



日中笹川医学奨学金制度  
第42期、43期、44期（共同研究コース）

# 研 究 報 告 書

2022年4月～2023年3月

公益財団法人 日中医学協会

# 目 次

42-1	Long-term careの質指標に基づく中国吉林省における居宅ケアサービス事業所の利用者の実態およびニーズ：質的研究				
		吉林大学看護学院	孫 皎	.....	P. 1
		東京大学大学院医学系研究科高齢者在宅長期ケア看護学	山本 則子	.....	P. 10
42-2	M2 macrophages alleviate LPS/Nigericin-induced pyroptosis of M1 macrophages				
		中国科学技術大学附属第一医院	鄭 旭	.....	P. 11
		慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科	金子 祐子	.....	P. 14
42-3	The value and application of P53 detection of tumor tissue in predicting postoperative recurrence in patients of with stage I lung adenocarcinoma				
		北京大学第一医院	熊 焰	.....	P. 15
		山梨大学大学院総合研究部人体病理学	近藤 哲夫		
42-4	Benefits of plasmalogen in APP23 mice with cerebral hypoperfusion				
		ハルビン医科大学附属第一医院	翟 蘊	.....	P. 18
		岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学	山下 徹	.....	P. 21

43-1	Mechanisms of BLT2 in regulating intestinal mucosal barrier dysfunction following traumatic brain injury				
	上海市東方医院（同濟大学附属東方医院）	劉 珉	• • • • •	P. 22	
	順天堂大学大学院医学研究科生化学第一講座	横溝 岳彦	• • • • •	P. 27	
43-2	Protective Effects of Allicin, a Natural Compound from Garlic Extract, on Lung Fibrosis Mediated by Fibroblasts				
	寧夏医科大学総医院	侯 嘉	• • • • •	P. 28	
	順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学	高橋 和久	• • • • •	P. 33	
43-3	NGS analysis for SARS-CoV-2 gene mutations				
	北京大学第一医院	金 博	• • • • •	P. 34	
	順天堂大学大学院医学研究科臨床検査医学講座	田部 陽子	• • • • •	P. 39	
43-4	CACNA1B gene mutation causes atrioventricular node reentrant tachycardia by affecting cardiac autonomic nerve activity				
	四川省医学科学院・四川省人民医院	李 小平	• • • • •	P. 40	
	東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野（大森）	池田 隆徳	• • • • •	P. 44	
43-5	Prognostic significance of pre-operative neutrophil to lymphocyte ratio in patients with gastric remnant cancer				
	中国科学技術大学附属第一医院（安徽省立医院）	胡 磊	• • • • •	P. 45	
	静岡県立静岡がんセンター胃外科	寺島 雅典	• • • • •	P. 48	
43-6	糖尿病性心・腎臓機能障害に対するジペプチジルペプチダーゼIIIの新規治療効果				
	中国医科大学附属第四医院	逢 暁玲	• • • • •	P. 49	
	滋賀医科大学生化学・分子生物学講座	扇田 久和	• • • • •	P. 52	
43-7	Regulation of chromatin modification in osteoblast and chondrocyte differentiation				
	中国中医科学院中医基礎理論研究所	張 治国	• • • • •	P. 53	
	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科歯学系	小守 壽文	• • • • •	P. 61	

44-1	Feasibility of IVUS pulling back from the LAD to assess acute LCX ostium damage after provisional stenting in non-true left main bifurcation lesions				
	四川省医学科学院・四川省人民医院	李 其勇	・ ・ ・ ・ ・	P. 63	
	札幌ハートセンター札幌心臓血管クリニック	藤田 勉	・ ・ ・ ・ ・	P. 65	
44-2	Carrier-mediated Delivery of Fatty Acid-binding Protein Ligands for Improving Blood Brain Barrier Penetration and Therapy of Neurodegenerative Diseases				
	成都市第三人民医院	鄭 雅嫻	・ ・ ・ ・ ・	P. 66	
	東北大学大学院薬学研究科先進脳創薬講座	福永 浩司	・ ・ ・ ・ ・	P. 70	
44-3	Study on prevention and control measures to reduce nosocomial infection in intensive care units : unifying and standardizing implementation of ATP-based bioluminescence Measurement				
	中国科学院大学寧波華美医院	詹 擘斐	・ ・ ・ ・ ・	P. 71	
	千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学	中田 孝明	・ ・ ・ ・ ・	P. 74	
44-4	非小細胞肺癌における腫瘍成長速度と腫瘍増殖および免疫状態に関する遺伝子発現シグネチャーとの関連に関する研究				
	中国医科大学附属第一医院	孫 長博	・ ・ ・ ・ ・	P. 75	
	東京大学大学院医学系研究科呼吸器外科学	中島 淳	・ ・ ・ ・ ・	P. 78	
44-5	Application of ICG fluorescence in laparoscopic hepatobiliary surgery				
	上海東方肝胆外科医院	儲 開建	・ ・ ・ ・ ・	P. 79	
	東京大学医学部附属病院肝胆膵外科、人工臓器・移植外科	長谷川 潔	・ ・ ・ ・ ・	P. 86	
44-6	Genetic analysis of hypospadias and pleiotropic effects underlying hypospadias identified from phenotype genome-wide association studies				
	上海交通大学附属兒童医院	陳 仲中	・ ・ ・ ・ ・	P. 87	
	東京大学大学院新領域創成科学研究科	松田 浩一	・ ・ ・ ・ ・	P. 90	
44-7	順天堂大学医学部皮膚科に受診する外来・入院患者の頻度と種類について：観察研究				
	西安交通大学第二附属医院	王 昊	・ ・ ・ ・ ・	P. 91	
	順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学・アレルギー学	池田 志孝	・ ・ ・ ・ ・	P. 94	
44-8	局所進行前立腺ガンにおける前立腺摘除術と組み合わせたネオアジュバンド療法の重要性について				
	福建省立医院	魏 永宝	・ ・ ・ ・ ・	P. 95	
	順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学	堀江 重郎	・ ・ ・ ・ ・	P. 98	

44-9	Surgical techniques and comprehensive diagnosis and treatment of liver transplantation in children				
		湖南省儿童医院	陳立健	・ ・ ・ ・ ・	P. 99
		国立成育医療研究センター臓器移植センター	笠原 群生	・ ・ ・ ・ ・	P. 102
44-10	Prenatal diagnosis and intrauterine treatment of fetal anomalies and disease				
		広州市婦女児童医療中心	潘 敏	・ ・ ・ ・ ・	P. 103
		国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター	左合 治彦	・ ・ ・ ・ ・	P. 106
44-11	Comparative study of laparoscopic anatomical liver resection guided by indocyanine green fluorescence imaging and intraoperative ultrasound				
		重慶医科大学附属第一医院	廖 銳	・ ・ ・ ・ ・	P. 107
		国立国際医療研究センター病院	國土 典宏	・ ・ ・ ・ ・	P. 111
44-12	神経疾患に関わる遺伝子の機能解析				
		黒竜江中医薬大学	方 衡	・ ・ ・ ・ ・	P. 112
		名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野	服部 光治	・ ・ ・ ・ ・	P. 115
44-13	消化器癌における集学的な治療マーカーの確立				
		首都医科大学附属北京佑安医院	張 愛英	・ ・ ・ ・ ・	P. 116
		三重大学大学院医学系研究科消化管・小児外科	問山 裕二	・ ・ ・ ・ ・	P. 116
44-14	A nonpharmacological lifestyle-related intervention strategy for dementia				
		福建省立医院	陳 麗麗	・ ・ ・ ・ ・	P. 137
		京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻	木下 彩栄	・ ・ ・ ・ ・	P. 141
44-15	Explore the mechanism of JAK-STAT signal pathway in the development of primary immunodeficiency diseases induced by STAT1 mutations				
		復旦大学附属児科医院	王 文婕	・ ・ ・ ・ ・	P. 142
		広島大学大学院医系科学研究科小児科学	岡田 賢	・ ・ ・ ・ ・	P. 147
44-16	Genetic Study on X Chromosome in Japanese Multiple Sclerosis				
		濟南市中心医院	李 国紅	・ ・ ・ ・ ・	P. 148
		九州大学大学院医学研究院神経内科学	磯部 紀子	・ ・ ・ ・ ・	P. 151
44-17	Explore the Crosstalk Between Adipose Tissue and the Cardiovascular System				
		海南省人民医院/海南医学院附属海南医院	全 珊	・ ・ ・ ・ ・	P. 152
		大分大学医学部 循環器内科・臨床検査診断学	高橋 尚彦	・ ・ ・ ・ ・	P. 155

# 日中笹川医学奨学金制度 (共同研究コース) 研究報告書



\* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 42 期 研究者番号 (研究者编号) : K42 作成日 (书写日期) : 2023 年 1 月 5 日

氏名 (姓名)	孫 皎	性別 (性別)	女	生年月日 (出生日期)	1971 年 10 月 27 日
研究テーマ (研究題目)	Long-term care の質指標に基づく中国吉林省における居宅ケアサービス事業所の利用者の実態およびニーズ：質的研究				
研究期間 (来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2022 年 7 月 24 日 ～ 2023 年 1 月 23 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻 高齢者在宅長期ケア看護学分野				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	山本則子・教授				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り (有参加) <input checked="" type="checkbox"/>		なし (没有参加)		
	※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称 : 第 42 回日本看護科学学会学術集会			
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ (发表題目) :			
発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ (发表題目) :				
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中 (已发表或投稿中)		発表なし (没有发表) <input checked="" type="checkbox"/>		
	※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ (題目) :				
	著者名 (作者名) :				
	雑誌名 (期刊名) :				
発行年 (发表年度) :					
巻 号 (刊卷) :					
ページ (页数) :					
インパクトファクター (影响因子) :					

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告  
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

**【研究目的】** (研究目的)

Long-term care の質指標に基づいて、中国吉林省における居宅ケアサービス事業所の利用者が受けているケアの実態および希望するケアニーズを把握し、これらの課題を解明することを目的とする。

**【研究経過】** (研究经过)

1. 背景

現在、中国では高齢化が急速に進んでおり、在宅で過ごす高齢者を対象とした長期ケア等のニーズが急激に拡大して、高齢化対応施策が困難な状況になっている。2019年に介護保険ケアが試行され、吉林省長春市では2021年12月から長期介護保険（簡略：長護険）ケアの施行が始まった。しかし、訪問看護師はまだ在宅療養者に対して導入されていない状態であり、実際は在宅療養者に対するケアのすべてを居宅ケアサービス事業所におけるヘルパーが担っている。これらにより、居宅ケアサービス事業所の利用者が受けているケアの実態と希望するケアニーズの解明は急務な課題である。

2. 研究方法

(1) 研究デザイン

質的研究。

(2) 研究の対象

2022年9月-10月に吉林省長春市に位置する居宅ケアサービス事業所の利用者、家族、ヘルパーおよび管理者であった。

(3) インタビュー内容

東京大学大学院医学系研究科高齢者在宅長期ケア看護学の研究代表者である山本則子教授らが開発した Long-term care の質指標 (VENUS: Visualizing Effectiveness of Nursing) に基づいて、「苦痛や症状のマネジメント」「食事の世話」「排泄の世話」「身体活動の援助」「睡眠」「気分・情緒」「家族のケア」「尊厳に関すること」をインタビューした。

なお、管理者には事業所情報、利用申請からサービス提供までの経緯、サービス提供内容と頻度、質保証の方法、事業所運営上の困難・原因を、家族には介護ケアを受ける理由を、ヘルパーには、サービス提供時の困難、仕事継続意欲を尋ねた。

(4) データの収集方法

吉林省長春市の医療保険部所長より居宅ケアサービス事業所の管理者へ研究の紹介を依頼し、研究参加の意思のある管理者の紹介を受けた。その後、管理者から事業所の利用者及び家族の紹介を受けて、吉林大学看護学院の修士2名がインタビューを実施した。

(5) 統計解析の方法

インタビューの録音内容から逐語録を作成し、内容分析を行った。

(6) 倫理的配慮

吉林大学看護学院に研究倫理審査申請・報告を行った。倫理審査番号：2022092901

**【成果】** (成果)

在宅高齢者の尊厳や生活・生命の質 (QOL) を保証してゆくことが重視される。そのため、研究代表者である山本則子教授らが開発した高齢者の安心・安楽な生活を表す質指標である Long-term care の質指標 (VENUS) に基づいて、吉林省において居宅ケアサービス事業所の利用者が受けているケアの実態と利用者が受けたいケアニーズを分析した。

1. 管理者の分析結果

1.1 居宅ケアサービス事業所・管理者の属性 (利用者数、ヘルパー数等)

管理者属性：29歳、女、大学卒業、7年間仕事の経験で、老人施設に5年間務めた。インタビューの時間は82分であった。

長春市にて、居宅ケアサービス事業所は23か所であった。現在、事業所に所属するヘルパーは9-10人であり、事業所の利用者人数はほぼ80人、全員が重度の寝たきり状態であった。

「私たちのヘルパーの人数は9人から10人くらいです。彼らの主な仕事は、高齢者にサービスをしたりすることです。」

「長春の長期介護保険は、人々をケアするのは重度の要介護、完全に寝たきりになっている。この部分の人々は初めてこの政策を享受することができます。」

## 1.2 利用申請からケアサービス提供までの流れ

ケアサービスのプロセスは、家族がスマートフォンで申請する→第三者機関がスクリーニングする→居宅ケアサービス事業所の利用者になる→居宅ケアサービス事業所が全身の状態をスクリーニングしてからアセスメントする（高齢者と家族の希望に応じてプランを立てる）。

### ➤ 自社で開発したシステム

事務所が自社で開発したシステムを持ち、ヘルパーがケアサービスする前後にタイムカードを押すことで、2時間のケアを保証できる。また、ヘルパーが実施したケアサービスのキーワードを入力されるため、実際にヘルパーが何のケアを実施したか管理者がシステムにより把握できる。

「自社で開発したシステムを持っていますが、……必ず2時間でなければならなくて……。」

「私たちのシステムは、サービススタッフが発言するキーワードを識別します。例えば、入浴、……システムがそれを管理者に通報します。管理者は、サービスの内容が一致していないことをヘルパーに確認し、実際はケアサービスをしているかどうかを調べます。私達のこのシステムは非常に厳しく管理され、ヘルパーへの要求も非常に厳しいです。」

医療保険部門から、ケアサービスする前後にも、写真を撮ってシステムに転送することが要求される。また、ケアサービスが終了すると、ヘルパーと家族が署名することになっている。

「サービスの前に1枚、サービスの後に1枚撮ってアップロードする……。」

「サービスが終了すると、電子サインをします。ヘルパーがサインした後、家族に署名をもらった後に、退出します。」

### ➤ ポジショニングチップ（GPS装置の設置）

GPS装置の設置（無料で、使用後回収する）があり、自動的に起動され、測位位置追跡警報によりヘルパーがケアサービスに来ているかどうかを効果的に識別する。

「地図上で高齢者のベッドの位置を正確に判断し、ヘルパーがいないかことを認識することができます。一定の範囲を超えて、ヘルパーがいない場合、警告することができるシステムです。」

## 1.3 ケアサービス提供内容と頻度

現在、居宅ケアサービス事業所は日常生活ケアサービスしか実施していなく、医療サービスは実施できない状態である。日常生活ケアサービスは、入浴（体を拭く）、爪を切る、人工に便を取る、陰部ケア、口腔ケア、食事援助、簡単なリハビリの援助、排泄のケアと指導である10項目を含む。

「10項目が含まれています、医療サービスは今まで長春で政策が行われていなかったもので……。」

実施する頻度は2時間/回、2回/週、8回/月であり、毎回いくつかの項目で2時間にまとめて行うことになる。

「高齢者の実際の身体の状態に基づいて、一人一人にケアサービスプランを作成しています。……。」

## 1.4 事業所に入職した理由

### ➤ 個人的な時間を確保できる

管理者は、看護大学を卒業した後に老人施設に勤めたが、事業所と比較すると、個人的な自由時間がほとんどなかったため、現在の仕事のほうが良いと感じる。

「私は看護学の出身でしたが、たまたま養老に触れる機会があって、いいなと思いました。……いつも自分の価値を実現したいと思っていますし……。」

「以前は老人施設でして、個人的な時間を占有する可能性は24時間で、……居宅ケアサービス事業所は対照的に、仕事の多くのはすべて昼の時間です。……。」

### ➤ 自分の価値を実現できる

長い時間をかけて養老に関わるのが好きになってきて、自分の価値を実現できると考えられる。

「私も養老の仕事をするのが比較的好きで、長い時間を高齢者と接触する時間が長くて、高齢者と関わることで自分が行うことの価値を感じられ、仕事をする価値があると感じます。」

## 1.5 質保証の方法

### ➤ ヘルパーの募集要件と訓練

ヘルパーには募集要件があり、50歳以下、健康証明書、養老ヘルパー証明書、身分証明書により犯罪や同類業務において違反行為があるかチェックする。また、ケアする前に1週間のトレーニングがあり、4日間の講義に加えて3日間在宅でのトレーニングを受ける。さらに、毎月トレーニングがある。高齢者と家族の満足度、ケアサービス質および技術を総合的に評価する。



「ヘルパーの募集には、政策によっては満50歳以下になりますが、性別の要求はなくて、必ず健康証明書、養老ヘルパー証明書が必要です。また犯罪記録があるかどうかチェックをします。」

「仕事の前には、7日間の訓練があります。……定期的に毎月訓練して、……彼らのサービスの質を高めることができます。」

#### ➤ ケアサービスの追跡

管理者は、定期的に1回/月電話するか1回/3カ月間在宅を訪問し、ケアサービス提供前後を比較する。また、訪問した後、入宅礼儀、サービス規範、態度、コミュニケーション能力、サービス時間、仕事の効率、操作の技術、訪問形式、担当するヘルパー、個人情報、誰が訪問したか、日付、時間、訪問結果、訪問対象者が高齢者か家族、訪問写真を記録してシステムに転送する。追跡より高齢者の状態をチェックでき、サービスの内容およびヘルパーを変更する希望があるか直接に把握する。

「定期的な電話で連絡をします。普通は1ヶ月に少なくとも1回電話します。……ヘルパーの態度、時間、サービスの内容、技能など、さまざまな意見を聞きます。」

「もう1つは在宅訪問です。訪問は看護師が行います。3カ月間ごとに訪問して、……サービスの質を評価することができます。」

### 1.6 事業所運営上の困難

#### ➤ 地域の住民の認識不足

管理者によると、ヘルパーがケアサービスの専門家であっても、受けられたくない家族も存在する。また、地域の住民は老後生活に関する認識が不足している。

「確かにいくつかあります。長春の養老市場は認知度がまだ足りません。政府の政策があれば、間違いなく無料の良いサービスです。」

「いくら専門的にやっても、地域住民はサービスを使いたくないと思っています。これらの考えがあり、時間をかけてすり合わせて克服する必要があります。」

#### ➤ 地域の住民へのサポート不足

ケアサービスが受けたくても、高齢者のご家族がいなくて、在宅ケアサービスを受けられない状態であった。また、現在、利用者は少ない、提供できるサービスの種類も少ない、ヘルパーは行く距離が遠いなど現状がいくつか挙げられた。

「家族がない高齢者は、サービスを契約することができないかもしれません。」

「私たちの運営上の困難は、実際に利用者の量が少なく、ヘルパーのサービスの距離が少し遠いので、しかし利用者の量が上がってきて、徐々にも良いです。」

### 2. 家族の分析結果

表1 利用者と家族の属性

	属性		属性
利用者1	59歳、男性、中学校、主疾患が脳血管疾患	家族(F1)	61歳、女性、小学校、自宅、弟と住み、2022年1月に居宅ケアサービスの利用を開始した
利用者2	72歳、男性、中学校、主疾患が脳血管疾患	家族(F2)	65歳、女性、高等学校、自宅、夫婦が住み、2021年12月に居宅ケアサービスの利用を開始した
利用者3	74歳、女性、小学校、主疾患が脳血管疾患	家族(F3)	74歳、男性、小学校、自宅、夫婦が住み、2022年8月に居宅ケアサービスの利用を開始した

インタビューした利用者3人は、全員が脳血管疾患により寝たきりの状態であった。家族3人が60歳以上であり、自宅に利用者と一緒に住んでいた。利用者と家族の教育経歴はほとんど低かった。

#### 2.1 苦痛や症状のマネジメント

利用者の意識によって苦痛の表現が違い、家族が痛み止めの薬を準備していた。そのほか、便秘薬など日常的な薬も準備していた。

「時々頭がぼんやりしたり、頭が痛くなったりして、具合が悪くなっても言います。」(F1)

「ときどき、足がしびれたとか、腕がしびれたとか言っていました。私はマッサージしてあげたりしてました。痛み止めの薬を飲んで、痛みがひどくなったとき。」(F3)

#### 2.2 食事の世話

利用者の身体の機能が徐々に低下するために、食事はほとんど家族の援助を得て接種している状態であった。家族は、柔らかく消化しやすい食事を作って、肉、果物など栄養のバランスを考えていた。

「最初は流動食から始めて、……たくさんの料理を作りました。肉を絶やさず、彼には歯がないから。」(F1)

「右の手は使いやすい時もあれば、使いにくい時もある。私が食べさせなければならない時もある。」(F3)

### 2.3 排泄の世話

利用者の排泄は身体機能の低下に従って、すべて家族から援助を得た。毎日排泄の回数に変化して、オムツを交換するのに家族が疲れる、病気で仕方がないと言われた。

「知らないうちにズボンをひいたり、……病気じゃないか、頭が悪いんだよ。」(F1)

「一日いつでも交換して、彼の大便は乾燥していないので、いつも大便があって、彼に交換してあげましょう。」(F2)

### 2.4 身体活動の援助

家族の健康状態により、利用者の身体活動を行う量には違いがあった。家族が1人で利用者をケアしている場合、家族も病気になると、なかなか利用者を動かさないようだった。ヘルパーが訪問する時に、簡単なリハビリを実施し、いない時は家族がやり方が分からないながら、四肢活動を行っていた。

「私は働けません。心臓は我慢できません。……この心臓病はととても重くなりました。」(F1)

「この肢体活動ですね、彼女（ヘルパー）が来て活動して、いないときに、私たち自身が活動しています。」(F3)

### 2.5 睡眠

睡眠状態が良くない利用者に対して、家族の対応が不適切な場合もあった。、昼寝して夜に睡眠薬を飲ませたり、できるだけ薬を飲ませないよう家族も寝ずに付き添っていた。

「彼は昼間寝てもいい。一日の睡眠を保証しているからね。もし眠らなければ、私が安定を買ってあげて、安定を二粒食べさせてあげたら、彼は寝てしまう。」(F2)

「寝ていないときは私が彼女と一緒にいて、できるだけ薬を飲ませないようにしている。」(F3)

### 2.6 気分・情緒

家族は、長期間ケアをしていると、毎日利用者とのコミュニケーションを取らなくなった。利用者は、気分・情緒がほとんど表せなくなり、家族が外に出かけると怒ることがあった。ただ、ヘルパーが来て利用者によく話したり、リハビリしたり、慰めたりすると、言葉がはっきり聞こえたり、記憶がよくなることや、声をかけたら反応があるなど利用者の変化があった。

「ヘルパーが来て、今の記憶力はまだよくなって、人の名前を覚えられると思っています。」(F1)

「来て喜んで、彼に話しかけて、洗ってあげて、私は彼と毎日話をしていなくて、彼は喜んでるから。」(F1)

「彼女たち（利用者とヘルパー）は仲がいいですね。ヘルパーが来て、彼女の名前を呼ぶのが最初の段階で、すぐにわかるようになりましたが、今は呼んでもわからないようになって、まだ病気が少しひどいようです。」(F3)

### 2.7 家族のケア

利用者を長期間ケアしているため、家族は疲労を感じることや、病気になる場合も多かった。ある家族は、ほかの親族をケアした経験を基に、時々ヘルパーを指導するときもあった。逆にある家族は、ケアの経験なくて、自分の思ったままにケアして、利用者を傷つけてしまう場合があった。ヘルパーがいない時にすべて家族のご自身がケアするので、心身的に疲れると言っていた。

「私はヘルパーより多くのことを知っているの、まだ彼らに教えなければならない時がある、うちの子供は病気があって、入院して10年以上、私はすべて知っています。」(F1)

「私は自分のままにして、プロではありませんが、……彼の肌をこすってしまったのです。……自分でケアしますから、自分は疲れますよ。」(F2)

### 2.8 尊厳に関すること

利用者の意識によって無言あるいは家族に感謝するのを表した。外に出かけようとお勧めると、利用者は恐怖の表情で捨てられると思って出たくないと言った。

「ごめんね、お姉ちゃん、ごめんね、ありがとう、何をしてもありがとう。」(F1)

「彼は出て行くのが怖くて出て行かない。……私に捨てられたんだと思って、……私は行かない、私はどこにも行かない。」(F1)

### 2.9 受けたいケア（ケアニーズ）

家族からケアサービスの内容を増加して欲しい、なるべくケアサービスの項目が多ければ多いほど良いと言

われた。例えば、買い物や掃除などの生活支援、健康管理などの医療看護、専門的なりハビリなどを提供するサービスであった。将来に自分でも利用できるように考える。

「私は外に出られなくて、病院に通えなくて、とても難しいです。医療サービスがあって、とてもいいです。」(F1)

「家に病気の人がいて、薬を買って飲んで、ちょうどいいです。わからない人がいて、本当に困っています。」(F1)

## 2.10 居宅ケアサービス事業所と老人施設の区別

全ての家族が利用者は自宅にすることが一番良いと考えた。施設に対するケアサービス、利用者を訪問する不便さ、利用者への尊厳、経済的なことなどを心配することがあった。

「いずれにしても私はやはり家のほうが良いと思って、自由で、尊厳があります。」(F1)

「収入も安いから老人施設には入れないだろう。家にいたほうがいいよ。家だと何でも便利だよ。老人施設に行くのは、そんなに便利じゃないよ。」(F3)

## 2.11 ヘルパーにより提供されたケアサービスへの思い

ヘルパーから提供されたケアサービスに対して、家族は丁寧に行っていると、良い評価をした。また、ヘルパーからケアの指導をもらって、2回/週が来て家族の疲れを減少することができた。

「ありがたいですね。負担を軽くしてくれました。これで一日がずっと楽になりました。」(F2)

「間違っていると云ったら、どのように押さえつけて、手の持ち方を教えてくれて、私も自分で勉強したのに。」(F2)

## 2.12 ケアサービスを受ける原因

居宅ケアサービスのような政策があり、自分より専門的なケアを受けられる。特に家族の長期ケアにより疲れを減少させるために利用し始めた。

「こんないい政策があるから、ケアのお世話をしてくれないかな。」(F2)

「自分でも面倒見きれない、彼女たちがプロじゃん。」(F3)

## 3. ヘルパーの分析結果

インタビューしたヘルパー3人の年齢は43歳-52歳であり、仕事年数は2年間-10年間以上で、調査対象者の教育経歴は低かった。

表2 ヘルパーの属性

	属性
ヘルパー(H1)	52歳、男性、中学校、10年間以上仕事経験、上海で資格を獲得した。
ヘルパー(H2)	43歳、女性、中学校、3年間以上仕事経験。
ヘルパー(H3)	46歳、女性、中学校、ほぼ2年間以上仕事経験。

### 3.1 苦痛や症状のマネジメント

利用者の身体を動かしたら、いつも痛いと言われるために、ヘルパーがよく説明してお互いに慣れてきて信頼関係を確立した後、少しずつ体をケアすることが順調にできた。たまに、緊急時にすぐ事業所に報告したり、家族と相談してから120を呼び出して、病院に搬送することもあった。

「能力を失った人でも、彼がやりたいことをなだめて、しばらくして彼の気持ちが落ち着いたら、また何かを言って、彼と親しくなって、少しずつ彼に信用してもらわなければならない。」(H1)

「サービスの途中で彼女が失神した場合、私たちはすぐにサービスを停止して、家族と相談して、120に電話します。」(H3)

### 3.2 食事の世話

ケアする予約時間がほとんど利用者の食事時期以外であり、一旦遇ったら食事を援助する。また、家族に食事の材料、やわらかさ、栄養のバランスなどを指導した。

「私たちは時間の規定があって、もし食事の時間に間に合うと、彼に食事を与えることができます。しかし利用者の食事の時に訪問することはほとんどありません。」(H2)

「卵の多いものをたくさん食べると、栄養のバランスがよくなり、栄養不足になるのを防ぐことができます。家族にはこんなように指導します。」(H3)

### 3.3 排泄の世話

利用者は便秘の症状が多くて、食事を指導する以外に、便秘薬の使い方、腹をマッサージする簡単な方法も指導する。

「失禁した人はたいてい紙おむつをはいています。交換した後に拭いてあげます。」(H1)

「私たちは家族が彼にいくつかの薬を使うように指導することしかできなくて、温湿布をして揉んだり、手伝えてあげたりしています。」(H2)

### 3.4 身体活動の援助

ヘルパーに対する訓練があるために、利用者の身体の状態をアセスメントしてから、肢体へのリハビリをすることになった。また、自分の経験を持つ上に家族にも指導する。

「前に評価しておきますが、彼女の四肢の動きを調べてみました、それから少しずつ、力の強さを把握して、だんだん通ります後で痛くなりません。」(H3)

「ツボは経験で自ら学ぶ。」(H3)

### 3.5 睡眠

睡眠が良くない利用者に対して、医者の指示により睡眠薬を飲む以外に、いつも昼寝のある利用者に見えるだけお昼に起きさせる。普段に家族とのコミュニケーションがすくなくて、ヘルパーが来てから目が覚めて交流がし始めて、心理を慰めて、睡眠が少し良くなってきた。

「自分の家に用意したのは、医者の指導を経て、彼に薬の量を調べて、服用します。」(H1)

「多くの老人は交流の人が足りなくて、私が部屋に入る時、彼は声を聞いて、すぐ目が覚めて、彼らの不眠の状況があるので、睡眠薬を使うと言うことができないので、ただ心理のケアです。」(H2)

### 3.6 気分・情緒

利用者が病気になった最初に気持ちのゆらぎが大きくて、2年-3年を経て慣れてきて利用者の情緒が落ち着いた。時々怒る場合があっても、興味があることを話してあげて、利用者のニーズに合わせて、利用者が嬉しくなっていた。利用者がコミュニケーションにより言葉をはっきり出されること、笑顔があることに、ヘルパー自分が非常に素晴らしいことをしたと感じた。

「若い時に何をしていたのか、何をするのが好きだったのかと聞くのが普通で、彼の要求をできるだけ満足させて、……彼は喜んでくれます。」(H1)

「彼女は私が行くのが大好きです。私が行ったら、彼女とコミュニケーションができますからね。」(H3)

「最も印象に残っていることは、……彼は今では会話ができるようになりました、……私が行くたびに、彼の笑顔を見て、私は自分がやはりとても良いと感じます。」(H3)

### 3.7 家族のケア

ヘルパーができる限り指導して、家族の負担を減少するようにケアした。特に家族の情緒が良くない時に、ヘルパーが慰めてサポートしてあげた。

「家族には分からないものもありますが、私たちは多少勉強したことがあって、看護師のような専門ではありませんが、……教えてみましょう。」(H2)

「私も彼女とこれらの問題をコミュニケーションすることができて、……お母さんや家族のケアは大変ですが、でも家族がいるからこそ私たちは一つの家なのです……。」(H3)

### 3.8 尊厳に関すること

利用者が男女性別、家族の負担により影響される。男性利用者が最初に女性のヘルパーからケアをうけて恥ずかしくて、良く説明して、次回に段々慣れてきた。利用者が家族の負担を掛けないよう水を飲まないとか、ヘルパーが健康のために家族はそう思わないと説明してもあんまり変化がなかった。また、無意識の利用者に対してもヘルパーが話しながらケアをすることが普通であった。

「男性の場合は、彼は少し恥ずかしい。私のことを少し排斥している。私と彼は説明すること……それから家族も彼に言って、次の時に彼はもう排斥しません。」(H3)

「子供たちに迷惑をかけていると思っているのですが、……彼女はほとんど水を飲まないで、……あなたは正常な水を飲む量を維持しなければならないと言った。しかし、彼女はまだ聞く耳を持たない。」(H3)

### 3.9 ケアサービス提供上の困難

ヘルパーの経験によりケアサービス提供上困難度が違うことであった。経験がないヘルパーがケア技術を十分に把握できなくて、事務所からの訓練があるので、段々慣れてきて良くなった。経験があるヘルパーがあんまり困難を感じてなくて、利用者の気持ちに従ってケアをした。また、利用者の自宅の条件の違いによりヘルパーは慣れる必要があった。

「いいえ、困難は私にとってありません、私は全力を尽くして、利用者は喜んで家族が満足して、彼は喜んで、私も喜んで。」(H1)

「個人の家では病院と違って、専門のベッドがなくて、しかし私の身長では時々腰が痛く感じて、これも仕方ありません。」(H2)

「困難はあります。私は最初の時、スキルはまだ未熟だったので、少し苦勞して、しかし繰り返して、よくできました……。」(H3)

### 3.10 事業所に入職の原因

事業所を選択した理由は、仕事の時間と運営の理念がヘルパーを引き寄せた。仕事の時間がお昼であり、終了時間が老人施設より早く、夜勤が無く、自分の時間があった。また、事業所の感恩と責任を持つ運営の理念を気に入った。

「私は日勤が必要で、夜に家に帰るのは自由で、朝起きて運動するのです。」(H1)

「会社の理念なので、引きつけることです。感謝の心、責任感、それから私はこの会社の理念が良いと感じて、……そのためこんなに長く在籍わけです。」(H3)

### 3.11 仕事継続の意欲

仕事継続する意欲が強くて、以下の三つ面があった。

#### ➤ 国家の政策から支援すること

これから居宅利用者に長期ケアサービスを提供する政策はきっとどんどん出てきて、高齢化に対応できることになる。

「朝陽産業だよ、今は国が提唱しているが、人は皆老いている。」(H1)

#### ➤ 個人的な志向

ケアサービスをよく提供するために、心身的に準備する必要がある。自分の身体を運動して、心理が積極的に利用者と家族に接触しようとする。

「私は自身の健康を第一にした。利用者の面倒をよく見る。これは私の果たすべき義務であり、責任でもある。」(H1)

「心理的な面は許容できるが、この仕事は他の仕事とは違う、他の仕事はお金のために堅持することができて、しかしこの仕事は心理的に受け入れられなくて、出勤することができなくて、毎日直面するのはすべてこの過程の利用者です。」(H2)

#### ➤ 仕事から獲得した価値

ヘルパーがケアを提供して、利用者と家族が心身的に良い変化があって、自分の価値を見つけた。

「私の職業はお年寄りの面倒を見てね。私の最も楽しいことの1つは、ただ私の2時間のケアを通して、老人の生活が変わりました。コミュニケーションにより、身体的、精神的ね、生活環境も本当に変わったと思います。」(H3)

「家族も認めてくれたので、それから楽しいことができたと思うようになりました。」(H3)

### 【今後の論文発表予定】(今后论文发表的计划)

コロナの原因のために、本研究は居宅ケアサービス事業所1か所しかインタビューできなかった。また、中国に貢献できるように、本研究の結果は、中国の学術雑誌への投稿及び学会での発表などにより公表する。

### 【今後の課題】(今后的课题)

研究に基づく主な知見は主として以下のとおりである：1. 利用者の「痛み」「飲食」「排泄」「身体の活動」「睡眠」「情緒」「尊厳」がよくない、2. 家族のケアに対する支援がすくない、3. 利用者と家族との交流が少ない、4. 居宅ケアサービス事業所が老人施設よりよい、5. 現在提供されているケアサービスがまだ少ない、6. 居宅長期ケアサービスに向ける政策が限定される(現在重度者のみ)。

以上より、利用者に対する看護実践では、加齢により基本的に機能の低下する利用者・家族の尊厳や生活の質(QOL)の保証を検討する必要がある。特に中国において在宅利用者・家族が望む生活を実現する上で多様な側面で有効な長期ケアサービスの提供が期待されていることが示唆された。

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。  
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】(达标情况)

コロナの原因で本共同研究の達成度は8割になった。

【将来性】(未来的可能性)

残った2割の部分は論文の投稿と学会での発表であり、帰国してから完成する予定である。

【帰国後共同研究の展開予定】(回国后的合作规划)

現在、中国にて在宅利用者・家族が居宅ケアサービスへのニーズが増加することに従って、居宅ケアサービス事業所の利用者の長期ケアおよび質評価に関連する内容の解明が急務な課題である。

山本則子教授は長年間にこの領域で研究されて、多くの成果を獲得した。帰国後継続的に共同研究を展開することで、中国の訪問看護の発展に貢献することができると考える。

研究者自署： 孫 皎

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)  
日中共同研究に関わる報告書

作成日： 2023年2月7日

氏名(漢字)	山本 則子	氏名(ローマ字)	YAMAMOTO-MITANI, Noriko
所属機関・部署・役職	東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻高齢者在宅長期ケア看護学分野 教授		
研究テーマ	Long-term care の質指標に基づく中国吉林省における居宅ケアサービス事業所の利用者の実態およびニーズ：質的研究		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	孫 皎 K4212	中国側共同研究者 所属機関	吉林大学看護学院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

中国における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の拡大のため、当初予定していた社会調査はできなくなった。定性的な研究も、インタビュー対象に限りがあったため事例研究となった。このため達成度は高いとは言えないが、在宅ケアサービスを今後拡張する中国での現状を把握することができた。

【将来性】

在宅ケアサービスは中国において今後重要になるサービスと考えられ、そのケア提供の実態を、管理者・ヘルパー・ケアの受け手(の家族)の視点から解析できた意義は大きく、今後持続可能で質の高い在宅ケアサービスの展開に資すると思われる。

【今後の展望】

COVID-19 の状況によるが、吉林省長春における在宅ケアサービスの提供実態と課題、質評価について、今後代表性のあるサンプルで調査を行い、ケアの質向上への道筋を探索することが可能になるとよいと考えます。

日本側共同研究者自署： 山本 則子

# 日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



\* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 42 期 研究者番号(研究者编号) : K4216 作成日(书写日期) : 2023 年 3 月 3 日

氏名 (姓名)	ZHENG XU	性別 (性別)	女	生年月日 (出生日期)	19870409
研究テーマ (研究題目)	M2 macrophages alleviate LPS/Nigericin-induced pyroptosis of M1 macrophages				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2022 年 10 月 13 日 ～2023 年 3 月 15 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	Keio university, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Yuko Kaneko, Professor				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input checked="" type="checkbox"/>		なし(没有参加) <input type="checkbox"/>		
	※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称 : The 51st Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology			
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ(发表題目) :			
発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ(发表題目) :				
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/>		発表なし(没有发表) <input type="checkbox"/>		
	※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目) :				
	著者名(作者名) :				
	雑誌名(期刊名) :				
発行年(发表年度) :					
巻号(刊卷) :					
ページ(页数) :					
インパクトファクター(影响因子) :					



日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告  
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

1. Make it clear that M2 macrophages can be induced pyroptosis
2. Explore whether M2 macrophage affect pyroptosis in M1.
3. Explore the possible mechanism of M2 macrophage affect on the M1 pyroptosis

【研究経過】 (研究经过)

1. THP-1 macrophage polarization. The PMA-differentiated macrophages (M0) were primed with fresh medium, supplemented with 50 ng/ml IFN- $\gamma$  + 15 ng/ml LPS for 72 h to differentiate into the M1 phenotype and with 25ng/ml IL-4 and 25ng/ml IL-13 for 72 h to the M2 phenotype.
2. LPS/Nigericin-induced M1 or M2 pyroptosis. M1 or M2 cells were treated with LPS (1  $\mu$ g/ml for 3h), Nigericin (20 $\mu$ M for 1h, 3h, 6h, 24h), then 660-YVAD-FMK and PI was used to monitor the caspase-1 induction response by FACS.
3. M2 alleviate LPS/Nigericin-induced pyroptosis of M1 macrophages. M1 and M2 mix in ratio 1:0, 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:2.5, 1:5 then the mix cells were treated with LPS (1  $\mu$ g/ml for 3h), Nigericin (20 $\mu$ M for 2h, 4h, 6h), then 660-YVAD-FMK and PI was used to monitor the caspase-1 induction response by FACS.
4. M2 need cell-cell contact to protect M1 from LPS/Nigericin-induced pyroptosis. M2 cells were placed on the upper layer of a cell culture insert with permeable membrane and M1 were placed on lower compartment. M1:M2 ratio was 1:5 Both compartments are treated by LPS (1  $\mu$ g/ml for 3h), Nigericin (20 $\mu$ M for 2h, 4h, 6h), then 660-YVAD-FMK and PI was used to monitor the caspase-1 induction response by FACS.

【成果】 (成果)

1. M2 macrophage can produce pyroptosis after stimulation of LPS/Nigericin
2. M2 macrophage produce more pyroptosis compare with M1 macrophage after stimulation of LPS/Nigericin
3. M2 macrophages alleviate LPS/Nigericin-induced pyroptosis of M1 macrophages
4. M2 macrophages need cell-cell contact to protect M1 from LPS/Nigericin-induced pyroptosis

【今後の論文発表予定】 (今后论文发表的计划)

Prepare to publish the related paper.

【今後の課題】 (今后的课题)

1. Does M2 macrophage protective function exist when pyroptosis is induced by activating of other inflammasome pathways?
2. what is the mechanism of M2 macrophage protective effect on the M1 pyroptosis?

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。  
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

**【達成度】** (达标情况)

This project has completed the research on LPS/Nigericin-induced M2 pyroptosis, and M2 has a protective effect on LPS/Nigericin-induced M1 pyroptosis through cell-cell contact.

**【将来性】** (未来的可能性)

Alleviates inflammation in autoimmune diseases by promoting the protective effect of M2 cells against pyroptosis of M1 cells.

**【帰国後共同研究の展開予定】** (回国后的合作规划)

Continue to collaborate on research the mechanism of M2 protecting M1 cell pyroptosis and make it clear that its role in mouse models of autoimmune diseases.

研究者自署： 郑旭

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)  
日中共同研究に関わる報告書



作成日: 2023年3月21日

氏名(漢字)	金子 祐子	氏名(ローマ字)	Kaneko Yuko
所属機関・部署・役職	慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科 教授		
研究テーマ	M2 macrophages alleviate LPS/Nigericin-induced pyroptosis of M1 macrophages		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	鄭 旭 K4216	中国側共同研究者 所属機関	中国科学技術大学附属第一医院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

**【達成度】**

全身性エリテマトーデスの病態において、様々な細胞死が自己免疫応答の惹起として想定されており、中でも炎症誘導性の細胞死であるパイロトーシスが近年着目をされている。本研究課題では、ヒトマクロファージ由来細胞ラインの *in vitro* の共培養系を用いて、ヒトマクロファージの炎症抑制性のサブタイプである M2 マクロファージが、向炎症サブタイプである M1 マクロファージにおけるパイロトーシスを有意に抑制していることを明らかにした。この分子メカニズムについてはさらなる検討が必要であるものの、在留中の短期間で鍵となる現象を見出し、当初の目的は十分達成できたと考えている。

**【将来性】**

全身性エリテマトーデスは膠原病のプロトタイプで、グルココルチコイド等の各種免疫抑制療法を用いても難治例が数多く存在し、新規の作用機序の薬剤開発が望まれている。マクロファージにおけるパイロトーシスの制御機構の解明により、新たな創薬標的分子の同定が期待できる。

**【今後の展望】**

現在、本現象の分子機構について研究をすすめており、学術論文の作成を予定している。定期的に相談の機会を設け、目標の達成を目指していきたい。

日本側共同研究者記名: 金子 祐子

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



\* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 42 期 研究者番号(研究者编号) : K42 作成日(书写日期) : 2023 年 1 月 19 日

氏名 (姓名)	熊焰	性別 (性別)	女	生年月日 (出生日期)	1971 年 11 月 9 日
研究テーマ (研究題目)	The value and application of P53 detection in tumor tissue in predicting postoperative recurrence in patients with stage I lung adenocarcinoma				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2022 年 12 月 1 日 ~ 2023 年 2 月 28 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	Department of Pathology, Yamanashi University Hospital				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Tetsuo Kondo, Prof.				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input type="checkbox"/> なし(没有参加) <input checked="" type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ(发表題目) :			
	発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ(发表題目) :			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目) :				
	著者名(作者名) :				
	雑誌名(期刊名) :				
	発行年(发表年度) : 巻号(刊卷) : ページ(页数) : インパクトファクター(影响因子) :				

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告  
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

**【研究目的】** (研究目的)

The objective of this study is to explore the value and application of P53 detection of tumor tissue in predicting postoperative recurrence in patients with stage I lung adenocarcinoma

**【研究経過】** (研究经过)

Cases were collected from the patients who were treated in the department of thoracic surgery between January 1, 2014, and December 31, 2015. Inclusion criteria: patients with stage I invasive non-mucinous adenocarcinoma who received lobectomy plus mediastinal lymph node dissection or systemic lymph node sampling without postoperative adjuvant therapy. The Ethics Committee of the Peking University First Hospital approves the use of all patients' samples and clinical data and the informed consent exemption [ethical approval no.: (2020) Research No. 349].

All of 170 cases have been collected and the five years follow-up of all patients has been finished. Immunohistochemical staining of tumor tissue with the P53 monoclonal antibody has been finished. Pathologists have completed the counting work of P53 positive tumor cells. The research of artificial intelligence (AI) model for counting the P53 positive tumor cells has been started.

**【成果】** (成果)

The result of pre-experiment showed that DFS of the patients with P53 overexpression was shorter than the patients with normal expression. This result needs to be double checked by AI.

**【今後の論文発表予定】** (今后论文发表的计划)

We are going to publish 1-2 high quality papers as co-first and co-corresponding authors.

**【今後の課題】** (今后的课题)

The groups from Japan and China keep working together to finish the current project. If the AI model can work well on P53 project, it may inspire us to initiate a new project "The value and application of Ki67 detection in tumor tissue in predicting postoperative recurrence in patients with stage I lung adenocarcinoma".

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。  
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

**【達成度】** (达标情况)

The purpose of initiating the joint-research has been achieved.

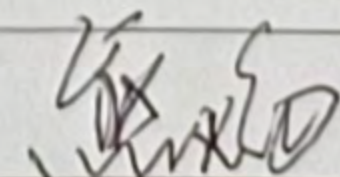
**【将来性】** (未来的可能性)

In the future, the two groups from Japan and China will work together closely to finish the current project and are highly possible to initiate a new project based on the experience of current project.

**【帰国後共同研究の展開予定】** (回国后的合作规划)

The plan of keeping work together with the Japanese group after I return to China has been made. We will discuss the data and manuscript online at any time when it is needed. Finally publish paper as co-first and co-corresponding authors.

研究者自署：熊焰



# 日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



\* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 42 期 研究者番号(研究者编号) : K42 作成日(书写日期) : 2022 年 12 月 26 日

氏名 (姓名)	翟蕴	性別 (性別)	女	生年月日 (出生日期)	1987 年 3 月 14 日
研究テーマ (研究題目)	Benefits of plasmalogen in APP23 mice with cerebral hypoperfusion				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2022 年 5 月 13 日 ～ 2023 年 1 月 31 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	山下 徹 准教授				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input checked="" type="checkbox"/> なし(没有参加) <input type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	発表有り (有发表)	学会名称 : 第 4 回日本脳サプリメント学会 (岐阜) 発表テーマ(发表題目) : Efficiency of Scallop-Derived Plasmalogen in a Novel Mouse Model of Alzheimer's Disease with Chronic Cerebral Hypoperfusion			
	発表有り (有发表)	学会名称 : 第 65 回日本脳循環代謝学会学術集会 (甲府) 発表テーマ(发表題目) : Efficiency of Scallop-Derived Plasmalogen in a Novel Mouse Model of Alzheimer's Disease with Chronic Cerebral Hypoperfusion			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目) :				
	著者名(作者名) :				
	雑誌名(期刊名) :				
	発行年(发表年度) : 巻号(刊卷) : ページ(页数) : インパクトファクター(影响因子) :				

**日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告**  
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

**【研究目的】** (研究目的)

1. To investigate which pathway should be involved in cerebral vascular remodeling in the model of Alzheimer's disease (AD) with cerebral hypoperfusion (HP).
2. To investigate whether there are benefits of scallop-derived plasmalogen (sPlas) in such cerebral vascular remodeling.

**【研究経過】** (研究经过)

In the present study, we applied a novel mouse model for AD with cerebral HP and investigated vascular remodeling, astrogliosis, activation of neuroinflammation as well as the potential effects of sPlas against such pathologies of AD with cerebral HP.

**【成果】** (成果)

Cerebral HP enhanced cerebral vascular remodeling. Moreover, we also found that cerebral HP accelerated astrogliosis and neuroinflammation activation. All above were related with the neurovascular inflammation underlying the cognitive function decline. sPlas treatment improved cerebral HP - enhanced neuroinflammation, demonstrating the beneficial effect of sPlas on AD.

**【今後の論文発表予定】** (今后论文发表的计划)

Now I am writing the academic paper about this topic

**【今後の課題】** (今后的课题)

We will continue to apply a novel mouse model for AD with cerebral HP to give insight into mechanism of Alzheimer's disease.



本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。  
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】(达标情况)

Now I finished experiment and now I am writing the paper.

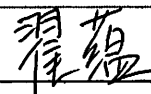
【将来性】(未来的可能性)

We will apply a novel mouse model of AD with cerebral HP to give insight into mechanism of Alzheimer's disease.

【帰国後共同研究の展開予定】(回国后的合作规划)

Not decided yet.

研究者自署：



日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)  
日中共同研究に関わる報告書

作成日： 2023年2月8日

氏名(漢字)	山下 徹	氏名(ローマ字)	YAMASHITA Toru
所属機関・部署・役職	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 准教授		
研究テーマ	Benefits of plasmalogen in APP23 mice with cerebral hypoperfusion		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	翟 蘊 K4228	中国側共同研究者 所属機関	ハルビン医科大学附属第一医院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

翟蘊さんはすでに APP23 マウス切片の免疫学的染色ならびに定量解析を行った上、英語論文1篇を作成し、すでに国際誌に投稿しております。

以上のことから、本共同研究の目的は十分達成されたと考えます。

【将来性】

今後、さらに新規アルツハイマー病マウスモデルを作成、樹立することで、更なる研究の発展が期待できると考えます。

【今後の展望】

まだ今後の具体的な共同研究の予定は決まっておりません。

ただ日中における認知症患者は今後も増加することが予想されるため、今後も日中共同研究を継続的に進めていければと考えております。

日本側共同研究者自署：

山下 徹

# 日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



\* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 43 期 研究者番号(研究者编号) : K43 作成日(书写日期) : 2023 年 1 月 10 日

氏名 (姓名)	LIU MIN	性別 (性別)	Female	生年月日 (出生日期)	1980. 4. 21
研究テーマ (研究題目)	Mechanisms of BLT2 in regulating intestinal mucosal barrier dysfunction following traumatic brain injury				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2022 年 10 月 30 日 ~2023 年 1 月 27 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部門)	Department of Biochemistry I, Juntendo University School of Medicine				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Takehiko Yokomizo, Professor of Department of Biochemistry I, Juntendo University School of Medicine				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input type="checkbox"/> なし(没有参加) <input checked="" type="checkbox"/> ※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	発表有り (有发表)	学会名称 :			
	発表有り (有发表)	発表テーマ(发表題目) :			
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/> ※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目) :				
	著者名(作者名) :				
	雑誌名(期刊名) :				
	発行年(发表年度) : 巻号(刊卷) : ページ(页数) : インパクトファクター(影响因子) :				

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告  
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

**【研究目的】** (研究目的)

Traumatic brain injury (TBI) is the damage of brain tissue caused by trauma. TBI-induced intestinal barrier dysfunction, a common clinical complication, is considered an initiating factor for clinical adverse events such as MODS. Previous studies have shown that TBI-induced gastrointestinal dysfunction involves microstructural changes in the gut mucosa, mucosal barrier disruption, changes of mucosal blood flow, inflammatory mediators, and cytokines. However, the exact molecular mechanisms involved in intestinal barrier dysfunction after TBI remain elusive.

**【研究経過】** (研究经过)

1. Confirming the expression level of BLT2 in Caco-2 overexpression cells

*FACS analysis*

The culture medium of Caco2 cells was changed to S-MEM (Gibco, MEM for suspension culture) and incubated at 37°C for 1 hour. Then the cells were washed by PBS-/2 mM EDTA once and added 3 ml PBS-/2 mM EDTA, incubated at 37°C for another 30 min. After destroy the tight junction, cells were collected into tube through cell strainer. The cells were incubated with PBS-/2% FCS for 10 min at room temperature and then incubated with 0.5 µg/ml 3F10 anti-HA antibody for 30 min at room temperature. After washing with PBS twice. The cells were incubated with 2 µg/ml Rabbit anti rat IgG-Alexa488 for 30 min at room temperature in dark. After washing with PBS twice, the cells were suspended in PBS-/2 mM EDTA with 2% FCS. 1:50 diluted 7-AAD was added to the cells and incubated for 20 min at room temperature in dark.

2. Study of the characteristics of Caco2-Mock and Caco2-BLT2 cells

*Keyence microscopy for cell morphology study*

Caco-2 cells were seeded onto 10-cm culture dishes and photos were taken after 100% confluence by Keyence microscopy.

*Proliferation assay*

Caco-2 cells (Mock,  $1.5 \times 10^4$  cells/well; BLT2,  $1.5 \times 10^4$  cells/well) were seeded onto a 96-well ImageLock tissue culture plate (Essen Bioscience, Tokyo, Japan) with or without collagen-I-coated. Cell images were automatically acquired within the CO<sub>2</sub> incubator by IncuCyte (Essen BioScience). Typical kinetic updates were taken at 3 h intervals for the duration of the experiment. The data were then analyzed with respect to wound confluence, calculated using the IncuCyte software package (Essen BioScience).

*In vitro scratch assay*

Caco-2 cells (Mock,  $3.0 \times 10^4$  cells/well; BLT2,  $4.0 \times 10^4$  cells/well) were seeded onto a collagen-I-coated 96-well ImageLock tissue culture plate (Essen Bioscience, Tokyo, Japan) and incubated in a standard CO<sub>2</sub> incubator for 24 h to form a cell monolayer. Wounds were made using the 96-well WoundMaker (Essen BioScience). The wounded cells were washed twice with culture medium to remove the detached cells and then treated with 100 µl of medium containing appropriate concentrations of the test materials. Wound images were automatically acquired within the CO<sub>2</sub> incubator by IncuCyte (Essen BioScience). Typical kinetic updates were taken at 3 h intervals for the duration

of the experiment. The data were then analyzed with respect to wound confluence, calculated using the IncuCyte software package (Essen BioScience).

### 3. Study of the barrier function of Caco2-Mock and Caco2-BLT2 cells

#### ***Transepithelial electrical resistance (TER)***

After cells were cultured for indicated days in the upper layer (inner cell layer) culture hole using a 12-well plate co-culture system, the transepithelial resistance of monolayer cells was measured using a Millicell-ERS2 Voltohmmeter (Millipore, Billerica, MA, USA). The measured resistivity of the cell culture medium was used as the blank control value, and the actual resistance value was the measured value minus the blank control value.

#### ***Lucifer yellow and FITC-dextran permeability assay***

After TER measurement, the cell culture medium was replaced by phenol-red free DMEM and Lucifer yellow (MW 445.4) was then added to the upper chamber. One hour later, the Lucifer yellow concentration in the lower chamber (in vitro layer) was determined using FLEX station3 (Molecular Devices).

The cell culture medium was replaced by phenol-red free DMEM and FITC-dextran (MW 4 kDa) was then added to the upper chamber. One and two hours later, the FITC-dextran concentration in the lower chamber (in vitro layer) was determined using FLEX station3 (Molecular Devices).

### 4. Study of the transcriptional level of related genes in Caco-2 cells

#### ***TNF $\alpha$ and IL-22 stimulation***

Caco-2 cells (Mock,  $1.5 \times 10^6$  cells/well; BLT2,  $1.5 \times 10^6$  cells/well) were seeded onto 6-well plates. 10 ng/ml and 100 ng/ml TNF were added to the cells and incubated for 24 and 48 hours when the cells were about 80% confluence. 100 ng/ml IL-22 were added to the cells and incubated for 96 hours. The total RNA was then extracted at indicated time.

#### ***Quantitative real-time RT-PCR (Q-PCR)***

Total RNA was prepared from cells using Trizol (Life Technologies), and 1  $\mu$ g of total RNA was used for the RT reaction (QuantiTect Reverse Transcription Kit, Qiagen). Target genes were detected by real-time PCR using Takara SYBR Premix Ex Taq II (Takara Biotechnology, Shiga, Japan). PCR was monitored by a LightCycler 96 System (Roche Diagnostics). Gene expression levels were calculated after normalization to the standard housekeeping gene,  $\beta$ -actin, using the  $\Delta\Delta$ CT method.

### 5. Study of the transcriptional level of related genes in Villin-hBLT2 transgenic mice

#### ***Quantitative real-time RT-PCR (Q-PCR)***

cDNA extracted from jejunum, ileum, colon, and rectum of Villin-hBLT2 transgenic mice was given by Dr. Saeki. Target genes were detected by real-time PCR using Takara SYBR Premix Ex Taq II (Takara Biotechnology, Shiga, Japan). PCR was monitored by a LightCycler 96 System (Roche Diagnostics). Gene expression levels were calculated after normalization to the standard housekeeping gene,  $\beta$ -actin, using the  $\Delta\Delta$ CT method.

#### **【成果】 (成果)**

1. Stable expression of BLT2 was confirmed in Caco2-BLT2 cells by flow cytometry. pcDNA3.1-HA-mBLT2 was transfected into Caco2 cells and then selected by G418.
2. Caco2-BLT2 cells attached to the bottom of the culture plate much slower when compared with mock cells. The

diameter of Caco2-BLT2 cells were smaller than that of mock cells.

3. The proliferation rate of Caco2-mock cells was relatively higher than that of Caco2-BLT2 cells by using IncuCyte. As cell area was calculated by IncuCyte and small volume of Caco2-BLT2, the result was not in accordance with cell counting. Caco2-BLT2 had a larger number than mock cells when exceeding 100% confluence.
4. Caco2-BLT2 cells migrated slower than mock cells. BLT2 agonist, 12-HHT, had no effect on cell migration in both cells. 10% FCS in culture medium enhanced migration in both cells.
5. The effects of BLT2 expression on the function of tight junctions was investigated by TER measurement. The TER of Caco2-BLT2 cells was significantly lower than that of Caco2-Mock cells.
6. The leakage of Lucifer yellow (small molecular weight) was enhanced in Caco2-BLT2 cells, however, the leakage of FITC-dextran (large molecular weight) was reduced in Caco2-BLT2 cells.
7. In TNF $\alpha$  stimulation experiments, 10 ng/ml TNF $\alpha$  was not able to impair the TJs in Caco-2 cells. A higher concentration of TNF $\alpha$  (100 ng/ml) was not significantly down-regulated the mRNA expression levels of TJs, as well.
8. In IL-22 stimulation experiments, 100 ng/ml IL-22 increased the mRNA level of CLDN2 and Reg3a in Caco2-BLT2 cells.
9. 12-HHT enhanced the mRNA expression level of CLDN2. BLT2 expression itself enhanced the mRNA expression level of Reg3a.
10. There were no differences of the mRNA expression levels of CLDN2, CLDN4, Reg3b, and Reg 3g between WT and Tg mice. CLDN2 was highly expressed in colon, while Reg 3b and 3g were highly expressed in small intestines.

**【今後の論文発表予定】** (今后论文发表的计划)

1. Preparing a manuscript of the crucial role of BLT2 in intestinal barrier function following traumatic brain injury
2. Submission the manuscript to a SCI journal

**【今後の課題】** (今后的课题)

1. To establish new hBLT2-overexpression Caco-2 cell and in a mouse small intestine cell lines, m-ICc12 cells.
2. Go to Keio University to learn the technique of intestinal organoid culture.
3. Investigate the role of anti-microbial peptide in gut.
4. To investigate the role of BLT2 in intestinal barrier dysfunction in an ischemia-reperfusion stroke mouse model.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。  
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

【達成度】(达标情况)

A 3-month visit study has been carried out from Oct 30, 2022 to Jan 27, 2023 to investigate the functional mechanisms of intestinal barrier as planned. A series of studies were conducted using BLT2 overexpressed Caco-2 cells. The most of *in vitro* studies have been already completed. Cell morphological, proliferation, migration, TER, leakage assay, and transcriptional studies have been performed.

【将来性】(未来的可能性)

1. According to the results, BLT2 increased the expression level of CLDN2. CLDN2 is a tight junction protein that mediates paracellular water and ion transport in intestinal epithelia, rendering them "leaky". The results were agreement with the lower TER and higher permeability for small molecule and lower permeability for large molecule. The mechanisms of BLT2 on CLDN2 regulation will be investigated in the future.
2. BLT2 upregulated the transcriptional level of Reg 3, which belongs to antimicrobial peptide (AMP) family. It indicated that BLT2 might play crucial roles in bacterial or viral infections in small intestine. Intestinal infection experiments will be carried out in the future.

【帰国後共同研究の展開予定】(回国后的合作规划)

In NICU, the incidence of stroke is high. Traumatic brain injury and stroke are both severe neurological diseases. Professor Yokomizo and Dr. Jo has established a mouse model of ischemia-reperfusion stroke. The intestinal mucosal barrier dysfunction occurred in stroke patients, as same as TBI patients. Professor Yokomizo and I have made a plan to apply for the grant of international cooperation to study the mechanisms of brain-gut axis.

刘 珉 / 劉 珉

研究者自署: LIU MIN



日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)  
日中共同研究に関わる報告書



作成日：2023年3月22日

氏名(漢字)	横溝 岳彦	氏名(ローマ字)	Takehiko Yokomizo
所属機関・部署・役職	順天堂大学大学院医学研究科 生化学第一講座 教授		
研究テーマ	Mechanisms of BLT2 in regulating intestinal mucosal barrier dysfunction following traumatic brain injury		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	劉 珉 K4318	中国側共同研究者 所属機関	上海市東方医院(同濟大学附属 東方医院)

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

今回の共同研究では、GPCR である BLT2 依存性の腸管上皮の恒常性維持の分子メカニズムの探索を行った。Caco2 という腸管上皮細胞由来の細胞株に BLT2 遺伝子を導入し、コントロール細胞との比較を行った。フローイトメーターによる受容体発現量の評価、細胞シート上下の電気抵抗値(TER)の測定と蛍光色素の漏出実験による上皮バリア機能の評価、TNF $\alpha$ や IL-22 などのサイトカイン刺激による遺伝子発現実験など、多彩な実験を短期間に行った。結果として、BLT2 受容体遺伝子導入による、上皮機能の改善傾向を観察することはできなかった。過去に Liu Min さんが行った、BLT2 受容体欠損マウス、BLT2 受容体過剰発現マウスを用いた実験では、BLT2 依存性の上皮機能の改善が観察されていたことは対症的な結果であった。以上より、腸管上皮細胞の機能解析には Caco2 細胞が適していないことが明らかとなり、これは今後の研究に有用な知見であると考えられる。

【将来性】

Caco2 細胞を用いた in vitro 実験が、腸管上皮の機能解析には不適切である事が明らかとなったことから、今後は、BLT2 受容体欠損マウス、BLT2 受容体過剰発現マウスを用いた in vivo 実験を中心に解析を進めていきたい。現在、英国の製薬企業との共同研究によって、BLT2 受容体の複数の新規作働薬の開発が進んでおり、これらのい作働薬を用いた in vivo 実験によって、腸管上皮機能を改善させ新規治療法の開発が期待される。

【今後の展望】

Liu Min さんは、極めて意欲的な医学研究者であり、2ヶ月という短い期間ながら、実に多彩な実験を効率よく行った優れた研究者である。上述した新規 BLT2 作働薬の in vivo 実験を共同で進めていきたい。また、Liu さんは腸管上皮に加えて、脳血管の恒常性維持にも興味を持っている。私の研究室の城准教授が、マウス脳の虚血再灌流障害モデルを確立していることから、この視点での共同研究も進めていきたい。Liu Min さん本人に加えて、Liu Min さんの共同研究者をも日本に受け入れ、積極的な共同研究を展開していきたい。

日本側共同研究者自署：

横溝 岳彦





# 日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



\* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 43 期 研究者番号(研究者编号) : K4319 作成日(书写日期) : 2023 年 4 月 17 日

氏名 (姓名)	Hou Jia	性別 (性別)	Male	生年月日 (出生日期)	1974. 01. 10
研究テーマ (研究題目)	Protective Effects of Allicin, a Natural Compound from Garlic Extract, on Lung Fibrosis Mediated by Fibroblasts				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2022 年 08 月 31 日 ～2023 年 5 月 5 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	Department of Respiratory Medicine, Juntendo Hospital of Juntendo University				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Kazuhiisa Takahashi, Director of Juntendo University Hospital, Professor and Chairman of Department of Respiratory Medicine				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input checked="" type="checkbox"/>		なし(没有参加) <input type="checkbox"/>		
	※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	発表有り (有发表)	学会名称 :The 63 <sup>rd</sup> Annual Meeting of The Japanese Respiratory Society 発表テーマ(发表題目) : Protective Effects of Allicin, a Natural Compound from Garlic Extract, on Lung Fibrosis Mediated by Fibroblasts			
発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ(发表題目) :				
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/>		発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/>		
	※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目) :				
	著者名(作者名) :				
	雑誌名(期刊名) :				
発行年(发表年度) :					
巻号(刊卷) :					
ページ(页数) :					
インパクトファクター(影响因子) :					

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告  
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

【研究目的】 (研究目的)

Garlic is a natural plant that has been used as a spice and for medicinal purposes for thousands of years. It has been reported that garlic extract contains natural compounds that have numerous health benefits, such as anti-inflammatory, antiproliferative, and anti-vascular remodeling properties. One of these compounds is allicin, which is produced from the precursor S-allyl cysteine-sulfoxide (alliin) by the action of the enzyme alliinase. Although the beneficial effects of allicin have been reported, its molecular mechanism is not yet fully understood. Therefore, this study aimed to investigate the potential anti-fibrotic effects of allicin and its underlying mechanisms using both in vitro and in vivo models.

【研究経過】 (研究经过)

The study investigated the effects of allicin on lung fibroblast-mediated migration towards fibronectin and contraction of three-dimensional type I collagen gels. The expression of fibronectin and alpha-smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) was assessed using immunoblotting. In addition, a bleomycin-induced lung fibrosis mouse model was used to investigate the anti-fibrotic effect of allicin in vivo. In this model, the ability of allicin to suppress inflammatory cell infiltration into the fibrotic lungs was evaluated.

**Making a bleomycin-induced lung fibrosis mouse model**

Prepare a stock solution of bleomycin sulfate at a concentration of 1.5-2.5 mg/mL in sterile saline. Anesthetize the mice with an appropriate anesthetic agent. Administer the bleomycin solution intratracheally to the mice using a catheter or needle attached to a syringe. Control mice should receive saline using the same procedure. After administration, the mice should be kept in a warm and dry environment for recovery. Monitor the mice daily for signs of distress or discomfort, such as shortness of breath or weight loss. Allicin group were given allicin 50 mg/kg by intraperitoneal injection on day16-20 after BLM injection. Sacrifice the mice at the desired time point after bleomycin administration and collect lung tissue for further analysis, such as histological examination, biochemical analysis, or gene expression profiling.

**Allicin strongly suppressed bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis in mouse**

Compared to the control group, allicin significantly reduces the degree of pulmonary inflammatory response and fibrosis caused by bleomycin in mice. The number of infiltrating inflammatory cells in the lung tissue of mice treated with allicin, such as macrophages, lymphocytes, and neutrophils, decreased significantly. The weight loss in the allicin group was significantly lower than that in the control group. The Ashcroft score is significantly decreased in allicin treatment when compared with control group.

**Allicin activated AMPK and suppressed TGF- $\beta$ 1/Smad3 pathway in pulmonary fibrosis.**

We examined AMPK expression on fibroblast, the phosphorylation of AMPK that is required for AMPK activity was reduced significantly in bleomycin induced fibrosis compared with the control group, while Allicin treatment restored pAMPK expression. We found significant upregulation of phosphorylation of Smad3, phosphorylation of Smad2, Smad4 and downregulation of Smad7 were observed in bleomycin induced lung fibrosis. Notably, Allicin treatment inhibited the upregulation of phosphorylation of Smad3 selectively, with a negligible effect on the other Smads, indicating the

selective suppression of TGF $\beta$ 1/Smad3 pathway by Allicin. Similarly, the gradual activation of TGF- $\beta$ 1/Smad signalling was detected in UUO rat kidneys. The aberrant TGF- $\beta$ 1 and Smad3 change improved significantly after treatment with Allicin. Altogether, allicin activated AMPK, inactivated TGF- $\beta$ 1/Smad3 signalling and reduced ECM deposition in the fibrotic lung tissue.

**【成果】** (成果)

Our study concludes that allicin has the potential to be a candidate for a new therapeutic agent for lung fibrosis. The study's findings suggest that allicin has an anti-fibrotic effect that can be used to treat lung fibrosis. Allicin's ability to suppress TGF- $\beta$ 1-stimulating collagen gel contraction, migration, and the expression of  $\alpha$ -SMA and fibronectin in lung fibroblasts and suppress bleomycin-induced fibrosis in the mouse lungs by the blockade of inflammatory cells infiltration make it a promising candidate for further research in developing new treatments for lung fibrosis. The results of the study will soon be submitted in *Respiratory Research*

**【今後の論文発表予定】** (今后论文发表的计划)

“Protective Effects of Allicin, a Natural Compound from Garlic Extract, on Lung Fibrosis Mediated by Fibroblasts” will be submitted to *Respiratory Research* soon.

**【今後の課題】** (今后的课题)

Further investigate the molecular mechanisms underlying the anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of allicin, to provide experimental evidence for drug development..

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。  
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

**【達成度】** (达标情况)

Successfully completed the expected research work during the six-month training period in Japan from September 2022 to March 2023.

**【将来性】** (未来的可能性)

Based on the findings of this study, the following plan can be proposed to proceed with the research:

1. Further investigation of the molecular mechanism of allicin: Although allicin has been shown to have beneficial effects, its molecular mechanism is still unknown. Therefore, further investigation is needed to understand the exact mechanism of action of allicin in the context of lung fibrosis. This can be achieved by performing molecular studies, such as gene expression analysis, RNA sequencing, and proteomics.
2. Examination of the therapeutic potential of allicin: Since allicin has been found to suppress TGF- $\beta$ 1-stimulated collagen gel contraction and migration, and also to suppress bleomycin-induced fibrosis in the mouse lungs, it is important to examine the therapeutic potential of allicin in lung fibrosis. This can be done by conducting preclinical studies, such as animal models of lung fibrosis, to evaluate the efficacy and safety of allicin as a therapeutic agent for the treatment of lung fibrosis.
3. Exploration of the optimal delivery method for allicin: To ensure the effectiveness of allicin as a therapeutic agent for lung fibrosis, it is essential to explore the optimal delivery method for allicin. This can be achieved by conducting studies to compare the efficacy of different delivery methods, such as inhalation, injection, and oral administration.
4. Collaboration with experts in the field: Given the complexity of lung fibrosis and the need for a multidisciplinary approach, it is important to collaborate with experts in the field, such as pulmonologists, immunologists, and pharmacologists. This can help to broaden the scope of the research and facilitate the translation of the findings into clinical practice.
5. Application for research funding: To support the research activities, it is important to apply for research funding from relevant agencies, such as the National Natural Science Foundation of China or other international funding organizations. This can help to ensure the continuity and success of the research project.

【帰国後共同研究の展開予定】（回国后的合作规划）

After returning to China, we will continue to work together to advance this project and plan to jointly apply for a National Natural Science Foundation of China project. We also plan to jointly train master's and doctoral students.

研究者自署：侯嘉



日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)  
日中共同研究に関わる報告書



作成日: 2024年1月16日

氏名(漢字)	高橋 和久	氏名(ローマ字)	TAKAHASHI Kazuhisa
所属機関・部署・役職	順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授		
研究テーマ	Protective Effects of Allicin, a Natural Compound from Garlic Extract, on Lung Fibrosis Mediated by Fibroblasts		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	侯 嘉 K4319	中国側共同研究者 所属機関	寧夏医科大学総医院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

【達成度】

研究期間滞在中にニンニク成分アリシンの抗線維化作用に関して下記の基礎研究成果を達成した。

1. 肺線維症モデルマウスにアリシンを投与し、抗線維化及び抗炎症効果を証明した。
2. TGF $\beta$  1刺激に対する肺線維芽細胞の生理機能活性[1)コラーゲンゲル収縮能解析2)遊走能]をアリシンの抑制効果を証明した。
3. TGF $\beta$  1刺激に対する肺線維芽細胞のECM産生のアリシンの抑制効果を証明した。
4. 肺線維芽細胞におけるTGF $\beta$  1刺激に対するアリシンの抗線維化機序がAMPKシグナルに関与していることを解明した。

本研究成果は、

第63回日本呼吸器学会学術講演会

Abstract title: The natural compound from garlic extract, allicin has protective effects on fibroblast-mediated lung fibrosis. Presenting Author's Name: Jia Hou. Session: English Poster Discussion 9. April 29, 2023 で発表した。

更に、本研究成果の論文化に着手し、“Allicin-induced AMPK signaling attenuated canonical TGF $\beta$  1/SMAD3 pathway-mediated lung fibrosis” のタイトルとして BMJ Open Respiratory Research に侯 嘉を筆頭著者として現在論文投稿中である(manuscript ID is bmjresp-2024-002314)。

【将来性】

肺の線維化に関する基礎研究に In vivo vitro とともに従事して、着実に研究成果を積み重ね、論文も作成し投稿迄至った。本研究手法は、中国帰国後の所属のラボでも施行が可能であり、Lung fibroblast cell biology、Lung fibrosis animal model の技術を研究指導者として、今後のニンニク製剤に関する基礎・臨床研究において当方との日中橋渡しとなる共同研究につなげていく。

【今後の展望】

ニンニク成分アリシンの抗線維化・抗炎症作用の解明から、国内では、熟成ニンニク(AGE: Aged Garlic Extract) サプリメントを販売している湧永製薬との産学連携の共同研究締結が実現した。

[順天堂大学との共同研究契約締結のお知らせ - 湧永製薬株式会社 \(wakunaga.co.jp\)](http://wakunaga.co.jp)

今回の研究成果から、現在、湧永製薬とAGEの肺の線維化に対する抗線維化・抗炎症作用の基礎研究に In vivo vitro を進めている。今後の展望としては、間質性肺炎患者に対するAGEの進行抑制効果を前向きな特定臨床研究として2024年度から開始する。

従来の副作用の多い抗線維化薬と比較して自然食品の安全性の担保されているニンニク成分の有効性が、難治性の特発性肺線維症患者に臨床的に証明されれば、その効果を世界に発信していく。安価で安全性の高い抗線維化薬としての新たな創薬化事業につなげていく。また、研究者母国の中国でも、ニンニク製剤の臨床研究を将来的に進めていくことを協議している。

日本側共同研究者記名: 十合晋作

# 日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



\* 英語または日本語で作成(请用日文或英文书写)

第 43 期      研究者番号(研究者编号) : K4320      作成日(书写日期) : 2023 年 2 月 28 日

<b>氏名</b> (姓名)	JIN BO	<b>性別</b> (性別)	Male	<b>生年月日</b> (出生日期)	1985. 1. 26
<b>研究テーマ</b> (研究題目)	NGS analysis for SARS-CoV-2 gene mutations				
<b>研究期間(来日～帰国まで)</b> (来日起至回国の研究起止时间)	2022 年 10 月 31 日 ～2023 年 3 月 18 日				
<b>在日共同研究機関・部署</b> (在日共同研究单位及部门)	Department of Clinical Laboratory Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine				
<b>共同研究者氏名・役職</b> (共同研究者姓名/职务)	Yoko Tabe, Professor of Department of Clinical Laboratory Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine				
<b>学会参加について</b> (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input type="checkbox"/> なし(没有参加) <input checked="" type="checkbox"/>				
	※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	一般参加 (普通参加)	学会名称 :			
	発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ(发表題目) :			
発表有り (有发表)	学会名称 : 発表テーマ(发表題目) :				
<b>論文発表について</b> (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input checked="" type="checkbox"/>				
	※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目) :				
	著者名(作者名) :				
	雑誌名(期刊名) :				
発行年(发表年度) :					
巻号(刊卷) :					
ページ(页数) :					
インパクトファクター(影响因子) :					

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告  
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

**【研究目的】** (研究目的)

The study focuses on a cluster of nasal infections of SARS-CoV-2 that occurred between June 22 and July 4, 2022, during the Omicron surge (with BA.5 as the dominant sub-lineage), in a Japanese medical center with strict infection control measures. The cluster mainly involved 9 hospital staff and 5 hospitalized patients. Through whole genome sequencing analysis, we identified a total of 25 mutations compared to the BA.5 wild-type reference. The airborne transmission is considered as one of the pathogenic factors associated with the rapid spread of the virus and acquisition of mutations in this nasal cluster. Our study on nasal SARS-CoV-2 cases highlights the acquisition of mutations during the transmission process. Importantly, we provide new evidence emphasizing the need for further improvement of infection control measures to prevent nasal infection in hospitalized patients.

**【研究経過】** (研究经过)

**1. Collection of respiratory specimens and RT-PCR**

To detect SARS-CoV-2 infection, both nasopharyngeal and saliva tests were conducted due to their high sensitivity and specificity (Yokota et al., 2021). The collection of nasopharyngeal swabs was performed according to the standardized procedure recommended by the World Health Organization (WHO, 2006). The participants provided unstimulated saliva samples in sterile 50-mL polyethylene tubes, and both nasopharyngeal swabs and saliva samples were subjected to RT-PCR testing within three hours of collection (Pandit et al., 2013). The 2019 Novel Coronavirus Detection Kit (nCoV-DK) from Shimadzu Corporation (Kyoto, Japan) was used for RT-PCR analysis, which incorporates the "2019-nCoV\_N1" primer and probe sequences as described in the "2019-Novel Coronavirus Real-time rRT-PCR Panel Primers and Probes" from the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2020). The nCoV-DK assay includes internal control oligonucleotides. Roche Diagnostics (Rotkreuz, Switzerland) provided the VirSNIp SARS-CoV-2 Mutation Assays to detect specific variations in the spike protein, according to the manufacturer's instructions. The real-time PCR analysis was performed using a Light Cycler System from Roche (California, USA).

**2. Next Generation Sequencing (NGS)**

The purified RNA was reverse transcribed into cDNA using the SuperScript VILO cDNA Synthesis Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). The resulting cDNA was then amplified using the Ion AmpliSeq SARS-CoV-2 Research Panel (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) on the Ion GeneStudio S5 System according to the manufacturer's instructions. This panel targets 237 amplicons in the SARS-CoV-2 genome, as well as 5 primer pairs for human expression control. The length of the SARS-CoV-2 amplicons ranged from 125 to 275 bp. The amplified samples were sequenced using the Ion 530 chip (Thermo Fisher Scientific), with 8 samples per chip on the Ion S5 system. Data analysis of the next-generation sequencing (NGS) data was performed using the Torrent Suite 5.14.0 platform and specific plugins. All analyzed sequences had base accuracy exceeding 96% and base coverage exceeding 45-fold. The Pangolin software was used to assign lineages for SARS-CoV-2. The sequencing reads were subsequently submitted as FASTA files and deposited into the EpiCoV database of the Global Initiative on Sharing



All Influenza Data (GISAID). During the registration of viral genomes, GISAID analyzed the amino acid substitutions in the sequenced viruses and collected information from the EpiCoV database.

### 3. Mutation analysis

As the cluster occurred during the Omicron (BA.5 sub-lineage) surge in the Tokyo metropolitan area, the BA.5 strain was used as a reference for identifying mutations in the nasopharyngeal cluster. A mutation table was compiled, with all conserved mutations across the samples identified as the reference type and displaying the variants in the other cases.

### 4. Phylogenetic tree and haplotype network analysis

To determine the relationship of the viruses within and their relationship to BA.5, a phylogenetic tree was constructed using 14 samples from the studied clusters, as well as the wild-type SARS-CoV-2 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019 and BA.5 strain hCoV-19/Japan/TKYnat2317/2022 as references. These sequences were aligned using MAFFT v7.490. A maximum likelihood phylogenetic tree with ultrafast bootstrap support values was constructed using IQ-TREE 2.1.2 software under the TIM2+F nucleotide substitution model selected by the ModelFinder software. Haplotype data was generated by DnaSP v6.12.03 (Rozas et al., 2017), and the median-joining network was constructed by PopART v1.7 (Leigh and Bryant, 2015).

### 5. Detection of minor variants

The parameters for the variant caller were set with a minimum allele frequency of 0.05 for indels, SNPs, and MNPs, a `gen_min_alt_allele_freq` of 0.025, and a `gen_min_indel_alt_allele_freq` of 0.025. The reference genome of SARS-CoV-2 strain Wuhan-Hu-1 (accession number: NC\_045512.1) was annotated for variants using SARS-CoV-2 `annotateSnEff`. The obtained alignments were visualized using Integrated Genomics Viewer (IGV) v2.15.4 (Robinson et al., 2011) to check for false positives. The identified mutations in the cluster cases were compared to those of the BA.5 wild-type strain and Wuhan-Hu-1. The different nucleotide and amino acid sequences between the cluster-related viruses and the BA.5 wild-type strain were summarized.

#### 【成果】 (成果)

1. Characteristics of infected staffs and patients in the nosocomial cluster between June 22 and July 4, 2022.
2. Additional mutations compared to the BA.5 wild-type reference sequence
3. Minor variants in the cluster-related viruses compared to the BA.5 wild-type reference sequence.
4. Phylogenetic tree of the SARS-CoV-2 genomes identified in the nosocomial cluster. The constructed tree shows 14 viral genomes linked to the nosocomial cluster, along with the first wild-type strain hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019 and BA.5 wild-type strain used as references. The virus name, GISAID accession ID, and case number are provided for each genome in the cluster. The tree displays ultrafast bootstrap support values over 70%.
5. Haplotype network analysis of the SARS-CoV-2 genomes identified in the nosocomial cluster.

**【今後の論文発表予定】** (今后论文发表的计划)

1. Preparing a manuscript of NGS analysis for SARS-CoV-2 gene mutations.
2. Submission the manuscript to a SCI journal.

**【今後の課題】** (今后的课题)

1. Analyze the mutations of rapid evolution of cases.
2. For further analysis of minor variants.
3. More cases will be introduced for the study of the mutation analysis of the SARS-CoV-2 in large population.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。

(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

**【達成度】** (达标情况)

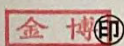
Between October 2022 and March 2023, a six-month research visit was conducted to study NGS analysis of SARS-CoV-2 gene mutations. Most of the sample collection, molecular experiments, and second-generation sequencing work have been completed. Preliminary data analysis has also been partially carried out.

**【将来性】** (未来的可能性)

Based on the existing research results, in-depth data analysis is needed to explore the mutation characteristics and relationships among the cases. This can be achieved by using different analysis tools and techniques, such as mutation annotation, genomics, transcriptomics, and proteomics, to help identify and determine the viral genomic variations and their potential impact.

**【帰国後共同研究の展開予定】** (回国后的合作规划)

At the Laboratory Department of the First Hospital of Peking University, we have more positive cases and use different instrument platforms and data analysis methods on both sides. We can further complement each other's strengths and communicate with each other to conduct in-depth research on second-generation sequencing of the novel coronavirus. This will help us discover the occurrence patterns of genetic mutations in COVID-19 cases and their correlation with the disease.

研究者自署： 金博 

日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)  
日中共同研究に関わる報告書

作成日: 2023年3月 日

氏名(漢字)	田部 陽子	氏名(ローマ字)	Yoko Tabé
所属機関・部署・役職	順天堂大学大学院医学研究科 臨床検査医学講座 教授		
研究テーマ	NGS analysis for SARS-CoV-2 gene mutations		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	金 博 K4320	中国側共同研究者 所属機関	北京大学第一医院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

**【達成度】**

本研究は、金博先生が自身で COVID-19 クラスター関連検体から抽出した SARS-CoV-2 遺伝子を用いた全ゲノムシーケンスを行い、結果の解析、GDAID 登録を実施しました。クラスター内で発生した SARS-CoV-2 遺伝子の変異が検出されており、現在、論文を作成中です。  
上記より、研究の目標は十分達成されたと考えます。

**【将来性】**

本研究によって SARS-CoV-2 の全ゲノム解析技術を習得しただけでなく、この技術を用いて分子疫学研究を実施できる能力を身に付けることができました。これらの技術と知識は、今後の遺伝子検査関連研究に大きく貢献すると考えられます。

**【今後の展望】**

感染症原因ウイルスの全ゲノム解析を駆使した分子疫学研究は、現在求められている COVID-19 関連研究のみならず、将来起こり得る未知の感染症に対しても有益な情報をもたらすものであり、日本と中国のさらなる共同研究の布石となることが期待されます。

日本側共同研究者自署:

田部陽子 

# 日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)研究報告書



\* 英語または日本語で作成 (请用日文或英文书写)

第 43 期 研究者番号 (研究者编号) : K43 作成日 (书写日期) : 2022 年 12 月 24 日

氏名 (姓名)	LI XIAOPING	性別 (性別)	Male	生年月日 (出生日期)	1976.09.16
研究テーマ (研究題目)	<b>CACNA1B gene mutation causes atrioventricular node reentrant tachycardia by affecting cardiac autonomic nerve activity</b>				
研究期間(来日～帰国まで) (来日起至回国的研究起止时间)	2022 年 9 月 10 日 ～ 2022 年 1 月 7 日				
在日共同研究機関・部署 (在日共同研究单位及部门)	Toho University Faculty of Medicine/Medical Center				
共同研究者氏名・役職 (共同研究者姓名/职务)	Takanori Ikeda (Professor and Chairman)				
学会参加について (关于在日期间参加学会)	有り(有参加) <input type="checkbox"/> なし(没有参加) <input checked="" type="checkbox"/>				
	※参加有の方は下記の欄をご記入下さい。(有参加学会者, 请继续填写如下内容)				
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	一般参加 (普通参加)	学会名称:			
	発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):			
発表有り (有发表)	学会名称: 発表テーマ(发表題目):				
論文発表について (关于在日期间论文发表)	発表有/投稿中(已发表或投稿中) <input checked="" type="checkbox"/> 発表なし(没有发表) <input type="checkbox"/>				
	※既にもしくは発表予定有りの方は下記の欄をご記入下さい。 (已发表或有论文投稿中的, 请填写如下内容, 并另外单独附上全部论文内容的复印件)				
	テーマ(題目): Clinical Prognostic Risk Prediction Models Based on Random Survival Forest in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Single-center Cohort with Real-world Data with A 10- year Follow-up				
	著者名(作者名): Xiaoping Li, Pengcheng Xiang, Ying Hong, Rong Luo, Hao Yang, Yanru Zhang, Tao Zhou, Takanori Ikeda, Wilber Su, Xuhua Chen, Ling Zhou, Wei Hua.				
	雑誌名(期刊名): European Heart Journal				
発行年(发表年度): Submitting					
巻号(刊卷):					
ページ(页数):					
インパクトファクター(影响因子):					

日本滞在中の具体的な共同研究内容についての報告  
(关于在日期间就研究题目具体开展的共同研究内容的详述)

**【研究目的】** (研究目的)

Atrioventricular nodal reentry tachycardia (AVNRT) is the most common form of paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT). The exact cause of AVNRT has not yet been found. However, an increasing number of reports suggest that AVNRT is hereditary, but no precise pathogenic gene has been found so far.

The subjects of our on-going research was to explore whether Cav2.2 mutation lead to the occurrence of familiar AVNRT by affecting the imbalance of cardiac autonomic nerve activity, and to confirm that CACNA1B(p.K567R) was the first AVNRT pathogenic gene.

**【研究経過】** (研究经过)

In our study, we found that a point mutation of CACNA1B (p.K567R) which encoded the  $\alpha 1$  subunit of N-type calcium channel (Cav 2.2), was co-segregated with AVNRT in one family. Over-expression point mutations of human CACNA1B in zebrafish embryos was related to abnormal heart rate. As Cav 2.2 was mainly expressed in the presynaptic membrane of sympathetic nerve endings, regulate the influx of calcium ions and release of neurotransmitters such as norepinephrine, the change of neurotransmitters would put effects on conduction velocity and refractory period of the atrioventricular node, which induced AVNRT.

In rat models, telemetric ECG recordings showed that rats with a CACNA1B point mutation displayed sporadic supraventricular tachycardia and altered QRS complex morphology. In addition, the CACNA1B(p.K567R) rats presented a double path phenomenon and AVNRT induction by intracardiac electrophysiological examination. Indexes of heart rate variance in CACNA1B mutation rats showed an increase in cardiac sympathetic activity and an imbalance of cardiac sympathetic and parasympathetic activity. Single-cell RNA sequencing indicated that the number of neurons in the superior cervical ganglion (SCG) of mutant rats was higher than in wild-type (WT) rats, accompanied by an increased expression of CACNA1B. Functional enrichment in SCG proteomics suggests that point mutant rats have abnormalities in synaptic function and ion transport, which could lead to the release of neurotransmitters. This could affect the cardiac autonomic neural activity and lead to an imbalance in sympathetic and parasympathetic activity and the subsequent occurrence of AVNRT. Our findings indicate that CACNA1B (p.K567R) might be the pathogenic gene of AVNRT in familial AVNRT.

**【成果】** (成果)

The results were published online as a preprint paper at website: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.01.22271698v1>. The doi of our preprint paper was as follows: <https://doi.org/10.1101/2022.03.01.22271698>.

**【今後の論文発表予定】** (今后论文发表的计划)

The above paper will be fully published after completing relevant research within the following three months.

**【今後の課題】** (今后的课题)

Continue to establish cooperation in the research works on arrhythmia such as AVNRT or atrial fibrillation. As I am very interested in radiofrequency ablation of atrial fibrillation clinically, and the feature in our partner Prof Ikeda and Prof Fujino here is to finding trigger foci during the procedure of radiofrequency ablation of atrial fibrillation, especially in the aspect of pulmonary venous muscle sleeve. Recently, we had a special case of atrial fibrillation triggered by pulmonary venous muscle sleeve, and we plan to publish this case report together. Meanwhile, Toho University has conducted in-depth research works on electrophysiology of small animals (Prof. Atsushi Sugiyama) and pulmonary venous muscle sleeve (Prof. Hikaru Tanaka). We can continue to cooperate in the above research works in the future.

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③帰国後の展開予定について述べて下さい。  
(请就本次合作研究题目的①研究目的的达标情况、②未来的发展可能性、③您回国后今后的合作研究的规划打算作一论述)

**【達成度】** (达标情况)

Because the limitation of time and it is difficult for experiment mutant rats to transport each other, it is difficult to complete the planned research project on time. I would continue to complete the relevant research works after returning to China before we can officially publish the related paper.

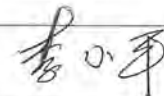
**【将来性】** (未来的可能性)

We can continue to cooperate in research on electrophysiology of small animals and pulmonary venous muscle sleeve in arrhythmia such as AVNRT and atrial fibrillation in the future.

**【帰国後共同研究の展開予定】** (回国后的合作规划)

I would continue to cooperate in clinical or experiment research works in arrhythmia such as AVNRT and atrial fibrillation with Toho University.

研究者自署：



Ⓜ



日中笹川医学奨学金制度(共同研究コース)  
日中共同研究に関わる報告書



作成日: 2023年3月20日

氏名(漢字)	池田 隆徳	氏名(ローマ字)	IKEDA Takanori
所属機関・部署・役職	東邦大学医学部 内科学講座循環器内科学分野(大森) 主任教授		
研究テーマ	CACNA1B gene mutation causes atrioventricular node reentrant tachycardia by affecting cardiac autonomic nerve activity		
中国側共同研究者 氏名と研究者番号	李 小平 K4322	中国側共同研究者 所属機関	四川省医学科学院・四川省人民医院

本共同研究の①研究目的の達成度、②将来性、③今後共同研究の展望や予定について述べて下さい。

**【達成度】**

来日して、研究テーマ「CACNA1B gene mutation causes atrioventricular node reentrant tachycardia by affecting cardiac autonomic nerve activity」に取り組んでいましたが、研究をまとめるのにかなりの時間を要することが判明しました。そのため、既存のデータを分析することにし、「Clinical prognostic risk prediction models based on random survival forest in hypertrophic cardiomyopathy: A single-center cohort with real-world data with a 10-year follow-up」のテーマに切り替えました。熱心に研究に取り組み、離日直前に英文雑誌に投稿することができたため、達成度は十分であったと判断いたします。

**【将来性】**

循環器内科、そのなかでも不整脈学および心臓電気生理学の領域について十分な知識と技術を有することから、李 小平医師は将来が見込める有望な人材であると判断いたします。

**【今後の展望】**

李 小平医師は、不整脈(頻拍症)のメカニズム解明や心筋症のリスク評価に関する研究を今後も継続していくものと思われます。現時点では、共同研究を実施する研究テーマはありませんが、今後、電子メール等で意見交換をし、新規の共同研究を行う可能性を秘めています。

日本側共同研究者自署:

池田 隆 徳

