

公益財団法人佐々木研究所 2022 年度事業報告書

| <u>I.2022 年度の主要な活動状況報告</u> | 頁 |
|--|-----------|
| 1.総括 ----- | 1 |
| 2.各事業所の概況 ----- | 1 |
| (1) 附属佐々木研究所 | |
| (2) 附属杏雲堂病院 | |
| (3) 附属湘南健診センター | |
| (4) 収益事業 | |
| 3.対処すべき課題 ----- | 2 |
| (1) 財務基盤の強化 | |
| (2) 医学研究の推進 | |
| (3) 人材・組織の活性化 | |
| (4) 公益性の確保 | |
| | |
| II.研究事業活動 | |
| 1.研究事業概要 ----- | 3 |
| (1) 研究指針 | |
| (2) 研究体制 | |
| (3) 職員 | |
| (4) 公益目的事業 | |
| (5) 附属佐々木研究所の取り組み | |
| (6) 附属杏雲堂病院の取り組み | |
| (7) 湘南健診センターの取り組み | |
| 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 ----- | 6 |
| 1) 侵潤突起形成の分子機構と血行性転移における機能解析 | |
| 2) スキルス胃がん腹膜播種性転移の分子機構の解明 | |
| 3) 膜タンパク質の切断に着目した膵がんの治療用抗体の作製 | |
| 4) 糖鎖を標的とする難治性疾患治療法の開発 | |
| 5) 正常組織におけるがん関連遺伝子に体細胞変異を有する細胞クローンの分子表現型特性に関する研究 | |
| 【研究成果発表】 | |
| (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 ----- | 11 |
| 1) 関節リウマチにおける心臓 MRI による心臓病変の解析研究 | |
| 2) 治療抵抗性胚細胞腫瘍に対する治療法についての研究 | |
| 3) 進行及び転移性大腸がんに対する集学的治療の意義に関する研究 | |
| 4) 術前免疫能と外科領域術後感染症の関連性に関する研究 | |
| 5) 婦人科悪性腫瘍センチネルリンパ節同定と術後リンパ浮腫軽減に関する検討 | |
| 6) 子宮頸癌並びに前癌病変に対する第 2 世代 PDT 開発のための基礎的臨床的検討 | |
| 7) 婦人科がん、特に子宮がんのバイオマーカーの探索に関する研究 | |
| 8) 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についての検討 | |
| 9) 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 | |
| 10) インスリン由来アミロイドーシスの病態と発症メカニズム及び構造と毒性の研究 | |
| 11) 家族性・若年性のがん及び遺伝性腫瘍に関する診断と研究 | |
| 【研究成果発表】 | |

| | |
|--|----|
| (3) がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業 | 21 |
| 1) 新型健診および人間ドックにおける非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の変遷—湘南西部地域での検討— (ER2019-01) | |
| 2) 当センターにおける聴覚障がい者への言語媒体の検討 (ER2020-06) | |
| 3) 当センターにおける Helicobacter Pylori 除菌成績とフォローアップに関する 7 年間の検討 (ER2021-01) | |
| 4) オミクロン株流行期における湘南健診センターの COVID-19 感染対策効果の検証—SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド蛋白質抗体及びスパイク蛋白質抗体、中和抗体価による血清学的検討—国立感染研・慈恵医大との共同研究 (ER2022-06) | |
| 【研究成果発表】 | |
| (4) 臨床研究者の育成を図る事業 | 23 |

III.附属杏雲堂病院 ----- 23

- 1.概況
 - (1) 医療の質
 - (2) 医療サービス
 - (3) 人材育成
 - (4) 財務
- 2.職員
- 3.今後の課題

IV.附属湘南健診センター ----- 26

- 1.概況
 - (1) 受診者の動向
 - (2) 財務
- 2.職員
- 3.今後の課題
 - (1) 健診体制の強化
 - (2) 人材の活用・育成
 - (3) 杏雲堂病院との連携

V.収益事業 ----- 27

VI.法人の概況 ----- 28

- 1.法人の基本情報
 - (1) 沿革
 - (2) 定款に定める目的・事業
 - (3) 主たる事務所
 - (4) 役員等に関する事項
 - (5) 職員に関する事項
- 2.評議員会・理事会に関する事項
- 3.各種届出に関する事項

公益財団法人佐々木研究所 2022 年度事業報告書

I. 2022 年度の主要な活動状況報告

1. 総括

公益財団法人佐々木研究所は、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。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。そのために現在は、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、公益目的に沿い臨床と基礎研究が一体となった研究活動を行っている。

2022 年度は、前年度に引き続き、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が、新型コロナウイルス感染症蔓延の影響が継続し、財団運営は限定、制約を余儀なくされた。そのような状況の下、各事業所においてコロナ対応を図りつつ事業運営を進めた結果、当法人全体の 2022 年度決算は、収益は 6,045 百万円（前年度比 100 百万円減、予算比 104 百万円減）となり、損益面は、未稼働施設の固定資産減損損失 351 百万円を計上したことにより、法人全体の当期一般正味財産増減額は 16 百万円（前年度比 514 百万円減、予算比 97 百万円減）となった。

2. 各事業所の概況

(1) 附属佐々木研究所

2022 年度は 5 月に研究所長が交代し、新しい執行体制のもと、がんその他の疾患を中心とした医学に関する基礎研究を腫瘍細胞研究部（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 研究部制で推進した。本年度の研究業績は格段に向上し、特にインパクトの高い国際医学ジャーナルに病院、研究所の論文が掲載され、社会に対しては適時にプレスリリースした。収益については過去 2 年にあった大口の寄付は 2022 年度にはなく、引き続き緊縮財政のもと、それぞれの研究者の獲得する競争的研究資金で運営している。

このような状況から 2022 年度の年間収益は 14 百万円（予算比 4 百万円増）、費用は 123 百万円（予算比 15 百万円減）となったが、減損処理の影響により、損益は△460 百万円（予算比 332 百万円減）となった。

(2) 附属杏雲堂病院

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。各診療科では病理部門や婦人科をはじめ臨床研究にも力を入れている。2022 年度も引き

続き新型コロナウイルス感染症蔓延の影響を大きく受け、病棟稼働率および入院患者数は大きく減少した。一方、手術件数、外来患者数は堅調に推移し、さらには渡航者向けPCR検査や東京都からの補助金等も病院の損益に貢献した。これらの状況から2022年度の収益は予算比128百万円減の4,367百万円、損益は予算比43百万円増の△256百万円となった。損益面では対予算を上回ったものの、赤字経営が続いており、来期以降の構造改革による黒字化が当財団の最大の課題である。

(3) 附属湘南健診センター

2022年4月よりセンター長が交代した。経営方針は前年度を継承しつつ、4つの柱の公益目的事業のうち“がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業”に寄与することを主目的とし、同時に、その事業に根ざした研究活動も行った。また日々の業務に関しては、新型コロナウイルス感染防止対策をセンター内で厳重に施行し、健診業務（人間ドック、生活習慣病予防のための特定健診、協会健保など一般健診、婦人科健診）を遂行した。2022年度の収益は、新型コロナウイルス感染拡大の影響からキャンセルや予約減により減収となり、下期も第8波の影響はあったが、2022年度の年間の収益は419百万円（前年度比10百万円増、予算比4百万円減）となり、税引前損益は32百万円（予算比9百万円増）で、引き続き黒字運営となった。

(4) 収益事業

2022年度の御茶ノ水杏雲ビルは、期初は2.75フロアの空室を抱え、入居率94.1%でスタートした。厳しい経営環境下、業務委託先の住友不動産と連携強化を図ることにより、テナントを順次確保し、期末には空室1.0フロアを残すのみとなり、結果、2022年度通期の入居率は95.0%となった。2022年度の収益は1,239百万円（予算比24百万円増）、税引前損益は820百万円（予算比59百万円増）となり、いずれも予算を達成した。

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。昨年度より財団基盤再構築のための中期経営計画（2021～2023年度）を策定し、実行中である。この計画は単年度予算策定時に毎年見直しすることとし、財団全体の基盤充実を主眼としているが、コロナ禍により病院の損益は大きな影響を受けている。今後の病院のあり方と損益改善を計画の中心に据え、中期経営計画の刷新を図っていく。

(2) 医学研究の推進

附属佐々木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。

また附属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つつある。また、附属杏雲堂病院の医師も、国内共同研究に参加・寄与して極めて高いレベルの研究発表にも関わることができた。今後真の医学研究機関としてこのユニークな体制に基づく研究活動を促進するとともに国内外に研究成果を発表していく。また研究成果の公表にとどまらず、公募される研究補助金の獲得にも積極的にチャレンジしていく。

(3) 人材・組織の活性化

当財団は、医療、研究を中心に、様々な分野、職種の人材を雇用しているが、働き方は多様化しており、労働法制の変化にも対応すべく、2019年度より人事制度の改定を行ってきた。人材を適切に管理・活用し、労働意欲を最大限に引き出すため、適切な評価とそれに応じた報酬を定めた人事制度の整備が不可欠である。2022年度からは、制度改定の総仕上げとして、医師の人事評価制度を開始するとともに、多様な働き方に対応した制度の拡充を行った。同時に、これら業務を所管する部門を人事・IT部として改編し、財団全体の活性化を図っている。

組織面では、上述の人事部門に加え、調達、IT、施設管理などの横断的な管理業務を4月1日付で財団事務局に集約・再編した。以降、全体最適の観点から、業務の効率化と財団全体の方針徹底、ガバナンス強化を進めている。

(4) 公益性の確保

組織改編後の財団事務局をハブとして、法制や社会情勢の変化に適切に対応するため、今後も引き続き、コンプライアンス、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して行う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、医学に多大な貢献をしてきた長い歴史がある。その伝統を堅持し、卓越を目指した基礎研究とともに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、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ふ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、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および大学研究施設の利用等を図っていく。財政的な問題もあり雇用については限定的であるが、客員研究員など当研究所で研究をしたいという層は研究者コミュニティに存在し、有効に連携活用しながらチーム形成していく予定である。

長年にわたり、当研究所は UICC といったがんの国際研究活動に参加してきたが、2022 年度 2 月 3 日 (World Cancer Day) には杏雲堂病院のライトアップなど目に見える形で参加し、web 上でもプロモーションビデオを公表した。病院との連携ではヒトを対象とした医学研究を進めてきているが、その際に必要な倫理問題、監査、公示など適切かつ建設的な体制を種々の改訂に合わせて運営している。

(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につき、ゲノム、インタークトーム、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を遂行した。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。もともとの構想は、学問分野の進歩に応じ、5 部門くらいが望ましいが、財務上の現実的な理由から現在は 3 部門で運用し、また、それぞれの部も限られた人数で運用している。

附属杏雲堂病院、附属湘南健診センターでは、がんおよびその他の疾病に関する臨床研究を行っており、また他施設との共同研究に参加している医師 (physician scientist) も顕著な成果を上げている。杏雲堂病院としても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た多数の研究が行われた。湘南健診センターでは松浦センター長のもとに、医師以外の医療従事者も積極的に研究提案をし、また、研究費獲得への努力も行なっている。これらの研究計画において実験的な過程が必要な場合は、申請に基づき附属研究所が実験の場を提供している。

(3) 職員

附属研究所職員は、所長(2022 年度は非常勤)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、2021 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) 附属佐々木研究所の取り組み

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。当法人理念「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。

がん研究に関しては、「がんとの共存を目指す」視点での研究を行う。人が生きている以上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、残存あるいは転移したがん細胞の再増殖が大きな問題となる。がん再発までの期間をできるだけ長くすることで、休止期のがんと共存し、がんでは死なない社会の実現を目指す。

2022 年度は、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 研究部体制でこの研究課題に取り組んだ。

研究の方向性、妥当性、進捗状況等への助言を求めて、外部委員 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。また、内部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。

当財団の施設として、研究所地下 1 階の動物実験施設の整備が完了して長年使用していなかったので減損処理を行った。設備自体は機能し得るが稼働について、民間企業に一括借上をしてもらいながら共同研究的な作業を行うといった視点で検討を続けている。次年度以降の予定である。都心に位置する研究所として、バイオセイフティーの観点から厳重に管理された実験区域の確保と近隣あるいは都内のバイオベンチャーなども含めた研究者ニーズを念頭に置いて模索を続ける。

研究活動は、国の指針である「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指

針」に則した倫理規程、研究活動の不正行為に対する取り組みに関する規程、他の研究機関との共同研究に関する規程等、当法人の定める規程に準拠して行った。これらの規定について研究所内で周知徹底するための教育的時間を設けている。

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、科学研究費助成事業等の競争的資金の獲得を行った。また、「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 項目の全てについて、臨床の場で提起される課題に対して、臨床情報に基づき答えを出す“臨床研究”を行った。2022 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、整形外科、病理診断科、遺伝子診療科の各部長、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）附属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「（3）がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業」を、主に健常者を対象として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

本研究所の所長であった吉田富三先生の提唱した「がんでは死なない社会の実現」を目指して研究を進めた。疾患の成り立ちの理解、臨床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以下のような課題に取り組んだ。

1) 浸潤突起形成の分子機構と血行性転移における機能解析

がん死の約 9 割は転移に基づくものであるが、その転移を標的とした有効ながん治療法は今のところ存在しない。そこで、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に着目して研究を行った。試験管内での阻害剤ライブラリーのスクリーニングにより、浸潤突起形成を抑制する阻害剤を試験管内での既知阻害剤ライブラリーのスクリーニングにより、浸潤突起形成を抑制する阻害剤を複数得た。その標的分子の解析から新規の浸潤突起制御分子を見出すに至った。

2) スキルス胃がん腹膜播種性転移の分子機構の解明

びまん性スキルス胃がん（diffuse scirrhous gastric cancer、DSGC）は、腹膜播種による腹腔内組織への転移を高頻度に起こす本邦に多い難治がんである。その腹膜播種の機序の解明を目的として研究を行った。腹膜播種を起こした症例では治療が極めて困難であるため、その分子機序の解明を目的として研究を行った。これまでに、が

ん関連線維芽細胞とスキルス胃癌細胞の直接的な相互作用が腹膜播種に重要であることを示した。そこで、この異種細胞間相互作用を阻害する化合物を探索することを目的として、既承認薬ライブラリーおよび化合物ライブラリーのハイスループットスクリーニングを行った。その結果、複数の阻害候補分子を取得することに成功した。一方、マルチカラー蛍光イメージング解析法を駆使した実験では、腹膜播種腫瘍がマルチクローナルに形成されること、スキルス胃癌細胞は腹腔内でクラスターを形成し腹膜に転移すること、このクラスター形成には組織因子とフィブリン形成が重要であることを発見した。

スキルス胃癌の腹膜播種の機構に関わる分子はおそらく多数あり、研究グループごとに別々の分子を追っている可能性がある。本邦の関連したグループと可能な範囲で情報交換をしながら統一的理解や治療戦略を図っている。宮崎研究員が中心となって、この腹膜播種の系でマルチカラー蛍光イメージング解析法を駆使した実験を行い、腹膜播種を起こす DSGC 腫瘍塊がマルチクローナルに形成されること、DSGC 細胞はクラスターを形成しながら腹腔内に転移すること、特に、このクラスター形成に凝固線溶系分子の関与することを発見し、反響をよんでいる。組織因子とフィブリン形成の重要性は臨床的にも納得のいくもので、治療戦略にも影響を与え得ると思われる。

3) 膜タンパク質の切断に着目した膵がんの治療用抗体の作製

膵がんの 9 割以上を占める“浸潤性膵がん”は手術不能例が多く、また手術後の再発も多いことから化学療法が行われる。しかし抗がん剤による延命効果は良好ではない。このような背景から新たな治療法が望まれているところである。本研究プロジェクトでは、膵がんの治療に応用可能な新規作用機序に基づく抗体医薬の作製を目指した。がんの治療用抗体の標的となる抗原探索法として新しいアプローチが望まれており、その一環として本研究では、膜タンパク質が細胞外で切断された箇所を特定する手法を考案している。この手法で特定された、私たちのユニークなペプチドミックスの手法により、膵がん細胞における膜上のタンパク質が細胞外の特定の部位で切断されている例があることを発見している。数年にわたり、このようなタンパク質分子のうち、**target**をどのようなものにするかを検討した結果、あるプロテオグリカンの切断産物について、膵がん手術組織を検討したところ、7 割の症例では非がん部に比較してがん部で選択的に発現することを見出した。残りの症例では、がん部・非がん部ともに発現を認めなかった。親タンパク質は認識せず、この切断産物を認識する抗体を作製に着手した。また、他の固形がんへの応用を念頭に、胃癌、大腸がん手術症例での同切断産物の解析を本院サンプルセンターの試料を用いて実施する予定である。

この切断に関わる酵素は膵がん細胞で発現が多いことから、基質への酵素のアクセスを遮断する治療抗体の探索も進めている。また他の膜タンパク質についても、治療に応用可能な抗体作製の標的となる分子の特定を進めている。いずれにしてもそれだけに検体、抗体作成など労力も費用もかかるリスクの高い計画である。

4) 糖鎖を標的とする難治性疾患治療法の開発

腫瘍細胞の細胞表面では糖鎖構造が正常細胞と顕著に異なる。膵がん細胞の細胞増殖や細胞運動に関わるグリコサミノグリカン (GAG) の二糖組成分析を名城大学との共同研究で行い、膵がん細胞の表面に存在する GAG の硫酸化構造を特定した。特定した GAG ユニットの切断酵素または脱硫酸化酵素を培養膵癌細胞株に添加すると、5 株中 5 株で細胞増殖が抑制されることを明らかにした。また、この脱硫酸化酵素はマンノース受容体の細胞内動態に影響を及ぼし、細胞内に取り込まれることが示唆された。今後は、がん細胞上の GAG への脱硫酸化酵素の効率的な送達を可能にするために、膵がんの表面に存在する膜タンパク質を標的とする抗体と脱硫酸化酵素を融合させた分子を作製し抗増殖活性を評価する予定である。

5) 正常組織におけるがん関連遺伝子に体細胞変異を有する細胞クローンの分子表現型特性に関する研究

発がんに至る初期のゲノム変化を理解することは重要である。本研究では、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を通して、卵巣がんの発症母地である子宮内膜症組織および経年的な正常子宮内膜組織におけるゲノム解析に取り組んだ。

組織形態的には病変の認められない“正常な”子宮内膜を採取し、腺管ユニットを単離してゲノム解析を行った。体細胞変異の負荷は ageing、特に累積月経周期回数ときわめて強く関連することが判明した。KRAS、PIK3CA、PPP2R1A、FBXW7、PIK3R1 などのいわゆる“がん関連遺伝子”に体細胞変異が高頻度に認められた。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となり、子宮内膜の広範な領域を占有する形式で進展していること、子宮内膜基底層付近に存在する網目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、などが明らかになった。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おり、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理解する上で重要な知見であると考えられた。

今後はマイクロサテライト不安定性や染色体不安定性が引き起こされるタイミングに着目し、正常子宮内膜から前がん病変を経て子宮体がんの発症に至るゲノム変化をより詳細に理解したい。

正常組織における変異クローン増殖には、クローンの持つ遺伝的要因と周辺細胞によって形作られる環境要因の相互作用が重要になると考えられるが、変異クローンの空間的増殖を誘導する要因は未解明である。今後、空間的位置情報を保持したゲノム解析と三次元イメージング解析を統合し、空間的増殖を誘導する遺伝・環境要因相互作用の同定を試みる。がんの起源となる変異クローンによる空間的リモデリングを誘導する要因を明らかにし、発がん機序の解明や予防・早期発見、治療法開発につなげたい。

研究チームの規模が小さいと評価委員からも指摘されており、より充実させる必要が

ある。

【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. Kawabata-Kamo Y, Igarashi H, Sugimura H: Modification of Grocott's staining procedure with heat treatment and oxidation by periodic acid for mucormycosis in tissue: a method to detect *Mucor* spp. *Biotechniques*74(3):143-147, 2023.
2. Natsume H, Szczepaniak K, Yamada H, Iwashita Y, Gędek M, Šuto J, Ishino K, Kasajima R, Matsuda T, Manirakiza F, Nzitakera A, Wu Y, Xiao N, He Q, Guo W, Cai Z, Ohta T, Szekely T, Kadar Z, Sekiyama A, Oshima T, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kurono N, Wang Y, Miyagi Y, Gurzu S, Sugimura H: Non-CpG sites preference in G:C > A:T transition of TP53 in gastric cancer of Eastern Europe (Poland, Romania and Hungary) compared to East Asian countries (China and Japan). *Gees Environ* 45(1):1, 2023
3. Miyazaki M, Nakabo A, Nagano Y, Nagamura Y, Yanagihara K, Ohki R, Nakamura Y, Fukami K, Kawamoto J, Umayahara K, Sakamoto M, Iwaya K, and Yamaguchi H: Tissue factor-induced fibrinogenesis mediates cancer cell clustering and multiclonal peritoneal metastasis. *Cancer Letters* 553: 215983, 2023.
4. Yamaguchi H, Nagamura Y, and Miyazaki M: Receptor tyrosine kinases amplified in diffuse-type gastric carcinoma: potential targeted therapies and novel downstream effectors. *Cancers* 14: 3750, 2022.
5. Paudel D, Kuramitsu Y, Uehara O, Morikawa T, Yoshida K, Giri S, Islam S, Kitagawa T, Kondo T, Sasaki K, Matsuoka H, Miura H, Abiko Y: Proteomic and microbiota analyses of the oral cavity during psychological stress. *PLoS ONE* 17: e0268155, 2022.
6. Tamura R, Nakaoka H, Yachida N, Ueda H, Ishiguro T, Motoyama T, Inoue I, Enomoto T and Yoshihara K: Spatial genomic diversity associated with APOBEC mutagenesis in squamous cell carcinoma arising from ovarian teratoma. *Cancer Sci.* (published online) 2023. doi: 10.1111/cas.15754.
7. Toyoda Y, Nakatochi M, Nakayama A, Kawamura Y, Nakaoka H, Kenji W, Matsuo K, Matsuo H: SNP-based heritability estimates of gout and its subtypes determined by genome-wide association studies of clinically defined gout. *Rheumatology* (published online) 2022. doi: 10.1093/rheumatology/keac597.

8. Revathidevi S, Hosomichi K, Natsume T, Nakaoka H, Fujito NT, Akatsuka H, Sato T, Munirajan KA, Inoue I: AMBRA1 p.Gln30Arg mutation, identified in a Cowden syndrome family, exhibits hyperproliferative potential in hTERT-RPE1 cells. *Int J Mol Sci.* 23(19): 11124, 2022.
9. Banerjee P, Kubo F, Nakaoka H, Ajima R, Sato T, Hirata T, Iwasato T: Spontaneous activity in whisker-innervating region of neonatal mouse trigeminal ganglion. *Sci Rep.* 12(1): 16311, 2022.
10. Yoshioka A, Nakaoka H, Fukumoto T, Inoue I, Nishigori C, Kunisada M: The landscape of genetic alterations of UVB-induced skin tumors in DNA repair-deficient mice. *Exp Dermatol.* 31(10): 1607-1617, 2022.
11. Rose MM, Dhamodharan S, Revathidevi S, Chakkarappan SR, Mani JG, Shanmugam S, Nakaoka H, Inoue I, Murugan AK, Munirajan AK: High incidence of PI3K pathway gene mutations in South Indian cervical cancers. *Cancer Genet.* 264: 100-108, 2022.
12. Iwaya K, Arai H, Takatou N, Morita Y, Ozeki R, Nakaoka H, Sakamoto M, Kouno T, Soma M: A sheet pocket to prevent cross-contamination of formalin-fixed paraffin-embedded block for application in next generation sequencing. *PLOS ONE* 17(5): e0266947, 2022.

(和文)

1. 西郷健一、中岡博史、早野崇秀、Phuong Thanh NGUYEN、青山博道、坪尚武、北村博司、丸山通広、井ノ上逸朗：ドナー由来 Cell free DNA を用いた移植腎臓器障害および免疫抑制モニタリング. *Organ Biology.* 30 巻 1 号 Page 7-14, 2023.

学会発表

(国内学会)

1. 宮崎允、柳原五吉、深見希代子、大木理恵子、山口英樹：がん細胞による血液凝固系活性化はクラスター形成および多細胞性転移に関与する. 第 45 回日本分子生物学会年会 (2022 年 千葉)
2. 山口英樹、永村ゆう子、宮崎允：受容体型チロシンキナーゼの遺伝子増幅を持つスキルス胃がんにおける SHP2 の機能解析. 第 95 回日本生化学会大会 (2022 年 名古屋)
3. 宮崎允、柳原五吉、大木理恵子、山口英樹：腹腔内における凝固系活性化によるがん細胞クラスター形成を介した腹膜播種機構の解析. 第 81 回日本癌学会学術総会 (2022 年 横浜)
4. 山口英樹、宮崎允、大木理恵子、柳原五吉、堺隆一：SHP2 は受容体型チロシンキ

ナーゼ依存的なスキルス胃がんの治療標的候補分子である。第 81 回日本癌学会学術総会 (2022 年 横浜)

5. 宮崎允、永野佳子、柳原五吉、深見希代子、山口英樹：スキルス胃癌における凝固系活性化によるクラスター形成を介した腹膜播種機構の解析。第 31 回日本がん転移学会学術集会・総会 (2022 年 京都)
6. 山口英樹、宮本真吾、永野佳子、宮崎允、永村ゆう子、佐々木一樹、川村猛、柳原五吉、今井俊夫、大木理恵子、八代正和、田中正人、堺隆一：インテグリン $\alpha 5$ はスキルス胃癌細胞の間質線維芽細胞への接着と腹膜播種に必要である。第 31 回日本がん転移学会学術集会・総会 (2022 年 京都)
7. 中村真男、飯森愛実、舘野浩章、佐藤淳：糖鎖マイクロアレイを用いたラクトフェリン-糖鎖相互作用の解析と抗がん・神経再生への展開。第 10 回日本ラクトフェリン学会学術集会 (2022 年 東京)
8. 中村真男、水本秀二、山田修平、千脇史子、佐々木博己、佐々木一樹：酵素糖鎖改変によるヒト膵癌細胞の増殖抑制効果。第 41 回日本糖質学会年会 (2022 年 大阪)
9. 中村真男：脊髄損傷の神経再生阻害因子 CS-E を中和するラクトフェリン：糖鎖結合特性と神経保護作用の解析。ラクトフェリンフォーラム 2022 (2022 年 東京)
10. 野口 玲、小迫英尊、佐々木一樹、近藤 格：Innovative software to construct sample-specific database for proteogenomics: OncoProGx. 第 18 回日本臨床プロテオゲノミクス学会 (2022 年 東京)
11. 佐々木一樹：ペプチドミクスによる生理活性ペプチドの発見。日本プロテオーム学会第 20 回大会 (2022 年 神奈川)
12. 中岡博史：Somatic mutations in normal endometrium and carcinogenic risk. 第 81 回 日本癌学会学術総会. 日本がん疫学・分子疫学研究会との合同シンポジウム. 疫学者が抱えるジレンマ – エビデンスに関わる様々なギャップを考える. (2022 年 横浜)

(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

杏雲堂病院は、関節リウマチ、消化器がん、婦人科がん、アミロイドーシス、整形外科疾患、遺伝性がん等に関して、患者の QOL に資する診断法、治療法の研究開発を行った。

1) 関節リウマチにおける心臓 MRI による心臓病変の解析研究

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きわめて不良であることから、早期診断・治療が重要である。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 法を用いることで、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ことを報告した。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。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することで、一般的な臨床評価項目や血清学的検査に比し潜在的な心筋障害患者を特定することができた。心筋障害の予測ツールを作成することで、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、専門施設でなくとも RA の心筋障害の高 risk 群を予測し、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を示唆した。

2) 治療抵抗性胚細胞腫瘍に対する治療法についての研究

進行性胚細胞腫瘍における初回導入化学療法は、予後良好 (low risk) 群では BEP 療法 3 コースあるいは EP 療法 4 コース、予後中間群/予後不良群 (higher risk 群) では BEP 療法 4 コースあるいは VIP 療法 4 コース、という標準的治療が既に確立している。一方、これらで寛解が得られず、不応あるいは再発となった場合の救済化学療法には標準的治療が確立していない。そこで私たちはその選択肢である標準量化学療法 (TIP 療法、VeIP 療法等) と大量化学療法とについて検討した。本研究では日本人における再発胚細胞腫瘍に対する大量化学療法 (インデアナ大学式 HD-CE 療法、以下、Indiana-HD-CE 療法) の位置づけを決定し、効果および有害事象を評価することを目的とした。また、Indiana-HD-CE 療法の適応が困難な症例あるいは大量化学療法後の再発症例に対しては、GOP 療法 (ゲムシタビン・オキサリプラチン・パクリタキセル) 療法、EMA/CO 療法 (エトポシド・メソトレキセート・アクチノマイシン/シクロフォスファミド・ビンクリスチン)、VDC 療法 (ビンクリスチン・ドキシソルビシン・シクロフォスファミド)、EMA/X 療法 (エトポシド・メソトレキセート・アクチノマイシン/カペシタビン) の効果および有害事象を評価することを目的とした。

Indiana-HD-CE 療法についての研究は、亀田総合病院腫瘍内科との共同研究として行いつつあり、これまでに 19 名の進行性胚細胞腫瘍患者を解析のために組み入れている。予後調査を行い、論文発表を行うものである。

3) 進行および転移性大腸がんに対する集学的治療の意義に関する研究

進行および転移性大腸がんに対しは、この進行および転移性大腸がんにおける集学的治療の意義を検討するため、手術方法 (開腹 v.s 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) およ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計画を立て、進行中である。

4) 術前免疫機能と外科領域術後感染症の関連性に関する研究

術前において細胞性免疫機能を把握することができる簡便な指標を明確にすること

は重要である。本研究では、術後感染症リスクを術前予測因子から臨床背景と合わせて検討した。細胞性免疫 (Th1) に属する転写因子 T-bet とケモカイン IP-10、液性免疫 (Th2) に属する転写因子 GATA3 と血清因子である sCD30 を測定した結果、sCD30 の術前値のみが候補として挙げられた。術前の sCD30 測定値に手術時間、術中出血量等の交絡因子とともに多変量解析を行うと、有意差は減弱した。このことから sCD30 の術前値は独立した易感染性指標としてはまだ不十分と考えられた。術後感染およ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およ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予定である。

5) 婦人科悪性腫瘍センチネルリンパ節同定と術後リンパ浮腫軽減に関する検討

妊孕性温存可能な腹式広汎子宮頸部摘出術 (トラケレクトミー) における蛍光造影法 PDE を用いたセンチネルリンパ節 (SLN) 生検の有用性の検討を行った。本研究は子宮頸がんにおける妊孕性温存手術である腹式広汎子宮頸部摘出術 (ART) において、インドシアニングリーン (ICG) を用いた SLN 生検が骨盤リンパ節転移の状態を術中にどれだけ正確に反映し得るか、また妊娠率と予後に関する臨床的検討である。2009 年から 2021 年に当院で行った子宮頸がん IA2-IB2 期 (FIGO2009) の患者において ART を行う前に ICG を子宮頸部に局注し、術中に Photodynamic eye (PDE) を腹部にあて、光っているリンパ節を SLN として同定し摘出をした。術中迅速診断にて転移の状況を調べ、SLN 転移陽性であれば広汎子宮全摘術 (RH) と系統的骨盤リンパ節郭清に移行し、全て陰性であれば ART と系統的骨盤リンパ節郭清を行った。SLN の同定率、感度、偽陰性率を調べた。妊孕性温存希望の 30 人の患者のうち、4 人 (4/30=13.3%) が術中迅速診断にて SLN 転移陽性となり、RH に移行した。残りの 26 人 (26/30=86.7%) は術中迅速診断にて SLN 転移陰性であったため ART を行った。30 人全例において両側の SLN 同定が可能であった。SLN 転移陰性であった 26 人のうち、2 人に術後の病理検査にて 2mm 以下の微小転移が閉鎖リンパ節に見つかった (陰性反応的中率は 92.3%)。RH に移行した 4 例に関しては術後の病理診断でも術中迅速診断で陽性となった同部位に転移を認めた。 (感度 100%)。術後 3 年での全生存率は 94.1%、無増悪生存率は 90.4% であった。9 人が術後妊活を行い、4 人が妊娠しうち 3 人が出産した。以上の結果より、ICG を用いた SLN マッピングはトラケレクトミーにおいて転移、予後の同定率、感度が高く、偽陰性率が低いことが判明した。妊孕性温存を希望する患者に対し、SLN マッピングを用いた ART は施行可能であり、骨盤リンパ節転移の状態を正確に反映していると考えられる。この成果は、子宮頸がんのセンチネルリンパ節 (SLN) 生検を用いた navigation surgery への移行を支持するものである。本研究の一部は国際ジャーナルにて報告した。

以上 1) -5) については、継続的に続けている臨床的価値の高い研究である。

6) 子宮頸癌ならびに前癌病変に対する第 2 世代 PDT 開発のための基礎的臨床的検討

まず、治験前臨床研究として、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した。当院における第 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 32/43 症例 (7%) 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。

現在行っ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、CIN 2、3 に対するレザフィリンの適応拡大を目指している。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した。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しているところである。

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。

7) 婦人科がん、特に子宮がんのバイオマーカーの探索に関する研究

内診に対する患者さんにおけ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、予後の向上につながると考えられる。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複数種類の miRNA を解析し、子宮がん患者に特徴的な miRNA のタイプを同定することを目的とした。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、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 である可能性があった。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ところ、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 である可能性があった。2022 年度は、既存の遺伝子情報と合わせて、治療前と治療後の miRNA 発現プロファイルの比較により有意に増減した miRNA のうち、診断に有用な miRNA 候補の絞り込みを行っている。

8) 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についての検討

乳腺外科診療における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た。2019 年 1 月から 2022 年 12 月までに当院で乳癌と診断された症例のうち、US において半年～1 年ごと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っている。また自覚症状の有無、HBOC を考慮した家族歴や乳癌既往歴なども取り込んだデータを解析中である。2022 年以降も同様に検討し母数を増やしデータベース化する計画である。本課題も長年にわたり継続して、地道な積み上げを行なっている。

9) 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

「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、多機関共同研究として行った。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。また外反母趾の発生増悪に関連する因子や痛み、QOL に与える影響も不明である。本研究ではこれらを明らかにするため、全国規模の調査により一般住民を対象とした質問紙調査を行っている。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 との関連を調査した結果、2022 年度までに当施設からは 57 名の症例データが得られたのでデータセンターにて集計解析中である。

10) インスリン由来アミロイドーシスの病態と発症メカニズムおよび構造と毒性の研究

病理診断科と検査科が協力し、YOKOGUSHI 企画と呼ばれる国際的な研究体制に参

加している。2020 年度以来はインスリン由来アミロイドー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、国際ジャーナルに発信、プレスリリースも行ってきた。

インスリン由来アミロイドーシスのインスリン治療による診療への影響を知るためには、インスリン治療患者におけるインスリン由来アミロイドーシスの頻度を知ることが必要である。腫瘍を形成しないインスリンアミロイドーシスのスクリーニングには、インスリン注射部位の MRI 撮影を要する。疑い令は可能であれば切開生検を行い、困難な場合には針生検を行った。生検検体は病理学的診断によりアミロイドを証明し、免疫組織化学的方法によりインスリン由来を証明する方法とした。この研究は、2015 年度から開始し、現在までに約 50 人のインスリン治療患者の生検、およびアミロイドの検出を行った。すでに 2021 年度までに、インスリン治療患者 200 人以上に MRI の撮影を終了している。

インスリン製剤はある条件下でアミロイド凝集を形成するが、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。これまでに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のアミロイド凝集が含まれる皮下腫瘍(インスリンボール)が形成される場合があることを見出した。興味深いことに、毒性インスリンボールを持った患者はミノサイクリン抗生物質の投与歴があり、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た。ミノサイクリンと *in vitro* で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ついて構造・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た。この過程により一時的に高毒性分解物が生じることが示唆された。これらの生物学的、臨床的意義について考察をまとめているところである。

11) 家族性・若年性のがんおよび遺伝性腫瘍に関する診断と研究

2021 年度 4 月に開設された杏雲堂病院遺伝子診療科は 2 年目を迎えた。病院 2 階レディースセンターで毎週月、金の午後および第 1、第 3 土曜日の午前外来診療、附属佐々木研究所地下二階の P2 実験室を利用して遺伝子検査を実施している。2022 年度の遺伝子診療科受診者数は初診 87 名、再診 93 名であり、2021 年度に比して初診 164%、再診 207%の増加となった。保険診療で実施される BRACAnalysis 診断システムは 44 例に実施された。多機関共同研究「家族性・若年性のがんおよび遺伝性腫瘍に関する診断と研究」登録は 46 例(発端者 39 例、血縁者 7 例)であり、発端者 39 例中、9 例がリンチ症候群、30 例は遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) 等が疑われる症例であった。またリンチ症候群については遺伝学的検査実施施設として多機関協同研究に参加し、2022 年度は 81 例 (発端者 69 例、血縁者 12 例) のリンチ症候群が登録され、46 例 (発端者 38 例、血縁者 8 例) についてミスマッチ修復 (MMR) 遺伝子および関連遺伝子の解析と結果報告を終了している。未報告の 35 症例については 2023 年

度も引き続き解析を進めている。菅野遺伝子診療科長は理化学研究所、愛知がんセンター、国立がん研究センター他と共に日本人胃がんについて *BRCA1/2* 遺伝子を含む修復遺伝子の関与を調べた結果、*H.Pylori* 感染を有する *BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエーション保有者では *H.pylori* 非感染例に比して胃がん発症リスクの上昇が認められた。本研究成果は 2023 年 3 月の *New England Journal of Medicine* に報告され、プレスリリースされた。

【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. Miyazaki M, Nakabo A, Nagano Y, Nagamura Y, Yanagihara K, Ohki R, Nakamura Y, Fukami K, Kawamoto J, Umayahara K, Sakamoto M, Iwaya K, Yamaguchi H: Tissue factor-induced fibrinogenesis mediates cancer cell clustering and multiclonal peritoneal metastasis. *Cancer Lett.* 2023 Jan 28; 553:215983. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215983. Epub 2022 Oct 28.
2. Takamizawa S, Morizane C, Tanabe N, Maruki Y, Kondo S, Hijioka S, Ueno H, Sugano K, Hiraoka N, Okusaka T. Clinical characteristics of pancreatic and biliary tract cancers associated with Lynch syndrome. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Mar; 29(3):377-384. doi:10.1002/jhbp.1063.
3. Akahane T, Masuda K, Hirasawa A, Kobayashi Y, Ueki A, Kawaida M, Misu K, Nakamura K, Nagai S, Chiyoda T, Yamagami W, Hayashi S, Kataoka F, Banno K, Sugano K, Okita H, Kosaki K, Nishihara H, Aoki D. TP53 variants in p53 signatures and the clonality of STICs in RRSO samples. *J Gynecol Oncol.* 2022 Jul; 33(4): e50. doi: 10.3802/jgo.2022.33.e50. Epub 2022 Mar 21.
4. Sekine Y, Iwasaki Y, Aoi T, Endo M, Hirata M, Kamatani Y, Matsuda K, Sugano K, Yoshida T, Murakami Y, Akamatsu S, Ogawa O, Numakura K, Habuchi T, Nakagawa H, Momozawa Y. Different risk genes contribute to clear cell and non-clear cell renal cell carcinoma in 1,532 Japanese patients and 5,996 controls. *Hum Mol Genet.* 2022 Jun 22, 31(12):1962-1969. doi:10.1093/hmg/ddab345.
5. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, Shiraishi K, Iwasaki Y, Taniyama Y, Parsons MT, Mizukami K, Sekine Y, Hirata M, Kamatani Y, Endo M, Inai C, Takata S, Ito H, Kohno T, Matsuda K, Nakamura S, Sugano K, Yoshida T, Nakagawa H, Matsuo K, Murakami Y, Spurdle AB, Kubo M. Expansion of Cancer Risk Profile for

- BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA Oncol.* 2022 Jun 1; 8(6): 871-878. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0476.
6. Watanabe M, Tanakaya K, Furukawa S, Shiotani T, Sato Y, Taniguchi F, Kanaya N, Aoki H, Sugano K, Ishida H, Akagi K, Kataoka K. Two Cases of Thymic Cancer in Patients with Lynch Syndrome. *Intern Med.* 2023 Feb 15; 62(4):649-653. doi:10.2169/internalmedicine.9729-22.
 7. Usui Y, Iwasaki Y, Matsuo K, Endo M, Kamatani Y, Hirata M, Sugano K, Yoshida T, Matsuda K, Murakami Y, Maeda Y, Nakagawa H, Momozawa Y. Association between germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes and lymphoma risk. *Cancer Sci.*, 2022 Nov; 113(11):3972-3979. Doi:10.1111/cas. 15522.
 8. Fukushi G, Yamada M, Kaku Gawa Y, Gotoh M, Tanabe N, Ushiyama M, Watanabe T, Yamazaki T, Matsumoto M, Hirata M, Nakajima T, Sugano K, Yoshida T, Matsuda T, Igarashi Y, Saito Y. Genotype-phenotype correlation of small intestinal polyps on small-bowel capsule endoscopy in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2022 Sep 6: S0016-5107(22)01951-4. doi: 10.1016/j.gie.2022.08.042.
 9. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi Y, Kasugai Y, Oze I, Ito H, Imoto I, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y, Iwasaki Y, Aoi T, Hakozaki N, Takata S, Suzuki K, Terao C, Hatakeyama M, Hirata M, Sugano K, Yoshida T, Kamatani Y, Nakagawa H, Matsuda K, Murakami Y, Spurdle AB, Matsuo K, Momozawa Y. *Helicobacter pylori*, homologous recombination genes and gastric cancer. *N Engl J Med.* 2023 Mar 30; 388(13):1181-1190. doi:10.1056/NEJMoa2211807.
 10. Terashima T, Morizane C, Ushiyama M, Shiba S, Takahashi H, Ikeda M, Mizuno N, Tsuji K, Yasui K, Azemoto N, Satake H, Nomura S, Yachida S, Sugano K, Furuse J. Germline variants in cancer-predisposing genes in pancreatic cancer patients with a family history of cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2022 Oct 6; 52(10):1105-1114. doi: 10.1093/jjco/hyac110. PMID: 36135357.
 11. Kanaya N, Aoki H, Morito T, Taniguchi F, Shigeyasu K, Tamura C, Sugano K, Akagi K, Ishida H, Tanakaya K. Clinical features of biliary tract cancer in Japanese individuals with Lynch syndrome. *J Gastrointest Oncol.* 2022 Oct; 13(5):2532-2538. doi: 10.21037/jgo-22-165. PMID: 36388648; PMCID: PMC9660066.
 12. Yagi Y, Abeto N, Shiraishi J, Miyata C, Inoue S, Murakami H, Nakashima M, Sugano K, Ushiyama M, Yoshida T, Yamazawa K. A novel pathogenic variant of the FH gene in a family with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma.

Hum Genome Var. 2022 Jan 17;9(1):3. doi: 10.1038/s41439-021-00180-8. PMID: 35034951; PMCID: PMC8761746.

13. Iwaya K, Arai H, Takatou N, Morita Y, Ozeki R, Nakaoka H, Sakamoto M, Kouno T, Soma M: A sheet pocket to prevent cross-contamination of formalin-fixed paraffin-embedded block for application in next generation sequencing. *PLoS One*. 17(5):e0266947. doi: 10.1371/journal.pone.0266947. eCollection 2022. PMID: 35507545

(和文)

1. 鳴井千景、坂本優、中河西絵、岩井信之介、松岡和子、馬屋原健司、遠田譲、岡本愛光. 子宮マニピュレーター挿入により子宮壁を損傷し腹腔鏡下手術後に子宮動脈の仮性動脈瘤形成が判明した1例. *東京産科婦人科学会誌* 72 巻 1 号 Page59-63, 2023
2. 鳴井千景、坂本 優、福島蒼太、馬屋原健司、岩屋啓一、岡本愛光. 子宮体部と卵管に表層進展した子宮頸癌の1例. *日本細胞学会雑誌* 第61巻 第4号 Page286-292, 2022
3. 永瀬晃正、岩屋啓一、座古保、菊池実、桂善也 インスリン由来アミロイドーシス(インスリンボール)とインスリン療法の皮膚合併症. *日薬理誌*.158 巻 2 号:Page 173-177, 2023
4. 川崎圭史、川本潤、内玲往那: 繰り返す腸閉塞を来した回腸腺筋腫症に対して腹腔鏡下回盲部切除術を施行した1例. *日本消化器外科学会雑誌* in press

著書

1. 坂本 優: 子宮頸がんでも妊娠・出産を可能にする最新子宮温存治療法—PDTとトラケレクトミー. P.1-208 *トランスワールドジャパン*. 2022年12月12日発行
2. 菅野康吉:BRCA1/2 遺伝子検査(血液を検体とするもの: BRACAnalysis 診断システム) **臨床検査データブック 2023-2024** Page729-731 監修 高久史磨 株式会社 医学書院 2023年1月15日発行
3. 菅野康吉:BRCA1/2 遺伝子検査(腫瘍細胞を検体とするもの: myChoice 診断システム) **臨床検査データブック 2023-2024** Page731-732 監修 高久史磨 株式会社 医学書院 2023年1月15日発行
4. 菅野康吉:BRCA1/2 遺伝子検査(血液を検体とした自費検査) **臨床検査データブック 2023-2024** Page732-734 監修 高久史磨 株式会社 医学書院 2023年1月15日発行

学会発表

(国内学会)

1. 松岡 和子、中河西 絵、鳴井 千景、馬屋原 健司、坂本 優. 手の負担を軽くできる鉗子の開発 強く長く握り続けてバネ指で困っています. 第 35 回日本内視鏡外科学会総会 (一般演題) 2022 年 12 月 8 日~10 日
2. 原野尚美、坂本 優、福島蒼太、岩井信之介、小池勇輝、堀川真吾、鈴木佳世、鳴井 千景、松岡和子、小瀬木倫子、岩屋啓一、馬屋原健司、田中忠夫、岡本愛光. 腹式広汎子宮頸部摘出術における“Photodynamic Eye”を用いたセンチネルリンパ節検出の臨床的検討. 東京慈恵会医科大学 第 139 回 成医会総会 2022 年 10 月 7 日
3. 宮地 康僚¹、河野 勤²、斎藤 駿河¹、佐々木 政興² 和泉 宏昌²、大山 優¹ 再発進行性胚細胞腫瘍に対する自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法:連続的 18 名の後方視的解析 亀田総合病院 腫瘍内科¹ 佐々木研究所附属杏雲堂病院 腫瘍内科² 日本泌尿器腫瘍学会第 8 回学術集会 2022 年 10 月 22 日~23 日 神戸ファッションマート
4. 永瀬晃正、岩屋啓一、座古 保、菊池 実、桂 善也: インスリン由来アミロイドーシス (インスリンボール) とインスリン療法の皮膚合併症. 第 95 回日本薬理学会 (2022 年 3 月福岡&Web 開催)
5. リンチ症候群症例における構造バリエーションの検出-MLPA, Genechip および全ゲノム解析との比較, 菅野康吉, 白石 友一, 安東 美穂, 吉田 輝彦, 日本遺伝性腫瘍学会第 28 回学術集会, 2022/6/17. 国内, 口頭.
6. 大沼愛、川本潤、内玲往那、高木諭隆. 早期胃癌術後異時性小腸・副腎転移に対する集学的治療が奏効して長期生存した 1 例. 第 1466 回千葉医学会例会 臓器制御外科学教室談話会 2022 年 11 月 20 日
7. 内玲往那、高木諭隆、大沼愛、川本潤. 腹腔鏡下大網生検が診断に有用であった腹膜癌の 1 例. 第 84 回日本臨床外科学会総会 (一般演題) 2022 年 11 月 24 日~26 日
8. 大沼愛、川本潤、内玲往那、高木諭隆. Stage IA 胃癌術後異時性小腸副腎転移に対して集学的治療を行い、長期無為再発を得た 1 例. 第 84 回日本臨床外科学会総会 (一般演題) 2022 年 11 月 24 日~26 日
9. 内玲往那、高木諭隆、大沼愛、川本潤. 回腸ストマ脱出に対して腹腔鏡下小腸固定術を施行した 1 例. 第 35 回日本内視鏡外科学会総会 (一般演題) 2022 年 12 月 8 日~10 日
10. 高木諭隆、川本潤、大沼愛、内玲往那. 盲腸憩室炎に合併した上腸間膜静脈血栓症に対して保存的加療後に腹腔鏡補助下右半結腸切除術を行った 1 例. 第 35 回日本外科感染症学会総会 (一般演題) 2022 年 11 月 8 日・9 日
11. 大沼愛、川本潤、内玲往那、高木諭隆. 特発性大網脂肪織炎に対し、腹腔鏡下大網部分切除を施行した 1 例. 第 35 回日本内視鏡外科学会総会 (一般演題) 2022 年 12

月 8 日～10 日

12. 内玲往那、高木諭隆、大沼愛、川本潤. 食道裂孔ヘルニアに合併した胃潰瘍穿孔に対して保存的に救命し得た 1 例. 第 59 回日本腹部救急医学会総会(一般演題) 2023 年 3 月 9～10 日
13. 村橋 靖崇、堀江雅史、他. 本邦における外反母趾の疫学調査-第一報(外反母趾と痛み、足部関連 QOL との関連) 日本足の外科学会 (2022 年 11 月 3 日)
14. 松岡 正剛、堀江雅史、他. 本邦における外反母趾の疫学調査-第一報(頻度と参加者背景因子の関連) 日本足の外科学会 (2022 年 11 月 3 日)

(3) がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業

1) 健診および人間ドックにおける非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の変遷 —湘南西部地域での検討— (ER2019-01)

<目的> 特定健診(生活習慣病健診)が開始された2008年度から2019年度までの非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)と高血圧症、2型糖尿病(T2DM)、脂質異常症との関連性と傾向、NAFLDと食事栄養との関係について検討した。

<方法> 2008年度から2019年度までに超音波検査を含む健康診断を受診した者のうち、NAFLDと診断された48332人(男性25121人、女性23211人)を対象とした。食事の栄養素摂取状況は、国民健康・栄養調査のデータを参考とした。

<結果> 12年間で、NAFLDは男性で26.9%から43.1%に増加し($p < 0.0001$)、女性で9.9%から17.9%に増加した($p < 0.0001$)。T2DMは男性で増加し(9.0%から10.7%へ、 $p=0.0234$)、女性では肥満症と腹囲の拡張者が増加した(16.0%から18.0%へ、 $p=0.0059$ および 8.1%から10%へ、 $p=0.0006$)。食事栄養素は、男性と女性の両方で総脂肪、脂肪/エネルギー比、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、およびn6/n3脂肪酸比で増加し、これらの栄養素の傾向はNAFLDの有病率と相関していた(すべて $p \leq 0.0005$)。

<結論> 日本では、SHC開始後も、BMIや年齢に関係なく、男女ともにNAFLDが増加しており、偏った脂肪摂取がこの増加の主な理由の1つになっている可能性がある。(論文投稿中)

2) 当センターにおける聴覚障がい者への言語媒体の検討 (ER2020-06)

<目的> 健診における聴覚障がい者への有効な言語媒体、サポート方法を把握し、改善策を明確にする。

<計画、方法> 健診受診後に不便さについてのアンケートを行い、改善策を検討した。

<成果> 2022年度は、2020、2021年度の結果を受けて新たに開始したタブレット端末を使用したサービスについての発表を行った。タブレット端末に聴覚障がい者向けの音声文字変換アプリや筆談機能、文字による案内パンフレットをインストールし、健診受

診をサポートした。アンケートの結果では評判がよく、満足度が向上していた。第 63 回日本人間ドック学会学術大会の大会企画「健診施設の先進的・効果的な取り組み紹介」へ登録し、ポスタープレゼンテーションを行った。

3) 当センターにおける Helicobacter Pylori 除菌成績とフォローアップに関する 7 年間の検討 (ER2021-01)

<目的> 湘南健診センターで Helicobacter Pylori (以下 H.pylori) 除菌を行った受診者を対象に除菌後の追跡を行い、今後の受診勧奨につなげることを本研究の目的とする。

<方法> 業務上得られたデータをもとに後方視的縦断研究を行った。当センターでの胃検診で H.pylori 感染を疑われ、除菌治療を施行した受診者を対象に追跡調査を行い、除菌成功率、除菌後胃検査受診率、GERD 発症率を調べ、解析を行った。

<成果> 2022 年度は、「当センターにおける Helicobacter Pylori 除菌後胃検診の調査」として、除菌後問題点の 1 つであるフォローアップに絞り調査を行った。今回の調査では約 24%の受診者がその後の胃検査を受診していなかった。また、約 31%の受診者で胃 X 線検査を受診していた。除菌後の胃 X 線検査は、除菌前に比して背景胃粘膜の変化があることは報告されている。それが胃癌リスク低減との関連性があるのかが今後の課題であり、さらに受診勧奨の在り方を検討する。

4) オミクロン株流行期における湘南健診センターの COVID-19 感染対策効果の検証— SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド蛋白質抗体及びスパイク蛋白質抗体、中和抗体価による血清学的検討—国立感染研・慈恵医大との共同研究 (ER2022-06)

<目的> 湘南健診センターでは COVID-19 発生当初から感染対策を講じ、センター内で感染が拡大することなく健診業務を続行してきた。今回、第 8 波が終息に近づいた現時点での感染対策の効果について、職員を対象とした抗体検査により血清学的に検討した。

<方法> 健診センター職員からボランティアを募り、書面での説明と同意を取得したうえで、血清を採取した。SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド蛋白質抗体及びスパイク蛋白質抗体量は、健診センターの自動迅速免疫測定装置エスプラインで測定する。中和活性については国立感染症研究所において開発された疑似ウイルス中和試験法で測定する。

<成果> 財団の倫理審査委員会の承認を受け、ボランティア職員の採血を完了した。今後解析を行い、第 64 回日本人間ドック学会学術大会での発表を予定している。

【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. Miyamoto H, Kawakami D, Matsuura T, Ochi S, et al. Determination of a serum 25-hydroxyvitamin D reference ranges in Japanese adults using fully automated liquid chromatography tandem mass spectrometry. J Nutrition. 2023;153(4):1253-1264. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.01.036. Epub 2023 Feb 3.

著書

1. 標準臨床検査医学第5版、医学書院、2023年、高木康 編, 分担・生化学検査（肝線維化マーカー・色素・ビタミン）松浦知和

学会発表

（国内）

1. 小林紗笑、中野理果、鈴木ひとみ、大森由美子、松浦知和：当センターにおけるタブレット端末を使用した聴覚障がい者へのサポート方法の報告．第63回日本人間ドック学会学術大会（2022年9月1日、千葉&Web開催）
2. 中野理果、鈴木ひとみ、大森由美子、小林紗笑、家城和男、松浦知和：当センターにおける *Helicobacter Pylori* 除菌後胃検診の調査．第63回日本人間ドック学会学術大会（2022年9月1日、千葉&Web開催）

（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研究活動を通して、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のが重要と考える。附属研究所では、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

1. 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、運営方針として1.総合診療と専門医療が調和した病院、2.ぬくもりと温かさに満ちた医療を提供する病院、3.地域包括ケアシステムの中核として地域医療に貢献する病院の3つを掲げている。さらに2022年度における病院の重点目標として1.ベッド稼働率を向上させる、2.患者満足度を向上させる、の2つを掲げ病院運営に取り組んだ。

前年度から引き続き、日本大学病院・東京医科歯科大学病院・東京大学病院・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。新型コロナ専門病棟設置の影響もあり、新規感染者のピーク時には東京医科歯科大学病院から数多くの患者紹介を受けた。

新型コロナウイルス感染症蔓延による連携医療機関からの紹介入院数減少の影響や、内科常勤医師 4 名の退職も重なった結果、通年の病棟稼働率は 63.8%となり前年と比較して 7.5 ポイント減となった。ただし、そのような状況下にあっても手術件数は目標である年間 1,000 件を超える 1,132 件に達した。外来患者数は 1 日平均 254.7 人と 2021 年度とほぼ同一水準を維持した。

(1) 医療の質

正面玄関前に設置した発熱外来患者用の臨時診療室を継続し、東京都や医師会の要請に応えるとともに地域における新型コロナ感染症対策に貢献した。さらには、東京都における新型コロナ入院患者の受入れ病院として手上げをし、コロナ専用病床 2 床を確保した。構造上、すべての病室が陽圧設計となっていることから補助金等を活用し簡易陰圧装置を専用病室に設置するなど、スタッフや患者への安全確保にも配慮した。院内感染対策の徹底とともに研究所内に開設した PCR 検査室を維持し、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最小限に抑制できた。各部署の協力を仰ぎつつ 1 階フロアでの発熱トリアージの体制も維持していたが、新型コロナウイルス感染症の 5 類移行に合わせて見直しを図ることとなった。

(2) 医療サービス

地域連携や病院広報活動に必要な「広報誌杏雲堂」の定期発行、ホームページの随時改訂などを行い、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。また、コロナ禍ではあったが、Web 方式で、地域医療機関の緩和ケアスタッフ間による交流会（あんずカフェ）を開催した。さらに救急医療においては消化器外科医師 17 時から 19 時までの時間帯における近隣医療施設からの救急要請に対応しうる体制づくりを果たした。

業務の効率化を図りコスト削減を実現することや職員および患者さんの満足度向上を目的とした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。国際部において中国人を対象とする渡航前 PCR および抗原検査受託施設として継続的に取り組んでいるが、在日中国総領事館から推奨施設第 2 位の指定を受けるまでになった。需要拡大を受け、2022 年 5 月から杏雲ビル 1 階 0.5 フロアを借り上げ、渡航用 PCR センターを立ち上げた。国際部スタッフが中心となって尽力するとともに、医療スタッフの応援体制もあって単月で最大 6,100 万円もの収益を記録した。

(3) 人材育成

コロナ禍の緊急事態宣言等で中止することも数多くあったが、東京慈恵会医科大学と

の診療参加型臨床実習に婦人科領域で取り組んでいる。人材育成・各種教育として日本大学医学部附属板橋病院から初期臨床研修医を受入れ、地域医療研修施設として、病棟・外来ならびに訪問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、東京家政学院大学に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制度を継続し、併せて人事制度改革として導入した評価制度を上半期・下半期に実施したが、新たに 2022 年度から医師も評価対象とした。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」、「モチベーションの向上」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

外来患者数は 2021 年度水準であったものの、病床稼働率及び入院患者数は大きく減少したことから特に入院診療収益は 2021 年度対比で約 2 億円もの減収となった。一方、渡航用 PCR センターの収益や東京都からの補助金が経営改善に大きく貢献した結果、2022 年度の収益は予算比 128 百万円減の 4,367 百万円、費用が予算比 170 百万円減の 4622 百万円、税引前損益は予算比 43 百万円増の△256 百万円となり、ほぼ予算計画通りの実績となった。

2. 職員

期末時点の常勤職員数は、総人数 289 名である。内訳は、医師 30 名、看護要員 150 名（看護師 143 名、准看護師 1 名、看護補助者 6 名）、薬剤師 10 名、診療放射線技師 10 名、臨床検査技師 15 名、理学療法士 8 名、作業療法士 4 名、言語聴覚士 1 名、臨床工学技士 1 名、管理栄養士 11 名、栄養士 1 名、事務職・技能職等職員 36 名他であり、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。

なお、2022 年度 6 月から清掃業務と警備業務の委託先企業の見直しを図り、業務の質向上やコスト削減を果たした。

3. 今後の課題

電子カルテ更新の減価償却費や病院外壁の補修やエレベータ装置の入れ替え等、多額のコスト増要因があったが、新たに電気料金の増加が加わった。予算達成に向け新規事業の取り組みは必然であり、渡航用 PCR センターを立ち上げ、予想を上回る収益増を達成したが中国の施策変更により 2023 年 3 月で終了したため、2023 年度は厳しい予算計画となっている。急性期入院医療においては手術件数増加のため手術室の増室を検討しており、収益増だけではなく 7 対 1 入院基本料の施設基準維持にも影響を及ぼす重要な施策となっており、2023 年度において実現したい。

IV. 附属湘南健診センター

1. 概況

公益財団法人佐々木研究所附属湘南健診センターは、4つの柱の公益目的の中で、“がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業”に寄与することを主な目的として運営され、研究活動を行った。2022年度は、新型コロナウイルス感染防止対策をセンター内で厳重に施行し、健診業務（人間ドック、生活習慣病予防のための特定健診、協会けんぽなど一般健診、婦人科健診）を遂行した。

(1) 受診者の動向

新型コロナウイルス感染拡大による影響が大きく、2022年7月から8月の第7波、12月から2023年1月の第8波によるキャンセル数が過去最大となった。しかし、人間ドックのキャンセルを最小限にとどめることや、キャンセルされた受診者への対策として、予約枠を拡大して受診機会の確保を行った結果、2022年度の受診者総数は、コロナ感染拡大前の2019年度と比較して104%増加となった。

また、感染状況が落ち着いた時期に、婦人科検診（マンモグラフィー、乳腺エコー）の積極的な受け入れを行い、最終的には2019年度を上回る結果となった。

(2) 財務

2022年4月と5月は、新型コロナウイルス感染拡大の影響から予約受付の減少と、キャンセルの増加により減収となり、更に第7波の影響も加わり、上期は予算を若干下回った。しかし、下期にも第8波の影響はあったが、最終的には2022年度の年間の収益は、前年度比10百万円増、予算比では4百万円減の419百万円、税引前損益は32百万円で予算比9百万円増となり、黒字運営となった。

2. 職員

期末時点の常勤職員数は16名、非常勤職員等65名が各業務に従事している。

3. 今後の課題

(1) 健診体制の強化

運営面では、上部内視鏡検査を安定して実施するための内視鏡専門医の確保ならびに、乳腺・婦人科検診の拡大のため婦人科専門医・乳腺検診の専門医確保にも努力していく必要がある。健診時間のスピードが異なる人間ドック（診察時間以外に、当日結果説明のため一人約10分間必要）と一般健診（診察・検査のみ）の工程を分離・整流化することを進める。

健診精度向上の取組みについては、健診での見落としを防ぐことは重要な課題であり、

センター内での医師・看護師・検査技師・事務要員のコミュニケーションにより、常にか何かがおかしいと思ったときにお互いに“スピークアウト“できる体制の強化を行う。

また、画像診断装置の更新により導入された「AIによる胸部写真読影システム」によって異常所見の検出を医師の読影支援として有効活用する。

健診メニューとしては、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、スポーツ施設とタイアップして、健康支援プログラム（仮称）の実施を進める。

（2）人材の活用・育成

湘南健診センター研究会議は、センター長・看護師・放射線技師・臨床検査技師・事務職から構成され、臨床研究の遂行・学会発表（主に人間ドック学会）・論文発表を行っている。今後、1）膨大な健診データを突合しデータベースを作成、2）健診での残血清サンプルを保存し疾患血清（パネル血清）を作製の検討、3）データ活用のための統計処理方法を学び、スキルアップを図ることが必要であり、研究を通じて、コミュニケーション能力を磨き、よりレベルの高い健診業務に寄与できる人材を育成していく。

（3）杏雲堂病院との連携

湘南健診センターでの健診結果から、大腸検査、婦人科要精査、遺伝子外来など杏雲堂病院へ紹介を積極的に進める。便潜血検査陽性者を対象として、大腸検査については、湘南健診センターから杏雲堂病院内視鏡検査の予約を行い、検査結果を説明も健診センターで出来る仕組みを構築する。

V. 収益事業

2022年度の収益は1,239百万円と予算比24百万円の増収、税引前損益は、経費縮減もあり、820百万円と予算比59百万円の増益となった。

都心部の賃貸ビル市場は、新型コロナウイルス感染症拡大の影響による在宅勤務の増加等により、大手不動産会社の東京都心部公表数値では空室率は2020年3月1.5%が、2023/3月6.4%に増加しており、厳しい状況にある。また同時に賃借料も2020年3月22.6千円/坪が2023年3月20.0千円/坪と下落したが、テナントの誘致、経費削減に努め2022年度は予算を達成することができた。

2022年度の御茶ノ水杏雲ビルは、予算上2.75フロアの空室を抱え、入居率94.1%でスタートしたが、厳しい経営環境下、管理会社の住友不動産との連携強化を図り、年度末には空室1.0フロアを残すのみとなり、2022年度通期の入居率は95.0%となった。

設備投資に関しては、築年数30年強の御茶ノ水杏雲ビルの経年劣化対策として計画的なインフラ整備を実施している。あわせて、価値向上あるいは入居促進策として美観確保等や利便性の向上を図った。南側植栽のリニューアル、杏雲ビル入口床タイルの交換、8階まで

の給湯室リニューアルを実施し、また併せてテナント退去跡のテナント占有部の照明 LED 化等を実施した。

2023 年度は、テナント退去が多数見込まれているため (5.0 フロア)、2022 年度中から、住友不動産との情報共有と入居単価の維持による収入最大化を目指して努力中である。

VI. 法人の概況

1. 法人の基本情報

(1) 沿革

1882 年 佐々木東洋が杏雲堂病院を創立

1894 年 佐々木政吉 (2 代目院長) が私邸に研究所を建設

1939 年 佐々木隆興 (3 代目院長) が研究所を財団法人化し、その後、杏雲堂病院をその附属の病院とした。(法人成立年月日 1939 年 1 月 13 日)

2012 年 内閣府から認定を受け、2012 年 4 月 1 日に、公益財団法人佐々木研究所に名称変更し、公益財団法人に移行 (2012 年 4 月 1 日)

(2) 定款に定める目的・事業

(目的)

この法人は、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)

この法人は、前条の目的を達成するため次の事業を行う。

- (1) 医学研究ならびに医療のための施設等の設置とその維持運営
- (2) がんその他の疾患の予防法・診断法・治療法に関する臨床を中心とした調査および研究開発
- (3) がんその他の疾患に関する医療・検診事業の推進
- (4) 研究者・医療従事者等の人材育成
- (5) 研究成果の公表および講演会の開催
- (6) 公益目的事業の推進に資するための収益事業
 - イ 賃貸ビル事業
 - ロ 駐車場事業等
- (7) その他前条の目的を達成するために必要な事業

(3) 主たる事務所

東京都千代田区神田駿河台二丁目 2 番地

(事業所)

- ・ 附属佐々木研究所 東京都千代田区神田駿河台二丁目 2 番地
- ・ 附属杏雲堂病院 東京都千代田区神田駿河台一丁目 8 番地
- ・ 附属湘南健診センター 神奈川県平塚市宝町 10 番 4 号

(4) 役員等に関する事項

- ・ 評議員 15 名
- ・ 理事 14 名 (理事長 1 名、常務理事 2 名、非常勤理事 11 名)
- ・ 監事 2 名
- ・ 会計監査人 1 名 (上記いずれも期末人数)

(5) 職員に関する事項

期末常勤職員数合計 327 名 (前期末 335 名)

(事業所別)

- ・ 附属佐々木研究所 8 名 (前期末 8 名)
- ・ 附属杏雲堂病院 289 名 (前期末 301 名)
- ・ 附属湘南健診センター 16 名 (前期末 17 名)
- ・ その他 14 名 (前期末 9 名)

2. 評議員会・理事会に関する事項

(1) 2022 年 6 月 1 日 第 1 回定例理事会開催

- ・ 決議事項：2021 年度事業報告書・計算書類の承認、人事案件承認、評議員会招集
臨時理事会招集
- ・ 報告事項：業務執行状況

(2) 2022 年 6 月 16 日 定時評議員会開催

- ・ 決議事項：2021 年度事業報告書・計算書類の承認、人事案件承認
- ・ 報告事項：理事長報告

(3) 2022 年 6 月 16 日 臨時理事会

- ・ 決議事項：代表理事 (理事長) 選任、常務理事選任、役員担当業務、特別顧問選任

(4) 2022 年 9 月 15 日 第 2 回定例理事会開催

- ・ 決議事項：会計監査人に対する監査報酬の承認、給与規程の一部改定、研究活動にお

ける不正行為への対応等に関する規程の一部改定

- ・報告事項：業務執行状況

(5) 2022年12月8日 第3回定例理事会開催

- ・決議事項：未稼働施設の固定資産減損
- ・報告事項：ビル建替費用、業務執行状況

(6) 2023年3月2日 第4回定例理事会開催

- ・決議事項：2023年度事業計画書・収支予算の承認、2022年度資金調達および設備投資の見込みの承認、特定資産取得・改良資金保有(一部変更)承認、人事案件承認、評議員会招集
- ・報告事項：業務執行状況

(7) 2023年3月16日 評議員会開催

- ・決議事項：2023年度事業計画書・収支予算の承認、2022年度資金調達および設備投資の見込みの承認、人事案件承認
- ・報告事項：理事長報告

(8) 2023年3月16日 臨時理事会開催

- ・決議事項：人事案件（常務理事選任、使用人兼務発令、役員担当業務）承認

3. 各種届出に関する事項

(1) 変更の届出

- ・2022年7月8日に、役員等の名簿等を内閣府に対して電子申請

(2) 事業報告等の届出

- ・2022年6月29日に、2020年度の事業報告書等を内閣府に対し電子申請

(3) 事業計画等の届出

- ・2023年3月30日に、2023年度の事業計画書等を内閣府に対し電子申請

2022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。