

公益財団法人佐々木研究所 平成 29 年度事業報告書

I. 平成 29 年度の主要な活動状況報告

総括

平成 29 年度は、公益財団法人移行後 6 年目の年に当たり、前年度に引き続き、創業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。

明治 15 年（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明治 27 年（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。3 代目院長の佐々木隆興は昭和 14 年（1939 年）研究所を財団法人化し、初代理事長として杏雲堂病院をその附属病院として公益的な組織とした。これにより研究・医療機関としての確固たる経営基盤が確立された。平成 24 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・医療に従事している。現在、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一体となった研究活動を行っている。

平成 29 年度は、学校法人順天堂との医療・研究連携解消の影響で医師の確保を中心とする杏雲堂病院での診療体制の再構築が大きな課題であった。平成 29 年 2 月以降に取り組みを開始して平成 29 年度末までには、東京大学、東京医科歯科大学、千葉大学、日本大学、東京慈恵会医科大学等の協力のもと医師の確保は順調に進み、従前にも増して適切な診療体制を構築することができた。一方で入院患者数は医師引き上げの影響が大きく、病床稼働率は 60%を下回る状況が続き、病院の収益は大幅に減少した。そうした状況の中、軽井沢寮の売却、収益事業の収益改善、動物実験施設の稼働を再度延期したこと等による事業支出の削減、更には収益事業会計から公益目的事業会計への繰入額を利益の 50%超に変更したことにより、財団全体としての収支は黒字となった。具体的には、財団全体の平成 29 年度経常収益合計は 4,531 百万円となり、予算比 954 百万円の減収、平成 28 年度比では 691 百万円の減収であった。一方で財団全体の経常費用は 4,918 百万円と予算比 522 百万円減少し、財団全体の正味財産増減は軽井沢寮の売却益を含めて 397 百万円と平成 28 年度比+452 百万円、対予算比+478 百万円の決算となった。財団の財務状況改善には病院の収支改善が急務であり、診療体制が整備できた平成 30 年度での回復を図る。

1. 各事業所の概況

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する医学研究機関である。「医学研究を通じて国民の健康増進に寄与する」ことを目的とし、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を取り組むべき公益目的事業として取り組んでいる。

(1) 附属研究所では、従来の腫瘍ゲノム学系、内科系、外科系、予防医学系、看護学系、診療支援系、がん情報管理系の7臨床研究部門体制を廃止し、平成29年度からは、がんを中心とした疾病に関する基礎研究を、ゲノム、メタボローム、インターラクトーム、プロテオーム、フェノームの5学問領域に立脚した5研究部で遂行することとし、先ず平成29年度は腫瘍ゲノム研究部、分子代謝制御研究部、腫瘍細胞研究部の3研究部体制で臨んだ。この体制変更に伴い、附属杏雲堂病院、附属湘南健診センターでは、各診療科の常勤医師、看護師、その他の医療従事者が、がんを中心とした疾病に関する臨床研究を遂行し、臨床研究において実験が必要な場合は、申請に基づき研究所に実験の場を提供することで研究活動を行った。研究設備として、マウスを利用した動物実験施設に続きゼブラフィッシュを利用した動物実験施設を整備し、研究推進には、近隣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る。また臨床研究発表会、学術論文の発表等を通じて、内外に研究成果を公表した。研究費に関しては、年度予算の事業活動費を基盤に研究推進を行い、研究発展のための外部資金として、科学研究費助成事業（科研費）、各種助成金、寄付金の獲得を推進した。

(2) 附属杏雲堂病院では、常勤医師、並びに看護師等医療従事者が、公益目的事業の研究事業4項目に関して研究事業を進めている。また研究事業の一環としての診療活動に関しては、平成29年度も引き続き「神田駿河台で135年、地域とともに杏雲堂」と「このがんなら杏雲堂病院」をキャッチフレーズのもと病院運営に取り組んできた。平成29年2月の学校法人順天堂との医療・研究連携解消に伴い多くの医師の引き上げが実行され、平成29年度は医師の確保、医療体制の整備が大きな課題となった。幸い多くの大学病院、医療機関の支援を得て、従前以上の医療体制が整備できたが、患者数は急激には回復せず、財政的には厳しい年度となった。平成29年度の経常収益は2,969百万円と30億円を切り、経常費用は3,850百万円となり、当期経常増減額は△880百万円の大幅な赤字運営となった。

(3) 附属湘南健診センターは、公益目的事業の一つである予防医学的研究事業を中心に研究事業を進めており、学会等への研究発表も実施した。研究活動の一環としての健診事業に関しては、経常収益が平成28年度に引き続き3億円を大幅に超え、年間受診者数も約1万6千人と、ともに過去最高を記録した。また、受診者コース別では、人間

ドック、生活習慣病健診、定期健康診断とも昨年度の実績を上回り、特に婦人科、マンモグラフィー検査の受診者数は大幅な増加となった。

(4) 収益事業である杏雲ビルは、平成 29 年度は不動産市場の好況もあり入居率 100% で推移した。一方で平成 30 年度に退去するテナントもあり、管理会社との緊密な連携を継続し、館内増床ニーズへの対応、新規テナントの獲得等スペースの有効な運用を図っていく。平成 29 年度はエレベーターの更新工事を完了する等、テナントの利便性向上を図った。収益事業の経常収益は 1,179 百万円となり、前年度に引き続き増収となった。

2. その他の活動について

平成 29 年度末現在、理事 10 名（うち理事長 1 名、常務理事 2 名）、監事 2 名、評議員 13 名の体制であった。財団経営に関する会議としては、定例理事会 4 回、臨時理事会 1 回、評議員会 2 回、経営会議 20 回開催した。更に、全職員を対象として例年通り経営説明会を 4 月に開催して事業計画を徹底するとともに毎月業務報告会を開催し財団全体の状況について周知を図った。

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、安定した財務基盤が必要不可欠である。公益事業を含めた法人全体における収益の増加を図ると共に、業務の効率化による費用の削減が肝要である。業務の見直しによる適正な人員配置、必要最小限の投資、適切な資金運用等を通じて健全な財務基盤を確立し黒字化を図る。一方で、病院、杏雲ビルともに築 30 年近く経過し配管・ダクト等の老朽化が進んでおり長期的な視点に立った更新計画を策定していく。

(2) 医学研究機関として

附属研究所では平成 29 年度から 3 部門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た。今後は真の医学研究機関として研究活動に従事すると共に国内外に論文を発表していく。

(3) 人材の活用・育成

杏雲堂病院を初め当法人の改革には、組織で働く人材の活用が必須である。平成 29 年度に人事制度の見直し検討を開始し、期待される人材の育成・確保のため、働き甲斐のある職場を目指した人事制度を平成 30 年度に構築し推進する。コミュニケーションの活性化、職員一人ひとりが自らの業務に対して当事者意識を持ち、自ら考える組織の構築を目指し、人材の育成及び処遇制度の改善を図る。

(4) 公益性の確保

平成 28 年度の大幅な役員人事の改造を経て平成 29 年度は新たな体制でスタートした。研究を主体とする公益財団法人としての役割を果たすため、コンプライアンスの徹底、内部監査等を通じて、財団ガバナンスの強化、定着を図っていく。

II. 研究事業活動

1. 研究事業概要

(1) 職員

附属研究所では、所長 1 名、副所長 1 名、PI (Principal Investigator、部長) 3 名、研究員 2 名、研究助手 2 名が基礎研究に従事した。また、附属杏雲堂病院、附属湘南健診センターでは、常勤医師、看護師、その他の医療従事者の 31 名が、各事業所の研究者として臨床研究に従事した。

(2) 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する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創出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、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、ひらめきを持って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いうべき公益目的の事業である。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並びに附属健診センターが行う。

また、問題解決には、近隣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る。

2) 研究体制

附属研究所では、従来の腫瘍ゲノム学系、内科系、外科系、予防医学系、看護学系、診療支援系、がん情報管理系の 7 臨床研究部門体制を廃止し、平成 29 年度からは、がんを中心とした疾病に関する基礎研究を、ゲノム、メタボローム、インターラクトーム、プロテオーム、フェノームの 5 学問領域に立脚した 5 研究部で遂行することとした。この体制変更に伴い、附属病院、附属健診センターでは、各診療科の常勤医師、看護師、その他の医療従事者が、がんを中心とした疾病に関する臨床研究を遂行する。臨床研究

において実験が必要な場合は、申請に基づき研究所に実験の場を提供する。

3) 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

4) 附属研究所の取り組み

附属研究所は、この法人の理念「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」ことに基づき基礎研究を遂行する。その存在は、他の研究機関ではやっていない観点からの研究への取り組みがあってはじめて意義がある。

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。

平成29年度は、設置予定5研究部のうち、腫瘍ゲノム研究部、分子代謝制御研究部、腫瘍細胞研究部の3研究部体制で臨んだ。各研究部は、PIを部長とし、研究員2名、研究助手1名で構成する。

臨床研究者の育成に関しては、各研究部における臨床現場の若手研究者との共同研究による実験活動を通して、そのリサーチマインドの育成を行った。

研究の方向性、研究遂行の妥当性、研究の進捗状況等への助言提案を求めて、外部専門家委員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。この委員会の設置と同時に、内部評価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、研究助手の評価を行った。今後、毎年12月に開催することとした。評価結果を研究活動の活性の維持、更なる活性化の糧とする。

研究所運営は、月1回開催される研究所管理会議で、方針、方向性に関わる諸問題を検討し、同じく月1回開催される研究所運営会議で、具体的な案件への対応を検討し、研究促進への努力を行った。研究事務室は、事務局長が事務室長を兼任し、常勤事務担当者1名が研究活動を支えた。

研究所の施設として、地下2階に動物実験室、ゼブラフィッシュ飼育室を設置し、ヒト疾患モデル動物の作成並びに解析を促進した。都心に位置する研究所として、バイオセーフティーの観点から適切に管理された実験区域への整備を重視した。

研究所の規程に関し、本年度、従来の7臨床研究部門体制から5研究部体制に移行したことから、既存規程の改訂並びに必要な規程の新たな制定を行った。

研究の遂行は、年度予算の事業活動費を基盤とした。さらなる研究活動発展のための研究費として、科学研究助成事業公募等への応募による競争的資金の獲得を行った。また、がん研究推進のため、「佐々木隆興・吉田富三がん研究基金」(略称:がん研究基金)

への寄付を広く募った。

5) 附属杏雲堂病院の取り組み

公益目的事業の研究事業 4 項目の全てに関して、臨床の場における問題に対して、臨床情報に基づき答えを出す臨床研究を行う。平成 29 年度活動開始時点で、臨床研究に携わる副院長をはじめとする常勤医師 15 名、それ以外の医療従事者 4 名の合計 19 名で臨床研究を遂行した。

6) 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「がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業」を、健常人を主体とする健診情報に基づき答えを出す臨床研究を行う。平成 29 年度活動開始時点で、研究顧問を統括者として数名の医療従事者で臨床研究を遂行した。

(3) 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

疾患の理解、診断、治療に資する知見を得る目的で、大腸がん、胃がん、糖尿病、などを対象とする課題に取り組んでいる。附属研究所におけ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。がんの発生は、人が生きている以上、必然であり避けることができない。治療後、残存するがん細胞、がん幹細胞、転移した細胞等の再増殖が患者にとっての大きな問題である。がんの再発までの期間は、数カ月から数十年と様々である。がん細胞の再増殖開始時期を出来るだけ遅くすることを工夫する研究が一つの重要な方向と考える。がんと共にしながらがんでは死なない社会の実現を目指す。がん以外の疾患としては、糖尿病等に解決すべき問題があることから、実験を基盤とした研究で答えを出して行く。

がんとの共存を目指した研究において、がん組織におけるがん細胞とそれを取り巻く周辺の細胞との相互反応を個体レベルで理解することが重要であり、モデル動物を用いた研究が必須となる。本年度は、ゼブラフィッシュを用いた疾患研究を立ち上げる。その一環として、順遺伝学および逆遺伝学的手法による疾患モデルゼブラフィッシュの作製を行った。間質細胞の大腸がん転移における役割を明らかにするためのモデル動物として、トランスポゾンにより変異を挿入したゼブラフィッシュの構築を開始した。目的のトランスジェニック個体の構築に必要なトランスポソンを発現する DNA コンストラクトを作成した。このゼブラフィッシュに大腸がん細胞を移植し、間質細胞側の大腸がん転移促進・抑制遺伝子の同定および機能解析を行う。

ゼブラフィッシュ疾患モデル系構築の一環として、腫瘍形成にも関与するヒストンメチル化酵素遺伝子 SMYD ファミリーの機能解析を目的に、CRISPR/CAS9 ゲノム編集技術を用いて SMYD2 と SMYD4 遺伝子を欠損したゼブラフィッシュの構築を開始した。表現型解析で SMYD2 は脳、腎臓で、SMYD4 は脳や生殖器で高い発現があることを明らかにした。

希少がんの理解の一環として、成人腭芽腫に見られた *Adenomatous polyposis coli*(APC)遺伝子の新規変異が APC 機能の部分的機能欠損をもたらすことを明らかにした。

がんの浸潤転移に関し、その過程で働く浸潤突起の細胞構造の形成機構とその役割解明、ならびにスキルス胃がんが腹腔内組織に転移する腹膜播種の機構解明を行った。アクチニン-4 が浸潤突起の基本骨格の構築に関わる必須構成成分であることを明らかにし、がんの浸潤・転移の促進に働くことを明らかにした。スキルス胃がんに関しては、増殖や腹膜播種に必要ながん細胞内シグナル分子を解明した。また、腹膜播種においてがん細胞と相互作用する重要な間質繊維芽細胞の細胞表面タンパク質を認識する複数の抗体を得た。

2型糖尿病における膵島障害は、高血糖あるいは高脂血症状態に代表される過栄養ストレスによる膵臓ベータ細胞の絶対数の低下により引き起こされる。マウスベータ細胞株を高グルコース・高パルミチン酸存在下で培養した結果、細胞内インスリンレベルの低下、ベータ細胞機能にかかわる因子群の発現低下など機能疲弊状態を確認した。しかし、非ベータ細胞への分化転換によるベータ細胞数の低下を示唆する結果は得られなかった。

ベータ細胞機能の解析には、ペプチドホルモンとその前駆体ペプチドの定量的把握が重要である。ウェスタンブロット法による定量解析が困難であったが、その原因がブロット膜からのペプチドの離脱であることを突き止め、プレブロッキング処理及びアルデヒド固定処理を行うことで半定量解析が可能となることを明らかにした。6種類のプログルカゴン遺伝子産物の分離検出が可能であることを確認後、論文発表並びに「生理活性ペプチドの検出方法」として特許出願を完了した。

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解明を行っている。腫瘍を形成しないインスリン由来アミロイドーシスを見出しているが、その病態を明らかにし、また細胞毒性と構造の関連及び細胞毒性が生じるメカニズムを解明する。インスリン治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必要がある。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 撮影を行う。存在が疑わしい場合、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う。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あるいは液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC/MS/MS)によりインスリン由来を証明する。

インスリン由来アミロイドーシスの生検検体からマイクロダイセクションによりアミロイド沈着物を採取し、細胞株を用いた生細胞数測定キットにより細胞毒性を試験し、透過型電子顕微鏡により構造を調べる。現在 5 症例の検討を終了し、細胞毒性のあるインスリン由来アミロイドーシスを見出している。その細胞毒性の生じるメカニズムを知るために、細胞毒性の有るアミロイド検体と無い検体の構造上及び生化学的差異を検討

する。さらに、*in vitro* でインスリンアミロイド線維を形成し、その形成条件の違いにより細胞毒性や構造に変化を及ぼすかを検討する。

合成インスリン由来アミロイドーシスの生検検体からマイクロダイセクションによりアミロイド沈着物を採取し、ラマン解析を行った。アミロイドのシグナルをラマン解析で検出した。TEM を用いて超微形態を観察し、合成インスリン由来のアミロイドを確認した。この様な手法の異なった方法を用いて、合成インスリン由来アミロイドーシスの生検検体を空間的情報を保持したまま、多層的に解析することに成功した。

また、現在汎用されている合成インスリンを、質量分析器にて鑑別する技術を開発し、組織標本上のアミロイド化した合成インスリンの種類も区別することが可能となった。

インスリンを適量補充することに加え、適切に代謝させるための補助治療が、より多くの糖尿病患者のよりよい治療に繋がると考えられる。この観点から、インスリンボールを捉え直し、皮下組織内における代謝のメカニズムを明らかにして行く。

(研究成果発表)

1) 学術誌発表論文

1. Shigeo Yamaguchi,* , Tomoaki Fujii,* , Yuki Izumi,* , Yuki Fukumura, Min Han, Hideki Yamaguchi, Tomomi Akita, Chikamasa Yamashita, Shunsuke Kato and Takao Sekiya, Identification and characterization of a novel adenomatous polyposis coli mutation in adult pancreatoblastoma. *Oncotarget* 9, 10818-10827, 2018.
2. Tsuneo Ikenoue, Yumi Terakado, Chi Zhu, Xun Liu, Tomoyuki Ohsugi, Daisuke Matsubara, Tomoki Fujii, Shigeru Kakuta, Sachiko Kubo, Takuma Shibata, Kiyoshi Yamaguchi, Yoichiro Iwakura & Yoichi Furukawa, Establishment and analysis of a novel mouse line carrying a conditional knockin allele of a cancer-specific FBXW7 mutation. *Scientific Reports* 8, 2018.
3. Miyamoto S, Nagamura Y, Nakabo A, Okabe A, Yanagihara K, Fukami K, Sakai R, and Yamaguchi H[†]: Aberrant alternative splicing of RHOA is associated with loss of its expression and activity in diffuse-type gastric carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 495: 1942-1947 (2018) [†]Corresponding author
4. Yamamoto Y, Tomiyama A, Sasaki N, Yamaguchi H, Shirakihara T, Nakashima K, Kumagai K, Takeuchi S, Toyooka T, Otani N, Wada K, Narita Y, Ichimura K, Sakai R, Namba H, and Mori K: Intracellular cholesterol level regulates sensitivity of glioblastoma cells against temozolomide-induced cell death by modulation of caspase-8 activation via death receptor 5-accumulation and activation in the plasma membrane lipid raft. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 495: 1292-1299 (2018)
5. Yamaguchi H[†], Ito Y, Miura N, Nagamura Y, Nakabo A, Fukami K, Honda K, and

- Sakai R[†]: Actinin-1 and actinin-4 play essential but distinct roles in invadopodia formation by carcinoma cells. *Eur. J. Cell Biol.* 96: 685-694 (2017) [†]Corresponding authors
6. Nakashima K, Uekita T, Yano S, Kikuchi J, Nakanishi R, Sakamoto N, Fukumoto K, Nomoto A, Kawamoto K, Shibahara T, Yamaguchi H, and Sakai R: Novel small molecule inhibiting CDCP1-PKC δ pathway reduces tumor metastasis and proliferation. *Cancer Sci.* 108: 1049-1057 (2017)
 7. Terasaki M, Maeda H, Miyashita K, Tanaka T, Miyamoto S, Mutoh M: A marine bio-functional lipid, fucoxanthinol, attenuates human colorectal cancer stem-like cell tumorigenicity and sphere formation. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 61: 25-32 (2017)
 8. Onuma W, Asai D, Tomono S, Miyamoto S, Fujii G, Hamoya T, Nagano A, Takahashi S, Masumori S, Miyoshi N, Wakabayashi K, Mutoh M: Anticarcinogenic Effects of Dried Citrus Peel in Colon Carcinogenesis Due to Inhibition of Oxidative Stress. *Nutr. Cancer.* 69: 855-861 (2017)
 9. Hamoya T, Miyamoto S, Tomono S, Fujii G, Nakanishi R, Komiya M, Tamura S, Fujimoto K, Toshima J, Wakabayashi K, Mutoh M: Chemopreventive effects of a low-side-effect antibiotic drug, erythromycin, on mouse intestinal tumors. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 60: 199-207 (2017)
 10. Miyamoto S, Komiya M, Fujii G, Hamoya T, Nakanishi R, Fujimoto K, Tamura S, Kurokawa Y, Takahashi M, Ijichi T, Mutoh M: Preventive Effects of Heat-Killed *Enterococcus faecalis* Strain EC-12 on Mouse Intestinal Tumor Development. *Int. J. Mol. Sci.* 18: 826 (2017)
 11. Noma N, Fujii G, Miyamoto S, Komiya M, Nakanishi R, Shimura M, Tanuma SI, Mutoh M: Impact of Acetazolamide, a Carbonic Anhydrase Inhibitor, on the Development of Intestinal Polyps in Min Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 18: E851 (2017)
 12. Kobayashi M, Takeda K, Narita T, Nagai K, Okita N, Sudo Y, Miura Y, Tsumoto H, Nakagawa Y, Shimano H, Higami Y. Mitochondrial Intermediate Peptidase is a Novel Regulator of Sirtuin-3 Activation by Caloric Restriction. *FEBS letters.* 2017 in press.
 13. Mizunoe Y, Watanabe S, Sudo Y, Kobayashi M, Yasukawa H, Natori D, Negishi A, Hoshino A, Negishi A, Okita N, Komatsu M, Higami Y. Trehalose protects against oxidative stress through the regulation of both Keap1-Nrf2 and autophagy pathways. *Redox Biology*, 2017 in press.
 14. *Okita N (Corresponding author), Higami Y, Fukai F, Kobayashi M, Mitarai M, Sekiya T, Sasaki T. Modified Western blotting for insulin and other diabetes-associated peptide hormones. *Scientific Reports* 7, 6949, 2017.

15. *Fujii N, Narita T, Okita N (Co-1st author), Furuta Y, Chujo Y, Sakai M, Yamada A, Takeda K, Konishi T, Sudo Y, Shimokawa I, Higami Y. Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c Orchestrates Metabolic Remodeling of White Adipose Tissue by Caloric Restriction. *Aging Cell* 16, 508-517, 2017.
16. Mizunoe Y, Sudo Y, Okita N, Hiraoka H, Mikami K, Narahara T, Negishi A, Yoshida M, Higashibata R, Watanabe S, Kaneko H, Natori D, Furuichi T, Kobayashi M, Higami Y. Involvement of Lysosomal Dysfunction in Autophagosome Accumulation and Early Pathologies in Adipose Tissue of Obese Mice. *Autophagy* 13, 642-653, 2017.
17. Sato H, Niimi A, Yasuhara T, Permata TBM, Hagiwara Y, Isono M, Nuryadi E, Sekine R, Oike T, Kakoti S, Yoshimoto Y, Held KD, Suzuki Y, Kono K, Miyagawa K, Nakano T, Shibata A. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. *Nature Communication* 8, 1751, 2017.
18. Sakasai R, Isono M, Wakasugi M, Hashimoto M, Sunatani Y, Matsui T, Shibata A, Matsunaga T, Iwabuchi K. Aquarius is required for proper CtIP expression and homologous recombination repair. *Scientific Reports* 7, 13808, 2017.
19. Nakajima NI, Niimi A, Isono M, Oike T, Sato H, Nakano T, Shibata A. Inhibition of the HDAC/Suv39/G9a pathway restores the expression of DNA damage-dependent major histocompatibility complex class I-related chain A and B in cancer cells. *Oncology Reports* 38, 693-702, 2017.
20. *Isono M, Niimi A, Oike T, Hagiwara Y, Sato H, Sekine R, Yoshida Y, Isobe SY, Obuse C, Nishi R, Petricci E, Nakada S, Nakano T, Shibata A. BRCA1 Directs the Repair Pathway to Homologous Recombination by Promoting 53BP1 Dephosphorylation. *Cell Reports*,18, 520-532, 2017.
21. Kobayashi D, Oike T, Shibata A, Niimi A, Kubota Y, Sakai M, Amornwhichet N, Yoshimoto Y, Hagiwara Y, Kimura Y, Hirota Y, Sato H, Isono M, Yoshida Y, Kohno T, Ohno T, Nakano T. Mitotic catastrophe is a putative mechanism underlying the weak correlation between sensitivity to carbon ions and cisplatin. *Scientific Reports* 7, 40588, 2017.

2) 学会発表

(国際学会)

1. Terumasa Nagase, Keiichi Iwaya, Tamotsu Zako, Tomotada Odaka, Kouichirou Kogure, Yoko Nemoto, Yohei Misumi, Masayuki Noritake, Yukio Ando, Yoshiya Katsura Clinical and MRI characteristics and follow-up studies of insulin-derived amyloidosis 16 th International Symposium on Amyloidosis 2018年3月28日

(国内学会)

1. 泉 祐毅、山口茂夫、藤井智明、韓 敏、野崎由美、山下親正、加藤俊介：成人腭芽腫に見られた新規 *Adenoma polyposis coli* (APC) 遺伝子変異の機能解析、第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017 年 7 月 27 日
2. 中坊彩花、深見希代子、山口英樹：マルチカラー蛍光イメージングによるスキルス胃癌転移過程の解析。2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) (2017 年 神戸) ポスター発表。
3. 長谷川 花奈、宮川 拓也、青木 瑤子、渡邊 卓也、山口 英樹、多賀谷 光男、井上弘樹：浸潤性がん細胞特異的な新規 SNARE 複合体は浸潤突起への MT1-MMP の効率的な輸送に必要である。2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) (2017 年 神戸) ポスター&一般口頭発表。
4. 山口英樹、富山新太、堺隆一：スキルス胃癌細胞における SHP2 の機能解析。第 76 回がん学会学術総会 (2017 年 横浜) ポスター発表。
5. 藤幸知子、庄司紘一郎、菅井亮宏、山口英樹、柳原五吉、佐藤宏樹、米田美佐子、甲斐知恵子：組換え麻疹ウイルスのスキルス胃癌細胞株に対する抗腫瘍効果。第 76 回がん学会学術総会 (2017 年 横浜) 一般口頭発表。
6. 山口英樹、堺隆一：スキルス胃癌細胞の増殖及び浸潤転移における SHP2 の機能解析。第 26 回日本がん転移学会学術集会・総会 (2017 年 大阪) ポスター発表。
7. 白木原琢也、山口英樹、堺隆一：スキルス胃癌の悪性化に寄与する受容体型チロシンキナーゼ結合タンパク質の解析。第 26 回日本がん転移学会学術集会・総会 (2017 年 大阪) ポスター発表。
8. 中坊彩花、深見希代子、山口英樹：マルチカラー蛍光イメージングによるスキルス胃癌の腫瘍不均一性と転移機構の解析。第 69 回日本細胞生物学会大会 (2017 年 仙台) ポスター発表。
9. 宮本真吾、藤井 元、武藤倫弘：新たな大腸発がん予防薬の探索。2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) (2017 年 神戸) ワークショップ招待講演。
10. Miyamoto S, Hamoya T, Tamura S, Komiya M, Fujii G, Kurokawa Y, Takahashi M, Mutoh M: Establishment of intestinal epithelial cell lines from *Apc*^{Min/+} mice in 2D and 3D cultures. 第 76 回日本がん学会総会 (2017 年 横浜) ポスター発表。
11. 宮本真吾、田村秀哉、尾沼若奈、藤井 元、中西るり、小宮雅美、鱧屋隆博、黒川 友理絵、高橋 麻衣子、武藤倫弘：マウスデスマイド腫瘍様細胞株の樹立。第 5 回日本家族性大腸腺腫症研究会学術集会 (2017 年 東京) 口頭発表
12. 宮本真吾、鱧屋隆博、藤井 元、武藤倫弘：新たな大腸発がん予防薬の探索。第 32 回発がん病理研究会 (2017 年 琵琶湖) 口頭発表。
13. 宮本真吾、藤井 元、小宮雅美、鱧屋隆博、田村秀也、黒川友理恵、高橋麻衣子、武藤倫弘：Itraconazole による発がん抑制メカニズムの探索。第 24 回日本がん予防学

会総会（2017年 大阪）口頭発表.

14. *沖田直之、樋上賀一、深井文雄、小林正樹、御手洗光来、関谷剛男、佐々木 敬：
Western blotting のプロトコール改変による insulin 及び糖尿病関連ペプチドホルモンの
定量検出の実現、第 60 回日本糖尿病学会学術集会 名古屋（2017年）

15. 岩屋啓一、永瀬晃正、座古保、伊藤喜之、桂善也：Insulin ball の超微構造 日
本病理学会会誌 2017年3月24日

16. 福永隼大、永瀬晃正、岩屋啓一、座古保：インスリン由来アミロイドーシス(イン
スリンボール)の細胞毒性と構造 日本蛋白質科学会年会プログラム・要旨集、 2017年
05月22日

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

肝細胞がん、婦人科がんなどに関して、患者の QOL に資する治療法の研究開発を行
った。

食道・胃静脈瘤破裂は進行肝細胞がん症例の死亡の一因(約 10%)となることから、予
防的静脈瘤治療が有用である。しかし、進行肝細胞がん症例自体の予後が極めて悪く、
予防的静脈瘤治療で逆に肝機能の悪化につながる可能性も高く、適応や有効性について
の検討が必要である。進行肝細胞がん患者および多発転移性肝がん患者の予防的静脈瘤
治療で予後が延長するか、また患者 QOL が向上するのか、その有用性を検証した。

消化器肝臓内科に入院の進行肝細胞がん患者を対象に、入院中に必ず上部内視鏡検査
を行い、胃・食道静脈瘤の有無を判定し、F2RC(++)以上の切迫破裂徴候のある静脈瘤
に対して、内視鏡的静脈瘤結紮術(EVL)を予防的に行った。対象症例の予後を追跡した
結果、予後不良の進行肝細胞がんを対象としていることから、予防的 EVL での生存期
間の延長は認められなかった。しかし、出血率は優位に低下し、患者、家族の QOL が
向上していることが示唆された。夜間、休日の緊急検査も優位に少なくなり、医師、コ
メディカルの QOL も改善した。

進行肝細胞がん患者において、動注化学療法後の食道静脈瘤の変化を観察した。肝細
胞がんは基盤として肝硬変を有することが多く、がん治療だけでは静脈瘤を改善させる
には至らないことが確認された。

ソナゾイド造影超音波による肝細胞がん骨転移の診断と治療効果判定の有用性を検
討した。骨転移に対する放射線照射は約 2-4 週間必要であり、照射終了後ソナゾイドで
治療効果判定を実施した。ソナゾイドが持つ優れた空間分解能を利用して、単純 CT で
骨転移が疑われた部位に一致して腫瘍が描出できるかを検討する。同時にカラー Doppler
法を用いて血流シグナルの有無を確認する。ソナゾイドを肘静脈より緩徐に注入し、腫
瘍の血流状態、腫瘍濃染の有無を確認する。すべて、DVD にビデオ撮影し保存する。
その後外来で 1 ヶ月後及び 3 ヶ月後にソナゾイド造影超音波を実施する。1 ヶ月から 3
ヶ月の間に入院で腫瘍生検を実施する。骨転移の血流診断を詳細に検討するとともに、

治療効果判定に極めて有用であることを示す。

2例の患者に造影超音波を施行した。治療前は血流が確認できたが治療後はほぼ消失していた。肝細胞がんの骨転移は、血流の豊富な腫瘍であり、腫瘍増大速度も速く、速やかな診断と治療が必要である。ソナゾイド造影超音波による肝細胞がんの骨転移の診断と治療効果判定に関する報告、論文は過去になく、新たな展開になると考える。

肝癌に対する陽圧換気ラジオ波焼灼療法の有用性の検討を行った。静脈麻酔下で、完全に沈静した状態において、マスク換気の調節で肺内を陽圧にし、過膨張させた状態を作成することにより、肝臓が尾側に押し下げられ、容易にかつ安全に心臓直下の腫瘍への穿刺可能となることを見出している。5例の患者に施行した結果、全例有効であり、合併症もない、良好な成績であった。心臓直下の肝がんの本療法で安全に完全に治療が可能となれば、患者の予後延長に寄与する。

子宮頸がんならびに前がん病変に対する第2世代光線力学療法（PDT）開発のための基礎的、臨床的検討を行った。フォトフィリンを用いたPDTは、CIN3の子宮温存療法として、円錐切除術よりも妊孕性温存能が高い治療法である。しかし、著効率が97%と高く、早産などの産科的リスクが低いにも関わらず、光過敏症という副作用が強く入院期間も約3週間と長いため、標準治療には至っていない。そこで血液中半減期がPFの約半分と代謝が早く光過敏症の少ないレザフィリンとPDレーザーを用いたPDTによる医師主導第I/II相臨床試験を開始し、その安全性、ならびに有効性の検討を継続している。

20歳以上の女性（29～42歳、中央値39歳）で子宮頸部上皮内腫瘍でCIN2またはCIN3と診断された9症例（CIN2：4例、CIN3：5例）を対象とした。レザフィリンを静脈内に既承認適応と同じ40mg/m²投与し、4～6時間後に励起光を当てると、子宮頸部病変に一致して赤い蛍光が観察され、レザフィリンが腫瘍細胞に取り込まれていることが確認された。レーザー照射は、エネルギー密度の至適用量を設定するため、50、75、100 J/cm²を低い用量から3ステップ3例ずつ施行した。用量（レーザー照射エネルギー密度）制限毒性（DLT）は1例も認められず、安全性に問題がないことが確認された。治療効果の評価は治療3ヶ月後に細胞診及び組織診、コルポスコピーを用いて観察し、9例全例で治療3ヶ月後の腫瘍消失が確認されCRと判定した。副作用は光線過敏症をGrade 1で1例、下腹部痛をGrade 1で7例、Grade 2で2例に、発熱をGrade 1で3例、Grade 2で1例に、肝障害をGrade 1で1例に認めた。全例でDLTが発現しなかったため、最大耐用量（MTD）は100 J/cm²を超える結果から、既承認適応（肺癌/食道癌）と同じ100 J/cm²を照射エネルギー密度の推奨用量と判断した。治療効果については、本Phase I試験の結果を受けて、推奨用量を用いて、引き続きCIN3の患者を対象としたPhase II試験を、これまでに15例実施している。結果は集計中であるが、重篤な副作用は発現していないことは確認済みである。

腎機能低下患者に対しての腹部CTにおける造影剤の使用量50mlでの造影能につ

いて、100ml 使用の場合との比較を行った。大動脈、門脈、肝実質のそれぞれの CT 値を測定して比較検討した。その結果、体重が 40 Kg 台の患者に限定すれば実用上では差がなかったことから、造影剤の使用量を減らすことが可能であることを明らかにした。造影剤の使用量を今後は減らすことが可能で、それによる副作用の軽減が示唆された。

子宮頸がんおよび前がん病変における DJ-1 タンパク質の発現と光線力学療法感受性を検討した。子宮頸部異形成病変内へのレザフィリンの取り込みが、臨床検体で明らかになりつつある。子宮頸部病変のうち軽度異型性、中等度異型性、そして高度異型性の生検材料あるいは子宮温存療法材料を対象に、レザフィリンの取り込みを行った症例において、DJ-1 の免疫染色にて、子宮頸部の正常扁平上皮から前癌病変、そして浸潤がんに行進する病変の DJ-1 の発現を検討した。その結果、がんの進展に従って、DJ-1 の発現強度が段階的に増大すること、p16 が区域性に発現している病変では、DJ-1 の強発現がみられることを明らかにした。一方、レザフィリンは、正常扁平上皮、あるいは軽度異形成を示す扁平上皮では、その局在が不明瞭であったが、前がん病変（高度異形成、あるいは p16 陽性）において明瞭な局在がみられた。レザフィリン注射を行った症例においては、全例で DJ-1 の強発現がみられた。全例において光線力学療法により病変の完全消失を観察し、強発現する DJ-1 が病変のアポトーシスを誘導した可能性が示唆された。

乳腺 MRI の有用性について検討した。乳房検査では検診・臨床も含めてマンモグラフィとエコー検査が一般的であるが、MRI は早期乳がんの検出率の高さでは群を抜いており、その有用性が国内でも認知されてきた。平成 29 年度に乳腺 MRI を実施した 89 例と同じく平成 29 年度に実施された乳腺の手術症例を検証し、マンモグラフィ等の結果と比較して乳腺 MRI の診断能の優位性や術前情報としての手術への貢献を検証してみる。

マンモグラフィは、触診では不可能なごく小さなしこりや、悪性の可能性が高い微細な石灰化を発見するには非常に有用である。エコー検査は、しこりの性質や良性か悪性の判断をある程度下すことができるが、通常はマンモグラフィと併用して行われる。それに対して MRI は、腫瘍と正常な乳腺組織の鑑別が可能であり、腫瘍の存在やその広がり判断する場合は、マンモグラフィやエコー検査よりも優れている。造影が必須となるため、また、検査時間や検査体位などで多少の侵襲を要し、体内に磁性体がある場合は、そもそも検査を実施することができないなどの制約がある。しかし、腫瘍の存在及び鑑別診断においては他の検査と比較して非常に有用であることが分かった。

(研究成果発表)

1) 学会発表

(国内学会)

1. 杉本貴史、JDDW(日本消化器病週間)2017

2) 総説

1. Kawate, T., Tsuchiya, B. and Iwaya, K. Expression of DJ-1 in cancer cells: Its correlation with clinical significance. *Advances in Experimental and Biology*, 1037:45-49, 2017

3) がんその他の疾患に関する予防医学的研究事業

BNP を検診に取り入れる有用性の検証及び運用方法を検討した。検診での BNP 測定は、客観的心疾患の指標として心血管疾患の早期発見、および予防につながる。肝疾患や腎疾患などは、血液検査の AST, ALT, クレアチニンや、尿検査などから早期発見が可能だが、心疾患に関してはそのようなマーカーがなく、心電図や胸部 X 線、自覚症状で判断していた。そこで検診センター受診者から対象者を選定し、データを集め、BNP の健診での有用性について検証した。検診者から集めたデータを平成 28 年度に解析し、心電図との比較等を行なった。今年度は、研究結果をまとめ報告した。

日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) 共用基準範囲を採用するための基礎的検討を行った。当院の基準値とは若干の違いもあり、当院での採用についての妥当性、および臨床の現場での混乱の無い採用方法について引き続き検討していく。平成 28 年に当院の検診センターが日本人間ドック学会の基準値を採用した。近い将来、臨床の場においても統一された基準範囲は必要になってくると思われる。今年度は、血液検査および尿沈査において JCCLS 共用基準範囲を取り入れることを目標にし実施した。血液検査においては、好中球目視分類の共用基準範囲を取り入れ、血液塗沫標本の好中球の見方について、標準化を試みた。その後行ったサーベイで好成績を収めることができた。また、尿検査では、平成 29 年 9 月に日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) より発行している「尿沈査検査法 2010」に準拠し、尿沈査結果の記載法を変更した。

Helicobacter pylori 除菌前後の胃 X 線検査による胃粘膜変化の検討を行った。既存データによる後ろ向き研究を行い、Hp 除菌を施行した健診受診者を対象に、胃 X 線検査画像上で除菌前後の胃粘膜改善度を検証した。胃 X 線検査画像上で、Hp 除菌後の胃粘膜の改善が容易に観察できることを示した。Hp 除菌は胃粘膜萎縮が進行する前に行う方が、粘膜改善が顕著であることを示した。胃 X 線画像上での胃粘膜表面像を萎縮度により 4 つの stage で分類し、除菌前に萎縮度の低い stage の方が除菌後に正常胃粘膜に近づくことを示した。

子宮頸がん検診に於ける有所見受診者への再診指導の取り組みを行った。再受診該当者の健診結果の送付時に、日付と時間を指定した再診案内の用紙を同封し、後日再来院した受診者に担当医師より結果を説明し、再検査や他医療機関での精密検査受診を促した。当センターの子宮頸がん検診有所見者の再診率が 90%を超え、再診受診勧奨の結果が具体的に示された。

(研究成果発表)

1) 学会発表

(国内学会)

1. 中野理果: *Helicobacter pylori* 除菌者における除菌前後の胃 X 線検査画像所見 第 58 回日本人間ドック学会(平成 29 年 8 月、大宮)

4) 臨床研究者の育成を図る事業

大学院学生等を共同研究員として受け入れ、実験を伴う研究に従事し、医学研究の推進に貢献してもらった。また、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。

(7) 研究の公表

研究成果は、知的財産権に関する配慮の上、随時、論文発表、学会発表で公表する。また、7 月に開催予定の、前年度研究事業成果発表会において、秘密保持誓約書に記述の内容に合意の上、参加者に対して研究成果を公表する。

Ⅲ. 附属杏雲堂病院

事業概況

(1) 職員

期末時点の常勤職員数は、総人数 271 名である。内訳は、医師 28 名、看護要員 142 名(看護師 137 名、准看護師 1 名、看護補助者 4 名)、薬剤師 11 名、放射線技師 11 名、臨床検査技師 12 名、理学療法士 9 名、作業療法士 3 名、言語聴覚士 1 名、管理栄養士 9 名、栄養士 4 名、事務職員他 41 名であり、その他に非常勤職員、派遣職員等が各業務に従事している。

(2) 概況

平成 29 年 2 月末までに学校法人順天堂と当法人との医療・研究連携の解消に伴い、常勤 11 名と非常勤医 36 名の引き上げがあった。平成 29 年度は下記のように診療体制の再構築への取り組みを行った。

麻酔科については、常勤医 2 名、非常勤医 4 名の派遣が中止となったが、東京医科歯科大学医学部附属病院より麻酔科標榜医 1 名が平成 29 年 2 月に着任した。続いて 4 月にもう 1 名麻酔科標榜医が着任し、その他 3 名の非常勤医も確保できた。麻酔科は以前より体制が強化され、婦人科と消化器外科など従前にもまして安全・確実な手術の実施が可能となった。

放射線治療部門については、放射線治療専門医(非常勤 3 名)と放射線治療専門技師 1 名の派遣が中止となったが、慶應義塾大学医学部附属病院から非常勤医 3 名と放射線

治療専門技師を派遣していただき、平成 29 年度も引き続きリニアック治療を継続することができた。

内科・リウマチ科については、常勤医 3 名、非常勤医 7 名の派遣が中止となったが、日本大学医学部附属板橋病院血液・膠原病内科から、4 月に常勤医 2 名と非常勤医 4 名を派遣していただき、平成 30 年 1 月には常勤医 2 名がさらに派遣された。加えて平成 29 年 10 月には日本大学医学部附属板橋病院総合内科から 1 名の常勤医が派遣され、新たな内科診療体制を確立した。

呼吸器科については、非常勤医 3 名の派遣が中止されたが、東京大学附属病院呼吸器外科から非常勤医 2 名が派遣された。

循環器内科については、常勤医 1 名が退職したが、日本大学病院（駿河台）循環器内科より非常勤 3 名が派遣され平成 29 年 4 月から診療を開始した。

また、糖尿病内科が新設され平成 29 年 3 月から東京慈恵会大学附属病院より非常勤ではあるが 1 名の医師が外来診療を開始した。平成 29 年 4 月からは非常勤医 2 名体制での診療を行った。

腫瘍内科は平成 28 年度から常勤医 2 名体制となったが、平成 29 年度は外来化学療法を含むがん化学療法の充実に一段と取り組むとともに、緩和ケア医療に対する積極的な取り組みを開始し、平成 30 年 2 月からは 8 階病棟を実質的には緩和ケア病棟としての運用を開始した。平成 30 年 5 月には施設基準を取得し、正式に緩和ケア病棟として発足する予定である。

整形外科については、常勤医 3 名と非常勤医 4 名の派遣が中止となったが、その後東京医科歯科大学整形外科学教室の協力の下、平成 29 年 4 月以降から非常勤医 3 名による外来診療が再開された。また、平成 30 年 4 月からは常勤医 2 名の派遣が決定し、入院診療並びに手術も再開することが確定している。

薬剤科では 2 名の薬剤師が退職したが、平成 29 年 4 月には元東京通信病院薬剤部副部長を含む 4 名を新たに採用した。このことにより、かねてからの課題であった入院患者の持参薬管理を開始するとともに病棟薬剤師の配置も可能となった。

なお、学校法人順天堂との連携解消の影響を受けなかった婦人科（東京慈恵会医科大学産婦人科学教室と連携）、肝臓科・消化器内科（東京大学消化器内科学教室と連携）と消化器外科（千葉大学臓器制御外科学教室と連携）については、各教室の主任教授より平成 29 年度も引き続き連携を維持・強化するとの回答を得ることができた。

入院患者の高齢化が進む一方で、診療報酬上平均在院日数の短縮や在宅復帰率の向上が、病床の運用上強く求められる状況となってきている。それにはリハビリテーションの提供体制の充実が不可欠である。この点に鑑み、当院では今年度は療法士を総勢 13 名に増員しリハビリ部門の強化を図り、リハビリの提供件数も大幅に増加した。平成 28 年度に開設した地域包括ケア病棟（40 床）は、ポストアキュート機能のみならずサブアキュート機能も発揮することにより、地域包括ケアシステムのハブ病院としての役割

を担った運用を行った。

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、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、各診療科では平成 27 年度に新設した病理部門をはじめとして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、平成 29 年度も引き続き「神田駿河台で 135 年、地域とともに杏雲堂」と「このがんなら杏雲堂病院」をキャッチフレーズのもと病院運営に取り組んだ。

1) 医療の質

平成 29 年 12 月に公益財団法人日本医療機能評価機構の「病院機能評価」を受審した。年度当初から勉強会や審査のシミュレーションの実施など対策と準備を進め、平成 30 年 2 月には日本医療機能評価機構の認定病院（3rdG : Ver.1.0）資格を取得した。

さらに、病院機能評価受審と同じ週に 5 年ごとに実施される関東甲信越厚生局による適時調査が行われた。調査後の講評では数点改善が必要との指摘があったが、全体としては担当官より「稀にみる素晴らしさ」との賛辞をいただいた。第 3 者評価機関によるこのような評価は、日頃の病院運営が適切に行われていることが実証されたものであり、職員一同大きな自信につながったと考えている。

薬剤科業務においては、病棟薬剤師を配置し、平成 29 年度には「病棟薬剤業務実施加算」を取得できた。このことにより、薬剤師が病棟での持参薬管理をはじめ積極的に病棟や外来に赴き、医師・看護師の業務負担軽減や安全性の向上に貢献できる体制が構築できた。また、診療実績をまとめた病院年報の発行を開始した。

その他、平成 29 年度より自らの業務の総括、問題点の整理、今後の課題を明らかとし、活動の検証を行うことで医療の質を高めていく事を目的として、BSC の導入に向けての取り組みを開始した。病院のビジョンや目標を明確にするとともに、これまでの病院の運営状況を院内の多職種間で評価し合うことは、安全で質の高い医療の提供につながるものであり、組織運営上重要なことであると考えている。

2) 医療サービス

患者サービスの充実を図るため「患者サポートセンター」を創設したが、平成 28 年度までは、地域連携担当者と MSW が各 1 名のみの配置という体制であった。平成 29 年度には、4 月には係長と係員を配置し、さらに MSW を 5 月に 2 名、8 月に 1 名を採用し、退院支援看護師と連携させながら後方支援活動の強化を図った。その結果、9 月には「退院支援加算 1」の施設基準を取得することができた。併せて地域連携、病院広報活動を進めるうえで必要なツールである「病院パンフレット」の改定、「広報誌杏雲堂」の創刊、ホームページのリニューアルなどを行い、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。

3) 人材育成

平成 30 年度から、BSC（バランススコアカード）を取り入れた目標管理を導入することとした。導入に先立ち事務部長が講師となり、各部署長に対して BSC についての研修会を行い、BSC に基づいた平成 30 年度事業計画を部署ごとに作成した。併せて、平成 30 年度から人事制度改革の一環としての評価制度の試行導入に向けて、専門コンサルタントの研修会等を開催した。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」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、平成 30 年度も引き続き活動を進めていく方針である。

医師は学会参加が 17 件（うち発表は 12 件）、研修会や講習会参加が 13 件であった。看護部は学会参加 12 件、各研修会参加 50 件、外に新人教育や伝達研修を開催した。薬剤科においては、学会参加が 24 件、講習会や研修会への参加は 12 件であった。リハビリテーション科は学会発表 2 件、学会参加と講習会参加が 50 件であった。事務部門については、医事業務や個人情報保護に関する研修会等に 34 件参加した。そのほかに、院内職員研修としては、医療安全や感染管理の研修会、緩和ケアや認知症の勉強会を開催した。

4) 財務

平成 29 年は、常勤医不足により診療体制が十分ではなかった影響が大きく、月平均入院患者数が 120 人を上回る月は一度も無かった。月平均入院患者数が多かった 6 月でも 113.8 人、二番目に多かった 7 月で 112.9 人であり、それ以外の月は月平均で 110 人を上回ることは無かった。しかし、平成 30 年 1 月になると徐々に入院患者が増加傾向となり、月平均入院患者数は 2 月は 134.3 人、3 月は 132.2 人と回復してきた。

収入の面では、入院患者が伸び悩んだことが直接影響し、年間の医業収益の合計は 30 億円に届かなかった。平成 28 年度は 37 億円強の収入であったことから、7 億円強の収入減となった。

決算の状況は、収入が伸び悩んだことが大きく影響して赤字決算となった。特に年度スタートの 4 月は単月決算で 1 億円を超える赤字を計上した。その後も 3 月の 4600 万円を除くと毎月 5000 万円を超える赤字を毎月計上し、最終的に 9 億円近い赤字を計上した。

5) 新規取り組み

平成 29 年度から新たに理事長、院長、副院長、看護部長、事務部長など病院幹部による「病院経営会議」を設置し、月 2 回開催することで病院内の様々な問題の検討を行った。また、医師を含む部署長により構成される「病院運営会議」を毎月開催し、月次決算を中心に病院の経営実態を報告するとともに、病院の課題や必要な情報を伝達する

場を設け、各部署長の当事者意識の向上と情報の共有化を図った。

地域連携、地域住民向けの広報のツールとして、「病院パンフレット」を改訂するとともに、病院広報誌「杏雲堂」を定期的に発行した。

IV. 附属湘南健診センター

1. 事業概況

(1) 職員

期末時点の常勤職員数は 19 名、非常勤職員等 66 名が各業務に従事している。

(2) 概況

平成 29 年度の受診者総数は、16,139 名（平成 28 年度：15,961 名）と前年度を上回る受診者数となった。

健診コース別では人間ドック、生活習慣病健診、定期健康診断が昨年度の実績を上回り順調であった。また、近年のマスコミ等による「乳がん」の報道により、マンモグラフィ検査と乳腺超音波診断検査を同時に検査される方が 848 名（対前年度 30%増）と大幅に増加した。

2. 事業計画の達成状況

(1) 収益の向上について

1 日当りの平均受診者数は、前年度 55.8 名に対し 57 名と増加した。また、それぞれの健診コースで前年度の実績を上回ることが出来た。

(2) 質の向上について

平成 29 年度の日本総合健診医学会臨床検査精度管理調査の結果は、総合評価で「良好」と引き続き高精度であると評価された。

(3) 設備、医療機器について

健診スペースの増設・改修工事を完了した。また、受診者の意見をもとに、特注のオリジナル健診着を作成した。医療機器については、超音波診断装置の購入と、眼底カメラ、眼圧計、視力計を更新して検査精度および、操作性の向上を図った。

(4) 研究活動について

研究チームが第 58 回日本人間ドック学会学術大会（平成 29 年 8 月 24 日～25 日 大宮市開催）において「ヘリコバクターピロリ除菌治療後の胃 X 線検査による胃粘膜変化の検討」を発表した。日本人間ドック学会から優れた演題であるとされ、論文投稿の依頼を受けた。

3. 対処すべき事項

(1) 健診システムの更新と付随する機器の導入により業務の改善、効率化、品質向上、を図り受診者サービスの向上を目指す。また、女性受診者の増加にともなう待合

環境の改善を検討する。

(2) 健診事業の推進については、内視鏡検査の月曜日実施に向けて引続き医師派遣を依頼し、週6日実施を目指す。また、(株)神奈中スポーツデザイン(施設内のスポーツ事業者)と健康づくり支援プログラムの企画、検討を継続する。

(3) 研究活動については、健診業務に沿った新たな研究テーマに取り組み、研究活動の結果(成果)を地域の方や施設利用者へのフィードバックを目指す。また、学会等で継続的に発表を行い研究活動の定着化、活性化を図る。

(4) 人材、職場の活性化は、施設外(外部)での研修や交流活動の推進により活性化を図る。

V. 収益事業

(1) 職員

不動産課長(事務局長兼務)1名、嘱託1名が担当している。

(2) 事業計画達成状況

平成29年度の経常収益は1,179百万円と予算比、前年度比とも増収となった。平成29年度期初は1/4フロアの空室があったが既存テナントの増床ニーズに応え6月以降は入居率100%を維持した。

契約の更新に当たっては好調な賃貸ビル市場を反映し、適切な価格で交渉した。またエレベータの更新工事を完了し、テナントの利便性が大幅に改善した。

駐車場に関しては、杏雲ビルの機械式駐車場及び病院駐車場の利用率が減少し、全体として減収となった。

VI. 財団事務局

1. 財団事務局の活動について

(1) 職員

事務局長1名、事務職員5名、嘱託職員1名

(2) 事業計画達成状況

1) 短期・中期計画の見直し

平成28年度に引き続き平成29年度事業計画・予算策定の際に平成31年度までの向こう3年間の中期計画を策定し、その中期計画に則って業務を執行した。学校法人順天堂との医療・研究連携解消という大きな環境変化があり、病院の体制整備が急務となった。一方で病院を取り巻く環境変化を考慮しつつ、中期計画達成に向けて職員一丸となって取り組むと共に、毎月の経営会議で遂行状況の適切な検証を実施した。

2) 人材の活用・育成

(公財)日本生産性本部のコンサルタントの指導の下、人事制度の改革に向けプロジェクトを発足し推進した。また職員に対してバランススコアカード(BSC)導入研修を実

施し、平成 30 年度事業計画策定に BSC の概念を取り入れた。また研究所に於いては、研究員の評価に関しては外部の有識者からなる評価委員会を設立し、研究員の評価制度を確立し、評価結果を研究活動活性化の糧とした。

3) 財務基盤の強化

学校法人順天堂との医療・研究連携の解消の影響で、平成 29 年度は病院の医療体制の構築に注力したが、患者数の回復には至らず、病院の収益は大幅に減少した。一方で収益事業が好調を維持したこと、更に軽井沢寮を売却できたことから、財団全体としての収支は黒字となったが、病院の収支改善が喫緊の課題である。

4) 公益性の確保

公益財団法人として、学術研究機関としての役割を維持するために、コンプライアンス等内部統制の定着を図った。平成 29 年 11 月に内閣府の 2 回目の立入検査を受審し、好意的な評価を得たが、内部監査体制の確立等内部統制の充実化が課題である。また研究所に於いては研究の本格的な実施に伴い、研究に関する規程類の整備を平成 29 年度も推進した。

5) 公益財団法人の遵守すべき財務 3 基準については、いずれも基準を満たしている。

(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、安定した財務基盤が必要不可欠である。公益事業を含めた法人全体における収益の増加を図ると共に、業務の効率化による費用の削減が肝要である。業務の見直しによる適正な人員配置、必要最小限の投資、適切な資金運用等を通じて健全な財務基盤を確立し、適切な黒字化を図る。一方で、病院、杏雲ビルともに老朽化が進んでおり長期的な視点に立った更新計画を策定していく。

2) 医学研究機関として

附属研究所では平成 29 年度から 3 部門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た。今後は真の医学研究機関として研究活動に従事できるよう財団事務局として支援していく。

3) 人材の活用・育成

杏雲堂病院を初め当法人の改革には、組織で働く人材の活用が必須である。平成 29 年度に人事制度の見直しを開始し、期待される人材の育成・確保のため、働き甲斐のある職場を目指した人事・研修制度を平成 30 年度に構築し推進する。コミュニケーションの活性化、職員一人ひとりが自らの業務に対して当事者意識を持ち、自ら考える組織の構築を目指し、人材の育成及び処遇制度の改善を目指す。

4) 公益性の確保

平成 28 年度の大幅な役員人事の改造を経て平成 29 年度は新たな体制でスタートし

た。新体制での2年目にあたる平成30年度は、研究を主体とする公益財団法人としての役割を果たすため、コンプライアンスの徹底、内部監査体制の構築等、財団ガバナンスの強化、定着を図っていく。

2. 評議員会・理事会に関する事項

- (1) 平成29年6月7日 第1回定例理事会開催
 - ① 決議事項
 - ・平成28年度事業報告・財務諸表の承認、財産目録の承認、役員等人事の承認、定時評議員会の招集
 - ② 報告事項
 - ・業務執行状況他
- (2) 平成29年6月22日 定時評議員会開催
 - ① 決議事項
 - ・平成28年度事業報告・財務諸表の承認、財産目録の承認、役員等の選任
 - ② 報告事項
 - ・軽井沢寮の売却他
- (3) 平成29年9月14日 第2回定例理事会開催
 - ① 決議事項
 - ・会計監査人の監査報酬の承認、研究所関連規程の承認
 - ② 報告事項
 - ・業務執行状況、平成29年度業績見通し、内閣府立入検査他
- (4) 平成29年12月14日 第3回定例理事会開催
 - ① 決議事項
 - ・育児・介護休業等に関する規則改定の承認、研究所関連規程の承認
 - ② 報告事項
 - ・平成29年度業績見通し、職員の報酬見直し、杏雲堂病院医師の定年制、倫理審査委員会、内閣府立入検査、病院機能評価、関東甲信越厚生局適時調査他
- (5) 平成30年3月8日 第4回定例理事会開催
 - ① 決議事項
 - ・平成30年度事業計画・収支予算の承認、平成30年度資金調達及び設備投資の見込みの承認、評議員会召集の承認、臨時理事会招集の承認、平成30年度役員会日程の承認、平成30年度役員等報酬総額の承認、平成30年度銀行借入の承認、人事案件の承認、退職金支給規程改定の承認、
 - ② 報告事項
 - ・業務執行状況、新人事制度の導入他
- (6) 平成30年3月22日 評議員会開催

① 決議事項

- ・平成 30 年度事業計画・収支予算の承認、平成 30 年度資金調達及び設備投資の見込みの承認、人事案件承認

② 報告事項

- ・役員会日程他

(7) 平成 30 年 3 月 22 日 臨時理事会

① 決議事項

- ・人事案件承認

3. 各種届出に関する事項

(1) 事業報告等の届け出

平成 29 年 6 月 30 日付けで、平成 28 年度の事業報告書、決算報告書及び附属書類を、内閣府に対し電子申請により届けた。

(2) 事業計画等の届け出

平成 30 年 3 月 29 日付けで、平成 30 年度の事業計画書、収支予算書及び附属書類を、内閣府に対し電子申請により届けた。

(3) 変更の届出

- ・平成 29 年 4 月 24 日付けで、役員等の名簿等を、内閣府に対して電子申請により届けた。

- ・平成 29 年 8 月 2 日付けで、役員等の名簿等を、内閣府に対して電子申請により届けた。

平成 29 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。