

第115回 岡山医学会総会

日 時：平成28年 6 月 4 日（土）

場 所：岡山プラザホテル

（平成28年 6 月 6 日受稿）

受 賞 講 演

総合研究奨励賞（結城賞）

Katayama A, Nakatsuka A, Eguchi J, Murakami K, Teshigawara S, Kanzaki M, Nunoue T, Hida K, Wada N, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Yamamoto K, Kiyonari H, Makino H, Wada J : Beneficial impact of Gpnmb and its significance as a biomarker in nonalcoholic steatohepatitis. Sci Rep (2015) 5, 16920.

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学
片山 晶 博

肥満ラットの内臓脂肪組織で発現上昇する Gpnmb (glycoprotein non-metastatic melanomal protein B) を同定した。Gpnmb は 1 型膜蛋白でメラノーマ細胞、乳癌、樹状細胞などの多数の細胞・組織での発現が確認され、その可溶性分泌型の存在も報告されているが肥満やメタボリックシンドロームでのその役割は不明である。Gpnmb の R150X 変異を有する DBA/2J マウスから Gpnmb 欠損マウスを、さらに脂肪細胞やマクロファージに過剰発現させる aP2 プロモーターを用いて Gpnmb トランスジェニック (Tg) マウスを作製した。さらに、マウスおよびヒトで血清 Gpnmb を測定した。高脂肪高蔗糖食飼育下で Gpnmb 欠損マウス、Tg マウスとも野生型と比較して体重・脂肪重量に差はなかったが、Tg マウスで肝への脂肪沈着、肝線維化が抑制された。Tg マウスにおいては脂肪組織における Gpnmb の発現上昇、血清中の可溶性 Gpnmb の上昇、肝臓の星細胞やマクロファージでの強い発現が認められ、それが表現型に寄与していると考えた。また、ヒト非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) 患者において血清 GPNMB が高値であった。可溶性分泌型 GPNMB は NAFLD の進行を予測するバイオマーカーや NAFLD に対する治療ターゲットになりうると考えられた。

Kajita A, Morizane S, Takiguchi T, Yamamoto T, Yamada M, Iwatsuki K : Interferon-Gamma Enhances TLR3 Expression and Anti-Viral Activity in Keratinocytes. J Invest Dermatol (2015) 135, 2005-2011.

岡山大学病院 皮膚科

梶田 藍

Toll-like receptors (TLRs) は自然免疫において特定の病原微生物の産物を認識する。TLR3 は二重鎖 RNA のセンサーであり、ウイルス感染で重要な役割を担っていると考えられているが、表皮角化細胞での TLR3 の発現と機能の制御機構については十分に解明されていない。我々は Th1 サイトカインであるインターフェロン γ (IFN- γ) が正常ヒト表皮角化細胞において STAT1 経路で TLR3 の発現を増強させていることを発見した。IFN- γ と TLR3 のリガンドである poly (I : C) で共刺激を行うとインターフェロン β (IFN- β)、IL-6、IL-8、human β -defensin-2 の発現を相乗的に増強する。これらの相乗効果は endosomal acidification inhibitor であるクロロキンや TLR3 の siRNA によって抑制される。IFN- γ と poly (I : C) の共刺激は、単独での刺激と比較して、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) に対する抗ウイルス活性を著しく増強する。IFN- γ が皮膚でのウイルス感染において TLR3 の発現と機能を増強することにより自然免疫応答に寄与する可能性が示唆された。

Fujiwara H, Maeda Y, Kobayashi K, Nishimori H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanaka T, Chen L, Azuma M, Yagita H, Tanimoto M : Programmed death-1 pathway in host tissues ameliorates Th17/Th1-mediated experimental chronic graft-versus-host disease. J Immunol (2014) 193, 2565-2573.

ミシガン大学

藤原 英 晃

同種反応性 T 細胞の活性化には 2 つのシグナル (抗原提示細胞上の抗原ペプチド-主要組織適合遺伝子複合体と T

細胞受容体相互作用、及び抗原非依存性共刺激分子)を必要とする。負の共刺激分子である Programmed death-1 (PD-1) は B7 ファミリー受容体に属し PD-L1 等のリガンドとの結合により免疫抑制に関わる。PD-1 は活性化 T 細胞、B 細胞や骨髄細胞上に発現し、PD-L1 は IFN- γ により樹状細胞、単球、B 細胞や血管内皮、膵島、ケラチノサイト等の非リンパ系組織に発現している。近年 PD-1 経路を介した免疫抑制の関与が固形腫瘍において証明されており、抗 PD-1 抗体・抗 PD-L1 抗体は既に臨床応用されている。一方、免疫を介した疾患においては PD-1 経路の関与は証明されてきているが、免疫寛容治療への応用へは至っていない。特に血液腫瘍治療目的に行われた同種造血細胞移植による免疫介在性の細胞障害である慢性移植片対宿主病 (GVHD) では現在でもステロイド以外の有効な治療法はなくその治療法の確立は重要な課題である。

慢性 GVHD を発症した同種移植マウスにおいて慢性 GVHD の原因となる移植片 T 細胞において PD-1 は持続的に発現する一方、慢性 GVHD の標的である皮膚組織の PD-L1 は一時的に発現上昇するのみであり受容体とリガンドの発現に乖離を認めた。抗体を用いた PD-1 経路の遮断実験では慢性 GVHD の増悪を認め、PD-1 欠損移植片 T 細胞もしくは宿主 PD-L1 欠損マウス及び宿主非造血器組織 PD-L1 欠損キメラマウスを用いた検討においては慢性 GVHD の著しい悪化が観察され、PD-1 が移植片側の要因に、PD-L1 が宿主側の要因として相互に関与していることが判明した。本研究で用いた同種移植マウスでは慢性 GVHD 重症度と相関する炎症性サイトカイン産生 T 細胞 (Th17/Th1) の増加が認められるが、宿主 PD-L1 欠損マウスでは Th17/Th1 細胞のさらなる増加を、宿主非造血器組織 PD-L1 欠損キメラマウスでも宿主 PD-L1 欠損マウスと同様レベルの増加を認めており宿主非造血器組織における PD-L1 発現の重要性を示した。同種移植後に移植片 PD-1 発現と組織 PD-L1 発現の乖離を確認しており不十分なシグナル伝達の可能性を考慮し、移植片 T 細胞の PD-1 を直接抑制する目的に PD-1 アゴニスト抗体を投与したところ慢性 GVHD の改善を確認しその有効性を認めた。本研究により同種造血細胞移植後慢性 GVHD における T 細胞と組織における PD-1 経路の関与及び炎症性サイトカイン産生 T 細胞へ与える影響が明らかとなり慢性 GVHD の病因の一部が明らかとなった。また、PD-1 経路の刺激による GVHD の改善効果から積極的な PD-1 経路を介した免疫調整の有効性が示され、慢性 GVHD のみならず T 細胞を介した自己免疫性疾患に対する新たなアプローチの方法として期待される。

がん研究奨励賞 (林原賞・山田賞)

Shigeyasu K, Tazawa H, Hashimoto Y, Mori Y, Nishizaki M, Kishimoto H, Nagasaka T, Kuroda S, Urata Y, Goel A, Kagawa S, Fujiwara T: Fluorescence virus-guided capturing system of human colorectal circulating tumour cells for non-invasive companion diagnostics. Gut (2015) 64, 627-635.

バイラー大学メディカルセンター 重安邦俊

血中循環腫瘍細胞 (circulating tumor cell: CTC) の出現は、原発巣から血行性転移が形成される兆候を示す重要な臨床情報であり、高感度に CTC を検出する診断技術の確立は、癌患者の転移リスクや予後を評価するために有益である。現在、上皮系マーカーを指標とする CTC 検出法がすでに臨床応用されているが、悪性度の高い CTC は、上皮系から間葉系の性格に変化する上皮間葉系移行を起こして上皮系マーカーを失ってしまう現象が報告されている。そのため、従来の CTC 検出法では、上皮系マーカーが失われた悪性度の高い CTC の検出が困難なことが大きな技術的問題であった。

最近、我々は上皮系・非上皮系癌細胞に広く高発現するテロメラーゼ活性に依存して緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現するアデノウイルス製剤 (TelomeScan) を用いた新規 CTC 検出システムを開発した。本研究では、このシステムを用いて、上皮系マーカーに依存しない普遍的な CTC の遺伝子異常の解析法の確立を目指した。

はじめに、癌細胞株を健常人血液 5 ml に加えた CTC モデルを作成し、CTC の遺伝子変異検出能を検討した。TelomeScan を感染させ、GFP 陽性細胞をフローサイトメトリー法で回収した。DNA を抽出し遺伝子を解析したところ、癌細胞由来の遺伝子変異を検出可能であった。さらに、上皮間葉系移行を誘導した癌細胞や、間葉系腫瘍細胞で作成した CTC モデルでも同様に遺伝子変異を検出できた。

次に、実際の大腸癌患者の血液を用いた CTC の遺伝子解析を試みた。原発巣に遺伝子変異を有する大腸癌患者の血液を採取し、CTC モデルと同様の方法で CTC の回収、遺伝子解析を行い、遺伝子変異の検出が可能であることを確認した。

Isosaki H, Ichihara E, Takigawa N, Ohashi K, Ochi N, Yasugi M, Ninomiya T, Yamane H, Hotta K, Sakai K, Matsumoto K, Hosokawa S, Bessho A, Sendo T, Tanimoto M, Kiura K : Non-Small Cell Lung Cancer Cells Acquire Resistance to the ALK Inhibitor Alectinib by Activating Alternative Receptor Tyrosine Kinases. *Cancer Res* (2016) 76, 1506-1516.

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床薬剤学

磯崎 英子

近年、分子標的治療薬の登場により悪性腫瘍、関節リウマチ、クローン病など様々な疾患において、その生存期間や予後は著しく改善されてきた。劇的な効果を示す分子標的治療薬であるが、多くの症例においては一定期間のちに効果の減弱（耐性化）が認められ、その治療効果に限界が生じている。この問題を解決することは、世界的規模で急務とされている。

今回、我々は EML4-ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌において有効な分子標的薬である ALK チロシンキナーゼ阻害剤（アレクチニブ）の耐性機序を解明し、これを克服することに成功した。まず、二種の EML4-ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌細胞株（H2228および ABC-11）にアレクチニブを継続的に曝露することで、耐性株を樹立した。次に MTT アッセイ、ウェスタンブロッティング、PCR、FISH、免疫染色、ELISA、ゼノグラフトモデル等により親株と耐性株を比較し、耐性機序を分析した。各耐性株（H2228/CHR および ABC-11/CHR）は、それぞれ異なる機序によりアレクチニブに耐性をきたしていた。H2228/CHR では driver oncogene である EML4-ALK 融合遺伝子が消失し、ALK 阻害剤は無効となっていた。また、代替の生存経路として IGF1R および HER3 経路の活性化が認められた。IGF1R チロシンキナーゼ阻害薬（OSI-906）および EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（エルロチニブ）の併用により、H2228/CHR の増殖を抑制することができた。一方、ABC-11/CHR においては、肝細胞増殖因子（HGF）を自己分泌することによって、MET 経路が活性化することでアレクチニブに耐性をきたしていた。本耐性機構には、ALK および MET を阻害するクリゾチニブが有効であることが *in vitro* および *in vivo* にて証明された。

本研究において、我々は二つの新規アレクチニブ耐性機構を明らかにした。いずれも代替経路が活性化しており、これを遮断することで耐性を克服することができた。今回の結果をもとに我々は、アレクチニブ耐性後のクリゾチニブの有効性を検討する多施設共同の第二相試験を計画し、現在進行中である。本研究成果は、肺癌治療の改善に寄与するものとする。

Dansako H, Ueda Y, Okumura N, Satoh S, Sugiyama M, Mizokami M, Ikeda M, Kato N : The cyclic GMP-AMP synthetase-STING signaling pathway is required for both the innate immune response against HBV and the suppression of HBV assembly. *FEBS J* (2016) 283, 144-156.

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍ウイルス学

團迫 浩方

我が国の肝がんによる犠牲者は毎年 3 万人を超えており、その約 20% は B 型肝炎ウイルス（HBV）が原因とされている。HBV の持続感染は慢性肝炎を引き起こし、肝硬変や肝がんの発症に至らしめるが、その詳細な機構は明らかではない。

宿主はウイルスの持続感染を阻止する防御機構の一つとして、自然免疫系を保持している。自然免疫系により、宿主はウイルス感染を認識し、下流のシグナル伝達系の活性化を経て、ウイルスを排除する。2007 年に、宿主細胞内の外来二本鎖 DNA を認識し、自然免疫系を活性化する DNA センサーの最初の候補分子として、DAI（DNA-dependent activator of IRFs）が報告された。その後も、DNA センサーの候補分子として、いくつかの宿主因子が報告された。2013 年には、ワクシニアウイルスや単純ヘルペスウイルスなどの DNA ウイルスの感染を認識する宿主因子として、cyclic GMP-AMP synthetase（cGAS）が同定された。今回、我々は HBV のウイルスゲノムである二本鎖 DNA を「非自己」として認識する宿主因子が cGAS であることを見出した。また、cGAS は HBV 感染を認識する DNA センサーとして機能していることを明らかにした。さらに、HBV 感染を認識した cGAS が、自然免疫応答の一つである STING シグナル伝達系を発動させ、最終的に細胞内で新たに作られる HBV 感染粒子の形成を阻害するという分子機構を明らかにした。

本研究成果により、HBV 感染認識機構における DNA センサーとしての cGAS の役割が初めて明らかにされた。将来的に、cGAS を基盤とする HBV の持続感染に対する新規治療法の開発につながる可能性が示唆された。

脳神経研究奨励賞（新見賞）

Mizoue R, Takeda Y, Sato S, Takata K, Morimatsu H : Cerebral Blood Flow Threshold Is Higher for Membrane Repolarization Than for Depolarization and Is Lowered by Intracerebral Hypothermia in Rats. *Crit Care Med* (2015) 43, e350-355.

津山中央病院 救命救急センター

溝上 良一

【はじめに】心停止時、胸骨圧迫で得られる脳血流はコン

トロールの20~40%と報告されている。これは、神経細胞が虚血性脱分極を起こす脳血流の閾値（10~20%）よりも高く、心停止直後からの適切な CPR により神経細胞の脱分極を防ぐことができるかもしれない。しかし、神経細胞の再分極に必要な脳血流の閾値を調べた研究はなく、一旦脱分極した神経細胞が胸骨圧迫により再分極できるかどうかは不明である。今回我々は、ラットの脳虚血モデルを用いて、神経細胞の再分極に必要な脳血流の閾値を求めた。また、脳低温療法が再分極の閾値に与える影響について検討した。【方法】ラットの大脳皮質にガラス電極とレーザードップラーを設置し、それぞれ細胞外電位と脳血流を測定した。両側総頸動脈を遮断後、大腿静脈からの脱血により一定の割合で脳血流を低下させ、神経細胞が脱分極を起こす脳血流の閾値を測定した。5分間または10分間、この血流を維持した後、大腿静脈からの返血により脱血時と同じ割合で脳血流を上昇させ、再分極に必要な脳血流の閾値を測定した。脳低温療法群では、脱血により脱分極が起こった直後から鼻咽頭冷却法による脳低温療法を行い、常温群と同様に再分極に必要な脳血流の閾値を測定した（全4群、各n=10）。【結果】再分極に必要な脳血流の閾値は、 $46.5 \pm 12\%$ （5分虚血）、 $61.5 \pm 14\%$ （10分虚血）であり、脱分極時の脳血流の閾値（ $19.2 \pm 4.6\%$ ）よりも有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。脳低温療法により再分極に必要な脳血流の閾値は有意に低下した（5分虚血後 $33.8 \pm 10\%$ 、 $p < 0.01$ 、10分虚血後 $36.6 \pm 6\%$ 、 $p < 0.01$ ）。【結論】再分極に必要な脳血流の閾値は脱分極を起こす脳血流の閾値より高く、胸骨圧迫で得られる血流をも上回る。脳低温療法は再分極の閾値を低下させる。

Toyoshima A, Yasuhara T, Kameda M, Morimoto J, Takeuchi H, Wang F, Sasaki T, Sasada S, Shinko A, Wakamori T, Okazaki M, Kondo A, Agari T, Borlongan CV, Date I : Intra-Arterial Transplantation of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Mounts Neuroprotective Effects in a Transient Ischemic Stroke Model in Rats : Analyses of Therapeutic Time Window and Its Mechanisms. PLoS One (2015) 10, e0127302.

岡山大学病院 脳神経外科

豊嶋 敦彦

脳梗塞に対する骨髄幹細胞（mesenchymal stem cell : MSC）移植は、主に動物実験でその神経保護効果が証明されてきており、近年経動脈的移植の有効性が報告されている。本研究では、一過性脳虚血モデルラットに対し、急性期の様々なタイミングで経動脈的同種 MSC 移植を行い、神経保護効果と治療効果の機序および最適な移植時期につ

いて検討した。Wistar 系雄性ラットを用い、全身麻酔下に90分間の右中大脳動脈閉塞（middle cerebral artery occlusion : MCAO）を施行し、モデルを作製した。移植 MSC は同種ラットの大腿骨から採取・培養し、移植直前にナノクリスタルを用いて蛍光標識を行った。移植方法は、 1×10^6 個の MSC を 1 ml の生理食塩水に溶解し、右内頸動脈から経動脈的に投与した。移植群をモデル作製 1, 6, 24, 48時間後移植群の4群に分け、コントロール群は 1 ml の生理食塩水をモデル作製 1 時間後に右内頸動脈から投与した。全群に対し、脳梗塞に起因する運動・感覚障害を評価するため行動学的評価を行い、各群の神経症状を比較検討した。全群をモデル作製 7 日目に安楽死させ、摘出した脳組織を用いて、脳梗塞面積を比較し、移植群の脳内の生着細胞数を比較した。また、移植 MSC からの神経栄養・保護効果を有する物質の分泌量を検討するため、成長因子の一つである bFGF（basic fibroblast growth factor）とサイトカインの一つである SDF-1 α （stromal cell-derived factor-1 α ）に着目して、別コホートのラットを用いて、コントロール群とモデル作製 24 時間後移植群を 7 日目に安楽死させ、脳組織を摘出後、ELISA 法を用いて両側大脳皮質および線条体の bFGF と SDF-1 α の量を測定した。行動学的評価では、コントロール群に比べモデル作製 24 時間後移植群、48 時間後移植群で有意に神経症状が改善した。特にモデル作製 24 時間後移植群は神経症状の改善が顕著であり、他全群に比して有意に改善した。脳梗塞面積は、モデル作製 24 時間後移植群で、コントロール群、1 時間後移植群、6 時間後移植群に比べ有意に縮小した。生着細胞は、モデル作製 24 時間後移植群の脳内で、他の移植群に比べ有意に多く認められた。神経栄養因子の分泌に関して、bFGF、SDF-1 α とともに、モデル作製 24 時間後移植群の患側大脳皮質で有意に多く分泌されていた。本研究において、一過性脳虚血モデルラットに対する経動脈的同種 MSC 移植は神経保護効果を示した。治療効果の機序に移植 MSC からの bFGF および SDF-1 α の分泌が関与している可能性が示唆された。また、一過性脳虚血モデル作製 24 時間後の移植が最適な時期であった。

胸部・循環研究奨励賞（砂田賞）

Nosaka N, Yashiro M, Yamada M, Fujii Y, Tsukahara H, Liu K, Nishibori M, Matsukawa A, Morishima T : Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody treatment provides protection against influenza A virus (H1N1)-induced pneumonia in mice. *Crit Care* (2015) 19, 249.

岡山大学病院 高度救命救急センター 野坂 宜之

今世紀初頭に発生したインフルエンザ・パンデミックでは、特に小児を中心に集中治療を要する重症呼吸不全患者が多発した。高病原性インフルエンザの脅威、とくに重症肺炎・ARDS への対策は世界的な重要課題である。すでに抗インフルエンザ薬に不応・耐性化ウイルスが出現している状況において、抗インフルエンザ薬と併用し効果のある治療薬の開発・準備が求められる。

本研究では、抗 HMGB-1 (high mobility group box-1) モノクローナル抗体の重症インフルエンザ肺炎に対する治療効果を、マウスモデルを使用して検討した。肺におけるウイルス増殖に差は認めなかったが、対照動物 (抗 Keyhole Limpet Hemocyanin 抗体投与群) と比較し抗 HMGB-1 抗体投与群では生存率の有意な改善を認めた ($p=0.004$)。抗 HMGB-1 抗体投与群では肺炎像の改善を認め、Lung Injury Score も有意に低下した (対照群中央値9.5点：治療群中央値5.5点, $p<0.05$)。また、気管支肺胞洗浄液中の好中球数や酸化ストレスマーカー (d-ROMs)、炎症性サイトカイン／ケモカイン (IL-6, TNF- α , CXCL-1) が抗 HMGB-1 抗体投与群で有意に抑制された。HMGB-1 の主要な受容体である RAGE (receptor for advanced glycation end products) の発現・産生も抗 HMGB-1 抗体投与群で有意に抑制された。以上の結果より、抗 HMGB-1 抗体は抗炎症・

抗酸化作用によりマウス重症インフルエンザ肺炎を抗ウイルス薬を用いることなく顕著に軽減させ、生存率を向上させることが示された。本剤が重症インフルエンザ肺炎に対する効果的な治療薬になる可能性が示唆された。

Ishigami S, Ohtsuki S, Tarui S, Ousaka D, Eitoku T, Kondo M, Okuyama M, Kobayashi J, Baba K, Arai S, Kawabata T, Yoshizumi K, Tateishi A, Kuroko Y, Iwasaki T, Sato S, Kasahara S, Sano S, Oh H : Intracoronary autologous cardiac progenitor cell transfer in patients with hypoplastic left heart syndrome : the TICAP prospective phase 1 controlled trial. *Circ Res* (2015) 116, 653-664.

岡山大学病院 心臓血管外科 石神 修大

左心低形成症候群は手術法や周術期管理の改善で、救命率は向上したが、心室機能が予後を規定する重要な因子である。近年心臓内幹細胞の存在が報告され、高い心筋再生能力が報告されている。我々は、左心低形成症候群14症例を対象に cardiosphere 由来幹細胞を用いた自家移植療法の第1相臨床試験 (TICAP 試験) を実施した。移植群7症例に引き続き、標準外科治療のみの比較対照群の7症例を連続登録した。移植群は手術時に右心房より cardiosphere 由来幹細胞を分離培養し、手術1ヵ月後に冠動脈内注入した。移植は7症例全てで可能であり、18ヵ月に及ぶ経過観察で心筋虚血関連の合併症はなく安全性を確認した。有効性の検証では、心機能は細胞移植前と比較して駆出率の改善が得られた。さらに移植群では心不全症状軽減と成長促進効果を認めた。これらの検討項目の改善は非移植症例では観察されなかった。左心低形成症候群に対する、自己心臓内幹細胞の冠動脈内注入は安全で、有効性を示唆する所見が確認し得た。

就任教授講演

消化器病診療の進歩と新たな展開

消化器・肝臓内科学 岡田 裕之

がん死亡数の第5番目までに消化器がんが4疾患 (胃がん、大腸がん、膵がん、肝がん) を占めている。最近では大腸がん、膵がんの増加が顕著である。一方で、最多数であった胃がん死亡数は横ばいであり、Helicobacter pylori 除菌治療が全面的に保険収載され、将来的には保菌者の激減と胃がん発症減少が見込まれ、22世紀には胃がんが希少疾患となっていることが期待される。同様に肝臓がんの大きな原因のひとつであるC型肝炎に対する新たな直接型抗ウイルス薬が登場し、ほぼ完全にウイルス除去が可能とな

ってきており、今後、肝がんの減少に繋がることが予測される。

一次予防が困難であっても二次予防、すなわち早期発見できれば、より低侵襲な治療が可能になっている。内視鏡機器の発達と技術の向上により従来外科手術の適応であったものが、内視鏡治療に移行してきており、病変を大きく一括で切除できる内視鏡的粘膜下層切開剥離術 (ESD) は、そのひとつであり、胃、食道、そして大腸に施行されている。さらに、当科では消化器外科とのコラボレーションとして ESD の手技を応用して消化管間質腫瘍 (GIST) に対する腹腔鏡・内視鏡合同手術 (LECS) を実施している。

また、耳鼻咽喉科と共同で早期の下咽頭癌に対して、全麻下でのESDも実施している。声帯への影響もないというメリットがある一方で、治療過程における瘢痕狭窄のため、嚥下困難、誤嚥性肺炎の発症に苦慮することがある。狭窄予防目的で、再生医療として注目されてきている細胞シートの切除面への移植に着目し、医師主導治験に向けて準備中である。一方、胆・膵領域では超音波内視鏡下穿刺術のスキルを応用し、膵神経内分泌系腫瘍に対する超音波内視鏡下エタノール局注療法を動物実験ののち、臨床実施を開始した。

肝臓領域では、岡山大学で発見され、すでに前立腺がん、悪性中皮腫に臨床実施されているREIC遺伝子導入治療を肝がんに対して実施すべく準備中である。

これら、今後の医療のキーワードとなる予防医学、低侵襲治療、再生医療、遺伝子治療について我々の取り組みを紹介する。

超高齢化社会における泌尿器科学のミッション

泌尿器病態学

那須保友

未曾有の超高齢化社会をむかえ医療・保険制度を含めた様々な社会制度の変革の必要性が強調されています。わたくしの専門である泌尿器科学は従来、男性を中心とした高齢者を主な対象としてまいりました。しかし、人生80年現役時代をむかえ、『カップル（シニア）ライフをサポートする人に優しい総合診療科』へと変貌をとげつつあります。

泌尿器科のみならず医療の進歩は技術の進歩に負うところが大きいのは言うまでもありません。革新的な医薬品・医療機器（体外衝撃波結石破碎装置、分子標的治療薬、ED治療薬、頻尿・尿失禁治療薬、ダビンチ手術等）が実用化されることにより対象となる疾患の診断・治療体系そのものが大きく変わることを我々は経験しています。政府は健康・医療分野を成長戦略産業として位置付け、医療関連産業を活性化させることで、日本国経済の成長に寄与するだけでなく、国民に最適な医療技術やサービスを提供することを戦略として掲げています。泌尿器科学においては、健康寿命の延伸を目指した医薬品・医療技術の開発をがん・排尿機能・性功能・腎機能を対象に推進することを我々のミッションとしております。

泌尿器科学を含め臨床系講座の役割は以下に示す5項目に分類されると考えます。

- 1) 標準的医療の実践と専門医の育成を通じた地域貢献
- 2) 先進的治療法評価と標準化（治験、臨床研究の実施）
- 3) 新しい治療法の開発（先端医療の実施）
- 4) 新しい治療法創出のための基礎的研究の推進
- 5) 若手医師・学生の知的好奇心の高揚

これらの項目をバランスよく推進することで、そのミッションを達成することができると同時に、次代を担う泌尿器科医の成長を達成することが可能となるのではないかと考えております。

腎・免疫・内分泌代謝疾患の統合的理解と内科診療の展開

腎・免疫・内分泌代謝内科学

和田 淳

腎・免疫・内分泌代謝内科学の前身である内科学第三講座は1967年11月1日に故大藤眞先生（元本学学長）のもと創設されました。さらに第二代太田善介先生（本学名誉教授）、第三代榎野博史先生（岡山大学病院長）の指導のもと医学教育、病態研究、臨床医学の実践などに貢献してまいりました。当教室の使命は優れた人材を育てることによって医学の発見と優れた臨床につなげていくことです。

私は内科疾患を「内分泌代謝」「免疫」「腎ホメオスターシス」の3つの重要なシステムで横断的に把握し、その鍵分子を同定することによって病態を解明してまいりました。例えば腎ホメオスターシスシステムではコレクトリンを、免疫システムではガレクチン-9を、内分泌代謝システムではバスピン・ACAM・Tim44を発見してその機能解析とその病態的意義を明らかにしました。今後も新たなトランスレーショナルメディシンの創成（genesis）を目指して研究を展開してまいります。

サイエンスの創成には若い力が必要です。またこれからの医学研究には「代謝」と「免疫」を融合させたアプローチが重要と考えています。その実践のためには自由な発想を有する大学院生や研修医に期待しています。国内外から人材を集め、男女を問わず積極的に参画して頂くことを期待しております。大学院生や研修医の教育においてはグローバル化（globalization）と男女共同参画（gender-equality）を大切にまいります。

当科が扱う腎臓病・リウマチ膠原病、内分泌代謝疾患は、生活習慣病と難病、コモンディーズと稀少疾患と幅広く、また多くの臓器で合併症を来します。従って疾患を臓器別ではなく患者さんを全人的にとらえて、メディカルスタッフとのチーム医療で包括的な患者ケアを実践する必要があります。また新たな治療法を開発するためには、行政における生活習慣病や難病対策、日本医療研究開発機構や産学共同研究など社会のサポートも重要です。患者さんを受け止める寛容（generosity）と社会のサポートに対する責任と感謝（gratitude）を忘れないようにしたいと思います。

岡山における救急医療の展望（動く外傷センターの実現にむけて）

救急医学

中尾 篤典

平成28年4月1日付けで、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科救急医学分野を担当させていただいております中尾篤典と申します。平素より岡山大学病院高度救命センターにご高配を賜り、心より御礼申し上げます。私は本学第一外科に入局し一般外科を学んだあと、臓器移植の研究のためにピッツバーグ大学にわたり、12年もの間基礎研究を続けておりました。アメリカに研究者として永住するつもりだったのですが、東日本大震災の災害支援に参加させていただいたことをきっかけに、余生は日本のために救急災害医療をやろうと帰国を決意し、兵庫医科大学救命救急センターで救急災害医学を修め、現在に至っております。

近年、交通事故による死者は著明に減少してはいますが、まだまだ多発外傷で命を落とす患者さんも多くおられ、もしも適切な処置を施せば救命できたと推定される外傷死亡が岡山にも少なからず存在します。これらの不幸な外傷死を減らすためには、病院前救護、適切な病院選定に加え、

重度外傷や多発外傷に対して高度な診療が展開できる外傷専門チームの活動が不可欠となってきます。岡山には外傷センターがなく、点在する病院に救急医が散在し、もともと少ない救急医のマンパワーがさらに分散しているのが現状です。この問題を解決する一つの案として、病院間の垣根を取っ払い、各病院から外傷外科医を含めた救急医が日替わりで外傷チームを組織し各病院を移動していく、「動く外傷センター」のような発想も可能になるかもしれません。岡山大学がすすめる OUMC 構想と協調して、地域でチームとして地域を守る、新しい一歩進んだ救急医療システムのありかたを、岡山から発信できる可能性があります。

今後は、Acute Care Surgery という新しい外科学の分野を推進しながら、機動力、統率力、バランス感覚、そして愛情にあふれた優秀な救急医を多く養成し、現存の救急医の力を疲弊させることなくフルに発揮させるシステムを構築し、岡山のため、日本のため、全身全霊をもって診療教育に当たる所存であります。ご支援、ご指導のほど、心よりよろしくお願い申し上げます。