

公益財団法人佐々木研究所 2020 年度事業報告書

I. 2020 年度の主要な活動状況報告

総括

2020 年度は、公益財団法人移行後 9 年目の年に当たり、引き続き、創立時の理念と伝統を活かした医学研究財団としての活動を行った。

1882 年に佐々木東洋が杏雲堂病院創立時に掲げた「医学の進歩に寄与し、医業を以って社会に貢献する」という理念の下にそれ以降長きに亘り、研究と医療の一体化推進を実践してきた。2 代目院長の佐々木政吉は 1894 年、私邸に研究所を建設し今日の研究所の基礎を築いた。3 代目院長の佐々木隆興は 1939 年に研究所を財団法人化し、初代理事長として杏雲堂病院をその附属病院として公益的な組織とした。これにより研究・医療機関としての経営基盤が確立された。2012 年 4 月には、内閣府から公益財団法人として認定を受け、公益性の高い研究・医療を推進している。現在、附属佐々木研究所、附属杏雲堂病院および附属湘南健診センターの 3 事業所において、公益目的に沿った臨床と一体となった研究活動を行っている。

しかしながら、日本全体に蔓延した新型コロナの影響は、当法人の活動全体に大きな影響を及ぼし、附属研究所、附属杏雲堂病院、附属湘南健診センターは活動の縮小を余儀なくされ、予算が未達となった。収益事業のみがコロナ禍の影響が限定的で予算を達成した。

当法人全体の 2020 年度の収益は 5,604 百万円となり、前年度比 50 百万円の増収、予算比では 564 百万円の減収であった。一方で、法人全体の費用は 5,405 百万円で前年度比 115 百万円の減少、予算比 563 百万円の減少であった。また法人全体の当期正味財産増減額は 106 百万円であり、前年度比 111 百万円増、予算比 37 百万円増の決算となった。

1. 各事業所の概況

(1) 附属佐々木研究所

がんを中心とした疾病に関する基礎研究を、2020 年度は腫瘍細胞研究部（インターラクティブ研究）、ペプチドミクス研究部（プロテオミクス研究）、腫瘍ゲノム研究部（ゲノム研究）の 3 研究部体制で臨んだ。附属研究所の収益は大口の寄付があったことから 39 百万円となり、予算比 37 百万円の増収、費用は 132 百万円で予算比では 44 百万円の減少、税引前損益は△93 百万円、予算比で 81 百万円の支出減となった。

(2) 附属杏雲堂病院

医師ならびに看護師等医療従事者が、公益目的事業の研究事業を進めている。また医療活動に関しては、従来から「神田駿河台で 138 年、地域とともに杏雲堂」と「このが

んなら杏雲堂病院」をキャッチフレーズのもと病院運営に取り組んできているが、2020年度も引き続きこれを掲げて医療を提供してきた。また日本大学病院・東京医科歯科大学病院・東京大学病院・東京医科大学病院・東京慈恵会医科大学附属病院と連携協力をを行い、患者さんの獲得に努めた。

しかし、新型コロナウイルス感染症蔓延の影響を大きく受け、入院患者数・外来患者数・病床稼働率は、前年度比でそれぞれ年間延べ 8,449 人減、年間延べ 4,786 人減、11.5%減となった。この状況から 2020 年度の収益は 3,914 百万円、費用は 4,370 百万円、税引前損益は△456 百万円、予算比 146 百万円減となり、前年に引き続き、大幅な赤字運営となった。

(3) 附属湘南健診センター

公益目的事業の一つである予防医学的研究事業を中心に研究事業を進めており、学会等への研究発表も実施した。健診事業に関しては、コロナ禍により一時休業も余儀なくされ、年間受診者総数は 12,180 人で前年度比 3,566 人の減少、収益は前年比 65 百万円減の 333 百万円となり、赤字運営となった。

(4) 収益事業

杏雲ビルは 2020 年度は年間を通じて稼働率 100%を維持し、収益は 1,314 百万円と予算比 79 百万円の増収、税引前損益 906 百万円と予算比 100 百万円の増益となった。

2. その他

2020 年度末には、理事 14 名（うち理事長 1 名、常務理事 3 名）、監事 2 名、評議員 13 名の体制であった。経営に関する会議としては、定例理事会 4 回、臨時理事会 1 回、評議員会 2 回、経営会議 24 回を開催した。

3. 対処すべき課題

(1) 財務基盤の強化

医学研究を遂行し、医療事業を軌道に乗せるためには、安定した財務基盤構築が重要である。そのためには、各事業所において事業の抜本的な見直し、選択と集中、コストコントロールを推進していくことが不可欠である。財団全体の継続と財務基盤強化のためには中期的な経営計画の策定と実行が前提となるため、2021 年度中に「中期経営計画」を完成させる。一方、病院、杏雲ビルともに老朽化が進んでおり、長期的な視点に立った修繕計画の策定と重点投資実行が必要であるが、2022 年度からは策定した「中期経営計画」に基づいたビルの修繕と重点投資を実行する。

(2) 医学研究の推進

附属研究所では研究部による基礎研究の体制を構築し、研究活動を活発化してきた。また杏雲堂病院においても従来から臨床研究を継続し、臨床研究と基礎研究が一体となった研究体制が構築できている。今後も真の医学研究機関として研究活動に従事すると

共に国内外に研究成果を発表していく。

今後は研究成果の公表にとどまらず、積極的に外部資金の確保にもチャレンジしていく。

(3) 人材の活用・育成

杏雲堂病院をはじめ当法人の活性化のためには、職場で働く人材の活用が必須である。2020年度の冬季賞与からは新しい評価制度に基づき評価を実施し、適正な成果の分配を行っている。2021年4月の定期昇給についても個人別評価を反映させることとし、新人事制度の定着を図る。また、職員を各事業所の運営会議等に積極的に参画させることにより、情報の共有化と各事業所間の連携強化による業務改善を図る。これらを通して、職員一人一人に自らの業務に対して当事者意識を持たせ、自ら考える組織の構築と人材の育成を目指すこととする。

(4) 公益性の確保

2021年度も引き続き、研究を主体とする公益財団法人としての役割を果たすため、コンプライアンス等、財団ガバナンスの強化、定着を図っていく。

II. 研究事業活動

1. 研究事業概要

公益財団法人佐々木研究所は、その定款に定める「がんその他の疾患の予防・診断・治療の研究開発を行い、医学の進歩ならびに人材の育成を図り、より良い医療の推進、普及に努め、以って国民の健康増進に寄与することを目的とする」事業を、附属佐々木研究所、附属杏雲堂病院、附属湘南健診センターを研究実施施設とする医学研究機関である。

(1) 研究指針

当研究所は、創設者佐々木隆興が、世界で初めて既知化学物質で実験動物内臓に人工的がんを作ることに成功したのをはじめ、第2代所長の吉田富三による吉田肉腫の発見など動物実験を中心とするがん研究において新しい知見を創出し、医学に多大な貢献してきた長い歴史がある。その伝統を堅持し、臨床に根差した医学研究を行う。医療の現場で診療にあたる医師、看護師、その他の医療従事者が、ひらめきを持って患者に資する医学的問題を発掘し、その問題の解決を図り、医療に還元することが行われるべき公益目的事業である。提起された医学研究課題に対して、実験を基盤とする基礎的解析で答えを出す基礎研究を附属研究所が行い、医療情報を基盤とする臨床的解析で答えを出す臨床研究を附属病院ならびに附属健診センターが行う。臨床研究において実験が必要な場合には、附属研究所において研究部との連携のもと実験を行う。

また、問題解決には、近隣の大学を含め他の医学研究機関との共同研究の実施及び大学研究施設の利用等を図る。

(2) 研究体制

附属研究所ではがんを中心とした疾病に関する基礎研究を行う。2020年度は、ゲノム、インターラクトーム、プロテオームの3学問領域に立脚した3研究部において研究が遂行された。各研究部は主任研究員(Principal Investigator、PI)を部長として、研究員2名、研究助手1名の構成を目指している。

附属病院、附属健診センターでは、がんを中心とした疾病に関する臨床研究を行う。各診療科の医師をはじめとする常勤の医療従事者を中心として研究を遂行する。臨床研究において実験結果が必要な場合は、申請に基づき附属研究所に実験の場を提供する。

(3) 職員

附属研究所職員は、所長1名、PI(研究部部長)3名、研究員3名、研究助手2名が基礎研究に従事した。また、研究事務室は、研究事務室長1名、研究事務職員1名が研究活動を支えた。

附属杏雲堂病院では、2020年度活動開始時点で、研究統括責任者の副院長をはじめとする常勤医師25名を中心とした医療従事者合計35名の医療従事者が臨床研究を遂行した。また、湘南健診センターでは、センター長を研究統括責任者として5名の医療従事者が臨床研究を遂行した。

(4) 公益目的事業

上記、研究指針ならびに研究体制の下で行う公益目的事業は以下の4事業である。

1. がんその他の疾患に関する研究事業
2. 患者の生活の質の維持・向上に資する治療法の研究事業
3. がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業
4. 臨床研究者の育成を図る事業

(5) 附属研究所の取り組み

附属研究所は、この法人の理念「患者に役立つ研究とその支援を行い、医学・医療の進歩に寄与する」に基づき基礎研究を遂行する。当研究所は、他の研究機関では行われていない観点からの研究への取り組みがあつてはじめて存在意義がある。

公益目的事業のうち、「がんその他の疾患に関する研究事業」、「臨床研究者の育成を図る事業」を附属研究所が行う。

がん研究に関しては、「がんと共存を目指す」視点での研究を行う。がんはDNAの病気である。人が生きて以上DNAに変異が生じることは必然であり、がんの発生は避けることが難しい。がんは様々な変異が蓄積した細胞クローンの集合である。この多様性が原因で、治療後、残存するがん細胞、がん幹細胞、転移したがん細胞等の再増殖が大きな問題である。がん再発までの期間は、数カ月から数十年と様々である。がん細胞の再増殖開始をできるだけ遅くすることで、休止期のがんと共存し、がんでは死なない工夫

の研究が一つの重要な方向と考える。がんと共存しながらがんでは死なない社会の実現を目指す。

2020年度は、この研究課題に対する取り組みとして、腫瘍細胞研究部（インターラクトーム研究）、ペプチドミクス研究部（プロテオミクス研究）、腫瘍ゲノム研究部（ゲノム研究）の3研究部体制で臨んだ。

研究の方向性、研究遂行の妥当性、研究の進捗状況等への助言提案を求めて、外部専門家委員3名で構成される研究評価委員会を設置し、12月に開催した。この委員会の設置と同時に、内部評価委員で構成される研究者評価委員会を設置した。研究評価委員会の評価結果を基盤にPIの評価、PIによる評価と自己評価を基盤に研究員および研究助手の評価を行った。

研究所運営は、月1回開催される研究統括管理会議にて、方針、方向性に関わる諸問題を検討し、同じく月1回開催される研究所運営会議において、具体的な案件への対応を検討し、研究促進を図った。

当財団の施設として、研究所地下1階の動物実験施設整備が完了しているが、稼働は次年度以降の予定である。2017年度、研究所地下2階に動物実験施設で飼育したマウス、ラットの解析を行う動物実験室を設置した。都心に位置する研究所として、バイオセーフティーの観点から厳重に管理された実験区域の確保を念頭に置く。

研究活動は、「人を対象とする医学系研究に関する指針」に則した倫理規程、研究活動の不正行為に対する取組に関する規程、他の研究機関との共同研究に対応するための規程等、当法人の定める規程に準拠して行った。

研究の遂行は、年度予算の事業活動費を基盤とした。更なる研究活動発展のための研究費として、科学研究助成事業公募等への応募による競争的資金の獲得を行った。また、がん研究推進のため、「佐々木隆興・吉田富三がん研究基金」（略称：がん研究基金）への寄附を広く募った。

（6）附属杏雲堂病院の取り組み

公益目的事業の研究事業4項目の全てに関して、臨床の場における問題に対し、臨床情報に基づき答えを出す臨床研究を行った。2020年度は、内科・リウマチ科、呼吸器内科、消化器・肝臓内科、腫瘍内科、消化器外科、婦人科、乳腺外科、病理診断科の各部長、科長を中心とした常勤医師をはじめ医療従事者が研究を遂行した。

（7）湘南健診センターの取り組み

公益目的事業の研究事業4項目のうち「がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業」を、健常を主体とする健診情報に基づき答えを出す臨床研究を行った。

2. 研究計画達成状況

(1) がんその他の疾患に関する研究事業

「がんとの共存を目指す」視点で研究を進め、がんでは死なない社会の実現を目指す。疾患の理解、診断、治療に資する知見を得る目的で、胃がん、膵臓がん、子宮がん、大腸がん、乳がんなどを対象とする課題に取り組んでいる。

がん死の約9割は転移によるものであるが、転移を標的とした有効ながん治療法は無い。スキルス胃がんは、腹膜播種による腹腔内組織への転移が高頻度に起こる、本邦に多い難治がんである。がん細胞が浸潤し転移する際に働く浸潤突起の形成機構と役割の解明、スキルス胃がん腹膜播種の機序の解明を目的として研究を行った。

浸潤突起に関しては、ハイスループットスクリーニング系を確立して阻害剤ライブラリーのスクリーニングを行った結果、いくつかの阻害剤が浸潤突起形成を抑制することを見出した。また阻害剤の標的分子の解析から、新規の浸潤突起制御分子を複数見出すことに成功した。

スキルス胃がんに関しては、リン酸化プロテオミクス解析により同定した PLEKHA5 の機能解析を行った。PLEKHA5 は Met 依存的にチロシンリン酸化されること、その発現抑制により Met 遺伝子増幅を持つスキルス胃がん細胞の増殖、運動、浸潤、転移が抑制されることを見いだした。従って、PLEKHA5 はスキルス胃がんの新たな治療標的となることが示唆された。

スキルス胃がんの腹膜播種には、間質線維芽細胞との直接的な相互作用が重要である。その相互作用を評価するハイスループットスクリーニング系を開発し、両細胞間の接着を阻害するモノクローナル抗体の作製に成功した。さらにその阻害抗体の抗原を同定し、間質線維芽細胞との直接的な相互作用及びスキルス胃がんの腹膜播種に必要な分子であることを明らかにした。

さらに RGB マーキング法を用いたマルチカラー蛍光イメージング解析により、スキルス胃がんの腹膜播種における腫瘍内クローン性と転移機序の解析を行った。その結果、腹膜播種腫瘍がマルチクローナルに形成されること、スキルス胃がん細胞が腹腔内でクラスターを形成して転移することを明らかにした。さらに、このクラスター形成には腹腔内での血液凝固系の活性化とフィブリン形成が重要であることを発見した。

膵臓がんの9割を占める浸潤性膵管癌（以降は膵癌と略記）は、この40年で患者数が4倍以上増加しているにもかかわらず治療成績が向上していない代表的な難治がんである。早期発見・薬物送達研究の進展は重要であるが、それと並行して、治療に利用可能な抗体の作製は膵癌の治療成績向上に貢献できるものと期待される。研究所では、膵癌の腫瘍細胞に選択的に発現する膜タンパク質を対象に、膜タンパク質の細胞外での特定箇所での切断現象に注目して以下の2つのメカニズムのうちいずれかを実現できる抗体の作製を目指している。具体的には、①切断されて細胞表面に残る部分に対する抗体を作製し、抗体依存性細胞傷害を誘導するか、もしくは②切断によって細胞増殖

や生存にプラスのシグナルを送る特定の膜タンパク質に対し、その切断を抑制する機能性抗体を作製し、その膜タンパク質の作用をブロックする。現在、受容体タンパク質などを中心に数種類の候補タンパク質を見出している。絞り込みの後に抗体作製に進む予定である。

候補膜タンパク質探索の基盤技術は質量分析を活用するペプチドミクスである。従来の分析基盤は、液体クロマトグラフィ(LC)で分離した試料を質量分析計にオンライン接続する LC-MS/MS が唯一であった。しかし、キャピラリー電気泳動法が LC を相補する手段として有用であることをペプチドホルモン産生膵癌細胞株の事例で示し、プロセシング酵素 furin の基質となりうる新しい分泌タンパク質を特定した。

ペプチドミクスは新規生理活性ペプチドの探索に活用することが可能である。大阪大学の宮崎純一教授が樹立したマウス膵臓由来 β 細胞株の報告論文で、細胞のペプチド発現解析と探索の目的で、ペプチドの一斉解析を実施している。解析の途上で、 β 細胞より分泌される微量のグルカゴンがグルコース応答性インスリン分泌に重要であることを本細胞株で示し、正常の β 細胞で微量に発現するグルカゴンの意義について説明を与える一助となった。

発がんに至る初期のゲノム変化を理解するためには、ヒトにおける前がん病変や正常組織を用いたゲノム解析が重要であると考え、卵巣がんの発症母地と考えられている子宮内膜症および正常子宮内膜におけるゲノム解析に取り組んでいる。特に 2020 年度は正常子宮内膜のゲノム解析を中心に行った。

21 歳から 53 歳までの多様な年齢区分に属する女性の正常な子宮内膜から採取した 891 本の腺管に対して体細胞変異プロファイリングを行った。各被験者の体細胞変異の負荷は年齢と高度に有意な正の相関を示した。また、初潮年齢が早い女性は変異負荷が高くなる傾向が認められた。その結果、体細胞変異の負荷は累積月経周期回数ときわめて強く関連することが分かった。これらの結果は、月経周期に応じて組織再生が繰り返されることによって、子宮内膜上皮細胞に体細胞変異が蓄積されていくことを示唆している。また、解析を実施した正常子宮内膜腺管 891 本のうち、半数以上において、*KRAS*、*PIK3CA*、*PPP2R1A*、*FBXW7*、*PIK3R1*、*TP53*、*FGFR2*、*ARID1A*、*ARID5B*、*ARHGAP35* といった、がん関連遺伝子に体細胞変異が認められた。これら遺伝子に非同義置換を有する細胞クローンは、子宮内膜において選択的に有利であり、正の選択を受けていることが示唆された。

がん関連遺伝子変異によって選択的有利性を獲得した細胞クローンは、高い増殖能を有し、子宮内膜の広範な領域を占有するように進展していくのではないかと考えられる。そこで、全摘術によって切除した子宮内膜を格子状に区切り、腺管の空間的位置情報を保持した状態で単一腺管を分離し、ゲノム解析を行った。その結果、空間的に離れた位置に存在する複数の腺管が同一の体細胞変異を共有している、つまり、同一の細胞クローンに由来していることが明らかになった。

同一の細胞クローンを起源とする複数の腺管が空間的に離れた位置に広がって行く機序を明らかにするため、子宮内膜組織における上皮細胞の走行について三次元イメージング解析を行った。三次元イメージング解析の結果、子宮内膜基底層付近に網状構造を呈する上皮細胞が存在すること、また、網目状構造を起点として複数の腺管が内腔に向かって走行していることが明らかになった。そこで、子宮内膜基底層付近の網目状構造を共有する腺管をレーザーマイクロダイセクション法で選択的に採取し、体細胞変異プロファイリングを行い、基底層の網状構造を共有する腺管が体細胞変異を共有していることを明らかにした。このことは、子宮内膜基底層付近の網状構造を起点として体細胞変異を獲得した細胞クローンが広がっていくことを示唆している。これらの研究によって、子宮内膜という空間的広がりを持った組織において、がん関連遺伝子変異が蓄積し、クローン性に増殖するメカニズムの一端を解明できた。

(2) 患者の生活の質の維持・向上に資する治療法の研究事業

関節リウマチ、肝細胞がん、婦人科がんなどに関して、患者の QOL に資する診断法、治療法の研究開発を行った。

関節リウマチ(RA)における心血管病変は無症候性に進行し、症状発現後の予後は極めて不良であることから、早期診断・治療が重要である。心筋病変の確定診断は心筋生検であるが、侵襲性の高さから施行は非常に限られるため、我々は非侵襲的な MRI を用いて RA の心筋障害の頻度やその重症度、疾患活動性や血清学的因子との関連性、治療に伴う変化などについて検討した。cine MRI を用いた Feature tracking 法を用いることにより、より早期の心筋障害を検出することができた。無症候性の RA 患者群で心筋ストレインの低下を認め、そのパターンが動脈硬化性の心筋病変と異なる事を報告した。また RA の活動性が心筋障害の程度と相関し、さらに生物学的製剤による強力な活動性の抑制がその改善に寄与している可能性が示された。また、人工ニューラルネットワークを用いて RA の心筋障害の予測モデルを作成し、一般的な臨床評価項目や血清学的検査より潜在的な心筋障害患者を特定することができた。機械学習を用いて解析し、心筋障害の予測ツールを作成することによって、MRI などの検査を行わずとも、心筋障害患者の高危険群を層別化できる可能性が示された。今後研究を進める事により、専門施設でなくとも RA の心筋障害の高 risk 群を予測出来るようになる可能性があり、早期発見・早期治療については生命予後の改善につながる可能性がある。

好酸球は主にアレルギー疾患、寄生虫などによって増多する。特に気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎を代表とするアレルギー性疾患において増多する。呼吸器系における好酸球増多を惹起する疾患には前出の気管支喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性肺炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎などが挙げられる。好酸球主体の気道炎症では炎症性サイトカインを産生細胞の活性化により気道上皮細胞からの誘導型 NO 合成酵素 (inducible nitric oxide synthase; iNOS) 合成を誘導

し、多量の NO が産生する。呼気一酸化窒素濃度 (FeNO : Fractional exhaled nitric oxide) は好酸球性炎症のマーカーとしての末梢血好酸球数、喀痰中好酸球数や生検組織を用い評価した気道炎症の程度と良好な相関を示してしている。FeNO 検査は非侵襲的で簡便な好酸球性気道炎症を反映する検査であり、気道炎症のバイオマーカーとして診断、治療の指標として利用されている。

咳嗽の原因診断の鑑別のため、気道の好酸球性炎症を間接的に反映する FeNO 濃度が咳嗽診断における有用性の有無を検討することを目的とした。2019 年 1 月から 2020 年 12 月までの呼吸器外来受診者を対象とした。2020 年 3 月以後現在に至るまで新型コロナウイルス感染症蔓延により、非常事態宣言下でもあり、呼気検査は自粛するように学会の方針が示され中止していた。9 月からは 1 日 1 名に限り呼吸機能検査、呼気 NO 測定を再開できるようになった。その間、気管支喘息患者 42 例、咳喘息患者 52 例、慢性気管支炎患者 15 例、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症患者 2 例、慢性好酸球肺炎 3 例、高好酸球症候群・化学物質過敏症 1 例、特発性好酸球性血管浮腫 1 例の FeNO を測定した。

各疾患の初診時 FeNO 値は気管支喘息 51.46ppb、咳喘息 32.15ppb、慢性気管支炎 13.47ppb であり、慢性閉塞性肺疾患 6.0ppb、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 24.0ppb、慢性好酸球性肺炎 170ppb、好酸球増多を伴う化学物質過敏症 185ppb、特発性好酸球性血管浮腫 126ppb であった。気道過敏性を有する気管支喘息、咳喘息患者ではより高値であった。また、その他呼吸器症状を伴わない化学物質過敏症、特発性好酸球性血管浮腫において FeNO 高値が確認できた。

特筆すべきは肺野病変を伴わず、腹部膨満感を主訴として受診された高好酸球症候群・化学物質過敏症患者で胸部 CT にても気道病変は確認されないにも関わらず FeNO185ppb と高値であった。ステロイド治療により 18ppb まで低下、内服終了後再度の化学物質吸入による再増悪がみられ、FeNO180ppb と上昇したが経口ステロイド薬再治療により正常化し、治療との相関が顕著にみられた。化学物質過敏に伴う好酸球増多、呼気 NO 値の増多の症例報告はみられていない。

今回の呼気 NO 測定では咳喘息は慢性気管支炎に対し有意に高値であった。慢性気管支炎と咳喘息では治療方針が異なるため早期に診断することが可能であると考えられた。また、慢性好酸球性肺炎、好酸球増多を伴う化学物質過敏症、特発性好酸球性血管浮腫などの疾患においても FeNO 高値が確認された。これらの疾患についてと FeNO の相関については報告も見られず、今後検討をすすめていきたい。

食道・胃静脈瘤破裂は進行肝細胞がん症例の死因となる。特に門脈腫瘍栓を伴う症例では、静脈瘤が増悪しやすい。進行肝細胞がん患者および多発転移性肝がん患者の予防的静脈瘤治療が、予後の延長、QOL の向上に有用であるかいなかを検証する。肝臓内科の入院進行肝細胞がん患者を対象に、上部内視鏡検査を行い、破裂のリスクのある静脈瘤に対して、内視鏡的静脈瘤結紮術を行い、予後を追跡していく。現在症例集積中であ

るが、予防的内視鏡治療は、進行肝細胞がん症例に度々見られていた静脈瘤破裂による失血死をある程度防いでいると考えられる。肝動注化学療法 of 症例を中心に、2018 年よりレンパチニブ、2019 年よりラムシルマブが認可され、分子標的薬の選択肢が増え、がんに対する治療が奏功し、門脈腫瘍栓が退縮すると、静脈瘤も改善する症例がみられる。

進行性胚細胞腫瘍に対する初回導入化学療法は標準的治療が確立している。しかし、初回導入化学療法により寛解が得られず、不応あるいは再発となった場合の救援化学療法では標準的治療は確立していない。選択肢は、標準量化学療法（TIP 療法、VeIP 療法等）と大量化学療法に大別される。本邦ではほとんど用いられない再発胚細胞腫瘍に対する大量化学療法（インディアナ大学式 HD-CE 療法）の位置づけを決定し、効果及び有害事象を評価することを目的とする。

第Ⅱ相試験として、インディアナ大学方式のカルボプラチン 700mg/m² 3 日間、day-5, -4, -3 (2100mg/m²) +エトポシド 750mg/m² 3 日間、day-5, -4, -3 (2250mg/m²) のレジメンを採用する。day0 であらかじめ採取した自己の末梢血幹細胞を移植する。また、本治療を最短 3 週間の間隔で 2 コース施行する。部分寛解以上の効果が得られたら、経口エトポシド 50mg/m² 3 週内服 1 週休薬による維持療法を 3 コース行う。

進行及び転移性大腸がんに対し、手術や化学療法を用いた集学的治療が、手術単独群と比較して予後の改善を認める。手術手技に関しても、腹腔鏡補助下手術等の低侵襲手術、化学療法では新規分子標的薬の導入など、より低侵襲で効果の高い補助化学療法レジメンによる集学的治療が行われている。今回、進行及び転移性大腸がんにおける集学的治療の意義に関する検討を、手術方法（開腹 vs 腹腔鏡補助下切除）、化学療法における分子標的治療薬使用の有無（UFT/LV, TS-1, FOLFOX vs FOLFOX + ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ）及び補助化学療法の投与タイミング（術前、術後）に分けて比較検討をする。

消化器外科領域における術後感染性合併症を有する患者は、術前から自己免疫機能の低下が報告され、周術期における感染に対する防御能力の維持及び賦活化が重要視されている。術前における患者の免疫状態を把握することは、過大侵襲を有する手術の適応可否判断指標として治療適応因子としても無視できない。また、術後感染性合併症を認めた症例は、がんの進行度に関係なく術後再発率が高いとの報告がある。細胞性免疫をがん治療前に賦活化することにより、術後感染制御のみならず、術後再発においても抑制的に働く可能性があり、術後感染及び術後再発の両方向における低減化を目指した術前細胞性免疫能の簡易客観的な因子の発見及び細胞性免疫抑制状態を改善する治療の確立を検討する。今年度は、消化器領域手術患者の周術期における 100 検体を越えた血清サンプルを採取した。来年度にまとめて測定検討する予定である。

婦人科領域におけるフォトフリンを用いた光線力学療法（P-PDT）は、子宮頸部上皮内腫瘍（Cervical intraepithelial neoplasia : CIN）の子宮温存療法として、円錐切

除術よりも妊孕性温存能が高い治療法であると考えられるが、光線過敏症の副作用が強く、入院期間も長いと、標準治療には至っていない。そこで、血中半減期の短いレザフィリンと半導体レーザーを用いた PDT (L-PDT) の安全性と有効性を検討するため、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 登録後に Phase I / II の臨床試験として L-PDT の検討を行った。

L-PDT の第 I 相臨床試験は、20 歳以上の女性 (29~42 歳, 中央値 39 歳) で高度扁平上皮内病変 HSIL (CIN2 又は CIN3) と診断された 9 症例 (CIN2 : 4 例, CIN3 : 5 例) を対象とした。レザフィリンの投与量は既承認適応と同じ 40mg/m² とし、薬剤投与 4~6 時間後にレーザー照射を行った。レーザー照射エネルギー密度の推奨用量 (RD) を設定するため、50、75、100 J/cm² を低い用量から開始し、最終的に各用量 3 例ずつ、合計 9 例施行した。治療効果の評価は治療 3 ヶ月後に細胞診及び組織診、コルポスコピーを用いて判定した。

レザフィリンを静脈内に 40mg/m² 投与 4~6 時間後に励起光を当てると、子宮頸部病変に一致して赤い蛍光が観察され、レザフィリンが腫瘍細胞に取り込まれていることが確認された。フォトリンでは投与後 48~72 時間後に腫瘍に取り込まれることから、蓄積速度が約 12 倍で、子宮頸部腫瘍におけるレザフィリンの腫瘍移行性 (親和性) のスピードが実証された。施行した 9 例全てで、用量 (レーザー照射エネルギー密度) 制限毒性 (DLT) は認められず、安全性に問題がないことが確認された。副作用は光線過敏症を Grade 1 で 1 例、下腹部痛をグレード 1 で 7 例、グレード 2 で 2 例に、発熱をグレード 1 で 3 例、グレード 2 で 1 例に、ヘモグロビン減少とアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加をグレード 1 で 1 例ずつ認めた。最大耐用量 (MTD) は、既承認適応 (肺がん/食道がん) と同じ 100 J/cm² を照射エネルギー密度の推奨用量 (RD) と判断した。治療効果については、9 例全例で治療 3 ヶ月後の腫瘍消失が確認され完全寛解 (CR) と判定した。

第 I / II 相臨床試験の結果、主な副作用は、レーザー照射に伴うグレード 1、2 の下腹部痛、およびレーザー照射後のグレード 1、2 の発熱であった。光過敏症は 3/43 症例 (6.9%) のみにみられ、これらはグレード 1 であった。L-PDT 施行 3 か月後、CIN2、3 の病変消失は 41/43 症例 (95%)、6 か月後の病変消失は 42/43 症例 (98%) であり、治療効果が期待された。これらのデータは、L-PDT が子宮温存療法として CIN、とくに HSIL に対する次世代 PDT に成り得ることを示唆している。多施設共同医師主導治験 (臨床後期 II 相試験) により、レザフィリン PDT の安全性と有効性に関する成果が得られた後、CIN2、3 に対するレザフィリンの承認申請と適応拡大を目指している。

臨床後期 II 相試験として、2019 年度は、浜松医科大学を主体とする多施設の医師主導治験が開始され、当院婦人科も本治験に参加している。当院では、2020 年 3 月より、治験症例の登録が開始され、2019 年度は 1 例、2020 年度は 25 例、2021 年 3 月末までに、合計 26 例の症例を登録し、L-PDT を実施している。26 例の全症例において、特に

重篤な有害事象は認めていないため、2021年度も症例の集積を進める。当院では、2021年9月までに、少なくとも35例の症例蓄積を進める予定である。

子宮頸部病変のうち軽度異形成、中等度異形成、そして高度異形成の生検材料あるいは電気メス材料を対象に、様々なタンパク質と反応し抗酸化ストレス機能を持つ DJ-1 タンパク質の発現をヒトパピローマウイルスのサロゲートマーカーである p16 の発現とともに免疫染色で解析する。DJ-1 の局在や発現強度を臨床病理学的に検討し、レザフィリンの取り込みと DJ-1 タンパク質との関連について比較検討する。

DJ-1 は軽度異形成、中等度異形成、そして高度異形成の病変内に発現し、形態異常を示す上皮細胞の核内に局在し、p16 の発現と一致する。レザフィリンの取り込みを蛍光顕微鏡で観察した症例で、核内への取り込みが確認された。全ての症例においてレーザー照射後、異形成を示す細胞は消失し、レザフィリンが選択的に取り込まれることにより、レーザー感受性が増して、速やかにアポトーシスへと誘導されたことが推察された。先行する類似研究で、異形成病変を構成する細胞は、DJ-1 発現が亢進し、腫瘍の進展に関与することが示唆されている。DJ-1 発現亢進とレザフィリンの選択的な核内取り込み、アポトーシスへの誘導の関連が示唆された。

内診に対する抵抗感で婦人科検診受診率は決して良くないことから、血液試料を用いた子宮がんの診断は、その早期発見のみならず、予後の向上にもつながる。外来ですでに子宮頸がん、子宮体がんあるいは子宮筋腫等良性腫瘍と診断され、当院にて治療予定の患者血清サンプルから微量の miRNA を抽出し、子宮がん患者に特異的に高いあるいは低い miRNA の型を同定する。良性疾患（子宮筋腫）症例 6 例（A 群）、子宮頸部前がん病変 6 例（B 群）、子宮頸がん 21 例（C 群）、子宮体がん 33 例（D 群）の合計 66 症例の術前血清から RNA を抽出し、東レの DNA チップ 3D-Gene を用いて、2632 種類の miRNA に対する発現解析を行った。良性疾患群（A 群）、子宮頸部前がん病変群（B 群）、子宮頸がん群（C 群）の 3 群間で比較解析した結果、A 群と比較し B 群で発現が増加していた miRNA は 25 種あり、発現が減少していた miRNA は 13 種類認められ、子宮頸がんのがん化と関連している miRNA である可能性がある。B 群と比較し C 群で発現が増加していた miRNA は 10 種あり、発現が減少していた miRNA は 9 種類認められ、子宮頸がんの浸潤、進展と関連している miRNA である可能性がある。また、A 群と比較し C 群で発現が増加していた miRNA は 18 種あり、発現が減少していた miRNA は 6 種類認められ、子宮頸がんのがん化・進展と関連している miRNA である可能性がある。次に、良性疾患群（A 群）、子宮体がん（D 群）の 2 群間で比較解析を行った。A 群と比較し D 群で発現が増加していた miRNA は 7 種あり、発現が減少していた miRNA は 11 種類認められ、子宮体がんのがん化・進展と関連している miRNA である可能性がある。今後、既存の遺伝子情報と合わせて、絞り込んだ miRNA に対して RT-PCR 解析等を行い、子宮頸がん、子宮体がんの早期診断法、ならびに悪性度診断法（予後予測、薬剤感受性等）の開発を進める予定である。

子宮がん新規腫瘍マーカーとしての血中循環腫瘍 DNA を用いた非侵襲的診断法の開発を目的に、子宮頸がん、体がん患者の原発巣の手術検体から DNA を抽出し、次世代シーケンサーでホールゲノムシーケンス（遺伝子パネル解析）を行う。このデータから、個人の患者のがん細胞に特異的な染色体の異常を特定する。特定された染色体異常をターゲットとして、術後の採血検体の血中循環 DNA に対し Digital PCR を行い、この結果から血中循環腫瘍 DNA 量を推定する。術後の血中循環腫瘍 DNA 量の推移と臨床的再発との関係を比較検討し、個人の患者の腫瘍に特異的な染色体の異常を腫瘍マーカーとして使用できるかを検討する。ステージ I・II の子宮頸がん、ステージ I・II・III の子宮体がんで根治手術が行われた症例に着目し、体内遺残腫瘍細胞の有無の検討を行う。現在までに 20 例の子宮がん原発巣の遺伝子パネル解析を実施した。

乳腺外科では、診断精度の向上を目的として、乳房検診超音波により検出し得た早期乳癌における画像上の経時的変化や病理学的特徴について検討している。2019 年 1 月から 2021 年 12 月までに当院で乳癌と診断された症例のうち、当院検診 US において半年～1 年毎にフォローされていた症例の腫瘍サイズ、D/W 比、形状、境界、辺縁や内部エコーの性状、Elasticity score の経時的変化をレトロスペクティブに検討し、病理組織学的特徴との比較を行う。また、症例ごとの自覚症状の有無、HBOC を考慮した家族歴や乳癌既往歴なども見直す。2022 年以降も診断がついた症例について同様に検討し母数を増やしデータ化する。

整形外科では、外部研究機関との共同研究として、「本邦における外反母趾の頻度に関する全国規模の横断研究」を行っている。外反母趾変形は最も多い足部疾患であるが、本邦における頻度は明らかになっていない。また、外反母趾に関連する因子や痛み、QOL に与える影響も不明である。本研究は一般住民を対象とした質問紙調査である。目的は、本邦における 1) 外反母趾の年齢別頻度 2) 外反母趾と研究対象者背景との関連 3) 外反母趾と痛み、足部関連 QOL との関連を全国規模の調査で明らかにすることである。外反母趾を評価するために、足の写真をデジタルカメラで撮影する。また、質問票による 10 分程度のアンケートを行う（性、年齢の他、ハイヒール着用歴、足の痛み、生活の質などに関する質問）。これらのデータをもとに解析を行い、外反母趾の年齢別頻度、外反母趾と研究対象者背景との関連、外反母趾と痛み・足部関連 QOL との関連を全国規模の調査で明らかにする。

病理診断科では、検査科の協力のもとに YOKOGUSHI 企画を軸に国際的な研究体制に参加した。2020 年度はインスリン由来アミロイドシスの病態と発症メカニズムおよび構造と毒性の研究成果を 3 つの英語論文としてまとめ、世界に発信した。

細胞毒性と構造及びメカニズムの研究

糖尿病治療に用いられるペプチドホルモンの 1 種であるインスリンはアミロイド凝集を形成することが知られる。アミロイド凝集はアルツハイマー病など、様々な病気の原因になると考えられる。これまでに共同研究グループは糖尿病治療患者のインスリン

製剤注射部位にインスリン製剤由来の皮下腫瘍(インスリンボール)が形成されることを見出した。インスリンボールにはアミロイド凝集が含まれることが分かったが、その凝集構造の詳細は不明であった。アミロイド凝集の形成は、一般的に蛍光プローブ Thioflavin T (ThT)によって評価されるが、アミロイド構造には多様性が有り、ThT では評価できない例もあった。そこで、本研究では、9 種類のインスリン製剤を 60°C で加熱し、ThT と異なるアミロイド結合性を示す新規蛍光プローブ LCO(Luminescent Conjugated Oligothiophene) 等を用いて、インスリンアミロイド凝集の評価を行った。構造と細胞毒性が異なる 2 種類のアミロイド凝集の形成が示唆された。また、インスリンボール内でも、2 種類のアミロイド凝集が不均一に分布することが観察された。本研究により、インスリンボールが身体に与える影響についても明らかになることが期待される。

インスリンボールの周囲の皮下脂肪組織が壊死に陥った症例を昨年報告し、糖尿病治療過程での皮膚合併症として注目される。臨床データを詳細に検討したところ、毒性インスリンボールを持った患者は共通してミノサイクリン抗生物質の投与歴があった。これまでに我々はインスリンボールの毒性発現とミノサイクリンとの関係の可能性を見出してきた。しかしながら、インスリン製剤のアミロイド凝集に対するミノサイクリンの直接的な影響は不明であった。本研究では、ミノサイクリンと反応させたヒトインスリンおよびインスリン製剤のアミロイド凝集に関して、構造・細胞毒性の評価を行ったところ、ミノサイクリンによってインスリンアミロイド凝集は分解され、一時的に高毒性分解物が生じる事が示唆された。本研究により、体内に存在するインスリンボールの毒性発現メカニズムについて明らかになることが期待される。

インスリン治療中の 2 型糖尿病患者さん 2 症例を報告した。症例は、インスリン治療抵抗性で血糖値は不安定であった。インスリンボールの形成が疑われたが、触診では注射部位の変化はなかった。同部位に MRI 検査を行うと、アミロイドーシス(インスリンボール)が描出された。その場所を避けて注射すると、血糖値が改善し、インスリン製剤の投与量も半減した。今まで、インスリンボールは稀な皮膚病変と捉えられてきたが、腫瘍を形成しないインスリンボールの存在は、インスリン抵抗性の原因として稀ではないことが示唆された。

(研究成果発表)

(当財団研究実施施設所属の研究者を下線で示した。)

学術誌発表論文

(欧文)

1. Nagamura Y, Miyazaki M, Nagano Y, Yuki M, Fukami K, Yanagihara K, Sasaki K, Sakai R, and Yamaguchi H: PLEKHA5 regulates the survival

- and peritoneal dissemination of diffuse-type gastric carcinoma cells with Met gene amplification. *Oncogenesis* 10: 25, 2021.
2. Nakano Y, Takadera M, Miyazaki M, Qiao Z, Nakajima K, Noguchi R, Oyama R, Kimura Y, Okuhiro Y, Yamasaki K, Kunihiro N, Fukushima H, Inoue T, Hara J, Ozawa T, Kondo T, and Ichimura K: Drug screening with a novel tumor-derived cell line identified alternative therapeutic options for patients with atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Human Cell* 34: 271-278, 2021
 3. Kobayashi T, Miyazaki M, Sasaki N, Yamamuro S, Uchida E, Kawauchi D, Takahashi M, Otsuka Y, Kumagai K, Takeuchi S, Toyooka T, Otani N, Wada K, Narita Y, Yamaguchi H, Muragaki Y, Kawamata T, Mori K, Ichimura K and Tomiyama A: Enhanced malignant phenotypes of glioblastoma cells surviving NPe6-mediated photodynamic therapy are regulated via ERK1/2 activation. *Cancers* 12: 3641, 2020
 4. Yoneda A, Kanemaru K, Matsubara A, Takai E, Shimosawa M, Yanagihara K, Satow R, Yamaguchi H, Nakamura Y, and Fukami K: Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate is localized in the outer leaflet of the plasma membrane and regulates cell adhesion and motility. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 527: 1050-1056, 2020.
 5. Nakamura M, Matsuzaki T, Iimori A and Sato A: Harnessing the chondroitin sulfate-binding characteristics of human lactoferrin to neutralize neurite outgrowth inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 534: 1076-1082, 2021.
 6. Miyazaki S, Tashiro F, Tsuchiya T, Sasaki K and Miyazaki JI: Establishment of a long-term stable β -cell line and its application to analyze the effect of Gcg expression on insulin secretion. *Sci. Rep.* 11: 477, 2021.
 7. Tsuchiya T, Nakayama A, Kawamura T and Sasaki K: Capillary electrophoresis electrospray ionization-mass spectrometry for peptidomics-based processing site determination. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 533: 872-878, 2020.
 8. Ueda K, Shimizu M, Ohashi A, Murata D, Suzuki T, Kobayashi N, Baba J, Takeuchi T, Shiga Y, Nakamura M, Kagaya S and Sato A: Albumin fusion at the N-terminus or C-terminus of human lactoferrin leads to improved pharmacokinetics and anti-proliferative effects on cancer cell lines. *Eur. J. Pharm. Sci.* 155: 10551, 2020.

9. Yamaguchi M, Yoshihara K, Suda K, Nakaoka H, Yachida N, Ueda H, Sugino K, Mori Y, Yamawaki K, Tamura R, Ishiguro T, Motoyama T, Watanabe Y, Okuda S, Tainaka K, and Enomoto T: Three-dimensional understanding of the morphological complexity of the human uterine endometrium. *iScience*. 2021; 24(4):102258.
10. Matsumoto Y, Nagayama H, Nakaoka H, Toyoda A, Goto T, and Koide T: Combined change of behavioral traits for domestication and gene-networks in mice selectively bred for active tameness. *Genes Brain Behav*. 20(3): e12721, 2021.
11. Nishimura L, Sugimoto R, Inoue J, Nakaoka H, Kanzawa-Kiriyama H, Shinoda KI, and Inoue I: Identification of ancient viruses from metagenomic data of the Jomon people. *J. Hum. Genet.* 66(3): 287-296, 2021.
12. Nakakura S, Hosomichi K, Uchino S, Murakami A, Oka A, Inoue I, and Nakaoka H: HLA-B*39:01:01 is a novel risk factor for antithyroid drug-induced agranulocytosis in Japanese population. *Pharmacogenomics J.* 21(1): 94-101, 2021.
13. Revathidevi S, Murugan AK, Nakaoka H, Inoue I, and Munirajan AK: APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis. *Cancer Lett.* 496: 104-116, 2021.
14. Han B, Lee-Okada HC, Ishimine M, Orita H, Nishikawa K, Takagaki T, Kajino K, Yokomizo T, Hino O, and Kobayashi T: Combined use of irinotecan and p53 activator enhances growth inhibition of mesothelioma cells. *FEBS Open Bio.* 10(11):2375-2387, 2020.
15. Yesbolatova A, Saito Y, Kitamoto N, Makino-Itou H, Ajima R, Nakano R, Nakaoka H, Fukui K, Gamo K, Tominari Y, Takeuchi H, Saga Y, Hayashi K, and Kanemaki MT: The auxin-inducible degron 2 technology gives superior degradation control in yeast, mammalian cells, and mice. *Nat. Commun.* 11(1): 5701, 2020.
16. Ito J, Kimura I, Soper A, Coudray A, Koyanagi Y, Nakaoka H, Inoue I, Turelli P, Trono D, and Sato K: Endogenous retroviruses drive KRAB zinc-finger protein family expression for tumor suppression. *Sci. Adv.* 6(43): eabc3020, 2020.
17. Yachida N, Yoshihara K, Suda K, Nakaoka H, Ueda H, Sugino K, Yamaguchi M, Mori Y, Yamawaki K, Tamura R, Ishiguro T, Isobe M, Motoyama T, Inoue I, and Enomoto T: ARID1A protein expression is

- retained in ovarian endometriosis with ARID1A loss-of-function mutations: Implication for the two-hit hypothesis. *Sci. Rep.* 10(1): 14260, 2020.
18. Kantake M, Ikeda N, Nakaoka H, Ohkawa N, Tanaka T, Miyabayashi K, Shoji H, and Shimizu T: IGF1 gene is epigenetically activated in preterm infants with intrauterine growth restriction. *Clin. Epigenetics.* 12(1): 108, 2020.
 19. Suda K, Cruz Diaz LA, Yoshihara K, Nakaoka H, Yachida N, Motoyama T, Inoue I, and Enomoto T: Clonal lineage from normal endometrium to ovarian clear cell carcinoma through ovarian endometriosis. *Cancer Sci.* 111(8): 3000–3009, 2020.
 20. Hata C, Nakaoka H, Xiang Y, Wang D, Yang A, Liu D, Liu F, Zou Q, Wei L, Zheng K, Inoue I, and You H: Germline mutations of multiple breast cancer-related genes are differentially associated with triple-negative breast cancers and prognostic factors. *J. Hum. Genet.* 65(7):577-587, 2020.
 21. Nakayama A, Nakatochi M, Kawamura Y, Yamamoto K, Nakaoka H, Shimizu S, Higashino T, Koyama T, Hishida A, Kuriki K, Watanabe M, Shimizu T, Ooyama K, Ooyama H, Nagase M, Hidaka Y, Matsui D, Tamura T, Nishiyama T, Shimano C, Katsuura-Kamano S, Takashima N, Shirai Y, Kawaguchi M, Takao M, Sugiyama R, Takada Y, Nakamura T, Nakashima H, Tsunoda M, Danjoh I, Hozawa A, Hosomichi K, Toyoda Y, Kubota Y, Takada T, Suzuki H, Stiburkova B, Major TJ, Merriman TR, Kuriyama N, Mikami H, Takezaki T, Matsuo K, Suzuki S, Hosoya T, Kamatani Y, Kubo M, Ichida K, Wakai K, Inoue I, Okada Y, Shinomiya N, and Matsuo H on behalf of Japan Gout Genomics Consortium (Japan Gout): Subtype-specific gout susceptibility loci and enrichment of selection pressure on ABCG2 and ALDH2 identified by subtype genome-wide meta-analyses of clinically-defined gout patients. *Ann. Rheum. Dis.* 79(5):657-665, 2020.
 22. Tamura R, Yoshihara K, Nakaoka H, Yachida N, Yamaguchi M, Suda K, Ishiguro T, Nishino K, Ichikawa H, Honma K, Kikuchi A, Ueda Y, Takei Y, Fujiwara H, Motoyama T, Okuda S, Wakai T, Inoue I, and Enomoto T: XCL1 expression correlates with CD8 positive T cells infiltration and PD-L1 expression in squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Oncogene.* 39(17):3541-3554, 2020.

23. Yokoe I, Kobayashi H, Kobayashi Y, Nishiwaki A, Sugiyama K, Nagasawa Y, Ikumi N, Karasawa H, Okumura Y, Kitamura N, Takei M. Impact of biological treatment on left ventricular dysfunction determined by global circumferential, longitudinal and radial strain values using cardiac magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2020; 23,1363-71, doi.org/10.1111/1756-185X.13942.
24. Nishiwaki A, Kobayashi H, Ikumi N, Kobayashi Y, Yokoe I, Sugiyama K, Matsukawa Y, Takei M, Kitamura N. Salivary Gland Focus Score Is Associated With Myocardial Fibrosis in Primary Sjögren Syndrome Assessed by a Cardiac Magnetic Resonance Approach. *J Rheumatol.* 2020; 15, dio: 10.3899/jrheum.200352.
25. Sugiyama K, Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Takei M, Kitamura N. Association of cardiac magnetic resonance-detected myocardial abnormalities with disease characteristics and brain-natriuretic-peptide levels in systemic sclerosis without cardiac symptoms. *Int J Rheum Dis,* 22,1016-22,2019
26. Sakamoto M, Miyagi E, Sumi Y, Aisaka K, Kuno N, Nagano H, Asahara S, Han SR, Wakana A, Murata S, Sawata M, Tanaka Y. Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. *J Infect Chemother.* 25:520-527, 2019
27. Katagiri H, Miyatake K, Watanabe T, Horie M, Sekiya I, Muneta T, Koga H. Validity of intraoperative observation of graft length change pattern for medial patellofemoral ligament reconstruction. *J Orthop.* 2020 Mar 24;21:131-136
28. Katakura M, Nakamura K, Watanabe T, Horie M, Nakamura T, Katagiri H, Otabe K, Nakagawa Y, Ohara T, Sekiya I, Muneta T, Koga H. Risk factors for residual anterolateral rotational instability after double bundle anterior cruciate ligament reconstruction: Evaluation by quantitative assessment of the pivot shift phenomenon using triaxial accelerometer. *Knee.* 2020 Jan;27(1):95-101.
29. Nakamura K, Nakamura T, Horie M, Katagiri H, Otabe K, Nakagawa Y, Amemiya M, Sekiya I, Muneta T, Koga H. Anatomic femoral tunnel placement is difficult by the transtibial technique: comparison of three different femoral tunnel drilling techniques in double-bundle anterior

- cruciate ligament reconstructions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Feb;28(2):584-593, 2020
30. Nakagawa Y, Watanabe T, Amano Y, Horie M, Nakamura T, Otabe K, Katakura M, Sekiya I, Muneta T, Koga H. Benefit of subcutaneous patient controlled analgesia after total knee arthroplasty. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* Oct 4;18:18-22, 2019
 31. Sekiya I, Koga H, Otabe K, Nakagawa Y, Katano H, Ozeki N, Mizuno M, Horie M, Kohno Y, Katagiri K, Watanabe N, Muneta T. Additional Use of Synovial Mesenchymal Stem Cell Transplantation Following Surgical Repair of a Complex Degenerative Tear of the Medial Meniscus of the Knee: A Case Report. *Cell Transplant.* Nov;28(11):1445-1454, 2019
 32. Mori W, Yuzu K, Lobsiger N, Nishioka H, Sato H, Nagase T, Iwaya K, Lindgren M, Zako T. Degradation of insulin amyloid by antibiotic minocycline and formation of toxic intermediates. *Sci Rep*, 11(1):6857, 2021 doi:10.1038/s41598-021-86001-y. PMID: 33767265; PMCID: PMC7994847.
 33. Nagase T, Iwaya K, Kogure K, Zako T, Misumi Y, Kikuchi M, Matsumoto K, Noritake M, Kawachi Y, Kobayashi M, Ando Y, Katsura Y. Insulin-derived amyloidosis without a palpable mass at the insulin injection site: A report of two cases. *J Diabetes Investig*, 11(4):1002-1005, 2020. doi:10.1111/jdi.13199. Epub 2020 Jan 19. PMID: 31867887; PMCID: PMC7378411.
 34. Yuzu K, Lindgren M, Nystrom S, Zhang J, Mori W, Kunitomi R, Nagase T, Iwaya K, Hammarstrom Per, Zako T. Insulin amyloid polymorphs: implications for iatrogenic cytotoxicity *RSC Adv*, 10, 37721-37727, 2020. doi: 10.1039.d0ra07742a)

(和文)

1. 内 玲往那、川本 潤、山田 英幸、松山 尚樹、百武 佳晃、周 達仁、大塚 将之。同時性多発大腸癌に対し一期的に腹腔鏡下大腸切除術を施行した1例。癌と化学療法(0385-0684)47巻2号 Page379-381(2020)
2. 松山尚樹、川本 潤、内 玲往那、内藤慶、赤岡徹朗、坂本陽介、松本智弘、吉村悟志、大塚将之。食道癌化学放射線療法後の十二指腸狭窄に対して腹腔鏡下胃空腸バイパス術を行った一例。癌と化学療法 2021年3月号 in press
3. 内 玲往那、川本 潤、高木愉隆、松山 尚樹、廣田美央乃、大塚将之。大腸癌同時性肝転移例に対するCVポートを長期留置後にカテーテル断裂を来した一例。癌と

化学療法 2021年3月号 in press

4. 坂本敏哉、川本 潤、西田孝宏、内 玲往那、森中孝至 膝癌術後再発症例に対する腹腔鏡下胃空腸バイパス術、千葉医学雑誌(0303-5476)、95巻1号 Page1-4、2019
5. 篠田公生、川本 潤 カプセル内視鏡が有用であった小腸神経内分泌腫瘍の1切除例、日本外科系連合学会誌(0385-7883)、44巻1号 Page43-48、2019
6. 福島蒼太、坂本 優、堀川真吾、原野尚美、鳴井千景、馬屋原健司、岡本愛光。当院における早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の周術期経過の検討。東京産科婦人科学会会誌 2021 in press
7. 堀川真吾、坂本 優、福島蒼太、原野尚美、鈴木佳世、鳴井千景、馬屋原健司、田中忠夫、岡本愛光。子宮頸部病変に対する光線力学療法(PDT)により high-risk HPV は消失する。特集：感染症対策と光技術。OPTRONICS No. 2:1-5, 2021
8. 坂本 優、福島蒼太、堀川真吾、小池勇輝、小池良子、原野尚美、鈴木佳世、鳴井千景、滝川 彩、小屋松安子、田部 宏、岩屋啓一、馬屋原健司、田中忠夫、岡本愛光。子宮頸部上皮内腫瘍に対するレザフィリンを用いた PDT の第 I / II 相臨床試験。産婦人科の実際 Vol. 69, No. 9:957-971, 2020
9. 馬屋原健司、坂本 優、鳴井千景、原野尚美、福島蒼太、田中忠夫、岡本愛光。子宮頸部円錐切除術後遺残・再発症例に対する光線力学的療法(PDT)の有用性。産婦人科の実際 Vol. 69, No. 9:939-944, 2020
10. 原野 尚美、坂本 優、堀川 真吾、小池 勇輝、鈴木 佳世、馬屋原 健司、田中 忠夫、菊地 盤。腹腔鏡下手術においてトロッカーの一部が遺残し3年後に回収し得た1例。東京産科婦人科学会会誌 69巻1号 Page118-123(2020)
11. 原野尚美、坂本 優、小池勇輝、齋藤良介、黒田高史、嘉屋隆介、岩屋啓一、馬屋原健司、田中忠夫 分葉状頸管腺過形成(LEGH)/子宮頸部最小偏倚腺癌(MDA)が疑われ腹腔鏡下準広汎子宮全摘出術を施行した1例、東京産科婦人科学会雑誌 68巻2号 Page 312-317(2019)
12. 小池勇輝、坂本 優、原野尚美、馬屋原健司、田中忠夫 原発性陰癌Ⅱ期に対して根治術施行後、術後尿失禁に苦慮した1例、東京産科婦人科学会雑誌、68巻2号 Page249-253(2019)

学会発表

(国内学会)

1. 宮崎允、宮本真吾、柳原五吉、深見希代子、山口英樹：マルチカラー蛍光イメージングを用いたスキルス胃癌腹膜播種機構の解析。第79回日本癌学会学術総会(2020年 広島&Web開催)
2. Nagano Y, Suehiro Y, Ando S, Koga R, Ganbaatar U, Katagiri K, Kannagi M, and Hasegawa A : Analysis of PD-1 expression on the Tax-specific CTL in ATL

patients treated with Tax-targeted dendritic cell therapy. 第 79 回 日本癌学会学術総会 (2020 年 広島&Web 開催)

3. 宮崎允、中坊彩花、宮本真吾、柳原五吉、深見希代子、山口英樹 : マルチカラー蛍光イメージングによるスキルス胃癌腹膜播種機構の解析. 第 93 回 日本生化学会大会 (2020 年 Web 開催)
4. 結城雅子、深見希代子、山口英樹 : がん細胞による浸潤突起形成を指標としたハイスループットスクリーニング系の確立と阻害剤の探索. 第 93 回 日本生化学会大会 (2020 年 Web 開催)
5. Nagano Y, Zhang J, Hasegawa A, Katagiri K, Kondo N, Masuda T, and Kannagi M: Roles of IRF4 in the regulation of cell growth signaling in HTLV-1-infected cells. 第 93 回 日本生化学会大会 (2020 年 Web 開催)
6. 宮崎允、中坊彩花、宮本真吾、柳原五吉、深見希代子、山口英樹 : マルチカラー蛍光イメージングによるスキルス胃癌腹膜播種巣の形成機構の解析. 第 29 回 日本がん転移学会学術集会・総会 (2020 年 誌上発表)

(3) がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業

研究課題 I 新型コロナウイルス感染症蔓延に伴う感染予防行動の変容—既感染者が人口比率に対して少数と考えられる状況において

新型コロナウイルス (SARSD-CoV-2) は、中国での最初の患者発見からわずか 2 か月程度の間で世界中で多数の感染者と死亡者が報告されており、公衆衛生上の重要な問題になっている。2020 年 6 月の厚生労働省の発表では、抗体保有者は未だ少数である。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 蔓延期における予防行動の変化を調査し、SARSD-CoV-2 抗体検査を行い、地域における感染状況と行動変容の関連性を考察することは有意義と考えられる。SARSD-CoV-2 抗体検査の結果は、陰性が多数であると予想される状況下で、平塚地域には 2021 年 1 月に 2 度目の緊急事態宣言が発出されたが、予防行動の変化は一度目と比べ新しい生活様式への行動は不十分との印象が強い。今研究では、研究期間内での SARSD-CoV-2 抗体検査で陽性または陰性と判定された受診者の予防行動の変化を社会の変化と照らし合わせて考察する。

研究課題 II 聴覚障がい者への健診に適した言語媒体の有用性

本邦における聴覚障がい者は約 34 万人いると言われている。これら障がい者のうち、社会活動に積極的な集団を対象にしたアンケートでは、約 20%の割合で健康診断を受診したことがないという報告がある。当センターは、ワンフロアでの健康診断が実施可能なため、身体に障がいを持つ受診者が当センターを希望するケースが多い。しかし、聴覚障がい者の受診にあつては、スタッフとの円滑なコミュニケーションが取れずに検査時間が長くなる、また検査方法の説明が伝わらず受診者が不便に思うといったことがある。2020 年度の研究として、聴覚に障がいを持つ受診者とそれに対応するスタッフ

にアンケート調査を行った。その調査により対象者が希望する言語媒体及びサポート方法を把握し、また、対象者の希望とスタッフの取り組みや意識とに隔たりがないかを検討した。結果としては、対象者が希望する言語媒体として筆談を最も希望し、視覚的に分かりやすい説明を必要としていた。スタッフが工夫していた点は、各科でばらつきがあった。今後タブレット端末を導入する予定であり、スタッフ間で情報を共有し、全ての受診者にとってのバリアフリーな健診センターを目指していく。

(研究成果発表)

学会誌発表論文

(英文)

Rika Nakano, Akira Sato, Yumiko Oomori, Hitomi Suzuki, Kaori Kabata, Sho Matubara :Gastric Mucosal Changes Evaluated by Double-contrast Upper Gastrointestinal Radiography after Helicobacter pylori Eradication. Ningen Dock International 2021 ; 8:17-21

学会発表

加畑 香、中野理果、鈴木ひとみ、大森由美子、小堀悦孝；当センターにおける聴覚障がい者への対応の取り組み、第61回日本人間ドック学会学術大会、2020年11月

(4) 臨床研究者の育成を図る事業

臨床研究者の育成に関しては、臨床現場の若手研究者との共同研究による実験活動を通して、そのリサーチマインドの育成を行った。医療現場に戻り患者に向き合った時に、新たな視点が加わることが重要と考える。附属研究所では、大学院学生等を共同研究員として受け入れ、実験を伴う研究に従事し、医学研究の推進に貢献してもらった。また、各種疾患の病因、病態の理解、診断、治療等に関する分子レベルでの最新情報に関するリサーチセミナー等で臨床研究者のリサーチマインドの育成を図った。

III. 附属杏雲堂病院

事業概況

(1) 職員

期末時点の常勤職員数は、総人数 308 名である。内訳は、医師 34 名、看護要員 155 名（看護師 147 名、准看護師 1 名、看護補助者 7 名）、薬剤師 10 名、診療放射線技師 8 名、臨床検査技師 14 名、理学療法士 11 名、作業療法士 6 名、言語聴覚士 1 名、臨床工学技士 1 名、管理栄養士 8 名、栄養士 2 名、事務職、技能職等職員 55 名であり、さらに非常勤職員、派遣職員、委託職員等が各業務に従事している。

(2) 概況

杏雲堂病院は公益財団法人佐々木研究所の附属病院であり、急性期・回復期・緩和ケアの3つ機能を持つケアミックス型病院として運営している。財団には附属研究所が併設されている。病院はこのような組織上の利点も活用して、各診療科では病理部門や婦人科をはじめとして臨床研究にも力を入れた。

上記のような状況下で附属杏雲堂病院では、今年度も引き続き「神田駿河台で138年、地域とともに杏雲堂」と「このがんなら杏雲堂病院」をキャッチフレーズのもと病院運営に取り組んだ。

日本大学病院・東京医科歯科大学病院・東京大学病院・東京医科大学病院・東京慈恵会医科大学病院と連携協力し入院調整を行った。

新型コロナウイルス感染症の蔓延により、病棟稼働率ならびに外来患者数は大幅に減少したが、年度末には回復傾向が認められた。

1) 医療の質

玄関前に臨時診療室を設置し、発熱外来を開設することによって、東京都の要請にこたえとともに地域におけるコロナ感染対策に貢献した。院内感染対策の徹底と共に研究所内にPCR検査室を開設し、迅速多検体の測定を可能とすることにより、入院患者や濃厚接触者の早期診断が可能となり、院内クラスターの発生を防止できた。

年末年始に千代田区保健所及び地域医師会の要請によりNear法による検査体制を構築し実施した。

2) 医療サービス

地域連携、病院広報活動で必要な、「広報誌杏雲堂」の定期発行、ホームページの随時改定などを行い、地域医療機関や地域住民に対して最新の病院の診療体制を提供することで、医療サービスの向上を図った。コロナ禍でありましたが、あんずカフェをWebによって開催した。

業務の効率化を図ることや職員及び患者さんの満足度向上を目的に、業務改善に資するアイデアを募るために業務改善提案制度を年2回実施し、優れた提案を表彰した。予約受付及び外部からの問い合わせにスムーズに応えられるようコールセンターを設置した。

国際部を設置し、外国人の受入強化を図った。

3) 人材育成

コロナ禍の緊急事態宣言等で幾分学校が減少したが、新たに東京慈恵会医科大学と診療参加型臨床実習を婦人科領域で開始した。人材育成・各種教育として日本大学医学部から選択臨床実習学生を受入れ、内科臨床実地施設として、外来診療等教育指導を行っ

た。また、医療系従事者養成機関の学生への実習指導として、共立女子大学、文京学院大学、社会医学技術学院、昭和女子大学、東京家政学院大学の実習の場を提供し教育指導を行った。

BSC を取り入れた目標管理の継続、併せて人事制度改革として評価制度の導入を上半期・下半期と行った。評価制度導入の大きな目的は、「組織目的の実現」、「人材育成」、「公正な処遇」である。これらの目的を念頭に、個人の成長を基盤とした組織ビジョンの達成に向けて、今後も引き続き活動を進めていく。

4) 財務

新型コロナウイルス感染症蔓延の影響を大きく受け、入院患者数・外来患者数・病床稼働率が減少し、この状況から 2020 年度の収益は 3,914 百万円、費用は 4,370 百万円、税引前損益は△456 百万円、予算比 146 百万円減となり、前年に引き続き、大幅な赤字運営となった。

IV. 附属湘南健診センター

1. 事業概況

(1) 職員

期末時点の常勤職員数は 18 名、非常勤職員等 65 名が各業務に従事している。

(2) 概況

2020 年度の主な健診項目の受診者総数は、12,180 名（2019 年度：15,746 名）となり受診者数が減少した。新型コロナウイルス感染症拡大防止のため、健診業務の休業（4 月 15 日～5 月末日）による稼働日数の縮小および、1 日の受診者総数の制限によるものであった。業務再開後は、休業前から実施されていた感染防止対策を受診者やスタッフに対して更に徹底を図ることによって、継続して業務を遂行する事ができた。

2. 事業計画の達成状況

(1) 収益の向上について

1 日当りの平均受診者数は、前年度 55.6 名に対し 48.1 名と減少となった。新型コロナウイルス感染症拡大防止対策としての、1 日の受診者総数制限（90%以下）および休業期間によるものである。受診者数の減少による収益改善の対策として人間ドック受診者数の比率を高めた結果、受診者単価を 3%向上させることができた。さらに、午後の時間帯を有効活用するため、婦人科検診受付を Web の積極的な活用をすることによって、Web 申込実績が年間 145 件となった。コロナ禍における婦人科検診の受診が消極的とされていたが、申し込みの利便性を図ることで受診機会を増やすことができ、収益の向上に対しても貢献した。

オプション検査については、当日追加を開始して2年目となった。新たにマンモグラフィ、骨密度、コロナ抗体検査を項目追加し、年間合計436項目の追加をいただく結果となった。コロナ抗体検査については、個人や団体からの申込みをいただき、研究のテーマとすることができた。

(2) 質の向上について

4月より総合健診(人間ドック)受診者に対して、面接実施率100%を目指し面接医師2診体制で開始した。平均実施率は97%と高い結果となり、人間ドック受診者への健診精度および、満足度の向上となって総合健診後の保健指導、フォローアップ体制を高めることができた。2020年度日本総合健診医学会臨床検査精度管理調査の結果は、総合評価で「良好」とされ、引き続き高精度を評価された。

(3) 設備、医療機器について

超音波検査において、画像参照用端末の設置を行った。既設の画像ファイリングシステムを活用することができ、ペーパーレス化による経費削減および保管スペース縮小、過去画像参照が容易となり、検査精度向上につながられた。

(4) 研究活動について

2020年度は第61回人間ドック学術大会(11月26日、27日オンライン開催)において、研究チーム(リーダー:中野係長)の加畑研究担当が「当センターにおける聴覚障がい者への対応の取組み」発表を行い、人間ドック学会から論文投稿の依頼を受けた。

3. 対処すべき事項

(1) 新型コロナウイルス感染症拡大防止対策と、センター施設内のキャパシティ不足に対して、受診コースの比率の検討を行ない、受診者予約総数を可能な限り拡大し、収益の向上と待合環境改善・安全の確保との両立に取り組む。また、婦人科オプションコースを実施し、午後の時間を有効活用する。

(2) 総合健診(人間ドック)受診者へのサービス向上を目的として、健康相談外来(仮称)を健診コースとして実施を進める。運動実施が病気の予防・改善および健康保持・増進に有効な受診者には、株式会社神奈中スポーツデザイン(ビルオーナーのスポーツ事業)と連携パスを用いて運動実施の機会を提供する。引き続きスポーツジムでの最適な運動指導と、健診センターとしての効果測定、フォローアップを行うPDCAサイクルにより、受診者への生活習慣の改善(運動の習慣化)に取り組み、総合健診の精度向上を目指す。

(3) 研究活動については、健診業務に沿った新たな研究テーマに取り組み、学術大会での発表を継続的に行う。また、研究活動の結果(成果)を地域の方々へフィードバックし、地域への貢献を目指す。

(4) 人事評価制度を適切に運用するため、評価シートの完成度を高める。各科におけるBSC(バランススコアカード)を基に、目標設定・達成管理・フィードバックによって人材を育成し、職場の活性化を図る。

V. 収益事業

(1) 担当部門

財団アセット事業部が担当 2名体制

(2) 事業計画達成状況

2020年度の収益は1,314百万円と予算比79百万円の増収、税引前損益は906百万円と予算比100百万円の増益となった。

2020年度の杏雲ビルは、稼働率100%でスタートし、年度を通じて100%を維持した。新型コロナウイルス感染症拡大の影響で東京都心部の空室率が増加し(20/4月1.6%が21/3月5.4%に増加)、あるいは賃料単価が下がる中で、杏雲ビルに関しては、期中において、退去/面積縮小/値引きの状況には至らなかった。

また、契約更新の早期化等による単価改善/維持に努め、20/4時点の平均坪単価を100とすると21/3時点では101.5と改善することが出来た。

しかしながら、21年度は大口テナントの退去が見込まれるため、空室期間の最短化による収入確保を図るため、テナント誘致活動を早期に開始している。

また、設備投資に関しては、築年数30年のビル経年劣化対策としてインフラ整備を計画的に進めると同時に、経費削減のための共有部の照明LED化、テナント利便性を考えた東側出入口の自動ドア化、御茶ノ水駅側である北側のサイン新設等を行った。尚、杏雲ビルにて実施済みの経費削減諸施策に関しては、病院/研究所との双方向の情報交換に努めている。

VI. 処務の状況

1. 評議員会・理事会に関する事項

(1) 2020年6月3日 第1回定例理事会開催

① 決議事項

- ・2019年度事業報告書・計算書類の承認、役員人事案の承認、定時評議員会招集の承認、臨時理事会招集の承認

② 報告事項

- ・業務執行状況他

(2) 2020年6月18日 定時評議員会開催

① 決議事項

- ・2019年度事業報告書・計算書類の承認、役員人事の承認

② 報告事項

- ・新型コロナウイルス感染対策他

(3) 2020年6月18日 臨時理事会

① 決議事項

- ・代表理事（理事長）選任、理事の職務権限規程の改定、常務理事の選任および担当業務、組織変更・人事の件他

(4) 2020年9月17日 第2回定例理事会開催

① 決議事項

- ・会計監査人に対する監査報酬の承認、附属杏雲堂病院における病棟一部再編計画

② 報告事項

- ・業務執行状況他

(5) 2020年12月10日 第3回定例理事会開催

① 決議事項

- ・人事案件（附属研究所副所長選任）の承認

② 報告事項

- ・業務執行状況他

(6) 2021年3月4日 第4回定例理事会開催

① 決議事項

- ・2021年度事業計画書・収支予算の承認、2021年度資金調達及び設備投資の見込みの承認、役員人事案の承認、評議員会招集の承認、役員報酬の承認

② 報告事項

- ・業務執行状況

(7) 2021年3月18日 評議員会開催

① 決議事項

- ・2021年度事業計画書・収支予算の承認、2021年度資金調達及び設備投資の見込みの承認、役員人事の承認

② 報告事項

- ・無し

2. 各種届出に関する事項

(1) 変更の届出

2020年4月15日に、役員等の名簿等を内閣府に対して電子申請により届けた。

2020年8月3日に、役員等の名簿等を内閣府に対して電子申請により届けた。

2020年9月14日に、役員等の名簿等を内閣府に対して電子申請により届けた。

(2) 事業報告等の届出

2020年6月29日に、2019年度の事業報告書等を内閣府に対し電子申請により提出した。

(3) 事業計画等の届出

2021年3月30日付けで、2021年度の事業計画書等を内閣府に対し電子申請により提出した。

2020 年度事業報告には、「一般社団法人及び一般財団法人に関する法律施行規則」第 34 条第 3 項に規定する「事業報告の内容を補足する重要な事項」が存在しないので附属明細書を作成していない。