

Bulletin of Tenri Health Care University

天理医療大学 紀要

Vol.8 No.1

2020



天理医療大学

Tenri Health Care University

天理医療大学紀要

第8巻第1号 2020

巻頭言

“学ぶということ”を支える

内田 宏美 1

原著論文

Metabolic regulation of Thioredoxin interacting protein (Txnip)-containing high molecular protein complexes

増谷 弘 3

宗教者による非信者への宗教的ケアについて

～天理よろづ相談所病院事情部講師の活動関する患者への質問紙調査より～

山本佳世子 13

短 報

急性期・亜急性期にある脳血管疾患患者の家族の抱く病気に関する不確かさ

林 みよ子 27

総 説

医療専門職に対するマネジメント教育

次橋幸男 36

オープンダイアローグって何？

岡本響子 42

報 告

レンチウイルスベクターを用いた急性骨髄性白血病（AML）細胞株へのTXNIP遺伝子導入

能浦三奈 47

天理で第20回日本検査血液学会学術集会を開催して

松本智子 52

Proceedings 2019 天理医療大学リトリート 研究発表一覧 56

平成30年度 共同研究助成報告 60

Bulletin of Tenri Health Care University

Volume 8 Number 1 2020

Foreword

Supporting “our learning and growth”

Hiromi Uchida 1

Original Article

Metabolic regulation of Thioredoxin interacting protein (Txnip)-containing high molecular protein complexes

Hiroshi Masutani 3

Religious Care for Non-Believers by Religious Leaders: Questionnaire data of patients in Tenri Hospital regarding the activities of Tenrikyo Lecturers

Kayoko Yamamoto 13

An Investigation on Uncertainty in Illness of Family Members of Patient with Cerebrovascular Disease in Acute and Sub-acute Phases

Miyoko Hayashi 27

Review

Management Education for Healthcare Professionals

Yukio Tsugihashi 36

What is Open Dialogue?

Kyoko Okamoto 42

Report

Transduction of the TXNIP gene into AML cell lines by lentiviral vectors

Mina Noura 47

Report of host about 20th The Japanese society for Laboratory Hematology at Tenri city.

Tomoko Matsumoto. Ph.D. 52

Proceedings of the Tenri Health Care University Retreat 2019 56

Collaborative research report, 2018 60

“学ぶということ”を支える

Supporting “our learning and growth”

医療学部長 内田宏美

「学ぶということは、覚えこむこととは全くちがうことだ。学ぶとは、いつでも、何かがはじまることで、終わることのない過程に一步ふみこむことである。一片の知識が学習の成果であるならば、それは何も学ばないでしまったことではないか。学んだことの証しは、ただ一つで、何かがかわることである。」これは、宮城教育大学学長を務めた哲学者、故・林竹二が学園便りによせた一節である。この一節は、学生の中で“何かがはじまる”，“何かがかわる”真の教育をしているかと、教育を生業とする者に強烈に問うてくる。同時に、己自身は学べているのかと鋭く突き付けてくる。

教育の現場では、学習者が習得すべき知識のレベルと範囲が詳細に設定されていて、教師が自明の知識を教授し、学習者がそれを取得していると証明されれば、めでたく合格となる。とりわけ、医療人育成の領域では、習得すべき知識と技術が膨大で、且つ、新たなエビデンスが構築されるたびにそれが刷新され続けるという特徴があることから、教師も学生も知識を覚えこむことに躍起になりがちである。4年間でその分野の知識を覚えることなど、到底不可能であることは自明であるにも関わらず。その一方で、考える力を育てるとか、主体的に学ぶ力を育てるとか、大上段に構えた目標を掲げて、二進も三進もいかない状況に陥り、もがいているのが我々の現実といってもよいだろう。

何故そうになってしまうのか。どうすれば、学習者の本来の“学び”を支援できるのだろうか。出口の見えない迷路で立ちすくんでいる場合ではなかろう。

一つには、何をもって学んだとするかについての共通認識を、我々の中に根付かせることではないかと思う。修得すべき知識技術の本質は何か、エッセンスは何かについて、個々の教師の中にそれが意識化されていること、そして、教育組織のメンバーの中でそれが共有できていることが重要だと思う。しかし、それは教育観に絡むことがらなので、トップダウンで担当範囲を指示したり、分担する教科のシラバスを提示したりすることで互いに了解できるようなものではない。互いの教育に対する考えをさらけ出し、議論を尽くし、納得づくでポリシーをすり合わせていく、そのプロセスなくしては、見出すことのできない境地だと思う。実にまどろっこしいであろうその経験は、しかし確実に教師自身の成長をもたらすと信じる。

二つ目は、教師自身がそれまでの人生の中で、“学ぶ”ということをしかと経験していることではないかと思う。医療人を育成する大学教員であれば、臨床の実践の中で、あるいは、教育の実践の中で、そして、研究活動の中で、一皮むけた経験をきっとしている筈だ。それは、人それぞれであって、子供時代かもしれないし、学生の頃かもしれないし、医療職として、あるいは教育の世界に踏み入れてからかもしれない。たった一度の人もあれば、何回も経験している人もあるだろう。だが、しかし、あのワクワクするような高揚感を、誰か、できれば次世代を担う人たちと分かち合いたいと思うのが、人の性というものだ。だから、臨床ではなく、研究所ではなく、大学という教育・研究を担う場で自己を実現しようとしているのだと思う。教師自身が己の“学ぶということ”の原点に立ち返ること、それを意識化することが出来さえすれば、それは、一つ目の課題の解決を容易にする筈だ。

とはいえ、漫然と年齢を重ね、居心地の良い環境でぬくぬくしていたりすると、新たなチャレンジが億

劫になり、“学ぶ”という新鮮な感覚が遠のいてしまいがちになる。自分自身を振り返って、そのことを痛感する。それなりに培った経験知で、多少の困難なら何とかすり抜ける術が身に付いていたりすると、尚更厄介である。では、どうするか。ここは、“知”の探求への飽くなき欲求と共に生きる先人に学ぶしかないかと思う。80半ばに手が届く恩師は、要職をリタイアした今も意気盛んである。年1回の大学院の講義を楽しみに、千葉から出雲に出向いてくださる。パワーポイントの資料は、毎年大して代り映えはしないのに、その語りは年毎に新鮮で、圧倒的なパワーで曇りかけた私の脳を刺激してくる。何しろ知的好奇心が凄い。本が膨れ上がるほどタックシールが貼ってある。謹呈させていただいた私の著書も同じで、書いた本人が忘却している内容でさえ、著者以上に深く理解し、時折鋭い問いかけをされたりするので、お会いする度、生きた心地がしない。そして、混迷する現在の看護界はどうにかならないのかと突き付けてこられる。そのパワーはどこから来るのかと尋ねた応えは、看護が今、こうした形で在ることの意味を語り継ぐ使命が自分にはあるからだと仰る。戦後の看護を牽引してきた第一世代が鬼門に入り、気が付けば、激動の看護の現代史を語れる生き証人が自分一人になってしまったのだと。彼女の意志を語られた教え子たちは、そのバトンを次に繋ぐ役割を引き受けざるを得なくなる。社会に対して、何らかの使命感を持ち続けることは、超高齢社会を生き抜く我々の“学ぶ”姿勢の基盤となるのではなからうか。

自身の考え、その根底にある“経験知”を語る経験を重ねた者の使命であるなら、そこには経験知を伝える相手が要る。学生であれ、同僚であれ、共同研究者であれ、研修や研究を通して繋がった人であれ、人には何かしらの縁で縦横に繋がったネットワークがある。しかし、経験知は語れば伝わるものではない。語り合うこと、対話することは、未知との遭遇の場となり、新たな気づきや学びを生み出す筈だ。水平の関係の相互作用の網の目、ネットワークとは本来そういうものだから。だがしかし、対話というのは案外難しいものだ。どちらかが強く主張したりすると、大概他方は引いてしまって、対話にならない。怯まず対抗したりすれば、対話どころか対立を生み、相互理解など見込めない。相手の主張に耳を傾けること、主張の意味をつかもうとすること、それは引き下がることではない。相手の主張を一旦しっかりと引き受けると、思わぬ発見があったりするものだ。それは対話の原動力となる。対話するということは、分かち合うことであり、分かち合いの根底には信頼に足る関係性が存在する筈だ。

つまり、我々の“学ぶということ”を支えているのは、信頼に基づく関係性のネットワークの中に、各人が在るということ、その網の上で、知的好奇心や知の探求への使命感や志向性を安心して持っていられた文化や風土があるということではなからうか。その環境が、教師自身の学びを支え、引いては学生の“学ぶということ”を支えていくのではないかと思うのである。

引用文献

1. 林竹二『学ぶということ』p95, 国土新書, 1978年

参考文献

1. 林竹二『学ぶということ』, 国土新書, 1978年
2. 林竹二, 灰谷健次郎『教えることと学ぶこと』倫書房, 1996年
3. 家本芳郎『〈教育力〉をみがく』, 寺子屋新書, 2004年

Metabolic regulation of Thioredoxin interacting protein (Txnip)-containing high molecular protein complexes

Cristiane Lumi Hirata^{1, 2)}, Kanari Nishioka³⁾, Sae Ashida³⁾, Yoichi Mizutani³⁾, Hiroshi Masutani^{1, 2)*}

1) Tenri Health Care University

2) Department of Infection and Prevention, Institute for Frontier and Medical Sciences, Kyoto University

3) Department of Medical Engineering, Aino University

* : Correspondence: h.masutani@tenriyoroze-u.ac.jp

Abstract

Thioredoxin interacting protein (Txnip) acts as a tumor suppressor and is a critical regulator of energy metabolism. Txnip is an α -arrestin protein and comprises conserved PPxY motifs known to interact with WW domains. Txnip bound to *in vitro*-translated WW domain containing proteins, including TAZ and NEDD family of E3 ubiquitin ligases including NEDD4, NEDD4L, ITCH, WWP2, Smurf1 and Smurf2. Using blue native PAGE (BNPAGE), we showed that Txnip is involved in the formation of high molecular weight complexes (250 and 1,000 to 1,300 kDa) in DU145 prostatic cancer cells. Treatment with the proteasome inhibitor bortezomib increased the accumulation of Txnip in these high molecular weight complexes, while treatment with glucose or metabolic regulator metformin altered the accumulation pattern. These results suggest that Txnip containing high order protein complexes are metabolically regulated through proteasomal degradation.

Keywords: Txnip, NEDD family ubiquitin ligase, high molecular protein complex, metabolism, cancer, proteasomal degradation

Introduction

Thioredoxin binding protein-2 (TBP-2)¹⁾, also known as thioredoxin interacting protein (Txnip)²⁾ or Vitamin D3 upregulated protein 1 (VDUP1)³⁾, plays important roles in a variety of cellular processes⁴⁾, most notably glucose metabolism. Txnip represses glucose uptake in liver⁵⁾, adipose, and muscle cells⁶⁾. Txnip deficiency augments insulin signaling and sensitivity⁷⁾ and, as such, is implicated in the pathophysiology of diabetes^{8, 9)}. Txnip is also reported to regulate GLUT4 for glucose uptake¹⁰⁾. Some reports suggest

the involvement of the inflammasome in the action of Txnip¹¹⁾. However, the underlying molecular mechanisms of metabolic regulation by Txnip are still unclear.

Meanwhile, Txnip also acts as a tumor suppressor. Txnip expression suppresses cellular growth^{12,13)}. Txnip expression is silenced in many cell lines including HTLV-I infected cells^{12,13)} and also downregulated in various cancer tissues¹⁴⁾. Txnip expression is lower in high grade malignant tissues¹⁵⁾ and knockout mice displayed increased tumor formation in the liver¹⁶⁾ and bladder¹⁵⁾.

Deficiency of Txnip enhances TGF-beta signaling and promotes epithelial to mesenchymal transition (EMT)¹⁷. However, again, the mechanism of cancer suppression regulated by Txnip has not been elucidated. Txnip is also involved in the regulation of immunity and inflammation with roles in NK cell development¹⁸ and dendritic cell activation¹⁹.

Although Txnip is reported to interact with various molecules including thioredoxin^{1,20}, c-Jun activation domain-binding protein-1²¹, and NLR Family Pyrin Domain Containing 3¹¹, these interactions do not explain the pleiotropic functions of Txnip.

Txnip belongs to the α -arrestin protein family with some homology to β -arrestins²². The latter are scaffold proteins known to regulate various signaling processes including G-coupled receptor signaling and NF κ B signaling²³. Therefore, Txnip may act as a scaffold protein in this way. Our recent report demonstrated that Txnip interacts with several binding partners to form high order weight molecular complex in the nuclear compartment of HEK293 cells²⁴. However, the mechanism of the regulation is not elucidated.

Several details of the regulation of Txnip expression and localization are known. Carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP)/max-like protein (Mlx) and Mlx-interacting protein (MondoA)/Mlx mediate high glucose-induced upregulation of Txnip^{5,25}. Histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA or Vorinostat) induces Txnip expression²⁶ and leads to its accumulation in nucleus²⁷. Upon tagging with EGFP, Txnip forms small dots in nucleus²⁷. The stability of Txnip mRNA is regulated through the extracellular matrix²⁸.

Txnip protein levels are regulated through AMP-dependent kinase (AMPK)²⁹, a key regulator of energy homeostasis and composed of α , β and γ subunits with molecular weights of

approximately 69, 32 and 65 kDa, respectively. Glucose suppresses AMPK, while metformin, a well-used anti-diabetic drug, activates AMPK, leading to rapid proteasomal degradation of Txnip. Degradation of Txnip is thought to occur through the binding of Txnip PPxY motifs to the WW domains of the NEDD family of E3 ubiquitin ligases, such as ITCH³⁰. The NEDD family of E3 ubiquitin ligases has 9 members including NEDD4, NEDD4-2/NEDD4L, WWP1, WWP2, AIP4/ITCH, Smurf1 (SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1), Smurf2, HecW1/NEDL1 and HecW2/NEDL2³¹. The importance of Txnip in metabolism and cancer warrants further investigation into this degradation mechanism.

In this study, we examined the interaction between Txnip and NEDD family ubiquitin ligases. We further investigated the regulation of high molecular weight Txnip complexes. Our results indicate that Txnip containing high molecular weight complexes are controlled by proteasomal degradation, depending on the metabolic status. These data are key for informed therapeutic interventions related to Txnip.

Materials and Methods

In vitro translation and GST pull down. Proteins were translated using TNT[®] Quick Coupled Transcription/Translation System according to manufacturer's instructions (Promega). GST and Txnip-GST agarose beads were produced using pGEX (GE Healthcare) and pGEX-Txnip vectors. Pulldowns were carried out as described by the product manufacturer.

Cell culture. DU145 and HEK293 cells were obtained from ATCC (Manassas, VA), and were cultivated in DMEM (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, D6046) supplemented with 10 % fetal bovine serum (Gibco) and 5 % penicillin/streptomycin (Nacalai), incubated at 37 °C and

5 % CO₂.

Transfection. The pCMV-Tag2A-Txnip vector was constructed as previously described¹ using pCMV-Tag2A vector (Stratagene, La Jolla, CA). From this pCMV-Tag2A-Txnip, we constructed pCMV-HA-Flag-Txnip by inserting Flag-Txnip into pCMV-HA vector. pcDNA3-Myc-Txnip was constructed using pCMV-Tag2A-Txnip vector. pEF-F-HA-Txnip-V5-His was constructed by amplifying PCR product using pCMV-Flag-HA-Txnip vector as a template into the pEF6/V5-His TOPO TA vector. The vector was verified by Sanger sequencing. pDEF3-6xmyc-Smurf1 (CA mutant), pDEF3-6xmyc-Smurf2 (CA mutant), and pDEF3-Flag-hWWP2 (CA mutant) were donated by Prof. Miyazono and Dr. Koinuma. pFN21A-Smurf2 and, pFN21A, pFN21A-NEDD4, pFN21A-NEDD4L, pFN21A-NEDL2 and FN21A-TAZ were bought from Promega. WWP2 sequence from pcDEF3-Flag-hWWP2 (CA) was inserted into BglII-HindIII cloning sites of pCMV-Tag3, resulting in pCMV-Tag3B-WWP2. pcDEF3-6xmyc-hSmurf1 (CA) and pcDEF3-6xmyc-hSmurf2 (CA) were used to construct pcDNA3-6xmyc-hSmurf1 (CA) and pcDNA3-6xmyc-hSmurf2 (CA) using KpnI-XbaI cloning sites. pCMV-Tag3B-ITCH was constructed by PCR with primers containing ApaI-BamHI cloning sites using a vector obtained from National Institute of Technology and Evaluation (NITE) Department of Biotechnology NITE Biological Resource Center (NBRC, Japan). The vector was verified by Sanger sequencing. Vectors were transfected into the cells with TransIT[®] reagent according to the accompanying protocol (Mirus Bio, Madison, WI).

Antibodies and Reagents. Anti-Txnip (Invitrogen 40-3700), anti-Halo-Tag (Promega) and anti-Smurf2 (Abgent, San Diego, CA, AP2105) were used in this study. The reagents used were glucose and Triton X-100 (Nacalai, Japan),

bortezomib (LC Laboratories, Woburn, MA, 179324-69-7), and metformin (Sigma).

Protein extraction and western blotting. Protein extraction was performed with Triton X-100 lysis buffer (20 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 % Triton X-100, EDTA-free protease inhibitor). Western blotting was performed as previously described²⁴.

Blue Native PAGE. Samples were loaded onto NativePAGE[™] Novex[®] Bis-Tris 3-12 % gels (1.0 mm x 10 wells, Invitrogen) with Tricine Sample Buffer (Bio-rad, Hercules, CA) and run at 150 V in Dark Blue Cathode Buffer. After 30 min, the buffer in the upper chamber was replaced with Light Blue Cathode Buffer and electrophoresis continued for a further 90 min. The gel was incubated in SDS-running buffer for 10 min and proteins transferred to PVDF membrane by electroblotting. Membranes were then washed in 8 % acetic acid for 15 min followed by two washes in distilled water. The membrane was then soaked in methanol, washed again, blocked with 5 % skimmed milk-PBS-Tween solution, washed again and incubated with antibody overnight.

Equipment and settings. ImageQuant LAS 4000 was used for acquiring images. Adobe Photoshop was used as image processing software.

Proliferation assay. DU145 cells were seeded at a density of 1×10⁴ cells/ well. After transfection with pCMV-Tag or pCMV-Txnip¹ using lipofectamine 2000, cells were incubated for 48 h. Cell viability was then assessed using CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay system (Promega) and VersaMax microplate reader (Molecular Devices) according to manufacturer's instructions.

Results

Txnip interacts with NEDD family proteins

Txnip protein contains PPxY motifs, which are known to bind WW domains. We examined whether any of the NEDD protein family members or the TAZ protein, both of which harbor WW domains, bind to Txnip. All proteins were satisfactorily produced using *in vitro* translation (Figure 1A). We showed that NEDD4, NEDD4L, NEDL2, ITCH, WWP2, Smurf1, Smurf2 and TAZ all bound to GST-Txnip beads more strongly than with GST, to a greater or less extent (Figure 1B).

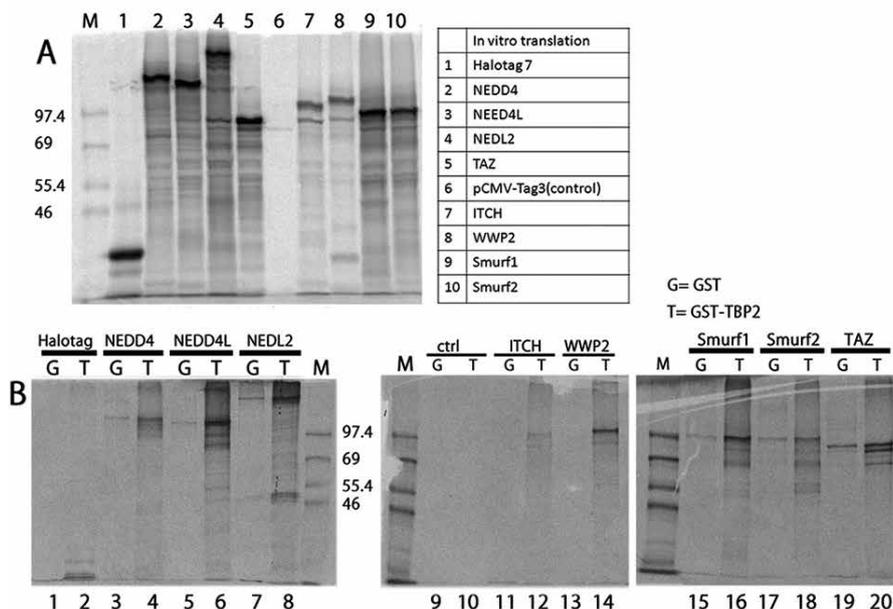


Figure 1. Interaction of Txnip with NEDD protein family members and the TAZ protein using *in vitro* translation and GST pull down techniques. **A.** pFN21A (Halotag7), pFN21A-NEDD4, pFN21A-NEDD4L, pFN21A-NEDL2 and pFN21A-TAZ, pCMV-Tag3, pCMV-Tag3B-ITCH, pCMV-Tag3B-WWP2, pcDNA3-6xmyc-hSmurf1 (CA) and pcDNA3-6xmyc-hSmurf2 (CA) were used for *in vitro* transcription-translation reaction. Translated proteins were detected at the expected molecular weights by autoradiography of incorporated ³⁵S. M: rainbow marker (Amersham). **B.** Translated proteins were incubated with either GST or GST-Txnip beads²⁷, and eluted proteins were analyzed by SDS-PAGE. M: molecular weight marker, ctrl: control; G: GST; T: GST-Txnip (TBP2). This is a representative image of three independent experiments.

Txnip forms high molecular weight complexes in blue native PAGE

To analyze the native form of Txnip protein in cancer cells, we performed blue native polyacrylamide gel electrophoresis (BN-PAGE) using extracts from DU145 prostate cancer cells. DU145 cells were used because they show endogenous Txnip expression, unlike most cell lines where Txnip expression is silenced¹⁵. Several specific immunoreactive bands were detected. We focused on two prominent bands and named them complex A (250 kDa) and the higher molecular

weight complex B (1,000- 1,300 kDa, Figure 2). Treatment with bortezomib increased the accumulation of Txnip in complex B (Figure 2A, lanes 2 and 3). To further analyze the expression of Txnip, we used DU145 cells overexpressing Txnip. The complex B was 1,000-1,300 kDa (Figure 2B). Treatment with bortezomib increased the accumulation of Txnip and the addition of high glucose further increased the expression of both complexes (Figure 2B, lanes 2 and 4). Contrastingly, metformin decreased Txnip in complex B and augmented Txnip accumulation in complex A

(Figure 2B, lanes 6 and 8). Furthermore, BN-PAGE membrane blotted with anti-Smurf2 antibody showed a band at around 250 kDa, in extracts of cells treated with metformin and bortezomib, indicating that Smurf2 is present in the high molecular weight complex A when stimulated with bortezomib in HEK293-Txnip cells (Figure 3).

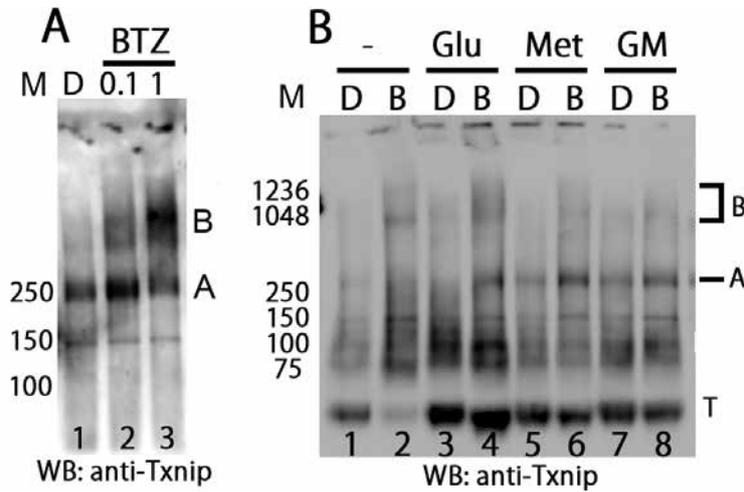


Figure 2. BN PAGE analysis of Txnip complexes. **A.** BN-PAGE analysis of DU145 cells treated with DMSO or 0.1 or 1 μ M bortezomib overnight. **B.** BN-PAGE analysis of DU145 transfected with pEF-F-HA-Txnip-V5-His and pcDNA3-Myc-Txnip, treated overnight with 0.1 % DMSO, 20 mM glucose, 1 μ M bortezomib, 2 mM metformin alone or in combination. BN-PAGE gel complexes were transferred to a membrane and analyzed using anti-Txnip antibody. M: Molecular weight marker, D: DMSO; Glu: glucose; B, BTZ: bortezomib; Met: metformin; T: Txnip transfected protein, GM: glucose and metformin. This is a representative image of two independent experiments.

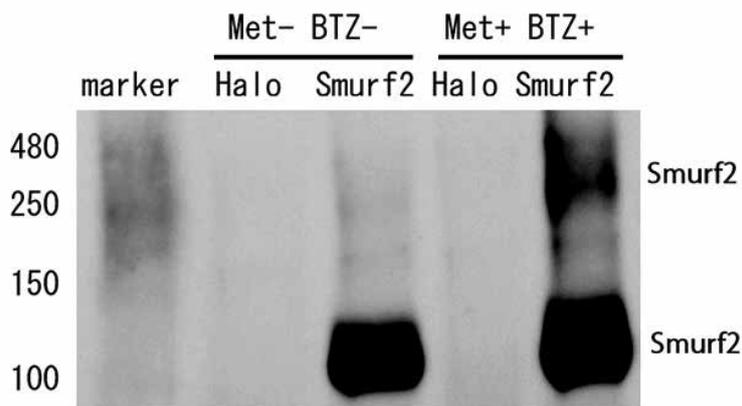


Figure 3. Detection of Smurf2 around 250 kDa after bortezomib and metformin treatment. HEK293 cells were transfected with either Halotag (pFN21A) or Smurf2-Halotag (pFN21A-Smurf2) and then treated with or without 2 mM metformin and 1 μ M bortezomib overnight. Extracts were analyzed by BN-PAGE and blotted with anti-Smurf2 antibody (Halo: Halotag; Met: metformin; BTZ: bortezomib).

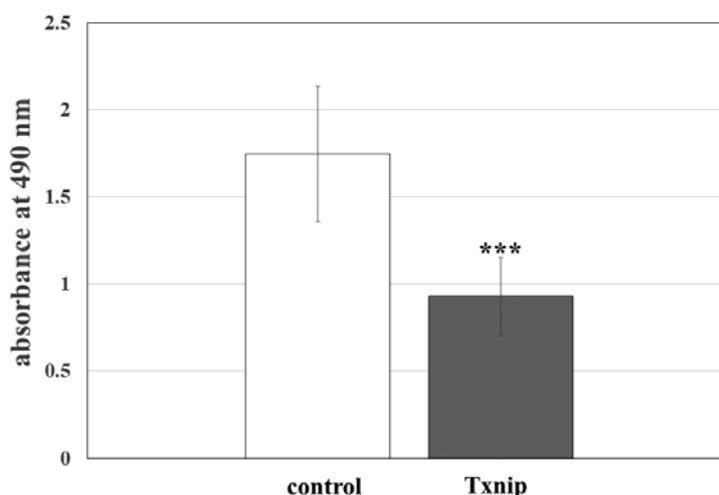


Figure 4. Suppression of proliferation of DU145 cells by TXNIP overexpression. DU145 cells were transfected with pCMV or pCMV-Txnip, cell proliferation was analyzed using CellTiter 96 AQueous One Solution Cell Proliferation Assay system. n= 6. The data shown is a representative experiment of three independent experiments. Data are expressed as the mean \pm SD values. ***: $P < 0.001$, by 2-tailed Student's t test.

Txnip overexpression suppresses cell proliferation

Since Txnip expression suppresses cellular growth in MCF7 breast cancer cell line cells and human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) transformed cell line cells^{12,13}, we next tested whether Txnip expression cause changes in proliferation in DU145 cells. As shown in Figure 4, TXNIP overexpression significantly suppressed DU145 cell proliferation.

Discussion

Txnip interacts with NEDD family ubiquitin ligases

The NEDD4-like family of E3 ubiquitin ligases has 9 members: NEDD4, NEDD4-2/NEDD4L, WWP1, WWP2, AIP4/ITCH, Smurf1, Smurf2, HecW1/NEDL1, and HecW2/NEDL2. Each member possess an N-terminal C2 domain for membrane binding, WW domains for protein-protein interaction, and a C-terminal HECT domain for ubiquitin protein ligation³¹. As WW domains interact with PPxY motifs, we hypothesized that NEDD family proteins interact with Txnip

PPxY motifs. ITCH is reported to down-regulate Txnip protein by proteasomal degradation³⁰. We observed the specific binding of GST-Txnip and ITCH (Figure 1B, lane 12), supporting this supposition. Smurf2 is known to regulate TGF-beta signaling through ubiquitination of Smad transcription factors³². Using the proteasome inhibitor bortezomib, we observed that Smurf2 specifically binds to Flag-Txnip in transfected HEK293 cells and C2C12 cells (data not shown), indicating that Smurf2, belonging to NEDD4-like family, is a potential binding partner of Txnip. Deficiency of Txnip maintains levels of phosphorylated Smad2¹⁷. The interaction between Txnip and Smurf2 may control the expression levels of Smad proteins. Txnip has been shown to translocate to the nucleus. The pattern of the expression is diffuse in the nucleus excluding nucleoli, sometimes forming small dot-like patterns²⁷. In addition, we have shown that Txnip forms nucleoprotein complexes²⁴. Among the members of NEDD4-like family, Smurf1 and WWP1³³ as well as Smurf2³⁴ could weakly express in the nucleus. NEDD4, NEDD4L³⁴,

HecW1/NEDL1³⁵) and WWP2³⁶) are mainly localized in cytosol. HecW1/NEDL2 is specifically localized on mitotic spindles³⁷) and ITCH shows endosomal localization³⁸). Therefore, Txnip may interact with Smurf1, Smurf2 or WWP1 in the nucleus. The interaction between Txnip and other members of the HECT family of E3 ubiquitin ligases should be further investigated.

Txnip forms high molecular weight complexes

We detected two Txnip immunoreactive high molecular weight complexes, designated A (250 kDa) and B (1,000–1,300 kDa). Estimated molecular weight of Txnip is 46 kDa¹) and migrate to approximately 50 kDa in a reducing condition by SDS-PAGE. Complex A could comprise Txnip and Smurf2, as we observed Smurf2 expression at approximately 250 kDa (Figure 3). Since we identified HSP90, HSP70, Prp31 (a component of the spliceosome complex), and/or many other proteins and RNAs in high molecular weight complexes of HEK293 cells²⁴), complex A and B could be composed of these molecules. In Figure 2, other than band A and B, we also detected a band around 150 kDa. The 150 kDa band could be a multimer of Txnip with estimated 46 kDa molecular weight. The nature of band A and 150 kDa band, however, is currently unknown. Further examination of these bands by mass spectrometric analyses is required.

Heat Shock Proteins (HSPs) are chaperones responsible for protein folding, quality control in the endoplasmic reticulum, and normal protein turn over³⁹). Txnip may act forming a complex in the nucleus to participate in a number of processes. Alternatively, Txnip may influence nuclear RNA machinery. These possibilities warrant further investigation.

Although we did not identify thioredoxin, a 12 kDa protein, in high molecular complex in HEK293 cells, the complex was redox sensitive²⁴).

Txnip-containing complexes could be regulated through the redox regulation by thioredoxin.

Regulation of Txnip-containing high molecular weight complexes

High glucose or metformin treatment altered the accumulation pattern of complex A and B (Figure 2B, lanes 4 and 6). Txnip protein expression is reported to be regulated through phosphorylation by AMPK²⁹) and glucose is known to suppress AMPK. Therefore, the current results could provide a model for dynamic regulation of Txnip complex formation, possibly by AMPK and in a glucose-dependent manner.

Txnip is an alpha-arrestin protein assumed to act as an adaptor for the degradation machinery of NEDD family ubiquitin ligases such as Smurf2. We showed that stimulation with metformin augmented Smurf2 accumulation in a high molecular weight complex (Figure 3). Metformin, which is an AMPK activator, may induce phosphorylation of Txnip to augment the levels of Txnip-Smurf2 degradation intermediates. The exact role of Txnip in cancer suppression is not elucidated. Here we showed that Txnip protein expression is metabolically regulated (Figure 3) and Txnip overexpression significantly suppressed DU145 cell proliferation (Figure 4). Loss of Txnip would enhance the growth of prostatic cancer cells.

We present a hypothetical model for the action of Txnip in metabolism (Figure 5).

Understanding the molecular mechanism of Txnip may lead to the development of new therapeutic strategies against cancer and metabolic disorders.

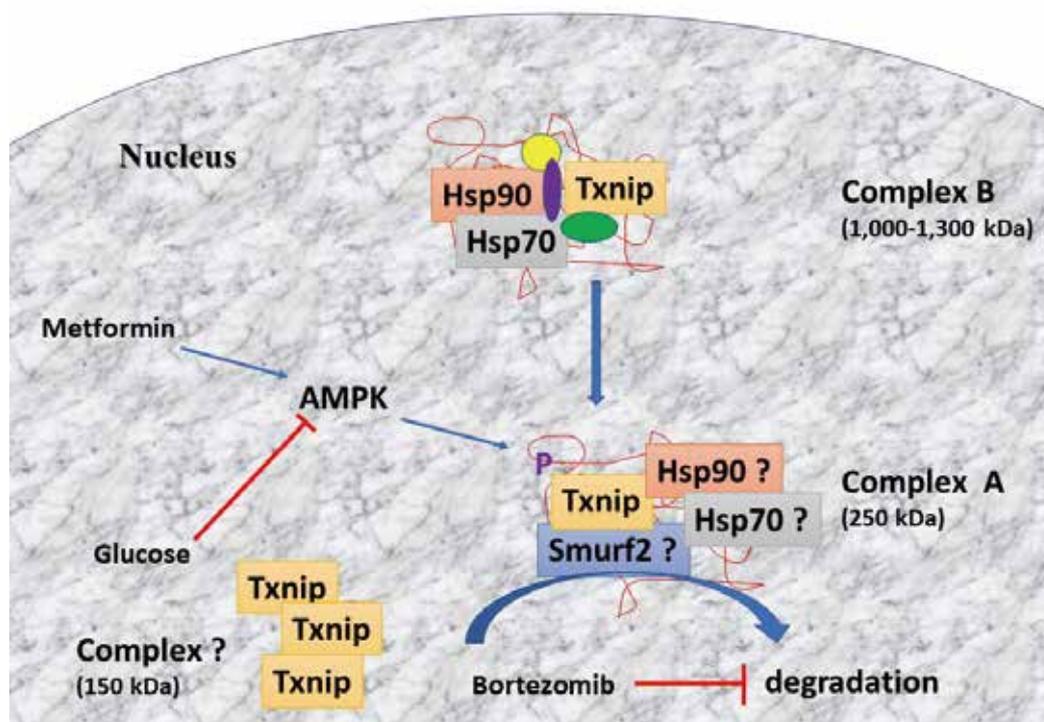


Figure 5. Simplified schematic model of Txnip high molecular weight complex formation.

Txnip: thioredoxin interacting protein, AMPK: AMP-dependent kinase, HSP: heat shock protein, Smurf2: SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2

Authors contributions

CH and HM wrote the main manuscript text. KN, SA and YM prepared Figure 2. CH and HM prepared all other figures.

Acknowledgements

We thank Prof. Miyazono and Dr. Koinuma for providing Smurf1-, Smurf2-, and WWP2-expressing vectors. This work was supported by JSPS KAKENHI Grant in Aid for Scientific Research (25460386, 17K08658) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT), Japan, and a research grant from Kyoto University and Tenri Health Care University.

Conflict of interest

The authors declare no competing interests.

References

1. Nishiyama A, Matsui M, Iwata S, et al. Identification of thioredoxin-binding protein-2/vitamin D(3) up-regulated protein 1 as a negative regulator of thioredoxin function and expression. *J Biol Chem* 1999;274:21645-50.
2. Bodnar JS, Chatterjee A, Castellani LW, et al. Positional cloning of the combined hyperlipidemia gene Hyplip1. *Nat Genet* 2002;30:110-6.
3. Chen KS, DeLuca HF. Isolation and characterization of a novel cDNA from HL-60 cells treated with 1,25-dihydroxyvitamin D-3. *Biochim Biophys Acta* 1994;1219:26-32.
4. Masutani H, Yoshihara E, Masaki S, Chen Z, Yodoi J. Thioredoxin binding protein (TBP)-2/ Txnip and alpha-arrestin proteins in cancer and diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr* 2012;50: 23-34.
5. Cha-Molstad H, Saxena G, Chen J, Shalev A. Glucose-stimulated expression of Txnip is mediated by carbohydrate response element-binding protein,

- p300, and histone H4 acetylation in pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 2009;284:16898-905.
6. Parikh H, Carlsson E, Chutkow WA, et al. TXNIP regulates peripheral glucose metabolism in humans. *PLoS Med* 2007;4:e158.
 7. Oka S, Yoshihara E, Bizen-Abe A, et al. Thioredoxin binding protein-2/thioredoxin-interacting protein is a critical regulator of insulin secretion and peroxisome proliferator-activated receptor function. *Endocrinology* 2009;150:1225-34.
 8. Yoshihara E, Fujimoto S, Inagaki N, et al. Disruption of TBP-2 ameliorates insulin sensitivity and secretion without affecting obesity. *Nat Commun* 2010;1:127.
 9. Ovalle F, Grimes T, Xu G, et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med* 2018;24:1108-12.
 10. Waldhart AN, Dykstra H, Peck AS, et al. Phosphorylation of TXNIP by AKT Mediates Acute Influx of Glucose in Response to Insulin. *Cell Rep* 2017;19:2005-13.
 11. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, Choi I, Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol* 2009;11:136-40.
 12. Nishinaka Y, Nishiyama A, Masutani H, et al. Loss of thioredoxin-binding protein-2/vitamin D3 up-regulated protein 1 in human T-cell leukemia virus type I-dependent T-cell transformation: implications for adult T-cell leukemia leukemogenesis. *Cancer Res* 2004;64:1287-92.
 13. Ahsan MK, Masutani H, Yamaguchi Y, et al. Loss of interleukin-2-dependency in HTLV-I-infected T cells on gene silencing of thioredoxin-binding protein-2. *Oncogene* 2006;25:2181-91.
 14. Ikarashi M, Takahashi Y, Ishii Y, Nagata T, Asai S, Ishikawa K. Vitamin D3 up-regulated protein 1 (VDUP1) expression in gastrointestinal cancer and its relation to stage of disease. *Anticancer Res* 2002;22:4045-8.
 15. Nishizawa K, Nishiyama H, Matsui Y, et al. Thioredoxin-interacting protein suppresses bladder carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2011;32:1459-66.
 16. Kwon HJ, Won YS, Suh HW, et al. Vitamin D3 upregulated protein 1 suppresses TNF-alpha-induced NF-kappaB activation in hepatocarcinogenesis. *J Immunol* 2010;185:3980-9.
 17. Masaki S, Masutani H, Yoshihara E, Yodoi J. Deficiency of thioredoxin binding protein-2 (TBP-2) enhances TGF-beta signaling and promotes epithelial to mesenchymal transition. *PLoS One* 2012;7:e39900.
 18. Lee KN, Kang HS, Jeon JH, et al. VDUP1 is required for the development of natural killer cells. *Immunity* 2005;22:195-208.
 19. Son A, Nakamura H, Okuyama H, et al. Dendritic cells derived from TBP-2-deficient mice are defective in inducing T cell responses. *Eur J Immunol* 2008;38:1358-67.
 20. Ago T, Liu T, Zhai P, et al. A redox-dependent pathway for regulating class II HDACs and cardiac hypertrophy. *Cell* 2008;133:978-93.
 21. Jeon JH, Lee KN, Hwang CY, Kwon KS, You KH, Choi I. Tumor suppressor VDUP1 increases p27(kip1) stability by inhibiting JAB1. *Cancer Res* 2005;65:4485-9.
 22. Alvarez CE. On the origins of arrestin and rhodopsin. *BMC Evol Biol* 2008;8:222.
 23. Kendall RT, Luttrell LM. Diversity in arrestin function. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:2953-73.
 24. Hirata CL, Ito S, Masutani H. Thioredoxin interacting protein (Txnip) forms redox sensitive high molecular weight nucleoprotein complexes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2019; 677:108159. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108159>
 25. Stoltzman CA, Kaadige MR, Peterson CW, Ayer DE. MondoA senses non-glucose sugars: regulation of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) and the hexose transport curb. *J Biol Chem* 2011;286:38027-34.
 26. Butler LM, Zhou X, Xu WS, et al. The histone deacetylase inhibitor SAHA arrests cancer cell growth, up-regulates thioredoxin-binding protein-2, and down-regulates thioredoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11700-5.
 27. Nishinaka Y, Masutani H, Oka S, et al. Importin alpha (Rch1) mediates nuclear translocation of thioredoxin-binding protein-2/vitamin D(3)-up-regulated protein 1. *J Biol Chem* 2004;279:37559-65.
 28. Sullivan WJ, Mullen PJ, Schmid EW, et al. Extracellular Matrix Remodeling Regulates Glucose Metabolism

- through TXNIP Destabilization. *Cell* 2018;175:117-32 e21.
29. Wu N, Zheng B, Shaywitz A, et al. AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake via GLUT1. *Mol Cell* 2013;49:1167-75.
30. Zhang P, Wang C, Gao K, et al. The ubiquitin ligase itch regulates apoptosis by targeting thioredoxin-interacting protein for ubiquitin-dependent degradation. *J Biol Chem* 2010;285:8869-79.
31. Ingham RJ, Gish G, Pawson T. The Nedd4 family of E3 ubiquitin ligases: functional diversity within a common modular architecture. *Oncogene* 2004;23:1972-84.
32. Inoue Y, Imamura T. Regulation of TGF-beta family signaling by E3 ubiquitin ligases. *Cancer Sci* 2008;99:2107-12.
33. Komuro A, Imamura T, Saitoh M, et al. Negative regulation of transforming growth factor-beta (TGF-beta) signaling by WW domain-containing protein 1 (WWP1). *Oncogene* 2004;23:6914-23.
34. Kuratomi G, Komuro A, Goto K, et al. NEDD4-2 (neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-2) negatively regulates TGF-beta (transforming growth factor-beta) signalling by inducing ubiquitin-mediated degradation of Smad2 and TGF-beta type I receptor. *Biochem J* 2005;386:461-70.
35. Miyazaki K, Fujita T, Ozaki T, et al. NEDL1, a novel ubiquitin-protein isopeptide ligase for dishevelled-1, targets mutant superoxide dismutase-1. *J Biol Chem* 2004;279:11327-35.
36. Zhu W, He X, Hua Y, Li Q, Wang J, Gan X. The E3 ubiquitin ligase WWP2 facilitates RUNX2 protein transactivation in a mono-ubiquitination manner during osteogenic differentiation. *J Biol Chem* 2017;292:11178-88.
37. Lu L, Hu S, Wei R, et al. The HECT type ubiquitin ligase NEDL2 is degraded by anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C)-Cdh1, and its tight regulation maintains the metaphase to anaphase transition. *J Biol Chem* 2013;288:35637-50.
38. Angers A, Ramjaun AR, McPherson PS. The HECT domain ligase itch ubiquitinates endophilin and localizes to the trans-Golgi network and endosomal system. *J Biol Chem* 2004;279:11471-9.
39. Wegele H, Muller L, Buchner J. Hsp70 and Hsp90--a relay team for protein folding. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2004;151:1-44.

抄 録

Thioredoxin interacting protein (Txnip) は癌抑制因子であり、またエネルギー代謝の重要な制御分子である。Txnipは α -アレスチン蛋白質であり、WWドメインと相互作用するPPxYモチーフを持つ。Txnipは試験管内で翻訳させたWWドメインを持つ蛋白質、TAZやNEDDファミリーのE3ユビキチンリガーゼであるNEDD4, NEDD4L, ITCH, WWP2, Smurf1 and Smurf2と結合することを示した。ブルーネイティブPAGEを用いて、TxnipがDU145前立腺癌細胞において、250 kDaと1,000から1,300 kDaの高分子複合体に含まれることを明らかにした。プロテアーゼ阻害剤であるボルテゾミブを投与することにより、これらの高分子複合体でのTxnipの蓄積が増加した。一方、グルコースや代謝調節薬メトホルミンの投与はこの蓄積のパターンを変化させた。これらの結果は、Txnipを含む高分子複合体は代謝による調節とプロテアゾームによる蛋白質分解の調節を受けることを示している。

キーワード : Txnip, NEDDファミリーE3ユビキチンリガーゼ, 高分子複合体, 代謝, 癌, プロテアゾーム蛋白質分解

宗教者による非信者への宗教的ケアについて ～天理よろづ相談所病院事情部講師の活動に関する 患者への質問紙調査より～

Religious Care for Non-Believers by Religious Leaders: Questionnaire data of patients in Tenri Hospital regarding the activities of Tenrikyo Lecturers

山本 佳世子

Kayoko Yamamoto

天理医療大学医療学部看護学科

Department of Nursing Science, Faculty of Health Care, Tenri Health Care University

抄 録

天理よろづ相談所病院の患者に対し、当病院で活動する宗教者（事情部講師）の活動をどのように捉えているのかを尋ねる無記名式の質問紙調査を行い、非信者にとっての宗教的ケアの意義、非信者への宗教的ケアのあり方を再考した。2018年12月に290人に質問紙を配布、224人から回答を得た。うち天理教信者は33人であった。

事情部講師の訪問を8割以上の患者が受け入れており、対話と、「おさづけの取り次ぎ」という病気平癒を願う宗教行為が行われていた。回答者のほとんどが、事情部講師に対して肯定的印象を持っており、非信者でも「神様の支えを実感した」と回答したものが29人いた。事情部講師に勧誘されたと答えたものはいなかった。再訪を希望する者は39%、希望しない者は7%、どちらでもいいが42%であり、講師への印象の良さに比して再訪の希望は少なく、消極的肯定であることがわかった。事情部講師との関わりによって価値観や死生観に影響があったと回答した者は34%、なかったと回答した者が30%、わからないが18%だった。

以上より、患者が天理教信者であるか否かに関わらず、事情部講師による対話と祈りがともに広く受け入れられ、価値観の変化をも起こしうる、祈りによる「生き方」を支える宗教的ケアが実現していた。事情部講師による非信者に対する宗教的ケアとして、講師との関わりから何らかの超越的存在に触れるという「間接的な宗教的体験」による宗教的ケアと、真摯な祈りに対する感謝に基づく宗教的ケアがあった。そこでは信頼関係が求められ、対話によって信頼関係を結ぶことで宗教的ケアに移行するだけでなく、まさに祈りという宗教的行為によって信頼関係が生まれることもわかった。一方で、講師の訪問を負担に感じる非信者の患者も少数ながらいた。

キーワード：宗教的ケア，スピリチュアルケア，非信者，天理よろづ相談所病院

Abstract

A questionnaire survey was conducted with patients at Tenri Hospital enquiring about their thoughts on the activities of lecturers in Jijo-bu, a department related to Tenrikyo, with an aim of rethinking about the significance of religious care for non-believers. In December 2018, questionnaires were distributed to 290 patients and responses were received from 224 patients. 33 out of 224 respondents were Tenrikyo believers.

More than 80% of the respondents accepted the lecturers' visits, and these lecturers performed dialogues and undertook Osazuke, a religious act to grant the blessing for a cure. Most of the respondents had positive responses about the lecturers. 29 non-believers responded "I realized the support by God/gods." No one answered "Solicited to Tenrikyo by the lecturers." 39% of the respondents wanted the lecturers to revisit, 7% of the respondents didn't want them to revisit, and 40% of the respondents answered "either is fine." The results revealed that the positive impressions about the lecturers were "passive affirmation." 34% of the respondents answered that their values and views of life and death were influenced by the lecturers, 30% of the respondents answered that there was no influence, and 18% of the respondents answered "I don't know."

Considering aforementioned results, dialogues and Osazuke were accepted widely by both Tenrikyo believers and non-believers, and religious care had been realized to support the "way of life" through prayer, which could lead to alterations in values. The two types of religious care offered by the lecturers to non-believers were one that was based on "indirect religious experience" that touches on transcendental existence from their relationship with the lecturers, and the other that was based on gratitude for sincere prayers. Relationships of trust between patients and the lecturers were built not only through dialogues but also through prayers.

Keywords: religious care, spiritual care, non-believer, Tenri Hospital

1 はじめに

1.1 背景と問題の所在

1980年代以降、終末期医療・緩和ケア領域を中心に、患者の抱えるスピリチュアルペインに寄り添うスピリチュアルケアの必要性が指摘されている。その担い手は、チャプレンやビハーラ僧といった宗教者が主であるが、日本では特定の信仰を持たない人が多いことや、スピリチュアルケアへの関心が宗教界からのニーズよりも医療界からのニーズによって立ち上がって来た背景から（伊藤, 2010）、非宗教者であるスピリチュアルケア提供者も多い。同様の理由から、日本におけるスピリチュアルケアの特徴の一つとして、宗教的ケアとスピリチュアルケアを区別して展開してきたことがあり、信仰を異にする患者への宗教的ケアの提

供には非常に慎重な論調が多い¹⁾。東日本大震災以降、病院をはじめとした公共の場でスピリチュアルケアを中心としたこころのケアを担う宗教者として「臨床宗教師」が注目されているが、ここでも宗教的ケアの提供については患者からの要望があった場合に限る等、非常に自制的である（谷山, 2016）。

そうした中、天理よろづ相談所病院では、1935年の設立以来、宗教者による入院患者に対する宗教的ケアが一貫して行われている。現在では、事情部という天理教の信仰に関する部署に80人程度の講師がおり、全入院患者を訪問し、患者の了解を得た上で「おさづけの取り次ぎ」という病氣平癒を祈る宗教行為を行っている。患者の8~9割が非信者であると言われる中、8~9割の患者が断らずに「おさづけの取り次ぎ」を受けている（深谷, 2016, 山本, 2019）。

¹⁾ 例えば、谷山(2009)や島薮(2014)がある。

事情部講師の活動は、病院における宗教者の活動として、規模的にも歴史的にも全国随一のものであるが²⁾、事情部講師の活動に関する論考は必ずしも多くはない。非信者の患者は、なぜ「おさづけの取り次ぎ」という非常に宗教的な行為を受け入れるのか。8～9割の患者が受け入れているという現状を考えると、非信者にとっても宗教者との関わりが何らかのケア的な効果があるからこそなのではないかと考える。

1.2 先行研究

スピリチュアルケアと宗教的ケアの関係について、窪寺（2017）は4つの立場に分類している。一つは両者は一つのものとする立場であり、魂の苦痛の緩和を目的とする。二つ目はそれぞれ別個のものとする立場である。そして別個のものを一体化させて「宗教的スピリチュアルケア」を考える3つ目の立場、さらにはスピリチュアル・宗教的・哲学的・心理的ケアという総合的ケアを構想する立場があると指摘する。スピリチュアルケアに関する日本の代表的論者は、2つ目の立場か3つ目の立場のどちらかであることがほとんどである³⁾。

窪寺は宗教的ケアの有効性として、信仰を有する人にとって、その信仰が自己理解、他者関係、不条理の問題の解決に大きな力を与えるという。一方で、宗教は「信仰と帰依」を求めるために、宗教に帰依できない人にとっては、宗教は救いにならないと述べ、宗教的ケアの限界を指摘する（窪寺, 2017）。臨床宗教師の養成の中心的役割を担っている谷山（2014）は、臨床宗教師による宗教的ケアについて、次のように考える。広義のスピリチュアルケアと広義の宗教的ケアが重なり合う部分のケアを「宗教的資源の活用」と呼び、重ならない部分が狭義の宗教的ケアおよびスピリチュアルケアとする（図1）。臨床宗教師は狭義のスピリチュアルケアを基本とし、信頼関係を構築する。最初から宗教的行為を行うことは原則ありえない

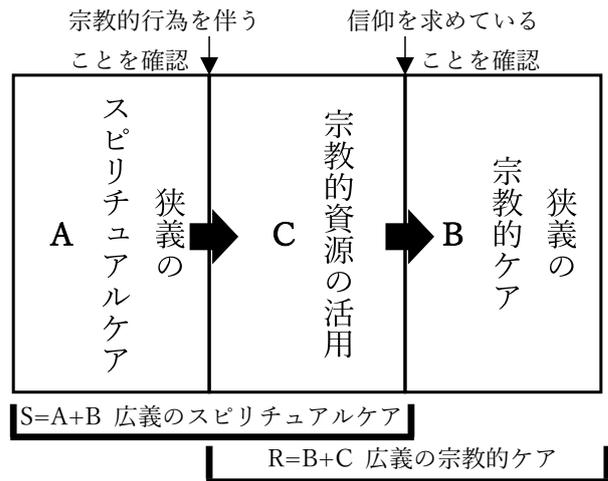


図1. スピリチュアルケアと宗教的ケアとその共通領域としての宗教的資源の活用（谷山 2014）

とし、対象者が宗教的ニーズを持っていた場合、宗教的行為が伴うことを確認してから「宗教的資源の活用」を展開、さらに対象者が信仰を求めていることを確認できた場合には狭義の宗教的ケアに移行するという。窪寺や谷山の議論からは、対象者が信仰をすでに持っていたり、それを求めている場合において、宗教的ケアは機能するということになる。実際、柴田（2017）は事例検討を通じて、スピリチュアルニーズには1. 実存的要素のみであるケースと、2. 実存的要素と宗教的要素の連続性があるケースがあると指摘している。ただ、柴田が「スピリチュアルニーズが実存的要素のみであったケース」と指摘するケースにおいても、チャプレンとともに祈ることについて、患者が「それなら私もできる」と受け入れており、「祈る」という宗教的行為が、宗教的ニーズを持たない患者にも受け入れられていることが示唆されている。

天理よろづ相談所病院の事情部講師についても、宗教的ニーズが表明されていない場合でも、了解を得た上で「おさづけの取り次ぎ」という病氣平癒を祈る宗教的行為を行っている。深谷（2016）は、「おさづけの取り次ぎ」はスピリチュアルケア概念には当てはまらず、宗教的ケアとして記述していく必要性を指摘している。また、山本（2019）は、事情部講師へのインタビュー調査

²⁾ 宗教的背景のある病院を複数比較した研究として、石井(2007)の論考がある。

³⁾ 表的な2つ目の立場としては谷山(2008)や伊藤(2009)が、3つ目の立場としては大下(2005)がある。

で「非信者は、なぜおさづけの取り次ぎを受け入れるのか」と尋ねたところ、一つに「お寺さん、お宮さん、カミさん、神仏、八百万の神」といったいろんな宗教に「もたれる」というのが「日本人の国民性」として「多かれ少なかれある」ということが挙げられた。そしてもう一つに「祈ってくれて奇跡的なことが起こるって（信じている）意味ではなくて、祈ってくれる、本気で直そうとしてくれる、それがありがたい」という「講師への感謝の念」があるのではないかと指摘している。特定の宗教を超えた「祈ってもらうこと」による宗教的ケアの可能性が示唆されるものである。

事情部講師の「おさづけの取り次ぎ」は内容としては谷山（2014）の言うところの「狭義の宗教的ケア」に限りなく近いが、対象者が信仰を求めているわけではないと言う点からは、「狭義の宗教的ケア」に当てはまらず、「宗教的資源の活用」であると言える。「宗教的資源の活用」が、なぜ非信者にとってケアとして機能するのか。山本の調査（山本, 2019）からは、「宗教的資源の活用」は、神の存在を確信しない／できない患者が、確信する宗教者に自分のために祈ってもらうことでその力に間接的に触れるという間接的宗教的体験によってケアとして機能する可能性が示唆された。

しかし、以上の研究を含むスピリチュアルケアに関する研究は、文献研究や事例検討がほとんどである。それらも、宗教的ケアについては、宗教的ニーズが明らかになったケースが検討の対象となっている。かろうじて、宗教者に対するインタビュー調査があるに留まり、スピリチュアルケアや宗教的ケアについて患者を対象に調査した研究は、管見の限り見当たらない。宗教者との関わりから、信仰や帰依を求めるような宗教的ニーズが現れ、宗教的ケアによって癒され、力を得るケースがある一方で、信仰や帰依を求めていないにも関わらず、宗教的ケアを受けることを是とする患者がいることについて、どのように理解したらいいのか。患者が宗教者による宗教的ケアをどのように受け止めているのかを明らかにする調査が求められる。

1.3 研究目的

非信者の患者は、事情部講師の訪問をどのように受け止め、なぜ「おさづけの取り次ぎ」という非常に宗教的な行為を受け入れるのか。それは患者にとってどのような意味のあるものなのだろうか。以上の問いについて、本研究では天理よろづ相談所病院の患者に対する質問紙調査を行い、非信者にとっての宗教的ケアの意義、非信者への宗教的ケアのあり方を再考する。

2 研究方法

2.1 データ収集

2.1.1 対象とデータ収集期間、収集方法

天理よろづ相談所病院の全病棟（ただし、精神神経科病棟は事情部講師の訪問がないため除外する）に入院する20歳以上の全患者のうち、質問紙に自筆での回答が可能な者を対象とした。小児科等、20歳未満の患者にも事情部講師は訪問しているが、本人による回答が困難な場合もあるため、対象から除外した。調査票の配布と回収にあたっては、天理よろづ相談所病院看護部に協力を依頼し、2018年12月の1週間、各病棟看護師より期間内に病棟に入院する対象となる患者に調査票と回収用封筒を配布してもらい、各病棟に回収箱を設置した。調査票に回答したら、本人または看護師に回収箱に入れてもらった。

2.1.2 主な質問項目

- ①属性：年齢、性別、宗教、入院回数、入院期間
- ②事情部講師との関わりの有無
 - 事情部講師の活動を知っているか
 - 事情部講師の訪問を受けたことがあるか、ある場合はその回数
 - 訪問を受けた場合、どのような関わりをしたか
- ③事情部講師との関わりの内容と評価
 - 事情部講師との対話の内容と、対話についてどのように感じたか
 - 事情部講師によるおさづけの取り次ぎについて、どのように感じたか
 - 事情部講師の再訪の希望の有無

➤ 事情部講師の活動によって人生観や死生観に変化があったか

2.2 分析方法

各項目について単純集計を行なった後、回答者の属性と事情部講師の活動の捉え方の関係についてクロス集計を行った。分析にはSPSS statistics ver.26を用いた。自由筆記における質的データについては、類似する内容ごとに分類してカテゴリー、サブカテゴリー化する質的帰納的分析を行った。

2.3 倫理的配慮

対象者には、研究の主旨を文書で説明し、調査への協力は自由意志に基づくものであること、参加しなくともなんら不利益は生じないこと、調査は匿名で行うものであり個人が特定されることはないこと、本調査で得られた情報は研究目的でのみ使用すること、回収した調査票は厳重に保管し研究が終了すれば適切な方法で廃棄処分とすることを明記した。研究参加については、調査票の提出により同意を得たものとするを文書で説明した。本研究は天理医療大学研究倫理審査委員会（通知番号第121号）及び天理よろづ相談所病院倫理委員会（通知番号第990号）の承認を得て実施した。

3 結果

3.1 回収率と属性

調査票を290人に配布し、227人より回収できた（回収率78%）。うち、一切の回答がなかったものを除く224の調査票を有効回答とした（有効回答99%）。

回答者の属性を表1に示す。年齢は60歳以上が7割以上であった。性別は女性が46.0%、男性が50.9%、無回答が3.1%であった。宗教は天理教が14.7%、天理教以外が78.6%、無回答が6.7%であった。入院回数は初めてが35.3%、2回以上が64.3%、入院期間は1週間以内が24.1%、1週間以上が75.9%であった。

表1 回答者の属性

年齢	20歳代	6人	2.7%
	30歳代	10人	4.5%
	40歳代	14人	6.3%
	50歳代	24人	10.7%
	60歳代	76人	33.9%
	70歳以上	89人	39.7%
	無回答	5人	2.2%
性別	女性	103人	46.0%
	男性	114人	50.9%
	無回答	7人	3.1%
宗教	天理教	33人	14.7%
	仏教	114人	50.9%
	キリスト教	2人	0.9%
	神道	3人	1.3%
	特定の信仰ない	51人	22.8%
	その他	6人	2.7%
入院回数	無回答	15人	6.7%
	初めて	79人	35.3%
	2～5回	113人	50.4%
	6回以上	31人	13.8%
入院期間	無回答	1人	0.4%
	1週間以内	54人	24.1%
	1週間～1ヶ月	131人	58.5%
	1ヶ月～3ヶ月	29人	12.9%
	3ヶ月以上	10人	4.5%
	無回答	0人	0.0%

3.2 事情部講師の訪問

事情部講師の訪問の有無と断った場合の理由（自由筆記）、「訪問があった・覚えてない」と回答した203人について訪問を受けてどのような関わりがあったかを尋ねた結果を表2に示す。回答があった者のうち、83%が訪問を受け入れている。「訪問がなかった」を選んだ者の中には、入院直後で訪問がまだなかった者の他に、以前の入院の際に断った者が含まれていると考えられる。

以下、訪問の有無について「訪問があり、対話等をした」と回答した者と無回答の者の計195人について分析した。訪問を受けての関わりの内容としては、対話と「おさづけの取り次ぎ」がなされていることがわかる。対話の内容として、自由

表2 事情部講師の訪問

訪問の有無 (n=224)	訪問があり, 対話等をした	186人	83.0%
	訪問があったが, 断った	8人	3.6%
	訪問はなかった	20人	8.9%
	覚えていない	1人	0.4%
	無回答	9人	4.0%
断った理由 (自由筆記)	体調上の理由	2人	
	事情部講師以外に訪問してくれる天理教関係者がいる	1人	
	講師による	1人	
	忙しい	1人	
断ってはいないが 不快・不要 (自由筆記)	忙しい・断りにくいが負担	3人	
	来る時間を知らせてほしい	2人	
	体調的にしんどい	2人	
	来るのは1回だけでいい	1人	
	講師による	1人	
関わりの内容 (n=195)	病気について話した	143人	73.3%
	病気以外のことについて話した	58人	29.7%
	天理教の教えや考えを教えてもらった	27人	13.8%
	おさづけの取り次ぎをしてもらった	104人	53.3%
	天理教に勧誘された	0人	0.0%
	その他	1人	0.5%

表3 事情部講師との対話内容(自由筆記)

カテゴリー	記 述 例	人数
病気について話した	・事情部講師の方から今回の入院きっかけは? と言うところから, 話が始まる。病気の経過を述べる。自分と近い症状・病歴を持つ方の話を聞く。幾分気持ちが落ち着く。 ・自然な会話から, 今までの病気の事や今回の病気の事などを話しました。	26人 (信者2人)
病気以外のことを話した	・これからの生活の向き合い方等, 私の家族, 悩み, 心配事等の話を聞いて頂いた。	11人 (非信者)
軽い話をした	・少し会話した程度で深い内容はしていない	2人(非信者)
天理教のことを話した	・本殿の説明, 三味田の事, 参考館, 図書館の内容等についてお話をしました。 ・昔住んでいた近くに教会があり月に1度子供の頃行っていたことを話をした。なつかしく感じた。	12人 (信者4人)
天理教に基づいた話を聞いた	・それぞれの家族の事を思いながら, 毎日, 明るく, 前向きに生活出来たら幸せで有り, 又他人の気持ちになって, お互いに思いやりの気持ちを忘れてはいけない。 ・心, 体, 等のいやしとなり, 病気になったことをくやんだり, なげいたりするのではなく, 神からのメッセージと受けとめ, しばしの間, 心, 体を休めて, 病が治癒した後, 再び元気に活動して下さい, とお言葉を頂きました。大変, 心の支えとなり, ありがとうございます。 ・体は神様からあずかっているもの。いずれ返す。病気の快復には笑顔が一番。	12人 (信者3人)
励まされた	・病気に負けないように頑張ってください。早く健康になって下さい。 ・私の病状に付いて, お聞きに成られ, 知る範囲でお答えし, これから大変かと思いますが頑張ってくださいと慰めて頂いた。	5人 (信者1人)
講師の体験談を聞いた	・講師の方の痛い体験談を聞き, 元気づけられました。 ・娘さんやご自分のお話(出産の時の)をして下さり, 気持ちが楽になった。(信者)	7人 (信者3人)
その他	・親身に聞いて下さいました ・1日も早く回復されますように, と祈祷してもらった	6人 (信者1人)

筆記の内容を表3にまとめる。病気や家族についての話をしながら、天理教の教えに基づいた励ましやアドバイスがされている様子がわかる。また、「勧誘された」との回答が0人だったことから、布教しないことが徹底されていることが確認された。

3.3 事情部講師の印象

講師との対話及び「おさづけの取り次ぎ」の印象について尋ねた結果（複数回答可）を表4に示す。天理教信者、非信者ともに、非常に好印象を持っていることがわかる。また、カイ2乗検定を行なったところ、「神様の支えを実感した」が対話での印象（ $p=0.002$ ）、「おさづけの取り次ぎ」での印象（ $p=0.003$ ）共に、天理教非信者は有意に少なかった（ $p<0.01$ ）。とはいえ、非信者でも「神様の支えを実感した」者が対話において12%、「おさづけの取り次ぎ」において16%いた。対話または「おさづけの取り次ぎ」のいずれかないし両方

で「神様の支えを実感した」と回答した非信者は29人であった。このうち「価値観や人生観の変化」が「(ほとんど・まったく)なかった」と答えた者、事情部講師に「(できれば・もう)来ないでほしい」と答えた者は共に1人のみであり、特に講師に対して好意的である事がわかる。

講師との関わりについて、自由筆記の内容を表5にまとめた。講師との対話について、「気持ちが悪くなった」19人、「講師の姿勢に感銘を受けた」8人、「アドバイスがよかった」3人と肯定的記述が多かった。「もっと対話したかった」、「勧誘への不安がある」、「よく分からない」と言った意見もあった。おさづけの取り次ぎについては、肯定的意見として「感謝」17人、「気持ちが楽になる」10人、「身体が楽になる」5人がある一方、「何も感じない」「触られるのが不快」という意見や、「天理教に関心を持った」といった意見もあった。

表4 事情部講師の印象

		合計(n=195)		天理教(n=30)		天理教以外(n=152)	
対話の印象	気持ちが楽になった	125人	64%	21人	70%	94人	62%
	身体が楽になった	26人	13%	7人	23%	19人	13%
	天理教に親しみを感じた	21人	11%	2人	7%	18人	11%
	神様の支えを実感した**	31人	16%	11人	37%	20人	12%
	気持ちがしんどくなった	3人	2%	0人	0%	3人	2%
	身体がしんどくなった	3人	2%	1人	3%	2人	1%
	天理教に抵抗を感じた	1人	1%	0人	0%	1人	1%
	意味が分からなかった	6人	3%	0人	0%	5人	3%
	その他	26人	13%	3人	10%	23人	15%
「おさづけの取り次ぎ」の印象	気持ちが楽になった	101人	52%	17人	57%	74人	49%
	身体が楽になった	27人	14%	5人	17%	21人	14%
	天理教に親しみを感じた	18人	9%	1人	3%	16人	11%
	神様の支えを実感した**	37人	19%	12人	40%	25人	16%
	気持ちがしんどくなった	0人	0%	0人	0%	0人	0%
	身体がしんどくなった	0人	0%	0人	0%	0人	0%
	天理教に抵抗を感じた	2人	1%	0人	0%	2人	1%
	意味が分からなかった	11人	6%	0人	0%	11人	7%
	その他	24人	12%	3人	10%	21人	14%

** $p<0.01$

表5 事情部講師の印象(自由筆記)

カテゴリー	サブカテゴリー	記述例	人数		
対話について	よかった	気持ちが楽になった	<ul style="list-style-type: none"> ・とても優しい気持ちで接して下さるので、心が軽くなる様な気がします。 ・苦しい時の神だのみではないが、話をして少し前向きになれた。 ・自分が苦しんでいる時、心が落ち込んだ時、心のなぐさめになって本当に喜んでいて。良い方向にむけるよう、頑張ってくださいました。 	19人 (信者5人)	
		講師の姿勢に感銘を受けた	<ul style="list-style-type: none"> ・はやく治るようと、願っていただいた。宗教にかかわらず、いいことだと思う。他人の幸せを願うのは。 ・いろんな反応のある方がおられるであろう中、教祖さまを信じ切られているお姿、素晴らしいと思います。 	8人 (非信者)	
		アドバイスがよかった	<ul style="list-style-type: none"> ・心、体、等のいやしとなり、病気になったことをくやんだり、なげいたりするのではなく、神からのメッセージと受けとめ、しばしの間、心、体を休めて、病が治癒した後、再び元気に活動して下さい、とお言葉を頂きました。大変、心の支えとなり、ありがとうございました。 ・大なり小なり不安を感じている時、やさしく退院してからの注意する事など話して下さい落ち着いた気持ちになりました。 	4人 (非信者)	
	よくわからない	よくわからない	<ul style="list-style-type: none"> ・私には信仰心がないので、雲をつかむような話で意味がわからなかった。 	3人	
	その他	自身の信仰への思い	<ul style="list-style-type: none"> ・自分がキリスト教で育っていたので、お祈りしてもらうのと一緒だなー、と思いながら受けていた。 ・そこままだ自分自身、修行はできてないと思います。 	3人 (非信者)	
		要望	<ul style="list-style-type: none"> ・もう少し対話があって良い様に思います。(信者) 	1人 (信者)	
		不安・抵抗	<ul style="list-style-type: none"> ・個人的には特定の信仰がない為、勧誘されるのではないかとい不安は常にあるのが複雑です。 ・個室だったのもあり、知らない人といきなり時間かけて話すのに抵抗があった。(信者) 	2人 (信者1名)	
		その他	<ul style="list-style-type: none"> ・身心ともに何の変化もない ・今回は対話はなかった 	3人 (信者1人)	
	「おさづけの取り次ぎ」について	よかった	感謝	<ul style="list-style-type: none"> ・1日も早く快復する様にお祈りをして下さり、快福を願って下さる気持ちを感じて、この様に人に対して真剣に考えて頂き、嬉しく感じ、感謝致しました。 ・他人の為においのり、ありがたいと思った。 ・嬉しく感銘を受け、感謝致しました。早く退院できると喜ばせて戴きました。 ・おさづけが届きますように…との思いでした。本当にありがたく思いました。 	17人 (信者3人)
			気持ちが楽になる	<ul style="list-style-type: none"> ・おさづけを頂き、具合の悪い部位が良くなったかどうかはよく分からない。でも、気持ちの上で楽になった、と思う。 ・心の持ち方等々、ご自分の経験や心の持ち方など話しながらおさづけして下さいるので、なんとなく気持ちも軽くなる様に感じます。 	10人 (信者2人)
身体が楽になる			<ul style="list-style-type: none"> ・毎回おさづけをしてもらっています。その度に痛みが軽くなった気がして感謝しています。 	5人 (信者2人)	
良くも悪くもない		なんともない	<ul style="list-style-type: none"> ・別に感じなかった ・特に何かを感じることはありませんでした。 	5人 (信者1人)	
		違和感ない	<ul style="list-style-type: none"> ・特に違和感なく受け入れました。 ・お願いしてもらおう行為に対しては特に違和感はありませんが、自分自身何にも学んで無いのに。首かしげながら手を合わせてる行為は如何なものかと思っています。 	3人 (非信者)	
		よくわからない	<ul style="list-style-type: none"> ・効果が有ったかどうかはわからない 	3人 (非信者)	

	カテゴリー	サブカテゴリー	記述例	人数
「おさづけの取り次ぎ」について	不快	触れられるのが不快	・おさづけ自体はいいんですが、女性の事情部の方やとさわられるので、それが気になる。 ・体を触られるのでびっくりした。	2人 (非信者)
	その他	天理教に関心	・天理教の教えに興味湧き、マンガの教祖物語(1~6)まで全部読んだ。 ・余り神仏を信じていなかったが、自分がこちらにお世話になった事により、少し親しみを感じるようになった。	2人 (非信者)
		その他	・言うことなし。これからもずっと続けてください。応援しています。 ・色々な宗教があるが、苦しい時は神様をお願いします。 ・他人に対する優しさがこもっている ・心の底からエネルギーを感じた	7人 (非信者)

表6 事情部講師の再訪希望

カテゴリー	合計 (n=195)		信者 (n=30)	非信者 (n=152)
是非また来てほしい	31人	16%	20人	51人
できれば来てほしい	44人	23%		
どちらでもいい**	81人	42%	3人	73人
できれば来ないでほしい	10人	5%	3人	10人
もう来ないでほしい	3人	2%		
無回答	26人	13%	4人	18人

**p<0.01

3.4 講師の再訪希望

講師の再訪の希望を表6に示す。再訪は希望する者が「是非」「できれば」合わせて75人39%であるのに対し、「来ないでほしい」は「できれば」「もう」合わせて13人7%と少ないが、「どちらでもいい」が42%と多かった。天理教信者かどうかと再訪の希望（「来てほしい」「どちらでもいい」「来ないでほしい」の3段階）をクロス集計してカイ2乗検定を行ったところ、天理教信者に比べ、非信者は有意に「どちらでもいい」が多かった(p=0.000)。非信者であっても講師との対話や「おさづけの取り次ぎ」に対して好意的であったが、再訪の希望の有無からは、それは消極的肯定であることが伺える。

再訪希望についての自由筆記を表7に示す。「来てほしい」と答えた者について、その理由として「おさづけ」を挙げた者が3人、それ以外の対話や講

師の訪問そのものを好意的に捉えている者が12人あった。ただし、「人による」「マスクをしてほしい」などの注文もあった。また、「どちらでもいい」との回答の中には、「来てくれる分には構わない」というものと「構わないが申し訳ない気もする」というものがあった。さらに、「どちらでもいい」が、「人による」「体調への配慮」「回数を減らしてほしい」などの注文もあった。「来ないでほしい」理由としては、信仰上の理由と、体調上の理由があった。

3.5 事情部講師の活動による人生観や宗教観への影響

講師の活動によって、人生観や宗教観に変化があったか尋ねた結果を表8に示す。変化があったとする者が「とても」「少し」合わせて63人33%であり、「なかった」は「ほとんど」「まったく」

表7 事情部講師の再訪希望 (自由筆記)

回答	カテゴリー	記 述 例	人数
また来てほしい	訪問・対話への好印象	<ul style="list-style-type: none"> ・がんばる意欲がわいてくる。元気の素。 ・気持ちが楽になります ・お話しできて、落ち着くので。 	12人 (信者1人)
	おさづけがいい	<ul style="list-style-type: none"> ・複数の事情部講師が来室し、おさづけを頂いている。気持ちが楽になることは、病気回復にプラス作用するので、できれば来て欲しい。 	3人 (信者1人)
	注文・条件	<ul style="list-style-type: none"> ・人によります。 ・その時の体調にもよるが、できれば必ずマスク着用での来宅をお願いしたい。 ・入院中の途中と退院前ぐらいに来てほしい。手術直後では来られるとしんどいと思う。 ・もう少しお話があっても良かったなあと思う。(信者) 	5人 (信者1人)
どちらでもいい	どちらでもいい	<ul style="list-style-type: none"> ・気持ちが安らぐのはたしかなので、訪問はウェルカムです。 ・宗教がちがうので、申し訳ない気もした。 	4人 (非信者)
	注文・条件	<ul style="list-style-type: none"> ・体調が悪い時に来られると、よけいにしんどくなるので、できればひかえてほしいです。 ・人による。いきなり何も言わずにカーテンを開けられるとビックリする。 ・もう少し回数を減らして頂けたらと感じます。 	7人 (信者1人)
来ないでほしい	信仰面から	<ul style="list-style-type: none"> ・良くしていただいたのに申し訳ないですが、仏教なので、すみません。 ・主人が神さまを信じない人なので ・教会に属しているので、おさづけをして頂く機会が多い。事情部の訪問は希望しない。(信者) 	5人 (信者1人)
	体調面から	<ul style="list-style-type: none"> ・息苦しさが続くので 	3人 (非信者)

合わせて58人30%と、意見が分かれた。一方で「わからない」が34人18%いたが、天理教信者で「わからない」と回答した者はおらず、カイ2乗検定を行ったところ、有意に少なかった (p=.020)。自身の人生観や宗教観に無自覚な非信者の姿が浮かび上がる一方で、それでも非信者の人生観や宗教観に少なからぬ影響を与えていることもわかる。自由筆記 (表9) からは、講師の姿勢や対話の内容から、何らかの気づきがあったことが窺える。

4 考察

以上の結果より、全体として事情部講師の活動は非信者の患者にも肯定的に受け止められていることがわかった。では、非信者はなぜ事情部講師

との対話や「おさづけの取り次ぎ」を受け入れ、どのように受け止めているのか、非信者にとってそれはどのような意味があるのか、考察する。

4.1 祈りによる「生き方」を支える宗教的ケア

大多数の患者が事情部講師の活動を好意的に受け止めており、ケアとして機能していることが窺えた。では、事情部講師によるケアとはどのようなケアなのだろうか。谷山は、宗教的ケアとスピリチュアルケアの違いとして、両者ともに「自分の支えとなるものを再確認・再発見することで、生きる力を取り戻す援助もしくはセルフケア」(谷山, 2010) としつつ、スピリチュアルケアと宗教的ケアの違いとして、スピリチュアルケアではケ

表 8 事情部講師の活動による人生観・宗教観の変化

(n=195)	合計 (n=195)		信者 (n=30)	非信者 (n=152)
とてもあった	15人	8%	11人	49人
少しあった	48人	25%		
ほとんどなかった	35人	18%	12人	43人
まったくなかった	23人	12%		
わからない*	34人	17%	0人	32人
無回答	40人	21%	7人	28人

*p<0.05

表 9 事情部講師の活動による人生観・宗教観の変化 (自由筆記)

回答	カテゴリー	記 述 例	人数
あった	講師の人柄・姿勢から	<ul style="list-style-type: none"> 人に対する優しさが勉強になる 講師の方々が、病氣平癒の祈りを一生けん命される姿に心を打たれました。自分をもっと努力すべきだと思いました。 	13人 (非信者)
	対話の内容から	<ul style="list-style-type: none"> 人を大切にし、思いやりの心、大きな心であとの人生をつらぬきたい、がんばりたい。 自身の病氣の受け止め方や家族の事、回りの自分にかかわってる人の事、今まではあまり深くは考えて来ませんでした。考えるきっかけになったかと。病氣はイヤですが、この機会私にとってまんざらでも無いかもです。 	9人 (信者1人)
	信仰の強化・理解	<ul style="list-style-type: none"> 友達の信仰に頷ける姿勢を感じた。 更に天理教を信仰していこうと思えた。感謝の心を改めて感じることができた。(信者) 	9人 (信者3人)
ない		<ul style="list-style-type: none"> 宗教に求める事や興味が無いので。(現時点では) 	8人 (信者1人)
わからない		<ul style="list-style-type: none"> 気持ちが楽になった、身体が楽になったことは感じます。しかし人生観、宗教観に変化は？と言うことになると、正直よく分かりません。 あまり宗教等に感心がないので(すみません!)変化があったかなかったか良くわかりません。 	5人 (非信者)

ア対象者の世界観・価値観に「支え」を見出そうとするのに対し、宗教的ケアはケア提供者の世界観・価値観に「支え」を見出すため、ケア提供者が助言や回答を提示することが求められるとする(谷山, 2009)。講師との関わりから、人生観・宗教観への変化があったとする回答が3分の1程度あったが、自由筆記からは講師の人柄や姿勢、対話の内容から、新たな気づきを得ていることが窺

える。実際、対話の内容としては、患者の話を聴くだけでなく、天理教の教えに基づいた励ましやアドバイスがされていることがわかる。そうした関わりから天理教に親しみを持ったり、教えに関心を持つ者もいた。講師の言葉や態度から講師の持つ天理教的世界観に引き込まれる形で、講師の姿を模範として自らの生き方を内省している患者の姿が窺え、宗教的ケアによって「生き方」を支

えるケアがなされている。

とはいえ、人生観・価値観の変化があったと答えた者は3分の1程度であり、事情部講師による宗教的ケアをこれだけで説明することはできない⁴⁾。事情部講師による宗教的ケアについて、より詳細に検討したい。

4.2 非信者はどのように事情部講師との関わりを受け止めているか

事情部講師との関わりによって、非信者であっても「神様の支え」を感じる者がいた。ただし、全体の傾向としては、講師の「よくなってほしい」と言う気持ちとともにされる対話や祈りに感謝しながらも、再訪については「どちらでもいい」と答える消極的肯定をする非信者が多い。また、少数ながら、講師の訪問を負担に思う非信者の存在も明らかになった。以下、それぞれ詳述する。

4.2.1 「神様の支えを実感した」非信者

非信者であっても、対話ないし「おさげの取り次ぎ」によって「神様の支えを実感した」と答えた者が29人いた。阿満(1996:32)は日本人の多くが「無宗教」を標榜することについて、『創唱宗教』に対する無関心⁵⁾であって、『無宗教』だからといって宗教心がないわけではない⁶⁾のであり、「多くの場合、熱心な『自然宗教』の信奉者である」と指摘している。多くの者は自身のそうした宗教性に無自覚であるが、ここで「神様の支えを実感した」と回答した者には、まさに特定の宗教にこだわらずに神仏の存在を感じ、手を合わせ、神仏に頼るという宗教性、「自然宗教」の信奉者としての自身の宗教性に自覚的である姿が見て取れる。

この29人のうち、「価値観や人生観の変化」が「なかった」と答えた者、事情部講師の再訪を希望しない者はそれぞれ1人のみであり、「神様の支

えを実感した」と答えた患者は事情部講師の活動に対し特に肯定的であることがわかる。天理教を信仰はしていないが、事情部講師の信仰者としての神への真摯な姿勢に対する信頼関係に基づき、講師の言葉や祈りを通じて間接的になんらかの神仏に触れるという「間接的な宗教的体験」(山本, 2019)をしている可能性が考えられる。それによって癒され、支えられるという宗教的ケアが実現していたのではないだろうか。

4.2.2 講師の態度への感謝から消極的肯定をする非信者

一方で、講師の活動に肯定的印象を持つ者の多くは「気持ちが楽になった」と回答しており、自由筆記からは講師に感謝を示す者が多くいることが見て取れた。話を聴いてもらったことや適切なアドバイスをしてもらったことで気持ちが和らぎ、自分のために真剣に「祈ってもらおう」ことに感謝している。この「祈ってもらおう」ことに対する感謝には、「早く退院できると喜ばせて戴きました」といった「神様に祈ってくれる(ことで早く回復する)」ことへの感謝と、「快福を願って下さる気持ちを感じて、この様に人に対して真剣に考えて頂き、嬉しく感じ、感謝致しました」といった「本気で良くなってほしいと願ってくれている」ことへの感謝があった。

前者については、非信者であっても神様に祈ってくれることで病気が良くなることを期待する姿が窺え、「間接的な宗教的体験」によってケアされていると言えよう。それに対し後者の感謝については、祈ってくれることで良くなると必ずしも思っているわけではないが、他者の回復を本気で願ってくれていることを講師の言葉と祈りの姿勢から感じとり、感謝とともに癒されているのである。非信者である患者自身がそこに神仏の存在を感じたりしているわけではなく、「間接的な宗教的体験」とは言えない。事情部講師の再訪を希望しない者は少ない一方で、「どちらでもいい」と答える者も多く、事情部講師に対して、あくまで消極的肯定をしているに留まっている。それでも「他人のために本気で祈る姿」に感銘を受け、

⁴⁾ とはいえ、一回から数回の関わりのみで、人生観・価値観の変化があったという回答が3分の1程度というのは、かなり大きな数と言えよう。また、自由筆記の記載は肯定的なものばかりであったが、「変化があった=ケアの効果・良いこと」「変化がなかった=良くないこと」とは必ずしも限らない。だからこそ、残りの3分の2の者にとって、事情部講師との関わりがどのような意味を持っていたのかを検討することが重要であろう。

「見習いたい」「前向きに生きてみよう」というような人生観・価値観の変化があり、真摯な祈りに対する感謝に基づく癒しという宗教的ケアが成り立っていると考えられる。

ここでは講師と患者の間の信頼関係が不可欠である。その点、「勧誘された」という回答が0人であったことは重要である。勧誘することなく、ただ祈ってくれることに、私心なく、赤の他人の自身に対して本気で良くなってほしいと願っていることを非信者の患者は感じ取り、信頼と感謝の念が生じれるのではないだろうか。

また、このような「感謝に基づく消極的肯定」をする患者にとって、事情部講師との関係は天理教の信仰へと向かうものでは決してないが、感謝の気持ちや前向きな気持ちを持つようになることは、天理教信者にとっては天理教の目指す「陽気ぐらし」の世界に近づくことであり、消極的肯定といえど、事情部講師にとっては大きな意味を持つものと言えるだろう。

4.2.3 講師の訪問を負担に感じる非信者

他方、再訪を希望しない者が7%、対話や「おさづけの取り次ぎ」に否定的な印象を持つ者も項目によって1~6%程度おり、事情部講師の印象についての自由筆記からも、「断りにくい負担」と感じている患者が少数ながらも一定数いることがわかる。特に、体調が優れなかったり、リハビリ等で忙しかったりする中で、講師の訪問を負担に感じている者がいた。複数の講師が交代で訪問することについて、「人による」という回答も散見された。「断りにくい負担」「来るのは1回だけでいい」といった回答からは、「消極的否定」の姿勢が浮かび上がる。アンケート回答者の1割強が訪問を断ったり、訪問を受けていない。そのように事情部講師を積極的に拒否する者と違って消極的否定はわかりにくい、十分な配慮が求められると同時に、信頼関係を結べていない結果だろうと考えられる。いかに信頼関係を結ぶかと、信頼関係を結ばずに患者の負担になってしまっていることに気付く力が求められるところである。

5 おわりに

5.1 結論

本研究からは、事情部講師による非信者に対する宗教的ケアとして、講師との関わりから何らかの超越的存在に触れるという「間接的な宗教的体験」による宗教的ケアと、真摯な祈りに対する感謝に基づく宗教的ケアがあることが明らかになった。そこでは信頼関係が求められるわけだが、対話によって信頼関係を結ぶことで宗教的ケアに移行するだけでなく、まさに祈りという宗教的行為によって信頼関係が生まれることもわかった。

宗教者が活動する多くの病院では、宗教者は主に緩和ケア領域で活動し、急性期や慢性期を含む全患者を訪れるのではなく、深いスピリチュアルペインを抱えているであろう患者をその対象の中心としてきた。しかし、本研究からは、深いスピリチュアルペインを有しているわけではなくとも、宗教者の真摯な祈りによって非信者が広く癒され、支えられていることが示された。

5.2 今後の課題

今後の課題として、以下の三点を挙げて結びとしたい。まず、天理よろづ相談所病院の事情部講師に関しては、事情部講師個人の姿勢や態度だけでなく、奈良県天理市という土地柄、天理教に対する信頼がもともと高く、病院の医療レベルの高さへの地域の信頼も相まって、事情部講師への信頼が生まれているであろうことは容易に想像できる。実際、天理教の講師が他の病院で同じことはできないだろう。患者の家族関係や育ってきた宗教的背景、パーソナリティなども事情部講師との関わりやそれをどう捉えるかに関係してくると思われる。本研究ではそうした影響については検討できておらず、課題である。どのような場合に、祈りによる宗教的ケアが非信者の患者に受け入れられるのか、さらに検討していきたい。

二点目として、深いスピリチュアルペインを有する患者に対して、どのようなケアができていたのか、あるいはできていないのかといった詳細や、「間接的な宗教的体験」や「感謝」による宗教的ケアの詳細までは本調査からは明らかではない。

質問紙調査の限界であり、患者への質的調査も求められるところである。

最後に、事情部講師との対話が他の医療職との対話とどのように違うのか、その独自性についても検討が必要と考えるが、今回の調査では他職種との比較は行えておらず、今後、さらに研究を進めていきたい。

付 記

調査にあたっての天理よろづ相談所病院看護部の全面的な協力に心より感謝申し上げます。本研究は、JSPS科研費JP18K00093の助成を受けて行った。本論文は第25回日本臨床死生学会一般演題「病にあって「祈ってもらおう」ことの意味について」の発表を基に内容の補訂を行い、原稿化したものである。本研究に関し、開示すべきCOI関係にある企業等はない。

【文献】

1. 阿満利磨. (1996). 日本人はなぜ無宗教なのか (pp.7-29). 筑摩書房, 東京.
2. 深谷耕治. (2016). 天理よろづ相談所「憩の家」の理念と事情部の活動. 宗教と倫理, 16, 47-62.
3. 石井賀洋子. (2009). 現代医療と宗教のかかわり. 比較人文学研究年報, 4, 63-80.
4. 伊藤高章. (2009). チーム医療におけるスピリチュアルケア, 窪寺俊之(編), 続・スピリチュアルケアを語る (pp.45-75). 関西学院大学出版会, 兵庫.
5. 伊藤高章. (2010). 臨床スピリチュアルケア専門職養成, 窪寺俊之他(編), スピリチュアルケアを語る〈第三集〉臨床的教育法の試み (pp.41-59). 関西学院大学出版会, 兵庫.
6. 窪寺俊之. (2017). スピリチュアルケア研究 (pp.48-108). 聖学院大学出版会, 埼玉.
7. 大下大圓. (2005). 癒し癒されるスピリチュアルケア. 医学書院, 東京.
8. 柴田実. (2017). 患者のスピリチュアルニーズとはなにか. 聖路加国際大学紀要, 3, 25-33.
9. 島蘭進. (2014). スピリチュアルケアと宗教, 鎌田東二(編), 講座スピリチュアル学第1巻ス

ピリチュアルケア (pp.69-90). ビイニング・ネット・プレス, 神奈川.

10. 谷山洋三. (2008). 仏教とスピリチュアルケア. 東方出版, 大阪.
11. 谷山洋三. (2009). スピリチュアルケアをこう考える. 緩和ケア, 19(1), 28-30.
12. 谷山洋三. (2014). スピリチュアルケアの担い手としての宗教者, 鎌田東二(編), 講座スピリチュアル学 第1巻スピリチュアルケア (pp.125-143). ビイニング・ネット・プレス, 神奈川.
13. 谷山洋三. (2016). 医療者と宗教者のためのスピリチュアルケア. 中外医学社, 東京.
14. 山本佳世子. (2019). 病院における宗教者による信仰を異にする患者への「心のケア」のあり方に関する考察. 臨床死生学, 24, 59-67.

急性期・亜急性期にある脳血管疾患患者の家族の抱く 病気に関する不確かさ

An Investigation on Uncertainty in Illness of Family Members of Patient with Cerebrovascular Disease in Acute and Sub-acute Phases

林 みよ子¹⁾

Miyoko HAYASHI

1) 天理医療大学医療学部看護学科

Tenri Health Care University, Department of Nursing Science

臼井 千春²⁾

Chiharu USUI

2) 公益法人天理よろづ病院看護部

Tenri Hospital, Nursing Department

抄 録

本研究は、脳血管疾患患者の家族の病気に関する不確かさが急性期から亜急性期にかけてどのように変化するのかを量的に明らかにするために、脳血管疾患によって後遺症を残した患者の家族を対象に、独自に作成した自記式質問紙を用いて縦断的量的記述研究を行なった。急性期（発症後集中治療室入室3日目頃：T1）と亜急性期（一般病棟転棟後2週間以内：T2）の家族の病気に関する不確かさは、日本語版病気に関する不確かさ尺度—家族用（MUIS-FM-J）で測定した。質問紙は、T1で12名、T2で11名から回収され、このうち2時点ともに回答した7名を分析した。

対象者は、家族は平均67.7歳、5名は配偶者、全員が発症前から患者と同居、患者は平均66.7歳で、ほとんどが脳梗塞、T1からADL自立度は比較的高かった。

対象者7名のMUIS-FM-Jは、T1で84.00、T2で82.14であったが、有意差はなく、個人特性とも有意な関係はなかった。MUIS-FM-J 各項目の2時点の得点変化率では、介護や家族の将来に関する不確かさは低下、医療者に対する信頼や心強さは上昇していた。脳血管疾患患者の家族の病気に関する不確かさは、その発症の特徴から急性期に高く、その後の回復過程過程でも変化する環境の中で複雑に変化すると推測された。これらのことから、急性期から患者の身体状態や介護など家族の将来に関することに対する情報提供を中心とした積極的な関わりを長期的に行うことが重要であると考えられた。今後は、急性期から在宅介護移行後にわたって脳血管疾患患者の家族の病気に関する不確かさを縦断的に追究する必要性が示唆された。

キーワード：脳血管疾患患者、家族介護者、急性期、亜急性期、病気に関する不確かさ

Keywords: Stroke Survivors, Family Caregivers, Acute Phase, Sub-acute Phase, Uncertainty in Illness

I. 緒言

脳血管疾患は、近年の医療の進歩によって救命率は向上したものの、いまもってわが国の死亡原因の第3位である(厚生統計協会, 2019)。また、脳血管疾患は、救命されたとしても、後遺症やそれに伴う長期的な臥床生活をきっかけとする要介護者の16.6%を占め、認知症に次ぐ原因でもある(厚生統計協会, 2019)。そのため、脳血管疾患の発症は、患者だけではなく、その家族にも長期に渡って大きな影響を与える出来事である。

先行研究では、急性疾患患者の家族は、発症時から患者の病状に一喜一憂していること(Plowfield, 1999; Leske, 1992)や一般病棟に移転する時期には医療者から見放されたような不安を抱くこと(Mitchellら, 2004)、脳血管疾患患者の家族は、患者の病状が安定しても自分が介護者となることに困惑すること(O'Connellら, 2004; Skiら, 2007; Turnerら, 2011)、在宅介護を決心してもなお介護や自分たちの将来に関する不確かさを抱くこと(Byunら, 2016)、介護生活の中でトンネルの先の光が見えない体験をしていること(Woodfordら, 2018)が報告されている。つまり、脳血管疾患患者の家族は、突然に起こった生命危機に直面し、それを乗り越えてもまだ、機能障害のある患者の介護者となることを求められ、いつまで介護生活が続くのか、介護する中で何が起るのか・自分たちの将来がどうなるのかが予測できず、長期的に先の見えない不確かな状況に置かれるといえるだろう。

このような、家族の抱く不確かさに関して、Mishel (1988)は、病気に関する出来事に対してははっきりと意味づけられていない「病状の曖昧さ」「治療や医療の複雑さ」「病気や重症度の情報不足や不一致」「病気の進行や予後の予測不可能性」を含む認知状態を「病気の不確かさ(Uncertainty in Illness)」という概念で説明している。Mishelは、患者の病気の不確かさを測定するための「Mishelの病気の不確かさ尺度(Mishel Uncertainty in Illness Scale: MUIS)」を開発し(Mishel, 1981)、その後も、急性疾患患者用尺度、慢性期患者用尺度、病気の子どもの親用尺度、家

族用尺度と、さまざまな対象の病気の不確かさを測定する尺度が開発されている。

脳血管疾患患者の家族の不確かさを量的に測定する研究も行われている。飯塚ら(2014)は、入院日数「2日目」「3~13日目」「14日目以降」の3群に分類して比較し、家族の不確かさは、3~13日目よりも2日目と14日目以降の方が、有意に大きかったと報告している。また、Byunら(2017)は、発症後2週間以内とその後4週間以内の不確かさを縦断的に調査し、発症2週間以内の不確かさ得点は高く、その後も持続したと報告している。つまり、脳血管疾患患者の家族は、患者の発症後早い時期から病気に関して大きな不確かさを抱え、患者の病状の病状が回復する中で、いったん低下するものの、その後の病状変化や病棟移転などによって再び不確かさを大きくすると言える。

急性期にある脳血管疾患患者の家族は、疾病経過と治療に関する情報を求めており、この時期に必要な情報が提供されないと今だけではなく今後も、家族の不確かさや不安を引き起こす(Cameronら, 2008)。Engli (1993)は、患者のベッドサイドにいる看護師からの継続的な情報提供は家族の精神的サポートとなり得ると述べていることから、急性期にある患者の家族の不確かさや不安を予防するために、入院後早い時期から、家族の不確かさの表出に敏感になり、不確かさを検出し、タイムリーに捉えることが重要であると示唆されている(Byunら, 2016)。

以上のことから、患者の病状が不安定で変化しやすく、集中治療室から一般病棟への移転も体験することで、患者の病状に関する家族の不確かさが高まる急性期に適切な看護援助を提供し、その後の家族の身体的・心理社会的状態の悪化を予防しなければならない。しかし、これまでに、発症急性期にある患者の家族の抱く病気や病状に関する不確かさを縦断的に調査した研究は少ない。

II. 研究目的

本研究の目的は、脳血管疾患患者の家族の抱く病気に関する不確かさの急性期から亜急性期への変化を明らかにすることである。

Ⅲ. 研究方法

1. 研究デザイン

本研究は、急性期にある脳血管疾患患者の家族の抱える病気に関する不確かさが亜急性期にどのように変化したのかを明らかにするため、縦断的量的記述研究デザインとした。

2. データ収集期間

データ収集期間は、2018年2月～2019年1月である。

3. 研究対象者

発症後すぐに集中治療室に入院した初発脳血管疾患によって後遺症を残した患者の家族成員のうち、今後、患者の自宅での生活において主な介護者となることを期待される18歳以上の成員とし、1患者につき1名を対象者とした。

対象者の年齢や性別・患者との続柄、患者の病名や後遺症の種類・程度は問わなかった。

4. データ収集方法

独自に作成した自記式質問紙を用いてデータを収集した。

1) データ収集の手順

データは、脳血管疾患発症後救急搬送されて集中治療室入室後3日程度 (T1) と集中治療室から一般病棟に転棟して2週間以内 (T2) の2時点で収集した。

T1のデータ収集は、集中治療室に入室した患者の家族の心身の状態を確認し、入室後3日程度を目処に、主治医と看護師長に調査協力が可能であると判断された者に対して、研究者から協力依頼書を示して研究の目的や倫理的配慮などを口頭で説明し、同意を得た対象者に質問紙を配布、回答後は、同封した返信用封筒に自身で封入して郵送法で返信するよう依頼した。

T2のデータ収集は、患者が一般病棟へ転棟した後の家族の心身の状態を確認し、転棟後2週間以内に、T1時点と同じく、主治医と看護師長に調査協力が可能であると判断された後、再度、研究協力依頼書を用いて研究概要を説明した上で、

質問紙を配布し、T1と同じ方法で回収した。

2) 本研究で測定する変数と測定尺度

本研究で使用した質問紙は、対象者の年齢・患者との続柄・就業の有無・発症前の患者との同居の有無と、患者の年齢・医学的診断名および家族評価によるADL自立度、そして、「家族の病気の不確かさ尺度日本語版(MUIS-FM-J)」で構成した。

MUIS-FM-Jは、MUIS-FMを飯塚ら(2014)が日本語訳した尺度で、逆転項目11項目を含む31項目で構成される5段階尺度(「かなりそう思う(5点)」から「全くそう思わない(1点)」)である。31項目の合計で表し、得点範囲は31～155点、得点が高いほど家族の病気に関する不確かさが高いことを示す。MUIS-FM-Jの信頼係数は0.91、併存的妥当性と構成概念妥当性が確認されている。

5. データ分析方法

個人特性およびMUIS-FM-Jの記述統計量を算出した。MUIS-FM-Jと特性(対象者の年齢、患者との続柄、就業の有無、同居の有無、患者の年齢)との関係は、Spearman積率相関係数と χ^2 検定、MUIS-FM-Jの変化は、Wilcoxon符号付順位検定および2時点の得点の変化の割合(変化率)で分析した。

なお、分析は、SPSS for Windows ver.19を用い、統計的有意水準は両側検定で5%未満とした。

Ⅳ. 倫理的配慮

研究協力依頼書に、本研究の目的・方法、調査協力は自由意思に基づいて判断するもので協力しないことや途中辞退も患者の治療や看護、家族への対応に全く影響しないこと、質問紙は無記名とすること、質問紙の回答には10分程度要すること、回収した質問紙はデータ化した時点でシュレッダー処理すること、本研究の成果は看護系学会等で公表すること、成果公表の際には個人が特定されないように取り扱うこと等の配慮を記載した。この依頼書を用いて、口頭で説明した。同意の意思は、質問紙の返信を持って確認することとした。

なお、本研究は、研究者所属施設と協力施設の

倫理審査委員会（承認番号：第112号／第861号）の承認を受けて行った。また、MUIS-FM-J尺度の日本語版翻訳者の許可を得て使用した。

V. 結果

1. 対象者の概要

今回、T1では24名に質問紙を配布したが、T2では自宅退院した1名と病状変化した3名を除く20名に質問紙を配布した。T1では12名（回収率

50%）、T2では11名（回収率55%）から質問紙が回収され、このうち、2時点ともに回答した者は7名であった。回収された質問紙は全て有効回答であり、本研究ではこの7名を分析対象とした。

対象者の概要として、家族は、平均年齢67.7歳、5名は配偶者で全員が発症前から患者と同居、患者は、平均年齢66.7歳、1名は脳出血でその他は脳梗塞、家族評価によるADL自立度は、T1から比較的高かった（表1）。

表1 対象者の概要

ID	患者			家族							
	年齢	性別	病名	年齢	患者との関係	同居	就業	患者のADL評価		MUIS-FM-J合計点	
								T1	T2	T1	T2
A	47	男性	脳梗塞	49	妻	有	有	3	4	84	91
B	44	女性	脳梗塞	69	実母	有	無	3	3	91	81
C	80	男性	脳梗塞	80	妻	有	有	3	3	79	66
D	82	女性	脳梗塞	65	息子	有	無	3	3	83	83
E	65	男性	脳出血	64	妻	有	無	2	2	66	76
F	71	男性	脳梗塞	72	妻	有	無	1	4	90	84
G	78	女性	脳梗塞	75	夫	有	無	1	1	95	94
平均値	66.7			67.7						84.00	82.14

(注) ADL評価 4：全て自分でできる 3：かなり自分でできる 2：一部自分でできる 1：自分で何もできない

2. MUIS-FM-Jの2時点の比較

平均MUIS-FM-Jは、T1で84.00、T2で82.14であった。

MUIS-FM-Jと、家族の年齢、患者の年齢との間に有意な相関関係はなく（それぞれ $r=.320, p=.136$; $r=.036, p=.872$ ）、家族の属性群別比較（配偶者・非配偶者、就業・非就業、男性・女性）でも有意差はなかった（それぞれ、 $\chi^2=12.766, p=.690$; $\chi^2=13.903, p=.606$; $\chi^2=20.061, p=.217$ ）。2時点のMUIS-FM-J変化についても有意な差はなかった（ $z=-.698, p=.485$ ）。

しかし、2時点のMUIS-FM-J各項目の変化をしてみると、低下した項目14項目、上昇した項目13項目、変化がなかった項目4項目であった。これらの変化を2時点のMUIS-FM-J得点の変化率で比

較した（表2）。MUIS-FM-Jが低下した14項目の変化率は、 $-4.46 \sim -35.85$ で、上位2項目（「18：家族に何が起こるのかははっきりしない（ -35.85% ）」、「17：退院したらどのように私は家族の世話をしていくのか漠然としている（ -25.91% ）」）は特に変化率が大きかった。MUIS-FM-Jが上昇した13項目の変化率は、 $4.08 \sim 54.78$ で、上位3項目（「29：必要時にはそこにいる看護師に私は頼ることができる（ 54.78% ）」、「31：医師や看護師は日常的な言葉を使ってくれるので行なっていることは理解できる（ 54.78% ）」、「26：医師たちは特定の診断を下していない（ 25.15% ）」）は特に変化率が大きかった。また、T1で、MUIS-FM-Jが4.00と最も高かった「11：病がどれくらいで終わるのか予測できる」は、T2でも変化率 -7.25 と高かった。

表2 MUIS-FM-J各項目の2時点の変化率

	項 目	T 1	T 2	T2-T1	T2/T1 比率	変化率
29	必要時には、そこにいる看護師に私は頼ることができる	1.57	2.43	0.86	154.78	54.78
31	医師や看護師は日常的な言葉を使ってくれるので行っていることは理解できる	1.57	2.43	0.86	154.78	54.78
26	医師たちは特定の診断を下していない	1.71	2.14	0.43	125.15	25.15
20	検査結果は矛盾が多い	2.00	2.29	0.29	114.50	14.50
27	身体的な苦痛は予測できる。つまり、その苦痛がいつよくなるか、悪くなるということがわかる	3.29	3.71	0.42	112.77	12.77
7	家族になされることが、いつになったら期待できるのか、わからない	2.43	2.71	0.28	111.52	11.52
13	受けている治療あるいは薬が家族にとって必要なものかを見分けることが難しい	2.57	2.86	0.29	111.28	11.28
30	病気の重さは、すでに確定している	2.71	3.00	0.29	110.70	10.70
5	家族について受けた説明に対する私の印象は、はっきりしないというものだ	1.71	1.86	0.15	108.77	8.77
9	私が説明を受けたことは、すべて理解している	2.29	2.43	0.14	106.11	6.11
10	医師が話すことは、いろいろな意味に取れそうだ	2.57	2.71	0.14	105.45	5.45
23	病気の経過を大体は見通すことができる	3.14	3.29	0.15	104.78	4.78
25	他に悪いところは何も見つからないことを確信している	3.43	3.57	0.14	104.08	4.08
1	何がどう悪いのかわからない	1.86	1.86	0.00	100.00	0.00
14	たくさん異なる種類のスタッフがいて、誰が何をする役割の人なのかははっきりしない	2.57	2.57	0.00	100.00	0.00
19	調子よく過ごす日になるのか悪い日になるのかわからない	3.43	3.43	0.00	100.00	0.00
24	治療の影響によって、できること・できないことがしょっちゅう変わってしまう	2.57	2.57	0.00	100.00	0.00
28	診断は確定的で変わることはない	3.14	3.00	0.14	95.54	-4.46
6	1つ1つの治療の目的は私にははっきりしている	2.86	2.71	0.15	94.76	-5.24
12	治療は理解するにはあまりに複雑である。	2.29	2.14	0.15	93.45	-6.55
11	病がどれくらい終わるのか予測できる	4.00	3.71	0.29	92.75	-7.25
2	答えの見えない疑問がたくさんある	2.71	2.43	0.28	89.67	-10.33
21	治療効果は未確定だ	2.71	2.43	0.28	89.67	-10.33
4	痛みがどう悪化しているのかははっきりしない	2.14	1.86	0.28	86.92	-13.08
22	どれくらいで私自身で世話をすることができるようになるのかは決めがたい	3.14	2.71	0.43	86.31	-13.69
15	病気の先が読めないので、私は将来を考慮して準備することもできない	3.00	2.57	0.43	85.67	-14.33
3	病気が良くなっているのか悪くなっているのか確信が持てない	2.57	2.14	0.43	83.27	-16.73
8	症状は予測なく変化を続ける	3.29	2.71	0.58	82.37	-17.63
16	病気の経過は、変化を続けている。調子の良い日もあれば悪い日もある	3.29	2.71	0.58	82.37	-17.63
17	退院したら、どのように私は家族の世話をしていくのか、漠然としている	3.86	2.86	1.00	74.09	-25.91
18	家族に何が起こるのか、はっきりしない	3.57	2.29	1.28	64.15	-35.85

VI. 考察

1. 脳血管疾患急性期・亜急性期にある家族の病気に関する不確かさの特徴

本研究の対象者のMUIS-FM-Jは、T1で84.00、T2で82.14であった。

MUIS-FMを用いた先行研究では、脳血管疾患患者の家族は、発症後2日目で100.8(飯塚ら, 2014)、発症2週間以内で83.73(Byunら, 2017)と本研究の結果も含めいずれも80以上であるのに対して、壮年期乳がん患者・甲状腺がん患者・人工肛門造設術を受けた患者の家族は、それぞれ 71.47 ± 8.345 (Wang, Chen & Li, 2017)、 70.71 ± 11.58 (Wang, Ji & Chen, 2017)、 72.17 ± 9.44 (Dengら, 2015)とそれを下回っており、脳血管疾患患者の家族が他疾患患者の家族よりも大きな不確かさを抱えていると言える。

これは、脳血管疾患は、他疾患に比べて、突然に発症し、運動機能や言語機能などこれまでの生活・人生を一変させる後遺症を残すために、家族は、この出来事に大きな衝撃を受け、大きな不確かさを抱くことによると考えられる。脳血管疾患患者の家族に対しては、病気に関する不確かさを低減させるための援助が非常に重要であると言える。

2. 家族の病気に関する不確かさと個人特性との関係

今回、病気に関する不確かさと、家族の性別・年齢・患者との続柄・就業の有無、患者の年齢との間に有意な関係はなかった。しかし、Byunら(2017)は、家族は、患者の発症から6週間ずっと患者の病気に関する不確かさと関連して大きな不安を抱えており、この不安には、家族の収入が少ないこと、対処能力が低いこと、抱える疾患が多いこと、ソーシャルサポートが少ないこと、患者の性別・収入・よくない機能状態が関係すると述べている。つまり、家族あるいは患者の特性は、家族の不確かさに直接的に関係するのではなく、家族がそのような状況に不安を感じることを介して病気に関する不確かさを高めるのではないかと考えられる。脳血管疾患患者の家族の病気に関する不確かさを低減する援助を早期から実施するた

めには、家族の個人特性や不安の程度からスクリーニングできるよう、今後これらの関係と関連要因を検証する必要がある。

3. 2時点のMUIS-FM-Jの変化

本研究の対象者のMUIS-FM-Jは、T1で84.00、T2で82.14であった。同じ脳血管疾患患者の家族を対象とした先行研究では、発症から「2日目」100.8、「3～13日目」81.3、「14日目以降」91.9(飯塚ら, 2014)、「2週間以内」83.73、「4～6週間以内」85.23(Byunら, 2017)であった。このことから、脳血管疾患患者の家族の病気に関する不確かさは、発症間もない頃が最も高く、いったん低下したあと、発症間もない頃ほどではないもののほぼ同等までに再び上昇すると考えられる。

発症して間もない時期の病気に関する不確かさが非常に高いのは、先に述べたように、突然の出来事に対する家族の心理的な衝撃や不安によると考えられる。その後の変化については、まず、先行研究で、患者の機能状態が家族の病気に関する不確かさに影響すると考察されているように(Ostwaldら, 2009; 飯塚ら, 2014; Byunら, 2017)、本研究でも患者のADL自立度が高まっており、これが家族の病気に関する不確かさを多少なりとも低減させる要因となっていると推測される。しかし一方で、患者が集中治療室から一般病棟に移転することで、家族は、医療者から見放されたような思いを抱き(Mitchellら, 2004)、自宅退院が近づくことで、自分が介護者となることに不安を抱く(O'Connellら, 2004; Skiら, 2007; Turnerら, 2011)という報告もあり、患者の病状が回復していくことで、家族は新たな出来事を体験することで先の見えない将来への不安を高めることが病気に関する不確かさを高める要因となるとも考えられる。つまり、急性期・亜急性期にある家族の病気に関する不確かさは、患者が回復過程にあったとしても、変化する環境の中でさまざまな要因に影響を受け、複雑に変化すると推測される。

また、本研究では、2時点のMUIS-FM-Jに有意差はなかったが、MUIS-FM-J各項目の変化率を見

とみると、いくつかの特筆すべき変化があった。

MUIS-FM-Jの低下率が10%以上であった10項目のうち、低下率25%以上の「18：家族に何が起こるのかははっきりしない」・「17：退院したらどのように私は家族の世話をしていくのか漠然としている」は、介護や家族の将来に関することで、入院早期にはかなり高かった不確かさが低減している。昨今、わが国では、在宅移行推進のため、脳卒中地域連携パスを使用した退院支援が行われているために、家族は入院早期から今後のことを考えて不確かさが高くなるものの、多くの医療者が協働して重点的に支援するため、不確かさが低減したと考えられる。Tsaiら（2015）も、急性期・亜急性期にある患者の家族は、患者の身体状態・治療・病気の経過に関する情報提供、医療者が正直に質問に答えてくれることを望んでいると報告しており、家族が自らの身に起こるかもしれないことを少しでも見通せるように正確な情報を随時提供することが必要であると考ええる。

一方、MUIS-FM-Jの上昇率が10%以上であった8項目のうち、上位3項目（「29：必要時にはそこにいる看護師に私は頼ることができる」・「31：医師や看護師は日常的な言葉を使ってくれるので行なっていることは理解できる」・「26：医師たちは特定の診断を下していない」）は、医師・看護師に関することで、いずれもT1では2.00を下回る下位項目であった。本研究の亜急性期は、一般病棟への移転後であることから、家族は、集中治療室に比べると患者個々のベッドサイドでのケア時間が減少する一般病棟への移転で、医療者から見放されたような不安や先の見えない不確かさを抱き（Mitchellら、2004）、医療者への信頼や存在の心強さが低下したことで、不確かさを高めた可能性がある。特に、一般病棟移転後すぐは、積極的に家族に関わり、ニーズや心情を理解して援助し、物理的・人的に制約のある中で、医療者が変わらず患者・家族に関心を向けていることを理解できる積極的な関係構築が重要であると考ええる。

4. 本研究の限界と今後の課題

本研究は、脳血管疾患患者の家族の病気に関する不確かさの縦断的研究であったが、T1時点で質問紙を配布することができたのは24名、T2までの脱落もあり、対象者数が非常に少なかった。今回、急性期を、発症後に救急搬送され集中治療室に入室して3日程度としたため、家族の心理的安寧を最優先すると調査協力を依頼できなかったことが多く、家族にとっても、同意して質問紙を受け取ったものの心理的・状況的に回答に至らなかったとも推測され、この時期の調査の限界であると考ええる。

しかし、厚生労働省の平成28年国民生活基礎調査概況（2017）では、わが国の主介護者は66%が女性、続柄別に見ると、配偶者25.2%・子21.8%・子の配偶者9.7%・父母0.6%と報告され、本研究の対象者は、この結果と類似した割合であった。今回の対象者は、患者の自宅での生活において主な介護者となることを期待される家族成員であることから、本研究は対象者数が少なく、結果の一般化はできないものの、今後主介護者となる家族成員が急性期・亜急性期に抱く不確かさの傾向を示すのではないかと考える。

脳血管疾患患者の家族は、数年間の介護体験をしてもなお、これからの患者の健康状態、転倒や再発の可能性に不確かさを抱いていると報告されており（Woodfordら、2018）、急性期から在宅介護移行後まで、長期にわたってさまざまなことに不確かさを抱いていると考えられる。このことから、今後は、急性期から亜急性期・在宅移行期・在宅介護移行後に至るまでの家族の不確かさの内容と程度を縦断的に追究する必要があると考ええる。

VII. 結論

本研究では、脳血管疾患患者の家族の病気に関する不確かさは、急性期と亜急性期では有意な変化はなかった。しかし、この時期の家族の病気に関する不確かさは、他の疾患に比べて高いこと、急性期から亜急性期にかけて介護や家族の将来に関する不確かさは低減する一方で医療者に対する信頼や心強さは上昇する傾向があると推測された。

謝 辞

大変な状況にある中で、本研究の質問紙に回答いただきましたご家族のみなさま、本研究の進行にご協力いただきました医療関係者のみなさまには、心から感謝申し上げます。

本研究は、平成26年度～平成30年度科学研究費補助金（基盤研究（C）：JP26463362）の助成を受けて行なったものである。

利益相反

本研究において開示すべきCOI関係にある企業・組織および団体等はない。

文 献

1. Byun E., Riegel B., Sommers M., Tkacs N. & Evans L.(2016) Caregiving immediately after stroke: A study of uncertainty in caregivers of older adults. *Journal of Neuroscience Nursing*, 48(6), 343-351.
2. Byun E., Riegel B., Sommers M., Tkacs N. & Evans L.(2017) Effects of uncertainty on perceived and physiological stress in caregivers of stroke survivors – A 6 weeks longitude study. *Journal of Gerontological Nursing*, 43(11), 30-40.
3. Cameron JI, Gignac MA. “Timing it right”: a conceptual frame- work for addressing the support needs of family caregivers to stroke survivors from the hospital to the home. *Patient Educ Couns*. 2008;70(3):305–314.
4. Deng L & Zhang H(2015)Correlations between illness uncertainty and social support of family members of elder patients with colostomy. *Chinese Journal Practice Nursing*, 31(18), 1337-1341.
5. Engli M.(1993)Needs of family members of critically ill patients with and without acute brain injury. *Journal of Neuroscience Nursing*, 25(2), 78-85.
6. 飯塚麻紀,水野道代(2014)日本語版Managing uncertainty in illness scale-Family member

form(病気に関する不確かさ尺度一家族用)の信頼性および妥当性の検討.*日本看護科学学会誌*, 34, 245–254.

7. 厚生労働省(2017).平成28年国民生活基礎調査の概況
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/16.pdf>.
8. 厚生労働統計協会(2019)国民衛生の動向2019/2020.厚生の指標増刊.
Leske J.S.(1992).The impact of critical injury as described by a spouse.*Clinical Nursing Research*, 1(4), 385-401.
9. Mishel M.H.(1988) Uncertainty in illness. *Image, Journal of Nursing Scholarship*, 20(4), 225-263.
10. Mitchell M.L. & Courtney M.D.(2004)Reducing family members’ anxiety and uncertainty in illness around transfer from intensive care: an intervention study. *Intensive and Critical Care Nursing*, 20(4), 223-231.
11. O’Connell B & Baker L.(2004).Managing as carers of stroke survivors: strate-gies from the field. *IJNP*. 10,121–126.
12. Plowfield L.A.(1999). Living a nightmare: Family experiences of waiting following neurological crisis.*Journal of Neuroscience Nursing* ,31(4), 231-238.
13. Ski C & O’Connell B.(2007). Stroke: the increasing complexity of carer needs. *BJNN*. 39, 172–179.
14. Tsai P., Yip P., Tai J. & Lou M.(2015)Needs of family caregivers of stroke patients: a longitude study of caregiver’s perspectives. *Patient Preference and Adherence*, 9, 449-457.
15. Turner B., Fleming J., Ownsworth T. et.al(2011) Perceived service and support needs during transition from hospital to home following acquired brain injury. *Disability Rehabilitation*. 33,818-829.
16. Wang B.,Chen C. & Li Y(2017)Disease uncertainty and its influencing factors of family members of young patients with breast

cancer. Chinese General Practice Nursing, 10.
http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-JTHS201710002.htm

17. Wang Z., Ji D. & Chen L.(2017)Investigation on the status quo of disease uncertainty in family members of patients with thyroid cancer and analysis of influencing factors. Chinese General Practice Nursing, 07.
http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-JTHS201707003.htm
18. Woodford J., Farrand P. Watkins E. & Llewellyn D.(2018)“I don’t believe in leading a life of my own, I lead his life”: a qualitative investing of diifficulties experienced by informal caregivers of stroke survivors experiencing depressive and anxious symptoms. Clinical Gerontologist, 41(4), 293-307.

医療専門職に対するマネジメント教育

Management Education for Healthcare Professionals

次橋 幸男^{1,2,3)}

Tsugihashi Yukio

- 1) 天理医療大学医療学部
- 2) 公益財団法人天理よろづ相談所 法人事務局
- 3) 公益財団法人天理よろづ相談所病院白川分院 在宅世話どりセンター

- 1) Department of Health Care, Tenri Health Care University
- 2) Corporate Office, Tenri Hospital
- 3) Medical Home Care Center, Tenri Hospital (Shirakawa Branch)

抄 録

大きく変化する日本の社会情勢において、効率的、持続的に医療を提供し続けるためには、医療の現場においても優れたマネジメントが求められている。そのためには、医療専門職がマネジメントを学び、実践することによって個々のマネジメント能力を向上させていく必要がある。

医療専門職がマネジメントを学ぶ手段としては、診療現場におけるマネジメントの実践、外部で開催されている各種研修会への参加、組織における研修会（院内MBA等）、そして大学院における専門教育等がある。マネジメント教育においては、問題発見と意思決定力を養う学習方法としてケースメソッドが広く活用されている。ケースメソッドは教育的な事例（ケース）を用いて、受講生同士の間、受講生と講師の間で積極的にディスカッションを行うことで、受講生の多様な意見を引き出し、問題解決能力を高めることを目的としており、基礎的知識の習得に加えてディスカッションを通じた受講生同士のネットワーク形成も期待できる。

マネジメントを学ぶ時期としては、自らがマネジメントを学ぶ必要性を感じた時がそのタイミングだと言えるだろう。マネジメントを学ぶ上で留意しておく点としては、マネジメントは技術であるため、実践しなければその能力向上は期待できないことである。そのため、学習者が習得した知識を用いてマネジメントを実践できる立場や場を有していることが望ましい。マネジメント教育には様々なタイプがあるが、教育の量や質の違いだけでなく、経済的、時間的負担の差など様々な特徴がある。そのため、学習者自身がマネジメントを学ぶ目的を明確にした上で、その目的に合った教育法を選択する必要がある。

キーワード：医療マネジメント、マネジメント教育、継続教育、医療専門職、大学院教育

Keywords : Medical management, Management education, Continuing education, Healthcare professional, graduate education

緒言

医療専門職は10年程度の臨床経験を積んだ頃から、新人の育成や管理的な業務に関わる機会が増えてくる。そして、その多くが特別な研修を受けないままに管理職となり、自分が率いる集団の成績をいかに向上させられるか、どうすればトラブルを回避できるか、どのように優秀な人材を集められるかといった組織マネジメント上の課題に直面する。これらの課題解決のためには、医療専門職として鍛えてきた個別的な医療・ケア技術とは異なるマネジメント能力が求められる。このことは、優れた個人成績を残したスポーツ選手といえども、引退後に監督として必ず成功するとは限らない事実にも通じるところがある。

マネジメントを体系化したピーター・F・ドラッカーは、マネジメントを「組織に成果をあげさせる道具であり、機能、機関」と表現し、その3つの役割を「組織の使命を果たすこと、組織で働く人を生かすこと、社会に貢献すること」だと解説している¹⁾。つまり、マネジメントとは組織(集団)に成果をあげさせる技術なのである。また、人と人とが集合した組織(集団)が社会の一部であることを考えると、マネジメントの役割に社会貢献が含まれていることも理解できる。医療においてもマネジメント技術に医療という専門的視点を加えた「医療マネジメント」という領域があり、米国を中心として体系化された教育プログラムが提供

されている。表1に南カリフォルニア大学大学院ビジネススクールにおける医療マネジメント修士過程(Master of Medical Management)の科目を紹介する²⁾。このコースへの入学条件は、医師であること、目安として5年以上の臨床経験を有すること、マネジメント経験があること、または修了後にマネジメントを実践できる立場にあることが求められており、医療のマネジメント現場ですぐに応用できる技術を習得できる。

ここで、マネジメントを学ぶ際に知っておくべき3つの要点を紹介する。第一に、マネジメントに唯一の正解は存在しない。マネジメントを実践する経営者、マネジャーは常に変化する状況において、限られた情報を参考にしながら経営上の意思決定をしなければならない。そのため、「AよりもBの判断が統計学的有意差をもって優れている」といえる正解はほとんど存在しない。第二に、マネジメント能力は技術であり訓練によって獲得することできる。生まれ持った才能や幼少時に培った性格、受けてきた教育の質に関わらず、努力次第で相当なレベルまでマネジメント技術を向上させることができる。そして第三に、マネジメント能力を磨くためには知識の習得だけではなく、実際のマネジメント経験が求められる。水泳を例に挙げると、泳げない子供が泳ぎ方を頭で理解できたとしても、実際に泳ぐ機会がなければ永遠に泳ぐことはできないだろう。このような特徴

表1 南カリフォルニア大学大学院 医療マネジメント修士(MMM*)課程の講義概要

I期, X年3月13日~20日	II期, X年7月10日~17日	III期, X年11月6日~13日	IV期, X+1年3月11日~18日
財務マネジメント 財務会計論 マーケティング理論(基本) 人的資源の活用 経営・管理のための統計学 組織文化, 対立と変化 起業家的思考者と医師 管理職 最高経営責任者の役割	経営・管理のための統計学 起業に求められる財務 実現性の高いプラン構築 感染症地図と計画的把握 予算計画と会計管理 医療情報学 マネジメントと組織デザイン マーケティング管理と情報伝達 サービス事業: 企画と品質管理	プロジェクト立案・運営 ヘルスケア産業における 経済学 情報システム論 医療チームの誘導と管理 マーケティング理論(応用) 戦略家としての管理職 医療における協力と競争戦略 競争力を高める組織的計画	委員会の管理 管理職のリーダーシップ 財務戦略 プロジェクト管理 管理職に求められる交渉術 組織文化の改革と管理職の役割 医師管理職の将来像 起業論(プレゼンテーション)

*Master of Medical Management; MMM: このプログラムでは、医師が現在のポストを維持しながら参加できるようにデザインされており、1年間に年4回開催されるスクーリングにおいて集中的な講義が行われる。各スクーリングの間に様々な医療マネジメントに関する課題が課される。

から、医療マネジメント教育では実際のマネジメント経験を通じた意思決定や成功、失敗体験の蓄積が重要視されている。

本稿では、国内外で受けることができる医療マネジメント教育を紹介するとともに、各々の学習方法の長所、短所について、それらをいつ、どのように選択すべきかについても解説する。なお、今回紹介する教育については、医師や看護師といった特定の医療専門職に限定せず、医療専門職全体を対象としたマネジメント教育を中心に紹介する。

教育1：診療現場におけるマネジメントの実践

前述のように、日々の実践なくしてマネジメント技術の向上はあり得ない。自組織、周辺組織が経験した過去の成功、失敗を糧として、PDCA(Plan-Do-Check-Act：計画-実行-検証-行動)のマネジメントサイクルを実践し続けることで、その能力は向上していく。ただし、やみくもに組織(集団)を率いるだけでは個人の成長が止まるどころか、組織を良からぬ方向に導く恐れもある。例えば、PDCAのマネジメントサイクルにおいて非常に多い失敗例の一つが、Do(実行)を終えた時点でプロジェクトが終了するパターンである。Do(実行)後のCheck(検証)が行われないために、Plan(計画)で定めた目標を達成できたか、できなかったか、なぜその目標を達成できたのか、あるいはできなかったかの要因を分析して次のAction(行動)に活かすことができない。また、Plan(計画)の段階で、具体的な目標と検証(Check)項目が検討されていかなかったために、本来の目標とは異なった、後から測定できる項目だけをCheck(検証)することとなり、次に続く有効なAction(行動)につなげられない状況も少なくない。

多忙な医療専門職が、働きながらマネジメントを習得できる古典的な方法は、優れた先輩や上司の背中を見ることであろう。しかしながら、この方法だけでは、すでに自分が一番上の立場である場合や、残念ながら先輩や上司が優れたマネジメント能力を有していない場合に行き詰まってしまう。その他の学習方法としては、医療マネジメン

トに焦点をあてた書籍やメディアから自組織に応用可能な情報を得ることもできる。これらの情報源は医療マネジメント経験が豊富な経営者、コンサルタントや研究者であり、医療において活用されているマネジメント技法が紹介されている。すでにマネジメント経験を有している医療専門職であれば、これらの書籍を通読するだけで相当な能力の向上を期待できる。一方で、マネジメント経験が乏しい初学者にとっては何から学んでよいかのわかりにくい。極端な言い方をすれば、著者の数だけその人なりのマネジメント理論が存在するため、経験の浅い初学者が溢れる情報の中から偏った知識だけを獲得してしまうことや、自組織にはフィットしない技法を採用してしまうリスクもある。その結果、学んだばかりのマネジメント技法をそのまま自組織で実践しようとしても、まったく通用しないだけではなく、下手をすると反発を受けることもありうる。

教育2：外部組織で開催されるセミナー、研修会への参加

医療マネジメントを専門的に学び、実践してきた指導者による短期セミナーや研修プログラムが大学や研究機関等によって開催されている。例えば、慶應義塾大学大学院経営管理研究科(ビジネススクール)が提供するヘルスケアポリシー&マネジメント集中コースや³⁾、日本医療経営機構の医療経営人材育成プログラムが挙げられる⁴⁾。これらの研修では、実際の医療現場におけるマネジメント事例をテーマとして指導を受けられるとともに、受講生同士の議論を通じた学びが得られることや、職種を超えた人的ネットワークを形成できるといった利点がある。また、文部科学省も課題解決型高度医療人材養成の一環として大学病院の経営人材育成を目的とした全国10大学によって提供されるプログラムを支援するなど、国も医療マネジメント人材の育成に着手している⁵⁾。これらの研修会のデメリットとしては、週末や時間外に開催されることが多いこと、受講費用も数万円から数十万円に及ぶことがあり、自主研修として参加するには身体的、経済的負担が大きいことが

挙げられる。また、都市部で開催されることが多いため、地方で働く医療専門職にとっては往復の交通費も大きな出費となる。したがって、これらの研修費用を公務として自組織に支援してもらうためには、学習者自身がある程度の役職についておくことが求められる。

教育3：組織における研修会（院内MBA等）

各々の組織においても、職員を対象としたマネジメント研修が開催されている。天理よろづ相談所病院（奈良県天理市）では、院内からマネジメント初学者を募って、「院内課題の見える化」をテーマとして基礎的知識の提供、分析的技術とプレゼンテーション能力の向上を目的とした教育プロジェクトを提供している⁶⁾。このプロジェクトには、業務として上司の許可を得た上で、若手から中堅の医療専門職（看護師、理学療法士、臨床検査技師、医師、薬剤師等）や事務系職員が参加している。そして、就業時間内に行われる計6回の講義と4回の演習において、受講生が実際に院内課題を分析し、その結果を病院管理職へプレゼンテーションする。また、同院では幹部職員（法人管理職、副院長、診療科部長、看護部長、技師長、薬剤部長、事務管理職等）を対象として、実際に大学院ビジネススクールで教鞭をとっているプロの外部講師を招いた院内MBAコースも提供している。MBAとはMaster of Business Administration（経営学修士）の略であり、経営学大学院（ビジネススクール等）の修士課程を修了すると授与される学位である。この院内MBAコースでは実際に学位を得ることはできないが、MBA教育を参考にして病院経営の現場において実際に日々直面しているマネジメント課題を、自組織で働きながら学ぶことができる⁷⁾。これらの院内研修のメリットは、前述のような外部の研修会には時間的、経済的理由から参加が難しい職員であっても業務時間内に研修を受けられること、ある程度の人を集めることで受講生1人あたりの研修費用を抑えられること、そして組織内においてマネジメント意識をもった人的ネットワークを形成できることが大きな利点である。ただし、

これらの組織内研修を実行し、計画的、継続的に教育を提供し続けるためには、人材育成に投資しようとするトップマネジャーの理解、研修全体をコーディネートする機能、そして教育に投資できる資金力が求められる。

教育4：大学院教育

医療マネジメントの専門家を目指したり、積極的に経営に関わっていく覚悟を持った医療専門職であれば、国内外の大学院において専門的なマネジメント教育を受けることができる。国内ではMBA（Master of Business Administration：経営学修士）、MMA（Master of Medical Administration：医療管理政策学修士）等のプログラムがある。また、奈良県立医科大学大学院公衆衛生学ではMSc（Master of Science：医科学修士）過程において看護師や事務系職員、放射線技師、臨床工学技士に対するマネジメント領域の研究、教育も行われている⁸⁾。海外ではMBAプログラムの他、医療機関におけるマネジメントに重きを置いたMHA（Master of Health Administration：医療経営学修士）や医師マネジャーに特化したMMM（Master of Medical Management：医療マネジメント修士）等のプログラムがある。また、公衆衛生や医療政策領域を中心に学ぶMPH（Master of Public Health：公衆衛生学修士）にもマネジメント教育が含まれており、MBAプログラム等との単位互換が行われていることもある。

マネジメント教育法：ケースメソッド

マネジメント教育では、問題発見と意思決定力を養う学習方法として、ケースメソッド教育が主流となっている。この教育法はハーバード大学法科大学院で開発され、我が国でも1960年代に慶応義塾大学ビジネススクールが採用した教育法である⁹⁾。ケースメソッドでは、教育的な事例（ケース）を用いて、学生同士の間、学生と講師の間で積極的にディスカッションを行うことで、受講生の多様な意見を引き出し、問題解決能力を高めることを目的としている。本法は、福祉職を対象とした大学院教育や公衆衛生分野でも活用されている。

我々も病院医療者を対象として、退院支援教育にケースメソッドを活用した経験がある¹⁰⁾。このケースメソッド式退院支援教育プログラムには、計57名の病院医療者が参加し、受講生の96%がプログラム内容に満足していると回答していた経験がある。さらに、受講生の学びを質的に分析した結果、「退院支援に関する基礎的知識の習得」「受講生間のディスカッションからの学び」「多職種交流の場としての役割」「現状に対する問題意識の高まり」という4つの概念が抽出された。これらの結果からも、ケースメソッドを活用した退院支援教育は、退院支援に関する基礎的知識を提供したことに加えて、退院支援の基盤となる多職種ネットワーク構築に貢献した可能性が示唆された。

ケース教材とはどのようなものか

マネジメント教育で用いられるケース教材の多くは、過去に行われたマネジメントの事例を教育的に加工したものである。例えば、ハーバード大学大学院ビジネススクールは、教材として世界中の優れたマネジメント事例を集めており、その中には日本の新幹線の清掃業者を分析したケース教材も存在する¹¹⁾。医療と一般のビジネスでは大きな差があるように思われるかもしれないが、人を対象としたサービス業、生産性の向上を目指す自動車産業、そして高いレベルの安全管理が求められる航空機産業からも医療が学ぶことは多い。もちろん、医療領域をテーマとした病院統合や機能分化、人材採用などのケース教材も存在しているが、ケースによっては初学者でも議論しやすいように病院長を店長、副院長を副店長、患者の意見箱をお客様意見箱、そして病院を商店に置き換えて、ある商店で発生したトラブルに対するマネジメント事例が紹介されているものもある。

医療職はマネジメントをいつ、何から学ぶべきか

この質問に対する答えがあるとすれば、マネジメント能力の向上が必要だと自分が認識したタイミングを学ぶべきタイミングと言える。さらに、マネジメントを学び始める時点、あるいは学び終えた頃には、学んだ知識をすみやかに実践できる

立場であることが望ましい。前述のように、マネジメントは技術であることから学んだ知識を実践して鍛え続けなければ能力向上は期待できない。

ただし、マネジメントを実践する役職に就く前であっても、若いうちからマネジメント経験を積むこともできる。その代表例として、学生時代のクラブ活動が挙げられる。例えば、ラグビーなどの団体競技では、勝つためのチーム作り、チームコンセプトに基づいた戦略、戦術の鍛錬を繰り返し、敗北からも多くを学ぶ (PDCAサイクルの実践)。さらに部員の獲得 (人材獲得)、後輩の指導 (人材育成)、時には退部希望者の悩みに耳を傾ける必要もあり、これらはマネジメント能力向上に大きく貢献するだろう。その他にも、組織内の大小様々なプロジェクトの運営に関わることもマネジメントを実践できる貴重な機会となる。

それでは、マネジメントを何から学び始めれば良いだろうか。このことを考える際に意識すべきことはマネジメントを学ぶ目的である。そして、その目的から逆算して、目的を達成するための教育の質と量を検討することを推奨する。もし、自分がプロフェッショナルの経営者として活躍の場を求めるならば、大学院において専門的に学ぶことによって、知識だけではなく将来につながる貴重な人的ネットワーク、さらには経営者として生きていく覚悟も明確になる。一方で、医療専門職として診療現場における業務を主とするならば、各種メディアの活用や、院内外で開催されている短期セミナーや研修会への参加が望ましい。また、とりあえず学んでみたいという人であれば、医療マネジメントを紹介している入門書を通読した上で、まずは自分に求められるマネジメント領域に当たりをつけてから、より詳細な情報を入手すると良いだろう。そして、同等の立場にある人が集まる場、1日セミナーや大学院の研究会などに参加して人的ネットワークを形成することによって、マネジメントを学び続ける動機づけとなり、独学で学び続ける以上に学習効果を高められるだろう。

考 察

本稿では、医療専門職に対するマネジメント教

育について解説した。今後、我が国では少子高齢化がさらに進むことで劇的な人口構造の変化が生じる。さらに、医療の進歩による医療費の高騰も避けられない状況にある。しかしながら、激変する社会情勢においても、医療という人々の健康と社会を支える大きな歯車をこれからも回転させ続けなければならない。このような状況の中、医療専門職が効率的、持続的に組織の目的を達成し、組織で働く人を活かし、そして社会に貢献していくためには、これまで以上にマネジメント能力向上が求められる。本稿がこれから医療マネジメントを学ぼうとする医療専門職の一助となり、医療領域における優れたマネジメントの普及に貢献できれば望外の喜びである。

COI 申告開示

本稿における COI は存在しません。

【文献】

1. P.F. ドラッカー(上田惇生編訳): マネジメント基本と原則, ダイヤモンド社, 東京, 9-11, 2001
2. USC Marshal School of Business, Master of Medical Management Program, <https://www.marshall.usc.edu/programs/specialized-masters-programs/master-medical-management> (閲覧日 2019年11月1日)
3. 慶應義塾大学大学院経営管理研究科, ヘルスケアポリシー&マネジメント集中コース, <http://www.kbs.keio.ac.jp/seminar/mdip/program7.html> (閲覧日 2019年11月1日)
4. 日本医療経営機構, 医療経営人材育成プログラム, <https://www.iryokeiei.or.jp/jinzaiikusei/index.html> (閲覧日 2019年11月1日)
5. 文部科学省, 課題解決型高度医療人材養成プログラム(平成29年度選定). http://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/iryoku/1384648.htm (閲覧日 2019年11月1日)
6. 病院マネジメント強化の院内職員研修(特集), 憩の家月報(天理よろづ相談所広報誌), 214, 8-12, 2019
7. ハイズ株式会社, 院内MBAコースの構築, <https://www.highz-inc.jp/cont3/8.html> (閲覧日 2019年11月1日)
8. 奈良県立医科大学公衆衛生学講座, http://www.naramed-u.ac.jp/~hpm/edu_graduateschool.html (閲覧日 2019年11月1日)
9. 竹内伸一, 高木晴夫(監修): ケースメソッド教授法入門, 慶應義塾大学出版会, 東京, 3-12, 2010
10. 次橋幸男: 病院医療者に対するケースメソッド式退院支援教育プログラムの開発と実践, 日本医療マネジメント学会雑誌, 16, 147-51, 2015
11. Bernstein, Ethan, and Ryan W. Buell. "Trouble at Tessei." Harvard Business School Case 615-044, January 2015. (Revised October 2015.) <https://www.hbs.edu/faculty/Pages/item.aspx?num=48436> (閲覧日 2020年3月3日)

オープンダイアログって何？ What is Open Dialogue?

岡本 響子

Kyoko Okamoto

天理医療大学 医療学部 看護学科

Department of Nursing Science, Faculty of Health Care, Tenri Health Care University

抄 録

主として精神医療の現場では、オープンダイアログが注目されている。当事者を支えるネットワークに関わる人達が集まり対話を行う、ただそれだけで、統合失調症をはじめとする精神疾患の再発率が激減している。本稿では、オープンダイアログとは何か、その背景、ベースとなっている考え方、基本原則、そして世界の動向と日本での応用可能性について解説を試みた。

キーワード：オープンダイアログ、ニーズ適応型治療、ネットワーク

はじめに

HHKのハートネットでも継続的に取り上げられ、少しずつ日本でも浸透し始めたオープンダイアログ。当事者、家族、そして当事者を支えるネットワークに関わる人達が集まり対話を行う。ただそれだけで、オープンダイアログ発祥の地、フィンランド西ラップランド地方では、統合失調症の再発率が激減している。病気の発症から5年後には医療を受けた全体の80%以上が就労や、就学中、あるいは求職中と多くの人々が当たり前の生活を続けることが可能になっている（同じくフィンランドの比較群では60%が障害年金を受けている）。5年経過時に抗精神病薬を服用しているのは17%（比較群では75%）、入院や逸脱行為などほかの尺度でも抜きんでて良い成果をあげている（Seikkula,2006）。

ちなみに日本の精神医療の主流は、入院、薬による治療であり、国が退院の促進に力を入れ始めた現在も世界中の精神病床の5分の1に当たる32万人近い人達が日本の精神病院に入院している（第

1回精神保健福祉士の養成の在り方等に関する検討会資料、2018）。隔離や身体拘束といった強制治療も2017年に過去最多を記録している。筆者は大学の許可を得て、非常勤看護師として今も精神科の急性期治療に関わっている。隔離拘束に加えて最近では認知症の患者数が急増していることもあり、職員の多忙さが増しているように感じている。仕事の質量とも多忙に追われる臨床に閉塞感を感じていた頃オープンダイアログという言葉を目にした。この現状を打破するきっかけになるのではないかという思いを抱いて初めてフィンランドに飛んだのは4年前のことである。北極圏に近い小さな町ですっかり対話の神様に取り憑かれてしまい、帰国後、オープンダイアログ学習会in奈良を立ち上げた。参加者は精神医療の専門職が多いが、ありがたいことに当事者、家族からも多数継続的に参加していただき、関心が集まっている。本総説では筆者がこれまで学んできたオープンダイアログに関する知識を整理しながら解説を試みる。

オープンダイアローグとは

広く対話のあり方を意味しているが、元々は、フィンランドの西ラップランド地方にあるケロプダス病院を中心に、1980年代から実践されてきた精神疾患に対する治療・ケア技法のことである。具体的には、危機的状況にあるクライアントの自宅に専門職のチームが赴き、危機が解消するまで毎日会い続けて対話をする、急性期精神病における開かれた対話によるアプローチをいう（斎藤, 2018）。治療の対象は統合失調症のほかうつ病、PTSD、家庭内暴力など様々にわたる。特徴的なのは、治療ミーティング（以下ミーティング）のやり方である。ミーティングには、クライアント本人とその家族、親戚、医師、看護師、心理士、スクールナース、職場の人たちなど本人にかかわる重要な人物であれば誰でも参加できる。クライアントに関係するネットワークの人達が集まって、車座になって、ダイアローグが実践される。薬物療法や入院の必要性など、治療に関するあらゆる対話がこのミーティングでなされる。ミーティングではすべての参加者に平等に発言の機会と権利が与えられる。クライアントは幻覚や妄想などの病的体験についても話すが、その体験は他の参加者によって否定されることはなく、むしろ肯定的なフィードバックを与えられる。しかしオープンダイアローグは、語る主体としてのクライアントをそのまま肯定するものでもない。参加者同士がお互いの声を聴き、それぞれが自分の気持ちや考えを発することで、お互いへの理解が深まり、新たな共通の理解に到達したりする。従ってスタッフはあらかじめアセスメントやプランを立てず、結論を求めようとはしない。すなわちミーティングは明確な構造を持たないため「オープンダイアローグ」と呼ばれる（Seikkula, 2018）。1回のミーティングに要する時間は1時間から1時間半程度で、危機を脱するまで毎日続けられる。早ければ10数回のセッションで治療は完結するという。治療が完結すること自体日本では稀有といえる。一体どのような背景がありオープンダイアローグが誕生したのだろうか。

オープンダイアローグの背景

1980年代初頭、フィンランドの精神医療保健施策は変革期にあった。国は精神科病床数削減と長期在院患者の地域移行をすすめていた。人口6万人ほどの西ラップランドトルニオ市郊外にある精神科専門の公立病院であるケロプダス病院も病院存続の危機に陥っていた。当時ケロプダス病院は入院病床が164床あり、慢性期の長期入院患者を抱えていた。草創期のメンバーは病院存続にあたり次のような問いを発した。「そもそも『精神病（Psychosis）』って何だろう。もしこの名前がなければ、この病気は存在しなかったのではないか」。1984年ケロプダス病院は、当時フィンランド南部のトゥルク大学 Alanen らのチームによって始められた Need Adapted Treatment/Approach（ニーズ適応型治療）を取り入れることで転換期を迎えた。Alanen らのニーズ適応型治療では家族療法のトレーニングを受けた精神科医師、看護師、心理士などがチームを組み、定期的に患者と家族を含めたミーティングを実施していた。治療チームは、患者の症状を抑えることではなく、患者の話を聴くことに全力を注ぎ、患者とその（身近な）ネットワークの人々のニーズに合わせて（適合させて）柔軟に、そして個別的に治療法が計画され実行されていた。つまり、患者と家族のオーダーメイドで治療方針を立てる医療が行われていた。加えて治療は継続的なプロセスでなければならないとして、治療の連続性とフォローアップが重視されていた。このニーズ適応型治療がオープンダイアローグの原型となった（下平, 2017）。

オープンダイアローグのベースとなっている考え方

オープンダイアローグの草創期のメンバーたちには先に寄って立つ思想があったわけではない。まずは前述の問い（精神病って何だろう）があった。そして実践の中で起こってくる現象の理解のために Gregory Bateson (1904–1980) のコミュニケーション論の流れをくむミラノ派のシステム論的家族療法の考え方や、社会構成主義の考え方、Mikhail Bakhtin (1895–1975) の対話主義の考え方の概念を用いるようになった（斎藤, 2015）。当時

ケロプダス病院にはJaakko Seikkulaら二人の家族療法家が在籍していた。ニーズ適応型治療を実践に取り入れた草創期メンバーたちは、その頃から家族療法を積極的に学び実践に取り入れ始めた。しかし、家族のシステムを治療する(変える)という方法は実践をすればするほど難しくなっていたという。なぜなら家族は、やってきた時点ですでに希望する治療の見通しをもっていたので、治療チームが与えた課題には従わなかった。その時チームが気づいたことは、家族はプランの単なる受け手ではなく、共有されたプロセスの積極的な参加者だという気づきであった。それ以後、彼らは極めてシンプルな治療方針を確立していく。1984年8月27日に「クライアントについてスタッフだけで話し合うのをやめる」というルールが生まれた。具体的には、薬物療法や入院を含む治療に関するあらゆる重要な決定は、本人を含む全員が出席した場面でなされる。本人不在で治療方針が決められることはない。スタッフだけのミーティングやカンファレンスも開かれなという方針である。

ケロプダス病院で家族療法からの決定的な「進展」があったころ、草創期のメンバーたちと家族療法界に大きな影響を与えたHarold Goolishian (1924-1991), Harlene Anderson(1942~)らとの出会いがあった。治療ミーティングはコラボレイティブ・アプローチ(Harlene Andersonら)やリフレクティング・プロセス(Tom Andersenら)にも影響を受けている。本稿ではオープンダイアログの肝といわれるリフレクティングについて説明を加える。

リフレクティング

リフレクティングトークはノルウェーの家族療法家、Tom Andersen (1936-2007)とその同僚が開発した方法で、それを知ったケロプダス病院のチームが雪原の中を8時間かけてノルウェーのトロムソまで車を飛ばしAndersenに会いに行ったのが始まりといわれる。

オープンダイアログと家族療法の技法的接点で最大のものがリフレクティングの応用である。具体的にはクライアントや家族の訴えを聞

き、彼らの目の前で専門家同士が意見交換をし、それに対してクライアントが感想を述べる。効果としてこの過程を繰り返すことで対話に様々な「差異」(Bateson, 1972)を導入し、新しいアイデアをもたらすこと、参加メンバーの内的対話(Andersen,1995)を活性化すること、当事者が意思決定をするための空間をもたらすことなどが指摘されている(矢原, 2016)。繰り返しになるが、治療チームはクライアントのネットワークと対話を通じて信頼関係と安全保障感を確保し、問いかけと応答によってクライアントの主観的世界(いわゆる症状を含む)の言語化と共有を試みる。これと並行して、チーム内のリフレクティングにおいてクライアントの評価や治療プランについての意見が交換され、様々なアイデアが提示される。その一連のプロセスにおいて、クライアントにとって適切な決定が自ら導かれることになる(斎藤, 2018)。

オープンダイアログの基本原則

オープンダイアログの原則としてSeikkulaは7つの原則をあげている(表1)。

オープンダイアログにおいても「患者patient」と「専門家professional」という区別は存在する。ただ「専門家が指示し、患者が従う」といった上下関係は存在せず、可能な限り相互性を保った状態で対話をするのが望ましいとされる。ではどうしたら対話的になるのだろうか。

Seikkulaは対話的实践とは、人間の基本的な価値に応答することであると述べている。我々は専門家としてトレーニングを受け、「介入」することにもあまりにも馴染んでしまっている。介入によって問題や症状をコントロールできると信じている。しかし最も重要なことはその前にある。人は関係性の中に生まれ、関係性が私たちの存在を作る。人が集まり苦しみや痛みをいかに共有するかが重要になる(Seikkula,2018)。Seikkulaは精神病性障害の行動は「起こったことへの反応」として生じているわけで、我々が集まって行うべき介入は「何が起きているのかを理解する」ことであると。未だ言葉にならないものに言葉を与えていくために集まるのだと語っている。

表1 オープンダイアローグの7つの原則

原 語	一般的な訳	意味
Immediate help	即時対応	必要に応じて直ちに対応する
A social networks perspective	社会的ネットワークの視点を持つ	クライアント, 家族, つながりのある人々を皆, ミーティングに招く
Flexibility and mobility	柔軟性と機動性	その時々々のニーズに合わせて, どこでも, 何にでも, 柔軟に対応する
Responsibility	責任を持つこと	治療チームは必要な支援全体に責任を持って関わる
Psychological continuity	心理的連続性	クライアントをよく知っている同じ治療チームが, 最初からずっと続けて対応する
Tolerance of uncertainty	不確実性に耐える	答えのない不確かな状況に耐える
Dialogism	対話主義	対話を続けることを目的とし, 多様な声に耳を傾け続ける

(出典 ヤーコ・セックラ+トム・アーンキル, 斎藤環監訳: (2019) 開かれた対話と未来. 医学書院. 付録P.6)

世界の動向と日本での応用可能性

オープンダイアローグは急速に世界中に広まりつつある。筆者は2019年6月にノルウェーのトロンハイムで開催された第9回ノルディックカンファレンスに参加し、オープンダイアローグを実践している多くの国々の参加者と情報交換を行った。オープンダイアローグは実践が先にあり、エビデンスに乏しいといわれている。なぜならRCT（ランダム化比較試験）をやろうとすれば、オープンダイアローグを行った群の対照群として、行わない群を割り当てる必要があるが、すでにオープンダイアローグの有効性が広く知られた地域でこうした比較を行うことは難しい。しかし最近ではイギリスでNIH(National Institute for Health Research)から総額240万ポンド(約3.5億円)の助成を受けた大規模RCT研究であるODDESSIプロジェクトが、2017年から5年間をかけて実施される予定である。また2019年7月には国際共同研究であるHOPEnDialogueの第1回会合がイタリアで開催されるなど大規模な効果検証が始まっている。

最後に日本での応用可能性について述べる。精神科医の斎藤環はオープンダイアローグに関して、

「精神医学のパラダイムシフト」に等しい変化であり、全く異質な治療文化である。フラットな立場でミーティングに参加するときには精神科医を頂点とする病院組織のありようを大幅に見直す必要があるが、この改革が最大の難所となるだろうと述べている(斎藤, 2018)。水平性に関して筆者は、医師の指示に従うという文化に慣れている看護師にとっても自らの自律性を問われる大きな難所であると感じている。斎藤は日本においては制度上、現時点では採算が取れず、十分なスタッフの確保が困難であるため、小規模な実践にとどまらざるを得ない現状があるとも述べている。病院で始めるのは確かに困難であるが、病院で実践しなくとも、小規模ではあるが、地域支援の場であればオープンダイアローグは抵抗が少なく始められるのではないだろうか。現実に往診や診療所では少しずつオープンダイアローグが広がり始めている。

終わりに

筆者は自らの臨床経験から、精神科急性期の治療が、隔離、身体拘束に代表される行動制限や医療保護入院などの強制入院から、対話的实践による治療にシフトしていくことを心より望んでいる。

普通に考えても、安全・安心・非拘束の環境で、使っても少しの薬と、美味しい食事、ちょっとした作業療法と何より受容的環境があれば心の病のかなりの部分は回復するのではないだろうか。そのためにまずは、当事者や家族を巻き込んで対話の土壌を耕していくこと、そしてネットワークを再生していくことが大切であると痛感している。

最後に看護について触れておきたい。ナイチンゲールの「看護覚え書き」によると看護の役割は生活を整えて患者の自然治癒力の発動を助けることである(金井, 2019)。例えば精神科の薬物はその時の緊張を和らげたり不安を低減するためには効果があるが、自然治癒力という点ではどうだろう。薬は「起こったこと」に対しては効果がない。目の前の人の人生の物語を大切にすること、ネットワークを再生していくこと、こういった「人薬」の役割こそが看護に求められている。オープンダイアログの背景にある人間の生活の基本的な価値を大切にす対話的实践はそのまま「人薬」としての看護師に求められる価値である。特にこれからの看護を担う若い人達にはダイアログの背景にある哲学についても学び、オープンダイアログが本来持っている可能性を拡げる役割を担ってほしいと願っている。

引用文献

1. 第1回精神保健福祉士の養成の在り方等に関する検討会, 2019.9.22閲覧,
<https://www.mhlw.go.jp/content/12200000/000462293.pdf>.
2. 金井一薫. (2019). ナイチンゲール看護論・入門—『看護覚え書き』を現代の視点で読む—. 現代社白鳳選書新版, 48.
3. 斎藤環. (2018). オープンダイアログの日本への導入に際して懸念されること, 精神科治療学, 33 (3), 275–282.
4. 斎藤環. (2015). オープンダイアログとは何か, 医学書院.
5. Seikkula J., Alakare, B., Aaltonen, J., Haarakangas, K., Keränen, J., & Lehtinen, K. (2006). Five-year experience of first-episode nonaffective

psychosis in Open-Dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies. *Psychotherapy Research*, 16(2), 214–228.

6. Seikkula, J. (2018). 重篤な精神科的危機において他者性を尊重すること. *家族療法研究*, 35 (3), 247–252.
7. 下平美智代. (2017). オープンダイアログの歴史的背景と考え方. *精神療法*, 43(3), 16–22.
8. ヤーコ・セックラ+トム・アーンキル, 斎藤環監訳. (2019). 開かれた対話と未来, 医学書院, 付録 pp.6
9. 矢原隆行 (2016). リフレクティング—会話についての会話という方法—, ナカニシヤ出版, 京都.

レンチウイルスベクターを用いた急性骨髄性白血病 (AML) 細胞株への TXNIP 遺伝子導入

Transduction of the TXNIP gene into AML cell lines by lentiviral vectors

能浦 三奈¹⁾

Mina Noura

1) 天理医療大学 臨床検査学科

Department of clinical laboratory, Tenri Health Care University.

増谷 弘²⁾

Hiroshi Masutani

2) 天理医療大学 臨床検査学科

Department of clinical laboratory, Tenri Health Care University.

抄 録

急性骨髄性白血病 (AML) は骨髄中で異常な芽球が増殖する悪性疾患である。AML の治療成績は改善傾向にあるが、若年成人 AML 全体の 5 年無再発生存率は 40% 程度である。また AML には様々なサブタイプが存在し、その治療感受性や予後は大きく異なることから、難治性 AML に対する新規治療法の開発が切望される。筆者は予後不良 AML の新規治療標的として thioredoxin interacting protein (TXNIP) に注目した。TXNIP は様々ながんで発現低下が報告されているが、その詳細な分子機構はほとんど解明されていない。本研究では AML における TXNIP の機能解析を目的とし、レンチウイルスベクターによる AML 細胞株への遺伝子導入を行った。

キーワード：TXNIP, 急性骨髄性白血病, レンチウイルスベクター

Keywords : TXNIP, Acute Myeloid leukemia (AML), Lentiviral vector

I. はじめに

急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia; AML) は、骨髄において分化能を失った芽球がクローン性に異常増殖し、正常な造血機能が失われる疾患である。本邦では年間 10 万人あたりに 9.6 人が新たに AML と診断されており、青年層においては最も発生頻度が高いがんである。幅広い年代で発症するが、加齢とともに発症率が高まるため、高齢化に伴い本邦での発症率は年々増加傾向にあ

る。白血病には多様な染色体・遺伝子異常が存在し、その病型によって治療選択や予後に大きな影響を与える。AML に対する標準治療法はシタラビンとアントラサイクリンの併用による化学療法であるが、しばしば耐性獲得により予後不良となる。従って AML の悪性化の原因を特定し、難治性 AML に対する新規治療法を開発することが切望される。本研究では AML の悪性化に関わる因子として、腫瘍抑制因子である thioredoxin interacting protein

(TXNIP)に注目した。TXNIPはアルファアレスチンファミリーに属する蛋白質で、糖代謝や絶食応答、酸化ストレス制御などに重要な役割を果たす¹⁾。また乳がん²⁾、肝臓がん³⁾、甲状腺がん⁴⁾など様々ながんで発現の低下が報告されており、膀胱がんにおいて変異が約7%見られる⁵⁾実際の腫瘍抑制遺伝子である。AMLにおいてもエピジェネティクス異常により発現が低下しているが⁶⁾、白血病発症との関連性は不明である。以上より細胞の白血病化過程にTXNIPが関与していることが示唆されるが、その分子機構はほとんど解明されていない。従ってAMLの発症および進行にTXNIPがどのように関係するか追求することは、難治性AMLの新規治療戦略を構築する上で重要である。

II. AML細胞株への遺伝子導入

TXNIPの機能解析をするにあたり、AML細胞株においてTXNIPの発現量を過剰に増加または減少させ、フェノタイプを検証するという方法がある。一方で、TXNIPを特異的に増加または減少させるような薬剤は未だ開発されていない。そこでまず本研究では、難治性AMLモデル細胞株2種類(MV4-11, MOLM-13)へのTXNIP遺伝子導入を試みた。

一般的な遺伝子導入の方法は、大きく3つ(化学的、物理的、生物学的)に分類できる。この中で血球細胞への効率的な遺伝子導入が可能であるのは生物学的方法であり、具体的にはウイルスベクターによる導入である。ウイルスベクターとして用いられる主なウイルスにはレトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス等があるが、この中で血球細胞への遺伝子導入に適しているのは、レトロウイルスとレンチウイルスである。レトロウイルスベクターとは、一般的にマウス白血病ウイルス(murine leukemia virus: MLV)に由来するウイルスベクターを指す。レトロウイルスベクターは比較的容易かつ高効率に安定発現細胞株を作製できるため、血球細胞への遺伝子導入に広く使われている。しかし一方で、分裂している細胞にしか遺伝子導入することができない、導入遺伝子がメチル化等の影響を受けて発

現抑制を受けやすいといった欠点がある。レンチウイルスベクターの代表としては、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)に基づくベクターがあげられる。レンチウイルスはレトロウイルス科に属しているため、レトロウイルスベクターと同じ長所を有する。加えて、非分裂細胞にも効率よく遺伝子導入できる、長期的な遺伝子発現を望めるという2点の特徴を有し、レトロウイルスベクターの短所を補う⁷⁾⁸⁾。

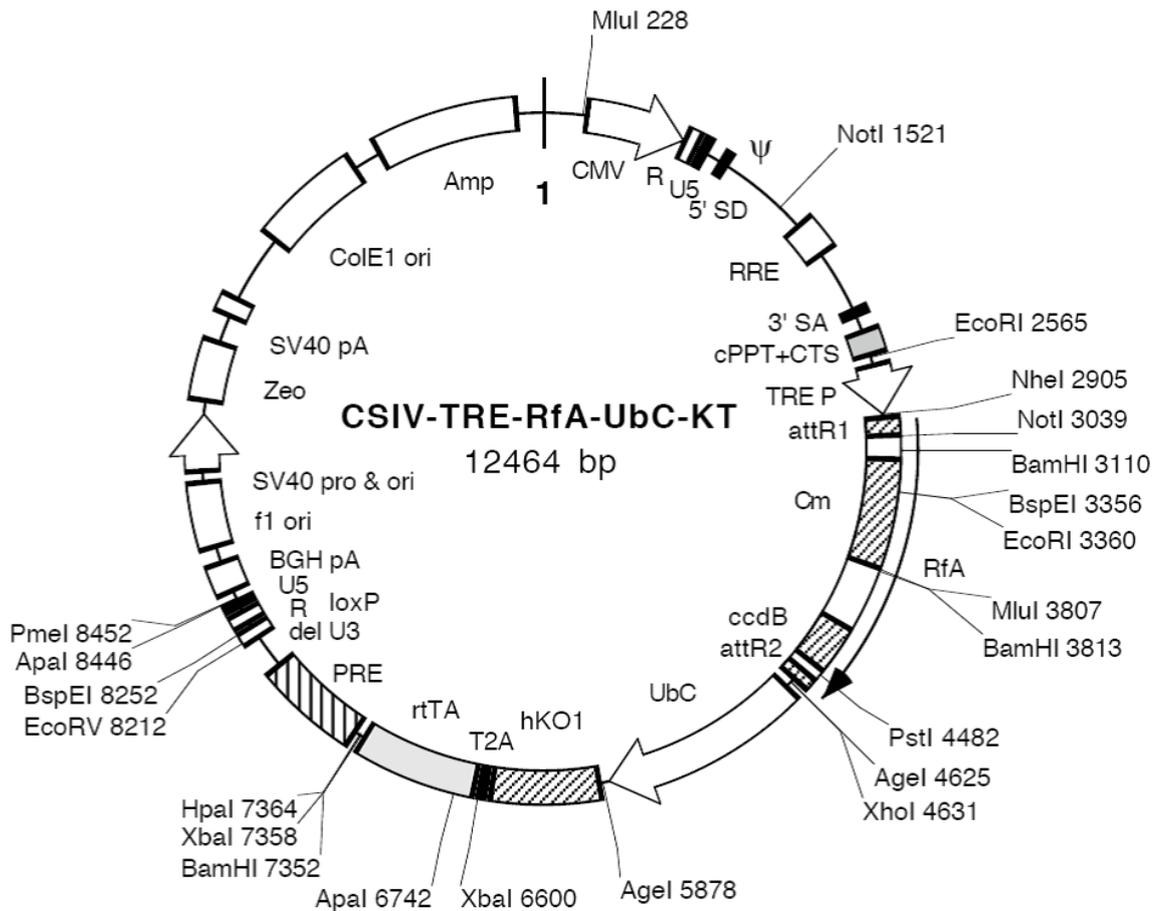
本研究ではまずAML細胞株を用いたin vitroでの機能解析を行うが、今後in vivo投与を行うことや、造血幹細胞のような分裂していない細胞への遺伝子導入を行う可能性を考慮し、TXNIP遺伝子導入の手段として、レンチウイルスベクターを選択した。

III. レンチウイルスベクターによる遺伝子導入

レンチウイルスベクターは、三好浩之博士の研究室で開発されたHIV-1由来のベクター:CSIV-TRE-RfA-UbC-KT(理化学研究所バイオリソースセンターより提供)を使用した(Figure 1)。このレンチウイルスベクターはP2レベルでの機能実験が可能となっている。尚、本研究は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」等の関係法令を遵守して行われた。また天理医療大学および京都大学の遺伝子組換え実験委員会の承認を得ている。

1. 目的遺伝子の挿入

TXNIP isoform1遺伝子配列(全長1176bp)を既存のベクター:pCMV-Tag2A-TXNIP(増谷教授より提供)より制限酵素を用いて抽出し、制限酵素サイト(EcoRI, Xho I)を付加した。TXNIP isoform1遺伝子配列を発現ベクター:pcDNA3に挿入し、京都大学医学研究支援センターにてシークエンス解析を委託した。挿入配列が正しいことを確認した後、TXNIP isoform1遺伝子配列をエンタリーベクター:pENTR1Aに挿入し、さらにデスティネーションベクター:CSIV-TRE-RfA-UbC-KTにゲートウェイによる載せ替えを行った。ゲートウェイとはatt配列に挟まれたDNA配列の交



Plasmid name: CSIV-TRE-RfA-EF-KT
Plasmid size: 12404 bp

Figure1. CSIV-TRE-RfA-UbC-KT のベクターマップ

換反応を行う技術であり、これにより CSIV-TRE-RfA-UbC-KT の att 配列に挟まれた DNA 配列が pENTR1A の att 配列に挟まれた DNA 配列、すなわち TXNIP isoform1 遺伝子配列に組み換えられる。

2. レンチウイルスベクターの調整

ベクタープラスミド (TXNIP 遺伝子断片を組み込んだプラスミド)、パッケージングプラスミド (GAG-Pol 発現プラスミド + Rev 発現プラスミド + Tat 発現プラスミド) : psPAX2, エンベローププラスミド (VSV-G 発現プラスミド) : pMD2.G を 3:1:1 の割合で配合し、HEK293T 細胞にコトランスフェクションした。トランスフェクションにはポリエチレンイミン (PEI) を用いた。トラン

スフェクションから 24 時間後に培地交換を行い、さらに 24 時間後に培養上清を回収して、0.45 μ m フィルターで濾過した。さらにウイルス粒子を含む培養上清を濃縮するため、超遠心を行った (2000G, 2-4 時間)。遠心後上清を廃棄し、半透明の沈殿ペレットを RPMI 培地で懸濁した。この際、泡を立てないように注意しながら、100 回以上ピペティングを行うことが重要である。

3. 培養細胞への導入 (トランスダクション)

ウイルスの力価測定は行わず、予め 50% confluent で用意した培養細胞に濃縮したウイルス液を直接ふりかけた。この際ポリブレンを共に添加すると感染効率が良くなるが、ポリブレンの至適濃度

は細胞によって大きく異なるため、予め検討が必要である。一般的には2~10 μ g/mlが至適濃度とされる。本研究ではMV4-11に対しては培養液の10 μ g/mlのポリブレンを添加した。MOLM-13は2 μ gのポリブレン添加でもその後の状態が悪くなりやすいため、本研究では使用しなかった。24時間後に培地交換を行い、さらに24時間後、蛍光顕微鏡で感染細胞の有無を確認した。感染細胞は蛍光色素 Kusabira-Orange 蛋白質が発現している。トランスダクションに要する時間は、導入遺伝子の大きさや、細胞によって異なるため、ウイルス液添加より1週間程度は観察が必要である。本研究ではMV4-11, MOLM-13共に細胞全体の3割程度の感染が確認された。しばらく培養を続けて細胞数を増やし、FACS Aria III セルソーターを用いて Kusabira-Orange 陽性細胞のソーティングを行った。ソーティング後の細胞が Kusabira-Orange 陽性であることを蛍光顕微鏡で確認した (Figure 2)。

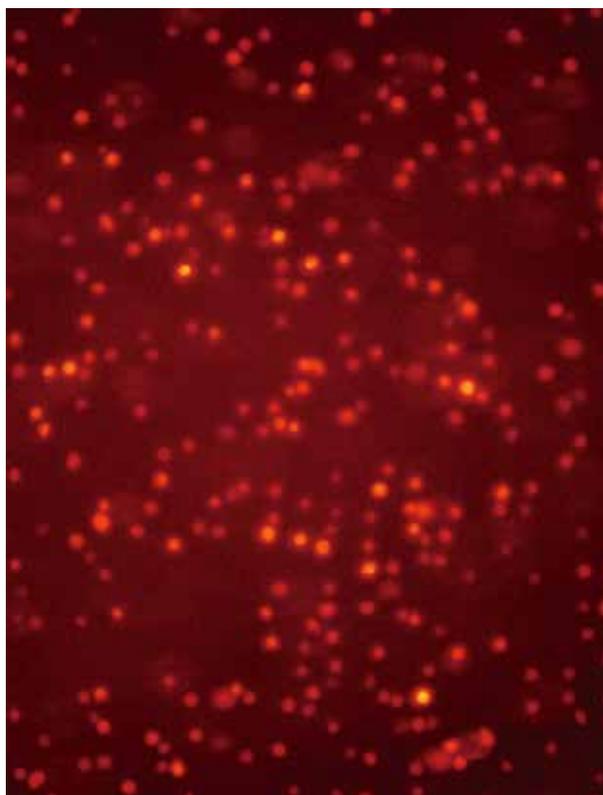


Figure2. Kusabira-Orange 陽性のウイルス感染細胞

今回使用したレンチウイルスベクターは Tet-On システムを有しており、抗生物質テトラサイクリン誘導体であるドキシサイクリンを投与することで目的遺伝子、すなわち TXNIP を発現する。ドキシサイクリン投与72時間後に培養細胞より蛋白質を抽出し、ウェスタンブロッティングで TXNIP が過剰発現されることを確認した (Figure 3)。

IV. おわりに

ウイルスベクターは細胞への遺伝子導入において優れた手段であり、化学的、物理的遺伝子導入法と比較して効率が良く、細胞毒性が低いといった利点がある。また一般的に遺伝子導入が困難であるとされる血球系細胞にも効率よく遺伝子導入を行うことができる。本研究では TXNIP 固有の機能を明らかにすることを目的とし、血球系細胞の遺伝子導入に特に適用性の高いレンチウイルスベクターの作製を行った。さらに、本ベクターは Tet-On システムを有するため、コンディショナルに TXNIP 発現を誘導することができる。TXNIP のような腫瘍抑制因子を遺伝子導入する場合、コンベンショナルに発現を誘導すると、長期培養により発現細胞が死滅し、非発現細胞のみが生存することがある。一方、本ベクターではドキシサイクリン添加により任意のタイミングで TXNIP の発現を誘導することができるため、高い再現性を持って実験を行うことが可能である。以上の通り、本研究では難治性 AML における TXNIP の機能解析を行うための手段として、発現誘導性 TXNIP 遺伝子導入 AML 細胞株を作製した。

参考文献

1. Masutani H et al: Thioredoxin binding protein (TBP)-2/Txnip and α -arrestin proteins in cancer and diabetes mellitus. J. Clin. Biochem. Nutr. 2012 Jan;50(1):23-34.
2. Shen L et al.: Metabolic reprogramming in triple-negative breast cancer through Myc suppression of TXNIP. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Apr 28;112(17):5425-30.

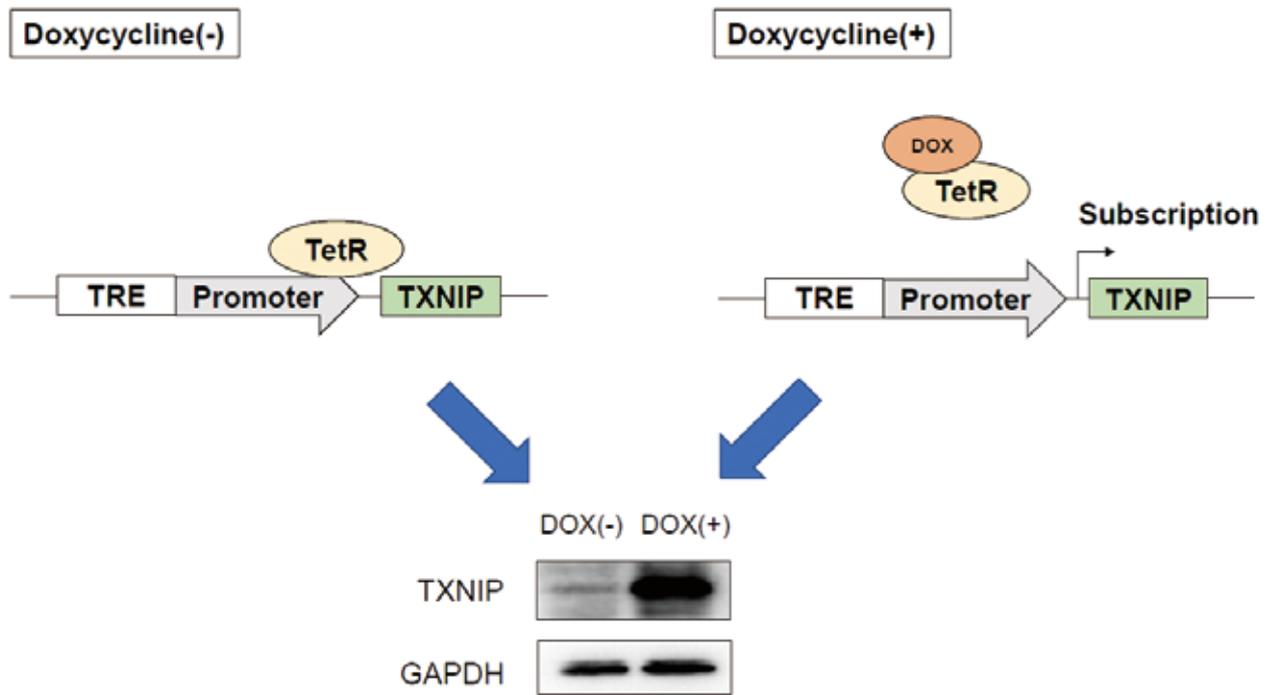


Figure3. Tet-On システムによる TXNIP の発現誘導

3. Kwon HJ et al. Vitamin D3 upregulated protein 1 suppresses TNF- α -induced NF- κ B activation in hepatocarcinogenesis. J Immunol. 2010 Oct 1;185(7):3980-9.
4. Morrison JA et al. Thioredoxin interacting protein (TXNIP) is a novel tumor suppressor in thyroid cancer. Mol Cancer. 2014 Mar 19;13:62.
5. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature. 2014 Mar 20;507(7492):315-22.
6. Zhou J et al. The histone methyltransferase inhibitor, DZNep, up-regulates TXNIP, increases ROS production, and targets leukemia cells in AML. Blood. 2011 Sep 8;118(10):2830-9.
7. 三好浩之: レンチウイルスベクター — 遺伝子治療の臨床応用に向けて —. 医学のあゆみ. 2012 Nov 203(5): 363 – 368.
8. 三好浩之: レンチウイルスベクターを用いた造血幹細胞への遺伝子導入. ウイルス. 2002 Dec 52 (2) : 225 – 231.

天理で第20回日本検査血液学会学術集会を開催して Report of host about 20th The Japanese society for Laboratory Hematology at Tenri city.

松本 智子

Tomoko Matsumoto. Ph.D.

天理医療大学 医療学部 臨床検査学科 助教

Department of clinical laboratory, Tenri Health Care University.

キーワード：第20回日本検査血液学会，天理市

Keywords : 20th The Japanese society for Laboratory Hematology, Tenri city,

はじめに

2019年7月6日(土)，7日(日)の2日間にわたり，記念大会となる第20回日本検査血液学会学術集会が天理大学で開催されました。当日は，梅雨の真っ最中にもかかわらず，晴天ではなかったものの，雨はほとんど降らず，天候に恵まれました。今回の大会長は天理よろづ相談所病院 臨床検査部長の松尾 取二先生で，大会のテーマは，「紡ぎ織

りなす，次代の検査血液学」です。松尾先生の思いである「“人”で，学術集会しかり，医療・臨床検査においても色々な人が協力してこそ，ことは成るものです。それらは糸を紡ぎ横糸縦糸で布を織るがごときものであり，人との思いとつながりこそが次代につなぐものではないか」というコンセプトを掲げられた学会になりました。(写真1)。



写真1 大会長メッセージの松尾先生

本学術集会の概要

全参加者が2,121名(内学生が67名)となり、地方開催の学会では大規模となりました(写真2)。



写真2 会場の天理大学

天理には宿泊施設が少ないため、参加者のほとんどの方が奈良市内あるいは橿原市内に宿泊され、当日は、朝早くから学会会場までJR奈良駅、近鉄奈良駅や大和八木駅発より十数台のバスを用意しました。さらに天理駅から会場までのバスも10分毎に準備し、皆さんに参加しやすいように手配をいたしました。内容について大会長は、今大会は一般演題を重視されたことで、一般演題が222題と歴代開催の中でもトップレベルで多かったです。全一般演題の中から優秀演題賞の4題を選考されました。松尾先生は、一般演題こそが学術集会の華であり、個人のレベルアップ、しいては診療・臨床検査のレベルアップにつながるものと確信されています。また、学会を牽引する人材の育成にも欠かせない、とお考えでした。そこで、一般演題の区分を見直され、教育やシステム(仕組み)の発表があり、また病因等の未解決例をポスター発表として設けられました。未解決例については、演者と参加者間で情報を共有し、解決に向けた討論を行うことで診療や臨床研究のヒントをつかむ機会として活用されることを熱望されました。

教育講演とシンポジウム

教育講演1では、大阪市立総合医療センターの井上 健先生に“骨髄生検標本でわかること—骨髄病理所見が重要な疾患を中心に—”と題して骨

髄生検標本の基本的な見方とともに骨髄病理所見が重要な疾患・病態についてご講演をいただきました。教育講演2では【学術・教育・倫理委員会企画】として「検体検査の品質・精度確保に係る医療法等の改正」より、東京大学の矢富 裕先生から“医療機関自ら実施する検体検査の精度確保”について、法律(平成29年法律第57号)が関連省令と合わせ、2018年12月1日に施行された法令改正を中心に概説していただき、さらに東海大学の宮地 勇人先生から“遺伝子関連・染色体検査の精度確保とゲノム情報管理”について、ゲノム情報管理に求められる具体的な対応について2講演を実施しました。教育講演3では神戸大学大学院の出口 雅史先生に“血栓性素因と妊娠”について不育症診療の現場より、その原因となるプロテインS低下と抗リン脂質抗体を中心にご講演いただきました(写真3)。

シンポジウムでは、「最近の血栓止血異常のとらえかた～検査室や研究室から～」と題して新潟大学の松田 将門先生に“検体取り扱いが凝固検査値に及ぼす影響と実際の臨床検査室の運用の多様性”と題して、検査室の現場から実践的に役立つ情報を発信していただきました。名古屋大学の田村 彰吾先生に“先天性凝固異常症の遺伝子解析「解析のStrategyとPitfall」”と題して、凝固因子異常症の遺伝子検査について解説していただきました。熊本大学の内場 光浩先生に“DICを診るための臨床検査と、臨床検査から見えてくるDIC”と題して、臨床現場で日々患者さんを診療されている先生からDICと臨床検査について重要な臨床検査項目の内容について詳しくお話をいただきました。

RCPCと各種セミナー

毎年、大人気の臨床検査値を総合的に評価して患者の病態をできるだけ詳しく推測する症例カンファレンスであるRCPCは2症例について熱い議論を展開していただきました。「検査説明・相談ができる臨床検査技師」を目指し、現代の医療現場で担当医が気づかない検査結果について検査部が積極的に異常を見つけることで診療支援が実現



写真3 一番大きい会場が満席で、隣のサテライト会場も参加者で埋まっていました

することと思います。学会の標準化委員会が企画されたテクニカルセミナー1では“血球形態標準化小委員会報告—2019年の提言”や、テクニカルセミナー2では“自動分析装置を測定ツールから生体情報を読み取るツールへ”として4題の発表がありました。ワークショップでは“造血幹細胞移植を支えるバックステージ～検査血液学の役割～”について3題の発表をいただきました。ケースカンファレンスでは“診断に苦慮した症例”として3症例についてご検討をいただきました。“症例から学ぶグループミーティング”では実際に血液検査室で活躍される血液検査のエキスパートたちが細胞形態の鑑別ポイントや疾患に対する知識を深める場となりました。また、レクチャーのセッションでは、各種血液検査学の中の重要な内容にとどまらず、小児がんや血清蛋白質分画などの様々な領域から、7講演をビデオに録画したうえで再放送を実施することで、参加者は聞き漏らすことなく勉強できました。今回が初めての試みでしたが、とても好評でした。ランチョンセミナーは19題、イブニングセミナーは4題実施されました。従来の検査血液学会を踏襲しつつ広い領域を学ぶことができる大会だったと思います。参加者にとって

どの講演を拝聴するかを選択できるくらい盛りだくさんでセミナーが数多く開催され、実学の方も充実していました。

実際の本学会の様子

ポスター発表では18演題を病因等の未解決症例として、オープンに議論され、とても盛況な様子で勉強になったと喜ばれていました。天理大学の廊下はとても広く、ポスター会場として余裕がある、と思いましたが多数の参加者でごった返すくらい盛況で、参加された方はとても勉強になったと喜んでいました(写真4)。さらに口演発表では、日曜日の午後になった二日目も盛況で活発な議論が白熱していました。

一方、特別講演として神戸学院大学の中村 珍晴先生から“私は車いすにのっている。ただそれだけのこと”としてご講演をいただきました。中村先生は昨年、天理医療大学の公開講演会でご講演をいただいております。松尾先生が“老若男女誰もが人生の師となり、‘共育’者となることを教えられた方です”と中村先生をご紹介されました。今回のご講演は、臨床検査技師を対象とした内容で、皆さんは心に響き、とても感動した、勉強に



写真4 廊下のポスター会場

なつたとおっしゃっていました。情報交換会では、受付では早々に参加申し込みが終了し、会場は満員になる盛況で、皆さんが盛んに交流をはかっていただけの絶好の機会になったかと思えます。

関連施設見学ツアー

関連施設見学として、天理教本部をはじめ、天理大学関連の施設である図書館と参考館の見学のご許可をいただきました。天理大学図書館では解体新書や日本書紀（レプリカ）の展示を見学させていただくことができました。また、天理参考館では歴史や文化の蔵書や展示物が数多く揃えられた天理大学自慢の施設について見学させていただきました。空いた時間に見学された方々は、とてもよかったとご好評をいただきました。天理大学のご厚情に心から感謝申し上げます。何度も天理大学に通ってお願いをし、実現できて本当によかったです。天理で約2000名以上が参加する全国規模の学会が開催できたのは天理大学のご尽力とご協力のおかげです。

最後に

私は今回、実行委員として開催約2年前より参加させていただき、学会開催の大変さを勉強させ

ていただきました。また、ご協力を賜りました先生方をはじめ、企業の皆様にもこの場をお借りして、厚く御礼申し上げます。皆様のご協力の下で無事に盛大に開催できたことを、心より感謝いたします。当日は受付責任者として任務しておりました。学会会場だけでなく、学術集会にご参加いただいた皆様には本大会が、有意義な情報交換の場であり、元気になって日々の業務へ活かせていただければ幸いです。

奈良県で開催する学会はほとんどが奈良市の会場を利用します。最初、本学会を天理で開催することは非常に不安が大きかったです。しかし、実際には天理大学の広い会場、バスが何台通っても全く狭さを感じない道路の広さ、また、ボランティア精神がとても高い天理よろづ相談所病院のスタッフのみなさんのおかげで時短のクロークや受付の対応、また会場スタッフにおいて最高のおもてなしを実現することができたと感動しました。天理の底力には心より敬服します。天理で開催したことは、今後我々の誇りとなります。素晴らしい経験をさせていただいたことに心より感謝申し上げます。

リトリート2019 研究発表一覧

医療教育・研究センター

稲本 俊	1	乳酸菌のチオレドキシシン (TRX) 高発現株の開発と臨床応用への基礎研究
内田 宏美	1	スカイプを活用したアクションリサーチ (AR) — 離島や中山間地等の医療安全管理者の問題解決支援の試み —
内田 宏美	2	患者の離床行動をキャッチする非接触型ベッド上動作確認システムの開発
大西 郁子	1	motivationを高める英語の授業 — 試行とその成果 — “Steve Job’s 2005 Stanford Commencement Address” を用いて
奥村 和夫	1	経過中に panic attack を伴った double depression の検討
金井 恵理	1	抗がん剤による心毒性と酸化ストレスの評価
鎌田 道彦	2	「全経絡の気功」の不安に対する効果について
次橋 幸男	1	医療専門職に対する卒後マネジメント教育
都築 英明	1	マイクロコントローラによる空間及び時間分解能の高い大気環境モニタリング
増谷 弘	1	アルファアレスチンを応用した乳癌組織診断法検討と細胞外小胞制御機構の解析
山本佳世子	1	事件・事故現場の周辺地域における「非当事者」のスピリチュアルペインとそのケア ～JR福知山線脱線事故の事例から～

臨床検査学科

小松 方	2	奈良県内で分離したバンコマイシン耐性腸球菌のPFGEを用いたゲノムタイピングについて
近藤 明	1	健常人およびワルファリン投与患者血漿から精製したプロトロンビンについて
曾山 奉教	1	体外循環時の酸化ストレスによる赤血球溶血に対する赤血球内抗酸化物質の関与
戸田 好信	2	病理標本作製における薄切可能な包埋カセットの開発
中村 彰宏	1	多剤耐性大腸菌ST131パンデミッククローン特異的YahOタンパク質の機能解析
能浦 三奈	2	Thioredoxin interacting protein (TXNIP) induces growth arrest in mixed-lineage leukemia (MLL) -rearranged acute myeloid leukemia (AML) cells
野口 延由	1	<i>Escherichia coli</i> ST131 Clade C1-M27の全ゲノムを用いたパンデミック因子の探索
畑中 徳子	誌	潜在する検査の価値を引き出す診断支援システムDSSの活用 — 蛋白分画追加検査への適応 —
Cristiane Lumi Hirata	1	Thioredoxin interacting protein forms high molecular weight nucleoprotein complexes
堀江 修	2	サーモグラフィ検査について
松本 智子	1	凝固線溶波形を用いた凝固異常および血栓脆弱性の病態解析と臨床応用
松本 智子	1	凝固線溶波形を用いた病態解析 — 血友病Aにおける早期線溶 —
山岸真理子	1	Art and Brain Science ～Brain activity measurement during art works viewing using NIRS～
山西 八郎	2	Boot-strap法による変動係数の95%信頼区間の推定
山本 慶和	1	臨床検査値の高齢者における加齢変化および年齢別基準範囲の推定 — 加齢によるデータ変動パターンおよび参考値に関する検討 —
和田 晋一	2	カプノグラフィーによる呼吸機能評価の有用性 — 一次微分波形分析法による死腔量 (VDana) の簡便な測定法 —

※「1」…第1回リトリートでの発表 「2」…第2回リトリートでの発表 「誌」…第2回リトリートにて誌上発表のみ

看護学科

石橋かず代	2	保育保健活動における看護職・保育職の専門性の認識と連携の実際
伊藤 咲	2	看護学実習における看護学生の活動量計を用いた精神・身体的反応の変化
井上 莉沙	2	先天性心疾患児をもつ母親が必要とする養育支援の在り方 — 姑息術後から根治術に至る時期に焦点をあてて —
江南 宣子	2	NICU における授乳困難を訴える母親への育児支援の実際
岡本 響子	誌	Difficulties and problems faced by socially withdrawn middle-aged people and their parents living together
小川 朋子	2	新人看護師の学習意欲に影響を与える因子に関する調査 (経過報告)
奥田真紀子	2	訪問看護ステーションの訪問看護計画書における看護課題とその表記に関する実態調査
川上 祐子	誌	看護学生のエンドオブライフケアに対する認識の違い — 計量テキスト分析を用いた講義後のレポート記載内容の検討 —
川喜田恵美	1	高齢女性の老いの受けとめと要介護期および終末期の医療と生活に関する意思形成 — 老いの認識についての語り合いから —
國井由加利	1	がんに罹患した統合失調症患者に対し精神科訪問看護師が行う意思決定支援の実態調査
小林いずみ	1	臨地実習における看護技術に関する客観的評価の調査 — 指導者と教員からみた導入の成果と障害要因 —
齋藤 洋子	2	熟達看護師のセカンドステージでの在宅看取りの実践に関する研究
佐上 裕子	2	在宅介護者のフレイルに関する文献検討
高橋 晶	2	英国の急性期病院と地域・在宅で行われる、高齢療養者を対象とした多職種連携の実際
高橋 里沙	誌	Barriers to Institutional Childbirth in South Sudan
橋 美保子	2	看護学実習における経験の progress (成り立ち) — 暗黙知と感情労働に焦点をあてて —
林 みよ子	誌	Stroke Care Unit における脳卒中患者の在宅移行に向けた家族看護実践
前川理恵子	2	初めて看護系大学に入職した新人教員の職場適応に関する文献検討
前中 夕紀	2	救急医療における終末期患者家族の代理意思決定に向けたプロセスでの看護支援
松井 利江	誌	外来で初回治療を受ける壮年期子宮がん患者の体験
溝口 幸枝	誌	看護系女子大学生のキャリア教育を考える — 就業意識と希望年収の状況から —
三毛美恵子	2	卒後3年未満の看護師によるグリセリン浣腸実施の現状
森 知美	誌	女性生殖器がん患者のメンタルヘルスに関する文献レビュー
森嶋 道子	1	国内の看護基礎教育におけるグリセリン浣腸に関する文献検討
山中 政子	1	通院中の成人患者のがん疼痛セルフマネジメントを促進する看護介入プログラムの適切性と臨床適用可能性の評価

※ 「1」…第1回リトリートでの発表 「2」…第2回リトリートでの発表 「誌」…第2回リトリートにて誌上発表のみ

平成30年度天理医療大学 共同研究助成最終報告書

体外循環時の酸化ストレスによる赤血球溶血に対する赤血球内抗酸化物質の関与 曾山奉教	60
Structured DebriefingがSCU若手看護師の早期在宅移行に向けた家族看護実践に与える影響 林 みよ子	62
凝固線溶波形を用いた凝固異常および血栓脆弱性の病態解析と臨床応用 松本智子	64
アルファアレスチンを応用した乳癌組織診断法検討と細胞外小胞制御機構の解析 増谷 弘	66
<i>Escherichia coli</i> ST131 Clade C1-M27の全ゲノムを用いたパンデミック因子の探索 野口延由	68
多剤耐性大腸菌ST131パンデミッククローン特異的YahOタンパク質の機能解析 中村彰宏	70
乳酸菌のチオレドキシシン(TRX)高発現株の開発と臨床応用への基礎研究 稲本 俊	72
臨床検査値の高齢者における加齢変化および年齢別基準範囲の推定 — 加齢によるデータ変動パターンおよび参考値に関する検討 — 山本慶和	74
がんに罹患した統合失調症患者に対し精神科訪問看護師が行う意思決定支援の実態調査 國井由加利	76
抗がん剤による心毒性と酸化ストレスの評価 金井恵理	78

平成30年度 天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：体外循環時の酸化ストレスによる赤血球溶血に対する赤血球内抗酸化物質の関与

2. 研究代表者：曾山 奉教 所属：天理医療大学 医療学部 臨床検査学科

3. 共同研究者名

- | | |
|-------------|-----------------------|
| 1) 稲本 俊 | 所属：天理医療大学 医療教育・研究センター |
| 2) 増谷 弘 | 所属：天理医療大学 医療教育・研究センター |
| 3) 金井 恵理 | 所属：天理医療大学 医療教育・研究センター |
| 4) 平田クリスチアネ | 所属：天理医療大学 医療学部 臨床検査学科 |
| 5) 小林 靖雄 | 所属：天理よろづ相談所病院 臨床工学部 |
| 6) 吉田 秀人 | 所属：天理よろづ相談所病院 臨床工学部 |
| 7) 清水 貞則 | 所属：天理よろづ相談所病院 臨床工学部 |
| 8) 石井 久成 | 所属：天理よろづ相談所病院 麻酔科 |
| 9) 岩倉 篤 | 所属：天理よろづ相談所病院 心臓血管外科 |

4. 助成金額：500,000円

5. 報告内容

【研究の背景】

体外循環中の赤血球溶血は、人工肺への過度の酸素吹送により発生する酸化ストレスで赤血球内の抗酸化物質（チオレドキシン）が構造変化を起こし、その還元能（チオール基の数）の低下による赤血球膜の脆弱化に起因するものと着想した。

【目的】

酸化ストレスが抗酸化物質に与える影響をリコンビナントチオレドキシン（rTRX）および赤血球内TRXのチオール基（SH基）数の観点より解析した。

【方法】

①酸化ストレスがrTRXに及ぼす影響

2 μ g/10 μ LのrTRXを過酸化水素溶液（0 μ M, 50 μ M, 100 μ M, 500 μ M）10 μ Lと混和し37 $^{\circ}$ Cで30分間反応させた。ゲルシフトアッセイ法を行うためrTRXのSH基をSB12（DOJINDO）の添付文書に従いラベル化した。NuPAGEでrTRXを分画後、Western Blotting法（TRXモノクローナル抗体 + 抗マウスIgG抗体）および化学発光（POD）を用いてBandを検出した。

②酸化ストレスが赤血球内TRXに及ぼす影響

ヘパリン採血した血液を分離剤（ポリモルフォプレップ）を用いて遠心分離し、乳酸リンゲル液で洗浄することで洗浄赤血球を作製した。次に洗浄赤血球100 μ Lを過酸化水素溶液（0 μ M, 50 μ M, 100 μ M, 500 μ M, 1000 μ M）100 μ Lと混和し、37 $^{\circ}$ Cで30分間反応させた。各溶液50 μ LをLysis Buffer450 μ Lで溶血・遠心分離後、①と同様の方法を以ってラベル化、NuPAGE, Western Blotting法を実施した。

③採血・溶血・ラベル化の再検討（改良直接法）

大気中および各溶液中の酸素の影響を回避するため、採血は血液ガスシリンジを使用した。採取した血液（全血）は、Lysis Bufferにラベル化剤（SB20）を溶解した溶液を用い、溶血と赤血球内TRXのラベル化を同時に行った。引き続き①と同様の方法を以ってNuAPGE、Western Blotting法を実施した。

【結果】

①酸化ストレスがrTRXに及ぼす影響

過酸化水素濃度の上昇に伴い、87kDa（SH基×5個）および57kDa（SH基×3個）のBandは消失し、12kDa（SH基なし）のBandが出現した（図1）。

②酸化ストレスが赤血球内TRXに及ぼす影響

過酸化水素濃度の上昇に伴う72kDa（SH基×4個）および57kDa（SH基×3個）のBandの濃淡に変化はなく、同領域におけるBandは薄い傾向を認めた。また、42kDa（SH基×2個）および27kDa（SH基×1個）のBandも過酸化水素濃度の上昇に伴う濃淡に変化はなく、同領域におけるBandは濃い傾向を認めた（図2）。

③採血・溶血・ラベル化の再検討（改良直接法）

大気中および各溶液中の酸素の影響を受けず、赤血球内TRXにおけるSH基×5個（全SH基数）およびSH基×3個を検出した（図3）。

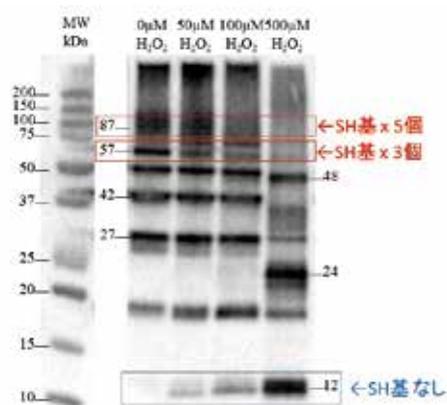


図1：酸化ストレスがrTRXに及ぼす影響

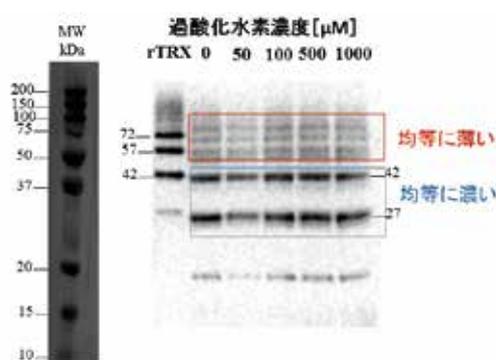


図2：酸化ストレスが赤血球内TRXに及ぼす影響

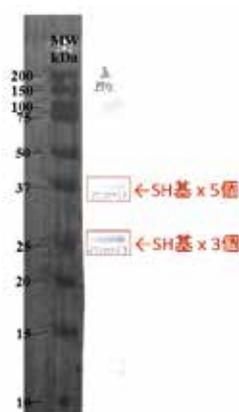


図3：採血・溶血・ラベル化の再検討（改良直接法）

【考察】

rTRXは酸化ストレスの上昇に伴いSH基数が低下したが、赤血球内TRXは過酸化水素濃度に関係なく酸化状態であった。本結果はrTRXと赤血球内TRXでは酸化ストレスに対する性質が異なることを示唆しており、赤血球内TRXの構造は大気中および溶液中の酸素の影響を受けるため改良直接法が有効であった。同時に改良直接法の有効性は体外循環中の赤血球溶血が人工肺への酸素吹送に伴う赤血球内TRXの還元能低下に起因する可能性を示唆した。

平成30年度 天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：Structured DebriefingがSCU若手看護師の早期在宅移行に向けた家族看護実践に与える影響

2. 研究代表者：林 みよ子 所属：天理医療大学医療学部看護学科・教授

3. 共同研究者名

- | | |
|----------|------------------------|
| 1) 松井 利江 | 所属：天理医療大学医療学部看護学科・講師 |
| 2) 森 知美 | 所属：天理医療大学医療学部看護学科・助手 |
| 3) 大仲 陽子 | 所属：天理よろづ相談所病院看護部・看護師 |
| 4) 臼井 千春 | 所属：天理よろづ相談所病院看護部・副看護師長 |
| 5) 重倉さおり | 所属：天理よろづ相談所病院看護部・看護師長 |
| 6) 横山しのぶ | 所属：天理よろづ相談所病院看護部・副看護部長 |

4. 助成金額：450,000円

5. 報告内容

本研究は2019年1月から1年間介入する研究で、10月末現在も進行中であるため、今回は2019年7月までの内容を報告する。

【研究の背景】

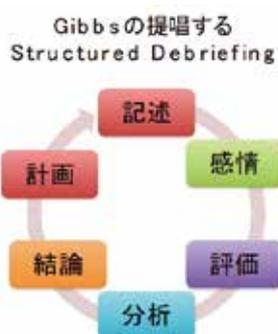
脳卒中患者の早期在宅移行が推進される中、入院早期からの支援が必要である。しかし、急性期部署での退院支援の実践は困難であり、若手看護師の育成が喫緊の課題である。看護実践能力の育成は、研修などの一方向の知識提供では難しく、自らの看護実践の振り返りや意味づけ・省察の重要性が示唆されている。McClellan(2013)は、Gibbs(1988)が推奨するStructured Debriefingをファシリテータとの対話を通して行う効果を報告している。

【目的】

本研究は、SCUに勤務する若手看護師に在宅移行に向けた家族看護の実践に関するStructured Debriefingを継続的に実施することで生じる看護師の認識や行動の変化を明らかにすることを目的とする。

【研究方法】

1. 研究対象者：介入開始時点でSCU勤務歴2年目および3年目の看護師



2. 介入方法：本研究の介入は、Gibbsの提唱するStructured Debriefingに基づく方法で、2ヶ月に1回、対象者と研究者が1対1で行った。介入の偏りを避けるため、Structured Debriefingは2名の研究者が担当し、1対象者に対して交代で担当した。

3. データ収集方法：量的データと質的データを収集する。

量的データは、対象者の基本属性、SCUにおける在宅移行に向けた家族看護の関心度・実践度、自律した看護実践に関する自己評価で、本研究者らが独自で作成した自記式質問紙を用いて、介入前と介入6ヶ月後に収集した。質的データは、2ヶ月に1度のDebriefingでの語りの内容を収集した。

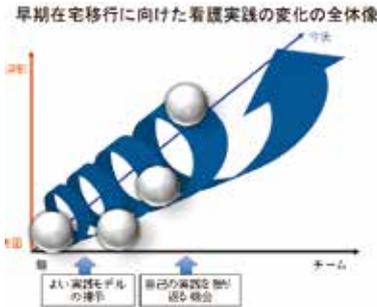
4. データ分析方法：量的データは、データ収集時点ごとに、在宅移行に向けた家族看護の関心度・実践度および自律した看護実践に関する自己評価の項目ごとに記述統計量を算出し、前後での特典比較を行った。質的データは、対象ごとのDebriefing内容から在宅支援に関する家族看護や自己の看護実践について語った部分を引き出してコード化し、時系列に整理して看護実践の変化の全体像を図式化した。

【主な倫理的配慮】

事前に文書と口頭で研究概要を説明し、同意を得た者を対象者とした。特に強制力を排除するために、対象者と直接利害関係にある研究者は、研究協力依頼やDebriefingを担当しなかった。なお、本研究は、本学と協力施設の研究倫理審査を受けて行った。

【結果】

早期在宅移行に向けた看護実践は、6ヶ月の間に4つの局面を見せた：局面1<患者の身体状態以外を考慮する余裕がない>；局面2<突然の発症に対する家族の不安や悲しみを察する>；局面3<患者と家族のニーズに注目し患者と家族の今後を推測する>；局面4<患者と家族の真意を引き出し、患者と家族が納得できる点を探す努力をする>。局面1から局面2には「先輩のフォローに感謝する」「先輩の助言・発言に関心を寄せる」、局面2から局面3には「患者の今後を予測する視点を知る」「転棟後の患者に関心を寄せる」、局面3から局面4には「想像もしなかった患者・家族の気持ちがあることに気づく」ということが関与していた。これらの局面は、先輩看護師からの「良い実践モデルの提示」と「自己の実践を振り返る機会」に影響を受けて、「個からチーム」「今から今後」「表面から深部」という3つの視野軸の拡張による螺旋的な変化を見せた。

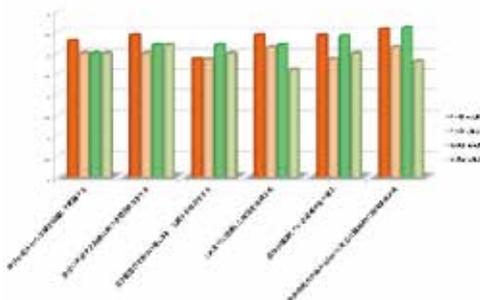


急性期からの在宅移行支援・家族支援の重要度と実践度の得点変化

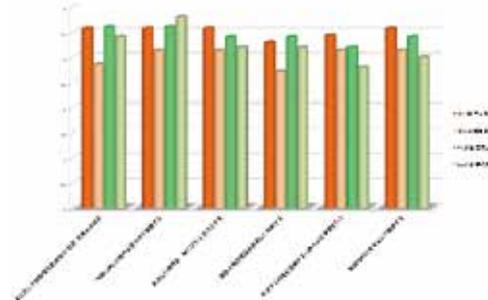
	介入前	6ヶ月後
急性期からの在宅移行支援	重要度 3.14	3.60 ▲
	実践度 2.86	2.80
急性期からの在宅移行に向けた家族支援	重要度 3.14	3.60 ▲
	実践度 2.86	2.80

急性期からの在宅移行支援や家族看護の重要度・実践度については、重要度認識は向上しているが、実践度認識はほぼ横ばいであった。また、自律した看護実践の自己評価については、全項目の平均得点や重要度認識には変化はなかったが、項目ごとの実践度認識の得点には変化があった：「過去の援助経験を活用して判断する」「必要に応じて他職種の医療者に助言・意見を求める」「内容に適した相手を見つけて相談する」「自身の能力を高めるために先輩に積極的に指導を求める」は上昇、「これまでに獲得した技術を活用する」「不足する知識を獲得するための自己学習を行う」は低下した。

自律した看護実践①：前後比較



自律した看護実践②：前後比較



【考察】

本研究では、対象者の看護実践の肯定的変化には先輩看護師の存在・実践モデルとそれに気づくことが重要であった。先行研究でも、先輩看護師の知識や見識を自分に取り込むこと（奥野ら、2016）、自分の力では対処できないことを先輩看護師の力を活用して判断・解決すること（児玉ら、2017）の重要性が報告されており、先輩看護師が若手看護師に自己の看護実践を惜しみなく見せること、積極的に看護実践に巻き込んで一緒に考え行動することが重要であると考えられる。その実践を含めてDebriefingすることで、自分の判断に自信が持てるようになり、先輩看護師への全面的な依存から必要な支援の提供者を自ら判断し探索できるようになると推測される。また、SCUのベテラン看護師は自宅退院の話題を落ち出すタイミングを図っている（白井ら、2018）と報告されているが、これには相手の心情を察する力・状況を判断する力・話題を口にする時には適した表現をする力が必要であり、若手看護師が実践することは難しい。しかし、Debriefingで自らの実践を言語化することを繰り返すことで、自分の判断したことや発言内容を客観的に捉えることができ、これらの力を育成することに役立つと考える。

【発表実績】

本研究は、現在もまだデータ取集中であるため、成果発表は次年度に行う予定である。

平成30年度 天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：凝固線溶波形を用いた凝固異常および血栓脆弱性の病態解析と臨床応用

2. 研究代表者：松本 智子 所属：天理医療大学 臨床検査学科

3. 共同研究者名

- | | | |
|----------|---------------|-------|
| 1) 下村 大樹 | 所属：天理よろづ相談所病院 | 臨床検査部 |
| 2) 松尾 収二 | 所属：天理よろづ相談所病院 | 臨床検査部 |
| 3) 嶋田 昌司 | 所属：天理よろづ相談所病院 | 臨床検査部 |
| 4) 高田 章美 | 所属：天理よろづ相談所病院 | 臨床検査部 |
| 5) 井本 真弓 | 所属：天理よろづ相談所病院 | 臨床検査部 |
| 6) 大野 仁嗣 | 所属：天理よろづ相談所病院 | 血液内科 |

4. 助成金額：500,000円

5. 報告内容

【研究の背景】

プロトロンビン時間(PT)や活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)は凝固因子低下症のスクリーニングやヘパリン, ワルファリンなどの抗凝固薬のモニタリング等, 診療において頻用されている検査である。検査は検体へのCaCl₂試薬等の添加から凝固するまでの時間を測定する。今回の研究に用いる血液凝固分析装置(CSシリーズ:シスメックス社)は, 断続的に測定する透過光のデータを2次的に加工(微分等)して凝固波形(Clots wave; CW)を描出することができる。CSシリーズで得られたAPTTの凝固波形を解析し(Clots waveform analysis; CWA), これによって種々の凝固異常をきたす病態の鑑別診断ができることを報告してきた。具体的には, 重篤な出血症状をきたす先天性重症血友病Aの病型診断や, 後天性血友病Aや抗リン脂質抗体症候群などの後天性凝固異常症の鑑別が可能である。

【目的】

- (1) 各種抗凝固療法による薬効評価はPTまたはaPTTの凝固時間で判断されるが, 包括的な凝固機能を十分評価しているとはいえない。凝固波形解析(Clots Waveform Analysis:CWA)は自動凝固分析装置を用いて凝固の全過程をモニタリングでき, 凝固時間のみならず各種パラメータによる凝固機能の定量的評価が可能である。今回, 抗凝固療法下患者血漿における希釈PT/aPTT混合法でCWAを用い検討した。
- (2) 凝固線溶波形解析(CFWA)はフィブリン形成や溶解過程を包括的に評価できる方法である。今回, 肝障害および抗凝固療法の病態把握や治療のモニターにおける有用性について検討した。

【対象と方法】

肝機能障害検体15件, ビタミンK(VK)欠乏血漿18件, 抗凝固療法下患者血漿78件(ヘパリン(Hp)20件, リバーロキサバン(Rb)18件, ダビガトラン(Db)20件, アルガトロバン(Arg)20件), 各種凝固因子欠乏血漿4件(FVIII3件,FX1件)を対象とした。

- (1) PT(レボヘム PT:Sysmex)・aPTT(トロンボチェック aPTT-SLA:Sysmex)を PT: aPTT: buffer= 1:15:135で混合し、これをトリガーとし各種血漿のCWAをCS-2400(Sysmex)を用いて実施した(希釈PT/aPTT混合法)。
- (2) CFWAはAPTT-SLA添加後, CaCl₂にt-PA(終濃度:0.63 μg/mL)を加えCS-2400(Sysmex)で測定した。凝固動態は凝固時間(CT:秒), 最大凝固速度(|min1|), 補正後最大凝固速度(Ad|min1|)および最大凝固加速度(|min2|)で判定した。またクロット溶解動態はCTより溶解開始までの時間(FLT:秒), 溶解ピーク値(|Peak FL|)および溶解反応総量(EFP)を用いて評価した。

【結果】

結果は中央値で示す。

(1) 希釈PT/aPTT混合法のCWA

Pool Normal Plasma (PNP)はClot time(CT)30.3sec(s)でFX 248.9 sに次, VK欠乏が76.7 sと最も延長し, ヘパリン54.3 sでRb/Db/Argは42.5-45.4 sと軽度の延長を認めた。透過度の変化量を一定に補正した最大凝固速度(Admin1|)はPNP:6.82でVK欠/肝障害/FVIII:3.10/5.64/2.58と差を認めるもRb/Db/Arg例は4.90-6.78であった(図1)。

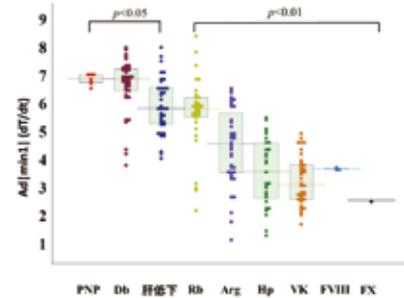


図1:PTT混合法における補正最大凝固速度(Ad|min1|)の分布

(2) CFWAの検討

対象全検体においてFbgと相関を認めたのは、凝固動態|min1|(r2=0.5524)および溶解動態EFP(r2=0.7876)であった(図2)。慢性肝障害疾患はPNPに比べCT延長と凝固相低下(|min1|), 溶解相著減(|Peak FL|, EFP)を示した。抗凝固療法RbはCT軽度延長(39.4), FLT延長(123.9)とEPF増大(377.2), またArgもCT延長(51.4), FLT延長(120.3)とEPF増大(432.0)を示した。一方, DbはCT延長(50.0)したが溶解相はFLT正常(109.9)でEPF増大(419.1)を示し, RbやArgと異なった。Hpは凝固動態抑制(CT 72.6, |min2|0.32), FLTの有意な延長(130.9)と特徴的はパターンを示した(図3)。

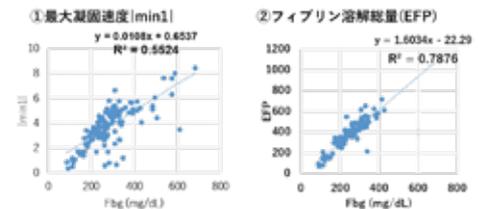


図2:フィブリノゲン量と相関を認めたCFWAパラメータ

【考察】

- (1) 希釈PT/aPTT混合試薬によるCWAのパラメータ解析は各種抗凝固薬の抑制効果を反映できると考える。
- (2) CFWAは、肝障害による凝固線溶能低下の病態を把握できるとともに、抗凝固薬による凝固線溶動態の差を勘案することで治療のモニタリングにも活用できることを示唆した。

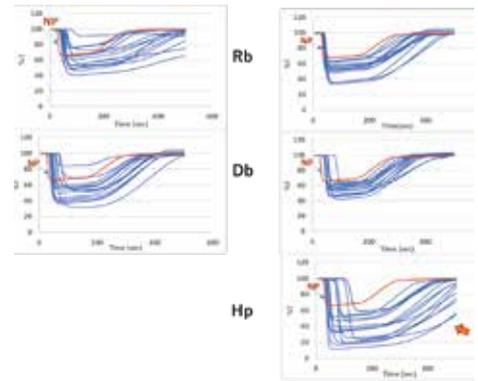


図3:各症例群のCFWA(代表的な15例)

【発表実績(助成研究課題に関するもののみ)】

- (1) 河野 紋ら。「希釈PT/aPTT混合試薬を用いた各種抗凝固療法下の凝固波形解析による新規パラメータの有用性」第20回 日本検査血液学会学術集会で口演発表
- (2) 松本 智子ら。「凝固線溶波形解析におけるフィブリノゲンの関連性と抗凝固療法への有用性」第20回 日本検査血液学会学術集会で口演発表

平成30年度 天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：アルファアレスチンを応用した乳癌組織診断法検討と細胞外小胞制御機構の解析

2. 研究代表者：増谷 弘 所属：天理医療大学臨床検査学科

3. 共同研究者名

- | | |
|----------|---------------------------|
| 1) 稲本 俊 | 所属：天理医療大学, 天理よろづ相談所病院乳腺外科 |
| 2) 戸田 好信 | 所属：天理医療大学 |
| 3) 山城 大泰 | 所属：天理よろづ相談所病院乳腺外科 |
| 4) 石井 慧 | 所属：天理よろづ相談所病院乳腺外科 |

4. 助成金額：450,000円

5. 報告内容

【研究の背景】

研究代表者らは、これまでアルファアレスチンファミリーに属する thioredoxin interacting protein (Txnip) の研究を行ってきた。Txnipは多くの癌でエピジェネティック機構により発現が低下しており、膀胱癌発癌モデルでのノックアウトマウスでの解析ではTxnipの欠損により癌の悪性度が上昇していた (Nishizawa et al.2011)。加えて、膀胱癌においてTxnipの変異が7%の患者で見られることが報告されており (Nature, 2014), Txnipの発現低下や変異は実際の発癌に関与している。Txnipは乳癌での発現減少が報告されており、その計測により癌の診断・治療法判定に資すると考えられる。また、他のアルファアレスチンファミリーメンバーのARRDC1は細胞外小胞体の放出に関与している (Nabhan et al.2011)。一方、肝臓癌の進展に関与する (Yamamoto et al., 2001) として報告されたARRDC4については、細胞外小胞に含まれていることを示唆する報告があるが、その機能などの解析はなされていない。近年、細胞外小胞体は癌の転移に関与していることが注目されている。しかし、細胞外小胞体の分泌制御機構については殆どわかっていない。ARRDC1やARRDC4は細胞外小胞体の分泌制御に関与している可能性があり、その機能解析は、細胞外小胞体の分泌制御機構の解明や癌転移抑制法の開発につながる事が考えられる。

【目的】

研究代表者が研究を行ってきたアルファアレスチンファミリーの癌抑制因子であるTxnip発現低下が乳癌の重要な予後因子として報告された。Txnip蛋白質の組織での測定法を検討し、乳癌をはじめとした癌の診断に応用できるかどうかについての検討を行う。また、ARRDC1やARRDC4は細胞外に分泌される細胞外小胞体に含まれ、診断的価値を持つ可能性がある。ARRDC4を細胞外小胞体で検出できるかどうかを検討し、ARRDC1やARRDC4による細胞外小胞体放出制御機構の解析を行う。

【方法】

①ホルマリン固定組織でTxnip蛋白質の検出法を検討する。

基礎的研究として乳癌細胞株MCF-7にFlag-Txnip発現ベクターを恒常的に発現させた細胞を4%パラホルムアルデヒドで固定した細胞や、セルブロック法によりホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本作製し、ABC法によりTxnipに対する数種のモノクローナル抗体を用いて検討し、最適な解析法を作成する。Txnipに対するwestern blottingにてTxnip蛋白質のみを認識する数種のモノクローナル抗体を作成しているので、それらの抗体と市販の抗体を比較して検討する。

②乳癌のホルマリン固定組織でのTxnip 蛋白質の発現を検討する。

天理よろづ相談所病院, 天理医療大学保存ホルマリン固定組織でTxnip 遺伝子・蛋白質の発現を癌が存在する部位と正常部位とで比較検討する。すでに同意を得られた等倫理的に問題のないホルマリン固定組織を使用する。組織標本については, 癌の組織型によって, 結果が異なる可能性があるため, 各組織型3~5検体でのpreliminaryな解析を行う。

③細胞株上清中の細胞外小胞体中でのARRDC4の蛋白質の検出法を作成する。

ARRDC1はエクソソームといわれる細胞膜からbuddingするタイプの細胞外小胞体の生成に関与している。ARRDC4の細胞外小胞体についての報告は少ない。ARRDC4の細胞外小胞体中で蛋白質が検出できるかどうか検討し, ARRDC4の機能解析を行う。

【結果】

①Txnip 蛋白質の検出法の作成。

MCF7乳癌細胞にF-HA-Txnipを導入したTxnip 過剰発現細胞, C2C12マウス筋肉細胞にHigh glucoseにより内因性Txnipを誘導した細胞においてTxnipの発現を抗Txnipモノクローナル抗体を用いたwestern blotting法でsingle bandとして確認できる最適の抗体を選択した。コントロール抗体で染色されず, Txnip抗体で特異的に染色できる最適な免疫組織学的方法を作成した。

②乳癌のホルマリン固定組織でのTxnip 蛋白質の発現の検討。

少数例の検討で, Txnipの発現が癌細胞で顕著に見られる症例と, 癌細胞でその発現が消失している症例が見られた。また, サブタイプ毎で異なった細胞内局在を示す症例が見られた。

③細胞株上清中の細胞外小胞体中でのARRDC4蛋白質の検出。

Western Blottingで293 GFP-ARRDC4/ mCherry-ARRDC1細胞上清をMagCapture kitを用いて分離精製したsampleに77kDa付近に抗EGFP抗体に反応する特異的バンドを認めた。これは, 細胞外小胞体中にEGFP-ARRDC4蛋白が存在することが示唆する結果である。(Shibata, 2019年度天理医療大学臨床検査学科卒業論文集)。

【考察】

- 1) 乳癌において, ①luminal A②Luminal B③HER2陽性④triple negativeタイプに大別され, 治療法が異なっている。的確な治療法選択のためには, 適切な分別指標の開発が望まれている。今回, 乳癌組織でのTxnip蛋白質の発現について, サブタイプ毎に発現が見られる症例と発現が見られない症例に分かれた。したがって, Txnipの発現により, 乳癌のサブタイプのなかで層別化をすることができ, 治療法の選択に資する可能性が考えられる。今後, 症例を増やして正常乳腺組織および各組織型の解析を行う必要がある。さらに, 抗癌剤反応性, 予後, 転移の有無, 再発の有無, などの指標との関連を検討する必要がある。
- 2) 今回の検討で, 乳癌のサブタイプ毎に細胞内局在が異なる知見を得た。この細胞内局在の違いによりtriple negativeタイプの積極的診断が行える可能性がある。さらに, この細胞内局在の意義や制御機構を明らかにする必要がある。
- 3) 細胞外小胞体は癌の転移に重要であるという報告が集積されつつあり, 癌転移の抑制方法を探るために, 細胞外小胞体放出の制御機構を明らかにすることは重要である。ARRDC1やARRDC4は細胞外小胞体放出に重要な役割を果たしている可能性があり, その機能を解明する必要がある。また, lysotrackerとARRDC1およびARRDC4の局在が一致したことから, ARRDC1, ARRDC4はライソゾーム中にも局在しており, ライソゾームの機能調節に関連している可能性が考えられる。今後, ARRDC1やARRDC4と細胞外小胞体のリサイクリングやライソゾームとの関係性をさらに調べる必要がある。

平成30年度 天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：*Escherichia coli* ST131 Clade C1-M27の全ゲノムを用いたパンデミック因子の探索

2. 研究代表者：野口 延由 所属：臨床検査学科

3. 共同研究者名

- | | |
|----------|---------------------|
| 1) 中村 彰宏 | 所属：臨床検査学科 |
| 2) 小松 方 | 所属：臨床検査学科 |
| 3) 松尾 収二 | 所属：天理よろづ相談所病院 臨床検査部 |

4. 助成金額：500,000円

5. 報告内容

【目的】

近年、世界的に多くの β ラクタム系抗菌薬を加水分解する β -ラクタマーゼ産生性を獲得した腸内細菌科細菌による感染症が急増しており、その中には世界的に流行しているESBL産生大腸菌ST131が挙げられる。ST131は単一クローンの世界的なパンデミックであり、既報の全ゲノム系統樹解析においてAからCの3つのクレードに分類され、現在世界的に蔓延しているクローンはC1-M27、C1-non M27およびC2の3つのサブクレードからなるCクレードであることが報告されている。

本研究では、これら世界的流行株が拡散する要因を追求するために、Next-Generation Sequencing (NGS) を用いて流行株として急増しているC1-M27と非流行株としてnon C1-M27の全ゲノムアライメントを行い、特有の変異を検出することを試みた。

【使用材料】

本学で保存している流行株*E. coli* THUN239の全ゲノムを抽出し、Next-Generation Sequencer (NGS) より得たシーケンスデータを使用した。使用機器はHiSeq2500 (Illumina社) を使用した。また、リファレンス配列としてNCBIデータベースより*E. coli* ST131の全ゲノム配列のうち、非流行株群5株 (Clade A 1株, Clade B 2株, Clade C1 1株, Clade C2 1株) を使用した。解析に用いたOperating SystemはMac OS X Yosemite 10.10.5を用いた。

【方法】

1. THUN239とリファレンス配列を比較し、解析ソフトであるSnPEffを用いてアノテーションを付与した。そして流行株と非流行株の2群におけるVariant Impactを抽出し、各Clade群における変異数の比較を行った。
2. Clade non-C1-M27群に共通して見られるVariant Impact “HIGH”および“MODERATE”を有意な変異と仮定し、流行株に特異的遺伝子変異をもつタンパク質の抽出を行った。
アミノ酸配列解析はseaview (<http://doua.prabi.fr/software/seaview>) を用いて解析を行った。また変異が与えるタンパク質機能の変化予測はS-VAR (<http://p4d-info.nig.ac.jp/s-var/>) を用いて予測を行い、そして相互作用予測においては、STRING(<https://string-db.org>)を使用し、予測を行った。

【結 果】

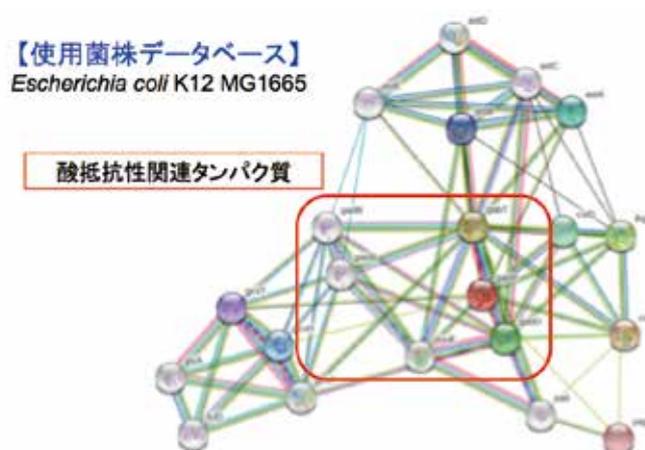
各Clade間における変異数の比較として、対象がC1-M27のためClade typeが離れるにつれて変異数を大きくする傾向がみられた (Table 1.)。そして特異的遺伝子変異をもつタンパク質の抽出として、AMP nucleosidase, GABA permease, および複数種類のhypothetical proteinとphage tail proteinが抽出された。抽出された2つタンパク質のアミノ酸配列の変異部分を、S-VARにて解析したところ、AMP nucleosidaseではタンパク質機能に変化なしと予測され、GABA permeaseでは機能に変化があると予測された。GABA permeaseの作用は酸耐性において重要な役割を果たしており、STRINGを用いた相互作用予測ではgad等の酸耐性機構と関連があると予測された (Figure 1.)。

【考 察】

流行株に特異的遺伝子変異が認められるAMP nucleosidase, GABA permeaseの2種類のタンパク質のアミノ酸変異を特定した。そのうち、後者の変異はタンパク質としての機能に大きく変化があると予測され、タンパク質機能の変化によって流行株のパンデミック要因に関与している可能性が推測された。今後、Pathwayを分析することによってパンデミックの原因を追求していく予定である。

ACCESSION No.	ST131					nonST131
	Clade					
	A	B	C			
			C1	C2		
CP014492	CP014495	NZ_CP019008	CP014497	HG941718	BA000007	
HIGH	354	175	62	14	27	397
MODERATE	2805	2148	2459	750	1131	15714

(Table 1.)



(Figure 1.)

平成30年度 天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：多剤耐性大腸菌ST131パンデミッククローン特異的YahOタンパク質の機能解析

2. 研究代表者：中村 彰宏 所属：天理医療大学 医療学部 臨床検査学科

3. 共同研究者名

1) 小松 方 所属：天理医療大学 医療学部 臨床検査学科

2) 野口 延由 所属：天理医療大学 医療学部 臨床検査学科／天理よろづ相談所病院
臨床検査部

3) 大野 裕貴 所属：天理医療大学 医療学部 臨床検査学科／天理よろづ相談所病院
臨床検査部

4. 助成金額：500,000円

5. 報告内容

多剤耐性大腸菌ST131パンデミッククローン特異的YahOタンパク質の機能解析

中村彰宏¹⁾，大野裕貴²⁾，野口延由^{1,2)}，小松方¹⁾

1) 天理医療大学 医療学部 臨床検査学科，2) 天理よろづ相談所病院 臨床検査部

【研究の背景】

基質拡張型βラクタマーゼ(ESBL)やカルバペネマーゼを産生する多剤耐性*Escherichia coli*は現在世界的に蔓延傾向にあり，新たな薬剤耐性菌蔓延防止策が求められている。その世界的蔓延の原因はsequence type 131(ST131)といわれる単一クローンのパンデミックであるといわれており，ヒト由来臨床材料より分離されるESBL産生*E. coli*全体のおよそ8割を占めるため，本クローンの重要性が注目されている。われわれは過去の研究において，ST131特異的E34Aアミノ酸変異を有するYahOタンパク質を発見した。しかし，本タンパク質の機能は現在のところ不明であり，またE34Aの影響も現在のところわかっていない。

【目的】

本研究は，ST131パンデミックの原因追究のため，タンパク質間相互作用解析を含むYahO機能解析およびそのアミノ酸変異に関連した影響を解明することを目的とする。

【方法】

対象は臨床材料由来ESBL産生*E. coli* 19株(E34Aアミノ酸変異株10株，E34Aアミノ酸非変異株9株)を使用した。まず，対象株のうちE34Aアミノ酸変異株および非変異株を各1株選出，各々の*yahO*遺伝子についてpET24aベクターを用いてGSTタグ付きYahO高発現株を作成し，GST担体を用いたプルダウンアッセイを実施し，タンパク質間相互作用解析を実施した。次に*in silico*によるYahOタンパク質間相互作用予測として，機能不明であるYahOタンパク質は，各種ウェブデータベースを用いて*in silico*によるタンパク質間相互作用を予測した。次にクリスタル紫法を用いてバイオフィーム形成能を測定した。最後に対象株についてRT-PCRによる*yahO* mRNA相対定量を測定した。

【結 果】

GST融合タンパク質を用いたプルダウンアッセイにおいて、明瞭なタンパク質間相互作用を示すタンパク質は検出できなかった。次に、プルダウンアッセイにてタンパク質間相互作用が検出できなかったため、ウェブデータベースを用いた*in silico*によるYahOタンパク質間相互作用予測を実施し、その結果バイオフィーム形成に関与するBsmAおよびBhsAがYahOと相互作用を示す可能性が示唆された。したがって、表現型によるバイオフィーム形成能試験を実施した。YahO E34A アミノ酸変異群 (n=10) ではOD595nm 平均値0.252 (SD ±0.143), 一方非変異群 (n=9) では平均値0.323 (SD ±0.292) であり, YahO E34A アミノ酸変異群および非変異群に有意差は認めなかった。また, リアルタイムRT-PCRによる*yahO* mRNA 相対定量では, YahO E34A アミノ酸変異群の相対定量平均比は14.8 (0.1-36.1), 一方アミノ酸非変異群では1.0(0-2.9)であり, YahO E34A アミノ酸変異群は非変異群に比べ有意に発現量が増加していた。(p=0.003)

【考 察】

本研究は, *E. coli* ST131世界的パンデミックの原因追求のため, われわれが以前に報告したST131に特異的なYahO E34A アミノ酸変異がどのような機能を有しているか解明することを目的とした。

Eletsykyらは2014年に*Salmonella* sp.がもつYahOのDUF1471ドメインの機能を研究し, YahOはバイオフィーム形成やストレス応答に関連するYcfR/BhsA, YbiM/McbAおよびYjfO/BsmAなどと密接な関係を持っていると結論づけているが, その機能は完全に立証されていない。われわれは, YahOの機能を推測するため, まずプルダウンアッセイによるタンパク質間相互作用解析を実施し, YahOと相互作用を示すタンパク質の抽出を試みたが, 明らかな相互作用を示すタンパク質は検出できなかった。その理由の一つとして, GSTタグタンパク質はその分子量が約26kDaと高分子であるため, その目的タンパク質が示す活性への影響は大きく, 本来YahOと相互作用するはずのタンパク質との結合をGSTが阻害していた可能性が考えられる。したがって, YahOと相互作用を示すタンパク質を正確に検出するためには, 今後低分子タグタンパク質であるHisタグタンパク質を用いた相互作用解析も実施する必要があると考える。また, 本研究のプルダウンアッセイに使用したGSTタグ付きYahOタンパク質に本来相互作用するはずのタンパク質が, 検体中のGSTタグなしYahOタンパク質と結合していたために, タグ付きタンパク質と結合せず, 明らかな相互作用を示すタンパク質が検出されなかった可能性も考えられる。したがって, 今後はYahOノックアウト株を作成するなどの手法を用いる必要があると考える。

次に, われわれは*in silico*によるYahOタンパク質間相互作用予測を実施し, 予測されたタンパク質はバイオフィーム形成に関与することが判明した。そこで, われわれはYahOがバイオフィーム形成能に関連する役割を担っており, その機能がST131のヒト腸管内長期定着に関与していると仮説を立て, 表現型におけるバイオフィーム形成能測定を試みた。しかし, YahOのE34Aアミノ酸変異群と非変異群との間にバイオフィーム形成能の違いは確認できなかった。一方, リアルタイムRT-PCRによる*yahO* mRNA 相対定量では, E34A変異群において有意に高い発現量が認められた。

以上より, ST131パンデミッククローンに特異的なYahO E34Aアミノ酸変異はYahOタンパク質発現量の増加に影響するものの, その機能はバイオフィーム形成と無関係であると推測され, 他の要因に影響している可能性が示唆された。

【今後の実施計画】

今後, YahO E34Aアミノ酸変異の機能解析のために, 低分子Hisタグ高発現株を用いたタンパク質間相互作用解析およびYahOノックアウト株を用いた各種機能解析を実施していく予定である。

平成30年度 天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：乳酸菌のチオレドキシン (TRX) 高発現株の開発と臨床応用への基礎研究

2. 研究代表者：稲本 俊 所属：天理医療大学

3. 共同研究者名

1) 増谷 弘 所属：天理医療大学

2) 野口 延由 所属：関西医療大学

3) 淀井 淳司 所属：天理医療大学

4. 助成金額：400,000円

5. 報告内容

【研究の背景】

血清のチオレドキシン (thioredoxin: TRX) は喫煙、高血圧、高脂血症で増加することが示されており、我々も喫煙者で上昇することを確認している。急性の変化としては、130 km 耐久レースで血清 TRX が約4倍に増加することが報告されており、我々も、乳癌の術前化学療法直後では増加し、適度の運動や食事、計算負荷などの適度のストレスでは減少することを観察している。唾液には血清に比較して10から100倍の濃度の TRX が存在し、唾液腺の疾患であるシェーグレン症候群で、血清や唾液中の TRX が増加する。我々は適度な運動負荷や食事などでは唾液中の TRX が減少することを明らかにしている。

マウスモデルで TRX は NSAIDs で誘発される胃潰瘍に保護的な働きを示した。また、ハズ油で誘発される接触性皮膚炎に対して、局所に塗布された recombinant human TRX が抗炎症作用を示した。一方、TRX と thioredoxin reductase が乳酸菌の嫌気性環境での増殖に重要な役割を果たしている。しかし、乳酸菌の TRX と他の菌に対する拮抗作用の関連については明らかにされていない。

【目的】

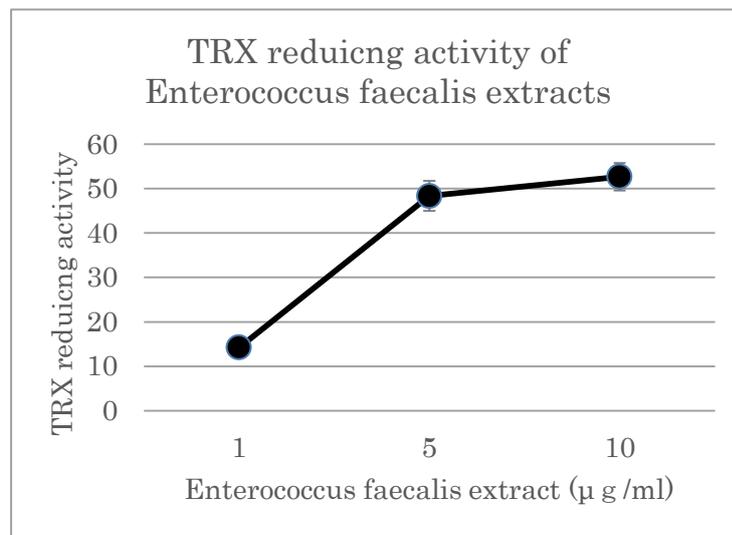
口臭の原因となる菌に対する拮抗作用を有する乳酸菌のチオレドキシン (TRX) 発現状態を解析し、菌外への TRX の分泌量や口臭原因菌に対する拮抗作用との関連を明らかにする。

【方法】

材料は *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (*E. faecalis*) (中村彰宏氏より供与) を用いた。*E. faecalis* はバンコマイシンに感受性のある菌で、多くの臨床研究や基礎研究で標準として用いられる菌である。*E. faecalis* を LB plate agar で培養し、lysozyme と Triton X-100 で分解・抽出し、超遠心分離で得られた上清を extract とした。TRX reducing activity は Kit for assays of mammalian Trx (IMCO 社) を用いて行った。ヒト組換えチオレドキシン (rhTRX) を標準物質として検量線を描き、得られた結果を、同等の TRX reducing activity を有する rhTRX の濃度で表現した。

【結果】

E. faecalis extract の TRX reducing activity は濃度依存性に上昇し、5 μ g/ml では 50 ng/ml の rhTRX に匹敵する TRX reducing activity を示した。

**【考 察】**

Enterococcus faecalis ATCC 29212がTRX reducing activityを有することとその測定方法が確立できた。口臭原因菌に対する拮抗作用を有するEnterococcus faecium WB2000およびLactobacillus salivarius WB21のTRX reducing activityの測定を行い、これらの乳酸菌のTRX reducing activityと口臭の原因となる菌に対する拮抗作用を解析する。また、これらの結果は乳酸菌でのTRXの高発現・高分泌を示唆するので、乳酸菌のTRXをE. coliのTRXに対する抗体で同定し、種々の培養条件下でのTRXの発現・分泌状態を分析していく。

【発表実績（助成研究課題に関するもののみ）】

なし

平成30年度 天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：臨床検査値の高齢者における加齢変化および年齢別基準範囲の推定
— 加齢によるデータ変動パターンおよび参考値に関する検討 —

2. 研究代表者名：山本 慶和 所属：天理医療大学医療学部臨床検査学科

3. 共同研究者名

- | | |
|----------|---------------------|
| 1) 畑中 徳子 | 所属：天理医療大学医療学部臨床検査学科 |
| 2) 嶋田 昌司 | 所属：天理よろづ相談所病院臨床検査部 |
| 3) 倉村 英二 | 所属：天理よろづ相談所病院臨床検査部 |
| 4) 松村 充子 | 所属：天理よろづ相談所病院臨床検査部 |
| 5) 松尾 収二 | 所属：天理よろづ相談所病院臨床検査部 |
| 6) 種田 和清 | 所属：天理よろづ相談所病院健康管理室 |
| 7) 松田 信義 | 所属：岡村一心堂病院臨床検査部 |

4. 助成金額：65,000円

5. 報告内容

【研究の背景・目的】

日本における共通の認識の上に統一された基準範囲というものは20～65歳の臨床検査標準協議会・JCCLSの共用基準範囲(C-RIs)があるが、それ以外の年齢域には該当するものはない。また、高齢者における健常者の提示は難しく、健常な幼児を基準個体とすることも困難である。そこで外来受診者を対象に58～100歳における性別・年齢別の分布変動を調査した。その分布の中央値の設定法確立することならびに病態判定の参考となる加齢変動パターンを提供することを目的とした。

【方 法】

対象：天理よろづ相談所病院臨床検査部に依頼された外来患者58～108歳，31,106人(男性15,365人，女性15,741人)，および日本臨床検査標準協議会JCCLSのC-RIsの基準個体6,345人(男性2,919人，女性3,426人)とした(天理医療大学研究倫理審査委員会：No869)。

外来患者を性別および年齢を58～64歳，65～69歳，70～74歳，75～79歳，80～84歳，85～89歳および90～108歳に層別化した。

対象項目は日常診療において高頻度に依頼される血液検査8項目およびCRPを含む生化学検査25項目とした。

1) 中央値の設定法およびその中央値の評価

外来患者中央値の妥当性を評価するために、層別化した各層の患者データを対数正規化(box-cox変換)、切断幅を2.6SDとする2回反復切断して得られたmean, 2.3SD(P=0.01)より両側1%あるいは片側2%を1次除外とした。1次除外されたデータより1患者1データを抽出し、切断幅を2.6SDとする反復切断(7回)より中央値、上下限值(1.96SD)を設定した。

この中央値の妥当性を評価するため、本研究の58～64歳の中央値とC-RIsの基準個体値の55～65歳の中央値を比較した。

2) 中央値の加齢変動パターン

中央値と年齢による回帰分析を行い、そのslopeから相対slope (slope/中央値)を求め加齢変動パターンの散布図を作成した。

3) 加齢による異常値の出現頻度

共用基準範囲の上下限を外れるデータを異常値として、各層における加齢と異常値出現頻度との関係を調査した。

【結果】

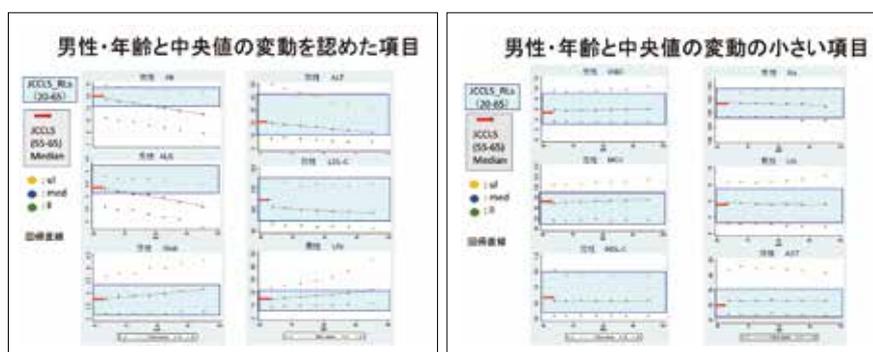
1) 中央値の設定法およびその中央値の評価

C-RIsの基準個体の55～65歳の中央値を評価対照とし、外来患者58～64歳の中央値を比較した。比較には2段枝分かれ分散分析法(性, 年齢, 各項目)より得られた年齢変動(SD)を用い、中央値 $\pm 1.96SD$ が重なるか否かで判定した。その結果、男性は29/33項目、女性は30/33項目でそれぞれ重なった。

2) 中央値の加齢変動パターン

①減少を示す項目:Hb, Alb, CHO, ALT, GGT, ②増加を示す項目:UN, CRE, Glob, LD, ③変動の少ない項目:WBC, MCV, HDL-C, 電解質

また、性差を認める項目も加齢に伴いいずれも性差は縮小する傾向であった。



3) 加齢による異常値の出現頻度

C-RIsの上下限を外れる異常値の頻度の高い項目はAlb, Hb, UN, CRE, およびGlobで加齢に伴いこれらの頻度は上昇した。ChEを除く酵素, Caを除く電解質および脂質項目のそれぞれは加齢に依存せずほぼ一定の異常値出現頻度であった。

【考察】

C-RIsの設定に処した健常者を基準個体の55～65歳の中央値と本研究における58～64歳の中央値は男女とも90%の項目においてデータが重なり両者に差はない結果であった。このことより本研究における中央値の設定方法は概ね妥当な方法であったと判断した。

中央値の加齢変動をみると(図)増加パターン項目および減少パターン項目は加齢に伴い直線的に増加減傾向を示した。こうした項目はC-RIsの上下限値を外れる異常値の割合が高くなる傾向を示した。その割合はHbでは58～64歳の男性で約20%(女性10%)から90～108歳では男性で約80%(女性50%)と著しい増加を示した。男性に比較して女性ではいずれの項目において異常値の割合は低く、加齢に伴う機能の低下の程度が少ないことを示唆するものであった。また、変動の少ない項目は共用基準範囲を適用できる項目があることが判明した。

検査報告書に年齢ごとの参考値として中央値を記載するには中央値に伴う範囲(幅)が課題となる。今後この中央値の幅の研究を重ね提示を行っていきたい。

【発表実績】

第66回日本臨床検査医学会学術集会で発表した。

平成30年度 天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：がん罹患した統合失調症患者に対し精神科訪問看護師が行う意思決定支援の実態調査

2. 研究代表者：國井由加利 所属：医療学部看護学科 助手

3. 共同研究者名

1) 多田 希 所属：平和会吉田病院 訪問看護ステーション道

4. 助成金額：80,000円

5. 報告内容

【研究の背景・目的】

近年、精神疾患患者のがん罹患は増えてきている。なかでも統合失調症患者の場合、精神症状と身体症状との判別が難しいことや訴えが乏しいこと、家族と疎遠で精神疾患に対する偏見から孤独な患者は多く支援者が少ないこと、認知機能の低下から理解力や判断力が低く検査・治療の理解・協力を得ることが困難なこと、家族がいれば家族の意向が優先されるなど様々な問題が生じている。このため患者が望む治療方法や療養生活の選択といった意思決定は難しい状況にあると考える。在宅での緩和ケアの現状から、精神科訪問看護師が患者の願いや希望を肯定的に支え、患者の生と死に寄り添う姿勢が報告されている（荒井春生，2013）が、意思決定支援の実際については語られていない。医療の現場が地域へと移行するなかでがん罹患する統合失調症患者は今後増えることが予想され、精神科訪問看護師が行う意思決定支援の実践を明らかにすることは一般科訪問看護での意思決定支援の一助になると考える。

【研究目的】

がん罹患した統合失調症患者に対し、精神科訪問看護師ががん診断期から看取りの時期までの治療方法や療養生活の選択といった意思決定支援に関わった経験および実践状況を明らかにすることである。

【研究方法】

奈良県内の精神科に特化した訪問看護ステーションの看護師を対象に、質問紙を用いて、統合失調症をもつ担当利用者ががん罹患した経験と意思決定支援の実践についての調査を実施した。

【分析方法】

担当利用者ががん罹患し、意思決定支援を行った精神科訪問看護師は11名（14.4%）と少なかったため、自由記載以外の回答は単純集計を行い、自由記載については類似する内容をまとめてカテゴリー化した。

【結果】

奈良県内にある精神科訪問看護ステーション12施設に勤務する看護師76名を対象に質問紙を配布し、そのうち72名（回収率94.7%）から回答が得られた。その中で、担当利用者ががん罹患した経験をもつ看護師は17名（23.6%）で、実際、意思決定に関わったのは11名（15.2%）であった。意思決定に関わらなかつ

た理由として、「本人に告知されず家族の意向が優先された」、「家族や親族と本人が相談して決めた」、「一般科の訪問看護に移行になった」、「がんが進行していたため告知は家族のみにされており、今後どうするか医師が伝えている段階」であった。対象者の年齢は30～50歳代であり、一般科・精神科の病棟もしくはは訪問看護それぞれの経験年数が5年以上は6～10名で、5年未満は8～11名でばらつきがあった。がん罹患した担当利用者の年齢は40～70歳代で、50歳代が最も多く6名、次いで70歳代5名で高齢化が目立った。がんの告知では、単身者や家族と疎遠だと本人にすべて告知されるが、家族や親族がいる場合では部分告知か告知なしとなり家族の意向が反映されていることがうかがえた。意思決定支援の項目については、「医師の説明の内容や分からないことがないかを確認する」、「疑問があれば相談するように伝える」、「利用者の思いを傾聴する」、「利用者が気持ちを表出しやすい環境を整え相談にのる」、「自己決定したことを受容し支持する」で高得点が示された。低得点の項目は「医師の説明に同席する」で、これには利用者や家族の同意が必要になることが関係した可能性があった。自由記載では、精神科訪問看護師だからこそできたことについては[相手の思いを肯定し受容する][医師との連携][利用者の判断力を評価][精神的支援に重点を置く]、意思決定支援で困ったことについては[意思が定まらない][本人の理解と病状の相違][本人と家族との意見の相違][自尊心の低下]が挙げられ、精神科訪問看護師が意思決定に関わることの大切さについては、意思決定に関わった看護師のほぼ全員がその必要性を感じており、その理由として[共に考える姿勢][相手に合わせた対応][理解を促す姿勢][精神科の専門性を活かした関わり][相手の全体像を把握した身近な存在][心身への援助]が挙げられた。

【考 察】

今回、精神科訪問看護においてがんを併発した統合失調症患者を担当した看護師は少なく、意思決定支援に関わることも少ない状況であった。その理由として、単にがん罹患する患者が少なっただけでなく、がんとわからず経過した可能性や精神疾患に対する偏見から一般科訪問看護を希望する患者もいたことが関係していると考えられた。しかし、意思決定支援を経験した精神科訪問看護師は精神科の専門性を活かした精神的援助の重要性を感じており、看護師としての経験に関係なく、常に患者に寄り添い、患者の思いや意向を尊重する姿勢で関わっていた。自分の思いを表出することが苦手な利用者の思いをゆっくり引き出し、その時々で患者の気持ちが揺らいだとしてもその思いを受容し、患者が理解できる話し方で繰り返し説明することで患者の精神的安定を図り、患者が望む生活に向けた意思決定につなげているのだと考えられた。また、このような関わりを通して患者との信頼関係は構築されたと考える。千葉（2017）は「当事者のニーズや治療などに対し本人の思いを尊重し、当事者自身が意思決定できるように支援することが大切」で、「地域でその人らしく生きていくためには、信頼できる人の支えが必要」と述べている。精神科訪問看護師は地域において患者を支える中心的存在であり、患者が自分らしく生きるための意思決定を支援する重要な役割を担っていた。ただ、この質問紙を用いた調査では、患者の意思決定を阻害する要因や意思決定支援の詳しい実践内容について明らかにするには限界があり、今後は、インタビューを通じた質的研究を行うことでそれらを深めたいと考える。

参考▶荒井春生：がんに合併した統合失調症患者への在宅医療支援体制の取り組み，平成24年度公益財団法人在宅医療助成勇美記念財団助成. 1-19.8

引用▶千葉信子：地域での療養に欠かせない訪問看護師の存在，COMMUNITY CARE, 19(10), 23-25, 2017

平成30年度 天理医療大学 共同研究助成最終報告書

1. 研究課題名：抗がん剤による心毒性と酸化ストレスの評価

2. 研究代表者：金井 恵理 所属：医療教育研究センター

3. 共同研究者名

- | | |
|----------|--------------------|
| 1) 稲本 俊 | 所属：医療教育研究センター |
| 2) 曾山 奉教 | 所属：臨床検査学科 |
| 3) 山本 義和 | 所属：臨床検査学科 |
| 4) 増谷 弘 | 所属：医療教育研究センター |
| 5) 山城 大泰 | 所属：天理よろづ病院乳腺外科 |
| 6) 大野 仁嗣 | 所属：天理よろづ病院血液内科 |
| 7) 中川 義久 | 所属：天理よろづ病院循環器内科 |
| 8) の場 聖明 | 所属：京都府立医科大学循環器腎臓内科 |

4. 助成金額：440,000円

5. 報告内容

【研究の背景】

我々はこれまでに、抗がん剤によるものを含む様々な心不全モデルマウスを用いて、非可逆性の心筋収縮不全に先行して酸化ストレスの関わる心筋ミトコンドリアエネルギー代謝障害が現れ、この段階で治療介入を行うと顕性心不全への進展を阻止できることを報告してきた（Circ Heart Fail 2018; 117: e004417, Sci Rep 2017; 7: 7: 43911, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2017; 1:312(2): H305, Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111(8): 3116）。また、前年度までに実施した観察型ヒト臨床研究において、抗がん剤による急性変化に酸化ストレスが関与する可能性を確認した。近年がんが「治る」時代になるにつれ、がん領域における心不全は以前にもまして大きな課題となっている。しかしながらがん治療、とりわけがん抑制の経路が心不全にどのように影響するかはよくわからず、抗がん剤による心毒性は今も患者の予後に大きな影響を与えている。

【目的】

抗がん剤による心毒性出現のメカニズムを基礎・臨床の両方の観点から解明し、臨床応用を見据えた効果的な心不全治療につながる知見の蓄積を目的とする。

【方法】

①基礎研究と②臨床観察によって構築した。基礎研究は研究代表者の所属する心不全エネルギー代謝研究室と酸化ストレス研究グループが担い、臨床観察は酸化ストレス研究グループに加え天理よろづ病院乳腺外科・循環器内科・血液内科の協力を得て実施した。

具体的な方法は次のとおりである。

①基礎研究

まず、大動脈結紮によるマウス心不全モデルを作製、心不全の進展におけるがん抑制の経路（がん抑制遺伝子 p53 とその下流 TIGAR）を検討した。

次に、TIGAR ノックアウトマウスを作製し、RT-PCR や Western blotting、免疫組織化学染色やエネルギー実験により心筋代謝を検討、この経路の治療介入の可能性を探索した。

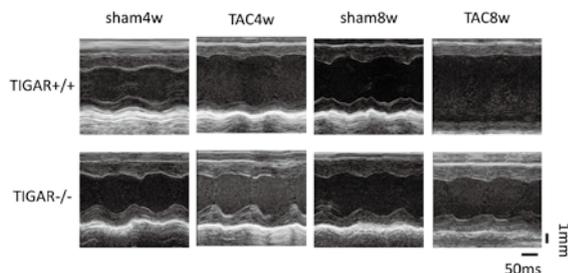
②観察型臨床研究

本学研究倫理委員会および天理よろづ病院倫理委員会で承認を得た先行研究をもとに倫理的な修正を行い、天理よろづ病院乳腺外科および血液内科にてアントラサイクリン系抗がん剤による外来化学療法を受ける患者に対し、酸化ストレスの指標である thioredoxin を含む観察型臨床研究を企画した。

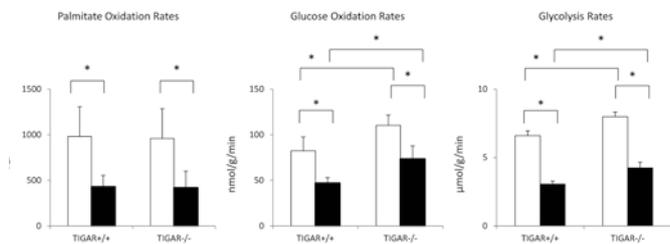
【結果】

①基礎研究

大動脈結紮 (TAC) 心不全モデルにおいて、がん抑制遺伝子 p53 とその下流 TIGAR の発現は亢進した。そこで、TIGAR ノックアウトマウスを作製することによって p53 がん抑制の経路を遮断したところ、正常マウスでは認められた心拡大を伴う心不全が抑制され (下図左)、また組織所見でも、心筋脱落を伴う心筋線維化や 8-OHdG による酸化ストレスの惹起、アポトーシスの出現を抑えた。さらにエネルギー代謝を検討するため Liquid chromatography を実施したところ、パルミチン酸などのアミノ酸代謝に変化はなかったが糖代謝が改善することがわかった (下図右)。



図左: マウス心臓エコー M-mode の画像。TIGAR KO マウス (TIGAR^{-/-}) では圧負荷 (TAC) による 8 週間後 (8W) の心不全が抑制され心拡大が抑えられた。



図右: TIGAR KO マウス (TIGAR^{-/-}) では圧負荷 (TAC) による糖代謝障害が抑制された。□ control, ■ TAC8W (Am J Physiol Heart Circ Physiol.2019;316(6):H1366-1377)

②観察型臨床研究

この 9 月より、天理よろづ病院に新たに腫瘍循環器外来が設置されることになり、現在天理よろづ病院倫理委員会に修正申請中である。そのため現在まとまった結果を得るに至っていないが、修正承認ののち再開の予定である。

【考察】

心不全で惹起されるがん抑制遺伝子 p53 と TIGAR の経路は、酸化ストレスと心筋代謝に関与して心不全の進展に寄与することが分かった。この心筋エネルギー代謝を制御する介入治療が、新しい心不全治療の開発につながる可能性が示された。

【発表実績 (助成研究課題に関するもののみ)】

第 28 回日本 Cell Death 学会 (2019 年 7 月 東京) で発表のほか次の国際雑誌掲載となった。

Am J Physiol Heart Circ Physiol.2019;316(6):H1366-1377

天理医療大学紀要 投稿規定

編集方針：本誌は、天理医療大学の機関誌として年1回以上発行し、医学に関する基礎的・臨床的研究論文を掲載するものである。

論文投稿資格：論文投稿者は、医学・医療に関わる者であれば所属施設・職種・身分等は問わない。

医の倫理規定：臨床試験等の医の倫理に係る研究は、厚生労働省の最新の「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「遺伝子治療臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、当該施設の倫理委員会の承認を得たものであること。また、その旨を論文中に明記する。

論文執筆倫理：投稿論文は未発表のものに限る。二重投稿や類似投稿は認めない。すでに学会等で発表したものであればその旨を記載する。総説等で、著者自身が他誌に発表した原著論文の図表などを用いる場合は著作権者の許可を得ること。他者の著作物等を論文中で使用する場合は、許諾を得たものであることを本文中に明記する。他者の著作物等を引用する場合は、論文執筆者の倫理に基づいて適正に行うこと。

論文の採否：論文の採否は、査読者（原則2名）による peer review の結果に基づいて編集委員会で最終決定する。

著作権 (copyright)：本誌に掲載された論文の著作権は、天理医療大学に帰属する。また、論文は委員会が承認した電子ジャーナルシステムにより電子化し公開する。著者が自身のホームページや所属施設のリポジトリに掲載したい場合は編集委員会にその旨を申し出て許可を得ること。

論文の種類：[紀要構成]

- ・原著論文 Original Article
 - ・短報 Brief Communication
 - ・報告 Report
 - 実践報告 Practice Report；教育の現状等の報告
 - 技術報告 Technical Report；検査技術の改良，修正，工夫等の報告
 - 学会報告 Conference Report；学会参加報告
 - ・総説 Review
 - ・論説 Article
 - ・Supplement
- 天理医療大学リトリート抄録集

Abstracts from Research Retreat of Tenri Health Care University

天理医療大学共同研究助成報告書

Reports from Tenri Health Care University Grant-in-aid for Collaborative Research

投 稿 窓 口：執筆要項に準じて論文を作成し，下記の投稿窓口へ投稿すること

天理医療大学紀要編集室 thcu-kiyou@tenriyoroze-u.ac.jp

2020年4月 施行

天理医療大学紀要 執筆要項

論文の作成要領：

使用する言語は和文または英文を問わない。いずれの原稿もA4版の用紙に上下3 cm, 左右2.5 cmの余白をとり、12ポイントの文字の大きさを、ダブルスペースにて印字する。標準的なフォントを用いたMicrosoft社のWordでの作成を推奨する。

和文原稿の原著と総説は、各16,000字以内、短報、報告(実践報告、技術報告、学会報告)、論説は8,000字以内とする。ただし欧文文字は半角文字として扱い、図と表は1個につき400字とみなす。

英文原稿のOriginal Article, Reviewは4,000語以内、Brief Communication, Report (Practice Report, Technical Report, Conference Report), Commentaryは2,000語以内とし、図と表は1個につき100語とみなす。読点は全角カンマ「,」を用い、文末は「。」を用いる。

論文は以下のセクションに分ける。

- 1) 表紙: 表題(日本語,英語), 著者名(日本語,英語), 所属(日本語,英語), 表題の欄外見出し(ランニングタイトル・30字以内), 代表者の連絡先住所, 電話番号, ファックス番号, Eメールアドレス, 論文の種類, 表題から文献までの総文字数(英文の場合は総語数)を記載する。
- 2) 抄録(サマリー): 和文は800字以内, 英文は300語以内とする。3~5個のキーワード・keywordsを付ける。原著論文の抄録には, 背景または目的, 方法, 結果, 結論を含める。(和文論文, 英文論文のいずれであっても, 和文・英文両方の要旨およびキーワードを付ける。その他の論文は和文・英文の一方でも可)
- 3) 本文: 原著論文では原則として, 緒言, 方法, 結果, 考察, 謝辞など。英文原稿ではIntroduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgementsなど。結論・Conclusionを追加してもよい。謝辞・Acknowledgementsには研究資金の提供先を記載する。
- 4) 利益相反 C.O.I. (conflict of interest) 申告開示をする。
- 5) 文献 References

APA方式もしくはNLM方式の記載方式を用いる。

(1) APA方式(『APA6th edition』に沿って記載)

■本文中の引用

「著者名(出版年)は、・・・。」または「・・・と報告されている(著者名, 出版年)。」などと記載する。著者が複数の場合には, 筆頭著者に「ら」または「他」(英文の場合はet al.)を付けて記載する。

■文献リストの記載

- ・文献リストは, 筆頭著者の姓のアルフェベット順に並べ, 出典ごとにぶら下げインデント(段落の2行目以降を字下げした書式)で記載する。
- ・記載すべき書誌情報は, 基本的に「著者」「年号」「タイトル」「出版データ」の順で記載する。それぞれの要素は全角ピリオドで終え, 年号は半カッコで括る。欧文文献の場合は, 半角英数字の後, 半角スペースを入れる。

・著者が3名以上の場合には3名まで記載し、4名から他（英文の場合はet al.）とする。

①学術誌掲載論文の記載

《基本》著者名. (出版年). 論文タイトル. 掲載誌名, 巻 (号), 開始ページ-終了ページ.

例) 天理太郎, 別所花子. (1982). 看護とコミュニケーション. 天理医療研究学会誌, 2 (1), 22-29.

例) Tenri, T., & Jyo, A. (2000). Introduction to Nursing Basic Sciences. Journal of Tenri Sciences, 2(1), 23-52.

②書籍の記載

《基本》著者名. (出版年). 書籍名 (版数) (pp.開始ページ-終了ページ). 出版社名, 発行地.

例) 天理太郎. (1995). 看護基礎科学入門 (第2版) (pp.23-52). 研究学会出版, 大阪.

例) Carter, B. (2000). Nursing Basic Sciences. A science of dependency (pp. 23-52). London, England: Taylor publisher.

《編集本の章の引用》章の著者名. (出版年). 章タイトル, 編者名 (編), 書籍タイトル (pp. 章の開始ページ-終了ページ). 出版社名, 発行地.

例) 天理太郎. (2008). 第3章 コミュニケーション, 天理花子 (編), 看護技術論 (pp. 34-50). 天理出版, 大阪.

例) Carter, B. (2008). Nursing Basic Sciences. In Smith, H(Eds.), A science of dependency (4th ed, pp.34-50). London, England: Taylor publisher.

③インターネット上の資料の場合

逐次的な更新が前提となっているもの場合のみ出版データのあとにカッコで括って検索日を記載する。

《基本》著者名. (投稿・掲載の年月日). タイトル. <http://...> (検索日〇〇〇〇年〇〇月〇〇日)

例) 近畿健康労働局. (2012, 11月). 健康情報に関する近年の動向.

<http://www.mhlw.go.jp/kenkou/dl/kenkouhousin>

例) Health Organization. (2008, January 22). Nursing contribution to primary health care. primary health care. Retrieved from www.mhlw.go.jp/kenkou/dl/_01

※DOI (digital object identifier : デジタルオブジェクト識別子) が示されている出典の場合は通常の書籍情報の最後に「doi:」という文字に続けて10から始まるDOI番号を記載する。この場合URLや検索日の記載は原則不要。

(2) NLM方式

■本文中の引用

引用順に本文の引用箇所の右肩に^{1) 2)}と番号を付ける。

■文献リストの記載

文献リストは本文の最後の一括して、引用番号順に記載する。

・著者が3名以上の場合には3名まで記載し、4名から「, 他.」(英文の場合はet al.)とする。

①学術誌掲載論文の記載

《基本》著者: タイトル. 雑誌名. 発行年 (西暦); 巻: 最初の頁 - 最後の頁.

例) (邦文の場合) 加藤大典, 戸井雅和, 稲本俊, 他. : 乳房部分切除後の断端陽性に対する取扱いの比較検討—41施設へのアンケートによる調査結果から—. 乳癌の臨床. 2009; 24 : 158-159.

例) (英文の場合) Fujita J, Yoshida O, Yuasa Y, et al. : Ha-ras oncogenes are activated by somatic

alterations in human urinary tract tumors, Nature. 1984; 309: 464-466.

②書籍の記載

《基本》著者：書籍名. 出版社名. 発行地：発行年（西暦）；最初の頁—最後の頁.

※英文の場合、書籍名の冒頭に In, 編者名の最後にて ed. (Editorの略, 複数名の場合は eds.) を表記。

例) (邦文の場合) 広井良典：ケア学越境するケアへ. 医学書院. 東京：1998：156-158.

例) (英文の場合) Ryan ET: Immunization. In Goroll AH, Mulley AG Jr, eds. Primary Care Medicine, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 2000; 21-36.

③インターネット上の資料の場合

逐次的な更新が前提となっているものの場合のみ出版データの後に括弧で括って検索日を記載。

《基本》著者. (投稿・掲載の年月日) タイトル. <http://...> (検索日〇〇〇〇年〇〇月〇〇日)

※DOI (digital object identifier: デジタル. オブジェクト識別子) が示されている出典の場合は 通常の書籍情報の最後に「doi:」という文字に続けて10から始まるDOI番号を記載する。この場合YRLや検索日の記載は原則不要。

例) (邦文の場合) 近畿健康労働局. (2012年, 11月). 健康情報に関する近年の動向. <http://www.mhlw.go.jp/kenkou/dll/kenkouhousin>

例) (英文の場合) health Organization. (2008, January 22). Nursing contribution to primary health care. primary health care. Retrieved from www.mhlw.go.jp/kenkou/dll/_01

6) 図, 表の説明 Figure Legends

7) 図, 表

本文とは独立したフォーマットで提出する。

図, 表には番号 (図1またはFigure 1, 表1またはTable 1) をつける。図はDOC (X), XLS (X), PPT (X), JPG, TIFF, GIF, AI, EPS およびPSD フォーマットなどが受理可能である。印刷原稿の解像度として, 300 dpi を必要とする。表は標準的なフォントを用いたMicrosoft 社のWordまたはExcel での作成を推奨する。

図, 表の中で略語を使用する場合にはその右肩に順次 a, b, c の添字を付け, それぞれの説明は本文中とは別に説明を要する。

2020年4月 施行

編集後記

天理医療大学紀要 Vol.8 No.1 2020が発行の運びとなりました。

しかしながら、この編集期間中に新型コロナウイルスによる緊急事態宣言が発令され、我々にとって未曾有ともいえる経験をしました。2019年12月に中国・武漢市から端を発した新型コロナ・ウイルス(SARS-CoV-2)感染症(COVID-19)は世界的に流行し、2020年3月にはWHOによりパンデミックが宣言されました。今もなお世界中に感染拡大は続いております。

しかし、我々人類は幾度となく細菌やウイルスによって社会崩壊の危機に直面し、そのたびにその試練を乗り越えてきました。今回もまた我々人類はこの壁を乗り越えることができると信じています。

Vol.8 No.1の発行にあたり、これなる紀要を通じての研究活動が医療・医学の発展に貢献し、楽しく幸せな社会生活を送るための一助になることを期待いたします。

投稿者ならびに査読者の皆様には編集委員から心より感謝申し上げます。

編集委員長 和田晋一

天理医療大学紀要

Bulletin of Tenri Health Care University

編集委員長

和田 晋 一

Editor-in-Chief

Shinichi Wada

編集委員

岡 本 響 子

足 立 みゆき

小 松 方

石 橋 かず代

川 上 祐 子

山 中 政 子

松 本 智 子

山 岸 真理子

Editorial Board

Kyoko Okamoto

Miyuki Adachi

Masaru Komatsu

Kazuyo Ishibashi

Yuko Kawakami

Masako Yamanaka

Tomoko Matsumoto

Mariko Yamagishi

編集部

小 森 智 明

小 野 亜希子

Managing Editor

Chiaki Komori

Akiko Ono

天理医療大学紀要 第8巻第1号

Bulletin of Tenri Health Care University Vol.8 No.1

2020年3月発行

発行者 〒632-0018 奈良県天理市別所町80番地-1
学校法人天理よろづ相談所学園 天理医療大学
TEL : 0743-63-7811

代 表 吉田 修
