

課題番号 : 27指6001

研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究14

主任研究者名 : 湯尾 明

分担研究者名 : 湯尾 明、宇田川陽秀、南本亮吾、堀田昌利、忽那賢志、山元 佳、森野英里子、大熊喜彰、飯倉元保

キーワード : 脂肪組織、FDG-PET/CT、メチオニン PET、新興再興感染症、水痘・带状疱疹、結核、シスチノーシス、気管支サーモプラスティ

研究成果 :

●ヒト高度肥満者の内臓脂肪・皮下脂肪における網羅的遺伝子発現解析と、肥満・糖尿病の病態の探索（分担研究者：宇田川 陽秀）

肥満は、多くの疾患のリスク因子となり、国民の健康増進の上で介入すべき最も重要な病態である。これまでに当研究部では、高度肥満患者の網羅的遺伝子発現解析により内臓・皮下脂肪特異的に変化する遺伝子発現パターンを明らかにした。本研究課題では、肥満の成因の探索や、肥満に関連した糖尿病・代謝障害のメカニズムの解明、治療法の開発を目的として、内臓脂肪優位に発現する遺伝子の脂肪細胞における生物学的・機能的意義を検証した。皮下脂肪組織に比較して内臓脂肪優位に発現する転写因子 *Gata5* に着目し、マウスの各種脂肪組織で発現を確認した結果、マウスにおいても *Gata5* mRNA の発現は内臓脂肪優位であること、さらには脂肪細胞より前駆脂肪細胞を多く含む間質血管画分で有意に発現すること、を明らかにした。そこで、C3H10T1/2 細胞に *Gata5* 遺伝子を過剰発現した *Gata5*-C3H 細胞株を樹立し機能を解析した結果、内臓脂肪で優位な *Gata5* 遺伝子は前駆脂肪細胞から脂肪細胞への分化を顕著に抑制した。さらに *Gata5*-C3H 細胞株分化誘導過程の発現解析から、脂肪細胞分化に重要な遺伝子 *Cebpb*, *Cebpd*, *Cebpa* および *Pparg* の発現を有意に抑制することを明らかにした。以上のことから、ヒト内臓脂肪で優位な遺伝子の発現はマウスにおいても再現されること、そして内臓脂肪優位な *Gata5* 遺伝子は脂肪細胞分化を調節する新たな転写因子であることが示唆された。

●18F-FDG, 11C-MET, 11C-4DST PET/CT による骨髄腫病変の評価の比較検討（分担研究者：南本 亮吾）

多発性骨髄腫(MM)は、骨髄を増殖の首座とする形質細胞腫瘍であり、単クローン性の免疫グロブリン異常を特徴とする疾患である。FDG PET 検査は、全身の評価を行うことができるが、診断に苦慮する例が多い。本研究では、MMの腫瘍性増殖を、アミノ酸代謝とDNA合成を指標とした新たなPET/CTで評価し、病状評価と治療開始の指針への応用を試みる。4DSTとFDGPET、全身MRI画像の比較を行った。対象は4DST、FDGとMRIが2か月以内に撮影された患者21名であり、病変の有無に関して画像と骨髄生検の結果を対比した。4DSTの感度は79%、FDGの感度は71%、全身MRIでは64%であり、病変検出能において4DSTがFDGとMRIを上回ることが証明された。MMは全身の骨髄に発生する可能性があるため、検査撮像範囲を通常PET/CT検査における頭部～大腿部より広範囲である頭部～足先に設定してきた。頭部～足先まで撮影された骨髄腫患者を対象としたPET/CTに対して、通常撮影、膝部までの撮影、病変検出能に差が生じるかどうかについて検討を行った。全身撮影で診断率は100%、膝まででは94.4%、大腿部まででは88.8%であり、基本的な撮像範囲を全身から膝下部までと従来より短縮して運用し、撮影時間は従来よりも約6分～9分短縮できた。4DSTは細胞増殖能を反映するPET薬剤であるため、造血を行う骨髄に集積する。4DSTPETを実施し、その後自家末梢血幹細胞移植を施行した36例において、4DSTの腰椎への集積と造血能を反映する網状赤血球数、さらにはこれらと移植後の再発の有無を比較した。この結果、SUVmeanとの相関は $r=0.63\sim 0.71$ ($p<0.005$)であり有意な相関が認められた。末梢血幹細胞移植前から骨髄における4DSTが高い例(SUVmeanが6.2以上)では、移植後に再発をきたす例が有意に高かった。

●[11C]メチオニン PET の新たな可能性（分担研究者：堀田 昌利）

【目的】メチオニンPET後期像が、脳腫瘍の放射線壊死と再発の鑑別に有用か検証すること。【方法】神経膠腫もしくは脳転移の放射線治療後で、再発もしくは放射線壊死が疑われた症例を対象に、メチオニンPETを早期像(薬剤投与20-30分

後)に加え、後期像(薬剤投与 60-80 分後)を撮影した。病変の集積を T/N (Tumor[SUVmax]/normal [SUVmean])比で、早期相から後期相にかけての集積変化率を E/D 比 ([早期 T/N 比]/[後期 T/N 比])で評価した。再発か放射線壊死かの判定は病理もしくは3ヶ月以上での画像経過で行った。【結果】42例(男:女=21:21, 年齢:55.8±13.2歳, 神経膠腫:転移=21:21)、52病変(神経膠腫:転移=24:28)で解析した。38病変(神経膠腫 n=19, 転移 n=19)は再発、14病変(神経膠腫 n=5, 転移 n=9)は壊死だった。T/N 比は早期像、後期像ともに、壊死よりも再発で有意に高かった(早期:壊死 2.20±0.54, 再発 2.89±0.94, p=0.023, 後期:壊死 2.22±0.60, 再発 2.80±0.84, p=0.013)。早期 T/N 比および後期 T/N 比による再発・壊死の診断能に差はなかった(AUC: 早期=0.73, 後期=0.72, p=0.94)。E/D 比は再発・壊死間で有意差を認めなかった(壊死:1.00±0.09, 再発:1.03±0.12, p=0.32)。【結論】メチオニン PET の後期相は早期相と同等の診断能を有することがわかった。早期像の撮影が困難な場合は後期相で代用可能と考えられた。

●新興再興感染症の早期探知システム確率のための前向き研究(分担研究者: 忽那 賢志)

輸入感染症の多くは非特異的な発熱疾患であり臨床症状や身体所見から診断することはしばしば困難であり、海外渡航者の発熱の22%の患者では診断がついておらず、輸入感染症の疫学には明らかになっているとは言いがたい。これらの診断のついていない発熱疾患を正しく診断することで、わが国の新興・再興感染症を早期に検知し国内での流行を未然に防ぐことにも繋がりうるが、複数の病原体を迅速に検出可能なシステムの開発が臨床現場では急務である。本研究は①希少・重要な感染症を早期に検出出来る体制の構築、②診断困難な症例を診断することで渡航者の発熱疾患の疫学を明らかにする、③ウイルス性出血熱を迅速に診断する体制の構築、の3つを目的としている。これらの目的を達成するため、本研究では「multiplex PCRを用いた旅行者下痢症の疫学に関する検討」「マイクロアレイ解析を用いた旅行者下痢症の疫学に関する検討」「multiplex PCRを用いた海外渡航後の呼吸器感染症の疫学に関する検討」の臨床研究を立ち上げた。これらの研究は今年度で症例登録を終了予定であり、投稿準備中である。また、これらの研究を行う中で、疫学的または臨床的に価値の高い症例をEmerging Infectious Diseases誌などの医学誌に投稿し掲載されている。

●水痘、帯状疱疹の個室隔離における室内外の大気中水痘帯状疱疹ウイルスのウイルス量に関する検討(分担研究者: 山元 佳)

水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)は、空気感染を生じる特性上、感染管理において重要な病原体である。この度、我々はVZV感染症患者の大気中のウイルスを測定することでVZVの感染対策の必要性を検討した。2015年11月1日から2018年3月15日に実施し、帯状疱疹(HZ)、播種性帯状疱疹(DZ)、水痘(VA)の3病型について個室入院をしていた治療開始から5日以内の患者を対象として研究参加の同意を得て研究を行った。それぞれ、水疱、咽頭拭い液、室内気1000L、室外気1000LをAirport MD8を用いて採取し、各検体のDNA抽出および定量的リアルタイムPCRを実施した。47例が組み入れられ、1例が治療からの日数のカウントの誤りから組み入れ後に除外した。陰圧個室を使用していたのは1例のみであった。HZ 20例、DZ 19例、VA 7例であり、24例に何らかの基礎疾患があった。咽頭拭い液からは50%の症例でVZVが検出されたが、その内訳はVA7例、HZ6例、DZ10例とVAは全例でVZVが検出された。室内気は7例でVZVが検出され、VA3例、HZ1例、DZ3例とVAで検出される率が高かったが、室外気では1例もVZVを検出しなかった。室内気でのVZV検出率はVAで特に高いが、室外気では検出されることがなかった。空気感染対策は必要であるが、陰圧個室を使う必然性は必ずしも高くないかもしれない。

●全ゲノムシーケンス解析を利用した結核集団感染の事例分析と難治性結核例の臨床微生物学的検討(分担研究者: 森野 英里子)

・日本語学校における大規模な結核の集団感染事例分析において菌体確保できた症例について、結核菌の全ゲノム解析を行い、分析、報告した。結核菌の全ゲノム解析を実施したことで、日本語学校内で同時多発的に生じた結核患者を集団感染由来例と孤発例を分離することができた。また、集団感染事例は、ストレプトマイシン耐性の北京モダン型株によるも

のであった。過去の海外の事例報告でも北京型株の病原性の高さが示唆されており、本事例も同様であった。以上を第92回日本結核病学会総会にて発表し、論文投稿準備中である。・標準治療にも関わらず3か月以上排菌が続く長期排菌の危険因子について、結核菌の遺伝子多型を含めて検討した。中間解析の結果では、統計学的に有意な因子は、塗抹量>2+以上 (OR 24.23, 95%CI 3.10-189.5)、男性 (OR 11.72, 95%CI 1.50-91.66)、喫煙歴 (OR 7.37, 95%CI 1.609-33.79)、空洞あり (OR 6.50, 95%CI, 2.12-19.9)。糖尿病 (OR 6.33, 95%CI 2.06-19.4)、広範病変 (OR 5.6, 95%CI 1.66-19.0) であった。北京型モダン型は統計学的な有意差は認めなかったが、長期排菌群に占める新興型株の比率が対照群におけるその比率よりも高く、長期排菌の危険因子である可能性が残った。目標症例数まで症例集積を継続し、再解析を行う予定である。以上を日本臨床微生物学会にて発表した。

●日本におけるシスチノーシス（シスチン蓄積症）発症頻度の解明と診断基盤の確立（分担研究者：大熊 喜彰）

シスチノーシスは、ライソゾーム内のシスチントランスポーターであるシスチノシン (CTNS) 遺伝子の変異により引き起こされる、難治性の常染色体劣性疾患である。生後6ヶ月頃からファンコーニ症候群を発症し、およそ10歳で慢性腎不全となる。わが国では、2014年に治療薬であるシステアミンが承認されており、早期診断・治療により生命予後が改善し、腎障害を含む合併症の発症率を低下させることが、複数の後方視的研究により示されている。しかしながら、特徴的な初期の臨床症状がないためしばしば診断されず、わが国におけるシスチノーシス患者数は十分把握されていなかった。本研究は、シスチノーシスの診断体制を整え、日本における発症頻度を明らかにすることを目的とした。アミノ酸専用カラムを用いた質量分析装置による生化学的確定診断法を確立し、シスチノーシスの確定診断、および治療薬の効果をモニターする方法としても有用であることを示した。また、国内のシスチノーシス患者の実態を明らかにするために文献検索を行い、少なくとも25名のシスチノーシス患者が報告されており、6名は生存していることがわかった。患者のCTNS遺伝子解析により病因変異を同定し、病因変異を導入したモデルマウスでは、シスチノーシスと同様の病態を示した。国内にシスチノーシスの生化学的確定診断を行える機関がなく、また全身性の合併症を発症するためNCGMのような総合病院の果たす役割は大きい。本研究は、シスチノーシスモデルラットを開発した研究所と連携して実施した研究である。

●重症喘息患者に対する気管支サーモプラスティの治療効果予測因子の検討（分担研究者：飯倉 元保）

重症喘息患者を対象とした新規非薬物療法である気管支サーモプラスティに関しては、2015年2月より当院で治療開始し、既に現在28名の患者で治療を行い、日本一の治療件数である。最初の2症例に関して、安全に治療施行でき、短期的な治療効果が認められたことを報告した（気管支学 37巻4号 2015年）。10症例のQOLや呼吸機能を指標とした治療効果に関して、2016年の日本呼吸器学会、米国呼吸器学会で報告し、2017年に日本人重症喘息患者12例のまとめとして、Allergology Internationalに論文が掲載された。また、気管支サーモプラスティ治療前後での胸部CTで気道の変化をとらえ、1例症例報告で報告した（Allergology International 2017）。また、本治療に伴う偶発的な有害事象として、気管支サーモプラスティ治療後に生じた肺嚢胞、気胸の1例を経験し、学会発表およびRespirology Case Reportsに英文報告した。現在、8症例のCT解析を終え、呼吸器内視鏡学会発表、米国呼吸器学会発表を予定し、論文投稿中である。また、治療効果予測因子の検討に関しては、2017年米国呼吸器学会で発表し、現在論文投稿中である。

Subject No. : 27指6001

Title : Title : Clinical studies on Evidence-based medicine (EBM) for medical treatments and healthcare

Researchers : Akira Yuo, Haruhide Udagawa, Ryogo Minamimoto, Masatoshi Hotta, Satoshi Kutsuna, Kei Yamamoto, Eriko Morino, Yoshiaki Okuma, Motoyasu Iikura

Key word : visceral and subcutaneous fat, FDG-PET/CT, Methionine PET, emerging re-emerging infectious diseases, Varicella-Zoster virus, tuberculosis, cystinosis, bronchial thermoplasty

Abstract :

●Microarray analysis of visceral and subcutaneous fat in morbidly obese subjects (by Haruhide Udagawa)

In this study, we aimed to elucidate the pathogenic mechanism of obesity and type 2 diabetes by identifying functional and pathological roles of genes differentially expressed in visceral fat and subcutaneous fat of morbidly obese subjects. We focused on transcription factor *Gata5* which is expressed in visceral fat predominantly from transcriptome analysis of visceral fat and subcutaneous fat of morbidly obese subjects. Expression of *Gata5* mRNA in epididymal fat was significantly higher in SV fraction than in adipocyte fraction and significantly decreased in high fat mice. In overexpression of *Gata5* gene in C3H10T1/2 cells (G5-C3H), the differentiation efficiency and the triglyceride content in lipid droplets were significantly decreased on day 12 after differentiation. The expression of *Cebpb*, *Cebpd*, *Pparg* and *Cebpa* in *Gata5*-C3H cells were significantly decreased on the first day of differentiation. These results suggest that *Gata5* is expressed predominantly in preadipocyte of visceral fat, and is a transcription factor regulating adipocyte differentiation.

●Evaluation of diagnostic performance of 18F-FDG, 11C-MET and 11C-4DST in patient with multiple myeloma (by Ryogo Minamimoto)

FDG-PET/CT has been useful and sensitive test for detecting multiple myeloma(MM) lesion throughout the body in one scan. We evaluate the MM lesion with new PET tracers regarding amino acid metabolism and DNA synthesis if they can use for staging and management of MM. We prospectively evaluated 4DST PET/CT in the 21 patients with MM, and compared the result to FDG PET and whole-body MRI (WBMRI). Sensitivity of 4DST PET was 79%, those of FDG PET was 71%, and those of WBMRI were 64%. 4DST PET (79%) showed higher sensitivity than FDG PET (71%) and WBMRI (64%) for the detection of MM lesion. We evaluated the optimal scan range of PET/CT for the patient with MM. Diagnostic accuracy was 100% in the whole body scan, 94% in head to knee, and 89% in head to thigh. As a result we could set the optimal scan range as head to thigh for the MM patient, and total PET scan time could be reduced 6-9 min. We compared the 4DST uptake in bone marrow and reticulocyte as a marker of bone marrow proliferation. 4DST uptake (SUVmean) highly correlated with reticulocyte, which indicated 4DST could represent bone marrow proliferation.

●Analytical study of delayed phase methionine PET/CT for the differentiation between radiation necrosis and recurrence of brain tumor (by Masatoshi Hotta)

Purpose: To determine whether the delayed phase of methionine (MET) PET is useful for discriminating radiation necrosis from recurrence. Method: We enrolled patients suspected of tumor recurrence or radiation necrosis after radiation therapy to glioma or brain metastasis. The patients underwent MET PET/CT at early (20-30 min) and delayed phase (60-80 min). The uptake of the lesion was evaluated with tumor to normal (T/N) ratio, and changes of

uptake from early to delayed phase was assessed by early to delay (E/D: [early T/N ratio] / [delay T/N ratio]) ratio. Results: A total of 42 patients (55.8±13.2 years) with 52 lesions (glioma:metastasis=24:28) was involved. Histological analysis or clinical follow-up confirmed the diagnosis of tumor recurrence in 38 lesions, and radiation necrosis in 14 lesions. T/N ratio of recurrence was significantly higher than that of necrosis on both early and delayed phase (early: necrosis 2.20±0.54, recurrence 2.89±0.94, p=0.023, delay: necrosis 2.22±0.60, recurrence 2.80±0.84, p=0.013). The diagnostic performance of T/N ratio of delayed phase was equivalent to that of early phase (area under the curve: early=0.73, delay=0.72). There was no statistical difference on E/D ratio between necrosis (1.00±0.09) and recurrence (1.03±0.12) (p=0.32). Conclusion: The delayed phase MET PET can provide comparable diagnostic ability to early phase for discriminating recurrence from radiation necrosis.

●Prospective study for the construction of a system for early detection of emerging and reemerging infectious diseases (by Satoshi Kutsuna)

Many of the imported infectious diseases are nonspecific febrile diseases and it is often difficult to diagnose from clinical symptoms and physical findings and it is not diagnosed in 22% of the overseas traveler's fever, and the imported infectious disease. By correctly diagnosing febrile illness, it can lead to early detection of emerging and reemerging infectious diseases in Japan and prevention of domestic trends in advance. The purpose of this research is 1) Construction of a system that can detect rare and important infections at an early stage, 2) To clarify epidemiology of febrile illness of travelers by diagnosing difficult cases, 3) Construction of a system to quickly diagnose viral hemorrhagic fever. In order to achieve these objectives, this research set up the following projects. 1) Epidemiology of traveler's diarrhea using multiplex PCR, 2) Epidemiology of traveler's diarrhea using microarray analysis, 3) Epidemiology of respiratory infections after overseas travel using multiplex PCR. These studies are planned to complete case registration in this fiscal year, and are preparing to submit. In conducting these studies, epidemiologically or clinically valuable cases are posted and posted in medical journals such as "Emerging Infectious Diseases".

●Atmosphere viral load of Varicella-Zoster virus both inside and outside a private sickroom used by Varicella-Zoster virus infection patient (by Kei Yamamoto)

Varicella-Zoster virus (VZV) is an important pathogen for infection control because it causes airborne disease. We evaluated the necessity of isolation and negative pressure rooms for VZV infection including HZ, by measuring VZV concentrations in hospital isolation rooms of VZV patients. This study was conducted between November 1, 2015 and March 15, 2018. Patients with suspected VZV infections (e.g. varicella [VA], HZ, or disseminated zoster [DZ]), hospitalized in single room, were enrolled into the study after agreeing to participate. DZ was identified as a widespread rash, affecting two or more patient dermatomes. We excluded patients who had been administered antiviral agents within 5 days before sampling. We obtained clinical information from the clinical board. An air sampler (AirPort MD8, Sartorius Stedim Biotech) was used to collect air samples from inside and outside of the room. Of the 47 patients included in this study, one was excluded. A total of 20 patients had HZ, 19 had DZ, and 7 had VA. Of these, 24 patients had underlying diseases. Although VZV were detected in 50% of patients via pharyngeal swabs (7 VA, 6 HZ, 10 DZ), it could only be detected in the room air samples of 4 of these patients (3 VA, 1 HZ and 3 DZ). VZV was not detected in the outside room air. VZV was detected in the air samples obtained from inside the hospital rooms

of VZV patients, but not in those taken from outside the rooms. The risk of airborne transmission of VZV infections (except VA) may be low despite not using negative pressure room

- Case analyses of tuberculosis (TB) outbreaks and clinical microbiology study of pulmonary TB using the whole genome sequence (WGS) analysis (by Eriko Morino)

(1) We reported a large TB outbreak in a Japanese language school including 16 new TB patients and 127 latent TB infected contacts. It was due to streptomycin resistant Beijing modern type strain. Because of using WGS analysis, we distinguished the outbreak cases from other origin TB cases who diagnosed around the same time. This outbreak implies high infectiveness of Beijing modern strain as other reports did.

(2) We reported risk factors of long time to culture conversion over 3 months in patients with sputum smear positive pulmonary tuberculosis.

- Establishment of biochemical and genetic testing system for cystinosis in Japan (by Yoshiaki Okuma)

Cystinosis is an autosomal recessive lysosomal storage disorder with a very low incidence characterized by defective lysosomal efflux of cystine due to mutations in the *CTNS* gene encoding the lysosomal cystine transporter, cystinosin. Without specific treatment, cystine accumulation leads to functional impairment of multiple organs. However, the exact number of patient is difficult to obtain, because the disease is often undiagnosed or misdiagnosed. Diagnosis of cystinosis is the detection of elevated cystine levels in the leukocyte, but the diagnostic system is not in place in Japan. We developed assay system to measure cystine content in leukocytes using LC/MS/MS. Three kinds of columns were used and optimal conditions were examined. Intrada amino acid column provides a high sensitivity method for the diagnosis of cystinosis. To survey the patient with cystinosis in Japan, we carried out the Literature Search of Japanese medical database and PubMed. We could find untreated patients via literature search: 7 patients in 2016, currently additional 6 patients were offered diagnostic testing and 5 patients were treated with oral cysteamine.

- Predictors of effectiveness of bronchial thermoplasty in severe asthmatic patients (by Motoyasu Iikura)

Twenty-eight asthma patients were treated with bronchial thermoplasty. The number of the patients was the largest in Japan. The first two cases including short-term effectiveness and safety of bronchial thermoplasty were reported in Japan Bronchology. One year outcomes after bronchial thermoplasty in 12 Japanese severe asthmatic patients were reported in Allergology International. Improvement of asthma control, asthma-related QOL, FEV1 and reduced asthma exacerbation were observed. Some adverse events were observed. Transient peribronchitis or atelectasis usually happened after this treatment. Pneumonia, asthma attack and hemoptysis were observed in some cases. Rare case of pneumothorax after bronchial thermoplasty was reported in Respirology Case Reports.

27指6001「疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究14」

主任研究者：国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所

疾患制御研究部長 湯尾 明

本研究班は、主任研究者1名、分担研究者9名、合計10名によって推進されてきた。最終年度においてのみ、1名の分担研究者が厚生労働省への出向によって分担を外れたので、主任研究者1名、分担研究者8名、合計9名という体制となった。

それぞれの分担研究者が独立して各専門分野における重要研究課題を推進し、主任研究者は一部の（主に事務的な）プロセスで全体を統括した。いずれの分担研究者も当初の計画を順調に推進し、班全体として幅広い成果を上げた。研究班は病院の若手医師が中心で、彼らは臨床現場の診療の担い手であるが、研究マインドも十分に稼働させて、疾病の解明、診断法や治療法の開発など、有意義な臨床研究を推進することができた。

多くの分担研究が臨床研究であるため、症例の収集、倫理委員会申請、等の作業が活発に行われてきたが、既に解析を行って、研究成果が得られ、論文、学会発表を行う分担研究者も見られた。

●ヒト高度肥満者の内臓脂肪・皮下脂肪における網羅的遺伝子発現解析と、肥満・糖尿病の病態の探索

(分担研究者:宇田川 陽秀)

本研究課題では、肥満の成因の探索や、肥満に関連した糖尿病・代謝障害のメカニズムの解明、治療法の開発を目的として、内臓脂肪優位に発現する遺伝子の脂肪細胞における生物学的・機能的意義を検証した。ヒト内臓脂肪で優位な遺伝子の発現はマウスにおいても再現されること、そして内臓脂肪優位なGata5遺伝子は脂肪細胞分化を調節する新たな転写因子であることが示唆された。

●¹⁸F-FDG, ¹¹C-MET,¹¹C-4DST PET/CTによる骨髄腫病変の評価の比較検討

(分担研究者:南本 亮吾)

多発性骨髄腫(MM)は、骨髄を増殖の首座とする形質細胞腫瘍であり、単クローン性の免疫グロブリン異常を特徴とする疾患である。FDG PET検査は、全身の評価を行うことができるが、診断に苦慮する例が多い。本研究では、MMの腫瘍性増殖を、アミノ酸代謝とDNA合成を指標とした新たなPET/CTで評価し、病状評価と治療開始の指針への応用を試みるた。

●[¹¹C]メチオニン PET の新たな可能性

(分担研究者:堀田 昌利)

メチオニンPET後期像が、脳腫瘍の放射線壊死と再発の鑑別に有用か検証した。メチオニンPETの後期相は早期相と同等の診断能を有することがわかった。早期像の撮影が困難な場合は後期相で代用可能と考えられた。

●新興再興感染症の早期探知システム確率のための前向き研究

(分担研究者: 忽那 賢志)

本研究は①希少・重要な感染症を早期に検出出来る体制の構築、②診断困難な症例を診断することで渡航者の発熱疾患の疫学を明らかにする、③ウイルス性出血熱を迅速に診断する体制の構築、の3つを目的としている。これらの目的を達成するため、本研究では「multiplex PCRを用いた旅行者下痢症の疫学に関する検討」「マイクロアレイ解析を用いた旅行者下痢症の疫学に関する検討」「multiplex PCRを用いた海外渡航後の呼吸器感染症の疫学に関する検討」の臨床研究を立ち上げた。

●水痘、帯状疱疹の個室隔離における室内外の大気中水痘帯状疱疹ウイルスのウイルス量に関する検討

(分担研究者: 山元 佳)

水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)は、空気感染を生じる特性上、感染管理において重要な病原体である。この度、我々はVZV感染症患者の大気中のウイルスを測定することでVZVの感染対策の必要性を検討した。

●全ゲノムシーケンス解析を利用した結核集団感染の事例分析と難治性結核例の臨床微生物学的検討

(分担研究者: 森野 英里子)

日本語学校における大規模な結核の集団感染事例分析において菌体確保できた症例について、結核菌の全ゲノム解析を行い、分析、報告した。

●日本におけるシスチノーシス(シスチン蓄積症)発症頻度の解明と診断基盤の確立
(分担研究者:大熊 喜彰)

シスチノーシスは、ライソゾーム内のシスチントランスポーターであるシスチノシン(CTNS)遺伝子の変異により引き起こされる、難治性の常染色体劣性疾患である。本研究は、シスチノーシスの診断体制を整え、日本における発症頻度を明らかにすることを目的とした。アミノ酸専用カラムを用いた質量分析装置による生化学的確定診断法を確立した。また、患者のCTNS遺伝子解析により病因変異を同定し、病因変異を導入したモデルマウスでは、シスチノーシスと同様の病態を示した。本研究は、シスチノーシスモデルラットを開発した研究所と連携して実施した研究である。

●重症喘息患者に対する気管支サーモプラスティの治療効果予測因子の検討
(分担研究者:飯倉 元保)

日本人における気管支サーモプラスティの有効性及び安全性について検討し、最初の2症例に関して、安全に治療施行でき、短期的な治療効果が認められた。その後の症例集積とともに、気管支サーモプラスティ治療を施行した12例の日本人重症喘息患者を対象に検討し、喘息関連QOLの改善、喘息コントロールの改善、呼吸機能の改善、既存の喘息治療薬の減量、喘息増悪の抑制という有効性を見出した。また、気管支サーモプラスティ治療前後での胸部CTで気道の変化をとらえ、有効性の一つとしても気管支壁肥厚が改善した1症例を経験した。以上の成果は、いずれも論文発表、学会発表されている。

国際医療研究開発費（若手育成型） 課題番号：27指6001

- 研究課題名 : 水痘、帯状疱疹の個室隔離における室内外の大気中水痘帯状疱疹ウイルスのウイルス量に関する検討
- 主任研究者名 : 湯尾 明
- 分担研究者名 : 山元 佳

<研究概要>

- 対象組み入れ開始:2015年11月1日（終了予定:2018年7月31日）
- 対象:当センター入院中の水痘あるいは帯状疱疹の急性期と診断される患者
- 集計項目:個室の陰圧の有無、病型、患者の臨床情報
- 検査項目:患者のエントリー時に水疱と咽頭のぬぐい液を採取し、室内大気、室外大気をエアサンプラーにより回収する。
回収した検体のrealtime PCR法によりそのウイルス量を定量

組み入れ症例と結果

- 組み入れ症例数: 47例 (組み入れ後の除外1例)
- 年齢中央値63歳
- 基礎疾患なし: 22例 (47.8%)
- 基礎疾患内訳 (重複あり)
治療中の固形癌3、固形癌既往2、血液幹細胞移植後2、膠原病8、糖尿病7
- 免疫抑制薬使用: PSL9例、MTX5例

VZV viral load [Mean] 検出率 [%]	水疱 (copies/ μ L)	咽頭 (copies/ μ L)	室外気 (copies/L大気)	室内気 (copies/L大気)
播種性帯状疱疹 (n=19)	4.0×10^7 84%	6.3×10^{-1} 53%	0 0%	8.0×10^{-6} 16%
帯状疱疹 (n=20)	6.0×10^5 85%	9.7×10^{-1} 30%	0 0%	1.8×10^{-6} 5%
水痘 (n=7)	6.6×10^7 100%	1.7×10^4 100%	0 0%	6.9×10^{-1} 43%

剤セレクションおよび限界希釈法によるシングルセルクローニングをおこない、Gata5 過剰発現 C3H10T1/2 (C3H)細胞株を樹立した。図3に示す通り、試験期間中4種類のDox添加条件を検討した。Dox無添加(A)、分化誘導後6日目からDoxを添加(B)、分化前までDoxを添加(C)、試験期間中Doxを添加(D)の4条件として、Gata5発現が脂肪細胞機能に及ぼす影響を検討した。まず各条件の脂肪細胞を固定し、脂溶性蛍光色素 BODIPY 493/503 (中性脂肪染色)とHoechst 33258 (核染色)で染色しIN Cell Analyzer6000を用いて脂肪細胞の形態評価をおこなった。その結果、条件CとDで示される通り(図4)、分化誘導前からDoxを添加しGata5を強制発現させたC3H細胞は、分化誘導後12日目において分化誘導効率および脂肪滴内の中性脂肪含量が有意に低下し、脂肪細胞機能に重要な遺伝子であるFasnやAdipoQの発現が有意に減少することが認められた(図5)。分化誘導初期において、分化誘導関連遺伝子の発現を詳細に解析すると、分化初期に発現が増加する(J Biol Chem 273, 1998) CebpbやCebpdの発現が分化1日目、3日目まで有意に低下していた。続いて発現が誘導される脂肪細胞分化に重要な遺伝子であるPparg、Cebpa、Cebpe発現の有意な低下が認められた(図6)。従って、成熟脂肪細胞での変化と合わせ、Gata5高発現により脂肪細胞への分化が抑制される可能性が示唆された。

そこで、分化過程において分化抑制に寄与するGata5のターゲット遺伝子を探索するために、脂肪細胞分化誘導1日目のマイクロアレイ分析をおこなった。その結果、血球分化に関わる遺伝子や、MAPKシグナルパスウェイに関わるGstm遺伝子や、Pluri Networkに関わるKlf4、Cnd1遺伝子の誘導が示唆された(図7)。その中で、様々な細胞において、増殖、分化、成長に関わるCyclin D1をコードするCnd1の発現が顕著に増加していたことから、Cnd1に着目し、Gata5-C3H細胞の分化0~5日目でのCnd1の発現を確認した。その結果、Gata5の発現が低いDox(-)のC3H細胞では、分化誘導によりCnd1の発現が低下するにも関わらず、Gata5の発現が高いDox(+)のC3H細胞では、Cnd1の発現が有意に増加・維持されていることが認められた。CyclinD1は、脂肪組織においても、PPARγの発現と転写活性を抑制することが知られており(Mol Cell Biol 23 2003, J Biol Chem 280 2005)、Cnd1が低下しないことがPpargの発現が低下している原因の可能性が示唆された。以上の結果から、分化誘導過程におけるGata5の過剰発現は、PpargやCebpaなどの発現が低下し、分化を著しく抑制していることが認められた。これは、Gata5が分化誘導初期に発現するCebpファミリーの発現を直接調節している可能性や、Gata5の過剰発現により誘導されたCnd1の発現を介して間接的にPpargの発現を調節している可能性が示唆された。

図4 Gata5-C3H細胞の分化誘導後12日目のIn Cell Analyzer分析

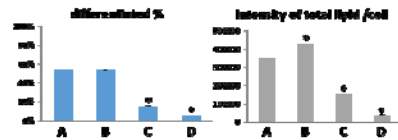


図5 Gata5-C3H細胞分化誘導後12日目の遺伝子発現変化

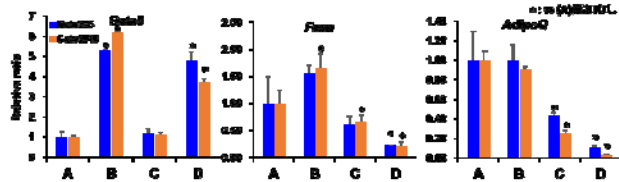


図6 Gata5-C3H細胞の分化誘導過程における分化誘導関連遺伝子の発現変化

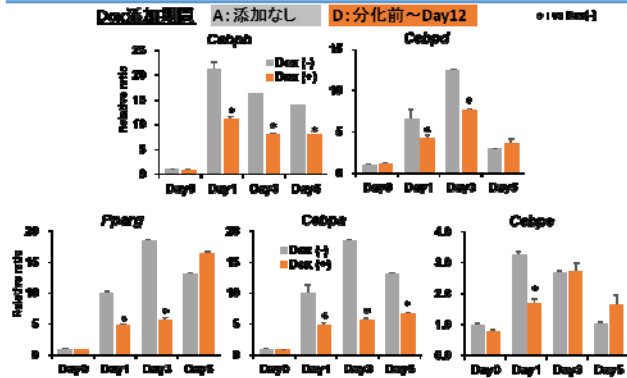
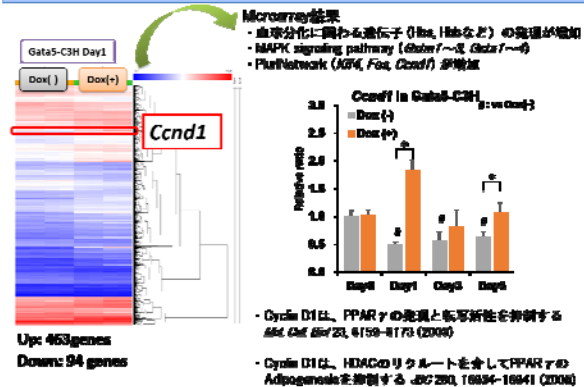


図7 Gata5-C3H細胞の分化時におけるMicroarray分析とCnd1の発現変化



課題番号 : 27指6001

研究課題名 : 18F-FDG, 11C-MET, 11C-4DST PET/CTによる骨髄腫病変の評価の比較検討

主任研究者名 : 湯尾明

分担研究者名 : 南本 亮吾

キーワード : 18F-FDG, 11C-MET, 11C-4DST PET/CT、骨髄腫、分子イメージング

研究成果 : 多発性骨髄腫は、骨髄を増殖の首座とする形質細胞腫瘍であり、単クローン性の免疫グロブリン異常 (M 蛋白の産生) を特徴とする疾患である。近年、血清診断を主とする評価に加え、画像診断によるステージングも重要視されるようになってきた。FDG PET/CT 検査は、全身の評価を行うことができるが、実際には診断に苦慮する例が多く、評価は難しい。本研究では、形質細胞の腫瘍性増殖を、アミノ酸代謝と DNA 合成を指標とした新たな PET/CT で評価し、病状評価と治療開始の指針とすることができるかどうかを評価する。また診療の一環として実施されている全身 MRI との比較を行うことで、PET 検査の臨床に与える影響も検討した。

現在まで、骨髄腫患者の症例登録と 18F-FDG, 11C-MET, 11C-4DST PET/CT の検査、画像診断を行い、平成 27 年度にその成果を論文で報告した。

Okasaki M, Kubota K, Minamimoto R, Miyata Y, Morooka M, Ito K, Ishiwata K, Toyohara J, Inoue T, Hirai R, Hagiwara S, Miwa A. Comparison of (11)C-4'-thiothymidine, (11)C-methionine, and (18)F-FDG PET/CT for the detection of active lesions of multiple myeloma. Ann Nucl Med. 29(3):224-232, 2015.

平成 27 年度では 11C-4DST と FDGPET/CT、全身 MRI 画像の比較を行った。対象は 11C-4DST、FDG と MRI が 2 か月以内に撮影されている患者 21 名 (男性 14 名、女性 7 名、年齢平均 62 歳) であり、病変の有無に関して 2 名の放射線診断専門医にて consensus reading を行い、その結果を骨髄生検の結果 (heavy chain component: IgG 7, IgA 3, solitary plasmacytoma 2, MGUS 1, IgG with BJP 1, negative 7)) と対比した。4DST の感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率、正確度は、それぞれ 79%、86%、92%、67%、81%であった。FDG の感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率、正確度は、それぞれ 71%、100%、100%、64%、81%であり、全身 MRI では 64%、100%、100%、58%、76%であった。病変検出能において 4DST が FDG と MRI を上回ることが証明された。また MRI と 4DST を組み合わせると、感度は 100% となり、FDG と MRI を組み合わせた場合 (感度 79%) を上回った。本結果からの考察としては、FDG はびまん性に広がる骨髄腫病変の検出に限界があること、一方、骨髄病変が画像的に認識できるような腫瘤形成型の骨髄腫では、4DST の骨髄への生理的な集積との鑑別が困難であり、その大きさによっては評価が困難と考えられた。この成果は米国核医学会 (SNMMI) 2016 (SanDiego) で公表した。

Minamimoto R, Hotta M, Toyohara J, Okasaki M, Morooka M, Miyata Y, Kameyama M, Nakajima K, Miwa A, Kubota K. Prospective Comparison of 11C-4DST, 18F-FDG PET/CT and Whole-body MRI in the Patients with Multiple Myeloma. SNMMI annual meeting San Diego, 2016.

論文化を目指しているが、まだ症例数として十分ではなく、蓄積された症例によって再解析を行い、公表を検討している。また現在 11C-MET、FDG PET/CT と MRI の比較を行うため解析を進めている。

多発性骨髄腫は全身の骨髄に発生する可能性があるため、検査撮像範囲を通常の悪性腫瘍を対象とした PET/CT 検査における頭部～大腿部より広範囲である頭部～足先に設定してきた。これによって

PET/CT の検査時間が 10 分程度延長するため、患者の負担や検査の運営に対して負担が生じる。そのため、頭部～足先まで撮影された骨髄腫患者を対象とした PET/CT に対して、通常通り的大腿部までの撮影、膝部までの撮影であった場合、病変検出能に差が生じるかどうかについて検討を行った。本検討では、病理学的に骨髄腫と診断され、下肢に溶骨性病変が指摘されている患者 18 例を対象とした。この場合、下肢にある病変を指摘できるかどうかは検討項目ではなく、全身像を撮影しなかった場合に多発性骨髄腫を診断できない割合を検討した。全身撮影で診断率は 100%、膝まででは 94.4%、大腿部まででは 88.8% という結果であり、全身を撮影しなかったために骨髄腫病変が指摘できなかった例は全体の 6% であった。またこの 6% の症例は、化学療法に伴う下肢の痺れが生じてはいたものの、病変部に由来する臨床所見（疼痛など）は認められなかった。

この結果により、多発性骨髄腫の病期診断、再発診断を目的とする PET/CT では、その基本的な撮像範囲を全身から膝下部までと従来より短縮して運用している。すでに下腿に病変が指摘されている場合、疼痛などの病変の存在を疑わせる臨床症状がある場合、臨床上病変が存在することが強く疑われる状態にも関わらず膝下までの撮影で病変が検出できない場合は、今まで通り全身像の撮影を行っている。これによって多発性骨髄腫を対象とする PET/CT の撮影時間は従来よりも約 6 分～9 分短縮でき、一般臨床の検査運営に対しても恩恵があった。

4DST は細胞増殖能を反映する PET 薬剤であるため、造血を行う骨髄に集積する。血液内科専門医との議論で検討された仮説として、骨髄における 4DST 集積が高い方が潜在性の造血能が保たれ、自家末梢血幹細胞移植を行った場合に耐容能が高いと予想した。4DSTPET/CT を実施し、その後自家末梢血幹細胞移植を施行した 36 例において、4DST の腰椎への集積（第 3、第 4 椎体への集積の平均）と造血能を反映する網状赤血球数、さらにはこれらと移植後の再発の有無を比較した。この結果、骨髄における集積 SUVmax と網状赤血球の相関は $r=-0.04$ と相関を示さなかったが、平均値である SUVmean との相関は $r=0.63\sim 0.71$ ($p<0.005$) であり有意な相関が認められた。したがって、4DST の集積によって造血能が予想できるという新たな知見が得られた。しかし、末梢血幹細胞移植後の再発がない群（骨髄の耐容能が保たれていると仮説された群）の 4DST の骨髄への集積は、再発群と比較して低く、仮説は立証されなかった。一方、末梢血幹細胞移植前から骨髄における 4DST が高い例（SUVmean が 6.2 以上）では、移植後に再発をきたす例が有意に高かった。つまり、4DST は造血能と腫瘍の活動性をともに表現する PET 薬剤であるため、新たな基準を設けて分別することが必要と考えられた。

MET-PET に関しては、現在症例を蓄積中であり、今後解析を実施していく予定である。解析が遅延している理由は、MET-PET を用いた研究計画が倫理委員会から承認を受けるまでに時間を要したためであるが、人事異動により血液内科の人員が大幅に変更になったことや、研究期間中に医学研究に対する倫理指針が変更になったため、やむ負えない申請であった。そのため患者リクルートができない時期があった。

また 18F-FDG, 11C-MET, 11C-4DST PET/CT による骨髄腫病変の評価と、無再発生存期間、生存期間との関連性についても解析を行うが、上記のように人事異動により血液内科の人員が大幅に変更になり、患者が当院ではなく別の施設でそれぞれ経過観察されているため、旧血液内科の医師と協議した結果、協力をいただけることとなり、これらの臨床情報を収集していただいている最中である。

以上

課題番号 : 1701 (承認番号: NCGM-G-001701-02)

研究課題名 :

メチオニンPET/CTを用いた脳腫瘍の放射線壊死と再発の鑑別の解析方法研究

主任研究者名 : 堀田昌利

分担研究者名 : 南本亮吾

キーワード : メチオニン, PET/CT, 脳腫瘍, 放射線壊死, 再発

研究成果 :

【背景】

γナイフや定位放射線手術などの高線量放射線は、脳腫瘍の標準的治療として確立されているが、しばしば放射線壊死を引き起こすことが問題になる。放射線壊死は再発と類似した画像所見を呈するものの、両者の治療戦略は2つの疾患間で全く異なるため、その鑑別は重要である。従来、その鑑別には生検を施行することが奨励されていたが、生検であってもサンプリングエラーなどにより診断能は十分ではない。

FDG-PETは、放射線壊死や再発を診断する有望なツールであると期待されていたが、FDGは大脳皮質における生理的集積が強いため、腫瘍への集積解釈が難しく、また観察者間の合意率も低い。また、放射線によって誘発される炎症によるFDG集積により、偽陽性を引き起こすこともある。結果として、FDG PETは、放射線壊死と再発とを区別する能力は限定的であることが分かっている。

現在、[11C]メチオニン (MET) PETが放射線壊死または再発の決定に広く用いられている。これは、METは大脳皮質にほとんど集積しないのため、脳腫瘍の診断において、METはFDGよりも高い診断能を有することが知られている。MET PETは放射線壊死と再発の診断においてしばしばゴールドスタンダードとして用いられるものの、偽陽性の症例も一定数存在し、約19%の偽陽性の症例を示すという報告もある。

今回我々は、固形癌におけるFDGと同様に、再発であれば後期相でもMET集積が残存するのに対し、放射線壊死(炎症)では後期相にて集積が低下(washout)するのではという仮説を立てた。具体的には、メチオニンPETを通常撮影(薬剤投与20-30分後)に加え、後期像(薬剤投与60-80分後)を追加撮影することが、鑑別の一助となりうると考えた。本研究では、METのダイナミックな集積分布を解析し、メチオニンPETの2回撮影の有効性について検討した。

【方法】

対象: 神経膠腫(高悪性度)もしくは脳転移の放射線治療後の経過観察中に、(MRIなど他の画像診断にて)再発と放射線壊死の鑑別が問題となる病変出現を認めた患者を前方視的に登録して、メチオニンPETの後期像撮影を追加した。

撮像: 当院のPET機器を用いて、通常撮影(MET投与20-30分後)に加えて、後期像(MET投与60-80分)後の後期像を追加撮影した。

画像解析：解析は放射線核医学科専門医により行われた。PET用の解析ソフトウェア(MIM software)を用いて、MRIにて再発もしくは壊死が疑われた病変の集積(SUVmax)を測定し、正常前頭葉白質の集積(SUV mean)との集積比(tumor/normal ratio: T/N比)を計算した。解析項目は以下の通りとした：1) 早期および後期のT/N比(壊死と再発とで比較)、2) 早期→後期でのT/N比変化率(E/D比)[Early T/N比/Delay T/N比](壊死と再発とで比較)、3) 正常皮質、再発巣、壊死での早期→後期での集積(SUVmean)変化率。

統計解析：早期・後期像のT/N比および早期→後期でのT/N比変化率(E/D比)が再発と壊死で差があるかをT検定、早期・後期像での診断能に差があるかROC検定を用いて解析した。また、正常実質、再発、壊死での早期・後期像での集積に差があるかpaired T検定で解析した。p<0.05を統計学的に有意とした。

リファレンス：手術が施行された症例では、病理診断を参照した。手術未施行例では、3ヶ月以上の経過にて画像診断上、明らかな増大や集積増加を認めた場合を再発、それ以外を壊死として判定した。

【結果】

組み込み基準に合った140例においてMETの2相撮影を行った。このうち、経過を追えた42例(男:女=21:21, 年齢:55.8±13.2歳, 神経膠腫:転移=21:21)を対象とした。複数病変を有する患者も存在したため、MET集積を確認しえた計52病変(神経膠腫 n=24, 転移: n=28)で解析を行った。

52病変のうち、38病変(神経膠腫 n=19, 転移 n=19)は再発、14病変(神経膠腫 n=5, 転移 n=9)は放射線壊死であった。T/N比は早期像、後期像ともに、壊死よりも再発で有意に高かった(早期:壊死 2.20±0.54, 再発 2.89±0.94, p=0.023, 後期:壊死 2.22±0.60, 再発 2.80±0.84, p=0.013)。ROC解析にて、早期T/N比および後期T/N比による再発・壊死の診断能に差は認められなかった(area under the curve: 早期=0.73, 後期=0.72, p=0.94)。早期→後期間でのT/N比変化率(E/D比)は、再発と壊死で有意差を認めなかった(壊死:1.00±0.09, 再発:1.03±0.12, p=0.32)。正常皮質、壊死、再発ともに早期から後期像にかけて有意な集積増加が見られた([正常皮質] 早期:1.15±0.15, 後期:1.24±0.15, p<0.001, [再発] 早期:3.33±1.13, 後期:3.49±0.84, p=0.026, [壊死] 早期:2.41±0.48, 後期:2.60±0.53, p=0.023)。

【結論】

再発、放射線壊死ともに、早期相から後期相にかけて集積が増加することがわかった。再発・壊死における早期から後期相にかけてのMET集積変化率は、両者を鑑別するうえで診断能向上に寄与しないものの、後期相は早期相と同等の診断能を有していることが判明した。以上のように、後期相だけでも十分な診断能を有することが判明したため、投与環境によっては早期像も省略可能であると考えられた。

課題番号 : 27指6001

研究課題名 : 新興再興感染症の早期探知システム確立のための前向き研究

主任研究者名 : 湯尾明

分担研究者名 : 忽那賢志

キーワード : 新興再興感染症、輸入感染症、危機管理

研究成果 :

□本研究課題に関する以下の研究を2016年1月より開始し9月に患者登録を終了した。

1. multiplex PCRを用いた本邦における旅行者下痢症の疫学に関する研究

また本研究内容を2016年10月の米国感染症学会 (ID week) で発表した。

Kutsuna S, Hayakawa K, Takaya S, Katanami Y, Yamamoto K, Takeshita N, Kato Y, Kanagawa S, Ohmagari N. Spectrum of Enteropathogens Detected by the FilmArray Gastrointestinal (GI) Panel in a Study of Travelers' Diarrhea: A Completely New Epidemiology. Presented as an oral presentation at ID week, New Orleans, Oct, 2016.

現在、論文投稿中である。

□本研究課題のために、以下の臨床研究を倫理委員会に申請し承認を得た。2018年3月で症例登録を終了予定であり、今後学会発表予定である。

1. multiplex PCRを用いた本邦における海外渡航後の発熱疾患の疫学に関する研究

2. multiplex PCRを用いた本邦における海外渡航後の呼吸器感染症の疫学に関する研究

□本研究課題のために、以下の臨床研究を倫理委員会に申請し承認を得た。現在症例登録を行っている。

1. multiplex LAMP法の輸入感染症診断における性能評価のためのパイロットスタディ

2. 自動多項目同時遺伝子検出 Verigene システムを用いた本邦における旅行者下痢症の疫学に関する研究

□本研究に関連して診断された症例の症例報告を英文誌に掲載した。

1. Katanami Y, Kutsuna S, Morita M, et al. Six Cases of Paratyphoid Fever Due to Salmonella Paratyphi A in Travelers Returning from Myanmar Between July 2014 and August 2015. Am J Trop Med Hyg. 2016 Sep 7;95(3):571-3.

2. Kutsuna S, Kato Y, Nakayama E, et al. A case of consecutive infection with Zika virus and Chikungunya virus in Bora Bora, French Polynesia. J Infect Chemother. 2016 Sep 2. pii:

S1341-321X(16)30142-8.

3. Tsuboi M, Kutsuna S, Kato Y, et al. Autochthonous Chikungunya Fever in Traveler Returning to Japan from Cuba. *Emerg Infect Dis.* 2016 Sep;22(9):1683-5.
4. Takaya S, Kutsuna S, Nakayama E, et al. Chikungunya Fever in Traveler from Angola to Japan, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017 Jan;23(1):156-158.
5. Katanami Y, Kutsuna S, Horino A, et al. A fatal case of melioidosis with pancytopenia in a traveler from Indonesia. *J Infect Chemother.* 2017 Apr;23(4):241-244.
6. Hashimoto T, Kutsuna S, Tajima S, et al. A case of imported Zika virus infection from Vietnam to Japan in November 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017 Jul;23(7):1223-1225.
7. Suzuki T, Kutsuna S, Taniguchi S, et al. Dengue Virus Exported from Côte d'Ivoire to Japan, June 2017. *Emerg Infect Dis.* 2017 Oct;23(10).
8. Tsuboi M, Kutsuna S, Maeki T, et al. Dengue Virus Type 2 in Travelers Returning to Japan from Sri Lanka, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2017 Nov;23(11).
9. Katanami Y, Kutsuna S, Taniguchi S, Tajima S, Takaya S, Yamamoto K, et al. Detection of Zika virus in a traveller from Vietnam to Japan. *J Travel Med.* 2017 Sep 1;24(5).
10. Kitaura T, Takahashi M, Umeyama T, Takeshita N, Katanami Y, Takaya S, Yamamoto K, Kutsuna S, et al. *Cryptococcus gattii* genotype VGIIa infection imported from Vancouver Island to Japan. *J Infect Chemother.* 2018 Jan 15. pii: S1341-321X(17)30315-X.
11. Kutsuna S, Kato Y, Katanami Y, et al. A Retrospective Single-center Analysis of 16 Cases of Imported Chikungunya Fever in Japan. *Intern Med.* 2018 Feb 1;57(3):325-328.
12. Kutsuna S, Yamamoto K, Takeshita N, et al. Experiences of Response Measures against the 4 Suspected Cases of Ebola Virus Disease from West Africa in the National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Jan 23;71(1):62-64.

課題番号 : 27指6001
研究課題名 : 全ゲノムシーケンス (WGS) 解析を利用した結核集団感染事例分析と難治性結核例の臨床微生物学的検討
主任研究者名 : 湯尾 明
分担研究者名 : 森野英里子

キーワード : 結核、全ゲノムシーケンス解析、集団感染、難治性、北京型モダン型

研究成果 :

概要

- ① 集団感染事例分析について第 92 回日本結核病学会総会にて発表した。
- ② 肺結核患者における長期排菌の危険因子の検討について日本臨床微生物学会にて発表した。
- ③ 結核性髄膜炎症例のを日本感染症学会総会にて結果を報告予定している。

以下詳細

1) 日本語学校で生じた集団感染事例に関する WGS 解析

2013 年の結核の集団感染事例を 1 件、検討報告した。初発患者は 18 歳男性、内モンゴル人。2013 年 4 月頃より咳、痰があり、2013 年 10 月に来日、日本語学校に通学。症状が持続するため当院を紹介受診、喀痰抗酸菌塗抹 3+ (大量排菌)、結核菌 PCR 陽性が判明し、肺結核との診断で 2013 年 11 月に入院、抗結核薬による治療が開始された。後にストレプトマイシン (SM) 耐性北京型新興型株と判明した。この患者と接触のあった者を対象に、接触者検診が新宿区によって行われ、Quantiferon (QFT) 陽性率が非常に高かった(対象 : 35 名、受検者 35 名、陽性 28 名、判定保留 2 名、陰性 5 名、判定不可 0 名、陽性率 85.7%) ため、日本人学校全員に対して、QFT と胸部 X 線が追加で行われた。全体で 330 名の接触者のうち、127 例 (38.5%) が QFT 陽性、6 か月間の観察期間中に 12 例の結核発病者が見られた。菌株の遺伝子学的な検討により、発病者の 12 人のうち、少なくとも 8 例は初発患者と遺伝子学的に同一であることが確認され、SM 耐性の北京株新興型株であった。2 例は同時期に結核と診断されたものの、菌の遺伝子解析により集団感染とは関連のない孤発例であることが確認できた。

本事例は、発病した状態で来日した初発患者を発端として、来日後 1 か月という短期間に多数の暴露者を生じ、大規模な集団感染に至った事例であった。日本語学校は結核の高蔓延国からの若い学生が集まる場所であり、結核発病者が発見されても集団感染と断定できない事例があるが、本件では WGS 解析により集団感染であると断定できた。暴露から発病までの非常に早い臨床経過は北京株新興型の病原性の高さを示唆する結果であった。東京都新宿区は日本で最も地域別罹患率の高い地域となっており、特に外国人の結核、日本語学校での集団感染が大きな課題となっている。公衆衛生上の重要な問題を浮き彫りにした貴重な集団感染事例であった。上記を、「結核菌全ゲノム解析による日本語学校の集団感染事例の検討」と題して第 92 回日本結核病学会総会 (2017 年 3 月、東京) にて報告した。現在論文投稿準備中である。

2) 遺伝子多型と難治性結核の関連についての臨床微生物学的検討

結核菌の遺伝子多型と病原性の関連について近年報告が散見されるようになったが、結核の臨床像との関連に関する報告はまだ少ない。臨床像 (重症度と感染臓器) と遺伝子多型の関連について検討するため、長期排菌肺結核、結核性髄膜炎、対照群の症例を集積した。

- (1) 長期排菌肺結核：【目的】肺結核の重症化（長期排菌）の危険因子について結核菌の遺伝子多型（北京型新興型株）を含めて検討した。【方法】2010年8月から2016年12月に治療を開始された塗抹陽性肺結核で、4剤による標準治療を中断なく継続したにもかかわらず培養陰性化に84日以上を要した症例を対象とした。その対照群として培養陽性の肺結核患者で、治療内容の如何にかかわらず培養陰性化が84日未満の症例とした。症例数を対象：対照=1:5で設定し、両群の背景を結核菌の遺伝子多型を含めて比較した。後天性免疫不全症候群、生物学的製剤使用中、肺外結核合併、他院で治療され培養陰性化時期が不明確な症例は除外し、対象例では、標準量の薬が投与されていない場合も除外した。【結果】現時点までに集積された長期排菌群は18例、対照群は97例であった。解析の結果、標準療法を中断なく継続しても培養陰性化に3か月以上を要する長期排菌における統計学的に有意な危険因子は、治療開始時の塗抹量が2+以上、男性、喫煙歴、空洞あり、糖尿病、広範病変であった[ORはそれぞれ24.2 (95%CI, 3.1-189.5)、11.7 (95%, 1.5-91.7)、7.4 (95%1.6-33.8)、6.5 (2.12-19.9)、6.3 (95%CI, 2.06-19.4)、5.6 (95%CI, 1.66-19.0)]。7例/18例：38.9%【考察】長期排菌の危険因子として有意であった項目は、塗抹陰性化や培養陰性化治験の危険因子として過去の報告と非常によく一致していた。長期排菌と遺伝子多型（北京型、北京型新興型）には統計学的に有意な関連は認められなかったが、症例数の不足による可能性が残った。以上を中間解析の結果として、第29回日本臨床微生物学会総会（2018年2月、岐阜）で報告した。目標症例数まで症例を集積して、再解析予定である。
- (2) 髄膜炎：多施設共同研究として症例集積中である。「全ゲノム解析による結核菌遺伝子多型分析を用いた結核性髄膜炎の臨床微生物学的検討」を日本感染症学会総会にて結果を報告予定である。

課題番号 : 27指6001
研究課題名 : 日本におけるシスチノーシス発症頻度の解明と診断基盤の確立
主任研究者名 : 湯尾 明
分担研究者名 : 大熊喜彰

キーワード : シスチノーシス、液体クロマトグラム質量分析装置 (LC/MS/MS)、希少疾患、ゲノム編集
研究成果 :

1. 研究の背景

シスチノーシスは、ライソゾーム内のシスチントランスポーターであるシスチノシン (CTNS) 遺伝子の変異により引き起こされる、難治性の常染色体劣性疾患である。生後6ヶ月頃からファンコニ症候群を発症し、およそ10歳で慢性腎不全となる。シスチンは全身に蓄積するため、腎障害に加え甲状腺機能低下症、ミオパチー、肺機能低下、嚥下障害、糖尿病および羞明などの合併症を発症する。わが国では、2014年に治療薬であるシステアミンが承認されており、早期診断・治療により生命予後が改善し、腎障害を含む合併症の発症率を低下させることが、複数の後方視的研究により示されている。欧米では10万~20万人に1名の頻度で発症するが、特徴的な初期の臨床症状がないため、しばしば診断されず、わが国におけるシスチノーシス患者数は十分把握されていなかった。本研究は、シスチノーシスの診断体制を整え、日本における発症頻度を明らかにすることを目的とし、以下の研究を実施した。

2. 研究成果

(1) シスチノーシス確定診断法の確立

シスチノーシスは、ライソゾーム内にシスチンが蓄積するため、多核白血球中のシスチン濃度の増加により確定診断される。これまで、HPLCを用いて組織中のシスチン分析を行ってきたが、多核白血球中シスチン濃度は、組織と比較して非常に低く、より感度が高い液体クロマトグラフトアンデム型質量分析装置 (LC/MS/MS) を用いた分析法を検討した。逆相カラムであるPFPPカラムを用いて、シスチノーシスモデルラットから分離した白血球シスチンを分析した結果、イオン強度が極端に低くなり定量が困難であった。一方、アミノ酸分析専用カラムであるIntrada Amino Acidカラム (Imtakt Corporation, Kyoto) を用いたグラジエント分析を行った結果、シスチンは約4.5分に溶出し、生体サンプルも定量性に問題がないことが確認できた。この方法を用いて、シスチノーシスモデルラットの白血球を測定したところ、コントロール系統と比較して約16倍のシスチンが蓄積していた。この方法を用いて、日本人のシスチノーシス患者7例、正常対象7例の白血球のシスチン量はLC/MS/MSを用いてシスチン濃度を測定した結果、それぞれ 8.5 ± 4.0 、および $0.03 \pm 0.004 \text{ nmol half-cystine/mg protein}$ であった。患者は全て治療薬であるシステアミンを服用しており、用量や採血のタイミングにより白血球中のシスチン濃度が大きく変動していた。さらに、特発性ファンコニ症候群を発症し、シスチノーシスが疑われる3名の白血球中のシスチン濃度を測定した結果、3名とも白血球のシスチン量は正常対象とほぼ同等であったため、シスチノーシスではないことが明らかとなった。以上の結果から、本研究で確立したシスチン測定法は、シスチノーシスの確定診断、および診断後のシスチン濃度をモニターする方法としても有用であることが明らかとなった。

(2) シスチノーシス患者の実態調査

シスチノーシスの欧米での発症頻度は約 10 万～ 20 万人に 1 人である。発症頻度が高いフランスのブルターニュ地域では 26,000 人に 1 人、およびカナダのケベック地域では 62,500 人に 1 人が発症する。一方、わが国では、1981 年に行われた代謝性蓄積病の実態調査において、シスチン蓄積症として 5 例の報告があり、その後、平成 23 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況によると、シスチン症として 4 名登録されているが、欧米の発症頻度と比較して著しく低い。国内のシスチノーシス患者の実態を明らかにするために、医中誌 web および Pubmed で過去の症例報告等を検索した。1953 年から 2016 年までに、55 件の症例報告、学会発表および総説があり、少なくとも 25 名のシスチノーシス患者が報告されていた。国内症例の内訳は、腎障害型が 20 症例、中間型が 3 症例、非腎型が 1 症例、不明が 1 症例であった。国内においても約 80% が腎障害型であり最も頻度が高かった。25 名の患者を追跡調査した結果、腎移植あるいは腎透析を行っているものの、6 名は生存していることがわかり、4 名の死亡が確認された。システアミンの内服を開始した 36 歳女性（1 歳 7 ヶ月でファンコニ症候群、角膜のシスチン結晶で確定診断、28 歳で腎透析開始）で経時的にシスチン濃度を測定した結果、投与開始前、漸増時および目標量の白血球中シスチン濃度は、7.3、2.3 および 1.5 nmol half-cystine/mg protein であった。

システアミン内服は、腎透析中の患者においても白血球中シスチン濃度低下に有用であることが示された。システアミンは慢性腎不全を可逆的に改善することは難しいが、腎以外の合併症の重症化を軽減すると報告されている。その効果を検証するためにシスチン濃度は非常に有用な手段であることが示された。

（3）シスチノーシス患者における *CTNS* 遺伝子解析

シスチノーシスはヒト 17 番染色体上に存在する *CTNS* 遺伝子の変異により引き起こされる常染色体劣性遺伝疾患である。4 名の患者および家族から同意を取得後、口腔スワブ、あるいは血液から DNA を抽出し、サンガー法で *CTNS* 遺伝子のエクソン領域を解読した。興味深いことに、4 名全員の片側アレルに同一の病因変異である SNP が同定された。

（4）マウスモデルを用いたリスクアレルの評価

ゲノム編集技術である CRISPR/Cas システムを用いて、上記 *CTNS* 遺伝子解析で同定した SNP を導入したノックインマウスを作製した。LC/MS/MS を用いてノックインマウスの各組織のシスチンを定量した結果、マウスコントロール系統に比べ腎臓で約 2.5 倍、脾臓で約 10 倍シスチンが蓄積していた。電子顕微鏡で腎臓の切片を観察したところ、尿細管上皮細胞に典型的なシスチン結晶が観察され、シスチノーシスと同様の病態を示していた。以上の結果から、患者で同定された SNP は病因変異であることが証明された。

3. 結論

最近、新たに 2 歳児のシスチノーシス患者の確定診断を行い、生存しているシスチノーシス患者は 14 名となった。本研究を実施する前は、7 名であったため本研究成果により患者数が倍増した。1 名を除きシステアミン治療を行っており、定期的に治療薬の効果をモニターしている。国内にシスチノーシスの生化学的な確定診断を行える機関がなく、また全身性の合併症を発症するため NCGM のような総合病院の果たす役割は大きい。本研究は、シスチノーシスモデルラットを開発した研究所と連携して実施した研究である。

課題番号 : 27指6001
研究課題名 : 重症喘息患者に対する気管支サーモプラスティの治療効果予測因子の検討
主任研究者名 : 湯尾 明
分担研究者名 : 飯倉 元保

キーワード : 重症喘息、気管支サーモプラスティ
研究成果 :

重症喘息患者を対象とした新規非薬物療法である気管支サーモプラスティに関しては、2015年2月より当院で治療開始し、既に現在28名の患者で治療を行い、日本一の治療件数である。

研究計画書で示した下記3つに関する研究成果に関する進捗状況について報告する。

1. 日本人における気管支サーモプラスティの有効性及び安全性

最初の2症例に関して、安全に治療施行でき、短期的な治療効果が認められたことを既に報告した(気管支学 37巻4号 2015年)。その後の症例集積とともに、今年度は、気管支サーモプラスティ治療を施行した12例の日本人重症喘息患者を対象に検討し、喘息関連QOLの改善、喘息コントロールの改善、呼吸機能の改善、既存の喘息治療薬の減量、喘息増悪の抑制という有効性を見出し、Allergology International (2017 Jul 29. pii: S1323-8930(17)30107-7.) に論文を報告した。また、気管支サーモプラスティ治療前後での胸部CTで気道の変化をとらえ、有効性の一つとしても気管支壁肥厚が改善した1症例を論文で報告した(Allergology International 2017 Jul;66(3):501-503.)。また、有効性の一つとして、呼吸機能の改善に関しては、日本アレルギー学会、欧州呼吸器学会で報告し、現在論文投稿中である。現在、8症例のCT解析を終え、本年度の呼吸器内視鏡学会発表、米国呼吸器学会で発表を予定し、論文投稿中でもある。

また、安全性に関しては、本治療後に生じる肺障害に関して欧州呼吸器学会で報告し、現在論文投稿中である。また、本治療に伴う偶発的な有害事象として、気管支サーモプラスティ治療後に生じた肺嚢胞、気胸の1例を経験し、学会発表およびRespirology Case Reports (2017 Dec 22;6(2):e00286.) に英文報告した。

2. 高齢者における有効性と安全性の評価

現在の喘息死の大半を占める高齢者に関しての有効性や安全性を評価し、気管支サーモプラスティが少しでも喘息死を減らせることができるか否かを検討する研究に関しては、現在28症例の患者で70歳以上の高齢者が5名おり、現在高齢者での有効性と安全性に関して、解析中で近日中に論文投稿予定である。

3. 気管支サーモプラスティの治療効果予測因子の検討

気管支サーモプラスティ治療前後で、喘息のコントロール状況の指標、QOL指標、呼吸機能、呼吸抵抗、呼気NO濃度、CTでの気管支壁の解析など種々の因子を考慮

し、最終的にどのような因子が気管支サーモプラスティの治療効果に関与するかを検討する研究に関しても徐々に進んでいる。

治療効果予測因子の一つとして、血清ペリオスチン濃度を見出し、2017年米国呼吸器学会で報告に報告し、現在論文投稿中である。

呼吸機能に関しても、残気量、呼吸抵抗、呼吸リアクタンスなども含め、詳細なパラメーターを検討し、予後予測因子になるものを解析中である。

また、CTに関しても、吸気時、呼気時に撮影を行い、air trappingの改善効果と治療関連因子について検討中である。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：27指6001

研究課題名：疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究14

主任研究者名：湯尾 明

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
A type 2 diabetes-associated SNP in KCNQ1 (rs163184) modulates the binding activity of the locus for Sp3 and Lsd1/Kdmla, potentially affecting CDKN1C expression.	Hiramoto M, Udagawa H, Ishibashi N, Takahashi E, Kaburagi Y, Miyazawa K, Funahashi N, Nammo T, Yasuda K	Int J Mol Med	41(2):717-728	2018
The acceleration of glucose accumulation in renal cell carcinoma assessed by FDG PET/CT demonstrated acquisition of resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy.	Nakaigawa N, Kondo K, Ueno D, Namura K, Makiyama K, Kobayashi K, Shioi K, Ikeda I, Kishida T, Kaneta T, Minamimoto R, Tateishi U, Inoue T, Yao M.	BMC Cancer	17(1):39	2017
Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT using point spread function reconstruction on initial staging of rectal cancer: a comparison study with conventional PET/CT and pelvic MRI.	Hotta M, Minamimoto R, Yano H, Gohda Y, Shuno Y.	Cancer Imaging	18(1):4	2018
Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of gastrointestinal cancer: an update.	Kitajima K, Nakajo M, Kaida H, Minamimoto R, Hirata K, Tsurusaki M, Doi H, Ueno Y, Sofue K, Tamaki Y, Yamakado K	Nagoya J Med Sci	79(4):527-543	2017
A fatal case of melioidosis with pancytopenia in a traveler from Indonesia.	Katanami Y, Kutsuna S, Horino A, et al.	J Infect Chemother	23(4):241-244	2017
A case of imported Zika virus infection from Vietnam to Japan in November 2016.	Hashimoto T, Kutsuna S, Tajima S, et al.	Emerg Infect Dis	23(7):1223-1225	2017
Dengue Virus Exported from Côte d'Ivoire to Japan, June 2017.	Suzuki T, Kutsuna S, Taniguchi S, et al.	Emerg Infect Dis	23(10)	2017
Dengue Virus Type 2 in Travelers Returning to Japan from Sri Lanka, 2017.	Tsuboi M, Kutsuna S, Maeki T, et al.	Emerg Infect Dis	23(11)	2017
Detection of Zika virus in a traveller from Vietnam to Japan.	Katanami Y, Kutsuna S, Taniguchi S, Tajima S, Takaya S, Yamamoto K, et al.	J Travel Med	24(5)	2017
A Retrospective Single-center Analysis of 16 Cases of Imported Chikungunya Fever in Japan.	Kutsuna S, Kato Y, Katanami Y, et al.	Intern Med	57(3):325-328	2018
Experiences of Response Measures against the 4 Suspected Cases of Ebola Virus Disease from West Africa in the National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan.	Kutsuna S, Yamamoto K, Takeshita N, et al.	Jpn J Infect Dis	71(1):62-64	2018
Mechanism of Periostin Production in Human Bronchial Smooth Muscle Cells.	Makita K, Mikami Y, Matsuzaki H, Miyashita N, Takeshima H, Noguchi S, Horie M, Urushiyama H, Iikura M, Hojo M, Nagase T, Yamauchi Y	Int Arch Allergy Immunol	175(1-2):26-35	2018

研究発表及び特許取得報告について

Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB Gold Plus compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB on active tuberculosis in Japan	Takasaki J, Manabe T, Morino E, Muto Y, Hashimoto M, Iikura M, Izumi S, Sugiyama H, Kudo K	J Infect Chemother	24(3):188-192	2018
Bronchial thermoplasty for severe uncontrolled asthma in Japan.	Iikura M, Hojo M, Nagano N, Sakamoto K, Kobayashi K, Yamamoto S, Hashimoto M, Ishii S, Izumi S, Sugiyama H	Allergol Int	pii: S1323-8930(17)30107-7.	2017
Re-administration of abatacept for the control of articular symptoms of rheumatoid arthritis during anti-tuberculous therapy	Kawamoto H, Takasaki J, Ishii S, Suzuki M, Morino E, Naka G, Iikura M, Izumi S, Takeda Y, Sugiyama H	Respir Med Case Rep	21:147-150	2017
Use of 3D-CT airway analysis software to assess a patient with severe persistent bronchial asthma treated with bronchial thermoplasty	Ishii S, Iikura M, Hojo M, Sugiyama H	Allergol Int	66(3):501-503	2017

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
内臓脂肪組織優位に発現する転写因子Gata5の機能解析	宇田川 陽秀, 南茂隆生, 舟橋伸昭, 平本 正樹, 西村 渉, 松本 健治, 関洋介, 笠間和典, 安田 和基	第38回日本肥満学会	大阪	2017年10月
高度肥満患者の内臓脂肪組織優位に発現する転写因子Gata5の機能解析	宇田川 陽秀, 舟橋伸昭, 南茂隆生, 平本 正樹, 西村 渉, 松本 健治, 関洋介, 笠間 和典, 安田 和基	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋	2017年5月
高度肥満患者および肥満マウス由来内臓脂肪・皮下脂肪発現遺伝子の比較解析	宇田川 陽秀, 南茂隆生, 舟橋伸昭, 平本 正樹, 西村 渉, 松本 健治, 関洋介, 笠間和典, 安田 和基	第37回日本肥満学会	東京	2016年10月
脂肪細胞培養上清によるグルココルチコイド受容体を介した β 細胞機能変化	宇田川 陽秀, 舟橋伸昭, 西村 渉, 平本 正樹, 川口 美穂, 南茂隆生, 安田 和基	第59回日本糖尿病学会年次学術集会	京都	2016年5月
Radionuclide imaging for diagnosis of cardiac amyloidosis.	Minamimoto R, Hotta M	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	デンバー、コロラド州、米国	2017/
Impact of FDG PET/CT using point spread function (PSF) reconstruction compared with conventional FDG PET/CT and pelvic MRI for lymph node staging in rectal cancer.	Hotta M, Minamimoto R, Yano H, Yokoyama K, Tajima T	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	デンバー、コロラド州、米国	2017/
Three-dimensional fusion of ^{13}N -ammonia myocardial perfusion PET and coronary CT angiographic images using deformable image registration.	Yoshiaki Taguchi, Kenta Miwa, Ryogo Minamimoto, Masatoshi Hotta	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	デンバー、コロラド州、米国	2017/
Spectrum of Enteropathogens Detected by the FilmArray Gastrointestinal (GI) Panel in a Study of Travelers' Diarrhea: A Completely New Epidemiology.	Kutsuna S, Hayakawa K, Takaya S, Katanami Y, Yamamoto K, Takeshita N, Kato Y, Kanagawa S, Ohmagari N	米国感染症学会 (ID week)	ニューオーリンズ、米国	2016/
結核菌全ゲノム解析による日本語学校の集団感染事例の検討.	森野英里子、他	第92回日本結核病学会総会	東京	2017年3月

研究発表及び特許取得報告について

全ゲノム解析による結核菌遺伝子多型と肺結核の重症度（長期排菌）についての検討.	森野英里子、他	臨床微生物学会総会	岐阜	2018年2月
全ゲノム解析による結核菌遺伝子多型分析を用いた結核性髄膜炎の臨床微生物学的検討.	森野英里子、他	第66回日本化学療法学会総会合同学会	大分	2018年5月
シスチノーシス確定診断法の確立	大熊喜彰、清水有紀子、岡村匡史、赤平百絵、七野浩之	第120回日本小児科学会	品川、東京	2017/
日本におけるシスチノーシス患者の実態調査およびシステアミン治療の有用性	赤平百絵、清水有紀子、大熊喜彰、岡村匡史、大浦敏博	第59回日本先天代謝異常学会総会	川越、埼玉	2017/
Clinical characteristics of responders treated with bronchial thermoplasty in severe asthmatic patients	Motoyasu Iikura, Satoru Ishii, Shinyu Izumi, Yasuhiro Yamauchi, Masayuki Hojo, Haruhito Sugiyama	American Thoracic Society International Conference 2017	ワシントンDC、米国	2017年5月
The quantitative CT airway measures in Impact of bronchial thermoplasty in airway wall of patients with severe persistent asthma treated with- bronchial thermoplastyanalysis by the three dimensional airway software.	Naoko Nagano, Satoru Ishii, Motoyasu Iikura, Masao Hashimoto, Manabu Suzuki, Go Naka, Shinyu Izumi, Yuichiro Takeda, Masayuki Hojo, Haruhito Sugiyama	American Thoracic Society International Conference 2017	ワシントンDC、米国	2017年5月
ONE-YEAR OUTCOMES OF BRONCHIAL THERMOPLASTY FOR SEVERE UNCONTROLLED ASTHMA IN JAPAN	M. Iikura, M. Hojo, N. Nagano, K. Sakamoto, K. Kobayashi, S. Yamamoto, M. Hashimoto, S. Ishii, S. Izumi, H. Sugiyama	APSR 2017	シドニー、オーストラリア	2017年11月
気管支喘息(成人) 気管支サーモプラスティー重症喘息患者における気管支サーモプラスティ治療のresponderの特徴	飯倉 元保(国立国際医療研究センター 呼吸器内科), 石井 聡, 泉 信有, 山内 康宏, 放生 雅章, 杉山 温人	日本アレルギー学会総会	東京	2017年5月
重症喘息治療の新たな選択肢 気管支サーモプラスティの実際 気管支サーモプラスティ治療の実際(シンポジウム)	飯倉 元保(国立国際医療研究センター 呼吸器内科)	日本アレルギー学会総会	東京	2017年5月
気管支サーモプラスティ 本当はどの患者に適切すべきか、日本の治療成績から 呼吸機能、QOLからみた効果判定と患者選択(シンポジウム)	放生 雅章(NTT東日本関東病院呼吸器センター), 飯倉 元保, 杉山 温人	日本アレルギー学会総会	東京	2017年5月
気管支鏡による喘息、COPDの治療戦略 日本人喘息患者に対する気管支サーモプラスティ治療1年後の治療効果	飯倉 元保(国立国際医療研究センター 呼吸器内科), 石井 聡, 泉 信有, 放生 雅章, 杉山 温人	日本呼吸器内視鏡学会総会	長崎	2017年5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) (共願は全記載)	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。