

Contents

はじめに	副学長 柏原直樹	1
平成 25 年度プロジェクト研究費について	石原克彦・柏原直樹	2
第 4 回川崎医科大学学術集会と川崎医学会会員総会ならびに医学会賞授賞式	大槻剛巳	4
川崎医科大学学術集会優秀発表賞の報告	石原克彦・柏原直樹	6
平成 24 年度プロジェクト研究業績		
特別推進研究終了報告		7
特別推進研究		8
基盤研究		10
挑戦的萌芽研究		60
研究活動スタート支援		63
大学院研究		67
プロジェクト研究募集及び審査に関する内規		71
平成 25 年度プロジェクト研究費採択課題一覧		76

Research News

Kawasaki Medical School

♪夏が来れば 思い出す♪ 今年も8月の第一週の土曜日、既に4回目となり、ある程度本学教職員あるいは川崎医学会会員の皆様には、お馴染みになってきたであろう川崎医科大学学術集会が、M-800教室ならびに7～8階の学生・教職員ラウンジで開催されました。また、ポスターについては、その後約一週間、掲示を続けていただきました。

2013.8.03.

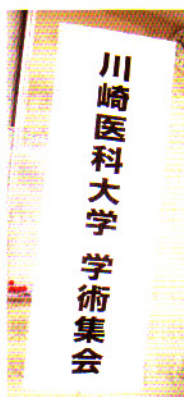
第4回川崎医科大学学術集会

平成25年度 川崎医学会 総会
川崎医学会賞受賞講演会



福永学長のご挨拶

柏原副学長：開会宣言



二演会場



ポスター会場

川崎医学会は、これまで3回、共催ということで抄録集の発刊、ポスターセッション後半からのドリンク（ノンアルコールビールとおつまみ）の提供、そして学術集会の受賞者への副賞を準備してきましたが、今年度から本格的に参加し、まずはお昼休みの時間帯で、川崎医学会会員総会をランチョン形式で実施しました。今回は、サンドウィッチを中心としたランチボックスを準備しました。お陰様で（食べ物に引き寄せられたとは書きませんが）多くの会員の先生にご参加いただき、必要な報告事項あるいは審議事項についてご対応いただけました。感謝いたします。さらに、川崎医学会では2001年から川崎医学会賞を制定し、奨励賞と論文賞の授与と表彰ならびに受賞講演会を行ってきましたが、今回は、会員総会後のランチタイムで、

論文賞2名の授賞式と受賞講演を、そして、後半のポスターセッションの後、学術集会の表彰式と閉会式を待つ間に、奨励賞の授賞式ならびに講演会を8階ラウンジのポスター会場で執り行いました。さらに、今年の抄録集号はスマホやタブレットでもご覧いただけるように、そして検索機能なども有したWEB版と致しました。

さて、学術集会では、例年、表彰をしております。今年度も研究委員会の先生方を中心に採点が行われ、集計の結果、以下の通りで授賞されました。

- ▶ 最優秀発表賞：築取いずみ先生（分子生物学2）
- ▶ 最優秀ポスター賞：西松伸一郎先生（分子生物学1）
- ▶ 優秀発表賞：松本典子先生（脳卒中医学）
沖田理貴先生（呼吸器外科学）
- ▶ 優秀ポスター賞：鎌尾浩行先生（眼科学1 大学院生）
水見直之先生（生理学2）

授賞式は、川崎医学会奨励賞の受賞講演の後、行われ、福永学長より賞状ならびに副賞が受賞の先生方に手渡されました。ちなみに、副賞はいつも通り川崎医学会で担当し、今年はちょっとユニークな形のスマホの台にしました。受賞された先生、是非お使いいただけましたら幸いです。

さらに、今年度も特別賞が設けられました。特別賞には教材教具センター、中央教員秘書室及び研究支援係が選ばれて、研究担当副学長でいらっしゃる柏原先生より発表がなされ、記念品が手渡されました。

プロジェクト研究も、特別推進研究や研究活動ス

表彰式



最優秀発表賞：築取先生
最優秀ポスター賞：西松先生



優秀発表賞：松本先生、沖田先生
優秀ポスター賞：鎌尾先生、水見先生

















特別賞

- ★ 教材教具センター
- ★ 中央教育秘書室及び研究支援係

タート支援などが設置された新体制になって3年目を迎えました。特別推進研究は、いずれも口演枠でご発表いただき、それぞれに素晴らしい進捗状況と、また今後の発展あるいは臨床応用への具体的な道筋が具現化するような地点にまで達せられている研究も多く、これは本学の研究全般の中で、やはり有意義な方向性が構築された証となっていると感嘆すべきところでありました。またその他の口演発表もポスター発表も、それぞれに異なった分野ではありますが、立派な成果を挙げられている研究が多く、また臨床研究として医学・医療への貢献度の高い研究にも目をみはらされるものがあり、本学の研究体制（一人ひとりの研究者の精進のみならず、総合力やバックアップ支援までを含めて）が、これまでの蓄積の下に、将来に向けて花開いていく大切な時期を迎えていると感じさせられました。

川崎医学会の運営委員長として記載させていただいておりますので、医学会賞についても記させていただきます。第13回医学会賞は以下の通りでした。

- ▶ 奨励賞：大植祥弘先生（呼吸器内科学）
- ▶ 論文賞：塩谷昭子先生（消化管内科学）
川中美和先生（総合内科学2）

本賞の授賞式と受賞講演を川崎医科大学学術集



川崎医学会賞 受賞講演



会と同時に開催させていただいたことにより、種々の観点からの本学における研究の発芽を一体化して体感可能な学術集会とすることになったと、ご参加いただきました川崎医学会の会員の皆様に感謝するところであります。ちなみに会員総会では、機関誌である川崎医学会誌（和文誌）とKawasaki Medical Journal（KMJ：英文誌）が、2006年以降、合体して和英論

文混合誌となっていたものを、再び分離し、2014年の40巻からは、再び和文誌は和文誌で、KMJは純粋な英文のジャーナルとして刊行することも承認していただきました。特定機能病院としての資格案件や、ある学会では評議員の資格要件などに、英文単独のジャーナルへの英語論文の発表が必要になってくるとの時代の流れに、川崎医学会も対応できるようにと、変化を遂げていっております。

大学としての研究体制の構築さらに側面支援の意味合いも含めた川崎医学会の活動を通して、本学の医学研究の更なる発展を祈念するとともに、昨今の医学研究と実施診療の境界が狭まってきている中で、研究の発展は、診療の基盤を充実させるとともに、また、教育においても研究や診療での充実度が教員全体の志気を高め、闊達な教員たちが、更なる高みを目指す姿勢こそが、ミラーイメージの様に学生のモチベーションや知的好奇心を高めていくことに連携し、教育自体の向上にもつながっていくものと信じております。

来年も、♪夏が来れば 思い出す♪ 川崎医科大学学術集会と医学会会員総会ならびに授賞式&講演会をよろしく願いいたします。プロジェクト研究の応募、川崎医学会機関誌への応募なども積極的に取り組んでいただき、研究・診療そして教育における更なる輝きを求めて行きましょう！

特別推進研究 終了報告

23特-3

悪性中皮腫と強皮症に関する包括的な免疫動態の解析

西村 泰光, 大槻 剛巳, 藤本 亘, 林 宏明, 武井 (熊谷) 直子

石綿やシリカの慢性曝露は共に塵肺を引き起こすが、時に前者では悪性中皮腫を後者では自己免疫疾患を引き起こし、異なる免疫機能変化と疾患との関わりが示唆される。そこで、悪性中皮腫 (MM) と全身性強皮症 (SSc) 患者、および胸膜プラーク陽性者 (PL) と珪肺患者 (SIL) の末梢血を用いて広範な免疫動態の解析を行った。同意を得た健康人 (18例)、PL (12例)、MM (3例)、SIL (19例)、SSc (22例) の末梢血からPBMCを分離し、フローサイトメーターおよびリアルタイムPCRを用いて細胞表面機能分子の発現量および免疫関連遺伝子 mRNA 量を測定した。MMとPLではTh・CTL・NK細胞上CXCR3、NK細胞上NKp46・FasL、単球系細胞上CD80が低下していた。MMではTh・CTL・NK細胞におけるTNF- α 産生能亢進および血中TNF- α 増加が見られる一方、PLではCTLにおけるgranzyme B産生能が亢進していた。SScやSILのTh上ではCXCR3やIL-1R1が高く、CTL上ではCD25、CXCR3、FasL、HLA-DRが高かった。SScのThでは刺激後ThではIL-17 mRNAが高くTh17機能が亢進していた。CTLにおけるGranzyme B、IFN- γ 、FasL mRNA量はSScとSILの両群で高値であった。以上の結果は、石綿やシリカがそれぞれ免疫抑制的・免疫賦活的に作用している事を示す。PLにおけるCTL機能亢進は癌疾患予防に働いているかも知れない。免疫過剰活性化を基盤にしたTh17機能の亢進がシリカ曝露者における自己免疫疾患の機序として示唆される。

本研究は、プロジェクト研究の特別推進研究として、衛生学、皮膚科学、リウマチ・膠原病学が協力し、また更に学外施設の協力も受け、研究成果を得ることができた。学内には多様な研究に取り組む教員や医師が居るにも関わらず、部門横断的な研究体制は決して多くないと思われる。特別推進研究はそのような体制を強く支援すると思われ、川崎医科大学学術集会での発表はそれぞれの研究内容を知る良い機会であり、そこから新たな特別推進研究が生まれる循環が出来れば本学の学術研究は尚一層発展するのではないだろうか。本研究に対するご支援に改めて御礼申し上げます。

【論文】

1. 西村泰光, 李 順姫, 武井直子, 松崎秀紀, 岸本卓巳, 大槻剛巳: 石綿曝露者および悪性中皮腫患者における免疫動態の解析. 第86回日本産業衛生学会, 平成25年5月15日, 松山
2. 西村泰光, 李 順姫, 武井直子, 松崎秀紀, 大槻剛巳: Immunological analysis for patients with silicosis or systemic scleroderma. 第42回日本免疫学会学術集会, 平成25年12月11日, 千葉

研究委員会における終了時審査の要約

申請者は、病因に関連性が示唆されるものの自己免疫疾患から腫瘍まで多様な病像を呈する4疾患における血液・免疫学的情報を末梢血から網羅的に取得する体制を作り上げた。

膨大なデータの解析により、既存の報告からは予測できなかった、強皮症と中皮腫の免疫応答における類似性と差異を検出し得た。本研究のような視点による臨床研究はこれまで存在していないため今回の研究成果は学術的に価値がある。検討症例数の積み上げと検討結果の副次解析如何によって、複雑な免疫病態の理解に寄与できる可能性がある。さらに、治療の有無、治療方法の差異での対比も行うことにより、病期、重症度、治療反応性等の評価に有用な指標が得られると予測される。

今回、確立された解析手法を継続し、症例集積と対象疾患の拡大にむけて全学的な協力体制を構築することは臨床研究支援に直結し、特別推進研究の趣旨にも適うと考えられる。今後の課題である。

大槻 剛巳, 西村 泰光, 武井 直子, 松崎 秀紀, 李 順姫

室内環境が、健康に対して不測の悪い作用をする例として、シックハウス症候群や化学物質過敏症が知られている。着目されたのはVOC（揮発性有機化合物）であるが、ホルムアルデヒドなどの法規制が整ってからは、住居環境自体はある程度整備されてきている。住宅メーカーも健康に良い住環境を求める方向を模索し始めた。積水ハウス株式会社は、従来から日本家屋で使用されている木炭塗料と壁面に軽い電圧をかけることによって、壁表面を負に帯電、室内気質の陽性帯電粒子（20nm前後のサイズ）を吸着させ、相対的な陰性帯電粒子が優位な室内気質を構築、その生体影響を検討する研究に着手し、研究代表者は共同研究として、一連の研究に携わってきた。

既に、2.5時間滞在試験ならびに2週間の夜間滞在型試験を実施し、精神-神経-内分泌-免疫ネットワークに関して、検討してきた。有害事象が生じないことを検討するものである。3名で継続中であるがより長期の観察を行うため、継続的に研究を実施する予定となっていた。しかし、1人がMALTリンパ腫発症が生じ、また研究協力者の定年その他によりH24年度は新たな被験者の模索のために、一級建築士などとの会合を勧め、年度末より新たに4名の被験者に対して、本施行の家屋を構築し、H25年度からの検討の準備を進めた。

ケモカインレセプターに注目したエフェクター/メモリー CTL機能に関する石綿関連分子指標の探索

武井 直子, 大槻 剛巳, 西村 泰光, 松崎 秀紀, 李 順姫

石綿の発癌作用はよく知られているが、癌疾患の抑制に働く抗腫瘍免疫への石綿曝露影響は不明な部分が多い。CTLが腫瘍細胞を効果的に排除するためには、CTLの分化だけでなく適切な遊走が重要である。申請者はこれまでに石綿曝露によるヒトCTL分化抑制を見出したことから（Am J Respir Cell Mol Biol 49 (1) : 28-36, 2013）、本研究ではCTL分化に伴うケモカイン受容体CXCR3の発現増加の有無を調べた。また、石綿曝露によるCTL分化抑制に伴うCXCR3発現への影響を調べた。5 μ g/mlの白石綿chrysotile B添加/非添加培地中でヒト末梢血単核球(PBMC)を放射線照射アロPBMCと7日間混合培養し、CTL分化誘導を行った。フローサイトメトリ-解析によって、CD8+細胞中において、アロ刺激によるgranzyme B+細胞比率とエフェクター/メモリー(CD45RO+, CD25+)細胞比率の増加に伴い、CXCR3+細胞比率も増加した。一方で、石綿曝露群では、granzyme B+, CD25+, 及びCD45RO+細胞比率の増加抑制を伴い、CXCR3+細胞比率の増加は4例中3例で抑制され、1例では石綿曝露影響が無かった。分化後のCTLはケモカイン受容体CCR7と細胞表面分子CD45RAの発現様式で3種類のメモリー CTL細胞亜集団に分類される。今後、これらの各メモリー CTL亜集団とCXCR3エフェクター CTLの機能に対する石綿曝露影響について調べる予定である。

【論文】

Kumagai-Takei N, Nishimura Y, Maeda M, Hayashi H, Matsuzaki H, Lee S, Hiratsuka J, Otsuki T: Effect of asbestos exposure on differentiation of cytotoxic T lymphocytes in mixed lymphocyte reaction of human peripheral blood mononuclear cells. Am J Respir Cell Mol Biol 49 (1) : 28-36, 2013

松崎 秀紀, 李 順姫, 武井 直子, 西村 泰光, 大槻 剛巳

我々はアスベスト曝露が肺上皮細胞や中皮細胞に作用しがん化を誘導するとともに制御性T細胞機能を増強することで腫瘍免疫を減弱し、がんの発生を引き起こすことを提唱している。これまでに制御性T細胞株MT-2細胞を用いて長期的なアスベスト曝露の影響を検討するモデルとなる低濃度アスベスト長期曝露細胞を樹立している。本細胞は高濃度のアスベスト短期曝露により誘導されるアポトーシス細胞数が低下すること、アスベスト長期曝露細胞ではフォークヘッドファミリー転写因子のFOXO1の発現が低下していることを見いだしている。そこで、shRNAを用いてFOXO1の発現を抑制したところ、FOXO1の減少に伴い細胞では高濃度のアスベスト曝露により誘導されるアポトーシス細胞数が低下することから、FOXO1がアポトーシスの調節に関与することが明らかとなった。

【論文】

Nishimura Y, Maeda M, Kumagai-Takei N, Lee S, Matsuzaki H, Wada Y, Nishiike-Wada T, Iguchi H, Otsuki T: Altered functions of alveolar macrophages and NK cells involved in asbestos-related diseases. Environ Health Prev Med 18: 198-204, 2013

他2件

【学会発表】

松崎秀紀, 李 順姫, 前田 恵, 武井直子, 西村泰光, 大槻剛巳: MT-2細胞のアポトーシス制御におけるFOXO1の役割. 第83回日本衛生学会学術総会, 平成24年3月24-26日, 金沢

他22件

珪酸曝露による自己免疫疾患発症に関わる免疫動態の解析—珪肺症例における免疫動態との比較検討

李 順姫, 大槻 剛巳, 西村 泰光, 武井 直子, 松崎 秀紀

珪酸粉塵を慢性的に吸入することでおきる珪肺症では、自己免疫疾患を高頻度で併発する。その発症機序を明らかにする目的で、健常者由来末梢血単核球(PBMC)に珪酸を曝露し、様々な免疫応答関連遺伝子の発現変化を解析したところ、サイトカインであるIL-1 β , IL-6 mRNAが増加し、細胞周期制御遺伝子CyclinD1遺伝子の発現低下が珪酸曝露群で見いだされた。さらに本研究では、ヒト単球由来THP-1細胞におよそ10ヶ月珪酸曝露(25 μ g/ml)を施すことで慢性曝露のモデル培養系を構築し、それら細胞の遺伝子発現を解析した。珪酸曝露THP-1をPMA添加培地でマクロファージへ分化誘導し、LPSで刺激した後、各種遺伝子発現を解析した。その結果、長期珪酸曝露THP-1細胞株における遺伝子発現解析では、ヒト由来マクロファージへの珪酸曝露と異なる結果となった。しかしながら、活性化指標であるHLA-DRの値が非曝露細胞と比べ高い値を示すことから珪酸曝露がマクロファージに対して何らかの影響を及ぼしていることが示された。今後、これがどのようなメカニズムに起因するのか検討すると同時に、異なるTLRリガンドを用いてマクロファージへの珪酸曝露影響を解析する。

【論文】

Lee S, 他8名: Environmental factors producing autoimmune dysregulation-Chronic activation of T cells caused by silica exposure. Immunobiology 217 (7) : 743-748, 2012 (Review)