

課題番号 : 23指113

研究課題名 : 疾患の治療方法, 保健医療のEBMに資する研究 8

主任研究者名 : 能登 洋

分担研究者名 : (1) 都築 慎也, (2) 藤岡俊一郎, (3) 竹田 雄一郎, (4) 増井 良則, (5) 若林 邦江

キーワード : 新生児, 元素, 母乳, 心血管疾患, エイコサペントエン酸, 動脈硬化症, ミダゾラム, Ramsay 鎮静スコア, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A4, ランダムペプチド, 慢性疼痛, 自己抗体自律訓練法, 身体感覚への気づき, 治療効果

研究成果 :

(1) 母乳育児における元素欠乏の実態調査およびその影響についての研究

2012年1月から2013年8月に当院出生の新生児91例からデータを採取し、解析した。低出生体重児では正常出生体重の新生児に比して血中セレン濃度が低く、また母体中の血中セレン濃度も有意に低かった。母体血、児血中ともに低出生体重群で有意にセレン濃度が低かった。母体血中より臍帯血中での亜鉛濃度が高まっていることが確認され、亜鉛の能動輸送が推測される結果となった。

(2) 閉塞性動脈硬化症とエイコサペントエン酸に関する研究

心血管疾患とエイコサペントエン酸(EPA)の関係性を後ろ向きに調査した結果、閉塞性動脈硬化症(ASO)患者では有意に血清EPA値およびドコサヘキサエン酸(DHA)値が低下していた(Table 1)。また、心房細動(AF)患者では血清DHA値が有意に低下していたが、血清EPA値には差を認めなかった(Table 2)。

Table 1. Adjusted fatty acid concentrations

Fatty acid composition	Control	ASO	p <sup>1</sup>
Dihomo-gamma-LA (20:3 n-6, µg/mL)			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	34.2 (27.2-41.2)	38.3 (32.9-43.8)	0.37
Multivariate adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	31.6 (23.5-39.7)	40.0 (33.9-46.0)	0.14
+DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	31.1 (22.6-39.6)	40.3 (34.0-46.6)	0.13
Arachidonic acid (20:4 n-6, µg/mL)			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	182.5 (162.3-202.8)	173.8 (158.0-189.6)	0.52
Multivariate adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	173.0 (149.9-196.1)	179.8 (162.5-197.2)	0.67
+DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	177.0 (153.2-200.9)	177.3 (159.5-195.0)	0.99
Eicosapentaenoic acid (20:5 n-3, µg/mL)			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	111.1 (87.4-134.8)	59.2 (40.6-77.8)	0.002
Multivariate adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	105.7 (78.2-133.3)	62.6 (41.9-83.3)	0.03
+DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	100.1 (71.7-128.4)	66.2 (45.2-87.3)	0.10
Docosahexaenoic acid (22:6 n-3, µg/mL)			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	168.3 (144.8-191.8)	114.5 (96.1-132.8)	0.001
Multivariate adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	163.2 (136.4-190.0)	117.7 (97.6-137.8)	0.02
+DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	154.8 (128.1-181.5)	123.1 (103.2-142.9)	0.10
EPA/AA			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	0.62 (0.48-0.76)	0.35 (0.24-0.46)	0.006
Multivariate adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	0.61 (0.45-0.77)	0.36 (0.24-0.48)	0.03
+DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	0.57 (0.41-0.73)	0.39 (0.27-0.51)	0.12

<sup>1</sup> analysis of covariance. <sup>2</sup> Adjusted for age, sex, smoking status (nonsmoker or 20 cigarettes smoking/day), and alcohol drinking (nondrinker or habitual drinker). <sup>3</sup> Adjusted for age, sex, BMI, smoking status, alcohol drinking and history of type 2 diabetes (yes or no). ASO: Arteriosclerosis obliterans.

Table 2. Adjusted geometric mean (95%CI) of each fatty acid according to AF

	AF (+)	AF (-)	P for difference <sup>1</sup>
DGLA <sup>2</sup>			
Crude mean (95%CI)	29.6 (26.7-32.7)	33.4 (32.4-34.4)	0.02
Age and sex adjusted mean (95%CI)	30.9 (28.0-34.1)	33.2 (32.3-34.3)	0.16
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	30.9 (28.1-33.9)	33.2 (32.3-34.2)	0.14
+Mitral adjusted mean (95%CI)	31.6 (28.7-34.7)	33.2 (32.2-34.1)	0.32
AA <sup>2</sup>			
Crude mean (95%CI)	151.3 (141.0-162.4)	171.7 (168.0-175.5)	0.0008
Age and sex adjusted mean (95%CI)	156.4 (146.1-167.5)	171.2 (167.6-174.8)	0.01
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	156.9 (146.7-167.9)	171.1 (167.6-174.7)	0.02
+Mitral adjusted mean (95%CI)	158.3 (147.8-169.6)	171.0 (167.5-174.6)	0.04
EPA <sup>2</sup>			
Crude mean (95%CI)	64.2 (53.8-76.6)	71.5 (67.6-75.5)	0.26
Age and sex adjusted mean (95%CI)	63.4 (53.2-75.6)	71.5 (67.8-75.5)	0.20
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	64.1 (53.8-76.4)	71.5 (67.7-75.4)	0.25
+Mitral adjusted mean (95%CI)	65.2 (54.5-78.0)	71.4 (67.6-75.3)	0.35
DHA <sup>2</sup>			
Crude mean (95%CI)	125.1 (113.2-138.3)	141.8 (137.5-146.3)	0.02
Age and sex adjusted mean (95%CI)	125.3 (113.4-138.4)	141.8 (137.5-146.2)	0.02
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	125.5 (113.7-138.6)	141.8 (137.5-146.2)	0.02
+Mitral adjusted mean (95%CI)	126.9 (114.7-140.5)	141.6 (137.4-146.0)	0.04
EPA/AA			
Crude mean (95%CI)	0.49 (0.40-0.58)	0.51 (0.48-0.54)	0.70
Age and sex adjusted mean (95%CI)	0.47 (0.38-0.56)	0.51 (0.48-0.54)	0.37
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	0.47 (0.38-0.56)	0.51 (0.48-0.54)	0.44
+Mitral adjusted mean (95%CI)	0.48 (0.38-0.57)	0.51 (0.48-0.54)	0.50
DHA/AA			
Crude mean (95%CI)	0.88 (0.78-0.97)	0.88 (0.85-0.91)	0.91
Age and sex adjusted mean (95%CI)	0.85 (0.75-0.94)	0.89 (0.86-0.91)	0.42
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	0.84 (0.75-0.94)	0.89 (0.86-0.91)	0.40
+Mitral adjusted mean (95%CI)	0.85 (0.76-0.94)	0.88 (0.86-0.91)	0.49

<sup>1</sup> Analysis of covariance.

<sup>2</sup> Geometric means.

<sup>3</sup> Adjusted for age, sex, BMI, and history of diabetes, hypertension, or dyslipidemia (yes or no).

(3) Midazolam (MDZ)の薬物動態とその代謝酵素の遺伝子多型の関係

適格例 104 人の MDZ 使用量が 1.65mg (1.0~2.2mg). 検査中の Ramsay が 3.5~4.5 に維持された時に VAS が有意に良好であった (p=0.04)。薬物動態パラメーターの MDZ の最高血中濃度の平均 59.7 ng/ml、平均半減期 8.5 時間、平均血漿濃度・時間曲線下面積 (AUC) 5229 ng/ml・min, 1-OH MDZ はそれぞれ平均 0.2 ng/ml、28.8 時間、330 ng/ml・min であった。CYP3A4 \*1G の G/G の頻度は 0.63 で、\*1H の C/C の頻度は 0.96, \*16B の C/C の頻度は 0.98, \*18B の T/T の頻度は 0.99, CYP3A5 \*3 の G/G の頻度は 0.60, \*5 の T/T の頻度は 0.99, UGT1A4 \*1b の C/C の頻度は 0.98, \*2 の C/C の頻度は 1.0, \*3a\*3b の T/T の頻度は 0.79 であった。今後遺伝子情報と薬物動態の関係、検査中の Ramsay を 4 が維持できた患者の薬物動態の解析と合わせ遺伝子多型の関係を統計的に解析する。

SNPs解析による Allele type頻度比較 (N=109)

CYP3A4	Effect	SNP No.	Allele Frequency (AB:JPN)	Allele Frequency in this study
*1G	20230G>A	rs2242480	0.25	0.366
*1H	26206C>A	rs59715127	0.02	0.037
*16B	15603C>G(T185S)	rs12721627	0.01	0.019
*18B	20070T>C(L293P)	rs28371759	0.02	0.009
<b>CYP3A5</b>				
*3	6986A>G(splicing defect)	rs776746	0.26	0.404
*5	12952T>C(splicing defect)	rs55965422	0	0.009
<b>UGT1A4</b>				
*1b	471C>T(C157C:silent)	rs2011404	0.01	0.018
*2	70C>A(P24T)	rs6755571	0	0
*3a,*3b	142T>G (L48V)	rs2011425	0.125	0.211
*4a(*4)	31C>T(R11W)	rs3892221	0.012	Undetermined

UGT1A4.\*4aの酵素作用に及ぼす影響はまだ解っていないが、UGT1A4.\*4aのSNPsの近傍に別のSNPsがあり、プローブの設計が出来なかったため、測定予定SNPsから除外した。

Genotype Frequency of CYP3A4,CYP3A5,and UCT1A1, N=109

CYP3A4			
*1G	G/G	G/A	A/A
	63 %	36 %	1 %
*1H	C/C	C/A	A/A
	96 %	4 %	0
*16B	C/C	C/G	G/G
	98 %	2 %	0
*18B	T/T	T/C	C/C
	99 %	1 %	0
CYP3A5			
*3	G/G	G/A	A/A
	60 %	38 %	2 %
*5	T/T	T/C	C/C
	99 %	1 %	0
UGT1A4			
*1b	C/C	C/T	T/T
	98 %	2 %	0
*2	C/C	C/A	A/A
	100 %	0	0
*3a,*3b	T/T	T/G	G/G
	79 %	19 %	2 %

(4) ランダムペプチド解析法を用いた慢性疼痛患者における自己抗体の探求]

Random Peptide Display Library (RPDL)と米国 National Center for Biotechnology Information (NCBI)の Basic Local Alignment Search Tool (Blast)サーチを組み合わせた解析 (RPDL/BLAST 法)を用い、線維筋痛症 (FM) における疾患特異的な自己抗体反応性エピトープの網羅的探索を行った。線維筋痛症 (FM) 患者 5 名の混合血清には反応し、健常人対照血清とは反応しない RPDL-E. coli クロー

ンのコロニーから plasmid 抽出し、DNA 配列よりアミノ酸配列を探索した。結果として Web site-BLAST 検索を用いた相同配列の検討では CDP-diacylglycerol synthase (phosphatidate cytidylyltransferase) 1 (CDS1) と呼ばれる蛋白が候補として挙げられた。CDS1 は G タンパク質共役受容体の下流に存在し、細胞増殖、カルシウム代謝等に関わっている酵素である。CDS1 が FM の病因・病態にどのように関わっているかについて更なる研究が必要である。

#### (5) 自律訓練法の治療効果の向上に関する研究

国立国際医療研究センター国府台病院心療内科を受診し、主治医より治療上 AT の習得が必要であると判断された患者に質問紙を実施し、AT 指導を行った。使用した質問紙は、日本版 STAI (State-Trait Anxiety Inventory)、日本版 BAQ (Body Awareness Questionnaire)、リラックス版 VAS (Visual Analogue Scale) であった。AT 指導は、指導者と患者の 1 対 1 で継続的に実施し、毎回の手背部皮膚表面温度をサーモグラフィ・カメラに記録した。AT 指導回数は、原則 8 回 (2 週間に 1 回の 4 か月間) とした。AT 指導終了時 (第 8 回目) に、上記と同様の質問紙を再度実施した。研究に同意した患者を分析対象とし、AT 継続群 15 名、中断群 14 名の 29 名のデータが得られた。

まず AT 継続をした 15 名を対象に、身体感覚への気づきの差異によって AT 効果が異なるのかを検討した。その結果、AT 指導終了時には継続した 15 名全員が AT 前後での皮膚温の上昇があり身体的なリラクゼーション効果が得られていたが、その一方で、身体感覚が敏感な患者のなかに主観的リラクセス度が低くなった者がいたことが明らかとなった。状態不安は、AT 習得により全員が低下した。

次に、AT 練習を中断した患者の特徴について検討した。その結果、AT 前後の皮膚温の変化については、AT 指導初回時には継続群と中断群で有意な差はなかったが、AT 指導 3 回めでは AT 中断群のほうが AT 継続群よりも有意に皮膚温変化が小さかった。練習初期の身体的リラクゼーション効果の大きさがその後の AT 練習の継続に関連している可能性が示唆された。

以上より、身体感覚への気づきの差異が主観的リラクセスを自覚できるかどうかに関連があること、AT 練習の継続には練習初期の身体的リラクゼーション効果の大きさに関連があることが示唆された。身体感覚が敏感な患者のなかに主観的リラクセスの程度が下がった者がいた結果は、AT を習得し自律神経機能を整えることによって、それまで身体症状として反応していた葛藤を、心の葛藤として直面するようになった可能性も考えられた。

AT 練習の中断を防ぐためには、練習初期段階で身体的リラクゼーションを得られにくい患者に対しては、そうでない患者に比べてより丁寧な心理教育 (動機づけ、自律神経系のしくみ説明など) が必要になると考えられた。

Subject No. : 23-113

Title : Researches for EBM on disease management and healthcare 8

Researchers : PI Hiroshi Noto

(1) Tsuzuki Shinya

(2) Shunichiro Fujioka

(3) Yuichiro Takeda

(4) Yoshinori Masui

(5) Kunie Wakabayashi

Key words : trace elements, neonates, breast milk, cardiovascular disease, eicosapentaenoic acid, atherosclerosis, midazolam, Ramsay score, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A4, random peptide, chronic pain, autogenic training, awareness of body sensation, curative effect

Abstract :

(1) [Study for Investigating the Actual Condition and Influence of Mineral Deficiency in Breastfed Infants]

Data in 91 newborn babies were analyzed. Serum selenium level was lower in low-birth-weight babies than in normal-weight babies. Serum selenium level was also lower in the mothers of low-birth-weight babies. Serum selenium level was higher in umbilical cords than in the blood of mothers. It suggests the involvement of active transport of zinc.

(2) [Relationship Between Arteriosclerosis Obliterans and the Ratio of Serum Eicosapentaenoic Acid to Arachidonic Acid]

A low ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid (EPA/AA) has been associated with coronary artery disease. We retrospectively examined serum concentrations of polyunsaturated fatty acids in patients with arteriosclerosis obliterans (ASO) and in non-atherosclerotic patients. Patients with ASO were more likely to have a low EPA/AA ratio and non-diabetic patients with ASO had a significantly reduced EPA/AA. The association of the N-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid

Researchers には、分担研究者を記載する。

(DHA) with the development of atrial fibrillation (AF) is controversial. We retrospectively examined serum PUFA levels in patients with AF and in non-AF patients. Japanese patients with AF had a significantly lower concentration of serum DHA and AA compared to non-AF patients.

(3) [Clinical study for appropriate intravenous conscious sedation by use of midazolam (MDZ) during the examination of bronchoscopy - Pharmacokinetics and single nucleotide polymorphisms analysis]

According to our prospective clinical study, it is appropriate to maintain Ramsay sedation score 4 by use of MDZ during the examination of flexible bronchoscopy. We examined single nucleotide polymorphisms (SNPs) of 9 metabolic enzymes on MDZ. We are now analyzing the relationship between pharmacokinetics of MDZ and these SNPs.

(4) [Finding of the autoantibodies in patients with chronic pain using the random peptide display library method]

We exhaustively searched epitopes that was immunoreactive for autoantibodies, disease-specific for Fibromyalgia (FM) with random peptide display library (RPDL) method. We extracted the plasmid that was reactive for mixed serum of 5 patients with FM, and not reactive for healthy adult's serum as control, from the RPDL-E.coli clone's colony. And we searched the amino-acid sequence from the DNA sequence. As a result of search for homo-sequence with Web site-BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), candidate protein was CDP-diacylglycerol synthase (phosphatidate cytidylyltransferase) 1 (CDS1). CDS1 is an enzyme lies downstream of G-protein-coupled receptor, associate with cell growth, calcium metabolism and so on.

(5) [A study about the improvement of the curative effect of autogenic training]

Researchers には、分担研究者を記載する。

In this research, it suggests that body awareness would be associated with subjective relaxation. In addition, a daily practice of AT (Autogenic Training) would be related to physical relaxation in the early period of exercise. It is also necessary to improve the instruction method for patients who feel difficulty to aware physiological change by the AT.

# H25年度国際医療研究開発費に係る 事業実績報告書

課題番号 :23指113

研究課題名 :疾患の治療方法,保健医療のEBMに資する研究8

主任研究者名 :能登 洋

分担研究者名 :

(1) 都築 慎也

(2) 藤岡 俊一郎

(3) 竹田 雄一郎

(4) 増井 良則

(5) 若林 邦江

# 研究成果

## (1) 母乳育児における元素欠乏の実態調査およびその影響についての研究

2012年1月から2013年8月に当院出生の新生児91例からデータを採取し、解析した。低出生体重児では正常出生体重の新生児に比して血中セレン濃度が低く、また母体中の血中セレン濃度も有意に低かった。母体血中より臍帯血中での亜鉛濃度が高まっていることが確認され、亜鉛の能動輸送が推測される結果となった。

## (2) 閉塞性動脈硬化症とエイコサペントエン酸に関する研究

心血管疾患とエイコサペントエン酸 (EPA) の関係を後ろ向きに調査した結果、閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者では有意に血清EPA値およびドコサヘキサエン酸 (DHA) 値が低下していた (Table 1)。また、心房細動 (AF) 患者では血清DHA値が有意に低下していたが、血清EPA値には差を認めなかった (Table 2)。

Table 1. Adjusted fatty acid concentrations

Fatty acid composition	Control	ASO	p <sup>1</sup>
Dihomo-gamma-LA (20:3 n-6, µg/mL)			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	34.2 (27.2–41.2)	38.3 (32.9–43.8)	0.37
Multivariate adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	31.6 (23.5–39.7)	40.0 (33.9–46.0)	0.14
+ DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	31.1 (22.6–39.6)	40.3 (34.0–46.6)	0.13
Arachidonic acid (20:4 n-6, µg/mL)			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	182.5 (162.3–202.8)	173.8 (158.0–189.6)	0.52
Multivariate adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	173.0 (149.9–196.1)	179.8 (162.5–197.2)	0.67
+ DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	177.0 (153.2–200.9)	177.3 (159.5–195.0)	0.99
Eicosapentaenoic acid (20:5 n-3, µg/mL)			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	111.1 (87.4–134.8)	59.2 (40.6–77.8)	<b>0.002</b>
Multivariate adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	105.7 (78.2–133.3)	62.6 (41.9–83.3)	<b>0.03</b>
+ DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	100.1 (71.7–128.4)	66.2 (45.2–87.3)	0.10
Docosahexaenoic acid (22:6 n-3, µg/mL)			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	168.3 (144.8–191.8)	114.5 (96.1–132.8)	<b>0.001</b>
Multivariate adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	163.2 (136.4–190.0)	117.7 (97.6–137.8)	<b>0.02</b>
+ DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	154.8 (128.1–181.5)	123.1 (103.2–142.9)	0.10
EPA/AA			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	0.62 (0.48–0.76)	0.35 (0.24–0.46)	<b>0.006</b>
Multivariate adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	0.61 (0.45–0.77)	0.36 (0.24–0.48)	<b>0.03</b>
+ DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	0.57 (0.41–0.73)	0.39 (0.27–0.51)	0.12

<sup>1</sup>analysis of covariance. <sup>2</sup>Adjusted for age, sex, smoking status (nonsmoker or 20 cigarettes smoking/day), and alcohol drinking (nondrinker or habitual drinker). <sup>3</sup>Adjusted for age, sex, BMI, smoking status, alcohol drinking and history of type 2 diabetes (yes or no). ASO: Arteriosclerosis obliterans.

Table 2. Adjusted geometric mean (95%CI) of each fatty acid according to AF

	AF (+)	AF (-)	P for difference <sup>1</sup>
DGLA <sup>2</sup>			
Crude mean (95%CI)	29.6 (26.7–32.7)	33.4 (32.4–34.4)	0.02
Age and sex adjusted mean (95%CI)	30.9 (28.0–34.1)	33.2 (32.3–34.3)	0.16
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	30.9 (28.1–33.9)	33.2 (32.3–34.2)	0.14
+Mitral adjusted mean (95%CI)	31.6 (28.7–34.7)	33.2 (32.2–34.1)	0.32
AA <sup>2</sup>			
Crude mean (95%CI)	151.3 (141.0–162.4)	171.7 (168.0–175.5)	<b>0.0008</b>
Age and sex adjusted mean (95%CI)	156.4 (146.1–167.5)	171.2 (167.6–174.8)	<b>0.01</b>
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	156.9 (146.7–167.9)	171.1 (167.6–174.7)	<b>0.02</b>
+Mitral adjusted mean (95%CI)	158.3 (147.8–169.6)	171.0 (167.5–174.6)	<b>0.04</b>
EPA <sup>2</sup>			
Crude mean (95%CI)	64.2 (53.8–76.6)	71.5 (67.6–75.5)	0.26
Age and sex adjusted mean (95%CI)	63.4 (53.2–75.6)	71.5 (67.8–75.5)	0.20
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	64.1 (53.8–76.4)	71.5 (67.7–75.4)	0.25
+Mitral adjusted mean (95%CI)	65.2 (54.5–78.0)	71.4 (67.6–75.3)	0.35
DHA <sup>2</sup>			
Crude mean (95%CI)	125.1 (113.2–138.3)	141.8 (137.5–146.3)	<b>0.02</b>
Age and sex adjusted mean (95%CI)	125.3 (113.4–138.4)	141.8 (137.5–146.2)	<b>0.02</b>
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	125.5 (113.7–138.6)	141.8 (137.5–146.2)	<b>0.02</b>
+Mitral adjusted mean (95%CI)	126.9 (114.7–140.5)	141.6 (137.4–146.0)	<b>0.04</b>
EPA/AA			
Crude mean (95%CI)	0.49 (0.40–0.58)	0.51 (0.48–0.54)	0.70
Age and sex adjusted mean (95%CI)	0.47 (0.38–0.56)	0.51 (0.48–0.54)	0.37
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	0.47 (0.38–0.56)	0.51 (0.48–0.54)	0.44
+Mitral adjusted mean (95%CI)	0.48 (0.38–0.57)	0.51 (0.48–0.54)	0.50
DHA/AA			
Crude mean (95%CI)	0.88 (0.78–0.97)	0.88 (0.85–0.91)	0.91
Age and sex adjusted mean (95%CI)	0.85 (0.75–0.94)	0.89 (0.86–0.91)	0.42
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	0.84 (0.75–0.94)	0.89 (0.86–0.91)	0.40
+Mitral adjusted mean (95%CI)	0.85 (0.76–0.94)	0.88 (0.86–0.91)	0.49

<sup>1</sup>Analysis of covariance.

<sup>2</sup>Geometric means.

<sup>3</sup>Adjusted for age, sex, BMI, and history of diabetes, hypertension, or dyslipidemia (yes or no).



# 研究成果

## (3) Midazolam (MDZ)の薬物動態とその代謝酵素の遺伝子多型の関係

適格例104人のMDZ使用量が1.65mg(1.0~2.2mg).検査中のRamsayが3.5~4.5に維持された時にVASが有意に良好であった(p=0.04)。薬物動態パラメーターのMDZの最高血中濃度の平均59.7 ng/ml、平均半減期8.5時間、平均血漿濃度・時間曲線下面積(AUC)5229 ng/ml・min、1-OH MDZはそれぞれ平均0.2 ng/ml、28.8時間、330 ng/ml・minであった。CYP3A4 \*1GのG/Gの頻度は0.63で、\*1HのC/Cの頻度は0.96、\*16BのC/Cの頻度は0.98、\*18BのT/Tの頻度は0.99,CYP3A5 \*3のG/Gの頻度は0.60、\*5のT/Tの頻度は0.99、UGT1A4 \*1bのC/Cの頻度は0.98、\*2のC/Cの頻度は1.0、\*3a\*3bのT/Tの頻度は0.79であった。今後遺伝子情報と薬物動態の関係、検査中のRamsayを4が維持できた患者の薬物動態の解析と合わせ遺伝子多型の関係を統計的に解析する。

### SNPs解析による Allele type頻度比較 (N=109)

CYP3A4	Effect	SNP No.	Allele Frequency (AB.JPN)	Allele Frequency in this study
*1G	20230G>A	rs2242480	0.25	<b>0.366</b>
*1H	26206C>A	rs59715127	0.02	<b>0.037</b>
*16B	15603C>G(T185S)	rs12721627	0.01	<b>0.019</b>
*18B	20070T>C(L293P)	rs28371759	0.02	<b>0.009</b>

CYP3A5	Effect	SNP No.	Allele Frequency (AB.JPN)	Allele Frequency in this study
*3	6986A>G(splicing defect)	rs776746	0.26	<b>0.404</b>
*5	12952T>C(splicing defect)	rs55965422	0	<b>0.009</b>

UGT1A4	Effect	SNP No.	Allele Frequency (AB.JPN)	Allele Frequency in this study
*1b	471C>T(C157C:silent)	rs2011404	0.01	<b>0.018</b>
*2	70C>A(P24T)	rs6755571	0	<b>0</b>
*3a,*3b	142T>G (L48V)	rs2011425	0.125	<b>0.211</b>
*4a(*4)	31C>T(R11W)	rs3892221	0.012	<b>Undetermined</b>

UGT1A4 \*4aの酵素作用に及ぼす影響はまだ解っていないが、UGT1A4 \*4aのSNPsの近傍に別のSNPsがあり、プローブの設計が出来なかったため、測定予定SNPsから除外した。

### Genotype Frequency of CYP3A4,CYP3A5,and UGT1A1, N=109

CYP3A4			
*1G	G/G	G/A	A/A
	63 %	36 %	1 %
*1H	C/C	C/A	A/A
	96 %	4 %	0
*16B	C/C	C/G	G/G
	98 %	2 %	0
*18B	T/T	T/C	C/C
	99 %	1 %	0
CYP3A5			
*3	G/G	G/A	A/A
	60 %	38 %	2 %
*5	T/T	T/C	C/C
	99 %	1 %	0
UGT1A4			
*1b	C/C	C/T	T/T
	98 %	2 %	0
*2	C/C	C/A	A/A
	100 %	0	0
*3a,*3b	T/T	T/G	G/G
	79 %	19 %	2 %

## 研究成果

### (4) ランダムペプチド解析法を用いた慢性疼痛患者における自己抗体の探求

Random Peptide Display Library (RPDL)と米国National Center for Biotechnology Information (NCBI)のBasic Local Alignment Search Tool (Blast)サーチを組み合わせた解析(RPDL/BLAST法)を用い、線維筋痛症(FM)における疾患特異的な自己抗体反応性エピトープの網羅的探索を行った。線維筋痛症(FM)患者5名の混合血清には反応し、健常人対照血清とは反応しないRPDL-E.coli クローンのコロニーから plasmid 抽出し、DNA 配列よりアミノ酸配列を探索した。結果としてWeb site-BLAST検索を用いた相同配列の検討ではCDP-diacylglycerol synthase (phosphatidate cytidyltransferase) 1 (CDS1)と呼ばれる蛋白が候補として挙げられた。CDS1はGタンパク質共役受容体の下流に存在し、細胞増殖、カルシウム代謝等に関わっている酵素である。CDS1がFMの病因・病態にどのように関わっているかについて更なる研究が必要である。

### (5) 自律訓練法の治療効果の向上に関する研究

AT継続をした15名を対象に、身体感覚への気づきの差異によってAT効果が異なるのかを検討した。その結果、AT指導終了時には継続した15名全員がAT前後での皮膚温の上昇があり身体的なリラクゼーション効果が得られていたが、その一方で、身体感覚が敏感な患者のなかに主観的リラックス度が低くなった者がいたことが明らかとなった。状態不安は、AT習得により全員が低下した。

次に、AT練習を中断した患者の特徴について検討した。その結果、AT前後の皮膚温の変化については、AT指導初回時には継続群と中断群で有意な差はなかったが、AT指導3回めではAT中断群のほうがAT継続群よりも有意に皮膚温変化が小さかった。練習初期の身体的リラクゼーション効果の大きさがその後のAT練習の継続に関連している可能性が示唆された。

以上より、身体感覚への気づきの差異が主観的リラックスを自覚できるかどうかに関連があること、AT練習の継続には練習初期の身体的リラクゼーション効果の大きさに関連があることが示唆された。身体感覚が敏感な患者のなかに主観的リラックスの程度が下がった者がいた結果は、ATを習得し自律神経機能を整えることによって、それまで身体症状として反応していた葛藤を、心の葛藤として直面するようになった可能性も考えられた。

AT練習の中断を防ぐためには、練習初期段階で身体的リラクゼーションを得られにくい患者に対しては、そうでない患者に比べてより丁寧な心理教育(動機づけ、自律神経系のしくみ説明など)が必要になると考えられた。

課題番号 : 23指113

研究課題名 : 母乳育児における元素欠乏の実態調査およびその影響についての研究

主任研究者名 : 能登 洋

分担研究者名 : 都築 慎也

研究協力者 : 森本奈央、細川真一

キーワード : 新生児、微量元素、母乳

研究成果 :

- 2012年1月から2013年8月に当院出生の新生児91例からデータを採取し、解析した。
- 低出生体重児では正常出生体重の新生児に比して血中セレン濃度が低く、また母体中の血中セレン濃度も有意に低かった。
- 母体血中より臍帯血中での亜鉛濃度が高まっていることが確認され、亜鉛の能動輸送が推測される結果となった。

課題番号 : 23指113

研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究 8

主任研究者名 : 能登 洋

分担研究課題名 :

閉塞性動脈硬化症とエイコサペントエン酸に関する前向き研究 (25 年度から改題)

(24年度課題名/心血管疾患とエイコサペントエン酸に関する後ろ向き研究)

分担研究者名 : 藤岡俊一郎

キーワード : 心血管疾患、エイコサペントエン酸、動脈硬化症

研究成果 : 心血管疾患とエイコサペントエン酸 (EPA) の関係を後ろ向きに調査した結果、閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者では有意に血清 EPA 値およびドコサヘキサエン酸 (DHA) 値が低下していた (Table 1)。 (論文発表済み)

また、心房細動 (AF) 患者では血清 DHA 値が有意に低下していたが、血清 EPA 値には差を認めなかった (Table 2)。 (論文投稿中)

**Table 1.** Adjusted fatty acid concentrations

Fatty acid composition	Control	ASO	p <sup>1</sup>
Dihomo- $\gamma$ -linolenic acid (20:3 n-6, $\mu\text{g/mL}$ )			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	34.2 (27.2-41.2)	38.3 (32.9-43.8)	0.37
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	31.6 (23.5-39.7)	40.0 (33.9-46.0)	0.14
+DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	31.1 (22.6-39.6)	40.3 (34.0-46.6)	0.13
Arachidonic acid (20:4 n-6, $\mu\text{g/mL}$ )			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	182.5 (162.3-202.8)	173.8 (158.0-189.6)	0.52
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	173.0 (149.9-196.1)	179.8 (162.5-197.2)	0.67
+DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	177.0 (153.2-200.9)	177.3 (159.5-195.0)	0.99
Eicosapentaenoic acid (20:5 n-3, $\mu\text{g/mL}$ )			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	111.1 (87.4-134.8)	59.2 (40.6-77.8)	0.002
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	105.7 (78.2-133.3)	62.6 (41.9-83.3)	0.03
+DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	100.1 (71.7-128.4)	66.2 (45.2-87.3)	0.10
Docosahexaenoic acid (22:6 n-3, $\mu\text{g/mL}$ )			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	168.3 (144.8-191.8)	114.5 (96.1-132.8)	0.001
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	163.2 (136.4-190.0)	117.7 (97.6-137.8)	0.02
+DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	154.8 (128.1-181.5)	123.1 (103.2-142.9)	0.10
EPA/AA			
Age and sex adjusted mean (95%CI)	0.62 (0.48-0.76)	0.35 (0.24-0.46)	0.006
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>2</sup>	0.61 (0.45-0.77)	0.36 (0.24-0.48)	0.03
+DM adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	0.57 (0.41-0.73)	0.39 (0.27-0.51)	0.12

<sup>1</sup> Analysis of covariance. <sup>2</sup> Adjusted for age, sex, smoking status (nonsmoker or 20 cigarettes smoking day), and alcohol drinking (nondrinker or habitual drinker). <sup>3</sup> Adjusted for age, sex, BMI, smoking status, alcohol drinking and history of type 2 diabetes (yes or no), ASO, Atherosclerosis obliterans.

**Table 2.** Adjusted geometric mean (95%CI) of each fatty acid according to AF

	AF (+)	AF (-)	P for difference <sup>1</sup>
<b>DGLA<sup>2</sup></b>			
Crude mean (95%CI)	29.6 (26.7-32.7)	33.4 (32.4-34.4)	0.02
Age and sex adjusted mean (95%CI)	30.9 (28.0-34.1)	33.2 (32.3-34.3)	0.16
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	30.9 (28.1-33.9)	33.2 (32.3-34.2)	0.14
+Mitral adjusted mean (95%CI)	31.6 (28.7-34.7)	33.2 (32.2-34.1)	0.32
<b>AA<sup>2</sup></b>			
Crude mean (95%CI)	151.3 (141.0-162.4)	171.7 (168.0-175.5)	0.0008
Age and sex adjusted mean (95%CI)	156.4 (146.1-167.5)	171.2 (167.6-174.8)	0.01
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	156.9 (146.7-167.9)	171.1 (167.6-174.7)	0.02
+Mitral adjusted mean (95%CI)	158.3 (147.8-169.6)	171.0 (167.5-174.6)	0.04
<b>EPA<sup>2</sup></b>			
Crude mean (95%CI)	64.2 (53.8-76.6)	71.5 (67.6-75.5)	0.26
Age and sex adjusted mean (95%CI)	63.4 (53.2-75.6)	71.5 (67.8-75.5)	0.20
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	64.1 (53.8-76.4)	71.5 (67.7-75.4)	0.25
+Mitral adjusted mean (95%CI)	65.2 (54.5-78.0)	71.4 (67.6-75.3)	0.35
<b>DHA<sup>2</sup></b>			
Crude mean (95%CI)	125.1 (113.2-138.3)	141.8 (137.5-146.3)	0.02
Age and sex adjusted mean (95%CI)	125.3 (113.4-138.4)	141.8 (137.5-146.2)	0.02
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	125.5 (113.7-138.6)	141.8 (137.5-146.2)	0.02
+Mitral adjusted mean (95%CI)	126.9 (114.7-140.5)	141.6 (137.4-146.0)	0.04
<b>EPA/AA</b>			
Crude mean (95%CI)	0.49 (0.40-0.58)	0.51 (0.48-0.54)	0.70
Age and sex adjusted mean (95%CI)	0.47 (0.38-0.56)	0.51 (0.48-0.54)	0.37
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	0.47 (0.38-0.56)	0.51 (0.48-0.54)	0.44
+Mitral adjusted mean (95%CI)	0.48 (0.38-0.57)	0.51 (0.48-0.54)	0.50
<b>DHA/AA</b>			
Crude mean (95%CI)	0.88 (0.78-0.97)	0.88 (0.85-0.91)	0.91
Age and sex adjusted mean (95%CI)	0.85 (0.75-0.94)	0.89 (0.86-0.91)	0.42
Multivariable adjusted mean (95%CI) <sup>3</sup>	0.84 (0.75-0.94)	0.89 (0.86-0.91)	0.40
+Mitral adjusted mean (95%CI)	0.85 (0.76-0.94)	0.88 (0.86-0.91)	0.49

<sup>1</sup> Analysis of covariance.

<sup>2</sup> Geometric means.

<sup>3</sup> Adjusted for age, sex, BMI, and history of diabetes, hypertension, or dyslipidemia (yes or no).

## 研究報告書—日本語

課題番号 : 23指113  
研究課題名 : ミダゾラム(MDZ)血中濃度動態とその代謝酵素の遺伝子変異との関係  
主任研究者名 : 能登 洋  
分担研究者名 : 竹田 雄一郎

キーワード : ミダゾラム、Ramsay 鎮静スコア、CYP3A4、CYP3A5、UGT1A4  
研究成果 :

【目的】気管支鏡検査時に MDZ を静注で使用し、意識下鎮静をした場合の至適使用法を調べることを目的とした研究に関連して MDZ の薬物動態パラメーターとその代謝酵素の遺伝子多型の関係、臨床的要因、臨床検査とその代謝酵素の遺伝子多型の関係、鎮静深度とその代謝酵素の遺伝子多型の関係を調べることが最終的な目的である。ミダゾラム鎮静深度の変動要因の可能性のある代謝酵素の遺伝子多型とミダゾラムの薬物動態との関係の検討を行うために、この臨床試験に登録された 110 例のミダゾラム鎮静深度の変動要因に関係があると推定された代謝酵素の遺伝子多型を調べた。

【方法】2008 年 9 月から 2011 年 12 月までに気管支鏡の中枢検査を行う患者で適格基準を満たした患者を登録し 106 人を登録し、合計 4 人が不適格であった。標準体重と実測体重のうち少ない体重で、MDZ 0.03mg/kg を静注し、MDZ の検査中の血行動態と有害事象と Ramsay 鎮静スコア(Ramsay)を調べた。また、検査後に苦痛や不安に関する質問紙調査を Visual Analog Scale (VAS) で行い、自覚的に感じる有害事象なども調べた。MDZ 血漿中薬物濃度データ分析は患者の血漿中のミダゾラム及びその代謝物 (1-OH 体, 4-OH 体, とその各抱合体) を HPLC または LC-MS 法で測定した。MDZ の代謝酵素の遺伝子多型の解析は TaqManR Drug Metabolism Genotyping Assays と Custom TaqManR SNP Genotyping Assays で分析し、CYP3A4\*1G, \*1H, \*16B, \*18B, CYP3A5\*3, \*5, および UGT1A4\*1b, \*2, \*3a\*3b, 9 個の SNP の解析を行った。

【結果】適格例 104 人の MDZ 使用量が 1.65mg (1.0~2.2mg)。検査中の Ramsay が 3.5~4.5 に維持された時に VAS が有意に良好であった ( $p=0.04$ )。薬物動態パラメーターの MDZ の最高血中濃度の平均 59.7 ng/ml、平均半減期 8.5 時間、平均血漿濃度・時間曲線下面積 (AUC) 5229 ng/ml・min、1-OH MDZ はそれぞれ平均 0.2 ng/ml、28.8 時間、330 ng/ml・min であった。CYP3A4\*1G の G/G の頻度は 0.63 で、\*1H の C/C の頻度は 0.96、\*16B の C/C の頻度は 0.98、\*18B の T/T の頻度は 0.99、CYP3A5 \*3 の G/G の頻度は 0.60、\*5 の T/T の頻度は 0.99、UGT1A4\*1b の C/C の頻度は 0.98、\*2 の C/C の頻度は 1.0、\*3a\*3b の T/T の頻度は 0.79 であった。

【結論】今後遺伝子情報と薬物動態の関係、検査中の Ramsay を 4 が維持できた患者の薬物動態の解析と合わせ遺伝子多型の関係を統計的に解析する。

## 研究発表および特許取得情報報告

遺伝子情報と薬物動態の関係分析後に日本呼吸器内視鏡学会等の関係学会に発表予定。

特許取得情報特に計画無し。

課題番号 : 23指113

研究課題名 : ランダムペプチド解析法を用いた慢性疼痛患者における自己抗体の探求

主任研究者名 : 能登 洋

分担研究者名 : 増井 良則

キーワード : 慢性疼痛, 線維筋痛症, ランダムペプチド解析法

研究成果 :

Random Peptide Display Library (RPDL)と米国 National Center for Biotechnology Information (NCBI)の Basic Local Alignment Search Tool (Blast)サーチを組み合わせた解析 (RPDL/BLAST 法)を用い、線維筋痛症 (FM)における疾患特異的な自己抗体反応性エピトープの網羅的探索を行った。線維筋痛症 (FM)患者 5名の混合血清には反応し、健常人対照血清とは反応しない RPDL-E. coli クローンのコロニーから plasmid 抽出し、DNA 配列よりアミノ酸配列を探索した。結果として Web site-BLAST 検索を用いた相同配列の検討では CDP-diacylglycerol synthase (phosphatidate cytidyltransferase) 1 (CDS1) と呼ばれる蛋白が候補として挙げられた。CDS1 は G タンパク質共役受容体の下流に存在し、細胞増殖、カルシウム代謝等に関わっている酵素である。CDS1 が FM の病因・病態にどのように関わっているかについて更なる研究が必要である。

課題番号 : 23指113

研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究8

主任研究者名 : 能登 洋

分担研究者名 : 若林 邦江

キーワード : 自律訓練法、身体感覚への気づき、治療効果

研究成果 : 自律訓練法 ((Autogenic Training 以下、AT) は、リラクゼーション技法の習得を介して生理機能の回復を促す心理療法で、心身医学の中核的な治療技法の一つである。先行研究では、AT を継続して行うことによって、心理社会的機能の改善、薬物の離脱が促進されることが示唆されている (太田ら, 2011、松田ら, 2011) 。しかし、心身症患者では心身相関の歪みが顕著で AT 効果の発現が制限されたり、習得に欠かせない毎日のセルフトレーニングが継続できなかつたりするため、AT 習得前に練習を中断する患者も少なくない。産業界を中心に積極的なメンタルヘルスへの取り組みが強く求められている近年においては、ストレス対処法として AT が果たす役割は重要であり、AT 練習の中断率を低くすることは、国民のメンタルヘルス予防に十分寄与するものと考えられる。

そこで本研究では、個人の身体感覚の差異の観点から患者群における AT の効果を評価し、AT 練習の継続について検討することを目的とした。まず、身体感覚への気づきの差異によって AT 効果が異なるかどうかを検討し、次に AT 練習を中断した患者の特徴について検討した。なお、本研究は、当センターの倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号 829) 。

国立国際医療研究センター国府台病院心療内科を受診し、主治医より治療上 AT の習得が必要であると判断された患者に質問紙を実施し、AT 指導を行った。使用した質問紙は、日本版 STAI (State-Trait Anxiety Inventory) 、日本版 BAQ (Body Awareness Questionnaire) 、リラックス版 VAS (Visual Analogue Scale) であった。AT 指導は、指導者と患者の 1 対 1 で継続的に実施し、毎回の手背部皮膚表面温度をサーモグラフィ・カメラに記録した。AT 指導回数は、原則 8 回 (2 週間に 1 回の 4 か月間) とした。AT 指導終了時 (第 8 回目) に、上記と同様の質問紙を再度実施した。研究に同意した患者を分析対象とし、AT 継続群 15 名、中断群 14 名の 29 名のデータが得られた。

まず AT 継続をした 15 名を対象に、身体感覚への気づきの差異によって AT 効果が異なるのかを検討した。その結果、AT 指導終了時には継続した 15 名全員が AT 前後での皮膚温の上昇があり身体的なリラクゼーション効果が得られていたが、その一方で、身体感覚が敏感な患者のなかに主観的リラクセス度が低くなった者がいたことが明らかとなった。状態不安は、AT 習得により全員が低下した。

次に、AT 練習を中断した患者の特徴について検討した。その結果、AT 前後の皮膚温の変化については、AT 指導初回時には継続群と中断群で有意な差はなかったが、AT 指導 3 回めでは AT 中断群のほうが AT 継続群よりも有意に皮膚温変化が小さかった。練習初期の身体的リラクゼーション効果の大きさがその後の AT 練習の継続に関連している可能性が示唆された。

以上より、身体感覚への気づきの差異が主観的リラクセスを自覚できるかどうかに関与するかどうかの関連があること、AT 練習の継続には練習初期の身体的リラクゼーション効



果の大きさに関連があることが示唆された。身体感覚が敏感な患者のなかに主観的リラックスの程度が下がった者がいた結果は、ATを習得し自律神経機能を整えることによって、それまで身体症状として反応していた葛藤を、心の葛藤として直面するようになった可能性も考えられた。

AT練習の中断を防ぐためには、練習初期段階で身体的リラクゼーションを得られにくい患者に対しては、そうでない患者に比べてより丁寧な心理教育（動機づけ、自律神経系のしくみ説明など）が必要になると考えられた。

#### 引用文献

太田百合子・石川俊男：自律訓練法の個人療法の特徴について—短時間個人自律訓練法の効果研究の検討から—, 自律訓練研究, 31 (2) , 14-23, 2011.

松田史帆・芦原睦：当科における集団自律訓練法について：最近5年間の229例の検討, 自律訓練研究, 31 (2) , 2-9, 2011.

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：23指113

研究課題名：疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究8

主任研究者名：能登 洋

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Relationship between Arteriosclerosis Obliterans and the Ratio of Serum Eicosapentaenoic Acid to Arachidonic Acid.	Fukuda S, Fujioka S, Hosaka S, Akita S, Kimura S, Kurotani K, Mizoue T.	Ann Thorac Cardiovasc Surg	31-Jan	2013
Associations of Maternal and Neonatal Serum Trace Element Concentrations with Neonatal Birth	Tsuzuki S	PLOS ONE	in press	
Atrial Fibrillation on Japanese Patients Related Low Serum Concentration of Docosahexaenoic Acid	Satoshi Arimura, Shoji Fukuda, Shunichiro Fujioka, Koji Toguchi, Hiroshi Osawa, Sam Akita, Osamu Okazaki, Hisao Hara, Kayo Kurotani, Tetsuya Mizoue, Sosuke Kimura, Shigeru Hosaka.	Ann Thorac Cardiovasc Surg	投稿中	
自律訓練法の個人療法の特徴について－短時間個人自律訓練法の効果研究の検討から－	太田百合子	自律訓練研究	第31巻第2号	2011年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
DIFFERENCE OF SERUM SELENIUM CONCENTRATION BETWEEN HEALTHY TERM NEONATES AND SICK/PREATURE NEONATES	都築 慎也	ESPNIC (European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care)	ロッテルダム、オランダ	2013年
正常新生児と低出生体重児、その母体における血中セレン濃度の差異	都築 慎也	第49回日本周産期新生児学会	横浜	2013年7月
当院における新生児の微量元素血中濃度の実態調査	都築 慎也	第58回日本未熟児新生児学会	金沢	2013年11月
閉塞性動脈硬化症と血清エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比の関係	寺川 勝也	第43回日本心臓血管外科学会	東京	2013年2月
心療内科患者における個人自律訓練指導の有効性について－身体感覚の気づきとの関連から－	若林 邦江 太田百合子 田村 奈穂 石川 俊男	日本自律訓練学会 第34回大会	東京	2011年10月
自律訓練法における中断群の特徴についての検討	若林邦江 太田百合子 田村奈穂 石川俊男 ほか	第54回日本心身医学会総会ならびに 学術講演会	横浜	2013年6月
心療内科臨床における自律訓練法の効果－継続・中断の研究を通して－	若林 邦江 太田百合子 田村 奈穂 石川 俊男	日本自律訓練学会 第36回大会	横浜	2013年10月

研究発表及び特許取得報告について

RPDL/BLAST法を用いた線維筋痛症患者における自己抗体反応性エピトープの探求	増井良則	日本線維筋痛症学会第6回学術集会	長野	2014年9月 (予定)
慢性疼痛患者・線維筋痛症における臨床像 (後向き調査)	森山純江	日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2012年4月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。