

# 調査研究ジャーナル

## Chiba Survey Research Journal

2023 October  
Vol.12  
No.1

### CONTENTS

#### 巻頭言

#### I 調査研究報告

- 総説 レビー小体形成機構に関する近年の動向  
～パーキンソン病発症機構の解明に向けて～  
守屋 彰悟
- 総説 がん患者におけるロコモ度テストを用いた運動機能評価  
古矢 丈雄 ほか

#### II 論文・学会発表等

論文発表等  
学会発表等

#### III 研究助成

ちば県民保健予防基金

[投稿規定]



# 巻 頭 言

片岡 勝美

公益財団法人ちば県民保健予防財団  
常務理事・事務局長

新型コロナウイルス感染症が2023年5月8日から「2類相当」から「5類」に変更され、終息の兆しが少し見え始めてきました。この3年余のコロナ禍は健診の受診控えを招くなど事業へ大きな影響を及ぼしましたが、当財団では感染対策を徹底し疾病の早期発見を図るため健診・検査等事業を推進し継続してまいりました。その結果、皆様方のお陰をもちまして、2023年4月1日に創立20周年を迎えることができました。この間、関係者の方々からご支援ご協力を賜り、心より感謝とお礼を申し上げます。

コロナ禍で変わったものの一つとして働き方の多様化があります。一億総活躍社会の実現に向けて「働き方改革を推進するための関係法律の整備に関する法律」いわゆる働き方改革関連法は2019年4月より施行されて久しいですが、奇しくもパンデミックとなった新型コロナウイルスにより、緊急事態宣言の発出や外出自粛の動きを受け、多くの企業の仕事のスタイルが変化し、働き方改革のポイントでもあったテレワーク等のリモートを活用した業務が一気に加速しました。これにより労働時間等の改善となったとは言い切れませんが、大きな見直しの切っ掛けとなりました。

当財団でも感染拡大の影響を受け、各種会議、研修会、講演会などがリモートの実施となったほか、職員採用の一次試験などもリモート面接が定着することになりました。リモートでの実施はメリットもデメリットもありますが、採用試験では、県外の遠方からの応募者が増加するメリットがありました。今後は、これまでのコロナ禍における働き方の課題の改善を図る必要がありますが、何れにせよ働き方改革の根本は、業務の効率化であり、一方的なものではなく全員が意識し取り組まなくては、業務改善には至らないと思います。

2020年世界の65歳以上の高齢化率\*は、日本(28.6%)、イタリア(24%)、ドイツ(21.7%)、フランス(20.8%)と、日本は一番の超高齢社会であり、2025年には30%を超える見込みで、出生数についても2022年は初めて80万人を割りました。この少子高齢化への対応も徐々に進み、公務員では定年延長の段階的引上げの実施に加え「週休3日制の選択」も検討に入るなど著しい変化が予想されます。企業においても、様々な対応が求められますが、いずれも慎重な検討が必要であり、これらに関する様々な問題をどう乗り切るか、将来に亘る大きな転換の始まりの時期となりました。

最後にAIの活用も大きく働き方を変えられると言われてますが、最近ではChatGPTが急速に普及しチャットでの質問になんでも答えてくれる時代となりました。ただし、これには正確性や悪用の危険性など様々な問題があるようですが、確実にAI技術は普及しています。今はAIに多くの仕事が入り替わるなど想像できませんが、そんな時代が来るのもそう遠くないことなのかも知れません。

\*内閣府令和4年版高齢社会白書 引用

2023年10月

# 目 次

巻頭言	1
I. 調査研究報告	
総説 レビー小体形成機構に関する近年の動向～パーキンソン病発症機構の解明に向けて～	
■守屋彰悟	4
総説 がん患者におけるロコモ度テストを用いた運動機能評価	
■古矢丈雄 ほか	13
II. 論文・学会発表等	
1. 論文発表等	24
2. 学会発表等	27
III. 研究助成	
1. 「ちば県民保健予防基金」の概要	32
2. ちば県民保健予防基金助成事業の内容	33
[投稿規程]	
公益財団法人ちば県民保健予防財団 調査研究ジャーナル 投稿規定	46

# I . 調査研究報告

総 説	レビー小体形成機構に関する近年の動向 ～パーキンソン病発症機構の解明に向けて～	■守屋彰悟 ……………	4
総 説	がん患者におけるロコモ度テストを用いた運動機能評価	■古矢丈雄 ほか ……	13

総説

# レビー小体形成機構に関する近年の動向 ～パーキンソン病発症機構の解明に向けて～

守屋彰悟<sup>1</sup>

Lewy Bodies and Parkinson's Disease: Mechanisms, Formation, and Propagation

Shogo Moriya<sup>1</sup>

$\alpha$ -シヌクレインの異常凝集体が主な構成成分であるレビー小体の存在を特徴とするパーキンソン病は、他の神経変性疾患と同様に発症・進行の機構が明らかになっておらず、治療法開発の遅れにつながっている。レビー小体は細胞毒性を示すことからレビー小体の形成がパーキンソン病の発症機構に関与すること、また、レビー小体は神経細胞間を伝播して広く病変を拡大することが示唆されている。そのため、レビー小体の形成・伝播機構の解明はパーキンソン病の発症・進行機構解明につながることを期待されている。本総説では神経細胞内での $\alpha$ -シヌクレインの異常凝集体形成機構、 $\alpha$ -シヌクレイン凝集体の神経細胞間の伝播の過程に関する近年の報告、さらに筆者がちば県民保健予防基金の助成を受けて行った研究の成果を紹介し、レビー小体形成・伝播機構やパーキンソン病発症機構について議論したい。

(調査研究ジャーナル 2023;12(1):4-12)

キーワード: パーキンソン病、レビー小体、 $\alpha$ シヌクレイン、マクロファージ

## 1. はじめに

神経変性疾患は脳や脊髄にある神経細胞のなかで、特定の神経細胞群が進行的に構造や機能が欠落する疾患の総称であり、アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病等が挙げられる。パーキンソン病は中脳の黒質内に $\alpha$ -シヌクレインの異常凝集体を主な構成成分とするレビー小体の存在を特徴とし、アルツハイマー病に次ぐ主要な神経変性疾患である<sup>1)</sup>。パーキンソン病の主要なリスク要因は年齢であることから、高齢化が進む日本を含む多くの国々において発症者数の増加が懸念されている<sup>2)</sup>。また、神経変性疾患は認知や運動機能へ障害を及ぼし生活の質の低下を引き起こすこと、長期にわたる

治療により医療費の高騰を引き起こす等の問題が挙げられているものの、発症機構が明らかになっていないため治療法開発に至っておらず、対処療法が基本となっている。レビー小体の元となる $\alpha$ -シヌクレインの異常凝集体は細胞毒性があること<sup>3-5)</sup>、さらに、レビー小体は神経細胞間を伝播して拡散することが示唆されており<sup>6)</sup>、レビー小体形成や伝播の機構解明がパーキンソン病発症機構の解明に重要な役割を果たすことが強く示唆されている。本総説では、近年のレビー小体形成機構や $\alpha$ -シヌクレイン凝集体の神経細胞間の伝播に関する知見、さらに、筆者がちば県民保健予防基金の助成を受けて行った研究の成果を紹介し、レビー小体形成・伝播の機構の可能性について議論したい。

<sup>1</sup> 千葉大学大学院医学研究院

連絡先: 〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

千葉大学大学院医学研究院

守屋彰悟

(E-mail: moriya.shogo@chiba-u.jp)

(Received 20 Jul 2023 / Accepted 9 Aug 2023)

## 2. モデル動物を用いた脳内における $\alpha$ -シヌクレイン異常凝集体形成

正常な神経細胞において $\alpha$ -シヌクレインはシナプス前終末に蓄積されていて、シナプス小胞等の小

胞輸送を通じた神経伝達物質の輸送に関与し、神経伝達の調整への関与が示唆されている<sup>7)</sup>。神経伝達物質が神経細胞から放出される時、 $\alpha$ -シヌクレインも放出されるが、その後、神経細胞に再取り込みされる<sup>8)</sup>。しかしながら、一部はマクロファージや<sup>9)</sup>、ミクログリア<sup>10)</sup>に取り込まれ分解されている。一方、レビー小体においては $\alpha$ -シヌクレインはリン酸化やユビキチン化などの翻訳後修飾を受けており、 $\alpha$ -シヌクレイン以外にもシンフィリン1等のタンパク質を含んだ凝集体を形成している<sup>11,12)</sup>。神経細胞内での $\alpha$ -シヌクレインの凝集体形成機構については培養細胞を用いた解析によってその機構の解明が進んでおり<sup>13)</sup>、*in vitro*で形成された不溶性の $\alpha$ -シヌクレイン原繊維を培養液に加えると神経細胞はエンドサイトーシス経路で神経細胞内に取り込み、リソソームによって分解されるものの、その機構から外れた一部の $\alpha$ -シヌクレイン原繊維は神経細胞内に発現している $\alpha$ -シヌクレインの取り込みや $\alpha$ -シヌクレインのリン酸化やユビキチン化等の翻訳後修飾等を受けながら凝集体を形成し、他のタンパク質を取り込みながら凝集体を成長させ、レビー小体を形成することが示唆されている。

一方、モデル動物を用いた*in vivo*での解析として神経細胞に $\alpha$ -シヌクレインを過剰発現させる遺伝子組換え体を作成する方法があるが、パーキンソン病で観察されるような症状の一部が確認されるものの、レビー小体様の異常凝集体が形成されない<sup>14-16)</sup>。また、ウイルスベクターを用いて $\alpha$ -シヌクレインを強制発現させる方法も用いられている。 $\alpha$ -シヌクレイン発現ベクターを組み込んだアデノ随伴ウイルスやレンチウイルスを黒質に注入するとその領域の神経細胞の変性が観察される<sup>17-19)</sup>。この方法を用いることで $\alpha$ -シヌクレイン凝集体を形成する<sup>20)</sup>ものの、細胞毒性が高いためか神経細胞の変性とそれに伴う症状に関する研究が主となっており、凝集体形成に関する研究に使われることは少ない。

このような中、レビー小体形成機構の解析には $\alpha$ -シヌクレイン原繊維を脳に播種する手法が主にとられている。マウスの脳内に $\alpha$ -シヌクレイン原繊維を播種すると脳内に $\alpha$ -シヌクレイン凝集体の形成

や凝集体の脳内の他の部位への伝播が確認される<sup>21-23)</sup>。さらに、この手法を用いて家族性パーキンソン病で知られている変異が $\alpha$ -シヌクレイン凝集体形成に及ぼす影響<sup>24)</sup>、神経変性疾患に関与が示唆されているタウタンパク質が $\alpha$ -シヌクレイン凝集体形成へ及ぼす影響<sup>25)</sup>等が解析されており、 $\alpha$ -シヌクレイン原繊維の播種は $\alpha$ -シヌクレイン凝集体形成に関する解析に広く使用されている。一方、パーキンソン病の発症機構の過程において $\alpha$ -シヌクレイン原繊維が必要とされているのか、 $\alpha$ -シヌクレイン原繊維が生体内でどのように形成されているか、についてはこれからの解析が待たれるところである。

### 3. 腸脳相関とパーキンソン病

腸の環境が脳に影響を及ぼすと考えられる、腸脳相関が近年注目を浴びており、特に、腸内環境と精神疾患との相関が報告されている<sup>26-28)</sup>。神経変性疾患においてもアルツハイマー病<sup>29-31)</sup>やパーキンソン病<sup>32-34)</sup>等において、腸内環境と疾患の相関が報告されている。特に、腸にはマクロファージ等自然免疫に関与する細胞が多く存在することから、自然免疫と神経炎症の関係について研究が進められている。一方、パーキンソン病において盲腸切除例ではパーキンソン病の罹患率が低いことが報告されている<sup>35)</sup>。盲腸は免疫細胞が多く存在し、リンパ系における病原体の除去の補助<sup>36)</sup>や、腸内の細菌叢の調整に関与すること<sup>37)</sup>、さらに、盲腸内に $\alpha$ -シヌクレインが蓄積されていること<sup>35)</sup>から、Killinger, BAらは盲腸内に蓄積された $\alpha$ -シヌクレインが迷走神経を伝播して脳に到達する仮説を提唱している<sup>35)</sup>。実際、 $\alpha$ -シヌクレインは末梢神経から伝播することが知られており、十二指腸および幽門筋層に $\alpha$ -シヌクレイン原繊維を注入すると脳内まで伝播し、脳内の神経細胞の変性が生じる<sup>38)</sup>。また、 $\alpha$ -シヌクレイン原繊維の鼻腔からの吸引や<sup>39)</sup>、網膜への注入<sup>40)</sup>でも脳内で $\alpha$ -シヌクレイン凝集体が検出されており、パーキンソン病においても脳以外で $\alpha$ -シヌクレインの原繊維や凝集体が形成され、神経系を伝播して脳に到達・蓄積することにより発症に至る可能性が示されている。

#### 4. 免疫細胞の $\alpha$ -シヌクレイン凝集体形成への関与

神経細胞の維持・管理にはマクロファージ、ミクログリア、アストロサイト等の免疫細胞が関与している<sup>41-44</sup>。また、アストロサイトに特異的に  $\alpha$ -シヌクレインを強制発現させると神経細胞の変性が観察される報告<sup>45</sup>もあり、免疫細胞-神経細胞の相互作用の変化が神経細胞の変性に至る可能性を示している。実際、脳内においてはミクログリアのパーキンソン病への関与については古くから研究が行われているが<sup>46-48</sup>、Killinger, BA らの報告<sup>35</sup>ではパーキンソン病における免疫細胞の影響は脳内に限らないことを示唆している。そこで、筆者は免疫細胞、特にマクロファージやミクログリアが  $\alpha$ -シヌクレインの凝集体形成・伝播に関与すると仮説を立て、ちば県民保健予防基金等の助成を受けてモデル動物としてゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) を用いて解析を行

った<sup>49</sup>。マクロファージ発現遺伝子 1.1 (Macrophage expressed gene 1.1, *mpeg*) 遺伝子はマクロファージやミクログリア特異的に発現する遺伝子<sup>50</sup>であり、そのプロモーターによってヒト  $\alpha$ -シヌクレインを発現する遺伝子組換えゼブラフィッシュを作成した。ヒト野生型  $\alpha$ -シヌクレインを発現する遺伝子組換えゼブラフィッシュ (野生型  $\alpha$ -シヌクレイン発現ゼブラフィッシュ) では  $\alpha$ -シヌクレインの局在はマクロファージやミクログリアに限られていたが、A53T 変異型  $\alpha$ -シヌクレインを発現する遺伝子組換えゼブラフィッシュ (変異型  $\alpha$ -シヌクレイン発現ゼブラフィッシュ) ではマクロファージやミクログリアに限らず、神経細胞にも局在が確認された (図1)。次に、 $\alpha$ -シヌクレインの状態をウェスタンブロッティング法により解析したところ、野生型  $\alpha$ -シヌクレイン発現ゼブラフィッシュでは  $\alpha$ -シヌクレイン単量

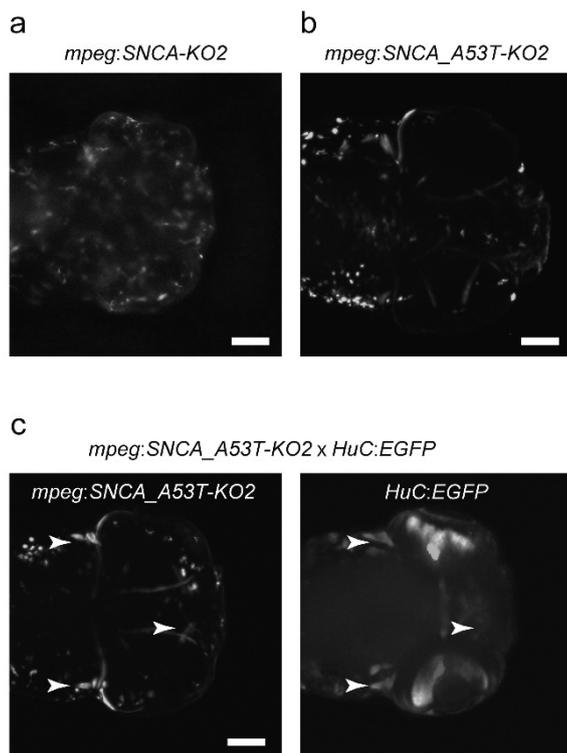


図1  $\alpha$ -シヌクレインの局在

- a) *mpeg* 遺伝子プロモーターによって  $\alpha$ -シヌクレインを発現する遺伝子組換えゼブラフィッシュ (*mpeg:SNCA-KO2*) の頭部
- b) *mpeg* 遺伝子プロモーターによって A53T 変異  $\alpha$ -シヌクレインを発現する遺伝子組換えゼブラフィッシュ (*mpeg:SNCA\_A53T-KO2*) の頭部
- c) *mpeg:SNCA\_A53T-KO2* と神経細胞に高感度緑色蛍光タンパク質 (Enhanced green fluorescent protein, EGFP) を発現する遺伝子組換えゼブラフィッシュ (*HuC:EGFP*) の掛け合わせ。白矢印で示すところ等で神経細胞と  $\alpha$ -シヌクレインが共発現している。スケールバーは 100  $\mu$ m を示す。

体は検出されず、凝集体が検出された。一方、変異型  $\alpha$ -シヌクレイン発現ゼブラフィッシュでは  $\alpha$ -シヌクレインが検出されなかった。マクロファージやミクログリア内において  $\alpha$ -シヌクレイン凝集体を形成すること、さらに、変異型  $\alpha$ -シヌクレイン発現ゼブラフィッシュでは不溶性の  $\alpha$ -シヌクレイン凝集体が形成されたことが示唆された。

この二種類の遺伝子組換えゼブラフィッシュを用いて RNA-seq 法により遺伝子発現解析を行った。これら遺伝子組換えゼブラフィッシュは共に野生型ゼブラフィッシュに比べ有意に発現差のある 5,000 遺伝子以上が抽出された。次に発現変動した遺伝子を用いて分類体系による解析 (Gene Ontology 解析) を行ったところ、“神経活動” (“neuronal activity”) 等が抽出された。 $\alpha$ -シヌクレインの発現によりマクロファージやミクログリアではなく、神経細胞に影響が出ていることで、 $\alpha$ -シヌクレイン発現によってマクロファージやミクログリアが神経細胞に影響を及ぼすことが示唆された。また、キナーゼやユビキチン化関連等の翻訳後修飾関連遺伝子が 30 遺伝子抽出された。一方、二種類の遺伝子組換えゼブラフィッシュ同士を比較したところ、1,008 遺伝子が有意に発現差のある遺伝子として抽出された。また、Gene Ontology 解析によって“細胞周期” (“cell cycle”)、“ストレス応答” (“response to stress”)、“分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ (Mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKK) の活性化” (“activation of MAPKKK activity”)、“細胞周期” (“oxidation-reduction process”) が抽出された。変異型  $\alpha$ -シヌクレイン発現ゼブラフィッシュにおいて上記の機能に分類される遺伝子が A53T 変異型  $\alpha$ -シヌクレインの神経細胞への伝播や、神経細胞へ伝播したことによる生体への影響に関与することが考えられる。

遺伝子組換えゼブラフィッシュの解析によりマクロファージやミクログリアにおいて  $\alpha$ -シヌクレインの凝集体形成が行われることが示唆されたことから、マクロファージの培養細胞に A53T 変異  $\alpha$ -シヌクレイン単量体を加えて  $\alpha$ -シヌクレインの状態を解析したところ、細胞内、培養液内で凝集体が検出

された。一方、細胞内ではリン酸化された凝集体が検出されたものの、培養液内ではリン酸化された凝集体は検出されなかった。また、翻訳後修飾関連遺伝子が RNA-seq 法によって抽出されたことから、マクロファージの培養細胞に A53T 変異  $\alpha$ -シヌクレイン単量体、さらに、リン酸化やユビキチン化阻害剤を加え、 $\alpha$ -シヌクレインの状態やリン酸化やユビキチン化に関連する遺伝子の発現を解析した。リン酸化阻害剤を加えると細胞内の  $\alpha$ -シヌクレイン凝集体の量が有意に減少し、ユビキチン化関連遺伝子の発現が有意に変動した。一方、ユビキチン化阻害剤を加えても細胞内の  $\alpha$ -シヌクレイン凝集体の量が有意に減少し、リン酸化関連遺伝子発現が変動した。マクロファージ内で  $\alpha$ -シヌクレインはユビキチン-プロテアソーム系で分解される<sup>51)</sup> ことから、本研究で得られたリン酸化とユビキチン化の相互作用はユビキチン-プロテアソーム系に関与することが考えられる。また、培養液内ではリン酸化された  $\alpha$ -シヌクレイン凝集体が検出されなかったことから、ユビキチン-プロテアソーム系で分解されない凝集体はマクロファージ細胞から放出されることが考えられる。

本研究から得られた結果を元に  $\alpha$ -シヌクレイン凝集体、レビー小体形成モデルを図 2 に示す。 $\alpha$ -シヌクレインは主にシナプス前終末に蓄積されており、神経伝達物質と共に放出され、その一部がマクロファージやミクログリアに取り込まれる。取り込まれた  $\alpha$ -シヌクレインは凝集体を形成し、リン酸化やユビキチン化の翻訳後修飾を受け、ユビキチン-プロテアソーム系により消化される。翻訳後修飾を受けなかった  $\alpha$ -シヌクレイン凝集体は放出され、神経細胞に取り込まれる。神経細胞でもプロテアソーム系によって分解されるが、分解されなかったものが細胞内で蓄積され、凝集体を成長させてレビー小体を形成する。すなわち、マクロファージやミクログリアから放出される  $\alpha$ -シヌクレイン凝集体が原繊維としてレビー小体形成に関与することが考えられる。

## 5. おわりに

筆者らの検討では免疫細胞が神経細胞内の $\alpha$ -シヌクレインの凝集体蓄積に関与することを示唆したが、免疫細胞は体内を巡回しているため、免疫細胞を介して神経細胞間の $\alpha$ -シヌクレインの伝播に関与していることも考えられる。Braak 仮説ではパーキンソン病の発症には病原体が鼻腔や消化管から入りレビー小体形成が促進されること<sup>6, 52, 53)</sup>が提唱されている。腸<sup>38)</sup>や鼻腔<sup>39)</sup>に $\alpha$ -シヌクレイン原繊維を注入すると脳内まで伝播することや、腸神経系において $\alpha$ -シヌクレインは広く発現している<sup>54)</sup>ことから、鼻腔や消化管の免疫細胞が $\alpha$ -シヌクレイン原繊維を形成し、神経細胞を伝播して脳に到達することでパーキンソン病発症に至るのかもしれない。

老化に伴い生体内で様々な変化が起こっている<sup>55-57)</sup>が、免疫細胞も老化の影響を強く受ける<sup>58-60)</sup>。そのため、免疫細胞の老化に伴う免疫細胞の変化が筆者らの示した経路を促進し、パーキンソン病発症に至るのかもしれない。今後、免疫細胞と神経細胞の相互作用についてさらなる検討が求められる。

謝辞：本研究はちば県民保健予防基金事業助成、及びJSPS 科研費 JP 19K07838、16H03257 の助成を受けたものです。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, et al. Parkinson's Disease. Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease. In: Harris JR ed. Dordrecht: Springer. 2012;389-455.
- 2) Ogawa M, Oyama G, Sekimoto S, et al. Current Status of Telemedicine for Parkinson's Disease in Japan: A Single-Center Cross-Sectional Questionnaire Survey. J Mov Disord 2022;15:58-61.
- 3) Cookson MR.  $\alpha$ -Synuclein and neuronal cell death. Molecular Neurodegeneration 2009;4:9.
- 4) Delenclos M, Burgess JD, Lamprokostopoulou A, et al. Cellular models of alpha-synuclein toxicity and aggregation. J Neurochem 2019;150:566-76.

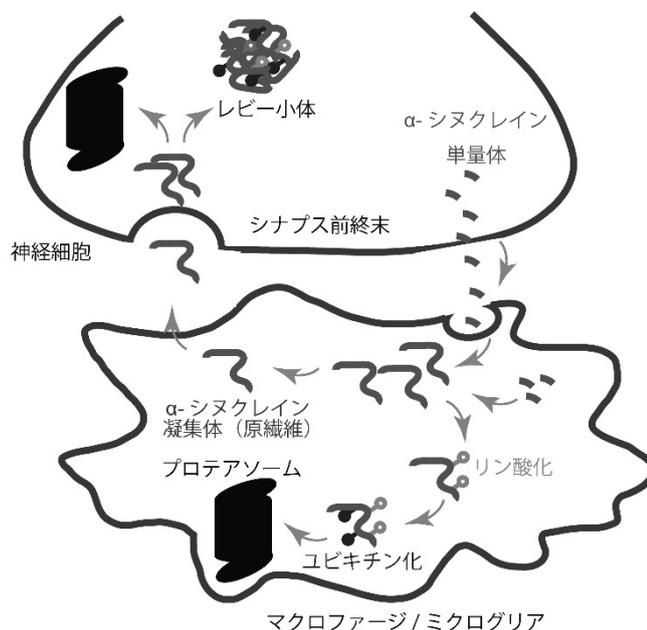


図2 レビー小体形成過程の提案

シナプス前終末から放出される $\alpha$ -シヌクレイン単量体のうち、マクロファージ/ミクログリアに取り込まれたものは凝集体を形成し、リン酸化等の翻訳後修飾をされたものはプロテアソームにより分解される。一方、翻訳後修飾されなかった凝集体は放出され、原繊維として神経細胞によって取り込まれ、プロテアソームによって分解されないものが蓄積・成長し、レビー小体を形成する。

- 5) Luk KC, Covell DJ, Kehm VM, et al. Molecular and Biological Compatibility with Host Alpha-Synuclein Influences Fibril Pathogenicity. *Cell Rep* 2016;16:3373–87.
- 6) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
- 7) Diao J, Burré J, Vivona S, et al. Native  $\alpha$ -synuclein induces clustering of synaptic-vesicle mimics via binding to phospholipids and synaptobrevin-2/VAMP2. *ELife* 2013;2:e00592.
- 8) Grozdanov V, Danzer KM. Release and uptake of pathologic alpha-synuclein. *Cell Tissue Res* 2018;373:175–82.
- 9) Allen Reish HE, Standaert DG. Role of alpha-synuclein in inducing innate and adaptive immunity in Parkinson disease. *J Parkinsons Dis* 2015;5:1–19.
- 10) Choi I, Zhang Y, Seegobin SP, et al. Microglia clear neuron-released alpha-synuclein via selective autophagy and prevent neurodegeneration. *Nat Commun* 2020;11:1386.
- 11) Engelender S. Ubiquitination of  $\alpha$ -synuclein and autophagy in Parkinson's disease. *Autophagy* 2008;4:372–4.
- 12) Gupta A. Chapter 1 – Neurodegenerative diseases: Human Caspases and Neuronal Apoptosis in Neurodegenerative Diseases. In: Gupta A ed. Massachusetts: Academic Press. 2022:1–67.
- 13) Mahul-Mellier AL, Bartscher J, Maharjan N, et al. The process of Lewy body formation, rather than simply alpha-synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:4971–82.
- 14) Kodera K, Matsui N, Saitoh A, et al. Loss of GBA in zebrafish leads to dopaminergic neurodegeneration, but overexpression of  $\alpha$ -synuclein does not further worsen degeneration. *Neuroreport* 2022;33:320–5.
- 15) Chesselet MF. In vivo alpha-synuclein overexpression in rodents: a useful model of Parkinson's disease? *Exp Neurol* 2008;209:22–7.
- 16) Fernagut PO, Chesselet MF. Alpha-synuclein and transgenic mouse models. *Neurobiol Dis* 2004;17:123–30.
- 17) Lauwers E, Debyser Z, Van Dorpe J, et al. Neuropathology and neurodegeneration in rodent brain induced by lentiviral vector-mediated overexpression of alpha-synuclein. *Brain Pathol* 2003;13:364–72.
- 18) Kirik D, Rosenblad C, Burger C, et al. Parkinson-like neurodegeneration induced by targeted overexpression of alpha-synuclein in the nigrostriatal system. *J Neurosci* 2002;22:2780–91.
- 19) Klein RL, King MA, Hamby ME, et al. Dopaminergic cell loss induced by human A30P alpha-synuclein gene transfer to the rat substantia nigra. *Hum Gene Ther* 2002;13:605–12.
- 20) Won SY, Park JJ, You ST, et al. p21-activated kinase 4 controls the aggregation of alpha-synuclein by reducing the monomeric and aggregated forms of alpha-synuclein: involvement of the E3 ubiquitin ligase NEDD4-1. *Cell Death Dis* 2022;13:575.
- 21) Creed RB, Memon AA, Komaragiri SP, et al. Analysis of hemisphere-dependent effects of unilateral intrastriatal injection of alpha-synuclein pre-formed fibrils on mitochondrial protein levels, dynamics, and function. *Acta Neuropathol Commun* 2022;10:78.
- 22) Recasens A, Ulusoy A, Kahle PJ, et al. In vivo models of alpha-synuclein transmission and propagation. *Cell Tissue Res* 2018;373:183–93.
- 23) Duyckaerts C. Neurodegenerative lesions: seeding and spreading. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169:825–33.
- 24) Rutherford NJ, Dhillon JS, Riffe CJ, et al. Comparison of the in vivo induction and transmission of alpha-synuclein pathology by mutant alpha-synuclein fibril seeds in transgenic mice. *Hum Mol Genet* 2017;26:4906–15.
- 25) Pan L, Li C, Meng L, et al. Tau accelerates alpha-synuclein aggregation and spreading in Parkinson's disease. *Brain* 2022;145:3454–71.
- 26) Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science* 2021;374:1087–92.
- 27) Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull* 2022;182:44–56.
- 28) Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:322–32.
- 29) Giridharan VV, Barichello De Quevedo CE, Petronilho F.

- Microbiota-gut-brain axis in the Alzheimer's disease pathology - an overview. *Neurosci Res* 2022;181:17-21.
- 30) Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25:48-60.
- 31) Chen C, Liao J, Xia Y, et al. Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation. *Gut* 2022;71:2233- 52.
- 32) Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:94.
- 33) Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2018;19:1689.
- 34) Tan AH, Lim SY, Lang AE. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease - from basic research to the clinic. *Nat Rev Neurol* 2022;18:476-95.
- 35) Killinger BA, Madaj Z, Sikora JW, et al. The vermiform appendix impacts the risk of developing Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2018;10:eaar5280.
- 36) Zahid A. The vermiform appendix: not a useless organ. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004;14:256-8.
- 37) Masahata K, Umemoto E, Kayama H, et al. Generation of colonic IgA-secreting cells in the caecal patch. *Nat Commun* 2014;5:3704.
- 38) Kim S, Kwon SH, Kam TI, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic alpha-Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron* 2019;103:627-41.e7.
- 39) Sawamura M, Ohira J, Hikawa R, et al. Single-dose intranasal administration of alpha-syn PFFs induce lewy neurite-like pathology in olfactory bulbs. *Parkinsonism Relat Disord* 2023;112:105440.
- 40) Perez-Acuna D, Rhee KH, Shin SJ, et al. Retina-to-brain spreading of alpha-synuclein after intravitreal injection of preformed fibrils. *Acta Neuropathol Commun* 2023;11:83.
- 41) Masuda T. Recent topics regarding macrophage in the central nervous system. *J Biochem* 2023;173:139-43.
- 42) Carbone SE. Neurons, Macrophages, and Glia: The Role of Intercellular Communication in the Enteric Nervous System. *Adv Exp Med Biol* 2022;1383:251-8.
- 43) Abe N, Nishihara T, Yorozuya T, et al. Microglia and Macrophages in the Pathological Central and Peripheral Nervous Systems. *Cells* 2020;9:2132.
- 44) Molofsky AV, Deneen B. Astrocyte development: A Guide for the Perplexed. *Glia* 2015;63:1320-9.
- 45) Bido S, Muggeo S, Massimino L, et al. Microglia-specific overexpression of alpha-synuclein leads to severe dopaminergic neurodegeneration by phagocytic exhaustion and oxidative toxicity. *Nat Commun* 2021;12:6237.
- 46) Ho MS. Microglia in Parkinson's Disease. *Adv Exp Med Biol* 2019;1175:335-53.
- 47) Bartels T, De Schepper S, Hong S. Microglia modulate neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Science* 2020;370:66-9.
- 48) Kam TI, Hinkle JT, Dawson TM, et al. Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2020;144:105028.
- 49) Moriya S, Hanazono M, Fukuhara T, et al. A53T mutant alpha-synuclein fibrils formed in macrophage are spread to neurons. *Cell Mol Life Sci* 2022;79:234.
- 50) Spilsbury K, O'Mara MA, Wu WM, et al. Isolation of a novel macrophage-specific gene by differential cDNA analysis. *Blood* 1995;85:1620-9.
- 51) Haenseler W, Zambon F, Lee H, et al. Excess alpha-synuclein compromises phagocytosis in iPSC-derived macrophages. *Sci Rep* 2017;7:9003.
- 52) Braak H, Rub U, Gai WP, et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)* 2003;110:517-36.
- 53) Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, et al. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2017;8:37.
- 54) Bottner M, Zorenkov D, Hellwig I, et al. Expression pattern and localization of alpha-synuclein in the human enteric nervous system. *Neurobiol Dis* 2012;48:474-80.
- 55) Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature* 2019;571:183-92.
- 56) Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2019;15:565-81.

- 57) Kritsilis M, Rizou SV, Koutsoudaki PN, et al. Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease. *Int J Mol Sci* 2018;19:2937.
- 58) Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature* 2021;594:100-5.
- 59) Muller L, Di Benedetto S, Pawelec G. The Immune System and Its Dysregulation with Aging. *Subcell Biochem* 2019; 91:21-43.
- 60) Sadighi Akha AA. Aging and the immune system: An overview. *J Immunol Methods* 2018;463:21-6.

## Lewy Bodies and Parkinson's Disease: Mechanisms, Formation, and Propagation

Shogo Moriya<sup>1</sup>

### -Abstract -

Parkinson's disease is characterized by the presence of Lewy bodies, comprised of abnormal  $\alpha$ -synuclein aggregates. As comprehensive understanding of the disease's pathogenesis remains unclear, specific treatments and medications have yet to be developed. Since Lewy bodies are cytotoxic, their formation may be involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. Moreover, the propagation of Lewy bodies between neurons is likely involved in Parkinson's disease progression. Therefore, elucidating the mechanisms of Lewy body formation and propagation is necessary to explain the disease's pathogenesis. This review summarizes recent reports on the mechanisms by which abnormal  $\alpha$ -synuclein aggregates in neurons are formed. We also discuss interneuron propagation of  $\alpha$ -synuclein aggregates, the mechanisms of Lewy bodies formation, and Parkinson's disease pathogenesis.

(Chiba Survey Res J 2023;12(1):4-12)

**Keywords:** Parkinson's disease, Lewy body,  $\alpha$ -Synuclein, Macrophage

---

<sup>1</sup> Chiba University, Graduate School of Medicine

---

## 総説

## がん患者におけるロコモ度テストを用いた運動機能評価

古矢丈雄<sup>1</sup>、佐藤雅<sup>1</sup>、高岡宏光<sup>1</sup>、志賀康浩<sup>1</sup>、大鳥精司<sup>1</sup>

Assessment of Motor Function in Patients with Cancer Using the Locomo Test

Takeo Furuya<sup>1</sup>, Masashi Sato<sup>1</sup>, Hiromitsu Takaoka<sup>1</sup>, Yasuhiro Shiga<sup>1</sup>, Seiji Ohtori<sup>1</sup>

診断学、治療学の進歩により、がん患者の生命予後が改善する中で、治療のあり方も多様化している。適切な原疾患治療に一定の運動機能を維持していることは不可欠である。運動機能が低下したがん患者に対する運動器の視点での対処は患者の生活の質を改善する。がん患者の運動機能を評価する目的で、外来通院中のがん患者に対しロコモ度テストおよびサルコペニアの評価を行った。ロコモ度テストではがん患者群は非がんコントロール群に比較し移動機能が低下しているという結果を得た。ロコモ度判定ではロコモ度 2 を示した患者の割合はがん患者群では 51%、非がんコントロール群では 13%であった。また、女性において筋肉量・体幹筋量は非がんコントロール群のほうが有意に高いという結果であった。たとえ通院治療レベルであってもがん患者は非がんコントロールに比較し、ロコモの割合が高く、女性は筋肉量・体幹筋量が少ないことが明らかとなった。

(調査研究ジャーナル 2023;12(1):13-21)

キーワード:がん、運動機能、ロコモティブシンドローム、ロコモ度テスト、サルコペニア

## 1. はじめに

本邦における新規がん罹患患者数は増加の一途を辿っている。また、近年のがん診断学・治療学の進歩や各種社会サービス・介護サービス等の整備によって、がん患者の生存率は飛躍的に向上している。がん患者の医療において、かつては「がんそのものの治療」に重点が置かれ、患者の運動機能や患者が抱える運動器の諸問題についてはあまり注目されてこなかった。しかし、最近ではがん治療も単に生命予後だけではなく、患者の日常生活動作 (Activities of daily living, 以下 ADL) や生活の質 (Quality of life, 以下 QOL) についても目を向けられるようになってきた。乳がん患者の運動機能評価に関するシステムレビューにおいて、がん患者は非がんコントロールと比較し歩行機能とバランス機能の低下が報告された<sup>1)</sup>。がん罹患により最も影響を受ける ADL

障害は、衛生管理、歩行と移動、家事と買い物であるとされ<sup>2)</sup>、移動に関するものが多い。また、QOL を向上させるために最も重要なことは移動機能の維持および向上であるとされている<sup>3)</sup>。

本稿では、がんの罹患が運動器に与える影響やがん治療と ADL・QOL について論じ、併せて我々が施行した外来通院がん患者に対するロコモ度テストとサルコペニア評価から得られた知見<sup>4, 5)</sup>について概説する。

## 2. 運動機能の低下ががん治療継続に与える影響

化学療法・放射線療法に対する支持療法の進歩、内服の抗がん剤の増加により、外来通院で行うがん治療が増加している<sup>6)</sup>。患者の身体機能、全身状態を把握する指標として Eastern cooperative oncology group (以下 ECOG) の performance status (以下 PS) (表 1) や Karnofsky Performance Status があり、抗がん剤療法の適応の可否や緩和医療導入の基準として使用されてきた。がんに対する抗がん剤治療施行においては PS 3 または 4 の状態は有害事象が生じる可能性が高いとされ、適応外とみなされることが一般的

<sup>1</sup> 千葉大学医学部附属病院整形外科  
連絡先：〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
千葉大学医学部附属病院整形外科  
古矢丈雄

(E-mail: furuya-takeo@chiba-u.jp)

(Received 31 Jul 2023 / Accepted 18 Aug 2023)

である。一部の例外を除き、抗がん剤治療の適応は PS 0 または 1 であり、2 は症例ごとに検討が必要とされている。

がん患者に占める高齢者の割合は多い。患者の PS が低下しているときに、その原因ががんそのものではなく加齢変性による運動器疾患による障害であることは稀ではない。本来 PS はあくまでも「がん」による ADL 制限の評価であり、一時的あるいは可逆的な運動器障害による制限は除外しなくてはならない<sup>7)</sup>。がん治療において運動器診療が加わることによって、がん患者の ADL の向上が期待できる。PS の改善を通じて、患者のがん治療自体の治療適応が広がる可能性がある。

### 3. がん治療と運動

ADL 障害はがん治療自体に大きく影響する。進行期がんにおける検討において、ADL 障害があると症状の負荷が高く、臨床転帰に影響を及ぼした<sup>8)</sup>。化学療法の継続が困難となる因子の解析を行ったシステムレビューでは、過去 6 か月間における 1 回以上の転倒、運動機能の問題、PS の低下、重度の併存疾患の存在が影響因子として挙げられた<sup>9)</sup>。転倒や運動機能の問題は治療継続に大きく影響を与える。

がん患者に対する積極的な運動が提唱されている。

運動は疲労を軽減し、体力および身体機能を維持または向上させ、QOL を向上させる可能性がある<sup>10, 11)</sup>。前立腺がん患者における検討において、運動を継続した患者は運動を行わない患者や運動をやめたしまった患者に比べ QOL が高まったことが示された<sup>12)</sup>。乳がん患者における運動機能に関するシステムレビューとメタ解析では、運動機能と死亡率が密接に関係していることが報告された<sup>13-15)</sup>。

高齢者のがん治療においては、個々の患者の健康状態や運動機能の不均一性が指摘されており、QOL 評価には高齢者機能評価 (geriatric assessment, 以下 GA) の使用が推奨されている<sup>16-18)</sup>。代表的な GA として G8 や Flemish version of the Triage Risk Screening Tool (fTRST) があり、がん患者の機能低下と死亡率に強く関連しているとされる<sup>19, 20)</sup>。

### 4. がんとロコモティブシンドローム

日本整形外科学会は 2009 年に「運動機能の障害により移動能力の低下した状態」としてロコモティブシンドローム (ロコモ) の概念を提唱し、ロコモ予防活動を続けてきた。2015 年、ロコモの定義は「運動器の障害により移動機能が低下している状態で、進行すると要介護の危険が高まるもの」に変更となった。2018 年、運動器と健康の PR 事業のテーマとして「がんとロコモティブシンドローム(がんロコ

表 1 ECOG の performance status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが、作業はできない。 日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

患者の日常生活の制限の程度を示すスコアリングシステム。全身状態の指標として汎用されている。

出典：Common Toxicity Criteria, Version 2.0 Publish Date April 30, 1999 (JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/> より)

モ)」が選定され、その啓発活動が広がっている。

がんロコモは、がん自体あるいはがんの治療によって運動器の障害が生じ、移動機能が低下した状態を示す<sup>21)</sup>。がんロコモは図1に示す3つに分類すると理解しやすい<sup>22)</sup>。1つ目は骨転移による骨関連事象 (Skeletal related events : SRE)に代表される「がん自体による運動器の問題」である。2つ目は治療や長期臥床による体力の低下、ステロイドやホルモン治療による二次性骨粗鬆症、抗がん剤治療による末梢神経障害、放射線治療後の骨脆弱性骨折、骨修飾薬の長期投与に伴う大腿骨非定型骨折などの「がんの治療による運動器の問題」である。そして3つ目はもともと存在する「がんと併存する運動器疾患の問題」である。

#### 5. がん患者に対するロコモ度テストとサルコペニアの評価

ロコモ度テストの実施とロコモ度の把握はがん患者の運動機能を確認し、維持する上で重要である<sup>23)</sup>。ロコモ度テストは移動機能の低下をその初期の段階

から軽度、中等度、高度な段階まで広く判別することができるため<sup>24)</sup>、きわめて有用である。

我々は外来通院治療中のがん患者にロコモ度テストを施行しロコモ度を評価した<sup>4)</sup>。研究開始前に当院の倫理委員会の承認 (3227) を取得した。対象は当科の骨転移専門外来を受診したがん患者のうち、PSが0または1で骨転移による疼痛・麻痺のない患者であった (がん患者群)。比較対照として以前調査した非がんボランティアデータを二次利用した (非がんコントロール群)。両群の比較に当たっては年齢、性別、身長、体重について傾向スコアマッチング法を用いて背景を揃えた。ロコモ度テストの各項目 (立ち上がりテスト (図2)、2ステップテスト (図3)、ロコモ25 (図4) およびロコモ度判定を2群間で比較した。立ち上がりテストはYamadaら<sup>25)</sup>の報告を参考に結果を数値化し検討した。ロコモ25は合計点数で評価した。ロコモ度判定ではYoshimura<sup>26)</sup>らの住民コホート研究で得られたデータより算出された日本整形外科学会の基準<sup>27, 28)</sup>を採用した。

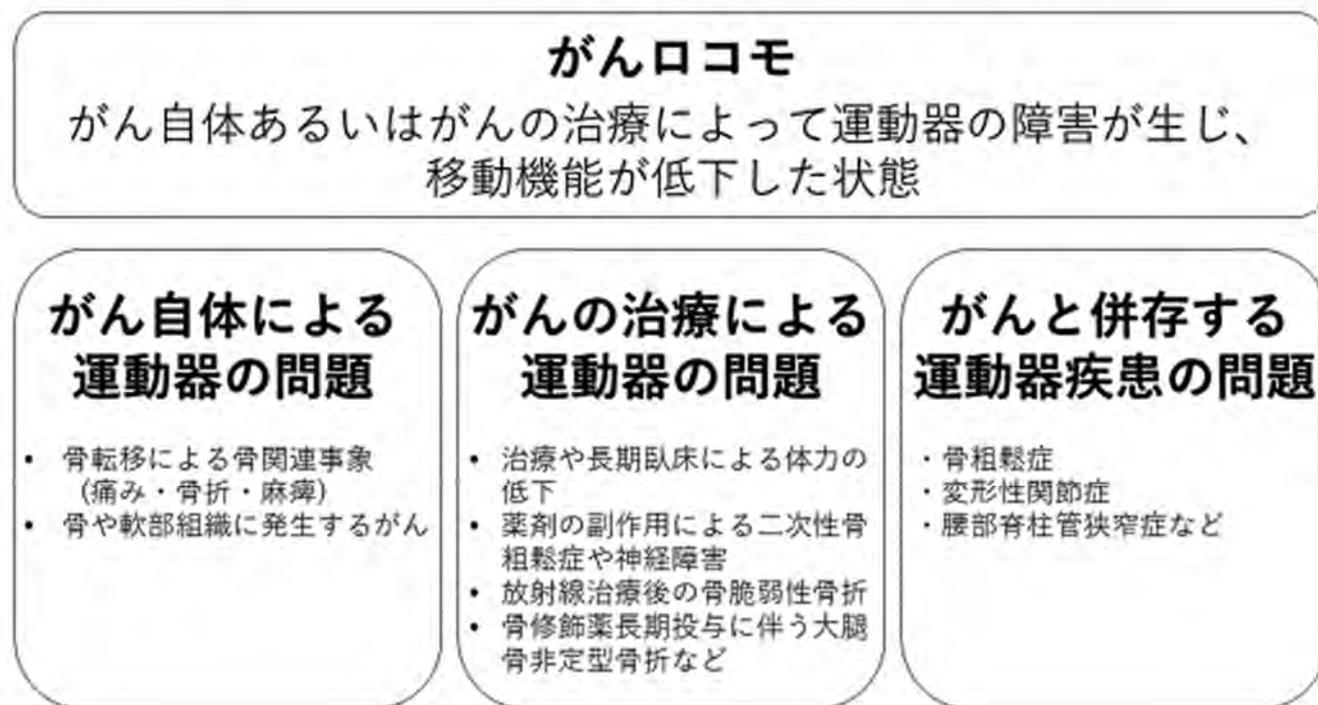
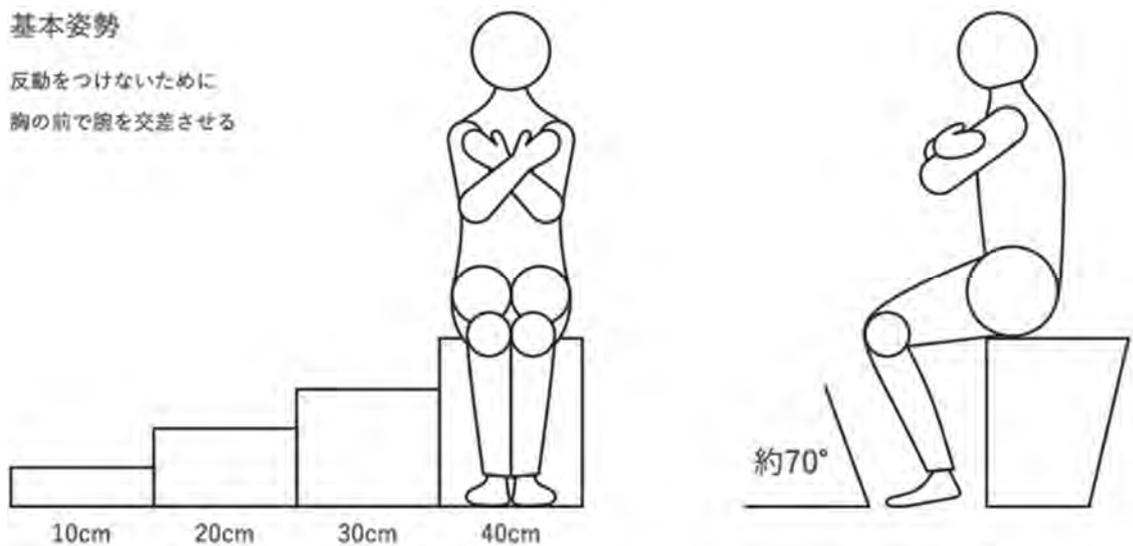


図1 3つのがんロコモ

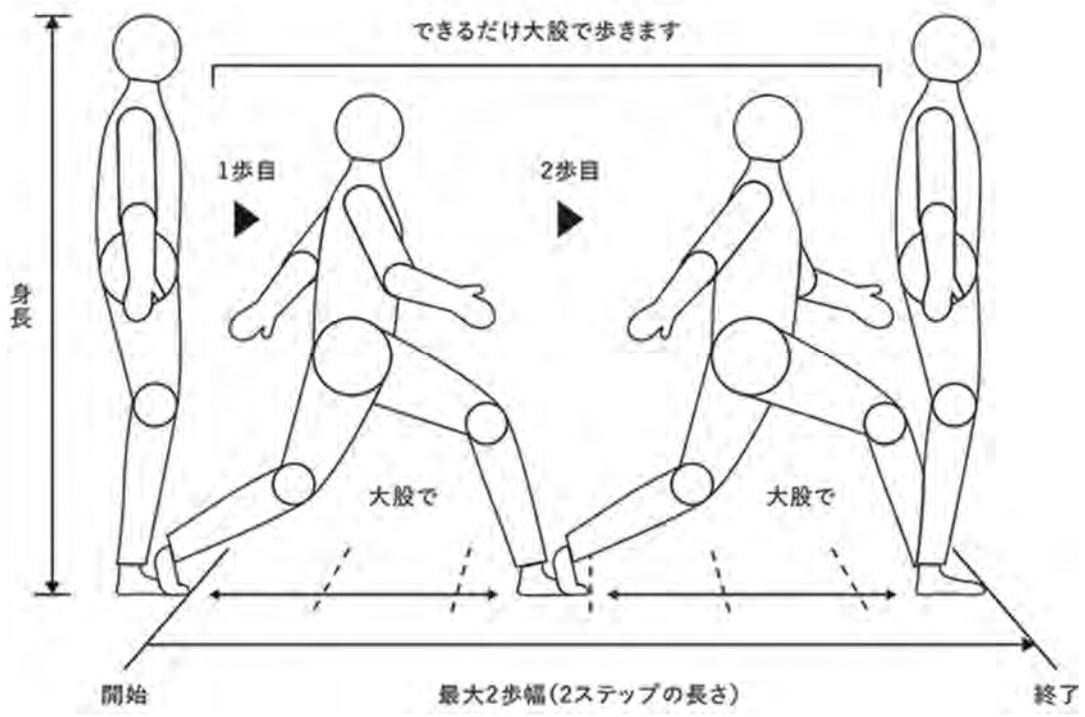
がんロコモは「がん自体による運動器の問題」「がんの治療による運動器の問題」「がんと併存する運動器疾患の問題」の3つに分けると理解しやすい。



日本整形外科学会より許可を得て日本整形外科学会:ロコモティブシンドローム予防啓発公式サイト ロコモオンラインから転載

図2 ロコモ度テスト (立ち上がりテスト)

用意された高さの台からの立ち上がり可否をみるテスト。立ち上がりテストでは垂直方向の総合的な移動機能評価、すなわち下肢筋力を評価する。



日本整形外科学会より許可を得て日本整形外科学会:ロコモティブシンドローム予防啓発公式サイト ロコモオンラインから転載

図3 ロコモ度テスト (2ステップテスト)

歩幅を調べるテスト。水平方向の総合的な移動機能の評価、すなわち下肢の筋力・バランス能力・柔軟性などを含めた歩行能力を総合的に評価する。

### 3 ロコモ25

この1カ月の間に、からだの痛みや日常生活で困難なことはありませんでしたか？  
次の25の質問に答えて、あなたのロコモ度をしらべましょう。

**この1カ月の身体の痛みなどについてお聞きます。**

Q1	薬・膏・薬・手のどこかに痛み(しびれも含む)がありますか。	痛くない	少し痛い	中程度	かなり	ひどく
Q2	背中・腰・お尻のどこかに痛みがありますか。	痛くない	少し痛い	中程度	かなり	ひどく
Q3	下肢(脚のつけね、太もも、膝、ふくらはぎ、すね、足首、足)のどこかに痛み(しびれも含む)がありますか。	痛くない	少し痛い	中程度	かなり	ひどく
Q4	ふだんの生活で身体を動かすのはどの程度つらいと感じますか。	つらくない	少し	中程度	かなり	ひどく
<b>この1カ月のふだんの生活についてお聞きます。</b>						
Q5	ベッドや寝床から起きたり、裸になつたりするのにはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q6	腰掛けから立ち上がるのにはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q7	家の中を歩くのにはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q8	シャツを着たり脱いだりするのにはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q9	ズボンやパンツを着たり脱いだりするのにはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q10	トイレで用足しをするのにはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q11	お風呂で身体を洗うのにはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q12	階段の昇り降りにはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q13	赤ざで歩くのにはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q14	外に出かけるとまよふ、身だしなみを整えるのにはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q15	林まですにどれくらい歩行続けることができますか(もっとも近いものを選んでください)。	2~3km以上	1km	300m	100m	10m程度
Q16	車・近所に出るのにはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく

3つのテストのうち、1つでも年代相応の平均に達しない場合は、現在の場合が軽く、将来ロコモになる可能性が高いと考えられます。将来に備えてロコモ対策を始めましょう！

詳しいロコモ対策は [ロコモチャレンジ](#)

Q17	2kg程度の重い物(1リットルの牛乳パック2個程度)を して持ち帰ることはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q18	電車やバスを利用して外出するのはどの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q19	家の軽い仕事(食事の準備や後片づけ、簡単なかたづけなど)は、どの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q20	家のやや重い仕事(掃除機の使用、ふとんの上げ下ろしなど)は、どの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q21	スポーツや踊り(ジョギング、水泳、ゲーム、ダンスなど)は、どの程度困難ですか。	困難でない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q22	楽しい人や友人とのおつきあいを怠っていますか。	怠えていない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q23	地域での活動やイベント、行事への参加を怠っていますか。	怠えていない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q24	家の中で転ぶのではないかと不安ですか。	不安はない	少し	中程度	かなり	ひどく
Q25	左行き歩かなくてはならないかと不安ですか。	不安はない	少し	中程度	かなり	ひどく

0点-	1点-	2点-	3点-	4点-
合計	合計	合計	合計	合計

ロコモ 25 © 2009 国立がん研究センター がん予防・検診・学術的利用、公的利用以外の無断使用禁止

**ロコモ度判定方法**

ロコモ度1: 7点以上16点未満

ロコモ度2: 16点以上24点未満

ロコモ度3: 24点以上

ロコモ度1 移動機能の低下が始まっている状態です。

ロコモ度2 移動機能の低下が進行している状態です。

ロコモ度3 移動機能の低下が進行し、社会参加に支障をきたしている状態です。

日本整形外科学会より許可を得て日本整形外科学会:ロコモティブシンドローム予防啓発公式サイト ロコモオンラインから転載

図4 ロコモ度テスト (ロコモ25)

25の質問からなるアンケート。身体の状態、生活状況からロコモ度を測定する。

表 2 ロコモの評価

	立ち上がりテスト	2ステップテスト	ロコモ 25
がん患者群	3.65±1.49	1.27±0.20	19.9±18.3
非がんコントロール群	4.44±1.16	1.37±0.20	5.29±5.14
P値	<0.0001	0.003	<0.0001

各テストにおける各群の平均値±標準偏差を示す。2ステップテストおよび立ち上がりテストは数値が低いほど、ロコモ25は数値が高いほど移動機能が低い。がん患者群は2ステップテスト、立ち上がりテスト、ロコモ25いずれも非がんコントロール群に比較し移動機能が低下していた。

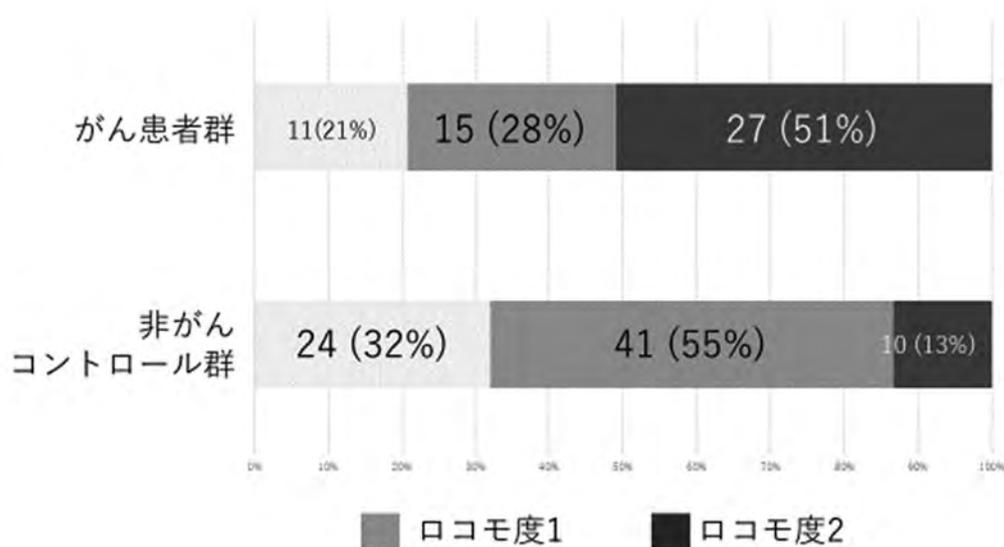


図 5 ロコモ度判定

ロコモ度が高いほど移動機能が低下していることを示す。ロコモ度2を示した患者の割合はがん患者群では51%、非がんコントロール群では13%であった。

表 3 サルコペニアの評価 (女性)

女性	SMI	筋肉量	体幹筋量
がん患者群	6.16±0.90	34.3±4.2	19.4±2.3
非がんコントロール群	6.52±0.72	36.4±3.2	20.5±1.5
P値	0.057	0.032	0.020

診断基準である skeletal muscle mass index(SMI)では2群間に差を認めなかったものの、体幹筋量・筋肉量においては非がんコントロール群の方が有意に高かった。

マッチングの結果、ロコモ度テストではがん患者群 53 例、非がんコントロール群 75 例が解析に組み入れられた。表 2 にロコモ度テストの結果を示す。がん患者群は 2 ステップテスト、立ち上がりテスト、ロコモ 25 いずれも非がんコントロール群に比較し移動機能が低下しているという結果であった。ロコモ度判定ではロコモ度 2 を示した患者の割合はがん患者群では 51%、非がんコントロール群では 13% と、がん患者ではロコモの割合が多いことが明らかとなった (図 5)。また、サルコペニアの検討では、男性においては各項目においてがん患者と、非がんコントロールとの間にすべての計測で有意な差は認められなかった。一方、女性においては、診断基準である skeletal muscle mass index (SMI) で有意差は認められなかったが、体幹筋量・筋肉量においては非がんコントロール群の方が有意に高いという結果を得た (表 3)。

外来通院加療が可能な PS が保たれているがん患者においても運動機能は潜在的に低下していることが明らかになった。一見 PS が保たれている患者においても移動能力低下は始まっており、骨転移の管理や運動エクササイズによる積極的な運動機能維持、強化の介入を行うことが、がん治療継続、機能予後改善に有用な可能性がある。

## 6. おわりに

PS が保たれており、一見 ADL は維持されていると思われる外来通院治療レベルのがん患者においても運動機能は潜在的に低下していることが明らかになった。患者の移動機能を維持するために、そして患者の QOL 向上のために、我々はがんロコモについて理解し、がん患者の運動機能の治療に関心を持っていくことが求められている。

謝辞：本研究はちば県民保健予防基金事業助成を受けて施行した。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Hsieh KL, Wood TA, An R, et al. Gait and balance impairments in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Rehabil Res Clin Transl* 2019;20(1-2):100001.
- 2) Neo J, Fettes L, Gao W, et al. Disability in activities of daily living among adults with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;61:94-106.
- 3) 酒井良忠.がんリハビリテーション治療とがんロコモ. *クリニシアン* 2018;65(11-12): 978-82.
- 4) Sato M, Furuya T, Shiga Y, et al. Assessment of locomotive syndrome in patients with visceral cancer, the comparison with non-cancer patients using propensity score matching. *J Orthop Sci* 2022;27(6):1328-32.
- 5) Takaoka H, Furuya T, Shiga Y, et al. Comparison of muscle mass between healthy subjects and patients with malignant tumors undergoing outpatient treatment. *Cureus* 2023 in press. doi:10.7759/cureus.42462.
- 6) 厚生労働省:平成 29 年 (2017)患者調査の概況 <<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>> (2023/07/31 アクセス)
- 7) 河野博隆. リハビリテーション科医に知ってほしい「がんロコモ」ーがん診療における運動器マネジメントの意義ー. *The Jpn J Rehabil Med* 2021;58(2):180-5.
- 8) Lage DE, El-Jawahri A, Fuh CX, et al. Functional impairment, symptom burden, and clinical outcomes among hospitalized patients with advanced cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(6):747-54.
- 9) van Abbema DL, van den Akker M, Janssen-Heijnen ML et al. Patient- and tumor-related predictors of chemotherapy intolerance in older patients with cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2019;10(1):31-41.
- 10) Vashistha V, Singh B, Kaur S, et al. The effects of exercise on fatigue, quality of life, and psychological function for men with prostate cancer: Systematic review and meta-analyses. *Eur Urol Focus* 2016;2(3):284-95.
- 11) Dittus KL, Gramling RE, Ades PA. Exercise interventions for individuals with advanced cancer: A systematic review. *Prev Med* 2017;104:124-32.
- 12) Farris MS, Kopciuk KA, Courneya KS, et al. Associations

- of postdiagnosis physical activity and change from prediagnosis physical activity with quality of life in prostate cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(2): 179-87.
- 13) Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, et al. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* 2015;54(5):635-54.
- 14) Spei ME, Samoli E, Bravi F, et al. Physical activity in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. *Breast* 2019;44:144-52.
- 15) Lee J. A meta-analysis of the association between physical activity and breast cancer mortality. *Cancer Nurs* 2019;42(4):271-85.
- 16) Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-603.
- 17) Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol* 2018;36:2326-47.
- 18) Dotan E, Walter LC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Older Adult Oncology, Version 1.2019. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network;2019.  
(<https://www.nccn.org/guidelines>) (2023/07/31 アクセス)
- 19) Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012; 23(8): 2166-72.
- 20) Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(1): 19-26.
- 21) 土屋弘行.新たな挑戦 がんとロコモティブシンドローム. *クリニシアン* 2018; 65(11-12): 962-6.
- 22) Kawano H, Hirahata M, Imanishi J. Locomotive syndrome in cancer patients: a new role of orthopaedic surgeons as a part of comprehensive cancer care. *Int J Clin Oncol.* 2022; 27 (8):1233-7.
- 23) 緒方直史.がんロコモの概念と意義ーがんロコモによるがん患者の運動器機能維持ー. *Jpn J Rehabil Med* 2020;57(4):284-8.
- 24) 大江隆史.がんロコモのこれから. *The Jpn J Rehabil Med* 2020;57(4):324-8.
- 25) Yamada K, Ito YM, Akagi M, et al. Reference values for the locomotive syndrome risk test quantifying mobility of 8681 adults aged 20-89 years: A cross-sectional nationwide study in Japan. *J Orthop Sci* 2020;25(6):1084-92.
- 26) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Association between new indices in the locomotive syndrome risk test and decline in mobility: third survey of the ROAD study. *J Orthop Sci* 2015;20(5):896-905.
- 27) 大江隆史.ロコモの判定法. *THE BONE* 2017;31(3):299-304.
- 28) ロコモチャレンジ!推進協議会:ロコモ度判定方法  
(<https://locomo-joa.jp/assets/pdf/locomo-testjudge.pdf>)  
(2023/07/31 アクセス)

————— Review Article —————

## Assessment of Motor Function in Patients with Cancer Using the Locomo Test

Takeo Furuya<sup>1</sup>, Masashi Sato<sup>1</sup>, Hiromitsu Takaoka<sup>1</sup>, Yasuhiro Shiga<sup>1</sup>, Seiji Ohtori<sup>1</sup>

### -Abstract -

Advances in cancer-related diagnostics and therapeutics have improved the life expectancy of patients with cancer. While the treatment modalities have also diversified, maintaining adequate motor function remains a key element in treating the primary disease. Therefore, monitoring the status of motor function from a locomotive perspective in these patients can help improve their quality of life. For this purpose, we conducted a loco test and sarcopenia assessment in patients with cancer on an outpatient basis. Patients with cancer group showed lower locomotor function in the loco test compared with those in the noncancer (control) group. Of the two groups, 51% and 13% participants of the test and control groups scored grade 2 on the loco test, respectively. Meanwhile, muscle mass and trunk muscle mass were significantly higher among women in the control group. In conclusion, even at outpatient level, patients with cancer tend to show a higher incidence of locomotive syndrome, of which women are more affected by sarcopenia compared with the participants of control group.

(Chiba Survey Res J 2023;12(1):13-21)

**Keywords:** Cancer, Locomotor function, Locomotive syndrome, Locomo test, Sarcopenia

---

<sup>1</sup> Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University Hospital

---



## Ⅱ. 論文・学会発表等

1. 論文発表等 .....	24
2. 学会発表等 .....	27

1. 論文発表等

2022 年度に職員が論文発表をしたものをまとめた。

「発表者」欄の斜字体は担当団外の共同発表者である。

著書・学術論文等の題名 (共著等含む)	掲載雑誌等の名称及び発行 または発表の年月	発表者
医療従事者における QuantiFERON TB ゴールドプラスの検討	結核. 2022;97(3):141-5.	岡田奈生、猪狩英俊、露崎みづ枝、鈴木公典、林文、藤澤武彦
Cost-effectiveness of managing HBV reactivation in patients with resolved HBV infection treated with anti-CD20 antibody for B-cell non-Hodgkin lymphoma	Sci Rep. 2022;12:7365. doi: 10.1038/s41598-022-10665-3.	Fujita M, Kusumoto S, Ishii I, Iwata T, Fujisawa T, Sugiyama M, Hata A, Mizokami M
Implementation of a self-sampling HPV test for non-responders to cervical cancer screening in Japan: secondary analysis of the ACCESS trial	Sci Rep. 2022;12:14531. doi: 10.1038/s41598-022-18800-w.	Fujita M, Nagashima K, Shimazu M, Suzuki M, Tauchi I, Sakuma M, Yamamoto S, Hanaoka H, Shozu M, Tsuruoka N, Kasai T, Hata A
高齢者施設入所者における QuantiFERON <sup>®</sup> TB ゴールドプラスの検討	結核. 2022;97(6):317-21.	露崎みづ枝、猪狩英俊、岡田奈生、鈴木公典、林文、藤澤武彦
Coronavirus disease 2019 拡大によるがん検診への影響	調査研究ジャーナル. 2022;11(1):12-9.	藤田美鈴、羽田明
胃がん内視鏡検診受診者における家庭内ピロリ菌感染の追跡	調査研究ジャーナル. 2022;11(1):20-6.	川嶋一成、小林亮介、山口和也
Changes in the number of cancer diagnosis practices due to the COVID-19 pandemic : interrupted time-series analysis using the National Database of Japan	J Cancer Res Clin Oncol. 2023:1-11. doi: 10.1007/s00432-022-04557-2.	Fujita M, Nagashima K, Suzuki K, Kasai T, Hashimoto H, Yamaguchi K, Onouchi Y, Sato D, Fujisawa T, Hata A
Impact of coronavirus disease 2019 pandemic on breast cancer surgery using the National Database of Japan	Sci Rep. 2023;13:4977. doi: 10.1038/s41598-023-32317-w.	Fujita M, Hashimoto H, Nagashima K, Suzuki K, Kasai T, Yamaguchi K, Onouchi Y, Sato D, Fujisawa T, Hata A

○論文発表等の概要

医療従事者における QuantiFERON TB ゴールドプラスの検討

岡田奈生、猪狩英俊<sup>1</sup>、露崎みづ枝、鈴木公典、林文<sup>2</sup>、藤澤武彦

結核.2022;97(3):141-5.

【目的】 QuantiFERON TB ゴールドプラス (QFT-Plus) は結核菌刺激抗原を追加し、CD4+T 細胞に加えて CD8+T 細胞の免疫反応も利用するようになった。本研究では医療従事者における QFT-Plus の年代別、職種別陽性率について検討した。【対象と方法】 2018 年 10 月から 12 月の間に社会福祉法人施設において、本研究に同意を得た計 369 例 (平均年齢 41.5±12.4 歳) の職員を対象として QFT-Plus を実施した。【結果】 QFT-Plus の全体の陽性率は 8.1% (30 例)、職種別陽性率は看護師 15.5%、事務職 9.1%、介護職員等 5.2%、理学療法士・作業療法士 3.4%であった。多変量解析の結果、結核・潜在性結核感染症治療歴 (adjusted odds ratio (aOR) : 81.2、95%confidence interval (CI) : 8.5-775)、

看護師 (aOR: 3.1、95%CI: 1.2-8.3) がリスク因子となった。【考察】 本研究では 8.1%と比較的高い陽性率であり、看護師と結核既往が陽性要因であった。看護師は医療職のなかでもリスクが高いことがわかった。

<sup>1</sup> 千葉大学医学部附属病院感染制御部

<sup>2</sup> 九十九里ホーム病院

Cost-effectiveness of managing HBV reactivation in patients with resolved HBV infection treated with anti-CD20 antibody for B-cell non-Hodgkin lymphoma

Misuzu Fujita<sup>1,2</sup>, Shigeru Kusumoto<sup>3</sup>, Itsuko Ishii<sup>4</sup>, Tadashi Iwata<sup>5</sup>, Takehiko Fujisawa, Masaya Sugiyama<sup>1</sup>, Akira Hata, Masashi Mizokami<sup>1</sup>  
Sci Rep. 2022;12:7365.

doi: 10.1038/s41598-022-10665-3.

There is no universal recommendation for managing the reactivation

of HBV in patients with resolved HBV infection treated with anti-CD20 monoclonal antibodies for B-cell non-Hodgkin lymphoma. This study compared the cost-effectiveness of two commonly used strategies: prophylactic anti-HBV nucleos(t)ide analog therapy (Pro NAT), and HBV DNA monitoring followed by on-demand antiviral therapy (HBV DNA monitoring). Using a decision tree model, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) expressed as cost per quality-adjusted life-year (QALY) gained was calculated. The threshold for cost-effectiveness was set at 5,000,000 JPY, equivalent to 45,662 USD. In a base-case analysis, HBV DNA monitoring was found to be more cost-effective based on the calculation of ICER as 132,048 USD per QALY, a value that far exceeds 45,662 USD. The same results were consistently obtained by a one-way deterministic sensitivity analysis, even after changing each parameter value within the predetermined range. A probabilistic sensitivity analysis with 10,000 simulations also revealed that HBV DNA monitoring is more cost-effective than Pro NAT in 96.8% of cases. Therefore, this study suggests that HBV DNA monitoring is an appropriate managing measure in Japan from a cost-effectiveness perspective.

<sup>1</sup>Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine

<sup>2</sup>Department of Public Health, Chiba University Graduate School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Hematology and Oncology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

<sup>4</sup>Division of Pharmacy, Chiba University Hospital

<sup>5</sup>Department of Medical Practice, The University of Tokyo Hospital

#### Implementation of a self-sampling HPV test for non-responders to cervical cancer screening in Japan: secondary analysis of the ACCESS trial

Misuzu Fujita<sup>1</sup>, Kengo Nagashima<sup>2,3</sup>, Minobu Shimazu<sup>4</sup>, Misae Suzuki<sup>5</sup>, Ichiro Tauchi<sup>5</sup>, Miwa Sakuma<sup>5</sup>, Setsuko Yamamoto<sup>5</sup>, Hideki Hanaoka<sup>4</sup>, Makio Shozu<sup>6</sup>, Nobuhide Tsuruoka<sup>7</sup>, Tokuzo Kasai, Akira Hata<sup>8</sup>  
Sci Rep. 2022;12:14531.

doi: 10.1038/s41598-022-18800-w.

A self-sampling human papillomavirus (HPV) test could improve the morbidity and mortality of cervical cancer in Japan. However, its effectiveness and feasibility have not been demonstrated sufficiently. Hence, we launched a randomized controlled trial, which is ongoing, and report the results of a secondary analysis. To ensure autonomous participation with a minimum selection bias, opt-out consent was obtained from women who met the inclusion criteria, and written consent was obtained from those who underwent a self-sampling test. The number of women who met the inclusion criteria was 20,555; 4,283 and 1,138 opted out before and after the assignment, respectively. Of the 7,340 women in the self-sampling arm, 1,372 (18.7%) ordered and 1,196 (16.3%) underwent the test. Younger women in their 30 s and 40 s tended to undertake the test more frequently than older women in their 50 s ( $P$  for trend < 0.001). Invalid HPV test results were rare (1.3%), and neither adverse events nor serious complaints were

reported. Despite adopting the opt-out procedure, more women than expected declined to participate, suggesting the need for a waiver of consent or assignment before consent to reduce selection bias. A self-sampling HPV test can be implemented in Japan and would be more accessible to young women, the predominant group affected by cervical cancer.

<sup>1</sup>Department of Public Health, Chiba University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>Biostatistics Unit, Clinical and Translational Research Center, Keio University Hospital

<sup>3</sup>Research Center for Medical and Health Data Science, The Institute of Statistical Mathematics

<sup>4</sup>Clinical Research Center, Chiba University Hospital

<sup>5</sup>Department of Health and Welfare, Municipal Health Center, Ichihara

<sup>6</sup>Department of Reproductive Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine

<sup>7</sup>Yushudai Clinic, Ichihara

<sup>8</sup>Center for Preventive Medical Sciences, Chiba University

#### 高齢者施設入所者における QuantiFERON<sup>®</sup>TB ゴールドプラスの検討

露崎みづ枝、猪狩英俊<sup>1</sup>、岡田奈生、鈴木公典、林文<sup>2</sup>、藤澤武彦  
結核.2022;97(6):317-21.

【目的】 QuantiFERON<sup>®</sup>TB ゴールドプラス (QFT-Plus) は、CD8<sup>+</sup>T 細胞による免疫応答を評価することで感度の上昇が期待される。高齢者において QFT-Plus の有用性を検討した。【対象と方法】 高齢者 66 歳から 104 歳の計 127 例 (中央値 90 歳) を対象とし QFT-Plus と T-スポット<sup>®</sup>TB (T-SPOT) の陽性率を比較した。QFT-Plus では、TB1 と TB2 の結果を比較した。リンパ球サブセット (CD4 および CD8 の数) が陽性結果へ影響を与えるか ROC 曲線を使用して分析した。【結果】 陽性率は、QFT-Plus 13.4%、T-SPOT 12.6% で有意差はなかった。TB1 と TB2 の結果の一致率  $\kappa$  係数は 0.93 となり完全な一致を示した。ROC 分析の結果、リンパ球サブセット (CD4 および CD8 の数) は QFT-Plus と T-SPOT の陽性率に寄与しなかった。【結語】 今回の検討での高齢者においては、QFT-Plus と T-SPOT の陽性率は同等であった。QFT-Plus に追加された TB2 による感度上昇効果は確認できなかった。

<sup>1</sup>千葉大学医学部附属病院感染制御部

<sup>2</sup>九十九里ホーム病院

#### Changes in the number of cancer diagnosis practices due to the COVID-19 pandemic: interrupted time-series analysis using the National Database of Japan

Misuzu Fujita<sup>1</sup>, Kengo Nagashima<sup>2,3</sup>, Kiminori Suzuki, Tokuzo Kasai, Hideyuki Hashimoto, Kazuya Yamaguchi, Yoshihiro Onouchi<sup>1</sup>, Daisuke Sato<sup>4</sup>, Takehiko Fujisawa, Akira Hata  
J Cancer Res Clin Oncol. 2023:1-11.

doi: 10.1007/s00432-022-04557-2.

【Purpose】 This study aimed to reveal the impact of coronavirus

disease 2019 on the number of practices commonly used for cancer diagnosis in Japan. **【Methods】** The sampling dataset of the National Database of Japan from January 2015 to January 2021 was used to generate 25-point time-series data for the number of practices (21 points before and 4 points during the pandemic outbreak). The decreased number was estimated by interrupted time-series analysis using a seasonal autoregressive integrated moving average model. Using the pre-pandemic data, expected counterfactual numbers during the pandemic were predicted, and decreased rate was calculated.

**【Results】** In most practices, the number dramatically decreased in the early stage of the pandemic and recovered rapidly thereafter. As of April 2020, gastric endoscopy decreased at the top of the practices (−42.1%, with 95% confidence intervals of −50.5% and −33.7%), followed by gastric biopsy (−38.6%, with 95% confidence intervals of −46.7% and −30.6%). The period of declined practices for lung cancer was relatively prolonged. The number of sentinel lymph node biopsies for breast cancer and colposcopies and biopsies for cervical cancer did not decrease in April 2020, but significantly decreased later in July 2020, which is assumed to be the time lapse after the primary testing before surgical treatment or intense scrutiny. **【Conclusion】** In general, the number of practices for cancer diagnosis in Japan showed only a temporary decline, which was concordant with reports from several other countries.

<sup>1</sup>Department of Public Health, Chiba University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>Biostatistics Unit, Clinical and Translational Research Center, Keio University Hospital

<sup>3</sup>Research Center for Medical and Health Data Science, The Institute of Statistical Mathematics

<sup>4</sup>Center for Next Generation of Community Health, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

#### Impact of coronavirus disease 2019 pandemic on breast cancer surgery using the National Database of Japan

Misuzu Fujita<sup>1</sup>, Hideyuki Hashimoto, Kengo Nagashima<sup>2</sup>, Kiminori Suzuki, Tokuzo Kasai, Kazuya Yamaguchi, Yoshihiro Onouchi<sup>1</sup>, Daisuke Sato<sup>3</sup>, Takehiko Fujisawa, Akira Hata  
Sci Rep. 2023;13:4977.

doi: 10.1038/s41598-023-32317-w.

Various countries have reported a decrease in breast cancer surgeries during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic; however, inconsistent results have been reported in Japan. This study revealed changes in the number of surgeries during the pandemic using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB) from January 2015 to January 2021, where insurance claims data from Japan as a whole are comprehensively accumulated. The number of breast-conserving surgeries (BCS) without axillary lymph node dissection (ALND) significantly decreased in July (−846; 95% confidence interval (CI) −1190 to −502) and October 2020 (−540; 95% CI −861 to −218). No decrease was observed for other types of surgery, BCS with ALND, and mastectomy

with or without ALND. In the age-specific subgroup analysis, significant and transient reduction in BCS without ALND was observed in all age groups (0–49, 50–69, and ≥70 years). The number of BCS without ALND significantly decreased for a relatively short period in the early pandemic stages, suggesting reduced surgery for patients with a relatively low stage of cancer. Some patients with breast cancer might have been left untreated during the pandemic, and an unfavorable prognosis would be a concern.

<sup>1</sup>Department of Public Health, Chiba University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>Biostatistics Unit, Clinical and Translational Research Center, Keio University Hospital

<sup>3</sup>Center for Next Generation of Community Health, Chiba University Hospital

## 2. 学会発表等

2022 年度に職員が筆頭として学会発表を行ったものをまとめた。

「発表者」欄の斜字体は担当団外の共同発表者である。

月日	講演・学会名	演題名・内容	発表者名
2022 年 5 月 21 日	第 10 回九州新生児スクリーニング研究会	千葉県における拡大新生児スクリーニング	羽田明
6 月 20～23 日	28th Congress of the European Association for Cancer Research	Acceptability of the self-sampling HPV test in Japan: A secondary analysis of the ACCESS trial	Fujita M, Nagashima K, Shimazu M, Suzuki M, Tauchi I, Sakuma M, Yamamoto S, Tsuruoka N, Kasai T, Hata A
7 月 1 日	第 46 回日本遺伝カウンセリング学会	公衆衛生大学院認証評価の経験から考える養成制度のあり方	羽田明
		健診（検診）施設における遺伝性腫瘍サーベイランス体制の構築と遺伝外来の役割と課題についての考察	渡邊綾子、稲田麻里、斎藤智子、橋本秀行、山口和也、中川由紀、河西十九三、野村文夫
10 月 8 日	第 49 回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会	当施設における超音波検査技師の育成および精度管理 ～乳腺編～	梶原崇恵、神保直美、西岡香織、久我若菜、大鹿倫代、稲田佳奈、小倉あけみ、渡邊美香、橋本秀行
11 月 11 日	第 32 回日本乳癌検診学会学術総会	対策型検診～乳房超音波検査を導入するための人員育成について	梶原崇恵、神保直美、西岡香織、久我若菜、大鹿倫代、稲田佳奈、小倉あけみ、渡邊美香、橋本秀行
2023 年 2 月 1～3 日	第 33 回日本疫学会学術総会	COVID-19 による胃内視鏡および生検数の変化～National Database による観察研究	藤田美鈴、長島健悟、山口和也、藤澤武彦、鈴木公典、河西十九三、橋本秀行、尾内善広、佐藤大介、羽田明

## ○学会発表等の概要

## 千葉県における拡大新生児スクリーニング

## 第 10 回九州新生児スクリーニング研究会

羽田明

千葉県では 2020 年 5 月から脊髄性筋萎縮症（SMA）の全県を対象とした実装研究を実施した。その準備として①千葉県産婦人科医会の賛同を得る、②千葉県、千葉市から既存の新生児スクリーニングろ紙使用の許諾を得る、③研究参加施設の研究倫理審査委員会の承認を得る、④解析機関及び解析手法の決定する、⑤検体調整から報告までのプロトコールを作成するなどを行った。その結果、2020 年度は 31,085 件（既存スクリーニング数の 82.6%）の検査を特に大きな問題もなく実施、結果を報告する事ができた。その成果を基盤として、2021 年 4 月から有料のオプションとして希望者に検査を提供してきた。有料事業としての実績は 15,679 件（同 40.4%）であった。2021 年度中に重症複合型免疫不全（SCID）などの原発性免疫不全症のスクリーニングである KREC/TREC 検査を追加するための準備を行い、2022 年 4 月から 2 疾患を対象としたスクリーニングとしている。SMA スクリーニングの陽

性例への対応は千葉県こども病院で診断・治療等の実績があるが、SCID 等の陽性例では千葉大学附属病院小児科が引き受け窓口となることに承諾を得た。SMA の陽性例はまだ検出されていないが、KREC のコピー数がカットオフ値よりも低い例がこれまでに 1 例、検出されている。結果として、母親のクローン病治療に用いられていたプリンアナログの影響であることがわかり、現在、フォローされている。熊本県で検査の公費助成が得られたことを追い風として、今後、公費助成を得るための働きかけを多くの関係者と連携して多方面から行っていきたい。現在、関東圏の予防医学協会系の関係者とウェブ会議で連携を強め、拡大スクリーニングの全域での実現を目指している。

## Acceptability of the self-sampling HPV test in Japan: A secondary analysis of the ACCESS trial

28th Congress of the European Association for Cancer Research

Misuzu Fujita, Kengo Nagashima<sup>1</sup>, Minobu Shimazu<sup>2</sup>, Misae Suzuki<sup>3</sup>, Ichiro Tauchi<sup>3</sup>, Miwa Sakuma<sup>3</sup>, Setsuko Yamamoto<sup>3</sup>, Nobuhide

Tsuruoka<sup>4</sup>, Tokuzo Kasai, Akira Hata

**【Introduction】** In Japan, HPV vaccination has been suspended, and cervical cancer screening rate is notably low. As a result, morbidity and mortality due to cervical cancer has recently increased. The self-sampling HPV test has been shown to improve screening uptake and has already been implemented as an option for screening in several countries; however, it is not yet recommended in Japan. We initiated the Accelerating Cervical Cancer Elimination by Self-Sampling test (ACCESS) trial to evaluate the effectiveness of this test. This study was conducted as a part of the ACCESS trial with the aim to assess the acceptability of the test. **【Material and Methods】** A questionnaire survey was conducted. Participants in this trial comprised women residing in Ichihara City, Japan, who had not undergone cervical cancer screening for at least 3 years. A questionnaire and a consent form was sent to participants who ordered the self-sampling HPV test along with the self-sampling kit (Evalyn® Brush, Rovers Medical Devices B.V., The Netherlands). After sampling, participants were required to return the sample along with the completed consent form and questionnaire. For statistical analysis, McNemar's test, chi-square test, and logistic regression analysis were performed as appropriate. **【Results and Discussions】** Of the 7,340 participants in the self-sampling arm, 1,196 (16.3%) underwent the self-sampling HPV test and 1,192 (99.7%) returned the questionnaire. The mean (standard deviation) age of the participants was 44.1 (8.2) years. Acceptability of the test was found to be favorable. Most of the participants agreed with the test's positive features i.e., ease of use, convenience, and clear instructions, and disapproved the negative features i.e., painful, uncomfortable, and embarrassing. In contrast, only 21.2% of participants were confident in their sample collection. The willingness to undergo future screening with self-collected samples was significantly higher than that with doctor-collected samples (89.3% vs. 44.5%;  $P < 0.001$ ). **【Conclusion】** The self-sampling HPV test was confirmed to be highly acceptable amongst the participants; however, concern regarding the accuracy in self-sampling was noted. The screening with self-collected samples was preferable over doctor-collected samples. The self-sampling HPV test may therefore increase screening uptake.

<sup>1</sup>Keio University Hospital, Biostatistics Unit- Clinical and Translational Research Center, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Chiba University Hospital, Clinical Research Center, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Ichihara City Hall, Health Center, Ichihara, Japan

<sup>4</sup>Yusyudai Clinic, Obstetrics and Gynecology, Ichihara, Japan

## 公衆衛生大学院認証評価の経験から考える養成制度のあり方

第46回日本遺伝カウンセリング学会

羽田明

わが国の認定遺伝カウンセラー (CGC) 制度は、将来的には国家資格を目指す、大学院修士課程修了を要件とする制度として構築された。その後、全国の医学系大学に遺伝診療部ができ、CGC 養成課程を持つ修士課程も増えてきた。しかし国家資格化が近づいているかという疑問を持たざるを得ない。この課題を克服するためには、CGC は現場で医師の手伝いではなく、専門

家として主体的にリードしていく存在となり、医療関係者からも国民からも医療を行うには必須の資格であると認識される必要があり、修了時にその質保証が求められる。今回、CGC 制度委員会が到達目標を刷新する事にしたのは、他の分野でも国から大学院教育の質保証を求められる中、国家資格化を目指すのに必要な到達目標と制度を早急に整備するためと理解している。

分野は異なるが、公衆衛生学では公衆衛生学修士 (Master of Public Health: MPH) という資格がある。米国ではハーバード大学などを先頭に、多くの大学で MPH を得られる修士課程が設置されている。アジアでも米国のシステムを取り入れたフィリピン、台湾などが医学部と同等の規模で公衆衛生大学院を設立している。国際的にこれらの公衆衛生大学院の MPH 取得者には 1. 疫学、2. 生物統計学、3. 保健医療政策・管理学、4. 環境保健学、5. 健康行動学の 5 つの公衆衛生の基本 5 領域を体系的に学ぶことが求められている。わが国でもその必要性は指摘され、京都大学、九州大学、東京大学、帝京大学が順次、公衆衛生大学院を設置してきた。しかしその教育内容は様々で、MPH 取得者に統一した質保証をすることが急務であった。これに対して大学基準協会が主体となり、この質保証をするための公衆衛生大学院認証評価制度を立ち上げ、順次、各大学院の外部評価を行うこととなった。取り組みの目的はわが国の公衆衛生大学院の教育内容の整備が十分ではないとの認識の下、その底上げを通じて MPH 取得者の質保証を目指すことである。委員会は各大学院の問題点を指摘し、各大学はその対応策を提示、期限を決めて実現計画を策定、その達成度を委員会が評価するという流れである。認証評価は大学ごとに担当者を決め、提出された書類および資料の書類審査後、二日間にわたる実地調査が行われる。そこでは課題ごとの担当者との質疑応答に加えて、在籍中の学生 5-6 人との議論も行い、その結果を報告書としてまとめる。報告書には、大学当局に制度の補強等を迫るという側面もある。このような取り組みにより、短期間で MPH という資格の質保証に明確な改善がみられていると思われる。

今後、CGC 制度を持つ養成校もこのような外部評価による質保証を行う取り組みが、国家資格化を目指すのであれば待ったなしだと考えるべきではないだろうか。

## 健診 (検診) 施設における遺伝性腫瘍サーベイランス体制の構築と遺伝外来の役割と課題についての考察

第46回日本遺伝カウンセリング学会

渡邊綾子、稲田麻里、齋藤智子、橋本秀行、山口和也、中川由紀、河西十九三、野村文夫

**【背景・目的】** 当センターでは遺伝性腫瘍を主な対象とした遺伝カウンセリング外来を開設している。遺伝性腫瘍診療においては、適切な予防医療への導入及びサーベイランスが重要である。健診施設における遺伝外来の役割として、サーベイランス継続における課題を検討した。**【対象・方法】** 2017年からサーベイランスを開始した 33名 (HBOC13名、リンチ症候群 11名、その他 9名) に対し、①遺伝外来担当看護師による電話での受診案内、②外来での面談及び検診プランの立案、③各科・各施設医療連携の仲介、④サーベイランス手帳の作成を試みた。**【結果・考察】** 現在までのところ自己中断した症例はない。①遺伝外来担当看護師が検診

時期に電話での案内を行うことで、気持ちの変化や状況の変化などを話す機会となり、忘れてたり、面倒といった受診の敬遠を防止する効果があると考えられる。②個々の都合や要望に添った検診プランの組み立ては時間的、精神的、経済的負担の軽減につながり、検診を継続していくことへの自信につながるのではないだろうか。③遺伝外来担当看護師が窓口となり、各診療科との調整、マネジメントを行うことは円滑な検診の実施につながる。特に乳腺・婦人科領域においては、詳細な情報交換を行い、共有することで、将来検討するであろうリスク低減手術への思いの把握や今後のカウンセリングについての参考となる。④サーベイランス手帳は関係各所に意見をいただきながら今後さらに内容の充実を図りたい。そして、当事者が自身の検診内容、検査結果を客観的にとらえ、将来的には自律した健康管理活動が行えるよう支援していけたらと考える。

### 当施設における超音波検査技師の育成および精度管理 ～乳腺編～

第49回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会

梶原崇恵、神保直美、西岡香織、久我若菜、大鹿倫代、稲田佳奈、渡邊美香、橋本秀行

超音波検査は検査者の技量に大きく左右される検査でもあり、精度管理、特に乳房超音波検査技師の育成においては指導者でも苦慮しているのが現実である。そこで年間48,486人(2018年度)の検診を行い16人の技師が所属する当施設での教育方法を紹介する。当施設では技師の育成プログラムを「プレ研修」「初期研修」「中期研修」「後期研修」の4段階に分けて行っている。「プレ研修」では乳房超音波検査に必要な知識を学び、「初期研修」はスキャンに必要な技術を習得するため見学中心の研修を行う。「中期研修」は滞りなく検査ができる事を目的に研修生がスクリーニングを行った後、指導者がダブルスクリーニングを行う。「後期研修」は単独で検査し医師が画像や報告書の確認を行い、見落としなく検査が行える事を最終目的としており、約1年間を研修の目安としている。それぞれの研修にはおよそその期間を決めているが最終判断は合格ラインを決め、期間を調整するなど個々に合わせた研修を行っている。研修の際にはチェックリストを用い、内容に漏れが無い事を確認している。また研修生は毎日研修簿に反省点や疑問点を記入し、それを教育担当者と共有する事でその人に合った研修がスムーズに行えるよう工夫している。更に教育担当者に向けても研修マニュアルを作成し教育担当者が変わっても同じ教育が行えるようなシステムとなっている。

### 対策型検診へ乳房超音波検査を導入するための人員育成について

第32回日本乳癌検診学会学術総会

梶原崇恵、神保直美、西岡香織、久我若菜、大鹿倫代、稲田佳奈、渡邊美香、橋本秀行

超音波検査は検査者の技量に大きく左右される検査でもあり、精度管理、特に乳房超音波検査技師の育成においては指導者でも苦慮しているのが現実である。そこで年間48,486人(2018年度)の検診を行い16人の技師が所属する当施設での教育方法を紹介する。当施設では技師の育成プログラムを「プレ研修」「初期研

修」「中期研修」「後期研修」の4段階に分けて行っている。「プレ研修」では乳房超音波検査に必要な知識を学び、「初期研修」はスキャンに必要な技術を習得するため見学中心の研修を行う。

「中期研修」は滞りなく検査ができる事を目的に研修生がスクリーニングを行った後、指導者がダブルスクリーニングを行う。「後期研修」は単独で検査し医師が画像や報告書の確認を行い、見落としなく検査が行える事を最終目的としており、約1年間を研修の目安としている。それぞれの研修にはおよそその期間を決めているが最終判断は合格ラインを決め、期間を調整するなど個々に合わせた研修を行っている。研修の際にはチェックリストを用い、内容に漏れが無い事を確認している。また研修生は毎日研修簿に反省点や疑問点を記入し、それを教育担当者と共有する事でその人に合った研修がスムーズに行えるよう工夫している。更に教育担当者に向けても研修マニュアルを作成し教育担当者が変わっても同じ教育が行えるようなシステムとなっている。

### COVID-19による胃内視鏡および生検数の変化—National Databaseによる観察研究

第33回日本疫学会学術総会

藤田美鈴、長島健悟<sup>1</sup>、山口和也、藤澤武彦、鈴木公典、河西十九三、橋本秀行、尾内善広<sup>2</sup>、佐藤大介<sup>3</sup>、羽田明

【背景】COVID-19拡大後のがん検診実施数やがん診断数の減少が報告されているが、診療でのがん関連検査数については報告が限られている。【目的】COVID-19拡大前後の胃内視鏡検査数および生検数の変化を明らかにする。【方法】レセプト情報・特定健診等情報データベース(National Database)サンプリングデータセット(1、4、7、10月の年4回)の提供を受けた(拡大前21時点(2015年1月から2021年1月)、拡大後4時点(2021年4月から2022年1月))。胃内視鏡検査数は、「胃・十二指腸ファイバースコープ」を実施している医科入院外レセプト件数とし、胃生検数は、「胃・十二指腸ファイバースコープ」と「内視鏡下生検法」を同日に実施している医科入院外レセプト件数とした。Seasonal autoregressive integrated moving average modelsを用いて、COVID-19拡大前の推移から、拡大後の件数を予測した。また、COVID-19拡大後の各時点について、両検査の変化数を推定し、変化率(変化数/予測数×100)を算出した。【結果】第1回目の緊急事態宣言が発出されていた2020年4月では、両検査ともに件数が有意に減少していた。2020年4月の変化数および変化率(95%信頼区間)は、胃内視鏡検査で-236,481件(-285,861,-187,100)および-38.6%(-46.7,-30.6)、胃生検で、-77,341件(-92,709,-61,973)および-42.1%(-50.5,-33.7)であった。一方、2020年7月、10月、2021年1月では、両検査数ともに有意な減少は認められなかった。【考察】胃内視鏡検査および生検の件数は、COVID-19拡大により減少したが、その影響は、比較的短期間であり、第一回目の緊急事態宣言後は速やかに回復していた。この結果は、院内がん登録全国集計2020で報告されている胃がんの診断数の推移と同様の傾向であった。今回使用したサンプリングデータセットは、入手可能な最新の情報である。COVID-19拡大による影響が、真に一過性であったかは追跡期間を増やした検討が必要である。【結論】COVID-19拡大初期に胃内視鏡検査数および生検数は減少していたが、その影響は、比較

的短期間であった。

<sup>1</sup>慶應義塾大学病院臨床研究推進センター

<sup>2</sup>千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学

<sup>3</sup>千葉大学医学部附属病院次世代医療構想センター

## Ⅲ. 研究助成

- 1. 「ちば県民保健予防基金」の概要 ..... 32
- 2. ちば県民保健予防基金助成事業の内容 ..... 33

### 1. 「ちば県民保健予防基金」の概要

「ちば県民保健予防基金」は、千葉県民の公衆衛生向上、健康増進を目的とした、結核等感染症・がん・生活習慣病などの疾病対策や予防活動を支援する助成事業として、2003年度から2021年度の19年間に渡り、県内の団体等を対象に交付を行ってきた。

「調査研究事業」は、千葉県民の健康保持増進や疾病予防等に貢献するため、本県における健康課題等に関する調査研究に助成する事業である。事業の実施に当たって、県内の研究機関等から研究課題を公募し、選考の基準として当財団の健診等を通じて県民の健康づくりに寄与が期待される研究を対象に、2012年度から2021年度の10年間に渡り助成金の交付を行ってきた。

当財団では前述した2つの制度を活用して成果の公表と還元を行ってきたところであるが、さらなる社会的貢献度の向上を目的として、2つの制度を発展的統合することとなった。優れた研究や活動により多くの資金配分が可能となるよう、助成総額の拡充と上限の引き上げを行い、2022年度より新たな「ちば県民保健予防基金」としてスタートした。

新制度で初の実施となった2022年度は25件の応募があり、当財団基金審査委員会における厳正なる審査により10件の事業への助成金交付を決定し、2022年7月19日に交付式を行った。交付式では報道機関の取材もあり、各媒体で報道されることとなった。



交付式の模様

## 2. ちば県民保健予防基金助成事業の内容

交付した団体及び事業名は以下のとおりであり、各団体からの事業報告書を次頁以降に掲載した（所属は申請当時のもの）。

### 2022 年度ちば県民保健予防基金助成事業

区分	事業名	申請者所属	代表者
I-1	千葉県歯科医師会創立 120 周年記念事業 （口腔がんの早期発見及び重症化予防を 推進するための口腔がん集団検診の実施）	一般社団法人千葉県歯科医 師会	高原正明
I-2	ディスプレイザブル内視鏡による新しいがん 集団検診プロジェクト	千葉大学医学部附属病院	藤江舞
II-1	古典的な心血管リスクを有さない急性心 筋梗塞患者における潜在的危険因子の探 索および予防的治療戦略の検討	千葉大学医学部附属病院 循環器内科	齋藤佑一
II-2	胸腺オートファジー制御による自己免疫 疾患とがんの予防・治療法開発	千葉大学大学院薬学研究院 分子心血管薬理学	高倉勇氣
II-3	十二指腸腫瘍の病理/遺伝学的な risk 層別 化を目指した新規術前内視鏡診断法の確 立	千葉大学医学部附属病院 消化器内科	沖元謙一郎
II-4	簡易な地理情報システム（GIS:Geographic Information System）を用いた、千葉県・千 葉市精神科救急医療システムに係わる医 療施設、精神科救急医療圏、地域属性等の 可視化に関する研究	千葉県精神科医療センター	田久保隆介
II-5	抗線維化薬による肺移植後慢性移植肺機 能不全の予防	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学	山中崇寛
II-6	免疫関連有害事象を予防するための腫瘍 特異的免疫チェックポイント分子の同定	千葉大学医学部附属病院 皮膚科	川島秀介
II-7	CRISPRi スクリーニングを用いた Epstein-Barr virus 胃癌の発癌におけるウ イルス素因の網羅的探索	千葉大学医学部附属病院 がんゲノムセンター	関元昭
II-8	膵臓がん診断前血液試料を用いた血中遊離 核酸測定による膵臓がん超早期診断に関す る開発研究	千葉県がんセンター研究所 腫瘍ゲノム研究室	下里修

区分：I 健康づくり・普及啓発活動、II 研究活動、III 保健予防に関する会議開催等活動

## I-1. 千葉県歯科医師会創立 120 周年記念事業 (口腔がんの早期発見及び重症化予防を推進するための口腔がん集団検診の実施)

一般社団法人千葉県歯科医師会 高原正明

### 目的

県民に口腔ケア・口腔機能に関する啓発を行うことで、歯・口腔の健康づくりへの関心を深めることを目的とする。事業の一環として、口腔がんの早期発見及び重症化予防を推進するための口腔がん集団検診を実施する。口腔がんは死亡率も高く、増加の一途を辿っていることを県民へ啓発し、併せて歯科医療関係者への研修を行うことで、口腔がん検診の必要性を周知する。また、8020 運動の推進を目的とした体験型ブース、講演会を開催することで QOL の向上及び健康寿命の延伸に寄与する。これらの事業を展開することにより、県民の歯・口腔の健康づくりに関する意識の向上が図られるとともに、定期的な歯科健診の受診が促され、県民の健康の保持増進につながることを目的として実施する。

### 内容

主催：一般社団法人千葉県歯科医師会

開催日時：令和 4 年 10 月 30 日（日）9:30～15:00

会場：京成ホテルミラマーレ 6F

(〒260-0014 千葉市中央区本千葉町 15-1)

対象者：千葉県民

参加費：無料

事業内容：オーラルフレイルの普及啓発を目的とした体験型ブース・展示及び講演会の実施、歯科関係コンクール入賞者等の表彰式の実施、歯科保健を深く認識することを目的とした県民向け公開講座の実施、歯科医療関係者の資質向上及び県民の口腔がんへの関心を高めることを目的とした口腔がん集団検診の実施

### 成果

例年に比べはるかに多くの県民に本事業に参加していただいた。これにより県民がさらに口腔ケアに関心を持ち、歯科保健を深く認識することに寄与し

たとえる。体験型ブース、講演会及び口腔がん集団検診を通して効果的な普及啓発が実施できた。県民の健康への関心は深まることで定期的な歯科健診の促進が期待でき、ひいては QOL の向上、医療費削減につながると思われる。

### 【令和 4 年度作成 口腔がん検診案内ちらし】



### 【口腔がん検診案内ちらし配布先】

配布先	部数
がん予防展	2,300
会員発送(8月)	5,160
君津木更津歯科医師会	200
旭市歯科医師会	200
公益財団法人 ちば県民保健予防財団	200
千葉県庁	500
千葉市役所(千葉市事務局)	100
千葉市中央区役所	200
大網白里市	100
120周年記念来賓	153
播磨保険ジャパン	20
千葉県歯科医師会 人間ドック施設	1,600
京成ホテルミラマーレ	100
いすみ鉄道駅待合所	1,000
公益社団法人 千葉県医師会	200
一般社団法人 千葉県薬剤師会	3,000
公益社団法人 千葉県看護協会	200
一般社団法人 千葉県歯科衛生士会	600
一般社団法人 千葉県歯科技工士会 *2	400
千葉県警	100
支払基金	200
地域新聞(千葉中央版)	41,500

## I-2. ディスポーザブル内視鏡による新しいがん集団検診プロジェクト

千葉大学医学部附属病院 藤江舞

### 目的

近年、デンマークの Ambu 社が、洗浄消毒の不要なディスポーザブル内視鏡を開発し国内での販売が決定した。我々は、胃がん検診に、このディスポーザブル内視鏡を導入することで、内視鏡検診の普及および検診受診率向上が可能か検討を行った。

### 内容

【性能評価】2023年3月千葉大学医学部附属病院の内視鏡医とともに国内で初めてディスポーザブル内視鏡の使用を経験した。ディスポーザブル内視鏡は従来の内視鏡とデザインはほぼ変わらず、トレーニングなしで実施可能であることがわかった。最新のリユース内視鏡と比較すると画質が劣ることが分かったが、ディスポーザブル内視鏡を用いて早期胃がんに対する粘膜下層剥離術 (ESD) の施行に成功した (Okimoto K.Endoscopy.2023) (図1)。



図1 左：ESDを実施している様子 右：ESD内視鏡画像



図2 日本フォームサービスカタログより

ディスポーザブル内視鏡用の専用モニター (Ambu® エーボックス2) に対しては、日本フォームサービス社とともに専用カート的设计、開発を行った (図2)。

【対象地域】県内において深刻な医療過疎地域となっている山武長生夷隅

地域をシミュレーションの対象とした。この地域は対策型胃がん検診として内視鏡検査が実施されておらず、面積が 1,100 km<sup>2</sup>を超えるため、千葉や旭の医

療圏への移動も大変な地域である。

【実施場所】山武長生夷隅地域 17 つの市町の近隣同士をまとめることで 12 か所にグループ分けし、1年で全ての地域を巡回できるように計画した。

国道 126 号・128 号沿いの大型スーパーの駐車場を利用したテントでの検診所を設置し、大型スーパーが近隣にない地域 (芝山町、長南町、大多喜町等) は保健センターや中央公民館などの利用を検討した。

【実施体制と費用】医師 1 名、看護師 (もしくは技師) 1 名で月に 1 回の頻度で各地域を巡回し、1日 10 人、1 検査あたり 30 分とし、1日 5 時間の検診サービスが可能になると計画した。緊急時に半径 10 km 圏内に受け入れ病院がない場合は救急科医も常勤することが望ましいことが意見として出た。費用は

表1の通り試算した。

表1 試算表

初期費用	
内訳項目	費用 (税抜)
システム1式	¥1,800,000
録画装置1式	¥100,000
吸引装置	¥80,000
バッテリー	¥500,000
医療用テント	¥100,000
総計	¥2,580,000
1 検査あたり費用	
内訳項目	費用 (税抜)
ディスポーザブル内視鏡	¥120,000
消耗品 (シーツ、エプロン等)	¥1,000
総計	¥121,000
1 日あたり人件費	
内視鏡医師 1 名	¥50,000
救急医師 1 名	¥50,000
看護師 1 名	¥20,000
受付事務 1 名	¥10,000
総計	¥130,000

### 【課題】

今回は鎮静薬を使用した検査を想定しておらず、ディスポーザブル内視鏡は経鼻内視鏡ではないため、検査苦

痛を軽減するための工夫が必要である。ディスポーザブル内視鏡は画質に課題があるため、画質改良や AI 開発なども必要である。

### 成果

シミュレーションの結果ディスポーザブル内視鏡を用いた対策型胃がん検診を実施することは可能であることが分かった。今後も各自治体と大学病院で協力し、がん検診の受診率向上のためのプロジェクトチームを立ち上げたい。

## II-1. 古典的な心血管イベントリスクを有さない急性心筋梗塞患者における潜在的危険因子の探索及び予防的治療戦略の検討

千葉大学医学部附属病院循環器内科 齋藤佑一

### 目的

古典的で治療介入可能な心血管イベントリスクとして、高血圧症・糖尿病・脂質異常症・喫煙の存在がよく知られている。これらのリスク因子を総称して、“standard modifiable risk factor (SMuRF)” と呼ぶことがある。一般に、SMuRFが多いほど心筋梗塞をはじめとする心血管イベントリスクが高まることは良く知られているが、一方で心筋梗塞を発症した患者集団に限ると、SMuRFがひとつも無い患者の方で予後が悪いと報告されている。しかしこのような研究はまだ多くはなく、とくにアジア人のデータは乏しいのが現状である。そこで我々は日本の大規模リアルワールドデータを用いて、心筋梗塞患者において SMuRF を持たない集団の特性やその予後について検討した。

### 内容

J-PCI レジストリは、経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention, PCI) が行われた患者の情報を収集した、本邦の大規模リアルワールドデータベースである。J-PCI レジストリを主導する日本心血管インターベンション治療学会の許可のもとで、本研究は行われた。2019 年から 2020 年にかけて、115,437 人の ST 上昇型および非 ST 上昇型急性心筋梗塞患者において PCI が施行された。SMuRF は、高血圧症・糖尿病・脂質異常症・喫煙と定義された。患者は「SMuRF をひとつも有さない」もしくは「SMuRF を一つ以上有する」という基準で 2 群に分けられた。本研究の主要評価項目は、院内死亡とした。急性心筋梗塞患者の全体、および ST 上昇型もしくは非 ST 上昇型心筋梗塞の各々において、臨床的転機が評価された。専門の生物統計家によって統計解析が行われた。

### 成果

115,437 人の心筋梗塞患者のうち、82,518 人が ST 上昇型心筋梗塞であった。心筋梗塞全体では、1,777 人 (1.6%) が SMuRF をひとつも有していなかった。SMuRF が 1 つの患者は 29,744 人 (25.8%)、2 つは 43,108 人 (37.3%)、3 つは 31,487 人 (27.3%)、全ての SMuRF を有する患者は 9,321 人 (8.0%) であった。SMuRF をもたない患者は、年齢が高く (76.8 ± 11.5 vs. 69.8 ± 12.8 歳,  $P < 0.001$ )、女性が多い (27.3% vs. 23.5%,  $P < 0.001$ ) 傾向にあった。SMuRF を有さない患者では一つ以上の SMuRF をもつ患者と比べ、心原性ショックや心停止の割合が高く、より重篤な心筋梗塞であった。また SMuRF を有さない患者では左主幹部病変が多かった。主要評価項目である院内死亡は、SMuRF を有さない患者で有意に高かった (18.3% vs. 5.3%,  $P < 0.001$ )。この傾向は、ST 上昇型および非 ST 上昇型急性心筋梗塞のいずれでも同様にみとめられた (図 1)。

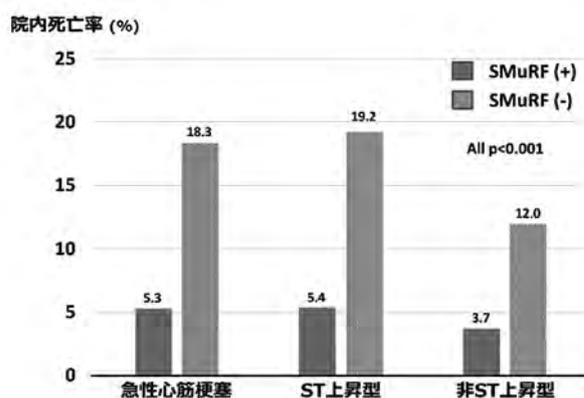


図 1 SMuRF の有無別の院内死亡率

以上の結果は心筋梗塞患者において、1) SMuRF を有する患者が大多数であること、2) SMuRF をもたない患者は予後が悪いこと、を明らかにした。SMuRF を有する患者ではリスクへの介入が、一方で SMuRF を持たない患者では潜在的なリスク因子の同定が重要であると考えられた。

## Ⅱ－２．胸腺オートファジー制御による自己免疫疾患とがんの予防・治療法開発

千葉大学大学院薬学研究院分子心血管薬理学 高倉勇気

### 目的

胸腺はT細胞の分化を制御する臓器である。胸腺上皮細胞はオートファジーを利用して自己のタンパク質を分解し、抗原ペプチドとしてT細胞に提示する。T細胞が自己抗原ペプチドを認識した場合、自己応答性T細胞となり排除される。この機構により、自己免疫疾患の発症が未然に防がれている。胸腺上皮細胞のオートファジーは栄養飢餓と関係なく恒常的に活性化しており、その分子機構は不明のままであった。そこで、申請者は胸腺上皮細胞の飢餓非依存的オートファジーを誘導する新規因子（AIF）を同定した。本研究の目的は、AIFによる胸腺オートファジー誘導機構とその機能解明を行い、将来的にAIFの制御を介した新たな自己免疫疾患やがんの予防・治療法を開発することである。

### 内容

①AIFの細胞内局在を解析したところ、ミトコンドリアに局在した。このことから、AIFはミトコンドリアの機能制御を介してオートファジーを誘導すると予想している。そこで、申請者はAIFによるミトコンドリア活性の変化やオートファジーとの関連について解析する。

②AIFマウスの胸腺を解析し、AIFが胸腺オートファジーに必須であることを証明する。さらに、AIFによる胸腺オートファジーは、胸腺における自己応答性T細胞の除去に重要と考えられる。従って、AIF欠損マウスは自己応答性T細胞の除去が不全となり、自己免疫が誘導されると予想される。AIF欠損マウスの組織や血清を解析し、自己免疫の誘導について解析する。

### 成果

①AIFを発現させると、ミトコンドリア活性やATP量が低下した。ATP量の低下により、オートファジ

ー誘導因子AMPKやULK1が活性化することが知られており、AIF発現によりAMPKやULK1が活性化された。このことから、AIFはミトコンドリア活性やATP量を低下させ、AMPK-ULK1活性化を介してオートファジーを誘導することが考えられる。

②AIF欠損マウスの胸腺を解析したところ、胸腺上皮細胞のオートファジー活性が低下しており、自己免疫の症状が誘導されていた。このことから、AIFは胸腺オートファジーの誘導に重要であることが示唆された。

## II-3. 十二指腸腫瘍の病理/遺伝学的な risk 層別化を目指した 新規術前内視鏡診断法の確立

千葉大学医学部附属病院消化器内科 沖元謙一郎

### 目的

散発性表在型非乳頭部十二指腸腫瘍 (SNADET) に対する術前内視鏡診断法に一致した見解はない。我々は以前インジゴカルミン併用 Texture and color enhanced imaging 拡大 (ICME-TXI) が SNADET の表面構造の視認性を Narrow Band Imaging よりも有意に向上させる事を報告した (Sci Rep 2022)。本研究では、高い表面構造視認性を有する ICME-TXI の SNADET に対する診断能を検討することを目的とした。

### 内容

2021年3月~2022年11月まで SNADET に対して前向きに ICME-TXI を施行後、内視鏡切除され、病理学的に腫瘍性病変であった連続 46 病変を対象とした。表面構造の構成要素を円型、卵円型、その他に分類し、不均一性あり (構成要素の混在、若しくは視認困難)、大小不同あり (構成要素の領域を有する大きさ3倍以上の不同)、の両者が存在する場合を有意所見ありと評価した。さらに免疫染色により粘液形質の評価を行い、ICME-TXI と病理学的所見の対比、Vienna 分類 (VCL) C4/5 に対する診断能を遡及的に評価した。

### 成果

病変主要肉眼型 (Is/Ip/Ila/Ilc) =8/2/32/4、腫瘍径 (mm) の中央値は 10 (3-40)、局在 (球部 9 例/下行脚 37 例)、CSP 15 病変 UEMR 31 病変、VCL C3 39 病変 C4/5 7 病変、胃型/腸型/混合型=2/36/8 であり、それぞれ 100%/0%/37.5%に円型構成要素を伴っていた。また病理組織上、大腸の traditional serrated adenoma (TSA) に類似した所見を呈した病変が 4 病変 (8.7%) あり、卵円型の構成要素が特徴的であった (全て腸型、VCL C3)。VCL C4/5 に対する有意所見ありの感度/特異度/陽性適中率/陰性

適中率/正診率 (全て%) は 57.1/94.5/66.7/92.5/89.1 であった。

ICME-TXI により微細な表面構造が認識され、TSA に類似する特殊な組織型に特異的な拡大所見を呈した。また高い特異度、陰性適中率にて術前診断が可能であり ICME-TXI は新たな診断 modality となる可能性が示唆された。以下に特徴的な所見を呈する 2 症例を呈示する。本内容は本稿執筆現在 JDDW2023 に応募中である。

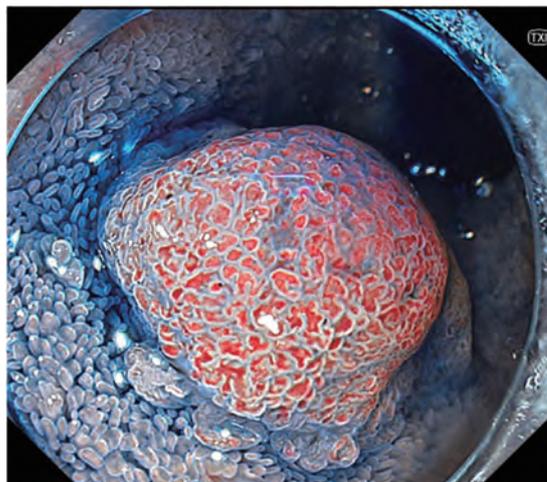


図1 胃型 (VCL C3)

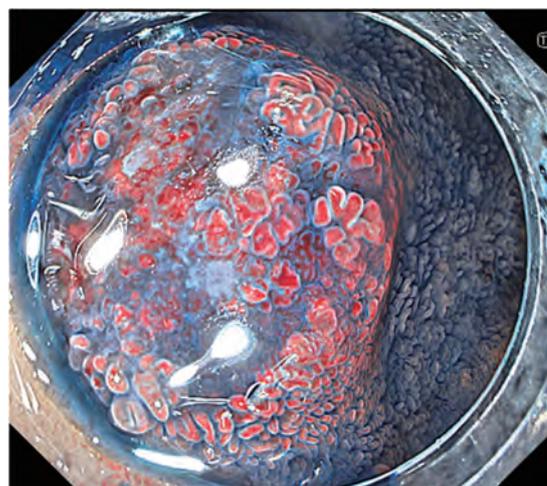


図2 混合型 (VCL C4/5 adenocarcinoma)

## II-4. 簡易な地理情報システム (GIS : Geographic Information System) を用いた、千葉県・千葉市精神科救急医療システムに係わる属性等の可視化に関する研究

千葉県精神科医療センター 田久保隆介、花岡晋平

### 目的

本研究の目的は、地理情報システム (GIS : Geographic Information System) を用いて、千葉県・千葉市における精神科救急医療システムに係わる施設や地域属性を可視化し、千葉県民、警察、消防、医療機関、自治体と共有することで、県民サービスの向上を図ることにある。これにより、情報を共有し互いに対話を重ねることで、精神科救急サービスの改善が期待される。

### 内容

可視化のために、国勢調査、衛生行政報告例、病院報告、精神保健福祉資料 (630 調査)、千葉県医療情報提供システム (千葉県庁健康福祉部医療整備課) および内閣府「南海トラフの巨大地震モデル検討会」の公開データを用いた。GIS は ArcGIS Pro 3.0 および、MANDARA ver10.0 を用いた。また、ESRI ジャパン社の「自治体 GIS 利用支援プログラム」による支援を得た。

### 成果

成果の一部として、千葉県内で難治性統合失調症に効果を持つ Clozapine と m-ECT (修正型電気けいれん療法) の両方が実施可能な全 10 医療施設の図 1、南海トラフ地震時の精神科救急医療システム (救急システム) 全体の被災予測を可視化した図 2 を示す。

GIS のメリットは、誰もが手間をかけず、一目で理解できる情報が提供可能なこと、様々な計量分析が可能となること、地図情報の共有で情報交換が容易になること、など多岐にわたる。これら成果物がインターネット上で共有されることで、県民サービスの向上が期待される。

なお、これら成果は、2022 年度の千葉県精神科救

急医療システム連携研修会 (矢幅裕二)、千葉県公衆衛生学会 (田久保隆介) で報告された。また、2023 年度の日本医療マネジメント学会 (花岡晋平)、日本精神科救急学会 (花岡晋平) でも報告予定である。

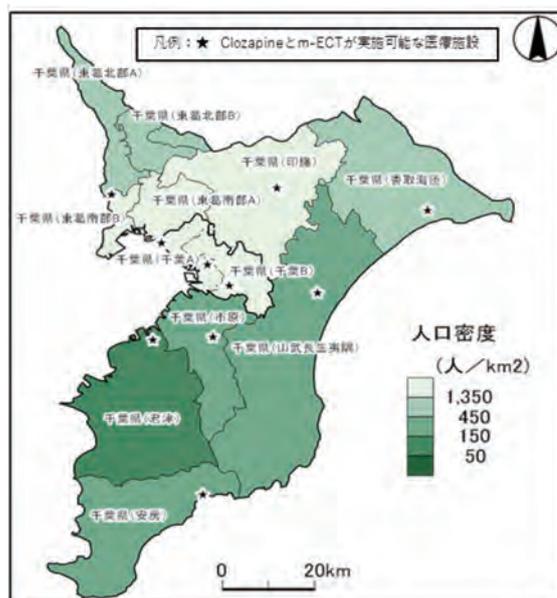


図 1 Clozapine と m-ECT が実施可能な全施設

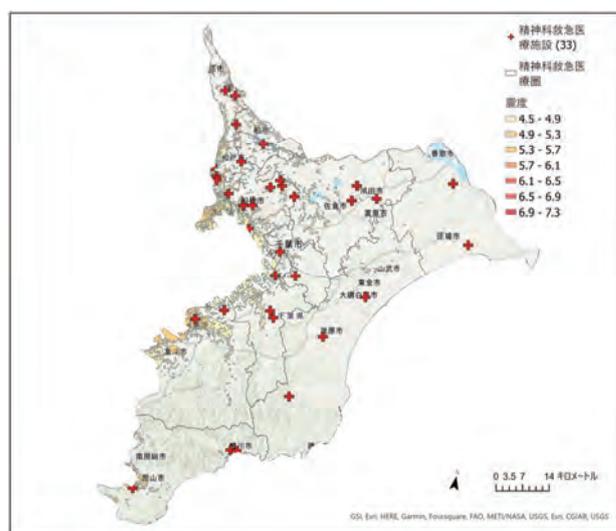


図 2 南海トラフ地震時の被災予測

## II - 5. 抗線維化薬による肺移植後慢性移植肺機能不全の予防

千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学 山中崇寛

### 目的

国際的な肺移植後の5年生存率は約55%と、他臓器と比較して予後不良である。予後不良となっている原因の1つが慢性移植肺機能不全(Chronic lung allograft dysfunction: CLAD)であるが、その予防法及び治療法は確立されておらず、肺移植医療における喫緊の課題であるとされている。CLADの病態は肺や気道の炎症・線維化による呼吸不全の進行であり、炎症や線維化の予防がCLADの制御につながると考えられた。線維化の予防として、現在特発性肺線維症や間質性肺炎に対する治療薬として使用されている抗線維化薬(ニンテダニブ)を用いることとし、本研究の目的はマウス同所性肺移植モデルを用いて、抗線維化薬によるCLADの予防効果を検討することとした。

### 内容

過去にCLADの一部である閉塞性細気管支炎発症モデルと報告されているマウスを使用した。25-30gの異なる遺伝子を持つドナーマウス B6D2F1/J、レシピエントマウス DBA2/2J を用いて、全身麻酔下にマウス同所性左肺移植を行った。予備実験として移植後7日目、14日目、28日目で犠牲死とし、移植後28日目で気道周囲と肺内の線維化が起きていることを確認した。そして本実験として、左片肺移植術後より抗線維化薬であるニンテダニブ 60mg/kg を連日経口投与する群(Nintedanib)とプラセボ群(Allograft)の2群に分けて、移植後28日目で犠牲死し移植肺を摘出して、2群間での移植肺の病理学的評価を行い、抗線維化薬のCLAD予防効果の比較検討を行った。実験の概要を図1に示す。また比較対象として拒絶の起こらないとされる同じ遺伝子間の同所性左片肺移植をドナーマウスとレシピエントマウス共にDBA2/2Jを用いて行った(Isograft n=3)。

### 成果

ニンテダニブ群(n=3)とプラセボ群(n=5)を比較したところ、一部では病理学的にニンテダニブ群で線維化が抑制されている傾向があったものの、過去にCLADの病理学的評価指標として使われているAshcroft score、OB scoreによる評価ではともに両群で有意差は見られなかった(図2)。

現段階では本実験でニンテダニブの有効性は証明されなかったものの、線維化抑制の効果を示唆する所見もあり、今後ニンテダニブの投与量や投与時期の調整を行い、研究を継続していく予定である。また血液サンプルなどの解析も追加し、各種サイトカインなどの解析も追加していく予定である。

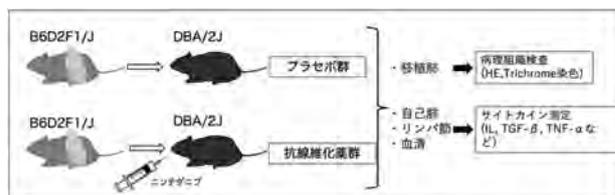


図1 実験の概要

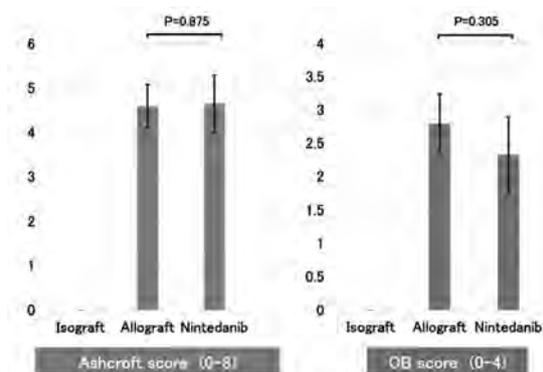


図2 プラセボ群(Allograft n=5)とニンテダニブ群(Nintedanib n=3)の比較

## Ⅱ-6. 免疫関連有害事象を予防するための腫瘍特異的免疫チェックポイント分子の同定

千葉大学医学部附属病院皮膚科 川島秀介

### 目的

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は、多様ながんで既存治療を大きく上回る治療効果を示してきている。一方で、高い効果を得られても免疫関連有害事象 (irAE) が生じ、治療を中断せざるを得ない症例が存在し、さらに重症 irAE では死亡例も見られることが問題である。irAEを予防するためには、体内、特に腫瘍環境のがんに反応する腫瘍特異的 T 細胞のみを選別して活性化させ、自己の臓器を攻撃してしまう T 細胞は活性化させない次世代がん免疫療法の開発が必要である。

本事業では独自技術を用いて患者の腫瘍環境内に存在してがん免疫療法の効果を担っている腫瘍特異的 T 細胞を正確に選別し、それらに特徴的に発現している分子や、逆に腫瘍細胞に発現し腫瘍特異的 T 細胞の機能を抑制しているような新規分子を同定することを目的とする。こうした分子を標的とした治療が開発されることで、irAEが生じずに腫瘍特異的 T 細胞の活性化が選択的に得られ、治療に大きく貢献することが期待される。

### 内容

ICI が著効した悪性黒色腫の同一症例より、ICI 前の検体 (Mel02-1) と ICI が奏功中の検体 (Mel02-2) からそれぞれ、腫瘍細胞株 (TC) と腫瘍浸潤リンパ球株 (TIL) を樹立した。それぞれの TC の遺伝子発現を GeneChip により網羅的に解析を行った。その中で差があった CD276 に注目し、CD276 の抗腫瘍免疫応答における作用を、in vitro の共培養実験や CRISPR-Cas9 システムを用いて CD276 ノックアウト TC を作成して解析を行った。また、CD276 の免疫染色を用いて悪性黒色腫に対する ICI 治療における予後との関連を評価した。

### 成果

Mel02-1-TC と Mel02-2-TC の遺伝子発現を GeneChip で評価したところ、CD276 が Mel02-2-TC で低下していた。また qPCR や flow cytometry における解析でも、Mel02-2-TC で CD276 の発現は低かった (図 1A, B)。また、それぞれの TC と TIL のペアを共培養し、上清に対する IFN- $\gamma$  ELISA を行ったところ、CD276 の低い Mel02-2 のペアで高い反応が見られた (図 1C)。また抗 CD276 抗体の添加により Mel02-1 のペアで IFN- $\gamma$  産生量が増加した。続いて、Mel02-1-TC の CD276KO 株を作成し、同様に IFN- $\gamma$  ELISA を行ったところ、CD276KO により TIL からの IFN- $\gamma$  産生量が増加した (図 1B, C)。これらから CD276 は抗腫瘍免疫応答の抑制に関与していることが示唆された。さらに、ICI を行った悪性黒色腫 137 例に対して、CD276 の発現と予後の関連を評価したところ、CD276 の発現が低い集団では有意に予後が良好であった (図 2)。以上から、CD276 を標的とした治療は腫瘍特異的 T 細胞の活性化につながる可能性があると考えられた。今後詳細な機序を含め、さらなる検証を行っていく予定である。

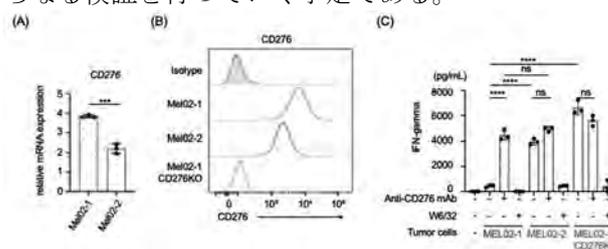


図 1 CD276 の発現と共培養実験

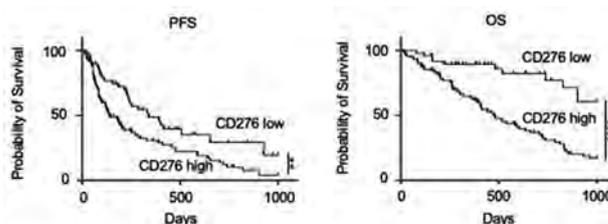


図 2 ICI 使用下における CD276 の発現と予後の関連

## II-7. CRISPRi スクリーニングを用いた Epstein-Barr virus 胃癌の発癌におけるウイルス素因の網羅的探索

千葉大学医学部附属病院がんゲノムセンター 関元昭

### 目的

EBV 胃癌は胃癌全体の約 10%を占める分子サブタイプの一つであり、Epstein-Barr virus (以下 EB ウイルス) への感染と、続いて引き起こされる高度な DNA メチル化を特徴とする。しかし、EB ウイルスの何が細胞形質の変化や発癌の起因となるのかについては依然として不明だった。そこで本研究では、EB ウイルスに由来する発癌素因分子に着目し、EBV 胃癌の発癌機構を明らかにすることを目的とした。

### 内容

CRISPRi によるスクリーニングを実施するにあたり、胃上皮細胞へ転写抑制型 Cas9 融合タンパク質 (dCas9-KRAB) をレンチウイルスにて発現させ、薬剤選抜によって dCas9-KRAB の安定発現細胞を分取した。樹立した細胞株において、EB ウイルスゲノムに対する転写抑制効果を確認するため、EB ウイルスの潜伏感染遺伝子 EBNA1 の転写調節領域に対するガイド RNA を導入し、EBNA1 の発現量を RT-qPCR 法で確認した。

EB ウイルスは約 180 kbp の二本鎖 DNA をゲノムとするウイルスである。Broad 研究所が提供するガイド RNA 設計プログラム (CRISPick) を利用し、ウイルスゲノムを網羅するようにガイド RNA を設計した。さらに、EB ウイルスのクロマチン構造のデータを元に、細胞内でのオープンクロマチン領域 (アクティブな調節領域) を標的としたガイド RNA を選抜した。既報の陰性コントロールと合わせて短鎖 DNA プールを合成し、ガイド RNA 発現用レンチウイルスベクターにクローニングした。得られたプラスミドライブラリーからガイド RNA エンコード領域を増幅し、超並列シーケンサーにて配列を解析した。

### 成果

組換え EB ウイルスに感染済みの GES1 細胞 (正常胃粘膜上皮由来細胞株) へ dCas9-KRAB を発現させ、さらに EBNA1 を標的とするガイド RNA を発現させた。12 種類のガイド RNA について、導入 4 日後の EBNA1 の発現量を検討したところ、7 種類のガイド RNA について 50%以上の発現抑制効果が見られた (図 1)。この結果は、数十コピー存在する EB ウイルスゲノム上の遺伝子に対しても CRISPRi が十分に抑制効果を発揮することを示唆している。

CRISPick プログラムを用いて EB ウイルスゲノムを網羅する 14,468 種類およびオープン領域を標的とする 728 種類のガイド RNA を設計した。前者はリピート領域を除外すると、平均 12.63 塩基ごとに設計されていることになる。これらの配列からプラスミドライブラリーを構築し、超並列シーケンサーで解析したところ、97.8%のガイド RNA が 10 倍以下の構成比で含まれていた (図 2)。したがって、本研究で構築したライブラリーは均質なものであり、今後のスクリーニングに有効であると期待できる。

現在、構築したライブラリーを用いて、EB ウイルスの発癌素因をスクリーニング中である。

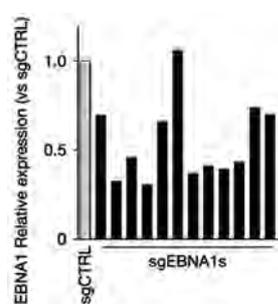


図 1 EBNA1 の発現抑制

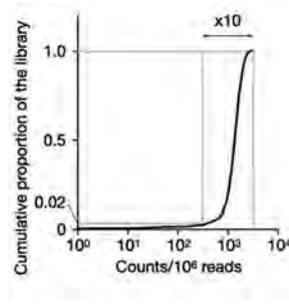


図 2 ガイド RNA の構成

## II-8. 膵臓がん診断前血液試料を用いた血中遊離核酸測定による膵臓がん超早期診断に関する開発研究

千葉県がんセンター研究所腫瘍ゲノム研究室 下里修

### 目的

膵臓がんは診断時にはすでに進行症例である場合が多く、治療を困難にしている。そのため、早期診断法の開発が強く望まれている。近年、血中に遊離した DNA 断片 (cfDNA) に含まれるがん組織に由来する変異遺伝子を含む DNA 断片 (ctDNA) を指標とするがん診断法の開発が期待されている。しかし、ctDNA の高感度かつ正確な検出に課題がある。我々は DNA 結合性を有する人工有機化合物 PI ポリアミドを応用し血清から変異型 *KRAS* 遺伝子 (*KRAS*-mut) を含む ctDNA を検出する技術を開発した (Kitagawa Y *et al.*, *Sci Rep.*, 2019)。この *KRAS*-mut は膵臓がん症例の約 90% に検出される。そこで本研究では、診断確定される前に採取された膵臓がん患者血清中に *KRAS*-mut を含む ctDNA が存在する可能性を探るとともに、早期診断マーカーとしての有用性を検討する。

### 内容

がんで高頻度に検出される *KRAS* 遺伝子コドン 12 の変異 (G12V、G12D、G12C、および G12S) をコードする塩基配列を標的とするビオチン化 PI ポリアミド化合物 (B-PIP) を設計し合成する。上記の *KRAS*-mut と野生型 *KRAS* 遺伝子を含む混合液 (100  $\mu$ L) に B-PIP とアビジン標識磁性ビーズを添加する。磁力によってこの溶液中から B-PIP を回収し、B-PIP と共沈した DNA をデジタル液滴 PCR (ddPCR) で定量する。この手法を用いて、診断確定前に採血された膵臓がん症例群 (PK 群) 21 例と対照群 21 例に由来する保存血清検体 (約 150  $\mu$ L) から ctDNA を定量し、臨床情報と突合する。なお、本研究は日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) との共同研究として実施し、コホート・生体試料支援プラットフォーム「がん早期診断マーカー精度検証支援 (膵臓がん)」を経て J-MICC Study で収集された血清試料および情報を利用する。

### 成果

本研究のために合成した B-PIP による ctDNA 濃縮を検討した。図 1A と B に示すように、B-PIP 処理 (+PIP) は未処理 (-PIP) に比べ、*KRAS*-mut を含む DNA 断片の検出を高め、同時に野生型 *KRAS* 遺伝子の検出を低減させた。さらに両者のコピー数の比から、B-PIP 処理は cfDNA 中で ctDNA の濃度を高めることが明らかになった (図 1C)。次に、血清試料中から cfDNA を抽出し、ctDNA 検出を試みた。図 2A で示すように、得られた cfDNA 量、野生型 *KRAS* 遺伝子および *KRAS*-mut のコピー数は PK 群と対照群の間で差はなかった。一方、両群を合わせた 42 検体では、65 才以上の被験者に *KRAS*-mut が検出される割合の高い傾向が見られた (図 2B)。これは加齢による *KRAS* 遺伝子の変異発生を検出したと考えられた。

以上から、cfDNA 中の *KRAS*-mut は、膵臓がんの早期診断マーカーとして適切ではない可能性が考えられた。近年、膵臓がんで高頻度に見られる 4 つの遺伝子変異 (*KRAS*、*TP53*、*CDKN2A*、*SMAD4*) が、膵臓がんの急速な病期進行の直前に生じることが示された (Notta F *et al.*, *Nature*, 2016)。今後は残る 3 つの遺伝子変異を含む ctDNA の有用性が検討されることを期待する。

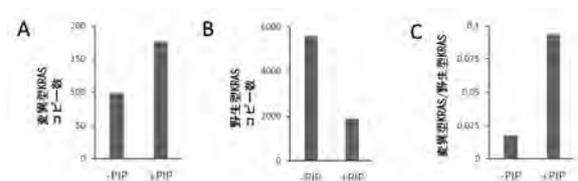


図 1 B-PIP の ctDNA 濃縮効果

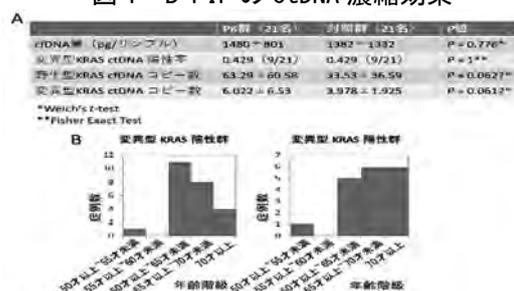


表 2 血清試料の測定結果



# 投稿規定

公益財団法人ちば県民保健予防財団 調査研究ジャーナル 投稿規定 .....	46
--	----

## 公益財団法人ちば県民保健予防財団 調査研究ジャーナル 投稿規定

### 1. 研究報告掲載の目的と編集方針

- 1) 本財団の目的である、「結核をはじめとする感染症、がんその他生活習慣病等の予防に関する支援並びに健康の保持増進に関する調査研究及び普及啓発を行い、もって公衆衛生と福祉の向上に寄与する」の具体的な活動として、研究成果を広く県内外の研究者・実践者に時宜を得て提供することを目的とする。
- 2) 特に、学会誌等に発表するまでには至らないが、研究報告として記録に残すことにより今後の研究等で引用ができることが望ましい研究報告や、継続する研究の中間報告の発表の場として、研究歴の少ない職員でも積極的に投稿できる場を提供する。しかし、研究報告として一定の水準を保つため、投稿論文は査読審査を経ることとする。

### 2. 投稿資格

筆頭著者は原則としてちば県民保健予防財団の役職員とし、「投稿承諾書」（様式1）により共著者全員が投稿を承諾していることとする。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。

### 3. 論文の採否・掲載

- 1) 調査研究は、医学研究における倫理規定を遵守していなければならない。
  - (1) 人を対象とした研究はヘルシンキ宣言（2013年10月修正）の精神に則り、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第一号）等を遵守して行われるものでなければならない。
  - (2) 動物を用いた研究についても「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成18年文部科学省）等を遵守し、動物実験委員会等の承認を受けたものでなければならない。
- 2) 論文掲載の採否は、査読者の意見を参考にし、調査研究ジャーナル編集委員会（以下、編集委員会）が決定する。審査の結果、編集方針に従って原稿の加筆、削除、書き直しなどを依頼することがある。
- 3) 投稿論文は、他の学会誌等に掲載されていないものであり、かつ投稿中でないものに限る（二重投稿の禁止、同時投稿の禁止）。

### 4. 執筆要綱

#### 1) 原稿の区分

総説、原著、短報、症例、実践報告、資料とし、その概要と字数は下表のとおりとする。

総説 (Review Article)	特定の主題についてのこれまでの知見や研究業績の総括	12,000字以内
原著 (Original Article)	独創性・新規性があり、かつ科学的に価値ある事実を含むもの	10,000字以内
短報 (Brief Report)	原著論文としてはまとまらないが報告に値するもの	3,000字以内
症例 (Case Report)	臨床的に価値のある症例等に関する報告	6,000字以内
実践報告 (Practical Solution)	公衆衛生の向上に関わる実践活動の報告	6,000字以内
資料 (Research & Field Note)	記録にとどめる価値のある資料や情報	6,000字以内

※図表は400字を目安とする。

#### 2) 投稿原稿

- (1) 原稿は原則として和文もしくは英文とし、コンピュータソフト（MS Word等）にて作成する。
- (2) 横書き、新かなづかいのわかりやすい口語体を用いる。
- (3) 表はコンピュータソフト（Excel等）で作成し、画像化しない。
- (4) 線画の解像度は600dpi以上、写真の解像度は300dpi以上とする。
- (5) プリント原稿はA4に、余白を上下左右2.0×2.0cmとり、フォントサイズはタイトル12ポイント、要旨、本文は10.5ポイント、本文は40字×50行の1段組み、数字、英字、英文抄録は半角文字にて原稿を作成する。

- (6) 医学用語は日本医学会医学用語辞典（Web版：http://jams.med.or.jp/dic/mdic.html、日本医学会）、医学中央雑誌医学用語シソーラス（第9版、2019、特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会）、呼吸器学用語集（第5版、2017、一般社団法人日本呼吸器学会）などの最新版を参照する。
- (7) 略語は最初に用いるときに必ず略さず書き定義する（例：関節リウマチ(Rheumatoid arthritis:RA)）。なお、論文タイトルは略語を用いてはならない。要旨中で用いる場合も定義したうえで用いる。
- (8) 原稿はプリント原稿（正1部・副2部）とCD等に保存した電子データを提出する。その際、使用機器、使用ソフト名、保存ファイル名をラベルに明記する。

### 3) 論文の構成

- (1) 原稿の区分、論文タイトル、著者名、所属機関名、著者への連絡先（E-mail アドレスも明記する）、キーワード（5項目以内）、ランニング・タイトルを記載する。
- (2) 英文で表題、著者名、所属を記載する。
- (3) 和文要旨を400字以内で記載する。併せて、200語以内の英文要旨及びキーワードの英訳をつける。ただし、実践報告、資料については英文要旨及びキーワードの英訳を省略することができる。総説以外の要旨は目的（Objectives）、方法（Methods）、結果（Results）、結論（Conclusion）に分けて見出しをつける。
- (4) 本文
- ①本文は、原則として、緒言（序、はじめに等）、研究対象・方法（研究方法、調査方法等）、結果（成績、研究結果等）、考察、結語（おわりに等、省略可）、謝辞（必要な場合）、利益相反、文献の順に、区分を設けて記述する。
- ②図表は本文中に書きこまず、別に図・写真の説明、表、図・写真を作成し、図の文字、数字、記号はそのまま掲載可能な明瞭で十分な大きさのものとする（原則としてカラー不可）。
- ③図表等は図1、表1、写真1等の番号を付け、本文中に朱書きで挿入希望位置を明示する。
- ④「人を対象とする生命科学・医学系研究」に該当する場合は、倫理審査を受けた委員会の名称、承認日と承認番号を本文の「研究対象・方法」の中に記載する。
- (5) 利益相反
- 本文の後に「自己申告による利益相反(COI)申告書」（様式2）の内容を記載する。
- ①利益相反がない場合、以下の定型文を入れる。  
開示すべき利益相反はない。
- ②利益相反がある場合、「自己申告による利益相反(COI)申告書」（様式2）の項目に係らず利益相反のある著者名とする。定型文は以下のとおりである。  
本論文に関する利益相反は以下のとおりである。  
例1) 健康花子（〇〇製薬）  
例2) 健康花子（〇〇製薬、株式会社□□）、保健太郎（株式会社××）
- (6) 文献の記載方法
- ①文献は本文中に引用された順に番号（上付き）をつけ、末尾に一括し記載する。
- ②共著者3名以内（4名以上は、和文誌は他、英文誌はet alとする）。表題、雑誌名（医学中央雑誌及びPubMedの記載に従う）。年（西暦）；巻：頁（開始頁と終了頁）の順に記載する。

#### 記載例

和文誌	堀益靖,北口聡一,大江美紀,他.縦隔原発混合性胚細胞腫瘍の1症例.日呼吸会誌 2011;49:44-8.
英文誌	Denlinger LC, Sorkness RL, Lee WM, et al. Lower airway rhinovirus burden and the seasonal risk of asthma exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1007-14.
単行本	武藤敬,小山信一郎,堀江孝至.び慢性汎細気管支炎.太田保世,川上義和編.呼吸器病学.東京:中外医学社.1990;165-71.
単行本	Rall TW. Central nervous system stimulants (continued) : The xanthines. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics.6th ed. New York: Macmillan.1980;595-607.
ガイドライン	日本呼吸器学会医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン作成委員会. 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン.2007;21-4.

③新聞記事の場合は、新聞名、記事が掲載された日付、朝夕刊の別、記事のタイトルを記載する。

記載例

新聞記事	千葉日報、2012年4月10日、「県民健康・栄養調査 成人男性3人に1人肥満、20代女性の喫煙が急増」
------	---

④Web ページ（インターネットの閲覧・オンライン文献）

作成者、Web ページのタイトル、アドレス（URL）、アクセスした日付を記載する。

記載例

オンライン 文献	「俗字の字典」 < <a href="http://hp.vector.co.jp/authors/VA000964/html/zokuji.htm">http://hp.vector.co.jp/authors/VA000964/html/zokuji.htm</a> > (2022/08/16 アクセス) 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査結果の概要 < <a href="http://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf">http://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf</a> > (2022/08/16 アクセス)
-------------	--

5. 校正

著者校正は初校の1回とする。

6. 著作権

本誌に掲載された論文の著作権は、公益財団法人ちば県民保健予防財団に帰属する。論文に他人の図表を転載する場合には、著作権の所有者より転載許可を受け、その写しを提出する。

7. 利益相反の申告

本誌への投稿に際し、著者全員が「自己申告による利益相反（COI）申告書」（様式2）により利益相反に関する自己申告を行わなければならない。ただし、利益相反の有無は掲載採用の判定に影響しない。

8. 別刷

投稿論文の著者が、別刷を希望した場合、30部まで無料とする。それ以上の場合は50部単位とし、その費用は著者の負担とする。著者校正時に申し込むこと。

9. 原稿の提出先・問合せ先

〒261-0002 千葉市美浜区新港 32 番地 14  
公益財団法人ちば県民保健予防財団 調査研究部調査分析課  
TEL: 043-246-8606

附則

1. この投稿規定は平成 24 年 5 月 22 日に制定する。
2. 平成 25 年 7 月 25 日一部改正
3. 平成 27 年 4 月 25 日一部改正
4. 平成 27 年 9 月 2 日一部改正
5. 平成 29 年 12 月 4 日一部改正
6. 令和 4 年 8 月 29 日一部改正

(様式1)

## 投稿承諾書

ちば県民保健予防財団調査研究ジャーナル編集委員会 御中

論文題名：

---

著者名（筆頭者から全員の氏名を記載して下さい）

---



---

私は本論文の共著者として投稿することを認めます。なお、本論文が、調査研究ジャーナルに採用された場合、当該論文の著作権を公益財団法人ちば県民保健予防財団に委譲することを承諾いたします。

筆頭著者(自署) \_\_\_\_\_ 承諾日 年 月 日

共著者

氏名(自署) \_\_\_\_\_ 承諾日 年 月 日

(様式2)

自己申告による利益相反(COI)申告書

著者名： \_\_\_\_\_

論文題名： \_\_\_\_\_

(投稿時から遡って過去1年以内で発表内容に関係する企業・組織または団体とのCOI状態を記載し、筆頭著者が取り纏めて論文投稿時に提出して下さい。)

項目	該当の状況	有であれば、著者名：企業名などの記載
①報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有・無	
②株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有・無	
③特許使用料 1つにつき年間100万円以上	有・無	
④講演料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑤原稿料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑥研究費・助成金などの総額 1つの企業・団体から研究経費を共有する所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が200万円以上	有・無	
⑦奨学(奨励)寄付金などの総額 1つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が200万円以上	有・無	
⑧企業などが提供する寄附講座 企業や団体が提供する寄附講座に所属している場合	有・無	
⑨旅費、贈答品などの受領 1つの企業・団体から年間5万円以上	有・無	

(本COI申告書は論文掲載後2年間保管されます)  
(共著者多数の場合、複数枚に分割しての提出も可とします)

申告日： 年 月 日

記名(自署) \_\_\_\_\_

## 編集委員

鈴木公典（副理事長、総合健診センター長）

杉山園美（画像診断部長）

角南祐子（常務理事、総合健診センター副センター長）

橋本秀行（診療部長）

羽田明（調査研究センター長）

山口和也（診療部消化器担当部長）

河西十九三（総合健診センター顧問）

伊藤由美（看護部長）

小島肇（調査研究部長）

稲田正貴（検査部長）

藤田美鈴（調査研究部主席研究員）

2023年9月1日現在

## 調査研究ジャーナル 2023 第12巻 第1号

2023年10月30日発行

発行人 藤澤武彦

編集 調査研究ジャーナル編集委員会

（編集事務担当：調査研究部調査分析課）

発行 公益財団法人ちば県民保健予防財団

〒261-0002 千葉市美浜区新港32番地14

TEL 043-246-8606

FAX 043-246-8640

ホームページ <https://www.kenko-chiba.or.jp>

印刷 株式会社千代田

〒266-0026 千葉市緑区古市場町474番253





