 再生医学講座（指導教員：二階堂 敏雄教授）

はじめに

アルツハイマー病では、大脳皮質のマイネルト基底核から投射されるコリン作動性神経細胞の減少、アセチルコリンの分泌低下により記憶障害が起これと考えられている。富山大学再生医学研究室が再生医療材料として開発した不死化ヒト羊膜上皮細胞(iHAE)は、幹細胞としての特性を有し、骨、軟骨、神経などの組織に分化する能力を有する細胞である。また、iHAEはコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)を強く発現することから、本細胞に高親和性コリントランスポーター(CHT)遺伝子を導入し、アセチルコリンの合成、分泌を行うコリン作動性神経に選択的に分化誘導させることが容易な細胞系を樹立し、アルツハイマー病に対する治療方法の一つとして利用可能か研究を進めている。本研究では、神経分化誘導した細胞の形態的、機能的特性について検討した。

材料および方法

I. CHT遺伝子導入細胞の培養

1) CHT(+)iHAEは、不死化ヒト羊膜上皮細胞に野生型CHT遺伝子を導入し、再生医学教室で樹立、継代されている細胞である。

2) CHT(+)iHAEおよびCHT(-)iHAEは、Normal MediumおよびDifferentiation Medium(NS-A)にて8日間培養し、実験に供した。

①Normal Medium: Dulbecco's Modified Eagle's Medium Nutrient Mixture F-12 (DMEM/F-12), 10%Fetal Bovine Serum (FBS), 1%penicillin antibiotic

② Differentiation Medium(NS-A): Dulbecco's Modified Eagle's Medium Nutrient Mixture F-12 (DMEM/F-12), 10%NeuroCult® NS-A differentiation Kit, 1%penicillin antibiotic

II. CHT(+)細胞の特性の検討

1) 培養による経時的変化: 培養後、2日間隔で、培地の交換を行い、2日、4日、8日目に倒立顕微鏡にて形態を観察した。

2) 神経細胞マーカーの発現: 培養8日目に細胞をPBSで洗浄後、4%パラホルムアルデヒドにて固定

後、Nestin(Santacruz,rabbit, 1/200), TUJ1(R&D,mouse, 1/200), beta III tubulin (abcam, rabbit, 1/100), Synaptophysin (abcam, rabbit, 1/200), GFAP(PROGEN,mouse, 1/100), MAP2 (abcam,mouse, 1/200), NFGRP75 (Santacruz, rabbit, 1/200)などの一次抗体でインキュベートした後、二次抗体を用いて蛍光染色し、観察した。

3) 神経細胞関連mRNAの発現: ISOGEN II (ニッポンジーン)を用いてRNAを抽出し、Rever Tra Ace qPCR RT Master Mix (東洋紡)を用いてcDNAを合成し、Taq PCR Core Kit (QIAGEN)を用いてRT-PCRを行った。なおプライマーはヒトCHT, ChAT, GFAP, MAP2, Nestin, TUJ3, β -actinを用いた。

4) 単一刺激インパルスによるfEPSP (field excitatory postsynaptic potential) の発現: MED64 SYSTEM (アルファメッドサイエンティフィック株式会社)を用いて神経活動の多点計測を行った。64個の平面微小電極がパターンニングされたMEDプローブ上におよそ1mlの0.02%ポリL-オルニチンを添加し、1晩以上静置する。CHT細胞を播種し、培養を開始した。培養開始後、5日目にプローブ上で細胞が十分に突起を伸ばしていることを確認した上で、目的の細胞が存在する部位に選択的に刺激を加え、隣接する(突起により接触している)細胞におけるfEPSPの発生を測定した。

結果

I. 培養細胞の経時的形態変化

Normal Mediumで8日間培養したCHT(-)iHAEおよびCHT(+)iHAEいずれの細胞群も増殖はするものの形態的な変化はほとんどみられなかった。一方、神経分化培地(NS-A)で培養するとCHT(-)iHAEは培養4日目で重なるように増殖するのが観察されるが、CHT(+)iHAEは、細胞数は減少するが、細胞が突起を四方に伸ばし、互いに連絡する像が観察された。

II. CHT(+)iHAEにおける神経細胞マーカーの発現
分化培地で培養したCHT(+)iHAE細胞は、神経細胞マーカーである β -tubulin, Synaptophysinを発現

していた。 β -tubulinとSnaptophysinの2重染色を実施したところ、突起を長く伸ばしている細胞で強い発現が観察された。一方、神経未分化マーカーのnestinやグリア細胞マーカーであるGFAPは、突起が発達しない円形および楕円形の細胞でのみ観察された。

III. 神経細胞関連mRNAの検討

CHT(+)*iHAE*はnormal培地で培養しても既にMAP2や β -tubulinのmRNAの発現が見られたが、分化誘導後には、グリア細胞関連遺伝子の発現が薄弱し、神経細胞関連遺伝子の発現が増強された。

IV. 自発電位及びfEPSP (field excitatory postsynaptic potential) の発現の測定

MEDプローブ上で培養された、CHT(+)*iHAE*のうち、電極上に存在し、四方に突起を伸ばしている細胞に電気刺激を加え、離れた部位の細胞に刺激が伝達されているか否かを検討したところ、細胞突起が接触している部位の細胞において、通常の電位よりもスパイクが大きなfEPSPを発生していた。

考 察

I. 培養細胞の形態的比較

CHT遺伝子を導入した*iHAE*は、紡錘形の細胞体や樹状突起、さらにシナプス様の構造を持つなど、神経細胞様の形態を呈した。*iHAE*細胞は、神経細胞へ分化する能力を有する細胞であるが、NS-A培養下では、CHT(+)*iHAE*細胞のみが神経細胞への分化がみとめられ、CHT(-)*iHAE*では、球状のまま、形態的な変化は認められなかった。NS-A培地に含まれる成分が、CHT遺伝子を導入した細胞に1週間という短期間に特異的に形態変化を惹起したと考えられた。

II. 神経細胞マーカーの免疫染色による検討

CHT(+)*iHAE*細胞において、神経のシナプス形成に関係するSnaptophysinの発現が観察された。NS-A誘導培地で培養では、形態的な変化は著しいものの、神経前駆細胞マーカーのNestinの発現が継続して観察され、神経細胞様に分化しているものの、未だ未熟な段階にあることが示唆されていた。しかし、隣接する細胞と接触する神経突起にSnaptophysinが発現することから、単に網目を形

成しているだけでなく、隣接する細胞間にシナプス形成が起こっている可能性が示唆され、神経細胞のネットワーク構築が期待された。

III. 神経細胞マーカー関連mRNAの発現

グリア細胞より神経細胞特有タンパク質の産生に関与するmRNAの発現が有意であることから、これらの細胞が神経細胞へと分化誘導されたことが明らかとなった。

IV. 自発電位及びfEPSP (field excitatory postsynaptic potential) の発現の測定

神経細胞への分化を誘導したCHT(+)*iHAE*が自発電位を発生していた。また、単一刺激を惹起した細胞に隣接した細胞へ刺激が伝達されるか否かを検討したところ、突起が連続した細胞に刺激が惹起されたことが観察された。携帯だけでなく、機能的にも、神経細胞のネットワークが構築されつつあることが示唆された。今後は、そのスパイクの波形を検討するなど、活動電位の性質をより詳細に検討することが必要だと思われる。

総合考察

CHT遺伝子を導入した*iHAE*は、神経細胞様に形態変化し、神経細胞マーカーおよび神経細胞のmRNAを発現することが明らかになった。形態的に突起を形成するだけでなく、突起間にシナプス構築に関係するsynaptophysinの発現が見られ、しかも、単一パルス刺激により誘発されたfEPSP (field excitatory postsynaptic potential) が観察されたことから、形態だけでなく、初期的な神経細胞のネットワークが構築された可能性が示唆された。刺激伝達物質であるアセチルコリンの分泌は確認されなかったが、今後、本CHT(+)*iHAE*細胞がコリン作動性の神経細胞へ選択的に、しかもより効率的に分化誘導され、神経ネットワークの構築が推進されるような条件についてさらなる検証が必要である。

成果公表

吉田 佳奈美, 吉田 淑子, 岡部 素典, 周 凱旋, 平田 陽子, 相古 千加, 二階堂 敏雄. CHT遺伝子導入ヒト羊膜細胞の特徴. 第14回日本再生医療学会総会, 2015, 3. 19-21, 横浜.

メラノーマ担癌マウスを用いた腫瘍浸潤リンパ球のT細胞受容体 (TCR) レポートリー解析

吉野 佳佑 免疫学講座 (指導教員: 村口 篤教授)

はじめに

がん免疫療法の一つであるT細胞受容体 (TCR) 遺伝子治療では、腫瘍特異的TCR遺伝子を導入した自己リンパ球を患者に戻すことで癌を治療する。そのためには、腫瘍特異的TCR遺伝子を取得する必要がある。腫瘍内では、腫瘍特異的なTCRを持ったT細胞が活性化され、クローナルに増殖していると考えられる。

免疫学講座では、単一細胞RT-PCR法を用いて1個のT細胞からTCR遺伝子を増幅し、その配列を解析することで、T細胞のクローナリティを解析する方法を開発した。本研究では、その方法を応用して、マウス由来メラノーマ細胞をマウス皮下に移植して得られた腫瘍を用いて、腫瘍内に浸潤している活性化CD4⁺ T細胞のクローナリティを解析した。

材料および方法

マウス左側腹部を毛刈りし、その皮下に必要量増やしたB16F10メラノーマ細胞を100 μ L PBSに懸濁し、植え付けた。移植10日後にマウスを頸椎脱臼にて安楽死させ、腫瘍を摘出した。Tumor Dissociation Kitで腫瘍組織を酵素処理し、gentleMACS (Miltenyi社)を用いて粉碎し、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL=Tumor Infiltrating Lymphocyte) を回収した。同じ個体から脾臓 (spleen)、鼠径部リンパ節 (癌所属リンパ節; draining lymph node, dLN) を取り、リンパ球を調製した。調製したリンパ球を蛍光標識したCD4抗体およびCD137抗体で染色し、セルソータにてCD4⁺CD137⁻細胞およびCD4⁺CD137⁺細胞を単一細胞ソートした。

取得したリンパ球1個ずつからRT-PCRにより、TCRの α 鎖と β 鎖のcDNAを増幅させた。その後、さらに β 鎖のcDNAを再度増幅させた。電気泳動にてcDNAが増幅されていることを確認し、増幅されていたサンプルのシーケンス反応を行い、TCR β 鎖cDNAの塩基配列を読み取った。塩基配列をアミノ酸配列に変換し、各組織内・組織間でのTCRレポートリーを比較・検討した。

結果

各サンプルより取得したTCRレポートリーを図1に示す。CD4⁺CD137⁻ TILでは44個、CD4⁺CD137⁺ TILでは42個、dLNのCD4⁺CD137⁻ T細胞からは35個、dLNのCD4⁺CD137⁺ T細胞からは52個、spleenのCD4⁺ T細胞からは22個のTCRのcDNAが増幅され、そのアミノ酸配列を同定した。図1の同じ丸数字の分画は同じTCRを発現したT細胞が2個以上存在したことを示している。また、異なる細胞集団間で同じ丸数字の分画は、同一のTCRを発現していたことを示している。

考察

メラノーマ担癌マウスにおいて、腫瘍浸潤T細胞・所属リンパ節のT細胞・脾臓のT細胞ではTCRのレポートリーは異なっていた。

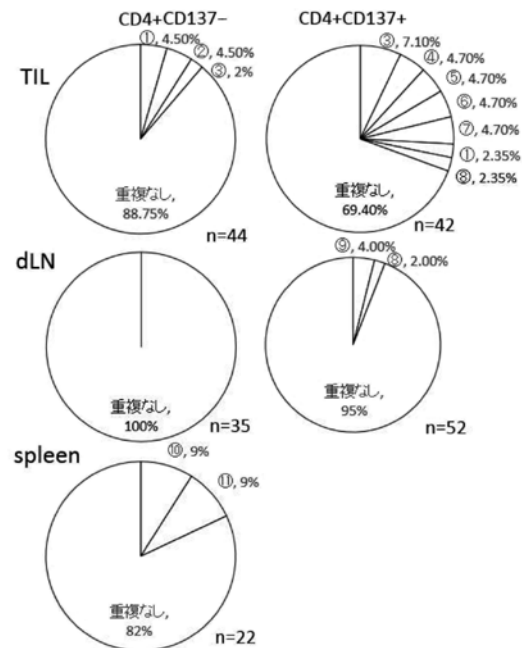


図1 各サンプルのTCR β レポートリー

同一のTCRを発現しているT細胞を同じ丸数字で表した。「重複なし」は重複のみられなかったレポートリーである。TILのCD4⁺CD137⁺では、他のサンプルに比べ、クローナルに増幅しているT細胞が多く見られた。

TILのCD4⁺CD137⁻のT細胞とTILのCD4⁺CD137⁺のT細胞で一部のTCRの重複がみられた(図1の③の分画)。TILのCD4⁺CD137⁺のT細胞とdLNのCD4⁺CD137⁺のT細胞にも一部のTCRの重複がみられた(図1の⑧の分画)。一方, SpleenにはTILやdLNと重複するTCRを持つT細胞は確認されなかった。以上の結果より, TILやdLNのT細胞の中には腫瘍特異的なTCRを持つT細胞が存在すると考えられる。

CD4⁺CD137⁻のT細胞とCD4⁺CD137⁺のT細胞のクローナリティを比較すると, CD4⁺CD137⁺のT細胞の方がクローナルなものが多く確認された。CD137は活性化T細胞に発現し, 腫瘍免疫応答に関わるとされており, 腫瘍特異的なTCRを持つCD137⁺のT細胞を獲得することががん免疫療法において肝要であると考えられる。

成果公表

吉野 佳佑, 下岡 清美, 浜名 洋, 岸 裕幸, 村口 篤. メラノーマ担癌マウスを用いた腫瘍浸潤リンパ球のT細胞受容体(TCR)レパトリー解析. 第70回富山県医学会, 2016, 3. 13, 富山.

学生海外研修レポート

平成29年（2017年）の選択制臨床実習の海外コースの報告

石木 学

Manabu Ishiki

世界情勢が流動的となり、治安の懸念もあり海外への渡航にはさらなる注意が必要となっていますが、本年も診療科の先生方にご尽力いただき学生の海外での選択制臨床実習を無事修了することができました。

実習報告会では全員が大変すばらしい経験を詳細に紹介し、後輩にも大きなインパクトを与えてもらいました。学生自らが目標をもって、実習、渡航や滞在、金銭面の計画をたてるなどして得た経験をこれからのキャリアに是非活かして、良き医療者となることを願ってやみません。

医学科の卒前卒後教育においては分野別国際認証審査を契機に今後もさらなるグローバル化が求められています。柔軟な感性で海外の医療事情に触れる大切な機会ですので後輩のみなさんも積極的に海外の実習にチャレンジしてもらいたいと思います。

平成29年海外臨床研修参加者：15名

- France : Lyon university, Louis PRADEL Hospital 小島梓
- Germany : Herz - und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen
鈴木龍太郎, 都築光
Department of Neurosurgery Charite Universitätsmedizin Berlin
畠野真帆, 松井望, 福澤匡純
- Canada : Montreal General Hospital 田邊慶太郎
- 内蒙古 : 内蒙古医科大学附属病院 荒木幸紀, 伊藤富良野, 定塚良甫
- 韓国 : 忠南大学 栗原脩, 廣田知実, 堀光, 三浦暁彦,
- Vietnam : National Hospital of Pediatrics 戸石峻

2017年海外選択性臨床実習報告書 Lyon大学Louis PRADEL病院

小島 梓

初めに

4年生から始まった臨床実習では、座学では得られない数々の現場の知識、患者さんとの接し方を勉強させて頂いた。想像とは異なること、実習だからこそ初めてわかることばかりで、実習から学習させて頂けることの内容はとても新鮮なものが多かった。

今回、日本国内にとどまらず、海外の病院ではどのように診断、治療が行われているのかについて興味もった。日本人とは異なる文化背景、考え方、言葉をもつ国で、共通点はあるのか、異なる点に関してはどう異なるのか、実際にその土地で暮らしてみることで肌で感じてみたいと思った。また多くの手術を見学させて頂くことで、今まで理解で出来ていなかったことを勉強させて頂きたいと思った。

目的

心臓、血管外科に関して海外での手術、治療前後のケアはどのように行われているのかを学ぶため、またそれにとどまらず、海外で暮らし、現地の方とコミュニケーションをとっていくことはどのようなものであるのかを経験するためにフランスに渡航させて頂いた。



準備

考え始めたのは1年生の早い時期であった。実習で海外に行ける可能性があるということを伺い、もともと少し勉強していた英会話を細々と継続していた。3年生のときに初めて、実際に海外実習をされた先輩の報告会に参加させて頂き具体的に自分も行きたいと思うようになった。

5年生になっての具体的な動きは、9月に募集開始、行き先が決定して12月ごろに実習期間が決まりホームステイ先も決定した。その後飛行機の手配や保険の申し込み、書類提出などバタバタと3月になってしまった。

言語に関しては、フランス語は行き先が決まった9月ごろから少しずつ本やインターネットを使いながら始め、英語は英会話を、インターネットで出来る限りほぼ毎日続けるようにしていた。

実習内容

朝8時ごろから手術開始予定だったが、フランスは時間にルーズな国であり、先生方のおしゃべりに花が咲くと11時開始になったりと様々であった。手術は1日2,3件、夜遅くまで手術をしている日も多い。見学させて頂いた手術は、大動脈弁置換術、大動脈弁形成術、僧帽弁形成術、Glenn手術、Fontan手術、Rastelli手術、Ross手術など多岐にわたり、心臓移植も一度見学させて頂いた。移植では、心臓が到着して移植されるまでの過程と緊張感が独特なものであり印象的であった。



現地の生活について

喫煙率が高いこと、治安上の不安が大きいことはなかなか慣れず、外出時には警戒心を常に持っていたように思う。東洋人の顔をしながら拙いフランス語で話しかけても親切に接して貰えることもあり救われた。現地で生活をしてみて、考え方や、言葉の表現の仕方、大事にすることの違いをじっくり感じて考えてみる事が出来たことがかけがえのない経験だった。近くの地域でテロが起きたり、機関銃を構えた軍人さんがあちこちを警備している環境で暮らすことがどういうことか、本からだけでは学べない重みを感じた。フランスにも日本にもそれぞれの良いところがあって、その良いところに少し気が付いて、当然だと思っていたことにも幸せを感じられるようになった。片言のフランス語を使いつつ、何とか自分のやりたいことを伝える毎日で、生き抜いていく力はとてついたように思う。



感想

日本を発ってから帰国するまで刺激に満ちた日々であった。毎日2.3件ずつ人工心肺を用いた心臓血管手術が行われる病院で7週間過ごしたことは、かけがえのない経験となった。生後数日の出来立ての心臓から、長いこと頑張ってきたのだと思う心臓まで、問題のある所にメスを入れることで元気になっていく過程を見させて頂くことで、生命の神秘や強さを感じることが出来た。感動の連続であった。実際に毎日手術を見させていただくことで、どんな意図をもって今の手技を行っているのかじっくり感じる事が出来、深い勉強をさせて頂くことが出来た。

病院内ではすべてがフランス語で、気を遣って英語に翻訳してくれる親切な方がいる一方で、言葉の壁は大きいものだと感じる場面も多かった。その中でも困っているときに声をかけて貰える有難さを実感した。帰国後は今までなら何となくやり過ごしてしまっていたような場面でも、困っているような方には声をかけるようにしている。

時にはフランス人ではないからこそ感じる不公平さを肌で感じることも、自国を出て生活することがどのような気持ちなのかを感じる事が出来た。反対に、温かく迎えてもらえたときには、距離のある国であっても親しみが感じられた。



遠慮をするのではなく、やりたいことを言葉で伝えなければ通じないという文化で生活したことで思ったことを伝えることの大切さを学んだ。行動に出る前に遠慮をするのではなく、まず行動に出るものの大切さを学んだ。

医学的な学びはもちろん、世界の中で生活することがどういうことであるのかを大いに学ぶことが出来た7週間であった。今後大いに生かせる経験をさせて頂けたことに心から感謝したいと思う。今回の経験を活かしてグローバルに活躍できるようますますの努力をしていきたいと思っている。

後輩に言いたいこと

一言でいうと決断して海外実習に行ったら本当に良かった。後輩のみなさんにも是非実現して欲しい。確かに大変なことは山ほどあって、フランス人に対する対応との違いに納得できなかったり、日本で当然だと思っていることがそうではなかったりといろいろな経験があった。しかし世界でどんな人がどのように医学に携わっているかが分かった。

成田に帰ってきて、最初に感動したことは日本という国の親切さと一人の人間として尊重して貰えること

だった。日本人としてフランスに行って暮らすことは
楽なことではないが、だからこそわかることがたくさ
んあると思う。医学にとどまらず広い視野を持つき
かけになっているのではないかと思う。帰国して時
間が経つにつれて、やっぱり楽しかったな、行って良
かったなと思うことばかりである。

終わりに

芳村先生には3年生のころから行きたいとお話し
続けていて、実際に実現までサポートして頂いて、本
当に感謝しております。

今回支えて下さったすべての皆様、本当にありが
うございました。



2017年海外選択性臨床実習報告書



UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER
RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

鈴木龍太郎

実習期間：2017年4月3日～28日（4週間）

実習施設：ルール大学ボーフム校附属
ノルトライン=ヴェストファーレン州
心臓病糖尿病センター（HDZ-NRW）

はじめに

この度私は、選択性臨床実習の一環として、ドイツの心臓病糖尿病センターにて1ヶ月の実習を行わせて
いただきました。実習を通して本当に貴重な経験ができ、多くの学びが得られたと感じております。この報

告書でそれらの一端をお伝えすることで、今後海外臨床実習を希望される後輩の方々にとって少しでもお役にたてれば幸いです。

実習までの流れ

私が今回ドイツで臨床実習を行うに至ったきっかけは、3年次に部活の先輩から、本プログラムでドイツでの実習を行い多くの貴重な経験をしたというお話を伺ったことでした。それ以降、自分は海外での実習に漠然とした憧れを抱くようになりました。その後、5年次6月に第一外科の実習で大人心臓チームを回らせていただいたのですが、そこで初めて心臓外科手術を実際に見学し、その迫力に強く心を揺さぶられました。当時、丁度ドイツ留学から帰って来られた横山先生からドイツ留学のお話を伺えたことや、前年度ドイツで実習された先輩の実習報告会に参加し実習の具体的な内容を知ることができたこともあり、私は本プログラムの実習への参加を強く希望するようになりました。



HDZ-NRW外観

そこで、7、8月に第一外科芳村教授にご相談し、同学年の希望者との話し合いを経て9月に実習への参加者が決まりました（以降HDZ-NRWでの実習は第一外科深原准教授にお世話していただきました）。12月に履歴書を送り承諾を受け、正式な実習参加となりました。しかし、大変だったのはここからで、4月初めの渡独まで、臨床実習の合間を縫ってパスポート更新、航空券予約、鉄道パスの手配、循環器内科・心臓血管外科分野の学習、英会話・独語会話学習、必要な物品の用意などに追われ多忙な毎日を過ごしました。

流れとしては以上ようになりますが、ご覧の通り海外実習直前期に猛烈な忙しさを経験したので、後輩の方々へのアドバイスとして「何事も早め早めの準備！」をお薦めします。特に、語学はコンスタントにコツコツと進めておくと直前期に焦ることがないかと思います。病院内ではこちらから英語で話しかければ英語で返していただけることが殆どですが、オペ中含め医師や職員同士の会話は独語なので、簡単な挨拶、会話表現に加え医学用語も独語をある程度勉強しておくと、オペの内容などが把握でき、より勉強になります。

HDZでの実習

実習内容の前に簡単にHDZの紹介をさせていただきます。HDZは年間6000例以上の心臓外科手術数を記録したこともある、世界屈指の心臓外科施設です。創立には現在北関東循環器病院の院長を務めていらっしゃる南和友先生が携わられており、本プログラムも南先生の御尽力があって成立しているものです。HDZの心臓外科部門では、南先生のご紹介で来られた4人の日本人医師を始め、30人以上の先生方が働いており、その国籍も様々です。

実習の1日は、その先生方が一堂に会する朝7時15分からのカンファレンス（ドイツ語）で始まります。また、木曜日だけは7時5分からスクリーンルームでの勉強会（ドイツ語）があります。その後、お世話を下さる日本人の先生がおられる医師控室に移動、当日のオペ予定を確認し、見たいオペの見学に行きます（病棟、ICU業務の見学等もできます）。オペ室は8室あり、各部屋1日2～3件の手術をしているので、一般的な心臓外科手術は勿論、珍しい手術なども多く見ることが出来ます。因みにこれはオペ室に限ったことではありませんが、ドイツ人は挨拶を重んじる傾向が強いです。そのためタイミングを伺ってしっかりと挨拶、自己紹介をした上で、手術を近くから見学させて欲しい旨を伝えます。大抵の場合は快諾してもらえ、ベッドの頭側（麻酔用の機械の横）から手術を見学することが出来ます。手術中は、先生方から「どんどん質問して構わないよ！」と言われていたので疑問などを英語で質問していました（先生方の殆ど、特に上級医の先生方は皆さん英語が堪能でいらっしゃいます）。昼食は1件目の手術が終わるか、キリのいいタイミングを見つけ、院内のカフェテリアでとりました。ここでは実習生の食事代を病院が負担して下さるので、朝食や夕食も頻繁にお世話になりました。それ以降はオペの続き、次のオペの見学に入り、大体1日2～3件見学しました。但し、心臓移植のオペに関してはほぼ臨時で実施され、また開始も18時以降であったりすることが多かったため、一度宿に帰り、夕食をとった上で再び見学に向かうこともありました。

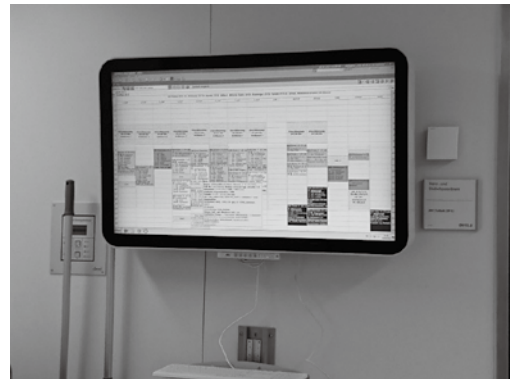
最初の1週間は、何分初めてのことが多かったこともあり、かなり慌ただしく過ぎていきました。2週目からは、少しずつ先生方とも上手くコミュニケーションが取れるようになり、日本人の先生のオペでは手

洗いをして術野に立たせてもらうことも出来ました。3, 4週目は、特に仲良くなれた先生に英語でお願いして術野に入れてもらい、大伏在静脈採取、閉創のお手伝いや、冠動脈バイパス時の心臓の用手的固定の大役(!?)を担ったりさせていただくことも出来ました。

1ヶ月間でMVR/P, AVR, TVR, Maze, Bentall, David, AAR, TAR, 心膜除去, TAVI, CABG (on pump), OPCAB, MIDCAB, 左房粘液腫切除, 転移性心臓腫瘍切除, CRT-D埋込, ICD埋込, 心臓移植, LVAD埋込, Norwood, Fontan, VSD修復, PDA閉鎖など多くの手術を見学できました。見学する上で気をつけたことは、手術予定や電子カルテに記載してある独語を日本語、英語に訳し症例についての理解を深めるとともに、先生方に質問する内容を増やしコミュニケーションをとるきっかけを作ることで、病院での空き時間などはほぼこの作業に費やしたといってもいいと思います。



オペ室の様子



オペ室前の廊下の手術予定表

ドイツでの生活

ドイツでは、HDZから指定された、病院から徒歩15分程の場所にあるペンションの一室に滞在していました。私が滞在した4月はドイツではまだ肌寒く防寒着が必要な程でしたが、宿にも暖房がついており快適に過ごせました。また、日照時間が短く朝宿を出るのは夜明け前、帰る頃には日が沈みきっているといったこともしばしばでしたが、宿と病院間は大きめの道路に沿って歩けば良かったので、特に怖い思いをすることもありませんでした。前項でも述べたように、食事の大部分は病院のカフェテリアでご馳走になりました。宿周辺には美味しいケバブ屋、パン屋などがあり、歩いていける距離にはスーパーも何件かあったので食料品その他の買い物もそこで済ませることができ、食事には全く困ることなく、むしろちょっと太ってしまいました。また、温泉地であるバードエーンハウゼンならではですが、ちょっと疲れが溜まったら宿近くの温泉に行くこともありました。少し足を伸ばして最寄りの駅近くのバーでサッカー観戦!ということなどもできたので、自分にとっては非常に快適な環境で実習ができたと感じています(どれ程快適かというと、往路便乗継ぎ時に預け荷物紛失となりドイツに手ぶらで降り立った僕が、荷物が見つかり宿に届くまでの4日間どうにかこうにか対処し、実習も予定通り敢行出来たくらい、と言えばさっとお分かりいただけるでしょう)。

休日

前述の温泉に入ったり、宿近くの公園でジョギングしたりしてリラックスすることが出来ました。また、ドイツに長期滞在出来る滅多にない機会だったので、週末には鉄道パスを使ってハンブルク、ケルン、ベルリンなどドイツ各地に観光に行きました。観光先では費用節約のためバックパッカーズホテルやゲストハウスに宿泊したので、同室の初対面の外国人の方と色々話をしながら楽しく過ごすといったことも経験できました。また、運良くサッカーの試合のチケットが手に入ったので、ドルトムントでサッカー観戦することもでき、とても有意義かつ貴重な体験ができました。



ベルリンの壁



ドルトムントでのサッカー観戦

ドイツでの実習を考えている方へ

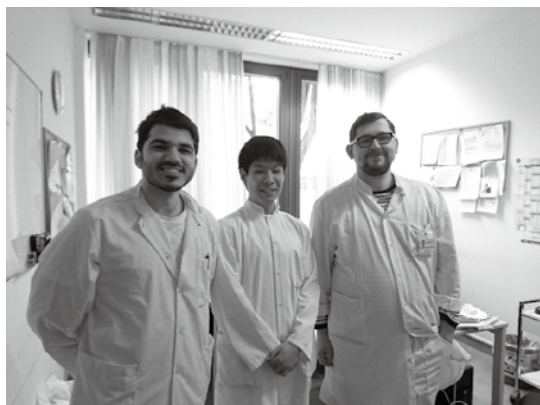
ドイツでの実習はとても有意義なものです。後輩の方々にも参加して欲しいと心から思います。しかし、ただただ参加するのでは非常に勿体ありません。実際に経験した上で、この実習を有意義なものとする上で必要な物があると感じました。それは、「資金」(自分は総計約40万円程)、一ヶ月間ほぼ毎日ずっとオペを見続ける「体力」、また手術、症例をきちんと把握するための「知識」、日本語が使えない環境でコミュニケーションをとるための「語学力」、そして、実習から得られるものを少しでも多くするための「積極性」です。これらのうちいくつかは、簡単に得られるものでは無いかもしれません。ですので、ドイツでの実習をしたいと思っている方には、くどいようですが「何事も早め早めの準備!」をお薦めします。私自身は「本当に参加できるか分からないし…」と考えかなり準備が遅れてしまいました。しかし、今考えると仮にこの実習に参加することが叶わなかったとしても、その準備のために努力した過程は決して無駄にはならないと思います。不安などもあるかと思いますが、第一外科深原先生や実習を経験した先輩に質問すればきっと快く相談に乗っていただけます(私含め)ので、是非ともしっかりと準備した上で充実したドイツ実習を行ってほしいと思います。

おわりに

自分の中では今回の実習を、自分を一回り成長させる、言わば挑戦の機会と位置づけていました。実際、世界屈指の心臓外科施設で多くの手術を見学し、参加もさせていただけたことは本当に貴重な経験でありました。心臓外科手術についての知識の習得や語学力の向上は勿論のこと、各国から集まってきた先生方の意識の高さに触れたり、高度にセンター化が進んでいて、保険の仕組みも特殊なドイツの医療と日本の医療を比較しその違いについて考えたりする中で、多くの学び、気づきが得られました。加えて、外国での長期滞在も非常に良い経験でした。各都市を観光で巡る中ではドイツの歴史の一端に触れることができましたし、長く滞在する内に観光するだけではわからないような日々の生活の中にあるドイツ人の文化にも気付くことが出来ました。これらの経験を経て、自分の成長を感じることや、自信を持てるようになった部分もいくつかありました。

しかし、それ以上に感じたことは、周囲の方の助けなくしてはこのような有意義な実習は出来なかった、ということです。実習中大変お世話になった渡谷先生を始めとしたHDZの皆さん、ドイツでの生活を支えてくれた宿の大家さん、本プログラムの実現に御尽力頂いた南先生、芳村先生、またこの実習のお世話をいただいた深原先生、その他にも多くの先生方、大学職員の方、先輩方、友人、家族のお力添えをいただき私はこのような経験ができました。心より感謝しております。

多くの方々の御恩に報いるためにも、この実習で得られたものを自分の将来に最大限活かしたいと考えております。



医師控室にて、お世話になった医師達と



バードエーンハウゼンの街並み

2017年海外選択制臨床実習報告書 Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen

都築 光



実習期間：2017年5月2日～5月26日（4週間）

実習先：ルール大学ボーフム附属 Nordrhein-Westfalen州心臓糖尿病センター

はじめに

このたび海外臨床実習として、ドイツのNordrhein-Westfalen州心臓糖尿病センター（HDZ NRW）へ伺いました。この実習プログラムはルール大学ボーフムと富山大学第一外科との協定により、第一外科の芳村直樹教授、深原一晃先生を始め多くの先生方の、また日本学生支援機構のご支援の下に行われました。

目的

この実習の目的として、まずは心臓血管外科への見識を深めることを挙げました。低侵襲手術や心臓移植など未だ馴染みのない手術を実際に見学することは大きな魅力のひとつでした。

また海外での医療に触れることにより、新たな知識や刺激を得ることも目的でした。第二外国語としてドイツ語を選択しており言語に僅かながら馴染みがあったことも、HDZ NRWを実習先に選択した理由のひとつです。

準備

5年生の9月に海外臨床実習を希望する学生間で取りまとめ、芳村教授の下へお願いに伺いました。その後の準備としては英語の履歴書を提出することや飛行機の予約をすること、滞在先のペンションへ連絡することなどが最低限必須の準備でしょうか。

ドイツ語に関しては第二外国語の授業プリントを復習したり、また新たに旅行会話用の本を購入したりと5年生の12月頃から少しずつ始めました。

5年生の12月から翌1月にかけては臨床実習で第一外科をまわる期間であり、先生方に実習でお世話になりながら様々なお話を伺いました。また出国前の4週間にも成人心臓チームで選択実習させて頂き、その間に心臓手術に関する基礎的な知識を固めることができました。

実習の内容

実習は手術室での手術実習が主で、希望により病棟等も見学させて頂きました。朝7時に集合し、カンファレンスに参加した後に8時から手術室へ。昼食の後に再び手術室へ向かい、1日2、3件の手術を見学します。8つの手術室でそれぞれ1日2、3件の手術が行われていたので、その中から興味のある手術を選んで見学しました。

冠動脈バイパス術や弁膜症手術、血管内治療など富山大学で学んだ手術を改めて見学したり、左室補助人工心臓植込術や心臓移植などの初めての手術も見学したりと学ぶものは多かったです。バイパス術や弁膜症に関しては時に低侵襲心臓手術が行われており、そちらも特徴的でした。

手術室では麻酔科の先生方をお願いして頭側から見学させて頂いたり、実習の後半には手洗い実習をさせて頂いたりと有意義に過ごせました。手術後には疑問に思ったことを先生に質問したり、図書館で調べたりして解決しました。また術中には麻酔科の先生や看護師さん、臨床工学技士さんなどが話し掛けてくださることもあり、とても温かさを感じました。私も様子を見ながらですが、出来る限り積極的にお話をするよう心がけました。

現地の生活について

平日はHDZ NRWのご厚意により職員用カフェテリアで食事を頂きました。日替わりのドイツ料理を頂くことができ、食事には困らないどころか毎日がわくわくでした。

実習は16~17時頃に終わり、その後は日が暮れるまで(21時頃までは明るい)のんびり過ごしました。スーパーや近くの公園に行ってみたり、家でドイツのテレビを見たり、そしてたまに勉強していました。

土日および祝日は実習もお休みです。私は電車で遠くの街へ出かけていました。注意点として日曜にはスーパーなどのお店は基本的にお休みです。買い物などは平日や土曜のうちに済ませることを強くお勧めします。それでも日曜にはお祭りや蚤の市へ行ってみたり、美術館を訪ねたり、自転車を借りて街中を走り回ったりと楽しみ方はたくさんありました。

感想

「4週間で学んで帰ってくる」という目標は単純なようで思いのほか重くのしかかるものでした。限られた時間の中で先生方と関係を作り、慣れない環境に慣れ、慣れた頃には終わるのだらうと焦り。充実した生活を送るには事前の入念な準備が必要であり、始まってからは積極的な行動が必要なのだと思ひに沁みて感じました。

とはいえこれは海外実習だから特別に必要なことではなく、これからもずっと必要なことであり、さらに言えば今までの人生でも必要としてきたことだろうと改めて気付かされます。ドイツで新しいことも数多く

学びましたが、こんな些細な物事を改めて考え直すことも多く、古臭いような新鮮なような不思議な4週間でした。

帰国してからも日本の景色を見たり食事をしたり医療を見たりと、色々なことから改めて気付かされる事が多く、貴重な経験はこれからも生き続けるのだらうと感じます。

後輩に言いたいこと

この文章を読まれているということは、海外実習に興味がおありでしょうか。絶対行きたい！と強い決意のある方も、あるいは行きたい一方で不安や迷いを抱える方もいらっしゃると思います。私はその両方（どちらかと言えば後者寄りでしょうか）でした。

この実習で得たものは数多く、これまで学んできた日本の医療と比較し感じた共通点や相違点、あるいは医療以外に関しても、異なる環境に身を置いて初めて見えてくるものが数え切れないほどありました。

もちろん国内での臨床実習で学ぶことも多いでしょう。日本語で学ぶことができるのは大きな利点ですし、国内での実習も海外臨床実習に負けず劣らず魅力的な選択肢のはずです。

しかし興味や目的、そして機会があれば、思い切って飛び出すことを後輩に勧めても良いのではないかと今回の経験から感じました。出発前には不安や迷いもありましたが、それらにひとつひとつ対策し乗り越えるという経験に変えることもできました。移動や宿泊の手配や、盗難などトラブル時の連絡先リスト作成など、慣れないながらも準備を重ねることは心の支えとなりました。不安に思わないことは難しいですが、目的を持って、そして十分な対策と共にそれを乗り越えることにより、きっと多くの貴重な経験が得られるものと信じています。

漠然とした話になってしまったので、最後にドイツに行かれる方に大事なことをひとつお伝えします。それは「1から100までドイツ語で言える・わかる」ようにすること。お金を払うための必須スキルです。「小銭を持っているなら出してね！」とお店ではかなりの頻度で言われます。またカンファレンスなどで数字が飛び交う際にはわかった気になれて嬉しいです。

その他にもお伝えしたいことはいくつもありますが、キリがないのでこの辺りで。私も出発前には留学経験のある先生や先輩に非常にお世話になりましたので、ぜひお話を伺うと良いと思います。私の方へもご連絡頂ければ喜んでご相談に乗ります。

おわりに

「これは自分ひとりの力では決して達成できなかっただろうな…」と幾度も感じた4週間でした。私ひとりの希望のために多くの方々のご支援を頂いたことを改めて感じて畏れ多く、また強く感動する日々でした。

富山大学第一外科の芳村教授、深原先生にはご多忙のなか実習に関して多大なご支援を頂き、心より感謝しております。そして成人心臓チームの先生方には心臓手術についてご指導頂き、また出国前に温かいお言葉を頂いたのを忘れません。またドイツ語や生活についてはドイツ語の名執教授に多くの助言を頂きました。

HDZ NRWではGummert教授を始めとしたスタッフの皆様など、渡航先で出会った方々に温かく迎え入れて頂いたことに感謝しております。

また今回の実習に関しては日本学生支援機構にご支援頂きました。その手続きを始めとして富山大学の医薬系学務課の方々にお世話になりました。

先年度以前に海外臨床実習をされた先輩方、そして私より1ヶ月先にHDZ NRWでの実習を終えた鈴木くんなど、多くの方々の貴重な助言に感謝する日々でした。

皆様の温かいご支援のもとで充実した実習を終えることができ、心より感謝しております。今後も海外臨床実習を志す方々が実りある経験をされるよう願っています。

2017年海外選択制臨床実習報告書

Department of Neurosurgery Charite Universitätsmedizin Berlin

畠野真帆

はじめに

私は2017年2月18日から3月20日までの1ヶ月間、ドイツ・ベルリンにあるCharite脳神経外科で実習させていただきました。

この報告書では、実習で得られたものについて述べるとともに、これから海外実習を行う方々に向けて少しでも参考にしていただき、よりよい実習ができることを願い、内容をまとめました。

今回の実習のためにご尽力くださった富山大学脳神経外科黒田敏教授、実習を受け入れてくださったCharite脳神経外科Vajkoczy教授、助言・相談に乗ってくださった先生方、海外実習を通して関わってくださったすべての方に、この場を借りてお礼申し上げます。

目的

- (1) 国外の医療に触れること、そこで働く先生方に会うことによって視野を広げること
- (2) 英語能力の向上に努めること
- (3) 海外留学に必要な能力について考えること

準備

渡航前に必要な準備について、以下におおまかにまとめました。他の実習先との違いとしては、Chariteに提出しなければいけない書類がいくつかあること、住居は自分で決定することが挙げられます。提出書類には学部長の判子が必要なものや、健康診断の結果など病院にかかる必要があるものなどが含まれますので、余裕を持った準備が必要です。

(1) 書類の提出

- ・履歴書
- ・在学証明書、成績証明書
- ・契約書
- ・健康証明書（ワクチン接種等含む）

(2) 渡航準備

- ・航空券、住居の手配
- ・パスポート、クレジットカード、保険加入、Wi-Fi契約
- ・必要な荷物の準備
- ・緊急連絡先等の確認

(3) 英語、診療科の勉強

海外実習を通して、英語を少しでも話せるようになるのが目的の1つでありました。英語には全く自信がなかったため、インターネット英会話やIELTSの勉強をしました。また富山大学の留学生である友人に英会話の練習に付き合ってもらったり、文章の添削をしていただいたりと、お世話になりました。脳外科領域の英語は、論文や教科書で予習しました。すべてを理解するのは日本語でも難しいですが、先生方に質問するときや教えていただくときに、役立ちました。

実習内容

実習には義務や決まりごとはありません。私は手術を見ることを今回の実習の目的としていましたので、毎日手術を見学させていただきました。その他、1日の流れは表に示した通りです。

Chariteは学生、医師問わず留学生の大変多い病院で、私が伺った時期はドイツ人学生の他に、日本からいらしている賀来先生、長田先生、フランスからの留学生であるLucas先生がいらっしゃいました。

表. 1日の予定

	手術見学	病棟実習
7:00		病棟回診 カンファレンス ICU回診
8:00		
9:00		
10:00	手術見学	病棟業務 採血 処置
11:00		ミニレクチャー
12:00	昼食	
13:00		
14:00	手術見学	病棟業務
15:00		チームカンファ
16:00		



休憩室にて



Faust K先生と手術室にて

(1) 手術見学

脳神経外科の手術は毎日4部屋を使って10件前後行われています。多くの手術が行われている中で、特にVajkoczy教授のバイパス手術は素人目に見てもお手本のように美しく、早いオペでした。初めのうちは緊張して、静かに見学させていただいたので精一杯でしたが、拙い英語で話しかけると先生方はさまざまなことを教えてください、術野に入れていただくこともできました。間近で手術を見ることができたのは、大変貴重な体験となりました。

(2) 病棟見学

Chariteにはドイツ国内からも多くの学生がインターンに来ており、主にレジデントの先生とともに病棟実習を行います。基本業務は日本と同様ですが、役割分担がはっきりとしている点、採血や簡単な創処置は学生が行うという点が異なっていました。

(3) 市民講演

滞在中、脳神経外科のVajkoczy教授による市民講演が開催され、参加しました。講演内容は脳外科手術の概要についてでした。講堂は満員で、講演後の質問の時間には、時間が足りなくなるほどの質問が出ており、活気ある講演会でした。

現地での生活

(1) 居住環境

Charite campus mitteはドイツの首都ベルリンにあります。病院はベルリン中央駅から近く、加えて市内は地下鉄やバス、路面電車などの交通網が発達しているため、大変生活しやすい環境でした。私はcampus mitteからすぐのアパートメントホテルで生活していました。洗濯機、キッチン、冷蔵庫等のある部屋でしたので、不安なく過ごすことができました。

(2) その他

日本からの留学生である賀来先生、長田先生には病院外でも大変お世話になりました。ホームパーティーを開いていただいたり、フィルハーモニーを聴きに行ったりと、楽しい時間を共有していただきました。

また、ドイツ・ベルリンは言わずと知れた歴史の街、文化の街であります。同時に学生に優しい街でもあり、多くの場所で学生割引があるため、十分に歴史的建築物や美術館、舞台に触れることができました。医学的な学習は勿論ですが、歴史や芸術にこんなにも沢山触れることができたことは、大変貴重で、充実した時間でありました。



部屋の様子



ホームパーティーの様子



病院近くのカフェで長田先生と

まとめ

- (1) Chariteではたくさんの素晴らしい手術を見ることができ、貴重な体験をすることができました。
- (2) 国外の医師の働き方を見ることができ、刺激を受けることができました。
- (3) 今回の実習をきっかけに英語を勉強することができました。しかしながら、もっとできるようにならなければいけないとも痛感した1ヶ月でした。

おわりに

海外選択制度臨床実習は、1年生のときからの希望でありました。このような貴重な体験をさせていただいた黒田敏先生をはじめとする先生方には、大変感謝しております。今回の経験を、いつか何らかの形で恩返しができるよう、これからの日々を過ごしていきたいと思います。

2017年海外選択制臨床実習報告書 Charité Universitätsmedizin Berlin

松井 望



実習期間：2017年2月20日～2017年3月17日

実習病院：Charité Universitätsmedizin Berlin, 脳神経外科

「Charitéでの実習に至る経緯」

10月初旬、クラスメイトの畠野さんから海外実習に誘われました。彼女は脳神経外科の黒田教授に実習先の紹介をお願いし、安全と節約のため友人を誘うことを勧められたのでした。海外旅行の経験もないのに外国で臨床実習ができるのか。自分が同行しても安全面は改善されないのでは。と考えが渦巻く中、かなり前向きな気持ちもありました。母に説明すると「行かせてもらえるならそうすれば」とあっさりした返事もらい、意を決して畠野さんと共に先生の部屋を訪ねました。特別枠入学で脳神経外科志望でもない者に実習の資格があるのか心配でしたが、私の不安は黒田先生によって、気にすることはない、じゃあ臨床実習では特別枠指定外の科を回っちゃいけないの、と一蹴されました。将来富山県で働く決めてるからこそ、視野を拡げることが大切なのだと考えられるようになりました。

「準備」

各手続に必要なものとしてパスポートを取りに行きました。黒田先生がCharitéのVajkoczy先生にメールしてくださり、その後は秘書さんと書類（履歴書、在学証明書、健康診断証明書、HBV、HCV、ALT、GGTの値、予防接種記録、実習許可証等）のやり取りを行いました。航空券は早めに予約できましたが住居の確保に苦勞し、当初は安全と節約を考え2人共用のアpartメントを探しましたが、畠野さんとは別の滞在先に決まりました。

英語力皆無の私は、親戚に英語で毎日電話をかけてもらう、脳神経外科に関する言葉を予習する、TOEFLを受験するなど思いついたことをとりあえず実行しました。現地の情報は、以前Charitéで実習をした先生方にお話を聞いた他、インターネットや本から得られました。カード類でおすすめしたいのは、外貨への両替が簡単で、日本/ドイツでの支払い・現金引出など全てに利用できるデビットカードです。また大学生協で国際学生証を作成し、現地で学割を利用しました。

「初日の失敗」

Charitéの4つの拠点のうち、脳外科はVirchow Klinikumにあるはずでした。しかし初日7:00になっても人の気配がありません。誰にきいても分からないと言われるばかりで途方に暮れそうなところ、奇跡的に脳外科関係者の人が現れました。わたしたち日本からきました。Vajkoczy教授に会いたいです。「2週間

ほど前に脳外科は移動したよ。新しい方はミッテだよ。」私たちは本当の場所を知ることができましたが、新しく大きなMitteの病院に到着してもやはり上手くいきませんでした。病棟の医師は業務に忙しく、私たちは採血準備の後、ドレーン抜去やICなどに立ち会った他は初日の大半を看護師さんの邪魔になって過ごしました。翌日の朝カンファで日本人の先生にお会いできていなければ、その後も失敗だらけであつたらうと予想できます。

「実習の流れ」

- ◆7:00 病棟回診
- ◆7:30 カンファレンス
- ◆8:00 ICU回診
- ◆8:30 手術見学
- ◆12:00 昼食
- ◆13:00 手術見学
- ◆15:00~18:00 終了

金曜日は8:00頃から病理学棟に移動し腫瘍カンファを見学しました。通常のカンファでは手術症例について、若い医師も含め口々に意見交換していました。新しい病院は工事が続いており、カンファレンスルームも4週間のうちに新しくなりました。大きなモニターで遠隔の合同カンファが可能になり、病理や神経内科の医師も加わり熱心に症例検討が行われていました。脳外科の病棟は26ほどの部屋数で、大部屋は仕切りがなく患者の様子をすぐ見られる状態でした。PACU (post anesthetic care unit) やICUの規模が大きく、術直後や脳浮腫などのある患者さんは状態が改善してから病棟に戻るため、病棟は手術前、退院前の患者さんが大半を占めていました。脳外科医の役割も病棟と手術にはっきりと分担されていました。

「手術」

実習中最も印象深かったのはやはり、日本とドイツの手術における相違です。頭蓋内腫瘍(髄膜腫、下垂体腫瘍、転移性腫瘍、聴神経腫瘍、海綿状血管腫…), AVM, 硬膜動静脈瘻, 静脈瘤, Janetta手術(三叉神経痛), STA-MCA bypass (もやもや病,海面静脈洞瘻部動脈瘤), Clipping (MCA動脈瘤), V-P shunt, 椎間孔拡大術, 脊椎固定術, 脊髄腫瘍(神経鞘腫), 椎間板ヘルニア, 小開胸術(後縦靭帯骨化症)など、一般的なものから稀な症例まで多くの手術を見学できました。

Charitéでは3部屋同時に1-2人の医師が執刀し、脳腫瘍外科、脳血管外科、脊椎の手術が毎日10件程行われます。Vajkoczy教授は各部屋を順に回り、腫瘍の剥離や血管吻合などを素早く丁寧にこなしておられました。レーザー付きカメラで緑色に発色するナビゲーション技術や、術中アンギオ・MRIなどが積極的に用いられており、効率よく確実に安全に手術を行う姿勢、医療の先進性が存分に感じられました。富山大学でよく見学したSTA-MCA bypassを例に挙げると、額の中央まで皮膚切開したり、下書きせず躊躇なく開



頭したり、伏在静脈グラフトを用いて頭皮下を通したりなど、異なる技術や選択に一々反応していました。それらがCharitéの脳神経外科全体の方針に沿った方法であることがよく分かり、このように世界の技術を知ることが、将来自分が何かの専門を持ったときにはどれだけ貴重なことだろうと想像できました。

手術中はメモやスケッチで記録を残すことに努め、疑問が生まれた時は見学の研修医に質問したり、後から調べたりしました。とは言え要点を絞り、英文を思い浮かべてから思い切って質問するといった様子では、話を発展させるのは非常に困難でした。しかし、簡単な英語に言い換えて根気強く説明してくださる方もおられ、術後の移送を手伝ったり術中MRI講習会に誘ってもらったりした場面では、言葉に不自由しない日本では忘れがちな喜びを感じました。

「ベルリンの生活」

Charitéの所属するHumboldt大学のゲストハウスは、病院まで徒歩15分、バスでは5分ほどのFriedrichstr.駅圏内で、周りには博物館島や劇場が建つ便利な立地でした。2月は朝が薄暗く道も凍っていて転びそうになった上に、気温が低く簡単に風邪をひきました。ちなみに現地の人は手袋やマスクをほとんど身に着けません。平日夕方には美術館に行き、週末は特急電車でライプツィヒ、マイセン、ハンブルクに足を運びました。日曜はお店が閉まりますが蚤の市や芸術市が開かれており、小物や手作りのアート、路上のグラスハーフ演奏に心を刺激されました。

ゲストハウスはアパートメント方式で、鍵付き個室2つとリビング、バスルーム、キッチンがありました。はじめの1週間と後半2週間は女性のルームメイトが1部屋使用しており、時間を決めてバスやキッチンを使いました。ルームシェアは初めてでしたが個室のプライベートは十分に保たれており、食材を交換したのもいい思い出になりました。排水溝が壊れたときや洗濯機を借りるときは、管理人の皆さんによく助けてもらいました。主にかかった費用は以下の通りです。

- ◆航空券 約15万円
- ◆宿泊費 約7万円
- ◆旅行保険 約1万円
- ◆現地での交通費 約5万円
- ◆その他 約10万円

「おわりに、感謝の気持ち」

Charitéの医療スタッフから学んだことは数えきれません。かなり多国籍で、病院内は皆英語が堪能でした。脳外科は女性医師が多く、手術をする姿も頼もしく尊敬の念を抱きました。またスタッフ間に役職による垣根がなく、手術室では膨大な数の手術を全員で成功させようとする活気がありました。全て理解できる言葉で説明してもらえ、環境ではなくなると、自分の目で見学することについては普段より鋭敏になりました。日本で何気なく見過ごしていたことに、もっと興味を示していればよかったと、普段の積極性が不足していたことを自覚しました。同時に、日本に戻ったら自分にはできることが増えているだろう、将来自分も専門分野を持ったら海外にも学びの場があることを忘れずにいよう、という希望や向上心が生まれました。

今回、私たちが成長の機会を得たのは、黒田先生をはじめとして富山大学脳神経外科の先生方が現在までに築いたCharité脳神経外科とのつながりと、CharitéのVajkoczy先生をはじめとしたスタッフの方々の優しさのおかげです。留学に来られていた東海大学の長田先生、熊本大学の賀来先生とご家族には、実習中何から何まで助けていただきました。皆様の心を無駄にしないように、感謝の気持ちを医学の道を歩む力に変えて今後努力したいと思います。

2017年海外選択制臨床実習報告書

Berlin Charite Hospital

福澤匡純

1. はじめに

今回、海外臨床実習に行くにあたり、Charite大学病院をご紹介頂いた黒田先生、並びに現地の先生方に深く御礼申し上げます。

私は選択制臨床実習にて海外のCharite病院に派遣して頂きました。Charite病院は歴史的に見てかなり古くからある病院であり、VirchowやKochなど医学史に出てくる有名な人物の働いていた病院でもあります。

2. 目的

私は海外の、しかも欧州の医療制度について大変興味がありました。以前、短期間ですがUSMLEの勉強会に参加していましたが、その機会に海外の医療制度について調べる機会があり、その一環でドイツなど欧州の医療制度についても知ることとなりました。アメリカの医療制度について調べた結果、不自由な保険制度のために医師が患者に対して十分な診療が出来ないことを知り、アメリカでの臨床現場に挑戦するという意欲を無くし、USMLEを去りました。しかしながら、欧州の医療制度に関しては日本よりも優れているということで、欧州での臨床について知りたいと思いました。私は生理学の研究室に出入りしていたことから、外国人の友人との情報交換をする機会に恵まれ、幾度と海外の医療現場に関する話を聞いていたため、ある程度は考えることができました。例えば、イタリアやロシアでは公的病院と私的病院があり、公的病院では診療や手術などの医療福祉を安く受けられる代わりに、場合によっては数年ほど待たなければならないことに対し、私的病院では高い報酬を支払う代わりに早く医療を受けられる、など日本と異なった医療制度で病院が動いています。

今回、ドイツの医療現場に行くことになり、こういった医療機関のあり方だけでなく、現場ではどのように運営されているのか、手術は日本と比べてどうなっているのか、など多くのことを学ぶことを目的とし、ドイツへ旅立ちました。

3. 準備

ドイツのBerlinに行くためには多くの書類の準備が必要でした。必要になった書類は

- ・履歴書（英語）
- ・在学証明書（英語）
- ・医学部での成績書（英語）
- ・医師の診断書（英語）
- ・HBV/HCV, ALT, ASTのラボデータ（英語表記）
- ・予防接種歴証明書（英語）もし基準に達していなければ再接種が必要
- ・機密情報の秘匿契約書へのサイン（ドイツ語）
- ・ドイツでの実習登録書へのサイン（ドイツ語）
- ・パスポートのコピー

以上の書類を病院の秘書との連絡を通して用意する必要がありました。ラボデータに関しては最初に言われた検査項目とは違うものを検査しなおして送れ、などと言われたり、ドイツ語の文書へのサインに関しては、何度か書き直してメールで送付しなければいけませんでした。

また、書類だけでなく、ドイツへ行くための便や現地での宿も自分で準備する必要があったため、これらの手配をしました。宿に関しては色々な選択肢があります。ドイツでの宿は、WGというサービスを利用して誰かとシェアすることが現地の大学生の間では流行っているそうです。これを選んだ場合は滞在費が安く

なりますが、トラブルが発生することもあるそうです。ほかにはアパートを借りる、ホテル滞在などの選択肢もありますが、結構費用が掛かります。

私は民泊サイトのAirbnbを利用し、そこを通してアパートの契約をしました。ベルリンでアパートの契約する場合は最短で2か月契約する必要がありますが、このサイトを経由してオーナーと交渉した結果、1か月ほどの利用でも認めてもらえました。費用は大体月10~15万円くらいです。WGを利用すると半額くらいで済みますが、慣れない場所での共同生活は面倒だったのでやめました。

4. 実習内容

初日

Charite病院はベルリンにキャンパスが3つあり、どれが目的のキャンパスなのかを秘書に連絡しても帰ってきませんでした。そのため、初日は朝7時にVirchowキャンパスへ行き、目的の場所がどこにあるのかを神経系の診療科に行き、聞いてきました。そこで、目的のキャンパスが全く違う場所であることを知りました。とりあえず、シャトルバスに乗って移動できましたが、結局実習現場に着いたのは9時になってからでした。初日は秘書室に寄って名札を作ってもらい、病院をレジデントの先生に案内してもらい、オペ室に行き、手術見学をしました。その後、ドイツ人の学生に色々話を聞き、どのようなことができるのか、などについて相談しました。その人によると、ドイツ語ができるのならChariteの学生のように同じことをできるとのこと。しかし、私はドイツ語での会話ができるわけではなかったため、患者さんと関わることはあまりする機会がなく、手術見学をメインにすることになりました。

実習では、7時くらいから朝のカンファレンスに参加し、そのままICU回診、オペ見学の流れです。1日のほとんどはオペ見学です。脳外科の使うオペ室は3か所あり、それぞれで異なるオペを見学できます。教授が手術に参加するのは原則、月、水、金曜日であり、そのほかの曜日は別のキャンパスで仕事があるようでした。

手術は母校で見てきた手術とは基本的に似ていましたが、手術時間自体はすごく短く、日本の半分くらいの時間で終わっていました。そのため、1日に3部屋で10件ありましたが、基本1日3件みることができました。また、終わる時間も3時過ぎと早く、3時から術後カンファレンスもありましたが、見たい手術の部屋で最後まで見ることが多かったです。

毎週木曜日は深部脳刺激療法 (DBS) の手術をしており、脳外科の先生が電極を刺し、神経内科の先生が電極の位置を、患者さんの症状を見ながら微調整します。その手術は基本8時間かかるため、最後まで見学すると、控室のカギを閉められてしまい、翌日まで荷物を取ることができなくなるため、途中で帰らなければなりません。控室は留学生たちが使っている部屋で、私も留学中の脳外科の先生の紹介で使わせてもらっていましたが、たまに朝も入れない場合がありました。また、夕方5時に施錠されてしまい、長い手術に入っていた時は、帰りは寒い中コート無しで帰る羽目になりました。

カンファ

朝のカンファレンスはビデオカンファレンスで、いくつかのキャンパスや画像診断医などが合同で行います。そのため、毎日1時間ほどかかってカンファレンスを行います。また、報告はレジデントの先生が行い、その報告に対して上級医が質問したり、議論したりしていました。カンファレンス自体はドイツ語で行われているので、ほとんど理解できませんでしたが、一緒にカンファレンスに参加していた日本からの先生が画像診断について教えてくださったため、勉強になりました。

ICU回診

朝カンファが終わると、朝早い手術の担当医以外は学生も含めてICU回診に参加します。そこで、ICUの医師や看護師の報告を聞き、今後の方針について話し合っていました。ただ、ICU自体は50床ほどあり、病棟と言えほど大きな場所でした。富山ではこの規模のICUを見たことがなかったので、正直驚きました。

手術の運営について

Charite病院での見学で、よかったことが、手術の流れでした。日本での手術は基本的に医師が患者さん

に付き添って入っていき、麻酔中もずっと一緒にいることが普通でしたが、Chariteの手術では、患者さんは手術室の手前にある広場という場所で、麻酔や点滴をし、それが終わったらベッドのまま目的の手術室に運ばれていきます。そのあとは看護師や麻酔科医が手術に向けて準備をし、準備が整った後に脳外科の先生が来て、消毒などをして手術に入ります。終われば、脳外科の先生は先に出ていき、残ったメンバーで患者さんの移送を行います。脳外科の先生はすぐに別の部屋に行き、別の手術を担当します。このようなフローのため、1日に1部屋で3~4件の手術が可能になるみたいです。また、長時間にわたる手術の場合は、複数日に分けて行われます。そのため、患者さんの麻酔時間も短くなり、また、医師の手術時間も短くなるため、医師の生活のバランスにも良い影響だと思いました。

長時間の手術が当たり前だと思っていただけに、このような手法はとても新鮮で、手術件数も増えていいと思いました。

病院での医師の感じ

病院での医師の仕事は、上級医はほとんど手術をメインに行っているようでした。脳外科は医師になった後5年間のレジデント期間を経験し、専門医を取るそうです。日本の初期研修医という期間はヨーロッパには無いみたいで、他の科を経験することは無いみたいですが、早く専門医になることができるので、良い制度だと思います。また、EU内の海外からもレジデントを受け入れており、病院のレジデントも海外出身の先生が多数みられました。レジデントの仕事は病棟の管理がメインで、たまにオペ室で手術に参加されます。カンファレンスでも発表はレジデントの先生が行います。この辺は日本と同じでしたが、日本ではもっとレジデントの先生が手術に参加させてもらっていたので、その辺は日本の方がよさそうに思えます。

オペ室で

オペ室は12部屋あり、全部の部屋で毎日3件ほどの手術がありました。また、オペ室内にCTがあったり、隣にMRIがあり、術中にも検査ができるようになっています。ある日脳腫瘍の手術中に検査があり、その結果脳梗塞を発症したことも検査によってわかりました。また、DBSの術前にMRIとCTとを撮り、その画像を合成して電極の埋め込み位置を計算する、ということもしています。

手術室のシステムも素晴らしく、壁の埋め込み型のディスプレイはタッチパネルになっており、3D画像やCT、MRIのイメージを自由に動かせていました。また、術中の顕微鏡の映像も投影し、録画もできるようになっていました。富山大学でも似たようなことはできますが、もっと手の込んだ使い方が必要で、Chariteのような統合されたシステムは素晴らしいと思いました。ただ、術野カメラが無かったのが唯一の残念な点です。(覚醒下脳腫瘍摘出術の手術では、カメラを持ち込んで、繋げて録画していたので、使えないこともなさそうでした。)

オペ室の看護師や医師は半分ほど刺青をしており、手術中にガムを噛んでいる人が多かったです。また、それぞれの仕事はしっかりこなしているものの、皆リラックスして手術に臨んでいる様子が印象的でした。もちろん、日本の病院でもリラックスしながら行われている手術もありますが、ここまでの自由度は初めて見たので、文化の違いなのかと驚きました。手術中にインターネットで買い物している人もいました。皆さん、英語で話しかけても英語で返してくれて、手術の見学がしやすい環境でした。また、脳外科の先生だけでなく、麻酔科の先生や看護師も英語で質問しても返してくれました。

ドイツの学生

ドイツの学生は、日本の学生と違って病院でできることが多く、採血から縫合、抜糸などすべてドクターの同伴無しで行うことができるようで、実際に目の当たりにして自分らとの違いに驚きました。ある程度の医療行為をできるようになってから卒業するため、初期研修期間が必要無いことがわかりました。このような部分は日本の医療教育でも取り入れてほしいと思いました。(個人的には、初期臨床研修をしたい人と、自分の行きたい科が決まっている人とを差別化して欲しいと思います。)

また、彼らも英語のできる人が多く、時間のあるときに色々話をしました。5年生は1週間の実習で、多くは脳外科に興味が無いのか、カンファ中や手術中にスマホを触っていました。また、午後には手術室からもいなくなったので、見たいところだけ見て帰るのが普通みたいでした。ただ、6年生は国家試験の1か月前まで病棟で医療行為をしたり、プレゼンをしたりなど、病院での生活にかなりの部分を割っていました。

5. 現地の生活

海外実習でベルリンを選んだ学生は、現地での宿泊先も自分で探し、契約する必要があります。しかし、ベルリンはアパートなどは基本2か月からの契約であるため、4週間の滞在ではアパート契約は難しいです。そこで、Airbnbにて宿泊先を決めました。交渉次第で1か月からの契約をしてくれるところは見つかります。ほかのサイトでも1か月の契約をしてくれるところは見つかりましたが、Airbnbの方が細かく日程を決められるため、こっちの方がオススメです。病院のキャンパスが3つあると知らず、病院に近いところを選びましたが、そこは私の通うキャンパスではなかったため、ちょっと遠い通院を余儀なくされました。場所はMuller Strasse駅のそばのトルコ人街であり、通りからそこそこ離れていて静かではありましたが、スーパーが近くにあり、かなり住みやすい場所でした。病院から距離があるため、毎朝の移動を考えて自転車を購入し、それで通院しました。ベルリンは自転車のための道路や信号まであり、自転車での通院はかなり便利でした。しかし、4月から5月初旬にかけてはまだ寒く、コートを着ないと寒かったです。

現地に持って行った服は、着ていったスーツと普段着3日分、コートだけだったので、4月を乗り切るには少し寒いくらいでした。しかし、5月中盤を超えると結構暖かくなってくるので、コートなどは不要になります。ただ、暖かい季節になってもオベ室は寒く、オベ着の下に長袖のシャツなどを着てやっと見学できるレベルでした。

ベルリンは5月に入ると9時半まで日光が出ていて明るいので、生活時間が日本に比べると5時間くらい長く感じます。また、朝も4時前から明るいので、早起きして走ったりしていました。

6. 感想

ドイツの医療現場は実際に行ってみると日本で感じていたものとは異なった医療現場の空気を感じることができて、大変有意義でした。もちろん、今回行ってきた病院は日本の基準で考えると普通ではないような病院だったので、異なっていて当たり前のように感じますが、手術専用の病院の運営について学べたのは大きいと思います。これを経験していることで、将来に役に立つと思いました。

ドイツの医療では、内科と外科の住み分けがはっきりしており、診断や治療は内科、手術や術後管理は外科が行うもの、との認識を持ちました。住み分けがしっかりしていることは、医療費削減の点で効率的だと思いました。歴史的にも西洋の神経医療は、神経内科や精神科から始まり、外科は近年発展してきたということから日本とは逆の経緯であり、神経内科が神経医療のほとんどを担っていることには納得できます。しかし、私は将来は神経医療に携わりたいと思っているので、診断から治療まですべてに関われる、日本の脳外科のスタイルの方がやりがいがあると思いました。

病院の医師のライフスタイルも、オンオフがはっきりしており、間違っても休日（5/1はドイツは休日です。）に病院に行ったときは誰一人病院にはいなかったもので、休日出勤がないことにも驚きました。

私は今回、ドイツの医療現場を経験できてよかったと思います。海外の医療は一樣ではなく、国ごとに違っており、当然いい面も悪い面もあり、歴史的に見ても日本とは異なっています。日本には日本のいい部分があり、それが良く機能している部分と悪くなっている部分を見分けるためにも今回の実習は参考になりました。単純に比較するのではなく、歴史的だったり人種などの社会的背景を考慮して評価しなければならぬことがわかりました。

7. 後輩に言いたいこと

ベルリンは観光名所：ベルリンは観光場所が多く、それを見て回るだけでも様々な発見があると思います。私は行く前はあまり興味がなかったのですが、実際にいくつか回ってみると歴史的な事柄について詳しく知ることにつながり、興味深く感じました。また、大学生協で作れる国際学生証を持っていくと、観光料金が割引になったり、音声ガイドが借りられたりと、お得に観光できます。

現地での生活：町中は落書きが多いけど、普通なので安心して生活してください。電車の定期券が1か月82ユーロで購入できますが、路線図が複雑で面倒なので、自転車がオススメです。4月5月は大体晴れてるので、中古の自転車を購入しておけば、自由度が広がります。街中のどこにでも駐輪所があり、トラムや電車も自転車の持ち込みができ、道路は自転車専用のレーンや信号があるので、ベルリンはかなり自転車に優遇された街でした。帰るときは、便によっては自転車の持ち込みができるものもあるので、気に入ったら持

ち帰ることもできます。(私は現地でお世話になった先生にあげました。) アジアスーパーとかあるので、日本食が欲しくなったら行ってみてください。かなり高いですが、味噌や納豆、醤油、米などが売ってます。

8. 終わりに

今回、素晴らしい経験ができました。黒田先生、ありがとうございます！



歴史あるベルリン・オリンピアシュタディオン。過去オリンピックやワールドカップが開かれた他、ナチスのアドルフ・ヒトラーの演説に使われた、良い意味でも悪い意味でも歴史的なスタジアム。今は週末にサッカーの試合やロックコンサートなどに使われている。見上げた時の空を切り取った風景はとても美しく、絶景でした。ベルリンの外れにあるので、ちょっと遠いですが是非行ってみてください。国際学生証があれば英語の音声ガイド端末が無料で借りられます。

2017年海外選択制臨床実習報告書

Montreal General Hospital

田邊慶太郎

2017年4月2日～4月25日までの4週間、アドバンス実習の海外プログラムとして第一外科の芳村教授、本間先生のご縁とご尽力のもと、カナダのケベック州モンリオールにある、Montreal General Hospital (MGH) にて胸部外科の見学、及び実習をさせていただきました。

留学のきっかけは、3年時に受けた京都大学呼吸器外科教室教授の伊達洋至先生の特別講義でした。伊達

先生は日本ではじめての肺移植を執刀されたときのこと、そして自らの留学経験を中心に講義されました。伊達先生は肺移植を学ぶためにアメリカに留学され、世界ではじめて肺移植を成功に導いたクーパー先生のもと修行されました。その経験を日本に持ち帰り、現在も肺移植の第一人者として活躍されています。伊達先生の90分の講義が人生を変えたと言っても過言ではなく、そのときから呼吸器外科、海外留学に興味を持ち、いろんな縁に恵まれ、今回の留学に至りました。

お世話になったMGHはMcGill大学の附属病院で、モンリオールのダウンタウンに立地する歴史の長い病院です。第一外科の本間先生が以前、3ヶ月間留学され、その縁があり今回、留学することができました。

MGHの胸部外科では呼吸器、及び上部消化器の手術が数多く行われており、今回の留学で40症例を経験することができました。胸部外科チームの朝は早く、6時30分から回診を行い、回診が終わり次第、朝食を摂りながらミーティングが行われていました。1日の手術数は胸部外科チームではおよそ10件で、先生方の配慮で術野に入り、手技教えていただけました。また毎週木曜日の朝には医学教育の父と称されるWilliam Osler博士の名を冠した講堂にて、勉強会が開かれていました。

今回経験した40症例の中でも肺癌が右冠動脈に浸潤した症例の手術では、心臓外科との合同の手術になり、人工心臓を使用し、冠動脈バイパス術と肺葉切除を行いました。このような拡大手術は経験がなかったのもとても印象深く残りました。この手術を執刀されたDr. Spicerは手技が上手で、知識にも富んでいるだけでなく、誰もが愛し、尊敬されるような人格者でした。いつもわかりやすい英語で症例の説明をしてくださったので、より理解が深まりました。胸部外科の教授であるDr. Ferrisは呼吸器領域、上部消化器領域の外科手術を行うだけでなく、上部消化器領域の早期がんに対する内視鏡的治療（EMR, ESD）も行い、教育、基礎医学研究にも熱心な外科医の理想像ともいえる先生でした。その明るいキャラクターで胸部外科チームを引っ張っていた姿が印象的でした。留学期間中、最後の症例となった肺アスペルギルス症の手術では、肺葉切除に加え、胸膜剥離術、肩甲下筋癒着術も合わせて行われていました。最後の症例を執刀されたDr. Sirois先生はウィットに富んでおり、医学だけではなく、車、音楽に関しても造詣が深く、異国の地で音楽談義ができたことは嬉しかったです。このように様々な先生のもとでバリエーションに富んだ症例を経験することができ、また実際に術野に入って見学や手技を行うことができたのもとても充実した4週間になりました。

病院では胸部外科チームの先生方にお世話になっただけでなく、ナースの方々、麻酔科医の先生方、McGill大学の学生、そして日本からMGHに留学されている日本人医師の先生方にもお世話になりました。また、MGHに留学されている先生方のご縁で、現地で活躍される日本人の医師の方々と交流する機会もあり、今後の医師としてのキャリア、目標など様々な面で勉強になりました。

病院だけではなく、モンリオールは街、そして陽気で親しみやすい人々が魅力的な街でした。下宿先のオーナーのMrs. Mireyaはいつも親切にしてもらい、洗濯物や生活必需品の心配なく充実した日々を過ごしました。モンリオールは古い町並みがとても綺麗で、治安もよく、平日も実習が終わり次第、街を探索しました。本間先生におすすめされたレストラン、日本でも有名なシルク・ド・ソレイユ、そしてカナダ人の魂ともいえるアイスホッケーの試合も観戦することができました。また世界遺産として名高いケベックシティも観光し、美しい街並みを楽しむことができました。病院だけでなく、現地の文化、食事、人々と接する機会があったことは幸運でした。

MGHへの富山大学からの学生の留学は今回がはじめてで、第一走者として4週間、自分なりに頑張ったつもりですが、至らないところも多々ありました。第一に英語力の無さを痛感させられました。自分の伝えたいことが伝えられないのはストレスでしたし、もちろん相手にもストレスを与えてしまったと思います。それにも関わらずお世話になった先生方は積極的にわかりやすい英語でコミュニケーションをとってくれました。そして医学的な知識、技術も足りていないと感じることが多かったです。加えて先生方の器の大きさ、医学に対する情熱、患者さんへの気配りなど学ぶことが多々ありました。

今回の留学で一番の収穫は4週間の中で出会った人々です。異国の地で4週間、生き延びることができたのも多くの人々の助けがあったからです。そして無事に4週間の実習を終えることができたのも胸部外科チームの先生方、そしてMcGill大学の学生のおかげです。充実した日々を過ごせたことに感謝しても感謝しきれないです。Paul McCartneyのEbony and Ivoryという曲の中の一節に“*We learn to live when we learn to give each other what we need to survive together alive*”とあります。真のコミュニケーションはlearnとgiveがあってこそ成り立つと思います。今回の留学では、自分は何かしらgiveできたか自信が無い

ですが、モンリオールの人々から多くのことをlearnできました。そして、もし次の機会があれば医師として、人として成長し、"learn and give"できたらいいと考えています。

このような素晴らしい機会は、芳村教授、本間先生、MGHのDr. Ferri, Dr. Spicer, Dr. Sirois, Dr. Molina, Dr. Madani, モンリオールの人々、そして今回の実習を応援してくれた両親のおかげで実現することができました。そして留学のきっかけ、医師としての夢を与えて下さった伊達先生にも感謝の気持ちでいっぱいです。今回の経験で少なからず自分なりの理想の医師像ができあがりました。この経験を今後の人生に活かし、医師として富山の人々、そしてお世話になった富山大学に恩返しをすることが私の使命と考えています。最後に実習に携わってくださったすべての方々への感謝を報告書の結文とさせていただきます。本当にありがとうございました。

2017年海外選択制臨床実習報告書 内蒙古医科大学附属病院

荒木幸紀

1. はじめに

中国のモンゴル自治区にあります内蒙古医科大学にて24日間（2月3日から27日まで）研修し、たくさんのことを学ばせていただきましたので、ほんの一部ではありますがご報告させていただきたいと思います。

2. 目的

- ・日本（富山大学）と内モンゴルにおいて提供されている医療の水準に差はあるのか、患者層や疾患に違いはあるのか、診察などのシステムはどう違うのかといった相違点に注目する。
- ・中国やモンゴルの伝統医学を実際に体験しながら学ぶ。

3. 準備

- ・事前にネットを利用して、見学したい診療科を調べておき、リストアップして先生に提出しました。
- ・私たちが内モンゴルへ行く数週間前に、内蒙古医科大学の先生方が日本に来られていたので、一緒に食事をさせていただきました。
- ・持ち物は衣服が主で、夜は気温が-20度と聞いていたものですから、スキーウェアやダウンジャケットなどをスーツケースに詰め込みました（スキーウェアは必要ありませんでした）。容量の関係でスーツは持って行かなかったのですが、むこうでは院長、副院長先生がたと食事させていただく機会が多く、フォーマルな格好を持っていけばよかったと反省しました。
- ・2週間以上の滞在になるので、VISAを取得しておく必要がありました。
- ・簡単な自己紹介を、中国語で考えました

4. 実習内容

フフホト市にある内蒙古医科大学附属第一病院、パオトウ市にある内蒙古医科大学附属第三病院包鋼病院、この二つの病医院にて各10日ずつ実習させていただきました。どちらも病床数は約3000床とかなり大きな病院でした。各病院で色々な診療科を見学させていただいたので、各科ごとに学んだ内容を簡単にまとめていきたいと思います。

5. 内蒙古医科大学附属第一病院

・整形外科

主に病棟の案内をしていただき、こういった疾患の患者さんが入院されているのか、またどのような治療

がなされたかなど説明を受けました。日本のように横断歩道や信号などの交通整備がされていないことがやはり関係しているのか、交通外傷がかなり多い印象でした。また、特に印象的だったのは、レントゲン画像は日本のように電子カルテで見るとはならず、フィルムであり、さらにそのフィルムは患者自身で保管されているということでした。

・消化器外科

主に手術見学をさせていただきました。手術内容としては、高齢女性のイレウスに対する腸管切除術、腹腔鏡下胆嚢摘出術でした。手術の術式や用いられる器具は、富山大学で使われているものとほぼ同じであり、日本との医療水準の差はあまり感じませんでした。

・生殖医療

2015年に“一人っ子政策”が緩和され、挙児希望のある女性が増えたことを背景に、中国においては生殖医学が発展してきているということでした。施設内には高度な医療機器がたくさんあり、設備は十分に整っているという印象でした。

・蒙古医学

患者さんは基本的にモンゴル人の方で、モンゴルから遥々来られているようでした。モンゴルに大きな病院がないことが背景にあるようです。実習の内容としては診察（伝統的な脈診など）、漢方の処方を見学し、また実際に体験させていただきました。

・中国医学

伝統的な鍼灸治療、按摩治療、漢方治療を見学しました。来られていた患者さんは、脳梗塞後の片麻痺であったり、顔面神経麻痺、外傷後の知覚鈍麻、筋肉痛、関節痛、いわゆるニキビまで様々でした。中には数ヶ月単位で治療されている方もおり、麻痺の症状はかなり改善しているとのことでした。

6. 内蒙古医科大学附属第三病院包鋼病院

・救急科

時期が旧正月ということもあり、急性アルコール中毒が多い印象でした。

簡単な身体診察や心電図などの検査結果の読み取り方などのレクチャーをしていただきました。

・内科系（循環器内科、消化器内科）

まず、病棟の案内と患者説明を受けました。その後、消化器内科では内視鏡検査や治療、循環器内科ではカテーテル治療を見学しました。

消化器の分野で印象に残ったのは、日本ではC型肝炎からの肝不全が多いのに対し、内モンゴルではB型肝炎が原因のものが多いことです。背景にB型肝炎ワクチンの整備がきちんとされていないことがあるようでした。

循環器の分野では、日本に比べ比較的若い年齢から心筋梗塞など虚血性心疾患が多いということが印象的でした。羊肉などの肉中心の食生活が関係しているのではないかとということでした。

・消化器外科

フフホトでの見学内容と重複するので割愛させていただきます。s状結腸癌に対する開腹での結腸切除術を見学しました。

・生殖医学、中国医学

フフホトでの見学内容と重複するので割愛させていただきます。

「全体を通して私が見た違い」

・X線やCTなどの検査室へは看護師が連れて行くのではなく、患者あるいはその家族が直接連れて行きます（独歩、あるいはストレッチャーに乗せて）。

・受付から受診までのシステムが日本のように整備されていません。受診番号といった制度はなく、評判をもとに、自分が見てもらいたいと思う医師の診察室前に行き、行列をつくるという感じでした。

・手軽に医師に診察してもらえるアプリあるいはサイトが中国にはあるとのことでした。それぞれの医師に専用のページがあり、患者はそこに自覚症状あるいは皮膚症状などの写真を送り、医師からの返事を待つというシステムです。

・治療は先にお金を支払ってからのようでした。

7. 現地の生活について

・第一のフフホトの病院見学では、病院の目の前のホテルに宿泊させていただきました。食事に関しては、朝はホテルのバイキング、昼夜は病院の食堂でいただきました。実習が終わると、有志の学生さんが観光や食事に連れて行ってくれました。

・第二に見学したバオゴウ病院では、病院の敷地内にある、国の高官などVIP専用のかかなり広い病室を一人に1部屋ずつ用意してくださいました。食事は、朝昼夜とフフホトとは別の学生さんたちがテイクアウトの食事を買ってきてくれ、一緒に食べて交流を深めるという形でした。

・また、夜は各病院の院長を含むたくさんの先生方と食事をご一緒させていただき、美味しい食事やお酒をご馳走になりました。手厚い歓迎をしていただき、それに対するこちらからのお礼の気持ちとして歌を披露し、最後には全員で合唱したりしました。

8. 感想

非常に充実した1ヶ月でした。私たちが初めての海外留学生ということもあり、どの診療科に行っても手厚くもてなしていただき、親切に指導してくださいました。ただ見学するだけでなく、実際の患者様を通して中国医学特有の脈診など多くのことを体験させていただき、素晴らしい実習でした。

実習内容でも述べましたが、一つの診療科をじっくりまわるのではなく、できるだけ多くの診療科を見学して回るという形だったので、経験としては広く浅くであったとは思いますが、しかしながら、その分日本と中国の医療の違い、システムの違いなど様々な診療科を通して実感することができたと思います。

9. 後輩に言いたいこと

ある程度中国語を勉強していくと良いと思います。同世代の学生の方は私たち日本の学生よりも英語を積極的に勉強されている印象で、問題なく英語でコミュニケーションをとることができました。しかしながら、上級医の先生や看護師の方々は英語はあまり話せないという方が多く、中国語は話せないのかと聞かれるシーンが多々ありました。自己紹介含め簡単な中国語を勉強しておく、よりスムーズにコミュニケーションが図れるのではないかと感じました。

また、私たちが第1期生ということもあり、私たちの意見や要望にはかなり柔軟に対応していただいた印象です。内蒙古医科大学での実習を積極的に考えている方で、実習内容などに何か意見があれば、ためらわずに言ってみた方が良いと思います。必ず対応していただき、より充実した実習になることは間違いありません。

10. 終わりに

富山大学第二外科から内蒙古医科大学附属病院への海外研修は今年が記念すべき第一回目ということもあり、他の国への海外研修を選んでいたら経験できないような不測の事態や出来事が多々あり、それを含めても非常に貴重で有意義な、そしてあまりにも短く感じる1ヶ月でした。今回の海外研修にあたり尽力してくださいました第二外科長田先生、高野さん、内蒙古医科大学附属病院の先生や事務の方含め関係者の皆様、日常生活のサポートをしてくれた学生の皆様、本当にありがとうございました。内蒙古医科大学を選択して本当に良かったと心から思います。また、私自身立派な医師に成長し、もう一度内モンゴルの地を踏めたらと思います。ありがとうございました。

※費用：飛行機代 ¥124,600

お土産代などの雑費 約¥30,000

食費 ¥0

計 ¥150,000~160,000



内蒙古医科大学附属第一病院（夜）



内蒙古医科大学附属第三病院包鋼病院



救急診療科にて



手術見学（消化器外科）



学生交流会（内蒙古医科大学4年生）



食事の一例

2017年海外選択制臨床実習報告書 内蒙古医科大学附属医院

伊藤富良野

1. 実習場所

内モンゴル自治区
内蒙古医科大附属医院
フフホト（第一病院 1807床）
包頭（第三病院 1500床）

2. 概要

- ・言語 中国語（英語話せる人は少ない）
- ・天候 気温は-20～-5℃。
雪は少なく、湿度も低い。
- ・時差 日本時間-1時間
- ・通貨 元
- ・物価 日本の7割程度。
- ・治安 良いが、盗難には注意が必要。



3. 日程 (2017/2/3—2/27)

- 2/3 富山→セントレア空港
- 2/4 セントレア空港→フフホト
- 2/6-14 第一病院にて実習
- 2/15 フフホト→パオトウへ車で移動
- 2/16-24 第三病院にて実習
- 2/25-27 パオトウ→北京→セントレア空港

4. 交通手段

- ・飛行機
 - [往路]
 - Korean air : セントレア→ソウル 2.5h
 - Air china : ソウル→北京 1h
 - 北京→フフホト 1.5h
 - [復路]
 - Air china : パオトウ→北京 1.5h
 - Etihad : 北京→セントレア 3h
- ・車
 - フフホト→パオトウ 3h

5. 実習内容

<第一病院>

中医科、モンゴル医科、整形外科、泌尿器科、消化器外科、生殖医療科を見学した。
一日のスケジュールは、午前中は外来見学。午後は病棟見学、外科では手術見学。

一日ごとに異なる科を見学させていただいた。
実習中は日本語を話せる通訳の方がいらっしゃる中国語がわからなくても大丈夫だった。

<第三病院>

救急科，中医科，消化器内科，胃腸外科，心胸内科，生殖医学，神経内科を見学した。
こちらでも一日のスケジュールは同様。救急では常にERにはりついていた。
現地の医学生との交流会も開いていただいた。
実習中の説明は，現地の学生が付いてくれ，英語でやり取りしていた。

6. 感想

医療の水準としては富山大学とそれほど違いがないくらいであった。
中医学とモンゴル医学か日本の漢方医学とは異なった点が多くあり，ここでしか学べない経験だった。
目を引くような，珍しい治療やずば抜けて高度な医療を行っているわけではないが，患者さんとの接し方や診察方法，システムなど国や文化が違えばそれらも異なっており，それに触れてみることで，自分たちが日頃学んで当たり前のように目にしている日本の医療の，良い点や悪い点を認識することができた。
とても有意義で貴重な体験となった。

2017年海外選択制臨床実習報告書 内蒙古医科大学附属病院

定塚良甫

はじめに

私は低学年の時，6年生の実習で海外に行けるという情報を得てから，機会があるのなら海外で医療を学びたいと思っていました。その時はいい経験になればいいくらいに思っていました。いざ選択制臨床実習を選ぶとなったとき，費用を両親に出してもらうので具体的にどんな理由で行きたいかを真剣に考えてみました。そこでたどり着いた答えは「日本の医療の実態を理解するには他の国の医療を実際に体験しないとわからない」でした。行く国はいろいろな診療科を学べる韓国にしようとしていましたが，直前に内モンゴル自治区（中国）という聞きなれない地名が紹介されていて，自分で行くことが出来なさそうな内モンゴル自治区を選びました。



目的

上に記したように，自分の国の医療しか見ていないので他の国での医療は同じなのか違うのかを直接見る。また海外の異文化にも触れる。

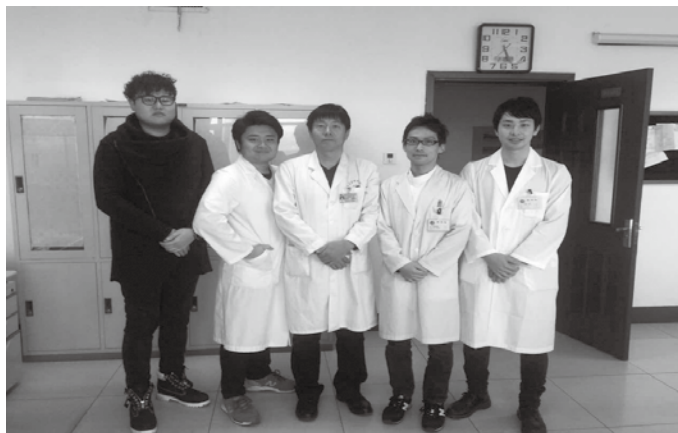
準備

目的地が決定し、現地の気温を調べてみたところ、摂氏-30度ほどと知り、急いで最適な服装について調べました。結局高性能のウィンドブレーカーとダウンジャケットを新しく買いました。言語については英語が話せれば大丈夫だと思っていましたが、医師でも英語が喋れない人のほうが多いことを知り、急いで中国語の教科書と携帯アプリを取りました。



実習内容

実習内容は午前中から昼まで実習し、昼休憩のあと夕方まで実習をしました。実習中は通訳の方がいらっしゃって、中国語がわからないときは日本語もしくは英語で聞くことが出来ました。ただすべて正確に訳してくれる訳ではないので、生の声を理解したいのであれば中国語をマスターした方が良いと思いました。実習内容は日本にいるときとほぼ同じでした。



現地の生活について

朝はとても寒く、風が強いときがあるので耳あてやネックウォーマーがあると便利でした。朝昼晩すべて食事を用意してくれるので食べ物には困りませんが、いつも食べる量の倍出てくるので、食べれない場合は減らしていただけます。また現地の学生が面倒を見てくれるので、週末に観光地などに行ける可能性があります。

感想

1か月という長い期間海外に滞在したことがなかったので、とても貴重な経験が出来ました。中国という地も初めてだったので、すべてが新鮮で異文化を経験するという点でもよかったです。実習では自分の大学では見れない中医学や蒙医学について長い日数学ぶことが出来ました。医療行為を見るだけでなく、実際にやってみたり、医療行為を受けてみたりしました。正直日本ではほとんど西洋医学しか学んでなかったので



中国医学はどれほどまで効果があるのか興味がありました。実際に見た患者の例をあげると、50歳女性、交通事故で脳出血による左半身麻痺、治療方針は針治療で治療開始から一か月半で徐々に回復したとのことでした。80歳女性、脳梗塞による半身麻痺、治療は針で手の方は回復した。脚はまだとのことでした。治療の効果を実感するとともに中国伝統医学の力を肌で感じることができました。

他にも消化器外科、整形外科、泌尿器、生殖医療や内科など様々な診療科で実習させていただきました。回診、入院患者の説明、手術見学、手術ビデオを見せて頂きました。治療内容を日本と比べてみましたが、学生の自分が感じた印象は治療方針自体は日本の医療のアプローチと変わらない印象を受けました。手術の指導なども北京大学から定期的に来ているとのことでした。特徴的だったのは整形外科で、中国は日本と違い車優先で、交通事故が多いので、整形外科病棟では交通外傷の方がたくさんいました。



後輩に言いたいこと

- ・費用の面は、現地では食事と宿泊費が必要ないので航空券代とお土産代のみが必要です。
- ・現地の人に本当によくしてもらえるので、日本からのお土産を持参の方がいいです。
- ・現地の病院で英語を使える人は、学生の方が英語を使える人が多く、医師はほとんど使わないので直接質問したい場合は中国語を勉強の方がいいです。

終わりに

一言で表すなら「本当に行ってよかった」です。医療を学ぶだけでなく、異文化に触れ、異なった環境で育った人たちとコミュニケーションが取れ、全く知らない大勢の前で英語で話したり、自分の中で自信になりました。当初の目的であった自分の国の医療と他の国での医療の違いは正直専門を持たない学生のみでは正確に捉えられなかったと思います。しかし、教科書やネットで見るとは異なり、実際に現地の医療を見て、肌で感じる事が出来たのは今後世界に目を向けるために大きな自信になったと思いました。



2017年海外選択制臨床実習報告書 忠南大学

栗原 脩

はじめに

私は6年でのアドバンス実習の第一タームうち4週間（2017年2月18日から3月19日）を韓国の忠南大学付属病院で実習させていただきました。これは本学と忠南大学の交換プログラムの一環として行われたものであります。忠南大学付属病院での実習はフレキシブルであり、希望した診療科で実習させていただけると知ったのが決め手でした。私は整形外科と形成外科で二週間ずつ実習を行いました。

かねてから私は漠然と海外の医療を見たいという想いを持っていましたので、医師として留学を経験する前準備としても他国の医療に触れることができ大変良い経験でした。

目的

語学研修や海外旅行では触れることのできない他国の医療現場の空気を実際に肌で感じ、医学、語学の点で成長することを目的としました。

準備

まずは実習の日程の調整から始まりました。この点に関しては忠南大学の学期のスタート時期などの点からそれに従う形となりました。日程が決まってからは航空券、保険、韓国での移動手段、携帯電話のSIMカードなどを少しずつ調べながら手配していきました。また韓国へ行く前に、忠南大学から四名の学生が交換留学生として富山大学で二週間実習を行なっていましたので、彼らと実習以外の時間を過ごす事で様々な話をし、韓国での生活を想像でき、必要なもの、そうでないものが見えてきました。

実習内容

最初の二週間は整形外科での実習でした。整形外科の朝は早く、7時から医局でカンファレンスと学生向けのレクチャーがあります。その為5時半に起床し、シャワーを浴びて身仕度を済ませ、6時半に寮を出ます。そこから徒歩十分ほどの距離にある整形外科、リハビリテーション病棟まで行き、学生控え室で韓国の学生達と合流し、医局に向かいます。医局では朝食としてキンパというおにぎりが配られ、それを食べなが

らレクチャーを受けます。レクチャーの内容は韓国語と英語が入り混じり全てを理解するのは困難でした。そのあと病棟回診があり、そのままオペ室へ向かいます。忠南大学付属病院は富山大学付属病院とは異なり、診療科ごとに手術室がありました。午前中に2～4件の手術を見学し、オペ室内の食堂で昼食を取りすぐに手術見学に戻ります。午後は1～4件の手術を見学し大体5時から7時の間に実習は終了します。月曜から金曜日まで毎日手術があり、本当に沢山の症例を見る事ができました。上肢、下肢、脊椎、腫瘍チームがあり、それぞれのチームでカラーが異なり、術野で手術に参加させて頂ける場合もそうでない場合もありました。

後半の二週間は形成外科での実習でした。形成外科では外来見学、手術室見学、病棟見学をローテートしました。韓国では実習期間中に各科で小分けにしてOSCEが行われており、形成外科では縫合のOSCEを受け、韓国の学生と同様に評価して頂きました。また救急外来にも連れて行って頂き処置の補助をしたり、救急の現場の雰囲気も見せて頂きました。

現地の生活について

主に日本に来ていた四名の学生がとても手厚く生活の手助けをしてくれました。到着した日に駅まで来てくれて、スーパーや病院、寮、カフェなどを一通り案内してくれました。実習後の食事や、週末には色々な場所を案内してくれました。困った事があれば何でも解決してくれる心強い存在です。実習で一緒になった学生も同様で、実習後は夕食をご馳走になったり、班の飲み会に呼ばれたり、サッカー部の練習に混ぜてもらったりと、とにかく毎日充実した交流を持ってました。韓国では4年間の学部卒の後に医学部に入るシステムが取られており、アメリカの大学を卒業しとても流暢な英語を話す学生も多く、英語のトレーニングにもなりました。韓国へ行く直前に政治的に問題があり駐韓大使が帰国するなど不安要素もありましたが、韓国で反日を感じる場面はほとんどなく安心して一ヶ月を過ごす事が出来ました。

感想

治療や機材の面では日本と大きくは変わらないと感じましたが、システムなどは異なる部分もあると感じました。例えばオペの際に術野を作るのは術者ではなく若い医師で、あらかじめ清潔野を準備します。そこに術者がやって来て肝心の部分までの操作を行います。そこからはまた若い医師に任せ、術者は次の手術室へ行きます。それを繰り返すことにより、かなりの件数の手術を行っていました。また各手術室に専属の麻酔科医がいるわけではなく、一人の麻酔科医が同時に数件の麻酔を受け持っていました。私が富山大学付属病院の実習で経験した手術とは異なり驚きました。



整形外科、リハビリテーション病棟

韓国では医学用語を英語で学んでいました。様々な場面で自分の不勉強を痛感しました。それと同時にとても良い刺激を受ける事が出来ました。

終わりに

最後になりましたが、忠南大学での実習にあたり尽力して下さいました廣川先生をはじめとする富山大学の関係者の皆様、忠南大学の関係者の皆様、忠南大学医学科の3,4年生の学生には大変お世話になりました。深く感謝申し上げます。

2017年海外選択制臨床実習報告書

忠南大学

廣田知実

はじめに

富山大学の教育理念に掲げられている国際的人材の育成のため、本学では海外における実習制度が導入されている。国際的人材育成の一環でもある今回の選択制海外臨床実習では、大学院医学薬学研究部間で部局間学術交流協定・学生交換覚書が結ばれている韓国の忠南大学校医学大学にて研修を行わせていただいた。本臨床実習では、およそ1か月にわたり、忠南大学校にて自身が希望した医局にて実習を行う。また、医学の勉強だけでなく、国が異なる学生間での交流を盛んに行い、グローバルな視点や考えを身に着けることができるようになっていく。

参加の動機

日本以外での医療に興味を持ち、医療に対する幅広い視野を身に着けたいと思っていました。日本では当たり前に行われている医療は他の国ではどうなのか、日本でよく見られる疾患は他の国ではどうなのか、といったことを自分の目で見たいと思い、選択制海外臨床実習への参加を決意しました。

準備

事前に忠南大学の留学生担当の方と連絡を取り、韓国での生活で必要なものをお聞きし、準備を行いました。勉強面では、韓国にて実習を受ける分野の知識を復習し、実習で多くの知識を得られるよう準備しました。

忠南大学と富山大学は交換留学プログラムがあり、私たちが韓国での実習へ参加する前に忠南大学の学生が本学にて実習を行っていました。そのため、その学生との交流を前もって行っておくことが、韓国での実習や生活を円滑に行える要因となりました。

日程

平成29年2月17日 富山→東京→ソウル→デジョン
平成29年2月20日～平成29年3月3日 感染症科実習
平成29年3月6日～平成29年3月17日 麻酔科実習
平成29年3月18日 デジョン→ソウル
平成29年3月19日 ソウル→東京→富山

実習内容

私は感染症科で2週間、麻酔科で2週間実習をさせていただきました。実習は基本的に忠南大学の学生実習とほぼ同じ内容の実習を行っていたのですが、感染症科は忠南大学の学生は実習をしていない時期であっ

たため、富山大学からの実習生2人のために実習プログラムを組んでいただきました。

感染症科

午前8時から内科合同カンファレンスに参加し、症例発表やワンポイントレクチャーを聞きました。

その後感染症科カンファレンス入院している患者さんの疾患についてのレクチャーや翌日までに調べてくる課題を出していただきました。

麻酔科

午前8時から麻酔科カンファレンスに参加し、その日の麻酔予定について聞きました。

主に午前は手術室で麻酔見学、午後はペインクリニック見学やレクチャー、学生同士で静脈路確保の練習をさせていただきました。また、実習最終日には学生と一緒にテストを受けました。ペインクリニックが盛んで、忠南大学では毎日40人以上の患者さんに処置を行っていました。

現地の生活について

忠南大学と富山大学は交換留学プログラムがあり、1月に忠南大学から富山大学留学に来ていた学生が、韓国での私たちの生活について手助けしてくれました。大学の外ではほとんど英語が伝わらなかったため、買い物や食事の際に通訳をしていてくれました。

宿泊は忠南大学の留学生寮を提供していただきました。共用のキッチン、シャワー、洗濯機があり、生活に困ることはほとんどありませんでした。食事は大学内カフェテリアで食べたり、実習生の学生が食事に連れて行ってくれたりしました。

休日は、主に交換留学プログラムの学生が中心となって、車や電車で歴史的な遺跡や町並みの観光に連れて行ってくれたり、ソウル観光の案内をしてもらいました。

感想

韓国での実習前は多くの不安を胸に韓国へ旅立ちました。これほど長く海外で過ごすことは初めての経験であり、また英語も堪能でない私にとって、実習が成功するか非常に不安に思っていました。しかし、忠南大学の先生方や学生が手厚く支援してくださり、今回の実習は生涯忘れられない経験となりました。

勉強で忙しい中、交換留学の学生を中心に、韓国での思い出作りのために、と休日に観光に連れて行ってくれました。また、毎日の食事や生活に不自由がないようにと気遣い、食事に連れて行ってくれたり、暖房器具を貸してくれたり、本当に親切にしてくれました。さらに、スムーズに実習が行えるように事前に実習生の学生に紹介してくれたおかげで、

快適で充実した1ヶ月間となりました。このような経験から人とのつながりの大切さを改めて感じ、これからの生活においても、人とのつながりを大切に生活していきたいと思いました。

私は忠南大学での選択制臨床実習に参加してよかったと強く思います。最初は不安に思っていることでも、終わってみれば自身の将来のためになることが多くあると思います。これからもたくさんの方にチャレンジし、様々な経験を積んでいきたいと思っています。

謝辞

まず、非常に有意義な韓国実習を計画していただきました富山大学の諸先生方、職員の方々にお礼申し上げます。また、韓国での実習において、貴重な時間を割き、指導していただいた忠南大学の先生方にお礼申し上げます。そして、韓国での生活をサポートいただいた、韓国の学生、事務の方々に感謝いたします。



2017年海外選択制臨床実習報告書 忠南大学

堀 光

【動機】

かねてから6年時の海外研修には興味がありました。自分は内科志望のため、内科を見学できる研修先はないものかと探したところ、韓国がそれに該当したため希望しました。

【日程】

2017/2/18：成田空港→仁川空港→大田
2017/2/20～3/3：感染症内科にて実習
2017/3/6～3/17：呼吸器内科にて実習
2017/3/19：大田→仁川空港→成田空港

【主な実習内容】

(1) 感染症内科

内科の中でも感染症に興味があるので志望しました。毎朝8時半に大講義室のような部屋に集合し、内科各科の先生方のレクチャーを聞くことから始まりました。毎日、違う専門科の先生方が来られるのでかなり勉強になりました。プレゼンそのものは韓国語で行われますが、スライドは英語で書かれていたため理解は

可能でした。

レクチャー後はカンファレンスと回診でした。韓国ならではの珍しい感染症、というものはありませんでしたが、寄生虫患者さんに日本よりも多く遭遇した印象があります。生肉を食べる習慣があることから、だそうです。実習中最も驚いたことが結核患者さんが一般病棟の中にいたことです。韓国では普通のことのようで、忠南大学付属病院はまだ陰圧室なだけ整っている方だ、と言われたときには日本の結核病棟を思い浮かべるとただただ驚くばかりでした。

専門英語についてはそこまで覚えていたわけではありましたが、教授はじめ、各先生方が非常に熱心に教えてくださりかなり勉強になりました

(2) 呼吸器内科

感染症に続き、興味があるからという理由で見学させていただきました。

朝は感染症内科と同じく8時半からレクチャーでした。呼吸器内科の先生がレクチャーされるときには僕がいるから、という理由で全て英語でプレゼンしていただきました。最後には名指しで質問するように、というサプライズ付きでしたが…

忠南大学は肺癌治療を主に取り扱っており、その検査、生検、治療見学がメインでした。また、向こうの学生とレントゲン読影もしました。毎週火曜、金曜にひとり20枚ほどの胸部レントゲン写真を政治よう所見など含め、すべて言い、最終的に疑われる疾患を述べるというものでした。普段、異常所見にしか目にかかない自分にとっては正常所見も含めて全て言う、というのはかなり難しかったです。

呼吸器内科の先生方もかなり手厚く丁寧に指導をしてくださいました。これから行かれる学生の皆さんにもお勧めしたい科です。

【プライベート】

実習以外の時間は基本的には自由でした。食事は向こうの学生が案内してくれたり、実習先の穿刺が連れて行ってくださったりと、1ヶ月も滞在していたので韓国料理はほぼ食べ尽くした、といっても過言ではありません。また、休日にはソウルに行ったり、郊外の観光地に行ったりと充実した時間を過ごせたように思います。

【感想】

韓国での実習、かなりお勧めです。その一番の理由は国際交流しやすいというものです。日本のニュースなどで韓国にはあまり良い印象を持っていない方も少なくはないと思いますが、実際はそんなことはありません。実習期間中、学生や先生方には本当によくしていただきました。英語が苦手な方も、韓国の方が話す英語は聞き取りやすく、慣れていない人にはうってつけです。怖がらずにチャンスだと思って是非飛び込んでみてください。

医学の面においても外の世界に出る、というのは大切なことだと思います。外に出て気づくことも多かったです。医学英語の勉強の機会にもなりました。

最後に、多忙な中、今回の実習の調整に携わって頂いた廣川先生をはじめ、多くの方に感謝したいと思います。本当にありがとうございました。

【経費】

交通費 : 高速バス+航空券 3万円
海外保険 : 1ヶ月間 1万円
食費など : 4万円ほど (食費はほぼ出していただきました)
通信費 : 1ヶ月SIM 8000円

交通費 : 韓国での交通費 1万円ほど
寮費 : 無料



留学生全員集合！！



呼吸器内科の先生方と

2017年海外選択制臨床実習報告書

忠南大学

三浦暁彦

はじめに

富山大学は韓国の忠南大学との間に交換留学プログラムを設けており、私は2017年2月20日～3月17日の4週間、忠南大学付属病院で臨床実習を行いました。

目的

私は将来の志望科として精神科を考えており、精神科という文化の違いに大きく左右される科が、他の国ではどうなっているのか、とても興味がありました。また、元々留学には興味があったので、今回の海外臨床研修は大変良い機会だと考え、応募させていただきました。

忠南大学では4週間で自由に診療科を選ばせていただけたので、精神科に加えて、本学の臨床研修では見ることのできなかつた形成外科を見学させていただきました。

準備

海外研修の説明会の後、韓国行きを決めた友達3人と共に、廣川先生にご挨拶に伺いました。そこで概略と、1月に先に韓国の学生が日本に来ることを伝えられ、年末に向こうの秘書さんとメールでやり取りを行いました。1月に2週間の日程で韓国の学生がやって来た際には、我々4人が主に世話係となりました。韓国の学生たちはとてもいい人たちで、すぐに仲良くなりました。それまで、留学の準備として事前学習などあまり行っていなかったのですが、その2週間で韓国学生から多くの情報をもらうことができました。韓国語もその際に少し教わりました。

韓国の学生が離れた後も、SNSでやり取りをしつつ、韓国語・英語の勉強をしながら、留学への準備を進めていました。

実習内容

私は、最初の2週間の実習を、精神科で行いました。精神科では後期研修医の先生が私の担当になってくださり、実習に先駆けて、スケジュールなどの連絡はその先生と行いました。精神科で実習している韓国の学生と一緒に病棟実習や外来見学を行いました。忠南大学精神科は一般精神、小児精神、老年精神に分かれ

ており、それぞれに教授がいらっしゃいます。中でも力を入れているのが老年精神でした。韓国は今、日本よりも急速に少子高齢化が進んでおり、国を挙げてその対策を行っています。精神科の分野では認知症対策を主に行っています。外来ではKCERADと呼ばれる評価シートを用いた、スクリーング検査を見学させていただきました。さらに、大学から車で2時間ほど離れた、認知症研究の中心となっている施設にも連れて行っていただきました。

形成外科では、もう一人の日本人学生と二人で実習を行いました。形成外科ではほぼ毎日オペがあり、韓国の学生も手術と病棟、外来の3チームに分かれて実習を行っていたので、我々も手術の内容を見ながら、その日の実習内容を選択していました。外来ではレーザー治療を主に見学しました。手術では、外傷による骨折やや手術後の再建術がほとんどでした。また外来での小手術も多く行われていました。また美容整形も見学したかったので、先生方をお願いして、外部のクリニックにも案内していただきました。

どちらの科も実習内容はとてもフレキシブルで、希望があれば、なるべく通していただけました。

生活

大田広域市は韓国中部に位置する、5番目の大都市です。首都ソウルからはKTXと呼ばれる高速鉄道で1時間、空港のある釜山からは約1時間半の場所に位置しています。その大田駅から車で約10分ほどの場所に、忠南大学医学部及び付属病院があります。

宿泊場所は病院の敷地内の一番奥にある寮です。綺麗とは言い難いですが、10畳ほどの部屋が一人一部屋与えられ、不自由は感じませんでした。トイレとシャワー、洗濯機は共同です。

韓国の方は、客人をもてなす文化が強く、毎晩のように、学生や学生に何度もご飯に連れて行っていただきました。大学の周りは大田の中心からは少し離れたところですが、昔ながらの繁華街で、料理屋さんもたくさんありました。韓国の食事には必ずお酒が付いてきます。韓国の方はお酒が大変強く、弱い方ははっきりと断らないと、大変なことになります。お昼は病院の食堂が安価で利用できます。毎日違うメニューで、味も大変良かったです。外科を回っている時は、オペ室の食堂が無料で利用できます。

大学の周囲にはコンビニエンスストアがたくさんあり、さらに徒歩10分ほどに大きなデパートがあるので、そこで生活用品一式を揃えることができます。

休日や実習が早く終わった日などは、韓国の学生が様々な場所に連れて行ってくれました。ソウル観光など遠出もし、韓国を満喫することができました。

大田での生活面では特に苦勞したことはありません。むしろ徒歩圏内になんでも揃っているので、普段の生活よりも楽なくらいでした。日本でいうと、名古屋あたりの学生生活はこんな感じなのかな、と思いました。

大田の緯度は日本の東北地方のあたりです。私たちは、2月に行ったので、とにかく寒かったです。最低気温がマイナスになる日も多かったですが、しかし雪は降らず、カラッと晴れていたもので、清々しかったです。



後輩の方々に伝えたいこと

海外旅行をされる方は多いかもしれませんが、海外の病院で実習を行える機会はそう多くはありません。しかもそれが、実習のターム中に行けるなんてそんな素晴らしいことはないと思います。私も英語は堪能とはとても言えませんが、医学は万国共通なので、なんとか理解できます。ぜひ、恐れずに海外にチャレンジ

して欲しいです。現地の学生も共有できる部分が多い為、すぐに仲良くなれます。

行き先は、もちろん自分の興味ある科が実習先を持っていればいいのですが、そうでない場合はぜひその科の先生に掛け合ってみてください。それでもダメだった場合は、ぜひ科を自由に選択できる韓国を選ぶといいと思います。

医学に限らず、異国の地で一ヶ月間生活すると、とても自信がつかます。異文化交流はとても刺激的で、毎日がスリリングです。皆さんが、海外実習に参加し、それが実りあるものになることを願っております。

終わりに

最後に、韓国での臨床研修の実施に尽力してくださいました、廣川先生をはじめに富山大学の関係者の皆様、忠南大学の関係者の皆様、忠南大学医学部の学生の方々に対して、深く御礼申し上げます。

2017年海外選択制臨床実習報告書 National Hospital of Pediatrics

戸石 峻

2017年6月1日から2017年6月31日まで、選択制臨床実習の一環としてベトナムのハノイにあるNational Hospital of Pediatricsで実習させていただきました。その内容をここに報告させていただきます。

きっかけ

私は先輩から教えてもらい、ベトナムでの実習を知りました。私は心臓外科に興味があったので、海外実習に興味を持っていましたが、海外旅行の経験が少ないこともあって最初は気が進みませんでした。ですが縦割りの先生でもある産婦人科の吉野先生に背中を押してもらったこともあり、海外実習に行ってみようと思わずついでに決心していきました。悩みながらも芳村先生にお願いしに行きましたが、突然のお願いにもかかわらず、芳村先生は快く受け入れてくださりました。その後はとんとん拍子に手続きが進んでいき、ベトナム実習が決まりました。

準備

準備は主に先方とのやり取り、渡航の準備、英語の練習になります。先方とはメールでやり取りしました。もちろん英語です。1月ごろに芳村先生が連絡を取ってくれました。その後はやり取りを引き継ぎ、必要な書類を用意して提出します。その時はまだ英語が今以上に十分でなかったため、英語の得意な友人に添削してもらっていました。また、アパートを借りて生活する場合は、このやり取りをお願いをします。アパートの件もあったのでやり取りは渡航の直前まで行って行っていました。

渡航の準備としてやることは飛行機の予約、ビザの手配、荷造りです。飛行機はネットで予約できるのでとっても簡単でした。慣れない海外でもあったので私はJALでしたが、夜遅くに着く便しかなかったため、ちょっと不安でした。また、ベトナムに2週間を超えて滞在する場合はビザが必要になります。ビザは日本で取る方法と現地の空港で取る方法があります。極力向こうでやることを減らしたかったので、私は日本で取りました。取り方は簡単で必要な書類とパスポート、手数料を現金書留でベトナム大使館に送付するだけです。詳しくはベトナム大使館のホームページやネットで検索すると出てきます。荷造りに関しては、海外旅行に実習の道具を加えただけです。私の場合はスーツケースが重すぎたので、飛行機に積み込む際に重量オーバーとなってしまいました。重量オーバーしたときの手数料が結構高いので、荷物を減らすなり、2つに分けるなりした方がいいと思います。正直向こうのアパートの大家さんが毎日洗濯してくれたので、衣類をもっと減らせたなと感じました。また、現地のアパートの近くに大型のデパートがあったので、そこで必要なものを買って揃えてもいいと思います。

実習先では英語で会話しました。現地語はベトナム語ですが、何人か英語を話せる人がいるので、その人たちにいろいろと教えてもらうことになります。そのため、英語は必須です。私は駅前にある英会話教室へ通っていました。結局英会話を始めるのが遅かったこともあり、ベトナムで生活するには何とかできましたが、手術の説明などの専門的な内容になると結構厳しかったです。可能であるならば、海外実習を決めてすぐにも英会話を勉強することをお勧めします。ただベトナムならではの訛りもあるので、結局は現地で会話して慣れていくのが一番だと思います。

実習内容

ベトナムでは主に先天性心疾患に対する手術を見学しました。向こうでは芳村先生の知人でもあるCong先生が担当をしてくださいました。といってもCong先生は水曜日と木曜日にしか来ないので、それ以外は他の若手の先生について手術を見学します。Cong先生は現在、第一線を退いて週に2回、後進の育成のために指導に来ているそうです。また、ベトナムでは先天性心疾患の手術を行える病院が少なく、一つの病院に患者が集中するとのことでした。そのため富山大学以上に手術を経験することができました。

経験した症例は以下のようになります。

- 心室中隔欠損 (VSD) 20件以上
- 動脈管開存症 (PDA) 2件
- 肺動脈狭窄症 (PS) 2件
- ファロー四徴症 (ToF) 4件
- 完全大血管転位症 (TGA) 3件 (うち1件はPA banding)
- 両大血管右室起始症 (DORV) 3件
- 総動脈幹症 (Truncus Arteriosus) 1件
- おまけ
- 多指症 1件

Cong先生がいるときは術野に立たせてもらい、手術を間近で見学することができます。その際には閉創の手伝いもさせてもらえます。また最後の方になると、閉胸の第一助手を任されることもあります。最初は拙いこともありますが、どの先生も優しく丁寧に教えてくれます。また、手技の面では身振り手振りで教えてくれることもあり、英語が聞き取れなくても大丈夫でした。

実習自体は月曜日から金曜日までなので、土日は自由になります。ハノイ市内、ハロン湾などの観光地も多いのでよく調べておいた方が効率よく観光できます。会話のネタにもなり、先生たちとの距離も近くなるので、実習だからと遠慮せず行くべきです。お勧めはハロン湾(ただし、1泊2日で!!)とサパです。オプションルツアーなどを活用すると手軽に行けます。



National Hospital of Pediatrics



手術室

現地での生活

前述のとおり、ベトナムではアパートを借りて生活しました。アパートは病院の徒歩5分圏内であり、実習先に手配してもらいました。Cong先生曰く、アパートの大家さんは以前病院に勤めていた方でとても信

頼できる方だそうです。室内は広く、生活に必要な冷蔵庫、電気取るなどの家具家電もそろっていましたが、キッチンはないので料理することはできません。ただCong先生にIHクッキングヒーターを、大家さんには食器を貸していただいたので、簡単な調理くらいはできました。またアパートのエレベーターは電子キーで管理されているので、セキュリティもばっちりでした。洗濯も毎日大家さんがしてくださいました。シャワーはたまにお湯が出なくなるので要注意です。注意しようがないですけど。

アパートの近くには大型デパートがあり、必要なものはここで買い足すこともできます。スーパーやレストランなど何でもそろっています。私は主にそこで食事をしていました。

平日で実習があるときの昼食は、先生方とテーブルを囲んで食べます。専属の人を雇っているようでその方が料理を作ってくれます。春巻きなどの伝統的なベトナム料理をたくさん作ってくれました。どれもパクチーなどの香辛料が効いていて、クセはありますが慣れればとてもおいしいです。

実習の感想

ベトナムで実習を行えたことは本当に幸運でした。富山大学での実習ではタイミングが悪く、先天性心疾患の手術をあまり見学できませんでした。しかし、ベトナムではこんなにたくさん見学でき、複雑な循環動態に対する理解を深めることができました。また、大変なことばかりの海外実習でしたが、海外の医療に触れ、日本にいただけでは経験できないことを経験したことで大きく価値観が変わったと感じます。特に自分に対する価値観が変わり、やりきったことで自分に自信が持てるようになりました。



アパートの様子



アパートのセキュリティ



先生方との食事



お世話になった先生方と

現地の先生方は以前日本に留学していた方が多く、みんな優しく、専門科に関係なく積極的に話しかけてくれました。またCong先生もベトナムにいる間は自由にしていいとおっしゃってくださり、反省としては、せっかくこども病院にいたので、先天性心疾患だけでなく、それ以外の手術も見学すればよかったと思います。

今回のベトナムでの実習の実現にあたり、実習を受け入れてくださったCong先生をはじめとする現地の先生方、機会をくださった芳村先生、後押しをしてくださった吉野先生、費用を捻出してくださった両親、そのほか大勢の人にお世話になりました。この場をお借りして、お礼を申し上げます。本当にありがとうございました。

もしベトナムで実習をしてみたいという方がいましたら、気軽に連絡をください。テコンドー部員に尋ねてくれれば、連絡先がわかると思います。先輩方にさせていただいたように、少しでも有用な情報を提供できれば幸いです。

富山大学医学会会則

第1条 本会を、富山大学医学会という。

第2条 本会は、富山大学における医学研究の振興に寄与することを目的とし、その使命達成に必要な事業を行う。

1. 学術集会の開催
2. 学会誌の刊行
3. その他本会の目的達成に必要な事業

第3条 本会は前条の趣旨に賛成するものをもって組織する。

第4条 本会は、北陸医学会の会員となるものとする。

第5条 本会に次の会員をおく。

1. 会 長 1 名
2. 副 会 長 2 名
3. 理 事 若干名
4. 監 事 若干名
5. 評 議 員 若干名

会長は、会務を総理し、会議の議長となる。

副会長は、庶務・会計・集会・編集の会務を分担する。

監事は、経理を監査する。

評議員は、会長の招集を受け、本会の重要事項を審議する。

第6条 役員任期は2年とし、再任を妨げない。

第7条 役員は、次の方法によって選出する。

1. 会長、副会長、理事及び監事は、評議員の中から互選する。
2. 評議員は、会員中の教授ならびに教室員代表に委嘱する。
3. 役員改選は3月に行うものとする。ただし、任期中に欠員を生じた場合は、この限りでない。

第8条 本会の事業年度は、年度制による。

第9条 本会の経費は、会員の会費、寄付金その他の収入をもってあてる。会費は1カ年3,000円とし、事業年度の当初に納入するものとする。

第10条 本会の事業内容ならびに会計については、毎年度の評議会にこれを報告する。

第11条 本会会則の改変には評議員の審議を要し、出席者の過半数の賛成を必要とする。

第12条 本会則の実施に必要な細則は別に定める。

付 則

この会則は、昭和54年4月1日より実施する。

昭和63年12月3日一部改変。

平成18年9月13日一部改正。

富山大学医学会役員

役員

会長	北島 勲	平成27年11月～
副会長	白木公康	
(庶務・集会)	西条寿夫	平成16年4月～
(編集委員長)	奥寺 敬	平成17年4月～

理事

庶務・集会	西条寿夫	平成14年6月～
	嶋田 豊	平成16年4月～
会計	山崎光章	平成14年6月～
編集	○奥寺 敬	平成17年4月～
	井村穰二	平成25年4月～
	黒田 敏	平成25年4月～
	將積日出夫	平成25年4月～
	山本善裕	平成25年4月～
幹事	齋藤 滋	平成28年4月～
	○委員長	(敬称略)

評議員 (50音順)

足立雄一, 一條裕之, 稲寺秀邦, 井ノ口馨,
井村穰二, 奥寺 敬, 折笠秀樹, 金森昌彦,
北島 勲, 北村 寛, 絹川弘一郎, 木村友厚,
木村裕三, 黒田 敏, 齋藤 滋, 笹野一洋,
笹原正清, 嶋田 豊, 清水忠道, 將積日出夫,
白木公康, 杉山敏郎, 鈴木道雄, 関根道和,
谷井一郎, 田村須賀子, 田村了以, 戸邊一之,
中川 肇, 中辻裕司, 西条寿夫, 西田尚樹,
西谷美幸, 野口 京, 野口 誠, 長谷川ともみ,
服部裕一, 林 篤志, 林 龍二, 比嘉勇人,
藤井 努, 堀 悦郎, 森 寿, 安田智美,
八塚美樹, 山崎光章, 山城清二, 山本善裕,
芳村直樹, ヨフコバ四位エレオノラ

(以上50名)

(敬称略)

(平成29年12月1日現在)

Toyama Medical Journal Instructions for Authors

1 Introduction

Toyama Medical Journal is the official publication of the University of Toyama medical association.

2 Types of papers

Reviews, original articles, case series, case reports, short communications and meeting abstracts held in and around Toyama prefecture will be considered.

3 Formatting guidelines

a) Article structure

Papers should be set out in the following order: title page, abstracts, text, references, tables and figures. The data and two sets of printed manuscripts must be sent to the editorial office. Manuscripts which are written by non-native English writer must be proofread by language services and required to provide a certificate in proofreading.

b) Format of printed out

Manuscripts should be written by use of wordprocessing software. Text should be written in double-spaced. The number of tables and figures is up to five in total.

c) Title page

The title page must have the category of the article (for example "original article"), the complete title of the paper, name(s) of author(s), affiliation(s), key words (up to five), running title, number of pages of text, number of tables and figures, order of reprints (50 copies in a unit).

d) Abstract

Abstract must be written in 200 words and printed in double-spaced.

e) Text

Authors should use the following subheadings to divide the sections of their manuscript: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion. Heading in the text must be written as follows.

I, II, ……., A, B, ……., 1, 2, ……., a, b, ……., (1), (2), …….

Acknowledgments should be placed at the last section of the text.

f) Scientific names

Scientific names should be underlined.

g) Abbreviations and units

All abbreviations should be fully explained at their first occurrence in the text.

All measurements should be expressed in metric units, SI units.

[Length] m, cm, mm, μ m, nm, Å

[Weight] kg, g, mg, μ g

[Square] m², mm²

[Cubic measure] m³, cm³, mm³

[Volume] l, ml, μ l

[Mole number and concentration] mol, mmol, μ mol, nmol, pmol, M(mol/L), Eq, N(normal), %

[Time] d, h, min, s, ms, μ s

[Temperature] °C

[Pressure] mmHg, mber

[Electricity] V(volt), A(ampere), Hz(cycles/sec)

[Radiation] Ci, cpm, r

[Optical isomer] d-, l-, dll

[Administration] iv, ip, im, sc, po

[Statistics] SD, SEM

[Others] g(gravity), LD₅₀, ED₅₀

h) Reference

In the text, references should be cited using superscript Arabic numerals in the order in which they appear. If the work has equal to or more than five authors, list the first three authors followed by et al. The reference list should be written following the examples given below. Journal names should be abbreviated according to INDEX MEDICUS (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>).

Journal articles

1) Kimimura K., Takatsu T. and Ahmed A.: A survey of mosquitoes in Karachi area, J Pak Med Assoc. 36: 181-188, 1986.

Book

2) Nakata T. and Katayama T.: Changes in human adrenal catecholamines with age. In: Urology (Jardan A. ed.) : 404-406. International B'Urologie, Paris, 1986.

i) Figures and tables

All figures and tables should be cited in text in

consecutive numerical order. The printout of them should be attached in order after the last page of the text. Each table and figure should not extend beyond one page.

4 Peer review and acceptance

Every article has been peer reviewed. Acceptances are decided by editorial board of the University of Toyama medical association.

5 Proofreading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors. Substantial changes in content are not allowed without the approval of the editor

6 Publication charges and reprints

Page charges: ¥ 5,000 for a page up to six pages, ¥ 9,000 for a page from seven to ten pages. When the paper has more than 10 pages, the charges of reprints (included postage charges) are informed through a charge sheet. Color prints are available for extra charges.

7 Submission of manuscripts

Authors should send the manuscript files and prints to the Editorial Office of Toyama Medical Journal.

富山大学医学会誌投稿規定

- 1 投稿資格 原則として富山大学医学会会員に限る。
- 2 投稿の種類 総説, 原著, 症例報告, 短報, および当地方で開催され, 編集委員会が適当と認めた学会などの記録および抄録など, 原稿表紙に明記する。
- 3 執筆規定 以下の規定に従う。
 - A 和文論文
 - a) 原稿の形式 表紙, 和文要旨, 本文, 文献, 英文抄録, 表, 図, の順とし, データとコピー2部とともに提出する。英文抄録はネイティブスピーカーによる校閲を受け, 証明書を提出する。
 - b) 用紙と長さ 用紙はA4ワープロの原稿とする。ダブルスペースで1頁25行程度とし, 原則として図表5枚以内。
 - c) 表紙の記載順序 投稿の種類, 和文題名, 著者名, 所属名, 英文題名, ローマ字の著者名(例 Tadashi KAWASAKI), 英文所属名, Key words (英文, 5語以内), 20字以内のランニングタイトル, 本文総枚数, 表, 図の各枚数, 別刷希望数(50部単位, 朱書)とし, 編集部への希望事項は別紙に記入添付する。
 - d) 和文要旨と英文要旨 和文要旨は400字以内とする。英文要旨はネイティブスピーカーによる校閲を受け, 200語以内でダブルスペースでタイプする。
 - e) 本文形式 原著の項目ははじめに, 材料および方法, 結果, 考察の順とするかこれに準じた形式がのぞましい。各項目の細分は次のようにする。
I, II, …… , A, B …… , 1, 2, …… , a, b, …… , (1), (2), …… , 図表の説明は原則として英文とする。謝辞またはこれに準じるものは本文末尾に記載する。
 - f) 書体と用語 現代かなづかいのひらがな, 当用漢字を用い, 十分に推敲した原稿とする。乱雑な原稿は受け付けない。句読点, 括弧は正確につけ1字分としてあける。本文中の英文単語は原則として語尾は文中では小文字, 文頭でのみ大文字。学名はアンダーラインを付す。術語は日本医学会用語委員会制定の用語を用いる。
 - g) 度量衡の単位および略号 単位は国際単位(SI)を用い, ピリオドをつけない。次の例に準ずる。
[長さ] m, cm, mm, μm , nm, Å
[重さ] kg, g, mg, μg
[面積] m^2 , mm^2
[体積] m^3 , cm^3 , mm^3
[容積] l, ml, μl
[モル数・濃度等] mol, mmol, μmol , nmol, pmol, M(mol/liter), Eq, N(normal), %
[時間] d(日), h(時), min(分), s(秒), ms, μs
[温度] $^{\circ}\text{C}$
[圧力] mmHg, mbar
[電気] V(volt), A(ampere), Hz(cycles/sec)
[放射線] Ci, cpm, r (röntgen)
[その他] g(gravity), LD₅₀, ED₅₀(median doses)
[光学異性体] d-, l-, dll
[投与方法] iv, ip, im, sc, po
[統計] SD, SEM
 - h) 文 献 引用順に本文中の引用箇所右肩に片括弧(例……Sase¹⁾)で番号を付し, 次の例の記載法で末尾に番号順にまとめる。著者が5名以上の場合は最初の3名を記し, あとは「ほか」(本文ではet al.)とする。とくに句読点に注意する。
和文原著文献
1) 久世照五, 八木欲一郎, 伊藤祐輔ほか:
[¹⁴C] - 酢酸・Na投与後の呼気¹⁴CO₂排出と¹⁴C体内分布. 麻酔 34: 349-655, 1985.
和文単行本
2) 田沢賢次: ストーマの合併症とその対策—皮膚傷害—。ストーマケア基礎と実際(ストーマリハビリテーション講習会実行委員会編): 209-225. 金原出版, 東京, 1986.
英文原著文献
3) Kamimura K., Takasu T. and Ahmed A. :
A survey of mosquitoes in Karachi area, J Pak Med Ass. 36: 181-188, 1986.
英文単行本
4) Nakata T. and Katayama T. : Changes in human adrenal catecholamines with age. In : Urology (Jardan A. ed.) : 404-406. International B'Urologie, Paris, 1986.
引用雑誌の略称は「日本自然科学雑誌総覧」および「INDEX MEDICUS」に準ずる。
 - i) 表, 図 大きさの限度は刷り上がり1頁以内にお

さまるものとし、本文とは別にまとめ、Table 1 か表 1, Fig. 1 か図 1 として、本文中に挿入すべき場所を明記する。図は白紙または薄青色方眼紙に図中の文字を含み黒で原則としてそのまま凸版原図となるよう清書する。図表およびその説明は英文または和文に統一する。

B 欧文論文

- a) 原稿の形式 表紙, 英文要旨, 本文, 文献, 和文要旨, 表, 図, の順とし, データとコピー 2 部とともに提出する。英文抄録はネイティブスピーカーによる校閲を受け, 証明書を提出する。不完全なものは校閲科 (添削料) を請求することがある。
- b) 用紙と長さ A 4 判タイプ用紙にワープロで打つ。ダブルスペースで 1 頁 25 行とし, 原則として図表 5 枚以内。
- c) 表紙の記載順序 欧文題名, 欧文著者名, 欧文所属名, Key words 5 語 (英文), 40 字以内の欧文ランニングタイトル, 本文総枚数, 和文題目, 和文著者名, 和文要旨, 表, 図の各枚数, 別刷希望数 (50 部単位, 朱書) とし, 編集部への希望事項は別紙に記入添付する。
- d) 英文要旨と和文要旨 英文要旨はダブルスペースでタイプし 200 語以内。和訳原稿をつける。和文要旨は 400 字以内とする。

- e) 本文の形式 度量衡の単位および略号, 図表は和文原稿 e) g) i) にそれぞれ準拠する。
- f) 文献 和文原稿 h) の欧文原著文献と欧文単行本に準拠する。

- 4 原稿の依頼, 採否, 掲載順序 編集委員会が決定する。編集委員会は富山大学医学会編集理事と他の編集委員で構成する。論文は 2 名以上の編集委員または編集協力者により査読される。掲載決定後, 最終原稿と, MS-DOS テキスト文, またはマッキントッシュを使って作成した CD-R を提出すること。
- 5 校正 初校を著者の責任において行う。原則として原文の変更追加は認めない。
- 6 掲載料, 別刷費用 本文・図表を含め刷り上り 6 頁までは 1 頁当り 5,000 円, 7 頁以上 10 頁までは 1 頁につき 9,000 円, 11 頁を越えるものは実費を請求する。特別な費用を要す図表などは実費を申し受ける。アート紙, カラー写真などの印刷も含め, 別刷費用は送料を含め, 著者負担とする。
- 7 原稿の送り先
〒930-0194 富山市杉谷 2630 富山大学医学会
Toyama Medical Journal 編集委員会

1988年 1月 5日 制定
1994年 3月 22日 改訂
1996年 2月 9日 改訂
2008年 10月 8日 改訂

Toyama Medical Journal

Vol. 28 No. 1

発行日 平成30年 3月31日

編集発行 富山大学医学会

富山市杉谷2630番地

〒930-0194

TEL (076)434-2281(代)

E-mail: tmjed@med.u-toyama.ac.jp

印刷 電算印刷株式会社

松本市筑摩 1-11-30

〒390-0821

TEL (0263)25-4329

TOYAMA MEDICAL JOURNAL Vol.28 No.1 2017

CONTENTS

■総説

放射線治療情報システムの構築 1-5

野村邦紀・山岸健太郎・吉田 寿・白崎展行・神前祐一・野口 京・豊嶋心一郎・今村朋理

■原著論文

解剖学における授業内外の学修の組織化；反転授業の効果と課題 6-16

川口将史・竹内勇一・中村友也・一條裕之

■症例報告

全脳全脊髄照射を施行したAT/RT長期生存の一例 17-20

野村邦紀・山岸健太郎・鳴戸規人・吉田 寿・白崎展行・

野村恵子・川部秀人・神前祐一・野口 京

■学位授与

課程修了による博士 21-24

課程修了による修士 25

■平成26年度富山大学研究医養成プログラム修了報告 26-40

■平成27年度富山大学研究医養成プログラム修了報告 41-51

■平成28年度富山大学研究医養成プログラム修了報告 52-64

■学生海外研修レポート 65-106

■記事

富山大学医学会会則 107

富山大学医学会役員 108

富山大学医学会誌投稿規定 109-112