

病因病態医学講座／分子病理学分野

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	内木 宏延	平成2年6月—
准教授	福井 邦博	平成11年4月—
助教	長谷川 一浩	平成12年4月—

2. 研究概要

研究概要

1. ヒトアミロイドーシス発症の分子機構解明

われわれはこれまでに、独自に開発した分光光度定量法 (Naiki et al. Anal. Biochem. 1989 : Web of Science) による被引用回数(858回) 及び反応速度論的実験系を駆使し、アルツハイマー病患者脳に認められるAbアミロイドーシス、および長期血液透析患者に発症するb2-ミクログロブリン (b2-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を構築 (Naiki et al. Pathol. Int. 2020) 、様々な生体分子及び有機化合物の線維形成過程に及ぼす影響を解析してきた。

われわれは最近、① リゾフォスファチジン酸 (LPA) など一部のリゾリン脂質、各種遊離脂肪酸 (NEFAs) など、陰性荷電を有する生体界面活性分子が、b2-mの天然構造を部分的にアンフォールドさせることにより、生理条件下におけるb2-mアミロイド線維の試験管内伸長反応を促進すること (Okoshi, ... & Naiki, Nephrol. Dial. Transplant. 2008; Hasegawa, ... & Naiki, Biochem. J. 2008) 、② 脳血管アミロイド症の分子病態モデルとして、くも膜下腔へ穿通動脈の中膜を構成する様々な基底膜分子が、生理条件を模倣した試験管内でAbペプチドと相互作用することにより、アミロイド線維形成を惹起すること (Hasegawa, ... & Naiki, Biochim. Biophys. Acta 2013) を明らかにすると共に、③ ウサギ滑膜線維芽細胞を用いた細胞生物学的実験から、b2-mアミロイド線維がエンドサイトーシスされた後、エンドソーム/リソソーム膜を傷害し、細胞質に漏出してミトコンドリア等と相互作用することにより、ネクローシスとアポトーシスの両者を引き起こすことを明らかにし、アミロイド線維の新規細胞傷害機構を提案した (Okoshi, ... & Naiki, PLoS ONE 2015) 。

一方最近、アミロイド沈着を制御する細胞外蛋白質品質管理機構の存在が明らかにされた。最近われわれは、④ 品質管理機構の中心を担う細胞外シャペロンのa2-マクログロブリンが、蛋白質が変性・凝集しやすい環境下で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自ら変化することで、疎水性相互作用により変性b2-mとの親和性を高め、b2-mアミロイド線維形成を抑制すること (Ozawa, ... & Naiki, J. Biol. Chem. 2011) 、⑤ 代表的アミロイド共存蛋白質の血清アミロイドPコンポーネント (SAP) が、A・とD76N・2-mのアミロイド線維形成を抑制すること (substoichiometric) に抑制し、細胞外シャペロンとして機能すること (Ozawa, ... & Naiki, Sci. Rep. 2016) 、および⑥脳血管アミロイド症患者より得られた手術標本のプロテオーム解析を行い、細胞外シャペロンのクラスチリン、アポリipoproteinEがA・アミロイドと共沈着していることを明らかにすると共に、②の実験系によりこれらのシャペロン分子がA・アミロイド線維形成を阻害することを明らかにした (Endo, ... & Naiki, Acta Neuropathol. Commun. 2019) 。

以上の様にわれわれは、アミロイド前駆蛋白質 (種) の凝集・沈着をもたす生体分子環境 (畑) の蛋白質科学的解析で世界をリードして来た (Naiki et al. Pathol. Int. 2020) 。また、上記研究の総決算として、2018年6月、内木が第107回日本病理学会 (札幌) で宿題報告「ヒトアミロイドーシス発症の分子機構」を担当し、日本病理学会賞を受賞した。

2. アミロイドーシスに関する調査研究

われわれは、2017～2019年度厚生省「アミロイドーシスに関する調査研究」班 (内木班1期) で以下の課題を達成した。(a) 病理コンサルテーション体制を始めとするアミロイドーシスの総合的診断体制を構築した (Naiki et al. Pathol. Int. 2020) 。国内数カ所の施設でオリジナル抗体を共有し、ネットワークを結んでコンサルテーションを受け付ける体制は、世界的に見ても類を見ない独創的取り組みであり、全国の新規アミロイドーシス患者の大部分を網羅した悉皆性の高い診断体制と言える。(b) 全身性アミロイドーシス各病型診断基準を作成し、関連学会の承認を得た。また、腎アミロイドーシス診療ガイドライン (厚生科研「難治性腎障害に関する調査研究」班と共同) 、および心アミロイドーシス診療ガイドライン (日本循環器学会と共同) を作成した。(c) AMED難病プラットフォームによるレジストリ研究実施体制を構築し、日本循環器学会とも共同して、指定難病であるトランスサイレチン型アミロイドーシス (全身性野生型トランスサイレチンアミロイドーシス) を中心に、悉皆性の高いレジストリ研究体制を開始した。2020～2022年度 (内木班2期) には上記研究成果をさらに発展させ、(1) 病理コンサルテーション体制を中心とするアミロイドーシスの総合的診断体制を運用・発展させること、(2) 上記診断基準に基づき、次回難病法改正 (令和3年度予定) にあわせて臨床調査個人票を改訂すること、(3) 各病型診療ガイドライン・ケアマニュアルと共に、新規重症度分類を作成すること、(4) 関連学会と連携してAMED難病プラットフォームによるレジストリ研究を実施し、データを用いた疫学研究等を実施すること、(5) 非専門医に診療支援を行うと共に、非専門医向けセミナーや患者向けの公開講座・ウェブ相談

キーワード

1. アルツハイマー病、長期血液透析、A・ペプチド、b2-ミクログロブリン、アミロイド線維、細胞外シャペロン
2. 病理コンサルテーション、全身性アミロイドーシス診断基準、診療ガイドライン、AMED難病プラットフォーム、臨床調査個人票
3. 重症感染症、診断技術、抗生物質、放射線
4. 病理解剖、オートプシー・イメージング、病態解析、pathology-radiology-correlation
5. 医工連携、医用画像、人工知能、医用デバイス開発

業績年の進捗状況

特色等

1. 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。
2. 本研究計画は、アミロイドーシス診断、診療の専門医を結集したオールジャパン体制の研究組織から成り、内木班1期の研究成果を基に、継続して上記目的を達成する事の出来る唯一の研究提案である。
3. 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に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、組織標本上で病原菌検出率が低いこと、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な検査手法で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検査を加味することで、形態学だけでは不十分な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evidencel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。
4. 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、死因不明死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している。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。
5. Deep learningの登場後、医療用AIの開発は世界レベルで展開しているが、本邦における検討は途についたばかりであるが、医学系研究部門はデータを有するもの先端AI開発の経験がなく、工学部門は技術を保有する一方で開発に必要なデータがないというジレンマを抱えてきた。福井邦博が医工連携領域の最新学術領域研究への参画を契機に、本邦最先端の医用画像工学、医用ロボット工学研究者との医工連携体制が構築された。その範囲で、病理・細胞診の標本、Ai-CT画像単独、および組み合わせた融合研究、解剖摘出後の立体固定固定臓器を活用した画像研究、並びにヒト解剖臓器を活用した医用ロボット開発へと多岐に亘っており、工学系は解析に必要な技術・システム・ソフトウェア開発、医学系はその技術を活用した診断支援と、それぞれの得意分野を活かした研究開発を鋭意進めている。

本学の理念との関係

1. 2. 上記研究は、本学の新理念「格致によりて人と社会の未来を拓く」のもとに掲げられた目的及び使命である「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、専門医療を実践することを目的とします。」に合致する。
3. 近年国際交流の拡大に伴い、HIV、新型コロナウイルス、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、感染症の病態解析を行うと共に、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。
4. 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検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、病態に倒れた幾多の方々ご遺族の厚いご厚志により、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と期待される。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。
5. 19世紀から連続と続く病理学と放射線医学を基盤として、学内のみならず国内研究機関とを有機的結合させる医工連携研究は、21世紀型の新しい医療技術の開発に繋がるものであり、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、目的に合致するものである。

3. 研究実績

区分		総数	インパクトファクター (うち原著のみ)
		2019年分	2019年分
和文原著論文		1	—
英文論文	ファーストオーサー	0	0 (0)
	コレスポンディングオーサー	0	0 (0)
	その他	7	18.72 (18.72)
	合計	7	18.72 (18.72)

(A) 著書・論文等

(1) 英文：著書等

a. 著書

b. 著書 (分担執筆)

c. 編集・編集・監修

(2) 英文：論文等

a. 原著論文 (審査有)

1921001

S. Nishi, S. Yamamoto, J. Hoshino, K. Takaichi, H. Naiki: The features of bone articular lesions in dialysis-related amyloidosis (DRA) and criteria for the clinical diagnosis of DRA, Renal Replacement Therapy, 5(10), 1-8, 2018

1921002

S. Noriki, S. Iino, K. Kinoshita, Y. Fukazawa, K. Inai, T. Sakai, H. Kimura: Pathological analysis of cadavers for educational dissection by using postmortem imaging, Pathol Int, 69(10), 580-600, 2019, DOI: 10.1111/pin.12857, #2.082

1921003

T. Hamano, T. Mutoh, H. Naiki, N. Shirafuji, M. Ikawa, O. Yamamura, DW. Dickson, S. Aiki, M. Kuriyama, Y. Nakamoto: Subventricular glial nodules in neurofibromatosis 1 with craniofacial dysmorphism and occipital meningoencephalocele, eNeurologicalSci, 17, 100213, 2019, DOI: 10.1016/j.ensci.2019.100213 (症例報告)

1921004H. Muta, M. So, K. Sakurai, J. Kardos, H. Naiki, Y. Goto: Amyloid formation under complicated conditions in which β 2-microglobulin coexists with its proteolytic fragments, Biochemistry, 58(49), 4925-4934, 2019, DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00917, #2.952**1921005**M. Noji, K. Sasahara, K. Yamaguchi, M. So, K. Sakurai, J. Kardos, H. Naiki, Y. Goto: Heating during agitation of β 2-microglobulin reveals that supersaturation breakdown is required for amyloid fibril formation at neutral pH, J Biol Chem, 294(43), 15826-15835, 2019, DOI: 10.1074/jbc.RA119.009971, #4.106**1921006**CM. Zhang, K. Yamaguchi, M. So, K. Sasahara, T. Ito, S. Yamamoto, I. Narita, J. Kardos, H. Naiki, Y. Goto: Possible mechanisms of polyphosphate-induced amyloid fibril formation of β 2-microglobulin, Proc Natl Acad Sci U S A, 116(26), 12833-12838, 2019, DOI: 10.1073/pnas.1819813116, #9.58**1921007**

K. Tsuchiyama, H. Ito, M. Seki, K. Inai, O. Yokoyama: Advanced bladder cancer with malignant psoriasis syndrome: A case report with a focus on physical findings and complications, Urology Case Reports, 26, 201907 (症例報告)

b. 原著論文 (審査無)

c. 原著論文 (総説)

d. その他研究等実績 (報告書を含む)

e. 国際会議論文

1921008I. Yamaguchi, Y. Kokubo, T. Yamashita, M. Ueda, T. Okoshi, A. Matsumine, Y. Ando, H. Naiki: Class I small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) colocalise with the A β 2M amyloid deposits: implications for the roles of SLRP core proteins in the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis, Amyloid, 26(Sup1), 140-141, 2019, DOI: 10.1080/13506129.2019.1582498, #4.919

(3) 和文：著書等

a. 著書

b. 著書 (分担執筆)

c. 編集・編集・監修

(4) 和文：論文等

a. 原著論文 (審査有)

1921009

津森 太亮, 木戸 尚治, 平野 靖, 森 正樹, 稲井 邦博, 今村 好章: Faster R-CNNを用いた子宮頸部細胞診における悪性細胞の検出, Med Imag Tech, 37(3), 155-163, 2019

b. 原著論文 (審査無)

c. 総説

1921010

稲井 邦博, 八田 聡美, 法木 左近, 清水 昭伸, 木戸 尚治: AiからAIへの展望-剖検摘出立体固定肺のAi (Ai-organ)を活用した医用画像研究一, Rad Fan, 18(3), 36-40, 20200225

d. その他研究等実績 (報告書を含む)

1921011

S. Kido, N. Hashimoto, Y. Hirano, S. Mabu, H. Kim, H. Kimura, S. Noriki, K. Inai, R. Tachibana: Clinical Applications of Multidisciplinary Computational Anatomy to Diagnosis - Progress Overview FY2014-Fy2018 -, 平成26年度~平成30年度文部科学省科学研究費助成事業新学術領域研究「医用画像に基づく計算解剖学の多元化と高度知能診断・治療への展開」略称「多元計算解剖学」最終成果報

e. 国際会議論文

(B) 学会発表等

(1) 国際学会

a. 招待・特別講演等

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演 (口演)

d. 一般講演 (ポスター)

e. 一般講演

f. その他

(2) 国内学会（全国レベル）

a. 招待・特別講演等

b. シンポジスト・パネリスト等

1921012

遠藤 芳徳, 長谷川 一浩, 野村 寮, 有島 英孝, 菊田 健一郎, 山下 太郎, 井上 泰輝, 植田 光晴, 安東 由喜雄, Mark R. Wilson, 濱野 忠則, 中本 安成, 内木 宏延: 脳アミロイドアンギオパチーを抑制する細胞外シャペロン-In vitroモデルからの提案, 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会, アミロイド基礎科学の新展開, 東京都, 20190830, 21, 201908

1921013

稲井 邦博: 病理組織診・細胞診におけるAI診断技術開発の現状と課題, 第14回医療の質・安全学会学術集会, 医療に役立つ人工知能 (AI) 開発の現状と課題. AIで医療安全はどのように変わっていくか, 京都市, 20191129, プログラム・抄録集, 305, 201911

c. 一般講演（口演）

1921014

伊藤 知美, 山口 智久, 井川 正道, 前田 健一郎, 木下 一之, 坂井 豊彦, 江端 清和, 法木 左近, 今村 好章, 稲井 邦博: 剖検前にAi-CTで予期せぬ肝出血を確認できた稀な血管炎症例, 第17回オートプシー・イメージング(Ai)学会学術総会, 熊本市, 20190824, プログラム・抄録集, 45, 201908

1921015

真橋 尚吾, 法木 左近, 小林 基弘, 稲井 邦博, 内木 宏延, 木下 一之, 坂井 豊彦, 江端 清和, 木村 浩彦, 島田 一郎: 死体検案における上部消化管内視鏡検査の試み, 第17回オートプシー・イメージング(Ai)学会学術総会, 熊本市, 20190824, プログラム・抄録集, 40, 201908

1921016

稲井 邦博, 木戸 尚治, 清水 昭伸, 河合 良亮, 佐藤 嘉伸, 福田 紀生, 法木 左近, 江端 清和, 伊藤 春海, 木村 浩彦, 内木 宏延: 剖検摘出立体固定肺のAi (Ai-organ) を活用した医用画像研究, 第17回オートプシー・イメージング(Ai)学会学術総会, 熊本市, 20190825, プログラム・抄録集, 59, 20190824

1921017

稲井 邦博, 津森 太亮, 森 正樹, 樋口 翔平, 今村 好章, 法木 左近, 平野 靖, 内木 宏延, 木戸 尚治: 人工知能(AI)を活用した子宮頸部細胞診診断の可能性, 第108回日本病理学会総会, 東京都, 20190510

d. 一般講演（ポスター）

1921018

中島 真, 下田 将之, 岩男 泰, 亀山 香織, 内木 宏延, 金井 弥栄: 消化管に局限した原発性アミロイドーシス4症例の検討, 第108回日本病理学会総会, 東京都, 20190511

1921019

宇野 美雪, 寺崎 和代, 井上 歩美, 稲井 邦博, 中川 好美, 嶋津 裕子, 秋野 裕信: 患者誤認の件数減少への取り組み, 第14回医療の質・安全学会学術集会, 京都市, 20191129, プログラム・抄録集, 479

1921020

井上 歩美, 小久保 安朗, 寺崎 和代, 宇野 美雪, 稲井 邦博: 院内転倒患者の歩行状況からみた転倒要因とその対策, 第14回医療の質・安全学会学術集会, 京都市, 20191129, プログラム・抄録集, 457, 201911

e. 一般講演

f. その他

(3) 国内学会（地方レベル）

a. 招待・特別講演等

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演（口演）

d. 一般講演（ポスター）

e. 一般講演

f. その他

(4) その他の研究会・集会

a. 招待・特別講演等

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演（口演）

d. 一般講演（ポスター）

e. 一般講演

f. その他

(C) 特許等

区分	内容（発明の名称）	発明者又は考案者
----	-----------	----------

(D) その他業績

4. グラント取得

(A) 科研究費・研究助成金等

区分	プロジェクト名	研究課題名	代表者名	分担者名	期間(年度)	金額(配分額)
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(C)	生理濃度のnMレベルでのβアミロイド線維形成の検出と分子間相互作用の解析	長谷川 一浩	内木 宏延	2019	2600000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(B)	アミロイドーシス発症の分子機構解明:蛋白質科学・マウスモデル・臨床病理学の融合	内木 宏延	長谷川 一浩, 樋口 京一	2019	2860000
厚生労働省科学研究費補助金	難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)	アミロイドーシスに関する調査研究	内木 宏延		2019	10000000
学内競争的資金	令和元年度学術研究育成支援	死亡時画像診断画像の3次元化による肝及び肺疾患の病態解析法の確立	稲井 邦博		2019	700000

(B) 奨学寄附金

受入件数	2
受入金額	24000

5. その他の研究関連活動

(A) 学会開催等

区分	主催・共催の別	学会名	開催日	開催地
国内学会(全国レベル)	主催者	第7回日本アミロイドーシス学会学術集会	20190830	東京

(B) 学会の実績

学会の名称	役職	氏名
日本基礎老化学会	評議員(評議員)	内木 宏延
日本病理学会	評議員(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(評議員)	内木 宏延
日本感染症学会	評議員	稲井 邦博
日本病理学会	評議員	稲井 邦博
日本生化学会	一般会員	長谷川 一浩

(C) 座長

国内学会	学会名	氏名
シンポジウム等	第14回医療の質・安全学会学術集会	稲井 邦博
招待・特別講演等	第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会西日本支部総会	稲井 邦博
シンポジウム等	第7回日本アミロイドーシス学会学術集会	内木 宏延
招待・特別講演等	第7回日本アミロイドーシス学会学術集会	内木 宏延
一般講演(ポスター)	第108回日本病理学会総会	内木 宏延

(D) 学術雑誌等の編集

学術雑誌等の名称	委員長(主査)・委員	氏名
----------	------------	----

(E) その他

1921021

稲井邦博: 優秀演題賞(第17回オートプシー・イメージング学会学術総会), 剖検摘出立体固定肺のAi(Ai-organ)を活用した医用画像研究, 20190825

1921022

稲井邦博: 優秀演題賞(第17回オートプシー・イメージング学会学術総会), 死体検案における上部消化管内視鏡検査の試み, 20190825

1921023

内木宏延: 難病治療・解明に意欲 心不全やアルツハイマーの原因「アミロイドーシス」厚労省研究班長 内木・福井大医学部長 正確な診断へ抗体開発(福井新聞), 20190724