

## 様式4

京都府公立大学法人地域未来づくり支援事業研究成果報告  
(ホームページ用)

	(所 属)	(職 名)	(氏 名)
研究代表者	京都府立医科大学附属 北部医療センター	講師	中島久和
研究組織の体制	京都府立医科大学附属 北部医療センター・小 児科	講師	中島久和
	京都府立医科大学大学 院小児科学	助教	森 潤
研究の 名称	小児肥満における時計遺伝子CLOCKの遺伝子多型の影響の研究		
研究のキ ーワード (注1)	小児肥満、生体概日リズム、時計遺伝子、遺伝子多型		
研究の 概要 (注2)	<p>生活習慣病、とくに肥満やメタボリック症候群の形成にとってCLOCKやBMAL1といった時計遺伝子の重要性が唱えられている。小児期からの肥満は成人期の生活習慣病へ進展しやすいが、小児肥満のリスクをもつ特定の遺伝子多型を同定することは、生活習慣改善のための指導を効率良く強化／予防することに役立つと考えられる。少子化／人口減少が進行する我が国では、今後労働人口の減少に歯止めがかからないことが予想される。とくに健康な若年者労働者人口の減少を抑制するためには、小児期から肥満をはじめとした生活習慣病の予防が重要と考えられる。</p> <p>「早寝、早起き、朝ご飯」という生活習慣改善のキャッチフレーズがあるが、近年時計遺伝子の一つであるCLOCKがヒトを含むほ乳動物の生活リズムの維持に重要であることが分かっている。今回我々は小児肥満のリスクとなる時計遺伝子の遺伝子多型を同定し、小児肥満者の生活パターン(起床時刻、就眠時刻、睡眠時間、朝食の有無、など)と関連するか調査する。</p>		

研究の背景	<p>生活習慣病の予防や改善には栄養適正化や運動の推奨が欠かせないが、規則正しい生活リズムの獲得も重要と言われている。規則正しい生活リズムの獲得は幼いころからの習慣と考えられるが、近年、生体の概日リズムを調節する“時計遺伝子”の遺伝学的因子の重要性が唱えられている。今回我々は生活習慣病の一つである肥満（症）、とくに小児肥満（症）について時計遺伝子（CLOCK）の関与を遺伝子多型(SNPs)解析の手法を用いて検討することを目的とする。CLOCK遺伝子欠損マウスでは正常の概日リズムが失われ、肥満することが知られている。ヒトのCLOCK遺伝子欠損症は同定されていないが、SNPs解析の手法を用いて小児肥満のリスクをもつ特定の時計遺伝子SNP(s)を同定することは意義深く、興味のもたれるところである。また、同定されたSNPsが起床時刻、就眠時刻、睡眠時間、朝食の有無といった生活習慣リズムの因子と関連するかを検討することも興味深い。</p>
研究手法	<p>小児肥満100-120症例を対象にCLOCK遺伝子の遺伝子多型(SNPs)を解析する。起床時刻、就眠時刻、睡眠時間、朝食の有無についてアンケート調査を行う。また、正常対照として京都府内の中学生についても(200-300例を想定)、遺伝子多型解析とアンケート調査を行う。また、小児肥満の集団についてはBMI、肥満度、腹囲、体脂肪率、血糖、血清インスリン、インスリン抵抗性指数（HOMA-R）、HbA1c、血清コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪といった肥満関連パラメータと遺伝子多型の関連を解析する。</p> <p>遺伝子解析に当たっては研究対象者に対して研究の主旨について説明を行い、書面にて同意を取得する。京都府立医科大学医学研究倫理委員会での審査承認を経て研究を行う。</p> <p>CLOCK SNPsについては、rs3749474, rs1801260 (3111T/C), rs1464490, rs4580704, rs486454などを設定し、リアルタイム PCR を用いた Taqman SNP genotyping assay (Thermo Scientific 社製)にて解析する。</p>
研究の進捗状況と成果	<p>今まで、小児肥満50例、正常対照 85例について遺伝子解析を行った。CLOCK遺伝子の多型 (SNP) <u>rs1801260 (3111T/C)</u>について統計学的な検討を行った。Tアレルが野生型で、Cアレルがマイナーアレルと判明した。Cアレルの頻度(Minor Allele Frequency, MAF)は0.2であった。結果は、ジェノタイプCCはジェノタイプTT/CCの群に比べて肥満のオッズ比 0.35[信頼区間(95%CI ), 0.073-1.69; <math>p=0.18</math>]を示した。また、ジェノタイプCC/TCはTTに対して肥満のオッズ比 0.635 [信頼区間(95%CI ), 0.275-1.47; <math>p=0.17</math>]であった。また、CアレルはTアレルに対して肥満のオッズ比0.57 [信頼区間(95%CI ), 0.278-1.155; <math>p=0.11</math>]であった。この結果からは、CLOCK rs1801260が小児肥満に対する特別な危険因子とは言えなかったが、解析数が増加すればCLOCK rs1801260が小児肥満と関連する因子である可能性は否定できないと考えられた。特にCアレルは肥満のリスクを軽減する働きがある可能性が推察された。</p>

	今後も研究へのエントリー数を増やして、検討を進めていく。
地域への研究成果の還元状況	小児肥満の医学的介入として、摂取カロリー減少や運動量の増加の指導に加えて、生体概日リズムを考慮した生活習慣の改善の指導を徹底することが改めて認識される。
今後の期待	本研究によって疾病予防のために遺伝学的なバックグラウンドを背景とした生活習慣の改善の指導に役立つことが考えられ、京都府内の自治体や学校における保健啓蒙活動（あるいは文科省が推奨する「早寝早起朝ご飯」国民運動）にとって有益な情報を提供できるものと考える。成人への応用も可能であり、将来的には企業での保健啓蒙活動／ヘルスプロモーションにとっても有益な情報を提供できると思われる。
研究発表 (注3)	(特になし)

注1 「研究のキーワード」欄には、ホームページ閲覧者が、研究内容のイメージをつかめるように、キーワードとなる用語を3個から5個程度、記述すること。

注2 「研究の概要」欄には、ホームページ閲覧者の理解の助けとなるように、写真、表、グラフ、図などを用いて、作成すること。

注3 「研究発表」欄には、論文、学会発表、ニュース・リリース等について記述すること。

注4 研究成果が「知的財産」の発明に該当する場合は、ホームページでの公表により、新規性の喪失となるため注意すること。

注5 本書は、A4サイズ3ページ以内とすること。

様式4

京都府公立大学法人地域未来づくり支援事業研究成果報告  
(ホームページ用)

	(所 属)	(職 名)	(氏 名)
研究代表者	京都府立医科大学附属 北部医療センター 循環器内科	助教	河崎 貴宣
研究組織の体制	京都府立医科大学附属 北部医療センター 循環器内科	助教	河崎 貴宣
研究の名称	高齢化の著しく進行する丹後医療圏における心筋梗塞の実態調査と予後規定因子に関する検討		
研究のキーワード (注1)	急性心筋梗塞 心電図伝送システム 高齢化		
研究の概要 (注2)	<p>京都府内6医療圏のうち最も高齢化の進む丹後医療圏において、急性心筋梗塞の実態調査を行う。救急応需率100%の北部医療センターへ搬入された急性心筋梗塞症例を検討することで急性心筋梗塞の実態を調査する。急性心筋梗塞では病院到着時から再灌流療法の時間を短縮することが非常に重要とされる。</p> <p>救急車に心電図伝送システムを配備することで、来院前の心電図を病院到着前に判定することができる。心電図伝送システムにより早期診断が可能になり早期治療につながると考えられる。導入後は救急隊などと事後調査を行い、丹後医療圏における急性心筋梗塞の予後改善につながるよう予後規定因子を検討する。</p>		
研究の背景	<p>心疾患は悪性新生物に次いで死因の第2位を占めており、とりわけ虚血性心疾患は心疾患による死亡の約4割を占めている。虚血性心疾患の中でも急性心筋梗塞はここ30年で発症率が増加している。また、<u>発症時の平均年齢も高齢化しており、特に80歳以上の高齢者での虚血性心疾患の発症が増加している</u>。急性心筋梗塞が生じると左室の急激な機能不全が生じ、傷害心筋の範囲が大きければ心臓のポンプ機能に影響を与え、心拍出量や血圧が低下する。近年、心筋梗塞の病態の解明や治療方法の進歩によりその死亡率は低下している。しかしながら死亡率は依然として約10%程度と高く、さらなる予後改善を達成するためには<u>病院到着時から再還流療法までの時間(Door to balloon time)</u>を短縮することも重要である。</p>		

	急性心筋梗塞の場合、病院到着後に心電図などを行い診断し、心臓カテーテル検査を行う。この心電図を救急車内で行い、伝送システムを用いることで診断をより早く行うことができる。この伝送システムを用いることで心筋梗塞の予後に重要である病院到着から再還流までの時間(Door to balloon time)や発症から再還流までの時間(Onset to balloon time)の短縮が期待できる。
研究手法	<p><u>高齢化率が35.3%(平成27年度)と全国平均(26.7%)よりも高く、虚血性心疾患の発症率もより高いことが予測される丹後医療圏の実態を把握すべく、救急応需率100%の京都府立医科大学附属北部医療センターにおける現状を調査する。また、心電図伝送システムを用いることによるDoor to balloon timeの変化や職員の意識変化などを調査し予後や死亡に影響及ぼす因子の同定を行う。</u></p> <p><u>心筋梗塞の予後改善効果を調査することで丹後医療圏の健康寿命の向上へ寄与することが期待される</u></p>
研究の進捗状況と成果	2013年1月1日から2016年12月31日までの急性心筋梗塞症例を検討した。年間24例から53例の急性心筋梗塞症例が当院へ救急搬送されていた。丹後医療圏の人口が約10万人であることを考慮すると丹後医療圏で発症した急性心筋梗塞症例の大半が当院へ搬送されていることが推察された。急性心筋梗塞症例のうち51%が65歳以上の高齢者であった。65歳から74歳が18%, 75歳から84歳が19%, 85歳以上が14%という内訳であり丹後医療圏の高齢化を反映しているものと考えられた。75歳以上の後期高齢者に注目し, 75歳から84歳までの群と85歳以上の群で院内死亡率, Door to balloon timeと院内死亡率の関連, 受診時間帯別のDoor to balloon time, 発症から来院までの時間についてそれぞれ検討した。院内死亡率は75歳から84歳の群で9.4%, 85歳以上の群で21.7%であった。Door to balloon timeが90分未満と90分以上で比較すると年齢にかかわらず90分以上で院内死亡率が高い結果となった。受診時間帯別のDoor to balloon timeに関しては日中よりも夜間の方が時間がかかる傾向があった。これは診断から検査の準備まで時間を要するためであると考えられ、診断が迅速に行える心電図伝送システムを用いることでより治療までの時間を短縮できることが期待できると考えられた。発症から受診までの時間は75歳から84歳の群よりも85歳以上の群の方が短く、85歳以上の群の方が受診までの時間が短いことがわかった。これは85歳以上の患者のほうが周囲の人間に病院受診を促されやすいことが原因ではないかと推察された。

	2017年12月1日から心電図伝送システムが本格導入された。2018年3月31日の時点で49例の心電図伝送システム症例があり、そのうち急性心筋梗塞であった症例は2例あった。いずれの症例もDoor to balloon timeは90分未満を達成できており生存退院となっている。症例数が少ないと、導入から時間が浅いことから予後調査まで行えていない状況である。
地域への研究成果の還元状況	
今後の期待	月間約15症例の心電図伝送システム利用症例があり、着実に症例数は増えている。心電図伝送システムを用いることで病院到着前の心電図を見ることができ、診断までの時間は確実に短縮できている。現在、救急隊との月1回の症例検討会を行なっており、心電図伝送システムの適正利用方法や早期治療へ繋げることができるよう努力している。高齢化が著しく進む丹後医療圏での急性心筋梗塞の実態と心電図伝送システムの有用性を明らかにし、超高齢化社会における予後改善を目指したいと考えている。
研究発表(注3)	さらに研究を進めた上で、学会発表、論文投稿を計画している。

注1 「研究のキーワード」欄には、ホームページ閲覧者が、研究内容のイメージをつかめるように、キーワードとなる用語を3個から5個程度、記述すること。

注2 「研究の概要」欄には、ホームページ閲覧者の理解の助けとなるように、写真、表、グラフ、図などを用いて、作成すること。

注3 「研究発表」欄には、論文、学会発表、ニュース・リリース等について記述すること。

注4 研究成果が「知的財産」の発明に該当する場合は、ホームページでの公表により、新規性の喪失となるため注意すること。

注5 本書は、A4サイズ3ページ以内とすること。

様式 4

京都府公立大学法人地域未来づくり支援事業研究成果報告  
(ホームページ用)

	(所 属)	(職 名)	(氏 名)
研究 代表者	京都府立医科大学 感染病態学教室	助教	西岡 敬介
研究組織 の体制	(研究代表者) 京都府立医科大学 感染病態学教室	助教	西岡 敬介
研究の 名称	変異ニューカッスル病ウイルスベクターを用いた家禽における 鳥インフルエンザ感染防御の誘導		
研究のキ ーワード (注 1)	ニューカッスル病ウイルス, インフルエンザウイルス, ワクチン		
研究の 概要 (注 2)	<p>鳥インフルエンザの蔓延は野鳥のみならず、多くの家禽にも危険が及ぶ。2016年にはJRA京都競馬場で飼育されていたコブハクチョウの死骸からH5N6亜型鳥インフルエンザ感染が確認されている。2018年にも1月に香川県さぬき市の養鶏場においてH5N6亜型鳥インフルエンザの流行や、3月に兵庫県伊丹市昆陽池公園においてカラスの死骸からH5N6亜型鳥インフルエンザウイルスが検出されており、いつ京都で鳥インフルエンザが流行してもおかしくない状況にある。鳥インフルエンザ対策は重要な課題として京都府も取り組んでおり、緊急性を要する。</p> <p>我々はこれまでにニューカッスル病ウイルス(NDV)ワクチン株を基礎とした家禽に対するインフルエンザワクチン開発を行ってきた。しかしながらNDVは各養鶏所でワクチン接種が行われており、すでにNDV免疫済みの家禽に対しては組み換えワクチンは用いることはできない。そこで本研究では、NDVの抗原性を変化させ、NDV免疫済みの家禽に対しても用いることできるウイルスベクターを構築すること目的とした。</p>		

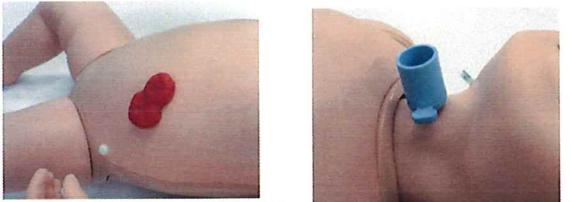
研究の背景	<p>本研究の成果はニワトリをはじめとする家禽への鳥インフルエンザ蔓延予防をもたらすだけでなく、H5N1亜型、H5N6亜型はヒトへの感染例が多数あることから、ヒトに対する感染防止にも貢献できることが考えられる。</p> <p>そこで本研究は、家禽を対象とし、ウイルスベクターを用いて鳥インフルエンザに対する感染防御を誘導することを目的とする。NDVワクチン株を基礎としたインフルエンザ感染防御を誘導するウイルスベクターを構築することを目的とした。</p>

研究手法	<p>NDVの抗原性を決定している表面糖タンパクであるFタンパクおよびHNタンパクに今まで報告されている知見をもとに変異を導入した変異NDVの構築を行った。NDV免疫からエスケープするか確認するためにNDV抗血清を用いた中和試験を行った。</p> <p>また、FタンパクHNタンパクを近縁のウイルスのものと置換することを想定し、2型または10型鳥パラミクソウイルス(APMV2またはAPMV10)のFタンパクおよびHNタンパクを細胞に強発現させ免疫染色にてNDV抗血清との交差性を確認した。</p>
研究の進捗状況と成果	<p>FタンパクおよびHNタンパクに変異導入された変異NDVを構築した。抗NDV中和血清存在下での感染性を評価したところ、HI値は元のワクチン株と比較して低下したが、4倍以内にとどまり明確なエスケープウイルスとは判定できなかった。</p> <p>次に、APMV2またはAPMV10のFタンパクおよびHNタンパクを細胞に強発現させ免疫染色にてNDV抗血清との交差性を確認した。これらタンパクはNDV抗血清では染色されず、それぞれAPMV2抗血清およびAPMV10抗血清のみで染色された。</p> <p>以上のことから、APMV2またはAPMV10を表面抗原を持つウイルスはNDVワクチン接種済みの家禽に対してもインフルエンザワクチンとして用いることができる可能性が示唆された。</p>
地域への研究成果の還元状況	<p>明確にエスケープするウイルス構築は未だ行えていない状況であるが、本研究によって、NDV接種済み家禽に対して用いることができるウイルスベクター構築の可能性が示唆された。</p> <p>京都府は過去の事例より高病原性鳥インフルエンザの流行が起こりやすい地域のひとつであり、本研究の成果によって鳥インフルエンザの蔓延防止を行うことができれば、京都府における養鶏産生の安全性の向上につながることが考えられる。</p>
今後の期待	<p>複数の抗原性が異なるウイルスベクターが構築される可能性もあり、異なる亜型のインフルエンザ流行ごとに用いるワクチン開発の可能性がある。</p>
研究発表(注3)	<p>研究成果は随時論文発表により報告する予定である。</p>

## 様式4

### 京都府公立大学法人地域未来づくり支援事業研究成果報告 (ホームページ用)

	(所 属)	(職 名)	(氏 名)
研究 代表者	京都府立医科大学 大学院小児外科学	講師	青井重善
研究組織 の体制	京都府立医科大学 大学院小児外科学	教授 講師 同上 助教 同上	田尻達郎 古川泰三 文野誠久 東真弓 坂井宏平
研究の 名称	小児外科希少疾患術後患児の移行期医療確立を目指す未来に向けた広域医療支援モデルの構築		
研究のキ ーワード (注1)	小児外科疾患 希少難病 長期経過 地域医療 移行		
研究の 概要 (注2)	<p><u>「即時現地訪問を基礎とした卒後教育と新規拠点作成型診療」</u></p> <p>小児外科希少疾患の準急性期治療を地域でも安心して継続治療を受けられるシステム作りを目指す。</p> <p>北部居住患児を居住地域に逆紹介を行うために必要な、専門医が居住地域の関連医療系多職種を交え継続計画をたて、その際に必須となる<u>疾患教育用シミュレーター（トレーナー）製作（特注）</u>および<u>ケア訓練</u>を行う。</p>		
研究の 背景	<p>京都府は医療資源の偏在があり、乙訓・山城圏に集中している。小児外科専門医も同様で府北部に一名しか常勤していない。鎖肛・食道閉鎖・胆道閉鎖・短腸症候群・横隔膜疾患など、小児外科疾患は希少であり府北部例は府立医大病院へ広域搬送される。そして術後は成人期まで小児外科専門医の長期経過観察が必要であるが、<u>疾患の希少性</u>のため①基幹施設での診療続行②専門医の配置がある地域医療機関への逆紹介（ごくまれ）が行われる。しかし地理的状況（遠方）に起因する脱落や、自宅に戻る際のハードルが極めて高く地域中核病院にも負担が高まっている。この実務的な対策を講じることが重要である。<u>非専門機関でも疾患の教育や慣熟で受け入れ可能な機会が増加することを目指す。</u></p>		

研究手法	<p>前記の研究背景の問題を克服するために</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 異職種の連携</li> <li>② 教育用資材・教材の作成</li> <li>③ 各職種に対する聞き取り調査</li> <li>④ 家族への聞き取り調査による問題の洗い出し。</li> <li>を行う。また、</li> <li>⑤ 本事業期間中の適応疾患の新規発生例に実際に活用開始。</li> </ul>
研究の進捗状況と成果	<p>複数の拠点病院の聞き取り終了。（受け入れ可能状況）      複数の訪問看護ステーションの実情調査終了。（特定施設への過剰負担）      行政機関との問題点の共有化継続中。（医療圏レベルでの対応策の検証）      小児在宅医療に必要な医学的処置トレーナー製作終了（特注品・受け入れ可能施設の増加を目指して持ち出し予定・右図）。</p> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">  </div>
地域への研究成果の還元状況	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 本事業期間中に発生した複数の術後例（府北部発生で大学病院で治療後在家医療移行予定重症例）に対する新規連携行動が実際に開始された。</li> <li>② 本事業で制作した機器で、医療関連職や保護者まで児の急変対応訓練を開始。</li> </ul>
今後の期待	<p>本事業期間中に開始した事例をもとに、本事業の目的である<u>未来にわたり継続させる</u>最初の一歩を踏み出す。      事業年度終了の平成30年度から未来にわたり活動を継続する。</p>
研究発表（注3）	<p>本事業はシステム構築かつ未来に向けた活動の開始を目指しており、結果が直ちに発表可能にする研究ではない。しかし、現在進行中の複数例の（希少疾患であり時間を要する）安定後は、個人情報を十分に保護した上でHPなどを用いて広報し、小児科地方会を利用して医療機関あての通知も行い、潜在する困難例を発掘救済する。</p>

- 注1 「研究のキーワード」欄には、ホームページ閲覧者が、研究内容のイメージをつかめるように、キーワードとなる用語を3個から5個程度、記述すること。
- 注2 「研究の概要」欄には、ホームページ閲覧者の理解の助けとなるように、写真、表、グラフ、図などを用いて、作成すること。
- 注3 「研究発表」欄には、論文、学会発表、ニュース・リリース等について記述すること。
- 注4 研究成果が「知的財産」の発明に該当する場合は、ホームページでの公表により、新規性の喪失となるため注意すること。
- 注5 本書は、A4サイズ3ページ以内とすること。