

名大医学部学友時報 2025 2

目次

1. 教授就任		(1)	7. 学術欄	池末 裕明		(8)
2. 教授就任インタビュー	桐生寿美子			秋山 浩一		(10)
3. 准教授就任	本多 隆		8. 会員寄稿	櫻井 武		(12)
	西尾 直樹		9. 海外留学体験記	鈴木 洋		(14)
4. 人事トピックス	小西 博之		10. クラス会だより	渡辺 久雄		(15)
5. 院長だより	黒河内和俊			西村 哲夫		
6. 懐かしき日々	坂野比呂志		11. 最終講義のお知らせ			(16)
			12. 編集後記			

教授就任



機能組織学講座 教授

きりう すみこ
桐生 寿美子

〈経歴〉

1992 年 3 月 大阪大学人間科学部卒業
1994 年 3 月 大阪大学大学院医学系研究科 修士課程修了
1995 年 4 月 日本学術振興会特別研究員 (DC1)
1998 年 3 月 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程修了
1998 年 4 月 日本学術振興会特別研究員 (PD)
1998 年 10 月 旭川医科大学 解剖学第一講座 助手
2001 年 4 月 大阪市立大学大学院医学研究科
機能細胞形態学講座 助手
2004 年 10 月 大阪市立大学大学院医学研究科
機能細胞形態学講座 講師

2007 年 3 月 米国クリーブランドクリニック 博士研究員
2008 年 7 月 大阪市立大学大学院医学研究科
機能細胞形態学講座 准教授
2011 年 8 月 名古屋大学 大学院医学系研究科
機能組織学講座 准教授
2024 年 11 月 名古屋大学 大学院医学系研究科
機能組織学講座 教授

〈業績〉

Wakatsuki K, Kiriyu-Seo S, Yasui M, Yokota H, Kida H et al. Repeated cold stress, an animal model for fibromyalgia, elicits proprioceptor-induced chronic pain with microglial activation in mice. J Neuroinflammation, 21 (1), 25, 2024.

Kiriyu-Seo S, Matsushita R, Tashiro R, Yoshimura T, Iguchi Y et al. Impaired disassembly of the axon initial segment restricts mitochondrial entry into damaged axons. EMBO J, 41, e110486, 2022.

Nagata K, Kiriyu-Seo S, Tamada H, Okuyama-Uchimura F, Kiyama H et al. ECEL1 mutation implicates impaired axonal arborization of motor nerves in the pathogenesis of distal arthrogryposis. Acta Neuropathol, 132, 111-126, 2016.

Kiriyu-Seo S, Gamo K, Tachibana T, Tanaka, K and Kiyama H. Unique anti-apoptotic activity of EAAC1 in injured motor neurons. EMBO J, 25, 3411-3421, 2006.

Kiriyu-Seo S, Sasaki M, Yokohama H, Nakagomi S, Hirayama T et al.. Damage Induced Neuronal Endopeptidase (DINE) is a unique metallopeptidase expressed in response to neuronal damage and activates superoxide scavengers. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 4345-4350, 2000.

学友会の皆様におかれましてはますますご清祥のこととお慶び申し上げます。このたび 2024 年 11 月 1 日付で、名古屋大学大学院医学系研究科機能組織学教授を拝命いたしました。ここに謹んでご挨拶申し上げます。

私は大阪大学人間科学部を卒業後、大阪大学医学系研究科修士課程に進学し第二解剖学教室（遠山正彌先生）で研究をスタートさせました。大学院では、助教授であった木山博資先生（機能組織学前教授）のご指導のもと神経損傷後の脳内で新規神経再生関連遺伝子の探索に挑戦し、得られた分子の機能解析に取り組みました。当時組織学的手法が主流であったこの分野に分子生物学的手法を導入したことで、後の研究の基盤を作ることができました。その後木山先生の異動に伴い、旭川医科大学、大阪市立大学、名古屋大学とラボごと引越しをしながら研究・教育に従事してまいりました。それぞれの大学で一緒に研究を進めてくれた大学院生や臨床各科の先生、学部学生には心より感謝しております。大阪市立大学時代には 2 年ほど米国クリーブランドクリニック（Dr. Trapp 研究室）に留学し脱髄疾患研究に携わる機会を得ました。この経験から、疾患や損傷によるダメージにうまく対応できるかどうかが神経保護・修復と神経変性・脱落の運命の分かれ目であり、ここに位置するダメージ応答メカニズムを明らかにすることが疾患の病態解明に向け有効なアプローチになるのではないかと考えるようになりました。帰国後 2011 年に名古屋大学に移動し、マウス脳内で疾患や損傷によるダメージを受けた神経細胞特異的に遺伝子発現スイッチを ON/OFF できる独自のマウスシステムを立ち上げました。これによりそれまで埋もれていた神経細胞のダメージ応答の分子メカニズムを個体レベルで浮き彫りにすることが次第にできるようになってきました。

神経細胞は外傷、疾患、老化、ストレスなどの様々なダメージに対して脆弱です。神経細胞のダメージ応答に焦点を当て研究を展開することで、脆弱性克服へ向けた新たな戦略が浮かび上がると考えております。また、神経は脳だけではなく多様な臓器に豊富に分布するため、臓器の損傷や疾患により神経もダメージを受けます。こうした観点から臓器の恒常性維持や修復を促す神経依存性のダメージ応答メカニズムを解明したいと考えています。ダメージ応答という切り口からアプローチし神経再生・変性の基本原理を理解することで、ダメージが徐々に蓄積する疾患発症以前の未病の病態解明に挑み社会医療に貢献したいと考えています。学内の基礎・臨床教室との連携、国内外の研究者との共同研究を積極的に進め、大学院生や若い研究者とともに新たな研究領域を開拓していくことを楽しみにしております。また解剖学教室として引き続き学部学生に対する教育に尽力するとともに学生の研究志向を醸成していきたいと考えております。微力ではございますが教育・研究活動を通じ医学系研究科の発展に貢献していく所存です。学友

会の皆様には今後とも一層のご指導・ご鞭撻をいただきますよう何卒よろしく願い申し上げます。

桐生教授就任インタビュー

—— 現在の心境と抱負

准教授の時と同じ教室ではありますが、自身が教授になったことで新しい教室に生まれ変わっていくと考えています。今後良い仲間を増やして一緒に新しい研究ができることを楽しみにしています。

—— 研究に進まれたきっかけはありますか。

どの分野と決めていたわけではありませんが研究者になりたいとは思っていました。大阪大学の大学院講義で、各分野の一流の先生方がご自分の研究について楽しそうに話されていたのが非常に印象深く今でもよく覚えています。当時内容はよくわからないことも多かったのですが、研究の面白さ、奥深さを伝えてもらったと思います。その憧れもあったからなのか、解剖の教室でありながら分子生物学の実験技術を面白く思い試行錯誤を繰り返しながら取り組みました。大学院時代後半には、研究グループのボスであった木山先生が旭川医大の教授になられたので、あまり悩むこともなく一緒について行き、結局今に至るまで研究を続けています。

—— 今のご自身の研究分野の魅力について教えてください。

これまで複数の大学に在籍しましたが、ラボ丸ごとの引越であったため自分の研究テーマを続けることができたのはとてもラッキーなことでした。現在研究している神経細胞のダメージ応答メカニズムは、ALS やアルツハイマー病など様々な神経変性疾患、また、神経因性の各種疾患で破綻している可能性が高く、これを解明することで疾患病態の本質理解につながると考えています。神経損傷モデルは神経細胞のダメージ応答メカニズムを増強しそれをクリアに抽出することができるシンプルで優れたモデルと考えています。これまでの神経再生変性研究から得た多くのデータの蓄積、研究を可能にする各種ツールを持つ強みを生かしながら、新たな技術を取り入れ、独自の視点から切り込むことで科学の発展に貢献したいと考えています。

—— 学生へのメッセージをお願いします。

名古屋大学は研究を推し進めていく環境が整っています。これは大変贅沢なことでもあります。学生時代やりたいことは色々あると思いますが、研究活動も一つの選択肢として考えてください。研究の世界に思い切って飛び込んでみて若さと能力を存分に使ってみてはいかがでしょうか。これまでの勉強とは一味違った世界が開けるかもしれません。

准教授就任

病態内科学講座 消化器内科学 准教授

ほんだ
本多たかし
隆

〈経歴〉

- 1996 年 3 月 大阪市立大学医学部医学科 (現大阪公立大学) 卒業
- 1996 年 5 月 大垣市民病院 臨床研修
- 1998 年 4 月 大垣市民病院 消化器内科医員
- 2004 年 3 月 名古屋大学大学院医学系研究科 卒業 医学博士
- 2004 年 4 月 名古屋大学医学部附属病院 消化器内科 医員
- 2006 年 1 月 名古屋大学医学部医学系研究科 消化器疾患病態論 助教
- 2008 年 7 月 米国国立衛生研究所 NIDDK Liver Diseases Branch 客員研究員
- 2010 年 4 月 名古屋大学医学部 消化器内科学 特任助教
- 2013 年 8 月 名古屋大学医学部附属病院 消化器内科 助教
- 2018 年 4 月 名古屋大学医学部附属病院 消化器内科 病院講師
- 2019 年 12 月 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学 講師
- 2020 年 6 月 名古屋大学医学部附属病院 消化器内科 講師
- 2024 年 11 月 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学 准教授

〈業績〉

1. [Honda T](#), Ishigami M, Ishizu Y, Imai N, Ito T, et al. Gut Microbes Associated with Functional Cure of Chronic Hepatitis B. *Hepatol Int*. 2025[Online ahead of print].
2. [Honda T](#), Yamada N, Murayama A, Shiina M, Hassan H, et al. Amino Acid Polymorphism in Hepatitis B Virus Associated with Functional Cure. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12:1582-1598.
3. [Honda T](#), Ishigami M, Luo F, Lingyun M, Ishizu Y, et al. Branched-chain amino acids alleviate hepatic steatosis and liver injury in choline-deficient high-fat diet induced NASH mice. *Metabolism*. 2017;69:177-187.
4. [Honda T](#), Ishigami M, Ishizu Y1, Kuzuya T, Hayashi K, et al. The Core I97L mutation in conjunction with P79Q is associated with persistent low HBV DNA and HBs antigen clearance in chronic hepatitis B patients. *Clin Microbiol Infect*. 2016;23:407.e1-407.e7.
5. [Honda T](#), Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Goto H, et al. Effects of liver failure on branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex in rat liver and muscle: comparison between acute and chronic liver failure. *J of Hepatol*. 2004;40:439-445.

学友会の皆様におかれましては、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

この度、2024 年 11 月 1 日より名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学の准教授を拝命致しました。就任にあたり、当教室川嶋啓揮教授をはじめ多くの方々にご指導及びご尽力いただいたことに感謝申し上げますとともに、謹んでご挨拶申し上げます。

私は 1996 年に大阪市立大学を卒業し、大垣市民病院で初期研修を行いました。当時の消化器内科部長、熊田卓先生にご指導いただき、数多くの肝疾患患者さんの治療を経験させて頂きました。それと同時に、多くの学会発表をする機会をいただきましたが、その中でも厚生省の班会議で著名な教授が発表する

なか、肝癌に対する TACE の治療成績を発表させていただき、身の引き締まる思いとともに、その場で治療方針などが決まっていくのを間近で見て感銘を受けました。大垣での経験が現在の消化器内科医としての礎となっています。

2000 年 4 月に大学院入学とともに名古屋大学に帰局し分岐鎖アミノ酸の研究をリードされていた下村吉治教授のご指導のもと、分岐鎖アミノ酸代謝の研究を行い、基礎研究に興味を持ちました。大学院卒業後、消化器内科教授の後藤秀実先生 (現名城病院病院長)、また片野義明先生 (藤田医科大学ばんだね病院消化器内科教授) のご指導のもと、その当時まだ治療効果が 50% 程度であった C 型肝炎治療の多施設試験を関連病院の先生方の協力のもと行い治療成績、安全性などを報告しました。

2008 年 7 月から留学先の NIH では B 型肝炎ウイルス変異に関する研究を行いました。様々な分野の先生との meeting へも積極的に参加し多くの研究者と知り合いになることができました。色々な分野の日本人研究者がアメリカで活躍されているのを実際に見て大変励みになりました。帰国後も留学中に行っていた B 型肝炎のウイルス変異に関して研究を続け、長年目標としていました AMED の研究班へ参加させていただき、現在 B 型肝炎の機能的治癒に係る因子の解明の研究を継続しております。

また腸内細菌研究に関して廣岡芳樹先生 (現藤田医科大学消化器内科教授) のご指導のもと消化器内科で患者検体から自前で 2 次解析までする腸内細菌研究を立ち上げることになり、様々な先生のご協力で消化器内科の各グループを横断する研究体制を構築し、多くの論文を発信してきました。

藤城光弘先生 (現東京大学消化器内科教授) には学内外問わず共同研究を積極的にしていくことの重要性をご指導いただき、東京大学を含め現在多くの国内外の施設と共同研究をしています。

2023 年に長年肝臓グループを牽引し、ご指導いただきました石上雅敏先生が退職されたことから、7 月から肝臓グループのチーフとして、優秀な教員、医員、大学院生の先生方と共に多くの肝疾患患者さんの予後が改善できるよう治療に当たっております。まだまだ多くの肝疾患患者さんがいらっしゃるなか、最善、最高の治療を安全に行い、患者さんに安心して受診、紹介して頂けるよう、肝疾患の最後の砦としての大学病院の使命を果たしております。また、肝炎拠点病院として各部門スタッフ、肝炎医療コーディネーターの方々と市民公開講座などで患者さんに新しい知識を広め、予後向上に繋がるよう活動しております。

現在皆様方と臨床、研究を一緒にさせていただけるのも諸先輩や同僚、後輩の先生方との巡り合わせ、繋がりのおかげに感謝しております。若い先生方には消化器内科に興味を持っていただき、是非一緒に臨床、研究をしたいと思っています。

名古屋大学医学部と消化器内科の発展に貢献していきたいと考えておりますので、引き続き学友会の皆様には、今後ともご指導ご鞭撻の程宜しくお願い申し上げます。

准教授就任

頭頸部・感覚器外科学講座 耳鼻咽喉科学 准教授

にし お なお き
西尾 直樹

〈経歴〉

2005 年 3 月 名古屋大学医学部医学科卒業
2005 年 4 月 社会保険中京病院(現:JCHO 中京病院)初期研修医
2007 年 4 月 社会保険中京病院(現:JCHO 中京病院)耳鼻咽喉科 医員
2011 年 4 月 名古屋大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科 医員
2014 年 4 月 名古屋大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科 助教
2018 年 2 月 米国スタンフォード大学 耳鼻咽喉科 研究員
2020 年 4 月 名古屋大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学 助教
2021 年 2 月 名古屋大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学 講師
2025 年 1 月 名古屋大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学 准教授

〈業績〉

Nishio N, van den Berg NS, van Keulen S, et al. Optical molecular imaging can differentiate metastatic from benign lymph nodes in head and neck cancer. *Nat Commun.* 2019;10(1):5044.
van Keulen S, Nishio N, Birkeland A, et al. The sentinel margin: Intraoperative ex vivo specimen mapping using relative fluorescence intensity. *Clin Cancer Res.* 2019;25(15):4656-4662.
Lu G, Nishio N (Co-first), van den Berg NS, et al. Co-administered antibody improves penetration of antibody-dye conjugate into human cancers with implications for antibody-drug conjugates. *Nat Commun.* 2020;11(1):5667.
Nishio N, Fujimoto Y, Fujii M, et al. Craniofacial resection for T4 maxillary sinus carcinoma: managing cases with involvement of the skull base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153(2):231-238.
Shigeyama M, Nishio N, Wada A, et al. Development of a plant-based surgical training model for fluorescence-guided cancer surgery. *Head Neck.* 2024;46(9):2274-2283.

学友会の皆様におかれましては、ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。この度、2025 年 1 月 1 日付で名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学の准教授を拝命いたしました。就任にあたり、当教室曾根三千彦教授をはじめ、多くの方々にご尽力をいただきましたことを心より感謝申し上げます。

私は医学部学生の頃から耳鼻咽喉科を志望しておりましたので、2005 年名古屋大学医学部を卒業した後、社会保険中京病院(現:JCHO 中京病院)にて初期研修を行い、2007 年に名古屋大学耳鼻咽喉科学(中島務名誉教授)に入局し、耳鼻咽喉科医としての第一歩を歩み始めました。同時に名古屋大学大学院にも入学し、メニエール病や突発性難聴などの内耳疾患と遺伝子多型との関連について膨大なデータベースを解析し、その結果を学位論文としてまとめて博士号を取得いたしました。この時期に数多くの臨床経験を積み、大規模疫学研究に携われたことは私の医師人生で大きな礎となりました。

大きな転機となったのは、2011 年に大学病院に帰局した際に頭頸部癌治療に携わったことです。頭頸部癌の治療においては癌の根治を目指すとともに生活の質を維持することも重要になってきます。疾患だけでなく患者家族の状況、社会的背景を総合的に考えて治療にあたるその奥深さに魅了され、頭頸部外科医の道に進むことを決めました。大学病院では頭蓋底手術や遊離組織による再建手術、縦隔手術など周囲の施設で対応できないような高難度の手術を、藤本保志先生(愛知医科大学教授)に多くのご指導をいただきながら、数多く経験することができました。その中で、外科医としてより良い外科治療を模索していたところ、米国のスタンフォード大学 Rosenthal 教授のもとで蛍光イメージングの研究に関わる機会を得ました。これは通常の可視光では見えない癌細胞を、腫瘍に特異的に結合する抗体(抗 EGFR 抗体)に蛍光色素(IRDye800CW)をつけた複合体を静脈投与することで、癌を特異的に光らせるという新規の医療技術です。「癌を可視化する」ことで、外科医が正確な切除をすることができるようになり、また顕微鏡で解析することで薬剤の腫瘍内分布の解明にもつながります。帰国後も米国の研究者と連携しながら、頭頸部癌に対する蛍光イメージングの応用をテーマに研究を継続しています。

もう一つの研究テーマとして機械学習を用いた音声変換技術を喉頭摘出者に応用する研究を行っています。令和 3 年より名古屋大学情報基盤センターの戸田智基教授と一緒に、AMED 障害者対策事業の研究支援をいただき、音声変換技術を用いた Save the Voice プロジェクトを開始しました。このプロジェクトは喉頭摘出術をする(声を失ってしまう)前に自分の声を保存しておいて、手術後に音声変換技術を応用することで、代替発声の音声から自分の声を取り戻すというプロジェクトです。現在、日本の多くの施設と連携しながら、全国そして世界へと研究の輪を広げているところです。これらの新規の医療技術が少しでも早く患者さんのところに届けられるように、引き続き尽力していきたいと考えています。

最後になりますが、今後もこれまで培ってきた頭頸部外科医としての専門性を活かしながら、多くの診療科の先生と協力して高難度手術に対応していければと考えております。また、当教室には多くの優秀な若手医師も在籍しています。彼らと共に切磋琢磨しながら、診療、教育、研究を通じて社会に貢献するという意識をさらに高め、名古屋大学の発展に貢献していきたいと存じます。学友会の皆様には今後ともご指導、ご鞭撻のほどを宜しくお願い致します。

人事トピックス

山口大学大学院医学系研究科 神経解剖学 教授

こにし ひろ ゆき
小西 博之

〈略 歴〉

- 2000 年 3 月 大阪大学基礎工学部生物工学科 卒業
2002 年 3 月 大阪大学大学院基礎工学研究科 生物工学専攻
修士課程 修了
2006 年 3 月 大阪市立大学大学院医学研究科 基礎医科学専攻
博士課程 修了
2006 年 4 月 大阪市立大学大学院医学研究科 機能細胞形態学
研究員
2006 年 10 月 大阪市立大学大学院医学研究科 機能細胞形態学
助手
2007 年 4 月 大阪市立大学大学院医学研究科 機能細胞形態学
助教
2011 年 4 月 名古屋大学大学院医学系研究科 機能組織学 助教
2019 年 4 月 名古屋大学大学院医学系研究科 機能組織学 講師
2021 年 9 月 名古屋大学大学院医学系研究科 機能組織学 准教授
2024 年 12 月 山口大学大学院医学系研究科 神経解剖学 教授

〈業 績〉

1. Konishi H, Kobayashi M, Kunisawa T, Imai K, Sayo A, Malissen B, Crocker PR, Sato K, Kiyama H. Siglec-H is a microglia-specific marker that discriminates microglia from CNS-associated macrophages and CNS-infiltrating monocytes. *Glia*, 65(12), 1927-43, 2017.
2. Konishi H, Okamoto T, Hara Y, Komine O, Tamada H, Maeda M, Osako F, Kobayashi M, Nishiyama A, Kataoka Y, Takai T, Udagawa N, Jung S, Ozato K, Tamura T, Tsuda M, Yamanaka K, Ogi T, Sato K, Kiyama H. Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction. *EMBO J*, 39(22), e104464, 2020.
3. Konishi H, Koizumi S, Kiyama H. Phagocytic astrocytes: Emerging from the shadows of microglia. *Glia*, 70(6), 1009-1026, 2022.

学友会の皆様方におかれましては、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。この度、2024 年 12 月 1 日をもちまして山口大学大学院医学系研究科・教授を拝命いたしました。ここに謹んでご挨拶申し上げます。

私は 2000 年大阪大学大学院修士課程に入学しました。当時ご指導いただいていた村上富士夫先生の勧めにより、村上先生が兼任されていた岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所に向し、発生期における神経細胞の移動や軸索ガイダンスに関する研究を行いました。その過程で、神経発生と共通点のある神経再生に興味を持つようになり、博士課程では大阪市立大学大学院医学研究科に入学し、木山博資先生のもとで神経再生研究を始めました。プロテオーム探索で得られた神経損傷関連分子

がミクログリアに発現していたことをきっかけに、神経損傷後におけるミクログリア活性化の分子機構について解析を行い、博士号を取得いたしました。その後、木山先生と共に名古屋大学へと移り、主に形態学的手法を用いミクログリア活性化機構の研究に従事いたしました。ミクログリアは脳内に存在するマクロファージとして有名ですが、脳を包む髄膜にはミクログリアとは異なるマクロファージが存在します。近年はその髄膜に存在するマクロファージに焦点を当て、脳損傷により髄膜マクロファージが活性化することを見出しております。これまで私は神経細胞をグリア細胞という周囲から眺めてきましたが、これからは髄膜などさらに周囲から神経細胞を眺めることで、神経損傷の画期的な治療法を探して参ります。

自身の研究はもちろんのことですが、人材育成にも力を注いでいきたいと考えています。名古屋大学では学部学生に対し基礎研究を促すイベントが盛んであることもあり、多くの 1・2 年生が自主的に研究室に通ってくれました。また、3 年生では基礎医学セミナーの期間が長いため、配属した学生はよく育ってくれました。彼ら彼女らが実験手技や研究的思考を身につけ研究マインドを持つようになることを大変嬉しく感じました。また、それは私自身のモチベーション向上にもつながりました。着任先の山口大学医学部でも低学年から基礎研究を促すイベントがあり、また、3 年生では名古屋大学よりさらに 1 ヶ月長い基礎配属期間が設けられています。研究の面白さに気づいてもらう最初のきっかけを作り、その興味を育てていくことで、研究マインドを持つ人材を多く育てていきたいと思ひます。

名古屋大学では歯科口腔外科や麻酔科からの出向を含め多くの優秀な大学院生にも恵まれました。また、恩師である木山先生をはじめ、藤本豊士先生・和氣弘明先生（解剖学第一）、宮田卓樹先生（解剖学第三）など多くの周囲の先生方からご指導とご支援をいただきました。これまでお世話になった方々に改めて感謝申し上げます。名古屋大学で得られた経験を山口大学での教育・研究活動に活かして参ります。名古屋大学とは今後とも連携を続けていきたく存じます。名古屋大学、学友会の皆様には今後ともご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。



薬剤業務の展開と評価に関する研究：

多職種協働による薬物療法の安全性確保

臨床医薬学講座 医療薬学分野

医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長

いけすえ

池末

ひろあき

裕明

はじめに

近年、薬物療法は高度化し複雑化しており、安全かつ効果的に実施するには、患者を中心として様々な職種が各々の高い専門性を十分に発揮して協働するチーム医療が不可欠となっている。薬物療法において薬剤師は、処方監査、調剤、服薬指導、副作用対策、医薬品情報提供、処方支援など様々な役割を担っている。また、薬剤師には薬の専門家として臨床現場における薬物療法や業務の中から問題点を抽出し、解決策を見出して効果を検証しながら治療の質向上に貢献することが求められる。この一連のプロセスを学ぶには臨床研究の経験が極めて有用であり、優れた薬剤師の育成という観点からも重視している。私はこれまで、薬剤業務の展開と評価に関する研究、薬物療法における副作用のリスク因子と対策に関する研究に取り組んできた。最近の研究成果と今後の展望について紹介したい。

薬物療法における多職種協働の取り組みと評価

薬剤師の服薬指導、副作用対策は病棟から外来における薬学的管理と広がってきた。2010 年 4 月および 2021 年 9 月に発出された厚生労働省医政局長通知では、医療スタッフの協働・連携によるチーム医療やタスク・シフト／シェアの推進が求められており、薬剤師の積極的な関与の有用性が示されている。この様な背景もあり、外来における薬剤師の診察前面談に取組む施設も増えてきた。診察前面談では、医師の診察前に薬剤師が面談し、常用薬の確認と生活習慣の把握、治療への意識や理解に基づく服薬指導、服薬アドヒアランスの確認、副作用および相互作用のアセスメントを行い、これらの要点を電子カルテに記載する。すなわち、医師の診察前に患者情

報を整理して情報共有し、必要に応じて医師への処方および検査の提案を行う。がん薬物療法では診療報酬を算定可能であり、注射剤の投与を受けるがん患者に外来腫瘍化学療法診療料の加算としてがん薬物療法体制充実加算（患者 1 人につき月に 1 回 100 点）、経口剤を服用するがん患者に認定・専門薬剤師が対応した場合に、がん患者指導管理料ハ（患者 1 人につき 6 回までに限り 1 回 200 点）が算定可能である。私が 2024 年 8 月まで勤務した神戸市立医療センター中央市民病院では、外来化学療法センター開設時から注射剤を含むレジメンによる治療を受けるがん患者を対象とした薬剤師面談を実施しており、加えて 2014 年から経口抗がん薬のみによる治療を受ける患者に対象を拡大し、診察前面談を行ってきた。なお、名古屋大学医学部附属病院では、全国に先駆けて様々な領域の薬物療法において薬剤師が外来で関与してきた実績があり、がん薬物療法においては一部のがん種の患者に対して診察前面談を行っている。

抗アンドロゲン薬であるエンザルタミドは、去勢抵抗性前立腺がんに対する標準治療の一つとして推奨されている。一方、倦怠感や食欲不振などの副作用によって服薬継続がしばしば困難となる症例がある。2016 年 10 月から薬剤師による診察前面談の対象とし、医師－薬剤師の協働による体制をとってきた。一定期間運用後に後方視的に評価したところ、診察前面談を導入後にエンザルタミドの内服を開始した患者群（62 名）では、導入前に内服を開始した患者群（41 名）と比べ服薬継続期間が有意に延長した（中央値 18.9 か月 vs 7.6 か月， $p = 0.012$ ；図 1）。特に、副作用による服薬中止は顕著に改善しており、結果として、前立腺がんの腫瘍マーカーである PSA（prostate-specific antigen）再燃までの期

間も有意に延長した（中央値 13.3 か月 vs 5.8 か月, $p = 0.002$ ）。薬剤師による診察前面談を活用した協働による診療体制は、薬物療法のアウトカム向上に寄与すると示唆される。がん薬物療法以外でも、C 型肝炎治療薬や呼吸器疾患に対する抗線維化薬など、診療科の要望に応え診察前面談を行うことで、服薬アドヒアランスの向上、副作用による治療中止の回避、服薬継続期間の延長といったアウトカムが確認された。

副作用のリスク因子と対策

がんでは骨転移をきたしやすく、骨痛、病的骨折、神経麻痺、高カルシウム血症などの骨関連事象により QOL を著しく損なう場合があるため、骨転移治療薬や放射線治療が併用される。骨転移治療薬として、骨転移巣周囲に認められる破骨細胞の増加や活性化を抑制するビスホスホネート製剤やデノスマブが用いられており、骨関連事象の発症を有意に抑制する。一方、重篤な副作用として顎骨壊死やデノスマブでは低カルシウム血症に注意が必要である。

骨転移治療薬による顎骨壊死の発現リスクを高める要因として、骨転移治療薬投与中の抜歯等の外科的処置や顎骨における細菌感染巣の存在、糖尿病など様々な因子が指摘されている。6 診療科との共同研究で、374 名のがん患者を対象に顎骨壊死発現の発現状況と多変量解析によるリスク因子を後方視的に評価した。顎骨壊死の発現率はデノスマブ投与患者で 13% (27/215 名)、ゾレドロン酸投与患者で 4% (7/159 名) であり、デノスマブの投与、高齢、抜歯が有意なリスク因子であることが示唆された（図 2）。一方、発現した顎骨壊死の治癒に要した期間は、デノスマブを投与した患者群の方がゾレドロン酸を投与した患者群に比べ有意に短いことが示唆された（26.8 か月 対 未到達, $p = 0.02$ ）。これは、ゾレドロン酸が骨に長期沈着するのに対し、デノスマブは抗体製剤であり、休薬後にその作用が徐々に減弱する性質を反映していると考えられる。多職種との緊密な連携によって不用意な抜歯を避ける必要があり、薬剤師も顎骨壊死の特徴を理解して症状の早期発見に努めるべきである。これらの報告は、我が国の骨転移治療ガイドラインや国内外の学会のポジションペーパーで引用された。

おわりに

日々の診療で多職種協働を実践し、それぞれの視点から積極的に患者の治療に関わることで薬物療法の安全性がより向上する。自らの仕事にどのような意味があったの

か、評価する過程に大きな学習成果があり、知識と経験が深まる。この積み重ねによって、社会からの更なる信頼に応えるスキルと論理的思考を持った次世代の薬剤師を育成したい。最後に、本学術欄に掲載した研究成果は、九州大学病院薬剤部および神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部で取り組んだものであり、共同研究者の皆様により感謝いたします。

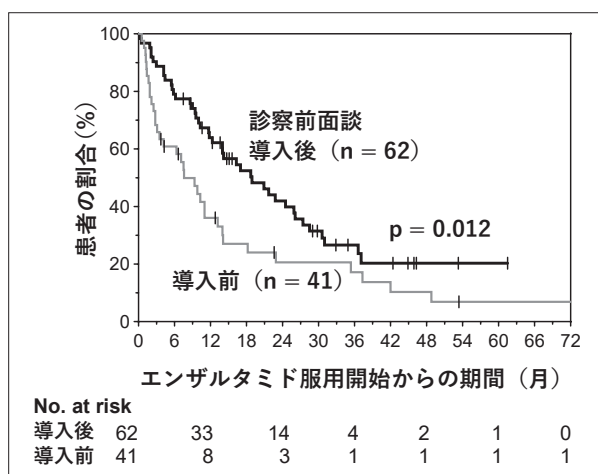


図1 薬剤師による診察前面談導入前後における服薬継続期間の比較

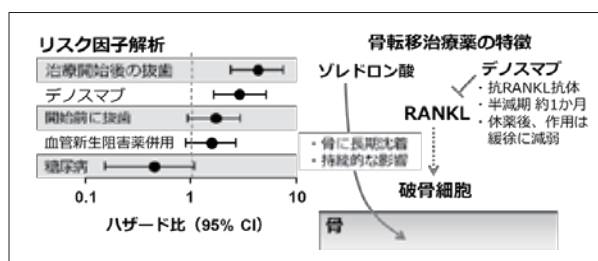


図2 骨転移治療薬の特徴と顎骨壊死のリスク因子解析

374 名のがん患者を対象に、顎骨壊死発現の発現状況と多変量解析によるリスク因子を後方視的に評価した。顎骨壊死の発現率はデノスマブ投与患者で 13% (27/215 名)、ゾレドロン酸投与患者で 4% (7/159 名) であり、デノスマブの投与、治療開始後の抜歯が有意なリスク因子であることが示唆された。一方、発現した顎骨壊死の治癒に要した期間は、デノスマブを投与した患者群の方がゾレドロン酸を投与した患者群に比べ有意に短いことが示唆された。これは、ゾレドロン酸が骨に長期沈着するのに対し、デノスマブは抗体製剤であり、休薬後にその作用が徐々に減弱する性質を反映していると考えられる。

CI: 信頼区間、RANKL: Receptor activator of NF- κ B ligand



血流解析と組織変性阻止の未来図

名古屋大学大学院医学研究科 生体管理医学講座 麻酔・蘇生医学分野 教授

あきやま こういち
秋山 浩一

はじめに

近年のコンピュータ技術の発展により心臓血管内の血流を可視化することが可能になった。それにより、従来評価できなかった血流によるエネルギー損失値や wall shear stress 値を算出することが可能になった。これらのパラメータを使用することで、周術期の心負荷の程度や効率的な血流にするための血流の予測など、診断や治療方針の決定に血流解析が使用されるようになってきた。また、異常な血流がもたらす wall shear stress の変化が、心臓弁や血管に変性をもたらしことが知られており、今後は血流変化による変性や組織の線維化による臓器機能の障害を阻止するような予防方法・治療についての研究を進める必要性があり、研究の成果と今後の展望について紹介したい。

左室内の渦

健康な人間の心臓は一日に 10 万回もバテることなく拍動しているが、これは僧帽弁から左室への流入血流が最も効率の良い渦の輪 (vortex ring) を形成することで、エネルギー損失を最小に抑えていると考えられる。左室において拡張早期の瞬間的な動きにより流入血の渦の輪が形成され、後ろの血液を左室内へと引き込んで、左房から左室へ血液流入を促進している。このように渦の輪を形成するのは流体力学的には当然のことで、例えば血管内を血液が進む時の様に、粘性液体が筒の中を通過する場合は壁からの wall shear stress により壁に近いほうが速度は遅くなり、中心部のほうが速くなる。このように筒の中

を通過している粘性流体が急に壁がなくなるとすると、wall shear stress が流体に回転力を与え渦が形成される。左室内へと流れる僧帽弁通過血流においても同様の現象がおり、渦の輪が形成される。左室内の渦の輪は心エコー画像で言うところの (大動脈弁と僧帽弁の真ん中で切る) 長軸像で観察すると、拡張早期には僧帽弁前尖の下に大きな渦と後尖の下に小さな渦が発生する (図上段)。その後、後尖の下の小さな渦は消退していくが、前尖の下の渦は心尖部方向に移動しながら等容性収縮期まで維持され、収縮期には左室腔内から流出路へと収束するように血液が駆出され渦は無くなる。この前尖の下の渦は、左室内で血液の流れを止めずに運動量を保持し、エネルギー損失を最小限に抑え、僧帽弁から大動脈弁への方向転換をスムーズにしている。

血流可視化技術

血流可視化技術はエコーを用いた Vector Flow Mapping (VFM)、MRI を用いた 4D flow MRI、それから心臓・血管の立体構造から血流をシミュレーションする Computational Fluid Dynamics (CFD) がある。VFM と 4D flow MRI は実測のデータに基づいたものであるが、CFD は CT や MRI の画像から 3 次元構造を再構築し、それを四面体や六面体の非常に小さな構造のメッシュで敷き詰め、血液の流入口断端と流出口断端に血流量か血圧情報を入れ、ハイスペックなコンピュータを用いて Navier-Stokes 方程式を解いていくことで解析するシミュレーションである。CFD は空間分解能と時間分解能は非常に

高いが、解析原理と手法が難解なうえ、数日間の時間を要する。VFM は超音波のビーム方向の血流速度をカラー Doppler で計測し、左右の心室壁運動をスペクトルトラッキングで追跡し、それらを左右の心筋壁から順番に連続の式を用いて解析することで内部の血流をベクトル表示する技術である。VFM はエコーでカラー Doppler 画像を収集し、それを解析するとよいので敷居は低い。4D flow MRI は、双極傾斜磁場を印加することで、プロトンの歳差運動の位相が速度に比例して変化することを利用した血流解析技術である。これには MRI の撮像が必要となってくるので侵襲は無いにしても少し敷居が高くなる。

血流解析の実例

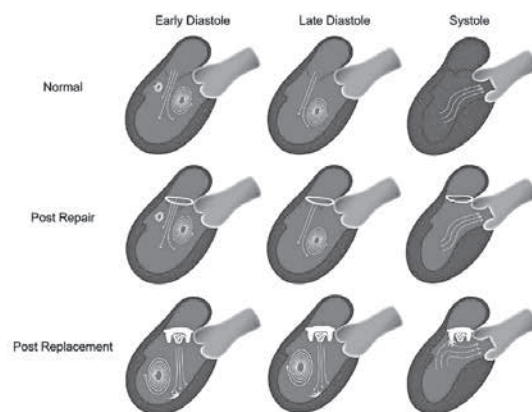
我々の研究で、僧帽弁形成術後と僧帽弁置換術後の左室内血流とエネルギー損失の違いを比較した。僧帽弁形成術後は左室内血流が正常のパターンと同じ向きの渦を形成するのにに対し、僧帽弁置換術後は逆向きの渦を形成することが分かった(図中段と下段)。また、エネルギー損失も僧帽弁置換術後の群の方が有意に高いことが分かった。この結果は、左室長軸像で僧帽弁の流入血流を考えれば分かることであるが、健常人や僧帽弁形成術後の患者では、長い僧帽弁前尖が流入血流を心尖部方向へ誘導しているのに対し、僧帽弁置換術後では、僧帽弁輪の垂直二等分線方向に流入血流が向かうので、必然的に前壁中隔にぶつかり、渦は逆向きになる。僧帽弁置換術後の患者の回復が遅れるのは、このエネルギー損失が高いことも一因であるかもしれない。

また左室補助人工心臓 (LVAD) による大動脈弁の変性の影響を VFM で解析する研究も行った。LVAD は大動脈弁閉鎖不全を引き起こすことが知られており、その結果として左室内で再循環が起これ、ポンプ効率の減少から、心不全の悪化を招いてしまう。我々は LVAD 埋め込み患者において、非生理的な wall shear stress と wall shear stress のゆらぎである oscillatory shear index が大動脈弁のタンパク発現を変化させていると仮説を立て、心移植患者 (LVAD 埋め込み後の患者群と埋め込んでいない患者群の 2 群) において術中に開胸後、epiaortic echo を行い大動脈弁にかかる wall shear stress と oscillatory

shear index を Vector Flow Mapping による血流解析で算出した。さらに摘出した自己心臓から大動脈弁を切除し、プロテオミクス解析を行って、個々の発現タンパクと wall shear stress と oscillatory shear index の相関関係を解析した。結果は LVAD 埋め込み患者において低 wall shear stress の影響で 31 種類の細胞骨格タンパクや細胞外タンパクが異常発現していて、wall shear stress と異常発現タンパクの間に有意な逆相関関係を認めた。つまり、LVAD による非生理的な血流が大動脈弁にかかる wall shear stress を下げ、大動脈弁の変性を引き起していると考えられた。今後は wall shear stress を下げない LVAD の開発が望まれる。

今後の展望

我々の行っている血流解析で、心臓・血管の機能評価が可能であるが、機能低下に組織の変性や線維化が大きく関わっている。心臓で言うと、心筋梗塞や心筋症、さらに心房細動など、様々な心臓病に線維化が関わっている。組織の線維化には筋線維芽細胞が関わっており、筋線維芽細胞がコラーゲンを産生し、そのコラーゲンから物理的刺激を受けると VGLL3 という機械受容タンパクが核移行し、さらにコラーゲン産生を加速するという負のスパイラルに陥る。この負のスパイラルを止めるための治療薬開発を行っている名古屋大学環境医学研究所の仲矢道雄教授と連携し、我々の行っている血流解析で心臓・血管における機能低下の早期発見と線維化の進行の関係を探り、さらにそれを食い止めるための診断方法と治療薬の開発を行っていきたい。



図

(Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;24:869-975. から引用)