

水分子との相互作用によるイリジウム錯体の 発光特性の変化に関する研究

特定国立研究開発法人産業技術総合研究所 特別研究員
(前横浜市立大学生命ナノシステム科学研究科 客員研究員)
高安 敏

(研究目的)

有機 EL ディスプレイが次世代ディスプレイとして期待されるようになって、数十年が経過し、その間にたくさんの研究がなされてきたが、現状では未だに液晶ディスプレイが市場の主流となっている。ここまで有機 EL の実用化が伸び悩んでいる要因としては、製品としての価格が抑えきれないことにある。それはなんといっても発光材料、特に青色発光材料の発光効率が低いことが原因である。そのため、青色発光材料を中心とした新規材料の設計・合成開発がこれまでにたくさん行われてきた。

このように材料開発が盛んに行われてきた一方で、実際の系における分子間相互作用に関する研究例というのは驚くほど少ない。例えば、実際のデバイスや溶液中での発光効率を調べてみると、錯体の濃度が上昇するにつれて発光効率が減少していく結果が得られる。この現象は良く知られているにも関わらず、そのメカニズムは明らかになっていない。しかし、上述したような実際の系においては、錯体分子と基板、溶媒といったものだけではなく、錯体分子同士や空気中の酸素分子など、様々なもので分子間相互作用というものが働き、それによって発光材料の効率というのは大きく変化する。

私はこれまでに、そのような発光材料、特にイリジウム錯体 (Ir(ppy)_3 = Figure 1) において観測される分子間相互作用に関して研究を行ってきた^{[1],[2]}。本研究では、特に溶液中に含まれる水分子によって、イリジウム錯体の発光特性がどのように変化するのかを調べることにした。

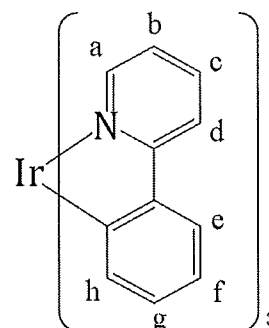


Figure 1. Ir(ppy)_3 の構造式

(研究方法)

各種分光測定には市販のアセトニトリル、アセトン、ジクロロメタンを使用した。また、脱水溶媒として市販の溶媒を水素化カルシウム、もしくはモレキュラーシーブスによって脱水処理をおこなった。発光寿命測定では、Continuum Nd:YAG レーザーの 355 nm を用いて励起した後、Tektronix TDS320 デジタルオシロスコープを用いて取り込んだ信号を最小二乗法で解析を行って発光寿命を得た。測定前にはアルゴンガスを 15 分通気して、酸素脱気を行った。 ^1H NMR 測定は Bruker ADVANCE 600 を用いた。溶媒に重ジクロロメタンを用いて、真空ラインで水素化カルシウムによる脱水処理を行い、溶媒中の水分子の数を制御した。溶液中の水分子の数については積分値から相対比を求めて算出した。光照射は UVP 4W ハンディ UV ランプの長波長 365 nm を用いて暗室にて行った。

(実験結果)

[水分子による励起 Ir(ppy)_3 の失活]

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_0} + k_q[\text{Ir}] \quad (1)$$

τ ; 観測される発光寿命, τ_0 ; 無限希釈時の発光寿命, k_q ; 消光速度定数

先に報告しているように^[2]、非極性溶媒を用いたときには、 Ir(ppy)_3 は会合体を形成してしまうことを考慮して、今回の研究においては会合体を形成しないような溶媒を用いて研究を行った。会合体を形成しない条件下では通常、錯体分子の発光寿命は式 1 で表される。そのため、横軸に錯体濃度、縦軸に発光寿命の逆数をとってプロットすると(Stern-Volmer プロット)、傾きから消光速度定数が得られる。溶液中での拡散律速の反応であれば、消光速度定数の大きさは $10^9 \sim 10^{11}$ のオーダーとなるはずである。Figure 2 には、溶媒としてアセトニトリル(AN)とアセトン(ACE)を用いたときの発光寿命測定の結果を示した。アセトニトリル、アセトンいずれの溶媒においても、プロットした点が一直線上に並ぶという結果となった。また、いずれの溶媒においても、脱水処理を行った溶媒を用いたときに消光速度定数が大きくなった。特にアセトンの場合には、脱水処理を行わない場合には消光速度定数が 10^8 のオーダーであり、拡散律速よりも遅くなっていた。このことから、水分子が Ir(ppy)_3 の消光過程に影響を及ぼしていることが明らかとなった。

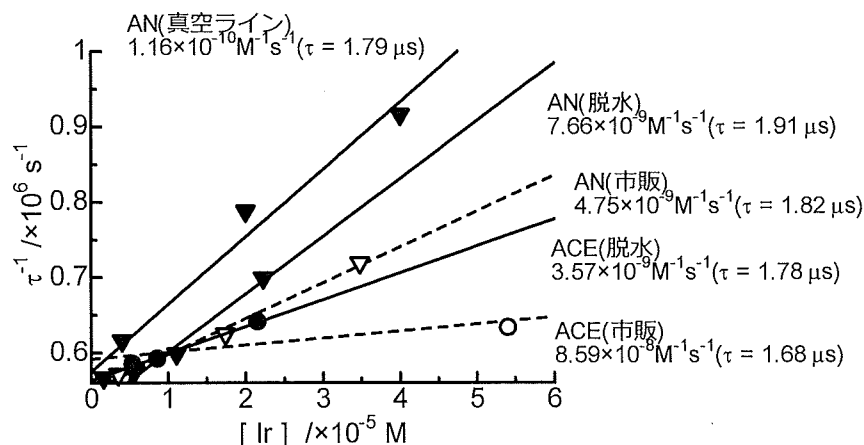


Figure 2. 脱水処理をしていない溶媒と脱水処理を行った溶媒における発光寿命測定の結果

[ジクロロメタン溶液中での水分子との反応]

ジクロロメタンやクロロホルムなどの塩素系溶媒を用いたときには、光反応が起こることが明らかとなり、その反応では水分子が影響を与えていることが明らかとなった。

私はこれまでに、ジクロロメタンなどの塩素系溶媒を用いた際に、溶液中では水分子と Ir(ppy)_3 分子が会合状態となっており、一緒に拡散していることを報告している^[2]。溶液中に水分子がいる状態で Ir(ppy)_3 ジクロロメタン溶液に光を照射すると、 ^1H NMR スペクトルに変化が見られた。ジクロロメタン溶液中の錯体分子 1 個に対する水分子の数が 5.48 個

のときの結果を Figure 3 に示した。

A に示したように、 Ir(ppy)_3 のプロトンピークのうち、 Hh に関しては光照射によって顕著なブロードニングが観測された。また、 Hf 、 Hg に関しても、光照射によってピークのシフトならびにブロードニングが観測されており、光照射 9 分では 2 つのピークの位置が逆転している様子が観測された。

B には 45 分間光照射を行ったあとの試料を遮光して保存し、その時間変化の様子を ^1H NMR 測定で追跡した結果を示してある。光照射によってケミカルシフトならびに形状が変化した後のプロトンピークが、光照射前の状態へと戻った様子が観測された。

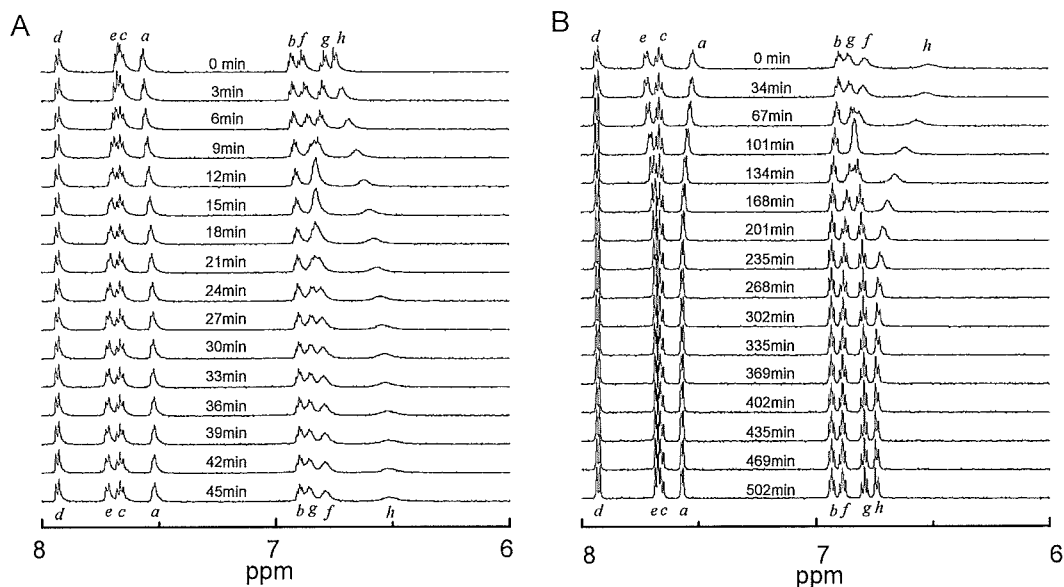


Figure 3. 光照射ならびに遮光実験における ^1H NMR スペクトルの変化

溶液中の水分子の数を変えて光照射ならびに遮光の実験を行った。そのときのプロトンピークのケミカルシフトの変化の様子をプロットしたグラフを Figure 4 に示した。グラフには一番変化量の大きな Hh のピークについてのみ示してある。光照射実験(A)ならびに遮光実験(B)どちらにおいても、溶液中の水の量によってピークのシフト量に違いが見られた。水の量が比較的少ない場合(□)は光照射によってブロードニングを伴ってピークは大きく高磁場側へとシフトしていった。一方で、水の量が増えていくとその変化量は小さくなっていった。遮光実験においては、水の量が少ないときには Hh のピークが光照射前のケミカルシフトに戻ったのに対して、水の量が多くなると戻る時間が遅くなり、水の量が 10 等量の条件下においては、光照射によって変化した位置からほとんど戻らなかった。光を十分に照射することによって変化した試料が、遮光することによってまた元のスペクトルへと戻ったことから、光反応によって錯体分子が壊れたり別の物質へと変化したりしているのではないということが分かった。それは光照射ならびに遮光実験を行った後の試料の ^1H NMR から不純物が確認できなかったことから分かっている。しかし、水分子が多いときには戻らなくなったことから、水分子が逆反応を阻害している可能性が示唆された。

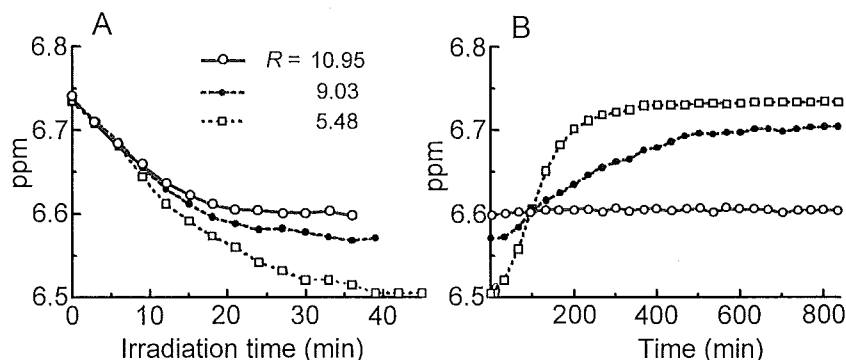


Figure 4. 水の量を変えた光照射ならびに遮光実験における Hh のケミカルシフトの変化

(成果・考察)

溶液中の $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ の発光において、系中に存在する水分子が励起状態の失活に関与していることが明らかとなった。また、ジクロロメタン中においては $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ が光反応することが分かり、その反応は遮光することで元の状態へと戻り、反応には水分子が関与していることが明らかとなった。これらのことから、 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ の応用の際には水分子を完全に除去することで発光効率が向上する可能性が得られた。

今回の研究では溶媒中の水分子の量(濃度)を正確にモニターすることが出来なかった。そのため、Stern-Volmer プロットにおいて消光速度定数が変化したことに対する定性的な結果は得られたが、溶液中の水分子の量との定量的な結果を出すことが出来なかった。水分子と消光速度定数のプロットを作製すれば水分子が系中でどのような影響を与えているかという詳細な考察ができると考えている。ジクロロメタン中での光反応に関しては、光反応後の構造を決定することができなかった。今後、その構造を解明することができれば、水分子がどのような影響を与えているかが議論できると考えている。

(学会発表)

第 66 回 錯体化学討論会 2PF-27 「Ir 錯体と水分子の分子間相互作用に関する研究」

(参考文献)

- [1] Takayasu, S.; Suzuki, T.; Shinozaki, K. *J. Phys. Chem. B*, 2013, 117(32), 9449
- [2] Takayasu, S.; Shinozaki, K. *Polyhedron*, 2016, 123, 328

大規模遺伝子発現解析による胚と胚乳のエピジェネティック コミュニケーションの解明

横浜市立大学・客員研究員
殿崎 薫

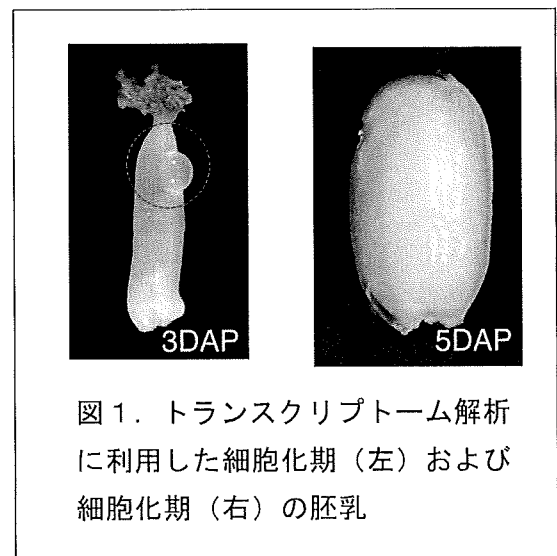
(研究目的)

イネの胚乳はデンプンなどを集積する貯蔵器官であると共に、胚へ栄養を供給することで胚の発達を促す役割を担っている。胚乳発生過程ではゲノムワイドなDNA低メチル化が引き起こされ、様々な遺伝子や long non-coding RNA (lncRNA)、トランスポゾンなどの活性化が見られる。また、胚乳ではゲノムインプリンティング（一方の親由来の対立遺伝子からのみ遺伝子発現が見られる現象）という特徴的な現象も知られている。また、近年では胚乳で活性化したトランスポゾン由来の低分子RNAが胚に移行し、胚のトランスポゾン抑制に関与する可能性が提唱されるなど、様々なエピジェネティックな変化が起こっている。胚と胚乳のエピジェネティックな情報伝達について検証された例はこれまでにない。そこで、本研究では胚と胚乳の分画が容易であるイネを材料に、胚と胚乳における大規模解析を実施し、胚と胚乳の相互作用を明らかにすることを目的とする。なお、本研究助成では、解析の初期段階として、胚乳における大規模トランスクリプトーム解析を実施した。

(研究方法)

正常なイネの胚乳発生では、胚乳核が分裂を繰り返して多核体を形成する多核体期と、細胞壁を形成することで胚乳組織が形成される細胞化期、デンプンなどの貯蔵物質合成が行われる成熟期に分けられる。特に、多核体期と細胞化期の間で相転換が生じ、ダイナミックなエピジェネティック制御に変化が生じ、遺伝子やトランスポゾンの発現が大きく変化することが想定されている。これまでに胚や種皮を含む種子でのトランスクリプトーム解析はこれまでも行われた例はあるものの、多核体期の胚乳におけるトランスクリプトーム情報はこれまでに得られていない。そこで、イネの初期胚乳におけるトランスクリプトーム情報を取得するため、多核体期および細胞化期における胚乳をサンプリングし

(図1)、次世代シーケンサーによるRNA-seq解析を実施した。多核体期の胚乳と細胞化期の胚乳における次世代シーケンサーを利用したトランスクリプトーム解析を行い、エ



ピジェネティックな制御において重要な機能をもつlncRNAや、エピジェネティックな制御を受けるインプリント遺伝子の網羅的な同定を行うと共に、多核体期と細胞化期間の相転換で見られるlncRNAやトランスポソン、インプリント遺伝子などの発現ダイナミクスを明らかにする。

(結 果)

① イネの初期胚乳におけるlncRNAの網羅的な解析

多核体期および細胞化期におけるRNA-seq解析から得られたreadsを用いて、初期胚乳で発現するlncRNAを網羅的な同定を行なった。lncRNAを同定するため、図2に示す解析パイプラインを構築し、解析を行なった。その結果、初期胚乳において、59,869個の転写産物を同定した。その内、47,166個が既知の遺伝子であり、12,703個が未知の遺伝子であった。未知の遺伝子について、発現量や長さ、coding scoreに基づいて選抜したとこと、8469個の転写産物をイネの胚乳で発現するlncRNAとして同定した。

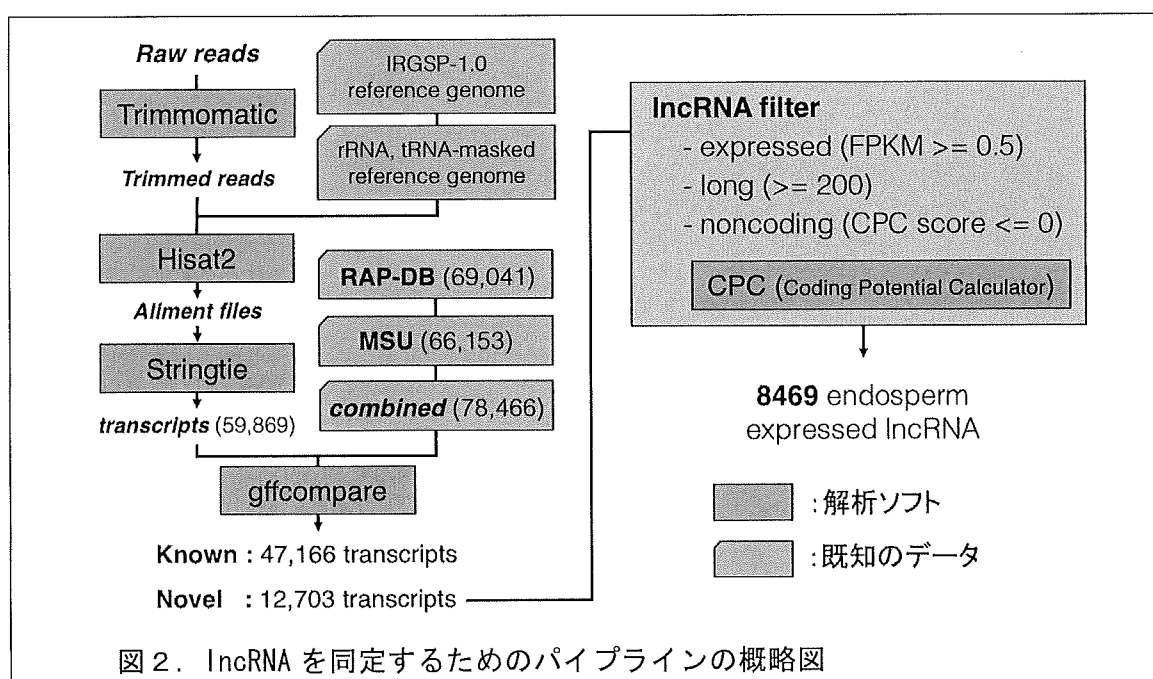
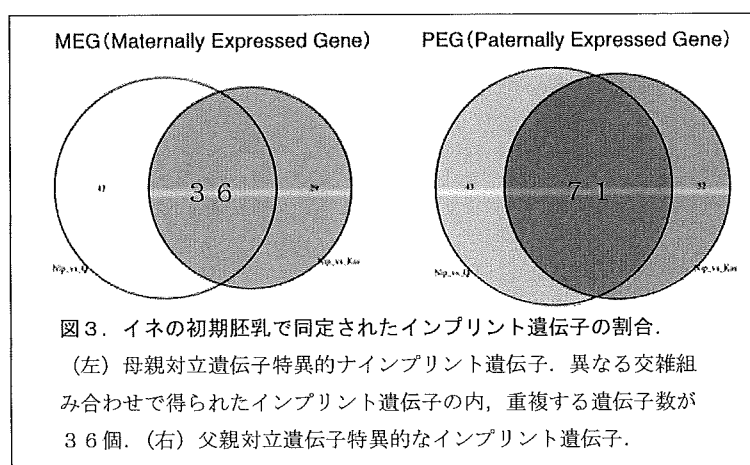


図2. lncRNAを同定するためのパイプラインの概略図

② インプリント遺伝子の網羅的解析

初期胚乳で見られるインプリント遺伝子を網羅的に同定するための、遺伝的背景の異なる系統間で相互交雑を行い、それぞれの交配で得られた多核体期と細胞化期の胚乳においてRNA-seq解析を行なった。相互交雑に用いた両親系統間の多型情報を基に、両親由来のリードを選別するこ



とで、一方の親由来対立遺伝子で特異的に発現する遺伝子を同定した（図3）。母親対立遺伝子特異的な発現を示すインプリント遺伝子として36遺伝子を、父親対立遺伝子特異的な発現を示すインプリント遺伝子として71遺伝子を同定した。

③ 多核体期と細胞化期の胚乳における発現変動遺伝子

多核体期と細胞化期の胚乳の間で生じるダイナミックな変化を明らかにするため、多核体期および細胞化期の胚乳のトランスクリプトームの比較を行なった。その結果、多核体期および細胞化期の間で有意に発現量に変化が見られる遺伝子として、7059個の転写産物を同定した（図4）。多核体期の胚乳で特異的に発現する遺伝子としては、3683個の転写産物があり、その内、29個がインプリント遺伝子、428個がlncRNAを含んでいた。また、細胞化期の胚乳では3376個の転写産物があり、その内、35個がインプリント遺伝子、548個がlncRNAであった。

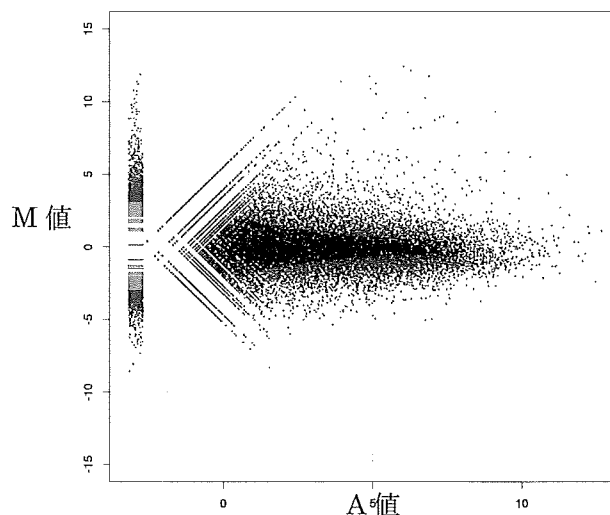


図4. 多核体期および細胞化期における MA plot.

④ 胚乳におけるトランスポゾンダイナミクスの解析

胚乳発生ではトランスポゾンの活性化が起こることが知られているが、胚乳発生のどの段階で生じているかについては明らかになっていない。そこで、受精後から多核体期と細胞化期を経て胚乳が形成される（交配後2～7日目）までの胚乳におけるトランスポゾンの活性化の程度を解析した。トランスポゾンファミリーやグループごとの共通配列をプローブとしたトランスポゾンマイクロアレイ解析を用いることで、胚乳発生過程におけるトランスポゾンの活性化程度を調査した（図5）。その結果、受精直後の多核体期の胚乳で特異的に活性化するトランスポゾンと、細胞化後の胚乳で活性化す

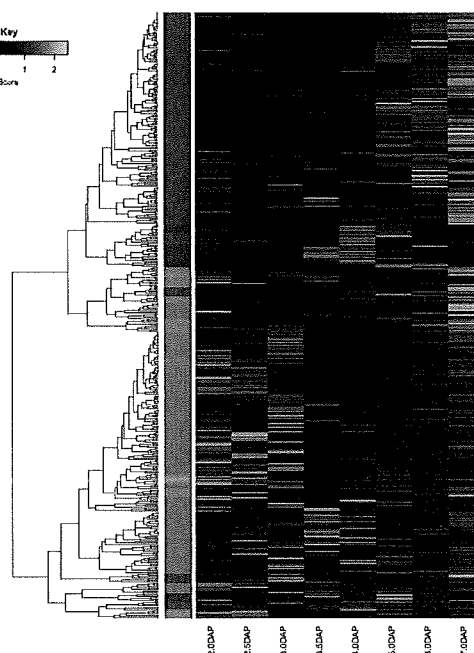


図5. 胚乳発生過程におけるトランスポゾンの変動パターン

るトランスポゾンの大きく 2 つのクレードに分類することができた。

(成果・考察)

植物の胚乳は、胚とは異なり次世代に遺伝しない器官であるため、ゲノム全体でエピジェネティック制御がダイナミックに変化する。胚乳で引き起こされる DNA の低メチル化によってトランスポゾンの活性化が引き起こされることは知られているが、その意義については未だ明らかにされていない。一方で、胚は次世代個体となる器官であるため、ゲノムの安定性・完全性を維持するために、トランスポゾンの活性化は DNA のメチル化によって抑制されている。胚におけるトランスポゾンの高メチル化と胚乳におけるトランスポゾンの活性化との間には、相関関係が見られる。そのため、胚乳で活性化したトランスポゾンから生成された低分子 RNA が、胚でのトランスポゾンの高メチル化を誘導している可能性が想定されている。

本研究において、胚と胚乳の相互作用を明らかにする初期段階として、胚乳を対象とした解析を実施し、イネの胚乳における新規 lncRNA およびインプリント遺伝子を網羅的に同定するとともに、多核体期から細胞化期の相転換に伴うトランスクリプトームの全体像を明らかにすることができた。加えて、新規の lncRNA を網羅的に同定することができた。lncRNA は、低分子 RNA の前駆体としての機能を持つため、低分子 RNA によるエピジェネティックな制御に大きく関与することが知られている。また、lncRNA がヒストン修飾を制御することも知られており、今後は、lncRNA と胚乳におけるエピジェネティックな制御機構との関連性を明らかにする必要がある。また、インプリント遺伝子やトランスポゾンは、エピジェネティックな制御機構によってその発現が制御されているため、その発現パターンなどから、胚乳発生におけるエピジェネティックな制御機構を推測する有用なツールである。以上の本研究で得られた知見は、胚と胚乳のエピジェネティックコミュニケーションを明らかにするための重要な基盤情報である。今後は、同様の解析を胚においても行うとともに、胚と胚乳の比較解析から、両者のエピジェネティックコミュニケーションの実態を明らかにする。

リン代替かつ高性能化を目指した

新規フェロセン含有マイクロエマルジョン系消火剤の創製

横浜国立大学大学院工学研究院 技術専門職員

小柴 佑介

(研究目的)

多くの国において、火災による損失が社会問題となっている。たとえば、日本における住宅火災による年間死者数は 2 千人弱で推移している。これに加え、日本では大地震時における大規模火災による甚大な被害が危惧されており、いずれ起こる首都直下地震では最大 43 万棟の家屋焼失が予想されている。従って、効果的な初期消火が可能な高性能消火剤が希求されている。現在、リン酸塩を有効成分とする粉末消火器が世界的に広く使用されているが、粉末消火剤は噴射中に視界を遮って退路が分からなくなったり、噴射後の汚損も激しいことから、先進国では液系消火剤が求められている。また、リン鉱石は枯渇が危惧されており (Reijnders, 2014)、リンフリーの消火剤が必要である。このような社会的要請から筆者らは、ベースメタルである鉄に注目した。その中でも、火炎中で容易に分解し、生成した活性鉄種がラジカルスカベンジャーとして働くフェロセン (図 1a, Fec) に着目し、これの微粒子を水中に直接分散させた Fec 分散系消火剤を創製した (Koshiba et al., 2015)。これが、既存の液系消火剤である強化液よりも高い消火性能を示すことを明らかにしただけでなく、この系において、消火性能と Fec 分散性との間に正の相関性があることを見出した (Koshiba & Ohtani, 2016)。この結果は、Fec 分散性を改善すれば、消火性能の更なる向上が期待できる知見であると言える。

本研究では Fec を含有した O/W マイクロエマルジョン (ME) 系消火剤について報告する。この系は使用元素のユビキタス化を達成しているだけでなく、系の分散性を劇的に向上できるため、消火性能が高い新規消火剤として提案できる可能性がある。本報では、Fec 含有マイクロエマルジョンの調製法を確立した上で、プール火災に対する消火性能を評価した。

(研究方法)

本研究においては、Fec を一旦有機溶媒に溶解させた上で、これを水中に分散させることになる。消火性能および環境負荷の観点から、可能な限り油相量が少ない方が良いと言え、すなわち、Fec に対して高い溶解性を有する有機溶媒を選定する必要がある。本研究では、*n*-オクタンを選択した。界面活性剤には、低毒性かつ起泡性の低いノニオン性界面活性剤である Surfynol 465 (SN)、Noigen TDS80 (NT)、および Triton X-100 (TX) を選択した (図 1b-d)。

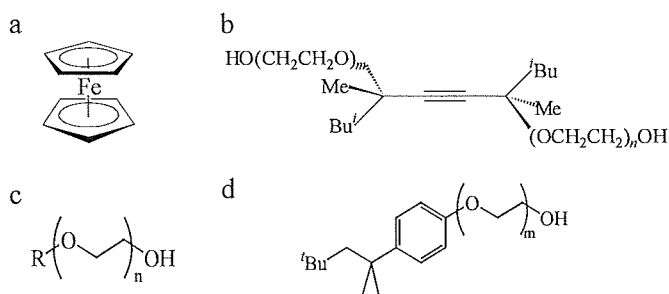


図1 フェロセン(a), Surfynol (b), Noigen (c), およびTriton X-100 (d) の化学構造

まず, Fec を *n*-オクタンに任意の濃度で溶かした. その後, これを界面活性剤が溶けたイオン交換水に注ぎ, ホモジナイザを用いて 5000 rpm, 15 分間室温において分散処理を行った. *n*-オクタン濃度は 2.1 wt% とし, Egger らの既往研究結果を踏まえて *n*-オクタンと界面活性剤の質量比 (R , 式 1) は $R=1.0\text{--}5.0$ とした (Egger et al., 2006).

$$R = \frac{W_{\text{surf}}}{W_{\text{oct}}} \quad (\text{式 1})$$

ここで, W_{surf} および W_{oct} はそれぞれ界面活性剤および *n*-オクタンの質量である.

フェロセンを含有するマイクロエマルジョンの安定性評価

一般にエマルジョンはクリーミングや Ostwald 熟成などを経て崩壊し, いずれ相分離を起こす. もし本研究で用いる系において相分離が起きてしまった場合, 消火性能の大幅な低下が予測される. 従って, エマルジョン安定性を評価することは重要であると言える. ここでは, 直径 35 mm, 長さ 125 mm の試験管に調製液を注ぎ, 25 °C における油相分離率 (OS , 式 2) の経時変化を測定することで, 系の安定性を評価した. なお, Fec 濃度は 1000 ppm とした.

$$OS = \frac{HO}{HA + HO} \times 100, \quad (\text{式 2})$$

ここで, HO は油層高さ, HA は水層高さである.

マイクロエマルジョン中の油滴径およびスプレー液滴径分布測定

エマルジョン中の油滴径は, 系の安定性に影響を及ぼす. また, 消火性能は粒径の大きさに依存することが知られている (Ewing et al., 1995). 本研究では, 動的光散乱法を用いて 25 °C における油滴径分布を測定した. スプレー液滴径も, 消火性能に影響を及ぼすことが知られている (LeFort et al., 2009). 本研究では液浸法を用いてスプレー液滴のザウター径 (d_{32} , 式 3) を算出した. なお, 両測定ともに, フェロセン濃度は 0–1000 ppm とした.

$$d_{32} = \frac{\sum N_i d_i^3}{\sum N_i d_i^2}, \quad (\text{式 3})$$

ここで, N_i および d_i はそれぞれ粒子数および粒径である.

消火実験方法

消火実験は, 以前報告した標準的な実験装置を用いた (Koshiba et al., 2016). 直径 83 mm のオイルパンに模擬ガソリンである *n*-ヘプタン (80 mL) を注ぎ, 着火後に定常状態になったことを確認してから ME を 300 mL min^{-1} で噴霧した. 噴霧開始から消炎するまでの時間を消火時間とし, 消火液ごとに 10 回消火実験を行って, 平均消火時間 (τ) とその標準偏差 (σ) を算出した. なお, 噴霧角は 50°, ノズル高さは 600 mm に固定した.

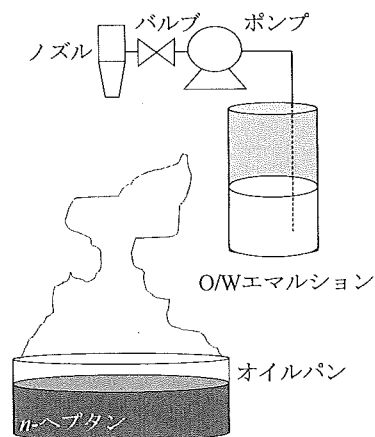


図2 消火実験装置.

(結果)

フェロセンを含有するマイクロエマルジョンの安定性評価

界面活性剤を SN および OE とした場合、短時間のうちに相分離が観察され、これらは熱力学的に不安定なマクロエマルジョンであると考えられる。一方、NT を用いた場合は $R \geq 3.5$, TX を用いた場合は $R \geq 5.0$ で少なくとも 12 ヶ月は相分離が確認されず ($OS = 0$), かつ液は透明であった。従って、この条件では ME が形成されていると考えられるため、以降は NT の場合は $R = 3.5$, TX の場合は $R = 5.0$ とした。

マイクロエマルジョン中の油滴径およびスプレー液滴径分布測定

界面活性剤に NT を用いた場合のエマルジョン中の油滴径を表 1 に示す。本研究における Fec 濃度範囲においては、油滴径は Fec 濃度に依存することなく $d_{32} = ca. 12 \text{ nm}$ であった。この結果から、ME が形成されていることを確認できただけでなく、消火特性に及ぼす油滴径の影響を考える必要がないと言える。なお、紙面の都合上示せないが、TX を用いた場合も同様の結果が得られた。

スプレー液滴径に関しても、本研究の Fec 濃度範囲においては、液滴径は Fec 濃度に依存することなく、ほぼ一定であった (表 2)。従って、油滴径およびスプレー液滴径の測定結果から、後述する消火実験において、Fec 濃度の影響を主として議論できると考えられる。

消火実験結果

ここでも界面活性剤を NT とした場合のみを言及する。ME の消火性能を評価する前に、イオン交換水および NT 水溶液で消火実験を行ったところ、前者では消火が達成されなかったが、後者では消火できることが分かった ($\tau = 15 \text{ s}$, $\sigma = 6 \text{ s}$, 図 3)。Fec を含有しない ME では、*n*-オクタンの可燃性に起因して、NT 水溶液よりも消火時間が長くなった ($\tau = 21 \text{ s}$, $\sigma = 5 \text{ s}$)。しかしながら、Fec を含有させた ME では、Fec 濃度が 100 ppm 以上で $4.5 \text{ s} < \tau < 7.5 \text{ s}$ であり、これは既存の強化液の消火時間の $\tau = 8.9 \text{ s}$ よりも消火時間が短く、消火性能が高いことが分かった。

表 1 マイクロエマルジョン^a中の油滴径.

Fec 濃度 (ppm)	d_{32} (nm)
0	11
100	11
500	12
1000	14

a: $R = 3.5$, NT.

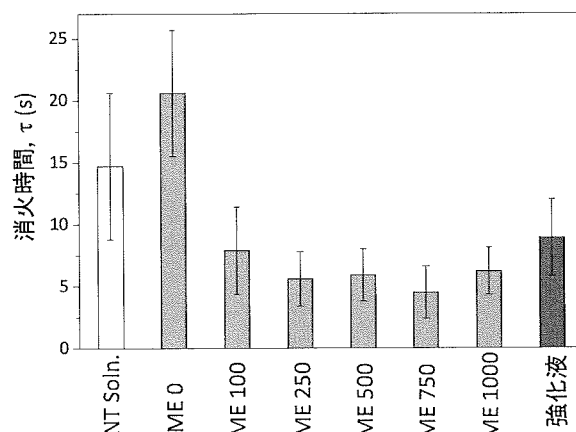


図 3 各消火液の消火時間 (ME x は、Fec 濃度 x のマイクロエマルジョンを示す)。

表 2 スプレー液滴径 ($R = 3.5$, NT).

<i>n</i> -オクタン濃度 (wt%)	Fec 濃度 (ppm)	d_{32} (μm)
0	0	138
2.1	0	147
2.1	100	116
2.1	500	145
2.1	1000	123

(結言)

本研究では、高分散化による高い消火性能が期待できる Fec を含有する ME の調製方法を確立するとともに、その消火性能を評価した。本研究の主な結果は、次の通りである。

1. 相分離挙動およびエマルジョン中の油滴径分布測定の結果から、界面活性剤として NT および TX を用いれば、それぞれ $R \geq 3.5$ および $R \geq 5.0$ の条件において、最大 1000 ppm の Fec を含有する熱力学的に安定な ME を調製できた。
2. ME 中の油滴径およびスプレー液滴径は、Fec 濃度に依存しなかった。従って、消火実験において Fec の濃度影響を主に評価することを可能にした。
3. 消火実験の結果から、この ME 系においては、Fec 濃度が 100 ppm 以上であれば、既存の水系消火剤の一つである強化液よりも高性能であった。

これらの結果は今までにない ME 系消火剤に係る先駆的知見であり、学術的貢献ができたと考えられる。また、提案した Fec を含有する ME 消火剤は、火災による損失低減の一助になり得るリンフリーの新規消火剤であり、本研究成果の社会的寄与は大きいと言える。社会実装を勘案すると、今後はクリブ火災 (A 火災) 等といった火源を変えた研究が必要であろう。

(謝辞)

本研究は、公益財団法人 横浜学術教育振興財団からの研究助成により実施することができました。ここに深謝申し上げます。また、本研究の実験の進捗にご尽力頂いた横浜国立大学大学院生 (当時) の富田氏に感謝致します。

(参考文献)

- Egger H., McGrath K. M., *J. Colloid Interface Sci.* 299 (2006) 890–899.
Ewing C.T., Faith F.R., Romans J.B. et al., *Fire Technol.* 31 (1995) 17–43.
Koshiba Y., Iida K., Ohtani H., *Fire Saf. J.* 51 (2015) 1–6.
Koshiba Y., Ohtani H., *J. Loss Prev. Process Ind.* 10 (2016) 10–16.
Koshiba Y., Okazaki S., Ohtani H., *Fire Saf. J.* 83 (2016) 90–98.
LeFort G., Marshall A.W., Pabon M., *Fire Technol.* 45 (2009) 341–354.
Reijnders L., *Resour. Conserv. Recycl.* 93 (2014) 32–49.

(成果)

査読付き学術論文

- **Koshiba Y.**, Tomita T., Ohtani H., Ferrocene-containing emulsion-based fire-extinguishing agents, *Fire Sci. Technol.* (in press).
- **Koshiba Y.** et al., Oil-in-water microemulsion containing ferrocene: a new fire suppressant (Under review).

学会発表

- **小柴**, 富田, 大谷, フェロセン含有 O/W マイクロエマルジョンの消火性能, 平成 28 年度日本火災学会研究発表会 (新潟県長岡市).

代謝ストレスを応用した IDH1 腫瘍制御法の開発

横浜市立大学医学部医学科助教
脳神経外科学 立石健祐

(研究目的)

脳原発性悪性腫瘍である神経膠腫の一群において、*IDH1*遺伝子変異が腫瘍発生初期段階に高頻度で生じることが明らかになっている。研究者らは世界有数の患者由来*IDH1*変異神経膠腫幹細胞樹立に成功しており (Wakimoto H, Tateishi K et al. Clin Cancer Res 2014), これらの細胞株を用いて*IDH1*遺伝子変異がもたらすNAD⁺の代謝性変化を見出すとともに、この原理を利用し*IDH1*遺伝子変異腫瘍に対するNAD⁺枯渇による画期的な腫瘍制御法を開発した (Tateishi K et al. Cancer Cell, 2015)。本研究では本治療の実際の臨床応用に向け、毒性軽減と抗腫瘍効果増強の両立を目標に掲げた。具体的には神経膠腫の標準治療に用いられているテモゾロミド(TMZ)等との併用効果を*in vitro*、*in vivo*レベルで検討し、NAD⁺枯渇と化学療法が誘導する代謝ストレスを用いて腫瘍制御の相乗効果を達成するための研究を行うことを全体の構想とした。

(研究方法)

1) *in vitro* 実験:

PARP 活性化を利用した NAD⁺枯渇増強効果の検討。既に TMZ による PARP の活性化と NAD⁺消費現象は確認している。他抗癌剤に同様の作用が存在するか検討を行うとともに NAMPT 阻害剤との併用による細胞毒性の増強効果を検討した。また PARP 阻害剤を用いて細胞毒性効果の拮抗や NAD⁺値の変動に影響が生じるか評価した。これらの実験は申請者らが樹立した複数の患者由来 *IDH1* 変異 GBM 幹細胞株、対照として *IDH1* 野生型 GBM 幹細胞株を用いて解析を行った。また申請者らが樹立したテトラサイクリン誘導 *IDH1* 強制発現神経膠腫幹細胞 (MGG18-*IDH1*-R132H, Tateishi K, et al Cancer Cell 2015)を用いて確証を図った。その他 TMZ, NAMPT 阻害剤単独または併用療法による NAD⁺値の経時的測定、蛍光抗体法、Western blotting による細胞死のメカニズムの評価、PARP, PAR 活性の評価を行った。また TMZ 療法の従来薬理効果に及ぼす影響や TMZ 耐性細胞での治療効果を評価した。

2) *in vivo* 実験: はじめに NAMPT 阻害剤と TMZ を投与後、腫瘍組織を採取し投与量毎に NAD⁺値の挙動を解析した。これにより至適な投与量を決定した。*In vivo* は皮下腫瘍モデルを用いて腫瘍サイズの評価並びに免疫染色による組織応答を検討した。

(結 果)

1) TMZはPARPの活性を通じNAD⁺を消費させる

最初にIDH1変異、野生型神経膠腫幹細胞を用いてTMZの感受性を検証した。TMZの感受性とIDH1変異に関連性は指摘されなかった。次に細胞毒性が生じる時期を検討するためTMZ感受性IDH1変異細胞を用いて時系列で細胞活性を測定したところ少なくともin vitroにおいてはday4以降に細胞活性低下が生じる事が判明した。このことはTMZの薬理効果(06-methylguanine負荷によるfutile mismatch repair (MMR) pathway)を反映するものと考えられた。一方でTMZ投与後1時間以内に強力なPARP活性の亢進とPARPの代謝産物であるPoly-(ADP ribose) (PAR)の高い発現が生じた。この変化は一過性であることからTMZ投与後に(N³-methyladenine, N⁷-methylguanine負荷が生じ、DNA修復の一つである base excision repair (BER) pathwayの活性化が生じたものと考えられた。BERにはPARP活性が密接に関わっていることが知られている。これによりTMZ投与後PARP活性を通じ早期のDNA修復機構が生じることが我々の細胞株にて確認が得られた。また併せてPARP活性の亢進は一過性にNAD⁺低下を誘導することも明らかになった。またこの現象はTMZの濃度に依存することも併せて判明した。この現象を更に検証するためにPARP阻害剤であるolaparibを用いて拮抗効果が生じるか検討を行った。予想された通りolaparibはPARP活性を強力に抑制した。同時にTMZ投与後のPARP高活性、PAR発現を強力に抑制した。更に一過性に生じるNAD⁺低下も同様に抑制した。このことからTMZはIDH1変異細胞においてPARP活性を亢進させることでNAD⁺消費を促進させることが明らかになった。

2) IDH1変異細胞ではNAMPT阻害剤とTMZは相乗細胞毒性効果を発揮する。

我々はこれまでにIDH1変異細胞はNAMPT阻害剤に対し著明な細胞脆弱性を認め、またこの効果は時間依存性であることを明らかにしている (Tateishi K et al. Cancer Cell, 2015)。そこでTMZ投与がNAMPT阻害剤の感受性を増強するか内因性IDH1変異、野生神経膠腫幹細胞株で検証を行った。これまでの研究では72hr後の細胞活性をタイムポイントとしていた。IDH1野生型細胞ではNAMPT阻害剤単独では細胞毒性効果を認めず、一方併用により軽度の細胞活性低下が生じていた。これに対しIDH1変異細胞では24hr後から強力な相乗効果が認められた。この現象は複数の細胞株にて再現性が認められた。一方でヒト正常星細胞では72時間時点においても併用効果は生じないことから、この現象は腫瘍選択的、特にIDH1変異細胞特異的な所見であると考えられた。

3) TMZはNAMPT阻害剤によるNAD⁺枯渇を促進させる

なぜIDH1変異細胞において上記の併用療法が特異的な細胞毒性性を発揮するのか検証するためNAD⁺値の変動を解析した。NAMPT阻害剤はNAD⁺合成阻害を通じてNAD⁺値を低下させるが、TMZは上述の如くPARP活性を通じNAD⁺の消費を一過性に促進させる。両者併用により更

なるNAD+枯渇が早期に生じ、またTMZ投与後 NAD+値は時間依存的に回復するものの、併用では回復現象は認められなかった。このことはNAD+枯渇が早期に生じることでNAD+再合成のための合成経路が破綻したことによると考えられた。

4) IDH1変異はNAPRT発現を阻害することでNAMPT阻害剤、TMZによる相乗効果を発揮する
これまでに提示した結果がIDH1変異に直接起因するものか検証を図るためMGG18-IDH1-R132H細胞を用いてIDH1変異を強制発現させ、薬剤感受性に変化が生じるか検討した。

その結果コントロールと比較して強制発現細胞では時間依存性に相乗効果が生じることが明らかとなった。また過去の報告でIDH1変異がNAPRT発現を阻害することを明らかにしたが、再度確証を図るため別のIDH1野生型がん細胞を用いてIDH1変異を強制発現させた。

予想された通りIDH1変異はNAPRT発現を強力に抑制し、同様の併用効果が認められた。

逆に同細胞を用いてNAPRTをロックダウンさせたところ同様の併用効果が生じた。このことからIDH1変異はNAPRT発現を阻害することでNAMPT阻害剤、TMZによる相乗的な細胞毒性が生じることが理論づけられた。

5) NAMPT阻害剤、TMZ併用による細胞毒性効果はTMZ耐性機構に影響されない

TMZはO6-methylguanine負荷を通じて、DNA修復のためのMMR pathwayが繰り返し働くことでDNA修復機構に破綻が生じ細胞死が生じる。一方でO6-methylguanine DNA

methyltransferase (MGMT)が O6-methylguanineを除去する機構として重要な役割を果た

す。このためMGMTが高発現している細胞ではTMZに対する感受性が乏しいことが明らかになっている (TMZ不応)。またTMZ治療中にMSH6を始めとした遺伝子変異が生じることでMMR機

構が正常に作動しなくなることが知られている (TMZ耐性)。これらの要因が併用効果に影響を及ぼすか検証を図るため、MGMT高発現、低発現IDH1変異細胞を用いてMSH6遺伝子をノ

ックダウンした。MSH6ノックダウンによりTMZの感受性はMGMT発現の違いによらず低下した。一方でMSH6の発現抑制にもかかわらず併用による細胞毒性は顕著であった。このこと

からNAMPT阻害剤、TMZ併用による細胞毒性効果はTMZ耐性機構に影響されないことが判明した。

6) 内因性IDH1変異動物モデルに対するNAMPT阻害剤、TMZ併用療法による抗腫瘍効果
最後に併用療法による抗腫瘍効果が認められるか内因性IDH1変異動物モデルを用いて検討

を行った。腫瘍組織内NAD+はTMZと併用することでNAMPT阻害剤を50%まで減量しても同等のNAD+枯渇を誘導することが判明した。そこでIDH1変異皮下腫瘍モデルを用いて同量の

NAMPT阻害剤とTMZによる抗腫瘍効果を解析した。 50% NAMPT阻害剤及びTMZ単剤による治療では腫瘍増殖抑制効果は認められなかった。一方併用療法により著明な抑制効果が認め

られた。また組織学的にも抗腫瘍効果を反映する変化が観察された。このことから動物モデルにおいてもNAMPT阻害剤、TMZ併用療法による抗腫瘍効果は確認された。

(成果・考察)

本研究結果から、NAMPT 阻害剤と TMZ による併用療法は *IDH1* 変異細胞に対し選択的な細胞毒性を発揮することが見出された。この作用には従来の TMZ による細胞毒性への上乗せ効果が期待されるとともに、TMZ 治療後再発時の治療効果も期待されると考えられた。

今回のデータは、NAMPT 阻害剤と TMZ による併用療法は、将来の *IDH1* 変異腫瘍に対する遺伝子変異特異的な標的治療につながりうることを裏付ける結果であった。また *IDH1* 変異に対する特異的な治療法の可能性としては世界に先駆ける画期的な成果であると考えられた。一方で薬剤の脳内への移行性や生体への影響など課題は残っている。有効性と安全性を高めた治療法を確立し、薬剤の開発など臨床応用に向けた研究を進めていくために、今後企業などとの連携などを推進する必要があると考える。

論文)

1. Tateishi K, Higuchi F, Miller JJ, Koerner MV, Lelic N, Shankar GM, Tanaka S, Fisher DE, Batchelor TT, Iafrate AJ, Wakimoto H, Chi AS, Cahill DP (2017) "Alkylating chemotherapeutic temozolomide induces metabolic stress in *IDH1*-mutant cancers and potentiates NAD⁺ depletion-induced cytotoxicity." *Cancer Res* (in press).
2. Tateishi K, Wakimoto H, Cahill DP (2017) "IDH1 mutation and WHO 2016 diagnostic criteria for adult diffuse gliomas: Advances in Surgical Strategy. " *Neurosurgery* (in press).
3. 立石健祐, 村田英俊, 中村大志, 川原信隆, 脇本浩明. "IDH1 変異神経膠腫に対する新たな治療戦略." *Annual Review 2017 神経* (p154-162).

フィリピンにおける妊産婦死亡リスク回避のための 保健指導に関する基礎的研究

横浜市立大学医学部看護学科助教
竹内 翔子

I. 研究目的

フィリピン共和国（以下、フィリピンとする）の妊産婦死亡率（出産 10 万対）は 1990 年に 152、2000 年に 124、2015 年に 114 と漸減しているものの依然として高く、その最も多い原因が糖尿病や肥満等の妊娠前から罹患している疾患の妊娠による増悪である¹⁾。またフィリピンでは野菜の摂取不足、糖質や脂質の過剰摂取等により、近年肥満や糖尿病などの非感染性疾患が増加している現状にある²⁾。妊産婦死亡のリスク因子となる妊娠前疾患の多くは、生活習慣の見直しによって予防できることから、医療者は妊婦自身が生活習慣を見直し、予防行動がとれるよう支援していくことが重要といえる。しかし、フィリピン共和国に在住するフィリピン人妊婦の日常生活行動や妊婦健診での保健指導の実態は明らかになっていない。本研究では、フィリピンにおける妊産婦死亡リスク回避のための保健指導に関する基礎的研究として、フィリピンに在住するフィリピン人妊婦の日常生活行動と妊婦健診時の保健指導の実態を探索することを目的とした。

II. 研究方法

1. 研究デザイン

半構造化面接法を用いた質的記述的研究デザイン

2. 研究協力者

フィリピンに 1 年以上在住し、妊娠経過が順調であるフィリピン人妊婦 4 名

3. データ収集方法

データ収集期間は平成 28 年 8 月であり、研究協力に同意が得られ、同意書に署名をもらった研究協力者に対し、個室にて、インタビューガイドを用いた 20 分程度のインタビューを実施した。インタビュー内容は、妊娠中の日常生活行動（食事、運動、衣類、冷房環境など）および妊婦健診時の保健指導内容、指導に基づく実施内容についてである。

4. 分析方法

研究協力者の承諾を得て IC レコーダーに録音したインタビュー内容を逐語録に起こし、日本語に翻訳したものをデータとした。データについて意味がわかる最小単位の文をコードとして抽出後、内容を類似性から分類し、カテゴリー化を行った。

5. 倫理的配慮

横浜市立大学研究倫理委員会の承認を得て実施した。(承認番号 B160600007)

III. 結果

1. 研究協力者の属性

研究協力者の年齢は、10代1名、20代3名であり、インタビュー時の妊娠週数は、妊娠29～38週の範囲であった。

2. フィリピン人妊婦の日常生活行動

日常生活行動の特徴として、【自分の好みや身体の声に従った生活行動】および【保健指導に従った行動の変化】の2カテゴリーが抽出された(表1)。以下に抽出されたカテゴリーを【】、サブカテゴリーを<>、対象者の語りを「」、補足箇所を()で示す。

1)【自分の好みや身体の声に従った生活行動】

本カテゴリーは9つのサブカテゴリーから構成された。まず食生活では、自分の<体調に合わせて食事を変える>ことをしつつも、<嗜好品を摂取する>ことや、<好きなものは毎日食べる>ことをし、<好きではないものは避ける>食生活を送っていた。

「(普段とっている飲物は)パウダージューズ、コーラ、水。」

「(塩辛いものは)好きです。魚の干物とか。(頻度については)毎食。」

「基本的に脂っこいものは好きじゃないからあまり食べないわ。結構避けているから。」

「(妊娠する前と比べて)ご飯を食べる量が減って、横のおかずをいっぱい食べる。(ご飯を)たくさん食べると吐いてしまうから。」

活動と休息については、家事や散歩などの<運動を実施する>ことだけでなく、<睡眠時間を確保する>行動もっており、体調に合わせた活動と休息をとっていた。

「家事をすることで、エクササイズにしているわ。掃除をしたり、皿洗いをしたり、料理をしたり。」

「夜10時間寝て、朝起きてご飯を食べて、また4時間寝ます。」

衣類については<心地の良い衣類を着用する>ことをしており、暑いと感じた時のみ、エアコンや扇風機などの<冷房器具を使用する>ことをしており、冷えるときには<靴下を着用する>行動をとっていた。

表1 フィリピン人妊婦の日常生活行動の特徴

カテゴリー	サブカテゴリー
自分の好みや身体の声に従った生活行動	体調に合わせて食事を変える
	嗜好品を摂取する
	好きなものは毎日食べる
	好きではないものは避ける
	運動を実施する
	睡眠時間を確保する
	心地の良い衣服を着用する
	靴下を着用する
	冷房器具を使用する
保健指導に従った食事の変化	サプリメントを内服する
	果物を摂取する
	野菜を摂取する

「(服に関して気をつけていることは)何もないわ。心地が良ければいいわ。」

「毎晩エアコンが効いている部屋で過ごしています。昼間はそんなに暑くないから使わない。」

2)【保健指導に従った行動の変化】

3 サブカテゴリーから構成された。妊婦健診で受けた保健指導に従い、＜サプリメントを内服する＞ことや＜果物を摂取する＞、＜野菜を摂取する＞という食生活の変化があった。

「いつも野菜、果物を摂るようにということと、カラマンシー(柑橘類の一種)ジュースをたくさん飲むようにとか。野菜、前はあまり好きじゃなかったんですけど、今は食べるようにしてます。」

「ヘモグロビンが低すぎるので、いつも鉄剤を摂るようにアドバイスされているわ。あとフルーツと野菜をよく食べるように。先生がアドバイスして、午前中にビタミン剤と鉄剤、午後にカルビック・ゴールドというカルシウム剤、夜にまたビタミン剤と鉄剤、マルンガイ(栄養価の高い植物)のビタミン剤も摂っているわ。」

IV. 考察

本研究の結果より、フィリピン人の日常生活行動の特徴として【自分の好みや身体の声に従った生活行動】と【保健指導に従った行動の変化】の2カテゴリーが抽出された。

まず【自分の好みや身体の声に従った生活行動】について、フィリピン人妊婦は、妊娠に伴う体調に合わせた行動の変化はあったものの、「(塩辛いものは)好きです。魚の干物とか。(頻度については)毎食。」や「(服に関して気をつけていることは)何もないわ。心地が良ければいいわ。」という発言にあるように、自分の意のままに行動しており、自身の健康に対する意識は低いと考えられた。在日外国人の伝統的・民族的習慣の実践について調査した研究³⁾では、フィリピン人妊婦は体重が増えすぎないように適度な運動をすることや、ココアやチョコレートは血液をさらさらにし、暑い時にはコーラを飲むとリフレッシュすることを信じて実践していたことを報告している。本研究でも研究協力者は、ウォーキングや家事の中でのエクササイズなど、内容は様々であるものの運動を実施したり、コーラやチョコレートなどの嗜好品を摂取していたことから、自分の好みや体調に合わせた生活行動の中には、伝統的・民族的習慣が基盤にあるものと考えられる。

【保健指導に従った行動の変化】について、妊婦健診時の医療者による保健指導内容はすべて栄養指導であり、主に鉄剤やサプリメントなどの内服や野菜、フルーツなどによるビタミン摂取を勧めるというものであった。フィリピン人の食習慣の特徴として、あまり野菜を摂取せず、肉食が中心であること、脂質の多い食生活の影響で、高血圧症や高脂血症を発症している若者が多い現状であることが報告されている⁴⁾。またフィリピン人妊婦および授乳婦の栄養状態を調査した研究では、20歳未満の若年妊婦35%以上が栄養リスク

状態であり、ヨウ素不足や貧血は全年代の妊婦の大きな課題であったことを報告しており⁵⁾、WHO の報告¹⁾でも、フィリピン人妊婦における貧血の割合は 50.7%、ビタミン A 欠乏症の割合は 22%であったとしている。以上のことからフィリピンにおいて、妊婦の栄養状態の改善は大きな課題であり、医療者は不足する栄養素の摂取を重視した指導を実施していると推察できる。しかし、妊娠はホルモン動態の変化や子宮の増大による形態的变化などにより、心身が異常に陥りやすい状態であり、健康の維持・増進には食事だけでなく、日常生活行動全般の見直しや改善が重要である。本研究の結果より、フィリピン人妊婦は保健指導に従った行動変容がみられたことから、妊婦の日常生活行動に対する保健指導の影響は大きいことが示唆された。今後はフィリピン人妊婦の健康を維持・増進していくため、医療者の保健指導を強化していくことが重要である。

V. 結論

フィリピンに在住するフィリピン人妊婦の日常生活行動と妊婦健診時の保健指導の実態を探索した結果、フィリピン人妊婦の日常生活行動の特徴として、【自分の好みや身体の声に従った生活行動】および【保健指導に従った行動の変化】の 2 カテゴリーと、それを構成する 12 サブカテゴリーが抽出された。妊婦は自分の好みや体調に合わせた生活行動だけでなく、医療者による保健指導にも従う行動を取っており、保健指導の影響は大きいことが示唆された。したがって保健指導内容を強化することが妊婦の健康の維持・増進につながり、ひいては妊産婦死亡のリスク回避へとつながるものと考ええる。

引用文献

- 1) World Health Organization. <http://www.who.int/en/> [2016.12.05]
- 2) World Health Organization Western Pacific Region. <http://www.wpro.who.int/philippines/en/> [2016.12.05]
- 3) 樋口まち子：伝統的医療行動の医療人類学的研究－文化背景の異なるコミュニティの比較研究－、国際保健医療、21(1)：33-41, 2006.
- 4) 石間フロルデ・リサ：国別にみる疾患・風俗・習慣の違いと食事指導の問題－フィリピン人患者を診る－、治療、88(9)：2323-2326, 2006.
- 5) Mario V Capanzana, Divorah V Aguila, Charina A Javier et al: Adolescent pregnancy and the first 1000 days (the Philippine situation), Asia pacific journal clinical nutrition, 24(4): 759-766, 2015.

肺扁平上皮癌微小検体を用いた新規プロテオミクス解析による 治療反応性予測バイオマーカー探索

横浜市立大学 医学部 呼吸器病学教室 客員研究員

堀田 信之

(研究目的)

非小細胞肺癌を主体とする肺癌は 1998 年以降わが国の癌死因の第1位を占める重要疾患である。WHOの試算では、肺癌による死亡者数は全癌死の17%を占め最も多く、世界中で年間130万人がこの疾患で死亡している。手術・放射線・化学療法などの集学的治療で根治の可能性があるI-IIIa期では症状のない患者が多く、非小細胞肺癌の診断時にはIIIb-IV期の進行癌となっている患者が大半である。根治不能な進行非小細胞肺癌の治療には抗癌剤治療を主体とする治療を行うことにより、平均では生命予後を年単位で伸ばすことが可能である。その為、進行癌の診断時に年齢・体力（performance status）・臓器機能が許せば、抗癌剤治療を行うことが一般的である[Pfister et al. J Clin Oncol 2004;15:330]。

ところが、抗癌剤の効果は患者により大きく異なる。例えば奏効率という指標で評価すると、epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異を伴う肺腺癌に対するtyrosine-kinase inhibitor (TKI)療法は約7割の患者で有効であるが、3割の患者では奏効しない。また、プラチナ製剤を主体とする2剤あるいは3剤併用化学療法の奏効率は約3割で、7割の患者には奏効しない。つまり、同じ非小細胞肺癌に同じ抗癌剤を投与しても患者により治療効果が大きく異なる。[The National Comprehensive Cancer Network. J Natl Compr Canc Netw 2015;13:515]もし、何らかのバイオマーカーにより抗癌剤の効果が治療前に予測できれば、安全に抗癌剤効果の見込まれる患者のみに選択的に抗癌剤治療を行うことができる。結果として、現在の医療水準では抗癌剤適応が乏しい患者（たとえば併存疾患の多い後期高齢者）に対してもバイオマーカーにより抗癌剤効果が期待できるなら積極的に抗癌剤治療を決断することができる。逆に、現在の医療水準では抗癌剤適応が十分にあるとされている患者（たとえば併存疾患のない若年者）に対してもバイオマーカーにより抗癌剤効果がほぼ期待できないと判断できる場合、毒性の高い抗癌剤の投与を見送り、他の治療（放射線・緩和治療など）を実施するという判断も可能となる。このような選択的な抗癌剤投与は、個々の患者のメリットにつながるのみでなく、医療資源の効率的な利用や社会全体での医療費削減の観点からも望ましい。

抗癌剤の非小細胞肺癌への治療効果は患者により異なり、抗癌剤投与前の治療効果予測は困難である。治療前に治療効果の予測ができれば、治療選択に有用である。EGFR変異の有無や、TTF1、TSなどの発現量が複数の抗癌剤に対する感受性を予測するバイオマーカーとして注目されている。今研究では、既に採取されている気管支鏡肺癌微小検体による病理標本上の癌細胞に対して新規プロテオミクス解析技術によりタンパク質の網羅的解析を行う。タンパク質の発現量を既に施行されている抗癌剤治療の患者の後方視的データと照合し、抗癌剤の治療反応予測バイオマーカーとなるタンパク質を特定するために行なった。

（研究方法）

患者選択：

いずれの相でも手術/放射線/放射線化学療法により根治不能で、病理学的に診断の付いている進行非扁平上皮癌を対象とした。手術後再発例を含まない。治療内容はガイドラインで推奨される一般的な抗癌剤治療（プラチナベースの治療等）とする[The National Comprehensive Cancer Network. J Natl Compr Canc Netw 2015;13:515]に従う。2011年より現在までに当施設にて抗癌剤治療を開始された全患者を連続的に評価対象とした。

臨床データ収集：

診療録より後方視的に下記のデータを抽出した。年齢、性別、組織型、EGFR変異/ALK転座の有無、投与された抗癌剤の種別、投与期間、客観奏効率、全生存期間及び無増悪生存期間。

試料の利用に関して：

既に採取され、パラフィンブロックが作成され病院病理部に保存されている検体より2um厚のプレパラート薄切を作成した。

倫理的委員会：

横浜市立大学附属病院倫理委員会に申請し、認可されている。（承認番号 B151105002 平成27年11月16日）

タンパク質解析（プロテオミクス）：

事前研究にてLC/MS/MSを用いたスクリーニングにて、抗癌剤治療後の生命予後と関連するタンパク質を既に10個程度特定していた。当施設ではtriple TOF 5600systemを用いたプロテオミクスが利用可能であり、通常抗癌剤治療前に採取される気管支鏡検査による1mm3以下の検体を用いたバイオマーカー探索が可能であった[Jacob et al. Methods Mol Biol. 2010;658:61-91]。

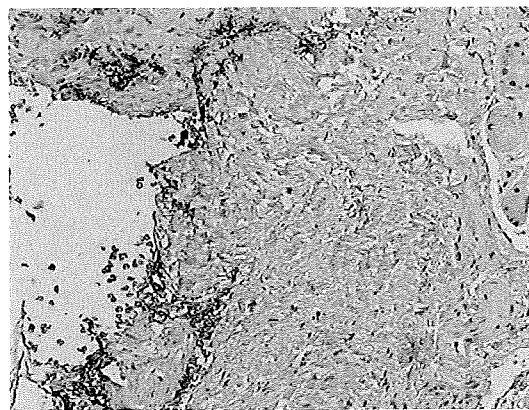
タンパク質解析（病理標本上の発現確認）：

プロテオミクスにて特定したタンパク質の癌細胞における発現を間接免疫染色法により確認した。今後さらに、胸水細胞診セルブロックを用いて検討を行う予定である。

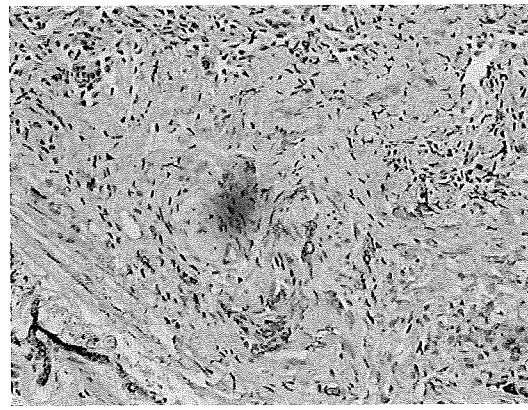
（結 果）

解析の結果、特に有力な候補として下記が挙げられた。Band 3 anion transport protein, Mitogen-activated protein kinase 3, Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, Calcyphosin, Proteasome subunit beta type-6, Staphylococcal nuclease domain-containing protein, Non-POU domain-containing octamer-binding protein, Far upstream element-binding protein 2, Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1, Triple functional domain protein, D-3-phosphoglycerate dehydrogenase, Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U, Eukaryotic initiation factor 4A-III, Calcium-binding tyrosine phosphorylation-regulated protein。

これらの候補たんぱくの中で、Band 3 anion transport proteinを有力な候補と判断し、Indirect Peroxidase法免疫染色にて発現を確認した。しかし、両群で有意差を認めなかった。

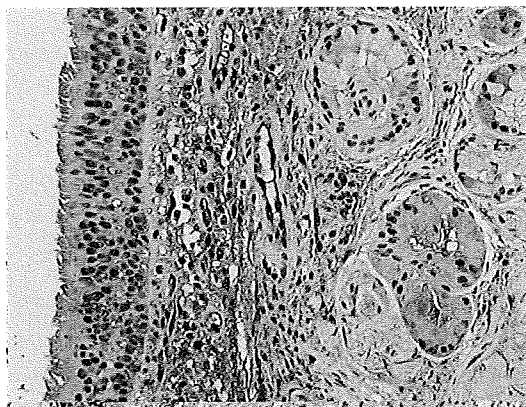


予後良好群



予後不良群

引き続き、Mitogen-activated protein kinase 3を有力な候補と判断し、Indirect Peroxidase法免疫染色にて発現を確認した。しかし、両群で有意差を認めなかった。



予後良好群



予後不良群

(成果・考察) :

現在までの解析で有意差の確認できなかったBand 3 anion transport proteinおよび、Mitogen-activated protein kinase 3では、予後良好群と不良群の識別が困難と思われた。

引き続き候補たんぱくの染色を継続し、臨床的に有用なたんぱく質の探索を継続する予定である。

今研究で予後を予測しうるタンパク質を同定できた場合、大学関連施設と協力し、前向き研究にて当該タンパク質の予後予測能を再検証することを検討していきたいと考えている。

寿地区簡易宿泊所街で生活する断酒継続中の アルコール使用障害者の生きがいに関する研究

更生保護法人まこと寮 薬物専門職員
井ノ口 恵子

(研究目的)

小林が提唱する「信頼障害仮説」に立てば、最初の治療課題は断酒断薬の実現ではなく、その前提となる他者への信頼回復でなければならない（小林，2016）。アルコール使用障害からの回復が人を信頼することにあるとすれば、生きづらさを抱えていても人を信じることで回復へと向かい、生きがいをもちながら生活できる。

熊野（2012）がいう「生きがい」とは、生きている張り合い、生きている価値を感じている状態、もしくはその状態に至るプロセスを含むことであるという。熊野（2012）の生きがいの研究とは、いかに生きがいを形成していくのかということを中心に考えることであるという。

わが国では2014年「アルコール健康障害対策基本法」が施行された。近年、横浜市中区寿地区の簡易宿泊所街は、日雇い労働者の町から生活保護受給者と高齢者の福祉ニーズの高い街へと変化し社会問題となっている。アルコール使用障害者にとって飲酒欲求に抗いながら生活していくことは、葛藤が多いと予想される。生きづらさや満たされることのない心の空虚さを、アルコールで埋めようとするアルコール使用障害者にとって、断酒した生活の中で新しい生きがいを得られるか否かは、大きな課題である。

研究目的は、横浜市中区寿地区の簡易宿泊所街で生活する断酒継続しているアルコール使用障害者の回復過程の生きがいを明らかにすることである。寿地区で生活するアルコール使用障害者の社会支援と精神看護を考察し、両者の向上に寄与することは意義深いと考える。

(研究方法)

寿地区の簡易宿泊所街で生活し断酒継続している者を対象として、生きがい認知尺度を含む無記名式質問紙調査を実施した。協力施設、対象者には、説明文書を用いて研究の内容、研究参加は自由意思によるものであること等を口頭で説明した。調査票は、個人が特定されることがないように配慮し、調査票への回答をもって研究への同意が得られたとみなした。対象者が識字困難者の場合、研究者や施設職員が口頭説明し、回答してもらった。回収方法は、記入した質問紙を封筒に入れ封をした後、協力施設に設置した回収袋へ投函するケースと、郵送で直接投函したケースの2通りであった。回収したデータから、記述統計等を求めた。横浜市立大学医学研究科倫理審査委員会に承認（承認番号 A160324043）を得て行った。

(結果)

77 名から質問紙の回答を得た(回収率 45.3%)。対象者は全て男性、最も多かった年代は「60 歳代」で 39.0%であった。続いて、「50 歳代」29.9%、「40 歳代」18.1%、「70 歳代」7.8%であった。対象者は全員男性で、60 歳以上は 49.4%を占めた。簡易宿泊所居住期間は、一番多い期間は、「半年未満」の 18.2%であった。続いて、「2 年未満」15.6%、「3 年未満」10.4%、「1 年未満」「4 年未満」「5 年未満」9.1%、「20 年未満」「20 年以上」6.5%、「8 年未満」5.2%、「6 年未満」「7 年未満」「10 年未満」1.3%であった。

嗜癖習慣に関連する項目では、断酒期間は、「1 ヶ月未満」が 15.6%、早期に当たる 1 か月以上 1 年未満 39.0%、維持期にあたる 1 年以上 5 年未満は 29.9%、安定期にあたる 5 年以上は 11.7%であった。また、嗜癖対象の経験の有無

「喫煙する」が 83.1%、「喫煙しない」15.6%、覚せい剤など薬物使用に関して「使用経験がない」84.4%、「薬物使用経験がある」2.6%、「ギャンブル経験がない」36.7%、「ギャンブル経験がある」14.3%、「今はやらない」48.1%であった。「60 歳以上に限定すると喫煙者は 75.7% (全対象者の 83.1%) は、薬物使用は 5.4% (全対象者の 2.6%)、ギャンブルは 43.2% (全対象者の 14.3%) であった。

生きがい認知尺度得点の合計の平均値は 2.2 点であった(得点が高いほど生きがい認知度が高いことを示す)。年齢層別の平均値は、60 歳未満 2.3 点、60 歳以上 2.1 点であった。年齢層 2 群に、有意差は一切認められなかった。次に、SOC 尺度得点の合計の得点平均値は 52.2 点であった(得点が高いほど健康保持能力が高い、つまり強靱であることを示す)。60 歳未満 49.3 点、60 歳以上 55.2 点であった。年齢層 2 群に、有意差は一切認められなかった。

最後に、生きがい認知尺度得点と SOC 尺度得点間に、有意な負の相関関係が認められた($r=-0.430$, $p<0.01$) (表 1 参照)。生きがい認知尺度得点が高い者ほど、SOC 尺度得点は低かった。

表1 相関の結果 N=77

	SOC尺度	年齢	簡易宿泊所街 の居住年数	初飲年齢	断酒期間	M	SD
生きがい認知尺度	-0.43 **	-0.21	-0.013	-0.102	-0.036	2.191	0.607
SOC尺度	—	0.174	0.123	0.071	-0.051	52.19	12.787
年齢		—	0.338 **	0.235 *	0.254 *	5.34	1.04
簡易宿泊所街の居住年数			—	0.198	0.015	5	3.805
初飲年齢				—	0.069	16.37	8.323
断酒期間					—	7.92	3.788

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

(成果・考察)

1. 寿地区で断酒継続中のアルコール使用障害者の実態

本結果から、寿地区におけるアルコール使用障害者にも、高齢化が進んでいることが明らかになった。嗜癖に関する結果からは、断酒を継続していても依存性が残存している可能性が示

唆された。嗜癖であるが、60 歳以上に限定すると喫煙者は 75.7%（全対象者の 83.1%）は、薬物使用は 5.4%（全対象者の 2.6%）、ギャンブルは 43.2%（全対象者の 14.3%）であった。これらの数字は簡易宿泊所街に住むアルコール使用障害者の依存性が、断酒を継続していても残存している可能性を示唆している。人とかかわることで孤独が解消され、さらに信頼を築けるようになると、アルコール使用障害の回復が目えてくる。しかし、セルフヘルプグループへ通うことが必要とわかっていても、その一歩をなかなか踏み出せない者がいる。人とかかわりを拒みながら生活をする者がいる。そのような孤独なアルコール使用障害者とかかわり、人につなげ、医療・必要なサービス・自助グループなど様々な媒体を通じて支援し続けることが、寿地区のアルコール使用障害者援助に関わる看護職を含む専門職者の課題といえよう。全対象者の基本属性間の関連については、年齢と簡易宿泊所の居住期間、年齢と初飲年齢、年齢と断酒期間の間に有意な正の相関が認められた。簡易宿泊所の居住期間と断酒期間が年齢と正の相関を示したのは当然の結果といえるが、高齢になるほど初飲年齢が低下する傾向については、時代的背景や対象者の想起の問題も否定できないものの、関心深い。先行研究では、アルコール使用障害者の年代別初飲年齢を調査したものはみあたらないため、今後の課題としたい。

2. 生きがい認知

熊野（2012）による一般健康人の年齢層別での生きがい認知尺度の合計得点の平均値は、「中年層」2.9 点、「高齢者」3.3 点であり、本調査対象者のそれは低値であった。どの年代においても一般健康人よりも生きがいを感じる感覚が低く、かつ加齢により生きがいが高まることはなかった。アルコール使用障害は、世代連鎖が大きな特徴であり、家族構成や生育歴の情報を評価し、生きがいプロセスを検討することも必要である。家族構成や生育歴の評価も加えることができれば、更に生きがい形成モデルが進化していくのではないだろうか。そこで、寿地区で生活していても、アルコール健康障害になったというネガティブ状況を受容し過去を意味づけ、断酒継続という目標意識を持ち断酒継続を実行することで「生きがい」を形成することができる。多彩なライフイベントからの生きがい形成モデルを明らかにしていくことで、様々な環境に応じて、いかにして生きがいを感じたり、高めたりすることができるのかを提案することができ、これらが寿地区のアルコール依存症者の断酒継続につながると考える。

3. SOC

戸ヶ里ら（2015）による 13 項目 7 件法 SOC スケール日本版の基準値算出における一般健康人の平均値は 59.0 点であり、本対象者のそれは低値であった。松下らによるアルコール使用障害者の喫煙行動と、SOC の研究における対象男性の SOC 尺度得点の平均値は 51.0 点であり、本対象者のそれらの方が高値を示していた。アルコール使用障害者は、元々 SOC が低いと考えられ、SOC が低いために生きづらさを抱え、アルコールに依存するうちにアルコ

ール使用障害になったとも考えられる。年齢層が上がるほど得点が高くなるということは、SOC が低いながらも断酒を継続し、アルコール使用障害からの回復を果たしているのかもしれない。寿地区で生活するアルコール使用障害者は、SOC が低いながらも断酒を継続していく中で、アルコールに変わる生きがいを見出し、アルコール使用障害からの回復の過程にあるのかもしれない。しかし、生きがいから生きる意味等にはつながっていないことが示唆された。これについては、今後の課題としたい。

4. 生きがい認知と SOC の関連

生きがい認知度が高いほど、ストレス対処能力が低い可能性が示された。寿地区には、人とかかわりを拒みながら生活を続ける者がいる。そのような孤独なアルコール使用障害者を他者につなげ、医療・必要なサービス・自助グループなど様々な媒体を通じて支援し続けることが、寿地区のアルコール使用障害者援助にかかわる看護職を含む専門職者の課題といえよう。神谷（1980）は、重症の患者ほど絶望の可能性もあると同時に生きがいを真剣に求め、目標を立てていきいきと生きるケースが多く存在すること、病気になったからこそ、生きがいに気づき心豊かになったケースを紹介している。不幸な状況に生きがいという意味を付与するというコーピングがあり、それにより生きがいが生じるという（熊野，2012）

アルコール使用障害者は、断酒して健康な生活を送っていたとしても、再飲酒することが多いのが特徴である。アルコールを断つことはできても、継続することが難しい。そして断酒を継続しない限り、身体の回復も社会生活の回復も望めない。アルコール使用障害者は、対人関係障害ともいえる生きづらさを中核としたドミナントストーリーではなく、自己肯定感と達成感ともいえる生きがいを中核としたオルタナティブストーリーを仮定することが有益かもしれない。このように、新たな観点から実施される看護援助こそが、アルコール使用障害者が過去を意味づけて、生きがいを感じることができるというゴールに向けてのグッドクラブティスではないかと考える。

引用文献

- Antonovsky A.（1987/山崎喜比古，吉井清子，2001）：健康の謎を解くーストレス対処と健康保持のメカニズム，有信堂高文社，東京．
- 熊野道子（2012）：生きがい形成の心理学，風間書房．
- 小林桜児（2016）：人を信じられない病信頼障害としてのアディクション，日本評論社．
- 松下年子（2007）：アルコール依存症者の喫煙行動と SOC(Sense of Coherence)，日本社会精神医学会雑誌， 16（1）， 13-21 ．
- 戸ヶ里泰典，山崎喜比古他（2015）：13 項目 7 件法 sense of coherence スケール日本語版の基準値の算出，日本公衆衛生雑誌， 62(5)， 232-237 ．
- 横浜市健康福祉局（2016）：平成 28 年度寿福祉プラザ相談室-業務の概要．

横浜市立大学附属病院内での集学的ゲノム診療体制の構築

横浜市立大学附属病院遺伝子診療部 講師

浜之上 はるか

（研究目的）啓発活動を通じて適切な遺伝カウンセリングや遺伝子解析を積極的に実施することで、学内でのゲノム診療実績の推移を評価し、また病因の究明状況や、ゲノム情報に基づいた新たな診療（新薬・治験・サーベイランス）の提供の状況を把握する事を目的とする。

（研究方法）院内診療部門への遺伝診療に関する啓発活動、診療支援（遺伝カウンセリング、遺伝学的検査の提供、症例によって全エクソーム解析を学内の先進医療推進事業として行う（年間20件目標）。主な遺伝性疾患の原因遺伝子を網羅した疾患パネル（次世代シーケンサーを用いる）を作製し、あらゆる疾患の遺伝子解析に効率的に対応していく。

（結 果）予算の関係上、各部門への啓発活動は月1回開催のカンファレンス形式とした。希望に応じて遺伝カウンセリング、遺伝学的検査や全エクソーム解析研究などを提供した。疾患パネルの作製や症例での活用は本年度の予算では実現できなかった。

（成果・考察） 2016年度の実績を以下に示す。

①院内での啓発活動として

1) 遺伝子診療部カンファレンス

- 第1回：4月27日：15名出席
- 第2回：5月25日：18名出席
- 第3回：6月16日：13名出席
- 第4回：7月27日：12名出席
- 第5回：9月28日：14名出席
- 第6回：10月26日：19名出席
- 第7回：11月30日：15名出席
- 第8回：1月25日：16名出席
- 第9回：2月22日：25名出席
- 第10回：3月22日：20名出席
- 第11回：4月26日：21名出席

当施設での診療内容について症例毎のディスカッションを行いながら、互いに理解を深め、今後連携して診療に携われるよう体制の強化に努めた。カンファレンスへの参加者が臨床遺伝専門医の専攻医（あらたに9名）となられたり専門医を取得（2名）されたりし、今後の地域での遺伝診療の発展に大きく寄与することが期待される。

2) メディカルゲノム勉強会

○第1回：7月28日 18時 「我が国における遺伝性乳がんの現状と対策」

昭和大学乳腺外科 中村清吾先生ご講演依頼

○第2回：11月21日 18時 「がん化にかかわるゲノム変異～研究から臨床へ」

東京大学医科学研究所 古川洋一先生ご講演依頼

遺伝性腫瘍の分野に関して最先端の先生をお招きしご講演いただいた。最近、遺伝性腫瘍に関する遺伝学的検査は臨床への実装化の波が押し寄せている。大変反響は大きく、当施設の腫瘍領域の医師を中心に多くの参加が得られた。実際に2016年度に当施設では、がんクリニカルシーケンスを全国5番目に稼働させ、腫瘍内科医が主導しつつ、当診療部としても遺伝学的な見地からのアドバイスの提供や連携をとる体制を構築した。

②遺伝カウンセリング

院内での遺伝に関わる不安を抱える患者さんの拾い上げに協力したり、主治医や患者さんからの電話での相談に応じたりしながら、希望により遺伝カウンセリング（1症例につき約1時間の外来）を提供した。また、難病患者さんや家族が訪れる行政窓口（区役所難病担当、難病支援センターなど）に遺伝カウンセリング提供の機会をプレゼンテーションし、希望する方が適切な遺伝診療（遺伝カウンセリングや遺伝学的検査、総合診療など）を受けられるよう支援した。

2016年度の遺伝カウンセリング実績としては、初回1029件、再診849件、総数1878件に対応した。出生前診断に関する相談、単一遺伝性疾患、多因子遺伝性疾患、染色体異常症、遺伝性腫瘍、神経難病に関する発症前診断、妊娠と薬に関する相談など、さまざまな内容であった。

遺伝カウンセリングに関わるスタッフも専任医師2名に加え、遺伝カウンセラーを2016年度に2名新規雇用した。提供される遺伝診療に厚みを持たせることができ、クライアントのニーズにより一層きめ細やかに対応でき、また継続的な医学的・心理社会的サポートを実現できる可能性がでてきたと思われる。

③遺伝学的検査の提供・データ管理

遺伝性腫瘍の患者さんや家族からの遺伝カウンセリングの要望は増加傾向にあり、必要に応じて原因遺伝子の変異解析を提供した。その他の単一遺伝性疾患についても診断目的での原因遺伝子変異解析も請け負った。疾患に対して正確で分かりやすい情報提供を行い、その上で遺伝学的検査を受けるかどうか、治療方針などを自律的に決定できるよう支援した。HBOC（遺伝性乳がん卵巣がん症候群）に関しては全国登録事業に参加し、HBOC家系の情報や遺伝子変異のデータベース化の充実に寄与した。

出生前遺伝学的検査に関しては、個々の症例に合わせた遺伝カウンセリングを実施、さまざまなニーズに応えた。また、当施設内でデータベース化し、受検者の背景、妊娠転帰などを明らかにした。全国での出生前診断の状況に反映されるよう、NIPT実施症例は日本医学会、NIPTコンソーシアムへの報告を行った。

④全エクソーム解析の提供

2016年度の実績として、発端者9例（および血縁者17例）に対して全エクソーム解析を行った。疾患は未診断疾患、候補遺伝子が多数ある単一遺伝性疾患、原因遺伝子が民間検査会社ベースで受託項目にない単一遺伝性疾患など多岐に亘っており、それらのうち原因究明できた症例は5例であった。この遺伝情報は患者さんの診断、今後の健康管理に大いに役立つことが予測され、また血縁者と共有することにより、家系員としても疾患の理解、疾病発症予測、予防、合併症予防、健康管理に有意義な情報となった。

⑤遺伝診療の充実のための研鑽・学術活動

4月 第68回日本産科婦人科学会学術講演会 参加

9月 第26回遺伝医学セミナー 参加

11月 第61回日本生殖医学会学術講演会 参加

12月 第2回日本産科婦人科遺伝診療学会（共同演者が参加）

2月 第35回周産期シンポジウム 参加

○須郷慶信，浜之上はるか，尾堀佐知子，田野島美樹，平原史樹．横浜市立大学病院 産婦人科，横浜市立大学病院 遺伝子診療部，国立病院機構横浜医療センター，「NIPT検査にて母親由来のTrisomy 8 mosaicが疑われた1例」第2回日本産科婦人科遺伝診療学会口演発表(2016. 12. 17)

○尾堀佐知子，浜之上はるか，山本ゆり子，須郷慶信，田野島美樹，宮武聡子，佐々木元子，富田紘子，望月昭彦，長瀬寛美，鈴木理絵，沢井かおり，石川浩史，平原史樹，伊藤秀一．横浜市立大学附属病院 遺伝子診療部，横浜市立大学附属病院 産婦人科，国立病院機構横浜医療センター，「当院における妊娠初期コンパインド検査の現況」第41回日本遺伝カウンセリング学会にて口演発表(2017. 6. 23)

○佐々木元子，浜之上はるか，須郷慶信，尾堀佐知子，宮武聡子，田野島美樹，石川浩史，鈴木理絵，沢井かおり，望月昭彦，長瀬寛美，平原史樹，伊藤秀一．横浜市立大学附属病院遺伝子診療部，横浜市立大学附属病院産婦人科，「当院における無侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT)で判定保留となった症例の転帰」第41回日本遺伝カウンセリング学会にてポスター発表(2017. 6. 24)

遺伝医学の進歩とその臨床応用に関して最新の知見を得るため、さまざまな学術集会やセミナーに参加し研鑽をつんだ。当院における出生前診断に関する解析・集計結果の一部を第2回日本産科婦人科遺伝診療学会（京都）、第41回日本遺伝カウンセリング学会（大阪）にて口演およびポスター発表した。当院で取り組んでいる臨床で活用する全エクソーム解析の状況や遺伝カウンセリングスタイルについて多面的に分析し、今後、第62回日本人類遺伝学会（神戸）、第3回日本産科婦人科遺伝診療学会で発表予定である。

⑥執筆活動

○Samura O, Sekizawa A, Suzumori N, Sasaki A, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Nakayama S, Okai T, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Tanemoto T, Fukushima A, Haino K, Tairaku S, Matsubara K, Maeda K, Kaji T, Ogawa M, Osada H, Nishizawa H, Okamoto Y, Kanagawa T, Kakigano A, Kitagawa M, Ogawa M, Izumi S, Katagiri Y, Takeshita N, Kasai Y, Naruse K, Neki R, Masuyama H, Hyodo M, Kawano Y, Ohba T, Ichizuka K, Kido Y, Fukao T, Miharuru N, Nagamatsu T, Watanabe A, Hamajima N, Hirose M, Sanui A, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Hirose T, Sago H. 「Current status of non-invasive prenatal testing in Japan.」 J Obstet Gynaecol Res. 2017 Jun 6.

○Tanegashima T, Yamaguchi Y, Hamanoue H, Yao M, Furuya M, Aihara M. 「Clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome: A Japanese case with pulmonary cysts, fibrofolliculomas and renal cell carcinoma.」 J Dermatol. 2016 Dec 10.

○Nishiyama M, Sekizawa A, Ogawa K, Sawai H, Nakamura H, Samura O, Suzumori N, Nakayama S, Yamada T, Ogawa M, Katagiri Y, Murotsuki J, Okamoto Y, Namba A, Hamanoue H, Ogawa M, Miura K, Izumi S, Kamei Y, Sago H. 「Factors affecting parental decisions to terminate pregnancy in the presence of chromosome abnormalities: a Japanese multicenter study.」 Prenat Diagn. 2016 Dec;36(12):1121-1126.

○Yotsumoto J, Sekizawa A, Suzumori N, Yamada T, Samura O, Nishiyama M, Miura K, Sawai H, Murotsuki J, Kitagawa M, Kamei Y, Masuzaki H, Hirahara F, Endo T, Fukushima A, Namba A, Osada H, Kasai Y, Watanabe A, Katagiri Y, Takeshita N, Ogawa M, Okai T, Izumi S, Hamanoue H, Inuzuka M, Haino K, Hamajima N, Nishizawa H, Okamoto Y, Nakamura H, Kanegawa T, Yoshimatsu J, Tairaku S, Naruse K, Masuyama H, Hyodo M, Kaji T, Maeda K, Matsubara K, Ogawa M, Yoshizato T, Ohba T, Kawano Y, Sago H; Japan NIPT Consortium. 「A survey on awareness of genetic counseling for non-invasive prenatal testing: the first year experience in Japan.」 J Hum Genet. 2016 Dec;61(12):995-1001.

○Suzumori N, Ebara T, Yamada T, Samura O, Yotsumoto J, Nishiyama M, Miura K, Sawai H, Murotsuki J, Kitagawa M, Kamei Y, Masuzaki H, Hirahara F, Saldivar JS, Dharajiya N, Sago H, Sekizawa A; Japan NIPT Consortium. 「Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma is affected by fetal trisomy.」 J Hum Genet. 2016 Jul;61(7):647-52.

成 助 行 刊 版 出

「知的障害者雇用において特例子会社に期待される役割」

横浜市立大学都市社会文化研究科 客員研究員
楠田 弥恵

【出版物の概要】

(著 者 名)	楠田 弥恵
(出 版 社)	学術研究出版
(発 行 日)	2017年1月15日
(発行部数)	300 部 および デジタル・オンデマンド出版
(価 格)	1,700 円

【刊行の目的】

従来、自身の労働によって自立生活を行うというより、むしろ社会福祉によってその生活を支えられるのが当然と考えられていた知的障害者の多くが、ノーマライゼーションをはじめとする社会の考え方の変化により、働くことを通してより多くの可能性を切り開きつつある。知的障害者は、通学通勤やまたプライベートな生活においても、次第に社会のなかに溶け込み、家族を中心とした生活空間から、より広い世界へその活動範囲を広げようとしている。

しかしながら、知的障害者が労働によって得ている平均収入はあまりに低く、自立生活にはおよそ足りない金額に留まっている。その低収入の最大の理由は、知的障害者の就労先の過半数が最低賃金法の適用されない福祉的事業所であることによる。なぜ、知的障害者は最低賃金に満たない収入しか得られないであろう福祉的事業所に就労するのであろうか。一般企業からの雇用が不足しているからなのか。あるいは、知的障害者への配慮が行き届いた福祉的事業所の方が安心だからなのだろうか。まず、この疑問を、実際のデータおよび先行調査の結果を踏まえながら、解明した。

次に、知的障害者に最低賃金を保障する労働環境を実現するためには、どのような方策がもっとも有効であるかを探求し、障害者雇用支援策のひとつである「特例子会社制度」は、知的障害者の収入向上、労働環境の改善を、構造的な側面から、可能にし得るのではないかという仮説を立てた。

上記仮説を、先行研究による成果および本研究において実施した質問紙調査・ヒアリング調査をもとに検証し、結果として仮説は肯定されるに至った。と同時に、特例子会社制度のもつ保護雇用という側面について、社会が目指す共生社会とどのような関係にあるのかを、探求した。保護雇用とは、一般労働市場において競争力が極めて弱い人々に対し、保護的に雇用を創出する方法で、その対象は競争力の弱い人々に限定されている点に留意しつつ、研究を進めてきた。

さらに特例子会社の発展的展望の中には、社会の知的障害者への誤解、レッテル貼りによる偏

見を、知的障害者のもつ能力への理解という側面から克服していくことも含まれる。様々な立場にある人々が、相互理解を深め、誤解や偏見を解くことは、共生社会をめざす日本にとって、非常に重要なことであり、本書がその一助となればと願う次第である。

【期待される効果】

日本の民間企業における障害者法定雇用率は 2.0% (平成 29 年 1 月現在) である。つまり、従業員 100 人に対し、企業は 2 名の障害者を雇用する義務があるということである。継続的な企業努力により、実雇用率は年々上昇しているが、いまだ 2.0% をクリアするには至っていない。

また、前述したように、福祉的事業所に就労している障害者の月額収入は、きわめて低い金額に留まっている。たとえば、就労継続支援 B 型事業所の障害者平均月額工賃は、平成 24 年度 14,190 円、平成 25 年度 14,437 円、平成 26 年度 14,838 円と、1 万円台である。

本書は、こうした厳しい状況を脱するための一案として、より働きやすく、最低賃金が基本的に保障された特例子会社への知的障害者の就労を提案しており、障害者雇用の関係者のみならず、多様な働き方に関心をもつ人々に広くお読みいただければと思う。また、本書は、デジタル出版およびオンデマンド出版に対応しており、Amazon、BookWay のオンライン書店からの購入が可能である。

【その他の考察】

近年、我が国においても働き方の多様性を求める声が大きくなってきている。様々な個性をもつ人々各々にとって、できる限り働きやすい環境を創出することで、社会全体の生産性・安定性の上昇、豊かな生活の実現が可能になる。

本書は、障害のある人も、そうでない人も共に生きる社会を育んでいくために、何ができるかを考えた結果、生まれた一冊である。



「日本コンピュータ化学会 特集号(量子水素の科学)」

横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科教授

立川 仁典

【出版物の概要】

(著 者 名)	<u>立川仁典(特集号編集長)</u>
(出 版 社)	<u>日本プリプレス株式会社</u>
(発 行 日)	<u>平成29年2月10日</u>
(発行部数)	<u>45 部</u>

【刊行の目的】

申請者は、横浜市立大学に赴任した直後の平成15年、科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業さきがけ(個人研究)タイプ(課題名:水素系量子シミュレーション技術の構築)に採択され、それ以降一貫して量子水素の科学に関する先駆的な理論研究を実施している。申請者は、本さきがけ個人研究を通して、量子水素系のシミュレーション基盤技術を構築することに成功し、当該分野の開拓者となった。その後、CREST研究(分担)等での研究成果を、多数の学会や原著論文として報告することで、その有用性が国内外で広く知れ渡った。その結果、実験グループとの共同研究として「量子水素の科学」に関する課題が、ENEOS水素基金や本学研究戦略プロジェクト事業に採択された。さらにその研究成果が呼び水となり、科研費基盤研究(B)や新学術領域研究にも採択され、現在では理論研究者だけでなく、実験研究者からも、「量子水素の科学」の重要性が強く認識されるようになった。

このように「量子水素の科学」という一分野は、ここ10年以上にわたり、申請者が個人研究として開拓したと言っても過言ではない。今では物理学、化学、生物学、といった自然科学一般に対して、理論研究だけではなく実験研究にも、量子水素の重要性は波及している。そこで申請者が構築してきた「量子水素の科学」を軸とした特集号の出版を日本コンピュータ化学会に依頼し、最先端の理論研究・実験研究をされている13名の研究者を選出し、量子水素の科学に関する最新の研究成果を集約・共有した。もちろん全ての論文は各分野の専門家による査読付であるため、極めて質の高い論文となっている。それらを次世代水素の科学の礎とすると共に、「水素」という共通の切り口により多岐にわたる研究分野を包含する新たな概念の構築を狙うことを目的とする。

【期待される効果】

水素は宇宙で最も豊富に存在する元素であり、総量数比は全原子の90%以上を占めるといわれている。また地球のおよそ70%を覆う水は、水素結合によって特異的な物

理化学的性質を示し、美しい自然環境や生命活動の源となっている。一方、水素結合は、生体分子における多彩な機能発現に深く関与するだけでなく、分子性結晶や表面反応など、様々な現象で中心的な役割を担い、我々の世界の多様性を演出している。加えて、水素の同位体である重水素や三重水素が、特異的な構造や化学反応、さらには相転移などに対する興味深い同位体効果を示すことも古くから知られている。

このように水素は、森羅万象の自然現象の源を担っているといっても過言ではない。しかしながらミクロなレベルで水素の詳細を解明するには、しばしば困難な状況を伴う。それは、水素原子は他の原子よりも小さいため、従来の測定法では十分な精度での観測が困難であること、また理論面においては水素原子核自身の量子効果が大きいいため、従来の計算手法では水素の描像を適切に記述できない場合があることである。近年、このような、水素原子核自身の量子効果が顕著な役割を果たす「量子水素」が関与した系に対する新しい理論手法・実験方法が考案され、新たな概念の提案と共に、水素が演じる不可思議な現象が理解されつつある。このような「量子水素の科学」の研究は、物理化学的な基礎研究に新しい局面を開くだけでなく、有機化学や生物化学のような多岐にわたる研究分野、とりわけ水素エネルギー関連技術といった応用分野への新展開にも繋がるものと考えている。

このような状況を鑑み、「量子水素の科学」という主題の特集号を企画した。水素が関与した対象に関して、最先端の理論研究・実験研究でご活躍されている13名の研究者に、最新論文のご執筆をお願いした。まず、水素原子核の量子効果を直接含める多彩な理論手法に関してご寄稿いただいた。理論研究として、経路積分法や量子多成分系理論、さらにはその時間発展に関する理論的な詳細である。また水素の同位体としてのミューオニウムに焦点を充てた理論研究や、計算機科学の観点から超並列計算への適用に関するご寄稿もいただいた。実験研究として、水素結合- π 電子系相関型有機伝導体の開発とその水素/重水素同位体効果や、固体表面に存在する水素原子が示す量子効果、さらにはカーボンナノウォールの電子状態と水素吸着に関する総説をご寄稿いただいた。このような最先端の研究成果を本特集号にて集約・共有することにより、次世代の「水素の科学:プロトニクス」の礎とすると共に、「水素」という共通の切り口により多岐にわたる研究分野を包含する新たな概念が構築できるものと感じている。

【その他の考察】

最後に、本特集号へ序論をご寄稿下さった石川先生、総説・研究論文等をご寄稿下さった著者の皆様、公益財団法人横浜学術教育振興財団、そして多大なご協力を賜った編集室の皆様に、あらためて厚く御礼を申し上げます。

「大都市圏郊外の新しい政治・行政地理学 —米軍基地・環境・ジェンダー—

関東学院大学経済学部非常勤講師
新井 智一

【出版物の概要】

（著 者 名）	新井 智一
（出 版 社）	日本評論社
（発 行 日）	2017年3月24日
（発行部数）	500 部
（価 格）	5,200 円

【刊行の目的】

現在、日本は人口減少の局面を迎え、高度経済成長期以降一貫して人口増加を続けてきた大都市圏郊外もその例外ではない。高度経済成長期以降の東京大都市圏郊外は、ベッドタウンという言葉に象徴される居住の場であるだけでなく、生産の場でもあり、郊外の工場は地方自治体に多額の税収をもたらしてきた。しかし、グローバル化に伴う製造業の不振は、税収の減少やさらには工場の撤退という問題を地方自治体に突きつけている。また、東京大都市圏郊外はとくに神奈川県を中心に、多くの在日米軍施設が所在する地域でもあり、軍用機の騒音などをはじめとする「基地公害」という問題を抱えてきた。

こうした東京大都市圏郊外の今後を考えるにあたっては、高度経済成長期以降の郊外が都市化の中で経験し、層のように積み重ねられたものをふまえる必要がある。とくに社会学を中心に、高度経済成長期以降の郊外がどのような場所であったのかをめぐる「解釈」はさかに行われてきたものの、この時期の地方自治体が直面した特定の行政課題をめぐる政策や施策について、議会での議論を含めて実証的に検討したものは管見の限り、社会学のみならず政治学などを含めても多くない。そこで本書は、これまであまり注目されてこなかった地方自治体議会に主たる焦点を当て、郊外が直面してきた行政課題に対し、どのような議論が行われてきたのかを実証的に明らかにすることを目的とした。具体的には、東京大都市圏郊外（縁辺部を含む）の地方自治体を対象とし、都市合併、米軍基地、地下水採取、新ごみ処理場建設問題といった行政課題を取り上げた。

本書はそれだけでなく、社会学をはじめとする隣接分野で扱われ、政治地理学と接点を持つ重要な概念（環境正義、ポリティカル・エコロジー、ジェンダー）を通じて、そうした議論や政治を説明・解釈した。個別の地方自治体の政治をめぐる記述も、こうした普遍的な概念によって説明・解釈できるならば、単なる特定の政治地誌に終わることもないし、政治地

理学の立場から、概念をめぐる社会科学の議論に参加することができるからである。

【期待される効果】

本書は、政治学や社会学でほとんど研究例のみられない領域を、政治地理学という学問分野の観点から扱っている。政治地理学とは、ある現象や問題をめぐる「政治」や「行政」が、それが展開されている場所とどのようなかかわりを持つのか、あるいはそうした「政治」や「行政」がその場所の特徴をどのように形づくるのか、さらにはそうした「政治」や「行政」が、その場所を取り巻くさまざまな空間スケールのプロセスで展開されている「政治」や経済とどのようなかかわりを持つのか、こうしたことを考える学問分野である。本書の刊行によって、すでに再活性化を果たした英語圏の政治地理学に少しでも追いつくことができればと考えている。

また、本書の研究方法上の特色は、従来の地理学ではあまり試みられてこなかった、議会資料の積極的活用にある。とくに地方自治体議会の定例会会議録を用い、議員による一般質問や、首長の施政方針演説を過去に遡って読み解いた。議会において、文字通り地方自治体に「根づいた」存在である議員や首長が、対象とする行政課題をどのようにとらえながら議論してきたのか、それらの積み重ねが現在の各地方自治体を形づくっていると考えからである。

ただし本書で明らかにするのは、議会での単なる議論ではなく、議論と地方自治体の特徴とがどのようにかかわっているのか、すなわち地理学的な「政治」である。言うまでもなく地方自治体の特徴とは経済的側面や文化的側面をも含んだものであるため、本書は政治を切り口にした新しい地域記述（地誌）のあり方を示すものでもある。政治を切り口にした地域の記述は、自然から社会までの諸事項を網羅した伝統的な「地誌」とは異なる、新しい地域記述の可能性を秘めている。本書はそうした地誌に対するイメージを打ち払うだけでなく、政治地理学＝地政学のイメージから脱却しつつも発展途上にある日本の政治地理学に新風を吹き込むものである。

本書は取次を通じて大型書店に配本され、また Amazon などのオンライン書店でも購入可能である。想定される読者は、地理学のみならず社会学・政治学・行政学をはじめとする隣接社会科学分野の研究者、さらに地方自治体の実務に携わる職員、地方自治体の政治・行政に住民運動を通じて関心を寄せる住民などであり、幅広い読者に読まれるものと確信している。