

NewsLetter



自治医科大学地域医療オープンラボ

Vol.167, Feb, 2021

僻地での研究・米国 MPH 留学・膵臓基礎研究

☆推薦文☆

このたび畑野悠先生の論文が名門誌 *Ticks and Tick-borne Diseases* に掲載されました。誠にめでたうございます。この研究の凄いところは、広島県の山間僻地の2病院だけで日本紅斑熱に関する世界最大の症例数を集めた点です。これは日本紅斑熱が広島県の田舎に多い風土病であること、畑野先生自身が自治医大卒業生であること、以上の2点を最大限活用したことによって可能となりました。田舎だからあれが無いこれが無いではなく、「Bloom where God has planted you (置かれた場所で咲け)」を実践し続けた結果であり、素晴らしいの一言です。このような姿勢がフルブライト奨学生としてのカリフォルニア大学バークレー校への大学院留学、デューク大学および京都大学での研究にも繋がっているものと思われまふ。畑野先生の今後の益々のご活躍を期待しております。

広島大学大学院医系科学研究科地域医療システム学 松本正俊

今回発表された論文(*Ticks Tick Borne Dis. 2021;12:101544*)には、日本紅斑熱 82 症例がまとめられています。畑野先生が優れていたのは、単純なケースシリーズに終始しようとせず、新規性(strong point)を見出す努力を研究開始前に意識的に行っていたことです。また、実際にこの論文を読んでみてください。英文科学論文のお手本というべき記述がなされています。本来、方法や結果はこのように逐一、丁寧に説明し記載されなければなりませんし、Discussion の展開や表し方も見事です。特に初心者は、英語でうまく表現できないこともあって、説明を端折る傾向にあるので、私は教室員にこの論文から書き方を学ぶことを勧めています。

自治医科大学総合診療部門・附属病院総合診療内科/感染症科 畠山修司

京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門 大学院生

畑野 悠 (広島県 32 期卒業)

この度、畠山修司先生・松本正俊先生・CRST 様の御指導を頂いて、僻地勤務時代のデータを使用した論文が *Ticks Tick Borne Dis* 誌に掲載されたため、このような貴重な機会を頂きました: Predictive variables for hemodialysis and death in Japanese spotted fever, and the association between distance from rivers and incidence. この場をお借りして御礼申し上げます。僭越ながら、私の(1)僻地での研究、(2)米国 MPH 留学、(3)膵臓基礎研究の開始に関して記載させていただきます。



(1) 僻地での研究

私は義務年限時代、総合医として臨床を行う中で、目の前の発見を以下のように論文化しておりました。①胃粘膜に黒点を発見¹、②胃黒点とプロトンポンプ阻害薬・ヘリコバクターピロリ除菌歴との関連²、③特別養護老人ホーム(特養)における HbA1c 低値(7.0%未満)と認知症の関連³、そして、④広島県御調町における地域包括ケアシステムの歴史・成果。⁴このような多分野にわたる研究が出来たのは、自治医大卒業生として幅広く診療する機会を頂いたおかげであります。上記①と②に関しては、当時ネフローゼ症候群を診る機会が多く、それらの患者様に悪性腫瘍からの膜性腎症を疑い上部内視鏡をしていた事がきっかけでした(結果的に、②の研究にてネフローゼとの関連は認めませんでした)。③に関しては、特養嘱託医をしたのがきっかけでした。昨今高齢者糖尿病診療ガイドラインが作成されたにも関わらず、目の前の入所者がスルホニル尿素薬やインスリン注射による不必要な低血糖が起きている事に問題を感じ研究を開始しました。④に関しては、義務年限中勤めていたみつき総合病院が地域包括ケアシステムの発祥の地であった事がきっかけでした。日本の高齢化を迫る他国にとって本邦の高齢化対策は参考とすべきものであります。それにも関わらず、包括ケアを英語論文化したものはほとんど認めませんでした。そのため御調町における包括ケアの歴史と成果を policy report としてまとめました。これらの論文を用いて、内分泌代謝科石橋俊教授の御指導の下、学位を取得させていただきました。自治医大の卒業生研究活動支援に心から感謝申

上げます。

そして、今回、畠山先生・CRST様のお力添えを頂き日本紅斑熱の論文を執筆させていただきました。⁵広島県は日本紅斑熱発症数が2番目に多い県として知られています。その県内でも最も発症数が多い地域で勤務した事が研究の始まりでした。その多発地域の病院ですら、同疾患を見逃して重症化することを経験致しました。紅斑などの三兆候が揃わなかったり、それらを見逃してしまうことにより誤診は起こりえます。そのため、典型的三兆候以外の日本紅斑熱特有の検査値を見つける必要性を感じました。また、重症化予測因子を同定する事も加えて、誤診回避・重症化予防を達成するため本研究を開始しました。⁵過去最大の症例数データを用いることにより、主に3点の発見を報告致しました。①日本紅斑熱患者においては、異形リンパ球陽性、好酸球低下、相対的核左方移動悪化、蛋白尿・血尿が多い、②重症化(死亡・腎不全)予測因子として血清蛋白低下が最も有用である、③(居住地と)河川との距離と有病割合との関連。②に関しては、従来の一般線型回帰分析では多重共線性やoverfittingが問題となりますが、今回machine learningの一種であるrandom forestを使い、左記問題を回避してunbiasな結果を示すことが出来ました(図1)。③に関しては、geographic information system(GIS)など地理的解析手法を用いて、河川の近くに居住している方は、本疾患に罹患しやすい可能性を示唆しました。本研究の結果は、日本紅斑熱の誤診・重症化予防に役立つものと信じております。また、これらmachine learningやGISの応用は、米国MPH留学により可能とすることが出来ました。

(2) 米国 MPH 留学

私の小さな夢に海外留学がありました。そのため義務年限時代はオンライン英会話に一番時間を割いておりました。ただ、なるべく若い間に留学するために、どのような手段があるか知らなかった私に MPH という道を示してくれたのが、恩師である旧自治医科大学、現広島大学の松本正俊先生です。同先生には学生時代から論文作成⁶なども御指導頂きました。また、いつも困難な時に相談に乗って頂き感謝の念に堪えません。

義務年限が終了次第、University of California, Berkeleyの MPH コースに留学させて頂きました。予想を遥かに超え、統計・疫学のレベルが日本と乖離していた事に衝撃を受けました。知らない疫学デザイン・統計手法、そして、Rやmachine learningを学べた事はとても大きな財産になりました。留学で学んだ知識を活かし疫学で研究を続けていくか悩みましたが、義務年限中にできた夢のため、35歳で基礎研究を始める決意を致しました。

(3) 膵臓基礎研究の開始

私の夢は、“1型糖尿病患者にインスリン注射フリー生活を生み出すこと”です。当然ですが、疫学研究ではそれが達成できないので、2020年度から京都大学にて大学院生を始めました。

現在、iPS細胞などの多能性幹細胞から膵β細胞様細胞までin vitroで分化できます。しかし、これらは、遺伝子発現解析からも機能解析からも未熟で幼少期型であるとされています。高額な製造コストがかかるという問題もあります。これらの問題を少しでも解決できるよう、先輩の皆様日々ご指導頂きながら現在基礎研究をしております。出来る限りをつくし、人類の健康のために多少なりとも貢献できる日がくればと夢見ながら取り組んでいる今日この頃です。

自治医科大学の卒業生をサポートして下さる環境づくりに心より御礼申し上げます。引き続きご指導ご鞭撻を賜ることが出来れば幸いです。

【文献】

1. Hatano Y, Haruma K, Ayaki M, et al. Black Spot, a Novel Gastric Finding Potentially Induced by Proton Pump Inhibitors. *Intern Med.* 2016;55(21):3079-3084.
2. Hatano Y, Haruma K, Kamada T, et al. Factors Associated with Gastric Black Spot, White Flat Elevated Mucosa, and Cobblestone-Like Mucosa: A Cross-Sectional Study. *Digestion.* 2018;98(3):185-193.
3. Hatano Y, Araki A, Matsumoto M, Ishibashi S. Low hemoglobin A1c and low body mass index are associated with dementia and activities of daily living disability among Japanese nursing home residents with diabetes. *Geriatrics & gerontology international.* 2019;19(9):854-860.
4. Hatano Y, Matsumoto M, Okita M, et al. The Vanguard of Community-based Integrated Care in Japan: The Effect of a Rural Town on National Policy. *International journal of integrated care.* 2017;17(2):2.
5. Hatano Y, Kashima S, Kaihara M, et al. Predictive variables for hemodialysis and death in Japanese spotted fever, and the association between distance from rivers and incidence. *Ticks Tick Borne Dis.* 2021;12(1):101544.
6. Hatano Y, Matsumoto M, Ishikawa S, Kajii E. Plasma adiponectin level and myocardial infarction: the JMS Cohort Study. *J Epidemiol.* 2009;19(2):49-55.

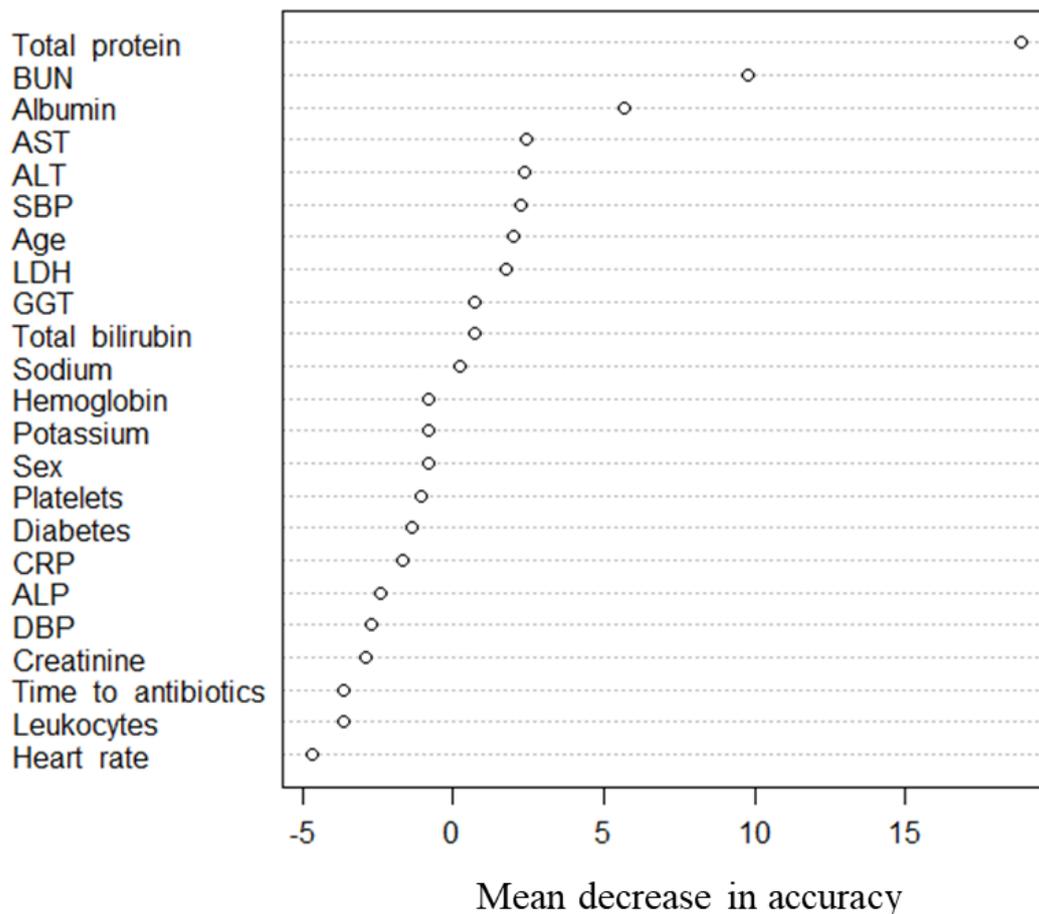


図1. Random forest による日本紅斑熱重症度予測のための変数重要度 (文献5より抜粋)

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein; DBP, diastolic blood pressure; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; LDH, lactate dehydrogenase; SBP, systolic blood pressure; Time to antibiotics, Time period from symptoms onset to initiation of antibiotics.

地域医療オープン・ラボNews Letter原稿募集

地域医療オープン・ラボでは、自治医大の教員や卒業生の研究活動を学内外へ発信するために、「自治医科大学地域医療オープン・ラボNews Letter」を定期的に発行しています。

<http://www.jichi.ac.jp/openlab/newsletter/newsletter.html>

- ☆ 自治医大の教員や卒業生の研究活動をご紹介ください
- ☆ 自薦・他薦を問いません
- ☆ 連絡先：地域医療オープン・ラボ openlabo@jichi.ac.jp

[発行] 自治医科大学大学院医学研究科
 地域医療オープンラボ運営委員会
 事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
 TEL 0285-58-7477 / FAX 0285-44-3625 / e-mail openlabo@jichi.ac.jp
<https://grad.jichi.ac.jp/>