

病因病態医学講座／分子病理学領域

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	内木 宏延	平成2年6月-
講師	稲井 邦博	平成11年4月-
助教	長谷川 一浩	平成12年4月-
助教	大越 忠和	平成15年4月-

2. 研究概要

ヒトアミロイドーシス発症の分子機構解明

● 研究概要

われわれはこれまでに、アルツハイマー病患者脳に認められる $A\beta$ アミロイドーシス、及び長期血液透析患者に発症する $\beta 2$ -ミクログロブリン ($\beta 2$ -m) アミロイドーシスをモデル疾患に選び、アミロイド線維形成過程を説明する重合核依存性重合モデル、及び線維伸長過程を説明する一次反応速度論モデルを構築、様々な生体分子および有機化合物の線維形成過程に及ぼす影響を解析して来た。最近の主要業績として、① ヘパリンおよび様々なプロテオグリカンが $\beta 2$ -m アミロイド線維に特異的に結合、線維を安定化させ脱重合を阻害すること (Yamaguchi et al. *Kidney Int.* 64:1080-1088, 2003)、② トリフルオロエタノールを用いた中性 pH での $\beta 2$ -m アミロイド線維伸長反応を、ヘパリンが濃度依存性に促進すること (Yamamoto et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15:126-133, 2004)、③ 生体脂質アナログのドデシル硫酸ナトリウム (SDS) が、生理条件下での線維伸長を臨界ミセル濃度以下で引き起こすこと (Yamamoto et al. *Biochemistry* 43:11075-11082, 2004)、④ リゾリン酸などのリゾリン脂質や遊離脂肪酸など陰性荷電を有する生体界面活性分子が、SDS と同様に生理条件下で線維伸長を引き起こすこと (Ookoshi et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 23:3247-3255, 2008; Hasegawa et al. *Biochem. J.* 416:307-315, 2008)、及び ⑤ 代表的ポリフェノール化合物のミリセチンが、 $A\beta$ アミロイド線維の β シート構造を特異的に認識し線維形成抑制効果を示すこと (Hirohata et al. *Biochemistry* 46:1888-1899, 2007) を明らかにした。今後われわれは上記研究をさらに発展させ、① 種々の生体分子がアミロイド線維形成を促進・阻害する分子機構を、複雑な生体分子間相互作用の精密な解析を通して疾病発症機構 (医学) の観点から明らかにすること、② アミロイド線維の組織障害機構を細胞・組織レベルで明らかにすること、及び ③ 種々の有機化合物による線維形成阻害・不安定化の分子機構を明らかにすることを目指す。われわれの研究によりアミロイドーシス発症機構に対する新たなモデルの確立、及び治療戦略の構築が期待できる。

● キーワード

アルツハイマー病, 長期血液透析, $A\beta$ タンパク質, $\beta 2$ -ミクログロブリン, アミロイド線維

● 業績年の進捗状況

(1) $\beta 2$ -ミクログロブリン ($\beta 2$ -m) アミロイド線維形成・沈着の分子機構解明

最近、細胞外蛋白質品質管理機構の存在が明らかになり、品質管理の中心を担う細胞外シャペロンの $\alpha 2$ -マクログロブリン ($\alpha 2$ M) が、血液透析患者血清中で $\beta 2$ -m と複合体を形成していることも報告されている。われわれは、 $\alpha 2$ M の $\beta 2$ -m アミロイド線維形成に及ぼす影響を検討すると共に、 $\alpha 2$ M と $\beta 2$ -m の複合体形成に着目し、 $\alpha 2$ M が $\beta 2$ -m とどのように相互作用し複合体を形成するのか詳細に理解することで、細胞外シャペロンの異常蛋白質認識および凝集抑制機構に迫った (Ozawa et al. *J. Biol. Chem.* 286:9668-76, 2011)。その結果、(a) $\alpha 2$ M は 0.5 mM SDS 存在下、pH 7.5 における $\beta 2$ -m 線維形成反応を、濃度依存的かつ substoichiometric に抑制すること、(b) 親和性解

析から、SDS 非存在下よりも SDS 存在下で $\alpha 2M$ と $\beta 2-m$ の親和性が高まること、(c) 分光学的手法から $\alpha 2M$ の構造を解析し、興味深いことに $\alpha 2M$ は SDS 存在下では一部がテトラマーからダイマーに解離し、疎水性領域をより露出すること、(d) 架橋反応剤とウエスタンブロット法により、 $\beta 2-m$ は $\alpha 2M$ のダイマーにより強く結合すること、(e) 別の生理的条件（ヘパリン存在下（pH 6.3）、及び炎症部位で見られる酸性 pH）でも、同様に $\alpha 2M$ のダイマー化や $\beta 2-m$ との結合、線維形成抑制が起こることを明らかにした。以上より、蛋白質が変性し凝集しやすい環境下では、 $\alpha 2M$ は自ら変性蛋白質と相互作用するために有利な構造、つまりダイマー化し疎水性領域をより露出した構造に変化することで、疎水性相互作用により変性蛋白質との親和性を高め、 $\beta 2-m$ などの蛋白質の凝集抑制を行っていると考えられる。現在上記知見をさらに一般化するため、新規細胞外シャペロンの探索と機能解析を行っている。

(2) アルツハイマー病 β アミロイド ($A\beta$) 線維の重合核形成を誘起する生体因子の探索。

$A\beta$ ペプチドが脳血管平滑筋基底膜に蓄積する脳血管アミロイド症を、従来のものより生理的な条件で再現する試験管内モデルを確立した。低濃度 $A\beta$ 溶液中で、強い核形成誘起能を有する気液界面を排除し、各種蛋白質を担体に固定して反応液中で攪拌した。この実験系を用いて、細胞外マトリクス蛋白質であるラミニン等が核形成を促進することを示した。本研究は生体分子界面がアミロイド線維形成の足場となることを示している (Hasegawa K. et al., Biochim. Biophys. Acta, 1834:1624-31, 2013)。現在、生体環境をより忠実に反映する解放反応系の構築を行っている。

● 特色等

本研究は、アミロイド線維形成・沈着および細胞傷害の複雑な分子基盤を、われわれが独自に開発した試験管内実験系を駆使し、生体分子間相互作用の精密な解析を通して、疾病発症機構（医学）の観点から多角的に解明して行くという点で、当該分野において前例を見ない独創的なものである。

● 本学の理念との関係

上記研究は、「人々が健やかに暮らせるための科学と技術に関する世界的水準での教育・研究を推進し、……独創的……医学研究を行い……」と言う本学の理念に合致する。

感染症の早期診断法開発のための病態研究

● 研究概要

厚労省の「人口動態統計」で死因 4 位に肺炎が位置するなど感染症は重要な疾患で、癌患者や脳血管障害患者にも高率に合併する。とくに細菌・真菌感染症では抗菌化学療法が有効なため、早期治療に繋がる確実な病原体検出が重要となってくる。通常、感染症診断は病原体の培養同定と、それに続く抗生物質感受性試験をもってなされるが、最も診断特異性の高い血液中からの病原体検出率は 20%にも満たず、また数日から 1 週間程度の日数を要する。最近、DNA microarray 法を応用した感染症早期診断の取り組みが一部で始まっているが、病原体検出にはまだ 2 日程度必要で、検出率は血液培養と同程度に留まっている。したがって、発症初期は病原体の存在も不明な状態で empiric な対応を行わざるを得ず、血液・免疫疾患患者、乳幼児、高齢者などに感染症が発症するとしばしば重症化する。このような現状から、細菌・真菌の有無を発症初期から確実、且つ可能な限り非侵襲的に診断できる技術の確立が急務となっているが、生体内での病原体の挙動を解析する適当な手段がほとんど無い。そこで我々は、非侵襲的な感染症の早期診断技術の開発を最終目標に据え、同時に重症感染症の病態解析を細菌学的、病理学的手法を駆使して進めている。

● キーワード

重症感染症, 診断技術, 抗生物質, 放射線

● 業績年の進捗状況

当該年は、法木左近准教授（腫瘍病理学）、清野 泰教授・藤林康久・井戸達雄客員教授（高エ

ネルギー医学研究所)らとともに開発してきた、真菌・細菌の特異的画像描出法を可能とする 18F-N-acetyl-glucosamine の新規合成方法を用いて、単一個体の中で経時的に感染病巣の推移が検証できるかを検討し、抗生物質治療により感染病巣が縮小していく過程を確認した。現在、病理学的知見に基づき鋭意論文執筆中である。

また当該年には、重症炎症性疾患の終末期骨髄病理所見を研究し、新たな疾患概念を提唱した論文が Virchows Archiv 誌に掲載された。

● 特色等

従来、感染症領域における病理学的解析は必ずしも得意とは言えない。それは、感染症が敗血症に代表されるように、発症から死亡に至るまでがわずか数時間から数日しかかからないような急激な経過を示すことも稀ではない疾患であるため、病理学的診断確定が治療開始に間に合わないことが大半であること、組織標本上で病原体検出率が低いこと、及び病理標本上で病原体が検出できても、その検体を用いて菌種同定や抗生物質感受性試験など viable な検査へ移行できないためである。組織学的検討のみではこのような制約があるため、我々は病理検体採取後、固定操作をする前に病変部から直接病原体を採取し細菌学的手法を加味することで、形態学だけでは不得手な viable な検体の病態解析を進めてきた。最終的には病理学的な evidence に基づく、非侵襲的な感染症早期診断技術の開発を目指し、感染症の新たな視点による病態解析を鋭意遂行している。

● 本学の理念との関係

近年国際交流の拡大に伴い、HIV、新型インフルエンザ、SARS など新興感染症が国境を越え広域に流行する時代となっており、予防、早期診断による感染拡大の阻止、新たな治療法開発などの必要性が急速に増しているが、防疫の観点から早期診断技術の確立が極めて重要となっている。我々は重症感染症の病態解析研究に携わってきた経験から、病理学的証拠に基づく早期診断技術の開発が重要と考え、感染症の病態研究を行うと共に、新規診断方法の開発に結びつく技術の特許申請等を行ってきた。これは、学術と文化の拠点として、高い倫理観のもと、人々が健やかに暮らせるための科学と技術に関する世界的水準での教育・研究を推進し、地域、国及び国際社会に貢献し得る人材の育成と、独創的かつ地域の特色に鑑みた教育科学研究、先端科学技術研究及び医学研究を行い、専門医療を実践することを目的に掲げる福井大学の理念に合致するものである。

新規がん細胞療法の開発と臨床応用

● 研究概要

尿酸ナトリウム 1 水和物(MSU)結晶は陰性荷電を有する生体内物質で、in vitro 実験系で陽性荷電を示す多発性骨髄腫細胞由来の免疫グロブリンから抽出した Fab 領域と結合させることで、多発性骨髄腫由来の腫瘍特異性 Fab を利用した効率的ながんワクチン療法が構築できることを証明し、MSU 結晶をがん抗原に由来するワクチンペプチドの担体に利用できる技術を確認した(特許出願 2007-007561)。過量の MSU 析出は痛風関節炎を引き起こすが、一方で MSU はがんワクチン担体や最強の抗酸化物質として生体に役立つ機能も知られつつある。痛風・高尿酸血症を引き起こす尿酸産生系がなぜ霊長類のみに保持されているのか、という素朴な疑問は進化の根源にも繋がる重要なテーマでもある。本研究では生体内物質である MSU 結晶を医療面で活用することを目指し、とくに MSU 結晶を利用したがんワクチン製剤の開発を鋭意進めている。

● キーワード

プリン代謝, 癌細胞療法, MSU 結晶, がんワクチン担体, イディオタイプたんぱく

● 業績年の進捗状況

当該年は、独立行政法人国立病院機構あわら病院 津谷 寛院長、臨床研究科長 酒巻一平博士(現、内科学第一講座助教)との共同研究を継続し、MSU 結晶ワクチンの活用を利用した共同研究を初めとするプリン代謝研究をあわら病院と共同で遂行している。

● 特色等

がん免疫療法は新しい癌治療として注目されているが、有効性は当初期待されたほど高くない。その理由として、がんワクチンペプチドの樹状細胞への導入効率が低いことが指摘されている。その点、申請者らが開発した MSU 結晶担体は樹状細胞を傷害することなく、高効率にワクチン情報を伝達できる新規性に富む画期的な技術である。しかも従来技術と異なり、MSU 結晶は生体内物質であるため安全性が極めて高い。さらに MSU 結晶自体に樹状細胞活性化を通じた免疫賦活効果が予測されるため、MSU 結合ワクチンは少量でも従来のワクチンと同等以上の効果も期待される。本研究では、MSU 結晶をがんワクチン担体として臨床応用すべく、共同研究機関とともに、前臨床試験、Phase I 臨床試験に鋭意着手している。

● 本学の理念との関係

癌治療においては、近年従来からの抗癌剤といった絨毯爆撃的な薬物療法に変わる、患者の体質や腫瘍の分枝状法に基づいたテーラーメイド的な治療が模索され、その一部は既に臨床応用されている。がん細胞療法は、個々の腫瘍に特徴的な分子標的を、自己の免疫担当細胞の働きを活用して特異的に攻撃させるもので、究極のテーラーメイド治療のひとつと考えられる。しかし、がんを認識させる特異的な標的分子を安全かつ効率的に樹状細胞に導入して同細胞を活性化させる技術や、最終的にがん細胞を攻撃する腫瘍特異的な細胞傷害性 T リンパ球を誘導する技術は必ずしも確立されていない。その点、MSU 結晶は生体内物質で安全性が高く、結晶そのものに樹状細胞を成熟・分化誘導させる能力や、T リンパ球の増殖刺激を有する、理想的ながんワクチン担体と考えられる。われわれが明らかにしてきたこの技術を発展させ、新たながん免疫療法を確立することは、学術と文化の拠点として、高い倫理観のもと、人々が健やかに暮らせるための科学と技術に関する世界的水準での教育・研究を推進し、地域、国及び国際社会に貢献し得る人材の育成と、独創的でかつ地域の特色に鑑みた教育科学研究、先端科学技術研究及び医学研究を行い、専門医療を実践することを目的に掲げる福井大学の理念に合致するものである。

病理解剖を基礎とした遺体画像診断学（オートプシー・イメージング）の構築と臨床展開

● 研究概要

画像撮影の発展は CT、MRI に代表されるハード開発とコンピュータ技術による分析ソフトの進化に依ることは枚挙に暇がないが、診断技術は画像情報と膨大な外科材料や病理標本との対比（pathology-radiology correlation）による客観性を担保に向上してきた。近年、CT、MRI の普及に伴い、画像診断は来院時心肺停止患者などの原因診断に威力を発揮することも多く、生体のみならず死亡患者にも画像診断を行う有用性が提唱され、本邦でも遺体の死因究明に画像診断を応用するオートプシー・イメージング（Ai）が、急速に普及してきている。しかし、生体における画像情報の蓄積に比し遺体画像情報は未だ乏しく、病態解析や死因究明に繋がる正確な画像診断は必ずしも可能となっていない。そこで、本学病理解剖棟に国内初の遺体専用 CT、MRI 両撮影装置導入に伴い、精緻な画像情報の蓄積が乏しい遺体において、剖検結果を対比させた高品質の画像情報の蓄積が人体の統合的理解に繋がると考え、病理学講座、放射線医学講座、法医学講座、解剖学講座を含め、遺体画像診断学の確立を目指す。

具体的には、本学に設置される遺体専用 CT と MRI 装置による Ai と病理解剖を組み合わせることで、平面、立体、及び時間的見地も踏まえた遺体画像情報の網羅的解析が可能となり、死因究明技術の向上のみならず、従来の画像診断では困難な生体の全身状態を把握するために必要な画像データの取得が期待できると予測しており、本研究では病理学的、放射線医学的手法を駆使して、死因の客観的診断に繋がる遺体診断技術を確立するとともに、得られた画像データから臨床診断にも応用可能なパラメーターの取得とプログラム作成を目指す。

● キーワード

病理解剖，オートプシー・イメージング，病態解析，pathology-radiology-correlation

●業績年の進捗状況

当該年は、遺体専用 CT、MRI を完備したオートプシー・イメージングセンターで撮影された死後画像診断と病理解剖結果における死因の整合性について検討し、院内死亡症例においては従来報告されている死因一致率の2倍以上も死因が一致することを明らかにするとともに、3次元CTから得られた推定体積と肝比重を活用した肝重量推定のための新手法を開発し、その研究成果がPathology International 誌に掲載された。またオートプシー・イメージングに関する総説を数編執筆した。さらに新学術領域「多元計算解剖学」計画研究班の研究分担者として共同研究を進め、その結果を同領域 Proceeding に発表した。現在、Ai 画像における肺の死後変化の発生機序や Ai 画像と解剖から得られる死因の一致について研究を鋭意遂行中である。さらに、当該年は感染制御部 岩崎博道教授、法医学講座島田一郎准教授らとともに、Ai 撮影時の検査室の環境測定を開始し、遺体の状況により検査室の汚染が発生することを数値化して評価することに成功した。引き続きデータ蓄積を進めている。

●特色等

死後画像診断は、本邦ではオートプシー・イメージング(Ai)と呼ばれ、放射線医学が中心となり法医学・救急医学領域で、死因不明遺体の直接死因解析に役立てられてきている。一方、日本人死亡の80%超は病死であることから、福井大学医学部では Ai の中核に病理学を据え、放射線医学・法医学・解剖学・救急医学の英知を集結して病死患者の病態解析を行う体制を確立した。また、その貴重な人体解析データを次世代の医療人育成、医療従事者の生涯教育並びに医学研究に繋げるために、Ai 部門を「先進イメージング教育研究センター」内に設置し、柔軟な医学データの活用を可能とした。言わば福井大学方式とも言える、国内外に類を見ない Ai 組織形態を採用することで病死（病理学）、異状死（法医学）、系統解剖（解剖学）、来院時心肺停止（救急医学）といった遺体属性の異なる解析に柔軟に対応できるようになっている。このような、画像データを裏付けられる解剖部門との一体化により、客観的なデータ集積が可能となっており、このコンテンツは既に医学教育に活用している。さらに、画像データと解剖データの対比に基づく、従来の手法では不可能であった領域の研究が鋭意遂行されている。

●本学の理念との関係

近年、CT/MRI の普及に伴い、救急領域での利用も多く、その中には来院時心肺停止患者などの原因診断に威力を発揮することも多く、生体のみならず死亡患者にも画像診断を行う有用性が提唱されている。しかし、生体における画像情報の蓄積に比し死体画像情報は未だ乏しく、死因究明に繋がる正確な画像診断は必ずしも可能となっていない。そこで本研究は、画像診断学、病理学・法医学・解剖学の知見を統合して、画像情報と膨大な外科材料や病理標本との対比（radiology-pathology correlation）に基づく、客観的な「遺体画像診断学」の構築を目的とする。これまで医学は、病魔に倒れた幾多の方々のご遺族の尊いご厚志により、病理解剖を通じて病気が身体に及ぼす影響を詳細に検討する経験を重ね、病気の原因や治療法の改良点を探ることで発展してきたが、死に学ぶ経験は良質な医療人の育成にも役立つことが期待される。これは、学術と文化の拠点として、高い倫理観のもと、人々が健やかに暮らせるための科学と技術に関する世界的水準での教育・研究を推進し、地域、国及び国際社会に貢献し得る人材の育成と、独創的かつ地域の特色に鑑みた教育科学研究、先端科学技術研究及び医学研究を行い、専門医療を実践することを目的に掲げる福井大学の理念に合致するものである。

GPI蛋白、中間フィラメントを標的とした乳癌細胞の浸潤・転移機構の解明

●研究概要

がん浸潤・転移制御は病理学の重要な課題である。通常、腫瘍転移は上皮性腫瘍である癌腫より肉腫のような間葉系腫瘍で強く認められることから、易転移性を獲得したがん細胞は上皮間葉形質転換（epithelial mesenchymal transition, EMT）したと考えられている。そのため、従来がん浸

潤・転移機構の研究は、主としてがん細胞自体の接着・運動機構、シグナル伝達機構などを中心に解析が進められてきた。しかし、がん細胞の浸潤・転移能獲得過程は、単にがん細胞自身の形質転換のみならず、腫瘍免疫担当細胞の活性抑制や、腫瘍組織周囲の虚血状態に起因する血管新生などの微小環境の変化も関連する複雑な機構を有していると考えられる。このような観点から、我々はプリンヌクレオシドのひとつであるアデノシンに注目した。アデノシンは、リンパ球内のアデノシン分解酵素 adenosine deaminase 欠損により、高度の免疫不全を来す ADA 欠損症の細胞内蓄積物質であることから分かるように、現存する最強の免疫抑制物質として知られる。また、アデノシンは心筋梗塞などの虚血性疾患で病変周囲の虚血組織で増加し、血管新生に寄与する重要な物質であることが明らかにされると共に、がん組織周囲でも組織内濃度の上昇が報告されている。細胞におけるアデノシン関連酵素には、膜脂質マイクロドメイン (Lipid Raft) に局在する GPI タンパク ecto-5'-nucleotidase (CD73, eN)、及び細胞質内に存在する adenosine deaminase、adenosine kinase などが認められる。これまで、我々はノースカロライナ大学医学部と共同で、eN が抗がん剤耐性細胞や癌遺伝子高発現細胞などの高度悪性細胞に高率に発現することや、eN 自身にチロシンリン酸化部位があることを見出していた。一方、上皮間葉形質転換を来したがん細胞は、しばしば間葉系腫瘍の特異的マーカーである中間フィラメント vimentin (Vim) を高率に発現している。Vim にはセリン・スレオニンキナーゼリン酸化部位、及びチロシンリン酸化部位を有し、何らかのシグナル伝達に関与することが推測されており、我々は eN と Vim に着目し、両者の関連性をとくにシグナル伝達の観点から検討している。

● キーワード

乳癌, 上皮間葉形質転換, Ecto-5'-nucleotidase, アデノシン, ビメンチン

● 業績年の進捗状況

当該年は、ノースカロライナ大学医学部がん研究所 Jozef Spychala 准教授、スタンフォード大学がん研究所 Beverly Mitchell 教授らのグループと共同研究を行い、GPI-anchor protein のひとつであるアデノシン代謝酵素 ecto-5'-nucleotidase (eN) に対する natural ligand の検討を行い、細胞外マトリックスのひとつである Tenascin-C が eN のリガンドであることを明らかにした。引き続き、上皮間葉形質転換における中間フィラメント vimentin 発現の意義について鋭意検討している。

● 特色等

アデノシン代謝酵素 ecto-5'-nucleotidase (eN) がアデノシンを産生し腫瘍血管新生や局所免疫低下を誘導することで癌浸潤・転移に間接的に関与することは明らかにされているが、乳癌細胞の浸潤・転移能獲得過程における eN の直接関与については不明である。最近、eN に対する生体内特異的 ligand を見出したが、このリガンドと eN の結合により高度悪性乳癌細胞の浸潤能はむしろ抑制傾向を示していた。この結果を含めると eN はむしろ高度悪性細胞の浸潤・転移を抑制する分子である可能性も否定できない。そこで、我々は乳癌細胞の浸潤・転移に関する eN 発現の生物学的意義を、現在腫瘍の悪性化マーカーである中間フィラメント群のリモデリング過程、並びにシグナル伝達機構と関連づけて鋭意検証している。

● 本学の理念との関係

最近、悪性腫瘍の抗腫瘍薬物治療においては、分子標的治療が脚光を浴び、とくに腫瘍周囲の血管新生に関与するサイトカインなどを標的とした、悪性腫瘍の浸潤・転移過程を阻害薬のいくつかは臨床応用されるに至っている。本研究は、欧米人はもとより、近年日本人においても罹患者数が著増している乳癌を対象に、生命予後に直結する乳癌細胞の浸潤・転移過程を、血管新生や腫瘍免疫との関連が強いアデノシン代謝酵素との関係から探索し、新たな分子標的薬の創薬などを目指すもので、学術と文化の拠点として、高い倫理観のもと、人々が健やかに暮らせるための科学と技術に関する世界的水準での教育・研究を推進し、地域、国及び国際社会に貢献し得る人材の育成と、独創的かつ地域の特色に鑑みた教育科学研究、先端科学技術研究及び医学研究を行い、専門医療を実践することを目的に掲げる福井大学の理念に合致するものである。

3. 研究実績

区 分		編 数		インパクトファクター（うち原著のみ）	
		2009～2014 年分	2014 年分	2009～2014 年分	2014 年分
和文原著論文		11	1	—————	—————
英 文 論 文	ファーストオーサー	12	2	40.872 (40.872)	4.398 (4.398)
	コレスポンデイングオーサー	10	1	25.246 (23.368)	2.676 (2.676)
	その他	37	5	156.135 (156.135)	24.224 (24.224)
	合計	51	7	198.982 (197.104)	28.622 (28.622)

(A) 著書・論文等

(1) 英文：論文等

a. 原著論文（審査有）

1421001

+T. Ikenoue, +YH. Lee, +J. Kardos, +H. Yagi, +T. Ikegami, H. Naiki, +Y. Goto: Heat of supersaturation-limited amyloid burst directly monitored by isothermal titration calorimetry. Proc Natl Acad Sci U S A, 111 (18), 6654-6659, 2014.05, #9.737, DOI; 10.1073/pnas.1322602111

1421002

K. Inai, *S. Noriki, *H. Iwasaki, H. Naiki: Risk factor analysis for bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis: an autopsy study. Virchows Arch, 465 (1), 109-118, 2014.06, #2.676, DOI; 10.1007/s00428-014-1592-8

1421003

K. Inai, *S. Noriki, *K. Kinoshita, *A. Nishijima, *T. Sakai, *H. Kimura, H. Naiki: Feasibility of liver weight estimation by postmortem computed tomography images: An autopsy study. Pathology International, 64 (7), 315-324, 2014.07, #1.722, DOI; 10.1111/pin.12174

1421004

*N. Takahashi, *S. Yokoi, *K. Kasuno, +A. Kogami, +T. Tsukimura, +T. Togawa, +S. Saito, +K. Ohno, +M. Hara, +H. Kurosawa, +Y. Hirayama, *T. Kurose, *Y. Yokoyama, *D. Mikami, *H. Kimura, H. Naiki, +H. Sakuraba, *M. Iwano: A heterozygous female with Fabry disease due to a novel alpha-galactosidase A mutation exhibits a unique synaptopodin distribution in vacuolated podocytes. Clin Nephrol, Epub ahead of print, 2014.10, #1.232

1421005

*T. Kodera, *H. Arishima, *R. Kitai, *K. Kikuta, *S. Iino, *S. Noriki, H. Naiki: Utility of postmortem imaging system for anatomical education in skull base surgery. Neurosurgical Review, 38 (1), 165-170, 2015.01, #1.861, DOI; 10.1007/s10143-014-0574-2

1421006

+J. Sawashita, +B. Zhang, K. Hasegawa, +M. Mori, H. Naiki, +F. Kametani, +K. Higuchi: C-terminal sequence of amyloid-resistant type F apolipoprotein A-II inhibits amyloid fibril formation of apolipoprotein A-II in mice. Proc Natl Acad Sci U S A, 112 (8), E836-E845, 2015.02, #9.809, DOI; 10.1073/pnas.1416363112

1421007

+M. Ohta, T. Ookoshi, H. Naiki, *Y. Imamura: HBME-1 and CD15 immunocytochemistry in the follicular variant of thyroid papillary carcinoma. Pathol Int, 65 (3), 119-125, 2015.03, #1.585, DOI; 10.1111/pin.12252

(2) 和文：著書等 (proceedings を除く)

a. 著書 (分担執筆)

1421008

+加藤 修明, +関島 良樹, 内木 宏延: アミロイド蛋白の形成と沈着機序: 清水 一之、安倍 正博、島崎 千尋、鈴木 憲史、張 高明(編): 多発性骨髄腫 Updating 第6巻: AL アミロイドーシス、多発性骨髄腫の類縁疾患, 株式会社 医薬ジャーナル社, 69-80, 2014.08

(3) 和文：論文等

a. 原著論文 (審査有)

(1321048)

+三上 恭平, +秋山 亮太, +徐 睿, +平野 靖, +木戸 尚治, 稲井 邦博, *法木 左近, *木下 一之, *木村 浩彦: 生前/死後 CT 像のレジストレーションによる死後 CT 像の臓器抽出. Medical Imaging Technology, 31 (Suppl), 1-7, 2013.08

b. 総説

1421009

稲井 邦博, *法木 左近, *西島 昭彦: オートプシー・イメージングの現在と未来 (2) Ai の実際. Medical Imaging Technology, 32 (4), 302-306, 2014.09

1421010

内木 宏延, 長谷川 一浩, 小澤 大作, 大越 忠和: ヒトアミロイド線維形成・沈着の分子機構. Dementia Japan, 28 (3), 275-282, 2014.09

1421011

稲井 邦博, *法木 左近, *島田 一郎, *木村 浩彦, *西島 昭彦, +木戸 尚治, 内木 宏延: Ai から死後画像学への展開. Innervision, 30 (1), 47-50, 2015.01

1421012

*木村 浩彦, *豊岡 麻里子, *坂井 豊彦, *田中 雅人, *清野 正樹, *山下 芳範, *大垣内 多徳, *吉野 孝博, *黒川 哲司, *安達 登志樹, *伊藤 春海, 内木 宏延: 画像情報を中心とした医療情報統合化包括的教育支援への取り組み～5年間の経験と知見～. 映像情報 Medical, 47 (3), 253-255, 2015.03

(B) 学会発表等

(1) 国際学会

a. シンポジスト・パネリスト等

1421013

+Shoji Kido, +Yasushi Hirano, +Hyoungseop Kim, *Hirohiko Kimura, *Sakon Noriki, Kunihiro

Inai: Clinical Applications of Multidisciplinary Computational Anatomy to Diagnosis -Plan of Five years and Progress Overview FY2014-, The 1st International Symposium on the Project "Multidisciplinary Computational Anatomy", **Clinical and Scientific Applications of Multidisciplinary Computational Anatomy**, 2015.02, 福岡市

b. 一般講演（口演）

1421014

K. Inai, *S. Noriki, H. Naiki, *H. Iwasaki: Bone Marrow Histiocytic Hyperplasia with Hemophagocytosis: A Critical Complication of Sepsis/ARDS, Interscience Conference on Antimicrobial Agents, 2014.09, Washington, DC (USA), ICAAC2014, 122

c. 一般講演（ポスター）

1421015

T. Ookoshi, D. Ozawa, K. Hasegawa, H. Naiki: A novel cytotoxic mechanism of amyloid fibrils: Endocytosis-dependent necrosis and apoptosis of rabbit synovial fibroblasts by $\beta 2$ -microglobulin amyloid fibrils, XIVth International Symposium on Amyloidosis, **Amyloid: Insoluble, but Solvable**, 2014.05, Indianapolis (USA), Program, 131, 2014.05

1421016

*M. E. Martinez, *Y. Tokunaga, *T. Mori, *A. Makino, *S. Noriki, K. Inai, *H. Okazawa, *Y. Kiyono: HPLC and HPLC-ESI-MS/MS methods for the determination of 2-acetamido-2-deoxy-D-glucopyranose analogues, Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2014, 2014.10, Gothenburg (Sweden)

(2) 国内学会（全国レベル）

a. 一般講演（口演）

1421017

*法木 左近, 稲井 邦博, *木下 一之: ステロイド治療中に腸管穿孔を来たし腎不全と呼吸状態が悪化し亡くなられた 70 歳代男性の Ai+剖検の一例, 第 103 回日本病理学会総会, 2014.04, 広島市, 日病会誌, 103 (1), 424, 2014.03

1421018

*田中 奈々絵, *米谷 博, *巨田 元礼, *安富 素子, *川谷 正男, *畑 郁江, *眞弓 光文, *大嶋 勇成, *有島 英孝, *菊田 健一郎, 大越 忠和, +平野 聡子, +石原 靖紀: 難治性細菌性髄膜炎を契機に診断された先天性皮膚洞の 2 症例, 第 46 回日本小児感染症学会学術集会, 2014.04, 東京

1421019

*西島 昭彦, *法木 左近, 稲井 邦博, *飯野 哲, *島田 一郎, *木村 浩彦: ブタ心臓における死後の MRI 画像の変化について, 第 70 回日本放射線技術学会総会学術大会, 2014.04, 横浜市

1421020

*井戸 英樹, +清原 隆宏, *長谷川 稔, 大越 忠和, +海崎 泰治: 右臀部の皮下結節の 1 例, 第 30 回日本皮膚病理組織学会, 2014.07, 東京都港区, 抄録集, 18

1421021

*西島 昭彦, 稲井 邦博, *法木 左近: 高校生のための生命科学の興味へのプログラムーAi 画像と解剖を活用した教育プログラムの展開についてー, 第 12 回 Ai 学術総会, 2014.08, 札幌市

1421022

*木下 一之, *西島 昭彦, *坂井 豊彦, 稲井 邦博, *法木 左近, 内木 宏延, *木村 浩彦, +平野 靖, +木戸 庄治: ミニブタを用いた死後画像における肺野濃度の経時的変化についての検討, 第 12 回オートプシー・イメージング学会学術総会, 2014. 08

1421023

*法木 左近, 稲井 邦博, *木下 一之, *坂井 豊彦, *西島 昭彦, *木村 浩彦, 内木 宏延, *飯野 哲: Autopsy imaging を用いた教育用系統解剖遺体の病理学的解析, 第 12 回オートプシー・イメージング学会学術総会, 2014. 08, 札幌市

1421024

*西島 昭彦, 稲井 邦博, *法木 左近, *飯野 哲, *木村 浩彦, 内木 宏延: 高校生のための生命医科学の興味へのプログラム -Ai 画像と解剖を活用した教育プログラムの展開について-, 第 12 回オートプシー・イメージング学会学術総会, 2014. 08

1421025

*田中 奈々絵, *米谷 博, *巨田 元礼, *安富 素子, *川谷 正男, *畑 郁江, *眞弓 光文, *大嶋 勇成, *有島 英孝, *菊田 健一郎, 大越 忠和, +平野 聡子, +石原 靖紀: 難治性細菌性髄膜炎を契機に診断された先天性皮膚洞の 2 症例, 第 46 回日本小児感染症学会学術集会, 2014. 10, 東京

1421026

+丸田 直樹, +清原 隆宏, *知野 剛直, *高嶋 渉, *徳力 篤, *長谷川 稔, *米谷 博, *鈴木 孝二, 大越 忠和, *今村 好章: 乳幼児筋線維腫症の 1 例, 第 65 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2014. 10, 大阪市, 抄録集, 167

b. 一般講演 (ポスター)

1421027

大越 忠和, 長谷川 一浩, 小澤 大作, 内木 宏延: $\beta 2$ -ミクログロブリンアミロイド線維は滑膜線維芽細胞内に取り込まれ毒性を発揮する-形態解析を中心に-, 第 103 回日本病理学会総会, 2014. 04, 広島市, 日病会誌, 103 (1), 360, 2014. 03

1421028

*知野 剛直, +清原 隆宏, +澤井 孝宏, *長谷川 稔, *堀江 直世, 大越 忠和, *今村 好章, +小村 一浩: Infantile digital fibromatosis の 1 例, 第 113 回日本皮膚科学会総会, 2014. 06, 京都市, 抄録, 820

1421029

+斉藤 由美, *森 正樹, *岩崎 和美, 大越 忠和, *今村 好章: 術中腹腔洗浄細胞診で診断に苦慮した大腸内分泌細胞癌の 1 例, 第 55 回日本臨床細胞学会総会, 2014. 06, 横浜市, 日本臨床細胞学会雑誌, 53 (1), 294, 2014. 04

(3) 国内学会 (地域レベル)

a. 一般講演 (口演)

1421030

+清原 隆宏, +岡本 祐之, +丸田 直樹, *高嶋 渉, *長谷川 稔, 大越 忠和, *今村 好章: myofibroma/myofibromatosis の疾患概念, 第 398 回日本皮膚科学会北海道地方会, 2014. 06, 旭川市, 抄録集, 16

1421031

*井戸 英樹, +清原 隆宏, *長谷川 稔, 大越 忠和, +海崎 泰治: 腺癌との鑑別を要した schwannoma の 1 例, 日本皮膚科学会北陸地方会第 442 回例会, 2014. 06, 金沢市

1421032

*水永 妙, *岡田 晃斉, *左近 佳代, *田邊 佐和香, *山田 就久, *高森 督, *佐々木 正人, *腰地 孝昭, *村上 真, *小上 瑛也, 大越 忠和: 大動脈腸管瘻 (AEF) を呈した感染性腹部大動脈瘤の 1 手術例, 第 269 回北陸外科学会, 2014. 09, 金沢

1421033

*前川 秀樹, *森 正樹, *岩崎 和美, *小上 瑛也, *酒井 康弘, +太田 諒, 大越 忠和, *今村 好章: 甲状腺 plasmacytoma の 1 例, 第 31 回日本臨床細胞学会北陸支部連合会学術集会, 2014. 09, 福井市

(4) その他の研究会・集会

a. 招待・特別講演等

1421034

稲井 邦博: オートプシー・イメージングから死後画像学への展望, 電子情報通信学会技術研究報告—技術テーマ・招待講演—, 2014. 05, 名古屋市, 抄録集, 114 (39), 7, 2014. 05

1421035

H. Naiki: Molecular pathogenesis of amyloid fibril formation and deposition, JSPS Japan Hungary Joint Seminar, Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation, 2014. 11, Osaka

b. 一般講演 (口演)

1421036

大越 忠和, +山口 格, 小澤 大作, 長谷川 一浩, 内木 宏延: 滑膜線維芽細胞に対する $\beta 2$ -ミクログロブリンアミロイド線維の細胞毒性メカニズムの解析, 第 2 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, アミロイドーシスの新規治療への挑戦, 2014. 08, 東京都千代田区, プログラム・抄録集, 45, 2014. 08

(C) その他業績

- 長谷川 一浩: 大阪大学蛋白質研究所 共同研究, 大阪大学蛋白質研究所 共同研究員 (内木宏延教授) の協力研究員として、蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質構造形成研究室 後藤祐児 教授との共同研究を開始した, 2008. 04～

4. グラント取得

(A) 科研費・研究助成金等

区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	期間 (年度)	金額 (配分額)
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究 (B) (一般)	アミロイドーシス発症を促進・抑制する生体分子環境解明: 試験管実験と動物	内木 宏延	長谷川 一浩, 大越 忠和, 小澤 大作	2014	3,250 千円

		実験の統合				
文部科学省科学 研究費補助金	基盤研究(C) (一般)	生体を模倣する 試験管内アミロ イド線維形成反 応系の構築	長谷川 一浩	内木 宏延	2014	1,690 千円
文部科学省科学 研究費補助金	基盤研究(C) (一般)	タウ蛋白オリゴ マーが誘導する アルツハイマー 病の分子機序の 解明 臨床への 応用	*濱野 忠 則	内木 宏延	2014	1,560 千円
文部科学省科学 研究費補助金	挑戦的萌芽研 究	死亡時医学的検 索を基盤とした 医療関連死の危 険因子探索	稲井 邦 博		2014	2,210 千円
文部科学省科学 研究費補助金	新学術領域研 究	多元計算解剖学 の画像診断にお ける臨床展開	+木戸 尚 治	稲井 邦博	2014	130 千円
文部科学省科学 研究費補助金	若手研究(B)	β 2-ミクログロ ブリンアミロイ ド沈着による 骨・関節破壊機 構の解明	大越 忠 和		2014	1,690 千円
文部科学省科学 研究費補助金	若手研究(B)	細胞外シャペロ ンによる細胞外 蛋白質品質管理 機構	小澤 大 作		2014	1,950 千円
厚生労働省科学 研究費補助金	難治性疾患政 策研究事業	アミロイドーシ スに関する調査 研究	+安東 由 喜雄	内木 宏延	2014	300 千円

(B) 奨学寄附金

受入件数	2 件
受入金額	14,500 円

5. その他の研究関連活動

(A) 学会の実績

学会の名称	役職名	氏名
日本基礎老化学会	評議員	内木 宏延
日本病理学会	評議員	内木 宏延
老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会	評議員	内木 宏延

(B) 座長

国内学会 (全国レベル)	学会名	氏名
--------------	-----	----

シンポジウム等	第 103 回日本病理学会総会	稲井 邦博
---------	-----------------	-------

6. 産業・社会への貢献

(A) 国・地域等への貢献

(1) 審議会・委員会・公益法人・会社等への参加状況

区分	機関・委員会の名称等	役職	氏名	期間
公益法人等	日本学術振興会	専門委員	内木 宏延	2013. 12. 01～ 2014. 11. 30

(2) 社会人等への貢献及び学校等との連携・協力による活動

区分	活動名・活動内容	主催者・対象者等	氏名
その他	県内高等教育機関，医療機関との交流， 病理検査技術指導	公立小浜病院，専門職業人	内木 宏延
その他	県内高等教育機関，医療機関との交流， 病理組織診断及び病理検査指導	福井市医師会臨床検査センター，専門職業人	内木 宏延
その他	県内高等教育機関，医療機関との交流， 内科外来及び病棟	医療法人若永会田中病院， 一般	稲井 邦博
その他	県内高等教育機関，医療機関との交流， 病理診断	福井県立病院，専門職業人	大越 忠和

(B) 特記事項

- 内木 宏延：○公立小浜病院、公立松任石川中央病院、福井日赤病院などで病理組織診断及び病理検査指導を行い、地域医療に貢献した。 ○平成 22～25 年度、29 編の英文国際誌投稿論文を査読した。 ○平成 22 並びに 24～25 年度、日本学術振興会科学研究費委員会専門委員（実験病理学）を務めた。
--