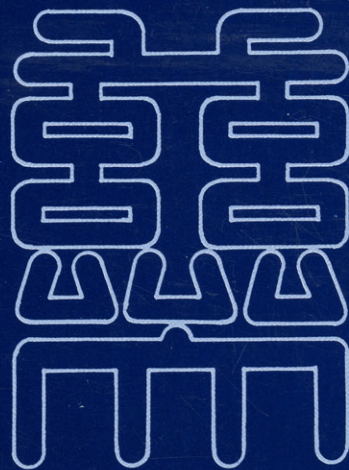


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2001

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 21 号

平成 13 年 4 月～平成 14 年 3 月

(2001 年 4 月～2002 年 3 月)

2 0 0 1

ま え が き

学長 栗原 敏

東京慈恵会医科大学教育・研究年報，2001年版（平成13年度版）を発行します。この年報が最初に発行されてから丁度21年経過しました。この間，大学を取り巻く社会情勢は大きく変化し，大学には情報公開が求められています。また，質の高い大学をめざして，自己点検・評価や，第三者による評価が積極的に行われつつあります。この教育・研究年報は，本学の教育・研究の現状を知り，教育と研究を改善し向上をはかるための資料として発行されました。この教育・研究年報に掲載されている業績はデータベース化され，個人の研究業績として蓄積され，評価にも使われることになると思います。

昨年，本学は大学基準協会の相互評価を受けました。学部教育や教育施設などは高い評価を得ましたが，大学院を中心とする研究の活性化を図るようとの指摘を受けました。また，看護教育・研究に特色をもたせるよう要望がありました。

この教育・研究年報は，本学全体の教育と研究の現状を知るだけでなく，各教員の1年間の教育と研究への取り組みとその成果を知るためにも重要です。

この年報を活用することによって，それぞれが自己点検・評価し，今後の教育と研究の発展につなげていただければ幸いです。

年報を発行するにあたり，執筆，編集，校正に多大なご尽力をされた方々に心から御礼申し上げます。

凡 例

- 各講座・研究室にお願いした研究の年間報告については、残念ながら、その頁数を制限せざるを得なかった。研究概要については、3,200字以内、研究業績については、I 原著論文30編以内、II 総説10編以内、III 学会発表20編以内、IV 著書5冊以内、V その他5編以内とした。
- 教室スタッフの氏名と専攻研究領域の欄は専任講師以上とした。従って、教授、助教授も専任者のみとした。
- 年号は、できるだけ西暦年をもちいることにした。
とりあえず、「講座、研究部および研究室の主要研究業績」の項から平成13年、平成14年、平成13年度を、それぞれ2001あるいは'01年、'02年、'01年度とした。
- 雑誌名の略記、文中の外国語単語の大文字、小文字、等については一定にすることができなかった。
- 索引の項で、各講座、各研究室の略名を下記の通りとした。

解剖学第1	〔解 1〕	形成外科学	〔形 成〕
解剖学第2	〔解 2〕	心臓外科学	〔心 外〕
生理学第1	〔生 1〕	産婦人科学	〔産 婦〕
生理学第2	〔生 2〕	泌尿器科学	〔 泌 〕
生化学第1	〔生 化 1〕	眼科学	〔 眼 〕
生化学第2	〔生 化 2〕	耳鼻咽喉科学	〔耳 鼻〕
薬理学第1	〔薬 1〕	麻酔科学	〔麻 酔〕
薬理学第2	〔薬 2〕	リハビリテーション医学	〔リ ハ〕
病理学	〔病 理〕	内視鏡科	〔内 視〕
微生物学第1	〔微 1〕	歯科	〔 歯 〕
微生物学第2	〔微 2〕	輸血部	〔輸 血〕
環境保健医学	〔環 保 医〕	病院病理部	〔病院病理〕
法医学	〔法 医〕	救急部	〔救 急〕
熱帯医学	〔熱 医〕	DNA 医学研究所	〔D N A〕
臨床検査医学	〔臨 検 医〕	神経病理学	〔神経病理〕
内科学（消化器・肝臓）	〔消 内〕	神経生理学	〔神経生理〕
内科学（神経）	〔神 内〕	高次元医用画像工学	〔高 医 研〕
内科学（腎臓・高血圧）	〔腎 内〕	臨床医学研究所	〔臨床医研〕
内科学（リウマチ・膠原病）	〔リ 内〕	医用エンジニアリング	〔M E〕
内科学（循環器）	〔循 内〕	薬物治療学	〔薬 治〕
内科学（糖尿病・代謝・内分泌）	〔糖 内〕	臨床研究開発室	〔臨床研究〕
内科学（血液・腫瘍）	〔血 内〕	実験動物施設	〔実 動〕
内科学（呼吸器）	〔呼 内〕	アイソトープ実験施設	〔R I〕
内科学（総合診療部）	〔総 診〕	体力医学研究室	〔体 力〕
精神医学	〔精 神〕	宇宙航空医学研究室	〔宇 宙〕
小児科学	〔小 児〕	医学教育研究室	〔医学教育〕
皮膚科学	〔 皮 〕	スポーツ医学研究室	〔スポ医研〕
放射線医学	〔放 〕	健康医学センター	〔健 医〕
外科学	〔外 科〕	医学情報センター	〔医 情〕
整形外科	〔整 形〕	医学科国領校	〔医 国 領〕
脳神経外科学	〔脳 外 科〕	看護学科	〔看 護 学〕

目 次

まえがき	学長 栗原 敏	
凡 例		
学事報告		1
医学科	教学委員長 川村 将弘	1
看護学科	教学委員長 芳賀 佐和子	4
カリキュラムの変遷と現状		5
医学科西新橋校	教学委員長 川村 将弘	5
国領校	副教学委員長 村上 義和	8
平成13年度カリキュラムの概要		9
看護学科	教学委員長 芳賀 佐和子	16
大学院	大学院委員長 栗原 敏	18
医学情報センター	センター長 清水 英佑	22
図書館		
国領分館		
標本館		
史料室		
写真室		
生涯教育センター	センター長 森山 寛	27
東京慈恵会医科大学雑誌(慈恵医大誌)	編集委員長 川村 将弘	28
Jikeikai Medical Journal (JMJ)	編集委員長 大野 典也	29
講座, 研究部および研究室の主要研究業績		30
〈医 学 科〉		
講座(特設診療科を含む)		
基礎医学		30
解剖学第1	教授 山下 廣	30
解剖学第2	教授 石川 博	32
生理学第1	教授 馬 詰 良 樹	36
生理学第2	教授 栗原 敏	39
生化学第1	教授 大川 清	41
生化学第2	教授 大川 清	44
薬理学第1	教授 川村 将弘	47
薬理学第2	教授 川村 将弘	50
病理学	教授 羽野 寛	52
微生物学第1	教授 大野 典也	58
微生物学第2	教授 益田 昭吾	62
環境保健医学	教授 清水 英佑	64
法医学	教授 高津 光洋	68
熱帯医学	教授 渡辺 直熙	71
臨床検査医学	教授 町田 勝彦	74
臨床医学		80
内科学(消化器・肝臓)	教授 戸田 剛太郎	80
内科学(神経)	教授 井上 聖啓	86
内科学(腎臓・高血圧)	教授 細谷 龍男	88
内科学(リウマチ・膠原病)	教授 山田 昭夫	94
内科学(循環器)	教授 望月 正武	96
内科学(糖尿病・代謝・内分泌)	教授 田 嶼 尚子	103
内科学(血液・腫瘍)	教授 小林 正之	107
内科学(呼吸器)	助教授 田 井 久量	112

総合診療部	助教授	法橋建	116
精神医学	教授	牛島定信	121
小児科学	教授	衛藤義勝	126
皮膚科学	教授	新村真人	131
放射線医学	教授	福田国彦	135
外科学	教授	青木照明	139
	教授	山崎洋次	139
整形外科	教授	藤井克之	144
脳神経外科学	教授	阿部俊昭	149
形成外科学	教授	栗原邦弘	153
心臓外科学	教授	黒澤博身	157
産婦人科学	教授	田中忠夫	161
泌尿器科学	教授	大石幸彦	166
眼科学	教授	北原健二	171
耳鼻咽喉科学	教授	森山寛	176
麻酔科学	教授	天木嘉清	180
リハビリテーション医学	教授	宮野佐年	183
内視鏡科	教授	田尻久雄	188
歯科	教授	田辺晴康	194
輸血部	教授	星順隆	198
病院病理部	教授	河上牧夫	200
救急部	教授	小川武希	204
総合医科学研究センター			207
DNA 医学研究所	所長	大野典也	207
遺伝子治療研究部門			
悪性腫瘍治療研究部門			
分子遺伝学研究部門			
分子免疫学研究部門			
分子細胞生物学研究部門			
分子神経生物学研究部門			
神経科学研究部・神経病理学	教授	田中順一	225
神経科学研究部・神経生理学	助教授	加藤總夫	227
高次元医用画像工学	助教授	鈴木直樹	231
臨床医学研究所	教授	高橋弘	235
医用エンジニアリング	教授	高津光洋	239
薬物治療学	助教授	景山茂	242
臨床研究開発室	教授	栗原敏	244
実験動物施設	施設長	大川清	246
アイソトープ実験施設	施設長	福田国彦	248
研究室			250
体力医学研究室	教授	宮野佐年	250
宇宙航空医学研究室	教授	栗原敏	252
医学教育研究室	教授	川村将弘	254
スポーツ医学研究室	教授	宮野佐年	256
健康医学センター	センター長	和田高士	259
医学科国領校			262
<看護学科>			269
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	高津光洋	276
学内・学外共同研究	学長	栗原敏	277
あとがき	編集委員長	町田勝彦	279
索引			281

学 事 報 告

医 学 科

教学委員長 川 村 将 弘

1. 本学の沿革

明治14年5月1日、高木兼寛先生が京橋区鎗屋町11番地に成医会講習所を開設して西欧の医学を教授した。これが本学のはじまりである。

その後、東京慈恵医院医学校、東京慈恵医院医学専門学校を経て、大正10年10月、東京慈恵会医科大学となった。

昭和26年3月、私立学校法が施行され、法人名を学校法人慈恵大学に改め、昭和27年4月より新制の東京慈恵会医科大学となった。

昭和31年4月、大学院医学研究科博士課程が設置され、昭和35年4月には、医学進学課程が設置され、調布市国領の校舎で進学課程の教育が始まった。

平成3年7月1日より学校教育法、大学設置基準等の改正が行われた。医学部の進学課程と専門課程が廃止されたこと、卒業時に与えられていた学士の称号が、学士の学位として位置づけられたことなどが大きな改正点である。

これに伴い、本学においても進学課程、専門課程という名称は廃止され、6年一貫教育となった。

また、卒業生に贈られていた学士の称号は、学士(医学)の学位として卒業証書・学位記をもって授与されることになった。

平成8年度にはカリキュラムの改訂が行われ、講座の枠にとらわれない統合型カリキュラムが導入された。新カリキュラムでは、講義に加えて小人数教育が多く取り入れられ、新しいコース・ユニットが新設された。また、研究室配属など医学研究者としての能力の涵養にも配慮されている。平成11年度からは客観的臨床能力試験(OSCE)が導入され、より高い臨床能力の養成を目指している。

平成13年度は全国共用試験に参加し、4年生OSCE相互評価、CBT(コンピュータベースドテスト)も、全国に先がけて本学で実施した。

2. 歴代校長ならびに学長

歴代校長ならびに学長は次の通りである。

初代校長	高木 兼寛	明治14年5月就任
二代校長	実吉 安純	
初代学長	金杉英五郎	
二代学長	高木 喜寛	
三代学長	永山 武美	
四代学長	寺田 正中	
五代学長	矢崎 義夫	
六代学長	樋口 一成	
七代学長	名取 禮二	
八代学長	阿部 正和	
九代学長	岡村 哲夫	
十代学長	栗原 敏	平成13年1月就任

3. 卒業者

本年度卒業試験に合格し、卒業証書・学位記を授与された者は、熊谷厚志以下90人、うち男子81人、女子9人である。明治14年の本学創立以来の卒業生総数は11,934人となった。

4. 教職員ならびに学生数

平成14年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,076人で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	29人
教授	147人
助教授	162人
講師	375人
助手	1,015人
専攻生	36人
医員	312人

5. 教授・助教授任命

平成13年度における教授、助教授の委嘱は次の通りである。

講座担当教授委嘱

渡辺 直熙 熱帯医学

平成13年4月1日付

教授任命

谷口 清	心理学	平成 13 年 4 月 1 日付	伊介 昭弘	歯科	平成 13 年 4 月 1 日付
堀越 茂樹	心臓外科学	平成 13 年 4 月 1 日付	仲嶋 一範	DNA 医学研究所	平成 13 年 5 月 1 日付
田尻 久雄	内視鏡科	平成 13 年 6 月 1 日付	高田 耕司	生化学第 1	平成 13 年 6 月 1 日付
星 順隆	輸血部	平成 13 年 6 月 1 日付	伊藤 洋	精神医学	平成 13 年 6 月 1 日付
小川 武希	救急部	平成 13 年 10 月 1 日付	大橋 十也	DNA 医学研究所	平成 13 年 8 月 1 日付
福島 統	解剖学第 1	平成 13 年 11 月 1 日付	山田 順子	DNA 医学研究所	平成 13 年 8 月 1 日付
伊藤 文之	小児科学	平成 13 年 12 月 1 日付	斎藤 三郎	DNA 医学研究所	平成 13 年 8 月 1 日付
木村 直史	薬理学第 2	平成 14 年 1 月 1 日付	藤田 哲二	外科学	平成 13 年 8 月 1 日付
古幡 博	ME 研究室	平成 14 年 3 月 1 日付	大野 岩男	内科学	平成 13 年 10 月 1 日付
客員教授任命			山崎 春城	泌尿器科学	平成 13 年 10 月 1 日付
大友 弘士	大学直属	平成 13 年 4 月 1 日付	猪飼 哲夫	リハビリテーション医学	平成 13 年 10 月 1 日付
高橋 宣胖	大学直属	平成 13 年 4 月 1 日付	横田 邦信	医療保険指導室	平成 13 年 10 月 1 日付
田村 圭司	放射線医学	平成 13 年 4 月 1 日付	加藤 總夫	DNA 医学研究所	平成 13 年 10 月 1 日付
鳥居 晃	内科学	平成 13 年 6 月 1 日付	丸毛 啓史	整形外科	平成 13 年 11 月 1 日付
鈴木 博昭	大学直属	平成 13 年 7 月 1 日付	薄井 紀子	内科学	平成 13 年 12 月 1 日付
関谷 透	放射線医学	平成 13 年 10 月 1 日付	宇都宮 一典	内科学	平成 14 年 1 月 1 日付
五十嵐理慧	DDS 研究所	平成 13 年 10 月 1 日付	相澤 良夫	内科学	平成 14 年 3 月 1 日付
檜垣 恵	DDS 研究所	平成 13 年 10 月 1 日付	中村 敬	精神医学	平成 14 年 3 月 1 日付
松石 哲郎	DDS 研究所	平成 13 年 10 月 1 日付	畑 雄一	放射線医学	平成 14 年 3 月 1 日付
大槻 馨男	大学直属	平成 13 年 11 月 1 日付	助教授 (派遣中) 任命		
黒澤 博身	大学直属	平成 13 年 11 月 1 日付	水野 良児	外科学	平成 13 年 4 月 1 日付
助教授任命			三枝 昭裕	内科学	平成 13 年 6 月 1 日付
野呂幾久子	国文学	平成 13 年 4 月 1 日付	須原 哲也	精神医学	平成 13 年 6 月 1 日付
川村 哲也	内科学	平成 13 年 4 月 1 日付	勝又 壮一	整形外科	
小山 勉	脳神経外科学				

平成 13 年 7 月 1 日付
林 博隆 病理学
平成 13 年 10 月 1 日付
辻本 文雄 放射線医学
平成 13 年 12 月 1 日付

6. 慈大賞・同窓賞

医学科では平成 8 年度から新カリキュラムが導入され、基礎・臨床の区分のない統合カリキュラムによる教育が行われている。これに伴い、平成 10 年度より、従来の基礎賞・臨床賞は廃止され、慈大賞・同窓会賞のみとなった。

慈大賞は成績最優秀者に授与される賞で、前年度までに 58 人に授与され、本年度は「熊谷厚志」に授与された。同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「坂本麻美」に授与された。

7. 大学院修了者

平成 13 年 3 月～平成 14 年 2 月までの大学院修了者は 17 人で、大学院設置以来現在までの修了者は 731 人である。

8. 学位受領者

平成 13 年 3 月～平成 14 年 2 月までの学位受領者

は大学院修了者を含め 86 人で、本学において現在までに医学博士、または博士（医学）の学位を授与された総数は 5,947 人である。

9. 解剖体数

平成 13 年 10 月 28 日、第 97 回解剖諸霊位供養法会が増上寺において執り行われた。前回の供養法会から 1 年間の解剖体数は、病理解剖 209 体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖 165 体、学生教育の教材として系統解剖 67 体、計 441 体である。現在までの本学取扱解剖対数は 29,003 体である。

10. 附属病院

大正 11 年 2 月 1 日、東京病院が本学の附属病院となった。その後、昭和 21 年 7 月に青戸病院が葛飾区青戸に開設され、翌 22 年 4 月には東京慈恵会医院が本学の附属病院として貸与された。昭和 27 年 1 月に都下粕江に第三病院が開設され、昭和 62 年 4 月には千葉県柏市に柏病院が開設された。

附属病院の病床数は、本院：1,076 床、青戸病院：390 床、第三病院：638 床、柏病院：640 床、合計 2,744 床である。

大学附属病院の初代院長は高木喜寛教授、現在の附属病院長は大石幸彦教授である。

看護学科

教学委員長 芳賀 佐和子

1. 本学科の沿革

明治18年より続く慈恵の看護教育の流れの中、本学医学部医学科とともに看護学科の設置が認可され、医学部看護学科が開設されたのは平成4年4月である。本年度は開設10年目となり、7回目の卒業生を送り出すに至った。

2. 学科長

初代 吉武香代子 平成4年1月就任
第2代 斎藤 禮子 平成9年4月就任
第3代 栗原 敏 平成13年4月就任

3. 卒業生

卒業に必要な単位を習得し、「卒業証書・学位記」を授与された者は、33人、うち女子32人、男子1人である。

平成4年の看護学科開設以来の卒業生総数は218人である。

4. 教員ならびに学生数

平成14年3月1日現在の教員数は25人で、その

内訳は次の通りである。

教授 6人
助教授 5人
講師 2人
助手 12人

平成14年3月1日現在の看護学科学生数は、全学年で126人である。

5. 教授・助教授任命

平成13年度における教授、助教授の任命は次の通りである。

教授任命

櫻井美代子 老人看護学 平成13年4月1日付
茅島 江子 母性看護学 平成13年4月1日付
奥山 則子 地域看護学 平成13年4月1日付

6. 賞状の授与

慈大賞は成績最優秀学生に毎卒業時に授与される賞で、本年度は「中村みちる」に授与された。また、同窓会賞は「本橋寿子」に授与された。

カリキュラムの変遷と現状

医学科西新橋校

教学委員長 川村 将弘

4年-111人, 5年-107人, 6年-92人, 合計633人

1. 教学委員会

平成13年度より、教学委員長に川村将弘が就任した。副教学委員長には高津光洋（西新橋校）および村上義和（国領校）の両教授が選任された。教学委員会は国領校選出委員4名および西新橋校選出委員12名、それにオブザーバーとして木村直史（国領校医学教育研究室）および福島 統（西新橋校医学教育研究室）の両教授が加わり、計18名で構成された。教学委員会は毎月2回西新橋校で開催され、各教学委員の役割分担は以下の通りである。

医学科教学委員会；川村将弘（教学委員長）、高津光洋（副教学委員長）、村上義和（副教学委員長）、羽野 寛（学生部長、学生担当委員長、臨床基礎医学口頭試験委員長）、高橋知義（副学生部長、学生担当副委員長、2学年前期担当）、佐藤尚孝（第1・2学年試験実施委員長）、寺坂 治（1学年担当）、清水英佑（3学年担当、社会医学I・II総合試験委員長）、馬詰良樹（教育予算委員長）、大川 清（教育施設委員長、2学年後期担当）、牛島定信（学生相談室委員長）、望月正武（試験委員長、臨床医学総合試験Ⅲ委員長、病院・家庭医・産業医実習担当）、田嶋尚子（4学年担当、臨床実習教育委員長、診断学OSCE委員長）、山崎洋次（カリキュラム委員長、選択実習運営委員長）、細谷龍男（5学年担当、学生保健指導委員長、臨床実習OSCE委員長）、阿部俊昭（6学年担当、カリキュラム自己点検・評価委員長、テュートリアル委員長）、木村直史（オブザーバー）、福島 統（オブザーバー）

2. 平成12年度医学科の進級、卒業者

1年：進級	108人		
2年：	97人	留年 6人	休学 2人
3年：	108人	6人	1人
4年：	104人	2人	1人
5年：	91人	2人	1人
6年：卒業	109人	1人	

退学願の提出者なし、以上の結果、平成13年度の学生数は1年-103人、2年-116人、3年-104人、

3. カリキュラムの改訂と経過

カリキュラムおよび評価は継続的に改善と調整が図られている。平成13年度カリキュラムは医学総論I-VI、総合教育I-II、基礎医科学I-1・I-2、基礎医科学II、臨床疫学I-III、臨床基礎医学、社会医学I-II、研究室配属、臨床医学I-III、選択実習の各コースで構成されている。客観的臨床能力試験（OSCE）は診断学OSCE（4年生）および臨床実習OSCE（5年生）が実施された。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

例年同様に年2回開催された。第1回は平成13年6月27日（水）、第2回は平成13年11月13日（火）に開催された。学生会からの主な報告は平成13年度活動報告、会計報告、予算案、第42回京都府立医科大学定期戦績（5勝11敗）、第44回東日本医科学学生総合体育大会成績、慈恵祭の準備・報告、学生のアンケート調査結果等であった。また、教学委員と学生会委員との間でカリキュラム、総合試験、講義、実習等についての意見交換があった。

5. 第19回および第20回 Teacher Training

平成13年度の開催および修了証を授与された参加者は以下の通りである。

第19回 Teacher Training

日時 平成13年5月26日（土）

場所 国領校

テーマ 臨床実習教育法

修了証受領者（27名）

渡辺文時、松井和隆、蔵田英明、土橋史明、本郷賢一、木村 啓、中田浩二、内田 賢、古川良幸、棚山年和、小林重光、岡本愛光、樋口英二郎、忽滑谷和孝、斉藤義弘、西尾佳晃、太田有史、武石明精、小谷野康彦、安保雅博、奥山 浩、鈴木康之、瀧浪将典、古谷伸之、松

島雅人, 平本 淳, 西山晃弘

第20回 Teacher Training

日 時 平成13年7月31日(火)～8月1日(水)

場 所 東京プリンスホテル

テーマ テュートリアル

修了証受領者(28名)

渡邊利明, 立花利公, 高野一夫, 高田耕司, 馬詰良樹, 須田憲男, 佐々木英樹, 村松弘康, 浅井 治, 池本 卓, 松井和隆, 宇都宮保典, 村上重人, 須江洋成, 江畑俊哉, 大山かおり, 勝沼俊雄, 津田 隆, 小谷野康彦, 増井文昭, 富田雅之, 齊藤孝夫, 佐合治彦, 渡辺明彦, 畝村泰樹, 三好 勲, 石田祐一, 柳澤 暁

6. 第29回カリキュラム特別検討会

平成13年11月8日(木) 高木2号館南講堂において, 堀 誠治教授, 松藤千弥教授の司会で開催された。講演者と演題は以下の通りである。

テーマ: 「平成14年度以降何が変わるのか—国領1年, 西新橋5年教育カリキュラム—」

①「はじめに」

山崎洋次教授(カリキュラム委員長)

②「枠組み」

福島 統教授(医学教育研究室)

③「1年次教育の実際」

寺坂 治教授(解剖学第1・生物学研究室)

④「基礎医学教育」

馬詰良樹教授(生理学第1)

7. 病院実習・家庭医実習

夏季休暇を利用して病院実習および家庭医実習に参加した学生数は以下の通りである。

	4年	5年	6年	合計
病院実習	0	15	32	47
家庭医実習	5	2	0	7
合計	5	17	32	54

8. 医師国家試験

第96回医師国家試験は平成14年3月16日(土)～18日(月)の3日間に渡り実施され, 結果が4月25日(木)に発表された。

本学からの受験者数は91人であり, 合格者89人, 合格率97.8%であった。全国平均合格率は90.4%であり, 本学の合格率は全国7位, 私立2位であった。

新卒者については90人中合格者88人, 合格率97.8%(全国平均94.3%), 既卒者については受験者1人が合格, 合格率100%(全国平均55.6%)であった。

9. 退任記念講義

平成14年1月31日(木)午後2時30分より中央講堂において開催された。

山下 廣教授(解剖学第1)

演題: 解剖学教育・研究と献体

青木照明教授(外科学)

演題: 胃学40年

基礎医学, 臨床医学の分野で活躍された両教授の含蓄ある講義に学生および教職員一同感銘を受けた。

次いで多田信平教授(放射線医学), 村上安子教授(生化学第2)の略歴が紹介された後, 栗原敏学長より挨拶があり記念品が贈呈された。また, 学生会より記念品および花束贈呈があり, 同窓会, 父兄会より記念品の贈呈があった。引き続き, 退任される4教授を囲んで退任記念パーティーが高木2号館のカフェテリアリーベで開催され, 多くの教職員および同窓, 学生が参集し盛大であった。

10. 医学教育研究室

国領校と西新橋校の教育の連携をより密にするため医学教育研究室の国領校分室が平成14年2月1日付で設置され, 木村直史教授(薬理学第2)が分室長となった。また, 西新橋校・医学教育研究室の所属教員は以下の通りである。

室長は川村将弘教学委員長, 専任教員は福島 統教授, 兼任教員は柏木秀幸助教授, 川村哲也助教授, 伊坪真理子講師, 中田哲也講師, 尾上尚志講師, 畝村泰樹講師, 松島雅人講師, 柵山年和講師, 佐々木英樹講師, 浦島充佳講師, 古谷伸之助手, 石橋由朗助手。

11. その他の報告事項

1) 新入生オリエンテーション

平成13年4月6日(金)・7日(土)の両日, 新1年生を対象にオリエンテーションが行われた。初日は学祖高木兼寛と建学の精神を主題に, ビデオ「麦飯男爵」を観て感想文を提出, 自己紹介, グループ討論を行なった。2日目はカリキュラムの説明, 施設利用の説明等が行われた。

2) 第7回医学科説明会

平成14年度入学試験のための第7回医学科説明

会は平成13年8月18日(土)午後1時30分から中央講堂で開催された。受験生、父兄、進学指導担当教員等約700名の参加があり盛況となった。

3) 学祖の墓参ならびに学長、教学委員と学生の懇親会

学長および専務理事、教学委員、学生代表が平成13年10月10日(水)に学祖高木兼寛先生の墓参を行なった。また墓参後、如水会館で懇親会を開催した。

4) 学生生活アドバイザー

平成12年度に発足した学生生活アドバイザーの制度が2年目となった。担当は国領校教員および基礎講座教員が中心で教員1名が学生2~3名を受持った。平成13年度の担当教員は35名である。

5) 日米医学医療交流セミナー

日米医学医療交流財団主催のセミナーが平成13年11月24日(土)に女子栄養大学で開催され、4年生5名が参加した。

6) 第28回医学教育者のためのワークショップ

平成13年12月2日(日)~12月7日(金)に富士教育研修所(静岡県裾野市)で開催され、川村哲也助教授(腎臓・高血圧内科、医学教育研究室)が参加した。

7) 第3回SP養成者のためのワークショップ

平成13年12月8日(土)~9日(日)に邦和セミナープラザ(名古屋市)で開催され、福島 統教授(医学教育研究室)および松島雅人講師(総合診療部、医学教育研究室)が参加した。

8) 共用試験システム

診断学OSCE(4年次)が平成14年1月12日(土)に実施されたが、今回は共用試験システムOSCEトライアルを含めて実施された。OSCEトライアルは他大学と評価者の相互乗入れの形態で実施され、本学は獨協医科大学との組み合わせとなった。また、共用試験システムCBTトライアル(4年次)が平成14年2月15日(金)に実施され、受験者数108名、欠席者数2名であった。

9) 3大学学生教育交流会

本学と昭和大学、東邦大学の3校の教学関係者による交流会の第1回が平成11年に開催され、平成13年度までに計7回開催された。カリキュラム全般および臨床実習、卒業試験、医師国家試験等に関する話題を中心に継続的な交流が図られている。また、東京医科大学が第7回の開催からオブザーバとして参加している。

第6回 平成13年5月9日(水) 慈恵医大当番

第7回 平成13年10月31日(水) 東邦大学 //

医 学 科 国 領 校

副教学委員長 村 上 義 和

1. 教 学

6年一貫教育のうち、国領校での教育は1年次から2年次前期までの1年半である。学ぶべき学問は医学総論I・II、総合教育I・II、基礎医科学I-1・I-2、臨床疫学Iのコースであるが、ユニット基礎医科学I-2の一部および臨床疫学Iは西新橋校で行われた。なお、医学総論Iの前臨床実習として、10月1日～5日で福祉体験実習が実施された。また、平成12年度より1年生を対象に学生生活アドバイザー制度を設けたが、本年度も西新橋校教員を含む35名の先生方にアドバイザーをお願いした。

第19回 Teacher Training（平成12年度から国領校で実施）が5月26日（土）に国領校で開催（テーマ：臨床実習教育法 参加者27名）された。

2. 入学式およびオリエンテーション

平成13年度入学式は4月5日（木）に挙行され、103名の新生を迎えた。1学年在籍者103名、2学年在籍者116名、合計219名が国領校に在籍した。1年生は4月6日（金）、7日（土）の両日に新生オリエンテーション、翌週に早期臨床体験（Early Clinical Exposure）、病院見学実習、各学年とのグループ討論等コース「医学総論I」が行われた。

3. 大学関係委員会

教学委員会：村上義和（副委員長）、高橋知義（副学生部長・1年生担当）、佐藤尚孝（1・2学年試験実施委員長）

寺坂 治（2年生前期担当）

カリキュラム委員会：寺坂 治（副委員長）、谷口 清、小原 平

カリキュラム自己点検・評価委員会：佐藤尚孝

学生相談室委員会：高橋知義、寺坂 治

教育施設委員会：寺坂 治

試験委員会：佐藤尚孝

第1、2学年試験実施委員会：佐藤尚孝（委員長）、

村上義和、高橋知義、寺坂 治

学生担当委員会：高橋知義（副委員長）、寺坂 治
学生保健指導委員会：田井久量（副委員長）、吉川 誠、中村 敬、多田信平

医学情報センター図書館国領分館運営委員会：村上義和（委員長）、小原 平、佐藤幸一、鈴木 皖之、平塚理恵

教育研究助成委員会：村上義和

組み替えDNA実験安全対策委員会：村上義和

4. 人事

新任：谷口 清（心理学）教授（平成13年4月1日付）、野呂幾久子（日本語学）助教授（平成13年4月1日付）山崎志郎（経済学）、刑部 久（日本文学）、小岩信竹（日本史）、佐伯晴子（日本語表現法）、今井 敦（ドイツ語）以上講師（非常勤）（平成13年4月1日付）

退任：横山謙一（西欧史）、山崎志郎（経済学）、長谷川岳男（ラテン語）以上講師（非常勤）（平成14年3月31日付）

5. その他

平成12年度より結核予防対策として開始したツベルクリン反応検査（2回法）ならびに、陰性者を対象としたBCG接種を本年度も1年生103名を対象に実施した。

学生会主催の新生歓迎会は4月24日（火）に、国領校学生会主催の新生歓迎会は6月13日（水）にそれぞれ開催された。

「慈恵祭」は例年通り看護学科との共催で11月3日（土）、4日（日）の両日、国領キャンパスで開催された。

医学科国領校・看護学科の非常勤教員と専任教員との懇親会が5月23日（水）に開催された。また、6月2日（土）に父兄会の平成13年度春季総会が国領校で行われた。

平成 13 年度カリキュラムの概要

1. コース名：医学総論
2. コース責任者：川村将弘 教学委員長
3. コースの教育活動：医学総論では従来のカリキュラムでは十分には対応できなかった introduction to clinical medicine, problem solving, medical humanities, communication skills, team working, medical English などの統合的な内容のテーマを扱っている。コースは6学年にわたり講義、演習、実習、ロールプレイ、学生発表、学外実習で組まれている。開講ユニットとユニット責任者を下記に示す。

開講学年	ユニット名	ユニット責任者
1 年次	新入生オリエンテーション	川 村 将 弘
	Early Clinical Exposure (救急蘇生実習, 上級生との交流プログラムを含む)	梅 沢 祐 二
	病院見学実習	
	医学総論 I 演習—医学概論	栗 原 敏
	医学総論 I 演習—グループスタディー	大 野 典 也
	福祉体験実習	高 橋 知 義
2 年次	医学総論 II 演習—医史学	村 上 義 和
	医学英語 I 演習	大 野 典 也
	重度心身障害・難病医療体験実習	福 島 統
3 年次	医学総論 III 演習—グループスタディー	福 島 統
	医学英語 II 演習	阿 部 俊 昭
	在宅ケア実習	福 島 統
4 年次	医学総論 IV 演習—医師・患者関係, 面接	伊 坪 真理子 川 村 哲 也
	医学英語 III 演習	阿 部 俊 昭
	病院業務実習	北 原 健 二 小 路 美 喜 子
4・5・6 年次	プライマリーケア・産業医実習	望 月 正 武

コース医学総論には、前臨床実習教育での態度教育としてのECE、病院見学実習、福祉体験実習、重度心身障害・難病医療体験実習、在宅ケア実習、病院業務実習、コミュニケーション教育、医療倫理教育および課題探索・問題解決トレーニングとしての医学総論演習、そして専門英語教育としての医学英語演習が組まれている。

4. コースの教育の点検・評価：ECE、病院見学実習、救急蘇生実習、上級生との交流プログラムについては、医学科教学・カリキュラムニュース No. 71 (2001年7月)、福祉体験実習は同 No. 75 (2002年2

月)、在宅ケア実習は同 No. 76 (2002年1月)、病院業務実習は同 No. 74 (2001年11月)、プライマリーケア・産業医実習は同 No. 73 (2001年11月)に教育内容、学生のレポート、および学生からのアンケートと教育施設からのアンケートの結果を載せ公表している。体験学習では毎年、アンケートの結果を分析し、問題点を抽出し改善を図っている。本年度も在宅ケア実習で単位未取得者があった。実習ガイダンス教育の拡充するとともに、低学年での体験実習での学生のパフォーマンスの問題点を当該学生にフィードバックし、その学生の成長を促す指導法を

検討する必要がある。医学英語では担当教員の不足により一斉授業の形態を多く取らなければならない状況である。平成14年度からの英語教育の少人数化が始まる。コース外国語での医学英語教育カリキュラムへの以降を進めていく。医学総論演習では、problem solving やコミュニケーション能力の獲得を目指しているが、ここでも担当教員の不足が問題となっている。さらに、1年次から4年次に続くユニットとしての特性（連続性）が十分には生かされていないとの反省がある。平成14年度から医学総論演習が全面的に改組される。今までの問題点を反省し、平成14年度からの医学総論カリキュラムに生かしていきたい。

1. コース名：総合教育Ⅰ・Ⅱ
2. コース責任者：村上義和
3. コースの教育活動の概要：コース総合教育の一般的意義は、専門知識・理論およびその応用・技術に対する社会的意味の認知と人間的価値に基づく判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にある。総合教育Ⅰは「数学」、「語学」、「人文・社会科学」の3ユニットによって、総合教育Ⅱは「語学」、「人文・社会科学」の2ユニットによって構成されている。

開講ユニットとその概要：

総合教育Ⅰ 「数学」2単位必修：線形代数，微分積分

「語学」：日本語（2単位必修），英語（2単位必修），独語・仏語（4単位選択必修）

「人文・社会科学」6単位以上選択必修：哲学，倫理学，日本史，西欧史，日本文学，心理学1，心理学2，政治学，法学，経済学，社会学，社会保障学，社会福祉学

総合教育Ⅱ 「語学」：英語（3単位必修），英語・独語・仏語・羅語（1単位選択必修）
「人文・社会科学」2単位以上選択必修：日本語学，西欧文学，現代法論，現代社会論，教育学，神経行動学

4. コースの教育活動の点検・評価：本来教育評価は教育内容に即して行われるべきところ，本コースおよびユニットは性格の異なる学問を基礎として構成されていること，またユニット語学および人文・社会科学は多くの非常勤講師によって担わざるをえないことから，一律の点検・評価は困難であり，きめの細かい方策が求められる。今後とも，学生の関心，理解度に応じて一般目標に適合した教育効果

を上げるべく，教育方法や小人数制など教育システムの改善を図ることが必要である。

1. コース名：基礎医科学Ⅰ-1, Ⅰ-2
2. コース責任者名：馬詰良樹
3. コースの教育活動内容：第1学年（基礎医科学Ⅰ-1）と第2学年前期（基礎医科学Ⅰ-2）に，以下のユニットで教育活動を行った。

基礎医科学Ⅰ-1では，自然と生命の理（3単位），分子から細胞へ（2単位），細胞から個体へ（3単位），基礎医科学Ⅰ実習（3単位），コンピュータ演習（1単位）のユニットがおこなわれ，後期にこれらの統括評価がなされた。基礎医科学Ⅰ-2では，自然と生命の理（2単位），分子から生命へ（3単位），細胞から個体へ（2単位），基礎医科学Ⅰ実習（2年次）（1単位）のユニットが行なわれ，前期にこれらの統括評価がなされた。2000年度に基礎医科学Ⅰ-1の単位の一部がⅠ-2に移ったため本年度はⅠ-2の単位が増加した。

4. コースの教育活動の点検評価：本コースは従来の進学課程の物理，化学，生物と専門課程の生理，生化学，解剖の教員が合同して担当することで開始された。当初は両課程の教員による懇談会がコース及び各ユニットにおいて頻繁におこなわれ意思疎通が図られた。本年度は両者の意思疎通も十分となり非常に円滑に実施された。基礎医科学Ⅰ-1の一部のユニットでは，物理受験者と生物受験者の2クラス編成などの工夫を試みた。

1. コース名：基礎医科学Ⅱ
2. コース責任者：川村将弘
3. コースの教育活動概要：コース基礎医科学Ⅱは2年生を対象として，西新橋校において，平成13年10月1日から平成14年2月1日の間に行われた。本コースは以下のユニットから構成されている（括弧内はユニット責任者）。カリキュラムオリエンテーション（川村将弘），生体と薬物（川村将弘），自律神経系（大野裕治），血液・造血系（小林正之），呼吸器系（木村直史），消化・吸収系（栗原 敏），生殖器系（川村将弘），感覚器系（馬詰良樹），泌尿器系（堀 誠治），中枢神経系（体温調節を含む）（木村直史），循環器系（田中悦子），形態系実習（山下 廣，サブユニット責任者；石川 博，國府田稔），機能系実習（村上安子，サブユニット責任者；川村将弘，馬詰良樹，田中悦子）。

このコースでは基礎医学分野の中の解剖学，生理学，薬理学を統合して，臓器あるいは機能別に学習

することが教育目標となっている。また、これらの講義と関係がある実習を行い、知識の伝授だけではなく実習を通して、知識がどのようにして得られたかという過程も学んだ。評価は総合試験、実習評価、および口頭試験により行われた。総合試験は形態系実習の認知領域に関係する試験を含む900点満点で採点し、60%以上の得点をもって合格とした。口頭試験は1ステーションに教員2名を配置し、3ステーションの評価を形態系教員と機能系教員が総合的に判定し、300点満点で60%以上の得点をもって合格とした。形態系実習と機能系実習はそれぞれ200点で評価し、各ユニットは40%以上、形態系、機能系実習の合計として60%以上の得点をもって合格とした。

4. コースの教育活動の点検・評価：基礎医科学IIのシラバスを作成して、学生、教員に配布した。学生からも好評を得た。教育内容が多いので、短期間に集中して教育するには無理がある。今後、余裕を持たせるカリキュラム作成が必要である。総合試験問題と解答を公開しているのでも、毎年、得点率が上昇している。多肢選択問題を中心とした総合試験の評価が現状でよいか検討を開始した。昨年度より複合的な長文問題を出題しているが、問題解決能力を判定する上で有用であると思われるので、今年度は出題数を増やした。

1. コース名：臨床疫学

2. コース責任者：田嶋尚子

3. コースの教育活動の概要：コースの内容は、2年生：ユニット名；医学統計学I演習、3年生：ユニット名；医学統計学II演習、4年生：ユニット名；EBMであり、3学年に連続して実施されている。

本コースの目的は、将来、根拠に基づく医療(Evidence-Based Medicine)を実施できるようになるために基本医学統計学の知識を身につけ、深めることである。このために、2年生と3年生の前半でEBMの遂行に必要な基本医学統計学の知識を学習する。

3年生の後半には、高度に進歩した情報社会にあって、医療情報学を理解し、医学におけるインターネットの位置づけと有用性を理解することを目標に演習を行った。2年生は90×15回、3年生は90分×30回である。

4年生は、一般目標(GIO)を、1. EBM(Evidence-based medicine)の考え方とプロセスを理解する。2. EBM実践に必要な臨床疫学の基本概念を理解する。3. 将来科学的な臨床研究が行えるよう、疫学的手法、研究計画立案、解析法を理解する

の3項目とした。その行動目標(SBO)は、3主題に関連するバイアスと交絡、文献の批判的吟味の理解など5項目とし、90分×15回の演習を行った。

4. コース教育活動の点検・評価：EBM実践には統計学的素養が不可欠である。しかし、全過程終了時点で“統計パッケージSASが使える、t検定ができる、F検定ができる”などを十分習得しえたのは全学生のうち6割程度で、残りの学生は十分使いこなせないようであった。卒前での学習にとどまらず、今後も引き続いて系統的に教育していくことが大切だと思われた。また、文献の批判的吟味、情報検索などに関しては、予習が十分行えていない、英文の論文の読解力が十分でないなどが目立った。学生の英語力や医学英語の実力の向上は必須である。インターネット、プレゼンテーションなどに関する学生の学習態度は良好であった。

1. コース名：臨床基礎医学

2. コース責任者：羽野 寛

3. コースの教育活動概要：「臨床基礎医学」は18のユニットからなっており、その内容は講義系として1. 病因・病態学総論、2. 炎症学、3. 創傷学、4. 腫瘍学、5. 代謝障害学、6. 内分泌学、7. ヒトの時間生物学、8. 行動科学、9. 生体と感染、10. 臨床細菌学・真菌学、11. 臨床ウイルス学、12. 免疫学、13. 臨床寄生虫学、実習系として14. 症候学演習、15. 病理学総論実習、16. 細菌学実習、17. ウイルス学・免疫学実習、18. 寄生虫学実習である。この構成は昨年と同様である。

このコースは一般目標に掲げられているように、疾病の基本的構造を理解することを目的としている。カリキュラムの構造上は基礎医学と臨床医学を結ぶ、橋渡的な役割を担ったコースである。すなわち生体の正常構造、機能を学んだ学生に対して、疾病に関わる幅広い基本的教育が行われた。具体的には疾病の原因、発生機序、疾病による機能・形態変化、病態など疾病に直接関わる部分のみならず、疾病の個体への影響、ヒトの行動の心理的基礎、医療の社会的側面などが、講義、実習を通して行われた。座講、実習の内容構成は例年どおりで、特記すべき大きな変動は無かった。講義に関しては本年度からは、各講義者の協力により完成した本コースのシラバスを学生に配布し、学習の便宜を計っている。実習に関しては、講座のスタッフを動員し、実証を重視する教育が行われ、学生の学習意欲を高める効果も得られた。症候学演習も、例年の如く多くの教員の協力のもとに実施された。評価に関しては、総合

試験、口頭試験、実習試験の3つによって行われた。総合試験は前期、後期に分割し、それを総合して最終的評価を行った。口頭試験は本年度より総合試験と同期して前後期の2回に分割して行われた。実習の評価はユニット毎に行われた。

4. コースの教育活動の点検・評価：実習に関しては、教務内規上8割以上の出席が課せられているが、一方座講に関してその規則はなく、したがって学生の出席率が一般に低い。今後CBTの本格的導入が計画されているが、基礎学力の向上のためにも何らかの対策が講じられるべきであろう。また講義をするものにも、学生のモチベーションを高める工夫、例えば知識偏重から意識的に脱却した対話形式の講義などが必要であろう。

1. コース名：社会医学Ⅰ

2. コース責任者：清水英佑

3. コースの教育活動概要：講義6ユニットおよび演習2ユニットの計8ユニットよりなる。各ユニット名とコマ数は(1)疫学・感染症〈16〉、(2)環境衛生〈15〉、(3)地域保健〈4〉、(4)保健統計〈4〉、(5)法医学〈15〉、(6)国際保健〈4〉、(7)環境保健医学演習〈28h×2〉、(8)法医学演習〈28h×2〉である。疫学・感染症には学校保健、成人保健、老人保健までも含めての講義となる。

法医学は、thanatology、異常温度による障害、血液型の基礎、子殺し、窒息など他のユニットに入らない項目について扱っている。環境保健医学演習では、実験室内実習と学外見学実習を行い、レポートと感想文で評価を行っている。法医学演習では小グループ教育を中心とした血液型判定実習、法医中毒学および法医病理学を行った。社会医学Ⅰは極めて多岐にわたり広い範囲を有機的に各自結びつけて考える力を養って欲しい。

4. コースの教育活動の点検・評価：各ユニット毎に形式的に出席をとり、講義内容はプリントを配布した。出席は初めの頃はよかったが徐々に減少した。評価は学年末に行うMCQ100問(200点)と論述10問(200点)を各ユニットのコマ数に応じて出題した。平均点60点未満の者に再試験を実施したが、再試験受験者の多くは出席率の悪い学生で、特に論述試験で顕著に認められた。病理学、免疫学は平行して行われ、臨床医学は学んでいないため学生の講義内容の理解力が悪いように思えた。

1. コース名：社会医学Ⅱ

2. コース責任者：清水英佑

3. コースの教育活動概要：講義7ユニットおよび演習よりなる。各ユニット名とコマ数は(1)産業衛生〈8〉、(2)食品衛生〈3〉、(3)社会福祉・社会保障・医療経済〈6〉、(4)医療法規〈3〉、(5)医療事故〈4〉、(6)突然死〈6〉、(7)死体検案〈3〉、(8)演習〈5〉である。このコースは臨床医学を学ばなければ理解できないもの、医師法や死亡診断書、医療事故、社会福祉・社会保障・医療経済など卒業後直ちに応用のきくものをユニットの内容としている。但し、社会医学全体としては3年生で学んだ社会医学Ⅰと合わせてコースが終了するものである。演習は戸田教授の医の倫理、産業医学のケーススタディー、熱帯伝染病と医療訴訟、死亡診断書の書き方等であった。

4. コースの教育活動の点検・評価：各ユニット毎に形式的に出席をとり、講義内容はプリントを配布した。出席率は40%前後で顔ぶれはほぼ一定していたが演習となると100%近くの出席状況であった。評価は学年末に行う社会医学Ⅱ総合試験としてMCQ100問(280点)、論述11問(220点)および演習の合計500点満点で評価した。出題数は各ユニットのコマ数で割り当てた。国家試験を間近に控え、医師となって直接関係するユニットが多いにもかかわらず、学生の認識は低いと言わざるを得ない。

1. コース名：研究室配属

2. コース兼任者：益田昭吾

3. コースの教育活動概要：コース研究室配属は小人数を原則として、学生が自主的学習態度と研究態度を涵養することを目的として、医学研究が行われる実際の場(臨床および基礎を含む各研究室)で各学生が研究者の直接指導のもとで一日を通し、3週間続けて研究活動を行う。自発的、積極的に学習することにより、創造的あるいは問題解決的思考能力を養うことがこのコースの教育目標である。

本コースでは小人数でのグループ教育の特徴を良く理解し、研究、実験、討論、発表に積極的に参加し、これらの技術の基本を身に付けることを行動目標としている。また、基礎医科学Ⅰ、基礎医科学Ⅱ、臨床基礎医学そして社会医学各講義、実習と同じ線上に位置し学生にとっては基礎医学関連各コースの総仕上げの意味もある。

4. コースの教育活動の点検・評価：

評価：学生の評価はユニット責任者が統括して、可否判定で評価した。判定の根拠は各研究テーマ別の直接の指導者に第一次の評価を依頼したものであった。その評価基準は1.出席状況。2.研究態度。

3. 研究過程での討論、議論への参加状況。4. 研究成果(レポート)。である。以上の評価基準あるいは方法を指導者と学生にも明示して、コース研究室配属を実施した。

点検：平成13年度は医学科3年生研究室配属のために多くの施設、講座と多くの研究員の参加協力を得た。平成13年度医学科3年生「研究室配属成果報告書」を次年度受講学生の参考資料とするため4月までに作製して、広く学内各位並びに学生に閲覧可能にした。報告書は学術論文形式を踏襲し、表題、目的、方法、結果、考察の順に記載されそれぞれかなり質の高いものも報告されている。発表は成医会、その他の研究会などで、学生が演者あるいは連名で発表された。今後研究室配属はカリキュラムの性格上学生、教員の双方にとって参加型のものであるとの認識から、常にコース責任者は新鮮で魅力的かつ斬新なコース運営の工夫を行う努力が必要である。その為にコース責任者は惰性での運営を極力避ける意味でも毎年独自の発想で努力しなければならない。この見地から生化学2松藤教授と臨床医学研究所高橋教授に医学研究に関する講義をお願いした。また事前に医学研究に関する感想文を書かせた。この講義聴講により学生は医学研究に対する心構えを準備することが出来たと考えられる。

1. コース名：臨床医学I

2. コース責任者：望月正武

3. コースの教育活動概要：本コースの対象は4年生であり、一般目標は“医師として必要となる臨床医学知識の総論と各論を身につけ、臨床医学における臨床技能の基礎を身につける”ことである。講義は臓器・機能別に編成した「診断学」、「外科学入門」、「循環器」、「呼吸器」、「消化器」、「肝・胆・膵」、「腎・泌尿器」、「生殖・産婦人科」、「免疫・膠原病」、「血液・造血器」、「内分泌・代謝・栄養」、「感染・寄生虫」、「中毒」、「神経」、「皮膚」、「眼」、「耳鼻咽喉・口腔」、「運動器」、「精神医学」、「小児医学」、「放射線医学」、「麻酔蘇生医学」、「リハビリテーション医学」の23ユニットで行われた。実習および演習は、「診断学実習」、「外科学入門実習」、「病理学各論実習」、「画像診断実習」、「救急蘇生実習」、「運動器・リハビリテーション・スポーツ医学実習」、「臨床検査実習」、「内視鏡実習」、「輸血実習」の9ユニットで実習、および「臨床医学演習(チュートリアル)」が行われた。本コースの総括的評価は臨床医学総合試験I、客観的臨床能力試験(OSCE)、および各実習・演習の評価にて行われた。

4. コースの教育活動の点検・評価：臓器・機能別ユニットによる講義および臨床医学総合試験も6年目となり、ほぼ定着したと考えられる。依然として学生の講義への出席率が低いことが問題点として挙げられるが、学生のモチベーションの向上や講義内容の充実などが望まれる。一方、実習および臨床医学演習(チュートリアル)は学生に大変好評である。チュートリアル導入3年目であり、teachers trainingのチューター養成などにより慈恵医大のチュートリアル教育が確立されてきている。客観的臨床能力試験(OSCE)では、全国共用試験OSCEに向けての評価者相互乗り入れのため、獨協医大から3名の評価者が参加した。

最後に、近年中に導入される全国共用試験に向けて、本コースの更なる充実を計るべく努力していきたい。

1. コース名：臨床医学II

2. コース責任者：細谷龍男

3. コースの教育活動概要：本コースの目標は学部1年から4年までに習得した基礎医学の知識、基本的な技能の上に立って、外来あるいは病棟において実際に患者に接することにより、将来、医師として働く基盤を作ることにある。各学生が、患者の持つ身体的問題のみならず、心理的、社会的問題も包括的に判断し、正しく適切な対応をすることが望まれる。患者に不快感を与えないためにも適切な身だしなみや態度が要求される。すなわち「医学から医療への意識改革」が必要となる。この変化への対応は学生にとっては容易ではなく、実際には臨床実習責任者や主治医からの助言が必要となる。そのため本コースでは、少人数教育を基本とし患者の主治医と連絡を取りやすいように配慮している。

実際には、学生を3~4人毎の36グループに分け、各グループは、本院、分院各診療科で1週あるいは2週間の実習を行った。なお、保健所実習、リハビリテーションセンター見学実習および救急車体験同乗実習も含まれている。実習開始に先だって4月2日、学長より臨床医学総論の講義、各学生に白衣授与が行われた。また、各診療科における実習を効率よく、また適切に進めるために、各診療科の臨床実習責任者による臨床実習の心構えなど臨床実習オリエンテーションを行った。4月3日より学生は各診療科に配属され臨床実習を開始した。

4. コースの教育活動の点検・評価：各科実習の点検・評価について9月1日、5年生と各診療科の臨床実習責任者を集め中間報告会を行った。学生には

前述の身だしなみや態度についての重要性が強調され臨床実習責任者から注意をされても改められない場合は実習の中止となることが説明された。学生には前期実習についての感想文を提出させるとともにアンケート調査を行い、臨床実習の改善の資料とした。全般的には学生の満足度は一応の水準に達しているように思われるものの問題点は数多くある。

カリキュラム上の問題でもあるが、内科では学生が実習出来ない診療科が生じてしまう。この点に関しては学生からも不満が聞かれた。現行の内科実習12週間では8診療科を全てローテーションをすることは不可能であり、8診療科全科ローテーションをするためには各診療科での実習期間を短縮するか選択実習期間を短縮するという2つの対応が考えられるが、各診療科での実習期間がこれ以上短縮されることは適切とは思わない。本コースでは主治医と学生が接することも大きな特長と考えているからである。参加型実習の導入を進めるためには、主治医と学生が緊密な関係を築く必要があるため一つの診療科の実習期間は現行でも不足している印象がある。選択実習期間を短縮する希望も多くはなかった。

学生からは臨床実習責任者や主治医からの緊密な教育が要望された。しかしながら参加型実習と銘打っていても学生の積極性は必ずしも高くなく、「2年後には実際に医者になる」という自覚を学生に如何に植え付けるかということが実習教育の核心であると思われる。

また、本コース実習期間中に形成評価を行うことも必要かもしれない。たとえば、POMRによるカルテ記載は各科の教育目標の一つではあるが、本コース終了までに学生が十分習得できている訳ではない。この問題の解決にはカリキュラムの見直し改革が必要と思われる。4年までに習得してあるはずの知識や基本的な技能が十分でないこと、各科毎の評価の統一した基準がないことなども今後解決すべき問題であろう。

1. コース名：臨床医学 III

2. コース責任者：山崎洋次

3. コースの教育活動概要：本コースは、6年生選択実習後の8月末から11月初めにかけて行われる臨床医学についての講義、実習・演習から成っている。実習・演習としては、病理示説と症例演習(Case Study)があり、講義としては臨床各科から最終学年学生が履修するのに相応しい重要項目(薬物治療学を含む)を取り上げている。つまり6年間の最後のまとめとして開講している。症例演習(Case

Study)は内科、外科、小児科などの各科目の枠を越え、それぞれの各論を統合する講義形態がとられ、問題解決能力の醸成が図られている。なお、全人的医療観点から救急医学をもまとめて講義を行っている。

4. コースの教育活動の点検・評価：4年生における臨床系統講義を通し、臓器・機能別の知識を得て、5年生、6年生前期で臨床実習を行った段階で、全人的医療としての救急医学を受講することは意味があると考ええる。病理示説、症例演習(Case Study)では、症例をもとに問題解決型の学習を目指しているが、学生は医師国家試験、卒業試験が目の前に迫っているためか、症例を基盤にした問題解決型学習の意義が十分には理解されていないと思われる。同様のことは、講義系でも問題にされている。6年生の段階では、学生一人ひとりの能力や要求に大きな相違があり、講堂における一斉授業の利点が活かされていない可能性がある。担当教員に対しても講義の目的が周知徹底されていない。今後の問題として、6年生の9月-11月にどのような教育内容を準備し、どのような教育方法でそれを提供するべきかを根本的に考え直し、検討する時期にある。

1. コース名：選択実習

2. コース責任者：山崎洋次

3. コースの教育活動概要：学生の自主性を伸ばさせるとともに、医学教育における多様性を付与するために6年生を対象として、1 phase 3-4週とする「選択実習」を4月-7月間に4 phase (1-3 phase が4週、最後の4 phaseのみ3週、合計15週)実施するコースとして実施された。選択の対象となる科目は本学附属4病院の臨床各科ならびに研究部門であり、定員は原則として1 phaseあたり上限3名と規定している。この他国内においては厚生労働省の臨床研修指定病院またはこれに準ずる病院、国外においては大学附属病院または大学関連病院としている。学内の科目については5年次12月に選択志望科の申請を受け付け、希望者が定員を上回る場合には抽選により配属を決定している。学外施設については学生自身が実習希望施設と連絡をとり、当該施設の内諾を受けた者を審査した上で最終許可を与えている。このような申請、審査、許可等の実務は「選択実習委員会」が担当しており、特に海外での実習については安全面を中心に教育、指導を行っている。

この選択臨床実習は5年次の臨床実習よりも参加型実習の側面を強化したもので、クリニカルクラークシップに則り実施している。医行為も厚生(労働)省のガイドラインの水準IIIまで一部踏み込んで実

施している。また科目によっては同時期に病棟に配置される下級生である5年生に助言を与えるようにも指導している。評価は指導教員のコメントを添付した上で知識、技能、態度、レポートについて実施しており、総合評価が4段階評価で最下位の者を不合格としている。海外も含めて学外施設での実習に際しても学内と同様の評価を当該施設に依頼している。

4. コースの教育活動の点検・評価：学生は自ら選択した病院や科において実習を行うため総じて好評である。しかし一方実習科に受け入れ人数制限があり、必ずしも希望の科を選択できないこともある。

実習科によって指導医の対応が異なるなどの指摘もあった。本年度の国内他施設における実習者は37名(のべ50施設)、海外での実習者は10名(北米8名、英国2名)であった。国内他施設は大学附属病院、国公立病院、各種法人病院と多岐に渡るものの、診療科別にみると救命救急を希望する者が多く(37名中17名が選択した)、本学附属病院における救命救急教育の充実が求められるものと考え、海外での選択実習は国際性の向上とともに低学年に実施される外国語や医学英語の学習意欲の向上にも益するものと期待している。

看護学科

学科長 栗原 敏
教学委員長 芳賀 佐和子

1. 各種委員会の構成

各種委員会の委員は、新任および留任を含めて次のようである。

教学委員長：深谷智恵子（平成13年4月～9月）
芳賀佐和子（平成13年10月～平成14年3月）

教 学 委 員：芳賀佐和子
：深谷智恵子
：櫻井美代子
：斎藤 禮子
：茅島 江子

学 生 部 長：芳賀佐和子（平成13年4月～9月）
櫻井美代子（平成13年10月～平成14年3月）

図書委員会：委員長 櫻井美代子

学生保健指導委員会：委員長 奥山 則子

臨地実習委員会：委員長 茅島 江子

実習室運営委員会：委員長 濱中 喜代

本学科においては学年担当として学年担当アドバイザーを置いている。

1 学年担当 濱中 喜代

2 学年担当 河野 洋子

3 学年担当 藤野 彰子

4 学年担当 出口 禎子

なお、看護学科の課題を検討するために、次の委員会を継続させた。

カリキュラム推進委員会

：委員長 深谷智恵子（平成13年4月～9月）
芳賀佐和子（平成13年10月～平成14年3月）

看護学科将来構想委員会：委員長 斎藤禮子

大学自己点検・評価看護学科委員会

：委員長 深谷智恵子（平成13年4月～9月）
櫻井美代子（平成13年10月～平成14年3月）

平成13年に看護学科が開学して10年目を迎えるため、記念行事の準備のための委員会を継続させた。

10周年記念行事委員会：委員長 芳賀佐和子

さらに、平成13年5月には、次の2つの委員会を発足した。

経常費補助金による研究費運用委員会

：委員長 斎藤 禮子

入試あり方検討委員会：委員長 斎藤 禮子

2. 入学式およびオリエンテーション

平成13年度の入学式は、西新橋校で、医学科と合同で行われた。その後、国領キャンパスに移動して、父母へのオリエンテーションおよび父母、新入生との懇談会が行われた。

新入生へのオリエンテーションは、4月5日（月）～12日（金）の5日間で、そのうち8日（月）、9日（火）の2日間は、新1年生と在學生、教員との交流をはかり、新年度に向けての意欲の向上をはかることを目的に、埼玉県国立婦人教育会館において研修を行った。一泊研修を含めたオリエンテーションは4日目で、学生と教員で評価を行い、その結果を次年度の企画に反映させることとなった。

3. 看護学科1・2年生の一般教育履修状況

① 1年生

自然科学系科目：12単位の必修科目を33人全員が履修した。

人文・社会学系科目：10単位以上の履修を必要とする人文・社会学系の選択科目は18科目あり、全員が「国語表現法」を含み、6科目を履修した。なお、音楽の履修者は33人全員であった。

② 2年生

自然科学系科目の履修は1年生で修了した。

人文・社会学系の社会福祉（医学科と共修）は、看護学科では必修指定であり、26名が履修した。

4. 専門教育科目の進行状況

専門教育科目は、看護の7専門領域が実習を含めて科目を開講している。それらは、基礎看護学および臨床看護学、成人、老人、精神、小児、母性、地域看護学である。

看護学演習は、選択科目として3年生に開講して

いる。成人，老人，精神，小児，母性，地域看護学の，6つの演習科目の中から1科目以上選択と規定している科目である。

5. 見学実習，実習等

① 見学実習

看護学概論学習の一環として，平成13年7月19日（木）8時～12時の4時間，慈恵医大学第三病院看護部の協力を得て，1年生33人が見学実習を行った。看護学科教員5人が同行した。

② 基礎看護実習 I

2年生（9期生）にとっての最初の臨床実習である基礎看護実習（1単位）を平成13年9月25日（火）～9月29日（土）の5日間，慈恵医大本院看護部の協力を得て行った。2年生26人を6グループ編成とし，看護学科教員7人が同行して指導した。

③ 基礎看護実習 II

2年生（9期生）の基礎看護実習 II（2単位）を，平成14年2月18日（月）～3月1日（金）までの2週間，慈恵医大第三病院看護部の協力を得て行った。学生26名を6グループ編成とし，看護学科教員7人が同行して指導を行った。

④ 成人看護実習 I

3年生（8期生）の成人看護実習を平成13年10月16日（火）～10月26日（金）の2週間，慈恵医大第三病院看護部の協力を得て行った。学生32人を6グループ編成とし，看護学科教員8人が同行して指導を行った。

⑤ 老人看護実習

3年生（8期生）の老人看護実習を，平成14年1月15日（火）～1月18日（金）の4日間，8カ所の老

人福祉施設で行った。看護学科教員5人による指導を行った。

⑥ 領域別看護実習

4年生（7期生）の各領域看護実習である成人・老人・精神・小児・母性・地域看護実習を，平成13年4月16日（月）～平成13年10月19日（金）まで夏季休業をはさんで行った。4年生33人を6グループに編成し，1グループ5～6人とした。各グループに1～2人の教員が担当し実習指導を行った。主な実習施設は慈恵医大第三病院で，その他，本院，地域の保健施設，およびその他の施設において行われた。

⑦ 総合実習

4年生（7期生）の総合実習が平成13年10月29日（月）～11月9日（金）の2週間実施された。看護の7領域で11の実習場を準備し，配置は学生の選択とした。

主な実習施設は慈恵医大第三病院，本院，地域の諸施設であった。

6. 卒業研究

4年生（7期生）の卒業研究が平成13年11月12日（月）～平成14年1月11日（金）の期間に実施された。平成14年1月12日（土）に学生それぞれの研究成果の発表が行われた。

7. 戴帽式

平成13年9月21日（金）に2年生（9期生）26人の戴帽式を行った。学生は，オリジナルの「誓いのことば」を述べて，看護婦を目指しての新たな一歩を踏み出した。

大 学 院

大学院委員長 栗原 敏
委員 戸田 剛太郎

医科系大学院は主として医学部卒業生を対象とした、より高度の教育機関として機能してきた。一方、学術、特に自然科学分野における近年の目覚ましい進歩、情報量の増大、社会、経済構造の高度化、複雑化、技術革新の加速は必然的に大学の大衆化を招き、結果としてより高度の教育機関としての大学院はその重要性を増すとともに、その機能も変えていかざるを得ない状況にある。現在の本学の医科大学院は、昭和60年4月1日に新しく発足したもので、医学における優れた研究者養成を目的とするものである。しかし、単に研究者の養成のみでなく、高度の専門的知識、専門的技術を持つ人材の養成も大学院の重要な機能として求められており、このような状況を踏まえて、本学大学院も抜本的な改革を迫られている。以下、本学大学院の現状について述べる。

修業年限は、4年である。本年度も例年のごとく第1年次は基盤的な教育期間である。研究を進める上で、どのような技術があり、これをどのように利用すればよいかを体得する期間として、共通カリキュラムと選択カリキュラムを行っているが、共通カリキュラムの方法について見直し、今年度は共通カリキュラム期間を1ヶ月強に短縮、また、共通カリキュラム自体を選択制とし、研究を早期に開始出来る体

制にした。2年目以降は、研究主題にふさわしい指導者のもとで研究に従事し、高度の研究能力を養う。

また、大学院委員会ならびに研究科委員会においては、学位請求論文審査委員会を行い、論文提出資格取得のための外国語試験を5月および10月に実施し、学位請求論文審査施行細則に基づき、審査委員会による審査を行った。

1. 平成13年度入学者選抜および入学生

1) 入学試験

第1次募集:

出願期間:平成12年7月11日から8月12日

試験日:平成12年9月2日に小論文および外国語試験(英語)、午後面接が行われた。

第2次募集:

出願期間:平成13年1月23日から2月10日

試験日:平成13年2月17日に小論文および外国語試験(英語)、午後面接が行われた。

2) 入学生および派遣科:

平成13年度の入学者は合計20名となった。平成13年度大学院1年生の氏名および派遣科、選択カリキュラムの再派遣科は表1の通りである。

平成13年度 大学院1年生派遣科並びに再派遣科一覧表

番号	氏名	派遣科	再派遣科
1	築場 広一	皮膚科学	金沢大学循環医科学
2	中松 友花	生化学第2	生化学第2
3	名越 智古	内科学(循環器)	マサチューセツ心臓病研究所
4	櫻井 謙	小児科学	遺伝子治療研究部門
5	西沢 哲郎	整形外科科学	新潟大学医動物教室
6	木村 雅子	生理学第1	生理学第1
7	土田 大輔	放射線医学	国立感染症研究所
8	川村 将仁	薬理学第1	薬理学第1
9	込田 英夫	内科学(消化器)	悪性腫瘍治療部門
10	山口雄一郎	内科学(腎臓)	日本医大第1生化学講座
11	為口よしみ	精神医学	脳神経外科

番号	氏 名	派 遣 科	再 派 遣 科
12	柴田 俊一	生化学第1	生化学第1
13	伊藤 宗成	皮膚科学	国立国際医療センター
14	南 次郎	内科学（血液）	生化学第1
15	酒井 享子	内科学（糖尿）	遺伝子治療研究部門
16	佐野 浩斎	内科学（糖尿）	環境保健医学
17	平野 周太	内科学（循環器）	生理学第2
18	黄 菊坤	精神医学	精神医学
19	安田 淳	内科学（リウマチ）	分子免疫学研究部門
20	伊藤 恭子	内科学（消化器）	微生物学第1

2. 平成13年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成13年度大学院1年生の入学式は、平成13年4月2日(月)に行われ、4月3日から5月9日まで、約5週間にわたって共通カリキュラム（実験動物施設、アイソトープ実験施設、分子細胞生物学研究部門、分子神経生物学研究部門、遺伝子治療研究部門、分子遺伝学研究部門、悪性腫瘍治療研究部門、分子免疫学研究部門）が実施された。そして、この期間に派遣された科のスタッフとよく話し合い、選択カリキュラムを決定する際の参考とした。

2) 選択カリキュラムは、5月10日より、平成14年3月末日まで再派遣科およびDNA医学研究部門

において実施された。この期間は、基礎医学教室のスタッフの研究を協力する形で履修したり、小論文を作成するなどして研究に取り組む基本的な姿勢を身に付ける教育期間である。2年次以上の大学院生は、それぞれ基礎医学系研究施設において研究主題のもとに研究を行った。

3) 平成13年5月10日に、大学院1年生と大学院委員および共通カリキュラム指導教員との懇談会を東京プリンスホテルで開催した。

4) 共通カリキュラム期間中の金曜日に、学内外の講師によるセミナー（特別講義）が次の通り開催された。

平成13年度 大学院共通カリキュラム特別講義

日 時	講 師	所 属
4月13日（金）午後	松藤 千弥 教授	生化学第2
4月20日（金）午後	堀 誠治 教授	薬理学第1
4月27日（金）午前	小西 真人 教授	東京医科大学 生理学講座
4月27日（金）午後	高橋 弘 教授	臨床医学研究所

3. 平成13年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成13年度に大学院委員会および研究科委員会において、審議あるいは報告したものは、次の通りである。

1) 学位論文審査は、学位請求論文審査施行細則（昭和62年9月28日制定）により、大学院委員会における論文審査を経て、研究科委員会において審議のうえ投票により決定している。平成13年度における審議件数は大学院12件、論文審査72件であった。

2) 論文提出資格取得のための外国語試験を平成

13年度に2回実施した。第1回（通算27回目）は5月26日に行われ受験者25人、合格者22人（88%）であった。第2回（通算28回目）は11月6日に行われ受験者28人、合格者27人（96%）であった。

3) 平成13年度の学内・学外共同研究費補助について審議した。（詳細は学内・学外共同研究欄）

4) 平成13年度の同窓会振興基金による海外派遣助成は、同窓会120周年に当たり10名の推薦枠が与えられ、推薦した10名に交付された。

平成 13 年度 東京慈恵会医科大学同窓会基金による海外派遣助成

	所 属	職 名	氏 名	国 名	派 遣 目 的
1	麻酔科	研修医	中田 佳延	イギリス	セントトーマス交換留学
2	外科	研修医	山城 健二	イギリス	セントトーマス交換留学
3	循環器内科	大学院 1 年	名越 智古	アメリカ	大学院研究派遣ハーバードメディカルスクール 2 年間留学
4	環境保健医学	大学院 1 年	佐野 浩斎	アメリカ	第 61 回アメリカ糖尿病学会展示発表
5	麻酔科	大学院 2 年	中川 清隆 (展示発表)	ポルトガル	①第 6 回欧州脳神経超音波・脳循環力学学会 ②第 9 回国際脳神経超音波学会
6	外科	大学院 3 年	川崎 成郎	アメリカ	アメリカ消化器病学会演題発表
7	微生物学第 1	大学院 4 年	岩波 将輝	アメリカ	Cold Spring Harbor, Neurobiology of Drosophila 展示発表
8	生理学第 2	助手	草刈洋一郎	カナダ	第 17 回 I S H R 世界大会 展示発表
9	リハビリテーション科	助手	殷 祥洙	オランダ	第 1 回国際リハビリテーション医学協会世界 会議ビデオ+オーラル発表
10	法医学	助手	一杉 正仁	中国	中国自動車技術研究所 講演及び技術支援

5) 平成 13 年度大学院研究助成金(大学院 3 年生 付した。
対象)の応募者について審議し、次の通り 13 人に交

平成 13 年度 大学院研究助成一覧表

派遣科	再派遣科	氏 名	研 究 課 題
3-1 外科第 2	生理学第 1	川崎 成郎	胃幽門輪温存手術後の消化管運動回復過程について
3-2 皮膚科	スタンフォード大学 小児科学	伊藤 秀記	Vzv (varicella Zoster Virus) ORF67-AUS 領域 Point mutation のウイルス増殖抑制効果
3-3 微生物学第 1	遺伝子治療研究部門	沈 勁松	組替えウィルスベクターを用いた新生仔期 twitcher マウスの 遺伝子治療
3-4 環境保健医学	環境保健医学	劉 丹	中国東北地区における飲料水中マイクロシステン汚染の現地調 査
3-5 内科学	千葉大学分子機能制 御	藤本 啓	インスリン分泌非 β 細胞による糖尿病の遺伝子治療
3-6 生化学第 2	生化学第 2	孟 興麗	Study on the Partial Lethality of Antizyme-1 Knockout Mouse
3-7 内科学	分子免疫学研究部門	小林 政司	CD26+CD45+T 細胞の増殖活性及びサイトカイン産生におけ る細胞内シグナル伝達の解析
3-8 内科学	分子遺伝学研究部門	河野 毅	白血病細胞における分化とシグナルの関連
3-9 内科学	薬理学第 1	木村 弘章	ヒト有機陰イオントランスポーターによる尿酸輸送の解析
3-10 外科第 1	生化学第 2	小菅 誠	神経芽腫におけるポリアミン関連物質代謝異常と治療への応用
3-11 内科学	悪性腫瘍治療部門	飯沼 敏朗	樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫療法 —自然発症 消化管癌モデルマウスによる検討—

派遣科	再派遣科	氏名	研究課題
3-12 内科学	悪性腫瘍治療部門	玉城 成雄	融合樹状細胞により誘導されるマウス肝細胞傷害機序の免疫学的検討
3-13 整形外科	東京大学医 科学研究所	植田 純子	接着因子 CD44 の切断の臨床的意義の検討(癌の浸潤, 転移との関連)

6) 私立大学等経常費補助金特別補助「高度化の推進」に係る大学院重点特別経費(研究科特別経費学生分)の補助金交付を受けた。

7) 大学院受験希望者並びに各講座に大学院をより正しく理解してもらうことを目的に、大学院ガイドを作成して活用した。

8) 大学院あり方検討委員会(委員長 高橋 弘教授)が設置され、大学院の活性化および充実化に

向けた検討および大学院重点化へ向けた検討を中心に委員会が開催された。

なお、本委員会は、その後大学院委員会にて大学院問題検討委員会として引き継がれ、平成14年度より臨床系大学院に基礎コースと臨床コースの2コースを設置することとし、大学院の自由度の向上、臨床研究への道筋をつけた。

医学情報センターの年間報告

センター長 清水 英 佑

助教授：裏田 和夫

図 書 館

1. 年間実績

A 図書館（西新橋）

1) 蔵書冊数

単 行 書		雑 誌		年度末総数	年 間 増 減	
和	洋	和	洋		増	減
55,521冊	38,495冊	50,075冊	85,546冊	229,637冊	4,748冊	2,147冊

カ レ ント 誌		オンラインジャーナル提供数	
和	洋	和	洋
730種	501種	2種	893種

2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製 本 費	
			金 額	冊 数
14,876,302円	63,496,805円	78,373,107円	5,425,904円	2,652冊

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	相互利用件数		複写サービス		文 献 検 索 サービス**
	貸	借	件 数*	枚 数	
12,262冊	16,072	6,008	19,360	948,491	1,485件

*セルフサービス件数を除く

**CD-ROM 検索数（内挿）は利用記帳された数のみ

2. 主な事項

1) 図書館システムによる蔵書検索および貸出サービス

昨年度導入した図書館システム Limedio に 1990 年以降発行の所蔵資料（西新橋 10,000 冊，国領 6,000

冊）の入力を行い，4月2日（月）より貸出・返却業務を行えるようにし，また学内ネットワークを介して，蔵書検索が行えるようになった。

2) 日曜開館の実施

予てから要望のあった日曜開館を平成 14 年 1 月 6 日より開始した。開館時間は 9 時より 17 時まで。

3) 開館時間の延長
4月2日(月)より開館時間を平日は8時から22時まで(従来は9時から21時)、土曜日は8時から19時まで(従来は9時から19時)と延長した。

図書館システムを利用し、東京慈恵会医科大学雑誌の第117巻より、またJikeikai Medical Journalの第49巻からオンラインジャーナル化を行った。大学のネットワークを介して閲覧ができる。

4) 本学雑誌のオンラインジャーナル化

図書館国領分館

分館長：村上 義和

1. 年間実績

1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末総数	年間増減	
和	洋	和	洋		増	減
1,224 冊	143 冊	276 冊	171 冊	89,903 冊	1,814 冊	213 冊

カレント誌	
和	洋
253 種	71 種

2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
7,660,148 円	4,959,852 円	12,620,000 円	1,248,550 円	447 冊

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	複写サービス	
	本館	他大学
7,232 冊	1,859	1,345

2. 主な事項

1) 分館長の交代

平成13年4月1日をもって、小玉敏江教授(看護学科)から村上義和教授(医学科国領校)へ分館長

が交代した。

2) 図書館システムによる蔵書検索および貸出サービス

本館の同項目を参照のこと。

標 本 館

1. 標本・視聴覚資料・機器

1) 標本陳列数

室 名	標本の種類	点数
教育用標本室	液浸標本	524
	鋳型・乾燥標本	238
	パック標本	6
	包埋標本	15
	法医学標本	28
	生薬標本	229
	医動物標本	501
	樋口卵巣腫瘍 コレクション	318
標本供覧室	液浸標本	46
	鋳型・乾燥標本	28
	歴代教授解剖 模 型	71
	疾患装具モデル	11
	疾患装具モデル	56
	四肢立体モデル	13
モデル標本室	発生学モデル	83
	人体模型	9
	中枢神経模型	1
合 計		2,177

2) 新規標本製作数

プラスチック標本	47点
アクリルプラスチック液浸標本	35点
修理標本	23点
合 計	105点

3) 所蔵資料数

資 料	所蔵点数	年間増加 点 数
ビデオカセット・テープ	1,556	28
ビデオディスク (LD)	11	—
スライド・テープ	103	—
スライド	422	—
16 mm フィルム	36	—
学習ソフトウェア		
CD-ROM 版	7	—
フロッピーディスク版	4	—
語学教育用プログラム		
コンパクトディスク (CD)	21	2
カセットテープ	212	—
レントゲンフィルム透かし絵	71	—
医学図譜集	8	—
標本プレパラート (ケース)	1	—

4) 所蔵機器数

機 器	所 蔵 点数
ビデオ装置	5
ビデオ・プロジェクター	1
レーザー・ディスクプレイヤー	1
スライド・プロジェクター (大)	
〃 (小)	4
〃 (カラメイト)	2
〃 (ビューア)	4
オーバーヘッド・プロジェクター	1
8 mm 映写機	1
16 mm 映写機	1
テープレコーダー	3
カセットレコーダー	2
レタリング装置	1
単眼顕微鏡	25
双眼顕微鏡	27
実顕顕微鏡	2
ディスカッション顕微鏡 (2人用)	2
〃 (3人用)	1
〃 (5人用)	1
顕微鏡ビデオ	1
スクリーン	1
シャーカステン (大)	3
〃 (小)	3
手術器具 (講座)	7

2. 主な事項

1) 総合展示の開催

1月29日より2月7日の間、年度末で定年退任される村上安子教授(生化学第2)に担当を願い、テーマ「アンチザイム物語」のパネル展示を行った。

史料室

1. 年間実績

1) 利用状況

	利用者数 (人)		合計 (人)
展示室 資料閲覧	学内	109	491
	学外	382	
資料貸出	学内	1	7
	学外	6	
資料検索	学内	2	26
	学外	24	

写真室

1. 年間実績

1) スライド作成数

	X-P線画	摘出標本	患者病変部	顕微鏡写真	電気泳動	その他	公式行事	計
件数	2,907	0	2	15	4	9	24	2,961
ネガ	155	0	0	4	10	0	0	169
スライド	414	0	0	0	0	0	0	414
ポジ	0	0	0	0	0	0	0	0
カラー・スライド	35,515	0	30	124	1	36	0	35,706
公式行事	0	0	0	0	0	0	1,240	1,240
撮影のみ	0	0	0	0	0	0	0	0
合計(枚数)	36,084	0	30	128	11	36	1,240	37,529

- 2) コンピュータによるスライド作成 1,181件, 29,795枚
- 3) X線写真複製サービス 403件, 2,610枚 (外部貸出用151件, 1,047枚)
- 4) ビデオ編集機の利用 91件, 217時間

研究業績

I. 原著論文

- 1) 阿部信一, 米国国立医学図書館と長期計画, 医図書館 2001; 48(2): 162-73.
- 2) 向田厚子(金沢医大), 阿部信一, 江口愛子(浜松医大), 河合富士美(聖路加病院), 諏訪部直子(杏林大), 土田理子(獨協医大), 真下美津子(国家公務員共済連合会), 山口直比古(東邦大), 患者及び家族の情報需要

調査, 医図書館 2001; 48(4): 404-9.

- 3) 古関美津子, 国内医学系図書館のWebの動向, 医図書館 2002; 49(1): 29-37.

V. その他

- 1) 阿部信一, おもしろくてためになるPubMedの検索法 1: PubMedができるまで, ほすぴらいぶらり 2001; 26(3): 237-41.
- 2) 阿部信一, おもしろくてためになるPubMedの検

索方法 2: 忙しい人のための PubMed 3分検索. ほすび らいぶらり 2001; 26(4): 354-60.

- 3) 阿部信一. エビデンスの探し方: Evidence-Based Medicine のための情報源. オンライン検索 2001; 22(2): 70-91.
- 4) 阿部信一. インターネット上の海外看護関連情報の探し方. 看と情報 2002; 9: 101-4.
- 5) 森田奈津子. 図書館システムの導入: 東京慈恵会医科大学医学情報センターの一例. 医図書館 2002; 49(1): 67-77.
- 6) 森田奈津子. 図書館システム “LIMEDIO”. 慈恵医大・附属病院職員雑誌 2001; 20: 118-22.
- 7) 裏田和夫, 阿部信一. わが国の臨床医の情報ニーズに関するケーススタディ. 平成 13 年度厚生科学研究費

補助金「日本における EBM のためのデータベース構築及び提供利用に関する調査研究」報告書. 2002. p. 43-6.

- 8) 阿部信一. ガイドライン作成 (白内障) における文献検索過程. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金「日本における EBM のためのデータベース構築及び提供利用に関する調査研究」報告書. 2002. p. 31-42.
- 9) 酒井由紀子¹⁾, 原 直美¹⁾, 角家 永¹⁾, 石川裕幸¹⁾ (¹⁾慶應大), 裏田和夫, 野添篤毅 (愛知淑徳大), 磯野 威 (国立保健医療科学院). 日本および米国における医療情報資源, 情報機関, マンパワーの比較研究: 臨床家編. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金「日本における EBM のためのデータベース構築及び提供利用に関する調査研究」報告書. 2002. p. 47-59.

生涯教育センターの年間報告

センター長 森 山 寛

委員長：森山 寛（センター長・耳鼻咽喉科学教授）

委員：羽生 信義（外科学助教授）

東條 克能（内科学講師）

大野 昭彦（同窓会）

高木 敬三（専務理事）

1. 教材と施設（平成14年3月31日現在）

1) 教育用ビデオ：「こころの健康21世紀の課題」ほかを慈恵医師会より寄贈された。

2. 会員の利用

1) 平成14年3月末現在297人（うち港医師会57人、中央区医師会12人）である。この1年の新規登録者数は1人、物故者は10人である。年間の利用者は216人、延利用者数は5,000人である。

2) テレフォンサービスの利用は、163件、月平均13件で、発足以来の延利用件数は3,232件である。

3. 活動

1) 第22回夏季セミナー「最新の診断と治療」は8月25日、司会者は多田信平教授で5人の演者により開催された。出席者77人に受講証を交付した。ま

た、テキストを作成配布した。

2) 月例セミナーは平成13年4・5・6・7・9・11月、平成14年2・3月の計8回、第2土曜日午後4時から以下のように開催した。

4月 マラリアの診断と治療のポイント

5月 超音波検査・実技

6月 白内障手術の進歩

7月 良い便、悪い便

9月 高次元医用画像による新しい医療

11月 超音波診断 最近のトピック

2月 航空機内の医療

3月 脳血管障害の手術適応

3) 「生涯教育センターニュース」を発行し、利用の会員に発送している。平成14年3月で168号となる。

4) 今年度テレフォンサービス録音テープは「飛蚊症について」「慢性関節リウマチ」「マラリアについて」「皮膚レーザー治療について」「内視鏡治療の現況」「SSRIについて」の6本と「MRI、超音波、CTの話題」は5月で終了し、6月より「マルチスライスCT」に切り替え、「遺伝子治療について」は7月で終了し、8月より「過敏性腸症候群」に切り替えた。

東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）に関する年間報告

編集委員長 川村 将弘

1. 編集委員

委員長：川村 将弘（薬理学講座第1・2教授）
幹事：望月 正武（内科学講座教授）
大川 清（生化学講座第1・2教授）
委員：橋本 尚詞（解剖学講座第2助教授）
木村 直史（薬理学講座第2助教授）
鈴木 勇司（環境保健医学講座助教授）
田中 順一（神経病理教授）
河上 牧夫（病院病理教授）
細谷 龍男（内科学講座教授）
山崎 洋次（外科学講座教授）
臼井 信男（小児科学講座助教授）
多田 信平（放射線医学講座教授）
（平成14年3月31日現在）

2. 編集委員の交代

長年、慈恵医大誌編集委員の任を務めた高橋宣胖教授（青戸病院外科学講座）が平成13年3月31日付で退任されたのに伴い、本誌編集委員の任も解かれた。後任に橋本尚詞助教授（解剖学講座第2）を迎えた（平成13年4月）。また、青戸病院との連絡係を兼ね、臼井信男助教授（小児科学講座）を迎えた（平成13年12月）。

3. 編集および発行状況

第116巻2号から第117巻1号を隔月発行した。各号発行部数は1,100部。

4. 投稿状況

投稿総数は49編、内訳は原著31編、退任記念講義2編（牛込新一郎教授、高橋宣胖教授）、症例報告2編、支部例会抄録4編、第117回成医会総会特別講演1編（高橋宣胖教授）、第117回成医会総会宿題報1編（伊藤文之助教授）、留学先紹介5編、CPC1編、第118回成医会総会学術講演要旨、第1246回成医会例会シンポジウムであった。原著の科目別論文数の内訳は、外科学14編、内科学循環器内科8編、微生物学第1が2編、解剖学、薬理学、内科学神経内科、精神医学、心臓外科学、泌尿器科、産婦人科学が各1編であった。

5. 投稿の促進に関する広報運動を開始

9月25日教授会議において「慈恵医大誌の近況および投稿のお願い」という文書を配布し、本誌が積極的に原著以外の原稿を掲載する方針であることを広報した。

6. オンラインジャーナルの刊行を開始

第117巻より、電子ジャーナル版を医学情報センターの図書館システムに登録、学内ネットのみの利用公開を開始した。これにより、原著や症例報告、成医会特別講演や宿題報告などの論文だけでなく、成医会総会一般演題や支部例会抄録も著者名および所属から検索が可能となった。

また、従来、投稿時に提出願っていた未投稿である旨の報告書に、著作権が成医会に帰属することに同意すること、および電子ジャーナル版への公開を許諾する項目を追加し、全著者の署名・捺印を願うこととした。

7. 外科学講座統合に伴う所属表記の変更

外科学講座が統合され診療科が設置されたことにともない、論文にどのように所属名を表記するか検討事項となった。栗原成医会会長と川村編集委員長の合意により診療科は表記せず外科学講座のみを記載することとなった。JMJもこれに準ずる。

8. 表紙デザインの公募

表紙デザインを変更することが編集委員会で提案され、学内に公募し、応募が無い場合は学生や同窓まで公募枠を拡げるなど検討することとなった。

9. 医学論文書き方講習会の開催

Jikeikai Medical Journal 編集委員会の年間報告を参照されたい。

Jikeikai Medical Journal (JMJ) に関する年間報告

編集委員長 大野 典也

1. 編集委員

委員長：大野 典也（微生物学講座第1教授）
委員：清水 英佑（環境保健医学講座教授）
川村 将弘（薬理学講座第1・2教授）
望月 正武（内科学講座教授）
山崎 洋次（外科学講座教授）
衛藤 義勝（小児科学講座教授）
阿部 俊昭（脳神経外科学講座教授）
新村 真人（皮膚科学講座教授）
裏田 和夫（医学情報センター助教授）
(平成14年3月31日現在)

2. 編集委員の交代

栗原 敏教授（生理学講座第2）の学長就任に伴い、本誌編集委員を辞任、後任に山崎洋次教授（外科学講座）を迎えた。

3. 編集および発行状況

平成13年度は第48巻2号から第49巻1号まで（季刊・4号）および英文研究年報2000を編集・刊行した。JMJ各号発行部数は1,000部、英文研究年報は700部。

4. 投稿状況

投稿総数は21編であった。原著は16編、症例報告4編、Letter to Editors 1編という状況であった。論文を分野別にみると、小児科学4編、微生物学3編、内科学講座消化器・肝臓内科、内科学講座腎臓・高血圧内科、外科学が2編、病理学、内科学講座呼吸器内科および産婦人科学が1編であり、症例報告は小児科学3編、病理学1編であった。

5. 国内・外への送付状況

海外の大学・研究所等の医療機関への送付数は472通、そのうち送付先の機関から交換誌として送付された雑誌は198誌。

6. 表紙デザインおよび本誌の大きさの変更

表紙デザインを第49巻1号より変更した。また、本誌の大きさも従来のB5版から国際版に変更した。本文の文字を拡大し、2段組とした。

7. 電子ジャーナルの刊行を開始

第49巻より、電子ジャーナルを医学情報センターの図書館システムに登録、学内ネットのみの利用公開を開始した。これに伴い、投稿時に未投稿であること、著作権が大学に帰属することと電子ジャーナル版の刊行に同意する旨の所定の書類を英文で作成し、全著者の署名の上、提出願うこととした。

8. 医学論文書きかた講習会の開催

平成13年度も医学論文の書きかた講習会を下記のごとく開催した。講師の了承をとってビデオ撮影を行い、医学情報センター標本館にて保管し、当日出席できなかった研究者に閲覧を可能とした。医学科教授会議において案内、各講座・研究室等へのお知らせの配布、医学情報センターのホームページとMonthly Announcementの「お知らせ」に掲載、学内掲示板および学生用掲示板にポスター掲示、図書館および標本館等にチラシを設置するなどの広報活動を行った。

(1) 英語論文の書きかた Part 1

平成13年4月9日（月）17:30-19:00

講師：Steven Emmet 教授（カリフォルニア大学サンディエゴ校皮膚科学教授）

参加者数：56名

(2) 英文執筆に必要な統計学

平成13年5月25日（金）17:30-19:00

講師：松島 雅人助手（総合診療部）

参加者数：42名

(3) 英語論文の書きかた Part 2

平成13年5月29日（火）17:30-19:00

講師：岡崎 真雄助教授（医学情報センター）

参加者数：21名

場所：いずれも高木2号館地下南講堂

講座，研究部および研究室の主要研究業績

〈医学科〉

講座（特設診療科を含む）

基礎医学

解剖学講座第1

教授：山下 廣	肉眼解剖学
教授：加藤 征	肉眼解剖学 形質人類学
教授：福島 統	(医学教育研究室に出向)
助教授：小杉 一夫	肉眼解剖学 比較解剖学
助教授：早川 敏之	肉眼解剖学 比較解剖学
講師：竹内 修二	肉眼解剖学 人類学
講師：國府田 稔	肉眼解剖学 神経解剖学

研究概要

I. 神経系の研究

神経保護作用が報告されているメタロチオネイン(MT: システインを豊富に含み重金属を結合する分子群)とさまざまな神経障害(重金属による神経毒性効果, 酸化ストレス, 虚血等による)との関係を, MT ノックアウトマウスを用いて主に免疫組織化学的に解析している。

1. メタロチオネイン(MT-1,2)と下垂体プロラクチン細胞に対する水銀暴露による神経毒性効果の関係に関する研究

MT-1,2 が水銀暴露効果に重要な役割を果たすかどうかを検討するために, 水銀暴露した MT ノックアウトマウス脳グリア細胞, 神経細胞を免疫組織化学的に解析した。下垂体プロラクチン細胞に局在する2型ドーパミン受容体, およびその近傍に存在する濾胞衛星(FS)細胞が含有する MT に着目して免疫組織化学法を用いて検討を行った。その結果, MT 欠損は個々のプロラクチン細胞におけるプロラクチン発現を増強し, FS 細胞における MT 発現を伴うドーパミン作用を介してプロラクチン細胞の数とブ

ロラクチン発現を増加させることがわかった。

2. ロテノン投与のドーパミン細胞, セロトニン細胞, およびグリア細胞に及ぼす影響についての研究

フリーラジカル消去活動を低下させるミトコンドリア複合体Iストレスが, ロテノン(ミトコンドリア複合体Iの強力な阻害剤)またはMPTP(ドーパミン細胞特異的神経毒素)による神経毒性効果において, ドーパミンおよびセロトニン細胞障害に重要な役割を果たすことが報告されている。アストログリアに含有されるMT-1,2発現が, ロテノンで惹起される慢性神経毒性によるドーパミン細胞, セロトニン細胞障害に及ぼす影響をMPTPで惹起される急性神経毒性効果と比較して検討した。ロテノンおよびMPTP処置によりドーパミンおよびセロトニン発現は低下した。しかし, グリア細胞におけるMT発現は, 前者では増強したが後者では低下した。近傍グリア細胞におけるMTは, ドーパミン細胞とセロトニン細胞に対する神経障害に異なった役割を果たすことが示唆された。

II. 実習遺体や出土標本を利用した研究

実習遺体, 各種作成標本, 出土標本を用いて各種計測を行い, 変異の意義や計測値の時間的変遷の意義を検討している。

「点検・評価」

1. 学生教育, とくに解剖学実習では, 実習時間の短縮に伴う実習指針の改定, 手順の簡略化を検討したが, 更なる教育の効率化が必要と考える。
2. 動物材料を使用した神経系の免疫組織学的研究は注目されている。

反省: Peer-review を経た, 国際競争力のある原著論文・研究成果を発信する必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe T, Kato S, Yamashita H, Kameo S, Nakai K, Satoh H. Metallothionein deficiency and/or mercury vapor induced change of hippocampus and pituitary via dopamine down-regulation. Society for Neuroscience Annual Meeting Abstract 2001; 27(2): 1756.
- 2) Watanabe T, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Tanaka J. Rotenone induced twin peaks of glial metallothionein expression. Neurosci Res 2002; 25: 173.
- 3) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Kameo S, Nakai K, Satoh H. Metallothionein (MT) deficiency induced down- and up-regulation of dopaminergic neurons and glial cells in MT-knockout mice and metal mercury exposed mice. Neuropathology 2001; 21(2): 7.

II. 総説

- 1) Iwaki T, Hayakawa T, Yamashita H, Yokota S. Study for publishing an anatomical color atlas of laboratory mouse. Exp Animal 2001; 50(3): 253.
- 2) 竹内修二. 日本人の顔は小さくなったか. 東京矯歯誌 2001; 11: 86-92.

III. 学会発表

- 1) 野尻賢哉, 松本守雄, 千葉一祐, 藤村祥一, 戸山芳明(慶應大医), 竹内修二, 山下 廣. 日本人胸腰仙椎の解剖学的研究. 第30回脊椎脊髄病学会. 高知, 6月. [日脊椎脊髄病学会誌 2001; 12: 148]
- 2) 竹内修二, 影山幾男(日本歯大), 加藤 征. 脳頭蓋および顔面頭蓋各部の計測学的関連性. 第55回日本人類学会・第17回日本霊長類学会基礎学術集会. 京都, 10月.
- 3) 野尻賢哉, 松本守雄, 千葉一祐, 戸山芳明(慶應大医), 竹内修二, 山下 廣. 日本人胸腰仙椎の解剖学的研究. 第16回日本整形外科学会基礎学術集会. 広島, 10月. [日整外会誌 2001; 75(8): S965]
- 4) 國府田稔. 肉眼解剖での神経染色技法. 第3回解剖技術研究会・研修会. 南国, 4月.
- 5) 國府田稔, 三枝始美, 橋本 透, 竹内修二, 早川敏之, 小杉一夫, 加藤 征, 山下 廣. 腸管の位置—成人と胎児の比較. 第106回日本解剖学会全国学術集会. 南国, 4月.
- 6) 國府田稔, 渡邊利明, 橋本 透, 竹内修二, 早川敏之, 小杉一夫, 加藤 征, 山下 廣, 中尾誠利, 中村(岩

澤)晶子. 横隔膜は肋骨弓を乗り越えることがある. 第107回日本解剖学会全国学術集会. 浜松, 3月.

- 7) 岩城隆昌, 早川敏之, 山下 廣, 横田節子. 実験動物の断面解剖アトラス(マウス編)の出版について. 日本実験動物科学技術大会 2001 動物学会総会. 横浜, 5月.
- 8) Watanabe T, Koda M, Kato S, Yamashita H. How is rotenone induced down-regulation of dopaminergic and serotonergic neurons? The Third Asian Pacific International Congress of Anatomist. 浜松, 3月.
- 9) 渡邊利明, 中村晶子, 國府田稔, 加藤 征, 山下 廣, 福田隆浩, 田中順一. 催パーキンソニズム環境物質 ROTENONE および MPTP はアストロサイト・メタロチオネイン分泌を特異的に誘導する. 第6回グリア研究会. 大阪, 12月.
- 10) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Kameo S, Nakai K, Satoh H, Naganuma A. Metallothionein deficiency and/or mercury vapor induced change of neuronal and glial cells. The Metallothionein 2001. Sendai, Nov.
- 11) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Tanaka J. Rotenone induced twin peaks of down and up regulation on dopamine and metallothionein expression on the brain of mice. The Metallothionein 2001. Sendai, Nov.
- 12) Watanabe T, Kato S, Yamashita H, Kameo S, Nakai K, Satoh H. Metallothionein deficiency and/or mercury vapor induced change of hippocampus and pituitary via dopamine down-regulation. The 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience. San Diego, Nov.
- 13) Watanabe T, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Tanaka J. Rotenone induced diminishes of tyrosine hydroxylase and metallothionein expression in mice. The 24th Annual Meeting of Japan Society for Neuroscience. Kyoto, Sept.
- 14) 渡邊利明, 中村晶子, 國府田稔, 加藤 征, 山下 廣, 福田隆浩, 田中順一. メタロチオネイン・ノックアウトマウスの水銀曝露実験における TH 陽性細胞. 第42回日本神経病理学会総会. 東京, 5月.
- 15) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H, Kameo S, Nakai K, Satoh H. Metallothionein deficiency induced change of follicula-stellate cells and glial cells in metallothionein-knockout and/or metal mercury-exposed mice brain. 106th Annual Meeting of Japanese

Association of Anatomists. Kochi, Apr.

- 16) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Kameo S, Nakai K, Satoh H. Metallothionein deficiency induced down- and up regulation of dopaminergic neuron and glial cells in metallothionein-knockout and/or Hg0-exposed mice brain. The 5th International Congress of Alzheimer and Parkinsondisease. Kyoto, Apr.
- 17) 小杉一夫. 変異から何が推測されるか—上腕二頭筋と前腕伸筋群. 第118回成医会総会. 東京, 10月.

IV. 著 書

- 1) 橋本 透. 頭頸部画像診断ハンドブック. 第2版. 東京: 医学書院 MYW, 2001.
- 2) 岩城隆昌, 山下 廣, 早川敏之. マウスの断面解剖アトラス. 東京: 丸善, 2001.

V. その他

- 1) 竹内修二, 小林身哉 (名古屋大医), 坂井建雄 (順天堂大医). 第105回日本解剖学会全国学術大会・研究会・懇話会報告第4回標本展示に関する懇和会報告. 解剖誌 2001; 76: 245-9.
- 2) 竹内修二. 日本の肉眼形態学はどう進歩したか—20年間のあゆみと21世紀への展望. 解剖誌 2001; 76: 330.
- 3) 竹内修二, 小林身哉 (名古屋大医), 中島 功 (昭和大歯), 坂井建雄 (順天堂大医). 第106回日本解剖学会全国学術大会・研究会・懇話会 第5回標本展示に関する懇話会報告. 解剖誌 2001; 76: 547-50.
- 4) 橋本 透. 臨床に役立つ頭頸部解剖. 放射線治療談話会. 東京, 2月.

解剖学講座第2

教授: 石川 博 抗癌剤感受性に関する研究, ES細胞に関する研究
助教授: 橋本 尚詞 形態学, 細胞生物学
講師: 権 五徹 下垂体細胞学
講師: 島田 貴 血液学
(兼任)

研究概要

I. CCl₄誘発肝障害ラットへの Embryonic Stem Cell (ES細胞) より分化樹立した肝細胞の移植とハイブリッド型バイオ人工肝臓の作製

肝障害患者の治療としての肝細胞移植, ハイブリッド型バイオ人工肝臓の開発を目的に, ラット2細胞期胚より石渡らの方法でES細胞を樹立しそこからembryotrophic factors (ETFs) を用いて肝細胞を分化させ, 今回CCl₄誘発肝障害ラットに移植し実験を行った。次に前記肝細胞を用いたハイブリッド型バイオ人工肝臓を作製し, 肝機能を検査した。すなわち, Sprague-Dawley (SD) ラットより分離された自然発症矮小ラット (SDR; GH 単独欠損ラット) の2細胞期胚よりETFsを用いる石渡らの方法 (特許出願中) によりES細胞 (EES細胞) を樹立した。樹立細胞をLIF添加DMEM/F12培養液中で2倍体性を維持したまま培養した。次に, 培養液よりLIFを除き, 代わりにETFsを加えて各種器官原基を分化させた。これら器官原基のうちから拍動しない暗赤色組織塊を分離し, ここから肝細胞株を樹立した。次に20匹のラットにCCl₄を投与し黄疸を発症, 血清学的にも肝機能障害を誘発させた。そのうち5匹をコントロールとし残り15匹の脾臓にはそれぞれ10⁶~10⁷個の今回樹立したEES細胞由来肝細胞株を移植した。上記肝細胞株をtype Iコラーゲン・スポンジ (株ステム) 中で培養すると細胞増殖が抑制されて細胞は大型化し, アルブミンを産生する。この肝細胞はヒト成長ホルモン(22KGH) に対し容量依存的にIGF-Iを分泌する。この肝細胞を旋回培養してスフェロイドを作製しSDRラットの脾臓に移植, 細胞の活着およびアルブミン産生を確認した後, 上記CCl₄誘発肝障害ラットの脾臓に移植したところ移植群の全てに黄疸, 肝機能の改善が認められた。そこで0.3 μmのporeを有する小管200本を長さ10cm径1cmの管中に200本入れた器具を作製し, 小管の外側にこの肝細胞株を入れ, 小管中を培養液が流れるタイプのハイブリッド型人工

バイオ肝臓を作製した。この人工バイオ肝臓に NH_4Cl を流し肝機能を調べたところ、少なくとも1ヶ月は肝機能を有することが判明した。今回はオーダーメイドの肝移植、ハイブリッド型バイオ人工肝臓の開発を目的とするため GH に対し感受性の高い SDR を用い、基礎実験を行った。本方法により EES 細胞より樹立された肝細胞が肝障害患者の治療としての肝細胞移植、ハイブリッド型人工臓器の研究に利用しうる可能性が示唆された。

II. マウス脳血管系の解剖学

脳の組織構築と脳血管系分布の関連を解明するために、遺伝的背景が明確な正常ならびに脳の組織構築に異常がある変異動物のうち入手可能なマウスを用い、全脳の血管系解析を試みている。マウスは実験動物として多用されているにもかかわらず、脳血管系の詳細は報告されていない。そのため、現在、正常マウスの脳血管系分布の基本パターンを捉えるために、脳血管系にアクリル樹脂を注入した血管鋳型を作成し、実体顕微鏡下で解剖・観察するとともに、血管系に墨汁を注入した全脳をパラフィン包埋し、10~30 ミクロン毎の連続画像をコンピューターに取り込み、脳血管系の三次元再構築を行っている。

III. GH 単独欠損ラット (SDR) の下垂体及び視床下部のレプチンリセプターの局在

GH 単独欠損ラット (dr/dr) の血中レプチン濃度は正常 SD ラットのものより高いという結果が得られている。そこで GH 単独欠損ラット・下垂体及び視床下部のレプチンリセプターの局在を正常ラットのものと比較検討することにした。今回は GH 単独欠損ラットと正常ラット (+/+) を交配することによってヘテロのラット (dr/+) をつくり、ヘテロのメス (dr/+) と dr/dr のオスを交配することによって、同腹から dr/+ と dr/dr のラットを獲得し、これらのラットを 4% PFA・0.1% GA/0.1 M リン酸緩衝液で灌流固定した。下垂体は、パラフィンあるいは LR ホワイトに包埋後切片を作製し、また視床下部は凍結切片を作成した後、レプチンリセプターに対する抗体を用いて免疫染色を施し、光顕、電顕的にその局在を比較検討している。

IV. ラット甲状腺由来 FRTL-5 細胞における PI 3-kinase 経路について

ラット甲状腺由来細胞 FRTL-5 を cAMP 経路刺激する薬剤で長時間前処理すると、IGF-I 刺激に応答した DNA 合成が相乗的に増加することが知られ

ている。またこの際、cAMP 刺激時間に応答して新規シグナル分子 p125 のチロシンリン酸化量が増加、このリン酸化が IGF-I 依存性 DNA 合成の相乗的な増強に必須であることも明らかとなっている。今回、p125 チロシンリン酸化の役割を更に検討したところ、チロシンリン酸化 p125 は p85 PI 3-kinase 制御サブユニットと相互作用し、更に cAMP 刺激後の p125 チロシンリン酸化量によく相関して、PI 3-kinase の活性化、その伝達系下流に位置する Akt および p70s6k の活性化が引き起こされることが明らかとなった。更に、p125 のチロシンリン酸化を抑制することが分かっているチロシンキナーゼ阻害剤 genistein、あるいは PI 3-kinase 阻害剤 LY294002 を cAMP 前処理時に添加すると、cAMP 依存的に観察される PI 3-kinase、Akt、p70s6k の活性化が抑制され、同時に cAMP 依存性 G1cyclin の増加および IGF-I レセプター基質のひとつである p66 Shc の増加、引き続いて起こる IGF-I 依存性 DNA 合成の増強などが抑制された。これらの結果から、FRTL-5 細胞において、cAMP 依存的に活性化される PI 3-kinase 経路が、IGF シグナルの増強引いては増殖誘導に重要な役割を果たしていると考えられた。

V. ヒト卵巣 3 胚葉性 immature teratoma 由来細胞株の樹立とレチノイン酸による神経細胞への分化

ヒト卵巣 immature teratoma 中には神経、気管上皮、軟骨などが観察される。この腫瘍を細切し、トリプシン-EDTA/PBS(-) によって分散培養し、cell line を樹立した。この cell line に ETFs を作用させると様々な組織が分化する。またレチノイン酸を作用させると効率よく神経細胞へと分化させることができる。この神経細胞を colonial cloning して cell line を樹立した。以上の結果から immature teratoma 中には stem cell あるいは progenitor cell が存在している可能性が示唆された。

VI. その他

下記の細胞株を理研細胞銀行に登録した。

JHUT(RCB1774), JHEM(RCB1775), JHIM-L(RCB1776), JHOT(RCB1777), JHOCM(RCB1781), JHUST(RCB1782), JHOMS(RCB1786), JHOSC(RCB1787), JHOC-11F(RCB1793), JHAO-1(KAR0001), JHCH-1(KAR0002), JHUEM-14(KAR0023), JHUSC(KAR0024), JHOC-9(KAR0025), JHUEM-15

(KAR0026), JHIKU(KAR0028), JHIT(KAR0029), JHUCK(KAR0040), JHUSTA(KAR0041), JHESE(KAR0042), JHEMT(KAR0043), JHSEM(KAR0044), JHUSE(KAR0045)

「点検・評価」

ES細胞を胚盤胞の内細胞塊から樹立する方法については米国のジェロン社が特許を有している。その特許に抵触しない我々独自の方法(2細胞期胚から樹立する方法)を開発した。この方法は日本産婦人科学会での優秀発表演題に選ばれ、また、日本組織培養学会において紅リボン賞を受賞した。この方法を用いて樹立したラットEES細胞から肝細胞を樹立し、ハイブリッド型バイオ人工肝臓を作成した。人工肝臓の機能を点検中である。

実験動物として広く用いられているマウスにおいて、その脳の組織構築と脳血管系分布との関連はほとんど調べられていない。そこで脳血管系について発生を含めた膨大な研究に取り組んでいる。GH・糖尿病・肥満の関係を研究する一環として本年度はレプチンリセプターの局在を調べている。今後の発展が期待される研究領域である。

甲状腺細胞において、cAMP依存的に活性化されるPI3kinase経路が、IGFシグナルの増強、ひいては増殖誘導に重要な役割を果たしていることを明らかにした点は高く評価される。

ヒト卵巣由来のimmature teratomaはヌードマウスに移植できることから悪性腫瘍と考えられる。この腫瘍由来の細胞株から3胚葉性の各種未分化組織を分化させることができる。特にレチノイン酸によって成熟型の神経細胞を効率よく分化させることができた。これらの結果からimmature teratoma中にはstem cellかprogenitor cellが存在するものと思われる。一方、ES細胞を移植するとteratomaを作ることから正常とは何か異常(腫瘍)とは何かというテーマを研究するのに適した材料であると思料される。今後の発展が期待される研究である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Horikawa RE¹⁾, Tachibana T, Tanae A¹⁾, Ikema S¹⁾, Itoh M¹⁾, Ishikawa H, Tanaka T¹⁾ (National Children Tokyo). Pituitary enlargement during IGF-I treatment in isolated growth hormone deficiency type IA—the direct effect of IGF-I. The Endocrine Society's 83th Annual Meeting 2001;

183-4.

- 2) Ishiwata I¹⁾, Tokieda Y¹⁾, Iguchi M¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Okane N¹⁾ (Ishiwata Obstet & Gynec, Kiguchi K (Toyoko Hosp. St. Marianna), Sato K (Nihon Univ), Hashimoto H, Ishikawa H. Effects of embryotrophic factors on embryogenesis of mouse embryos. IFFS 2001 Selected Free Communications Melbourne International Proceeding Division 2001; 133-7.
- 3) Ishiwata I¹⁾, Tokieda, Y¹⁾, Iguchi M¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Okane N¹⁾ (Ishiwata Obstet & Gynec), Kiguchi K, Sato K, Hashimoto H, Ishikawa H. Properties of mouse embryonic stem cells established by a novel method. IFFS 2001 Selected Free Communications Melbourne International Proceeding Division 2001; 139-45.
- 4) Tokieda Y¹⁾, Ishiwata I¹⁾, Iguchi M¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Okane N¹⁾ (Ishiwata Obstet & Gynec), Kiguchi K (Toyoko Hosp. St. Marianna Univ), Sato K (Nihon Univ), Tachibana T, Hashimoto H, Ishikawa H. Differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro. IFFS 2001 Selected Free Communications Melbourne International Proceeding Division 2001; 335-40.
- 5) Ishikawa M^{1,2)}, Hiroi N¹⁾, Kamioka T (Mitsui Pharmaceuticals Inc), Tanaka T²⁾ (National Children's Medical Research Center), Tachibana T, Ishikawa H, Miyachi Y¹⁾ (Toho Univ). Metabolic effects of 20 kDa and 22 kDa human growth hormones on adult male spontaneous dwarf rats. Eur J Endocrinol 2001; 145: 791-7.
- 6) Ishiwata I¹⁾, Tokieda Y¹⁾, Iguchi M¹⁾, Ishiwata C¹⁾ (Ishiwata Obst Gynec Hosp), Kiguchi K (St. Marianna Univ), Yasumoto S (Kanagawa Cancer Center Res Inst), Sato K (Nihon Univ), Tachibana T, Hashimoto H, Ishikawa H. New approach for the establishment of mouse early embryonic stem cell and induction of their differentiation. Human Cell 2001; 14(4): 283-91.
- 7) 木村英三, 三沢昭彦, 田部 宏, 鈴木永純, 小林重光, 安田 允, 田中忠夫, 石川 博. 多目的酸素電極装置を用いた抗癌剤感受性試験法の開発. 産婦の世界 2001; 54(2): 57-65.
- 8) 橋本尚詞. 『知のヒエラルキー』をめぐって—卒前教育を中心に—. 慈恵医大誌 2001; 116(5): 322-6.

III. 学会発表

- 1) 田中圭一郎, 橋本尚詞, 平岩典子¹⁾, 吉木 淳¹⁾(理研), 石川 博, 日下部守昭, 山崎洋次. (サージカル

- フォーラム) 蛍光標識した腫瘍細胞を用いた, 腫瘍細胞と宿主間質組織との相互作用の観察. 第 101 回日本外科学会総会. 仙台, 4 月. [日外会誌 2001; 102(臨時増刊号): 75]
- 2) Tanabe H, Kimura E, Kobayashi S, Yasuda M, Tanaka T, Ishikawa H. Development of a new anticancer sensitivity test using a multipurpose oxygen electrode probe — Comparative investigation with the MTT method and in vivo testing —. IGCS 2001. Seoul, Apr.
 - 3) 時枝由布子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリ医大), 石川 博. (口演) マウス ES 細胞の分化誘導. 第 53 回日本産婦人科学会学術講演会. 札幌, 5 月. [日産婦会誌 2001; 53(2): 265]
 - 4) 岡根夏美¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリ医大), 石川 博. (ポスター) 多分化能を有する胚性幹細胞 (ES) の新たな樹立方法の確立. 第 53 回日本産婦人科学会学術講演会. 札幌, 5 月. [日産婦会誌 2001; 53(2): 499]
 - 5) Ishikawa T¹⁾, Miyaishi S¹⁾, Yamamoto Y¹⁾, Yoshitome K¹⁾, Inagaki S¹⁾, Naka T¹⁾, Tachibana T, Ishizu H²⁾ (Okayama Univ). Hypothermic death and small vacuole-containing cells in the anterior pituitary. 80. Tag der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin. Interlaken, Aug.
 - 6) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾ (石渡産婦人科病院), 石川 博, 佐藤嘉兵 (日大生物資源). (シンポジウム) マウス胚および ES 細胞の in vitro における器官形成. 第 42 回日本哺乳動物卵子学会. 東京, 5 月. [J Mammalian Ova Res 2001; 18(2): S13]
 - 7) 時枝由布子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (Ishiwata Obstet & Gynecologic), 木口一成 (聖マリ医大), 石川 博, 佐藤嘉兵 (日大生物資源). (一般演題) マウス ES 細胞の分化誘導. 第 42 回日本哺乳動物卵子学会. 東京, 5 月. [J Mammalian Ova Res 2001; 18(2): S40]
 - 8) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾, 木口一成 (聖マリ医大), 石川 博, 佐藤嘉兵 (日大生物資源). (一般演題) マウス ES 細胞の水平旋回培養による組織再構築. 第 42 回日本哺乳動物卵子学会. 東京, 5 月. [J Mammalian Ova Res 2001; 18(2): S41]
 - 9) 島田 貴, 中村真理子 (共立薬科大学), 加納和孝 (神戸大学), 石川 博, 小林正之. 抗癌剤の白血病細胞呼吸に及ぼす効果: 同一細胞系譜および短時間測定による解析. 第 5 回多目的酸素電極装置研究会学術集会. つくば, 7 月.
 - 10) 田部井功, 石渡 勇, 富田春郎, 金田利明, 橋本尚詞, 立花利公, 久保宏隆, 青木照明, 石川 博. ラット由来の embryonic stem cell (ES 細胞) より分化樹立した肝細胞のラット脾臓への移植. 第 38 回日本外科代謝栄養学会. 幕張, 7 月.
 - 11) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリ), 佐藤嘉兵 (日大生物資源動物細胞), 石川 博. (ワークショップ) マウス胚性幹細胞株樹立の新たなアプローチと細胞分化の誘導. 第 19 回日本ヒト細胞学会大会. 所沢, 8 月. [Human Cell 2001; 14(2): P33]
 - 12) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリ医大), 佐藤嘉兵 (日大生物資源), 石川 博. (口演発表) マウス ES 細胞とテロメラーゼ活性. 第 19 回日本ヒト細胞学会大会. 所沢, 8 月. [Human Cell 2001; 14(2): P37]
 - 13) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリ医大), 石川 博. (ポスター) マウス胚性幹細胞樹立 (新たなアプローチによる) およびその分化誘導. 日本組織培養学会第 74 回大会・第 15 回日本動物実験代替法学会・合同学術大会. つくば, 8 月. [Tissue Culture Research Communication 2001; 20(2): 87]
 - 14) 田中圭一郎, 橋本尚詞, 平岩典子¹⁾, 吉木 淳¹⁾, 松本健司¹⁾ (理研実動開), 石川 博, 山崎洋次, 日下部守昭 (アロカ). (ポスター) 腫瘍血管新生における癌細胞の tenascin-C と VEGF 発現の相関. 第 60 回日本癌学会総会. 横浜, 9 月. [Jpn J Cancer Res 2001; 92(supplement): 72]
 - 15) 時枝由布子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 岡根夏美¹⁾, 石渡千恵子¹⁾ (石渡産婦人科病院), 石川 博, 佐藤嘉兵 (日大生物資源), 木口一成 (聖マリ医大). 凍結胚盤胞より発育した 3 胚葉胚からのマウス ES 細胞の樹立. 第 46 回日本不妊学会学術講演会. 東京, 11 月. [日不妊会誌 2001; 46(4): 187]
 - 16) 立花利公. (講演) 失敗しないための TEM 試料作製法. 日本電子顕微鏡学会・関東支部第 26 回講演会. 東京, 3 月.
 - 17) 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭. (ポスター) マウス腸管における VEGF 陽性細胞. 第 106 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 高知, 4 月.
 - 18) 橋本尚詞, 田中圭一郎, 石館文善 (カール・ツァイス株), 山崎洋次, 石川 博, 日下部守昭. (ポスター) 低倍・低開口数の対物レンズを共焦点レーザー顕微鏡で使用することに意義はあるか. 第 106 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 高知, 4 月.
 - 19) 田中圭一郎^{1,2)}, 橋本尚詞^{1,2)}, 石川 博¹⁾, 山崎洋次, 日下部守昭^{1,3)} (慈恵, ²理研, ³アロカ株). 蛍光標識した腫瘍細胞を用いた, 腫瘍細胞と宿主間質組織との相互作用の新しい観察法. 第 11 回乳癌基礎研究会. 鹿児島

島, 8月.

- 20) 立花利公, 堀川玲子¹⁾, 田中敏章¹⁾(¹国立小児病院), 石川 博. GH 単独欠損ラット (SDR)の副腎に対する IGF-I の影響. 第 106 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 高知, 4月.

生 理 学 講 座 第 1

教 授: 馬 詰 良 樹 体 力 医 学 骨 格 筋 生 理 学
講 師: 竹 森 重 骨 格 筋 生 理 学

研 究 概 要

I. 硬直状態と収縮中の骨格筋中の水の挙動

昨年度までに完成させた, 核磁気共鳴測定用のラジオ波パルス制御ロジック回路を, オペレータが一人で操作できるように改良した。これによってこれまでよりも効率よくデータの取得と解析ができる環境が整った。この環境で今年度は水プロトン原子の横緩和経過に着目して三つの研究を進めた。

一つは異なる指数緩和成分として検出される各水成分の筋線維内局在を明らかにするもので, 生筋標本とスキンド筋線維標本について調べた。最も緩和の速い水成分は大きなポテンシャル変化をほとんど成分としての体積変化なしに遂げられることがわかった。

第二の研究は, スキンドファイバーについて弛緩状態と硬直状態の成分変化に応じてどれだけの水成分変化があるかを確立するもので, 測定された緩和経過の差を直接評価する方法を採り入れたことにより, 水成分の細かい増減が検出できた。

第三の研究は, 収縮に伴う水成分の変動を観るもので, 本年度は生筋を使った研究を中心として行った。これも緩和経過の差を直接評価する方法を採り入れる事によって細かい増減を検出できるようになった。

これらの結果はいずれも, 筋収縮過程には収縮タンパクを取り巻く多くの水が動員されていることを示すもので, これらの水が作る場に蓄えられるエネルギーが筋収縮過程の熱だめになっているというわれわれの仮説を支持する。

II. 筋原線維の短縮に伴う熱測定

筋肉は, ATP 分解の化学エネルギーを熱と仕事のエネルギーに転換する。等尺性収縮時にはこのエネルギー入出力は釣り合っているが, 速い短縮時には, 一過性にこのバランスが崩れることが示唆されている。しかしその根拠となる測定は細胞の集合体である全筋標本を用いているため, 収縮刺激による熱や, 収縮タンパク以外の化学反応による熱など, 収縮タンパクと関係のない熱を測りこんでおり, エネルギーバランスの崩れが収縮タンパク本来の性質かどうかを, 確定することができていない。

筋原線維標本は細胞膜や細胞内小器官がないため、収縮タンパク以外の熱産生が起こらない。また、収縮タンパクがサルコメア構造を保っているので、細胞内で起こる短縮と同様の速い短縮を観察できる。更に直径1 μm の細い線維なので、速やかな溶質の拡散を期待できるから、筋原線維を試料とした熱測定では速い短縮時のエネルギーバランスの崩れが収縮タンパク本来の性質かどうかをより細かく議論できる。そこでここ数年、短縮中の筋原線維が産生する熱量測定のため従来のストップフロー熱量計装置の改良を試み、測定が可能となった。

測定には、筋摘出後冷所で密閉し24時間放置して硬直させたウサギ筋原線維を用いた。硬直状態からカルシウムとATPにより短縮させると、短縮初期に大きな吸熱過程が観察された。そこでこの吸熱反応の素過程を探るために、短縮がおこらずATP結合によるクロスブリッジの解離だけが起こる弛緩条件で熱測定を行ったところ、タンパク溶液で知られている結果とは逆に、硬直から弛緩に際して吸熱反応が観られ、これが短縮初期に測定された吸熱反応に寄与している可能性が示された。

III. 骨格筋ミオシン軽鎖リン酸化がミオシンのフィラメント構造に及ぼす影響

骨格筋は、単収縮の間に強縮をさせると、強縮させた直後ではさせる前よりも約2倍程度の大きな力をだし、その後時定数約数10秒でもとにもどることが古くから知られている (Post Tetanic Potentiation)。この理由として、強縮中のカルシウム濃度上昇によりミオシン軽鎖がリン酸化されることで軽鎖がマイナスに荷電し、ミオシンロッドとの反発力が増す結果、ミオシン頭部の可動性が増すことが原因ではないかといわれている。この考えは、平滑筋では収縮制御の主役を演じるミオシン軽鎖が、骨格筋でも過渡収縮においては意味のある働きをしていることを示すものとして興味深い。これを直接支持する証拠はまだない。今回、この仮説を検証するために、SPring 8の放射光を用いて、ラット全筋を使って強縮前後の弛緩時X線回折像の変化を記録し、同時に測定した張力増強の時間経過との相関を調べた。回折像はX線カメラで記録し、子午反射に着目するために露出時間は0.3 msに設定した。ミオシン頭部の14.3 nmのらせん周期由来の子午反射は、30%の標本で強縮後に約20%減少し、ミオシン頭部の可動性の増大を示唆した。しかも、その後張力の増強が減弱する経過と似た経過で元に戻り、仮説を裏付けた。一方、約20%の標本では、ミオシン

反射は強縮後に逆に増大したが、強縮後の強度回復の時間経過は張力回復の経過とあまり相関しなかった。この結果から、強縮後の張力増強は、ミオシン軽鎖リン酸化によるミオシン頭部の可動性の増大に由来する可能性は高いが、強縮にともなう筋節長の変化などの他の要素が結果を修飾していることが予想される。ミオシン軽鎖リン酸化がミオシンフィラメントに与える影響をより直接的に調べるために、現在、単一筋線維内のミオシン軽鎖を酵素によりリン酸化し、その構造変化をX線回折で検出することを試みている。

IV. 水の分子動力学

核磁気共鳴により測定される水の横緩和時間は、水分子の置かれている環境に由来する量子力学的効果により決定されるが、それは個々の水分子の運動性についての複雑な関数となり、水分子が激しく運動するにつれて横緩和時間は長くなる。したがって横緩和時間は水の運動エネルギー変化に関する情報を含んでいる。我々は、収縮にともなうエネルギー収支を水分子を含めた系で論じるために、筋タンパクを取り巻く水分子の横緩和時間の変化から、収縮サイクルに伴う水のエネルギー状態変化を定量的に見積もりたいと考えている。横緩和時間と水分子のもつエネルギー値を結びつけるために、タンパク近傍の水の構造モデルをたて、それについての分子動力学計算を行い、計算から得られた水分子運動の相関時間と横緩和時間から算出したそれとを適合させながら、モデルを再構築していく戦略を考えている。モデルの完成により、実験で得られた横緩和時間から、モデルを通じて水の(運動エネルギー以外のものも含めた)エネルギー状態を知ることができ、収縮にともなう自由エネルギーの出入りを論じられる。本年度はまずその準備段階として、市販の分子動力学ソフト「アンバー」を用い、ミオシン頭部のATP加水分解部位近傍の水分子について絶対温度300 K, 233 K, 100 Kの分子動力学計算を行い、温度による水分子の拡散係数の変化を求めることで「アンバー」の水分子モデルの性質を調べた。拡散係数は温度を下げるにつれて減少していき、実験値と定性的には一致したが、100 Kでも300 Kの時の半分程度の拡散係数を示し、273 Kで凍るという溶液状態の水とは大きく異なる様相を呈した。モデルの水素結合ポテンシャルについて検討の余地が残された。

「点検・評価」

核磁気共鳴実験では、ATPから供給される自由

エネルギーと各水成分の挙動とを結びつけるために ATP アナログを用いた実験に着手したが、アナログ中の不純物の効果が検証しきれず、不純物を可能な限り除くこととともに次年度に繰り越すこととなった。また、骨格筋線維内の各水成分構成の違いが、筋線維の力学特性(粘弾性)に与える影響を検出することを予定していたが、今年度はこの研究に着手できなかった。

熱測定により速い短縮中のエネルギー収支を解析するためには、硬直から短縮にいたる間のクロスブリッジへの ATP 結合、クロスブリッジの解離、フィラメントの相対的なすべりなどを各ステップごとに測定する必要があるが、本年はこの解析までには至らなかった。しかし、硬直から弛緩するとき大きな吸熱が起こることがわかり、短縮初期の熱の出入りにこの吸熱が寄与している可能性が示された。しかし、同じ吸熱過程が硬直状態から収縮を開始するときにも観察される保証はない。そこで、今後さらにこの吸熱の原因をつまびらかにすることを目的として研究を進める。

X 線回折実験では、実験の途中で X 線ビームがシャットダウンし、計画していた実験の半分が次年度に繰り越された。

分子動力学計算は、次年度には準備段階を終えて実際のエネルギー計算に取り組みたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukuzawa A, Shimamura J, Takemori S, Kanzawa N, Yamaguchi M, Peng S, Maruyama K, Kimura S. Invertebrate connectin spans as much as 3.5 μm in the giant sarcomeres of crayfish claw muscle. *EMBO J* 2001; 20: 4826-35.
- 2) Horiuti K, Yagi N, Takemori S. Single turnover of cross-bridge ATPase in rat muscle fibers studied by photolysis of caged ATP. *J Muscle Res Cell Motil* 2001; 22: 101-9.

III. 学会発表

- 1) Takemori S, Yamaguchi M, Kimura M, Ohno T, Umazume Y. The states of water in the myofilament lattice of skeletal muscle and their possible contribution to the interaction of contractile proteins. 4th International Conference on Biological Physics. Kyoto, July.
- 2) Takemori S. Water in the myofilament lattice participates actively in the contractile interaction of skeletal muscle proteins. 34th International

Congress of Physiological Sciences. Christchurch, Aug.

- 3) Takemori S, Yamaguchi M, Ohno T, Umazume Y. Intracellular soluble proteins buffer the state of water in the myofilament lattice of frog skeletal muscle. 34th International Congress of Physiological Sciences. Christchurch, Aug.
- 4) Ohno T. The heat measurement of rapidly shortening myofibrils. 34th International Congress of Physiological Sciences. Christchurch, Aug.
- 5) Kimura M, Takemori S, Yamaguchi M. Assignment of osmotic activity to water components distinguished by trasverse relaxation of $^1\text{H-NMR}$ signals. 34th International Congress of Physiological Sciences. Christchurch, Aug.
- 6) 木村雅子, 竹森 重, 山口眞紀. カエル骨格筋生筋の細胞内水の浸透圧活性と水プロトン NMR 信号の横緩和経過. 日本生物物理学会第 39 回年会, 大阪, 10 月.
- 7) 山口眞紀, 竹森 重, 木村雅子. カエル骨格筋スキンド筋線維内の水の浸透圧活性と水プロトン NMR 信号の横緩和経過. 日本生物物理学会第 39 回年会, 大阪, 10 月.

生理学講座第2

教授：栗原 敏	心筋・骨格筋の興奮収縮連関，体力医学
講師：田中 悦子	心筋の興奮収縮連関・循環器の自律神経制御
講師：須田 憲男	骨格筋・心筋の興奮収縮連関

研究概要

主な研究テーマは心筋・骨格筋の興奮収縮連関，心筋の収縮調節機構，循環器系の自律神経調節，運動生理学に関する研究である。本年は循環器系の自律神経調節と運動生理学に関する研究は特別の進展はなかった。

I. 心筋の興奮収縮連関に関する研究

1) マウス心室筋の興奮収縮連関

心筋の興奮から収縮にいたる過程では，細胞内 Ca^{2+} 濃度変化が重要な役割を担っている。近年，遺伝子操作を加えたマウスが実験動物として汎用されているが，マウス心筋の基本的な性質は調べられていない。そこでエクオリン法を用いて，マウス心室筋の細胞内 Ca^{2+} 濃度と収縮の関係，およびアドレナリン受容体刺激効果を調べた。

マウス左心室乳頭筋の表層細胞内に Ca^{2+} 感受性発光蛋白エクオリンを圧注入して，単収縮時の細胞内 Ca^{2+} 濃度変化 (Ca^{2+} transient, Ca^{2+} トランジェント) と張力を同時記録した。また，標本をリアノジン ($5 \mu M$) で処理して，頻回刺激を与えて強縮を誘起し準定常状態における細胞内 Ca^{2+} 濃度と張力との関係を調べた。マウス心室筋は他種動物 (ラット，フェレット) の心筋に比較して，最大張力が低く， Ca^{2+} 感受性も低いことが明らかになった。

また，心筋の収縮・弛緩を修飾しているアドレナリン受容体刺激効果を調べた。マウス心筋に α_1 受容体刺激薬を作用させると Ca^{2+} トランジェントと張力は減少し，強縮時の細胞内 Ca^{2+} 濃度-張力関係から収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性が低下することが分かった。このような反応は他種動物心筋と異なる。今後， α_1 受容体刺激による細胞内情報伝達機構を他種動物と比較検討する。

2) フェレット心室筋における Ca^{2+} 放出機構に関する研究

フェレットの右心室から細い筋条片を切り出し，サポニン処理して筋小胞体温存スキンド標本を作製

した。その標本に蛍光 Ca^{2+} 指示薬 (fluo-3) を適用して筋小胞体の Ca^{2+} 放出に対する Na^+ の影響を調べた。 Ca^{2+} を放出させるための溶液中の Na^+ を Li^+ , K^+ , $NMDG^+$ で置換することによって， Na^+ 濃度を 0-190 mM に変えた。カフェイン (0.1-50 mM) による Ca^{2+} 放出，および特殊な Ca^{2+} 放出法である急速冷却による Ca^{2+} 放出は，無 Na^+ 溶液に比べて 100% Na^+ 溶液中で大きく， Na^+ 濃度依存性が認められた。さらに，心筋の生理的な Ca^{2+} 放出機構である Ca^{2+} による Ca^{2+} 放出 (Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離) も， Na^+ によって促進されることを確認した。この Na^+ による Ca^{2+} 放出促進効果は， Ca^{2+} 放出抑制作用を有する Mg^{2+} が無いと認められず，アデニン化合物のうち ATP 存在下では観察されたが，AMP 存在下では消失した。以上の結果から， Na^+ による筋小胞体の Ca^{2+} 放出促進作用は， Mg^{2+} の Ca^{2+} 放出抑制効果に拮抗することによって発現し，AMP は Mg^{2+} の Ca^{2+} 放出抑制効果に拮抗すると考えられる。

3) 骨格筋および心筋の興奮収縮連関の分子機構に関する研究

骨格筋の収縮は筋小胞体から遊離される Ca^{2+} によって誘起される。細胞膜の興奮はジヒドロピリジン受容体 (DHPR) を介して筋小胞体の Ca^{2+} 放出チャンネルであるリアノジン受容体 (RyR) に伝達される。また，RyR から DHPR に対しても何らかの信号が伝達されているものと考えられる。骨格筋では DHPR から RyR への信号伝達の分子機構は十分に明らかにされていない。培養筋細胞を試料とし，細胞膜近傍の Ca^{2+} 濃度を測定することを計画した。全反射型蛍光顕微鏡にパッチクランプと，細胞内 Ca^{2+} 濃度測定装置を組み込んで， Ca^{2+} 電流と細胞膜近傍および筋小胞体内の Ca^{2+} 濃度を同時に測定できるシステムを構築した。

II. エクオリンの合成に関する研究

1) 組み換えエクオリン及び半合成エクオリンの合成

エクオリンは発光クラゲから抽出され，細胞内 Ca^{2+} 濃度測定に汎用されてきた。しかし，環境の変化によってクラゲが激減し天然のエクオリンを入手することが困難になった。そこで，分子生物学的手法を用いて，エクオリン蛋白を大腸菌に発現させ，発色基と合成することにより種々の組み換えエクオリンを産生することを計画した。本年は，この組み換えエクオリン産生の準備をした。アポエクオリン分泌発現ベクター-piP-HE を用いて，3 リットルス

ケール系での大腸菌内発現法を確立した。最終的に2リットルのLB培地を用いて培養菌体から、精製組み換えエクオリン(純度95%以上)を約100mg精製した。この精製エクオリンを半合成エクオリン合成原料とする予定である。一方、より高純度エクオリン作製のため、通常のLB培地の代わりに合成培地を用い、発現後、エクオリンを培地から精製する系を確立した。収量:400mLより7mg(98%以上)。

2) 変異エクオリン遺伝子の作製, 発現, 及び精製

エクオリンのX線結晶解析で得られた情報とともに、発光基質セレンテラジンペルオキシドに関与するアミノ酸残基(a)チロシン-184をフェニルアラニンおよびヒスチジン(Y184F, Y184H), (b)ヒスチジン-169をフェニルアラニン, チロシン(H169F, H169Y)へPCR法で改変を行い、塩基配列を確認後、分泌発現ベクター-piP-HE系で発現を行った。4つの変異体は発光活性を有するが、精製過程で全て失活した。粗抽出液でのY184H変異体は、野生型に比べ発光のパターンが異なり、ゆっくり発光が減衰する特徴があった。この結果から、発光基質に直接関与するアミノ酸残基を操作することは、得策ではなさそうであり、間接的に関与する水素結合あるいは水分子に関与するアミノ酸残基を操作することが必要と思われる。その候補としてチロシン-132とヒスチジン58への変異の導入を進行中である。

「点検・評価」

我々は、コース・基礎医科学IIのユニット・自律神経系, 循環器系, 消化吸収系, 呼吸器系, 機能系実習(生理学実習), 症候学演習を担当している。基礎医科学II総合試験委員会に委員を派遣している。また、看護学科, 看護専門学校で講義を担当している。生理学実習は大学本館で行なう最後の実習となった。1日で完結する実習(循環, 呼吸, 腎)を行なった。講義と実習の順次性が腎実習で問題になった。

研究のテーマは心筋の興奮収縮連関が中心である。マウス心室筋の興奮収縮連関機構は他の動物と異なるという結果を得た。そのメカニズムの解明が今後の課題であり、これまでの結果を論文にまとめることも同時に進める。骨格筋の培養細胞を対象とした研究も始まりつつあり軌道に乗せることが重要である。心筋のCa²⁺放出に対するNa⁺の影響に関する研究は、その細胞内メカニズムを解明するとともに、これまでの結果をまとめることが必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukuda N, Sasaki D¹⁾, Ishiwata S¹⁾ (¹Waseda Univ), Kurihara S. Length dependence of tension generation in rat skinned cardiac muscle. *Circulation* 2001; 104: 1639-45.
- 2) Fukuda N, O-uchi J, Sasaki D¹⁾, Kajiwaru H, Ishiwata S¹⁾ (¹Waseda Univ), Kurihara S. Acidosis or inorganic phosphate enhances the length dependence of tension in rat skinned cardiac muscle. *J Physiol* 2001; 536: 153-60.
- 3) Yagi N (Tohoku Univ), Saeki Y (Tsurumi Univ), Ishikawa T, Kurihara S. Cross-bridge and calcium behavior in ferret papillary muscle different thyroid states. *Jpn J Physiol* 2001; 51: 319-26.

II. 総説

- 1) 栗原 敏, 草刈洋一郎, 石川哲也, 本郷賢一. エクオリンを用いた心筋細胞内Ca²⁺信号の測定. *Jpn J Electrocardiology* 2001; 21: S-2-3~14.
- 2) 福田紀男, 草刈洋一郎, 本郷賢一, 栗原 敏. Ca²⁺感受性決定機構. *Clin Calcium* 2001; 11(6): 13-9.

III. 学会発表

- 1) 三尾 寧, 天木嘉清, 谷藤泰正, 栗原 敏. ロピバカインとプピバカインの心抑制作用の比較検討. 日本麻酔学会第48回大会. 神戸, 4月. [*Anesthesia* 2001; 15: pdlko4]
- 2) 栗原 敏. (シンポジウム)骨格筋の興奮収縮連関とエネルギー代謝をめぐって. 第9回日本運動生理学学会大会. 横浜, 7月.
- 3) 草刈洋一郎, 須田憲男, 栗原 敏. マウス心室筋の細胞内Ca濃度と等尺性収縮との関係. 筋収縮・細胞運動研究会. 東京, 12月.
- 4) 草刈洋一郎, 平野周太, 本郷賢一, 栗原 敏. エクオリン法を用いたマウス心室筋細胞内Ca²⁺と収縮の測定. 第79回日本生理学学会大会. 広島, 3月.
- 5) 平野周太, 草刈洋一郎, 本郷賢一, 栗原 敏. マウス心筋の細胞内Ca濃度と張力に対するアドレナリンの作用. 第79回日本生理学学会大会. 広島, 3月.
- 6) 田中悦子, 栗原 敏. Na⁺による心筋小胞体Ca²⁺放出チャネル開口の修飾. 第79回日本生理学学会大会. 広島, 3月.
- 7) 須田憲男. (シンポジウム)骨格筋L型Caチャネルの諸機能とその生理的意義. 第79回日本生理学学会大会. 広島, 3月.

IV. 著 書

- 1) Konishi M¹⁾, Tashiro M, Watanabe M¹⁾ (Tokyo Med Univ), Iwamoto T²⁾, Shigekawa M²⁾ (²Natl Cardiovascular Center), Kurihara S. Cell membrane transport of magnesium in cardiac myocytes and CCL 39 cells expressing the sodium-calcium exchanger. In: Rayssiguier Y, Mezur A, Durlach J, eds. *Advances in Magnesium Research: Nutrition and Health*. John Libbey & Company Ltd, 2001. p. 53-7.
- 2) 草刈洋一郎, 栗原 敏, 本郷賢一. 4)心筋細胞 b. 心収縮への作用. 矢崎義雄(国立循環器病センター), 遠藤政夫(山形大) 編. *カルシウム拮抗薬: 臓器・組織・細胞から見たカルシウム拮抗薬の作用*. 東京: 医薬ジャーナル社, 2001. p. 109-19.

V. その他

- 1) 石川哲也, 望月正武, 栗原 敏. トロポニンCのCa²⁺ 親和性変化を介したCa²⁺ 拮抗剤によるフェレット心室筋の収縮抑制. *心筋の構造と代謝—2000-2001—*; 23: 201-4.

生 化 学 講 座 第 1

教授: 大川 清 がんの生化学, 病態生化学
助教授: 高田 耕司 分子細胞生物学, 病態生化学
講師: 朝倉 正 がんの生化学, 病態生化学
講師: 小林 孝彰 生物学

研 究 概 要

I. がんの生化学

1. 多剤耐性克服のための研究

独自に開発した高分子化アドリアマイシンの細胞内 active adducts を解析した結果からアドリアマイシン(DXR)のパートナーとして選択したグルタチオン(GSH)結合DXR(GSH-DXR)はDXRに比較し約1,000倍強いアポトーシス誘導効果を発揮し, しかもこの複合体は多くの癌に高発現し, MRP関連多剤耐性にも深く関与する分子のGST-P(Glutathione S-transferase P1-1)と強く分子相互作用することが前年までに判明した。またGST-P分子はヒトでは未だ証明されていないが肝癌発癌過程での hyperplastic nodule における高発現がラット実験肝癌発癌実験で示されている。GSH-DXRのGST-Pとの分子相互作用を解析することからGST-Pのアポトーシスへの関わりを探索することを本年度の目的とした。昨年度の報告の様にGSHの光学異性体を用いた研究から, GSH-DXRはGST-Pの活性中心を標的として薬剤感受性を増強させていることが示唆された。そこで, 細胞にGST-Pの活性中心にアミノ酸1残基変異を導入した mutant GST-P (W38H/GST-P, C47S/GST-P) を発現させると, wild/GST-P 発現細胞にみられる強い感受性低下の誘導に比べ, GSH-DXR 感受性の低下はわずかであった。

また, wild/GST-P, W38H/GST-P はGSH-DXR に対して高親和性, 低親和性の2相体結合を示すが, C47S/GST-P は高親和性の結合が消失したことから, 抗癌効果発現は酵素活性のあるGST-P 発現量に依存し, GST-P の基質結合部位へのGSH-DXR の強い結合が殺細胞効果を増強するものと思われる。また, GST- π (ヒト型 GST-P1-1) 発現量の少ないヒト肝芽腫細胞 (HepG2) および高発現のヒト大腸癌細胞 (HT29) への GST- π cDNA (センス鎖, アンチセンス鎖) 導入による GST- π 発現量調節細胞を用いた実験からも, GST- π の発現, 活性と GSH-DXR に対する感受性との密

接な関連が認められた。

また、細胞への GSH-DXR 処理はカルシウム依存性蛋白分解酵素カルパイン活性の内在性の阻害物質カルパスタチン発現レベルを低下させるとともにアポトーシスを強く誘導した。そこで、カルパスタチン cDNA 導入によるカルパスタチンの発現増強を行うとカルパイン活性は抑制され GSH-DXR 処理で観察される caspase-3 活性化が抑制された。このことから、GSH-DXR はカルパインの活性化を介してもアポトーシスを誘導していることが示唆された。

2. 生体内ユビキチン化蛋白質の生物学的研究

神経変性疾患、脳虚血、および一部の悪性腫瘍の病変部位ではユビキチン化蛋白質が蓄積し病態への関与が推定されている。そこで、生体内ユビキチン化蛋白質を網羅的に精製・同定するため「① FK2 抗体を用いたユビキチン化蛋白質のアフィニティー精製、② 精製標品の酵素的断片化、③ ユビキチン C 末端領域ペプチド (UCP) 抗体による UCP-標的蛋白断片の選択的分離、④ 断片の単離とエドマン分解」からなるプロトコルを作成した。同法を用い、虚血-再還流で増加するマウス大脳皮質のユビキチン化蛋白質やヒト大腸癌で増加するユビキチン化蛋白質を解析したところ、各々複数の標的蛋白質候補が見出された。これらの生物学的意義の解明とユビキチン化蛋白質同定法のハイスループット化が次の課題である。また、体細胞分裂や減数分裂、遺伝子のサイレンシング、さらには DNA の損傷修復などに関与しているヒストンのユビキチン化は不明な点が多く白血球培養細胞を用いた研究と、出芽酵母の組換え蛋白質を用いた生化学的解析により研究を進めている。培養細胞を用いた研究ではユビキチン化ヒストンが限定分解されることをすでに見出しているが、それ以外に、ヒストンの限定分解がユビキチン化されていないヒストンにおいてもみられること、ホルボールエステルやレチノイン酸の添加後に分解断片量が変動することを明らかにした。一方、組換え蛋白質を用いた研究では、*in vitro* のユビキチン化反応ではヒストンが高度にポリユビキチン化してしまうこと、ヒストンシャペロンである NAP-1 がそのポリユビキチン化を阻害することを見出した。

II. 細胞運動・細胞内蛋白・輸送とカルパイン

Epidermal growth factor receptor (EGFR) の internalize と lysosomal degradation・細胞の運動関連分子種制御へのカルパインの関与を

EGFR-high expressing cell line, A431 を用いて実験を行っている。A431 は通常培養では EGF が toxic に作用する異常な response pathway が存在し、通常にみられる EGF 由来反応は認めにくい。そこで human EGFR 遺伝子導入による十分な実験に使用できる細胞の作製から行っている。

III. その他

アルコール性肝障害と肝由来糖蛋白糖鎖合成不全アルコール性肝障害にみられる肝由来 N 型複合糖鎖をもつ糖蛋白の可逆性の糖鎖合成不全は比較的分化型の肝細胞癌 HepG2 細胞株を用い研究が進んで phosphomannomutase のアセトアルデヒド等のアルコール代謝物質による活性阻害の結果とみられた。本仮説はより正常ヒト肝実質細胞に機能的に近似した FLC7 肝癌細胞でも確認出来た。特に FLC7 産生のヒト肝由来糖蛋白糖鎖は特徴ある性質を示していることが判明し現在大量精製と糖鎖の完全解析を行っている。

「点検・評価」

本年度も昨年度につづき多剤耐性をクリアーするための臨床利用可能な薬剤の性質を確立するためその薬剤効果の本体を用いた作用機序の検討が重点的に行われ、臨床応用の可能性が充分手応えとして得られた。一方、ユビキチン化蛋白の解析も新しいコンセプトのもと開始された。ユニークな発想と展開であるが医学への応用を視野に入れた展望と主導性の発揮そして今後の方向づけが必須である。また、臨床治療での治療法ふるい分けのための貴重な指標となる可能性と発癌機構への関与が考えられる白血病に特異的に発現するユビキチン化ヒストン H2A 断片化は今後生物活性の解明など医学への応用、細胞生物学的発展が注目される。また、カルパインというあまり生体内での基質や機能のわかっていない酵素が多くの生命現象にかかわることを研究の一テーマとしていきたい。また、昨年度と比較しほとんど進展のない研究もあり、次年度の一層の努力が必要と思われる。教育は、主に、2 年生そして 3 年生の一部にかかわっている。多くの時間をこれに傾注したが、カリキュラムの制約から 2 年生学生との contact が欠けたきらいは否めず、早期に 2 年生前期に対する教育態勢の改善と充実の必要性が痛感される。また、ユニークな小人数参加型の研究室配属の初期のコンセプトが失われ良くない方向に進んでいる様に思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hashizume Y, Asakura T, Oikawa T¹⁾, Yamachi T¹⁾, Soda K¹⁾ (¹Kansai Univ), Ohkawa K. Relationship between cytotoxic activity and glutathione-S-transferase inhibition using doxorubicin coupled to stereoisomers of glutathione with different substrate specificity. *Anticancer Drugs* 2001; 12: 549-54.
- 2) Asakura T, Hashizume Y, Tashiro K, Searashi Y, Ohkawa K, Nishihara J¹⁾, Sakai M¹⁾ (¹Hokkaido Univ), Shibasaki T (Kyoritsu Coll Pharm). Suppression of GST-P by treatment with glutathione-doxorubicin conjugate induces potent apoptosis in rat hepatoma cells. *Int J Cancer* 2001; 94: 171-7.
- 3) Tashiro K, Asakura T, Fujiwara C, Ohkawa K, Ishibashi Y. Glutathione-S-transferase- π expression regulates sensitivity to glutathione-doxorubicin conjugate. *Anticancer Drugs* 2001; 12: 707-12.
- 4) Usuba T, Ishibashi Y, Okawa Y, Hirakawa T, Takada K, Ohkawa K. Purification and identification of monoubiquitin-phosphoglycerate mutase B complex from human colorectal cancer tissues. *Int J Cancer* 2001; 94: 662-8.
- 5) Nariai K, Numazaki S, Iwaki T, Ohkawa K, Kondo M, Tanaka T, Kanayama K, Sato K, Takahashi H. Quantitative and qualitative evaluation of macrophages collected from the rabbit regressive corpus luteum. *J Jpn Soc Immunol Reprod* 2002; 16: 5-8.

III. 学会発表

- 1) 大川 清. ワークショップ—シグナル伝達におけるプロテオリス—Calpain 阻害による P 糖蛋白の蓄積と turnover の変化. 第 23 回日本分子生物学会年会. 神戸, 12 月.
- 2) Takada K, Hirakawa T, Ohkawa K. A novel strategy for identification of multiubiquitin-protein conjugates isolated from biological materials. FASEB Summer Research Conference: Ubiquitin and Intracellular Protein Degradation. Saxtons River, June.
- 3) Aoki K, Okawa Y, Takada K, Ohkawa K. Presence of truncated histone-ubiquitin complex in human leukemia nuclei. FASEB Summer Research Conference: Ubiquitin and Intracellular Protein Degradation. Saxtons River, June.

- 4) 薄葉輝之, 高田耕司, 石橋由朗, 大川 清, 青木照明. 大腸癌のタイプと組織内ユビキチンレベルの関係. 第 56 回日本消化器外科学会総会. 秋田, 7 月.
- 5) 高田耕司, 薄葉輝之, 石橋由朗, 青木照明, 大川 清. 大腸癌に存在するユビキチン—ホスホグリセリン酸ムターゼ B 複合体の性状. 第 60 回日本癌学会総会. 横浜, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 420]
- 6) 朝倉 正, 藤原千江子, 大川 清, 酒井正春(北大). グルタチオン結合ドキシソルビシンは GST-P 基質結合部位への結合を介した活性阻害により殺細胞効果を増強する. 第 60 回日本癌学会総会. 横浜, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 237]
- 7) 黒田繭子¹⁾, 藤原千江子, 朝倉 正, 柴崎敏昭¹⁾(¹共薬大), 大川 清. ヒト腎癌由来細胞株と正常ヒト近位尿管上皮細胞株の各種薬剤抵抗性因子発現の比較. 第 60 回日本癌学会総会. 横浜, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 431]
- 8) 高田耕司, 青木勝彦, 平河多恵, 大川 清. 生体に蓄積したユビキチン—タンパク質複合体の蛋白化学的解析. 第 118 回成医会総会. 東京, 9 月.
- 9) 高田耕司, 青木勝彦, 南 次郎, 柴田俊一, 大川 清. マルチユビキチン化蛋白質の新規解析法—ユビキチン C 末端領域含有ペプチド断片の分離と同定. 第 74 回日本生化学会大会. 京都, 10 月. [*生化学* 2001; 73: 783]
- 10) 朝倉 正, 藤原千江子, 柴田俊一, 南 次郎, 大川 清, 日和佐隆樹(千葉大). グルタチオン結合ドキシソルビシンのアポトーシス誘導におけるカルパインの関与. 第 74 回日本生化学会大会. 京都, 10 月. [*生化学* 2001; 73: 982]
- 11) 岩堀徹, 松浦知和, 大川 清, 細川正清¹⁾, 千葉 寛¹⁾(¹千葉大), 相崎栄樹²⁾, 鈴木哲朗²⁾(²感染研). ヒト肝細胞癌株で構成したバイオ人工肝臓における PXR/RXR による CYP3A4 の発現誘導に関する検討. 第 12 回レチノイド研究会. 東京, 11 月.
- 12) 高田耕司, 大川 清. ユビキチン C 末端断片をタグに用いたユビキチン化蛋白消化産物の解析. 日本動物学会関東支部第 54 回大会. 東京, 3 月.
- 13) Takada K. Immunoaffinity purification and identification of multiubiquitin-protein conjugates accumulated in the brain. COE International Symposium on Recent Advances in Research for Neurodegeneration. Tokyo, Mar.

生化学講座第2

教授：大川 清 癌の生化学，病態生化学
(兼任)

教授：村上 安子 生化学

教授：松藤 千弥 生化学・分子生物学

研究概要

I. アンチザイムに関する研究

アンチザイムは細胞内ポリアミンのフィードバック調節を行うタンパク質である。当講座では、アンチザイムがポリアミンで促進される翻訳フレームシフトによって発現すること，またポリアミン合成の鍵酵素であるオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) をユビキチン化を介さずに 26S プロテアソームによる分解に導くことを明らかにしてきた。その後，哺乳動物にはアンチザイム 1 (AZ1)～AZ3 のアイソフォームが存在するとともに，アンチザイムの相同分子が分裂酵母にいたる真核生物に広く分布することが判明した。現在は，アンチザイムの調節と作用の分子機構，ならびにアンチザイムを介する制御系の生物学的意義の解明を目的として研究を進めている。

1. アンチザイムの翻訳フレームシフトの分子機構

翻訳フレームシフトに必要なアンチザイム mRNA 上の信号配列に関する解析は進んだが，フレームシフトを実行する翻訳系側の機構と，ポリアミンによるフレームシフト促進機構には不明な点が多い。フレームシフトに関与する翻訳系分子を遺伝学的に検索するため，前年度までに作製した分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* のポリアミン合成系欠損株に，AZ1 の翻訳フレームシフト依存性指示遺伝子 (β -ガラクトシダーゼ) 発現系を組込んだ。この細胞を変異原処理し，X-gal プレート上での発色を指標としてフレームシフト効率が増加したコロニーを選別する方法で変異体を検索中である。ポリアミンの作用機構解明のためには，フレームシフト効率を変化させるポリアミン関連分子を探索し，分子プローブとしての有用性を検討する戦略をとっている。そのひとつとして，高度好熱菌 *Thermus thermophilus* が産生する特異な分岐型ポリアミンの作用を，網状赤血球溶血液における哺乳動物 AZ1 翻訳系で検討した。その結果，tris (aminopropyl) amin (第三級アミン) が促進効果を，tetrakis (aminopropyl) amine (第四級アンモニウム) が阻害効果を示した。また，フレームシフト促進活性を有する非

アミン性の多価有機陽イオン化合物を見出し，その特性を解析している。

2. アンチザイムの分解調節

アンチザイムは ODC とならぶ短寿命タンパク質であるが，その分解機構は不明であった。培養細胞内および無細胞タンパク質分解系における解析の結果，AZ1, 2 がともにユビキチン化されて 26S プロテアソームにより分解されることを明らかにした。また，ODC とアンチザイム・インヒビター (アンチザイムに結合する阻害タンパク質) は，ユビキチン化を抑制してアンチザイムを安定化することを見出した。

3. アンチザイムの細胞内局在

AZ1 は核と細胞質を往復するタンパク質であり，2 カ所の核外移行信号 (NES) によって通常は細胞質優位の局在をとることを，緑色蛍光タンパク質 (GFP) との融合体を用いて前年度に明らかにした。本年度は，さらに片方の NES を抑制する領域と，核局在信号 (NLS) としてはたらく領域を同定し，複雑な AZ1 の局在制御機構の存在が示唆された。また，同様の方法で AZ2 の局在を解析し，核に集中する状態と細胞質優位の局在を示す状態が経時的に変化することを見出した。さらに，AZ2 が特定のセリン残基のリン酸化を受けること，26S プロテアソーム阻害剤が細胞内局在を変化させることが明らかになった。現在，AZ2 の細胞内局在，リン酸化，分解の相互の関係を，細胞周期と関連づけて解析している。

4. ノックアウトマウスを用いたアンチザイムの生物学的意義の解析

主要ファミリーメンバーである AZ1 のノックアウトマウスは，遺伝背景に応じた部分致死性を示し，C57BL/6 の遺伝背景ではホモ接合体の大部分が胎生後期 (胎生 16.5～18.5 日) に致死となる。死亡に先だって低体重，皮膚の蒼白・浮腫・出血，肝臓と心臓の異常などがこれまでに観察されていた。さらに詳細な解析を行い，肝臓の低形成が，最も高率でかつ他の変化に先行して見られることを明らかにした。この変化は肝葉辺縁の細胞死を伴っていた。胎児期の肝構成細胞の分化マーカーを用いた解析では，ホモ接合体では globin タンパク質の発現が胎生 13.5 日に著減していることから，主に造血細胞系列に異常をきたしていると推定された。なお胎生 15.5 日に見られる心室中隔欠損は，心臓全体の発育遅延に伴うものである可能性が示唆された。

次に，ユタ大学 Atkins 博士らとの共同研究により，AZ2 のノックアウトマウスを作製した。AZ2 は

AZ1と同様に全身に発現し、発現量はAZ1の10分の1以下であるが、種間の保存性がより高いファミリーメンバーである。AZ2のホモ欠損マウスは致死とならず、明らかな表現型を認めなかった。しかしAZ1・AZ2のダブルヘテロ接合体を作って交配したところ、ダブルホモ接合体の出生は認められず、すべて胎生致死となる可能性が高いと考えられる。

II. 翻訳フレームシフトを標的とした抗 HIV 薬の開発

HIVのビリオン内酵素(逆転写酵素, プロテアーゼなど)の発現には、アンチザイムの翻訳フレームシフト(+1シフト)とは異なる機構のフレームシフト(-1シフト)が必要であり、この機構は抗ウィルス薬の標的として有望と考えられる。前年度に引き続き、指示遺伝子発現系を組み込んだCHO細胞を用いて、HIVの翻訳フレームシフトを標的とした薬剤のスクリーニングを継続した。微生物化学研究所から供給された約1,500の微生物培養液中、一・二次スクリーニングを通過した10検体を精製・構造解析に供し、2検体の有効成分がantimycinと同定されたがフレームシフトに対する特異性は低かった。残りの検体について精製・構造解析を進めている(微生物化学研究所・村岡靖彦博士との共同研究)。

III. マグネシウム輸送体に関する研究

細胞内の多価陽イオンとして、ポリアミンと多くの共通なほたらきを有するMgの濃度調節機構を調べるため、腎尿細管上皮細胞に由来するMg耐性細胞の作製を試み、100 mMのMg存在下でも増殖する細胞株を樹立した。東京医大の渡辺賢博士・小西真人博士との共同研究により、これらの細胞では細胞膜のMg排出活性が亢進していることを明らかにした。サブプレッション・サブトラクション・ハイブリダイゼーション法およびDNAマイクロアレイによりMg耐性細胞特異的に発現が増加している遺伝子を検索し、順次発現系を作製してMg耐性変化を検討している。

IV. 人工肝構成ヒト肝癌由来細胞に関する研究

慈恵式人工肝開発プロジェクトの一環として、前年度に引き続き、3種の人工肝構成ヒト肝癌由来細胞(FLC4, 5, 7)の三次元培養における特性を、GeneChipを用いた遺伝子発現解析および二次元電気泳動を用いた分泌タンパク質解析によって比較検討し、細胞間の違いを明らかにした。

「点検・評価」

1. 教育

主要な教育活動として、生化学講座第1とともに2年生基礎医科学IIの機能系実習(生化学)を担当した。前年度から実習テーマをマウス皮膚チロシナーゼ欠損に関する内容に一新したが、本年度は学生の興味と自主的な学習態度を引き出すことを主な目的として改良を加え、一定の成果を得た。その他、講座から、基礎医科学I(分子から生命へ)と研究室配属(医学研究)の講義および臨床基礎医学(症候学演習)の各医学科カリキュラムに参加し、いずれもコース・ユニットの教育目標が達成されるように努力した。

2. 研究

研究概要の冒頭に記した長期的な目標に向けて、本年度も複数の発見があり、懸案となっていた問題の解決に迫る実験系も始動し、着実な前進があったといえる。また講座の研究成果は、ポリアミン分野の第一線の研究者が参加したGordon Research Conferenceにおいてoral presentationに推奨されたのを始めとして、世界的な評価を受けている。一方、各研究課題毎に、年度開始の時点での見通しと実際の到達度を点検してみると、計画していた論文発表が達成されなかった点など、期待通りの進展が得られなかったものが多かったことを反省したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Chattopadhyay MK, Murakami Y, Matsufuji S. Antizyme regulates the degradation of ornithine decarboxylase in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. Study in the *spe2* knockout strains. J Biol Chem 2001; 276(24): 21235-41.
- 2) Shiseki K¹⁾, Murai N, Motojima F¹⁾, Hisabori T¹⁾, Yoshida M¹⁾, Taguchi H¹⁾ (¹Tokyo Inst Technology). Synchronized domain-opening motion of GroEL is essential for communication between the two rings. J Biol Chem 2001; 276(14): 11335-8.
- 3) Nii T¹⁾, Segawa H¹⁾, Taketani Y¹⁾, Tani Y¹⁾, Ohkido M, Kishida S¹⁾, Ito M¹⁾, Endou H²⁾, Kanai Y²⁾ (²Kyorin Univ), Takeda E¹⁾ (¹Tokushima Univ). Molecular events involved in up-regulating human Na⁺-independent neutral amino acid transporter LAT1 during T-cell activation. Biochem J 2001; 358: 693-704.
- 4) Howard MT¹⁾, Shirts BH¹⁾, Zhou J¹⁾, Carlson CL²⁾, Matsufuji S, Gesteland RF¹⁾, Weeks RS²⁾ (²Oridigm Corporation), Atkins JF¹⁾ (¹Univ Utah).

Cell culture analysis of the regulatory frameshift event required for the expression of mammalian antizymes. *Genes Cells* 2001; 6(11): 931-41.

5) Atkins JF¹⁾, Baranov PV¹⁾, Fayet O²⁾, Herr AJ¹⁾, Howard MT¹⁾, Ivanov IP¹⁾, Matsufuji S, Miller WA (Iowa State Univ), Moore B¹⁾, Prere MF²⁾ (²CNRS), Wills NM¹⁾, Zhou J¹⁾, Gesteland RF¹⁾ (¹Univ Utah). Overriding standard decoding: Implications of recoding for ribosome function and enrichment of gene expression. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2001; 66: 217-32.

III. 学会発表

- 1) 大城戸一郎, 小西真人¹⁾, 渡辺 賢¹⁾(¹東京医大), 細谷龍男, 松藤千弥, 高マグネシウム耐性腎上皮細胞の樹立と解析. 第44回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5月. [日腎会誌 2001; 43 (3): 262]
- 2) Matsufuji S, Meng X, Murakami Y, Sugitani Y^{1,2)}, Yamanaka H^{1,2)}, Noda T^{1,2,3)} (¹Cancer Inst, ²CREST, ³Tohoku Univ School of Medicine). Analysis of partial lethality of antizyme 1 (AZ1) knockout mouse. Gordon Research Conference on Polyamines. New London, Aug.
- 3) Murakami Y, Matsufuji S, Kawanami D. Physiological role of antizyme 2. Gordon Research Conference on Polyamines. New London, Aug.
- 4) 松藤千弥, 滝澤浩子, 松藤民子, Gesteland RF¹⁾, Atkins JF¹⁾ (¹Univ Utah). アンチザイム翻訳フレームシフトにおける上流促進配列の解析. 第3回日本RNA学会年会. 神戸, 8月. [講演要旨集 p. 33]
- 5) Hascilowicz T, Murai N, Matsufuji S, Murakami Y. Ornithine decarboxylase regulation in zebrafish (*Danio rerio*). 第118回成医学会総会. 東京, 10月.
- 6) 村井法之, 村上安子, 松藤千弥, アンチザイム1,2の核内外移行. 第74回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学 2001; 73: 754]
- 7) 川浪大治, Chattopadhyay G, 村上安子, 松藤千弥. アンチザイム1欠損細胞におけるオルニチン脱炭酸酵素の調節. 第74回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学 2001; 73: 1008]
- 8) 村上安子, 川浪大治, 松藤千弥. アンチザイム2の生理機能. 第74回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学 2001; 73: 1008]
- 9) 中松友花, 松藤千弥, ランダム配列プールから選別した翻訳フレームシフト信号配列の解析. 第24回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月. [講演要旨集 p. 651]
- 10) 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. アンチザイム1,2の細胞内局在. 日本ポリアミン研究会第17回研究発表

会. 東京, 1月. [講演要旨集 p. 31]

- 11) 佐藤裕佳¹⁾, 照井祐介¹⁾, 松藤千弥, 大島泰郎¹⁾(¹東薬大). *Thermus thermophilus* 由来分岐ポリアミンのアンチザイムフレームシフト効果. 日本ポリアミン研究会第17回研究発表会. 東京, 1月. [講演要旨集 p. 36]
- 12) 大城戸真喜子, 孟 興麗, 村上安子, 松藤千弥, 杉谷善信^{1,2)}, 山中ひとみ^{1,2)}, 野田哲生^{1,2,3)} (¹癌研, ²科技団CREST, ³東北大). アンチザイム1欠損マウスの遺伝背景による致死性の差. 日本ポリアミン研究会第17回研究発表会. 東京, 1月. [講演要旨集 p. 45]
- 13) Watanabe M¹⁾, Konishi M¹⁾ (¹Tokyo Med Univ), Ohkido I, Matsufuji S. Enhanced Na dependent Mg extrusion in the mutant cells established from mouse renal tubular (MCT) cell line. Gordon Research Conference on Magnesium in Biochemical Processes. Ventura, Feb.

薬理学講座第1

教授：川村 将弘	内分泌薬理学
教授：堀 誠治	神経薬理学
講師：中道 昇	内分泌薬理学，臨床薬理学
講師：大野 裕治	内分泌薬理学
講師：正木 英二	麻酔薬理学

研究概要

I. ヌクレオチド受容体の細胞機能調節における生理的役割に関する研究

ATP, ADP および UTP が細胞膜に局在するヌクレオチド受容体に作用し，細胞機能の調節に重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。ヌクレオチド受容体は，イオンチャネル内蔵型の P2X 受容体 (P2X) と G タンパク共役型の P2Y 受容体 (P2Y) に大別される。我々はウシ副腎皮質束状層細胞 (bovine adrenocortical fasciculata cells: BAFCs) において，糖質コルチコイド産生を促進する P2Y の存在を報告しているが，そのサブタイプおよび生理的役割については不明な点が多い。そこで我々は，初代培養ウシ副腎皮質束状層細胞を用いて，これらの点を明らかにしようとしている。

1. BAFCs の P2Y について

P2Y は現在 P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11 のサブタイプがクローニングされている。そのうち，P2Y11 以外は Gq タンパクと共役しているが，P2Y11 が Gq タンパクのみならず Gs タンパクと共役していることは知られている。我々はこれまで single cell RT-PCR により，BAFCs に糖質コルチコイド産生と関連した，Gq タンパクと共役した P2Y2 の存在を確認している。一方，P2Y11 とは異なる，Gs タンパクと共役し cAMP 産生を促進することにより糖質コルチコイド産生を刺激する，新たな P2Y の存在を示唆する結果を得ている。しかしながら，ヒト胎盤由来 P2Y11 の DNA 配列を基に作製した PCR プライマーによる P2Y11 の mRNA は検出できなかった。このことは，BAFCs に P2Y11 が存在していない可能性と，プライマーがヒト胎盤由来であるため検出できなかった可能性を示している。そこで，ウシ胎盤を用いて上記のプライマーで RT-PCR を行ったところ，P2Y11 の mRNA が検出できたことから，前者が強く示唆された。すなわち，BAFCs には，既知のものではない P2Y サブタイプが存在することが確認された。今後，この受容体のクローニングが必要である。

2. BAFCs におけるプロテインキナーゼ A 活性化のリアルタイム観察法の開発

BAFCs における，Gs タンパクと共役した新規 P2Y の存在は確認されたが，今後研究を進めていく上で，細胞の cAMP 産生量を測定する必要がある。しかしながら，そのためには多量の細胞を採取する必要があり，また cAMP 測定に用いられる RIA および EIA は価格が高い。従って，single cell での cAMP 産生を観察することが必要とされる。そこで，cAMP 産生量を直接測定するのではなく，cAMP により活性化されるプロテインキナーゼ A の活性の変化を観察することにした。幸い，このキナーゼ特異的蛍光性プローブである ARII が開発されていたので，それを負荷した BAFc を用いて実験した。その結果 cAMP 産生を促進する試薬を添加することにより，このキナーゼの活性の変化をリアルタイムで画像化することができた。今後，この方法を用いて新規 P2Y に関する研究を行いたい。

3. UTP による副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) の作用増強効果に関する研究

副腎皮質束状層細胞の生理的役割の一つは，ストレス負荷時に糖質コルチコイド産生を介して生体の恒常性を維持することにある。生体がストレスを受けると，脳下垂体前葉より ACTH が分泌される。ACTH は血行を介して，副腎皮質束状層細胞の Gs タンパクに共役した ACTH 受容体に作用する。その結果，アデニル酸シクラーゼが活性化され細胞内 cAMP 濃度が上昇する。そのため，糖質コルチコイド産生が刺激されるのである。我々は，以前，細胞外に添加した UTP が，ACTH の糖質コルチコイド産生促進作用を相乗的に増強することを報告した。その機序の詳細は不明であるが，Gs タンパクとアデニル酸シクラーゼ間の相互作用に影響を与えている可能性を示唆する基礎的結果を得ている。今年度は，UTP の ACTH による cAMP 産生促進作用に対する影響を検討した。その結果，UTP は ACTH による cAMP 産生も，同様に相乗的に増強することが明らかになった。その作用機序解明のため，細胞内骨格の関与の有無について検討を加えたところ，細胞骨格の変化は無関係であることが判明した。

4. BAFCs における容量依存性カルシウム流入 (SOC) 機構に関する研究

細胞内への Ca^{2+} 流入機構には，電位作動性カルシウムチャネル，リガンド作動性非特異的カチオンチャネルおよび受容体作動性カルシウムチャネルの3種が存在することは明らかにされている。受容体

作動性カルシウムチャネルの一つにSOCがある。すでにBAFCsにも、糖質コルチコイド産生と連関したSOCが存在することを我々は報告した。細胞外に添加したUTPはCa²⁺流入を促進することにより糖質コルチコイド産生を刺激する。このUTPによるCa²⁺流入が、SOCによることを我々は明らかにしたが、その作用機構については不明である。先にSOC活性化には、細胞内骨格特にアクチン線維が正常に保たれていることが必要であることは、ミオシン軽鎖キナーゼ阻害薬を用いて証明されたが、さらにこの酵素の活性化に必要なカルモジュリンの作用を阻害するW-7によっても、アクチン線維の乱れが引き起こされるとともにSOCが阻害された。したがって、SOC活性とアクチン線維の構造間に密接な関係があることが証明された。

II. キノロン薬の痙攣誘発作用における構造・活性相関と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) との薬物相互作用に関する研究

キノロン薬は潜在的に痙攣誘発作用を有することが知られている。これまでその構造・活性相関について、7位のピペラジニル基を中心に検討してきた。今回我々は、7位にピペラジニル基を有するキノロン誘導体を用い、8位のメトキシ基の影響をマウス脳内投与による痙攣誘発により検討した。8位にメトキシ基を有する誘導体は、それ自身で強い痙攣誘発作用を発現したが、NSAIDs(ピフェニル酢酸等)同時投与による痙攣誘発作用の増強は認められなかった。これらの結果より、キノロン薬の痙攣誘発作用およびNSAIDsとの薬物相互作用の発現には、7位のピペラジニル基のみならず8位のメトキシ基の有無が関与している可能性が強く示唆された。

III. マクロライド薬の摂食行動に対する影響に関する研究

リポポリサッカライド (LPS) をマウスに投与することにより、マウスの摂食量が低下する。この摂食量に対するLPSの抑制作用は、14員環マクロライド薬であるクラリスロマイシンを前投与することにより阻害された。この効果は16員環マクロライド薬であるジョサマイシンでは認められなかった。この結果より、14員環マクロライド薬により感染時の食欲低下が抑制される可能性が示唆された。

IV. 薬物による内因性糖質コルチコイド上昇作用に関する研究

これまで、マクロライド薬および去痰薬がマウス

において、内因性糖質コルチコイドレベルを上昇させることを報告してきた。今回は広義のマクロライド薬であるアンホテリシンBについて、マウス血中糖質コルチコイドレベルに対する効果を検討した。アンホテリシンBは投与量依存性に血中糖質コルチコイドレベルを上昇させた。この結果より、アンホテリシンBは本来の抗真菌作用以外に、生体の機能に何らかの影響を与える可能性があることが示唆された。

V. 脊髄後角レベルにおけるネオスチグミンの疼痛抑制作用機序に関する研究

脊髄後角は体性感覚を伝導する1次求心性神経が、2次求心性神経とシナプスを形成する部位で、この部位に存在する種々神経細胞は疼痛をはじめとする侵害刺激の伝導調節に重要な役割を果たしている。脊髄および硬膜外麻酔のみならず、全身性に投与された鎮痛薬や吸入麻酔薬もこの部位に作用しているとの報告が数多くなされている。脊髄後角には侵害刺激を伝導する興奮性神経以外に、その反応を制御する脳幹レベルからの下行性抑制性神経の終末や、何種類かの介在神経の存在が確認され、疼痛管理のターゲットとして注目を集めている。近年、ネオスチグミン、アデノシン、クロニジン等のこれまで疼痛管理とは関係しないとされていた薬物の、脊髄および硬膜外投与により強力な鎮痛効果が認められ、すでに臨床的に使用されつつあるが、その作用機序は未だ明確ではない。我々は、抗コリンエステラーゼ薬であるネオスチグミンによる脊髄内アセチルコリン増加が、どのようにして侵害刺激を調節しているかを明らかにするため、ラット下部脳幹スライス標本を用いてパッチクランプ法により検討した。さらに、硬膜外にネオスチグミンを術前に投与し、術後の鎮痛状態およびストレス反応に対する影響を調べた。ネオスチグミン投与による脊髄内アセチルコリンの増加により、GABAおよびグリシン作動性介在神経からの抑制性入力増加が脊髄後角2次神経において認められた。この結果は、それぞれ異なったアセチルコリン受容体を介して、この反応が起こることを示唆している。また臨床試験においては、硬膜外ネオスチグミン投与により術中早期のストレス反応が抑制され、術後の鎮痛状態が著明に改善された。以上の結果は、ネオスチグミンの鎮痛作用は、アセチルコリンによる抑制性介在神経を介することを強く示唆している。

VI. 海苔オリゴペプチドに関する研究

海苔由来の海苔オリゴペプチド (NOP) には、他の食物由来のオリゴペプチドと同様に、アンギオテンシンⅠ変換酵素阻害作用および先天性高血圧症ラットにおいて血圧上昇抑制作用を持つことが知られている。今回は心血管系以外に対する効果の探索のため、ラットおよびマウスを用いてアルコール障害に対する影響を検討した。その結果、ラットにおいてはアルコール投与による血中 GOT, GPT の上昇に対して、NOP は抑制的な作用を示し、マウスにおいてはアルコールによる自発運動抑制に対する阻害作用が認められた。

「自己点検・評価」

1. 教育

講師以上は全員、講義・実習および症候学演習に参加している。川村、堀、大野はそれぞれ基礎医科学Ⅱのユニット責任者としての役割を果たした。平成8年に統合型カリキュラムが導入されて5年間の経過したためか、最初とはまどっていた講義の組み立ても徐々に改善され、各講義担当者のシラバスの内容も学生に理解し易いようになってきていると考えられる。しかしながら、ややマンネリ化している感は否めない。再度、原点に立ち戻る必要があるかもしれない。薬理学実習に関しては、in vitro の実習は問題ないが、丸ごとの動物を使用する in vivo の実習は教員の絶対数の不足と実習機器、スペースなどが充足されていないため、やむなく多人数を対象に行うため、実習というよりもデモンストレーション的になってしまい問題である。2002年度からは新しい大学1号館で行うことになるので、それを機会に実習内容の見直しも考えている。

2. 研究

本講座は開設以来一貫して内分泌薬理学をその研究の中心におき、最近30年間は副腎皮質細胞の機能調節機序についての研究を続けてきた。しかしながら、これからの研究は脳が中心となることは明確であるので、現在、中枢神経系に関係した研究を開始している。副腎皮質細胞を用いた研究では、非興奮性細胞における細胞内カルシウム濃度調節に重要な関与をしている容量依存性 Ca チャネルに関して、生物学研究室の寺坂 治教授との共同研究により、その活性と細胞骨格、特にアクチンネットワークとの間に密接な関係があることを見つけた。一方、中枢神経系に関しては、キノロン薬の痙攣誘発作用の構造・活性相関をこれまで検討してきたが、痙攣誘発に必要な基本的な構造が判明しつつある。今後新

規キノロン薬の開発に有用となろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawamura M, Niitsu A, Nishi H, Masaki E. Extracellular ATP potentiates steroidogenic effect of adrenocorticotrophic hormone in bovine adrenocortical fasciculata cells. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85(4): 376-81.
- 2) Kawamura M, Kagata M, Masaki E, Nishi H. Phylloidalin, a constituent of "Amacha", inhibits phosphodiesterase in bovine adrenocortical cells. *Pharmacol Toxicol* 90; 106-8.
- 3) 久保山健一 (国立西埼玉中央院・内科), 近藤一郎, 海老澤高憲, 甲斐郁代, 川村将弘, ウシ副腎皮質細胞の2種類のエクソタンパクキナーゼ. *慈恵医大誌* 2001; 116(4): 263-9.
- 4) 佐藤淳子, 中澤 靖, 堀 誠治, 柴 孝也, 川村将弘. 抗結核薬のマウス内因性グルココルチコイドレベルにおよぼす影響. *日治療誌* 2001; 49: 421-4.
- 5) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. Erythromycin の去痰薬のマウスにおける内因性 glucocorticoid レベルにおよぼす影響. *日治療誌* 2001; 49: 485-8.
- 6) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. Lipopolysaccharide による食餌摂取量低下に対する clarithromycin の影響. *Jpn J Antibiotics* 2001; 54(suppl C): 19-21.

III. 学会発表

- 1) 堀 誠治, 川村将弘. キノロン薬と非ステロイド薬の薬物相互作用に関する研究—薬物相互作用の弱い非ステロイド薬は存在するか?—. 第49回日本化学療法学会総会. 横浜, 5月.
- 2) 堀 誠治, 川村将弘, 佐藤淳子. Lipopolysaccharide による食餌摂取量低下に対する clarithromycin の影響. 第8回マクロライド新作用研究会. 東京, 7月.
- 3) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. 抗真菌薬の内因性グルココルチコイドレベルに及ぼす影響. 日本感染症学会第50回東日本地方会総会・日本化学療法学会第48回東日本支部総会. 東京, 11月.
- 4) 佐藤哲夫, 堀 誠治. 肺炎における LVFX 200 mg 1日2回投与の経験. 日本感染症学会第50回東日本地方会総会・日本化学療法学会第48回東日本支部総会. 東京, 11月.
- 5) Hori S, Kawamura M. Quinolones with methoxy group have stronger convulsant activity, but no drug interaction with anti-inflammatory drugs. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Dec.
- 6) 堀 誠治, 木津純子, 佐藤淳子, 川村将弘. マクロ

ライド薬の抗炎症作用に関する研究. 日本薬学会第122年会. 千葉, 3月.

- 7) 木津純子, 安部絢子, 市原 航, 朝永枝里子, 渡邊朋子, 井上忠夫, 堀 誠治. ステロイド外用剤混合調製とその抗炎症作用に関する検討. 日本薬学会第122年会. 千葉, 3月.
- 8) 堀 誠治. (特別講演) ベーシック・レクチャー 抗菌薬の副作用. 日本感染症学会第50回東日本地方会総会・日本化学療法学会第48回東日本支部総会. 東京, 11月.
- 9) 西 晴久, 山崎弘二, 正木英二, 中道 昇, 堀 誠治, 川村将弘. ウシ副腎皮質束状層細胞の細胞内 Ca^{2+} 動員および cAMP 産生と関連した P2Y 受容体. 第118回成医会総会. 東京, 10月.
- 10) 中道 昇. (シンポジウム) 『あなたが選ぶ, 機能性食品の科学的検証』(3) 海苔由来ペプチドの血圧に対する影響. 第3回21世紀 食と健康フォーラム. 東京, 9月.
- 11) 西 晴久, 正木英二, 堀 誠治, 中道 昇, 山崎弘二, 川村将弘. ウシ副腎皮質束状層細胞における P2Y 受容体を介した PKA 活性化促進作用. 第105回日本薬理学会関東部会. 東京, 11月.
- 12) 西 晴久, 川村将弘. 細胞外 UTP は P2Y₂ 受容体を介して ACTH の糖質コルチコイド産生作用を修飾する. 第75回日本薬理学会年会. 熊本, 3月.

IV. 著 書

- 1) 堀 誠治. 抗菌薬薬理. 河野 茂, 永井厚志, 太田健, 飛田 渉編. 呼吸器病 New Approach: 6 肺感染症. 東京: メジカルビュー社, 2002. p. 207-21.

薬 理 学 講 座 第 2

教 授: 川村 将弘	内分泌薬理学
(兼任)	
教 授: 木村 直史	呼吸・循環調節の生理学・薬理学, 医学教育
講 師: 高野 一夫	呼吸の中枢性調節に関する生理学および薬理学

研 究 概 要

I. 呼吸のリズム形成およびパターン形成機序に関する系統発生的研究

1. 両生類の呼吸運動の多様性

カエルの肺換気運動は, 通常, その間の位相に口腔換気運動を伴っており, これらの呼吸パターンの発現には 1) ~4) のような法則が見られる。1) 肺換気運動の最大頻度は, 口腔換気運動の最大頻度を越えることはない。2) 肺換気運動は, しばしば, 口腔換気運動の周期を基本周期とする整数倍の周期性を示す。3) 肺換気運動には必ず口腔底の大きな動きを伴う。4) 高炭酸負荷後に肺換気運動は口腔換気運動と 1:1 に同期し, 規則正しい連続的肺換気運動となる。しかしながら, カエルの摘出脳幹標本から導出した呼吸性活動には, しばしば口腔換気活動を伴わない肺換気活動がみられた。そこで, *in vivo* の環境下でもこのような呼吸パターンが発現し得るかどうかがフォト・プレチスモグラフィーを用いて可及的非侵襲的に検討した。その結果, 感覚性刺激を遮断した環境下で長時間(1~3時間)の安静期間後や, 低炭酸低酸素下において, 口腔換気運動を伴わない肺換気運動が発現した。この場合の肺換気周期には基本周期の整数倍の周期性は見られなかったため, 肺換気運動固有の周期性が発現したのかもしれない。

2. 哺乳類の呼吸パターンに関する研究

正常および肝不全時のブタにおける呼吸パターンの変化を解析中である(総合医科研・神経生理学研究室との共同研究)。

II. 呼吸の反射性調節に関する研究

1. 迷走神経吸息促進反射と孤束核 P2X 受容体の機能的意義に関する研究

我々はウサギを用いて, Hering-Breuer reflex の一つである deflation reflex の基礎過程と考えられる反射を見出し, 迷走神経吸息促進反射(vagal inspiration-promoting reflex)と名づけてその性質を公表してきた。ウサギ迷走神経求心路を軽度に興

奮（低頻度の電気刺激か軽度の肺伸張）させると迷走神経吸息促進反射が発現し、強い興奮（高頻度の電気刺激または高度の肺伸張）により吸息抑制反射が発現する。この迷走神経吸息促進反射の発現には、迷走神経を求心路として孤束核に至る肺伸張受容器からの入力に関与する。一方、孤束核 P2X 受容体の活性化がシナプス前性機構によって興奮性シナプス伝達を促進する事実を共同研究者の加藤らが報告している。そこで、迷走神経吸息促進反射の発現における孤束核 P2X 受容体の関与を検討した。PPADS の孤束核内微量注入により P2X 受容体を遮断すると、このうち吸息促進反射のみが強く抑制され、吸息抑制反射には影響がなかった。本結果から、孤束核内の P2X 受容体は求心性入力の頻度に依存して活性化され、興奮性シナプス伝達が修飾されることによって迷走神経吸息促進反射の発現に関与している可能性が示された（総合医科研・神経生理学研究室との共同研究）。

III. 実験的肝不全モデル動物の脳波の解析

重篤な肝不全治療の際に重要なことは肝機能改善のみならず、肝性脳症による脳機能障害の発現を防ぐことである。新しい肝不全治療法の有効性を検討するためには、実験動物において肝性脳症を再現させ、これに対する治療効果を評価することが必要となる。そこで硬膜外埋め込み電極を装着したミニブタ（CSK）にキノコ毒の α -amanitin（RNA ポリメラーゼ阻害薬）とエンドトキシンを門脈内同時投与することにより、実験的肝不全を引き起こし、覚醒下に記録した脳波の連続的記録を行うことにより、脳機能障害の評価法として脳波の有用性を検討した。薬物投与前にはブタの α 波に相当すると考えられる 8~11 Hz の同期的波が観察され、パワースペクトル上も検出されたが、生化学的検査上の肝不全発症にともない、 α 波は消失し、脳波中に徐波成分の増大が認められた。脳波活動の異常は、明らかな行動異常の発現前から観察された。急速に肝不全が進行した例では、投与後 24 時間以内に死亡した。肝不全からの回復例では、再び α 波の出現が観察された。以上のことから、脳波を指標とすることにより、ミニブタ肝不全モデルの脳機能を鋭敏に評価し得ると考えられた（臨床検査医学講座および実験動物研究施設との共同研究）。

IV. 医師国家試験合格率の前年度依存性

わが国の医師国家試験は、平成 13 年(第 95 回)から、出題基準の大幅な改訂に加え、合格基準に相対

基準（一般問題および臨床実地医問題について）が導入されることになった。これは、問題難易度の変動に起因する年毎の合格率変動を最小化することを意図している。この改訂効果の将来における評価のため、従来の医師国家試験合格率（第 75~94 回）の推移とその変動様式の特性について総括的検討を行った。各大学の医師国家試験合格率の変化は前年度の合格率の変化にある程度依存しており、ある年の合格率の前年合格率との差（前年差）と、翌年の合格率の前年差との間には緩い負の相関（ $r = -0.454, n = 1262$ ）が認められた。われわれはこれを前年度効果または前年度依存性と呼称した。負の相関係数で評価した前年度効果は、全国平均合格率が低下から上昇に転ずる際に増強し、上昇から低下へ転ずる際に減弱した。また、前年度効果には各大学により差があることも判明した。これらの現象は受験者側と出題者側の要因（受験者の心理、問題難易度の変化など）間の相互作用から説明し得ると考えられた。

「点検・評価」

教育面では、昨年度に引き続き、コース基礎医科学 II [ユニット呼吸器系、神経系、自律神経系、循環器系、機能系実習（薬理学）]（2 年）、臨床基礎医学・症候学演習（3 年）、研究室配属（3 年）を担当した。平成 15 年度より、国領校 1 年、西新橋校 5 年の教育体制に改訂されるにともなって国領校に設置された医学教育研究室の業務を担当する人的資源を提供した。カリキュラムならびに入試方法の改革にともない、今後、1 年次教育の重要性はさらに増すと考えられる。試験学事システム委員会においては、WBT（web-based testing）を基本方針として現行試験システムの抜本的改修を進めつつある。

研究面では、総合医科学研究所・神経科学研究部に神経生理学研究室が開設されると同時に人的資源ならびに研究設備を提供し、将来へ向けた研究体制の再編に寄与した。今後も大学全体としての教育・研究成果を高めるには、円滑に診療・教育・研究活動を進めることができる快適な職場環境の整備が必要である。対外的な競争力を高めるには、機構内部においては、競争よりもむしろ協力体制の強化が必要であろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 木村直史, 福島 統. 医師国家試験合格率の前年度依存性. 医学教育 2001; 32(3): 159-67.

- 2) Kimura N. A phylogenetic study for coupling between buccal and lung ventilations in air-breathing vertebrates. Jpn J Physiol 2001; 51(Suppl): S154.
- 3) Takano K, Shibusawa M, Kato F. Vagal inspiration-promoting reflex in rats. Jpn J Physiol 2001; 51(Suppl): S152.

III. 学会発表

- 1) 木村直史, 福島 統. 医師国家試験合格率の前年度依存性. 第 33 回日本医学教育学会大会, 東京, 7 月. [医学教育 2001; 32(5): 364]
- 2) 木村直史, 両生類の肺換気運動パターンに見られる多様性. 第 79 回日本生理学会大会, 広島, 3 月.
- 3) 高野一夫, 加藤總夫. 迷走神経吸息促進反射における孤束核 ATP 受容体の関与. 第 29 回自律神経生理研究会. 東京, 12 月.
- 4) 高野一夫, 加藤總夫. 孤束核 P2X 受容体遮断による迷走神経吸息促進反射の抑制. 第 75 回日本薬理学会年会. 熊本, 3 月.
- 5) 高野一夫, 加藤總夫. 迷走神経吸息促進反射におよぼす孤束核 ATP 受容体遮断の影響. 第 79 回日本生理学会大会, 広島, 3 月.

病 理 学 講 座

教授: 羽野 寛	人体病理学: 特に肺・肝の臓器病理学
助教授: 山口 裕 (病院病理部に outward)	人体病理学: 特に腎・泌尿器の病理・移植臓器の病理
助教授: 福永 真治 (病院病理部に outward)	人体病理学: 特に軟部腫瘍と産婦人科の病理
助教授: 酒田 昭彦 (病院病理部に outward)	人体病理学: 特に肝と心の病理
助教授: 鈴木 正章 (病院病理部に outward)	人体病理学: 特に泌尿生殖器・乳腺の病理
講師: 池上 雅博	人体病理学: 特に消化管の病理
講師: 菊地 泰	実験病理学および分子病理学: 特に腫瘍学
講師: 加藤 弘之 (病院病理部に outward)	人体病理学: 特に泌尿生殖器の病理, 細胞診断学
講師: 鷹橋 浩幸	分子病理学および外科病理学: 特に泌尿生殖器・婦人科・消化管
講師: 清川 貴子 (病院病理部に outward)	外科病理学: 特に婦人科病理, 細胞診断学

研 究 概 要

I. 肝臓に関する研究

- 細胞周期を制御する転写因子の一つである E2F1 を用いて肝細胞癌の多段階発生について免疫組織化学的に検索した。E2F1 は肝細胞癌の発生における腫瘍細胞の増殖に重要な役割を果たしていることが示唆された。
- 胆道系疾患における肝改築が肝炎から肝硬変に至る過程と同様か否かは不明である。正常構造を基礎に先天性胆道閉鎖, 肝内胆管發育不全, 原発性胆汁性肝硬変などの肝改築過程を光顕的連続切片の再構築により追求している。
- 慢性肝疾患における実質・間質改築の三次元画像解析的研究; 間質改築の過程における新生流入・流出血管系の出現の意義について検討した結果, 間質の変化は既存の流入・流出血管系の消退に対する適応と考えられた。
- 慢性肝炎から肝硬変への移行を知るため慢性肝炎症例を用いて血管構築変化の 3 次元的観察を行った結果, 2 次元標本では推察不可能な肝小葉血管構築の変化がすでに生じており, 一部では硬変肝類似の高度に変化した複雑な血管走行が示された。

5. ヒト肝細胞由来肝細胞癌の超微形態；不活化伊東細胞，不活化類洞内皮細胞との混合培養における培養癌細胞の超微形態とセルローズビーズ上での培養細胞の超微形態について観察を行った。混合培養での癌細胞は，無処置に比して胞体の発達が良い。ビーズ上では胞体が帯状となる傾向があり，細胞間接着も不良であった。

6. 肝不全を起こす目的で α -amanitin を投与されたブタ肝臓の光顕と電顕的観察を行った。肝細胞の障害の軽度のものから，全壊死に至る高度のものまで観察された。

II. 腎に関する研究

1. 腎癌の遺伝子異常に関する研究；Eker rat の modifier gene の cloning を進めている。解析の結果，D5Rat12 付近で LOD score 3.13 と優位なデータを得た。Intercross, backcross 実験を進めている。また 4ヶ所の候補領域に対する congenic 動物の作成を進め，D5Rat12 付近のものでは 97% 以上が Eker に戻った動物が完成している。

2. 虚血性腎症は近年注目されて来た疾患概念で，粥状硬化性腎症とも言われ，腎不全例が見られる。腎動脈狭窄症による腎萎縮にアポトーシスと再還流傷害に伴う活性酸素が如何に関与するかについて検索した。乏血に伴い尿細管上皮にアポトーシスが散見され，活性酸素のマーカーは腎障害とその程度が相関した。更に剖検例を対象に腎皮質幅の減少による皮質部動脈系のらせん状萎縮がコレステロール結晶を引っかかり易くしている可能性が考えられた。

III. 骨・軟部腫瘍に関する研究

1. 希な軟部肉腫 (malignant perineurioma など) について検索しその組織発生と鑑別診断について検討した。

2. 上皮および非上皮性悪性腫瘍の分化，増殖における破骨細胞型巨細胞 (Osteoclast-like giant cell, 以下 OGC) マクロファージ，T リンパ球およびサイトカインの関与に関する研究。

IV. 消化管に関する研究

1. 食道；① 原発性食道癌の単発群と多発群における腫瘍の深達度および背景粘膜に出現するルゴール不染帯の数的多寡およびその組織学的性状についての研究。② 日本人の食道・胃接合部の組織学的特徴とくに粘膜構成細胞およびパレット上皮の出現頻度についての研究。

2. 胃；陥凹型胃癌と癌巢内潰瘍形成。② 三次元立体構築による微小カルチノイド腫瘍の形成過程。③ AFP 産生胃癌の粘液形質発現。④ 胃粘膜内癌の粘液形質発現とリンパ節転移。⑤ びまん性異所性胃粘膜下嚢腫の粘液形質発現とその組織発生。

3. 大腸；① 20 mm 以下進行癌からみた大腸癌の発育進展。② 鋸歯状腺腫の発生と進行癌への発育進展。③ 4 型大腸癌の浸潤形式と組織型についての病理学的検討。

4. 若年成人男性の Desmoplastic small round cell tumor を経験し，連切再構築，電顕観察を行ない，報告した。

V. 産婦人科病理に関する研究

1. 日本人女性における子宮内膜の化生の頻度についての検討。特に子宮内膜増殖症および子宮内膜癌との鑑別について。

2. 卵巣莢膜細胞腫を合併した子宮体部腺肉腫の一例を報告。エストロゲン刺激が子宮の間葉性腫瘍や上皮性・間葉性混合腫瘍の進展に関与している可能性を示した。

3. 全胎状奇胎児の ploidy について検索し aneuploid 症例は，diploid 症例に比して存続絨毛症になるリスクが低いことを示した。

4. 女性性器，乳腺と軟部組織における腫瘍類似病変を検索し，その組織発生と鑑別診断について検討。

VI. 泌尿生殖器の病理

1. 特に腎の後腎性腺腫と後腹膜副腎外褐色細胞腫の 2 つのテーマについて研究した。後腎性腺腫は未熟な上皮性性格を有する良性腫瘍。また後腹膜副腎外褐色細胞腫では，脾ペリオーシスを合併する症例を経験し，その意義について検討中である。

2. 一塩基多型と癌の発症リスクとの関連；p27 遺伝子上流の一塩基多型に関して，自然流産胎児を用いて流産発生リスクとの関連を調べた。

3. 前立腺癌；前立腺癌関連遺伝子 HPC2/ELAC2 の日本人前立腺癌への関与について検討した。その結果，当該遺伝子内の一塩基多型である Ser217Leu について，日本人前立腺患者では，健康人コントロール群と比較して有意に Leu allele carrier が多いことを発見した。また前立腺過形成と関連のある新規一塩基多型 Ser627Leu を発見した。

VII. その他

1. 微小循環系病理：実験肉芽組織；7 週齢 SD ラットの皮下に，アルコールピニールフォームを埋

込み、フォーム内に形成される新生毛細血管から、poly (A+) RNA を抽出し Mouse Micro Array 用チップにハイブリダイズし Atlas cDNA Expression Array を作製し特異的 mRNA の発現を検討したところ TGF- β の mRNA の発現上昇を確認した。しかし、電顕免疫組織化学的検討から、TGF- β の発現は血管内皮細胞・周細胞では発現が低く、血管新生部に遊走してくる多数のマクロファージで主に発現していることが確認された。

2. 剖検標本及び組織標本のデータ化、並びにこれを基盤にした解析；特に肺癌の転移論を中心とした解析。

3. 「がん治療選択のための病理診断の標準化と精度向上に関する研究」に班長協力者として参加。

4. 皮膚病理：基底細胞癌を合併した皮膚のエックリン導管癌の1例；免疫染色と連切再構築による検討。

5. 細胞診断：子宮内膜癌を合併した子宮頸部微小浸潤扁平上皮癌＋頸部上皮内腺癌；この組み合わせの癌の報告は検索した限りではなかった。

6. 病理写真術：通常の一眼鏡レフ写真機と三脚をつかった簡便な本の複写。一眼鏡レフ写真機と写真鏡筒を持たない顕微鏡をつかった顕微鏡写真撮影を工夫し、紹介した。更にスライド作成が可能になることにより、形態観察に新たな展開が期待される。

7. 時間病理学；県立厚木病院の過去30年弱にわたる解剖から、死亡と暦日との関わりを検討した。

「点検・評価」

スタッフ：今年度の病理学講座のスタッフは、教授1、講師3、助手2であり、12年度と変わらない。基本的業務内容に大きな変化はなく教育、研究、病理診断業務が柱となっている。これらのことがバランス良く行われたかどうか、評価の一つの目安となる。

教育：今年度の病理学講座独自の担当ユニットは3年生病理学総論実習、4年生病理学各論実習であり、前者は4月から7月、後者は4月から翌年1月まで、それぞれ週1回午前に行われた。これら実習に関しては、昨年同様に教員1人が小人数の学生を担当するグループ制を採用して、学生の指導に当たった。1人1人の学生の基本学力形成に大きな効果があった他、学生との人間関係が築かれこれが良い方向に作用していたと思われる。6年生の選択実習にも4 phase 9人が受講、Krususを主体に剖検例の診断を実際に行わせた。教員の負担は大きかったが、学生には概して良い評価が得られた。その他病理学

講座の関与しているコース、ユニットは臨床基礎医学、臨床医学Iのそれぞれの病理関連部分、症候学演習、研究室配属、病院病理部実習、CPCなどであり、範囲は広い。

研究：本講座の研究は人体病理学、実験病理学、分子病理学を軸に行われた。昨年度の「点検・評価」にも書かれているように、所属部門によって異なるが、教育改革や病院改革に伴って教育や診断業務に割く時間が以前に比較して多くなり、研究時間をどう捻出するかが問題であった。今年度も各自提出してもらった自己点検・評価を通覧すると、多かれ少なかれこの問題を背負っている事には変わりはないが、しかしこの問題が深刻な人はこれを意識的に捉え、具体的に解決しようという姿勢が見られるのは一歩前進といえる。また日常業務の間を縫って、臨機応変に研究を継続させている人たちもおり評価されるが、このことは各自が如何に深く研究上の問題意識を持つことが大切であることを示唆している。

業績を通覧するに、オリジナルの少ないのが指摘できる。オリジナルには時間がかかるが、これは研究体制の検討の中で是非問題にしなければならない点である。病理形態学は分子生物学隆盛の中で昨今軽視される傾向にあるが、対象と素直に向き合う時、そこに多くの問題が積み残されているのに気づかされるはずである。形態学を基盤にオリジナルな研究成果を発表することが、我々の本来的課題であることを再認識しなければならない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wakui S, Muto T¹⁾, Furusato M¹⁾ (¹Kyorin Univ), Takahashi H, Masaoka T (Azabu Univ), Ushigome S. Prognostic status of p53 gene mutation in mammary carcinomas of the dog. *Anticancer Res* 2001; 21: 611-6.
- 2) Abe M¹⁾, Saitoh H¹⁾, Sato Y¹⁾, Hamaguchi K, Kiuchi M¹⁾ (¹Chiba Univ). Immunohistochemical study of the kidneys after severe muscular injury. *Int J Legal Med* 2001; 114: 232-6.
- 3) Yamada K¹⁾, Hatakeyama E¹⁾, Sakamaki T¹⁾, Nishimura M¹⁾, Arita S¹⁾, Sakamoto K¹⁾ (¹Sakura Nat'l Hosp), Hamaguchi K, Nakajima K (Chiba Univ), Otsuka M (Tsukuba Univ), Tanabe K (Tokyo Women's Med Univ). Involvement of platelet-derived growth factor and histocompatibility of DRB1 in chronic renal allograft nephropathy. *Transplantation* 2001; 71: 936-41.
- 4) Okonogi H¹⁾, Nishimura M¹⁾, Utsunomiya Y,

- Hamaguchi K, Tuchida H¹⁾, Miura Y¹⁾, Suzuki S¹⁾, Kawamura T, Hosoya T, Yamada K¹⁾ (1Sakura Nat'l Hosp). Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2001; 55: 357-64.
- 5) Hino O¹⁾, Majima S¹⁾, Kobayashi T¹⁾, Honda S¹⁾, Momose S¹⁾, Kikuchi Y, Mitani H¹⁾ (1Cancer Inst). Multistep renal carcinogenesis as gene expression disease in tumor suppressor TSC2 gene mutant model-genotype, phenotype and environment. *Mutat Res* 2001; 477: 155-64.
- 6) Takasaki S, Hano H. Three-dimensional observations of the human hepatic artery (Arterial system in the liver). *J Hepatol* 2001; 34: 455-66.
- 7) Hasegawa T¹⁾, Yamamoto S¹⁾ (1Nat'l Cancer Cent Res Inst), Nojima T (Kanazawa Med Univ), Hirose T (Saitama Med Sch), Nikaido T (Kosei General Hosp), Yamashiro K²⁾, Matsuno Y²⁾ (2Sapporo Nat'l Hosp). Validity and reproducibility of histologic diagnosis and grading for adult soft-tissue sarcomas. *Hum Pathol* 2002; 33: 111-5.
- 8) Ushigome S, Nikaido T, Masui F. Utilité de l'immunohistochimie comme aide au diagnostic des tumeurs et des lésions pseudotumorales osseuses. *Ann Pathol* 2001; 21: 460-7.
- 9) Kushima M¹⁾, Fujii H²⁾, Murakami K¹⁾, Ota H¹⁾ (1Showa Univ), Matsumoto T²⁾ (2Juntendo Univ), Motoyama T (Yamagata Univ), Kiyokawa T, Ishikura H (Chiba Univ). Simultaneous squamous cell carcinomas of the uterine cervix and upper genital tract: loss of heterozygosity analysis demonstrates clonal neoplasms of cervical origin. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 353-8.
- 10) Koike J (St. Marianna Univ), Yamaguchi Y, Horita S¹⁾, Tanabe K¹⁾, Fuchinoue S¹⁾, Toma H¹⁾, Nihei H¹⁾ (1Tokyo Women's Med Univ). Clinical and pathological assessment of acute vascular rejection in the transplant kidney. *Clin Transplant* 2001; 15 (Suppl 5): 41-4.
- 11) Watanabe S¹⁾, Yamaguchi Y, Suzuki T¹⁾, Ikezoe M¹⁾, Matsumoto N¹⁾, Chikamoto H¹⁾, Nagafuchi H¹⁾, Horita S¹⁾, Hattori M¹⁾, Shiraga H¹⁾, Tokumoto T¹⁾, Tanabe K¹⁾, Toma H¹⁾, Ito K¹⁾ (1Tokyo Women's Med Univ). Inherited factor H dysfunction and complement-associated glomerulonephritis in renal grafts of first and second transplantations. *Clin Transplant* 2001; 15 (Suppl 5): 45-50.
- 12) Goya N¹⁾, Ishikawa N¹⁾, Tomizawa Y¹⁾, Ryoji O¹⁾, Ito F¹⁾, Onitsuka S¹⁾, Yamaguchi Y, Toma H¹⁾ (1Tokyo Women's Med Univ). Electrovaporization using a rollerball electrode for flat or small papillary tumors of the bladder: Basic study in dogs. *J Endourol* 2001; 15: 951-5.
- 13) Nakada J, Ito H, Furuta N, Oishi Y, Yamaguchi Y, Matsuura T, Hataba Y, Nagamori S (Kyorin Univ). Ultrastructure of human pheochromocytoma cells cultured for long periods. *Med Electron Microsc* 2002; 35: 53-9.
- 14) Kaku T¹⁾, Yoshikawa H (Tokyo Univ), Tsuda H (Nat'l Cancer Cent Res Inst), Sakamoto A (Kyorin Univ), Fukunaga M, Kuwabara Y (Jyuntendo Univ), Hataeg M (Kagoshima City Hosp), Kodama S (Nagaoka Red Cross Hosp), Kuzuya K (Aichi Cancer Cent), Sato S (Tohoku Univ), Nishimura T (Gunma Cancer Cent), Hiura M (Nat'l Shikoku Cancer Cent), Nakano H¹⁾ (1Kyushu Univ), Iwasaka T (Saga Med Sch), Miyazaki K (Shimane Med Univ), Kamura T (Kurume Univ). Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001; 167: 39-48.
- 15) Fukunaga M. Flow cytometric and clinicopathologic study of complete hydatidiform moles with special reference to the significance of cytometric aneuploidy. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 67-70.
- 16) Nojiri T, Ikegami M. Multiple minute carcinoids in type A gastritis: attempt at 3-D reconstruction. *Pathol Int* 2001; 51: 504-10.
- 17) Nakayama J, Takahashi H, Kikuchi Y, Watanabe M (Mie Univ), Masui F, Ikegami M, Harada T, Hano H, Ushigome S. Unique p53 mutations and infrequent alterations of p73 and p51/ p63/ ket in bone and soft tissue tumors. *Jikeikai Med J* 2001; 48: 153-61.
- 18) Muto T¹⁾, Wakui S, Imano N²⁾, Nakaaki K²⁾, Hano H, Furusato M¹⁾ (1Kyorin Univ), Masaoka T²⁾ (2Azabu Univ). In-utero and lactational exposure of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl modulate dimethylbenz [a] anthracene-induced rat mammary carcinogenesis. *J Toxicol Pathol* 2001; 14: 213-24.
- 19) Satou K, Shinoda T, Ikegami M. Clinicopathological and mucinohistochemical examination of gastric intramucosal carcinoma with lymph node

- metastasis. Jikeikai Med J 2001; 48: 63-71.
- 20) 浜口欣一. 遺伝性腎炎. 病理と臨 2001; 19: 944-53.
 - 21) 寺脇博之, 笠井健司, 鹿瀬陽一, 堀口 徹, 鈴木孝秀, 吉村和修, 長谷川俊男, 城 謙輔, 浜口欣一, 中山昌明, 川口良人, 細谷龍男. PMX-DHP 施行時にみられる尿量増加の主因は, 糸球体濾過量減少に影響している因子の排除である一腎からみた PMX-DHP の効果一. エンドトキシン血症治療研究会誌 2001; 5: 139-45.
 - 22) 二階堂孝. 一人病理医の精度管理. 病理と臨 2001; 19: 1318-21.
 - 23) 二階堂孝. EWS 遺伝子. 医の歩み 2002; 200: 1013.
 - 24) 小林 直, 山崎博之, 中村 督, 荻原朝彦, 藤井常宏, 平野明夫, 宇野真二, 吉田和彦, 永田 徹, 内田 賢, 久保宏隆, 戸崎光宏, 兼平千裕, 宮沢善夫, 鈴木正章, 倉石安庸. 術前化学療法 乳癌. 癌と化学療法 2001; 28: 1814-25.
 - 25) 山口 裕. 移植腎の病理. 病理と臨 2001; 19: 600-8.
 - 26) 梅澤 敬, 春間節子, 金網友木子, 加藤弘之, 山口裕, 安田 充, 福永真治, 根本 淳, 宇都宮忠彦(日大). 子宮頸部, 腔原発の明細胞腺癌 6 例の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 2001; 40: 439-44.
 - 27) 千葉 諭. 死一そのタイミング(当院の解剖例における死亡日の解析). 厚木病医誌 2001; 22: 印刷中.
 - 28) 寺本知史¹⁾, 小峯多雅, 布山裕一¹⁾, 副田敦裕¹⁾(都立母子保健院), 衛藤義勝. 胎児期より心不全をきたした原発性心内膜線維弾性症の 1 例. 日未熟児新生児会誌 2002; 14: 238.
 - 29) 佐野芳史, 高山澄夫, 池上雅博. 陥凹型胃粘膜内癌における癌巢内潰瘍の病理学的検討. 日消病会誌 2001; 98: 282-9.
 - 30) 安田武史, 櫻村弘隆, 池上雅博. びまん性異所性胃粘膜下嚢腫の臨床病理学的検討—粘液形質分類からみたその組織発生と分化について—. 慈恵医大誌 2001; 116: 289-98.

II. 総 説

- 1) 二階堂孝. 紡錘形軟部腫瘍の細胞診. 診断病理 2002; 19: 6-10.
- 2) 下田忠和¹⁾, 中西幸浩¹⁾(¹⁾国立がんセンター), 二村 聡. 早期癌・境界病変の診断と国際比較—消化管腫瘍を中心に—. 病理と臨 2001; 19(臨時増刊): 61-8.
- 3) 清川貴子. 各臓器の細胞診 卵巣. 病理と臨 2002; 20(臨時増刊): 187-92.
- 4) 鈴木正章, 藍沢茂雄, 河上牧夫. 画像診断に必要な泌尿器系腫瘍の病理. 画像診断 2001; 21: 474-84.
- 5) 戸崎光宏, 鈴木正章. 腎腫瘍 (1). 病理と臨 2002; 20: 108-15.
- 6) 戸崎光宏, 鈴木正章. 腎腫瘍 (2). 病理と臨 2002; 20: 189-96.
- 7) 鈴木正章, 藍沢茂雄, 加藤弘之, 河上牧夫. 泌尿器・男性生殖器の早期癌・境界病変 腎. 病理と臨 2001; 19(臨時増刊): 128-32.
- 8) 山口 裕. 代謝性腎症, パラプロテイン血症, ウイルス関連腎炎. 病理と臨 2001; 19: 990-8.
- 9) 山口 裕. 膵・腎移植による糖尿病性腎症の組織学的推移. 腎と透析 2001; 臨時増刊: 261-5.
- 10) 池上雅博. 簡略すぎる記載・煩雑な記載するべからず. 消内視鏡 2001; 13: 700-1.

III. 学会発表

- 1) Nakayama J, Watanabe M (Mie Univ), Takahashi H, Ikegami M, Nikaido T, Hano H. Enhanced expression of E2F1 in hepatocellular carcinoma. The second international symposium of molecular pathology. Chengdu, Aug. [Proceedings of the Second International Symposium of Molecular Pathology 2001: 33]
- 2) 中山順今, 松浦知和, 池上雅博, 羽野 寛. ヒト由来肝細胞癌株 (FLC) における細胞周期制御因子の発現. 第 91 回日本病理学会総会. 横浜, 3 月. [日病理会誌 2002; 91: 352]
- 3) 加藤美由紀, 大澤 浩, 羽野 寛. G-CSF 産生性食道扁平上皮癌の一部検例. 第 90 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2001; 90: 208]
- 4) 羽野 寛, 高崎 健, 千葉 諭, 中山順今, 加藤美由紀. 間質性肺炎における肺胞の弾性線維構築変化の 3 次元的観察. 第 90 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2001; 90: 223]
- 5) 千葉 諭, 加藤美由紀, 池上雅博, 福永真治, 羽野 寛. 腺管形成を伴った Intraabdominal desmoplastic small round cell tumor の 1 症例. 第 91 回日本病理学会総会. 横浜, 3 月. [日病理会誌 2002; 91: 288]
- 6) 菊地 泰, 加藤美由紀, 樋野興夫(癌研). ラット遺伝性腎癌の疾患感受性遺伝子 (modifier gene) (第 2 報). 第 91 回日本病理学会総会. 横浜, 3 月. [日病理会誌 2002; 91: 176]
- 7) 原田 徹, 小峯多雅, 清川貴子, 佐々木学, 加藤美由紀, 鈴木正章, 河上牧夫. 肺癌の転移に関する分析. 第 91 回日本病理学会総会. 横浜, 3 月. [日病理会誌 2002; 91: 264]
- 8) 酒田昭彦, 遠藤泰彦. 肝硬変過程における隔壁形成の三次元画像解析. 第 90 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2001; 90: 286]
- 9) 小峯多雅, 原田 徹, 清川貴子, 佐々木学, 鈴木正

- 章, 酒田昭彦, 河上牧夫. Creutzfeldt-Jacob 病の9剖検例. 第91回日本病理学会総会. 横浜, 3月. [日病理学会誌 2002; 91: 245]
- 10) 二階堂孝. (ワークショップ) 病理診断の精度管理—一人病理医の精度管理. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理学会誌 2001; 90: 121]
- 11) 鈴木正章, 河上牧夫, 小峯多雅, 清川貴子, 原田 徹, 宮沢善夫, 加藤美由紀. 諸臓器の腫瘍報告フォーマットの統一. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理学会誌 2001; 90: 321]
- 12) Kiyokawa T, Takahashi H, Aizawa S. Epithelial metaplasia in non-neoplastic endometrium. United States and Canadian Academy of Pathology 91st Annual Meeting. Chicago, Feb. [USCAP Annual Meeting Abstracts 2002: 200A]
- 13) 清川貴子. (講習会) 子宮内膜細胞診. 第91回日本病理学会総会. 横浜, 3月. [日病理学会誌 2002; 91: 145]
- 14) 加藤弘之, 山口 裕, 金網友木子, 鈴木正章, 河上牧夫, 羽野 寛. 後腹膜副腎外褐色細胞腫を伴う脾ペリオシスの1例. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理学会誌 2001; 90: 270]
- 15) 山口 裕, 金網友木子, 加藤弘之, 河上牧夫. ミトコンドリア異常症による臓器障害には Bax 関連の細胞傷害が関係するか? 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理学会誌 2001; 90: 238]
- 16) 山口 裕, 田邊一成¹⁾, 君川正昭¹⁾, 堀田 茂¹⁾, 淵之上昌平¹⁾, 東間 紘¹⁾(¹⁾東女医大). 急性液性拒絶反応を呈する ABO 適合と不適合移植腎の病理学的比較検討. 第37回日本移植学会総会. 東京, 12月. [移植 2001; 36: 216]
- 17) 山口 裕, 金網友木子, 加藤弘之. 腎動脈狭窄による腎障害に酸化傷害が関与するか? 第91回日本病理学会総会. 横浜, 3月. [日病理学会誌 2002; 91: 157]
- 18) Fukunaga M, Shinagawa T (St. Marianna Univ). Clinicopathologic study of low-grade fibromyxoid sarcoma (LGFMS). 第34回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会. 宇都宮, 7月. [日整会誌 2001; 75: S694]
- 19) Fukunaga M. Clinicopathologic study of malignant perineurioma including two cases with dedifferentiation. 91st Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Chicago, Feb. [Mod pathol 2002; 15: 15A]
- Report; Adenosarcoma of the uterine corpus associated with ovarian thecoma. Pathol Int 2001; 51: 735-8.
- 3) Fukunaga M. Uterus-like mass in the uterine cervix: superficial cervical endometriosis with florid smooth muscle metaplasia? Virchows Arch 2001; 438: 302-5.
- 4) Fukunaga M. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma: a case of pure type after removal of fibroadenoma. APMIS 2001; 109: 113-6.
- 5) Fukunaga M. Histologically low-grade dedifferentiated liposarcoma of the retroperitoneum. Pathol Int 2001; 51: 392-5.

V. その他

- 1) 加藤美由紀, 羽野 寛, 原田 徹, 牛込新一郎. 非免疫性胎児水腫を伴った肺の巨大な先天性紡錘形細胞腫瘍の一部検例. 病理と臨 2001; 19: 97-103.
- 2) Nomura K, Aizawa S, Ushigome S. Case

微生物学講座第1

教授：大野 典也	腫瘍ウイルス学・免疫学・ 分子生物学
助教授：中村真理子	ウイルス学・免疫学
講師：大橋 隆明	ウイルス・生化学
馬目 佳信	ウイルス学

研究概要

新しい世紀の幕開けの一年を振り返るに当たって、2001年度の初めに実行したことは新たな決意をもって、人類社会が当面直面している問題に対して、微生物講座として「何が出来るのか」また「何を成すべきか」真剣に問いなすことであった。

現在教室で進行している各プロジェクトをこの機会に見直すことが、次の飛躍の為に必須の事であると考えた。この場合に、医学部の微生物学講座は医学の一分野である事を明確にする必要がある。その医学はDNA医学の台頭により、大きく変容する過程にある。この潮流は病原微生物学の世界にも変革を迫って来ている。歴史的には1950年代に現在のDNA医学の基本技術の構築に大きく貢献してきた、原動力を構成したのが分子生物学である。この分子生物学の台頭を可能にした基本材料と基本技術を提供したのが、微生物学である。しかし、現在まで、感染症や臨床細菌学の分野での解析技術は基本的には病原細菌の分離培養と同定、薬剤耐性の解析に中心がおかれてきた。

遺伝子DNA解析の基本技術の完成は旧来の細菌学の手法にも大幅な変革を迫りつつある。その端緒を拓いたのが、我々の研究室の成果の一つである病原微生物のDNAによる検出と同定の可能性を示した1989年の報告である。しかし、常に教室の中心テーマとしての位置づけは他の研究課題におかれてきた。

新しい世紀に向けて、研究プロジェクトの中心は1) 感染症をDNAにより解析することを可能にする技術の確立とした。ことに臨床研究を考慮するとき、現在我々が完成させた。ハイブリセップ法に加えて、DNAチップ法の開発が必要である。2) ウイルス感染についても迅速診断を可能にするDNAチップを開発する必要がある。つぎに年来の研究課題である3) HIV感染症の研究は宿主とウイルスの関係という感染症の原点にかえて、見直すと、強力な抗原提示細胞である樹状細胞との関連でウイルス抗原の提示の方法論の研究を進める事とした。4)

悪性腫瘍の研究分野は発がん機構の解明と治療方法の開発の二分野に焦点を絞る。

以上を基本として研究と教育活動を推進してゆく事とした。

一方、社会的な要請に目を転ずれば、世界的な規模でのHIV感染症は益々深刻化している。しかもわが国でも急速に若年層に蔓延している状況にある。しかし、エイズ制圧の必要性が深刻な諸国は発展途上国であり、社会的にも経済的にも多くの問題を内包している国状である。高価な薬品を国民に提供できる状況ではない。従って、エイズ制圧の可能性はワクチン開発の成否に委ねられている。国内では、血液製剤を感染源としたと考えられるC型肝炎ウイルスの罹患者の問題が大きな社会問題を呈している。罹患者の多くが肝癌を発症することが明らかである。その上癌は依然として日本人の死因の首位の座にある。かかる状況に対応する方向性を提示することが我々に課された使命である。

I. 感染症に関する研究

a) DNAによる敗血症の原因細菌の検出と同定方法の開発

臨床的に敗血症を疑った場合に、原因菌の分離同定、さらには薬剤耐性に関する性状を可及的速やかに明かにすることは治療方針の決定上極めて重要である。そこで我々は、患者血液中の単球・マクロファージなどの貪食細胞に補食されている原因細菌を、直接的にDNAから検出する方法を扶桑薬品工業株式会社との共同研究として開発した。敗血症の臨床検査試薬として、厚生労働省の承認を得、薬価収載を得て東京慈恵会医科大学付属病院での臨床応用を可能とした。現在月に平均30症例の検査を実施している。

b) DNAチップの感染症への応用

感染症に対する診断法にDNA micro array (DNAチップ)法の応用を検討している。この場合にDNAチップの作成方法として、一般的なピン法に対して、原理的に遙かに利点の多いbubble-jet方式の応用を株式会社キャノンとの共同研究として、開始した。その結果他の方式よりはるかに高い均一性と再現性を証明した。更に特筆すべきはシグナル・ノイズ比が際立って高い点である。この方式による細菌感染症とウイルス感染症用の臨床診断用のチップの開発を進めている。

II. HIV ウイルスに関する研究

a) エイズワクチン開発研究

世界的規模で蔓延してきている HIV ウイルス感染症を制圧する最良の方法は有効なワクチンの開発である。本感染症はアフリカをはじめ多くの発展途上国でこそ深刻で重大な問題である。医療経済の上からも、医療体制の上からも、人類がエイズ・ウイルスを制圧できる日が来るとすればそれは有効なワクチンが完成したときである。

ワクチン開発に関する問題点 1) HIV の変異に関する問題。ワクチン開発上、最大の問題はウイルス・エンベロープの構造タンパクが極めて変異しやすい点である。2) 抗原提示の問題。細胞障害性 T 細胞の誘導。中和抗体の誘導。3) ワクチン産生の問題点 4) 治験：フィールドワーク実施上の問題点。等が列挙される。

b) HIV の変異性に関する研究

抗体による受動免疫の臨床応用を考えたときに耐性ウイルスの出現は大きな問題として予想される。NM-01 中和抗体存在下で HIV の連続培養を試み、エスケープ変異の出現予想と変異様式の結果、すべて 1 塩基置換の変異であった。さらに V3 領域にもホットスポットと言うべき易変異領域の存在を証明した。しかも HIV genome RNA の立体構造がその変異を規定している。この法則を利用して、ワクチン開発を進める。

c) HIV ワクチンの開発

HIV 感染症に対するワクチンの開発は重要である。このための基礎研究を財団法人癌研究会付属癌研究所の芝博士との共同研究として、MolCraft 法を開発した。抗原エピトープのアミノ酸配列の一次構造を DNA の配列に翻訳する。この抗原エピトープがランダムに縦列に発現する様に DNA 配列をデザインして、特殊重合体を作成する方法を試した。読み枠の 1 つに HIVgp120 V3 ループエピトープをコードし、他の読み枠の 1 つで α ヘリックスを形成しやすいペプチドをコードするような多機能マイクロ遺伝子をデザインした。MPR 法を用いて乱雑さを加えながらタンデムに重合することから、繰り返しに富み、3 つの読み枠がいろいろな順番で連結した人工蛋白質シリーズを得た。同時に対照として他の読み枠で二次構造を形成しにくいマイクロ遺伝子からも創生した。二次構造を意識した人工蛋白質 20 種、二次構造を避けた対照の人工蛋白質 7 種、V3 ループをタンデムに結合しただけの蛋白質 1 種、従来用いられて V3 ペプチド 1 種を各々 4 匹ずつの Balb/c マウスの脾臓に 25 μ g ずつ 3 週間隔で

3 回免疫した。最終免疫の 5 日後に採血して、各々の HIV に対する反応性を ELISA による液性免疫評価で検討した。

その結果免疫した original 蛋白自身に対しては、 α ヘリックスを意識した蛋白で免疫したマウス全て、二次構造を避けた蛋白では 4/7 のマウスが反応し、ペプチド免疫群は反応しなかった。興味深いことに、目的とする V3 ループの配列に対しては、 α ヘリックス蛋白で免疫したマウスは全てが反応したのに対し、 α ヘリックスがない構造群では全く反応しなかった。中和能については、 α ヘリックスを有する蛋白で免疫したマウス群について現在検討中である。

d) 新しい抗エイズ薬の開発

微生物化学研究所との共同研究として現在まで 12,000 以上の微生物培養上清について抗 HIV 活性のスクリーニングを行っており、現在までに新規物質を含め 200 弱の精製物質に抗 HIV 活性を見いだしている。

III. 悪性腫瘍の免疫治療の研究

a) 樹状細胞と腫瘍細胞との融合細胞による免疫療法：

現在の免疫学のパラダイムでは、免疫学とは自己と非自己の認識の学問と考えられている。ここで重要な働きをしている細胞群を抗原提示細胞と呼ぶ。抗原提示細胞の中でも重要な細胞が樹状細胞 (dendritic cell: DC) である。この樹状細胞の抗原提示能を最大限に活用する方法として、樹状細胞と悪性腫瘍細胞とを細胞癒合 (fusion): (DC/Tumor fusion cell) させる方法をハーバード大学医学部バナファーバー癌研究所の Kufe 博士らとの共同研究として開発した。その過程で、樹状細胞は成熟樹状細胞である必要性を明らかにした。

DC/Tumor fusion cell によるワクチン療法は多くのモデル実験系で高い治療成果を証明した。そこで、現在まで、最も治療の困難なモデル研究系の一つであるマウスのグリオーマ細胞を直接脳に移植する。脳腫瘍モデルの研究システムで検討した。その結果未治療群では移植後 20 日で全症例が死亡するのに対して、治療群では倍の 40 日間まで延命した。

さらに、この方法を改良する事を考えた。その結果インターロイキン 12 (IL-12) の併用に思い至った。結果は劇的であった。上記のマウス脳腫瘍の系で 40% のマウスが完治する結果を得た。

以上の基礎研究を踏まえて、臨床研究の実示を決心し、人体投与が可能な組み替え体・ヒト型インター

ロイキン 12 (rhIL-12) を保有しているボストンのジェネックス研究所 (現ワイエス社) の親友である S. Clark 博士に臨床研究のための本薬剤の提供を依頼した。倫理委員会の承認を得て、臨床研究の開始を準備している。

「点検・評価」

本年の研究成果で特筆すべきはハイブリセップ法の厚生労働省の承認獲得とこれに続く保険薬価の取載である。まさに基礎研究から応用研究までを我々の手で完成させて事である。HIV ウイルスに関する研究の分野では全く新しい概念に基づく MolCraft 法の HIV ワクチン開発に向けて、具体的な応用例を提示し、理論の有用性を証明したことである。

悪性腫瘍の免疫療法として、DC/Tumor fusion cell ワクチン療法の有効性を高めるのに重要な因子であるインターロイキン 12 との併用療法の有効性を全世界に先駆けて証明した。この結果、癌療法に全く新しい細胞療法の可能性を提示した。DC/Tumor fusion cell ワクチン療法は全く新しい治療法の安全性を臨床の分野で試みる事例としては順調に進行している。

さらに、我々の基礎研究での画期的な研究成果を踏まえて、世界で最初に DC/Tumor fusion cell + rhIL-12 によるワクチン療法の臨床研究の実施を準備している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokono A, Nakamori S, Nakamura M. In Vitro Neutralization of Human Immunodeficiency Virus Type-1 Subtype B and E with Humanized Monoclonal Antibody NM-01. *Jikeikai Med J* 49; (1).
- 2) Manome Y, Watanabe M, Abe Tomita M, Watanabe S, Yokokawa Y, Takahashi Y, Ishii K, Kimura A, Murakami M, Nagata M, Shibata T, Nakamura M, Tanigawa N, Ohno T. Transduction of thymidine phosphorylase cDNA facilitates efficacy of cytosine deaminase/5-FC gene therapy for malignant brain tumor. *Anticancer Research* 2001; 21: 22. 65-72.
- 3) 鎌田美乃里, 川嶋一成. プロカウント法を用いた臍帯血 CD34 陽性細胞数およびそのサブポピュレーションの計測. *慈恵医大誌* 2001; 116(3): 173-81.
- 4) 中村真理子, 芝 清隆, 本間貴子, 大橋隆明, 野田哲生, 大野典也. 人工タンパク質を用いた HIVgp120 に対する強い免疫反応惹起方の開発. *J. AIDS*

Reseach 2001; 3(4): 189.

II. 総説

- 1) 大野典也. 悪性腫瘍の放射線遺伝子治療. *遺伝子医学*; 6(1).
- 2) 本間 定, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞を用いた肝癌の免疫療法. *日本臨床* 2001; 59(6): 693-8.
- 3) 本間 定, 大野典也, 戸田剛太郎. 癌細胞と樹状細胞との融合細胞による癌の治療. *BIO Clinica* 2001; 12. 1222-26.
- 4) 大野典也. 遺伝子治療臨床研究の今後の展望. *分子治療細胞* 2001; 2(3). 265-69.

III. 学会発表

- 1) 入江正紀, 本間 定, 高橋宏樹, 玉城成雄, 天野克之, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞と消化器癌細胞の融合細胞の抗腫瘍免疫誘導機序の解説. 第 87 回消化器病学会総会. 4 月.
- 2) 飯沼敏郎, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也. 家族性大腸腺腫症モデルマウスに対する樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫. 第 98 回日本内科学会総会. 4 月.
- 3) 入江正紀, 本間 定, 高橋宏樹, 玉城成雄, 天野克之, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. 肝癌発症マウスにおける肝癌細胞融合樹状細胞投与により肝癌発生抑制効果. 第 37 回日本肝臓学会総会. 5 月.
- 4) 玉城成雄, 本間 定, 高橋宏樹, 榎本康之, 入江正紀, 馬場 仁, 小野田泰, 奥田丈二, 都野晋一, 河辺朋信, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, 大野典也. 融合樹状細胞により誘導される肝細胞障害機序の免疫学的解析. 第 37 回日本肝臓学会総会. 5 月.
- 5) 渡辺美智子, 馬目佳信, 長谷川紀子. 高度感音難聴モデルマウスの繁殖・維持と聴覚系機能. 第 1 回公募班班会議. 6 月.
- 6) 本間 定, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞と癌細胞を用いた癌免疫療法の pilot study. 第 10 回日本癌病態治療研究会. 6 月.
- 7) Ohno T. Im pact of the advances in molecular medicine on therapeutic advances in Japan: the next decade, the Japan society of gene therapy the 7th annual meeting 2001. 東京, 7 月.
- 8) Manome Y, Furuhashi H, Ohno T. Development of Ultrasound Device for Gene Delivery. the Japan society of gene therapy the 7th annual meeting 2001. 東京, 7 月.
- 9) 飯沼敏郎, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也. 家族性大腸腺腫症に対する樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫. 第 5 回基盤の癌免疫研究会総会. 津, 7 月.

- 10) 本間 定, 大野典也, 戸田剛太郎. 樹状細胞と癌細胞融合細胞を用いた癌免疫療法の基礎的, 臨床的検討. 第38回日本消化免疫学会総会 シンポジウム「腫瘍免疫の最前線」. 札幌, 8月.
- 11) 菊池哲郎, 赤碕安晴, 本間 定, 阿部俊明, 大野典也. 悪性神経膠腫に対する樹状一腫瘍細胞融合細胞を用いた免疫療法. 第2回日本分子脳神経外科学会. 名古屋, 9月.
- 12) 菊池哲郎, 大野典也. 脳腫瘍に対する樹状細胞ならびに放射線照射腫瘍細胞の腫瘍内投与による抗腫瘍効果. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 13) 入江正紀, 本間 定, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. 肝癌細胞融合樹状細胞の投与による自然発症肝癌モデルマウスの肝癌発生予防効果の検討. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 14) 伊藤正紀, 石原 悟, 月田承一郎, 寺社下浩一, 鈴木 操, 山本智理子, 大野典也, 野田哲生. マウス乳腺において変異型 β カテニンの発現は乳腺管の過剰な分岐を引き起こす. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 15) 飯沼敏郎, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也. 家族性大腸腺腫瘍モデルマウスに対する樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫の作用機序. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 16) 高木祐子, 本間 定, 石地尚興, 新村真人, 大野典也. Syngeneic および allogeneic 樹状細胞と腫瘍細胞との融合細胞を用いた抗腫瘍免疫の効果比較検討. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 17) 武田有啓, 本間 定, 菊池哲郎, 山田順子, 岡本有好, 青木照明, 大野典也. 担癌マウスにおける樹状細胞機能の評価. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 18) 原 栄一, 柳川 茂, 濱田洋文, 大野典也. 免疫治療をめざしたヒトメラノーマの初代培養. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 19) 本間 定, 入江正紀, 山田順子, 菊池哲郎, 又井一雄, 武山 浩, 石地尚興, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫法の pilot study. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 20) 山田順子, 大野典也, 山田 尚. インターフェロン (INF- α)は低線量 X 線照射の細胞障害を増強する. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 21) 飯沼敏郎, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也. 家族性大腸腺腫瘍症に対する樹状細胞と癌細胞の融合さいぼうを用いた抗腫瘍免疫. 第12回日本樹状細胞研究会. 東京, 9月.
- 22) 芝 清隆, 中村真理子, 本間貴子, 野田哲生, 大野典也. 人口タンパク質を用いた HIVgp120 に対する強い免疫反応惹起法. 第74回日本生化学会. 京都, 10月.
- 23) 本間 定, 又井一雄, 入江正紀, 大野典也, 戸田剛太郎. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫療法を施行した進行胃癌の2例. 第43回日本消化器病学会. 京都, 10月.
- 24) 飯沼敏郎, 本間 定, 戸田剛太郎. APC 遺伝子異常による家族性大腸腺腫症に対する樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫一新たな癌抗原同定の可能性一. 第43回日本消化器病学会, パネルディスカッション「消化器癌の分子標的治療」. 京都, 10月.
- 25) 中村真理子, 芝 清隆, 大野典也. HIVgp120 に対する中和抗体惹起の新しい試み. 第49回日本ウイルス学会. 大阪, 11月.
- 26) 中村真理子, 芝 清隆, 本間貴子, 大橋隆明, 野田哲生, 大野典也. 人口タンパク質を用いた HIVgp120 に対する強い免疫反応惹起法の開発. 第15回日本エイズ学会. 東京, 11月.
- 27) 菊池哲郎, 赤碕安晴, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性神経膠腫に対する樹状一腫瘍細胞融合細胞を用いた免疫療法. 第10回日本脳腫瘍カンファレンス. 大分, 12月.
- 28) 菊池哲郎, 大野典也. 脳腫瘍に対する樹状細胞ならびに放射線照射腫瘍細胞の腫瘍内投与による抗腫瘍効果. 第10回日本脳腫瘍カンファレンス. 大分, 12月.
- 29) 菊池哲郎, 赤碕安晴, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性神経膠腫に対する樹状一腫瘍細胞融合細胞を用いた免疫療法. 第14回日本バイオセラピー学会. 東京, 12月.
- 30) 込田英夫, 入江正紀, 本間 定, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. 自然発症肝癌モデルマウスを用いた肝癌融合細胞樹状細胞の肝癌抑制効果の検討. 第14回日本バイオセラピー学会. 東京, 12月.
- 31) 菊池哲郎, 赤碕安晴, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性神経膠腫に対する樹状一腫瘍細胞融合細胞ならびにインターロイキン12を用いた免疫療法. 第22回ニューロ・オンコロジーの会. 東京, 12月.
- 32) 中村真理子, 芝 清隆, 本間貴子, 野田哲生, 大野典也. ゲノム知識の人為再構成: 人工タンパク質を用いた HIVgp120V3 エピトープの免疫原性増強手法. 第24回日本分子生物学会. 横浜, 12月.

V. その他

- 1) 相澤益男, 大野典也. 再生医学.
- 2) 大野典也, 中村真理子. 2001 ステッドマン医学大辞典 5版. 東京, メディカルビュー社.

微生物学講座第2

教授：益田 昭吾 黄色ブドウ球菌学
助教授：関 啓子 黄色ブドウ球菌学
講師：進士ひとみ 黄色ブドウ球菌学

研究概要

I. 黄色ブドウ球菌変異株 PhR11 の解析

黄色ブドウ球菌の病原性の解明を目的として、弱毒変異株の解析を行っている。PhR11 は、黄色ブドウ球菌株 CowanI から分離された変異株で、マウスにおける腎内増殖や定着、および培養細胞への接着や侵入が低下している。病原性低下の原因を調べるため、両菌株の性状を比較した。親株では、増殖に伴って細胞壁タンパク質の増加がみられるのに対し、変異株 PhR11 では増加はみられず、タンパク質も著しく減少していた。また PhR11 では、細胞壁タンパク質の一つであるプロテイン A の発現や、フィブロネクチンへの結合力が低下していた。プロテアーゼ産生の増加によって細胞壁タンパク質が減少する例が報告されているが、プロテアーゼ産生について親株との差はみられなかった。ノーザンブロットの結果によるとプロテイン A は転写レベルで抑制されていたが、プロテイン A など、いくつかの細胞壁タンパク質の転写を抑制するとされている制御 RNA, RNA III 量に差はみられなかった。これらのことから、変異株では細胞壁タンパク質の減少が病原性の低下を引き起こしていると考えられるが、プロテイン A や細胞壁タンパク質の減少は、これまでに知られていない他の機構によって生じていることが示唆された。

II. VLA-5/fibronectin を介した macrophage の黄色ブドウ球菌貪食機構の解析

ブドウ球菌表面には宿主生体成分に結合する多くの受容体が存在する。Fibronectin (FN) を結合する FnBP (Fibronectin-Binding Protein) もその一つであり、黄色ブドウ球菌のみならずコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) にも広く発現している。しかし、これまで報告して来たように、マクロファージによる貪食において FN がオプソニン様作用を示すのは黄色ブドウ球菌に対してのみであって、CNS に対してはこの作用は認められない。

黄色ブドウ球菌に対する FN のオプソニン様作用がどのようなマクロファージにおいて認められる性質なのかを知る目的で、マウス腹腔に起炎剤・チ

オグリコレート (TGC) を投与後、経日的に腹腔マクロファージを採取し、黄色ブドウ球菌に対する貪食活性を検討した。その結果、FN のオプソニン様作用は常在性マクロファージでは認められず、TGC 投与 2 日以降 7 日以内に出現する Mac-2 (gelactin 3) 強陽性の炎症性マクロファージにおいてのみ認められた。更に、この炎症期のマクロファージには、FN 受容体である VLA-5 も強発現している事が明らかになった。これらの結果は、血中単球が炎症巣に浸潤し局所で分化したマクロファージには VLA-5 が強く発現しており、黄色ブドウ球菌を貪食する際の FN のオプソニン様作用に深く関わっていることが示唆された。

III. 黄色ブドウ球菌感染線維芽細胞のアポトーシス

黄色ブドウ球菌を取り込んだ NIH/3T3 細胞の長時間培養に伴うアポトーシスについて検討した。無血清培地で菌を取り込んだ細胞を 10% 仔牛血清または 50% 腹水添加培地 (それぞれ、CS および AF) で長時間培養を行った。AF で 48 時間培養した非感染細胞にはアポトーシスが誘導されるが CS ではされない、感染細胞では AF で培養後 3 時間、CS でも培養後 24 時間にはアポトーシスが認められることが既に明らかとなっている。

今年度は電子顕微鏡による解析と TNF- α レセプターを中心に検討を行った。CS で培養した感染細胞にアポトーシスは認められるものの、AF で培養した場合ほど多くはない。しかしアポトーシスを起こした細胞には明白な核の破壊像が認められた。AF で培養した細胞は CS の場合とまったく異なる様相を呈し、非感染細胞でもほとんどがミトコンドリアの膨潤と細胞質の破壊を伴う壊死像を示した。同時に、核の周縁部にクロマチンの凝縮が認められた。感染細胞ではクロマチンの凝縮が特に著しく、核膜の損傷とともに細胞質もひどく破壊されていた。また、AF で短時間培養した細胞では菌の有無に関係なく 2 種類の TNF- α レセプターが発現された。さらに、培養 24 時間後のカスパーゼ 3 の活性は、CS における非感染細胞を除き、すべての細胞において検出された。これらのことから、NIH/3T3 細胞は黄色ブドウ球菌に感染するとアポトーシスを起こすが、このアポトーシスは少なくとも一部はカスパーゼ経路により誘導されると考えられた。また、腹水によるアポトーシスには TNF- α が関与するが、細胞が菌を取り込むと TNF- α との反応性が亢進するか、あるいは別のアポトーシス誘導機構が活性化

されると推測された。

「点検・評価」

本年度も昨年度に引き続き、主として黄色ブドウ球菌の病原性について検討を続けた。

ファージ受容体欠損変異株の低病原性について解析が進められたが、細胞壁タンパク質の減少と病原性の低下との相関が推定されたものの、最終的な結論が得られるにはなお一層の解析が必要であるという状況である。今後この変異株を用いた検討を推進すると同時に、これと並行して、分子遺伝学的手法により病原性の低下した新しい変異株を分離して更なる解析を進めようとして計画中である。

従来、マクロファージは黄色ブドウ球菌感染症と直接の関係を有するという見方がなされていなかった。ところがフィブロネクチンを介する両者の関係が示唆されるにおよび、感染症の帰趨を決定する重要な因子としてマクロファージが注目されるようになった。特にフィブロネクチンが関係する現象において、黄色ブドウ球菌とコアグララーゼ陰性ブドウ球菌の間にある反応の違いにより黄色ブドウ球菌独自の特性が浮き彫りになっていると考えられる。将来はマクロファージ側から見た黄色ブドウ球菌の病原性を検討することを考えている。

従来、黄色ブドウ球菌は典型的な細胞外増殖性寄生体と考えられてきた。従って黄色ブドウ球菌を取り込んだ線維芽細胞がアポトーシスを起こすという現象は従来の黄色ブドウ球菌感染症に関する一般の常識を覆すものであったが、この現象の意味するところは解析がなかなか難しい。線維芽細胞が関与するところから、創傷感染の場合に特に問題となる可能性があるのではないかと思われる。今後、種々のサイトカイン存在下における線維芽細胞の反応を検討することにより、黄色ブドウ球菌が保有する病原性の本態に迫りたいと考えている。

本年度はいろいろな理由により研究活動が大きく制約された。講義や実習については教室員全員が協力して内容が充実したものになっていると思うが、研究については時間の使い方を中心とした創意工夫が必須と考えられた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hirota Y, Murai M (Saitama Prefectural Univ), Seki K. Intracellular events in HeLa cells that have ingested *Staphylococcus aureus* through the interaction between protein A and anti-HeLa cell

antibodies. *Jikeikai Med J* 2001; 48: 73-84.

III. 学会発表

- 1) 村井美代(埼玉県立大), 関 啓子, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌の線維芽細胞による取り込みとアポトーシス誘導能—臨床分離株と常在株の比較—. 第74回日本細菌学会総会. 岡山, 4月. [日細菌誌 2001; 56: 183]
- 2) 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌を取り込んだ培養線維芽細胞に対する腹水の影響. 第74回日本細菌学会総会. 岡山, 4月. [日細菌誌 2001; 56: 184]
- 3) 進士ひとみ, 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌から得られたフィブロネクチン低結合性株の宿主細胞および組織に対する反応性. 第74回日本細菌学会総会. 岡山, 4月. [日細菌誌 2001; 56: 185]
- 4) 関 啓子, 村井美代(埼玉県立大), 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌および腹水のNIH/3T3細胞に対するアポトーシス誘導性. *Bacterial Adherence & Biofilm* 第15回学術集会. 新潟, 7月. [Bacterial Adherence & Biofilm 講演録 2001; 15: 88-93]
- 5) 田嶋亜紀子, 関 啓子, 進士ひとみ, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌変異株 PhR11 の解析. 第46回ブドウ球菌研究会. 徳島, 9月.
- 6) 田嶋亜紀子, 進士ひとみ, 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌変異株 PhR11 の解析. 第118回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2001; 116(6): 417]

環境保健医学講座

教授：清水 英佑 職業性および環境化学物質の発癌性，変異原性および磁場の生体影響
助教授：鈴木 勇司 環境化学物質の変異原性
助教授：縣 俊彦 疫学方法論，医療情報処理，地域保健，EBM

研究概要

I. 実験医学

1. 培養細胞を用いた小核試験による植物エストロジェンの検討

前年度に続き植物エストロジェン (P40) の健康に対する影響について検討を行った。今回は P40 の曝露 1 時間後に mitomycin C (MMC) を加え，小核試験を行った。その結果，小核の誘発頻度は MMC 添加後 24，48 時間については共に，P40 の濃度が 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の時 MMC 単独よりも高値を示し，1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の時低値を示した。また，MMC 添加時に P40 を除去した場合はいずれの濃度についても添加後 24 時間では低値を，48 時間では高値となった。

2. 電磁場の染色体異常誘発に関する研究

疫学調査によると，電磁場曝露により小児白血病発生率が高くなるとの報告がある。そこで，電磁場曝露により染色体異常誘発頻度が高くなるかを検討した。

新生児ラットに 50 Hz，10 mT の電磁場を 7 日間曝露した。電磁場曝露群の赤血球中の小核（染色体異常）誘発頻度は，電磁場疑似曝露群および無処置対照群の小核誘発頻度と比べて有意に高かった。また，新生仔ラットアストロサイト *in vivo* 小核試験を用いて染色体異常誘発性を検討した。電磁場曝露 (50 Hz，10 mT) では小核は増加しなかった。

3. 化学物質の神経毒性評価法に関する研究

N18D2 細胞（神経細胞と神経芽細胞種のハイブリッド株）の膜電位が神経毒性物質のシスプラチンにより抑制されることを明らかにしてきた。しかし，蛍光光度計を用いて検討する場合に，N18D2 細胞が生着しているカバーガラスに反射する励起波長成分が測定に影響を及ぼすことが明らかとなった。そこで，障害波長成分を通過させずに蛍光波長のみを通過させるミラー型フィルターを開発した。このフィルターを用いて，ニコチンおよびメタノールについて検討したところ，両物質ともに神経伝達抑制作用を示した。

4. 覚せい剤の生体に与える影響

日本の薬物乱用は覚せい剤が中心であり，政府は薬物乱用撲滅の一環として乱用薬物の毒性に関する新たな研究を提唱している。そこで，覚せい剤乱用者には肝炎を有する割合が高いことおよび覚せい剤乱用方法の実態に注目して，覚せい剤が生体に与える影響を肝障害増悪，高体温による死亡，酸素ストレス，薬物相互作用の面から研究している。

5. 尿中代謝物分析におけるアヘン又はヘロイン摂取の推定

アヘン又はヘロイン乱用者の尿中代謝物を分析し摂取薬物を特定することを目的とし，モルヒネおよびコデインが尿中代謝物として検出されるケースを想定してモルモットを用いた薬物投与実験を行い，尿から検出されたモルヒネおよびコデインのガスクロマトグラフィー/質量分析法によるクロマトパターンを分類し摂取薬物の推定を行っている。

II. 環境調査研究

1. 中国東北部における飲料水中のマイクロシスチン汚染に関する研究

肝発癌プロモーター物質として知られるマイクロシスチン (MC) は，湖沼に発生した藍藻類が産生する。MC 汚染水を介した肝癌発生が懸念され，環境水・飲料水中の MC 汚染の実態解明が重要な課題となっている。高感度な酵素免疫測定法 (ELISA) により MC を測定した。現在，中国東北部における肝癌多発地帯の飲料水および環境水中の MC 汚染を長期間経時的にモニタリングしている。

III. 疫学・ストレス解析評価・情報処理

1. 疫学方法論・EBM・医療情報処理・地域保健疾病の発症形式の解明，病因論の追求手法として膨大なケース数で，多変量のデータを用いた疫学方法論の開発を行って来た。一方，医療分野で多用されるノンパラメトリック法の開発，有効活用の研究も検討した。

EBM (Evidence-Based Medicine) の方法論，実践方法を検討している。地域保健分野として東山梨コホートなどのデータから各種疾患リスクファクターの検討をしている。全国レベルでは，特定疾患の疫学調査(発生率，発症要因)，収集医療情報の有効活用，対象に即した医療情報処理教育の方法論も検討した。

2. 東北地方の農村の健康調査から見た生活習慣病のリスクファクターについて

久山町研究など，地域住民を対象とした健康調査

から、生活習慣病の原因・傾向等が明らかにされている。久山町とは異なった環境の、福島県相馬郡飯館村で、1988年から1999年の間に地域健康診断を受診した4,212人の健康診断結果を分析し、生活習慣病のリスクファクターについて検討した。

3. 労働者のストレスの定量的評価法の開発

農業労働者を対象に、指尖容積脈波のスペクトル解析による自律神経機能検査法で測定した。交感神経機能・副交感神経機能と、労働省研究班作成の職業性ストレス簡易調査表で評価したストレス度を比較検討し、指尖容積脈波のスペクトル解析法を、職場のストレス評価表として応用する方法を検討した。

4. 摂食障害に関する調査

摂食障害の患者は近年増加傾向にあるが、その実態は明らかでなく、精神医学的位置付けも不明瞭である。摂食障害と他の神経症圏の病態の異同を完全主義傾向という視点から捉えることにより、現在の摂食障害、さらには女性の神経症圏の病態、背景因子を明らかにするため研究を行っている。

5. 動脈硬化に関する研究

冠状動脈の石灰化をCTで検出することは、冠状動脈の狭窄や閉塞を予測したり、動脈硬化症の進展の評価が可能である非侵襲的な方法である。当院に導入されたMSCT(multislice CT)により、撮像したデータから冠状動脈指数を求め、動脈硬化症の重症度や進展を推測した。

6. 日本における小児糖尿病(1型糖尿病)の予後の観察的疫学研究

全国調査は1965~1979年診断群および今回新たに調査する1986~1990年診断群の計3500名を対象にコホート調査を行っている。目的は、1) 全国の小児糖尿病の死亡率と死因を調査し、地域差や診断年代による変化の観察、2) 糖尿病による慢性合併症の発症率と関連する医療環境・社会環境因子の調査、3) 日本人の小児糖尿病の家族内集積の検討である。

7. 磁場の健康影響に関する疫学研究

近年、磁場の健康影響に関する議論が散見される。そこで、磁場と健康に関する疫学調査を実施した。調査項目は現在の専門、現在までに使用した装置・機器、作業中の体調変化、長期的体調変化等で、現在解析中である。

8. ハイリスク児および健常児の健全育成に関する研究

i) 極低出生体重児および健常児の学齢期における認知発達、行動上の問題、自尊感情、母親の養育態度について自記式質問紙調査を行った。親の養育

態度と児の社会生活における問題行動や自己評価との関連について検討を加えた。

ii) 早期からの母子関係への介入としてタッチケア(母親が子どもを受容して子育てを楽しむことができる愛着形成の一方法)が行われている。乳児期の児を対象に母親が自宅で6ヶ月間タッチケアを行った効果を検討した。

9. 青年期のメンタルヘルスに関する研究

i) 大学生のストレス対処方略、精神健康度、性格、自尊感情、自己実現傾向について自記式質問紙調査を実施し、ストレス対処におよぼす人的変数の影響について検討した。

「点検・評価」

本年度は(a)実験医学、(b)環境調査研究、(c)疫学・ストレス解析評価・情報処理の3つの枠組みを中心に研究活動を行った。

(a) 実験医学研究では、(a-1)植物エストロジェンの内分泌攪乱作用が問題となっているが、発癌物質の小核誘発作用に与える影響について検討した。(a-2)電磁場曝露により小児白血病発生率が高くなるとの報告があるが、電磁場曝露により染色体異常誘発頻度が高くなるかを検討した。曝露により新生児ラットでは小核誘発頻度は増加したが、新生仔ラットアストロサイトでは増加しなかった。(a-3)N18D2細胞を用いて化学物質の神経毒性評価法を検討した。(a-4)覚せい剤、アヘン、ヘロインについて毒性学的な検討がなされた。

(b) 環境調査研究としては、中国東北部の河川、湖沼水の飲料水がマイクロシスチン(藻類が産生する毒性物質で肝癌のプロモーター作用のあることが報告されている)で汚染されていることを検討し、肝癌多発地域との関係について考察した。

(c) 疫学・ストレス解析評価・情報処理については、(c-1)多変量データを用いた疫学方法論の開発やEBMの方法論を用いた検討がなされた。(c-2)農村の住民を対象とした10年間の健診データをもとに生活習慣病について検討した。(c-3)指尖容積脈波スペクトル分析による自律神経機能検査で労働者のストレス度を検討した。(c-4)摂食障害について精神医学的な検討や、(c-5)動脈硬化症の非侵襲的検討がなされた。(c-6)小児糖尿病のコホート調査が進行中である。(c-7)磁場の疫学調査も進行中である。(c-8)極低出生体重児の精神発達、心理社会的発達等について検討するとともに、小児のタッチケアと児の発達についても検討した。(c-9)大学生を対象としたストレス対処方略についても検討した。

以上、多くの研究テーマが進行中であり、これらの結果は、それぞれ適切な学会において発表するとともに、原著論文、著書等の形で対外的に公表している。教育面については環境保健医学実習報告書 15 号および地域保健実習報告書（平成 12 年度版）を刊行した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki Y, Ikehata M, Nakamura K¹⁾, Nishioka M, Asanuma K, Koana T¹⁾ (Railway Technical Res Inst), Shimizu H. Induction of micronuclei in mice exposed to static magnetic fields. *Mutagenesis* 2001; 427: 499-501.
- 2) 齊藤和恵, 川上 義, 前川喜平. 極低出生体重児の幼児期における母親の養育態度の経年的変化と児の発達との関係について. *小児診療* 2001; 64(8): 125-9.
- 3) 齊藤和恵, 清水英佑, 衛藤義勝, 前川喜平. 極低出生体重児の学齢期における自尊感情と母親の養育態度について. *日本教育心理学会第 43 回大会論文集* 2001; 415.
- 4) 齊藤和恵, 清水英佑, 吉川ゆき子, 衛藤義勝. 青年期の自尊感情とストレス対処の関連について. *日本心理学会第 65 回大会論文集* 2001; 663.
- 5) 吉川ゆき子, 齊藤和恵, 衛藤義勝. 青年期のストレス対処に及ぼす自己・他者イメージからの影響. *日本心理学会第 65 回大会論文集* 2001; 981.
- 6) 齊藤和恵, 飯野孝一, 吉川ゆき子, 衛藤義勝. 3ヶ月児から9ヶ月児におけるタッチケア施行の効果. *日本小児保健学会第 48 回大会論文集* 2001; 124.
- 7) 齊藤和恵, 吉川ゆき子, 飯野孝一, 前川喜平. タッチケア Update 3 か月児への 6 か月間のタッチケア施行の効果—健常児の発達と母親の育児感情の変化—. *小児保健研* 2002; 61(2): 271-9.
- 8) 縣 俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子, 裏田和夫, 景山 茂, 鈴木皖之, 鈴木直樹, 須藤正道, 川村 昇, 和田高士, 松島雅人, 尾立裕三, 小松一祐. SAS と医学統計学の学生の評価と教員の評価の関連性. 第 20 回 SAS ユーザー会総会研究発表論文集 2001; 20: 426-36.
- 9) 島田三恵子(浜松医大), 渡部尚子, 竹内正人, 戸田律子, 縣 俊彦, 中根直子, 神谷整子, 安達久美子, 村山陵子, 鈴木幸子(埼玉県立大). 産後1ヶ月間の母子の心配事と子育て支援のニーズに関する全国調査—初経産別, 職業の有無による検討. *小児保健研* 2001; 60(5): 671-9.
- 10) 島田三恵子(浜松医大), 渡部尚子, 竹内正人, 戸田律子, 縣 俊彦, 中根直子, 神谷整子, 安達久美子, 村山陵子, 鈴木幸子(埼玉県立大). 入院中の母乳保育ケアと1ヶ月後の母乳栄養確立との関連—母乳保育に関

する全国調査—初経産別, 職業の有無による検討. *小児保健研* 2001; 60(6): 671-9.

- 11) 島田三恵子(浜松医大), 竹内正人, 戸田律子, 縣 俊彦, 中根直子, 神谷整子, 安達久美子(埼玉県立大). 分娩の直接介助者に関する全国調査—出生証明書との比較—. *日助産誌* 2002; 15(2): 15-21.
- 12) 縣 俊彦. 臨床疫学教育, 医学統計学教育の多面的解析. 第 21 回医療情報学連合大会論文集 2001; 21: 326-7.
- 13) 山下洵子, 関 良子, 清水英佑, ハムスター肺線維芽細胞の増殖および変異原性に対する大豆中の内分泌攪乱物質とダイオキシンの相互作用. *大豆たん白質研究* 2000; 3: 45-7.
- 14) 縣 俊彦. 医学統計学教育の多面的解析. 第 21 回医療情報学連合大会論文集 2001; 21: 326-7.

II. 総 説

- 1) 縣 俊彦. 研究診療のための EBM の情報源. *Monthly Announcement* 2001; 33(5): 1-5.
- 2) 縣 俊彦. エビデンスをどう探す. *臨床医* 2001; 27(12): 2694-703.
- 3) 縣 俊彦. 臨床疫学: 定義, 歴史, 現状, 未来. *臨床医* 2002; 28(2): 245-56.
- 4) 縣 俊彦. 臨床疫学総論. *臨床医* 2002; 28(3): 364-371.
- 5) 縣 俊彦. 予後—リスクファクターと予後の関係を知る. *EBM ジャーナル* 2002; 3(2): 81-91.

III. 学会発表

- 1) Miyakoshi Y, Suzuki Y, Shimizu H. Screening of astrocytoma-inducing chemicals on in vitro micronucleus assay in primary cultured rat astrocytes. 8th International Conference on Environmental Mutagens. Shizuoka, Oct. [*Mutat Res* 2001; 483 (Suppl. 1): S185]
- 2) 豊島裕子, 宮越雄一, 福本正勝, 清水英佑. 農業労働者におけるストレスの定量的評価の試み—指尖容積脈波を利用した自律神経機能測定法の応用—. 第 74 回日本産業衛生学会総会. 高知, 4月. [*産業衛誌* 2001; 43(臨時増刊号): 512]
- 3) 豊島裕子, 縣 俊彦, 清水英佑. 東北地方の農村の 10 年にわたる健康調査より見た生活習慣病の risk factor. 第 98 回日本内科学会総会. 横浜, 4月. [*日内会誌* 2001; 90(臨時増刊号): 268]
- 4) 豊島裕子, 清水英佑, 下條貞友(聖マリアンナ医大難病治療研究センター). 指尖容積脈波で測定した健常高齢者の自律神経機能. 第 42 回日本神経学会総会. 東京, 5月. [*臨神経* 2001; 41(11): 965]
- 5) 豊島裕子. 中高齢者における生活習慣と末梢神経障

- 害の関連について, 第 54 回日本自律神経学会総会, 名古屋, 10 月. [自律神経 2002; 39(3): 掲載予定]
- 6) 豊島裕子, 宮越雄一, 福本正勝, 清水英佑, 農業労働者のストレス調査. 第 60 回日本公衆衛生学会総会, 高松, 10 月. [日公衛誌 2001; 48(10 号特別付録): 861]
- 7) Sofuni T¹⁾, Hayashi M²⁾, Matsuoka A¹⁾ (²Natl Inst Health Sci), Ishidate Jr M (Chem Safety Evaluation Center), Miura FK¹⁾ (¹Olympus Optical), Shimizu H, Suzuki Y, Morimoto K³⁾, Shimizu M³⁾, Mure K³⁾ (³Osaka Univ), Koshi K, Matsushima T (Jpn Bioassay Res Center). Micronucleus induction vs. chromosome aberration induction: A Japanese MOL collaborative using CHL/IU cells. 8th International Conference on Environmental Mutagens. Shizuoka, Oct.
- 8) 斉藤和恵, 清水英佑, 衛藤義勝, 前川喜平, 極低出生体重児の学齢期における自尊感情と母親の養育態度について, 第 43 回日本教育心理学会, 刈谷, 9 月.
- 9) 吉川ゆき子, 斉藤和恵, 衛藤義勝, 青年期のストレス対処に及ぼす性格特性・自己現実傾向などからの影響, 第 65 回日本心理学会, つくば, 11 月.
- 10) 斉藤和恵, 清水英佑, 吉川ゆき子, 衛藤義勝, 青年期の自尊感情とストレス対処の関連について, 第 65 回日本心理学会, つくば, 11 月.
- 11) 斉藤和恵, 飯野孝一, 吉川ゆき子, 衛藤義勝, 3ヶ月児から 9ヶ月児へのタッチケア施行の効果—児の発達と母親の育児感情について—, 第 48 回日本小児保健学会, 東京, 11 月.
- 12) Agata T, Kikuchi S (Aichi Med School), Sato T (Kyoto Univ), Takagi H (Niigata Univ), Kurosawa M, Inaba Y (Juntendo Univ). A study of risk factors about death of all, malignant neoplasm, heart and cerebrovascular disease in HIGASHI-YAMANISHI cohort, Japan. 11th European Scientific Meeting on Obesity and Epidemiology. Wien, May.
- 13) 縣 俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子, 裏田和夫, 景山 茂, 鈴木皖之, 鈴木直樹, 須藤正道, 川村 昇, 和田高士, 松島雅人, 尾立裕三, 小松一祐, SAS と医学統計学の学生の評価と教員の評価の関連性, 第 20 回 SAS ユーザー会総会, 東京, 7 月.
- 14) Agata T. The trends and real status of EBM in Japan and European countries. Joint Meeting of the Society for Social Medicine and the International Epidemiological Association. Oxford, Sept.
- 15) 縣 俊彦, 高木廣文(新潟大), 稲葉 裕(順天堂大), 柳 修平(川崎医療福祉大). 継続的調査から見た NF1 患者の特性, 第 66 回日本民族衛生学会, 那覇, 11 月. [民族衛生 2001; 67(付録): 222-3]
- 16) 縣 俊彦, 臨床疫学教育, 医学統計学教育の多面的解析, 第 21 回医療情報学連合大会, 東京, 11 月.
- 17) 富山吉光, 安藤皓章(警視庁), 清水英佑, モンゴルにおける乱用薬物の調査, 第 72 回日本衛生学会, 津, 3 月. [日衛誌 2002; 57(1): 351]
- 18) Suzuki Y, Toga W, Kim US (The Univ British Columbia), Shimizu H. Chemicals-induced micronucleus formation is not caused by apoptotic mechanism. 8th International Conference on Environmental Mutagens. Shizuoka, Oct.
- 19) Toga W, Suzuki Y, Shimizu H. In vivo micronuclei test in rat newborn astrocytes. 8th International Conference on Environmental Mutagens. Shizuoka, Oct.

IV. 著 書

- 1) Agata T. Epidemiological Estimation of HIV/AIDS prevalence in Japan and the Mediterranean countries. Proceedings of 12th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Bologna: Monduzzi Editore International Proceedings Division, 2001. p. 231-6.
- 2) 縣 俊彦, 小路喜美子, クリティカルパスの実例, 縣 俊彦, EBM のためのクリティカルパス, 東京: 中外医学社, 2001. p. 132-46.
- 3) 縣 俊彦, 柳 修平(川崎医療福祉大), 西村理明(富士中央病院), 情報検索, 縣 俊彦, EBM のための PubMed, Impact Factor, 東京: 中外医学社, 2001. p. 21-43.
- 4) 縣 俊彦, 松島雅人, 石塚直樹(国立癌センター), SAS, 縣 俊彦, 基本医学統計学—EBM・医学研究・SAS への応用—, 第 3 版, 東京: 中外医学社, 2002. p. 156-219.
- 5) 縣 俊彦, 松島雅人, 和田高士, 西村理明(富士中央病院), 金城芳秀(沖繩看護大), Q&A, 統計の正しい利用と EBM (Evidence-Based Medicine) の発展に向けて, 縣 俊彦, 基本医学統計学—EBM・医学研究・SAS への応用—, 第 3 版, 東京: 中外医学社, 2002. p. 220-65.

V. その他

- 1) 鈴木勇司, 松島泰次郎(日本バイオアッセイ研究センター), 後藤純雄(国立環境研究所), 能美健彦(国立医薬品食品衛生研究所), 福島昭治(大阪市立大), 山崎洋(関西学院大), 宮川宗之(産業医学総合研究所), 土屋俊行(化学物質評価研究機構), 変異原性とがん原性の相関等に関する調査研究, 平成 13 年度厚生労働省委託研究報告書, 東京: 日本化学物質安全・情報セン

ター, 2002.

- 2) 縣 俊彦, 豊島裕子, 清水英佑, 柳 修平, 金城芳秀 (沖縄看護大), 稲葉 裕, 黒沢美智子 (順天堂大), 井上恭一, 宮崎浩彰 (関西医大), 戸田剛太郎. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) に対するベザフィブラート (BF) の臨床研究—計画と進捗状況—. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績. 2001. p. 231-5.
- 3) 和田 攻 (埼玉医科大), 杉本 壽 (大阪大), 清水英佑, 調所廣之 (関東労災病院). 実地医家が物理的原因疾患に対処するポイントとコツ. 日医師会誌 2001; 126(11): 1461-76.
- 4) 清水英佑. 既存化学物質に係わる変異原性の評価に関する調査研究. 東京: 中央労働災害防止協会, 2001.
- 5) 清水英佑. 水・疾病・環境. 人口と開発 2001; 77: 4-9.
- 6) Shimizu H. Report on the survey of urbanization and development in Asian countries—Malaysia—. Tokyo: APDA, 2002.

法 医 学 講 座

教 授: 高津 光洋 法医学病理学, 交通外傷

研究概要

I. 法医学病理学

1. 乳幼児突然死

最近, 乳幼児突然死に対して安易に乳幼児突然死症候群 (SIDS) と診断され, 社会的混乱を招いている。そこで, SIDS 診断の法医学病理学原則に関する提言をまとめ公表した。現在, この診断基準に基づいて症例を検討している。

2. 交通外傷分析

1) 解剖学的重症度評価法の応用

交通事故剖検例に対して, 解剖学的重症度評価法である Abbreviated injury scale (AIS), Injury severity score (ISS) を適用し, 剖検所見からこれらの値を算出し, 受傷形態, 医療内容等をあわせて総合的な分析を行った。特に, 自動車乗員について外傷分析を行い, シートベルト, エアバッグなどの乗員保護装置によって胸腹部損傷の重症度が有意に軽減されることが明らかとなった。一杉は自動車技術会インパクトバイオメカニクス専門委員会委員として, 工学領域の専門家と損傷解析を行っており, わが国で初めてとなる事故時の乗員挙動シミュレーションモデル開発に参加している。

2) 乗車用ヘルメットの高次元画像解析

二輪車事故における乗車用ヘルメットの防御効果や事故分析のため高次元画像解析を応用した研究を行っている。

3) 交通事故死亡率についての疫学的検討

わが国における交通事故死亡者について, 生存時間, 事故発生地, 事故形態などを加味した疫学的検討を行った。その結果, 交通事故死亡率には地域差があり, 人口過疎地では車両あたりの死亡者数および事故後早期死亡率が有意に高いことが明らかとなった。

3. 血液粘度と静脈血栓症について

血液粘度は血液全体の流動性の指標である。われわれが開発した血液粘度測定装置を用いて, 下肢静脈血栓症と血液粘度との関係を検討した。そして, 長時間の安静座位後では下肢静脈血の粘度が有意に上昇することを証明し, さらに飛行機旅行に関連した肺動脈血栓塞栓症 (いわゆるエコノミークラス症候群) の発症機序について解析した。また, 薬剤が血液粘度におよぼす影響についても検討し, 抗トロン

ビン作用のある薬剤は、濃度依存性に血液粘度を低下させることがわかった。

なお、本研究は千葉商科大学政策情報学部 丹羽宗弘教授との共同研究である。

II. DNA 分析

死後変化が高度で13以上の部位に切断された部分死体の剖検例において、STRを中心としたDNA型分析で異同識別を行い、各部分が同一個体由来であることが肯定された。

剖検死体の胎児の父親を決定するために、STRを中心としたDNA型分析で親子鑑定を行い、擬父との間の父子関係が肯定された。

III. 法医中毒学

1. 薬毒物の定性・定量分析

薬物中毒あるいは薬毒物の摂取が考えられる剖検例について、試料(血液,尿,胃内容,諸臓器など)を採取し、催眠薬・精神安定薬,麻薬・覚醒剤,一酸化炭素・青酸などの薬毒物の定性・定量分析をGCおよびGC/MSを利用して行った。

2. 薬物中毒剖検例における薬物代謝酵素遺伝子多型の解析

薬物代謝酵素 Cytochrome P450 (CYP) の表現型は正常な代謝を示す extensive metabolizers (EM) と代謝能が極めて低い poor metabolizers (PM) の2つに分けられる。薬物中毒が疑われた剖検例について、多種類の薬物代謝に関与している CYP2C19, および CYP2D6 の遺伝子型について PCR-RFLP 法あるいは long-PCR 法で検出した。その結果, CYP2C19 については, 検査した4例から, PM は観察されず, 死因と変異型との間に必ずしも直接的な関連は見いだせなかった。しかしながら, CYP2D6 で代謝を受ける薬物が死因に関与していると考えられた剖検例8例について, CYP2D6 遺伝子を検索したところ, 8例中6例で型判定が可能であり, そのうち4例が CYP2D6 の変異遺伝子を持つことが確認できた。通常, 薬毒物が死因に関係したと思われるケースでは, 薬物分析の結果を基にその摂取量などを推測しているが, このような代謝酵素の遺伝子型を加味することで, より詳細な分析が可能になるものと思われた。

「点検・評価」

1. 教育について

コース社会医学 I および II の講義, 演習の他, 医学総論 III, ヒトの時間生物学, 救急医学, 中毒など

でも講義を担当した。また, 3年生の研究室配属, 6年生の選択実習, 他大学の研究室配属でも各数名の学生を受け入れた。少ない教員がフル回転で法医学教育を行い, 教育目標は十分に達成できたと思われる。演習では少人数教育を行ったが, 教員数が少なく, かなりの負担であった。

2. 研究について

法医学の特殊性から多岐にわたる分野で研究を行っている。このうち乳幼児突然死, 交通外傷の分析, 大規模災害時の死体検案体制の構築, 血液粘度と静脈血栓症などの研究で専門領域での高い評価を受けた。基礎的研究に関しては十分ではなく, 今後の大きな課題である。

なお, 高津は学会英文誌の名誉編集委員長, 法医学病理研究会会長及び事務局として活動している。

3. 実務について

年間170体前後の法医解剖を年中無休で行い, そのいくつかについては症例報告を行った。また, 親子鑑定, 物件鑑定, 再鑑定, 裁判所への意見書などの依頼に対しても積極的に対応した。その他, 警察大学校, 消防庁などでの法医学の講義, 国立病院災害医療従事者研修での特別講義(年4回), 他学会での教育講演や医師会での特別講演を行った。社会に対する本学法医学教室の責任は十分に果たしたと思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hitosugi M, Takatsu A. Estimation with forensic autopsy of injury severity in traffic accident victims. *Med Sci Law* 2001; 41: 356-7.
- 2) Hitosugi M, Niwa M (Chiba Univ of Commerce), Takatsu A. Changes in blood viscosity by heparin and argatroban. *Thromb Res* 2001; 104: 371-4.
- 3) Nogami M¹⁾, Shiga J¹⁾, Takatsu A, Endo N¹⁾, Ishiyama I¹⁾ (¹⁾Teikyo Univ). Immunohistochemistry of atrial natriuretic peptide in brain infarction. *Histochem J* 2001; 33: 87-90.
- 4) Nogami M¹⁾, Shiga J¹⁾, Inuzuka N¹⁾ (¹⁾Teikyo Univ), Takatsu A. Age-associated decrease in 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) immunoactivity in the autopsied brain. *Legal Med* 2002; 4: 29-33.
- 5) 福井謙二, 高津光洋. アメロジェニン遺伝子のPCR増幅による性別判定の信頼性について. *DNA多型* 2001; 9: 297-8.
- 6) 一杉正仁, 高津光洋. 車両火災を伴う交通事故死剖

検例の検討. 日職災医学会誌 2001; 49(3): 232-5.

- 7) 一杉正仁, 高津光洋. 剖検例からみた自動車運転手の重症度評価. 日職災医学会誌 2002; 50: 8-11.
- 8) 木戸雅人, 一杉正仁, 高津光洋. 腎損傷剖検例の検討. 日職災医学会誌 2001; 49: 47-51.

III. 学会発表

- 1) 高津光洋. (特別講演) 検案方法と大学法医学教室での行政解剖. 滋賀県法医学会総会. 大津, 7月.
- 2) 高津光洋. (教育講演) 異状死の取り扱いの現状. 第548回日本泌尿器科学会東京地方会. 東京, 7月.
- 3) 高津光洋. 死体検案. 平成13年度国立病院災害医療従事者研修会. 立川, 7月.
- 4) 高津光洋. (特別講演) 異状死体, 死体検案, 死体検案書—医療事故を中心に—. 岡山県警察協力医学会総会. 岡山, 8月.
- 5) Hitosugi M, Takatsu A, Ishihara T (Toyota Central R&D Laboratories). Prediction of injuries to the heart and the thoracic aorta in unrestrained drivers. The 7th Indo-Pacific Congress on Legal Medicine and Forensic Science. Melbourne, Sept. [Abstracts 2001: 114]
- 6) 前橋恭子, 重田聡男, 一杉正仁, 福井謙二, 村田須美枝, 吉野 靖, 有木則文, 高津光洋. フルニトラゼパム静脈注射後の急死例. 第70回日本法医学会関東地方会. 横浜, 10月.
- 7) 一杉正仁, 丹羽宗弘, 高津光洋. 抗トロンピン剤が血液粘度におよぼす影響について. 第85次日本法医学会総会. 久留米, 4月. [日法医誌 2001; 55: 67]
- 8) 前橋恭子, 福井謙二, 高津光洋. 薬物中毒剖検例における薬物代謝酵素遺伝子型の解析. 第85次日本法医学会総会. 久留米, 4月. [日法医誌 2001; 55: 140]
- 9) 重田聡男, 吉野 靖, 新垣朝康, 村田須美枝, 高津光洋. 麻痺性イレウスによる突然死例—糖尿病の関与の疑い—. 第85次日本法医学会総会. 久留米, 4月. [日法医誌 2001; 55: 147]
- 10) 一杉正仁, 高津光洋. わが国における交通事故死の現状. 第37回日本交通科学協議会総会. 横浜, 6月. [交通科学研究資料 2001; 42: 31-3]
- 11) 一杉正仁, 高津光洋. 交通事故死亡率についての疫学的検討. 第49回日本職業・災害医学会学術大会. 大阪, 10月. [日職災誌 2001; 49 (増刊): 140]
- 12) 一杉正仁, 高津光洋. いわゆる被膜児の一部検例. 第38回日本犯罪学会総会. 千葉, 11月. [抄録集 2001; 23]
- 13) 一杉正仁, 由布哲夫, 丹羽宗弘. 蛋白分解酵素阻害剤が血液粘度におよぼす影響について. 第24回バイオレオロジー学会年会. 横浜, 6月. [日本バイオレオロジー学会 24回年会抄録集 2001; 77]

- 14) 一杉正仁. (特別講演) 剖検例からみた交通外傷分析. 中華人民共和国自動車研究所セミナー. 天津, 10月.

IV. 著 書

- 1) 高津光洋. 救急医療に関する法的問題. 医学書院編. 標準救急医学. 第3版. 東京: 医学書院, 2001. p. 155-76.
- 2) 高津光洋. 外科看護を取り巻く法的環境. 青木照明編. 臨床外科看護総論(系統看護学講座). 東京: 医学書院, 2001. p. 155-76.
- 3) 一杉正仁. 死亡診断書(死体検案書)の交付ほか. 清水英佑, 福本正勝編. ミニアプローチ 2002 公衆衛生. 東京: 医学評論社, 2001. p. 239.

V. その他

- 1) Hitosugi M, Takatsu A, Kawato H, Kai A. An autopsy case of food poisoning due to Staphylococcus aureus. Legal Med 2001; 3: 123-4.
- 2) 一杉正仁, 高津光洋. 介護に伴って発生した縊死例. 日法医誌 2001; 55: 243-6.
- 3) 高津光洋. 摘出組織の研究使用—法医学の立場から—. メディカルエシックス 2001; 24: 25-36.
- 4) 高津光洋. ナースのための法医学. 死から生をみる (1) 死の医学について. 臨看 2002; 28: 258-62.
- 5) 前橋恭子, 高津光洋. 心臓性突然死症候群における血清中プロスタグランジン濃度. 「臨床資料中の微量物質測定を通じた生体の恒常性解析について—質量分析法による測定と医学応用の意義—」研究報告書. 2001. p. 6-8.
- 6) 前橋恭子, 高津光洋. うじ殺し剤中毒死剖検例の0-ジクロロベンゼン. 「臨床資料中の微量物質測定を通じた生体の恒常性解析について—質量分析法による測定と医学応用の意義—」研究報告書. 2001. p. 9-11.
- 7) Hitosugi M, Fukui K, Takatsu A. Incomplete decapitation of a motorcyclist from hyperextension by inertia: a case report. Med Sci Law 2001; 41: 174-7.

熱帯医学講座

教授：渡辺 直熙 寄生虫感染と IgE
助教授：牧岡 朝夫 原虫の分子生物学
講師：熊谷 正広 臨床寄生虫学

I. 寄生虫感染による Th2 免疫応答の調節機構

蠕虫感染に特徴的な IgE 産生と好酸球増多は、CD4T 細胞である Th2 細胞の誘導によって起る。Th2 応答は蠕虫感染とアレルギーに共通で、その機序解明は感染防御や病態理解および治療に向けて重要である。最近のゲノム解析でヒトやマウスの遺伝子数がハエや線虫の遺伝子数の数倍しかないことが示され、高等動物の複雑な機能発現には 1 つの遺伝子が繰り返し利用される可能性が示唆されるに至った。このような可能性を免疫応答の場で検証するため、初期発生に関与するホメオボックス遺伝子の調節にかかわるポリコム遺伝子の 1 つである *mel-18* 遺伝子産物と Th2 免疫応答の関係に焦点をあて、*mel-18* 欠損とその野生型対照マウスの比較が行われた。*mel-18* 欠損マウスの CD4T 細胞では培養による Th2 細胞誘導が抑制されたが、Th1 細胞誘導は正常であった。さらに消化管寄生虫 *Nippostrongylus* 感染による *in vivo* の Th2 免疫応答は *mel-18* 欠損マウスで強く抑制された。これらの結果から *mel-18* 遺伝子産物が Th2 応答に関与することがわかったが、その発現過程でさらに発生にかかわる転写因子 GATA3 の介在が示唆された。GATA3 欠損マウスは致死となることからこの分子が発生にかかわることが判明している。そこで GATA3 の Th2 免疫応答への関与を検討した。実験は GATA3 トランスジェニックマウスに *Nippostrongylus* を感染させ好酸球増多と IgE 産生を誘導した。GATA3 トランスジェニックマウスは対照マウスに比し好酸球増多および IgE 産生が有意に増強していた。サイトカイン産生で解析すると、GATA3 トランスジェニックマウスは IL5 産生が亢進しており、それによって好酸球増多が増強したことが示された。すなわち転写因子としての GATA3 が IL5 遺伝子座に結合して IL5 産生を促したことになる。またトランスジェニックマウスは IL4 の産生亢進はみられなかったが IL13 の産生が増強していたことから、IgE 産生は IL13 に依存して増強したと考えられる。

II. アメーバの増殖と分化の機序

カルシウムイオン(Ca²⁺)はセカンドメッセンジャーあるいはシグナル伝達分子として多くの細胞機能を担うことが真核生物において明らかになっている。アメーバの増殖および嚢子形成における Ca²⁺ の関与について種々の Ca²⁺ 機能阻害剤を用いて検討した。Ca²⁺ キレート剤 EGTA, EDTA はそれぞれ 10 mM, 0.5 mM の濃度で赤痢アメーバの増殖を完全に抑制した。EDTA の抑制効果が EGTA よりも強いことから Ca²⁺ とともに他の 2 価イオンも重要であることが示された。*E. invadens* の嚢子形成も抑制されたが、増殖よりも低い濃度で抑制され、より感受性が高いことが示された。細胞内 Ca²⁺ flux の阻害剤 TMB-8 も赤痢アメーバに対して 100 μM で完全な増殖抑制効果を示した。*E. invadens* の嚢子形成は増殖よりも高濃度で抑制された。Ca²⁺ チャンネルブロッカー bepridil ならびにカルモデュリン阻害剤 trifluoperazine も増殖、嚢子形成を抑制することが判明し、両過程における Ca²⁺ 機能の重要性が示唆された。一方、プロテアソームはシグナルを提示するユビキチンをパートナーとする真核生物の ATP 依存性プロテアーゼであり、細胞内蛋白質分解において中心的な役割を果している。アメーバの増殖、嚢子形成、脱嚢におけるプロテアソームの役割を明らかにするためプロテアソーム阻害剤 lactacystin, β-lactone, MG-132 を用いて検討した。3 種阻害剤は赤痢アメーバに対して増殖抑制効果を示し、その抑制効果は β-lactone が最も強かった。*E. invadens* の嚢子形成もプロテアソーム阻害剤により増殖よりも低濃度で抑制されたが、脱嚢に対する抑制効果はほとんど認められなかった。以上の結果から、アメーバの増殖および嚢子形成へのプロテアソームの関与が明らかになり、新たな薬剤開発の重要な標的になることが示唆された。

III. 赤痢アメーバのファルネシル転移酵素

ファルネシル転移酵素は、翻訳後脂質修飾のひとつであるファルネシル化を触媒する酵素で、Ras 蛋白質等の細胞増殖の調節分子がその機能を発揮するために必須であると考えられている。赤痢アメーバの増殖におけるファルネシル転移酵素の関与を明らかにするため、この酵素の遺伝子のクローニング、組換え酵素タンパク質の酵素学的解析を行った。この酵素は α および β サブユニットからなる。これらの遺伝子のアミノ末端とカルボキシル末端の塩基配列を赤痢アメーバのゲノム・データベースから相同検索によって得て PCR で増幅・クローニングし、塩基

配列を決定した。その結果、 α および β サブユニットは、それぞれ、298, 375 アミノ酸からなり、ヒト、酵母、ブルーストリパノソーマと 13-32% の同一性があることが明らかとなった。大腸菌に発現させた赤痢アメーバのファルネシル転移酵素の組み換えタンパク質は、38 kD・43 kD タンパク質複合体として精製された。この組み換え酵素は、ヒト Ras(-CVLS) に対して活性を示したが、変異型の Ras(-CVLL) に対しては活性が認められなかった。

IV. 抗マラリア薬の開発

マラリアは世界人口の約半数に感染の脅威を与える重大な熱帯病である。その対策としての化学療法では、重篤な熱帯熱マラリアへの対応がとりわけ注目される。最近わが国で独自に開発されたカードラン硫酸エステルがマラリア原虫の *in vitro* の増殖を抑制することが示された。そこでヒトへの適用を目的として海外の研究者の協力を得てザンビアとタイで臨床試験が行われた。臨床試験は WHO 臨床試験基準に従い、IND 許可、患者の同意を得て GCP 基準にて実施された。方法は重症熱帯熱マラリア患者に抗マラリア剤アーテスネートを投与した条件下で、カードラン硫酸エステルの併用による効果を判定するものである。その結果発熱解消速度が有意に早まることが明らかになり、カードラン硫酸エステルによる重症化の抑制が示唆された。しかしながら原虫の消失には差がみられないことから、この薬剤の殺原虫能は低いものと思われる。ちなみに症状および血液生化学検査ではこの薬剤に由来する副作用は認められなかった。

「点検・評価」

大友弘士教授が定年退職となり、渡辺直熙教授が講座主任となった。講座の方針は教育・研究・臨床への協力の3つを柱とすることに変わりはない。

研究については、これまでの実績の上に社会への還元を考慮した内容のものを強力で推進したい。国内外の研究者との共同研究はとくに重要で、各々の専門性がかみ合うことでより意義のある情報が世界に向けて発信されると信じている。その実績の1つとして、今年度より抗マラリア剤の開発に取り組んでいる。この研究は国内の企業によって開発された薬剤について本学を中心とした国内の研究者と米国、南アフリカ、タイ、ザンビアの研究者との共同研究で基礎と臨床の両面から進められ、熱帯熱マラリア患者についての臨床試験が実施されるまでになった。

教育ではこれまで学年を2つに分けて行われていた臨床寄生虫学実習が学年を一度で行うようになり、それに伴うカリキュラムや方法に変更を余儀なくされ幾多の工夫がなされた。とくに虫体の実物を正確に観察することが診断と病態の理解へとつながることを重視した。また学生と教員との会話を多くするよう配慮した。

臨床への協力としては、年間500件を越える学内外からの問い合わせに助言を行っている。その中で寄生虫症の検査に問題がある例が少なくない。寄生虫症の臨床検査が高い信頼性をもって広く一般に普及することを期待し、その一端として本学の中央検査部でマラリアの検査体制を整えることに協力した。本院と三病院とも24時間体制でマラリアの検査ができるようになった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kimura M¹⁾, Koseki Y¹⁾, Yamashita M¹⁾, Watanabe N, Shimizu C¹⁾, Katsumoto T¹⁾, Kitamura T¹⁾, Taniguchi M¹⁾, Koseki H¹⁾, Nakayama T¹⁾ (¹Chiba Univ). Regulation of Th2 cell differentiation by *mel-18*, a mammalian Polycomb group gene. *Immunity* 2001; 15: 275-87.
- 2) Takamoto M¹⁾, Wang Z-X¹⁾, Watanabe N, Sugane K¹⁾ (¹Shinshu Univ). The measurement of parasite antigen-specific IgE levels using anti-IgE monoclonal antibodies and biotinylated antigens. *Parasitol Res* 2001; 87: 919-23.
- 3) Makioka A, Kumagai, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (¹Keio Univ). Effect of jasplakinolide on the growth and actin cytoskeleton of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba invadens*. *J Parasitol* 2001; 87: 399-405.
- 4) Makioka A, Kumagai, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (¹Keio Univ). Inhibition of encystation of *Entamoeba invadens* by wortmannin. *Parasitol Res* 2001; 87: 371-5.
- 5) Makioka A, Kumagai, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (¹Keio Univ). Effect of calcium antagonists, calcium channel blockers and calmodulin inhibitors on the growth and encystation of *Entamoeba histolytica* and *E. invadens*. *Parasitol Res* 2001; 87: 833-7.
- 6) Makioka A, Kumagai, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (¹Keio Univ). *Entamoeba invadens*: enhancement of excystation and metacystic development by cytochalasin D. *Exp*

Parasitol 2001; 98: 145-51.

- 7) Takahashi J, Fukuda T, Tanaka J, Minamitani M, Onouchi K, Makioka A. Bax-induced apoptosis not demonstrated in the congenital toxoplasmosis in mice. *Brain Dev* 2001; 23: 50-3.
- 8) Kumagai M, Kobayashi S (Keio Univ), Okita T, Ohtomo H. Modifications of Kohn's chlorazol black E staining and Wheatley's trichome staining for temporary mount and permanent preparation of *Entamoeba histolytica*. *J Parasitol* 2001; 87(3): 701-4.
- 9) 渡辺直熙, 増田明子¹⁾, 松田恵海子¹⁾, 成相孝一, 柴崎敏昭¹⁾(¹共立薬科大). フェキソフェナジンによる全身アナフィラキシー反応及び好酸球増多の抑制. *Prog Med* 2001; 21(12): 2821-5.

II. 総 説

- 1) 渡辺直熙. 寄生虫感染症とアレルギー. 感染・炎症・免疫 2001; 31(3): 188-96.
- 2) 熊谷正広. マラリア抗原診断. 病原微生物検出情報 2001; 22(2): 4-5.

III. 学会発表

- 1) 渡辺直熙, 大友弘士. (ワークショップ)腸管寄生線虫感染ラットの免疫応答に関与する Costimulatory 分子. 第 70 回日本寄生虫学会大会. 山形, 4 月. [大会記録 2001: 90]
- 2) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾(¹慶応大). プロテインキナーゼ C 阻害剤による *Entamoeba invadens* の増殖およびシスト形成の抑制. 第 70 回日本寄生虫学会大会. 山形, 4 月. [大会記録 2001: 98]
- 3) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾(¹慶応大). *Entamoeba invadens* の増殖, シスト形成および細胞骨格に及ぼすアクチン重合促進・安定化剤 Jasplakinolide の効果. 第 70 回日本寄生虫学会大会. 山形, 4 月. [大会記録 2001: 99]
- 4) 熊谷正広, 小林正規(慶応大), 沖田智瑞, 大友弘士. 腸管内寄生虫原虫の染色標本作製法の改良. 第 70 回日本寄生虫学会大会. 山形, 4 月. [大会記録 2001: 111]
- 5) 大友弘士, 木村幹男(感染研), 狩野繁之(国際医療センター), 竹内 勤(慶応大), 早野真史. 最近の輸入マラリアの現状. 第 70 回日本寄生虫学会大会. 山形, 4 月. [大会記録 2001: 110]
- 6) Makioka A, Kumagai, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾(¹Keio Univ). Enhanced excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens* by cytochalasin D. 11th International Congress of Protozoology. Salzburg, July.
- 7) Mizuno Y, Makioka A, Kawazu S-I¹⁾, Kano S¹⁾(¹Natl Int Med Cent), Kawai S (Dokkyo Univ), Akai M²⁾, Aikawa M²⁾(²Tokai Univ), Ohtomo H. Effect of jasplakinolide on the growth, invasion, and actin cytoskeleton of *Plasmodium falciparum*. 11th International Congress of Protozoology. Salzburg, July.
- 8) 渡辺直熙, 前田啓子(順天大). 腸管寄生線虫の感染防御における CD80 と CD86. 第 12 回日本生体防御学会. 京都, 8 月. [日本生体防御学会・補体シンポジウム講演集 2001; 38: 21]
- 9) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾(¹慶応大). Cytochalasin D による *Entamoeba invadens* の脱囊促進. 第 42 回日本熱帯医学会大会. 東京, 9 月. [日熱帯医学会誌 2001; 29(増): 165]
- 10) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾(¹慶応大). *Entamoeba invadens* の増殖および嚢子形成へのシグナル伝達分子の関与. 第 42 回日本熱帯医学会大会. 東京, 9 月. [日熱帯医学会誌 2001; 29(増): 166]
- 11) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾(¹慶応大). *Entamoeba* の増殖および嚢子形成へのカルシウムイオンの関与. 第 61 回日本寄生虫学会東日本大会. 東京, 10 月.
- 12) 渡辺直熙, 前田啓子(順天大). ラット Th2 免疫応答における CD80 と CD86. 第 51 回日本アレルギー学会総会. 福岡, 10 月. [アレルギー 2001; 50: 972]
- 13) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾(¹慶応大). Cytochalasin D による *Entamoeba invadens* の脱囊促進. 第 34 回日本原生動物学会大会. 神戸, 11 月. [原生動物学会誌 2001; 35: 34]
- 14) 熊谷正広. (ケースフォーラム)マラリアの検査. 第 50 回日本感染症学会東日本地方会総会第 48 回日本化学療法学会東日本支部総会合同大会. 東京, 11 月. [第 50 回日本感染症学会東日本地方会総会第 48 回日本化学療法学会東日本支部総会合同大会プログラム・講演抄録集: 39]
- 15) 木村元子¹⁾, 勝本拓夫¹⁾, 渡辺直熙, 谷口 克¹⁾, 古関明彦¹⁾, 中山俊憲¹⁾(¹千葉大). 哺乳類ポリコム群遺伝子 *mel-18* による Th2 細胞への分化調節. 日本免疫学会総会. 大阪, 12 月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 2001; 31: 51]
- 16) 古田隆久¹⁾, 菊地たかね¹⁾, 渡辺直熙, 菊谷 仁¹⁾, 高津聖志¹⁾, 三宅健介¹⁾(¹東大). マラリア感染防御機構における IgE の役割. 日本免疫学会総会. 大阪, 12 月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 2001; 31: 122]
- 17) 渡辺直熙, 今井 透, 遠藤朝彦, 名和行文(宮崎医大). (ワークショップ)アレルギーと寄生虫感染. 日本臨床免疫学会. 大阪, 12 月. [日臨床免疫会誌 2001; 24:

- 18) 熊谷正広, 小林正規(慶応大), 沖田智瑞, 大友弘士. 赤痢アメーバの染色標本作製法の改良. 成医会総会, 東京, 10月. [慈恵医大誌 2001; 116: 417]
- 19) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾(¹Keio Univ). Inhibition of excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens* by the dinitroaniline herbicide oryzalin. Conference on Amebiasis and the Biology of Entamoeba histolytica. Agra, Feb.
- 20) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 竹内 勤(慶応大), 野崎知義(感染研). 赤痢アメーバのファルネシル転移酵素遺伝子のクローニングと発現. 第71回日本寄生虫学会大会. 伊勢原, 3月. [プログラム抄録集 2002; 92]

IV. 著 書

- 1) 渡辺直熙. 高親和性 IgE 受容体・低親和性 IgE 受容体. 森田 寛, 永倉俊和, 岡本美孝. アレルギーナビゲーター. 東京: メディカルレビュー社, 2001. p. 176-7.

V. その他

- 1) 牧岡朝夫, 竹内 勤(慶応大). アメーバ症の化学療法剤の標的に関する研究. 平成 12 年度厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業 [わが国におけるアメーバ症の実態の解明と対策確立に関する研究] 報告書. 2001. p. 21-4.
- 2) 染谷泰寿, 谷口幹太, 相澤摩周, 荒川泰弘, 木村哲太, 瀧川和俊, 長谷川元, 濱口昭彦, 高添一典, 北島武彦, 田嶋尚子, 熊谷正広, Shock, ARDS, MOF を合併した重症熱帯熱マラリアの 1 社会復帰例. Prog Med 2001; 21(2): 412-5.
- 3) 渡辺直熙. 蠕虫感染による粘膜免疫の発現に関与する細胞間表面分子. 平成 11 年~13 年度科学研究費補助金(基盤研究 C2) 研究成果報告書. 2002.
- 4) 牧岡朝夫, 竹内 勤(慶応大). アメーバの嚢子形成機構の解明を通じた薬剤開発の標的の研究. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業「日和見感染症の治療に関する研究」報告書. 2002. p. 49-54.

臨床検査医学講座

教授: 町田 勝彦	臨床微生物学, 臨床免疫学
教授: 真柄 直郎	臨床病理学, 臨床血液学
助教授: 大西 明弘	臨床肝臓病学
講師: 鈴木 政登	臨床生理学
講師: 保科 定頼	臨床微生物学
講師: 太田 真	臨床生理学
講師: 立石 修	臨床生理学
講師: 海渡 健	臨床血液学
講師: 須江 洋成	精神神経医学
講師: 松浦 知和	臨床細胞生理学
講師: 田村 忠司	臨床腎臓病学

研究概要

I. 臨床生理学に関する研究

1. 250 km ウルトラマラソン (U) (36 時間) 選手における酸化ストレスの程度を競技前後に随意尿を用いて尿中バイオピリン(BP)を指標に, また「心筋疲労」の原因として Interleukin-6 (IL-6) との関連性を検討した。(BP) とは肉体的精神的ストレス下に生じた活性酸素とビリルビンが反応して生成される物質である。一方, 心機能不全に対してサイトカインの関与が報告されており, 神経体液因子の亢進さらには免疫細胞より産生されるサイトカインが直接的な陰性変力作用, β 受容体反応抑制作用, NO 産生を介する心筋細胞障害により心機能を抑制するとされる。測定結果では競技にて尿中 (BP) は 3 倍以上増加し血 IL-6 も著明に増加した。(U) は開腹手術以上の酸化ストレスがあることが判明し, (U) による心筋傷害の一因として高サイトカイン血症が考えられた。

2. 15 時間かけて津軽海峡を遠泳による単独横断を強行した 50 歳男性の生体記録, 血液検査を行った。その結果 (U) に比較し心臓ホルモンの分泌亢進および生化学的変動は少ないものの白血球・CRP など炎症反応の程度は強く「走行」と「水泳」の差異が明らかとなった。

3. 糖尿病における運動療法は血圧上昇に起因した腎症の進展を伴うことが知られている。その防止対策を肥満・糖尿病モデル OLETF ラットを用いて自発走運動と降圧剤カプトプリーの服用とを併用した結果, 腎重量や基底膜厚の肥大および尿中アルブミン排泄増加を伴わずに糖・脂質代謝の改善と骨格筋重量の増加が観察され, 糖尿病の運動療法では血圧管理の重要性が指摘された。

4. 発作性心房細動例における長期予後結果について検討を行った結果、心機能低下例、高齢者では脳血管事故の発生頻度が高く、積極的な抗凝固療法が必要と考えられた。心拍変動を指標にしたチェーンストークス呼吸 (CSB) 合併心不全例の検出について研究を勧めた結果、CSB 合併例では特徴的な心拍変動パターンを呈し心拍変動解析法は CSB 合併心不全例の検出に有用であると考えられた。循環器科病診連携に関する研究を行い、胸痛または虚血性心電図異常精査を目的に紹介のあった患者の内、糖尿病、胸痛および心電図異常が共に有する例、労作時胸痛、高血圧、負荷心電図陽性である例は高度狭窄例が多かった。

II. 臨床細菌学に関する研究

1. 黄色ブドウ球菌性熱傷様表皮剥奪素 (ET) の標的物質の解析: ET はブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群の原因毒素であるが、表皮の顆粒層や棘皮層細胞間を切断する活性を有しているが具体的な標的物質は不明なために追求している。前回までに生後4日以内の仔マウスの皮膚細胞で β と γ -カテニンの mRNA が検出されたと表皮の剥奪活性が一致することを見出した。抗血清を用いた抑制試験を行いながら具体的な物質を求めている。

2. 遺伝子診断のための DNA チップおよびプロテインチップの開発により *Helicobacter pylori* の菌体表面蛋白 (OMP) 変異と病態解析を行い、OMP と反応するモノクロナル抗体を作製中である。(バイオベンチャー柱 III)。

3. 開発途上国における細菌性腸管感染症の簡易診断法の開発と応用に関する研究を共同研究としてを行い、広域宿主プラスミドの複製領域共通塩基配列を用いたサルモネラ簡易診断法の開発応用を行った(国際医療協力研究委託事業)。

4. 多目的酸素電極装置を用いて短時間で薬剤感受性試験結果を得るための研究を行っている。今回は肺炎球菌、ヘモフィルス属の菌種について検討した。

5. 「焼却灰中のダイオキシン類を対象とした微生物分解技術の開発に関する」により好熱菌 *Bacillus midousuji* を用いた toxic chemical の浄化(環境省)の基礎、応用研究を行った。「ダイオキシン類汚染水質・土壌の微生物による直接浄化システムに関する調査研究」により水系のダイオキシン分解手法を検討した(財団法人エンジニアリング振興協会)

III. 臨床化学に関する研究

日本における C 型肝炎の増加、それに伴う肝硬変・肝癌の急増は社会的問題になってきている現状である。我々グループはウイルスの面からのアプローチではなく、C 型肝炎硬変・肝炎患者の持つ解毒能力の違いについて研究し、より肝癌になりやすい遺伝的背景が解毒酵素チトクローム P450 (CYP) の subtype である CYP2C19 の遺伝的多型に存在するのではないかという仮説を Life Science に報告した。この仮説をさらに large scale にするべく進めるとともに、他の CYP subtype の遺伝的多型ではどうかを調査中である。

IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

好酸球増多症の病態解析: 好酸球増多症の病態を解析するため、好酸球数と sIL2-R, IL-4, IL-5, IgE, Th1/Th2 バランスなどを検討した。程度の差はあるが sIL2-R が増加する症例が多く、Tリンパ球の活性化が存在した。高値群では、貧血はあるが IL2-R と IgE が相関せず、様々な基礎疾患が存在したが、正常値群では貧血はないが sIL2-R と IgE が相関した。好酸球増加症例で sIL2-R が高値を呈する場合にはアレルギー性疾患以外に他の基礎疾患の存在が示唆された。また Th1 低値, Th2 高値, Th1/Th2 低値であり、この比率は治療経過を良く反映し、治療指針の一つとなるものと考えられた。

V. 精神神経医学に関する研究

引き続き古典的脳波についての臨床的意義の再考を行い、てんかん例にみられたビマン性 α に関して興味深い結果が得られたので報告した。また、薬物に良好な反応を示し、特徴的な脳波象を呈した症例のてんかん学における位置づけを考察した。さらに小児科領域で主に用いられ有効とされたベンゾジアゼピン系薬剤の成人てんかん例における効果を検討した。

VI. 臨床細胞生物学に関する研究

1. バイオ人工肝臓を用いた研究: 慈恵医大で樹立されたヒト肝癌細胞 (FLC) を、ラジアルフロー型バイオリアクターで還流・3 次元培養し、バイオ人工肝臓を構築した。このバイオ人工肝臓を利用して、① ヒト薬物代謝のシミュレーションモデルの開発、② 不死化肝類洞壁細胞との共培養による肝組織再構築、③ 肝性脳症の改善を目的とした人工肝臓の開発を行っている。FLC 細胞では、肝薬物代謝酵素 CYP のヒト分子種で最も大きい地位を占める

CYP3A4の誘導がかかり、リファンピシンでの誘導は3次元培養下では単層培養の100倍に及ぶことが判明した。テストステロンの消退曲線も得られ、実際の薬物相互作用をin vitroで検討する段階まで研究が進捗している。FLCと不死化伊東細胞・上皮細胞の共培養では、肝組織に近い微細構造が再構築され、さらに上皮細胞には篩板状小孔が再出現した。臨床用バイオ人工肝臓の開発のため、ブタを用いた劇症肝炎モデルを作成中である。また、脳症の評価のためブタでの脳波測定法を開発した(薬理学・実験動物施設との共同研究)。バイオ人工肝臓の研究は、慈恵医大と私学振興・共済事業団によるプロジェクト研究の一環である。

2. 肝臓におけるビタミンA代謝に関する研究: 不死化伊東細胞を樹立し、レチノール・エステル化酵素であるlecithin: retinol acyltransferase (LRAT)の発現様式に関して、単層培養と3次元培養で比較している。また、LRATの抗体を作成し、免疫組織化学的に肝臓におけるLRATの細胞分布を検討している。

VII. 病理形態学に関する研究

肝硬変の形態特性につき血管構築を手掛かりとして復構による三次元的な検索を続けている。肝硬変の構造的な成り立ちの解明のため、肝硬変に至る改変の途上にある慢性肝炎症例を追跡中である。

VIII. 臨床腎臓学に関する研究

透析患者における心機能・合併症評価: 透析歴10年未満の血液透析患者をコントロールとし、透析歴10年以上の非糖尿病性血液透析患者および糖尿病性血液透析患者と比較することにより長期透析患者における心合併症を評価する。

拡張型心筋症様病態を示す透析患者の臨床的特徴を明らかにし、適正体重再評価の心機能に与える効果を検討する。

「点検・評価」

本講座の研究は多岐の分野に亘って行われているが、各々は継続的に研究を行っているため研究テーマは前回とあまり変わっていない。臨床生理学領域では①超長時間持久的有酸素負荷と心臓機能についての研究、②ヒト糖尿病モデルラットを用いた運動療法と腎症発症阻止として降圧剤使用の検討、③発作性心房細動症例の長期予後結果についての研究。臨床微生物学領域では①黄色ブドウ球菌性表皮剝奪素の標的物質の追求、②サルモネラ菌プラス

ミドの複製領域共通塩基配列を用いたサルモネラ菌の疫学調査用診断法の開発、③多目的酸素電極装置を用いて肺炎レンサ球菌やインフルエンザ菌の薬剤感受性を短時間で測定する条件の検討、④焼却灰中のダイオキシン類の好熱菌による分解技術の開発と応用についての研究、⑤ヘリコバクターピロリ菌の変異と病態の解析。臨床化学領域ではC型肝炎・肝硬変患者の肝臓解毒能力の違いから、肝癌になり易い遺伝的背景と解毒酵素チトクロームP450 (CYP)の1種であるCYP2C19の遺伝的多型との間に関係があるという仮説の検証。臨床血液学・臨床免疫学領域では、好酸球増多症の病態とインターロイキン、IgE、Th1/Th2の比等との検討による病態解析。臨床細胞生物学領域ではバイオ人工肝臓を用いて①薬物代謝のシュミレーションモデルの開発、②肝組織再構築、③肝性脳症の改善可能な人工肝臓の開発、④肝臓におけるビタミンA代謝の解析などが行なわれている。精神神経医学領域では脳波の解析を介して、てんかんと抗てんかん薬の有効性に関する検討。病理形態学領域では肝硬変成立の構造的解析を長年に亘って継続中。臨床腎臓学領域では、透析歴10年未満患者と10年以上の血液透析患者とにおける心機能の比較を行い心機能における予後評価の検討と解析の実施。以上のような研究によって得られた成果の発表も行なわれている。さらに各自の研究が各省庁をはじめ企業から研究費を得る事を積極的にしながら研究活動を活発に行っていることは評価に値する。しかし、本講座における研究の特徴はやや実用化研究に傾いているので総体的な反省点として、具体的な成果が得られることを期待したいところである。

その他

第13回日本臨床微生物学会総会(会期: 2002年1月25日(金)・26日(土)・27日(日))を主催。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Chiba M¹⁾, Nakamura T¹⁾, Hoshina S, Kitagawa Y¹⁾ (¹Akita Univ). Optimal cases and sites to search for primary microbial agents in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1066-7.
- 2) Chiba M¹⁾, Hoshina S, Kono M, Tobita M¹⁾, Fukushima T¹⁾, Iizuka M¹⁾ (¹Akita Univ), Watanabe S. *Staphylococcus aureus* in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 615-20.
- 3) Saito M, Matsuura T, Kawada M, Masaki T, Sujino H, Hasumura S, Nagamori S. Co-culture

- of immortalized hepatic sinusoidal cells and functional liver cell lines for development of an artificial liver. *Cell of the Hepatic Sinusoid* 2001; 8: 319-20.
- 4) Sekita T, Tamaru J¹⁾, Kaito K, Katayama T, Kobayashi M, Mikata A¹⁾ (¹Saitama Medical School). Primary central nervous system lymphomas express Vh genes with intermediate to high somatic mutations. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 377-85.
 - 5) Tateishi O, Shouda T, Azuma Y, Chin K, Nogimura T, Gotou Y, Itou T, Mochizuki S, Machida K. Heart rate variability in congestive heart failure. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24: 75-81.
 - 6) Kunihiro N, Kawai B, Sanjo A, Osaka K, Ohnishi A. Platelet aggregation and coagulation and fibrinolysis parameters in both portal and systemic circulations in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2001; 19: 52-9.
 - 7) Kunihiro N, Kawai B, Sanjo A, Osaka K, Ohnishi A. Platelet aggregation and coagulation and fibrinolysis parameters in both portal and systemic circulations in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2001; 19: 52-9.
 - 8) Nakada J, Ito H, Furuta N, Oishi Y, Yamaguchi Y, Matsuura T, Hatata Y, Nagamori S. Ultrastructure of human pheochromocytoma cells cultured for long periods. *Med Electron Microsc* 2002; 35: 53-9.
 - 9) Tateishi O. Clinical significance of the acoustical detection of coronary artery stenosis. *J Cardiol* 2001; 38: 255-62.
 - 10) 鈴木政登. 運動時の呼吸循環応答. 中谷電子計測技術振興財団年報 2001; 15: 10-5.
 - 11) 木村真規¹⁾, 鈴木政登, 矢澤 誠¹⁾, 村岡 功¹⁾(¹早大). 腕クランキング運動時の心拍応答に及ぼす浸水の影響. *日運動生理誌* 2001; 8(1): 41-8.
 - 12) 保科定頼. 遺伝子増幅廃棄物. *医療廃棄物研究* 2002; 14: 101-13.
 - 13) 須江洋成, 中山和彦, 高橋千佳子, 山本卓二(足利短大). てんかんにおける diffuse α について. *てんかん研究* 2001; 19: 196-200.
 - 14) 須江洋成, 中山和彦, 高橋千佳子, 真柄直郎, 町田勝彦, 牛島定信. Clonazepam の単剤治療が有効であったてんかん例. *精神科治療* 2001; 16: 395-9.
 - 15) 高橋千佳子, 須江洋成, 中山和彦, 三宅 永, 牛島定信. 成人てんかん例におけるロフラゼパ酸エチルの治療効果. *精神科治療* 2001; 17: 355-60.
 - 16) 白井樹子, 須江洋成, 海老沢俊夫, 宇都宮保典, 高橋千佳子, 中山和彦, 細谷龍男, 牛島定信. てんかん発作がみられた進行麻痺の合併例. *臨脳波* 2001; 43: 533-6.
 - 17) 海渡 健. 形態カンファレンス一症例を中心に, 治療過程における細胞形態の変化. *東京都臨床衛生検査技師会誌* 2001; 29: 295-300.
 - 18) 佐藤成明, 高橋現一郎, 柴 琢也, 三宅 彰, 久保朗子, 谷内 修, 北原健二, 立石 修, 町田勝彦. ベータ遮断薬が心拍および自律神経機能に及ぼす影響. *眼臨医報* 2001; 95: 289-92.
 - 19) 正田 暢, 大山典明, 古谷伸之, 立石 修, 多田紀夫, 小林正之, 町田勝彦. 高脂血症患者における Fluvastatin の効果. *Prog Med* 2001; 21: 975-81.
 - 20) 立石 修. 心電 SAS ホルターの意義, 有用性. *Heart and Wellness* 2001; 9: 12-3.
 - 21) 正田 暢, 立石 修, 本田陽一, 町田勝彦. 心不全症例の心拍変動に関する検討. *Ther Res* 2001; 22: 1539-43.
 - 22) 立石 修, 正田 暢, 町田勝彦. チェーンストークス呼吸発生時の心拍変動 (ホルタ心電図を用いた検討). *心電図* 2002; 22(suppl 1): S-1-5.
 - 23) 横溝絵里子, 立石 修, 青山尚文, 阿部邦彦, 杉本健一, 西山晃弘, 石川眞一郎, 小幡進一郎, 望月正武. 発作性心房細動の長期予後に関する検討. *心電図* 2002; 22: 111-7.
 - 24) 立石 修. チェーンストークス呼吸合併例の心拍変動. *心電図* 2002; 22(S1): 82-4.
 - 25) 立石 修, 藤代健太郎. 時差. *臨検* 2001; 45: 636-9.
 - 26) 藤田雅巳, 大久保ゆかり, 大西明弘. Nitroglycerin 貼付剤 SN2 と SK-866 の生物学的同源性および皮膚刺激性の検討. *薬理と治療* 2001; 29: 331-46.
 - 27) 正田 暢, 大山典明, 古谷伸之, 立石 修, 多田紀夫, 小林正之, 町田勝彦. 高脂血症患者における Fluvastatin の効果—血清過酸化脂質と動脈硬化指数に及ぼす影響—. *Prog Med* 2001; 21(4): 975-81.
 - 28) 正田 暢, 立石 修, 本田陽一, 町田勝彦. 心不全症例の心拍変動に関する検討—夜間呼吸障害との関連—. *Ther Res* 2001; 22(7): 1539-43.

II. 総 説

- 1) 保科定頼, 町田勝彦. *Helicobacter* の検出法の実際. *臨病理* 2001; 49(2): 126-9.
- 2) 保科定頼. 再生医療のための細胞計測・診断技術特集: 再生医療と医科機械. *日本医科器械学雑誌* 2002; 72: 304-9.
- 3) 保科定頼. 1. Viable but non culturable (VBNC)

の微生物学. 耳鼻展望 2002; 45(2): 139-43.

- 4) 町田勝彦, 保科定頼. 2. 感染症の遺伝子検査—臨床の場で用いる場合の問題点, 今後の展望. 医のあゆみ 2002; 200(11): 874-6.
- 5) 松浦知和, 齊藤勝也, 筋野 甫, 蓮村 哲, 政木隆博, 永森静志. 特集: 人工肝臓研究—最近の進歩—肝癌細胞由来ヒト高機能肝細胞株の樹立. 外科 2001; 63: 539-43.
- 6) 村上重人, 大西明弘. C型肝炎変患者における肝癌と薬物代謝酵素の遺伝子多型. 細胞 2001; 33: 470-3.
- 7) 大西明弘. 急性喘息発作とテオフィリン. カレントセラピー 2001; 19: 108-10.
- 8) 大西明弘. 薬物動態・薬効に基づく高齢者の薬物療法. 内科 2001; 87: 215-23.
- 9) 町田勝彦. キーとなる臨床検査 薬剤耐性遺伝子の検査. 現代医療 2001; 33(7): 206-15.
- 10) 正田 暢, 多田紀夫. Small dense LDL. カレントセラピー 2001; 19(6): 96.

III. 学会発表

- 1) 鈴木政登, 穂積典子, 木村真規(早大). 糖尿病モデル OLETF ラットに対する運動療法の影響—糖脂質代謝能, 組織脂質含量および腎機能に及ぼす強度の影響. 第 78 回日本生理学会. 京都, 3 月. [第 78 回日本生理学会予稿集]
- 2) 鈴木政登, 石山育朗(國学院栃木短大), 木村真規(早大), 穂積典子. 健康人の最大酸素摂取量基準域およびその判定基準. 第 9 回日本運動生理学会. 横浜, 8 月. [第 9 回日本運動生理学会予稿集]
- 3) 槌谷恵美, 保科定頼, 河野 緑, 町田勝彦. 酸素電極法による細菌薬剤感受性測定—栄養要求性の厳しい菌を中心に. 第 5 回多目的酸素電極装置研究会. つくば, 7 月.
- 4) 坂本和美, 槌谷恵美, 河野 緑, 保科定頼, 兼本園美, 相曾正義, 真柄直郎, 町田勝彦. H. influenzae, S. pneumoniae の薬剤感受性測定と耐性化の現状. 第 48 回日本臨床病理学会総会. 横浜, 8 月. [臨床病理 2001; 49(補冊): 166]
- 5) 河野 緑, 保科定頼, 根岸由紀, 町田勝彦. 16SrRNA-23rRNA スペーサー領域および新たに検索した領域の繰返し配列をプライマーに用いた PCR 法による MRSA の型別方法についての検討. 第 46 回ブドウ球菌研究会. 徳島, 9 月.
- 6) 保科定頼, 井上 薫, 河野 緑, 町田勝彦. 広域宿主プラスミドの複製領域共通配列を用いたサルモネラ型別法の開発. 第 8 回日本遺伝子診療学会大会. 東京, 9 月.
- 7) 槌谷恵美, 坂本和美, 河野 緑, 保科定頼, 兼本園美, 町田勝彦. H. influenzae, S. pneumoniae の分離状況及び薬剤感受性について. 第 13 回日本臨床微生物学会総会. 東京, 1 月. [日本臨床微生物学雑誌 2001; 11(4): 97]
- 8) 河野 緑, 保科定頼, 兼本園美, 町田勝彦. MRSA の rep-PCR 法による型別方法についての検討. 第 13 回日本臨床微生物学会総会. 東京, 1 月. [日本臨床微生物学雑誌 2001; 11(4): 97]
- 9) 松浦知和. バイオ人工肝臓を用いたビタミン A 代謝研究モデルの開発. 第 293 回脂溶性ビタミン総合研究委員会. 東京, 9 月.
- 10) 松浦知和. The Role of Retinol Esterification of the Liver. 第 2 回中日国際ビタミン学会. 上海, 10 月.
- 11) 須江洋成, 高橋千佳子, 中山和彦, 牛島定信. 局在関連性でんかんにおける潜因性について. 第 35 回日本てんかん学会. 東京, 9 月.
- 12) 海渡 健, 大坪寛子, 島田 貴, 小笠原洋治, 薄井紀子, 小林正之. 再生不良性貧血骨髄 CD34 陽性細胞における接着分子発現の検討 (免疫抑制療法前後の変動). 第 63 回日本血液学会総会. 名古屋, 4 月. [Int J Hematol 2001; 73 (suppl): 204]
- 13) 立石 修, 正田 暢, 町田勝彦. チェーンストークス呼吸発生時の心拍変動 (ホルタ心電図を用いた検討). 第 20 回ホルタ心電図研究会. さいたま, 6 月.
- 14) 立石 修. 夜間無呼吸時にみられる心拍変動. 第 2 回地球太陽生態系と時間治療研究会. 東京, 11 月.
- 15) 太田 真, 小原 誠(協栄生命健康事業団), 河野照茂, 中島幸則, 中村 豊, 佐藤美弥子, 渡辺雅之(東京学芸大), 小笠原定雅(東京女子医大), 小堀悦孝(藤沢市保険医療センター), 鈴木政登, 町田勝彦. 250 km ウルトラマラソンにおける Interleukin-6. 第 56 回日本体力医学学会. 仙台, 9 月. [体力科学 2001; 50: 993]
- 16) 太田 真, 今西昭雄, 榊田礼三, 小原 誠, 鈴木政登, 町田勝彦. 津軽海峡単独遠泳横断のスポーツ医学. 第 24 回日本プライマリケア学会. 青森, 6 月. [日 PC 学会誌 2001; 24: 168]
- 17) 横山雄介, 秋月摂子, 阿部郁朗, 小谷一夫(第一化学薬品), 須藤加代子(国際学院埼玉短期大学), 中嶋孝之, 大西明弘. 高コリンエステラーゼ血症についての検討 (遺伝子変異, 単位蛋白比活性). 第 48 回日本臨床医学会総会. 横浜, 8 月. [臨床病理 2001; 49(補冊): 124]
- 18) 田村忠司. (シンポジウム) 心血管/脳血管障害の進行をいかに阻止するか (2) 透析心: 器質性か機能性か. 第 4 回腎と筋・エネルギー研究会. 京都, 11 月.
- 19) Shoda T, Tada N, Ohyama N, Furutani N, Tateishi O, Kobayashi M, Machida K. Fluvastatin has direct effects on the reduction of lipid peroxide levels. XIV International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. New York, Sept.

- 20) 正田 暢, 大山典明, 古谷伸之, 吉田 博, 立石 修, 多田紀夫, 小林正之. Temocapril (TCA) の長期投与が高血圧性心肥大に与える影響—左心室心筋重量係数(LVMI)の経時的変化—. 第99回日本内科学会講演会. 名古屋, 3月. [日内会誌 2002; 91(臨時増刊): 132]

IV. 著 書

- 1) 鈴木政登. 第2章 体液に及ぼす運動の功と罪. 中野昭一編. 図説・運動・スポーツの功と罪. 第2版. 東京: 医歯薬出版, 2001. p. 28-43.
- 2) 秋月摂子, 川久保孝, 大西明弘. 総論, 日本の製薬産業の現状と新薬ができるまで, 臨床の場で知っておきたい薬物相互作用. 田中照二, 大西明弘編. 実践治療薬ガイド: 薬理学的メカニズムをふまえて. 改訂2版. 東京: 日本医事新報社, 2001. p. 3-44.
- 3) 大西明弘. 老化と薬物療法: 1) 老年者の薬物代謝
2) 老年者における薬物相互作用. 福地義之助編. 老年呼吸器病学. 東京: 永井書店, 2001. p. 175-88.
- 4) 太田 眞. 徐脈性不整脈. 三宅良彦, プチナース心電図 Q & A. 東京: 照林社, 2002. p. 77-107.
- 5) 町田勝彦. スタフィロキナーゼ. 櫻井 純, 本田武司, 小熊恵三編. 細菌毒素ハンドブック. 東京: 株式会社サイエンスフォーラム, 2002. p. 267-74.

V. その他

- 1) 代表研究者 本田武司(大阪大), 分担研究者 保科定頼「広域宿主プラスミドの複製領域共通塩基配列を用いた簡易診断法の開発応用に関する研究」報告書. 平成 12, 13, 14 年度国際医療協力研究委託事業 12 指 1. 2002.
- 2) 委員長 保科定頼. 「ダイオキシン類汚染水質・土壌の微生物による直接浄化システムに関する調査研究」報告書. 平成 13, 14 年度財団法人エンジニアリング振興協会. 2002.
- 3) 代表研究者 古市 徹(北大), 分担研究者 保科定頼. 焼却灰中のダイオキシン類を対象とした微生物分解技術の開発に関する研究. 平成 13 年度廃棄物処理等科学研究(環境省) 研究報告書. 2002.
- 4) 海渡 健. 形態カンファレンス 症例を中心に, 治療過程における細胞形態の変化について. 東京都臨床衛生検査技師会誌 2001; 29: 295-300.

臨床医学

内科学講座 消化器・肝臓内科

教授：戸田剛太郎	消化器病学
助教授：銭谷 幹男	消化器病学 (肝)
助教授：相澤 良夫	消化器病学 (肝)
助教授(外)：藤瀬 清隆	消化器病学 (肝)
助教授(外)：山内 眞義	消化器病学 (肝)
講師：伊坪真理子	消化器病学 (肝)
講師：西野 博一	消化器病学 (脾)
講師：本間 定	消化器病学 (肝)
講師：高木 一郎	消化器病学 (胆)
講師：鳥居 明	消化器病学 (消化管)
講師：山根 建樹	消化器病学 (消化管)
講師：松藤 民子	消化器病学 (肝)
講師：村上 重人	消化器病学 (肝)
講師：中島 尚登	消化器病学 (肝)
講師：渡辺 文時	消化器病学 (肝)

研究概要

I. 消化管に関する研究

逆流性食道炎 (GERD)：GERD の発生と肥満の関係性を明らかにするため、内視鏡検査を施行した男性 579 例において、GERD 有所見群は、無所見群に比べ肥満の 4 つの指標 (BMI, 体脂肪率, 内臓脂肪と関連の高いウエスト周囲径, 20 歳時からの体重増加量) すべてに関して有意に高値を示した。また、重症度の評価では Los Angeles 分類の Grade M から A への進行にはウエスト周囲径が関連しており、GERD の発生に肥満が関係していることが示された。

過敏性腸症候群：一般会社員を対象としてアンケートにより過敏性腸症候群の実態調査を施行した。過敏性腸症候群と考えられる人の割合は男性 10.3%, 女性 28.4% であり、医療機関への受診率は 6.9% であった。

炎症性腸疾患の栄養療法：緩解期クローン病、潰瘍性大腸炎患者への新たな食事療法の試みとして、n-3 系多価不飽和脂肪酸食品交換表の導入は、簡便に 1 日の n-6 系脂肪酸摂取量を 1/2 に減少させ、n-3 系脂肪酸摂取量を 2 倍に増加させることができるため、食事の QOL を低下させずに緩解維持が可能であることが示された。

II. 肝臓に関する研究

HBs 抗原陰性の肝硬変および肝細胞癌：HBs 抗原陰性の肝硬変および肝細胞癌 146 例について、年齢、性、総飲酒量、喫煙係数、血小板数、HCV 抗体、HBs 抗体、HBc 抗体、および新鮮血清での HBV 遺伝子断片の検出のいずれが肝発癌に関連する因子であるか多重ロジスティックモデルを用いて検討した結果、HBV 遺伝子断片検出が独立の有意な因子であった。HBs 抗原陰性例でも、HBV が肝細胞癌の発症に関わっている例もあると考えられた。

HCV ワクチン研究：HCV 構造タンパクをコードしたプラスミド DNA の投与により、HCV トランスジェニックマウスの免疫寛容を克服し、液性、細胞性免疫が誘導されることを示した。

自己免疫性肝炎 (AIH) モデルにおける肝細胞障害機序の解析：樹状細胞と高分化型肝癌細胞の融合細胞の移入により作製した新たなマウス実験的 AIH モデルの肝細胞障害機序について検討した。融合細胞を移入したマウスの脾臓内 CD8 陽性 T 細胞、肝臓内 CD8 陽性 T 細胞はいずれも *in vitro* で自己肝細胞に対する障害性を有していた。しかし、*in vivo* で肝障害を惹起するには融合細胞の移入だけでは不十分で IL-12 の併用投与が必要であった。本モデルにおける肝障害は融合細胞移入による寛容破綻と IL-12 投与による肝内免疫環境変化の 2 段階の応答により誘導されることが示された。

原発性胆汁性肝硬変 (PBC)：PBC の発症・進展に関与する遺伝子的背景を明らかにするため、PBC 症例 95 名の DR8 ゲノタイプを解析した。PBC 患者では健常人に比し DRB8 アリルを高頻度に有し DRB8 陽性患者は陰性患者に比し UDCA 治療による ALP の低下が鈍いことが示された。

PBC 57 例を対象に抗ミトコンドリア抗体 (AMA) サブクラス発現プロファイルを解析、病態との関連を検討したところ、M2 のみ陽性群に比し M2+M4 陽性群は ALP 低値例が多く、M2+M9 陽性群は ALP 高値、肝硬変例が多く、日本人 PBC における AMA サブクラス発現プロファイルと病型との関連は従来の欧米からの報告とは異なっていた。

PBC における酸化ストレス動態の解析を目的に、当科にて臨床病理的に PBC と診断された 74 例 (男性 6 例, 女性 68 例) の血清 TRX 値を測定したところ、健常人に比し有意に高値を示し、ALP, IgG, IgM

と正の相関を認め、PBCの病態形成に酸化ストレスが関与する可能性が示された。

アルコール性肝障害：Tsukamoto-Frenchモデルにより慢性アルコール投与を行ったラットから抽出したクッパー細胞ではレチノイン酸シグナルの低下しており、これがサイトカイン産生の亢進の誘因となることが推測される。

ラットに慢性アルコール投与を行うと、肝障害とともに睾丸重量および血清テストステロン値が低下し、筋障害がみられ、睾丸の重量と筋重量とは有意な相関を示すことを明らかにした。これらの結果から、アルコール性肝障害においては、睾丸の障害に伴うテストステロンの低下の結果、蛋白異化が亢進し、筋障害を起こすと推測された。

肝硬変治療：肝硬変患者に対して、アミノレバンENを就寝前投与することによって、蛋白代謝、脂質代謝が改善し、従来の投与法に比べ有効であることを明らかにした。

肝細胞癌：1990年から10年間の当科肝細胞癌患者の74.7%を占めるHCV抗体陽性例ではほぼ全例が慢性肝疾患を併存していたが、HCV抗体陰性例では約10%が非併存例であった。とくにHBs抗原陰性例ではその14%が正常肝とみなされた。HCV抗体陰性、HBs抗原陰性で基礎肝病変のない症例でも70%がHBs抗体、HBe抗体陽性であり、潜在するB型肝炎ウイルスの発癌への関与が示唆された。

原発性肝細胞癌の治療：肝細胞癌に対する経皮的な水溶性造影剤混合エタノール注入療法を3cm以下の小肝癌に施行し、局所再発を減少させることを報告した。当施設における小肝細胞癌のPEITによる治療成績は、5年生存率73%と良好で、生存期間に最も影響する因子は臨床病期とAFP値であった。また、PEIT後の肝内異所発癌に関与する因子を検討した結果、治療側としては、唯一SNMC投与が独立因子であり、肝癌局所治療後のSNMC投与の有用性を明らかにした。

バイオ人工肝臓：慈恵医大で樹立されたヒト肝癌細胞(FLC)を、ラジアルフロー型バイオリアクターで還流・3次元培養し、バイオ人工肝臓を構築した。FLC細胞では、肝薬物代謝酵素CYPのヒト分子種で最も大きい地位を占めるCYP3A4の誘導がわかり、リファンピシンの誘導は3次元培養下では単層培養の100倍に及ぶことが判明した。FLCと不死化伊東細胞・内皮細胞の共培養では、肝組織に近い微細構造が再構築され、さらに内皮細胞には篩板状小孔が再出現した。

III. 膵臓に関する研究

各種急性膵炎モデルにおいて、膵内にED1, ED2が陽性のマクロファージの出現を確認し、特にPPAR- γ が膵腺房細胞、マクロファージ、筋線維芽細胞において過剰発現している事を明らかにした。このようなPPAR- γ の過剰発現は膵炎の進展のみならず、発症にも関与していることが示唆された。慢性膵炎における膵の萎縮、線維化にCCKの関与は少ないことを明らかにした。膵炎の成因として、アルコールが第一位であるがその発症機序は未だ不明の点が多い。急性膵炎モデルを用いてアルコール性膵障害の一要因として膵微小循環障害の関与を示唆した。

IV. 癌治療

老齢雄性C3H/HeNマウスは約13カ月齢より肝腫瘍を自然発症する。このマウスを13カ月齢に樹状細胞(DC)と腫瘍細胞の融合細胞(FC)で免疫し、16カ月齢で腫瘍発生率を検討すると、FC免疫群は有意に腫瘍発生が抑制された。この抗腫瘍免疫の機序として、FCにより活性化されたCD4+T細胞の産生するインターフェロン- γ により活性化されたマクロファージが効果細胞として作用していることが判明した。

家族性大腸腺腫症のモデルマウス(APC1309)の消化管に発生する腫瘍はFCとインターロイキン-12(IL-12)の併用投与により縮小することが認められた。

各種進行癌症例に対し、FCとIL-12を併用した癌免疫療法の安全性と有効性を検討するパイロットスタディが施行された。本年度は大腸癌3例、胃癌1例、乳癌2例が登録され治療を受けた。治療に関連した有害事象として、大腸癌の一例に軽度の腎障害が認められたが、治療中止により改善した。

「点検・評価」

この数年、医学は臨床、基礎いずれの領域でも目覚ましい進歩と展開を見せており、特に診療面での情報量の増加は診療における多忙をもたらした。医療に対する社会的関心の高まりと相俟って、研究の障害因子の一つとなっている。教育面では座講より実習に重きを置くとする方針は講義への出席者の減少をもたらした。教える側の意欲をそぐマイナス要因となっていると同時に、臨床医学の論理に関する知識のないまま、臨床実習に臨む学生が増加しているのは憂うべき現状と言える。しかし、OSCEの導入により身体所見の採取に関心を持つ学生が増加したこ

とは好ましい状況である。当科では学生担当係が回診に同行し、学生の疾患に対する理解を高めるべく努力しており、学生からの評価も良好である。研究面では医局構成員の研究意欲の減少は憂うべき状況にあり、当科での原著のほとんどが大学院生によるものであり、当科での研究の大学院生依存度が極めて高くなっているのは問題である。同時に、publicationされた研究の多くが学外施設との共同研究であり、当大学のみで行われたものでないことも問題点として挙げることができるかもしれない。また、大学院卒業とともに診療に従事することになるが、多忙のために大学院研究経験を十分に生かすことができないことも問題である。院生については研究の進め方、論文の書き方について十分な基礎的素養のない院生もあり、単なる hobby として研究を行う者もいることは研究の重要性に関する卒前教育も必要ではないかと思われる。研究は診療とは無関係でないことも、これからの卒前教育では学生に理解させることも必要であろうと思われる。本年度は当科の原著論文のうち 2/3 が英文の発表であり、前年度と比較すると状況は好転しつつあるものの、上記したような問題点もあり、なお一層の努力が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamauchi M, Takamatsu M, Maezawa Y, Takagi M, Araki T, Satoh S, Toda G, Saito S. Polymorphism of tumor necrosis factor- β and alcohol dehydrogenase genes and alcoholic brain atrophy in Japanese patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(6suppl): 7S-10S.
- 2) Yamauchi M, Takeda K, Sakamoto K, Searashi Y, Uetake S, Hashimoto K, Toda G. Association of polymorphism in the alcohol dehydrogenase 2 gene with alcohol-induced testicular atrophy. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(6suppl): 16S-18S.
- 3) Homma S, Toda G, Gong J¹⁾, Kufe D¹⁾, Ohno T (1Dana-Farber Cancer Institute). Preventive antitumor activity against hepatocellular carcinoma (HCC) induced by immunization with fusions of dendritic cells and HCC cells in mice. *J Gastroenterol* 2001; 36(11): 764-71.
- 4) Arihiro S, Ohtani H¹⁾, Hiwatashi N¹⁾, Torii A, Sorsa T²⁾, Nagura H¹⁾ (1Tohoku Univ, 2Univ. Helsinki). Vascular smooth muscle cells and pericytes express MMP-1, MMP-9, TIMP-1 and type I procollagen in inflammatory bowel disease. *Histopathology* 2001; 39(1): 50-9.

- 5) Saito A, Fujii G¹⁾, Sato Y²⁾, Gotoh M¹⁾, Sakamoto M¹⁾, Toda G, Hirohashi S¹⁾ (1National Cancer Center Research Institute, 2Kitasato Univ). Detection of genes expressed in primary colon cancers by in situ hybridisation: overexpression of RACK 1. *Mol Pathol* 2002; 55(1): 34-9.
- 6) Motomura K¹⁾, Ohata M, Satre M (Univ California), Tsukamoto H^{1,2)} (1Univ Southern California School of Med, 2Veterans Affairs Greater Los Angeles Healthcare System). Destabilization of TNF- α mRNA by retinoic acid in hepatic macrophages: implications for alcoholic liver disease. *Am J Physiol* 2001; 281: E420-9.
- 7) Koido S, Tanaka Y¹⁾, Chen D¹⁾, Kufe D¹⁾, Gong J^{1,2)} (1Dana-Farber Cancer Institute, 2Beth Israel Deaceness Medical Center, Harrard Medical School). The kinetics of in vivo priming of CD4 and CD8 T cells by dendritic/tumor fusion cells in MUC1-transgenic mice. *J Immunol* 2002; 168(5): 2111-7.
- 8) Tanaka Y¹⁾, Koido S, Chen D¹⁾, Gendler SJ¹⁾, Kufe D¹⁾, Gong J¹⁾ (1Dana-Farber Cancer Institute). Vaccination with allogeneic dendritic cells fused to carcinoma cells induces antitumor immunity in MUC1 transgenic mice. *Clin Immunol* 2001; 101(2): 192-200.
- 9) Sakaguchi S^{1,2)}, Sakaguchi N, Shimizu J¹⁾, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M¹⁾, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M, Takahashi T^{1,2)} (1Tokyo Metropolitan Inst Gerontol, 2Kyoto Univ). Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 2001; 182: 18-32.
- 10) Sakaguchi S^{1,2)}, Takahashi T^{1,2)}, Yamazaki S, Kuniyasu Y, Itoh M¹⁾, Sakaguchi N, Shimizu J¹⁾ (1Tokyo Metropolitan Inst Gerontol, 2Kyoto Univ). Immunologic self tolerance maintained by T-cell-mediated control of self-reactive T cells: implications for autoimmunity and tumor immunity. *Microbes Infect* 2001; 3(11): 911-8.
- 11) Kikuchi T, Akasaki Y, Irie M, Homma S, Abe T, Ohno T. Results of a phase I clinical trial of vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells. Results of a phase I clinical trial of vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50: 337-44.
- 12) Saito M, Matsuura T, Kawada M, Masaki T,

- Sujino H, Hasumura S, Nagamori S. Co-culture of immortalized hepatic sinusoidal cells and functional liver cell lines for development of an artificial liver. *Cells of the Hepatic Sinusoid* 2001; 8: 319-20.
- 13) Preedy VR(King's College London), Adachi J, Peters TJ, Worrall S, Parkkila S, Niemela O, Asamo M, Ueno Y, Takeda K, Yamauchi M, Sakamoto K, Takagi M, Nakajima H, Toda G. Recent advances in the pathology of alcoholic myopathy. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 54S-59S.
- 14) Tsukamoto H (Univ Southern California School of Med), Takei Y, McClain CJ, Joshi-Barve S, Hill J, Schmidt J, Deaciuc I, Barve S, Colell A, Garcia-Riiz C, Kaplowitz N, Fernandez-Checa JC, Yokoyama H, Okamura Y, Nakamura Y, Ishii H, Chawla RK, Barve S, Joshi-Barve S, Watson W, Nelson W, Lin M, Ohata M, Motomura K, Enomoto N, Ikejima K, Kitamura T, Oide H, Hirose M, Bradford BU, Rivera CA, Kono H, Peter S, Yamashita S, Konno A, Ishikawa M, Shimizu H, Sato N, Thurman R. How is the liver primed or sensitized for alcoholic liver disease? *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 171S-181S.
- 15) Crabb DW(Indiana Univ), Pinairs J, Hasanadka R, Fang M, Leo MA, Lieber CS, Tsukamoto H, Motomura K, Miyahara T, Ohata M, Bosron W, Sanghani S, Kedishvili N, Shiraiishi H, Yokoyama H, Miyagi M, Ishii H, Bergheim I, Menzl I, Parlesak A, Bode C. Alcohol and Retinoids. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 207S-217S.
- 16) Neuman MG (Univ Toronto), Brenner DA, Reherman B, Taieb J, Chollet-Martin S, Cohard M, Garaud JJ, Poynard T, Katz GG, Cameron RG, Shear NH, Gao M, Takamatsu M, Yamauchi M, Ohata M, Saito S, Maeyama S, Uchikoshi T, Toda G, et al. Mechanisms of alcoholic liver disease: Cytokines. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 251S-253S.
- 17) Mita T, Shimoda T (National Cancer Center Hospital). Risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive differentiated type gastric carcinoma: clinical significance of histological heterogeneity. *J Gastroenterol* 2001; 36: 661-8.
- 18) Naganuma M¹⁾, Iizuka B(Tokyo Women's Medical Univ), Torii A, Ogihara T(Juntendo Univ), Kawamura Y(Nihon Univ), Ichinose M(Univ Tokyo), Kojima Y(Toho Univ), Hibi T¹⁾(Keio Univ). Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4): 1123-6.
- 19) Hamada, K¹⁾, Doi T¹⁾, Sakura M¹⁾, Mastumoto K¹⁾, Yanagisawa K¹⁾, Suzuki T¹⁾, Kikuchi N¹⁾, Okuda J¹⁾, Miyazaki H¹⁾, Okoshi H¹⁾, Zeniya M, Asukta I¹⁾ (¹Japan Airlines). Effects of hydration on fluid balance and lower-extremity blood viscosity during long airplane flight. *JAMA* 2002; 287(7): 844-5.
- 20) Nakada T, Yamauchi M, Toda G. Influence of liver dysfunction on dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells. *Gan to Kagaku Ryoho* 2002; 29(suppl.1): 230-5.
- 21) Shimada N, Karasawa T, Abe H, Aizawa Y, Zeniya M. Prevalence of the 'a' determinant mutant in Japanese adult HBV carriers seropositive for both HbsAg and anti-HBs. *Jikeikai Med J* 2002; 49(1): 31-41.
- 22) Nakada J, Ito H, Furuta N, Oishi Y, Yamaguchi Y, Matsuura T, Hataba Y, Nagamori S. Ultrastructure of human pheochromocytoma cells cultured for long periods. *Med Electron Microsc* 2002; 35: 53-9.
- 23) Yamauchi M, Takeda K, Sakamoto K, Ohata M, Toda G. Effect of oral branched chain amino acid supplementation in the late evening on the nutritional state of outpatients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2001; 21: 199-204.
- 24) Takahashi A, Yamauchi M, Ohata M. Changes in platelet membrane glycoproteins in patients with chronic hepatitis C during interferon therapy. *Jikeikai Med J* 2001; 48: 139-51.
- 25) 本間 定, 入江正紀, 飯沼敏朗, 玉城成雄, 大野典也, 戸田剛太郎. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた消化器癌に対する免疫療法の基礎的, 臨床的適応. *消と免疫* 2002; 38: 5-9.
- 26) 奥秋 靖, 齋藤 晃, 須藤 訓, 宮川佳也, 鶴田由美, 榎本康之, 穴見美佳, 相澤良夫, 戸田剛太郎. 天然型インターフェロン α 投与により自己免疫性肝炎を発症し治療した C 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2001; 42(12): 676-80.
- 27) 瀬嵐康之, 山内真義, 大畑 充, 井上貴博, 上竹慎一郎, 高木 優, 中島尚登, 戸田剛太郎, 朝倉 正, 大川 清. アセトアルデヒドによる HepG2 細胞分泌 Transferrin 糖鎖構造の変化と Phosphomannomutase 活性の関係. *アルコールと医生物* 2001; 21:

130-5.

- 28) 有廣誠二, 八田卓久¹⁾, 大谷明夫¹⁾, 樋渡信夫¹⁾, 鳥居 明, 戸田剛太郎, 名倉 宏¹⁾(¹⁾東北大). 炎症性腸疾患における Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 (MAdCAM-1) の発現. 消と免疫 2001; 37: 96-8.
- 29) 杉坂宏明, 池上雅博, 深田雅之, 木島洋征, 古島寛之, 坂部俊一, 金井英一, 浜田宏子, 村上重人, 松藤民子, 高木一郎, 羽野 寛, 戸田剛太郎. 直腸癌・結腸癌の臨床病理学的特徴と内視鏡治療における病理診断の役割. 消内視鏡 2001; 13(11): 1545-53.
- 30) 浅川 博, 小井戸薫雄, 鳥居 明, 池上雅博. 同時性多発大腸癌における p53 遺伝子変異, DNA ミスマッチ修復異常と細胞増殖抗原 Ki-67 に関する検討. 日消病会誌 2001; 98(11): 1263-71.

II. 総 説

- 1) Toda G. Is anti-pyruvate dehydrogenase complex a predictor of the development of primary biliary cirrhosis? J Gastroenterol 2001; 36(4): 284-5.
- 2) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎. 日医師会誌 2001; 126(5): MK9-MK12.
- 3) 戸田剛太郎. 日本医師会生涯教育講座「肝炎の病態と診断」. 東京医師会誌 2001; 54(6): 42-7.
- 4) 伊坪真理子, 齋藤 晃, 戸田剛太郎. 肝炎ウイルス感染マーカー陰性者における肝細胞癌. 日臨 2001; 59(増刊 6): 446-9.
- 5) 渡辺文時, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変の診断と治療. 今月の治療 2001; 9(9): 56-67.
- 6) 高橋宏樹, 戸田剛太郎. 安全なステロイド療法 治療の実際と評価 肝疾患. 臨と研 2001; 78(8): 31-4.
- 7) 猫橋俊文, 丸野順子, 三條明良, 戸田剛太郎. SMANCS 動注化学療法. 日臨 2001; 59(増刊 6): 629-33.
- 8) 銭谷幹男. 自己免疫性肝疾患とその境界病変—臨床の立場から. 日消病会誌 2001; 98(11): 1257-62.
- 9) 石川智久, 銭谷幹男, 藤瀬清隆, 戸田剛太郎. レーザーによる肝細胞癌温熱療法. 日臨 2001; 59(増刊 6): 601-5.
- 10) 河辺朋信, 戸田剛太郎. 合併症を伴うハイリスクグループの C 型慢性肝炎. 日臨 2001; 59(7): 1277-83.

III. 学会発表

- 1) 大畑 充, 戸田剛太郎, 塚本秀和(南カリフォルニア大). (ワークショップ)肝線維化における伊東細胞の核内転写因子の動態. 第 87 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月.

- 2) 入江正紀, 本間 定, 高橋宏樹, 玉城成雄, 天野克之, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. (ワークショップ)肝癌発症マウスにおける肝癌細胞融合樹状細胞投与による肝癌発生抑制効果. 第 37 回日本肝臓学会総会. 横浜, 5 月.
- 3) 里井重仁, Liang TJ (National Institute of Health). (ワークショップ)HCV トランスジェニックマウス及び野生型マウスに対するプラスミド DNA による免疫反応誘導の差異. 第 37 回日本肝臓学会総会. 横浜, 5 月.
- 4) 玉城成雄, 本間 定, 高橋宏樹, 榎本康之, 入江正紀, 馬場 仁, 小野田泰, 奥田丈二, 都野晋一, 河辺朋信, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, 大野典也. (ワークショップ)融合樹状細胞により誘導される肝細胞傷害機序の免疫学的解析. 第 37 回日本肝臓学会総会. 横浜, 5 月.
- 5) 天野克之, 高橋宏樹, 玉城成雄, 齋藤 晃, 安部 宏, 深田弘幸, 石川智久, 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, 大野典也. (ワークショップ)CTLA-4 遺伝子多型と原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性, 病態との関連の検討. 第 37 回日本肝臓学会総会. 横浜, 5 月.
- 6) 猫橋敏文, 三條明良, 丸野順子, 里井重仁, 山内真義, 戸田剛太郎. 小肝細胞癌に対する水溶性造影剤混合エタノール注入療法 (CM-PEIT) の有用性. 第 37 回日本肝臓学会総会. 横浜, 5 月.
- 7) 三條明良, 猫橋敏文, 丸野順子, 里井重仁, 山内真義, 戸田剛太郎. 肝細胞癌の経皮的エタノール注入療法後の肝内異所発癌に関与する因子の検討. 第 37 回日本肝臓学会総会. 横浜, 5 月.
- 8) 山内真義, 大畑 充, 坂本和彦. (シンポジウム)重症型アルコール性肝炎の発症と予後に及ぼす因子の臨床的検討. 第 5 回日本肝臓学会大会. 第 9 回日本消化器関連学会週間 (DDW-J 2001). 京都, 10 月.
- 9) 飯沼敏朗, 本間 定, 戸田剛太郎. (パネルディスカッション)APC 遺伝子異常による家族性大腸腺腫症に対する樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫—新たな癌抗原同定の可能性—. 第 43 回日本消化器病学会大会. 第 9 回日本消化器関連学会週間 (DDW-J 2001). 横浜, 10 月.
- 10) Amano K, Takahashi H, Kuniyasu Y, Watanabe F, Zeniya M, Toda G. The combination of CTLA-4 and IFN- γ gene polymorphism is associated with susceptibility to PBC and influence on clinic manifestation. The 52th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Dallas, Nov.
- 11) Irie M, Homma S, Takahashi H, Zeniya M, Ohno T, Toda G. Prevention of spontaneous development of hepatocellular carcinoma (HCC) in C3H/HEN mice by immunization with fusions of

dendritic and HCC cells. The 52th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Dallas, Nov.

- 12) 本間 定, 入江正紀, 飯沼敏朗, 玉城成雄, 大野典也, 戸田剛太郎. (シンポジウム) 樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた消化器癌に対する免疫療法の基礎的, 臨床的検討. 第 38 回日本消化器免疫学会総会. 札幌, 8月.
- 13) 西野博一, 河野通康, 会沢亮一, 戸田剛太郎. アルコール急性投与時の隣微小循環—急性膵炎モデルを検討—. 第 27 回日本微小循環学会総会東京, 2月.
- 14) 本間 定, 入江正紀, 山田順子, 菊池哲朗, 又井一雄, 武山 浩, 石地尚興, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫療法の pilot study. 第 60 回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 15) 飯沼敏朗, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也. (シンポジウム) 樹状細胞と抗腫瘍免疫の誘導—基礎と臨床—. 第 12 回日本樹状細胞研究会東京, 9月.
- 16) 齊藤勝也, 松浦知和, 政木隆博 (神奈川県立がんセンター), 永森静志 (杏林大学医学部). (ワークショップ) ラジアルフロー型バイオリアクターを用いた不死化類洞内皮細胞, 伊東細胞, ヒト由来株化肝細胞の共培養における肝組織再構築の試み. 第 37 回日本肝臓学会総会. 横浜, 5月.
- 17) 中村 眞. (パネルディスカッション)n-3 系多価不飽和脂肪酸食品交換表による食事療法. 第 10 回日本脂質栄養学会大会. 富山, 9月.
- 18) 鈴木憲治, 藤瀬清隆, 春日葉子, 大谷 圭, 高木 優, 新 智文, 内藤嘉彦, 大久保至, 新谷 稔, 戸田剛太郎. B 型急性肝炎重症化例における HBV genotype および pre-S 領域の変異に関する検討. 第 43 回日本消化器病学会大会. 第 9 回日本消化器関連学会週間 (DDW-J 2001) 京都, 10月.
- 19) 石井隆幸, 山根建樹, 増田勝紀. (ワークショップ) アルゴンプラズマ凝固法による GERD 治療の試み. 第 62 回日本消化器内視鏡学会総会. 第 9 回日本消化器関連学会週間 (DDW-J 2001) 京都, 10月.
- 20) 深田雅之, 杉坂宏明, 木島洋征, 高木一郎, 戸田剛太郎. 大腸内視鏡検査におけるグルカゴン前投与の有用性と安全性. 第 62 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 10月.

IV. 著 書

- 1) Zeniya M, Takahashi H, Aizawa Y, Toda G. Molecular mechanisms of T cell responses of Autoimmune hepatitis. In: Tsuji T, Higashi T, Zeniya M, Meyer zum Buschenfelde K-H, ed. Molecular biology and immunology in hepatology:

advances in the treatment of intractable liver diseases. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 2002. p. 229-37.

- 2) 石川智久, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 肝癌の局所治療—レーザー凝固蒸散治療. 森岡恭彦, 鎌田武信, 戸田剛太郎監修. 消化器疾患の最新治療 (先端医療シリーズ 11・消化器疾患). 東京: (株)寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2001. p. 262-6.
- 3) 村上重人, 戸田剛太郎. 肝硬変の病態と治療 (合併症を含む). 戸田剛太郎, 税所宏光, 寺野 彰, 幕内雅敏編. Annual Review 消化器 2002. 東京: 中外医学社, 2002. p. 282-8.
- 4) 山内眞義. アルコール性肝障害. 戸田剛太郎, 税所宏光, 寺野 彰, 幕内雅敏編. Annual Review 消化器 2002. 東京: 中外医学社, 2002. p. 326-30.
- 5) 相澤良夫. 自己免疫性肝炎. 山口 徹, 北原光夫編. 今日の治療指針 2002. 東京: 医学書院, 2002. p. 346-7.

V. その他

- 1) 戸田剛太郎, 銭谷幹男, 渡辺文時. 非定型自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変に関する調査. 平成 12 年度厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班研究報告書. 2001. p. 15-21.
- 2) 戸田剛太郎, 鳥居 明, 木村信明, 根岸道子, 橋本博子. 胃食道逆流症 GERD における喫煙の影響. 平成 12 年度喫煙科学研究財団研究年報. 2001. p. 551-6.
- 3) 木島洋征, 古島寛之, 深田雅之, 三條明良, 杉坂宏明, 猫橋俊文, 村上重人, 松藤民子, 山内眞義, 戸田剛太郎. 腸腰筋膿瘍を合併した C 型肝硬変の 1 例. 日消病会誌 2001; 98(10): 1190-4.
- 4) 山根建樹, 加藤弘之, 並木禎尚, 石井隆幸, 中村 眞, 古谷 徹, 大久保至, 藤瀬清隆, 川村忠夫, 小泉大樹, 増田勝紀, 小林正之, 戸田剛太郎. 上部消化管限局性と考えられた AA 型アミロイドーシスの 2 例. 日消内視鏡会誌 2001; 43(4): 847-53.
- 5) 山根建樹, 加藤弘之, 中村 眞, 石井隆幸, 古谷 徹, 新谷 稔, 藤瀬清隆, 川村忠夫, 小林正之, 増田勝紀, 戸田剛太郎. 特異な形態を呈し出血をきたした大腸アミロイドーシスの 1 例. 日消病会誌 2001; 98(5): 533-7.

神 経 内 科

教授：井上 聖啓
助教授：本田英比古
助教授：持尾聰一郎
講師：岡 尚省
講師：栗田 正

研究概要

平成13年、当科は開設5年目を迎え、教育、診療、研究面ともようやく安定し独自の方針を打ち出すことが可能となった。

教育面では、前年度に続き卒前の臨床実習、卒後の初期・後期研修とも当科がひとつのユニットとして活動することができ、内容的に充実したものになった。特筆すべき事柄として、9月にコース研究室配属プログラムとして医学部3年生の学生2名を受け入れたことがある。当科として初めての試みであったが、後に述べる重症筋無力症の全入院症例を指導医のもと一緒に集計し、重要な結果を出した。研究面のみならず教育面においても成功であったと思われる。

診療面では、平成8年の診療科開設以来、一貫して個々の臨床症例を深く検討することに重点を置いてきた。こうした過程で浮き出た問題点こそが臨床的研究の大きな足がかりになると思われるからである。平成13年度には、376名の入院があり、最も多かった疾病は脳血管障害患者で約38%を占めた。また、重症筋無力症、多発性硬化症、脊髄小脳変性症といった特定疾患患者が102名(27%)入院したことは、特定機能病院の役割を考える上で特記できる。これらの各種疾患の精神・神経症候、病態生理や機能解剖、新しい治療法などをテーマとして毎週症例検討会を開催し、貴重な症例を年4回の日本神経学会関東地方会および各種研究会に報告した。こうした症例の蓄積は、今後、順次当科の診断・治療成績として集計される予定で、臨床研究における貴重な基礎データになると思われる。

研究面では、臨床研究として開設以来当科に入院した重症筋無力症58例の治療成績に関する集計を行い、今後の治療方針の指標となる重要な所見を得た。また、前年度に続き当科に集積しつつある症例を対象に生理学的研究を行い、その病態を解明する上で新しい知見を得た。ひとつは、相貌刺激を用いた視覚性事象関連電位で、高次大脳機能、とくに相貌認知機能を神経生理学的に評価することを目的

に、痴呆性疾患や幻視を伴うパーキンソン病患者において本電位を記録し、未知の顔や自己の顔の識別能力を検討した。この結果は日本臨床神経生理学会誌に原著論文として報告し、本学会の第三回奨励論文賞を受賞した。また、アクチグラフィを用いて、パーキンソン病および本態性振戦患者の運動量を定量的に評価し、臨床像との関連を検討した。さらに、熱流を用いた皮膚温度感覚検査法を開発し、他の末梢神経障害の指標や生検神経組織の所見との関係を検討した。

「点検・評価」

相貌刺激による視覚性事象関連電位の臨床応用、アクチグラフィによる振戦の定量化、熱流を用いた皮膚温度感覚検査の臨床応用に関する研究は国内外で極めて少ない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki M, Desmond TJ, Albin RL, Frey KA (Univ Michigan). Vesicular neurotransmitter transporters in Huntington's disease: initial observations and comparison with traditional synaptic markers. *Synapse* 2001; 41: 329-36.
- 2) Watabe K¹⁾, Ida H, Uehara K, Oyanagi K¹⁾, Sakamoto T¹⁾ (Tokyo Metropolitan Inst Neuroscience), Tanaka J, Garver WS (Univ Arizona), Miyawaki S (Nippon Shinyaku Co Ltd), Ohno K (Tottori Univ), Eto Y Establishment and characterization of immortalized Schwann cells from murine model of Niemann-Pick disease type C (spm/spm). *J Peripher Nerv Syst* 2001; 6: 85-94.
- 3) Kurita A, Furushima H, Yamada H, Inoue K. Periodic lateralized epileptiform discharges in influenza B-associated encephalopathy. *Intern Med* 2001; 40: 813-6.
- 4) Toyoda C, Manome Y, Ohno T. Gene Expression system with a reverse tetracycline-regulated retroviral vector. *Jikeikai Med J* 2001; 48: 53-61.
- 5) 鈴木正彦, 井口保之, 伊藤保彦, 中林治夫, 井上聖啓. 免疫不全患者にみられた鼻脳型ムコール症による眼窩先端症候群. *神経内科* 2002; 56(1): 66-71.
- 6) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 栗田 正, 片山 晃, 井上聖啓. 本態性振戦患者の治療効果に関する研究—Actigraphyを用いた検討—. *神経内科* 2001; 54: 551-6.
- 7) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 井上聖啓. パーキンソン病の進行と自律神経機能障害の推移—Valsalva試験をもちいた検討—. *臨神経* 2001; 41(6): 283-8.

- 8) 森田昌代, 栗田 正, 井上聖啓, 清水弘之¹⁾, 水谷俊雄¹⁾ (都立神経病院), 新井信隆 (東京都神経科学総合研究所). 異常に多量の流涎を主症状とする左内側頭葉てんかんの1例. 臨神経 2001; 41(11): 809-12.
- 9) 長谷川節, 小坂直之, 豊島裕子, 細谷龍男, 川口良人. 糖尿病性腎症の最前線 各論: II. 糖尿病透析患者の合併症 6) 末梢神経障害. 臨透析 2001; 17: 97-101.
- 10) 栗田 正. Wearing-off と幻覚の治療に苦慮した15年の病歴を有するパーキンソン病の1例. 臨と薬物治療 2001; 20: 725-7.

II. 総 説

- 1) 佐藤浩則. かかりつけ医 (主治医) から見た意見書の問題点. 慈恵医大柏病医報 2001; 8(1): 14-6.

III. 学会発表

- 1) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 井上聖啓. 深呼吸負荷による sequence 法を用いた Parkinson 病および多系統萎縮症の圧受容器反射機能評価. 第 42 回日本神経学会総会. 東京, 5月.
- 2) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 森田昌代, 吉岡雅之, 井上聖啓. 深呼吸時 sequence 法を用いた Parkinson 病患者の圧受容器反射機能に関する検討. 第 54 回日本自律神経学会総会. 名古屋, 10月.
- 3) 吉岡雅之, 松井和隆, 栗田 正, 本田英比古, 井上聖啓. 幼少より長期に渡り前駆症状を伴う拍動性頭痛を認め脳梗塞を発症した 44 歳女性例. 第 29 回日本頭痛学会総会. さいたま, 11月.
- 4) 森田昌代, 本田英比古, 井上聖啓. モヤモヤエコー (SEC)陽性者に認める血液レオロジー因子異常. 第 42 回日本神経学会総会. 東京, 5月.
- 5) 栗田 正, 持尾聰一郎, 井上聖啓. パーキンソン病 (PD) 患者の相対認知機能に関する視覚性事象関連電位を用いた研究. 第 42 回日本神経学会総会. 東京, 5月.
- 6) 小澤律子. ALS における呼吸機能の経時的変化—予後と合併症の予測. 第 42 回日本神経学会総会. 東京, 5月.
- 7) 伊藤保彦, 西尾慶之, 井口保之, 佐藤浩則. 血管炎 (PN) と鑑別を要した左房粘液腫の 23 歳男性例. 第 157 回日本神経学会関東地方会. 東京, 6月. [臨神経 2001; 41(6): 337]
- 8) 小高文聰, 吉岡雅之, 松井和隆, 本田英比古, 井上聖啓. S1 根症を呈し両側腓腹筋肥大を認めた 47 歳男性の筋生検所見. 第 157 回日本神経学会関東地方会. 東京, 6月.
- 9) 坂本 剛¹⁾, 渡部和彦¹⁾, 川添陽子¹⁾, 武田泰生²⁾, 荒川義弘 (東大), 沈 勁松, 小柳清光¹⁾ (東京都神経研), 大橋十也, 渡辺和忠, 井上聖啓, 衛藤義勝. 成体ラット運動ニューロン損傷に対する神経栄養因子組換えアデノウイルスベクターの保護効果. 第 42 回日本神経病理学会総会. 東京, 5月.
- 10) 持尾聰一郎, 坂本 剛, 田村洋平, 岡 尚省, 栗田正, 片山 晃, 井上聖啓. Parkinson 病患者に対する pergolide 増量に関する検討—UPDRS に準じたアンケート形式による評価. 第 19 回日本神経治療学会総会. 東京, 6月.
- 11) Mochio S, Oka H, Kurita T, Katayama K, Inoue K. Actigraphic study of motor activity before and after treatment in patients with essential tremor. 17th World Congress of Neurology. London, June.
- 12) 田村洋平, 松井和隆, 森田昌代, 栗田 正, 井上聖啓. HSV-DNA PCR 陰性であった再発性単純ヘルペス脳炎の 35 歳男性例. 第 6 回日本神経感染症研究会学術集会. 札幌, 7月. [NEURO・INFECTION 2001; 6(1): 25]
- 13) 川口祥子, 井上聖啓. 閉じこめ症候群にある患者の意識疎通手段—電気生理学的検査の有用性について—. 第 10 回意識障害治療学会. 東京, 7月.
- 14) 坂本 剛¹⁾, 渡部和彦¹⁾, 川添陽子¹⁾, 武田泰生²⁾, 荒川義弘 (東大), 沈 勁松, 大橋十也, 小柳清光¹⁾ (東京都神経研), 渡辺和忠²⁾, 井上聖啓, 衛藤義勝. 成体ラット運動ニューロン損傷に対する神経栄養因子組換えアデノウイルスベクターの保護効果. 第 44 回日本神経学会. 京都, 9月.
- 15) 伊藤保彦, 井上聖啓. 片頭痛の既往歴のある多発性硬化症 4 症例の検討. 第 29 回日本頭痛学会総会. さいたま, 11月.
- 16) 鈴木正彦, 河野 優, 伊藤保彦, 井上聖啓, 福光延吉, 福田隆浩. 3D-SSP SPECT findings in ALS and ALSd. 第 25 回日本脳神経 CI 学会総会. 東京, 2月.
- 17) 井口保之, 本田英比古, 伊藤保彦, 佐藤浩則, 井上聖啓. 慢性副鼻腔炎は虚血性脳血管障害発症に関与するか. 第 26 回日本脳卒中学会総会. 大阪, 3月.
- 18) Kurita A, Mochio S, Inoue K. Comparisons of face discriminative functions between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. 5th International Conference on Progress in Alzheimer's and Parkinson's Disease. Kyoto, Apr.
- 19) Kurita A, Mochio S, Inoue K. Impaired visual discriminative functions and visual hallucinations in Parkinson's disease. 14th International Congress on Parkinson's disease. Helsinki, Aug.
- 20) Suzuki M, Desmond TJ, Albin RL, Frey KA (Univ Michigan). Presynaptic cholinergic and dopaminergic markers in Lewy body dementia. Society for Neuroscience's 31st Annual Meeting.

San Diego, Nov.

- 21) 栗田 正, 事象関連電位 P300 の基礎と臨床応用, 第 42 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 5月.

IV. 著 書

- 1) 持尾聰一郎, 糖尿病性神経障害の臨床: 検査-消化器系検査- 松岡健平, 堀田 饒, 八木橋操六編, 糖尿病性神経障害-ポリオール代謝と最近の進歩-, 東京: 現代医療社, 2001. p. 214-20.
- 2) 持尾聰一郎, 糖尿病性神経障害の薬物治療, 山岡桂子編, 内分泌・代謝系疾患の薬物治療, 東京: 薬事新報社, 2001. p. 62-8.
- 3) 栗田 正, Part I: 意識, 主な症候群とアプローチ, Part II: 意識障害と身体的・器質的障害, Part III: 意識障害と炎症性疾患, 井上聖啓, 有賀 徹, 堤 晴彦監訳, 昏睡と意識障害, 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2001. p. 1-282.

V. その他

- 1) 平井利明, 河野 優, 伊藤保彦, 松井和隆, 井上聖啓, 緩徐進行性の両下肢深部覚優位の感覚障害と前庭機能障害を呈した 78 歳女性例, 第 44 回 NeuroMuscular Conference, 東京, 7月.
- 2) 松浦憲一, 河野 優, 伊藤保彦, 松井和隆, 井上聖啓, 亜急性進行性の経過で近位筋の筋力低下を認めた 70 歳女性例, 第 45 回 NeuroMuscular Conference, 東京, 12月.
- 3) 村山明子, 伊藤保彦, 鈴木正彦, 松井和隆, 栗田 正, 井上聖啓, 園生雅弘, 両下肢の持続性ミオキミアを認めた 22 歳女性例, 第 46 回 Neuromuscular Conference, 東京, 3月.
- 4) 高木 聡, 河野 優, 平井利明, 伊藤保彦, 井上聖啓, 傍脊柱筋膿瘍の関与が疑われる亜急性髄膜炎を呈した 23 歳男性例, 第 19 回 Spinal cord club, 東京, 11月.
- 5) 河野 優, 井上聖啓, 今福一郎¹⁾, 河村俊治¹⁾(¹⁾横浜労災病院), 村山繁雄(東京都老人総合研). 臨床的にパーキンソン病と診断された症例の神経病理学的検討, 第 3 回東京都城南地区パーキンソン病治療研究会, 東京, 2月.

腎臓・高血圧内科

教授: 細谷 龍男	尿酸代謝, 腎臓病学
教授: 柴 孝也	感染症, 化学療法
(医療保険指導室に出自)	
助教授: 木村 靖夫	腎臓病学
助教授: 川村 哲也	腎臓病学
助教授: 大野 岩男	腎臓病学, リウマチ学
講師: 重松 隆	腎臓病学
講師: 徳留 悟朗	高血圧, 腎臓病学
講師: 市田 公美	尿酸代謝
講師: 宇都宮保典	腎臓病学
講師: 中山 昌明	腎臓病学
講師: 高添 一典	腎臓病学
講師: 横山啓太郎	腎臓病学
講師: 山本 裕康	腎臓病学

研究概要

I. 腎臓病学に関する研究

- 1) 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群の治療
IgA 腎症およびネフローゼ症候群に対する治療に関する過去の文献をもとに多変量解析を行うとともに自験例についても解析し, これらに対するエビデンスに基づいた治療体系を検討した。IgA 腎症では, 副腎皮質ステロイド薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬の有効性が示された。ネフローゼ症候群に対しても, 十分に免疫抑制薬を投与することでコントロールできる可能性があることが明らかになった。
- 2) 糖尿病性腎症の進展機序
腎生検を施行した顕性 II 型糖尿病性腎症患者を対象に, 腎症進展に関わる因子を検討した。その結果, 糸球体内泡沫化マクロファージは多量の蛋白尿を誘導し, 糸球体硬化および尿細管間質障害を促進させ腎症進展に関与している可能性が明らかになった。
- 3) 糸球体腎炎の遺伝子治療
これまで当教室では造血幹細胞を用いた骨髓改変により, 抗炎症遺伝子を持続的に供給するシステムを開発してきた。このシステムにより実験腎炎の進行が 4ヶ月以上にわたって抑止可能であることが確認された。さらに臨床応用に近づけるためヒト臍帯血を造血幹細胞の source として用い, より患者負担の少ないシステムへの改良を試みた。ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞は導入遺伝子を維持したまま炎症局所で分化することが確認されたため, 現在治療遺

伝子の導入を試みている。

4) 糸球体メサンギウム細胞の増殖制御機構

培養メサンギウム細胞は糖脂質であるガングリオシドを産生・分泌し、分泌されたガングリオシドはメサンギウム細胞のDNA合成を抑制した。この結果より、ガングリオシドはオートクライン的にメサンギウム細胞の増殖を制御している可能性が示された。

5) 血液透析

一酸化窒素(NO)合成酵素のイントロン4の遺伝子多型が血液透析患者の容量依存性高血圧の発症に関与している可能性が明らかにされた。

6) 腹膜透析

持続式携行腹膜透析(CAPD)に伴う腹膜組織劣化の原因解明の検討として、中皮細胞の剥離がその原因に強く関連している事実と、それに対してトラネキサム酸の投与が保護的に作用する可能性が示唆された。また、酸化ストレスも腹膜への障害因子として関与しており、これに対してsodium sulfiteなどの種々の抗酸化剤が有用である可能性を示した。近年大きな問題となっている被嚢性硬化性腹膜炎の日本における発症背景として、CAPDの長期間施行が大きなリスクとなっている事実を明らかにした。腹膜透析における除水不全は日常臨床上の大きな問題であるが、これに対してはトラネキサム酸の少量投与が長期に渡り有効性を発揮する事実を報告した。

7) カルシウム代謝

維持透析療法の合併症である二次性副甲状腺機能亢進症の病態研究に関連して、副甲状腺ホルモン(PTH)の維持目標値として、血液生化学パラメーターの推移に基づいて100~150pg/ml前後を推奨した。PTH測定に関連して、新たな測定法としてwhole PTH測定法が開発されたが、これによる臨床的な意義が示された。透析患者に認められるPTH抵抗性の病態には、破骨細胞に対する抑制因子であるosteoprotegerinが関与している可能性が報告された。ビタミンD受容体やカルシウム感受性受容体の遺伝子多型が、ビタミンDや血清カルシウム濃度に対する反応性の違いとなっている事実が示され、これが二次性副甲状腺機能亢進症の病態の一部に関与していることが示唆された。肺サルコイドーシスの大食細胞では 1α -hydroxylaseの遺伝子発現がなされている事実が示された。

II. 高血圧に関する研究

1) II型糖尿病性腎症患者における降圧療法

II型糖尿病性腎症患者においてアンジオテンシン

II受容体拮抗薬(ARB)+カルシウム拮抗薬(CCB)およびARB+アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)の蛋白尿および血圧に対する効果を検討した。その結果、ARB+CCB群で蛋白尿は有意に減少したが、ARB+ACE-I群がARB+CCB群に比較して抗蛋白尿効果が強く認められた。両群の降圧効果は同等であった。またARB+ACE-I群はヘマトクリット(Ht)値の減少傾向を認めた。血清Kレベルの上昇や腎性貧血の進行を考えるとII型糖尿病性腎症患者においては、ARB+CCBを第一選択にすることの有用性が示唆された。

2) CAPD患者の高血圧

CAPD患者の高血圧の臨床的特徴とARBの位置づけについて検討した。その結果、高血圧合併CAPD患者のうち88%がnon-dipper型高血圧で、その中の64%にmorning surgeが認められた。ARBの併用は収縮期および拡張期血圧を有意に低下させた。また血清K濃度は有意に上昇したが、残腎機能・尿量・腹膜透過性・Ht値・エリスロポエチン投与量は不変であった。ARBはCAPD患者の降圧薬として有用であるが、血清K値の上昇に注意が必要であることが明らかとなった。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

1) 高尿酸血症

10年間継続観察した健診例において、高尿酸血症はアルコール摂取・高脂血症と密接な関連を有していることが明らかとなった。ダウン症候群に高率に合併する高尿酸血症は、腎機能低下と尿酸排泄低下の両者に由来することを明らかにした。Fluvastatin投与は脂質代謝およびインスリン抵抗性を改善させた。体脂肪分布や尿酸代謝には有意な影響を示さなかった。痛風・高尿酸血症患者において、腎尿路結石消失例はアロプリノール服用中が多く、またその発症例はベンズプロマロン服用中が多いことが明らかとなった。

2) イオントランスポーター

腎近位尿細管におけるヒト有機陰イオントランスポーター(hOAT)ファミリーによるキサンチン・ヒポキサンチン輸送を明らかにした。プロスタグランジンE2およびプロスタグランジンF2 α は、腎近位尿細管においてhOATおよびヒト有機陽イオントランスポーター(hOCT)を介して輸送されていることを明らかにした。

IV. 臨床細菌学に関する研究

1) 旅行者下痢症

慈恵医大病院，横浜市立市民病院における旅行者下痢症の動向について調査した。その結果，推定感染国ではインド，インドネシア，タイなどのアジア諸国が80%を占めていた。患者の約半数から病原性大腸菌，赤痢菌，赤痢アメーバ原虫，ランブル鞭毛虫などの腸管系病原微生物が検出され，飲食物では生水のほかに氷，カットフルーツ，生野菜との関連が高いことが明らかとなった。

2) Toll-like-receptor とグラム陰性菌感染症

細菌成分の受容体 Toll-like-receptor の一つである TLR4 遺伝子とグラム陰性菌感染症との関連を調べる目的で，ヒト TLR4 遺伝子の PCR，シーケンス方法について検討した。

3) 感染制御の確立と実践

慈恵医大病院，神奈川リハビリテーション病院，神奈川県衛生看護専門学校付属病院の各病院において，Infection control doctor として MRSA 等の耐性菌，結核菌等の空気感染病原体，針事故等の血液汚染事故など様々な病院感染対策を行い，患者および医療従事者の感染防止に努めると共に発症防止策について検討した。

「点検・評価」

I. 腎臓病学に関する研究

1) 腎炎研究に関して

当教室では腎炎の新しい治療法を開発するため，骨髄幹細胞を用いた遺伝子導入システムを少しずつ改良してきている。現在治療期間の延長，炎症特異性の向上，患者負担軽減などの問題点をクリアしてきているが，まだ臨床応用には残された課題が多く，今後，さらにこれらの研究成果を基に糸球体疾患の病態を解明し，臨床への応用を検討している。

2) 腎不全，腎生理に関して

高血圧や二次性副甲状腺機能亢進症などの透析合併症の病態に，遺伝子多型が関与している事実が明らかにされた点，また，PTH の新たな測定法の開発により新たな病態解明が進んだ点，腹膜透析による腹膜障害機序が組織学的，生化学的な面から新たな検討がなされた点は，この分野における大きな進展であると評価できる。

II. 高血圧に関する研究

昨年度は， β 遮断薬が中等度の腎機能障害患者に対し降圧効果とは別の機序により，腎保護作用を有することを証明した。本年度は，糖尿病性腎症や CAPD 施行中の高血圧患者にアンジオテンシン受

容体拮抗薬の併用療法が有効であることを明らかにした。しかし使用するにあたり血清 K 濃度の上昇や貧血の進行に注意する必要があることが示された。そのメカニズムについては不明な点も多く，さらに今後実験モデルでの検討や他の降圧薬での使用経験を積み重ねる必要があると思われる。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

痛風・高尿酸血症の研究に関しては，臨床的および基礎的研究の両面から推し進めてきている。痛風・高尿酸血症が各種生活習慣病と密接に関連していることから，臨床面ではこれらの関連に焦点をあてて研究を進めており，また基礎的研究では主に腎臓における尿酸トランスポーターを中心に研究してきている。これらの観点からすると着実に研究成果をあげていると評価できると考える。

IV. 臨床細菌学に関する研究

輸入感染症において旅行者下痢症は最も高頻度に見られる疾患である。今後とも調査を継続すると共に，感染地域と病原体についての更なる検討が必要である。TLR4 に関しては，今後，ヒト TLR4 遺伝子配列とグラム陰性菌感染症の重症度や発生頻度などとの関連性について研究を進めていく。病院感染対策は，感染防止だけでなくリスクマネジメント，医療費削減にも寄与する研究であり，これからも感染制御の確立と実践に努めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsusaka T¹⁾, Miyazaki Y, Ichikawa I¹⁾ (Vanderbilt Univ). The renin angiotensin system and the kidney development. *Ann Rev Physiol* 2002; 64: 551-61.
- 2) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Shen JS, Hisada Y (Tanabe Seiyaku), Eto Y, Kawamura T, Hosoya T. Genetically modified-bone marrow continuously supplies anti-inflammatory cells and suppresses renal injury in mouse Goodpasture syndrome. *Blood* 2001; 98: 57-64.
- 3) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Shiba H, Shen JS, Hisada Y, Eto Y, Kawamura T, Hosoya T. Inflamed glomeruli-specific gene activation using recombinant adenovirus with Cre/loxP system. *J Am Soc Nephrol* 2001; 11: 2330-7.
- 4) Imasawa T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Zhong Y, Nagasawa R (Saitama Medical Center), Okabe M (Osaka Univ), Maruyama N (Tokyo Metropolitan Inst Gerontology), Hosoya T, Ohno T. The potential of bone marrow-derived cells to

- differentiate to glomerular mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1401-9.
- 5) Takahashi T, Takahashi K, Gerety S¹⁾, Wang H¹⁾, Anderson D¹⁾, Daniel TO¹⁾ (¹Vanderbilt Univ). Temporally compartmentalized expression of Ephrin-B2 during renal glomerular development. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 2673-82.
 - 6) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kawamura T, Kawano T, Hosoya T, Ohno T, Yamada H. Ganglioside as an endogenous growth suppressor for glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1378-85.
 - 7) Ichikawa I¹⁾, Kuwayama F¹⁾ (¹Tokai Univ), Pope JC 4th²⁾, Stephens FD²⁾ (²Vanderbilt Univ), Miyazaki Y. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 889-98.
 - 8) Miura Y, Asai A¹⁾, Nagata S¹⁾, Ohnishi M¹⁾, Shimbo T¹⁾, Hosoya T, Fukuhara S¹⁾ (¹Kyoto Univ). Attitudes of dialysis patients towards caridopulmonary resuscitation and withdrawal of dialysis in Japan. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 1216-22.
 - 9) Nakanishi S¹⁾, Kazama JJ (Niigata Univ), Shigematsu T, Iwasaki Y (Tokyo Postal General Hospital), Cantor TL (Scanti Body CTL/USA), Kurosawa T (Sumiyoshi Clinic Hospital), Fukagawa M¹⁾ (¹Kobe Univ). Comparison of intact PTH assay and whole PTH assay in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38(4 sup. 1) : 172-4.
 - 10) Kimura H, Takeda M¹⁾, Narikawa S¹⁾, Enomoto A¹⁾, Ichida K, Endou H¹⁾ (¹Kyorin Univ). Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal transport of prostaglandins. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 ; 301 : 293-8.
 - 11) Oshima K¹⁾, Miyazaki Y, Brock JW 3rd¹⁾, Adams AC¹⁾, Ichikawa I¹⁾, Pope JC 4th¹⁾ (¹Vanderbilt Univ). Angiotensin type II receptor and ureteral budding. *J Urol* 2001 ; 166 : 1848-52.
 - 12) Matsusaka T¹⁾, Katori H¹⁾, Miyazaki Y, Niimura F (Niigata Univ), Homma NT¹⁾, Ichikawa I¹⁾ (¹Vanderbilt Univ). Angiotensin II as a player on fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 15 : 64-5.
 - 13) Kuriyama S, Tomonari H, Hosoya T. Corticosteroid therapy in encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1304-5.
 - 14) Kuriyama S, Tomonari H, Tokudome G, Kaguchi Y, Hayashi H, Kobayashi H, Horiguch M, Ishikawa M, Hara Y, Hosoya T. Association of angiotensinogen gene polymorphism with erythropoietin-induced hypertension : a preliminary report. *Hypertens Res* 2001 ; 24 : 501-5.
 - 15) Yokoyama K, Tsukada T, Nakayama M, Hara S, Yamada A, Kawaguchi Y, Hosoya T. An intron 4 gene polymorphism in endothelial cell nitric oxide synthase might modulate volume-dependent hypertension in patients on hemodialysis. *Nephron* 2000 ; 85 : 232-7.
 - 16) Kuriyama S. A potential role of PD as a bridge therapy to other renal replacement therapies. *Nephron* 2001 ; 87 : 99-105.
 - 17) Asanuma K¹⁾, Yokoyama K, Tsukada T²⁾, Takemoto F²⁾, Hara S²⁾, Yamada A²⁾ (²Toranomon Hosp), Tomino Y¹⁾ (¹Juntendo Univ). An intron 4 gene polymorphism in endothelial cell nitric oxide synthase might modulate lipid metabolism in non-diabetic patients on hemodialysis. *Nephron* 2001 ; 88 : 39-43.
 - 18) Yokoyama K, Sigematsu T, Kagami S, Tsukada T¹⁾, Arai T¹⁾, Hara S¹⁾, Yamada A¹⁾ (¹Tranomon Hosp), Kawaguchi Y, Hosoya T. Vitamin D receptor gene polymorphism detected by digestion with Apa I influences the parathyroid response to extracellular calcium in Japanese chronic dialysis patients. *Nephron* 2001 ; 89 : 315-20.
 - 19) Nakayama M. The greater incidence of encapsulating peritoneal sclerosis is not the result of overdiagnosis. *Perit Dial Int* 2001 ; 21(sup. 3) : s72-4.
 - 20) Okonogi H, Nishimura M¹⁾, Utsunomiya Y, Hamaguchi K¹⁾, Tsuchida H¹⁾, Miura Y¹⁾, Suzuki S¹⁾, Kawamura T, Hosoya T, Yamada K¹⁾ (¹Sakura National Hosp). Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2001 ; 55 : 357-64.
 - 21) Yokoyama K, Sigematsu T, Kagami S, Tsukada T¹⁾, Hara S¹⁾, Yamada A¹⁾ (¹Tranomon Hosp), Kawaguchi Y, Hosoya T. Calcium-sensing receptor gene polymorphism affects the parathyroid response to moderate hypercalcemic suppression in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2002 ; 57 : 131-5.
 - 22) Green J¹⁾, Fukuhara S (Kyoto Univ), Shinzato T²⁾, Miura Y, Wada S¹⁾ (¹Tokyo Univ), Hays RD (UCLA), Tabata R³⁾, Otsuka H³⁾ (³Kirin), Takai I²⁾, Maeda K²⁾ (²Nagoya Univ), Kurokawa K

(Tokai Univ). Translation, cultural adaptation and initial reliability and multitrait testing of the kidney disease quality of life instrument for use in Japan. *Qual Life Res* 2001; 10: 93-100.

- 23) 柴 孝也. 医学教育における化学療法学の実態. *日化療会誌* 2001; 10: 586-9.
- 24) 御巫清允 (痛風研究会), 山中 寿¹⁾, 鎌谷直之¹⁾ (¹東京女子医大), 細谷龍男, 藤森 新 (帝京大), 山本徹也²⁾, 波田寿一²⁾ (²兵庫医大). 痛風治療薬による肝障害発現の頻度に関するレトロスペクティブ調査研究. *痛風と核酸代謝* 2001; 25: 21-7.
- 25) 木村弘章, 市田公美, 細山田真¹⁾, 大野岩男, 遠藤仁¹⁾ (¹杏林大), 細谷龍男. 近位尿管管腔膜側に存在するヒト有機陰イオントランスポーターhOAT4 (human Organic Anion Transporter4) における尿酸輸送の解析. *痛風と核酸代謝* 2001; 25: 113-20.
- 26) 渡辺修一, 岩永伸也, 佐藤順一, 石井健夫, 小倉 誠, 中山昌明, 木村靖夫, 細谷龍男, 平野 宏, 川口良人. 長期CAPD患者における中皮細胞層と腹膜機能検査の関係. *日透析医学会誌* 2001; 34: 1485-90.
- 27) 中山昌明, 栗山 哲, 加藤尚彦, 早川 洋, 池田雅人, 寺脇博之, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男. トラネキサム酸の少量長期間投与により除水量増加が得られた3例の腹膜透析患者. *日透析医学会誌* 2001; 34: 1333-7.
- 28) 小倉 誠, 渡辺修一, 岩永伸也, 石井健夫, 木村靖夫, 細谷龍男. CAPD患者の排液中type IVコラーゲン濃度と腹膜機能との関係についての検討. *腹膜透析* 2001; 51: 87-9.
- 29) 池田恵一, 東條克能, 徳留悟朗, 細谷龍男, 田嶋尚子, 沖 隆¹⁾, 浅羽宏一¹⁾, 橋本浩三¹⁾, 原田昌樹¹⁾, 中尾一和¹⁾ (¹京大). サイトカインによる心筋からのUrocortin分泌. *ACTH Related Peptides* 2002; 12: 25-30.
- 30) 重松 隆. 微小重力の骨代謝への影響. *宇宙航空環境医* 2001; 37: 40-1.

II. 総 説

- 1) Imasawa T, Utsunomiya Y. Stem cells in renal biology: bone marrow transplantation for the treatment of IgA nephropathy. *Exp Nephrol* 2002; 10: 51-8.
- 2) Yokoo T, Ohashi T. Transplantation-based gene therapy for chronic inflammation: focus on the glomerulonephritis. *Curr Gene Ther* 2001; 1: 227-35.
- 3) 細谷龍男. 高尿酸血症を伴う腎障害. *日内会誌* 2001; 90: 1274-9.
- 4) 細谷龍男. Multiple risk factor syndrome と高尿酸血症.

日内会誌 2001; 90: 1877-82.

- 5) 柴 孝也. 抗菌薬の適正使用. *日医師会誌* 2002; 127: 376-7.
- 6) 大野岩男. 本邦臨床統計集(ネフローゼ症候群). *日臨* 2002; 60: 471-8.
- 7) 栗山 哲. 糖尿病性腎症透析患者の高血圧の病態高血圧の病態. *腎と透析* 2001; 51(増刊): 591-6.
- 8) 市田公美, 松村智裕 (日医大). 産生低下型低尿酸血症の酵素異常 (キサンチン尿症タイプIIの遺伝子解析). *痛風と核酸代謝* 2001; 25: 160-3.
- 9) 三浦靖彦, 福本正勝, 津久井一平. いわゆるエコノミークラス症候群の現状と問題点. *総合臨* 2001; 50: 2876-9.
- 10) 吉村和修, 中山昌明, 細谷龍男. 急性腎不全の診断, 検査所見, 画像診断. *内科* 2001; 88: 24-8.

III. 学会発表

- 1) 川村哲也, 小倉 誠, 伊藤順子, 宇都宮保典. (ワークショップ) IgA腎症の治療戦略: IgA腎症予後不良群に対する多剤併用療法の有効性. 第31回日本腎臓学会東部学術大会. 甲府, 10月.
- 2) Murayama A, Takeyama K¹⁾, Kitanaka S¹⁾, Asahina T¹⁾, Kato S¹⁾ (¹Tokyo Univ). Cloning of a novel transcription factor mediating the negative vitamin D responsiveness through the human 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase nVDRE. The 22nd ASBMR. Toronto, Sept.
- 3) Oi K, Ikewaki K, Tada N, Nakayama M, Kubo H, Sakai S, Kawaguchi Y, Hosoya T. *In vivo* evidence of delayed catabolism of IDL and increased catabolism of HDL Apo-1 in hemodialysis patients. The 2nd International Congress on Uremia Research. Nara, Apr.
- 4) Ichida K, Matsumura T (Nippon Med), Kimura H, Hosoya T, Nishino T. A mutation in the human molybdenum cofactor sulfurase gene associated with classical xanthinuria type II. The 8th Symposium of European Society for the Study of Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Bruges, May.
- 5) Nakayama M. The increasing incidence of sclerosing encapsulating peritonitis in Japan is not the result of overdiagnosis. The 9th Congress of the International Society of Peritoneal Dialysis. Montreal, June.
- 6) Hanaoka K. Coassembly of PKD1 and 2 produces a unique cation permeable channel. (Pathophysiology of ADPKD). The 4th Vascular Biology Conference. Awaji, July.

- 7) Miyazaki Y. Role of BMP4 on the kidney and urinary tract development. The 8th International Workshop on Developmental Nephrology. British Columbia, Aug.
- 8) Kawaguchi Y. Search for reasons why patients have been withdrawn from peritoneal dialysis: Nation-wide survey in Japan. ASN/ISN World Congress of Nephrology. San Francisco, Oct.
- 9) Miyazaki Y. The ontogeny of CAKUT. ASN/ISN World Congress of Nephrology. San Francisco, Oct.
- 10) Kimura H, Takeda M¹⁾, Narikawa S¹⁾, Enomoto A¹⁾, Ichida K, Hosoya T, Endou H¹⁾ (¹Kyorin Univ). Organic Anion Transporters and Organic Cation Transporters Mediate Renal Transport of Prostaglandins. ASN/ISN World Congress of Nephrology. San Francisco, Oct.
- 11) Kawaguchi Y. Encapsulated sclerosing peritonitis, Diagnosis and management; Introduction. The 22nd Annual Conference on Peritoneal Dialysis. Tampa, Mar.
- 12) Yokoo T. Bone marrow reconstitution for the treatment of glomerulonephritis. The 22nd Seminar on Transplantation and Vascular Biology. Hannover, Mar.
- 13) 横山啓太郎. (ワークショップ)マーカーとしての遺伝子多型. 第45回日本透析医学会学術集会. 福岡, 5月.
- 14) 細谷龍男. (教育講演) Multiple risk factor syndrome と高尿酸血症. 第98回日本内科学会総会. 横浜, 4月.
- 14) 宇都宮保典, 小此木英男, 石井健夫, 川村哲也. (シンポジウム) 根拠に基づいた進行性腎疾患の治療戦略: 単状糸球体硬化症. 第44回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5月.
- 14) 長谷川元. (シンポジウム) 「尿崩症と尿濃縮機構をめぐって」尿細管圧負荷時のNa利尿の発症機序. 第44回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5月.
- 15) 細谷龍男. (教育講演)腎臓における尿酸移送. 第44回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5月.
- 16) 村山明子, 金美善¹⁾, 武山健一¹⁾, 加藤茂明¹⁾(¹東大). 優秀演題賞 1 α 25(OH)₂D₃依存的なVDRの転写抑制機構の解析. 第19回日本骨代謝学会. 名古屋, 8月.
- 17) 細谷龍男. (ワークショップ)高尿酸血症治療ガイドラインの作成. 第35回日本痛風・核酸代謝学会総会. 神戸, 2月.
- 18) 市田公美. (学会賞受賞講演)キサンチン尿症の遺伝子解析. 第35回日本痛風・核酸代謝学会総会. 神戸, 2

月.

IV. 著書

- 1) 宇都宮保典. 尿細管間質への遺伝子導入. 伊藤克己, 浅野泰, 遠藤仁, 御手洗哲也, 東原英二編. Annual Review 腎臓2002. 東京: 中外医学社, 2002. p. 94-8.
- 2) 坂本光男, 柴孝也. 安全性と副作用. 小林宏行編. ニューキノロン剤の臨床応用. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2001. p. 156-76.
- 3) 沼田美和子, 中山昌明. 硬化性被嚢性腹膜炎に関する最近の話題. 伊藤克己, 浅野泰, 遠藤仁, 御手洗哲也, 東原英二編. Annual Review 腎臓2002. 東京: 中外医学社, 2002. p. 163-7.
- 4) 大野岩男, 細谷龍男. 痛風・高尿酸血症. 泉孝英編. 今日の診療のために, ガイドライン外来診療2002. 第2版. 東京: 日経メディカル開発, 2002. p. 188-95.
- 5) 細谷龍男. 痛風腎. 飯野靖彦, 槇野博史, 二瓶宏編. 腎疾患最新の治療2002-2004. 東京: 南江堂, 2002. p. 130-2.

V. その他

- 1) 川村哲也. 骨髄幹細胞を用いた腎臓再生法の確立. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「進行性腎障害に対する進展の抑制に関する研究」平成12年度研究業績2001. p. 19-23.
- 2) 山本裕康, 重松隆, 加藤尚彦, 宇都宮幹子, 酒井聡一, 川口良人, 細谷龍男. 腎性骨異常栄養症に対するビタミンK2の短期効果: 副甲状腺機能低下症での検討. 折茂肇編. 第4回VitaminK & Bone研究会記録集. 東京: エム・コム, 2001. p. 49-52.
- 3) 細谷龍男. 痛風・高尿酸血症の合併症とその対策. 朝日メディカルセミナー. 札幌, 4月.
- 4) 細谷龍男. Multiple risk factor syndrome と高尿酸血症. 日本医師会生涯教育講座学術講演会. 長野, 10月.

リウマチ・膠原病内科

教授：山田 昭夫 リウマチ・膠原病内科
講師：黒坂大太郎 リウマチ・膠原病内科

研究概要

リウマチ・膠原病内科は新しい診療内科として体制を整えるべく診療，教育，研究活動の充実に努めた。研究面においては以下のことを中心に展開している。

I. 膠原病患者におけるテロメラーゼの解析

近年，リンパ球において活性化の際，テロメラーゼ活性が上昇することが報告され，免疫系細胞におけるテロメラーゼの重要性が注目され始めている。そこで我々は自己免疫性疾患患者におけるテロメラーゼの動向に注目し，患者においてテロメラーゼ活性を測定している。また同時にテロメア長についても測定し，比較検討している。

II. 関節リウマチ，膠原病患者における骨髓ストローマ細胞の解析

近年，関節リウマチ，膠原病患者の病変部として骨髓が注目されている。我々は骨髓の間質経細胞(骨髓ストローマ細胞)に注目し患者検体におけるこの細胞の各種サイトカイン産生能力，およびB細胞系細胞との相互作用を調べている。

III. 膠原病患者に対する免疫抑制剤の投与方法に関する研究

独自のプロトコルを作成し検討している。1例として，皮膚筋炎に合併した重症間質性肺炎に対するシクロスポリンAの投与方法を検討した。その結果，従来報告されているより早期の，間質性肺炎が重症化していない時期にシクロスポリンAを投与しないと効果が有意に低下することが判明した。現在このことに基づき，皮膚筋炎における重症間質性肺炎の治療についての新しいプロトコルを作製している。

IV. 関節リウマチに対する血管新生抑制療法に関する研究

近年，悪性腫瘍の新しい治療戦略として血管新生抑制療法が注目され，欧米ではすでに臨床試験も始まっている。関節リウマチにおいても，その関節炎や関節破壊のメカニズムには血管新生が大きな役割

を担っている。よって血管新生抑制療法は，悪性腫瘍の分野のみならず，関節リウマチにとっても新しい治療戦略となる可能性がある。そこで我々は，このことを検証すべく実験動物モデルをもちいて血管新生抑制薬エンドスタチンの投与実験を行い，その有用性や作用機序を詳細に検討している。

「点検・評価」

全身性エリテマトーデス，膠原病患者の末梢血リンパ球におけるテロメラーゼ活性の研究は，多くの患者さんの協力を得て展開中である。その成果の一部は日本リウマチ学会総会および日本臨牀免疫学会総会に採択され発表することができた。またさらにこのことを論文化し，海外欧文誌に掲載した。現在，さらにどの分画のリンパ球においてテロメラーゼ活性の上昇が起こっているのかを検討中である。慢性関節リウマチ動物モデルにおける血管新生抑制療法についても，その有用性が確認され，現在論文化を進めている。当内科はスタッフが少ないなど困難な点もあるが，徐々に体制が整いつつある。研究，臨床，教育とバランスのとれた体制作りを目指している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kurosaka D, Ozawa Y, Yasuda J, Yamada A, Akiyama M, Saito S, Tajima N. Telomerase activity in peripheral blood mononuclear cells from patients with SLE. Ann Rheum Dis 2001; 60(12): 1158-9.

II. 総説

- 1) 山田昭夫. 内科医のための慢性関節リウマチの外科的治療; 適応, タイミング, 手術法と成績・予後. 術前術後のコントロール. Rheumatology Clinical Update 2001; 5: 6-7.
- 2) 山田昭夫. RAの死因と生命予後. Medicina 2001; 38(3): 406-9.
- 3) 山田昭夫. 最新の治療戦略—慢性関節リウマチ. 臨床と薬物治療 2001; 20(6): 627-9.
- 4) 山田昭夫. EBMに基く臨床データブック 慢性関節リウマチ. 臨床医 2001; 27: 931-6.
- 5) 山田昭夫. 膠原病の難治性合併症: 診断と治療の進歩—消化器病変. 日内会誌 2001; 90(8): 1409-12.
- 6) 山田昭夫. 慢性関節リウマチ—症状別にみた処方の実例—中等症リウマチ(成人). 今月の治療 2001; 9(11): 1238-40.
- 7) 山田昭夫. 膠原病—診断・治療の進歩 慢性関節リ

ウマチ. 医学のあゆみ 2001; 199(5): 401-4.

- 8) 山田昭夫. リウマチ性疾患にみられる合併症とその把握. リウマチ科 2001; 27(Suppl. 1): 259-62.

III. 学会発表

- 1) 山田昭夫. 慢性関節リウマチの合併症と mortality. 第 45 回日本リウマチ学会総会. 東京, 4 月. [リウマチ 2001; 41(2): 223]
- 2) 安田 淳, 黒坂大太郎, 横山 徹, 金月 勇, 大林 豊, 吉田 健, 山田昭夫. 著明な腹水と視力障害で発症しシクロフォスファミド大量間歇療法が奏効した SLE の 1 例. 第 45 回日本リウマチ学会総会. 東京, 4 月. [リウマチ 2001; 41(2): 525]
- 3) 黒坂大太郎, 小澤義典, 安田 淳, 横山 徹, 金月 勇, 大林 豊, 吉田 健, 山田昭夫. SLE 患者における末梢血テロメラーゼ活性の臨床的意義. 第 45 回日本リウマチ学会総会. 東京, 4 月. [リウマチ 2001; 41(2): 462]
- 4) 竹内不二夫¹⁾, 森谷真紀²⁾, 鍋田弘美³⁾(¹東大アレルギウ内科), 森 正樹(さくら銀行医務室), 後藤 真(都立大塚病院), 松多邦雄(松多医院), 山田昭夫, 荏原忠雄(荏原医院), 羽生忠正(新潟大整形), 村山隆司(金沢リハビリテーション病院), 山本純己(松山日赤), 村田紀和(国立大阪南), 松原 司(松原クリニック), 佐久田博司(青山学院大工), 板倉光夫²⁾(²徳大ゲノム機能). 5 つの慢性関節リウマチの疾患感受性候補遺伝子(領域) TIRAI-5 (中間報告). 第 45 回日本リウマチ学会総会. 東京, 4 月. [リウマチ 2001; 41(2): 520]
- 5) 加藤正之, 大林 豊, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 免疫抑制薬が著効を呈した皮膚筋炎の 2 症例. 第 17 回リウマチ性疾患症例検討会. 東京, 6 月.
- 6) 佐々木健, 金月 勇, 吉田 健, 大林 豊, 安田 淳, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫. SIADH を合併した Churg-Strauss 症候群の 1 例. 第 42 回関東リウマチ研究会. 東京, 6 月.
- 7) 池田 亮, 金月 勇, 大林 豊, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫. seronegative RA か RS3PE 症候群か?—多発性腎結石を伴った 1 症例—. 第 27 回東京整形外科・内科合同リウマチ性疾患症例研究会. 東京, 7 月.
- 8) 安田 淳, 黒坂大太郎, 大林 豊, 小澤義典, 横山 徹, 金月 勇, 吉田 健, 斎藤三郎, 山田昭夫. SLE. 患者における末梢血テロメラーゼ活性の臨床的意義. 第 29 回日本臨床免疫学会総会. 大阪, 12 月. [日臨床免疫誌 2001; 24(5): 257]
- 9) 加藤順一郎, 金月 勇, 大林 豊, 安田 淳, 吉田 健, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫. ループス肺臓炎, 蛋白漏出性胃腸症および DIC を伴った高齢発症 SLE の一例. 第 12 回日本リウマチ学会関東地方会. 東京, 8

月.

V. その他

- 1) 山田昭夫. 最近のリウマチ薬物治療と服薬指導. 世田谷区薬剤師会研修会. 東京, 5 月.
- 2) 山田昭夫. 最近のリウマチの治療—抗サイトカイン療法の実際. 千葉リウマチ医の会. 千葉, 10 月.
- 3) 山田昭夫. 慢性関節リウマチの最新の治療. 朝日メディカルセミナー. 水戸, 12 月.
- 4) 山田昭夫. 慢性関節リウマチ最近の治療と将来. 第 18 回見沼リウマチ懇話会. さいたま, 2 月.
- 5) 山田昭夫. ワークショップ 8. 膠原病・リウマチ性疾患の合併症と対策(I). 第 45 回日本リウマチ学会総会. 東京, 4 月.
- 6) 山田昭夫. ランチョンセミナー19「リウマチに対するアフェレーシス療法」. 第 45 回日本リウマチ学会総会. 東京, 4 月.
- 7) 山田昭夫. 若手研究者の Research Progress Lecture 2. 室 慶直「新規に同定された抗核抗体“抗 DFS70 抗体”と対応抗原 DFS70 の機能構造」. 第 45 回日本リウマチ学会総会. 東京, 4 月.
- 8) 山田昭夫. 自己免疫・膠原病と類縁疾患 IV. 第 51 回日本アレルギー学会総会. 福岡, 10 月.
- 9) 山田昭夫. 膠原病と間質性肺炎: KL-6 の臨床的有用性. Med Tribune 2001; 34(12): 38.
- 10) 山田昭夫. シンポジウム「リウマチ性疾患の疫学」～RA 患者の死因～感染症が最も多い. Med Tribune 2001; 34(23): 8.
- 11) 山田昭夫. 抗リウマチ薬の注意すべき副作用—メトトレキサート (MTX) を中心に—肝障害. 東京: 日本ワイズレダリー. 2001.
- 12) 橋本博史(司会), 山田昭夫, 近藤啓文, 吉野慎一. Roundtable Discussin 慢性関節リウマチを中心とするリウマチ性疾患の合併症とその対策. Rheumatol Clin Update 2002; 7(1): 32-41.

循環器内科

教授：望月 正武	循環器病学
助教授：清水 光行	循環器病学
助教授：谷口 郁夫	循環器病学
講師：金江 清	循環器病学
講師：谷口 正幸	循環器病学
講師：吉川 誠	循環器病学
講師：関 晋吾	循環器病学
講師：杉本 健一	循環器病学
講師：池脇 克則	循環器病学
講師：山崎 辰男	循環器病学
講師：吉田 哲	循環器病学
講師：芝田 貴裕	循環器病学
講師：本郷 賢一	循環器病学
講師：佐々木英樹	循環器病学
講師：山根 禎一	循環器病学

研究概要

I. 臨床研究

1. 大規模臨床試験

1) Japanese Coronary Artery Disease Study (J-CAD study)

本邦における虚血性心疾患患者の危険因子管理状況・治療方法を経時的に調査し、その実態を把握するとともに、本邦独自の Evidence-based Medicine に貢献しうる基礎データを提供すること目的とする研究活動である。平成 11 年 12 月より開始され、2 種類の調査を行っている：A. 追跡調査（同一調査患者を 3 年間追跡調査する。20,000 人以上をエントリーする）B. トレンド調査（6ヶ月毎に新規患者を登録し、半年間のみ追跡調査する。）当科では、附属 4 病院と町田市民病院の計 5 施設 400 症例を目標に参加している。

2) The Japanese Beta blocker and Calcium antagonist in Myocardial Infarction (JBCMI) Study 心筋梗塞後の心血管イベント発生に対する β 遮断薬および Ca 拮抗薬の効果を検討する事を目的に、全国的な多施設研究として行われた。総登録症例は全国で 1,090 例 (Ca 拮抗薬 545 例, β 遮断薬 545 例) に無作為に割り付けられた。慈恵からの登録は本院、青戸病院を併せて 38 例であった。評価項目は死亡、非致死性心筋梗塞(再梗塞)、再入院を必要とする薬剤抵抗性狭心症、心不全、脳血管障害の発生とした。詳細は現在事務局において検討中である。

3) Japan Atrial Fibrillation and Stroke Trial (JAST) Study

大規模調査研究としては、1999 年より参加している、「非弁膜症性心房細動における症候性脳梗塞の aspirin による予防効果」に関する大規模調査研究—JAST (Japan Atrial fibrillation and Stroke Trial) Study—を継続した。本研究は、心房細動に限らず不整脈領域において本邦で初めて施行された、無作為割付の大規模調査研究として注目されている。平成 14 年 5 月 31 日で終了となり、同年秋の日本心臓病学会で最終結果が検討される予定である。

4) BROPRES Study (BLOPRE-study)

平成 12 年 7 月より附属 4 病院循環器内科において高血圧者と心機能低下者 132 例を対象にアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB; カンデサルタン) の降圧効果、心筋リモデリングおよび神経体液性因子に及ぼす影響を検討した。また、アルドステロンエスケープ現象を検討するためにカンデサルタン 6ヶ月投与後、無作為にスピロノラクトン併用群と非併用群に割り付けて 6ヶ月後の影響を検討した。ARB は高血圧症例において有意の降圧を認めた。心機能低下症例では血中 BNP 濃度および左室心筋重量係数を有意に低下させた。血中アルドステロン濃度は 6~12ヶ月に渡り低下し ARB のアルドステロンエスケープ現象は認められなかった。スピロノラクトン併用群では降圧効果および心機能改善効果には有意差は無く、血中アルドステロン濃度の上昇を認めアンジオテンシン II 以外のアルドステロン分泌刺激の影響と考えられた。

2. 心臓カテーテル・冠動脈形成術

1) 遠隔期ステント内再狭窄に関する研究

再狭窄予防として Ca 拮抗薬と ACE 阻害薬を比較し、QCA データにおいて Ca 拮抗薬が有効であることを報告し、今回、IVUS 所見においても Ca 拮抗薬の効果が認められたことを報告した。現在、シロスタゾールの遠隔期ステント内再狭窄予防を従来の治療であるチクロピジンと比較している。また、ステント挿入直後の圧ワイヤーによる FFR myo の値と IVUS 所見と遠隔期の所見を比較し、ステント内再狭窄予防の指標としての圧ワイヤーの有用性を検討している。

2) Multi-slice CT による冠動脈狭窄の診断

Retrospective ECG gating system を用いて CT coronary angiography 法を確立し、従来の冠動脈造影法と比較検討しその診断精度を検討した。

3) インターベンション後再狭窄の抗血小板療法 インターベンション後再狭窄の抗血小板療法を

3D解析し有効性を確認した。

3. 不整脈

1) 発作性心房細動の治療として、肺静脈起源の上室性期外収縮に対する高周波カテーテルアブレーションの効果が確立されつつある。我々は肺静脈電氣的隔離術を施行する上で、肺静脈内心筋が心房細動の引き金のみならずその維持機構にも関与しうることを検討中である。

2) 左心房肺静脈間の電氣的交通部位 (breakthrough) の解剖学的実体は未だ不明である。発作性心房細動患者の肺静脈入口部をリング状カテーテルを用いてマッピングし、breakthroughの解剖学的走行巾に関する検討を行っている。現在のところbreakthroughの走行幅には各肺静脈間での有意差は無いが、breakthroughの数が両上肺静脈で下肺静脈よりも有意に大であることが判明した。

3) 右心房中隔部内の心房興奮時間が最短となる部位でのペーシングが発作性心房細動の予防効果に優れると仮説を立て、臨床検討を行っている。現在までに26人で施行し、88%の患者で洞調律維持に成功している。

4) 心房粗動に対するカテーテルアブレーション中に、冠静脈洞内電位の2種類のコンポーネントの逆転現象が生じることに注目し、それが治療目標到達の指標となりうることを検討中である。

4. 脂質代謝

1) 安定同位体を使ったりポ蛋白体内代謝動態の研究

冠動脈疾患患者に多くみられる低HDL血症の病態解明を進めている。また、ハーバード大学公衆衛生院 (Sacks FM) とはアポ蛋白E、C-IIIのアポ蛋白B含有リポ蛋白代謝への影響を、ペンシルバニア大学遺伝子治療研究所 (Rader DJ) とは家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者におけるアポ蛋白B含有リポ蛋白代謝を、さらにインスブルグ大学 (Dieplinger H) マールブルグ大学 (Schaefer J) とは腎不全患者のLp(a)代謝の共同研究が進行中である。

5. 心筋シンチグラフィ

1) 冠微小血管障害のATP負荷心筋シンチグラフィによる検討

糖尿病性心筋障害やmicrovascular anginaなど冠動脈造影上有意狭窄が認められない症例の異常を客観的に同定する方法として現在、ATP負荷心筋シンチグラフィを行っている。

2) 心筋ドプタミン負荷シンチの有用性

心筋ドプタミン負荷シンチを用いたPTCA後再

狭窄の評価の有用性を検証した。

II. 基礎研究

1. 心筋細胞生理

心筋収縮調節に関与する種々の機構について、主に生理学的手法を用いて検討を行っている。本年度は、1) 単一細胞レベルでの収縮蛋白系Ca感受性評価法をマウス心室筋細胞に応用しCa感受性増強薬及び交感神経 β 受容体刺激の効果につき検討を行った、2) マウス左室乳頭筋標本にエクオリン法を適用し細胞内Ca濃度と収縮張力に対する交感神経 α 及び β 受容体刺激の効果について検討した。マウスにおけるデータが蓄積されてきており、今後種々の遺伝子改変マウスを用いて研究を遂行していく予定である。

2. ラット摘出灌流心における虚血再灌流障害に関する研究

1) インスリン抵抗性を伴う自然発症糖尿病ラット (OLETF) の摘出灌流心を用いて2型糖尿病における虚血プレコンディショニングの効果を検討。2型糖尿病では虚血プレコンディショニングによる心筋保護効果が減弱ないし消失していることが判明。今後インスリン抵抗性改善によるプレコンディショニングの心筋保護効果が改善するかどうかを検討予定。

2) ラジカルスカベンジャーの心筋虚血再灌流障害に対する保護効果を検討中。

3. 心臓代謝

1) エストロゲンの心筋保護作用

卵巣摘出した雌性ラットにエストロゲン徐放薬を皮下投与し、モデルを作成。

4週間後に心臓を摘出し、working heart法にて灌流。エストロゲンの虚血再灌流時の心機能に与える影響、再灌流不整脈に対する抑制効果について明らかにしてきた。またその機序に一酸化窒素の関与を検討するために灌流液中の NO_2 、 NO_3 の測定を行った。

2) 心筋におけるAMPKの役割について

従来より虚血早期の脂肪酸代謝の亢進は心筋の機能回復に悪影響を及ぼすことが知られているが、AMPKはその脂肪酸代謝の重要な調節因子である。心筋におけるAMPK活性と心機能の改善、虚血再灌流時における糖代謝、脂質代謝に与える影響を検討することにある。

3) 糖尿病心臓におけるpH調節機構とPreconditioning

糖尿病心において、虚血耐性があることが知られ、

pHの調節機構が関与している可能性がある。Preconditioning, 糖尿病心においてプロトンの産生抑制が関与していることをすでに報告してきたが、プロトンの排出機構も関与していることが示唆されている。プロトンポンプと虚血耐性について検討する。

4. 心筋細胞リモデリング

自然発症高血圧ラットに対し、心保護作用を持つアミノ酸であるタウリンを使用し心筋細胞リモデリングに対する効果を検討した。タウリン投与により、血圧は変化しなかったが、心重量は減少し、さらに平均左室心筋細胞体積も有意に減少した。またこれらの効果はタウリンを早期に投与するとより顕著に見られた。以上の結果より、タウリンは高血圧性肥大心において細胞レベルで心リモデリングを改善し、さらに高血圧発症早期より開始するとより効果が高いと思われた。

5. 心筋分子生物学

エンドセリンの心筋拡張能障害は、SARCA2の発現低下によることを確認した。SV40-Tantigenトランスジェニックマウスの心筋細胞継代培養の可能性を検討した。

「点検・評価」

本年度は循環器内科統合二年目であり、昨年度立ち上げた各研究班の活動が本格化した一年間であった。また全国的組織の一員として大規模臨床試験に加わり、成果をあげることが出来た。次年度は慈恵の臨床研究を更に成長させ、慈恵独自の大規模試験を計画している。

臨床研究班では、心臓カテーテル班が四病院間をネットワークで接続するシステムを構築し、また各病院内でも異なる研究テーマで臨床研究を施行している。不整脈班では、従来よりの発作性上室性頻拍や心房粗動に対する高周波カテーテルアブレーションに加えて、新たな試みとして発作性心房細動に対するアブレーションをいち早く導入し高い成功率を修めている。脂質代謝班では冠動脈疾患の再発予防における脂質管理の重要性を念頭にPCI後の再狭窄などとの関連より研究を進める方針である。心筋RI班ではATP負荷心筋シンチによる冠微血管障害の検討やドブタミン負荷シンチによるPCI後再狭窄の評価などの新しい試みを行っている。

基礎研究班は、各研究班が従来よりの研究テーマを更に発展させ、AHA, 日本循環器学会, ヨーロッパ心臓病学会, 国際心臓研究学会など国内外の学会において発表を行い、成果の一部は論文発表されて

いるが、まだ論文化されていないものもあり更なる努力を続けていく必要がある。また研究室の整備も残された課題であり、研究スペースの確保に悩まされている実情がある。

本年度は、上記研究班単位の研究とは別に、循環器内科統合後初のプロスペクティブな臨床研究を開始した。付属病院の豊富な症例数に加えて関連施設の症例も含め、精度の高い臨床研究が行われると期待している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Date T (Genzyme Corp), Belanger AJ, Mochizuki S, Sullivan JA, Liu LX, Scaria A, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Adenovirus-mediated expression of p35 prevents hypoxia/reoxygenation injury by reducing reactive oxygen species and caspase activity. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 309-19.
- 2) Date T (Genzyme Corp), Takahashi A, Iesaka Y, Miyazaki H, Yamane T, Noma K, Nuruiki N, Ishikawa S, Kanae K, Mochizuki S. Effect of low-dose isoproterenol infusion on left atrial appendage function soon after cardioversion of chronic atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol* 2002; 84: 59-67.
- 3) Komukai K, Pascarel C, Orchard CH. Compensatory role of CaMKII on Ica and SR function during acidosis in rat entricular myocytes. *Pflugers Archiv* 2001; 442: 353-61.
- 4) Tamura T, Said S, Andersen SM, McCune SA, Mochizuki S, Gerdes AM. Temporal regression of myocyte hypertrophy in hypertensive heart failure-prone rats treated with an AT1-receptor antagonist. *J Card Fail* 2002; 8(1): 43-7.
- 5) Yamane T, Shah DC¹⁾, Peng JT, Jais P¹⁾, Hocini M, Deisenhofer I, Choi KJ, Macle L, Clementy J, Haissaguerre M¹⁾(*Hospital Cardiologique du Haut-Leveque, Bordeaux-Pessacy). Morphological characteristics of P waves during selective pulmonary vein pacing. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1505-10.
- 6) Yamane T, Shah DC¹⁾, Jais P¹⁾, Haissaguerre M¹⁾(*Hospital Cardiologique du Haut-Leveque, Bordeaux-Pessacy). Pseudo sinus rhythm originating from the left superior pulmonary vein in a patient with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1190-1.
- 7) Tomiyasu K, Walsh BW, Ikewaki K, Judge H, Sacks FM (Harvard School of Public Health).

- Differential metabolism of human VLDL according to content of apoE and apoC-III Increased. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(9) : 1494-500.
- 8) Abera A, Komukai K, Howarth C, Orchard CH. Effect of acidosis on ECG of rats. *Exp Physiol* 2001; 86 : 27-31.
- 9) Haissaguerre M¹⁾, Shah DC¹⁾, Jais P¹⁾ (¹Hospital Cardiologique du Haut-Leveque, Bordeaux-Pessac), Shoda M, Kautzner J, Arentz T, Kalushe D, Kadish A, Griffith M, Gaita F, Yamane T, Garrigue S, Hocini M, Clementy J. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet* 2002; 359 : 677-8.
- 10) Jais P¹⁾, Hocini M, Gillet T, Shah DC¹⁾, Haissaguerre M¹⁾ (¹Hospital Cardiologique du Haut-Leveque, Bordeaux-Pessac), Yamane T, Deisenhofer I, Garrigue S, Le Metayer P, Roudaut R, Clementy J. Effectiveness of irrigated-tip catheter ablation of common atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001; 88 : 433-5.
- 11) Shah DC¹⁾, Haissaguerre M¹⁾, Jais P¹⁾ (¹Hospital Cardiologique du Haut-Leveque, Bordeaux-Pessac), Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Garrigue S, Clementy J. Curative catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation in 200 patients: strategy for presentations ranging from sustained atrial fibrillation to no arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24 : 1541-58.
- 12) Slack JP (Univ Cincinnati), Grupp IL, Dash R, Holder D, Schmidt A, Gerst MJ, Tamura T, Tilgmann C, James PF, Johnson R, Gerdes AM, Kranias EG. The enhanced contractility of the phospholamban-deficient mouse heart persists with aging. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33(5) : 1031-40.
- 13) Hongo K, Kusakari Y, Kawai M, Konishi M, Kurihara S, Mochizuki S. Use of tetanus to investigate myofibrillar responsiveness to Ca²⁺ in isolated mouse ventricular myocytes. *Jpn J Physiol* 2002; 52(1) : 121-7.
- 14) Onodera T, Okazaki F, Miyazaki H, Minami S, Ito T, Seki S, Taniguchi M, Taniguchi I, Mochizuki S. Perindopril reverses myocyte remodeling in the hypertensive heart. *Hypertens Res* 2002; 25 : 85-90.
- 15) Seki S, Taniguchi M, Takeda H, Nagai M, Taniguchi I, Mochizuki S. Inhibition by KB-R7943 of the reverse mode of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger reduces Ca²⁺ overload in ischemic-reperfused rat heart. *Jpn Circ J* 2002; 66 : 390-6.
- 16) Taniguchi I, Yamazaki T, Wagatsuma K, Kurusu T, Shimazu Y, Takikawa K, Yoshikawa M, Kageyama S, Mochizuki S. The DD genotype of angiotensin converting enzyme polymorphism is a risk factor for coronary artery disease and coronary stent restenosis in Japanese patients. *Jpn Circ J* 2001; 65 : 897-900.
- 17) Tateishi O, Shouda T, Azuma Y, Chin K, Nogimura T, Gotou Y, Itou T, Mochizuki S, Machida K. Heart rate variability in congestive heart failure. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24(1-2) : 75-81.
- 18) 青木和弘. 経胸壁の超音波照射による血栓溶解法の増強効果に関する基礎的研究—閉胸下イヌ心筋梗塞モデルを用いて—. *慈恵医大誌* 2001; 116 : 253-62.
- 19) 柏木秀彦, 田村俊一, 酒井朋久, 佐藤 周. 冠動脈内ステント留置術後の遠隔期再狭窄に対する保存的療法の予後. *慈恵医大誌* 2001; 116 : 271-83.
- 20) 川井三恵, 本田陽一, 松本 淳, 東 吉志, 鈴木智毅, 永田雅子, 蓮田聡雄, 日下雅文, 鈴木昭彦, 山田 拓, 清水光行, 望月正武. ペースメーカー植え込み術とβ遮断薬治療により心室頻拍発作が改善したQT延長症候群の1例. *慈恵医大誌* 2001; 116 : 393-6.
- 21) 佐々木英樹, 小川和彦, 溝上恒男, 田村忠司, 岡田拓也, 関 晋吾, 谷口正幸, 清水光行, 望月正武. 虚血再灌流障害に対する新しいNa-H交換系阻害薬YM103(eniporide)の効果. 心筋の構造と代謝—2000 2001; 23 : 235-40.
- 22) 佐野順子, 佐々木英樹, 小川和彦, 溝上恒男, 清水光行. 心室性期外収縮の自覚症状に対する心身医学的検討. *慈恵医大誌* 2001; 116 : 285-8.
- 23) 杉浦 徹, 吉田 哲. 冠動脈内圧測定による経皮的冠動脈形成術後の再狭窄に関する検討. *慈恵医大誌* 2001; 116 : 121-7.
- 24) 武田 聡, 露口直彦. 超急性期の塩酸ニフェラカント投与が有効であった急性心筋梗塞に伴う心室頻拍心室細動の3例. *心臓* 2001; 33 : 91-6.
- 25) 陳 勁一, 後藤 豊, 野木村健, 本田陽一, 立石 修. 音響学的冠動脈狭窄診断システムに関する臨床的検討—狭窄枝と記録部位との関係—. *慈恵医大誌* 2001; 116 : 207-12.
- 26) 濱屋貢造, 清水光行, 上原良樹, 小川和彦, 溝上恒男, 佐々木英樹. 運動による心肥大発生に関する神経体液性因子の影響. *慈恵医大誌* 2001; 116 : 89-98.
- 27) 宮崎秀和, 伊達太郎, 阿部邦彦, 大塚由美, 本田陽一, 林淳一郎, 茂木純一, 杉本健一, 野間健司, 望月正武. 斜走する潜在性副伝導路の心室付着端を同定するために有用な斜走距離と刺激—心房波時間との関係. *心電図* 2001; 21 : 819-26.
- 28) 宮崎秀和, 阿部邦彦, 伊達太郎, 大塚由美, 宮永 哲,

本田陽一, 茂木純一, 杉本健一, 野間健司, 望月正武. Septal isthmus の高周波アブレーション中に頻拍周期および冠静脈洞入口部周囲の伝導様式の変化を認めた通常型心房粗動の1例. 心臓 2001; 33: 88-94.

- 29) 横溝絵里子, 立石 修, 青山尚文, 阿部邦彦, 杉本健一, 西山晃弘, 石川真一郎, 小幡進一郎¹⁾(¹京浜健診クリニック), 望月正武. 発作性心房細動例の長期予後に関する検討. 日本心電学会誌 2002; 22(2): 111-7.
- 30) 我妻賢司, 山崎辰男, 谷口郁夫, 望月正武. 左前下行枝に狭窄病変を有する右冠動脈の冠動脈肺動脈瘻に対し経橈骨動脈アプローチにて一期的にステント植え込みおよびコイル塞栓術を施行した1症例. 日本冠疾患学会雑誌 2001; 7(4): 196-201.

II. 総 説

- 1) 池脇克則. コレステロール逆転送機能とコレステロールバランス. 循環器 2001; 50: 399-405.
- 2) 清水光行, 望月正武. 糖尿病性心筋障害. Cardiac Prac 2001; 12: 181-5.
- 3) 伊達太郎, 望月正武. 持続性頻拍症へのアプローチ. LiSA 2001; 8: 522-5.
- 4) 谷口郁夫. One point advice: 正常血圧とは. Med Pract 2001; 18: 1912.
- 5) 山根禎一. 異所性心房細動のカテーテルアブレーションをめぐる諸問題. 医のあゆみ 2002; 9: 717-23.

III. 学会発表

- 1) Miller JS, Maugeais C, Ikewaki K, Budreck E, Barrett PHR, Wilson JM, Rader DJ. The mechanism of apoB-containing lipoproteins in homozygous familial hypercholesterolemia studied with stable isotopes: the production of apoB is not increased. Second Annual Conference on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Arlington, May.
- 2) Yamane T, Shah DC¹⁾, Jais P¹⁾, Hocini M, Deisenhofer I, Choi KJ, Macle L, Clementy J, Hais-saguerre M¹⁾ (¹Hospital Cardiologique du Haut-Leveque, Bordeaux-Pessacy). Pulmonary vein aneurysms in patients with focal atrial fibrillation. NASPE (North American Society of Pacing and Electrophysiology), 23rd Annual Scientific Meeting. Boston, May. [Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24: 635]
- 3) Yamane T, Shah DC¹⁾, Jais P¹⁾, Hocini M, Deisenhofer I, Choi KJ, Macle L, Clementy J, Hais-saguerre M¹⁾ (¹Hospital Cardiologique du Haut-Leveque, Bordeaux-Pessacy). Anatomical distribution of electrical breakthroughs from the left

atrium specific to each pulmonary vein. NASPE (North American Society of Pacing and Electrophysiology), 23rd Annual Scientific Meeting. Boston, May. [Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24: 607]

- 4) Ogawa K, Sasaki H, Shimizu M, Takeda S, Mori C, Mochizuki S. The effects of novel sodium-hydrogen exchanger inhibitor, YM 186, on myocardial ischemia/reperfusion injury. The 17th World Congress of International Society for Heart Research. Winnipeg, July.
- 5) Sasaki H, Taniguchi I, Taniguchi M, Date T (Genzyme Corp), Ogawa K, Shimizu M, Mochizuki S. The short periods of ischemia (ischemic post-conditioning) can terminate reperfusion arrhythmias with no reduction of cardiac function. XVII ISHR World Congress of the International Society for Heart Research. Winnipeg, July. [J Mol Cell Cardiol 2001; 33: A105]
- 6) Taniguchi I, Taniguchi M, Kurusu T, Onodera T, Date T (Genzyme Corp), Nagai M, Mochizuki S. High levels of nitric oxide before ischemia reduces reperfusion injury. The 17th World Congress of International Society for Heart Research. Banff, July.
- 7) Takeda S, Mochizuki S, Takano H, Obata J, Matsuyama Y, Tsuiguchi N, Satoh Y, Sugiyama A, Hashimoto K. Arrhythmogenic effect of sulphuride: a clinical case report and canine experimental study. XVII World Congress International Society for Heart Research. Winnipeg, July. [J Mol Cell Cardiol 2001; 33: A118]
- 8) Kusakari Y, Hongo K, Kawai M, Mochizuki S, Kurihara S. Measurement of the Ca transients and contraction in mouse ventricular muscles with aequorin method. 17th World Congress of the International Society for Heart Research. Winnipeg, July.
- 9) Brette F, Komukai K, Orchard CH, Pascarel C. Detubulation of cardiac myocytes reveals inhomogeneous current distribution. 34th Meeting of IUPS. Christchurch, July.
- 10) Komukai K, Brette F, Orchard CH. Homogeneous distribution of K currents in rat ventricular myocytes. The Physiological Society, University of Bristol Meeting. Bristol, Sept. [J Physiol 2001; 536(P): 79]
- 11) Brette F, Komukai K, Orchard CH. What happens to the t-tubules during formamide-induced

- detubulation of cardiac ventricular myocytes? The Physiological Society, University of Bristol Meeting. Bristol, Sept. [J Physiol 2001; 536(P) : 81]
- 12) Yan Z, Steele DS, Orchard CH, Komukai K. Changes in the pattern of Ca^{2+} influx and efflux induced by detubulation in isolated rat ventricular myocytes. The Physiological Society, University of Bristol Meeting. Bristol, Sept. [J Physiol 2001; 536(P) : 63-4]
- 13) Seki S, Takeda H, Mochizuki S. Impaired Ca handling in perfused hypertrophied hearts from Dahl salt-sensitive rats. XXIII Congress of European Society of Cardiology. Stockholm, Sept. [Eur Heart J 2001; 22(Suppl) : 149]
- 14) Tribulova N, Manoach M, Seki S, Takeda H, Mochizuki S. Modulation of intracellular Ca^{2+} concentration by class III agent, in isolated heart preparation. XXIII Congress of European Society of Cardiology. Stockholm, Sept. [Eur Heart J 2001; 22(Suppl) : 448]
- 15) Tribulova N, Takeda H, Okruhlicova L, Mochizuki S, Manoach M, Seki S. Restoration of basal cytoplasmic Ca^{2+} and recovery of intermyocyte coupling precede stobadine-induced ventricular defibrillation in whole heart preparation. XXIII Congress of European Society of Cardiology. Stockholm, Sept. [Eur Heart J 2001; 22(Suppl) : 669]
- 16) Kusakari S, Hirano S, Ishikawa T, Hongo K, Kurihara S. Intracellular Ca^{2+} handling and contraction in mouse myocardium. COE International Symposium. Osaka, Feb.
- 17) 谷口正幸, 小俣富美雄, 中野 元, 桑原宏一郎, 梶田 出, 大川康彦, 宮崎 寛, 安藤秀樹, 加地正伸, 飛鳥田一朗. 運航乗務員における完全右脚ブロックの発症と予後の検討. 第98回日本内科学会講演会横浜, 4月. [日内会誌 2001; 90 : 184]
- 18) 草刈洋一郎, 本郷賢一, 川井 真, 小西真人, 栗原敏. マウス心室筋細胞を用いた収縮蛋白系 Ca^{2+} 応答性の評価. 第77回日本生理学会大会. 京都, 4月.
- 19) 宮崎秀和, 伊達太郎, 野間健司, 石川眞一郎, 宮永哲, 大塚由美, 本田陽一, 茂木純一, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. 発作性心房細動抑制を目的とした心房中隔ペーシング施行時の最適なペーシング部位. 第16回日本心臓ペーシング・電気生理学学会. つくば, 5月.
- 20) 池脇克則. RLP コレステロール測定 of 臨床的意義ミート・ザ・スペシャリスト Part. III 動脈硬化診断の最新線(臨床検査). 第33回日本動脈硬化学会総会. 東京, 6月.
- 21) 芝田貴裕, 武田 博, 斉藤祐一, 久能 守, 岩野圭二, 上原良樹, 八木秀憲, 鈴木清文, 妹尾篤史, 吉田 哲, 高塚久史, 武藤 誠, 今井嘉門, 堀江俊伸, 望月正武. 再灌流成功後の冠動脈コンダクタンスとゼロ流速圧の意義—急性期および慢性期における検討—. 第10回日本心血管インターベンション学会. 東京, 7月.
- 22) 武藤 誠, 後藤 豊, 野木村健, 諏訪次郎, 斎藤克巳, 今井嘉門, 堀江俊伸, 芝田貴裕, 岩野圭二, 望月正武. 急性冠症候群に対する直接的ステント留置術の初期および6ヶ月遠隔期成績. 第10回日本心血管インターベンション学会. 東京, 7月.
- 23) 南井孝介, 芝田貴裕, 岩野圭二, 吉田 哲, 浦島充佳, 望月正武. 急性心筋梗塞における左室リモデリングに及ぼす因子の検討—HMG-CoA 阻害薬はリモデリングを抑制するか? 第49回日本心臓病学会学術集会. 広島, 9月. [J Cardiol 2001; 38(Suppl.I) : 347]
- 24) 武田 聡, 興水崇鏡, 岩崎 宏, 一木美英, 松山 謙, 露口直彦. 退院時のC反応性蛋白値と収縮期血圧は急性心筋梗塞の予後を規定する. 第49回日本心臓病学会学術集会. 広島, 9月. [J Cardiol 2001; 38(Suppl. I) : 349]
- 25) 妹尾篤史, 吉田 哲, 森 力, 阪本宏志, 八木秀憲, 望月正武, 小川崇之¹⁾, 大貫勝美¹⁾, 田中康之¹⁾, 三川秀文¹⁾ (富士市立中央病院循環器科). 急性心筋梗塞に対するProvisional Stentingの検討—待機的PTCAにおけるProvisional Stentingとの比較—. 第49回日本心臓病学会学術集会. 広島, 9月. [J Cardiol 2001; 38(Suppl.I) : 193]
- 26) 青山尚文, 立石 修, 本田陽一, 横溝絵里子, 小幡進一郎, 茂木純一, 阿部邦彦, 溝上恒夫, 杉本健一, 太田 眞, 西山晃弘, 石川眞一郎, 清水光行, 望月正武. 血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値より検討した発作性心房細動患者(Paf)の臨床的特徴. 第18回日本心電学会学術集会. 東京, 10月. [心電図 2001; 21(5) : 678]
- 27) 山根禎一, Haissaguerre M (Hospital Cardiologique du Haut-Leveque, Bordeaux-Pessacy). 発作性心房細動患者における肺静脈電気的隔離術の有用性および左房肺静脈間電気的交差部位の分布特性. 第18回日本心電学会学術集会. 東京, 10月. [心電図 2001; 21 : 662]
- 28) 阿部邦彦, 伊達太郎, 宮崎秀和, 宮永 哲, 鶴崎哲士, 本田陽一, 茂木純一, 杉本健一, 野間健司, 望月正武. 通常型心房粗動における三尖弁輪—下大静脈間峡部の伝導時速度と冠状静脈洞入部をはさむ下位中隔右房領域の伝導時速度との比較. 第18回日本心電学会学術集会. 東京, 10月. [心電図 2001; 21 : 652]
- 29) 宮崎秀和, 阿部邦彦, 伊達太郎, 鶴崎哲士, 本田陽一, 茂木純一, 山根禎一, 杉本健一, 野間健司, 望月正

- 武. 心房粗動に類似する波形を呈した三尖弁輪に起源を有する ATP 感受性心房頻拍の 2 例. 第 18 回日本心電学会学術集会. 東京, 10 月. [心電図 2001; 21: 655]
- 30) 宮崎秀和, 阿部邦彦, 伊達太郎, 鶴崎哲士, 本田陽一, 茂木純一, 山根禎一, 杉本健一, 野間健司, 望月正武. 上大静脈内に存在する 2ヶ所の起源が互いに干渉し合う特異な興奮様式を認めた ectopic atrial tachycardia の一例. 第 18 回日本心電学会. 東京, 10 月. [心電図 2001; 21 (5): 656]
- 31) 小野寺達之, 岡崎史子, 宮崎秀和, 南 俊郎, 関 晋吾, 谷口正幸, 谷口郁夫, 望月正武. 食塩感受性 Dahl ラットにおける心筋細胞リモデリング. 第 5 回日本心不全学会総会. 仙台, 10 月.
- 32) 武藤 誠, 阪本宏司, 高橋 宏, 斎藤克巳, 早船直彦, 布田有司, 後藤耕介, 栗原朋宏, 今井嘉門, 堀江俊伸, 芝田貴裕, 望月正武. 急性冠症候群に対する直接的ステント留置術の有効性の検討—全拡張後のステント留置術との比較—. 第 15 回日本冠疾患学会学術集会. 東京, 12 月.
- 33) 草刈洋一郎, 平野周太, 本郷賢一, 栗原 敏. エクオリン法を用いたマウス心室筋の細胞内 Ca^{2+} と収縮の測定. 第 79 回日本生理学会大会. 広島, 3 月.
- 34) 平野周太, 草刈洋一郎, 本郷賢一, 栗原 敏. マウス心室筋の細胞内 Ca^{2+} 濃度と張力に対するアドレナリンの作用. 第 79 回日本生理学会大会. 広島, 3 月.
- 35) 谷口郁夫, 望月正武. 高血圧と心筋リモデリング: β 遮断薬と ACE 阻害薬のその相違. 第 15 回東京臨床内科医学会. 東京, 3 月.

IV. 著 書

- 1) Dhalla NS¹⁾, Sasaki H, Mochizuki S, Dhalla KS¹⁾, Liu X¹⁾, Elimban V¹⁾ (¹Univ Manitoba). Catecholamine-induced cardiomyopathy. In: Acosta D Jr, ed. Cardiovascular toxicology. 3rd ed. New York: Taylor and Francis, 2001. p. 269-318.
- 2) 池脇克則. HMG-CoA 還元酵素 (スタチン). 日和田邦男監修. エクセルナース薬シリーズ 循環器編. 東京: メディカルレビュー社. 2002. p. 114-9.
- 3) 池脇克則. RLP コレステロール測定の意義. 山本章編. トリグリセライド, HDL と動脈硬化. 大阪: フジメディカル出版. 2001. p. 270-5.
- 4) 東山潤一郎, 池脇克則. ニコチン酸. 馬淵 宏編. 高脂血症と動脈硬化 (別冊医学のあゆみ). 東京: 医歯薬出版, 2002. p. 228-32.
- 5) 吉田 哲. Pressure flow wire. 上松瀬勝男, 望月正武編. 再灌流の臨床. 東京: 南江堂, 2002. p. 67-70.
- 6) 谷口郁夫. 心筋梗塞後リモデリングの薬物療法. 上松瀬勝男, 望月正武編. 再灌流の臨床. 東京: 南江堂, 2002. p. 99-108.

- 7) 小川和彦, 望月正武. 冬眠心筋 (Hibernating myocardium). 上松瀬勝男, 望月正武編. 再灌流の臨床. 東京: 南江堂, 2002. p. 143-7.
- 8) 武田 聡, 望月正武. 分子生物学的手法を用いた再灌流障害の知見. 上松瀬勝男, 望月正武編. 再灌流の臨床. 東京: 南江堂, 2002. p. 173-8.
- 9) 芝田貴裕, 望月正武. ACE 阻害薬 (early, delayed use). 上松瀬勝男, 望月正武編. 再灌流の臨床. 東京: 南江堂, 2002. p. 194-7.

V. その他

- 1) 池脇克則. 循環器キーワード レムナントリポ蛋白, small dense LDL. 循環 plus 2002; 2(1): 12.

糖尿病・代謝・内分泌内科

教授：田嶋 尚子	糖尿病学，臨床疫学
助教授：横山 淳一	糖尿病学，内分泌学
助教授：池本 卓	血液レオロジー，糖尿病学
助教授：宇都宮一典	糖尿病学
助教授：佐々木 敬	糖尿病学，臨床遺伝学
講師：東條 克能	内分泌学
講師：蔵田 英明	糖尿病学，動脈硬化学
教授：景山 茂	(薬物治療学研究室兼任) 臨床薬理学，糖尿病学
助教授：阪本 要一	(晴海トリートメントクリニック兼任) 糖尿病学
助教授：横田 邦信	(医療保険指導室兼任) 循環器病学，糖尿病学

研究概要

I. 疫学とEBMに関する研究

疫学的研究としては、18歳未満発症1型糖尿病の生命予後・合併症に関する全国規模の追跡調査（対象約3,500人）を継続し、死亡率並びに死因の解析をフィンランドと米国との共同研究により比較検討している。小児肥満および2型糖尿病の地域調査を継続して行なっている。本年度は従来の一一般的な血液検査に加え、インスリン、アディポネクチン、レプチン、TNF- α を測定し解析中である。

II. 糖尿病の遺伝子・細胞治療に関する研究

1) 膵 β 細胞の再生による糖尿病治療法を開発するための研究を行なった。furinでプロセッシング可能な変異型ヒト・プレプロインスリン遺伝子を持つ組み換えレトロウイルスを作成し、これを用いて間葉系前駆細胞に遺伝子を導入しインスリン分泌細胞を樹立した。この細胞を分化誘導させた時のインスリン分泌能は、分化前と比較すると約10倍に増加した。分化誘導した細胞を糖尿病マウスの腹腔内に移植したところ、血糖の降下作用を認めたが、細胞が腹腔内に散在し大量の腹水が産生された。免疫隔離を行なうため半透膜チャンバーに細胞を入れ腹腔内に移植したところ、腹水貯留なく、炎症性細胞浸潤を認めなかった。以上の検討は間葉系前駆細胞への遺伝子導入による糖尿病の代理細胞治療が有効であることを示唆する。

2) 組織幹細胞を分化誘導し膵 β 細胞の再生を試みる研究を行なった。骨髄由来の間葉系幹細胞はtransdifferentiationにより内胚葉由来の細胞に分

化する可能性を持っている。放射線照射後の糖尿病ラットにコントロールラットの骨髄細胞を尾静注射した。現在骨髄細胞の膵臓への移行とインスリン分泌細胞への分化の可能性について検討中である。

III. 内分泌学に関する研究

1) 新しい血管作動性ペプチド、urocortinの心筋細胞からの分泌の有無と心疾患の発症・進展に関与するとされる炎症性サイトカインとの相互関係について検討した。

2) クッシング徴候を示さないACTH産生性下垂体macroadenomaの患者血漿を用い、腫瘍が産生するACTHの性状についてゲルクロマトグラフィによる分子量サイズに検討を加えるとともに、ACTH前駆体を特異的に認識するRIAを用いて実際に血中に存在する大分子のACTHの濃度を測定した。

3) 下垂体に特異的な転写因子であるPIT1遺伝子の異常による先天性TSH・GH・PRL欠損症の一例を見出し、本症例におけるPIT1遺伝子の異常を解析した。

4) マクロアレイ法を用い、機能的副腎腫瘍の遺伝子発現プロファイルを作製・解析した。

5) 新しい神経ペプチド、CART peptideの視床下部・下垂体における局在を免疫組織科学的手法を用いて検討した。

IV. インスリン抵抗性と脂質代謝に関する研究

ワシントン大学臨床遺伝部門との共同研究により、脂肪細胞膜上に存在する脂肪酸輸送担体であるfatty acid transport protein (FATP) 1と4をクローニングした。さらにこの遺伝子が脂肪酸代謝に影響を与え、肥満やインスリン抵抗性への関与について検討した。

V. 糖尿病性血管合併症に関する研究

糖尿病性血管障害の研究は、分子血管生物学的検討として培養血管平滑筋細胞、メサンギウム細胞を対象とし、糖尿病状態におけるシグナル伝達系の変化を中心に展開している。特に、低分子量G蛋白Rhoが動脈硬化症ならびに糖尿病性腎症の発症機転に関与することを明らかにした。PKCの意義につき、米国Joslin Diabetes Centerとの共同研究を進めている。また神経障害の成因につき、米国Wayne State大学と共同研究を進めている。

高脂血症に関する研究は、糖尿病におけるリポ蛋白の質的变化についての臨床研究を中心に、HDL

受容体ならびに酸化変性 LDL の細胞生物学的意義につき国内外との共同研究を継続中である。臨床栄養学的研究は、糖尿病の食事療法、特に腎症に対する低蛋白食の臨床的有用性の検討を中心課題としている。低蛋白食の臨床的有用性、蛋白摂取量の評価法につき、教室独自の研究を確立している。

VI. 糖尿病の食事療法に関する研究

糖尿病の食事療法の目標は血糖コントロールと同時に血管合併症の抑止に求められる。最近発表された大規模な疫学研究から 2 型糖尿病での総死亡率、心筋梗塞発症率は空腹時血糖値ではなく食後血糖値と正の相関が見られている。糖尿病の薬物療法が進歩した今日でも食後の高血糖をコントロールすることは難しい。特に糖質を主に供給する食品では血糖値を急激に上昇させない、インスリン分泌にも負担のかからない摂り方が重要である。白米よりは麦飯、パスタのほうが食後の血糖値の上昇が抑えられる事を明らかにした。一方、糖質、蛋白質、脂質の栄養素の配分では一価不飽和脂肪の多い食事が高糖質食に比べて食後高血糖是正、インスリン分泌負担軽減に有利に働く事を明らかにした。

「点検・評価」

I. 臨床疫学

生命予後に関する研究では対象とした全国約 3,500 名の主治医に調査票を送付し、約 30% から回答を得たが、引き続き追跡中である。小児肥満 (IBW 20% 以上) の有病率は約 10% であり、肥満の程度と血中レプチン値には正の相関があった。

II. 糖尿病の再生医学的研究

新しい分野として再生医学の研究を始めた。これは文部省科学研究費基盤 A により東京工業大学との共同研究プロジェクトを開始した。最先端の分野であり国際的に競合するので、早期に国際学会及び論文発表をめざす。

III. 内分泌学と尿酸代謝に関する研究

非刺激下の状態で *rocortin* が筋細胞ならびに非筋細胞から分泌されていること、*TNF- α* ならびに *LPS* の添加で *urocortin* の分泌が増加することを確認した。ACTH 産生性下垂体 macroadenoma では血中に相当量の非活性型の ACTH 前駆体が分泌されていることが明らかになった。PIT1 遺伝子の第 4 exon の POU ドメイン 179 位の Ser が Arg に置換する 1 塩基変異が明らかになった。これは今まで報告されていない新しい遺伝子変異である。クラスター解析の結果、AIMAH

とコルチゾール産生副腎腺腫の間に顕著な差が認められる 4 種類の遺伝子が明らかになった。視床下部・下垂体前葉に多数の CART peptide 陽性細胞が認められた。また、各種下垂体前葉ホルモンとの二重染色では gonadotroph cell との二重染色法像が認められた。

IV. インスリン抵抗性と脂質代謝に関する研究

FATP1 遺伝子の特許を取得し、FATP1 遺伝子の機能を解析した 2 つの論文を発表した。

V. 糖尿病性血管合併症に関する研究

糖尿病性血管障害における small G protein の意義、特に Rho ならびに Rho kinase の関与を血管平滑筋細胞、メサンギウム細胞で明らかにし、国際学会で発表し、論文としてまとめた。PKC に関する米国 Joslin Diabetes Center との共同研究も論文投稿中である。神経障害に関する研究は、国際学会で発表し、論文作成中である。

VI. 糖尿病の食事療法に関する研究

4 附属病院の栄養部との共同研究で、各食品の Glycemic Index について調査する予定である。糖尿病の食事療法に関しては古くから病態理論と経験に基づいて行われ、総摂取エネルギーの適正化に主眼が置かれているに過ぎなかった。従来の食事療法に食後高血糖の是正、インスリン分泌の負担軽減の観点から糖尿病の食事療法を見直し検討中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tajima N, Matsushima M, Baba S (WHO Collaborating Center), Goto Y (Tohoku Kousei-Nenkin Hospital). JAPAN. The Epidemiology of Diabetes Mellitus 2001; 253-60.
- 2) Yamamoto J, Kageyama S, Nemoto M, Sasaki T, Sakurai T, Ishibashi K, Mimura A, Yokota K, Tajima N. PPAR γ 2 Pro12Ala Polymorphism and insulin resistance in Japanese hypertensive patients. Hypertens Res 2002; 25: 25-9.
- 3) Yokota K, Kato M (Kato Medical Clinic), Shiraishi M, Yamada T (SRL Inc.), Kageyama S, Sakurai T, Ishibashi K, Yamamoto J, Mimura A, Aihara K, Yokose T, Tajima N. Abnormalities of serum ionized magnesium in type 2 diabetes mellitus. Advance in Magnesium Research: Nutrition and Health 2001; 381-3.
- 4) Katoh S, Hata S, Matsushima M, Ikemoto S, Inoue Y, Yokoyama J, Tajima N. Troglitazone prevents the rise in visceral adiposity and improves fatty liver associated with sulfonylurea therapy - A

- randomized controlled trial. *Metabolism* 2001 ; 50 : 414-7.
- 5) Nishimura R, Tajima N, LaPorte RE, Becker D, Dorman JS, Orchard TJ. Mortality trends in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 823-7.
- 6) Bastepe M¹⁾, Pincus JE¹⁾, Sugimoto T²⁾, Tojo K, Kanatani M²⁾ (²Kobe Univ), Azuma M (Natl Kyoto Hosp), Kruse K (Universitätsklinikum), Rosenbloom AL (University of Florida), Koshiyama H (Hyogo Pref Amagasaki Hosp), Juppner H¹⁾ (¹Massachusetts General Hospital). Positional dissociation between the genetic mutation responsible for pseudohypoparathyroidism type 1b and the associated methylation defect at exon A/B: evidence for a long-range regulatory element within the imprinted GNAS 1 locus. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 1231-41.
- 7) Saito T, Ito H¹⁾, Chun T¹⁾, Fukunaga Y¹⁾, Yamashita J¹⁾, Doi K¹⁾, Tanaka T¹⁾, Inoue M¹⁾, Masatsugu K¹⁾, Sawada N¹⁾, Sakaguchi S¹⁾, Arai H¹⁾, Mukoyama M¹⁾, Tojo K, Hosoya T, Nakao K¹⁾ (¹Kyoto Univ). Coordinate regulation of endothelin and adrenomedullin secretion by oxidative stress in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ* 2001 ; 281 : H1364-71.
- 8) Kido T, Kurata H, Matsumoto A, Tobiyama R, Musha T, Hayashi K, Tamai S, Utsunomiya K, Tajima N, Fidge N, Itakura H, Kondo K. Lipoprotein analysis using agarose gel electrophoresis and differential staining of lipids. *J Atheroscler Thromb* 2001 ; 8 : 7-13.
- 9) Doi K¹⁾, Ikeda T¹⁾, Ito H¹⁾, Ueyama K¹⁾, Hosoda K¹⁾, Ogawa Y¹⁾, Yamashita J¹⁾, Chun TH¹⁾, Inoue M¹⁾, Masatsugu K¹⁾, Sawada N¹⁾, Fukunaga Y¹⁾, Saito T, Sone M¹⁾, Yamahara K¹⁾, Kook H¹⁾, Komeda M¹⁾, Ueda M¹⁾, Nakao K¹⁾ (¹Kyoto Univ). C-type natriuretic peptide induces redifferentiation of vascular smooth muscle cells with accelerated reendothelialization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 930-6.
- 10) Fukunaga Y¹⁾, Itoh H¹⁾, Doi K¹⁾, Tanaka T¹⁾, Yamashita J¹⁾, Chun TH¹⁾, Inoue M¹⁾, Masatsugu K¹⁾, Sawada N¹⁾, Saito T, Hosoda K¹⁾, Kook H¹⁾, Ueda M (Osaka City Univ), Nakao K¹⁾ (¹Kyoto Univ). Thiazolidinediones, peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists, regulate endothelial cell growth and secretion of vasoactive peptides. *Arteriosclerosis* 2001 ; 158 : 113-9.
- 11) Ebisawa T, Fukuchi M¹⁾, Murakami G¹⁾, Chiba T¹⁾, Tanaka K¹⁾, Imamura T¹⁾, Miyazono K¹⁾ (¹Natl Cancer Inst). Smurf1 interacts with transforming growth factor-beta type 1 receptor through Smad7 and induces receptor degradation. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 12477-80.
- 12) Ikeda K, Maruyama Y, Yokoyama M, Kato N, Yamamoto H, Kaguchi Y, Nakayama M, Shimada T, Tojo K, Kawamura T, Hosoya T. Association of Grave's disease with Evans' syndrome in a patient with IgA nephropathy. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1004-10.
- 13) 岩本安彦(女子医科大学), 赤沼安夫(朝日生命糖尿病研究所), 新美仁男(千葉大学), 佐々木望(埼玉医科大学), 田嶋尚子, 河盛隆造(順天堂大学), 繁田幸男(滋賀医科大学). Basal-Bolus療法を実施中のIDDM患者におけるインスリン アスパルトと速効型ヒトインスリンの比較—国内第III相臨床試験成績—. *糖尿病* 2001 ; 44(10) : 799-811.
- 14) 佐野浩齋(国立西埼玉中央病院), 浅尾啓子, 松島雅人, 縣 俊彦, 日下正久, 佐々木敏行, 谷島雄一郎, 山本 泉, 清水英佑, 田嶋尚子. 糖尿病患者におけるQuality of Life評価の試み 第2報 —Quality of Lifeに影響を与える患者背景因子と合併症—. *糖尿病* 2001 ; 44 : 57-62.
- 15) 佐野浩齋¹⁾, 東條克能, 赤司俊彦, 成宮 学¹⁾(国立西埼玉中央病院), 田嶋尚子. 原発性甲状腺機能低下症を合併した高脂血症患者におけるイコサペント酸エチルの血清脂質レベルならびに甲状腺機能に及ぼす影響に関する検討. *新薬と臨* 2001 ; 50 : 698-704.
- 16) 佐野浩齋, 東條克能, 赤司俊彦, 成宮 学, 田嶋尚子. 原発性甲状腺機能低下症を合併した高脂血症患者におけるイコサペント酸エチルの血清脂質レベルならびに甲状腺機能に及ぼす影響に関する検討. *新薬と臨* 2001 ; 50 : 698-704.
- 17) 池田恵一, 東條克能, 徳留悟朗, 細谷龍男, 田嶋尚子, 沖 隆(浜松医大), 浅羽宏一¹⁾, 橋本浩三¹⁾(高知医大), 原田昌樹²⁾, 中尾一和²⁾(²Kyoto Univ). サイトカインによる心筋からのUrocortin分泌. *ACTH Related Peptides* 2001 ; 12 : 25-30.
- 18) 赤司俊彦, 東條克能, 田嶋尚子, 神尾正己, 浅羽宏一¹⁾, 橋本浩三¹⁾(高知医大). 血中ACTHとコルチゾール値の解離を認め, クッシング徴候を示さないACTH産生性下垂体 macroadenoma の一例. *ACTH Related Peptides* 2001 ; 12 : 45-52.
- 19) 栗山源慎, 東條克能, 赤司俊彦, 田嶋尚子, 神尾正己, 長村義之(東海大). 原発性アルドステロン症の術後6年目に診断し得たCushing病の一例. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2001 ; 12 : 67-72.

II. 総 説

- 1) 田嶋尚子, 中神朋子, 西村理明. DECODE/DECODEA スタディ. *Diabetes J* 2001; 29: 14-8.
- 2) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症における低蛋白食の効用と問題点. *東京医師会誌* 2001; 55: 117-22.
- 3) 宇都宮一典. 早期腎症における微量アルブミン尿の有用性. *腎と透析* 2001; 51(増刊): 288-93.
- 4) 加藤秀一, 根本昌実, 宇都宮一典, 田嶋尚子. チアゾリジン誘導体が著効を呈した2型糖尿病の一例. *東京内科医会誌* 2001; 16: 186-90.
- 5) 蔵田英明, 宇都宮一典. 薬物療法の適応と使い方「インスリン療法」. *Med Pract* 2001; 18(10): 1711-7.
- 6) 東條克能. 中枢神経系とナトリウム代謝異常. *腎と透析* 2001; 51: 339-44.
- 7) 佐々木敬. 各種疾患患者の栄養アセスメント—糖尿病. *臨栄* 2001; 99: 621-6.

III. 学会発表

- 1) Tajima N. The Role of Early Phase Insulin Secretion-Beyond Glucose-Roundtable Discussion. The 37rd EASD. Glasgow, Sept.
- 2) Taniguchi K, Utsunomiya K, Kamiyama K, Terashima M, Kurata H, Tajima N. Contribution of geranylgeranylated small G protein to PDGF-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. 61st Scientific Sessions of American Diabetes Associations. Philadelphia, June. [*Diabetes* 2001; 50(supple 2): A72]
- 3) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症におけるスタチン系薬剤の意義. 第44回日本糖尿病学会ランチョンセミナー. 京都, 4月.
- 4) 蔵田英明. シンポジウム「リポ蛋白代謝研究の展望」—糖尿病におけるリポ蛋白異常の臨床的意義—. 第33回日本動脈硬化学会総会. 東京, 6月.
- 5) 赤司俊彦, 東條克能, 神尾正己, 田嶋尚子, 浅羽宏一¹⁾, 橋本浩三¹⁾(¹高知医大), White Anne (University of Manchester). Cushing 徴候を認めず, 血清 CBG 値の高値が示唆された ACTH 産生性下垂体 macroadenoma の一例. 第74回日本内分泌学会総会. 横浜, 6月. [*日内分泌会誌* 2001; 77(1): 172]
- 6) 岡 瑞穂, 東條克能, 武山 浩, 河上牧夫, 田嶋尚子. 抗甲状腺薬による治療中に巨大な多発結節性甲状腺腫大をきたし, Plummer 病の組織像を呈した Basedow 病の一例. 第74回日本内分泌学会総会. 横浜, 6月. [*日内分泌会誌* 2001; 77(1): 141]
- 7) 荏原 太, 東條克能, 赤司俊彦, 池本 庸, 細谷 工, 前田俊彦, 田嶋尚子, 西川哲男(横浜労災病院). 糖尿病の急激な増悪を契機に発見された ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成の一例. 第74回日本内分泌学会総会. 横浜, 6月. [*日内分泌会誌* 2001; 77(1): 182]
- 8) Ikeda K, Tojo K, Tokudome G, Hosoya T, Tajima N, Oki Y (Hamamatsu Univ School of Med), Asaba K¹⁾, Hashimoto K¹⁾ (¹Kochi Med School), Harada M²⁾, Nakao K²⁾ (²Kyoto Univ). Urocortin is an endogenous cardioprotective factor against negative effects of cytokines in the heart. The 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society. Denver, June.
- 9) Sasaki T, Yamasaki K, Nemoto M, Fujimoto K, Sakai K, Eto Y, Tajima N. Ex Vivo and In Vivo characterization of a novel genetically engineered insulin secreting cell line. 61st scientific sessions of American Diabetes Association. Pennsylvania, June.
- 10) Nemoto M, Sasaki T, Yamasaki K, Fujimoto K, Sakai K, Eto Y, Tajima N. Over expression of fatty acid transport protein 4(FATP4) and fatty acid metabolism in insulin resistant syndrome. 61st Scientific Sessions of American Diabetes Association. Pennsylvania, June.
- 11) 山前浩一郎, 佐々木敬, 藤本 啓, 根本昌実, 衛藤義勝, 田嶋尚子. インスリン遺伝子組換えレトロウイルスを応用した糖尿病の細胞治療. 第44回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 4月.
- 12) 根本昌実, 山前浩一郎, 佐々木敬, 藤本 啓, 衛藤義勝, 田嶋尚子. Dioxin は脂肪細胞における PPAR γ を介して脂肪合成と分化を抑制する. 第44回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 4月.
- 13) 佐々木敬. 膵内分泌の再生医学とその臨床応用の可能性. 第44回日本糖尿病学会年次学術集会, 教育講演. 京都, 4月.
- 14) 阪本要一, 坂本敬子, 寺島正浩, 田嶋尚子, 池田義雄(タニタ研究所), 福田節也¹⁾, 島津光伸¹⁾(¹三菱化学ビーシーエル). 毛髪由来 DNA で測定した UCP-1 遺伝子多型の肥満女性に対する減量療法に及ぼす影響. 第44回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 4月 [*糖尿病* 2001; 44(suppl): S32]
- 15) Sakamoto Y, Sakamoto N, Ikeda Y¹⁾, Nishizawa M¹⁾, Kouou T¹⁾, Tanaka Y¹⁾ (¹Tanita Institute), Fukuda S²⁾, Shimazu M²⁾ (²Mitubishi Kagaku Bio-Clinical Labos). Effect of Polymorphisms in UCP-1 and β 3-AR genes on weight-loss in obese Japanese women. 11th European Congress on Obesity. Vienna, June. [*Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(sup): S25]
- 16) 阪本要一, 坂本敬子, 下村美由紀¹⁾, 西澤美幸¹⁾, 佐藤等¹⁾, 池田義雄¹⁾(¹タニタ研究所). 内臓脂肪面積測定に関する研究. 第22回日本肥満学会. 前橋, 10月. [肥

満研究 2001; 7(suppl): 92]

- 17) 阪本要一. セミナー, まさかの時の糖尿病ケア, シックデイ. 第 36 回糖尿病学の進歩. 大宮, 2 月. [第 36 回糖尿病学の進歩プログラム講演要旨 63]
- 18) Sakamoto Y, Nishizawa M¹⁾, Sato H¹⁾ (¹Tanita Institute), Wang Z²⁾, Hemysfield SB²⁾ (²Columbia Univ). Resting energy expenditure prediction models. The 1st Annual Nutrition Week. San Diego, Feb.
- 19) 坂本敬子, 寺島正浩, 丸山道彦, 鶴岡 明, 阪本要一, 田嶋尚子. GAD65 抗体および IA-2 抗体が持続陽性を示す 1 型糖尿病患者の臨床像. 第 44 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 4 月. [糖尿病 2001; 44 (suppl): S-146]
- 20) 寺島正浩, 宇都宮一典, 谷口幹太, 蔵田英明, 田嶋尚子. 糖尿病性腎症における, AGE, IL-6, 高感度 CRP び血中動態の検討. 第 44 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 4 月. [糖尿病 2001; 44 (suppl): S-72]

IV. 著 書

- 1) 赤司俊彦, 東條克能, 田嶋尚子. 内分泌・代謝疾患と月経異常. 田中忠夫. 知っておきたい月経異常の診断と治療. 東京: 真興交易医書出版部, 2001. p. 172-7.
- 2) 阪本要一, 坂本敬子. SMBG の実践から 非インスリン治療者での効果 主治医の立場から. プラクティス 別冊 SMBG 血糖自己測定 いっそうの普及と活用. 東京: 医歯薬出版, 2001, p. 103-7.

V. その他

- 1) 赤司俊彦, 東條克能, 神尾正己, 浅羽宏一¹⁾, 橋本浩三¹⁾(¹高知医大), 田嶋尚子. 下垂体腺腫摘出後 15 年目に ACTH とコルチゾールの乖離を認め, 続発性副腎皮質機能低下症を呈した 1 女性例. ホルモンと臨 2001; 49: 193-7.
- 2) 染谷泰寿, 東條克能, 神尾正己, 松平 透, 赤司俊彦, 蔵田英明, 田嶋尚子. 海綿静脈洞血中 ACTH/PRL 値の central/peripheral (C/P) 比による評価が下垂体病変の局在診断に有用であったクッシング病の 1 例. ホルモンと臨 2001; 49: 299-302.
- 3) 加藤秀一, 根本昌実, 宇都宮一典, 田嶋尚子. チアゾリジン誘導体が著効を奏した 2 型糖尿病の 1 例. 東京内科医会誌 2001; 16: 186-90.
- 4) 西村理明, 田嶋尚子. 日本人糖尿病の疫学. からだの科学増刊糖尿病 2001 2001; 70-4.

血液・腫瘍内科

教授: 小林 正之	血液病学
助教授: 溝呂木ふみ	血液病学
助教授: 薄井 紀子	血液病学, 癌化学療法
講師: 小林 直	臨床腫瘍学
講師: 片山 俊夫	血液病学, 幹細胞移植
講師: 岩瀬さつき	血液病学, 分子腫瘍学
講師: 島田 貴	血液病学
講師: 浅井 治	血液病学, 幹細胞移植

研究概要

I. 臨床研究

1. 悪性腫瘍に対する化学療法に関する研究 (多施設共同研究 I を含む)

本院では造血器悪性腫瘍および癌化学療法に関する臨床研究を施行している。新規の急性白血病および慢性骨髄性白血病に対しては, Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) に参加し, 悪性リンパ腫では Japan Clinical Oncology Group (JCOG) に参加して, 多施設共同の protocol を用いた研究を行っている。再発難治性腫瘍については, 独自の Protocol を立案し, 臨床研究を行うとともに, 新抗癌剤の第 I 相, 第 II 相試験などの Phase Study も積極的に行っている。

さらに, 慢性骨髄性白血病, 急性白血病, リンパ腫等に対する骨髄非破壊的前処置を含め, 造血幹細胞移植の有用性の検討も臨床研究テーマとしている。(西新橋グループ)

2. 難治性低悪性度 B リンパ腫に対する MP 療法の試み

治療抵抗性あるいは再発した低悪性度 B 細胞リンパ腫に対してメルファラン・プレドニゾロン (MP) 療法を試みたところ 8 例中 6 例に部分寛解以上の効果を認めた。MP 療法は普及した毒性の低い治療法なので, 高齢者の低悪性度 B 細胞リンパ腫に試みる価値があると思われた。(狛江グループ)

3. 急性骨髄性白血病の年次治療成績

1990 年から 2000 年までに第三病院で治療を受けた急性骨髄性白血病について, JALSG AML89 と AML95 プロトコールによる治療成績を比較した。両群で寛解率は有意差を認めなかったが, AML95 治療群では感染症対策の向上によると思われる感染症死の減少が 3 年生存率の改善につながっていた。(狛江グループ)

4. 多施設共同研究 II

JCOG のリンパ腫グループの班員施設として、悪性リンパ腫に対する標準的治療法確立のための多施設共同研究に参加した。また、高齢者血液腫瘍研究会のリンパ腫、急性骨髄性白血病に対する治療法の多施設共同研究にも参加した。(柏江グループ)

5. C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性 B 細胞リンパ腫の臨床像

HCV 抗体陽性 B 細胞リンパ腫の臨床像についてまとめた。HCV 抗体陽性リンパ腫は肝原発リンパ腫が多いこと、死因は HCV 陰性 B 細胞リンパ腫と比較して、肝関連死が多く、肝病変が最も重要な予後因子であることを報告した。

6. 急性骨髄性白血病に対する G-CSF プライミング療法の検討

急性非リンパ性白血病の治療成績を向上させるため、抗がん剤に対する抗白血病効果を高めることを目的としてハイリスク AML, AML-M3, 高齢者 AML に対し G-CSF プライミング療法を試みている。急性前骨髄球性白血病に対しては ATRA にて寛解導入後、G-CSF プライミング療法を地固め療法として用いた 23 症例では 90.6% (平均観察期間 45.8 カ月) の無病生存率が得られており、特に期待されうる治療戦略と考えられた。(柏グループ)

7. HBV キャリアー悪性リンパ腫患者の化学療法後の肝炎増悪予防に関する研究

HBV キャリアー悪性リンパ腫患者に化学療法を施行した場合、回復期に肝炎の増悪を認めることが良く経験される。その予防処置としてインターフェロン投与が有効であることを報告してきたが、新たに逆転写酵素阻害剤であるラミブジンを化学療法に併用したところ少数例ではあるが肝炎増悪の予防効果が期待できるとの感触が得られた。現在症例を蓄積して検討中である。(柏グループ)

8. 幹細胞移植関連合併症に関する研究

移植関連 thrombotic microangiopathy (TMA) は致死率の高い重篤な移植関連合併症であり、早期診断・早期治療が必要である。このため早期診断法の確立が急務であり、われわれは thrombomodulin (TM) 等の分子マーカーが早期診断に有用であることを報告した。さらに死因の多くが真菌感染症を主体とした重症感染症であることから、病態の究明のため TNF- α , IFN- γ , IL-6 等の各種サイトカインを経時的に測定した結果、IL-6 の持続的高値例で予後が悪く、病態の根底にサイトカインバランスの破綻が存在することが示唆された。また、慢性移植片対宿主病に起因した閉塞性細気管支炎の臨床病理

学的検討について報告した。(柏グループ)

II. 基礎研究

1. 樹立がん細胞株を用いた基礎的研究

がん研との共同研究により、樹立がん細胞株を用いた 1) 抗がん剤の抗腫瘍効果増強機構および多剤耐性機構の研究, 2) 発癌・癌抑制についての分子生物学的研究, 3) サイトカインのシグナル伝達機構に関する研究が現在進行中である。(西新橋グループ)

2. 抗がん剤による apoptosis 誘導に関する研究

急性骨髄性白血病の寛解率は 80% に達しているが、再発例も多くさらに非寛解例については長期生存は全く期待できない。

そこで難治性白血病の生物学的特徴を明らかにするため、インフォームド・コンセントを得た後、難治例の患者白血病細胞から細胞株を樹立し、この細胞株を用いて抗がん剤、特に DNA-topoisomerase II inhibitor と Ara-C の作用機序ならびに抗がん剤により誘導される apoptosis のメカニズムを検討した。(青戸グループ)

3. リンパ性悪性腫瘍の BCL10 遺伝子異常に関する研究

リンパ性悪性腫瘍は時に診断に難渋することがある。腫瘍細胞の染色体異常は診断に際し有力な情報となるだけでなく、染色体異常にもなう特定の遺伝子変異は腫瘍発生の本質にせまる材料となる。

BCL10 遺伝子はもともと MALT リンパ腫の (1; 14) 染色体転座から単離された遺伝子であるが、その機能や臨床上の重要性は未だ解明されておらず、遺伝子変異の頻度も報告者により大きく異なっている。そこでリンパ性悪性腫瘍における BCL10 の変異頻度を明らかにするため、腫瘍細胞の RNA を用いて cDNA を作成し、direct sequencing により変異を確認した。その成績は、検索した 50 サンプルのうち何れにも明らかな変異が認められないというものであった。

以上の成績より、リンパ性悪性腫瘍における BCL10 の変異は報告されているほど多くはなく、また MALT リンパ腫の確定診断の指標とはなり得ないことが確認された。(青戸グループ)

4. P21 promoter 機能に関する研究

C-myc が過剰発現している K562 細胞をエトポシド処理して p21 発現におよぼす c-myc の影響を検討し、luciferase assay を用いて p21 の promoter 機能を測定した。エトポシドは c-myc を down-regulate することにより p21 を誘発し、p21 promoter は c-myc 発現により抑制されることを報告した。

(柏江グループ)

5. 同種骨髄移植における慢性移植片対宿主病 (CGVHD) 発症の予測に関する検討

CGVHD 発症の予測を目的に、様々なサイトカイン、可溶性接着分子を測定し、CGVHD 発症の予測因子になり得るかを検討中である。(柏グループ)

「点検・評価」

血液・腫瘍内科は慈恵附属 4 病院に既存した血液グループが 2000 年 4 月に合同合併して誕生した新しい内科である。その主たる研究テーマは豊富な臨床例を主軸とした臨床研究であり、また血液より容易に得られる研究素材を駆使した基礎研究である。

臨床研究の主体は造血器悪性腫瘍に対する多剤併用化学療法法の標準的治療法を確立し、寛解・無病生存率の成績を向上させることである。このためには集学的研究が必須であり、急性骨髄性白血病については西新橋グループを中心に 4 機関が JALSG に参加、また 3 機関が JCOG に参画して多施設共同研究を実施している。再発難治性症例については独自の治療 protocol が必要であり、西新橋グループの多発性骨髄腫に対する試み、柏江グループの低悪性度 B リンパ腫に対する試み、柏グループの G-CSF プライミング療法の試みなどが実施されており、良好な成績が報告されている。今後は 4 機関共通の protocol として実施し、症例の蓄積を図る必要があるであろう。

また造血器疾患の治療成績向上を目指して、西新橋・柏グループでは造血幹細胞移植を積極的に行っており、その臨床成績も本邦で特筆すべき域に達している。移植に関する臨床研究では骨髄非破壊的前処置による移植が新橋グループで試みられており、柏グループでは TMA の克服が研究されている。

さらにウイルス肝炎に併発した悪性リンパ腫に関する研究が柏江・柏グループで行われているが、両施設の特色を活かした臨床研究であり、内外より注目を浴びている。

基礎研究では癌細胞株、白血病細胞株、腫瘍細胞等を用いた分子生物学的研究が各施設において行われている。特に青戸グループで行われた抗がん剤による apoptosis 誘導に関する研究、リンパ性悪性腫瘍の BCL10 遺伝子異常に関する研究は抗がん剤の薬剤耐性機構の解明に向けて、また白血病遺伝子治療の基礎研究として今後の進展が期待される。

当内科は慈恵附属 4 病院の血液研究グループが大同合併し発足してからまだ 2 年である。各々の研究グループはまた個々の歴史的特徴を有しており、お

互いに切磋琢磨し、刺激しあって融和し、さらに 200 床という日本有数の血液疾患病床を共有して、今後さらなる発展を遂げるものと確信している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohnishi K, Ino T, Kishimoto Y, Usui N, Shimazaki C, Ohtake S, Taguchi H, Kusumoto S, Kuriyama K, Hotta T, Ohno R. Multicenter prospective study of interferon- α versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia: a preliminary analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48 (suppl 1): S59-64.
- 2) Sekita T, Tamaru J, Kaito K, Katayama T, Kobayashi M, Mikata A. Primary central nervous system lymphomas express Vh genes with intermediate to high somatic mutations. *Leukemia Lymphoma* 2001; 41(3-4): 377-85.
- 3) Ito Y, Aiba K, Horikoshi N, Saotome T, Irie T, Sugiyama K, Nakane M, Hashimoto D, Mizunuma N, Takahashi S, Tanigawara Y. Dose-finding phase I of simultaneous weekly infusion with doxorubicin and docetaxel in patients with advanced breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2001; 6(5): 242-7.
- 4) Muramatsu M, Hanazono Y, Ogasawara Y, Okada T, Mizukami H, Kume A, Mizoguchi H, Ozawa K. Reversible integration of the dominant negative retinoid receptor gene for ex vivo expansion of hematopoietic stem/progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285(4): 891-6.
- 5) Saito T, Togitani K, Murakami J, Watanabe T, Tanosaki R, Kobayashi Y, Matsuno H, Tobinai K. Granular lymphocytic leukemia derived from $\gamma\delta$ T-cell expressing cytotoxic molecules. *Leuk Res* 2001; 25(3): 259-61.
- 6) Saito T, Seo S, Kanda Y, Shoji N, Ogasawara T, Murakami J, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y, Mineishi S. Early onset pneumocystis carinii pneumonia after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2001; 67(3): 206-9.
- 7) Saito T, Nakamura F, Kanda Y, Tanosaki R, Takaue Y, Mineishi S. Possible place of reduced intensity regimen in second transplantation with a mismatched donor for relapsing and refractory leukemia after initial unrelated transplantation. *Haematologica* 2001; 86(7): 780-1.
- 8) Suenaga K, Kanda Y, Niiya H, Nakai K, Saito

- T, Saito A, Ohnishi M, Takeuchi T, Tanosaki R, Makimoto A, Miyawaki S, Ohnishi T, Kanai S, Takaue Y, Mineishi S. Successful application of non-myeloablative transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol* 2001; 29 (5) : 639-42.
- 9) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Seo S, Saito A, Ohnishi M, Suenaga K, Niiya H, Nakai K, Takeuchi T, Kawahigashi Y, Shoji N, Ogasawara T, Tanosaki R, Kobayashi Y, Tobinai K, Kami M, Mori S, Suzuki R, Kunitoh H, Takaue Y. Pre-emptive therapy against cytomegalovirus (CMV) diseases guided by CMV antigenemia assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(4) : 437-44.
- 10) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M, Chizuka A, Niiya H, Suenaga K, Nakai K, Takeuchi T, Makimoto A, Tanosaki R, Kami M, Tanaka Y, Fujita S, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(7) : 689-92.
- 11) Niiya H, Kanda Y, Saito T, Ohnishi T, Kanai S, Kawano Y, Kamijo K, Iizuka A, Yakushijin K, Ueda K, Chizuka A, Iijima K, Ohnishi M, Nakai K, Makimoto A, Tanosaki R, Tobinai K, Wakasugi H, Takaue Y, Mineishi S. Early full donor myeloid chimerism after reduced-intensity stem cell transplantation using a combination of fludarabine and busulfan. *Haematologica* 2001; 86(10) : 1071-4.
- 12) Takada K, Hirakawa T, Yokosawa H, Okawa Y, Taguchi H, Ohkawa K. Isolation of ubiquitin-E2 (ubiquitin-conjugating enzyme) complexes from erythroleukemia cells using immunoaffinity techniques. *Biochem J* 2001; 356(Pt 1) : 199-206.
- 13) Usuba T, Ishibashi Y, Okawa Y, Hirakawa T, Takada K, Ohkawa K. Purification and identification of monoubiquitin-phosphoglycerate mutase B complex from human colorectal cancer tissues. *Int J Cancer* 2001; 94(5) : 662-8.
- 14) Kawano T, Iwase S, Nakayama R, Horiguchi Y, Kobayashi M, Yamada H. Lack of BCL10 mRNA mutation in lymphoid malignancies. *Anti-cancer Res* 2002; 22(1A) : 305-9.
- 15) Mineishi S, Saito T, Kanda Y, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y. Delayed recovery of neutrophil counts after peripheral stem cell transplantation which improved with minimal dose of G-CSF administration. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31 (1) : 43-5.
- 16) 片山俊夫, 西脇嘉一, 増岡秀一, 小林正之. 骨髄異形成症候群に対する G-CSF プライミング療法の試み. *綜合臨* 2001; 50(9) : 2636-42.
- 17) 海渡 健. 形態カンファレンス-症例を中心に, 治療過程における細胞形態の変化-. *東京都臨床衛生検査技師会誌* 2001; 29 : 295-300.

II. 総 説

- 1) Saito T, Mineishi S. Non-myeloablative allogeneic stem cell transplant: Achievements and perspectives. *Exp Oncol* 2001; 23: 4-10.
- 2) 薄井紀子. 悪性リンパ腫の標準治療. *カレントセラピー* 2002; 20 : 75-9.
- 3) 小林 直, 山崎博之, 中村 督, 荻原朝彦, 藤井常宏, 平野明夫, 宇野真二, 吉田和彦, 永田 徹, 内田 賢, 久保宏隆, 戸崎光宏, 兼平千裕, 宮沢善夫, 鈴木正章, 倉石安庸. 術前化学療法-乳癌. *癌と化療* 2001; 28 : 1814-25.
- 4) 関川哲明, 山田 尚. 実地医家のための貧血の診察と検査. *臨成人病* 2001; 31 : 1147-53.
- 5) 岩瀬さつき. 貧血の診察における病診連携. *成人病と生活習慣病* 2002; 32 : 130-2.
- 6) 小林 直, 山崎博之, 中村 督, 平野明夫, 荻原朝彦, 藤井常宏, 小笠原勇人, 三原大佳, 宇野真二. 乳癌. *産と婦* 2001; 68(増刊) : 192-8.
- 7) 齋藤 健. 血液腫瘍に対する骨髄非破壊的同種移植. *血液フロンティア* 2001; 11 : 9-15.

III. 学会発表

- 1) Ohnishi K, Ino T, Kishimoto Y, Usui N, Shimazaki C, Ohtake S, Ohno R. Multicenter prospective study of interferon-alpha versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia: an interim analysis of the Koseisho Leukemia Study Group. 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology. Orlando, Dec. [Blood 2001; 98 : 348a.]
- 2) Saito T, Asai O, Ogasawara Y, Sekiguchi N, Maruyama D, Ohtubi H, Ohkawa Y, Yahagi Y, Kobayashi M, Dobashi N, Usui N. Elevated serum level of human metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) in granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) induced peripheral blood stem cell mobilization. 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology. Orlando, Dec. [Blood 2001 ;

98: 120b]

- 3) Ohkawa Y, Yakada K, Aoki K, Usui N, Kobayashi M, Ohkawa K. Truncated forms of ubiquitinated histone H2A in human leukemia cells. 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology. Orlando, Dec. [Blood 2001; 98: 129b]
- 4) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Saito S, Yamada H. DNA topoisomerase II inhibitor, etoposide, induces p21WAF1/CIP1 through down-regulation of c-Myc in K562 cells. 6th International Symposium on Predictive Oncology & Intervention Strategies. Paris, Feb.
- 5) Mizorogi F, Hiramoto J, Nozato A, Fukumi S, Shimada T, Kobayashi M. Characterization of B-cell lymphoma in patients with hepatitis C virus infection. 6th International Symposium on Predictive Oncology & Intervention Strategies. Paris, Feb.
- 6) 河野 毅, 山田順子, 山田 尚, 山崎泰範, 中田秀二, 関川哲明, 伊藤 潔, 岩瀬さつき, 小林正之. リンパ球系腫瘍における BCL10 遺伝子の変異の解析. 第 98 回日本内科学会総会. 横浜, 4 月.
- 7) 溝呂木ふみ, 平本 淳, 野里明代, 福味禎子, 島田貴, 小林正之. C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性非ホジキンリンパ腫 (NHL) の臨床像. 第 99 回日本内科学会講演会. 名古屋, 3 月.
- 8) 薄井紀子, 土橋史明, 笠間絹代, 浅井 治, 牧 信子, 市場 保, 宇野真二, 大澤 浩, 武井 豊, 山口祐子, 齋藤 健, 小林正之. 中高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する多剤併用化学療法における Etoposide 経口投与の検討. 第 63 回日本血液学会総会. 名古屋, 4 月.
- 9) 岩瀬さつき, 高原 忍, 関川哲明, 中田秀二, 小林正之, 古川雄祐 (自治医大), 山田順子, 山田 尚. AML (M7) と考えられた白血病由来細胞株 JAS-R の樹立. 第 63 回日本血液学会総会. 名古屋, 4 月.
- 10) 野里明代, 溝呂木ふみ, 渡邊 浩, 福味禎子, 島田貴, 小林正之. 低悪性度 B リンパ腫に対するメルファラン, プレドニゾロン療法. 第 63 回日本血液学会. 名古屋, 4 月.
- 11) 西脇嘉一, 増岡秀一, 片山俊夫, 小林正之. 同種造血幹細胞移植後の CD10, CD19 の発現に関する検討. 第 63 回日本血液学会総会. 名古屋, 4 月.
- 12) 杉山勝紀, 橋本大吾, 中根 実, 入江哲也, 相羽恵介, 堀越 昇. 再発および治療抵抗性非ホジキンリンパ腫に対する塩酸イリノテカン (CPT-11) の使用経験. 第 49 回日本化学療法学会総会. 横浜, 5 月.
- 13) 小林 直, 山崎博之, 中村 督, 薄井紀子, 平野明夫, 荻原朝彦, 藤井常宏, 浅井 治, 小笠原勇人, 加藤明德, 矢野真吾, 宇野真二, 小林正之, 吉田和彦, 永田徹, 内田 賢, 兼平千裕, 鈴木正章, 河上牧夫. パネル

ディスカッション 4: 進行再発乳癌治療の新展開. 進行再発乳癌の化学療法による長期 CR (complete response) 持続率, 長期生存率の検討. 第 9 回日本乳癌学会総会. 前橋, 6 月.

- 14) 宇野真二, 小林 直, 山崎博之, 中村 督, 平野明夫, 荻原朝彦, 藤井常宏, 長峰 守, 杉山勝紀, 小林正之, 吉田和彦, 鳥海弥寿雄, 戸崎光宏, 兼平千裕, 宮沢善夫, 鈴木正章, 河上牧夫. 術前化学療法を施行した乳癌の拡がり診断における MD-CT の有用性. 第 39 回日本癌治療学会総会. 広島, 11 月.
- 15) 土橋史明, 薄井紀子, 浅井 治, 海渡 健, 矢萩裕一, 武井 豊, 山口祐子, 市場 保, 小林 直, 小林正之. 再発・治療抵抗性白血病に対する idarubicin + highdose Ara-C 療法. 第 43 回日本臨床血液学会総会. 神戸, 11 月.
- 16) 関川哲明, 岩瀬さつき, 山崎泰範, 中田秀二, 河野毅, 山田順子, 山田 尚, 小林正之. 髄外性に blastoma を形成した本態性血小板血症の一例. 第 43 回日本臨床血液学会総会. 神戸, 11 月.
- 17) 福味禎子, 野里明代, 島田 貴, 溝呂木ふみ, 小林正之. 当院における急性骨髄性白血病 (AML) の治療成績. 第 43 回日本臨床血液学会総会. 神戸, 11 月.
- 18) 片山俊夫, 永崎栄次郎, 佐野公司, 香取美津治, 西脇嘉一, 増岡秀一, 照井貴子, 小林正之. 多発性骨髄腫に対する自己末梢血幹細胞移植の治療経験. 第 43 回日本臨床血液学会総会. 神戸, 11 月.
- 19) 浅井 治, 小笠原洋治, 齋藤 健, 関口直宏, 丸山大, 香取美津治, 矢萩裕一, 笠間絹代, 土橋史明, 小林正之, 星 順隆, 薄井紀子. 骨髄性白血病 Poor Risk に対する BU/CY/TBI/同種移植. 第 24 回日本造血細胞移植学会総会. 札幌, 12 月.
- 20) 佐野公司, 西脇嘉一, 照井貴子, 永崎栄次郎, 香取美津治, 増岡秀一, 片山俊夫, 小林正之. 閉塞性細気管支炎とは異なる肺病変を呈し, 慢性移植片対宿主病によると考えられた 5 例の検討. 第 24 回日本造血細胞移植学会総会. 札幌, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 小林正之. 鉄欠乏性貧血, 巨赤芽球貧血, 再生不良性貧血. 仲井利昭, 渡辺清明, 小川 聡編. 病氣と薬へのサポート. 第 2 版. 東京: 南山堂, 2001. p. 140-5.
- 2) 溝呂木ふみ. 血栓性疾患治療薬. 田中照二, 大西明弘編. 実践治療薬ガイド. 東京: 日本医事新報社, 2001. p. 293-307.
- 3) 齋藤 健, 高上洋一. 造血幹細胞移植: ミニ移植 (骨髄非破壊的移植). 上田龍三編. プラクティカル内科シリーズ 11: 造血器腫瘍. 東京: 南江堂, 2001. p. 144-7.
- 4) 大坪寛子, 海渡 健. 血液疾患. 橋本隆男編. 薬学生のための疾患と病態生理. 東京: 廣川書店, 2001. p.

- 5) 砥谷和人, 齋藤 健. 造血幹細胞移植. 国立がんセンター中央病院内科レジデント編. がん診療レジデントマニュアル. 第2版. 東京: 医学書院, 2001. p. 154-72.

V. その他

- 1) 中田秀二, 関川哲明, 高原 忍, 山崎泰範, 山田順子, 山田 尚, 岩瀬さつき, 小林正之. 進行性の汎血球減少を呈した非結核性(非定型)抗酸菌感染合併骨髓異形成症候群. 臨血 2001; 42: 543-8.
- 2) 野里明代, 溝呂木ふみ, 福味禎子, 渡辺 浩, 小林正之. 脾摘を行った本態性骨髓線維症の5例. 臨血 2001; 42(8): 627-32.
- 3) 薄井紀子, 海渡 健, 浅井 治, 萩野剛史, 小林正之, 加藤秀一, 根本昌実, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 肝炎後の再生不良性貧血と慢性骨髓性白血病について, チアゾリン誘導体が著功を奏した2型糖尿病の1例. 東京内科医会誌 2001; 16(3): 184-90.
- 4) 関口直宏, 薄井紀子訳. 病気に負けないために知っておくこと: 白血病. Bethesda: National Cancer Institute, 2001. p. 1-17.
- 5) Usui N, Dobashi N, Asai O, Yano S, Maki N, Uno S, Kobayashi M. Seven-days administration of daunorubicin with cytarabine in the induction therapy for adult acute myeloid leukemia. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 224b.

呼吸器内科

助教授: 田井 久量	呼吸器病学
助教授: 佐藤 哲夫	呼吸器病学
講師: 矢野 平一	呼吸器病学
講師: 吉村 邦彦	呼吸器病学
講師: 竹田 宏	呼吸器病学
講師: 古田島 太	呼吸器病学

研究概要

I. Galpha12およびGalpha13蛋白による matrix metalloproteinase-2 遺伝子の発現調節

三量体G蛋白質に属するGalpha12およびGalpha13蛋白は, p53結合部位依存性に matrix metalloproteinase-2 遺伝子の発現を転写レベルで減弱させるが, NIH/3T3細胞において, p53結合部位を3個連結した oligonucleotide probe を用い, electromobility shift assay により検討したところ, p53結合部位依存性に DNA-蛋白複合物の放射活性の減弱が確認された。

II. 肺胞再生の分子機序の解析による肺気腫症の再生治療の基礎的検討

肺気腫症の肺胞再生を目指した再生治療にむけて, レチノイン酸 (retinoic acid: RA) により惹起される肺胞形成において発現調節を受ける遺伝子群を同定し, さらにニコチン投与が, それら遺伝子群の発現, さらには肺胞の形成に及ぼす影響を詳細に検討することを目的とした。具体的には, 第一段階として *in vitro* で, 肺を構成する緒細胞の細胞株を用い, RA投与により, 発現調節される遺伝子群を cDNA microarray 法にて検討している。

III. 日本人の嚢胞性線維症患者における CFTR 遺伝子変異の解析

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF) は cAMP 依存性の Cl⁻チャネル CFTR をコードする遺伝子の変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患であり, コーカサス系白人種に好発する。東洋人では発症頻度はきわめて低く, 日本人 CF 症例における CFTR 遺伝子変異もこれまで殆ど解明されていなかったが, 我々の研究により次第に様相が明らかにされつつある。平成13年度には新たに兄妹2症例の CFTR 遺伝子変異を明らかにした。血縁関係のない日本人を両親にもち, 兄は30歳, 妹は28歳時に CF を疑われ変異解析を受けた。兄は汗の Cl⁻濃度が

403 mmol/L と高く、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) の合併例であった。CFTR 遺伝子変異解析の結果、両例ともエクソン 1 の 5'-非翻訳領域の cDNA 125 番目の塩基が C である多型 (125C) をホモ接合体に有し、さらにエクソン 17b に cDNA 3389 番目の塩基が C → T に置換されコドン 1086 のスレオニンがイソロイシンに換るミスセンス変異 (T1086I) のホモ接合体であることが確認された。同時に解析した母親は 125C のホモ接合体で、かつ T1086I のキャリアであった。T1086I はこれまでフランス人の CF 症例に 1 例報告のある極めて稀な変異である。

IV. CFTR に対するマクロライド剤の作用に関する分子生物学的研究

マクロライド剤が劇的に奏効するびまん性汎細気管支炎 (DPB) と類似する呼吸器病態を呈する CF にも、現在マクロライド剤の臨床試験が行われ、有望な成績が得られている。我々は CFTR 遺伝子および蛋白発現とそのチャネル機能に対するマクロライド剤の直接間接作用を検討し、同剤の臨床効果の分子機序を解明中である。

V. 非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子導入による遺伝子治療の臨床研究

正常型 p53 遺伝子発現アデノウィルスベクター (Ad5CMV-p53) を用いた非小細胞肺癌 (NSCLC) 症例に対する遺伝子治療の臨床研究を新たな患者を対象として引き続き遂行中である。

VI. 進行非小細胞肺癌に対するドセタキセルと塩酸ジェムシタビン併用療法 (2 週 1 回投与) 第 1 相臨床試験

切除不能進行非小細胞肺癌患者で、年齢 20 歳以上 75 歳未満、PS0-1、十分なインフォームド・コンセントの得られた症例である。方法は、両薬剤とも day 1 に投与とし、塩酸ジェムシタビンを 1,200 mg/m² に固定、ドセタキセルを 30, 40, 50, 60, 70 mg/m² (レベル 1-5) と増量し、これを 2 週ごとに繰り返して各レベルに 3 例を登録し、3 例中 1-2 例に投与量規定毒性 (DLT) が出現した場合、さらに 3 例を追加登録し全 6 例中 3 例以上に DLT を認めた場合、最大耐用量とした。

現在レベル 2 の 3 例目が進行中である。

VII. 睡眠時無呼吸症候群の病態解析および心血管合併症に関する研究

睡眠時無呼吸症候群の患者には、心血管系疾患の合併頻度が高いことが報告されている。その原因として、無呼吸による低酸素または高炭酸ガス血症の影響、胸腔内圧の陰圧増大、覚醒反応によって起こる交感神経緊張などが推測されているが、明らかではない。われわれは、心血管合併症の有無と病態の関連について検討している。また、治療後の血行動態の変化も追跡している。

VIII. 気管支喘息患者の尿中ロイコトリエン代謝産物とプロンルカストの臨床的効果についての研究

前回、尿中 TX 代謝産物と TX 拮抗薬の相関を見たが、有意な結果は認められず、今回は尿中 LT 代謝産物と LT 拮抗薬であるプロンルカストを用いて同様の研究を行っている。

IX. 肺結核患者における血清 ECP 値の検討

活動性肺結核患者の血清 Eosinophil cationic protein (ECP) 値を測定した。血清 ECP 値が肺結核病勢を反映する可能性が示唆された。肺結核治療後の病態変化と血清 ECP 値の相関、さらに非結核性抗酸菌症における血清 ECP 値と疾患の関連性の有無についても検討中である。

X. 肺アスペルギローマの細胞性免疫応答に関する臨床的検討

治療経過・画像所見と細胞性免疫応答との関連について引き続き検討中である。

XI. 難治性呼吸器疾患に対する代替医療の研究

難治性呼吸器疾患を対象に代替療法の探索を行い、効果の期待できるものがあることが分かった。

「点検・評価」

I. Galpha12 および Galpha13 蛋白による matrix metalloproteinase-2 遺伝子の発現調節

今回の検討により p53 が重要な役割を果たしていることが確認された。さらに上流のシグナル伝達系を検討中である。

II. 肺胞再生の分子機序の解析による肺気腫症の再生治療の基礎的検討

今後、学会活動、論文作成していく予定である。

III. 日本人の嚢胞性線維症患者における CFTR 遺伝子変異の解析

10 数例の本邦 CF 患者の原因遺伝子 CFTR 解析を行ない、新たに発見された変異を含む CFTR 遺伝子変異の状況を明らかにし、CF Genetic Analysis Consortium にこれら新変異を登録した。また平成 11 年度からは厚生省難治性肺疾患研究班の研究協力者として研究を進めている。

IV. CFTR に対するマクロライド剤の作用に関する分子生物学的研究

同剤の CFTR 遺伝子に対する作用は未だ検討されおらず、今後の重要な研究課題と考えられる。

V. 非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子導入による遺伝子治療の臨床研究

肺癌遺伝子治療の臨床研究は岡山大学および他 2 施設との共同研究であり、当学でも実際の NSCLC 症例に対する遺伝子治療が実現したが、現在さらに症例の追加を検討中である。

VI. 進行非小細胞肺癌に対するドセタキセルと塩酸ジェムシタピン併用療法 (2 週 1 回投与) 第 1 相臨床試験

現在まで計 5 例が終了し、1 例が進行中である。今までの症例には DLT となる重篤な副作用は出現していない。

VII. 睡眠時無呼吸症候群の病態解析および心血管合併症に関する研究

症例数も増加しており、今後、学会発表、論文作成をしてゆく予定である。

VIII. 気管支喘息患者の尿中ロイコトリエン代謝産物とプロンルカストの臨床的効果についての研究

尿中 TXA₂ 代謝産物と TX 拮抗薬に関する研究は国内の学会誌に掲載された。

IX. 肺結核患者における血清 ECP 値の検討

抗酸菌感染症の病態における血清 ECP 値の意義を引き続き検討中である。

X. 肺アスペルギローマの細胞性免疫応答に関する臨床的検討

治療経過・画像所見と免疫応答に関して検討中である。

XI. 難治性呼吸器疾患に対する代替医療の研究
有効性を確信できる症例の臨床評価を引き続き施行している。

研究業績

I. 原著論文

1) 吉村邦彦, 安齋千恵子, 諸川納早, 青木 薫, 田井

久量, 衛藤義勝. 幼少時より呼吸器感染症を反復した DPB と考えられる 1 症例. *Ther Res* 2001; 22(7): 25-7.

2) 吉村邦彦, 西森 功, 衛藤義勝, 田代征記, 山城雄一郎, 小川道雄. 嚢胞性線維症における CFTR 遺伝子の解析. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性肺疾患に関する調査研究班」平成 12 年度研究報告書 2001. p. 96-100.

3) 吉村邦彦, 衛藤義勝. 日本人 cystic fibrosis 患者の CFTR 遺伝子変異解析. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性肺疾患に関する調査研究班」平成 12 年度研究報告書 2001. p. 245-50.

4) 吉村邦彦, 安齋千恵子, 青木 薫, 諸川納早. 肺細胞の遺伝子発現に対するニコチンの作用機序の解析. 平成 12 年度喫煙科学研究財団研究年報 2001. p. 528-33.

5) 村松弘康, 古田島理佐, 佐藤哲夫. 気管支喘息患者におけるセロトログスタの臨床的効果と尿中/喀痰中 11-ヒドロトロンボキサソ B2 値との相関. *アレルギー* 2001; 50(6): 540-6.

II. 総 説

1) 青木 薫. 肺の発達と分化. *分子呼吸器病* 2001; 5(5): 75-8.

2) 青木 薫, 吉村邦彦. 喫煙感受性遺伝子と呼吸器疾患. *呼吸* 2001; 20(10): 952-9.

3) 吉村邦彦. 呼吸器疾患関連遺伝子異常—日本における CF の現状—. *分子呼吸器病* 2001; 5(3): 244-50.

4) 吉村邦彦. 単遺伝子性遺伝性疾患: 嚢胞性線維症. *日胸臨* 2001; 60(増刊号): S161-9.

5) 木村 啓, 佐藤哲夫. 呼吸器系疾患 間質性肺炎, 肺線維症. *日臨* 2001; 60(増刊): 24-31.

6) 平川吾郎, 佐藤哲夫. 免疫異常が関与する肺疾患 肺出血症候群. *Medicina* 2001; 39(1): 102-5.

7) 佐藤哲夫. 呼吸器感染症における抗菌療法の実際. *東京医師会誌* 2001; 54(8): 875-80.

III. 学会発表

1) 青木 薫, 吉村邦彦, 諸川納早, 児島 章, 衛藤義勝, 田井久量. Ga12, Ga13 蛋白による matrix metalloproteinase 2 遺伝子の発現調節. 第 41 回日本呼吸器学会総会. 東京, 4 月.

2) 帆足茂久, 岡田明子, 石井慎一, 木村哲夫, 館野 直, 斎藤桂介, 田井久量. 肺非定型抗酸菌症患者における Interferon γ 受容体 1 遺伝子の変異の有無の検討. 第 76 回日本結核病学会総会. 那覇, 4 月.

3) 多田浩子, 青木 薫, 竹田 宏, 深澤健至, 斎藤桂介, 木村哲夫, 牛尾龍朗, 岡田明子, 石井慎一, 田井久量, 増淵正隆, 福永真治. GIP 様所見を認めた間質性肺

- 炎の1例. 第139回日本結核病学会関東支部会, 第144回日本呼吸器学会関東地方会合同学会. 東京, 5月.
- 4) Yoshimura K, Iizuka S, Anzai C, Morokawa N, Nakata K, Eto Y. Mutations of the CFTR gene and the HLA-B genotype in individuals with diffuse panbronchiolitis. 第41回日本呼吸器学会総会. 東京, 4月.
 - 5) 吉村邦彦, 飯塚佐代子, 諸川納早, 門田淳一, 河野茂, 衛藤義勝. 日本人 cystic fibrosis 患者における CFTR 遺伝子 5' UTR 領域の 125C 多型の病的意義. 第41回日本呼吸器学会総会. 東京, 4月.
 - 6) 土屋昌史, 四方千裕, 児島 章, 吉村邦彦, 田井久量. 非小細胞肺癌の全身化学療法とその入院治療費の検討. 第41回日本呼吸器学会総会. 東京, 4月.
 - 7) 諸川納早, 児島 章, 安斎千恵子, 青木 薫, 田井久量, 衛藤義勝, 吉村邦彦. ProGRP 遺伝子 promoter と Cre/loxP system による肺小細胞癌への Bax 遺伝子の細胞特異的導入. 第41回日本呼吸器学会総会. 東京, 4月.
 - 8) Morokawa N, Yoshimura K, Kojima A, Anzai C, Aoki K, Uchida K, Tai H, Eto Y. Small cell lung cancer using progastrin releasing peptide gene promoter and the CRE/loxP system. American Thoracic Society, 2001 International Conference. San Francisco, May.
 - 9) Yoshimura K, Iizuka S, Morokawa N, Kikuta H, Kadota J, Kohno S, Tai H, Eto Y. Polymorphic 125C in the 5' untranslated region of the CFTR gene exon 1 is likely causative of severe phenotype of cystic fibrosis in Japan. American Thoracic Society, 2001 International Conference. San Francisco, May.
 - 10) 吉村邦彦, 佐藤哲夫, 古田島太, 村松弘康, 木村 啓, 山口浩史, 山崎洋次, 吉田和彦, 秋葉直志, 武山 浩, 佐藤修二, 三澤健之, 福田国彦, 関根 広, 福田 安, 貞岡俊一, 午来ヨリ子, 小池 優, 八子ほなみ, 河上牧夫, 鈴木正章, 守屋邦夫, 川井龍美, 加藤 健, 中村 篤, 飯塚佐代子. 遺伝子治療の現況と将来: 当学における肺癌遺伝子治療臨床試験の準備とその実施状況. 第29回日本癌治療学会総会ワークショップ. 広島, 11月.
 - 11) 吉村邦彦, 飯塚佐代子, 安斎千恵子, 諸川納早, 菊田英明, 衛藤義勝. 日本人兄妹例の cystic fibrosis 患者における CFTR 遺伝子解析. 第8回日本遺伝子診療学会大会. 東京, 9月.
 - 12) 小野寺玲利, 井上 寧, 木下 陽, 山路朋久, 児島章. 進行非小細胞肺癌に対するドセタキセルと塩酸ジェムシタピン併用療法(2週1回投与)第1相臨床試験. 第42回日本肺癌学会総会. 大阪, 11月. [肺癌 2001; 41(5): 608]
 - 13) Kotajima F, Kimura A, Inoue Y, Mochizuki T, Jingu K, Sato T, Tai H. Clinical efficacy of percutaneous endoscopic gastrostomy in patients who require long-term mechanical ventilation. European Respiratory Society, Annual Congress 2001. Berlin, Sept.
 - 14) 平川吾郎, 伊藤敏雄¹⁾, 西紀代美¹⁾, 原 啓¹⁾, 佐々木信一¹⁾, 久田哲哉¹⁾(¹⁾東京通信病院). BDP から FP への変更による薬剤費用からみた経済効果. 第41回日本呼吸器学会総会. 東京, 4月. [日呼吸会誌 2001; 39(増刊): 214]
 - 15) 河石 真, 上村光弘¹⁾, 放生雅章¹⁾, 川名明彦¹⁾, 小林信之¹⁾, 工藤宏一郎¹⁾(¹⁾国立国際医療センター). 経静脈的薬物乱用者に発症した感染性心内膜炎による Septic Pulmonary Emboli の1例. 第490回日本内科学会関東地方会. 東京, 5月.
 - 16) 秋山佳子, 草場仁志¹⁾, 官澤文彦¹⁾, 清水美貴子¹⁾, 田口史子¹⁾, 小泉史朗¹⁾, 芥川 茂¹⁾, 洪 泰浩¹⁾, 山本昇¹⁾, 田村友秀¹⁾(¹⁾国立がんセンター). 新規プラチナ化合物 ZD-0473 のシスプラチン耐性ヒト肺癌細胞に対する耐性克服効果. 第60回日本癌学会. 横浜, 9月. [日癌会 60 回総会記 2001: 228]
 - 17) 木下 陽, 井上 寧, 小野寺玲利, 児島 章. 富士市立病院における喀血症例の臨床的検討. 第41回日本呼吸器学会総会. 東京, 4月. [日呼吸会誌 2001; 39(増刊): 128]
 - 18) 木村 啓, 古田島太, 平川吾郎, 佐藤哲夫. Proportional assist ventilation (PAV) が有用と考えられた重症心疾患合併の肺結核後遺症の1例. 第11回日本呼吸管理学会大阪, 8月. 日本呼吸管理学会誌 2001; 11(1): 155
 - 19) 佐藤哲夫, 吉村邦彦, 村松弘康, 古田島太, 秋葉直志, 佐藤修二, 山崎洋次, 福田 安, 河上牧夫, 衛藤義勝. Ad5CMV-p53 により遺伝子治療を施行した非小細胞肺癌の一症例. 第42回日本肺癌学会. 大阪, 11月. [肺癌 2001; 41(5): 526]
 - 20) Aoki K, Yoshimura K, Morokawa N, Eto Y, Tai H. Signaling from Galphal2 proteins downregulates the expression of the Matrix Metalloproteinase 2 gene at the transcriptional level. 97th American Thoracic Society, International Conference. San Francisco, May.

IV. 著 書

- 1) 吉村邦彦. 嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF). 中井利昭, 奈良信雄, 登 勉, 野村文夫, 水澤英洋, 船渡忠男, 川上康編. 遺伝子検査早わかり事典. 東京: 中外医学社. 2001. p. 99.

V. その他

- 1) 吉村邦彦. ヒト肺癌遺伝子治療. 総合医科学研究センター公開フォーラム: バイオベンチャー開発事業報告. 東京, 7月.
- 2) 吉村邦彦, 衛藤義勝. 腭嚢胞性線維症: 日本人CF患者におけるCFTR 遺伝子変異. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究班 平成13年度第1回研究発表会. 宮崎, 8月.
- 3) 吉村邦彦, 西森 功, 衛藤義勝, 田代征記, 山城雄一郎, 小川道雄. 腭嚢胞性線維症: CFTR 遺伝子変異の解析. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究班 平成13年度第1回研究発表会. 宮崎, 8月.
- 4) 吉村邦彦, 衛藤義勝. 腭嚢胞性線維症: 日本人CF患者におけるCFTR 遺伝子変異. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究班 平成13年度第2回研究発表会. 東京, 1月.
- 5) 吉村邦彦, 西森 功, 衛藤義勝, 田代征記, 山城雄一郎, 小川道雄. 腭嚢胞性線維症: CFTR 遺伝子変異の解析. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究班 平成13年度第2回研究発表会. 東京, 1月.

総合診療部

教授: 永山 和男	総合診療, 消化器病学, 肝臓病学, 消化器内視鏡学
助教授: 法橋 建	総合診療, 臨床神経学, 血管障害の病態生理, 頭痛
助教授: 多田 紀夫	総合診療, 脂質代謝, 動脈硬化, 高齢医学, 臨床疫学
助教授: 武田 信彬	総合診療, 循環器病学, 糖尿病学
講師: 西山 明弘	総合診療, 循環器病学, 脂質代謝
講師: 中田 哲也	総合診療, 消化器病学, 腫瘍学
講師: 松島 雅人	総合診療, 疫学・臨床疫学, EBM教育, 糖尿病・代謝学

研究概要

【本院】

I. 外来患者に対するQOLおよび心理的側面に関する症例対照研究

特定機能病院での総合診療部はプライマリケアや振り分けなどの診断・初期治療が主な機能であることから、臨床研究における患者アウトカムの中でも比較的短期的に評価可能なアウトカム測定が重要視されている。その中でも健康関連QOLは重要な評価項目であり総合診療の中で充分応用が可能であるといえる、そこでまず1型糖尿病に焦点をあて健康関連QOLをアウトカムとした研究を開始した。

我が国では、1型糖尿病の健康関連QOLや心理状態について、客観的に評価されてこなかったのが現状である。本研究では、健康関連QOLスケールおよびエゴグラムを用い、健常同胞および2型糖尿病患者との症例対照研究によって比較し、若年発症1型糖尿病のQOLおよび心理特性を明らかにすることを目的とした。

II. プライマリケア環境における糖尿病性神経障害の診断・スクリーニングに関する研究

糖尿病は、生活習慣病でありプライマリケアを実践する環境においてのcommon diseaseとして重要な位置を占める。特に糖尿病性合併症に対処するためには早期診断。早期介入が必須である。糖尿病性合併症の中でも末梢神経障害は他の合併症と比べて定量的評価が難しい。そこで糖尿病性末梢神経障害スクリーニングのための簡便な診断器具であるモノ

フィラメントの検査効率を末梢神経伝導速度検査を基準検査として、感度、特異度、尤度比を指標として評価した。今後はさらに検者間での一致率や再現性を検討していく予定である。

【青戸病院】

I. 心臓代謝

1. 拡張型心筋症の原因の一つとして慢性ウイルス性心筋炎が推測されている。その可能性を明らかにするため、実験的に慢性ウイルス性心筋炎モデルの作製が可能かどうかを検討した。ラットにコクサッキーB3ウイルスを接種（他施設に依頼）、経時的に心筋の組織学的変化を観察、また同時に、in situ hybridization法によりウイルスゲノムの検出を行った。（文科省科費）

2. 複数の他施設から依頼のあった急性心筋炎、慢性心筋炎、拡張型心筋症の各生検標本について、in situ hybridization法でウイルスゲノムの検出を行った。また、ミトコンドリア心筋症検索のため、心筋ミトコンドリア遺伝子異常の検索も行った。（厚生労働省研究助成）

3. 糖尿病における心臓障害の最大の問題点は大血管症である冠動脈硬化症である。その発症メカニズムの解明、治療や予防法の発見のため、糖尿病患者の血中セロトニン、PAI-1, t-PA, 接着分子などの変化を観察した。（車両財団研究助成）

4. 抗セロトニン薬 sarpogrelate の冠動脈に対する作用を検討するため、ブタ冠動脈の培養平滑筋細胞に対するセロトニンの細胞増殖作用、さらに、sarpogrelate がそれを抑制することを観察した。（カナダとの共同研究）

【第三病院】

I. 慢性肝炎についての検討

昨年に引き続き、慢性C型肝炎IFN療法初期における宿主免疫状態と抗ウイルス効果の関連をTh1/Th2バランスを指標として検討した。本年は、頻繁に投与されるウルソがTh1/Th2比を低下させることを明らかにしえた。現在、IFN療法前でのウルソ服用中止、リバビリンの直前投与が免疫状態に与える影響について検討を開始している。

II. 5-FUの投与可否と単核球DPD活性

5-FU投与の是非や投与量を、その律速酵素である末血単核球のDPDの活性の多寡から判断できるとの報告がある。そこで、代謝臓器である肝の機能低下時にも指標たり得るかについて検討したとこ

ろ、肝障害合併例ではDPD活性は5-FU代謝の指標とならないことを示し、治療時の肝機能自体の評価が重要であることを明らかにした。

III. 喫煙に対する医師の意識調査

喫煙の周囲への影響が問題にされている背景下に、第三病院の医師全員にアンケート調査を行った。医師の喫煙率は36%（59/165名）で、患者への禁煙指導は喫煙・非喫煙医師で特に差はなかった。‘医師’の喫煙については「禁煙すべき」と「個人の自由」の意見に二分され、今後医療者の喫煙についても十分に議論すべきと考えられた。

IV. 終末期医療についての検討

病院で臨終を迎える患者さんを巡って、よりよい看取りを求める世論が高まりつつある。そこで、終末期医療に関する継続した研究の一環として、どのような形で臨終を迎えたかの実態調査を行い、大学病院での看取りのあり方に関して検討中である。

【柏病院】

I. 地域包括医療における大学附属病院総合診療部のあり方に関する研究

地域主幹病院、診療所の医師との連携のなかで生活習慣病の管理を模索する手段として「千葉臨床脂質研究会」を立ち上げ、その2年目として、糖代謝異常を中心に症例検討やアンケートを行った。

II. 動脈硬化症の新しい危険因子としての食後高脂血症の解明

脂質代謝異常と病態との関わりでの解明の上で食後高脂血症に注目し、本年は食後高脂血症におよぼすdiacylglycerolの影響を検討した。成果はClin Chim Actaに発表。

III. 新たな動脈硬化危険因子の同定と開発に関する研究

1) pre β 1 HDLと動脈硬化との関連性を調べる臨床研究：pre β 1 HDLが動脈硬化症のサラゲートマーカーとなりうるとの結果を得て、日本動脈硬化学会シンポジウムにて発表した。

2) レムナントの新たな測定法としてHPLCを用いての測定法を開発した（東ソとの共同開発）。この成果はAnalytical Biochemistryに発表予定。

IV. 喫煙が動脈硬化の危険因子の関わる機序の解明

1) ヒト血漿において喫煙による酸化ストレスの増大を確認するとともに、この酸化ストレス亢進のメカニズムについて検討した。

2) 葉酸とホモシスチンの関係に着目し、ホモシスチンによるケモカインの増加作用に対し、葉酸は抑制作用があることを見出した。ケモカイン受容体の発現亢進に対しても、葉酸は抑制作用があることを確認した。

V. HMG CoA 還元酵素阻害薬の HDL 代謝に関わるマクロファージ受容体に対する影響の探索

VI. 医薬品の適応外使用のエビデンス

厚生省の班会議分科会に参加し、ホルモン補充療法の脂質代謝に対する有用性の有無を臨床統計学的手法を用いて検討した。

VII. 学生臨床教育法の開発

1) PBL (Problem based learning): 臨床実習を3期に分け、問題抽出能力および基本的臨床能力の養成を行う診療準備期(1週)、診療と臨床問題解決を行う診療実習期(2週)と、問題解決の妥当性と科学性を追求する問題解決期(3週)とした。

2) 学生間 Audit による POSTs (POS training for students): 学生のための POS を、毎日行われる学生間 Audit と SOAP presentation, 週一度の weekly summary, さらに最終日の case presentation により構築し、学生相互の協力による継続的な能力開発を試みた。

3) 臨床問題解決 (CPS): 問題抽出のための Problem note と解決のための Solving note による解決支援システムと EBM を用いて、問題解決期により高度な問題解決の実践を試みた。

VIII. テュートリアル自習教材の開発

臨床推論能力を個人または少人数での自習で開発するための、JAVA script による臨床入門テュートリアル教材を作成した。

「点検・評価」

【本院】

昨年度に引き続き、プライマリケア領域でいかに妥当で効率的な医療を行えるかについてのいくつかの研究を進行させた。とくに健康関連 QOL はプライマリケア、総合診療の有効性を測定するうえの患

者アウトカムとして、ますます重要性を増してくるものと思われる。今後、特定疾患に対する QOL 評価だけでなく、症候を軸とした QOL 評価を行うことが、総合診療の有効性を示していくには必要である。また患者の心理状態にどのようにアプローチし、診療の妥当性を高めるかが課題であり、このための基礎データの収集を行う予定である。

【青戸病院】

心筋症、心不全、その他高血圧、糖尿病、高脂血症など生活習慣病に関する研究を行っているが、分子生理学的、免疫学的手法を臨床と結びつけ、研究成果は目的通り臨床にフィードバックできている。また客観的評価も得られており、武田は厚生労働省の心筋症研究班のメンバーに選ばれている。ドイツ、カナダなどとの国際共同研究も大きな成果を得ており、その功績で武田はカナダの Winnipeg 市から名誉市民の称号を与えられた。

【第三病院】

慢性肝炎についての検討: Th1/Th2 比を高くすることが IFN 治療効果を高めることはすでに明らかにした。その応用として、本検討は治療効果を上げる方法の一つとなりうる期待がもてる。

喫煙に関する医師の意識調査: 慈恵医大では売店でのたばこの販売を中止したが、医師の喫煙に関する意識は必ずしも十分でない。タブー視せずに議論を含めるべきと考える。

大学病院における終末期医療に関しては検討すべき課題が多く、今後も検討を続ける予定である。

【柏病院】

平成 13 年 10 月より、これまでの 2 名体制から 3 名体制で業務にあたることが可能となった。そのため、総ての曜日で総合診療部が初診患者、特に紹介患者に対応できるようになり、初診患者数は昨年度の 2 倍となった。しかし、総ての内科初診患者に対応できるまでには至っていない。学生教育においては、医療面接、診療録記載法を中心とした基本的診療能力の修得、臨床問題解決法、プレゼンテーション技術の修得支援において充実が図れるようになった。研究面では、臨床医学研究所との連携のもと基礎研究に根ざす臨床研究の萌芽が育ちつつある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Temsah RM, Kumamoto H, Takeda N, Dhalla NS. Sarpogrelate diminishes changes in energy stores and ultrastructure of the ischemic-reperfused rat heart. Can J Physiol Pharmacol 2001; 79:

- 761-7.
- 2) Tada N, Watanabe H¹⁾, Matsuo N¹⁾, Tokimitsu I¹⁾ (¹Kao Corp), Okazaki M (Tokyo Med Dent Univ). Dynamics of postprandial remnant-like lipoprotein particles in serum after loading of diacylglycerols. *Clin Chim Acta* 2001; 311(2): 109-17.
 - 3) Sharma SK, Del Rizzo DF, Zahradka P, Bhangu SK, Werner JP, Kumamoto H, Takeda N, Dhalla NS. Sarpogrelate inhibits serotonin-induced proliferation of porcine coronary artery smooth muscle cells: implications for long-term graft patency. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1856-65.
 - 4) Takeda N, Hayashi Y, Arino T, Takeda A, Noma K. Effect of pimobendan in patients with chronic heart failure. *Exp Clin Cardiol* 2001; 6: 195-9.
 - 5) Brasil D, Temsah RM, Kumar K, Kumamoto H, Takeda N, Dhalla NS. Blockade of 5-HT (2A) receptors by sarpogrelate protects the heart against myocardial infarction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; 7: 53-9.
 - 6) Nakada T, Yamauchi M, Toda G. Influence of liver dysfunction on dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells. *Jpn J Cancer Chemother* 2002; 29: 230-5.
 - 7) Hata Y (Kyourin Univ), Mabuchi H, Saito Y (Chiba Univ), Itakura H, Egusa G, Ito H, Teramoto T (Teikyou Univ), Tsushima M, Tada N, Oikawa S, Yamada N, Yamashita S, Sakuma N, Sasaki J. Report of the Japan Atherosclerosis Society (JAS): Guideline for diagnosis and treatment of hyperlipidemia in Japanese adults. *J Atheroscler Thromb* 2001; 9: 1-27.
 - 8) Takeo E¹⁾, Yoshida H, Tada N, Shingu T¹⁾, Matsuura H¹⁾, Murata Y²⁾, (²Saraya Co.Ltd), Yoshikawa S, Ishikawa T (Sony Corp.), Nakamura H (Mitsukoshi), Ohsuzu F (First Dept National Defence Med Coll), Kohda H (¹Hiroshima Univ). Sweet elements of *Siraitia Grosvenori* inhibit oxidative modification of low-density lipoprotein. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9: 114-20.
 - 9) 古谷伸之, 福島 統, 阿部俊昭. 探索学習による問題解決能力開発のための患者診療モデルを用いたチュートリアル教育. *医教育* 2002; 33: 21-30.
 - 10) 門脇 孝, 岩本安彦, 関原久彦, 武田信彬, 片山茂裕, 戸辺一之, 岡田光正, 木村 哲, 三浦順之助, 内潟安子, 向笠浩司, 稲葉宗通, 姫井 孟, 永井良三, 赤沼安夫. 糖尿病患者における血漿 BNP 濃度測定の臨床的意義. *糖尿病* 2001; 44: 927-33.
 - 11) 正田 暢, 大山典明, 古谷伸之, 立石 修, 多田紀夫, 小林正之, 町田勝彦. 高脂血症患者における Fluvastatin の効果—血清過酸化脂質と動脈硬化指数に及ぼす影響—. *Prog Med* 2001; 21: 975-81.
 - 12) 四方千裕, 武田淳史, 田中康之, 林 裕作, 有野 亨, 武田信彬. 心肥大に対する ACE 阻害薬と AT1 受容体拮抗薬の改善効果. 心筋の構造と代謝 2001; 23: 101-4.
 - 13) 中谷矩章 (福生病院), 寺本民生 (帝京大), 多田紀夫, 佐々木淳 (福岡大), 及川真一 (日本医大), 高橋稀人 (万有). 高脂血症に対する MK-733 (Simvastatin) 20 mg の有効性と安全性の検討—5 mg, 10 mg を対照とした第 III 相二重盲検比較試験—. *臨医薬* 2001; 17(11): 1501-47.
 - 14) 中谷矩章 (福生病院), 寺本民生 (帝京大), 多田紀夫, 佐々木淳 (福岡大), 及川真一 (日本医大), 高橋稀人 (万有). 高脂血症に対する Simvastatin 高用量 (20 mg) の長期投与による安全性と有効性の検討. *臨医薬* 2001; 17(11): 1549-604.
 - 15) 中谷矩章 (福生病院), 齋藤 康¹⁾, 森崎信尋¹⁾, 田村 憲¹⁾ (¹千葉大), 白井厚治 (東邦大), 篠宮正樹²⁾, 神崎哲人²⁾ (²済生会病院), 広瀬信義 (慶大), 玉地寛光³⁾, 本間康彦³⁾ (³東海大), 並木雅彦, 柝原敏彦, 小泉和正, 多田紀夫. 高脂血症における NK-104 の第 II 相オープン試験. *臨医薬* 2001; 17(6): 789-806.
- ## II. 総 説
- 1) 松島雅人. 【こんなとき先生ならどう対応しますか プライマリケア診療で困ったときに】 EBM・情報の扱い方 Evidence は見つけたけど, その治療法は経験がないが…どうしたらよいか教えてください. *治療* 2002; 83(3 増刊): 669-71.
 - 2) 松島雅人. 【医学文献の読み方】ランダム化比較試験の読み方・チェックリスト. *EBM ジャーナル* 2001; 2(5): 638-43.
 - 3) 松島雅人. 臨床医に必要な統計学 NNT の見方と利用法 患者に治療効果をどのように説明するか?. *Mebio* 2001; 18(7): 119-22.
 - 4) 松島雅人. 【EBM の観点からみた糖尿病】 Slowly Progressive IDDM を疑ったときの検査後確率 GAD 抗体を例にして. *Diabetes Fronti* 2001; 12(2): 199-204.
 - 5) 多田紀夫. PPAR と治療. *内科* 2002; 89: 882-6.
 - 6) 多田紀夫. 糖尿病に合併する高脂血症の治療. *最新医* 2001; 56(6): 87-93.
 - 7) 多田紀夫. 高脂血症治療薬の副作用と対策. *今日の治療* 2001; 9(6): 55-62.
 - 8) 多田紀夫. 高脂血症の臨床 低 HDL-コレステロー

ル血症. 臨と研 2001; 78(5): 32-8.

- 9) 吉田 博, 多田紀夫. HDL の働き 2) 抗酸化からみて. Prog Med 2002; 22: 23-7.
- 10) 古谷伸之, 田嶋尚子. Common Diseases の個別診療—生活習慣指導: Evidence と実際—1. 栄養・食事指導. Med Pract 2001; 18: 1521-5.

III. 学会発表

- 1) 松島雅人, 大畑 充, 法橋 建. 総合診療に関する研究第1報: 特定機能病院における紹介状を持たない内科系初診患者の特徴について. 第10回総合診療医学会. 高松, 2月.
- 2) 松島雅人, 佐野浩斎, 成宮 学, 田嶋尚子, 大畑 充, 法橋 建. 総合診療に関する研究(第2報) Semmes-Weinstein monofilament は糖尿病性神経障害診断に有用か? 第118回成医学会. 東京, 10月. [慈医誌 2001; 116(6): 422-3]
- 3) 白濱圭吾, 中田哲也, 戸田剛太郎. 癌告知をめぐるインフォームドコンセントの実態—癌告知の調査結果と今後の課題—. 第3回医療マネジメント学会. 横浜, 6月.
- 4) 中田哲也, 永山和男. 医師の喫煙と患者への禁煙指導を考える—医師へのアンケート調査からの提言—. 第24回日本プライマリ・ケア学会. 青森, 6月.
- 5) 中田哲也. 喫煙と癌予防: 喫煙に対する医師の姿勢と今後の課題—医師へのアンケート調査からの提言—. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 6) 中田哲也, 梅澤祐二, 坂井春男, 永山和男, 田井久量, 穴澤貞夫. 医師の喫煙, 患者への禁煙指導を考える—第三病院医師全員へのアンケート調査結果を踏まえて—. 第118回成医学会総会. 東京, 10月.
- 7) Nakada T, Nagayama K, Hiramoto J. Successful concurrent chemoradiation therapy for esophageal cancer with concomitant liver metastasis resulting in complete response. 第39回日本癌治療学会. 広島, 11月.
- 8) 中田哲也, 永山和男, 平本 淳. 先生はタバコを吸いますか?—当病院医師へのアンケート調査から, 医師の喫煙と患者への禁煙指導を考える. 第99回日本内科学会講演会. 名古屋, 3月.
- 9) 四方千裕, 武田淳史, 田中康之, 有野 亨, 加藤光敏, 野間健司, 武田信彬. 糖尿病心における適応現象. 第5回日本適応医学会. 大阪, 6月. [適応医 2001; 5: 39]
- 10) Yoshida H, Tada N, Kurosawa H, Domitsu K, Hirowatari Y (Toso KK). A new convenient method for determination of IDL cholesterol. XIVth International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. New York, Sept.

- 11) Takeda N. (Symposium) Subcellular changes in myocardial dysfunction in the diabetic heart. Satellite Meeting-Regulation of Energy Metabolism in the Heart and Vasculature. Banff, July. [J Mol Cell Cardiol 2001; 33: A152]
- 12) Shoda T, Ooyama N, Furutani N, Tateishi O, Tada N, Kobayashi M, Machida M. Fluvastatin has direct effects on the reduction of lipid peroxide levels. XIVth International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. New York, Sept.
- 13) Guo X, Brasil D, Kumar K, Kumamoto H, Takeda N, Dhalla NS. Beneficial effects of sarpogrelate in myocardial infarction. XVII ISHR World Congress. Winnipeg, July. [J Mol Cell Cardiol 2001; 33: A41]
- 14) 多田紀夫. シンポジウム「小児期から成人期への連携」. 第15回日本小児脂質研究会. 福岡, 11月.
- 15) 四方千裕, 武田淳史, 田中康之, 林 裕作, 有野 亨, 武田信彬. 圧負荷肥大心に対する ACE 阻害薬と AT1 受容体拮抗薬の改善効果. 第24回心筋代謝研究会. 別府, 12月.
- 16) 多田紀夫. HDL の臨床的意義—介入試験成績から—. 第10回中性脂肪研究会. 東京, 1月.
- 17) 吉田 博, 多田紀夫, 古谷伸之, 黒沢秀夫, 佐々木佳世子, 高橋 弘. 血中酸化 LDL および LDL 被酸化性に対する血清鉄の影響. 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床医学研究所 (Work-in progress) 研究中間報告会. 東京, 2月.
- 18) 古谷伸之, 吉田 博, 多田紀夫, 阪本要一, 小林正之. 学生間監査による POSTs の試み—POS training system for students—. 第10回日本総合診療医学会. 香川, 2月.
- 19) 多田紀夫, 吉田 博, 古谷伸之, 正田 暢, 川井三恵, 山田 拓, 清水光行, 佐藤浩則, 高橋 弘, 宮崎修¹⁾, 深町 勇¹⁾, 中村 靖¹⁾(第一化学薬品). 動脈硬化性疾患のサロゲートマーカーとしての血漿 pre β 1-HDL 値測定の意義. 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床医学研究所 (Work-in progress) 研究中間報告会. 東京, 2月.
- 20) 吉田 博, 古谷伸之, 佐藤能理子, 多田紀夫. 血中酸化 LDL および LDL 被酸化性に対するヘモグロビンおよび血清鉄の影響. 第10回日本総合診療医学会. 香川, 2月.

IV. 著 書

- 1) 多田紀夫. 高脂血症の自然歴. 寺本民生, 山田信博編. 高脂血症診療ガイドランス. 東京: メジカルビュー, 2002. p. 17-9.
- 2) 松島雅人. 2型糖尿病患者における就眠時インスリ

ンレジメンの比較, 岩本安彦, 河盛隆造, 清野 裕, 田嶋尚子編. DATA UPDATE 糖尿病. 東京: 先端医学社, 2001. p. 54-5.

- 3) 松島雅人. 第6章 表, 折笠秀樹訳. EBM 医学英語論文の書き方・発表の仕方. 東京: 医学書院, 2001. p. 84-102.
- 4) 松島雅人. 第9章 参考文献と電子出版, 折笠秀樹訳. EBM 医学英語論文の書き方・発表の仕方. 東京: 医学書院, 2001. p. 136-42.
- 5) 松島雅人. 第10章 批判的吟味の活用: EBM の実践. 縣俊彦編著. EBM-医学研究・診療の方法論. 東京: 中外医学社, 2001. p. 117-41.
- 6) 多田紀夫. 家族性高コレステロール血症. 板倉弘重編著. 抗高脂血症薬の選び方と使い方: 疾患別にみた使い方のコツ. 東京: 南江堂, 2001. p. 97-107.
- 7) 多田紀夫. メタボリックシンドローム. 板倉弘重編著. 抗高脂血症薬の選び方と使い方: 疾患別にみた使い方のコツ (処方例). 東京: 南江堂, 2001. p. 137-41.
- 8) 多田紀夫. 新しい高脂血症の治療戦略. 大森医師会編. 講座最新臨床医学 '01. 東京: 人間と歴史社, 2001. p. 51-76.
- 9) 吉田 博, 多田紀夫. 高脂血症の頻度と動向. 寺本民生, 山田信博編. 高脂血症診療ガイドランス. 東京: メジカルビュー, 2002. p. 33-5.

V. その他

- 1) 多田紀夫. 内科保険医療講習会「高脂血症・高血圧一診断と治療」. 平成12年度各科別保険医療講習会講演集. 2001: 17-34.
- 2) 多田紀夫. 東葛地区病診連携における柏病院総合診療部の役割. 柏地区医師会報 2002; 3: 12-3.
- 3) 多田紀夫. 第19回 Teacher training に実行委員として参加して. 西新橋校教学及びカリキュラムニュース 2001; 72: 52-3.
- 4) 吉田 博. WOSCOPS: プラバスタチンおよび血清脂質の臨床イベントに対する影響. シリーズ: プラバスタチンのエビデンス. Medicament News 2001年7月5日号: 11.
- 5) 古谷伸之. 高コレステロール血症とコレステロール摂取制限. 慈大新聞 2001; 558: 2.

精神医学講座

教授: 牛島 定信	精神病理学, 精神療法学
教授: 笠原 洋勇	老年精神医学, 総合病院精神医学, 心身医学
助教授: 中山 和彦	精神薬理学, てんかん学
助教授: 伊藤 洋	精神生理学, 睡眠学
助教授: 中村 敬	精神病理学, 森田療法
講師: 宮田 久嗣	精神薬理学, 薬物依存
講師: 繁田 雅弘	老年精神医学
講師: 須江 洋成 (兼任)	臨床脳波学, てんかん学
講師: 忽滑谷和孝	総合病院精神医学
講師: 西村 浩	総合病院精神医学
講師: 山寺 亘	精神生理学, 睡眠学

研究概要

I. 精神病理・精神療法研究会

力動的精神療法を通じた精神病理学的研究を特徴とする集団である。また、同時に牛島セミナーを通じた精神分析療法の訓練も行っている。研究対象となる疾患は、境界型人格障害、自己愛型人格障害、摂食障害などが中心であるが、最近ではさらに、PTSD、解離性同一性障害、全般性不安障害、身体表現性障害などをも包含するに至っている。また精神分裂病（統合失調症）については、予後因子、社会適応に与える家族の影響、社会技能訓練、心理教育的接近などの社会療法のあり方等の研究となっている。他診療科との連携では小児科との乳幼児の双子研究を行った。また海外との連携では、大連医科大学および北京大学と神経症圏の病態の国際比較研究が続いている。

II. 森田療法研究会

2000年から「森田療法の治療効果に関する9施設共同研究」を継続中であり、今年度は慈恵医大第3病院の入院例について中間報告をまとめ上げた。慈恵医大を中心に日本森田療法学会を挙げて取り組んでいるテーマである。また森田神経質に関する多面的研究が進められている。対人関係の特徴に関する調査表の分析、および Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R, 日本語版) を用いたパーソナリティ研究が成果を挙げつつある。また強迫性障害については、森田療法のもたらす変化が関心の的になっている。さらに当研究班では、最近、精神病理学における質的研究を発展させている。神経症女

性例のライフヒストリーや、対人恐怖女性例の自己像に関して、患者の主観的体験に焦点を当てた研究となっている。

III. 薬理生化学研究会

基礎、臨床における薬理生化学両面の課題において以下の研究を行っている。まず臨床面では、1) 薬物抵抗性および頻回の入退院を繰り返す精神分裂病者(統合失調症)の特徴、2) 初発分裂病の薬物療法、3) 薬物療法における肥満と予後に関する研究、4) 依存性薬物(ニコチン、アルコール、覚醒剤)の依存の再評価 5) 気分障害、精神分裂病およびOCDの脳内各種受容体に関する画像研究、6) てんかん精神病の薬物療法、7) 月経関連症候群、非定型精神病の治療などである。また基礎的な面については、1) 脳内透析法を用いた研究、2) 依存性薬物による精神依存発現に関わる脳内メカニズムなどが中心である。このなかで新しい向精神薬の分類、ことにSSRIやSNRIが抗うつ薬だけとしてではなく、抗不安薬として注目されてきている。しかし新しい薬物が必ずしもベネフィットをもたらすわけではない。特に非定型抗精神病薬は、錐体外路症状を抑えることができたが、別の問題(体重増加、生活習慣病)を引き起こし、患者のQOLに新たな問題を投げかけている。薬理生化学的研究もそうしたことを視点に入れた包括的治療の中で考えていかねばならなくなった。

IV. 精神生理学

生体リズムに関する研究(時差フィールド実験、概日リズム睡眠障害における経過からみた臨床類型の試み)、短時間作用型麻酔薬(プロポフォール、ミダゾラム)による麻酔後の精神運動症候群に関する研究、活動計を用いた入院森田療法に関する精神生理学的検討など、従来から行なわれている研究が継続された。さらに、本年度は以下の研究課題が計画あるいは開始された。(1) ベンゾジアゼピン(BZ)受容体選択性(ω -1 ω -2)の差異によるBZ系・非BZ系睡眠薬の副作用特性に関する研究 (2) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対するSSRIの有効性に関する研究 (3) 閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対するN-CPAP(経鼻的持続陽圧呼吸)治療コンプライアンスの向上に関する研究 (4) 活動計を用いた慢性分裂病生活療法導入に関する精神生理・時間生物学的研究 (5) 活動計を用いた精神性生理性不眠症に対する非薬物療法に関する研究

V. 老年精神医学

本年度は、昨年より継続している中国遼寧省瀋陽市湖西地区に居住する高齢者約5,000名を対象とした痴呆性疾患の疫学調査を継続して行った。一次調査を終了し、次年は二次調査を行う予定である。神経生理学的研究として、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の覚醒水準の維持能力を比較する研究を継続している。スイスのThe key Instituteとの共同研究である。さらに、本年度は介護保険に関する研究を開始し、介護時間を延長させる精神症状について検討した。

VI. 総合病院精神医学研究会

身体医学の診断や治療過程で観察される社会心理的諸問題に関する多面的研究を通じて、総合病院における精神医学の意義を明らかにすることを目的としている。近年重要性が指摘されている末期患者に対するケアは大きなテーマである。今年度も、癌患者への告知およびその家族への対応、およびその社会的背景を引き続き検討した。また、ガンセンター東病院とは患者の心理的問題や遺族のケアを視点に据えた共同研究を継続的に行っている。一方、外来うつ病患者に対するわが国では唯一プログラム化された認知行動療法が当大学で定着しつつある。うつ病のみならず外来患者の反響からも有意義と思われる。一般科からのコンサルテーション件数は、外来、病棟とも年々増加しており、その重要性は高まっている。

VII. 臨床脳波学

引き続き古典的脳波についての臨床的意義の再考を行い、ビマン性アルファ波に関する興味深い結果を報告した。また、薬物に良好な反応を示し、特徴的な脳波象を呈した症例のてんかん学における位置づけを考察した。さらに小児科領域で主に用いられ有効とされたベンゾジアゼピン系薬剤の成人てんかん例における効果を検討した。他に睡眠時無呼吸症候群の受診の実態調査、てんかん患者家族の示す感情表出について検討を行い報告した。

VIII. 臨床心理学

今年度も心理臨床の技法と理解の向上を図るために、症例検討を継続して行った。ことに、治療技法に関する研究としては、精神分析的精神療法、森田療法、箱庭療法など多岐に及んでいる。また、日本心理臨床学会総会では、心理療法における日記使用の意義に関する自主シンポジウムを行った。多くの

参加者を得て、森田療法の理解を広げることができた。心理テストについては、摂食障害や DID 症例の特徴について研究が進められた。さらに、第三病院におけるアトピー患者や柏病院における造血細胞移植患者等、一般臨床科における臨床心理の意義を明らかにすべく共同研究を進めている。

「点検・評価」

今年度の業績を振りかえって、昨年度よりも確かに原著論文が増えたことは確かである。いわば、原著論文の少なさは若干なりとも改善した。外国語論文についても同じである。ことの、講座全体の国際化の問題は、決して解決されたわけではない。ただ、EBM がいよいよ現実のこととなるにしたがって、精神医学では基礎研究と臨床研究、さらには臨床実践の間にこれまで以上の溝ができつつあることも忘れてはならない。患者の心深く接すればするほど、エビデンスを示すことが難しくなるからである。この問題をどう解決していくかは、次年度からの課題としたいと思う。

昨年総括において、本講座の研究の概要をみると、世代からみると児童期から老年期まで幅広い守備範囲をもっているし、方法論的には薬理生化学、神経生理学、精神生理学、心理学(精神療法を含む)、社会学等の方法論を駆使できる体制にあるだけに歯車が回り始めると、きつと質のよい数多くの業績が出てきてもおかしくはないと述べている。この点は、必ずしも問題解決に向かったと歯言い難いように思う。

ただ、本講座では、臨床研究の幅広さを応用して、本院を含む 4 病院での同じデザインによる外来統計を基盤にした研究会を一昨年からはじめた。初年度は、初回分裂病エピソードの様態を、次年度は新しい向精神薬の SSRI や非定型抗精神病薬の使用の仕方を 4 病院で比較検討した。それぞれに、その対応のあり方が異なるだけに、議論も沸騰している。これらが原著論文として登場するようになれば、新しい風が吹くに違いないと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 樋口英二郎, 和久津里行, 犬尾紀子, 牛島定信. 顕在発症の危険性が高い初期段階の精神分裂病の臨床的特徴. 臨床精神医学 2001; 30: 1385-92.
- 2) 檜山俊夫, 中山和彦. 気分障害における赤血球 Li-K 共輸送機構とその臨床的意義について. 慈恵医大誌 2002; 117: 77-89.

- 3) 伊藤 洋. 不眠を主訴とするもの一睡眠衛生の障害によるもの一. Progress in medicine 2002; 22: 94-7.
- 4) 岩城久満子, 中村 敬, 牛島定信. 軽作業期の意義についての研究. 日本森田療法学会雑誌 2001; 12: 9-14.
- 5) Kamibeppu K. Inner experiences of terminally ill adolescents. Jpn J Child adolescent Psychiatry 2001; 43(suppl): 64-77.
- 6) 笠原洋勇. 高齢者うつ病の臨床的特徴. 精神経誌 2001; 103: 613-21.
- 7) Katsu H. Selective 5-HT_{1A} receptor agonist, 8-OH-DPAT locally administered into the dorsal raphe nucleus increased extracellular acetylcholine concentrations in the medial prefrontal cortex of conscious rats. Jpn J Psychopharmacol 2001; 21: 121-3.
- 8) 川上正憲, 宮田久嗣, 杉村共英, 中村文字, 小野和哉, 牛島定信. 自己愛性人格障害が基盤にある症例について. 臨床精神医学 2001; 30: 533-7.
- 9) 久保田幹子. 森田療法と認知行動療法の比較一強迫神経症の治療を通じて一. 森田療法室紀要 2001; 20: 42-50.
- 10) Kono J, Miyata H, Ushijima S, Yanagida T, Miyasato K, Ikawa G, Fukui K. Nicotine, alcohol, methamphetamine, and inhalation dependence: a comparison of clinical features with the use of a new clinical evaluation form. Acohol 2001; 24: 99-106.
- 11) Miyata H, Yanagida T. Neurobiological mechanism of nicotine craving. Acohol 2001; 24: 87-93.
- 12) 森 美加, 中島義文. 性役割と職場におけるメンタルヘルス. 産業精神保健 2001; 9: 62-9.
- 13) 中西達郎, 高梨葉子, 牛島定信. ターミナルにおける抑うつの精神的ケアについて. 外科治療 2001; 85: 542-6.
- 14) 中村 敬. 森田療法における「あるがまま」と「知ること」. 精神療法 2002; 28: 10-6.
- 15) 中村紫織, 本間 昭. わが国の痴呆の臨床疫学. 総合臨床 2001; 51: 25-31.
- 16) Nakayama K. Effect of paroxetine on extracellular serotonin and dopamine levels in the prefrontal cortex. Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacology 2002; 365: 102-5.
- 17) 忽滑谷和孝, 顯原慎人, 三宮正久, 藤本浩之, 林田健一, 牛島定信. 総合病院精神科外来における精神分裂病治療の現状一初回エピソードの特徴について一. 臨床精神医学 2002; 30: 1395-401.

- 18) 大西 守, 森山成彬. フランス内外における森田療法の啓発普及活動. 日本森田療法学会雑誌 2001; 12: 161-4.
- 19) Shigeta M, Homma A. Donepezil for Alzheimer's disease: pharmacodynamic, pharmacokinetic, and clinical profiles. CNS Drug Rev 2001; 7: 353-68.
- 20) 塩路理恵子, 鹿島直之, 中村 敬, 牛島定信. 入院森田療法施行中に精神分裂病の発症をみた2例. 臨床精神医学 2001; 30: 1359-65.
- 21) 須江洋成, 中山和彦, 高橋千佳子, 山本卓二. てんかんにおける diffuse α について. てんかん研究 2001; 19: 196-20.
- 22) Suhara T, Okubo Y, Yasuno F, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Nakashima Y, Nakayama K, Tanada S, Suzuki K, Halldin C, Farde L. Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiat 2002; 59: 25-30.
- 23) 杉本伸子, 齊藤洋美, 高橋敏治, 増茂尚志, 中山和彦, 牛島定信. 抗うつ薬 trazodone により離人症状の改善を認めた1例. 社会精神医学研究所紀要 2002; 4: 16-9.
- 24) 高橋千佳子, 須江洋成, 中山和彦, 三宅 永, 牛島定信. 成人てんかん例におけるロフラゼパ酸エチルの治療効果. 精神科治療学 2001; 17: 355-60.
- 25) Takahashi T, Sasaki M, Itoh H, Yamadera W, Ozone M, Obuchi K, Matsunaga N, Sano H, Hayashida K. Re-entrainment of circadian rhythm of plasma melatonin on an 11-hour eastward flight. Psychiat Clin Neurosci 2001; 55: 275-6.
- 26) 館野 歩, 山寺 亘, 藤本浩之, 中村 敬, 牛島定信. 入院森田療法を施行した強迫性障害の過去26年の治療成績と予後に関わる要因. 森田療法室紀要 2001; 20: 36-41.
- 27) Tsuno N, Shigeta M, Hyoki K, Kinoshita T, Ushijima S, Faber Pl, Lehmann D. Spatial organization of EEG activity from alertness to sleep stage 2 in old and younger subjects. J Sleep Res 2001; 11: 43-51.
- 28) 牛島定信. 最近のパーソナリティ障害をめぐる. 精神経誌 2001; 103: 790-4.
- 29) 和久津里行. 慢性分裂病の社会適応水準に及ぼす家族の対応の影響. 慈恵医大誌 2001; 116: 435-45.
- 30) 山寺 亘, 大淵敬太, 植松昌俊, 小曾根基裕, 中村敬, 伊藤 洋. 二次性概日リズム睡眠障害に対する入院森田療法による治療経験—携帯型活動計を用いた時間生物学的検討を通して—. 森田療法室紀要 2001; 20: 28-35.

II. 総 説

- 1) 笠原洋男. 新時代を迎えた医療と福祉の連携. 老年精神医学雑誌 2001; 12: 739-42.
- 2) 伊藤 洋. 未病としての睡眠障害. 医学のあゆみ 2001; 196: 817-20.
- 3) 繁田雅弘, 本間 昭. アルツハイマー病のリスクファクターとしての性・教育・人種差. 脳と神経 2001; 53: 217-21.
- 4) 中村 敬. ひきこもりと森田療法. 2001; 12: 78-82.
- 5) 中村紫織, 本間 昭. わが国の痴呆の臨床疫学. 総合臨床 2002; 51: 25-31.
- 6) 中山和彦. 精神分裂病とホルモン. 臨床精神医学 2001; 30: 331-3.
- 7) 忽滑谷和孝. 非定型抗精神病薬の高齢者への応用. 老年精神医学雑誌 2002; 13: 263-8.
- 8) 小曾根基裕. 睡眠相後退症候群. 大26回日本睡眠学会, 東京, 6月.
- 9) 牛島定信. 精神医学におけるセックスとジェンダー. 臨床精神医学 2001; 30: 685-90.
- 10) 和久津里行, 牛島定信. 境界性人格障害. 小児科臨床 2001; 54: 1317-22.

III. 学会発表

- 1) 藤本浩之. 未分化な対象関係をもつ患者との精神療法過程—ヒステリー症状にひそむもの. 第47回日本精神分析学会, 神戸, 10月.
- 2) 樋口英二郎. 失恋を契機に「自分が変わってしまった」と訴える女性例との治療関係の形成をめぐる. 第47回日本精神分析学会, 神戸, 10月.
- 3) 岩城久満子, 久保田幹子, 中村 敬, 牛島定信. 入院森田療法における対人関係と自己受容について. 第19回日本森田療法学会, 福島, 11月.
- 4) 笠原洋男. 教育講演: 高齢者のうつ病の臨床的特長. 第97回日本精神神経学会, 大阪, 5月.
- 5) 草の美穂子, 中村 敬, 牛島定信. EDI-2を用いた日独准看護学生の比較調査. 第21回日本社会精神医学学会, 千葉, 3月.
- 6) Koga M. A study of weight change and life-style—related disease in patients taking antipsychotic drugs—. Hiroshima Meeting of Congress for International Neuro-Pharmacology, Hiroshima, Oct.
- 7) Miyata H. Symposium: Neurobiological mechanisms of nicotine dependence. Satellite Symposium sponsored International Society for Neurochemistry and American Society for Neurochemistry Mal Del Plata, Aug.
- 8) 中村文子, 杉村共英, 川上正憲, 宮田久嗣, 牛島定

- 信. 慈恵医大精神科病棟における過量服薬入院患者の変遷について. 第 97 回日本精神神経学会, 大阪, 5 月.
- 9) Nakamura K. Symposium: Morita Therapy; Psychotherapy based on the anxiety accepting model. 3rd Pan-Asian Pacific Conference on Mental Health, Beijing, Oct.
- 10) Nakamura S, Tsuno N, Shigeta M, Ushijima S, Kawamuro Y, Niina R. The feasibility of the Japanese version of the mini-mental state examination (MMSE-L). 10th Congress of International Psychogeriatric Association. Nice (France), Sept.
- 11) 中山和彦, 須江洋成, 高橋千佳子, 牛島定信. てんかん患者家族の示す感情表出 (HEE) について. 第 35 回日本てんかん学会, 東京, 9 月.
- 12) 西村 浩, 臼井樹子, 笠原洋男, 牛島定信. 突進様歩行及び前傾姿勢等の症状に対し pergolide mesilate が著効を示した 90 歳女性例. 第 16 回日本老年精神医学会, 大阪, 6 月.
- 13) Shigeta M, Tsuno N, Hyoki K, Ushijima S. Difference of the fluctuation of active nerutal ensembles in Alzheimer and vascular dementia. 10th Congress of Int Psychogeriatric Association Nice (France), Sept.
- 14) 塩路理恵子, 中村 敬, 牛島定信. 対人恐怖症女性例の自己像に関する質的研究 (面接法). 第 19 回日本森田療法学会, 福島, 11 月.
- 15) 須江洋成, 高橋千佳子, 中山和彦, 牛島定信. 局在関連性てんかんにおける潜因性について. 第 35 回日本てんかん学会, 東京, 9 月.
- 16) Suhara T. The role of dopamine in the human cognition and behavior revealed by PET. 9th International Catecholamine Symposium, Kyoto (Japan), April.
- 17) 高橋千佳子, 須江洋成, 樋之口潤一郎, 中野浩志, 中山和彦, 牛島定信. 中度～重度知的障害者における脳波の経時的変化について. 第 31 回日本臨床神経生理学学会, 東京, 11 月.
- 18) 館野 歩, 久保田幹子, 中村 敬, 牛島定信. 強迫性障害の入院森田療法を施行した際の comorbidity, personality との相互関係に関する予備的考察. 第 19 回日本森田療法学会, 福島, 11 月.
- 19) Tsuno N, Shigeta M, Kyoki K, Kinoshita T, Ushijima S, Faber Pl, Lehman D. EEG frequency band sources from alertness to sleep stage 2 in old and younger subjects. 10th German EEG EP Mapping Meeting, Glessen (German), Sept.
- 20) 牛島定信. 教育講演: 最近の人格障害をめぐって. 第 97 回日本精神神経学会, 大阪, 5 月.

IV. 著 書

- 1) 伊藤 洋. 不眠とつきあうコツ. 大阪, フジメディカル出版, 2002.
- 2) 樋口英二郎, 小野和哉, 上別府圭子, 伊藤圭子. 児童・思春期の発達関連検査. 松下正明総編. 臨床精神医学講座別巻 1 精神科データブック. 東京: 中山書店, 2001, p. 194-219.
- 3) 中村 敬. うつはがんばらないで治す. 東京: マガジンハウス, 2001.
- 4) 繁田雅弘, 本間 昭. 疫学と危険因子. 松下正明総編. 臨床精神医学講座別巻 9. 東京: 中山書店, p. 16-20.
- 5) 和久津里行, 牛島定信. 摂食障害の治療指針. 牛島定信編. 嚥下障害 Q&A. 大阪 3: 医薬ジャーナル, 2001, p. 164-6.

小児科学講座

教授：衛藤 義勝	先天代謝異常，小児内分泌学
教授：久保 政勝	小児感染免疫学
教授：伊藤 文之	先天代謝異常，小児内分泌学
教授：星 順隆	小児血液腫瘍学，輸血学 (輸血部へ出向)
助教授：白井 信男	小児腎臓病学
助教授：藤沢 康司	小児血液腫瘍学
助教授：井田 博幸	先天代謝異常
助教授：大橋 十也	先天代謝異常 (DNA 研に出向)
助教授：所 敏治	先天代謝異常
講師：玉置 尚司	小児感染免疫学
講師：和田 靖之	小児感染免疫学
講師：勝沼 俊雄	小児アレルギー学
講師：浦島 充佳	小児腫瘍学，臨床疫学 (臨床研究計画室へ出向)
講師：宮田 市郎	小児内分泌学
講師：有田 二郎	小児神経学

研究概要

I. 代謝研究班

代謝研究班は1. 遺伝子治療に関する研究 2. 遺伝子解析に関する研究 3. 内分泌疾患に関する研究 4. 先天代謝異常症の病態代謝及び治療に関する研究 5. 中枢神経細胞培養に関する研究の主要テーマにつき研究を進めている。遺伝子治療についてはアデノウイルスを用いて先天代謝異常症の中枢神経治療，腎臓病や肝癌の治療の研究を行った。遺伝子解析についてはゴーシェ病，糖原病，膀胱癌において当該疾患遺伝子変異の同定を行った。内分泌疾患についてはCRF受容体遺伝子のクローニングを行った。代謝異常症の病態代謝及び治療についてはゴーシェ病における酵素補充療法の効果の解析，スフィンゴミエリナーゼとアポトーシスとの関係について研究を行った。中枢神経細胞培養については先天代謝異常症モデルマウスからの培養神経細胞株の樹立を行った。これらの研究は慈恵医大DNA研究所，秋田大学，都立神経センターとの共同研究により行われた。

II. 神経班

後天性脳障害のリハビリテーションに関して，急

性脳症による後天性脳障害の症例を中心に予後の指標とその問題点を臨床的に検討した。リハビリテーションの内容，機能的自立度（FIM）による機能の経時的評価を比較検討では既往歴，発症状況は全群間に有意差を認めなかったが，入院リハビリテーション期間は重症度に応じ長くなっていた。またFIMによる機能評価はリハに有用であった。さらにリハビリテーションの評価を行う上でその基礎的な検討方法のひとつとして多面的な歩行解析を行った。その結果，成人の歩行で認められる下肢運動パターンは2歳以降の対象ではほぼ全例で認められ，下肢各関節の関連も全例で成人と同様の形態を呈した。幼児期の歩行において，下肢の運動パターンは2歳児ですでに完成しているが，バランス保持能力や移動能力は未だ発達の途上にあると考えられた。

III. アレルギー班

1996年に臍帯血より，ヒトのマスト細胞の大量に培養する方法を確立して以来，ヒト・マスト細胞研究に関して世界をリードし続けている。この分野における2001年度の主な業績としては，ヒト・マスト細胞がMajor Basic Protein (MBP) というタンパク質を大量に発現していることを見いだした点であろう。喘息死症例の気管支粘膜上皮には，組織傷害作用の強いMBPが大量に存在している。MBPは好酸球に含まれているので，好酸球は喘息増悪の主犯格であるという説が有力となり，喘息のことを慢性剥離性好酸球性気管支炎と呼ぶべきであるという考えも登場するほど教科書的な概念として定着した。その後，MBP陽性細胞＝好酸球ということになり，そのことを前提にして多くの病理標本において報告が蓄積された。我々はマスト細胞と好酸球等各種白血球の遺伝子発現をゲノムワイドに捉えることを試み，その結果，マスト細胞には非常に多くのMBP遺伝子が発現していることがわかり，複数のモノクローナル抗体による検討の結果，タンパクとしても十分存在していることがわかった。つまり，病理標本に基づいたアレルギー炎症に関する多くの報告はMBP＝好酸球を前提にしていたが，少なくとも一部は，マスト細胞を好酸球として誤認していた可能性があるということになる。

IV. 循環班

小児科循環器研究班では，1. 出生前を含む先天性心疾患の診断，治療，術後長期管理に関する研究，2. 心エコー法によるE-maxの測定などの新しい心機能解析法の研究，3. 心疾患乳幼児に対する呼吸ガス

分析を用いた呼吸循環動態の評価, 4. 川崎病急性期の治療法の研究, 5. 先天性心疾患における呼吸機能の評価, 6. 学校心臓検診で発見される不整脈の管理, 予後についての研究, 7. ホルター心電図による自律神経機能の評価, 8. 小児循環器領域におけるマグネシウム動態の研究, 9. マグネシウムによる小児期の不整脈に対する治療の研究, 10. 先天性心疾患における分子生物学, 11. 小児期心疾患における一酸化窒素の動態, 12. 小児期心疾患における ANP, BNP 分泌動態, 等のテーマを設定し, 研究・診療に従事している。

V. 血液班

当研究班では, 1. 特発性血小板減少性紫斑病 (以下 ITP) の臨床病態の研究, 治療成績向上のためのガイドライン作りへ向けた治療法の検討, 全国規模の疫学調査 2. 悪性疾患の臨床病態の研究, 新規治療への基礎研究を主眼に研究を行っている。1. については藤沢助教授を中心に全国的規模でいくつかの調査, 研究が進行中であり 1-2 年以内に最終報告ができる。2. については湯坐助手が 13 Cis Retioic Acid の分化誘導療法の基礎的研究を進めているが, 残念ながら十分な結果が出ていない。

VI. 新生児研究班

林助手らによる新生児および幼若乳児の哺乳研究により, 直接母乳哺乳と人工哺乳器による哺乳動作の相違が次第にあきらかになった。このことをうけて, 「直接母乳をよりよく再現する人工哺乳器を開発する」ことをコンセプトにピジョン社と協力して開発をすすめ, 2002 年 9 月, 哺乳びん「母乳実感」として上市することになった。

VII. 腎臓研究班

小児特発性ネフローゼ症候群に関する基礎的研究では IL13 受容体遺伝子多型の検討が行われ, 20444a allele の出現頻度が本症で高いことを指摘した。臨床的には頻回再発型に対するシクロスポリン A の再発抑制効果に関する多施設検討に参加した。慢性腎炎に関しては MPGN 症例について検討し, 長期間経過した後, 自然軽快する症例が存在することを指摘した。その他, 学校検尿で発見される無症候性蛋白尿症例に対する腎生検の適応基準, 先天性低形成腎に対する早期介入法の検討が行われた。

「点検・評価」

代謝研究班では, 広範な研究分野について研究を行い 21 の英文原著を発表したことは評価に値すると思われる。しかし, バキュロウイルスを用いた遺伝子治療, アジア人ゴーシェ病の遺伝子変異の特徴, 神経型ゴーシェ病の遺伝子変異/臨床的特徴, Anipleudy の病態解析など論文にされていない研究テーマもあり今後の課題である。神経班では, 小児の後天性脳障害のリハビリテーションに関して臨床的観点から広く検討し, 関連各学会で多数の発表を行い論文にできた。これに反し他分野での業績は極めて乏しく, 今後の進展が期待される。アレルギー研究班での原著論文の大部分は, 斎藤助教授が免疫アレルギー研究部部長を兼任する国立成育医療センター研究所にて斎藤助教授の指導のもと行われた。国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部は, マスト細胞研究において世界をリードする研究を展開しているのみならず, DNA チップをもちいた網羅的遺伝子発現解析研究においても我が国を代表する研究施設となっている。循環研究班は日常臨床に追われることが多く, 研究がなかなか進まないのが現状である。そうしたなかでも学会発表は積極的に取り組むことができている。論文にすることが大切である。新生児研究班では, 林助手らによる乳房形態を模した乳首の開発は, 乳児の自然な授乳形態を促すものとしてその貢献度は高い。産学協同の商品開発に向けた研究テーマは, ハイテク創薬に限らないことを示している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shen JS, Watabe K, Meng XL, Ida H, Ohashi T, Eto Y. Establishment and characterization of spontaneously immortalized Schwann cells from murine globoid cell leukodystrophy (Twitcher). *J Neurosci Res* 2002; 68: 588-94.
- 2) Mikami T, Takahashi T, Ishida A, Minamiya Y, Ida H, Takada G. Signaling pathway for radiation-induced apoptosis in the lymphoblasts from neuronopathic (type A) and non-neuronopathic (type B) forms of Niemann-Pick disease. *J Neurol Sci* 2002; 199(1-2): 39-43.
- 3) Shen JS, Meng XL, Ohashi T, Eto Y. Adenovirus-mediated prenatal gene transfer to murine central nervous system. *Gene Ther* 2002; 9(12): 819-23.
- 4) Eto Y, Ohashi T. Novel treatment for neur-

- onopathic lysosomal storage diseases-cell therapy/gene therapy. *Curr Mol Med* 2002 ; 2(1) : 83-9.
- 5) Kimura T, Suzuki H, Ohashi T, Asano K, Kiyota H, Eto Y. The incidence of thanatophoric dysplasia mutations in FGFR3 gene is higher in low-grade or superficial bladder carcinomas. *Cancer* 2001 ; 92(10) : 2555-61.
 - 6) Ida H, Rennert OM, Kobayashi M, Eto Y. Effects of enzyme replacement therapy in 13 Japanese pediatric patients with Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 2001 ; 160 : 21-5.
 - 7) Miyata I, Shiota C, Chaki S, Okuyama S, Inagami T. Characterization of a Short Isoform of the corticotropin-releasing factor receptor type 2 α (CRF2 α -tr) in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 280 : 553-57.
 - 8) Watabe K, Ida H, Uehara K, Oyanagi K, Sakamoto T, Tanaka J, Garver WS, Miyawaki S, Ohno K, Eto Y. Establishment and characterization of immortalized Schwann cells from murine model of Niemann-Pick disease type C (spm/spm). *J Peripher Nerv Syst* 2001 ; 6(2) : 85-94.
 - 9) Sugama S, Kimura A, Chen W, Kubota S, Seyama Y, Taira N, Eto Y. Frontal lobe dementia with abnormal cholesterol metabolism and heterozygous mutation in sterol 27-hydroxylase gene (CYP27). *J Inherit Metab Dis* 2001 ; 24(3) : 379-92.
 - 10) Shiba H, Okamoto T, Futagawa Y, Ohashi T, Eto Y. Efficient and cancer-selective gene transfer to hepatocellular carcinoma in a rat using adenovirus vector with iodized oil esters. *Cancer Gene Ther* 2001 ; 8(10) : 713-8.
 - 11) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Shiba H, Shen JS, Hisada Y, Eto Y, Kawamura T, Hosoya T. Inflamed glomeruli-specific gene activation that uses recombinant adenovirus with the Cre/loxP system. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12(11) : 2330-7.
 - 12) Shen J, Watabe K, Ohashi T, Eto Y. Intraventricular administration of recombinant adenovirus to neonatal twitcher mouse leads to clinicopathological improvements. *Gene Ther* 2001 ; 8(14) : 1081-7.
 - 13) Watabe K, Sakamoto T, Ohashi T, Kawazoe Y, Oyanagi K, Takeshima T, Inoue K, Eto Y, Kim SU. Adenoviral gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor to injured adult motoneurons. *Hum Cell* 2001 ; 14(1) : 7-15.
 - 14) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Shen JS, Hisada Y, Eto Y, Kawamura T, Hosoya T. Genetically modified bone marrow continuously supplies anti-inflammatory cells and suppresses renal injury in mouse Goodpasture syndrome. *Blood* 2001 ; 98(19) : 57-64.
 - 15) Inui K, Yanagihara K, Otani K, Suzuki Y, Akagi M, Nakayama M, Ida H, Okada S. A new variant neuronopathic type of Gaucher's disease characterized by hydrocephalus, corneal opacities, deformed toes, and fibrous thickening of spleen and liver capsules. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 137-9.
 - 16) Kimura T, Suzuki H, Ohashi T, Asano Kouji, Kiyota H, Eto Y. The incidence of thanatophoric dysplasia mutations in FGFR3 gene is higher in low-grade or superficial bladder carcinomas. *Cancer* 2001 ; 92 : 2555-61.
 - 17) Horita H. Epileptic seizures and sleep-wake rhythm. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001 ; 55 : 173-4.
 - 18) Hashida R, Ogawa K, Miyagawa M, Sugita Y, Matsumoto K, Akasawa A, Saito H. Gene Expression accompanying by differentiation of cord-blood derived CD34+ cells to eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol* 2001 ; 125(Suppl.1) : 2-6.
 - 19) Nakajima T, Matsumoto K, Suto H, Tanaka K, Ebisawa M, Tomita H, Yuki K, Katsunuma T, Akasawa A, Hashida R, Sugita Y, Ogawa H, Ra C, Saito H. Gene expression screening of human mast cells and eosinophils using high-density oligonucleotide probearrays: Abundant expression of major basic protein in mast cells. *Blood* 2001 ; 98(4) : 1127-34.
 - 20) Nomura I, Katsunuma T, Matsumoto K, Iida M, Tomikawa H, Kawahara H, Tomita H, Akasawa A, Pawankar R, Saito H. Human mast cell progenitors in peripheral blood from atopic subjects with high IgE levels. *Clin Exp Allergy* 2001 ; 31(9) : 1424-31.
 - 21) Uchida T, Nakao A, Nakano N, Kuramasu A, Saito H, Okumura K, Ogawa H. Identification of Nash1, a novel protein containing a nuclear localization signal, a sterile motif, and an SH3 domain preferentially expressed in mast cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 288(1) : 137-141.
 - 22) Ohya Y, Williams H, Steptoe A, Anderson R, Saito H, Iikura Y, Akasawa A. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117(4) : 852-7.

- 23) Dahl C, Saito H, Nielsen HV, Schiøtz PO. The establishment of a combined serum-free and serum-supplemented culture method of obtaining functional cord blood-derived human mast cells. *J Immunol Methods* 2002; 262(1-2): 137-43.
- 24) Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R. Characteristics of improved NOVA magnesium ion-selective electrode: changes of ionized magnesium values and reference interval in healthy children. *Magn Res* 2001; 14: 203-10.
- 25) Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R. Studies of Magnesium in Congenital Long QT Syndrome. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 41-8.
- 26) Hishitani T, Ogawa K, Hoshino K, Ono H, Urashima T, Yoshitake M, Ko Y, Nakamura Y, Iwanaka T, Suzuki M. Usefulness of continuous monitoring of airway resistance and flow-volume curve in the perioperative management of infant with central airway obstruction: A case of vascular ring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1229-33.
- 27) Hayashi Y, Kanno K, Seo M, Teramoto S, Kawasaki S, Uehara R, Eto Y. The relationship between sucking pressure and respiration during nutritive sucking of normal newborn infants. *Jikeikai Med J* 2002; 49: 43-5.
- 28) 栗原まな, 熊谷公明, 中江陽一郎, 栗原和幸. 重症心身障害児者医療におけるラテックスアレルギーの検討. *脳と発達* 2001; 33: 241-5.
- 29) 中江陽一郎, 熊谷公明, 栗原まな. 小児の歩行の発達一歩分析システムによる検討一. *脳と発達* 2001; 33: 299-306.

II. 総 説

- 1) 中江陽一郎, 栗原まな, 小萩沢利孝. 嘔吐・腹部膨満を呈した重症心身障害者の2例に関する検討. *日重症心身障害会誌* 2001; 26: 57-9.
- 2) Saito H, Nakajima T, Matsumoto K. Human mast cell transcriptome project. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125(1): 1-8.
- 3) 井田博幸. 先天代謝異常症に対する酵素補充療法の最近の進歩. *日小児会誌* 2002; 106: 337-49.
- 4) 衛藤義勝. 遺伝子治療「先天性代謝異常症」. *総合リハ* 2001; 29: 431-6.
- 5) 衛藤義勝. 先天性代謝異常症疾患新報 2001; 4012: 16-21.
- 6) 宮田市郎, 衛藤義勝, 茶木茂之, 奥山 茂, 稲上 正. 新しい CRF 受容体 isoform のクローニングとその生理学的意義. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2001;

- 11: 27-34.
- 7) 栗原まな. 重症心身障害児へのアプローチとトータルケア—リハビリテーションにおけるチームワーク—. *小児看護* 2001; 24: 1272-8.
- 8) 落合幸勝. 乳健における発達障害児早期発見のポイント. *小児内科* 2001; 33: 1075-9.
- 9) 小川 潔. 心室中隔欠損症 小児疾患の診断治療指針. *小児内科* 2001; 33(増刊): 474-5.
- 10) 伊従秀章, 藤沢康司. 特発性血小板減少性紫斑病. *小児内科* 2001; 33(増刊): 530-1.
- 11) 藤沢康司. 慢性特発性血小板減少性紫斑病の長期管理. 血液疾患の長期管理—トータルケア—. *小児内科* 2001; 33: 1551-4.

III. 学会発表

- 1) Ohashi T. Genetherapy for MPS VII. The 4th Asian LSD Meeting. Seoul, Nov.
- 2) Hiroyuki I. Characteristics of genotype and phenotype in Japanese patients with Gaucher disease. The 5th Asian LSD Meeting. Seoul, Nov.
- 3) 田嶋朝子, 大島早希子, 小林正久, 池松かおり, 伊東 建, 出口 靖, 上條 誠, 斎藤義弘, 和田靖之, 藤沢康司, 久保政勝. Helicobacter pylori の関与が考えられた潰瘍性瘻痕狭窄の一例. 第158回日本小児科学会千葉地方会(第1025回千葉医学会分科会). 千葉, 2月.
- 4) 吉川秀樹, 宮田市郎, 衛藤義勝. 健常成人・小児における血清 GLP-2 濃度の測定及びその生理的意義に関する検討. 第35回日本小児内分泌学会. 東京, 10月.
- 5) 浜野晋一郎, 望月美佳, 田中 学, 奈良隆寛, 杉山延喜, 比嘉修江, 他. West 症候群の長期予後: 学齡期以降の発作. 知能予後. 第43回日本小児神経学会総会. 岡山, 6月.
- 6) 望月美佳, 浜野晋一郎, 田中 学, 杉山延喜, 進藤和子. 平成10年度に発達評価外来を受診した広汎性発達障害児の現状. 第105回日本小児科学会埼玉地方会. さいたま, 10月.
- 7) 有田二郎, 松島 宏, 衛藤義勝, 森川建基. Lennox-Gastaut 症候群を呈した band heterotopia の1男性例. 第43回日本小児神経学会総会. 岡山, 6月.
- 8) 南谷幹之, 吉成 聡, 今井祐介, 落合幸勝. 重症心身障害児(者)病棟にみる発熱期間に基づく介護度の変化. 第27回日本重症心身障害学会. 調布, 9月.
- 9) 落合幸勝, 今井祐之, 松島 宏, 衛藤義勝. 障害児者施設における緊急保護入院の経年的変化. 第48回日本小児保健学会. 東京, 11月.
- 10) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 衛藤義勝. 急性脳炎脳症の予後—復学・障害受容に関する検討—. 第43回日本小児神経学会総会. 岡山, 6月.

- 11) 中江陽一郎, 栗原まな, 小萩沢利孝, 坂本久恵, 鈴木才代子, 丸山哲雄, 大津慶雄, 内田幸彦, 沢田政雄. 強度行動障害対策事業の実践報告(1)―支援システムについて―. 第36回日本発達障害学会. つくば, 7月.
 - 12) Saito H, Abe J, Nakajima T, Matsumoto K, Tsumimoto G. Gene expression profiling of various cell types involved in allergic inflammation. The 1st Hakone-yama Symposium on Genetic Analysis of Multifactorial Diseases: Gene Identification to Clinical Application. Tokyo, Nov.
 - 13) Saito H. Plenary lecture: Gene expression profiling of various cell types involved in allergic inflammation. The International Conference on the Status of Medical Genetics in Saudi Arabia. Riyadh, Jan.
 - 14) 小川 潔, 小野 博, 浦島崇, 菱谷 隆, 星野健司, 黄 義浩, 儀武路雄, 中村 譲. 肺動脈弁欠損を合併したファロー四徴症における予後規定因子の検討. 第37回日本小児循環器学会総会, 静岡, 7月.
 - 15) 星野健司, 小川 潔, 菱谷 隆, 浦島 崇, 小野 博, 磯部 剛. 小児の Torsade de Pointes に対する MgSO₄ 療法—Mg 投与量と血中濃度—. 第21回日本マグネシウム研究会. 京都, 11月.
 - 16) 浦島 崇, 小野 博, 菱谷 隆, 星野健司, 小川 潔. 小児における L-arginine 負荷後の血中 NO 関連物質の測定. 第37回日本小児循環器学会. 静岡, 7月.
 - 17) 寺野和宏, 安藤達也, 布山裕一, 藤原優子. 乳児先天性心疾患におけるミルリノン投与に対する血行動態の検討. 第37回日本小児循環器学会総会. 静岡, 7月.
 - 18) 藤沢康司. 小児期 ITP の病態と治療—最近の知見. ランチョンセミナー2. 第43回日本小児血液学会. 福岡, 9月.
 - 19) 及川 剛, 沈 頌松, 白井信男, 宮村正和, 今立明宏. 小児特発性ネフローゼ症候群における Interleukin 13 遺伝子多型の検討. 第36回日本小児腎臓病学会学術集会. 東京, 6月.
 - 20) 宮村正和, 吉村 博, 赤司俊司. 無症候性蛋白尿をきっかけに発見された慢性腎炎の一日尿蛋白量からみた腎生検適応基準の検討. 第36回日本小児腎臓病学会学術集会. 東京, 6月.
- 小児科学. 第2版. 東京: 医学書院, 2002. p. 313-5.
- 3) 衛藤義勝. フェニールケトン尿症の分子病態. 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, 清水輝夫, 寺本 明編. Annual Review 神経 2001. 東京: 中外医学社, 2001. p. 223-9.
 - 4) 斎藤博久, 松本健治. 肥満細胞の包括的遺伝子発現解析. 黒沢元博編. 肥満細胞の臨床. 東京: 先端医学社, 2001. p. 542-9.
 - 5) 藤沢康司. 血小板減少症. 赤塚順一編. 臨床小児血液学. 東京: 六法出版社, 2001. p. 141-56.

V. その他

- 1) 栗原まな. 急性脳症後遺症に対するリハビリテーション. 急性脳症後遺症に対するリハビリテーション, 厚生科学研究(新興・再興感染症研究事業)インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究, 森島班, 平成12年度研究報告書. 2001. p. 84-9.
- 2) 栗原まな, 中江陽一郎, 熊谷公明. 嘔吐・腹部膨満を呈した重症心身障害者の2例に関する検討. 厚生科学研究・重度重複障害児者の包括的医療・療育に関する研究総合報告書. 2001. p. 40-6.
- 3) 栗原まな, 熊谷公明. 重症心身障害児・者のライフサイクルからみたりハビリテーションアプローチ. 厚生科学研究・重度重複障害児者の包括的医療・療育に関する研究総合報告書. 2001. p. 48-50.
- 4) 山川邦子, 成澤 修, 高見葉津, 今井祐之, 瀬尾雅美, 落合幸勝. 摂食障害を持つ重度脳性麻痺者に対するネックサポーターの効用. 平成12年度厚生科学研究費補助金報告書. 2001. p. 24-9.
- 5) 山川邦子, 古山明子, 笹川裕弥子, 落合幸勝. 重症心身障害児(者)病棟のトイレット改造—利用者の排泄姿勢と介助的側面からみて—. 平成12年度厚生科学研究費補助金報告書. 2001. p. 18-23.

IV. 著 書

- 1) Hosihno K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R. Magnesium levels and its effect on arrhythmia in pediatric patients undergoing heart surgery. In: Rayssiguier Y, Mazur A, Durlach J, eds. Advances in Magnesium Research; Nutrition and health. Eastleigh: John Libbey Publication, 2001. p. 355-60.
- 2) 井田博幸. Gaucher 病. 白木和夫, 前川喜平監修.

皮膚科学講座

教授：新村 真人	神経線維腫症，ウイルス性皮膚疾患
助教授：上出 良一	光線過敏症
講師：本田まりこ	ヘルペスウイルス感染症
講師：石地 尚興	ヒト乳頭腫ウイルス感染症
講師：江畑 俊哉	アトピー性皮膚炎
講師：竹内 常道	光皮膚科学

研究概要

I. 神経線維腫症

神経線維腫症1 (NF1) 患者2症例に生じた悪性末梢神経鞘腫瘍に対し，患者樹状細胞と患者腫瘍細胞の融合細胞を用いた免疫療法を施行した。2症例とも副作用と思われる症状はみられず，安全性に関しては特に問題はなかった。1症例では，免疫療法後にDTH反応が陽性であった。しかし，観察期間中2症例とも臨床的ならびに画像上著明な改善は認めなかった。

NF1患者に生じた色素性神経線維腫のメラニン含有細胞の由来について光学顕微鏡的，免疫組織化学的，電子顕微鏡的検討を行った。細胞質にメラノソームとプレメラノソームを有するメラニン含有細胞は，形態的に基底膜に被われ Schwann 細胞様細胞に類似しており，また S-100 蛋白染色陽性所見より神経樫由来と考えられた。

II. ヘルペスウイルス感染症

臨床研究：性器ヘルペスや免疫不全患者の帯状疱疹は再発率が高く再発抑制が臨床上の課題となっているため，アシクロピルの低用量持続投与療法の有効性について検討した。帯状疱疹患者血清を用いて，水痘・帯状疱疹ウイルスの糖蛋白に対する抗体価の変動と臨床症状について検討した。

基礎研究：BALB/c マウスに単純ヘルペスウイルス1型を経皮感染させ，塩酸バラシクロピルの投与時期や投与期間を変えて脊髄神経節における潜伏ウイルス量を測定することで抗ウイルス薬の有効的な投与方法について検討した。BALB/c マウスに単純ヘルペスウイルス2型を経腔感染させ，性器ヘルペスによる脊髄炎の発症病理や感染経路について検討した。

III. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

皮膚悪性腫瘍におけるヒト乳頭腫ウイルスの関与

について研究を行い，1例の下腿のボーエン病からPCR法でヒト乳頭腫ウイルスDNAを検出した。また，外陰部の尖形コンジロームあるいはボーエン様丘疹症からPCR法で検出したヒト乳頭腫ウイルスについて型同定中である。疣贅状表皮発育異常症2例からPCR法でヒト乳頭腫ウイルスを検出し，型同定した。疣贅状表皮発育異常症患者では細胞性免疫に異常が認められることが多い。そこで疣贅状表皮発育異常症患者の抗原提示能を調べるために，末梢血単核球をIL-4, GM-CSF存在下に培養し，樹状細胞に分化させた。この樹状細胞をDNCB, LPSで刺激し，活性化が起きるかどうかを調べた。その結果健康人由来の樹状細胞との間に差は認められなかった。疣贅状表皮発育異常症患者のHPVに対する免疫異常についてさらに検討を加える必要があると考えられた。

IV. 光線過敏症

光線過敏症に類似した皮疹分布を呈するブフェキサマク含有スプレーによる露出部の接触皮膚炎2例を経験し報告した。いずれも日焼け後の消炎を目的として使用したため露出部に症状が強くでていた。同薬は市販薬としても発売されているが，接触皮膚炎の頻度が高いため注意を要する。

過去の日焼け部位に一致して生じた Stevens-Johnson 症候群の2例について報告した。Photo recall 様現象と呼ばれる現象である。

最近，光線過敏症状を訴えて来院するが，精査しても何ら光線過敏を示唆する所見が得られず，最終的には心理的要因による患者の思いこみとされる症例を経験する。中には光線過敏症妄想とでもいえないような症例もあり，心身医学的対応が必要である。

V. パッチテスト

近年口腔内アレルギー症候群をはじめ，アナフィラクシーショックを呈する症例が増加傾向にある。本年度はシナモンによる口腔内アレルギー症候群を発表し，数種の香辛料との交叉感作について検索した。またIV型アレルギーでは，非ステロイド系消炎鎮痛外用薬であるブフェキサマクにより広範囲の接触皮膚炎を生じ，強い全身症状を伴った症例を経験し，市販薬としても頻用されている現状に対し警告を行う必要があると考えた。

VI. アトピー性皮膚炎

アトピー素因を背景にもつラテックスアレルギー患者が種々の果物に対して即時型アレルギーを獲得

するラテックスフルーツ症候群の症例が近年増加しているが、ソバに対してアナフィラキシー様症状を起こし RAST inhibition によりラテックスとソバの間の交叉性を証明した 1 症例を報告した。

ヒスタミンブリックを用いたかゆみの誘発法を確立し、末梢性のかゆみに対する種々の中枢性作動薬の効果を検討したところケタミンによる抑制作用が示唆された。

アトピー性皮膚炎に対する心身医学的治療の一環として、患者教育を目的とした講義からなる「アトピー性皮膚炎を考える会」と患者によるグループ治療としての「アトピー性皮膚炎を語る会」を統合した「アトピー性皮膚炎フォーラム」を毎月続け 2002 年 3 月には第 40 回を数えた。

VII. 乾癬

乾癬治療の選択肢が増えつつあり、内服療法としてシクロスポリン、エトレチナートがあり、さらに紫外線療法や、外用療法として従来より行われていたステロイド外用剤に替わり近年様々な活性化ビタミン D₃ 製剤が使われるようになった。しかし、それらの適応には患者をめぐる身体的、社会的、経済的要因を考慮した治療が求められ、専門外来において患者との対話に重点を置いた診療を行っている。

VIII. 皮膚悪性腫瘍

皮膚に生ずる悪性腫瘍の術前・術後管理を総合的に行った。2001 年 4 月から 2002 年 3 月における、メラノーマの新規登録数は男 6、女 5、計 11 例であった。手術は 9 例で施行し、その全例でリンパ節郭清を行った。原発部位は手指 4、大腿 3、頸部・足底・足趾・不明が各 1 例。切除標本での腫瘍の厚さは、0.75 mm 以下 2、1.5 mm 以下 2、4.0 mm 以下 4、4.0 mm 超 1 例で、リンパ節転移は 4 例でみられた。Stage I は 3、II は 3、III は 4、IV は 1 例で、死亡例は stage IV の 1 例であった。その他、乳房外 Paget 病、有棘細胞癌、基底細胞癌などの手術も多数例行ない、特異な症例について報告した。

IX. レーザー治療

Q-switched ruby laser は太田母斑に極めて有用で、2-3 ヶ月の間隔で 4~5 回照射すると色調はかなり改善する。老人性色素斑、雀卵斑はほぼ 1 回の治療で消失するが、扁平母斑は照射 1-2 ヶ月後に再発する症例が多い。

単純性血管腫に対するパルス色素レーザーの治療成績は、病型、病変部位、治療開始年齢などで異なる

が、若年齢で顔面、頸部にある場合が最も有用である。莓状血管腫においては、生後半年以内で早期に治療を開始することによって腫瘍の増大を抑え、色調も薄くすることが可能である。

ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは、短時間に表在性隆起性病変を均一な深さで蒸散でき、最近、増加傾向にある高齢者に多い日光角化症の治療に用いたところ、確実に病変部を除去することができ、整容的にも満足のいく結果が得られた。しかし、ポーン病については症例数が少ないものの有用性は低い。

「点検・評価」

神経線維腫症に関しては当科における専門性の周知により、これまで以上に多くの患者が受診し、遺伝相談も積極的に行っている。また、これまで有効な治療法の無かった悪性末梢神経鞘腫瘍に対し、患者樹状細胞と患者腫瘍細胞の融合細胞を用いた免疫療法を施行し、2 症例について副作用はみられなかったが、有効性については今後の症例追加で更に検討を要する。神経線維腫症の基礎研究では神経線維腫内のメラニン含有細胞の由来を検討したことが評価される。

ヘルペスウイルスの基礎研究ではマウスを用いた単純ヘルペス感染モデルを確立したことが評価に値し、今後の展開が期待される。臨床研究ではアシクロビルの低用量持続投与療法による性器ヘルペスの再発予防が患者 QOL 維持の観点から注目される。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症の研究では、疣贅状表皮発育異常症患者の樹状細胞機能に関する研究を行い、ネガティブデータではあるが、新しい知見が得られた。

光線過敏症では特異な症例における検討をもとに光線増悪性疾患の機序解明が期待される。また、紫外線の有害性について社会的啓発を様々なメディアを用いて積極的に行ったことは、高齢化社会における光発癌予防において有意義である。

パッチテスト専門外来では生命の危険を伴う食物によるアナフィラキシーの原因追及を積極的に行い、また市販薬にも使用されるプフェキサマクによる重症の接触皮膚炎例を積極的に検索し、その安易な使用に警鐘を鳴らしたことや、眼鏡の先セルによる接触皮膚炎のアレルゲンを検討したことは社会的に意義深い。

アトピー性皮膚炎では、痒みに伴う掻破の臨床的研究からスタートし、痒みの誘発法や測定法についての基礎的研究の進捗が著しく、そのユニークな視

点に関し国内外での評価が高まっている。臨床面では心身医学的配慮をした日常診療の普及に努め、本学独自の患者の会を中心に息の長い活動を行っていることが評価される。

乾癬外来では各治療法の得失を考慮し、患者のQOLを維持する治療計画確立のための臨床研究を行う必要がある。

皮膚悪性腫瘍に関する臨床研究では、樹状細胞とIL-12を用いた免疫療法の研究に積極的に参加しており、その成果が期待される。手術症例も相変わらず多く、メラノーマ、乳房外Paget病について国内でも屈指の経験例を有する。

レーザー治療外来では、多数の症例を治療しており、その治療成績を更に向上させるため、血管腫に対する早期治療の有効性を証明する臨床研究が必要であろう。

全体として、皮膚疾患に関する広範な臨床的、基礎的研究が進行していることが特徴である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Bernstein EF¹⁾, Kong SK¹⁾, Brown DB¹⁾, Kwak BC¹⁾, Takeuchi T, Gasparro FP¹⁾, Uitto J¹⁾ (Thomas Jefferson Univ). The nitroxide Tempol affords protection against ultraviolet radiation in a transgenic urine fibroblast culture model of cutaneous photoaging. *Exp Dermatol* 2001; 10(1): 55-61.
- 2) Kaburagi Y¹⁾, Hasegawa M¹⁾, Nagaoka T¹⁾, Shimada Y¹⁾, Hamaguchi Y¹⁾, Komura K¹⁾, Saito E¹⁾, Yanaba K, Takehara K¹⁾, Kadono T¹⁾, Steeber DA¹⁾, Tedder TF¹⁾ Sato S¹⁾, (¹Kanazawa Univ). The cutaneous reverse Arthus reaction requires intercellular adhesion molecule 1 and L-selectin expression. *J Immunol* 2002; 168(6): 2970-8.
- 3) Katano H¹⁾, Sato Y¹⁾, Itoh H, Sata T¹⁾ (¹National Institute of Infectious Diseases). Expression of human herpesvirus 8 (HHV-8)-encoded immediate early protein, open reading frame 50, in HHV-8-associated diseases. *J Hum Virol* 2001; 4(2): 96-102.
- 4) Honda M, Matsuo K, Komatsuzaki M, Niimura M. Effect of long-term low-dose acyclovir suppressive therapy on susceptibility to acyclovir and frequency of acyclovir-resistance of herpes simplex virus type 2. *Antivir Chem Chemother* 2001; 12(4): 233-9.
- 5) Takeuchi A, Ushigome S. Diverse differentiation in malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis-1: immunohistochemical and ultrastructural study. *Histopathology* 2001; 39: 298-309.
- 6) Matsuo K, Honda M, Shiraki K (Toyama Medical Pharmaceutical Univ), Niimura M. Prolonged herpes zoster in a patient infected with the human immunodeficiency virus. *J Dermatol* 2001; 28: 728-33.
- 7) 上出良一. 光線過敏症—光が照らす新領域—. *日皮会誌* 2001; 111(12): 1719-22.
- 8) 草間美紀. 成人型アトピー性皮膚炎と心理社会的悪化因子の関与について. *MB Derma* 2002; 58: 32-5.
- 9) 上出良一. スライド作成のポイント. *日皮会誌* 2001; 111(12): 1936-9.
- 10) 上出良一. アトピー性皮膚炎患者アンケート調査—痒み, 心理状態, 治療満足度を中心として—. *Prog Med* 2002; 22(1): 145-50.
- 11) 上出良一. 皮膚科における画像データベース. *MB Derma* 2001; 52: 25-31.
- 12) 上出良一. インターネットにおける医療情報の利用. *MB Derma* 2001; 47: 1-6.
- 13) 上出良一. 心のケア—傾聴—. *MB Derma* 2002; 58: 57-60.
- 14) 上出良一. アトピー性皮膚炎—心のケア—. *日医誌会誌* 2001; 126(1): 59-62.
- 15) 田嶋 徹, 上出良一. アトピー性皮膚炎スキンケア対策. *MB Derma* 2001; 54: 79-85.
- 16) 井上奈津彦, 米本広明, 小松崎真, 太田有史. アトピー性皮膚炎患者の手背部皮疹の発症憎悪因子に関して—特に心理社会的因子の関与について—. *日皮会誌* 2002; 112(3): 247-54.
- 17) 五十嵐努, 上出良一. 皮膚科医に役立つ Web Site 集. *MB Derma* 2001; 47: 17-28.
- 18) 江畑俊哉. ヒトにおけるかゆみの評価. *医のあゆみ* 2001; 197(8): 581-5.
- 19) 江畑俊哉. 痒みの機序. *臨看* 2001; 27(7): 1039-43.
- 20) 黒坂良枝, 石地尚興, 新村真人. 汎発性粘液水腫—皮膚筋炎が疑われた症例. *皮膚診療* 2001; 23(4): 369-72.
- 21) 佐藤香織, 本田まりこ, 小松崎真, 太田真由美, 石地尚興, 新村真人. 性器ヘルペスより続発した Kaposi 水痘様発疹症の 2 例. *臨皮* 2002; 56(3): 237-9.
- 22) 山崎典子, 中田良子, 上出良一, 新村真人, 鹿庭正昭 (国立医薬品食品衛生研究所). 眼鏡フレームの先セルによる接触皮膚炎の 1 例. *日皮アレルギー誌* 2002; 10(1): 8-12.
- 23) 松尾光馬, 谷戸克己, 澤田俊一, 本田まりこ, 新村真人, 青木照明. 神経線維腫症 2 に合併した malignant schwannoma の 1 例. *臨皮* 2001; 55(13): 1055-8.

- 24) 草間美紀, 米本広明, 井上奈津彦, 上出良一. 成人型アトピー性皮膚炎における心理社会的増悪因子の評価と治療への反映. 臨皮 2002; 56(3): 195-8.
- 25) 長井泰樹, 江畑俊哉, 中田良子, 上出良一, 新村真人, 宮島雅行(ファルマシア). ソバアレルギーを発症したラテックス-フルーツ症候群の1例. 皮膚 2001; 143(23): 48-11.
- 26) 長井泰樹, 上出良一, 新村真人. 神経線維腫症1. 皮膚診療 2002; 24(1): 63-6.
- 27) 萩原正則, 江畑俊哉, 上出良一, 新村真人, 森本晋, 森本照子. プラノプロフェンによるアナフィラキシーショックの1例. 日皮アレルギー会誌 2001; 9(3): 71-4.
- 28) 本田まりこ, 新村真人. ウイルス感染症の対策. MB Derma 2001; 54: 25-9.
- 29) 本田まりこ, 新村真人. 皮膚疾患のウイルスによる悪化のメカニズム. アレルギー免疫 2001; 8(12): 60-5.
- 30) 築場広一, 石地尚興, 上出良一. 急速進行性間質性肺炎を合併した皮膚筋炎. 皮膚診療 2001; 23(12): 1233-6.

II. 総 説

- 1) Kamide R. Control and prevention of UV-induced damages. Photomed Photobiol 2001; 23: 25-6.
- 2) 上出良一. 光線過敏症. 日医新報 2001; 4028: 1-8, 33-6.
- 3) 上出良一. 皮膚疾患に対する抗アレルギー薬の使い方. 東京医師会誌 2002; 55(2): 153-8.
- 4) 江畑俊哉, 岩崎慈子, 佐藤香織. 痒みの非侵襲的評価. 臨皮 2001; 55(5): 66-70.
- 5) 新村真人. 性器ヘルペス. 日医誌会誌 2001; 126(9): 1149-52.
- 6) 新村真人. 日本皮膚科学会雑誌と The Journal of Dermatology. 日皮会誌 2001; 111(4): 631-6.
- 7) 本田まりこ, 新村真人. 帯状疱疹. 皮の臨 2001; 43(11): 1391-5.
- 8) 本田まりこ, 新村真人. 単純ヘルペス. 小児臨 2001; 54(12): 2174-6.
- 9) 本田まりこ, 新村真人. 性器ヘルペス. 産と婦 2002; 69(1): 39-44.
- 10) 本田まりこ, 新村真人. 耳鼻科領域における抗ウイルス薬の使い方. 耳展 2001; 44(6): 487-90.
- 2) Honda M, Niimura M. Herpes zoster associated erythema multiforme. The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology. Tokyo, Nov.
- 3) Ito H, Sommer MH, Zerboni L, He H, Boucaud D, Hay J, Ruyechan W, Arvin AM. Analysis of the promoter region of varicella zoster virus the ORF67 (gI). 26th International Herpesvirus Workshop. Regensburg, July.
- 4) Iwasaki S, Ebata T, Kamide R, Niimura M. Application of a wrist activity monitor for the evaluation of nocturnal scratching in atopic dermatitis. The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology. Tokyo, Nov.
- 5) 上出良一. 光線過敏症-光が照らす新領域-. 第100回日本皮膚科学会. 東京, 4月.
- 6) 上出良一. (シンポジウム)紫外線と皮膚反応: 反応の制御・防御. 第23回光医学・光生物学会. つくば, 7月.
- 7) 伊東慶悟, 五十嵐努, 石地尚興, 上出良一, 新村真人. 母指爪甲側縁に生じた紡錘形細胞肉腫. 第65回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 東京, 9月.
- 8) 伊藤寿啓, 五十嵐努, 石地尚興, 新村真人. 神経線維腫症1の症状を認めない限局性びまん性神経線維腫の4例. 第65回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2月.
- 9) 井上真理子, 上出良一. シナモンによる口腔アレルギー症候群の1例. 第31回日本皮膚アレルギー学会総会. 浜松, 7月.
- 10) 延山嘉真, 本田まりこ, 新村真人. Galactosialidosisの1例. 日本皮膚科学会 第100回 総会学術大会. 東京, 4月.
- 11) 江畑俊哉. アトピー性皮膚炎の痒みについて. 第51回日本アレルギー学会総会. 福岡, 10月.
- 12) 高木祐子, 本間定, 石地尚興, 新村真人, 大野典也. Antitumor immunity induced by syngeneic and allogeneic dendritic cells fusions with tumor cells. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 13) 佐々木一, 上出良一. カルシウム拮抗薬内服中, 露光部に毛細血管拡張を生じた1例. 第23回日本光医学光生物学会. つくば, 7月.
- 14) 小松崎真, 坂野晶司(秋田大). 救急医におけるピブリオバルニフィカス感染症の認知度調査. 第29回日本救急医学会総会. 東京, 11月.
- 15) 新村真人. ウイルス感染症. 第65回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2月.
- 16) 石地尚興, 伊部美葉, 幸田公人, 本田まりこ, 新村真人, 川瀬正昭. 疣贅状表皮発育異常症における細胞性免疫異常について. 第100回日本皮膚科学会総会. 東京, 4月.

III. 学会発表

- 1) Ebata T. Measuring nocturnal scratch in atopic dermatitis. 1st International Workshop for the Study of Itch. Singapore, Oct.

- 17) 谷野千鶴子, 江畑俊哉, 上出良一, 新村真人. Inhibitory Effects of CNS (Central Nervous System) Drugs on Histamine Prick Induced Itch. 第11回国際痒みシンポジウム. 大阪, 9月.
- 18) 福地 修, 峰咲幸哲, 本田まりこ, 新村真人. plasmacytosis の1例. 第100回日本皮膚科学会総会. 東京, 4月.
- 19) 峰咲幸哲, 本田まりこ, 新村真人, 岩崎琢也(国立感染研), 白木公康(富山医薬大ウイルス), BALB/c マウスにおける単純ヘルペスウイルス2型経腔感染による脊髄炎の発症病理について. 第26回研究皮膚科学会総会. 松山, 9月.
- 20) 本田まりこ, 新村真人. 再発性単純ヘルペスに抗ウイルス薬による抑制療法は有効か? 第100回日本皮膚科学会総会. 東京, 4月.

IV. 著 書

- 1) 上出良一. 光線過敏症. 中川秀己編. 看護のための最新医学講座19. 皮膚疾患. 東京: 中山書店, 2001. p. 135-8.
- 2) 上出良一. 皮膚そう痒症. 真鍋求, 宮地良樹編. EBM皮膚科. 東京: 文光堂, 2001. p. 35-43.
- 3) 江畑俊哉. 皮膚そう痒症. 玉置邦彦総編集. 最新皮膚科学大系3: 湿疹, 痒疹, 癩痒症, 紅皮症, 蕁麻疹. 東京: 中山書店, 2002. p. 133-42.
- 4) 新村真人. 診療科別にみたウイルス感染症 9: 皮膚科. 栗村 敬編. ウイルス学からみた医療の安全性. 東京: メディカルレビュー社, 2002. p. 129-32.
- 5) 本田まりこ, 新村真人. ヘルペスウイルス感染症. 中川秀己編. 看護のための最新医学講座19: 皮膚科疾患. 東京: 中山書店, 2001. p. 294-7.

V. その他

- 1) 岩崎慈子, 上出良一. 虐待を疑う. 臨看2002; 28(3): 299-301.
- 2) 江畑俊哉. 痒みの臨床: アトピー性皮膚炎. 第10回国際痒みシンポジウム講演集 2001. p. 39-43.
- 3) 新村真人. 神経線維腫症1 (NF1) 患者に生じる悪性神経鞘腫瘍での p53 遺伝子変異に関する研究. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 平成12年度研究報告書. 2001. p. 13.
- 4) 新村真人. 帯状疱疹. 感染・炎症・免疫2001; 31(4): 31-9.
- 5) 本田まりこ. 感染症の日常診療におけるミノサイクリンの意義と役割. Jpn J Antibiot 2001; 54: 179-84.

放射線医学講座

教授: 福田 国彦	画像診断学
教授: 兼平 千裕	放射線治療学
助教授: 原田 潤太	画像診断学
助教授: 畑雄 一	画像診断学
講師: 福田 安	画像診断学
講師: 森 豊	核医学
講師: 関根 広	放射線治療学
講師: 宮本 幸夫	画像診断学
講師: 貞岡 俊一	画像診断学
講師: 内山 真幸	核医学

研究概要

I. 画像診断部門

1. CT

1) 頭頸部扁平上皮癌の頸部リンパ節転移病変について根治的放射線治療終了後6週間での造影CT所見を, その後施行された頸部郭清術における病理結果と対比検討した。CT上, 15 mm以上の大きさを示すリンパ節を認めず, 有意な局所欠損あるいは節外進展を認めない場合, 96.6%で病理学的に陰性であった。頸部郭清術の要否を判断する上でCTは有用な情報を提供しうることが確認できた。

2) 多列検出器型CT (MD-CT) による冠動脈CTAの症例を重ね, MD-CTによる冠動脈CTAの非浸襲的冠動脈評価法として有用性の検討を続けている。さらに心機能評価法としての有用性の検討も継続している。

2. MRI

1) MRガイドによる腎癌, 肝癌, 子宮筋腫の凍結治療の臨床治験を行っている。経皮的にMRIガイド下で凍結用プローブを腫瘍内に直接穿刺し, 凍結を行い良好な結果を得ている。凍結療法中は, アメリカのミシシッピ大学とISDN回線を用いてリアルタイムに臨床検討を行いながら治療が行える, 大学間臨床交信ネットワークシステムの応用もしている。

2) 乳癌の広がり診断において, 優れた時間, 空間分解能をもつ撮像法である3D-VIBE (three-dimensional volumetric interpolated breath-hold examination) を用いて, ダイナミック撮像を行い, 微小な乳管内進展の検出および乳癌の広がり診断への有用性を検討している。

3) 多方向の運動検出磁場を加えた拡散強調像を解析することにより, 白質繊維の走行を評価するこ

とが可能となっており、拡散テンソルと呼ばれている。脳外傷による白質損傷、脊髄小脳変性症に対する拡散テンソルの臨床的意義を検討している。

3. 超音波

1) PFD(pulsatile flow detection)によるBasedow病と橋本病の鑑別において、症例を重ね有用性を検討している。

2) 超音波造影検査法であるFlash echo imaging法とdynamic flow法の肝腫瘍の鑑別における有用性について、検討を重ねている。

3) 昨年に引き続き、Philips-ATL社および日立メディコとの共同研究による新しいBモード画像であるReal-time spatial compound imaging(SonoCT)法を用い、乳癌・原発性肝癌・腎細胞癌等における有用性を検討している。

4. Interventional Radiology (IVR)

1) 出血や圧迫症状を有する子宮筋腫に対して、子宮動脈塞栓術の有効性を検討している。塞栓術の効果判定としてdynamic MRIの有用性も検討している。

2) 原発性肝癌に対するTAEは、DSA装置やマイクロカテーテルの進化により超選択的に施行可能となった。当施設における過去3年間、約150症例におけるTAEの長期治療成績を検討している。

3) 透析シャント不全に対する治療として、経皮的血管形成術の有用性を検討している。当施設で開発したSJRシースを用いた経動脈的アプローチでは、手技成功率93.9%、1年一次開存率65%と従来の経静脈的アプローチに比べ明らかに成績が向上した。

II. 核医学部門

1. 間質性肺炎の活動性評価に、核医学検査では、Ga-67シンチグラフィやTc-99m DTPAエロソルシンチグラフィが有用であるが、この両者の比較を検討した。Tc-99m DTPAエロソルクリアランス法はGa-67シンチグラフィより感受性が高い傾向が見られた。Tc-99mgasは超微粒子のエロソルであり、乱流の生じている気道に過剰沈着する。このエロソル沈着の不均衡分布を定量化し、閉塞性肺疾患、気管支喘息症例の病態評価に役立てる研究開始した。放医研との共同研究として、核医学手法による肺癌重粒子線治療時の肺傷害の研究も進行している。

2. 脳血流シンチグラフィに関しては、客観的に、定量的に評価する3DSSP, I-SSP, e-Zis,等の方法を臨床的に現在検討中である。脳血流自動解析ソフト

の公開に先立ち西神戸医療センターとの共同研究としてソフトの検証を行った。本法により、血流支配領域に則った関心領域設定で領域内の平均血流値を自動算出可能となり、予期せぬ部位の血流予備能の低下などの評価が容易になった。

3. 循環器領域に関しては、CTで描出した冠動脈と心筋SPECTのfusion画像の合成法の検討がなされている。

4. 乳癌に対するセンチネルリンパ節シンチグラフィについては、描出能を向上させるため独自の遮蔽体を考案した。この遮蔽体を使用し、すべての症例でセンチネルリンパ節が描出できた。

III. 治療部門

1. 放射線に対する皮膚表皮層の反応を研究した。放射線曝露によって生じる角質層の剥離は、角質水分量の減少をきたす。角質水分量の測定を皮膚コンダクタンスとして測定した。吸収線量とコンダクタンスは指数関係が成り立ち、臨床的变化より鋭敏に変化することがわかった。

2. 家兎の血管内膜損傷モデルを用い、血管内照射による早期の効果の電頭標本を作製して解析した。血管内膜をバルーンで拡張すると、内膜損傷部に血小板の凝集と内皮細胞の分裂・修復が整然と行われた。一方、内膜損傷後血管内照射を行った場合、血小板の凝集は乏しかった。内皮細胞の分裂・修復障害は内皮細胞を介するサイトカインカスケードのブロックをおこし、内膜肥厚を予防できると考えられる。

3. 近年増加傾向にある前立腺癌の治療として、組織内照射が注目されている。欧米では125I等の低線量率密封線源による永久刺入の治療が普及している。わが国では、法的制限のため125Iは使用できないため、192Irによる高線量率組織内照射が行われている。この方法は、ガイド針を1~2日間留置するために侵襲性が高い。我々は、198Au粒子を超音波下に永久刺入することで侵襲性の低い治療を試みている。

4. 非切除治療例に対しての化学療法と放射線科治療を組み合わせた化学放射線治療により局所制御および生存率の向上を目指し、おもに頭頸部、食道、膀胱などの進行癌に対して行っている。

「点検・評価」

放射線医学講座は画像診断、核医学、放射線治療の3部門があり、多くの研究項目が認められる。診断部門では、多列検出器型CTでの高い時間・空間

分解能, 任意断面での画像再構成が可能である特徴を生かして, 様々な病態での評価を行い, 検討を重ねてきた。今後より多くの検出器を持つ多列検出器型 CT の有用性の検討を予定している。MRI では, 優れた時間, 空間分解能をもつ新たな撮像法の有用性を検討している。治療としての MR ガイド凍結治療においては, 症例を重ね低温医学会, 画像医学会に発表し, Radiation Medicine に原著として掲載された。超音波では造影検査, 新たな撮像法における有用性の検討が継続されている。IVR においては, 透析シャント不全に対する経皮的血管形成術の有用性の検討, 子宮筋腫の子宮動脈塞栓術の検討等, 臨床に則した研究が行われている。核医学では, 間質性肺炎の活動性評価, 脳血流シンチグラフィの評価法等, 多岐にわたる研究が行われている。治療部門では, 放射線曝露による皮膚反応の解析, 血管内放射線治療の基礎的研究, 前立腺癌に対する低線量率組織内照射の臨床研究, 非切除悪性腫瘍に対する化学放射線治療等, 臨床的, 基礎的な研究が継続されている。

多くの研究項目が認められる当講座の診療項目のなかで, 多彩な研究課題を行っていると考えられるが, 今後とも技術革新が著しいなか, 新たな診断法, 治療法の臨床への進歩にいかにか寄与するかの検討, 研究を行い続けていきたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakata N, Yoshihiro A, Miida K, Tashima M, Sunakawa Y, Harada J, Tada S, Fukuda K. PC reporting system for radiologists: practical use under PACS environment. *Comput Methods Programs Biomed* 2001; 66(1): 17-24.
- 2) Fukumitsu N, Mori Y, Tsuchida D, Uchiyama M, Yamagushi Y. A case of secondary amyloidosis with calcium deposition in the liver. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 467-8.
- 3) Fukumitsu N, Tsuchida D, Ogi S, Uchiyama M, Mori Y, Ooshita T, Narita H, Yamamoto H, Takeyama H. Use of Digirad 2020tc ImagerTM, a multi-crystal scintillation camera with solid-state detectors in one case for the imaging of autografts of parathyroid glands. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 533-6.
- 4) Fukumitsu N, Ogi S, Kawakami G, Uchiyama M, Mori Y, Takehara I, Katagiri N, Miyano S. Redistribution in I-123 N-isopropyl-p iodoamphetamine single-photon emission computed tomography in cerebrovascular disease and the effects of rehabilitation. *Neuroradiology* 2001; 43: 427-34.
- 5) Ojiri H, Mendenhall WM, Stringer SP, Johnson PL, Mancuso AA. Post-RT CT results as a predictive model for the necessity of planned post-RT neck dissection in patients with cervical metastatic disease from squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(2): 420-8.
- 6) Ojiri H, Mendenhall WM, Mancuso AA. CT findings at the primary site of oropharyngeal squamous cell carcinoma within 6-8 weeks following definitive radiotherapy as predictors of primary site control. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(3): 748-54.
- 7) Tozaki M, Hayashi K, Fukuda K. Dynamic multislice helical CT of maxillo-mandibular lesions: Distinction of ameloblastomas from other cystic lesions. *Radiat Med* 2001; 19: 225-30.
- 8) 中田典生, 宮本幸夫, 辻本文雄, 多田信平, 福田国彦. Pulse Inversion Harmonics を用いた肝腫瘍の造影超音波検査中～低 MI 値による造影法とその有用性について. *映像情報 Med* 2001; 33(6): 120-2.
- 9) 成田浩人, 大下 崇, 伊藤太之, 土田大輔, 内山眞幸, 森 豊, 川本雅美, 富永 滋. 慈大式インピンジャを用いた液体捕集による 99mTc-テクネガスの組成評価法の開発. *核医* 2001; 38(3): 211-8.
- 10) 福光延吉, 内山眞幸, 森 豊, 吉廣昭子, 原田潤太, 梁田周一, 波多野孝史, 五十嵐宏, 岸本幸一, 仲田浄治郎. 前立腺癌における内分泌療法による骨代謝マーカー (NTx) の変化. *腎と骨代謝* 2001; 14: 245-8.
- 11) 福光延吉, 土田大輔, 荻 成行, 内山眞幸, 森 豊. 半導体検出器式多結晶シンチレーションカメラ Digirad 2020tc ImagerTM の使用経験. *日画像医誌* 2001; 20(3): 159-63.
- 12) 成田浩人, 川井田洋一, 大下 崇, 伊藤太之, 土田大輔, 福光延吉, 森 豊. 多結晶シンチレーションカメラ Digirad 2020tc ImagerTM の性能評価. *核医* 2001; 38(4): 355-62.
- 13) 尾尻博也. 咽頭癌の画像診断 何が必要か, 何がわかるか. *JOHNS* 2002; 18(4): 747-53.

II. 総 説

- 1) 土肥美智子, 菅谷啓之, 戸崎光宏, 辰野 聡, 福田国彦. スポーツ障害の画像診断<特集>骨・軟部組織の外傷診断の進め方. *画像診断* 2001; 21(3): 251-61.
- 2) 最上拓児, 原田潤大. 疾患の画像診断 心臓腫瘍. *総合臨* 2001; 50(増刊): 1648-52.
- 3) 戸崎光宏, 福田国彦, 加藤伸樹, 長谷川倫男, 大石幸彦. 泌尿器科領域における CT の新しい手技. 泌尿

2001; 14(5): 517-23.

- 4) 戸崎光宏, 鈴木正章. 画像からみたマクロ病理・病理医のための画像診断・腎腫瘍(1). 病理と臨 2002; 20(1): 108-15.
- 5) 戸崎光宏, 鈴木正章. 画像からみたマクロ病理・病理医のための画像診断・腎腫瘍(2). 病理と臨 2002; 20(2): 189-96.
- 6) 戸崎光宏, 宮本幸夫, 福田国彦. 乳腺超音波における血流表示と診断の意義. 映像情報 Med 2002; 34: 292-6.
- 7) 森 豊. 呼吸器核医学検査の現状と展望. 新医療 2001; 3: 102-5.
- 8) 森 豊. 肺換気血流イメージング, 診断のポイント. Innervation 2001; 16(1): 108-12.

III. 学会発表

- 1) 最上拓児, 中川昌之, 山田哲久, 貞岡俊一, 本田 力, 福田一郎, 川上 剛, 長瀬雅則, 兼平千裕. 切除不能進行肺癌に対する5FUをbiochemical modulatorとしたCDDPリザーバー動注併用放射線治療の検討. 第30回日本血管造影・IVR学会総会. 福岡, 5月.
- 2) Fukumitsu N, Suzuki M, Tsuchida D, Uchiyama M, Ito Y, Iguchi Y, Mori Y, Harada J. A comparative study of the blood flow of the cerebellum and brainstem in patients with spinocerebellar degeneration (OPCA, SCA3, and SCA6). The 48th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. Toronto, June.
- 3) Uchiyama M, Uchiyama H, Mori Y, Fukumitsu N, Tsuchida D. Obstructive lung disease and interstitial pneumonitis in children after bone marrow transplantation: Evaluation with lung scintigraphy. The 48th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. Toronto, June.
- 4) 中田典生, 金田利明, 富田春郎, 久保宏隆. Real-Time Compound Imagingの基礎的解釈と臨床的有用性について. 第9回日本乳癌学会総会. 前橋, 6月.
- 5) 小山 勉, 山口由太郎, 土肥美智子, 原田潤太, 阿部俊昭. 腰椎椎間板ヘルニアレーザー治療のモニタリング—CT and MRI—. 第16回日本脊髄外科学会. 横浜, 6月.
- 6) 土肥美智子, 最上拓児, 原田潤太, 中田典生, 内山眞幸, 岸本幸一. 腎細胞癌に対するMRガイド下冷凍治療の初期経験. 第29回日本磁気共鳴医学会大会. つくば, 9月.
- 7) 桑田知子, 伊藤玲子, 最上拓児, 土肥美智子, 中田典生, 内山眞幸, 原田潤太. 乳房209例におけるMRI-Mammographyによる検討. 第60回日本医学放射線学会. 神戸, 4月.
- 8) 中田典生, 桑田知子, 伊藤玲子, 最上拓児, 土肥美智子, 内山眞幸, 原田潤太, 宮本幸夫, 多田信平, 福田国彦. 心電図同期を用いた頸動脈超音波仮想内視鏡の臨床的有用性について. 第60回日本医学放射線学会. 神戸, 4月.
- 9) 土肥美智子, 伊藤玲子, 最上拓児, 原田潤太, 仲本秀和, 高橋哲彦, 渡部 滋. Interventional MRIにおける新しい透視シークエンスの検討. 第60回日本医学放射線学会. 神戸, 4月.
- 10) 土肥美智子, 原田潤太, 福田国彦, 中崎浩道, 小山勉, 阿部俊昭. CTガイド下経皮的レーザー頸椎椎間板減圧術(PLDD)の5例. 第60回日本医学放射線学会. 神戸, 4月.
- 11) 福光延吉, 土田大輔, 内山眞幸, 森 豊. 脊髄小脳変性症の脳血流SPECT. 第60回日本医学放射線学会. 神戸, 4月.
- 12) 木村雅子, 宮本幸夫, 荻 成行, 吉廣昭子, 戸崎光宏, 佐久間亨, 中田典生, 白川崇子, 入江健夫, 福田国彦, 多田信平. 乳腺・甲状腺疾患におけるPFD法の使用経験. 第60回日本医学放射線学会. 神戸, 4月.
- 13) 荻 成行, 宮本幸夫, 木村雅子, 吉廣昭子, 戸崎光宏, 佐久間亨, 中田典生, 白川崇子, 入江健夫, 福田国彦, 多田信平. 肝疾患におけるPFD法の使用経験. 第60回日本医学放射線学会. 神戸, 4月.
- 14) 佐久間亨. MSCTにおける造影剤の利用「冠動脈のMSCT」マルチスライスCT特別講演会. 東京, 5月.
- 15) 豊田圭子, 川上 剛, 兼平千裕, 福田国彦. 下咽頭・喉頭腫瘍のMDCT. Multidetector-Row CT Symposium II. 大阪, 5月.
- 16) 福田国彦. 「IVR-CTについて」—マルチスライスCTの治療への貢献—. 放射線診療学術講演会. 大阪, 6月.
- 17) Toyoda K, Ida M, Tozaki M, Sakuma T, Fukuda Y, Hata Y, Fukuda K. High b value diffusion-weighted imaging: normal brain and clinical cases with acute infarction and white matter disease. American Society of Neuroradiology, 39th Annual Meeting. Boston, Apr.
- 18) Tozaki M, Fukuda Y, Fukuda K. Diagnostic impact of dynamic multislice CT for assessing breast cancer extent. 87th Scientific Assembly and Annual Meeting of RSNA. Chicago, Nov.
- 19) Takeuchi H, Harada J, Tada S, Fukuda K, Okamoto J. Can MRI, by using the FAIR-FLASH technique, predict renal function without contrast material? 87th Scientific Assembly and Annual Meeting of RSNA. Chicago, Nov.
- 20) Takeuchi H, Nakadomari S, Harada J, Tada S, Fukuda K, Okamoto J. Dual speed activations in

the area V5, quantitative fMRI using both BOLD, and flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR). 87th Scientific Assembly and Annual Meeting of RSNA. Chicago, Nov.

IV. 著 書

- 1) Mancuso AA, Ojiri H, Quisling R. Head and neck radiology? A teaching file. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- 2) 尾尻博也, 下咽頭. 多田信平, 黒崎喜久編, 頭頸部のCT・MRI. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2002. p. 448-67.

外 科 学 講 座

教 授:	青木 照明	消化器外科
教 授:	山崎 洋次	小児外科
教 授:	平井 勝也	消化器外科
教 授:	穴澤 貞夫	消化器外科
助教授:	小林 進	消化器外科
助教授:	柏木 秀幸	消化器外科
助教授:	久保 宏隆	乳腺・内分泌外科
助教授:	内田 賢	乳腺・内分泌外科
助教授:	羽生 信義	消化器外科
助教授:	吉田 和彦	消化器外科, 乳腺・内分泌外科
助教授:	藤田 哲二	消化器外科
講 師:	長山 瑛	消化器外科
講 師:	又井 一雄	消化器外科
講 師:	永田 徹	呼吸器外科
講 師:	高尾 良彦	消化器外科
講 師:	黒田 徹	消化器外科, 乳腺・呼吸器外科
講 師:	棚山 年和	消化器外科
講 師:	秋葉 直志	呼吸器外科
講 師:	柳澤 暁	消化器外科
講 師:	三森 教雄	消化器外科
講 師:	橋本 雄幸	消化器外科
講 師:	古川 良幸	消化器外科
講 師:	畝村 泰樹	消化器外科
講 師:	武山 浩	乳腺・内分泌外科
講 師:	石井 雄二	消化器外科
講 師:	鳥海弥寿雄	乳腺・内分泌外科
講 師:	中田 浩二	消化器外科
講 師:	河野 修三	消化器外科
講 師:	佐藤 修二	呼吸器外科
講 師:	石田 祐一	消化器外科
講 師:	岡本 友好	消化器外科
講 師:	三澤 健之	消化器外科
講 師:	鈴木 裕	消化器外科
講 師:	小村 伸朗	消化器外科

研 究 概 要

I. 乳腺・内分泌外科

1. 乳癌における骨髄中の微小転移

1997年から2001年に手術を施行したStage I, II, IIIの乳癌患者70例を対象とし, 乳癌組織におけるvascular endothelial growth factor (VEGF), E-cadherin, Her2蛋白の発現, ならびに骨髄中の

Her2 mRNA の発現と、骨髄微小転移との関連を検討した。微小転移を認めた症例 24 例中 20 例(83%) が VEGF 陽性であり、2 例(8%) が E-cadherin 陽性であった。微小転移には腫瘍からの VEGF 産生による血管新生と E-cadherin の消失による腫瘍細胞間の接着能の低下が関与している可能性が示唆された。

2. 副甲状腺機能亢進症手術における radioguided surgery

原発性副甲状腺機能亢進症(1-HPT) 10 例、二次性副甲状腺機能亢進症(2-HPT) 15 例、移植部分の腫大による摘出が必要とされた 2 症例に対して、^{99m}Tc-MIBI を用いた radioguided surgery の有用性を検討した。1-HPT, 2-HPT, 移植片の位置同定において、^{99m}Tc-MIBI を用いた radioguided surgery は有用と考えられた。

II. 呼吸器外科

1. 肺癌に対する遺伝子治療

進行非小細胞肺癌患者を対象とする adenovirus vector (AdCMV-p53) による p53 遺伝子治療の第 1 例目を 2000 年 12 月に行った。症例は 51 歳の男性で IV 期(T4N2M1)肺癌であり、CDDP+VDS による化学療法を 2 クール施行されたが PD, その後、肝、骨、肺転移が認められた。PS は 1 で、肺腫瘍組織で p53 の変異が確認された。CDDP 投与後 3 日後に原発腫瘍に CT ガイド下で AdCMV-p53 を 10¹⁰ PFU 投与した。効果は NC であったが、患者の希望で以後の治療は中止した。特記すべき副作用は認めなかった。

2. 臨床上有効な組織分類の taxonomy の検討

肺癌の手術例と剖検例 502 例を用い、癌の拡がり方、気道一小葉との空間関係、形態微の多様性の観察を行った。これより、肺癌組織分類上の類位(Taxon)は A. 分布様式(全葉型, 単大葉, 集合小葉型), B. 癌化 magnitude (同時癌化小葉数サイズ), C. 組織型(増殖態度の exophytic or papillary, tubular, aciner, endocrine 分化と酸素濃度依存性からの basal, reserve, superficial), D. 区間発生と組織像を視野に入れることが重要である。

III. 消化管外科

1. 食道

食道癌手術は術後在院日数の短縮, 早期社会復帰を目指している。Nutrition support team, dysphagia team, pain control team, rehabilitation team を作り、各科の連携を図っている。手術術

式については上縦隔リンパ節郭清に対する新しい手技として鎖骨吊り上げと頸部からの縦隔鏡下手術, 新しい十二指腸瘻造設術, Barrett バレット食道癌に対する経裂孔のアプローチ法, これらに対する outcome research を行っている。

2. 胃・十二指腸

十二指腸潰瘍に対する選択的近位迷走神経切離術も現在では全例腹腔鏡下手術を行っている。最近では 5 cm 以下の gastrointestinal stromal tumor (GIST) に対しても鏡視下手術を施行している。

胃粘膜癌に対しては迷走神経温存術を施行しているが、その温存術の術後評価を行っている。早期胃癌に対する適正リンパ節郭清のため術中 sentinel node navigation を行い、最近では色素法に加え、RI 法を併用している。

3. 大腸・肛門外科

直腸外科領域では、組織学的検索に加えて K-ras 遺伝子の点突然変異を測定する分子生物学的検討を行い、直腸間膜浸潤の存在を組織学的のみならず、分子生物学的にも証明した。この結果から、下部直腸癌に対する total mesorectal excision (TME) に先行する術前放射線治療を行い、癌の根治性を保ちながら自然肛門を温存する手術を行っている。

IV. 肝胆道外科

1. 原発性肝細胞癌に対する腫瘍選択的遺伝子導入法

原発性肝細胞癌に対し、血行動態に与える影響が少なく、複数回の投与が可能であるという利点を持つ腫瘍塞栓剤(DSM)と adenovirus vector 併用経動脈的遺伝子導入法の実験的検討を行った。大きな腫瘍に対してはさらなる検討の余地があるものの、高い導入効率、腫瘍選択性を示し原発性肝細胞癌に対する遺伝子導入法として有用であると考えられる。

2. Embryonic stem cell (ES 細胞) の樹立および肝細胞形成

Sprague Dawley ラットの 2 細胞期胚にヒト子宮頸部上皮癌細胞株の培養液に含まれる形態形成促進因子(embryotrophic factor: EF)を作用させ、培養下で 2 細胞期胚から高率に三層性胚盤胚そして小型球形細胞群を得ることに成功した。この小型球形細胞群に EF 添加培養して得た分離細胞で、肝原基に分化したと思われる細胞株を分離培養樹立したが、この細胞株は、アルブミン産生能など肝細胞の特性を有し、肝障害患者の治療としての肝細胞移植、人工ハイブリット臓器の研究に利用しうる可能性が示唆された。

V. 血管外科

1. 血管内治療

実験的にステント接合部のサイトカインの発現を解析している。また、生体適合性の良い吸収性材料を用いたステントの長期埋植実験を開始した。臨床研究においては米国において商品化されたステントグラフトを使用する機会を得た。

2. 血行再建と臓器保護

虚血肢の無侵襲診断法として発達してきた近赤外線分光光度法を臓器の viability の評価に応用し、腹部大動脈手術における下腸間膜動脈、内腸骨動脈再建の適応に用い良好な結果を得ている。

VI. 小児外科

1. 胎児治療に関する基礎的研究

ラットの横隔膜ヘルニアモデルの胎児の気管を結紮して肺の成長を加速することにより、出生前のうちに肺の低形成を防止することができた。この治療により肺動脈の壁の肥厚も改善されており、肺高血圧の予防効果も示唆された。さらに治療後の肺を分析した結果、肺の成長発達に重要な thyroid transcription factor-1 が気管の閉塞後に増加していることが認められ、これが気管結紮後に肺の発達が促進される一因子と考えられた。

2. 神経芽腫に対する血管新生抑制物質の効果

マウス神経芽腫肝転移モデルを用いて、さまざまな血管新生抑制物質を投与して、その転移抑制効果を検討した。Thalidomide やいくつかの血管新生抑制物質において、転移抑制効果が認められた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshizawa J, Eto T, Higashimoto Y¹⁾, Saitou T¹⁾, Chiba M¹⁾ (¹千葉県子ども病院). Ultrasonographic features of normalization of pylorus after pyloromyotomy for hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg* 2001; 36(4) : 582-6.
- 2) Kanai M, Kitano Y (成育医療センター), Daniel von A¹⁾, Davies P¹⁾, Adzick NS¹⁾, Flake AW¹⁾ (¹Children's Hospital of Philadelphia). Fetal tracheal occlusion in the rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia: tracheal occlusion reverses the arterial structural abnormality. *J Pediatr Surg* 2001; 36(6) : 839-45.
- 3) Ishii Y, Inagaki Y, Hirai K, Aoki T. Hepatic encephalopathy caused by congenital extrahepatic portosystemic shunts. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 7(5) : 524-8.
- 4) Odaka M, Sterman DH¹⁾, Wiewrodt R¹⁾, Zhang Y¹⁾, Kiefer M¹⁾, Amin KM¹⁾, Gao GP¹⁾, Wilson JM¹⁾, Barsoum J¹⁾, Kaiser LR¹⁾, Albelda SM¹⁾ (¹Univ of Pennsylvania Medical Center). Eradication of intraperitoneal and distant tumor by adenovirus-mediated interferon-beta gene therapy is attributable to induction of systemic immunity. *Cancer Res* 2001; 61(16) : 6201-12.
- 5) Takahashi N, Li WW¹⁾, Banerjee D¹⁾, Scotto KW¹⁾, Bertino JR¹⁾ (¹Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Sequence-dependent enhancement of cytotoxicity produced by ecteinacin 743 (ET-743) with doxorubicin or paclitaxel in soft tissue sarcoma cells. *Clin Cancer Res* 2001; 7 : 3251-7.
- 6) Fujioka S, Yoshida K, Yanagisawa S, Kawakami M, Aoki T, Yamazaki Y. Angiogenesis in pancreatic carcinoma: thymidine phosphorylase expression in stromal cells and intratumoral microvessel density as independent predictors of overall and relapse-free survival. *Cancer* 2001; 92 : 1788-97.
- 7) Nojiri T, Ikegami M. Multiple minute carcinoids in type A gastritis: attempt at 3-D reconstruction. *Pathol Int* 2001; 51 : 504-10.
- 8) Nojiri T, Unemura Y, Hashimoto K, Yamazaki Y, Ikegami M. Pancreatic granular cell tumor combined with carcinoma in situ. *Pathol Int* 2001; 51 : 879-82.
- 9) Hashizume Y, Asakura T, Oikawa T, Yamauchi T, Soda K, Ohkawa K. Relationship between cytotoxic activity and glutathione-S-transferase inhibition using doxorubicin coupled to stereoisomers of glutathione with different substrate specificity. *Anticancer Drugs* 2001; 12 : 549-54.
- 10) Usuba T, Ishibashi Y, Okawa Y, Hirakawa T, Takada K, Ohkawa Y. Purification and identification of monoubiquitin-phosphoglycerate mutase b complex from human colorectal cancer tissues. *Int J Cancer* 2001; 94 : 662-8.
- 11) Okamoto T, Nakasato Y, Yanagisawa S, Kashiwagi H, Yamazaki Y, Aoki T. Hepatectomy using the coagulating shears type of ultrasonically activated scalpel. *Dis Surg* 2001; 18 : 427-30.
- 12) Takagi M, Akiba T, Yamazaki Y, Nariai K, Iwaki T. The wound-healing effect of fibrin glue for tracheal anastomosis in experimental pulmonary surgery. *Surg Today* 2001; 31 : 845-7.

- 13) 柏木秀幸, 小村伸朗, 矢野文章, 石橋由朗, 羽生信義, 青木照明. 胃食道逆流症に対する腹腔鏡下噴門形成術の評価. 日消外会誌 2001; 34(4): 345-50.
- 14) 保谷芳行, 川野 勳, 山崎哲資, 村井隆三, 又井一雄, 山崎洋次. 術前化学療法施行症例における自己血輸血の問題点. 日消外会誌 2001; 34(4): 303-6.
- 15) 田部井功, 久保宏隆, 青木照明. 胃・十二指腸疾患における静脈・経腸栄養管理一特に, 出血性潰瘍について. 日臨 2001; 59(5): 488-96.
- 16) 矢野文章, 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. 実験的急性逆流性食道炎に及ぼすプロスタグランジンEの影響. 実験潰瘍 2001; 28: 63-7.
- 17) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 阿部貞信, 青木照明. 酸による逆流性食道炎の実験モデル. Ther Res 2001; 22(5): 1040-4.
- 18) 安田武史, 樫村弘隆, 池上雅博. びまん性異所性胃粘膜下嚢腫の臨床病理学的検討. 慈恵医大誌 2001; 116(4): 289-98.
- 19) 吉田和彦, 山崎洋次, 水野良児, 原 章彦, 芦塚修一, 金井正樹, 桑島成央. 遺伝性球状赤血球症に対する腹腔鏡下脾臓・胆嚢摘出術. 日小児外会誌 2001; 37(2): 270-4.
- 20) 羽田丈紀, 笹屋一人, 小林徹也, 黒崎哲也, 飯野年男, 穴澤貞夫, 柵山年和, 山崎洋次, 青木照明. 経肛門の内視鏡下マイクロサージェリー(TEM); 局所再発防止に有用なクリップ法. 消外 2001; 24(8): 1239-44.
- 21) 二村浩史, 高山澄夫, 樫村弘隆, 佐野芳史, 青木照明, 藤崎順子, 池上雅博. 早期胃癌に対する治療方針一特に迷走神経肝枝・腹腔枝温存胃切除術について. 日外科系連会誌 2001; 26(4): 1126-9.
- 22) 武内孝介, 岡本友好, 柴 浩明, 大橋十也. アデノウイルスベクターによる肝臓への遺伝子導入におけるdelivery法の実験的検討. 慈恵医大誌 2001; 116(5): 355-61.
- 23) 岡本友好, 二川康郎, 柴 浩明, 武内孝介, 柳澤 暁, 小林 進, 青木照明. 良性胆管狭窄に対するメタリックステント留置例の検討. 日臨外会誌 2001; 62(10): 2381-5.
- 24) 向井英晴. 胃全摘術後の回結腸間置法再建における挙上結腸の運動様式に関する実験的研究. 慈恵医大誌 2001; 116(6): 461-70.
- 25) 吉澤穰治, 山崎洋次. TNP-470の神経芽腫転移抑制効果. 小児外科 2001; 33(11): 1180-6.
- 26) 諏訪勝仁, 池上雅博. 大腸低分化型腺癌の臨床病理学的検討. 慈恵医大誌 2001; 116(6): 447-59.
- 27) 田中和郎. 慢性膵炎の膵内分泌能に関する経静脈的糖負荷試験による検討. 慈恵医大誌 2001; 116(6): 483-94.
- 28) 川崎成郎, 中田浩二, 奇 錦峰¹⁾, 羽生信義, 中尾誠利, 峰下 哲¹⁾ (東京医科歯科大学). 幽門保存胃切除術後の消化管運動および胃排出能に関する実験的検討. J Smooth Muscle Res 2001; 5: 81-92.
- 29) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人, 青木照明. 胃食道逆流症と食道粘膜中炎症性サイトカインとくにIL-8の測定意義. 消化器科 2001; 33(6): 460-5.
- 30) 中田浩二, 羽生信義, 青木照明. 外科手術後の下痢の発生機序. 消化器科 2001; 32(5): 449-54.

II. 総 説

- 1) 中野聡子, 大塚正彦, 長谷川隆光¹⁾, 工藤哲也¹⁾ (川口市立医療センター), 内田 賢, 山崎洋次. 超音波ガイド下吸引補助針生検(マンモトーム生検)の有用性. 乳癌の臨 2001; 16(2): 152-5.
- 2) 久保宏隆, 田部井功, 金田利明. 微量元素製剤. 日臨 2001; 59: 181-8.
- 3) 山崎洋次, 黒部 仁, 原 章彦, 吉田二教, 小菅 誠. 虫垂カルチノイド. 小児外科 2001; 33(5): 546-51.
- 4) 吉田和彦, 山崎洋次. 小児鏡視下手術のトレーニングシステムの現状と有用性. 小児外科 2001; 33(8): 821-4.
- 5) 山下晃徳, 久保宏隆, 繁田雅弘. 乳癌手術術式におけるQOLの比較アンケート調査の結果より. 日医新報 2001; 4040: 26-31.
- 6) 柏木秀幸, 小村伸朗, 青木照明. 胃食道逆流症(GERD)に対する腹腔鏡下手術. 消外 2001; 24(12): 1713-22.
- 7) 三浦英一郎, 小林徹也, 高尾良彦, 穴澤貞夫, 青木照明, 山崎洋次. 創傷ドレッシング材. 臨外 2001; 56(12): 1471-6.
- 8) 小村伸朗, 青木照明. Zollinger-Ellison 症候群. 日臨 2001; 59(増刊8): 208-13.
- 9) 高尾良彦, 穴澤貞夫, 山崎洋次, 青木照明. 排便機能を考慮した直腸脱手術. 消外 2001; 24(8): 1245-54.
- 10) 青木照明, 羽生信義, 向井英晴. 胃食道逆流症とバレット食道: 日本の検証. 綜合臨 2001; 50(7): 2005-8.

III. 学会発表

- 1) 青木照明. 新しい外科専門医修練カリキュラムについて. 第101回日本外科学会. 仙台, 4月.
- 2) 佐藤修二, 松平秀樹, 山下 誠, 朝倉 潤, 鈴木英之, 高久仁利, 尾高 真, 塩谷尚志, 秋葉直志, 山崎洋次. 肺癌手術例におけるp0とpoの分類の妥当性: p0細分類は必要か? 第101回日本外科学会. 仙台, 4月.
- 3) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. 胃食道逆流症の病態・診断における食道粘膜中炎症性サイトカインの測

- 定意義—IL-8を中心に—。第87回日本消化器病学会。東京、4月。
- 4) 二村浩史, 青木照明。胃癌合併難治性消化性潰瘍長期保存的治療症例の背景胃粘膜の特徴—不安定な慢性胃炎から癌化へ—。第61回日本消化器内視鏡学会。神戸、5月。
 - 5) 金井正樹, Adzick NS¹⁾, Flake AW¹⁾ (¹Children's Hospital of Philadelphia), 山崎洋次。ラット CDH モデルにおける fetal tracheal occlusion の肺動脈への効果。第38回日本小児外科学会。東京、6月。
 - 6) 武山 浩, 戸崎光宏, 山下晃徳, 内田 賢, 永田 徹, 吉田和彦, 鳥海弥寿夫, 井上裕子, 山崎洋次。乳癌診断における MD-CT と MRI の有用性の比較。第9回日本乳癌学会。前橋、6月。
 - 7) 岡本友好, 柳澤 暁, 青木照明, 内山勇二郎, 池田圭一, 中川昌之。胆膵原発癌におけるパリアティブケアの問題点と対策。第13回日本肝胆膵外科学会。仙台、6月。
 - 8) 炭山和毅, 鈴木直樹, 服部麻木, 角谷 宏, 鈴木博昭, 青木照明。管腔内内視鏡を用いた管腔外科的処置のナビゲーションシステムの開発。第26回日本外科系連合学会。東京、6月。
 - 9) 三澤健之, 小林 進, 佐伯知行, 大久保辰雄, 畝村泰樹, 橋本雄幸, 山崎洋次。腹腔鏡下胆嚢摘出術における偶発的胆嚢床出血 (中肝静脈枝損傷のメカニズムと対処法)。第26回日本外科系連合学会。東京、6月。
 - 10) 川崎成郎, 中田浩二, 羽生信義, 中尾誠利, 古川良幸, 向井英晴, 山本 尚, 梁井真一郎, 山下 廣, 青木照明。フェレットを用いた意識下における消化管運動測定モデルに関する検討。第43回日本平滑筋学会。博多、7月。
 - 11) 石井雄二, 中里雄一, 安田武史, 柳澤 暁, 青木照明, 稲垣芳則。原発性肝細胞癌におけるその発癌および治療後再発抑制への戦略。第56回日本消化器外科学会。秋田、7月。
 - 12) 柴 浩明, 岡本友好, 二川康郎, 中村純太, 武内孝介, 武田有啓, 青木照明。原発性肝細胞癌に対する腫瘍選択的遺伝子導入法の検討。第56回日本消化器外科学会。秋田、7月。
 - 13) 櫻村弘隆, 二村浩史, 佐野芳史, 中山一彦, 小村伸朗, 高山澄夫, 青木照明。上部胃癌の切離線に関する理論的検討。第56回日本消化器外科学会。秋田、7月。
 - 14) 畝村泰樹, 山崎洋次, 青木照明。アンケート結果にみる専門医制度の現況と問題点。第56回日本消化器外科学会。秋田、7月。
 - 15) 柳澤 暁, 中里雄一, 岡本友好, 青木照明。腹腔鏡下胆嚢摘出術における, 術中胆道造影の有用性の検討。第14回日本内視鏡外科学会。札幌、9月。
 - 16) 田中圭一郎, 橋本尚詞, 平岩典子, 吉木 淳, 松本

健司, 石川 博, 日下部守昭, 山崎洋次。腫瘍血管新生における癌細胞の Tenascin-C と VEGF 発現の相関。第60回日本癌学会。横浜、9月。

- 17) 塩谷尚志, 武山 浩, 山崎洋次。p53類似体 p73 および p63 の apoptosis における役割。第60回日本癌学会。横浜、9月。
- 18) 古川良幸, 平井勝也, 山本 尚, 遠山洋一, 柏木秀幸, 羽生信義, 青木照明。Linear stapler (TA-30) を用いた消化管の三角吻合の有用性。第63回日本臨床外科学会。横浜、10月。
- 19) 井上裕子, 武山 浩, 中野聡子, 山下晃徳, 吉田和美, 吉田和彦, 内田 賢, 山崎洋次。分子生物学的診断に基づいた乳癌骨髄微小転移の検出とその臨床的意義。第39回日本癌治療学会。広島、11月。
- 20) 吉田和美, 吉田和彦, 内田 賢, 武山 浩, 中野聡子, 井上裕子, 小林 直, 河上牧夫, 山崎洋次。乳癌の ER, PGR の評価—生科学的方法 (酵素免疫法) と免疫組織化学法の比較。第39回日本癌治療学会。広島、11月。

IV. 著 書

- 1) Aoki T, Takayama S. Subtotal gastrectomy for gastric cancer. In: Robert JB, ed. Mastery of Surgery. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 982-96.
- 2) 小林 進。胆嚢小隆起性病変 Polypoid lesions of the gallbladder. 多賀須幸男, 尾形悦郎, 山口 徹, 北原光夫編。今日の治療指針。東京: 医学書院, 2001. p. 446-7.
- 3) 小村伸朗, 青木照明。胃粘膜萎縮と胃内 pH。浅木茂編。24時間 pH モニタリング—胃分泌機能検査としての今後の展開—。東京: ヴァンメディカル, 2001. p. 81-7.
- 4) 山崎洋次。小児外科における輸血。清水 勝, 月本一郎, 星 順隆, 長田広司編。小児輸血療法。東京: 南江堂, 2001. p. 187-92.
- 5) 鈴木 裕。経静脈・経腸栄養に用いられる器具—経腸栄養—。城谷典保編。経静脈・経腸栄養のすべて。東京: メジカルフレンド社, 2001. p. 24-33.

V. その他

- 1) 桜井みのり, 畝村泰樹, 戸谷直樹, 藤岡秀一, 三澤健之, 石田祐一, 山崎洋次。特発性門脈圧亢進症に併発した腹腔動脈領域の多発動脈瘤の1例。日臨外会誌 2001; 62(6): 1476-80.
- 2) 小川匡市, 池内健二, 武山 浩, 三澤健之, 佐藤修二, 黒沢弘二, 穴澤貞夫, 山崎洋次。放射線治療後17年を経過し発症した G-CSF 産生性直腸平滑筋肉腫の1例。日臨外会誌 2001; 62(7): 1696-700.

- 3) 長剛 正, 柳澤 暁, 遠山洋一, 柏木秀幸, 青木照明. 血清 DUPAN-2 が高値であった胆嚢胆石症の 1 例. 日胆道会誌 2001; 15(4): 306-9.
- 4) 朝倉 潤, 佐藤修二, 松平秀樹, 平野 純, 三好 勲, 増淵正隆, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 穿孔性腹膜炎で発症した肺癌小腸転移の 1 例. 日胸臨 2001; 60(11): 1052-7.
- 5) 志田敦男, 山寺 仁, 中林幸夫, 石田祐一, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 上部消化管出血を合併した仮性腭嚢胞胃穿通に対して胃全摘術を施行した 1 例. 日臨外会誌 2001; 62(12): 2900-4.

整形外科学講座

教授: 藤井 克之	関節外科, リウマチ学
助教授: 蔡 詩岳	手の外科, リウマチ学
助教授: 丸毛 啓史	膝関節外科, 骨・靭帯の生化学
講師: 浅沼 和生	骨腫瘍
講師: 田中 孝昭	膝関節外科, 骨・軟骨代謝 (国立東宇都宮病院に出向)
講師: 大谷 卓也	股関節外科, 人工関節
講師: 舟崎 裕記	肩関節外科
講師: 曾雌 茂	脊椎外科, 骨代謝
講師: 窪田 誠	足の外科
講師: 小谷野康彦	膝関節外科, 軟骨代謝

研究概要

I. 基礎的研究

1. 関節リウマチ (RA) の関節破壊機構に関する研究

RA の初期に観察される傍関節性骨萎縮の病態について、破骨細胞・骨細胞を中心とした病理組織学的検討を行った結果、滑膜炎症の生じる以前より生じる軟骨・軟骨下骨髄の変化が主体となつてこうした病像をもたらす可能性が示唆された。これまでに我々が報告してきた、RA の initiation および関節破壊における軟骨・軟骨下骨髄に生じる変化の重要性をさらに裏付ける研究結果と考える。

2. 骨補填材としての β -TCP・コラーゲン複合体
高純度 β -tricalcium phosphate (β -TCP) を顆粒状に成型し、生体吸収性ならびに骨基質成分である I 型コラーゲンと混合した複合体について検討した。その結果、本複合体は経皮的に注入可能であり、優れた骨伝導能を有し、さらに 37°C で速やかにゲル化するため、拡散することなく局所に留まることがわかった。

3. 組織工学による骨・軟骨欠損の修復

組織工学を用いて、自己の軟骨細胞と骨髄細胞を用いて、*in vitro* で骨・軟骨片を作製し、軟骨修復を試みた。その結果、移植後約半年で、骨・軟骨欠損部と移植部の境界は不明瞭になるほどの修復が認められた。本術式は、新たな関節軟骨修復法として臨床応用可能なものと考えられる。

4. 重力負荷が骨芽細胞 MC3T3-E1 のコラーゲン代謝に及ぼす影響

重力環境の変化が骨芽細胞のコラーゲンの架橋結

合に及ぼす影響を検討した。微小重力環境下においては、コラーゲンの産生能は減少し、架橋結合量も減少、さらに未熟架橋から成熟架橋への転換も抑制されていた。一方、高重力環境下においては、架橋結合形成は亢進し、未熟架橋から成熟架橋への転換も促進された。このようなコラーゲン線維の量的、質的な変化は、無重力環境下における骨の脆弱化を考えると興味深い知見と考える。

5. メラトニンの骨代謝におよぼす影響

メラトニンが骨芽細胞に影響を及ぼすことに注目し、卵巣摘出ラットを用いた *in vivo* における作用について検討した。その結果、メラトニンの投与により骨塩量、ならびにコラーゲンの架橋パターンに影響を及ぼすことが明らかとなった。現在その作用機序について検討中である。

6. 股関節唇の神経支配に関する研究

股関節周囲、特に股関節唇における神経分布を明らかにする目的で屍体股関節に渡銀染色を行い、神経の由来・経過・終末について追跡した。その結果、上殿神経および坐骨神経の存在を認めた。現在、さらに大腿神経・閉鎖神経の分枝についても同定をすすめている。

7. 変形性関節症(OA)ならびに関節リウマチ(RA)の関節軟骨破壊を担う collagenase subtype の同定

OA や RA の関節軟骨と滑膜組織を採取し、collagenase subtype の遺伝子発現を解析した。軟骨組織では、両疾患において collagenase 1, 2, 3 の発現がみられたが、滑膜組織では、collagenase 1, 3 のみであった。さらに、両疾患において collagenase 1 の発現は、collagenase 発現全体の約 90% を占めることから、軟骨破壊の抑制には、collagenase 1 を標的とするのが有効であることが推察された。

II. 臨床的研究

1. 慈大式人工股関節の改良

末期股関節 OA や RA に対するこれまでの慈大式人工股関節置換術の術後成績から、インプラント表面にマイクロアンカリング加工を施した新しい第四世代の人工股関節を開発した。現在、その術後成績につき調査・検討を行っており、これまでに良好な臨床成績が得られている。

2. 慈大式蝶番型人工膝関節の開発

これまで長年にわたって膝関節周辺の骨腫瘍や人工膝関節再置換術には、慈大式蝶番型人工膝関節を用いてきた。その長期成績は良好であったが、膝関節にかかる生理的な回旋ストレスや前後方向へのす

べり運動に対する応力の分散を考慮した rotating hinge タイプの新しい人工膝関節を開発し、米国のメーカーに生産を依頼した。これまでに 7 症例に使用され、良好な臨床成績が得られている。

3. RA 軟骨下骨髄の病態判定における造影 MRI の有用性

RA 患者の関節破壊は、軟骨組織の深層から進展するが、膝関節の組織学的検討からは関節内靭帯組織の付着部においても極めて早期よりその破壊が進行していることが見出された。こうした RA に特異な関節軟骨および軟骨下骨髄の病態の判定における造影 MRI の有用性について引き続き検討中である。

4. 再建膝十字靭帯の術後変化に関する生化学的検討

自家組織を用いた膝前十字靭帯 (ACL) 再建術において、同組織の生検試料と健常の ACL および移植組織として用いられる膝関節周囲の腱組織のコラーゲン分析を行い、比較検討した。その結果、良好な臨床成績が得られた再建靭帯のコラーゲン架橋結合パターンは、移植組織に固有のものから、健常の ACL に近似したものへと変化した。ことから、関節内に移行した腱組織は、次第にコラーゲン線維の生化学的特性を変え、本来の ACL に近似した結合組織へと変化していくことが強く示唆された。

5. 橈骨遠位端骨折における骨補填剤 (β -TCP) の有用性

橈骨遠位端粉碎骨折は、整復位の保持が困難で、術後に再転位をきたしやすいため、このような症例の骨欠損部に β -TCP を充填し、創外固定器を用いて固定した術式の臨床成績ならびに骨形成能について検討した。その結果、臨床成績は全例とも良好で、整復位の喪失はほとんど認めなかった。充填された β -TCP は、主に周辺部から吸収され始めて新生骨で置換され、良好な骨のリモデリングが生じていた。以上より、 β -TCP は骨の有する自己修復能を阻害しない有用な骨補填剤であることが明らかとなった。

6. 股関節疾患患者に対する新しい運動療法の開発

従来より広く行われてきた訓練とは異なる理論により、股関節の支持性という観点から骨盤の病的運動とこれを矯正する新しい運動療法を開発した。基礎的研究として起立時や訓練時における筋収縮バランスを表面筋電図を用いて解析し、臨床例では変形性股関節症患者における訓練効果を検討した。その結果、筋電図解析では従来の訓練法の矛盾点と本訓練の妥当性が示され、臨床例では本訓練により関節

痛軽減効果や支持性改善効果が認められた。

7. 外反母趾の成因に関する研究

外反母趾に伴う足部変形が多くの場合徒手的に矯正可能であることに着目し、その根元的な要素は母趾列の異常可動性にあるとの仮説をたて、検証を進めている。CTを用いて、足部および母趾列の回旋、偏位などについて検討した結果、母趾列は荷重により背内側へ大きく変位し、足部全体の内倒しをひき起こしていることが判明した。

8. 上腕骨近位端骨折に対する手術成績

60例の手術症例について骨折型別にみた臨床成績につき検討した。骨接合術を行った52例では、人工骨頭を行った8例よりも明らかに術後の可動域は優っていた。また、3-part骨折においては、骨接合術の方が人工骨頭置換術より成績は良好であったが、4-part骨折では両者間に差は認められなかった。従って、3-part骨折では骨接合術を選択し、4-part骨折では、患者の年齢や活動性などを考慮して術式を選択すべきと考えられた。

9. 生体材料(特に β -TCP)の脊椎外科への応用

β -TCPを用いた腰椎固定術の臨床成績と有用性について検討した。カーボンあるいはチタンケージ内に β -TCPを充填することにより力学強度を補うことが可能となった。臨床成績は従来の自家腸骨を用いた場合と遜色なく、良好な骨癒合が得られていた。 β -TCPは脊椎固定術の際に自家骨移植に代わる材料として期待される。

10. 軟骨芽細胞腫の臨床病理学的検討

軟骨芽細胞腫の臨床病理学的検討を行った。Campanacci grade 1症例は、搔爬および骨移植術で局所コントロール可能であったが、Campanacci grade 3症例は搔爬および骨移植術では再発率が高く、拡大搔爬術および補助療法の併用が局所コントロールに有用であった。さらに、病理組織学的にPCNA indexの高い症例は再発率が高かった。

「点検・評価」

I. 基礎的研究に関して

教室ではこれまでに、RAの最初の病変は滑膜に生じるのではなく、それ以前に生じる関節軟骨・軟骨下骨髄の変化が重要であることを示してきた。今後、同部位で生じている自己免疫応答のメカニズムを解明し、RAの治療に結び付けたいと考えている。

自家骨に代わる骨補填材として教室で開発した β -TCPについては、今後、その形状の工夫、各種足場との組み合わせにより、さらなる臨床応用が期待

される。

骨代謝におよぼす重力環境の影響についての研究では、コラーゲンの量的、質的な変化を認め、無重力環境下における骨の脆弱化を考える上で興味深い知見と考える。また、体内リズムを調節するメラトニンの骨代謝におよぼす影響にも着目し、その機序の解明にも着手している。

関節疾患の疼痛発生機序を考える上で重要なことは、各関節構成体における神経分布、特に神経終末の存在を明らかにすることである。関節軟骨には神経が存在しないことから、疼痛の原因として股関節における関節唇、膝関節における半月板などに着目し、屍体標本を用いての検索を行っている。これらの研究は、除痛を目的とした新たな手術法を考える上で極めて重要である。

II. 臨床的研究に関して

教室で開発した新しい慈大式人工関節の臨床成績については、継続して検討をおこなっている。また、変形性関節症のうち、人工関節置換術にいたらない症例の除痛・機能再建を目的とした手術については、これまでの経験と基礎データをもとに改良を加え、手術成績の向上に努めている。特に関節痛発生機序を考慮した変形性膝関節症に対する鏡視下半月板全切除術は、すぐれた除痛効果を持ち、侵襲も少ないことからまず考慮されるべき術式と位置づけている。

膝前十字靭帯損傷に対し、自家腱を用いた靭帯再建術を行い、関節内に移行した移植腱組織が次第にコラーゲン線維の生化学的特性を変え、靭帯に近似した結合組織へと変化するいわゆる腱の“靭帯化”を認めたことを世界に先駆けて報告した。

従来自家骨移植を行ってきた骨欠損部の補填または固定術時に β -TCPを用いた手術を行い、自家骨移植を行った場合とほぼ同等の結果が得られた。

その他多くの手術症例についてこれまでの成績不良因子の検討結果を基に治療方法を確立することで、手術成績の向上につながっている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamagishi T, Fujii K, Tsuji M, Kurosaka D. Arthroscopically assisted operative treatment of the tibia plateau fractures from downhill skiing. *Skiing Trauma and Safety* 2001; 13: 183-92.
- 2) Koyano Y, Kawamoto T, Kikuchi A, Shen M, Kuruta Y, Tsutsumi S, Fujimoto K, Noshiro M, Fujii K, Kato Y. Chondrocyte-derived ezrin-like

- domain containing protein (CDEP), a rho guanine nucleotide exchange factor, is inducible in chondrocytes by parathyroid hormone and cyclic AMP and has transforming activity in NIH3T3 cells. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9(suppl.A): S64-8.
- 3) Tsuji M, Tanaka M, Hayashi H, Koshiishi S, Fujii K. The possible role of c-fos expression in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatol* 2001; 11: 17-22.
 - 4) 蔡 詩岳, 藤井克之, 佐藤 吏, 根本高幸, 井上淳一. 背側ならびに掌側骨皮質の粉碎を伴う橈骨遠位端骨折における β -TCP充填後の術後成績. *日手の外科会誌* 2001; 18: 548-51.
 - 5) 大谷卓也, 山岸千晶, 芹澤康哲, 荒川雄一郎, 藤井克之. 高齢者の大腿骨顆部顆上粉碎骨折に対し一期的に蝶番型人工膝関節で治療した一例. *整形外科* 2001; 52(3): 311-4.
 - 6) 大谷卓也, 藤井克之. チタン骨頭とテフロン臼蓋を用いたセメントレス人工股関節置換術の長期成績. *整形外科* 2001; 52(7): 745-50.
 - 7) 大谷卓也, 藤井克之, 小野直樹, 初海 宏, 加藤 武, 田口哲也, 井上 雄, 村松正文. 股関節装具による人工股関節全置換術後の脱臼の予防と治療. *整形外科* 2001; 52(10): 1261-4.
 - 8) 林 靖人, 村瀬鎮雄, 勝又壮一, 村瀬鎮雄, 安岡晴海, 藤井克之. 股関節症の疫学. *Hip Joint* 2001; 27: 194-7.
 - 9) 森川 茂, 藤井克之, 蔡 詩岳, 田中孝昭, 茶園昌明. 荷重肢骨欠損における β -tricalcium phosphate (β -TCP)の使用経験. *関東整形災害外科学会雑誌* 2001; 32: 403-7.
 - 10) 井上 雄, 大谷卓也, 大橋 栄, 加藤 武, 藤井克之. 嚔下および呼吸障害をきたした強直性脊椎骨増殖症の1例. *整形外科* 2001; 52(9): 1145-8.
 - 11) 石井文久, 曾雌 茂, 須郷正徳, 服部 哲, 茶園昌明, 藤井克之. 頸椎椎間板ヘルニアによる頸髄症に対する脊柱管拡大術の術後成績. *東日整災外会誌* 2001; 13: 419-22.
 - 12) 丸毛啓史, 斉藤 充, 藤井克之. 再建十字靭帯の術後変化に関する生化学的検討. *Orthop* 2002; 15(4): 8-13.
 - 13) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 鈴木 貴, 小牧宏和, 間 浩通, 石川博久, 藤井克之. Floating knee fractureの治療成績—逆行性髄内釘を用いた新しい治療法の紹介—. *骨折* 2002; 24: 348-50.
 - 14) 熊谷吉夫, 丸毛啓史, 田中孝昭, 小谷野康彦, 鈴木秀彦, 羽根田雅郎, 藤井克之. 後十字靭帯脛骨付着部裂離骨折の治療経験. *膝* 2002; 26: 192-4.
 - 15) 小谷野康彦, 丸毛啓史, 田中孝昭, 熊谷吉男, 鈴木

- 秀彦, 檜山三葉子, 藤井克之. 慈大式蝶番型人工膝関節置換術後22年でステンレス製の結合軸とワッシャーのみの再置換術を施行した1例. *膝* 2002; 26: 131-3.
- 16) 吉田一仁, 窪田 誠, 油井直子, 田口哲也, 中野信宏. X線背底像における第1中足骨の骨頭形態に関する研究—第1中足骨の回内・底背屈が及ぼす影響について—. *日足の外科会誌* 2002; 23(3): 1-4.
 - 17) 菅 巖, 永井素大, 須郷正徳, 小牧宏和, 間 浩通, 田邊登崇, 藤井克之. 大腿部に発生した海綿状リンパ管腫の1例. *関東整形災害外科学会雑誌* 2002; 33(3): 142-5.
 - 18) 石坂 淳, 大谷卓也, 須郷正徳, 荒尾 誠, 小牧宏和, 荒川雄一郎, 加藤 努, 菊地隆宏, 藤井克之. 大菱形骨単独粉碎骨折の1例. *関東整形災害外科学会雑誌* 2002; 33: 5-8.
 - 19) 檜山三葉子, 丸毛啓史, 田中孝昭, 山岸千晶, 黒坂大三郎, 藤井克之. 弾撥膝を呈した両膝外側滑膜ヒダ障害と思われる1例. *膝* 2002; 26: 173-5.
 - 20) 加藤壮紀, 鈴木振平, 山岸恒雄, 辻美智子, 藤井克之. 石灰化腫瘤により手根管症候群をきたした1例. *関東整形災害外科学会雑誌* 2002; 33(1): 20-2.

II. 総 説

- 1) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 小牧宏和, 藤井克之. Floating knee fracture (Fraser分型I型)に対する治療法. *整形外科* 2002; 別冊41: 193-6.
- 2) 丸毛啓史, 藤井克之. 変形性膝関節症の病態と薬物療法. *整形外科* 2001; 52(7): 962-8.
- 3) 田中孝昭. 軟骨細胞の分化制御と変形性関節症. *整形外科* 2001; 52: 1564.
- 4) 田中孝昭, 藤井克之. 軟骨破壊. *関節外科* 2001; 20: 1042-4.
- 5) 大谷卓也, 藤井克之. 大腿骨側セメントレス再置換—バイオメカニクスからみた再建計画の立て方と手術のコツ—. *整形外科* 2001; 別冊39: 14-21.

III. 学会発表

- 1) 田中孝昭, 丸毛啓史, 熊谷吉夫, 斎藤浩哉, 山岸千晶, 黒坂大三郎, 藤井克之. 内側型変形性膝関節症における内側半月板の変性・断裂. 第74回日本整形外科学会学術集会. 千葉, 4月.
- 2) 大谷卓也, 蔡 詩岳, 林 靖人, 初海 宏, 加藤 努, 藤井克之. 股関節疾患患者に対する新しい訓練法—下肢長軸方向への押し出し訓練—. 第74回日本整形外科学会学術集会. 千葉, 4月.
- 3) 山岸恒雄, 藤井克之, 鈴木振平, 丸毛啓史, 辻美智子, 黒坂大三郎, 加藤壮紀. 再建前十字靭帯における成熟度の組織学的, 生化学的検討. 第74回日本整形外科学会学術集会. 千葉, 4月.

- 4) 丸毛啓史, 藤井克之, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 小谷野康彦, 鈴木秀彦, 檜山三葉子, 筏 義人. ポリ乳酸製靱帯補強材を用いた膝前十字靱帯再建術の短期成績. 第74回日本整形外科学会学術集会. 千葉, 4月.
- 5) 舟崎裕記, 藤井克之, 菅 巖, 荒尾 誠, 梶谷光太郎. 上腕骨近位端骨折に対する手術成績. 第74回日本整形外科学会学術集会. 千葉, 4月.
- 6) 窪田 誠, 辻美智子, 國府田英雄, 油井直子, 田口哲也, 中野信宏, 藤井克之. 外反母趾の変形に関する3D-CTによる検討. 第74回日本整形外科学会学術集会. 千葉, 4月.
- 7) 蔡 詩岳, 藤井克之, 佐藤 吏, 根本高幸, 井上淳一. 背側ならびに掌側骨皮質の粉碎を伴う橈骨遠位端骨折の術後成績. 第44回日本手の外科学会. 大阪, 5月.
- 8) 辻美智子, 舟木清美, 田中眞希, 田邊登崇, 向千恵美, 荒川雄一郎, 黒坂大三郎, 上野博嗣, 藤井克之. c-fos発現からみた慢性関節リウマチにおける骨・軟骨破壊. 第45回日本リウマチ学会総会. 東京, 5月.
- 9) 田中眞希, 辻美智子, 舟木清美, 田邊登崇, 林 大, 蔡 詩岳, 藤井克之. 慢性関節リウマチの関節内靱帯病変—コラーゲン誘導関節炎ラットの膝十字靱帯附着部の病理組織学的検討—. 第45回日本リウマチ学会総会. 東京, 5月.
- 10) 林 大, 藤井克之, 辻美智子, 田中眞希. リウマチモデルであるMRL/lマウスの初期骨軟骨病変に対するetidronateの効果. 第45回日本リウマチ学会総会. 東京, 5月.
- 11) 茶藪昌明, 田中孝昭, 曾雌 茂, 森川 茂, 藤井克之. 新しい骨補填材としての高純度 β -TCP・ヒアルロン酸複合体. 第41回関東整形災害外科学会. 東京, 5月.
- 12) Saito M, Mizuno M, Fujii K, Maruno K, Kuboki Y. Chondroadherin binds to Type I collagen via highly hydrophobic element and regulates collagen fibrogenesis in vitro. The 4th Annual Meeting of American, Europe, Canada, and Japan Orthopaedic Research Society. Rhodes, June.
- 13) 加藤章嘉, 藤井克之, 蔡 詩岳, 大谷卓也, 為貝秀明. 慢性関節リウマチに対するセメントレス人工股関節置換術のX線学的検討. 第30回リウマチの外科研究会. 名古屋, 8月.
- 14) 藤井克之, 蔡 詩岳, 大谷卓也, 斎藤 充, 加藤章嘉, 上野 豊. 慈大式人工股関節—その概念, 長期術後成績, 今後の検討課題—. 第29回日本リウマチ・関節学会. 東京, 10月.
- 15) 田中眞希, 辻美智子, 舟木清美, 田邊登崇, 林 大, 藤井克之. 慢性関節リウマチの傍関節性骨萎縮の病態—破骨細胞, 骨細胞を中心とした病理組織学的検討—. 第16回日本整形外科学会基礎学術集会. 広島, 10月.
- 16) 千野博之, 曾雌 茂, 斎藤 充, 茶藪昌明, 上野 豊, 藤井克之. OVXラットにおけるメラトニンの骨代謝に及ぼす影響—Preliminary Study—. 第16回日本整形外科学会基礎学術集会. 広島, 10月.
- 17) 上野 豊, 藤井克之, 新木敏正, 細金直文, 須田立雄. ビタミンDのin vivoにおけるRANKLの発現調節. 第16回日本整形外科学会基礎学術集会. 広島, 10月.
- 18) 曾雌 茂, 藤井克之, 須郷正徳, 服部 哲, 加藤 武, 茶藪昌明, 井上 雄, 石井文久. 高純度 β -TCPの脊椎外科への応用. 第10回日本インストゥルメンテーション学会. 東京, 10月.
- 19) 林 靖人, 村瀬鎮雄, 勝又壮一, 田口哲也, 藤井克之. 寛骨臼回転骨切り術の手技と長期成績—Ollier変法皮切を用いて—. 第28回日本股関節学会. 大宮, 11月.
- 20) Saito M, Soshi S, Fujii K. Effect of micro- and hypergravity of collagen metabolism on osteoblastic MC3T3-E1 cells. The 48th Annual Meeting of the American Orthopaedic Research Society. Dallas, Feb.
- 21) Chazono M, Tanaka T, Soshi S, Morikawa S, Fujii K. A complex of highly purified beta-tricalcium phosphate (beta-TCP) and hyaluronate as bone substitute for bone defects. The 48th Annual Meeting of the American Orthopaedic Research Society. Dallas, Feb.

IV. 著 書

- 1) 丸毛啓史. 代謝性骨疾患と遺伝性結合組織疾患. 藤井克之, 井上 一編. 骨と軟骨のバイオロジー—基礎から臨床への展開—. 東京: 金原出版, 2002. p. 69-82.
- 2) 蔡 詩岳. プロテオグリカン. 藤井克之, 井上 一編. 骨と軟骨のバイオロジー—基礎から臨床への展開—. 東京: 金原出版, 2002. p. 105-11.
- 3) 辻美智子. 軟骨基質の分解. 藤井克之, 井上 一編. 骨と軟骨のバイオロジー—基礎から臨床への展開—. 東京: 金原出版, 2002. p. 115-22.
- 4) 田中孝昭. 軟骨の修復. 藤井克之, 井上 一編. 骨と軟骨のバイオロジー—基礎から臨床への展開—. 東京: 金原出版, 2002. p. 152-6.
- 5) 藤井克之. 軟骨と疾患. 藤井克之, 井上 一編. 骨と軟骨のバイオロジー—基礎から臨床への展開—. 東京: 金原出版, 2002. p. 157-67.

脳神経外科学講座

主任教授：阿部 俊昭	脊髄空洞症，脊椎脊髄疾患
教授：坂井 春男	頭蓋底外科
教授：大井 静雄	小児脳神経外科
教授：小川 武希	神経救急 (救急部に出向)
助教授：橋本 卓雄	脳血管障害，open MRIの 応用
助教授：小山 勉	神経救急 (救急部に出向)
助教授：谷 諭	脊椎脊髄疾患，スポーツ外 傷
講師：神尾 正巳	間脳下垂体疾患
講師：安江 正治	脳腫瘍 (大森日赤病院へ出向)
講師：神吉 利典	脳神経外科一般 (神奈川県立厚木病院へ出向)
講師：池内 聡	脊椎脊髄疾患，頭蓋底外科
講師：菊池 哲郎	脳腫瘍
講師：尾上 尚志	脳血管障害
講師：村上 成之	神経外傷
講師：中島 真人	脳血管障害
講師：常喜 達裕	脳腫瘍

研究概要

I. 脊髄空洞症

我々の施設では年間20～30件の脊髄空洞症の手術を行っている。豊富な症例を基に以下のような臨床研究を中心に行っている。

1) 髄液流通障害の評価

キアリ奇形に関連した脊髄空洞症において、頭蓋頸移行部の髄液流通障害が空洞の発生に関わっていることは明らかになりつつある。したがって、髄液流通障害の改善は外科的治療の目的となるが、どの程度の流通障害が空洞形成に寄与しており、また、どの程度流通障害を解除すれば、空洞縮小化が得られるのかは明らかでない。頭蓋を含む硬膜内腔の圧緩衝能の指標となる pressure volume index (PVI), out flow resistance (Ro) を術前後、および術中に測定する事により、流通障害の存在を証明し、どの程度外科的に障害を解除すれば十分に効果が得られるかを解明することを目的とした研究を行っている。

2) 空洞内容物の解析

空洞の発生機序はいまだ解明に至っていない。また空洞内溶液の組成については、髄液と同じとされているが、由来に関しては諸家による仮説が提唱されているが、結論に至っていない。我々は手術中、空洞内溶液を採取する際、抗生剤を投与し髄液と空洞内溶液中の抗生剤濃度を比較検討している。同時にサイトカインを測定し痛みとの関連を調べている。

II. 小児脳神経外科

小児脳神経外科部門では、臨床データの集積を開始し、2001年1月より2002年8月までの20ヶ月の期間内に概算で水頭症80例、二分脊椎70例、頭蓋顔面奇形20例等、およそ250症例をデータバンクに入力した。臨床研究には、水頭症では胎児水頭症の胎内水頭症病態の分析をすすめ、二分脊椎では新たな分類法として、二分脊椎発生病態・外科解剖学的分類法(EPsAC-SB)を提唱し、自験例の分類からその手術手技と機能予後を検討した。また、では、年齢に対応した手術理論をまとめ、前方視的にそれぞれの手術術式の治療成績を分析している。

III. 脳腫瘍

悪性脳腫瘍の予後は悪く、特に悪性神経膠腫の治療は外科的摘出、放射線治療、化学療法を併用する集学的治療が一般的であるが、それにもかかわらず、いまだに5年生存率は10%に満たない。そこで、我々は、一般的集学的治療後に再発をきたした悪性脳腫瘍に対して幾つかの新たな後療法を行いその効果を判定している。代表的なものは、学内倫理委員会承認のもと行われている樹状細胞を用いた免疫療法である。樹状細胞のみを用いた免疫療法は、10例の患者に対し施行されたが効果をみなかったため、樹状細胞にインターロイキン12を併用したものを現在施行中である。インターロイキンを併用したもでは、約20%の患者に腫瘍の一時的な縮小を認めため現在症例数を増やし更なる検討を行っているところである。基礎的研究としては、免疫療法を行った腫瘍組織を採取できた症例があり、それらの腫瘍組織を詳細に多方面より検索を行っている。また、新たな試みとしては、我々がこれまでに報告してきたように選択的Cyclooxygenase 2阻害薬が悪性脳腫瘍細胞の増殖を抑制することが細胞レベルでは確認されているため、現在、ラット及びマウスの脳腫瘍モデルを用いて実際に動物レベルで腫瘍増殖抑制効果があるか否かを検討している。

IV. 脳血管障害

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発現機序の解明とその治療法の確立を目的とし、実験動物ないし剖検例より摘出した脳動脈の張力変化を測定する薬理学的研究を継続している。近年、血管平滑筋緊張の調節機構において細胞膜ポタシウムチャネルの役割が注目されており、クモ膜下出血に暴露された血管平滑筋のポタシウムチャネル機能の変化を検討した。その結果、イヌのクモ膜下出血モデルより摘出した攣縮脳動脈では、血管拡張薬 (NO donor etc.) に対する弛緩反応におけるポタシウムチャネル機能の関与が増大していることが明らかとなった。

また我々は、脳血管攣縮の誘発因子と考えられているクモ膜下血腫の効率的排除を目的とした、経頭蓋骨超音波照射による血腫溶解療法の開発を試みている。これに関する基礎実験から、低周波超音波が頭蓋骨の高い透過性を有すること、血栓溶解剤の作用増強に優れた効果を示すことを報告した。さらに、ラット中大脳動脈閉塞モデルにおいて血栓溶解促進効果を確認した。現在、経頭蓋ドップラー装置を用いた超音波照射の臨床応用に先立ち、超音波が血管平滑筋や血管内皮機能に及ぼす影響について検討中である。

V. 神経外傷

外傷性急性硬膜下血腫ラットモデルを用いて、同疾患に対する開頭血腫除去術が脳浮腫や頭蓋内圧に及ぼす影響を検討した。その結果、急性硬膜下血腫のみでは血腫除去の施行タイミングにより脳水分含有率に差を認めなかったが、急性硬膜下血腫にびまん性脳損傷が加わった場合には早期に血腫を除去した群で脳水分含有率が低かった。また、さらに低酸素負荷が加わった群では早期手術により頭蓋内圧の亢進を遅延されたが、水分含有量はむしろ増加し脳浮腫を悪化させる可能性が示唆された。

また、基礎研究のひとつとして、有限要素法を用いてコンピュータシミュレーションを行って頭部外傷の発生メカニズムについて検討した。二次元モデルでの分析結果から、脳挫傷やびまん性軸索損傷などの発生機序について、衝撃によって頭蓋内に消滅する応力変化がそれら病態の発生に深く関与していることが推測された。現在、精密な頭部三次元モデルが完成しており、今後衝撃解析を行っていく予定である。

当施設では日本ボクシングコミッションの委託によりプロボクサーの健康管理を行っているが、過去3年間に東京会場で行われた全試合について健康管

理の状況や救急体制についての再検討を行った。緊急時の体制は整いつつあるが、事故を未然に防ぐため、また、より軽症化するための方法や手段についての検討が必要であると考えられた。

VI. 間脳下垂体疾患

耳鼻咽喉科医との協力により下垂体並びにその近傍疾患に対する新しい内視鏡下経鼻道手術を開発し手術を施行している。本法は内視鏡のみを使用し、一側ないし両側から経鼻道的に蝶形骨洞内に至る新しい到達法である。これまでに100症例以上に対して同法を用いて手術を施行し良好な成績を収めており、学会等でその治療成績を報告した。鼻内手術用ナビゲーションシステムを導入することにより手術時の安全性向上が向上した。更に専用手術器具の積極的開発も行っている。

プロラクチン産性下垂体腺腫に対する治療は現在薬物療法が主体となっている。しかし治療方法に一定した基準がないため治療効果並びに長期予後も明確でない。これまでの治療成績を纏め報告した。薬剤負荷試験の結果と治療効果の関係についても報告した。テルグライド治療に関しては世界的に見ても最多の治療経験を有することから、治療基準作成の検討を行なっている。また、薬物療法の治療効果を治療開始前に推測する方法についても検討を重ねている。

VII. 脊椎脊髄疾患

基礎的研究分野では、脊髄損傷ラットを作成することにより、損傷時のNa-Kポンプ障害を時間的空間的に経過を追うことが出来、脊髄損傷時の基礎的病態の検討を加えることが出来た。また、慢性実験として、メチルプレドニゾロンによる、脊髄損傷時に生じる疼痛に対する緩和作用の有無を観察した。これによると、自傷行為のスケールの比較では、疼痛緩和作用が推測された。

臨床的分野では、変形性頸椎症の際に行われる当施設での独自の椎弓形成術の臨床効果を、骨癒合の観点から観察した。これにより、従来の椎弓切除術に比較して、脊柱変形その他の頸椎の解剖学的構造の温存による利点を浮き彫りにすることが出来た。さらに、椎弓形成術がまだまだ普及していない海外において、その有用性を認められた。

「点検・評価」

本教室設立当初より、積極的に海外、国内留学による最先端研究への参加を奨励してきていたが、臨

床及び基礎的研究にて、フィードバックが起こりつつある。

前年にも述べたが、臨床的な新分野の開拓として、血管内手術の臨床応用は世界的トップレベルを慈恵に提供する運びとなった。来年度には、その成果を期待したい。

脳腫瘍に関しては、基礎的研究が樹状突起細胞を用いたものとして確立し、当教室独自の臨床応用が可能となり、症例の蓄積がなされているところである。これは、遺伝子レベルからのアプローチと並び、重要な治療手段となり、今後の発展が望まれる。

神経外傷に関しては、予防医学の観点からも、頭部外傷のシミュレーションが継続的に行われており、コンピューターのハードとソフトの両方の発達に伴い、よりその病態生理に接近している。これにより、頭部外傷の機序からの神経外傷予防が、単に医学レベルの発達のみでなく、社会的に貢献できることを期待する。

一方、脊髄損傷に関しても、小動物を用いた実験系の確立がなされつつある。これまでの、種々の条件が、一定化されることにより、より正確な外傷実験の評価が、期待される。

神経系先天奇形のなかで、最も重要な位置を占めるもののひとつに、二分脊椎症があげられるが、この発生予防に関しても、3年間にわたり科学研究(阿部班)において、検討が全国レベルで、各科にわたり行われてきた。少なくとも、本症発生に重要な要素となる葉酸の経口必要量の啓蒙などが、一般市民団体を通して浸透しつつあり、今後、欧米並みに本症の発生率の低下がもたらされればと、願っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohhashi G, Kamio M, Abe T, Haruna S. Endoscopic transnasal approach to the pituitary lesions using navigation system (Insta Trak TM System). *Acta Neurochir* 2001; 143: 501-4.
- 2) Tomita Y¹⁾, Sawachi S, Beaumont A¹⁾, Marmarou A¹⁾ (¹Medical Coll Virginia). The synergistic effect of acute subdural hematoma combined with diffuse traumatic brain injury on brain edema. *Acta Neurochir Suppl* 2000; 76: 213-6.
- 3) Terao T, Onoue H, Hashimoto T, Isoshima A, Kogure T, Abe T. Cholesterol granules in the petrous apex; case report and review. *Acta Neurochir* 2001; 143: 947-52.
- 4) Tani S, Isoshima A, Nagashima H, Numoto RT, Abe T. Laminoplasty with preservation of posterior cervical elements; surgical technique. *Neurosurgery* 2002; 50: 97-102.
- 5) Oi S, Kamio M, Joki T, Abe T. Neuroendoscopic anatomy and surgery in pineal region tumors. *J Neurooncol* 2001; 54: 277-86.
- 6) Kikuchi T, Akasaki Y, Irie M, Homma S, Abe T, Ohno T. Results of a Phase I clinical trial of vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50: 337-44.
- 7) Numoto RT, Yasue M, Abe T. Outpatient chemotherapy with carboplatin and etoposide childhood CNS germ cell tumors and effects to the neuroendocrine system. *Proceedings of the 12th World Congress of Neurosurgery* 2001; 2001: 548-52.
- 8) 阿部俊昭. MRI のすべて Up To Date II 各疾患の画像診断 脊髄空洞症・脊髄クモ膜炎. *脊椎脊髄ジャーナル* 2001; 14: 456-8.
- 9) 大橋元一郎, 神尾正巳, 阿部俊昭, 鴻信義, 春名眞一. ナビゲーションシステムを用いた内視鏡下経鼻の下垂体手術. *脳神外ジャーナル* 2001; 10: 326-9.
- 10) 田中俊英, 長谷川譲, 神吉利典, 林淳也, 宇井啓人, 宇佐美信乃, 阿部俊昭. 血管内手術と外科手術の併用が有用であった後頭部皮下動静脈瘻を合併した神経繊維腫症の1例. *脳神外科* 2002; 30: 309-13.
- 11) 荒井隆雄, 入江是明, 秋山雅彦, 上久保毅, 中島真人, 坂井春男, 阿部俊昭. Visuaal allethesia を呈した Falcotentorial meningioma の1例. *脳と神* 2002; 54: 255-9.
- 12) 谷 諭, 阿部俊昭. 脊椎脊髄外科領域での患者情報に関する倫理的配慮の現状と今後の課題. *脊椎外科* 2001; 15: 225-9.
- 13) 小川武希. 頭部外傷間患者に関する研修医への教育指導体制について. *神経外傷* 2001; 24: 68-71.
- 14) 谷 諭. 硬膜内髄外腫瘍の手術—胸椎部での osteoplastic laminotomy による方法. *脊椎脊髄ジャーナル* 2001; 14: 1020-6.
- 15) 谷 諭, 大橋元一郎, 大槻稜治, 村上成之, 阿部俊昭. プロボクシングにおけるパンチの影響—全国規模のアンケート調査より—. *日臨スポーツ医学会誌* 2001; 9: 413-6.
- 16) 田中俊英, 赤崎安晴, 諸岡 暁, 結城研司, 米本友明, 阿部俊昭. 遅発性の両側顔面神経麻痺をきたした crushing head injury の1例. *脳神外ジャーナル* 2001; 10: 414-8.

- 17) 寺尾 亨, 沢内 聡, 橋本卓雄, 宮崎芳彰, 秋葉洋一, 阿部俊昭. 自然破裂を来した鞍上部嚢胞性病変の1例. 脳神経外科 2001; 29: 755-8.
- 18) 大橋元一郎, 入江是明, 谷 諭, 阿部俊昭, 畑 雄一. 脳低動脈の圧迫による外転神経麻痺の1例. 脳と神 2001; 53: 69-72.
- 19) 小山 勉, 山口由太郎, 土肥美智子, 原田潤太, 阿部俊昭. 腰椎椎間板ヘルニアレーザー治療のモニタリング CT and MRI. 脊髄外科 2001; 15(Suppl): 58.
- 20) 磯島 晃, 阿部俊昭. 小児神経外科の主な疾患と最新の治療 脊髄空洞症. Clin Neurosci 2002; 20: 304-6.

II. 総 説

- 1) 阿部俊昭, 沢内 聡, 村上成之, 奥野憲司. 神経外傷領域の現状と展望. 脳神経外科 2001; 30: 247-51.
- 2) 小川武希. マニトール, グリセオール, 利尿剤の適応. 救急医 2001; 25: 1561-4.
- 3) 大井静雄. 二分脊椎症とは; その発生・臨床像と初期治療. 小児看護 2002; 25: 958-63.
- 4) 大井静雄. 神経発生と中枢神経系奇形. Clin Neurosci 2002; 20: 258-62.
- 5) 大井静雄. 脳神経・脊髄疾患の画像診断「小児外科医のための画像診断のコツとその解釈」. 小児外科 2002; 34: 247-55.
- 6) 大井静雄. 水頭症. 小児臨 2001; 54: 2250-4.
- 7) 大井静雄. Dandy-Walker 症候群. 小児診療 2001; 64: 90.

III. 学会発表

- 1) 尾上尚志, くも膜下出血後血管攣縮の病態生理. 第42回日本神経病理学会総会学術研究会ランチョンセミナー. 東京, 5月.
- 2) 磯島 晃, 奥田芳士, 谷 諭, 大井静雄, 阿部俊昭. 小児脊髄空洞症の診断と治療. 第29回日本小児神経外科学会. 静岡, 9月.
- 3) 橋本卓雄, 寺尾 亨, 原田潤太, 阿部俊昭. Open MRIによる経皮的レーザー腰椎椎間板ヘルニア蒸散術. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 4) 沢内 聡, Marmarou A, Young H, 富田禎之, 山本拓史. 腰椎持続ドレナージによる特発性正常圧水頭症の診断および治療の評価. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 5) 村山雄一, ゴンザレス ネストー, ビニューエラ フェルナンド. 未破裂動脈瘤の治療(2)GDC コイルによる未破裂動脈瘤の治療成績. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 6) 海渡信義, 大井静雄, 常喜達裕, 大橋一善, 荏原正幸, 加藤正高, 阿部俊昭. Neuroendoscope/Manomet-

- ric ventricular trocar を用いた新しいシャント手術手技. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 7) 神尾正巳, 大橋元一郎, 清水 純, 阿部俊昭. 鞍隔膜外進展下垂体腺腫に対する内視鏡下面側経鼻道経鞍結節手術. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 8) 谷 諭, 磯島 晃, 沼本 R 知彦, 長島弘泰, 阿部俊昭. 山形大式頸部脊柱管拡大術の検討. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 9) 常喜達裕, 大井静雄, 海渡信義, 大橋一善, 荏原正幸, 加藤正高, 阿部俊昭. ビデオシンポジウム 難治性頭蓋咽頭腫に対する神経内視鏡手技の多様な有用性. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 10) 坂井春男, 中島真人, 飛田敏郎, 荒井隆雄, 入江是明. 第3脳室後半部病変に対する Park-bench infratentorial supracerebellar approach の有用性. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 11) Oi S. A New condpt of neuroendoscopy. Oi-Samii handy pro and the specific technic in approach to the third ventricle tumors/cysts. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 12) 小川武希, 尾上尚志, 奥野憲司, 大橋元一郎, 阿部俊昭. 当施設における研修医への脳神経外科訓練体制について. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 13) 石橋敏寛, 坂井信幸, 永田 泉, 酒井秀樹, 飯原広二, 東登志夫, 小暮修治, 高橋 淳, 長嶺知明, 安栄良吾, 副田明男, 谷口 歩, 菊地晴彦. 脳底動脈本幹部動脈瘤の治療—血管内治療を中心に—. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 14) 阿部俊昭. 特別企画 21世紀の脳神経外科 神経外傷. 第60回日本脳神経外科学会総会. 岡山, 10月.
- 15) 阿部俊昭. 11指-9二分脊椎症の診断, 治療及び予防に関する研究. 平成13年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費中間・事後評価部会 口演報告会. 東京, 1月.
- 16) 奥野憲司, 谷 諭, 大槻稔治(日本大学), 小川武希, 阿部俊昭. プロボクシングにおける頭部外傷患者の救急医療体制について. 第25回日本神経外傷学会. 東京, 3月.
- 17) 長島弘泰, 谷 諭, 阿部俊昭, Wise Y (New York Univ). ラット脊髄損傷におけるメチルプレドニゾロンとGM1の中樞痛に対する効果. 第25回日本神経外傷学会. 東京, 3月.
- 18) 村上成之, 高尾洋之, 中村紀夫, 西本哲也(日本自転車研究所), 阿部俊昭. 有限要素法を用いた頭部外傷の発生メカニズムに関する研究: 現状と課題. 第25回日本神経外傷学会. 東京, 3月.
- 19) Numoto RT, Yasue M, Abe T. Outpatient chemotherapy with carboplatin and etoposide childhood CNS germ cell tumors and effects to the

neuroendocrine system. 12th World Congress of Neurosurgery. Sydney, Sept.

- 20) 寺尾 亨, 高橋 宏¹⁾, 横地房子¹⁾, 谷口 真¹⁾, 冲山亮一¹⁾, 浜田生馬¹⁾, 長谷川有美¹⁾(¹⁾都立神経病院). 不随意運動に対する定位的温熱凝固術の出血性合併症についての検討. 第40回日本定位機能神経外科学会. 岡山, 10月.

IV. 著 書

- 1) Abe T, Okuda Y, Hida T, Tani S. Diagnosis and treatment of syringomyelia; our experience with 164 cases. In: Tamaki N, Batzdorf U, Nagashima T, eds. Syringomyelia: current concepts in pathogenesis and management. Tokyo: Springer, 2001. p. 154-8.
- 2) Hida T, Okuda Y, Isoshima A, Tani S, Abe T. Intractable syringomyelia; study of reoperating cases. In: Tamaki N, Batzdorf U, Nagashima T, eds. Syringomyelia: current concepts in pathogenesis and management. Tokyo: Springer, 2001. p. 194-200.
- 3) Okuda Y, Hida T, Isoshima A, Nagashima H, Tani S, Abe T. Variation of foramen magnum decompression for the treatment of syringomyelia determined by intraoperative CSF flow dynamics study. In: Tamaki N, Batzdorf U, Nagashima T, eds. Syringomyelia: current concepts in pathogenesis and management. Tokyo: Springer, 2001. p. 180-7.
- 4) 橋本卓雄. Open MRI—現状と将来の展望. 寺本明編. コンピュータ支援手術(脳神経外科 Advanced Practice 4). 東京: メジカルビュー, 2001. p. 168-77.

V. その他

- 1) 村山雄一. 生体反応利用し動脈瘤修復 くも膜下出血治療に新技術. 読売新聞夕刊3月1日2002.
- 2) 中崎浩道. 先天性二分脊椎マウスを用いた研究. 国立精神・神経センター研究班日本二分脊椎症協会共催一般公開フォーラム二分脊椎と葉酸. 東京, 5月.
- 3) 沼本 R 知彦. TFC cage の使用経験. TFC セミナー. 東京, 6月.
- 4) Hashimoto T, Abe T, Patil AA, Yamanashi W. Usefulness of electromagnetic field system in resection of skull base and deep-seated tumor. Proceedings 12th World Congress of Neurosurgery 2001; 2001: 387-91.
- 5) 谷 諭. 編集者への手紙 本邦の外科系雑誌における個人情報の取り扱いの現状. 日医師会誌 2001; 125: 1659.

形成外科学講座

- | | |
|-----------|---------------------|
| 教授: 栗原 邦弘 | 頭・顔面先天異常 |
| 助教授: 内田 満 | 末梢神経再建 |
| 講師: 土田 義隆 | マイクロサージャリー,
顔面外傷 |
| 講師: 二ノ宮邦稔 | 顔面・四肢外傷 |
| 講師: 武石 明精 | 骨・軟部腫瘍再建 |
| 講師: 松浦慎太郎 | 手の外科 |
| 講師: 松井 瑞子 | 四肢血行再建, レーザー治療 |
| 講師: 宮脇 剛司 | 頭蓋・顎・顔面先天異常 |

研究概要

I. 基礎研究

1) 先天異常の遺伝子解析

Craniosynostosis syndrome, cleft hand, EEC syndrome などの先天異常患者の DNA の抽出と保存を行っている。Apert syndrome, Pfeiffer syndrome, Crouzon syndrome などの craniosynostosis syndrome では遺伝子解析を行い, 将来的には遺伝子治療につながるようにノックアウトマウスなどの検索をおこなっている。

2) 2相性アポトーシスの創傷治癒における役割 ～基底膜新生と Fas/FasL の関連性についての免疫組織学的研究～

創傷治癒にはアポトーシスが関与するといわれているが, 機能的かつ詳細な報告はない。そこで, 組織学的アポトーシス像と上皮基底膜, 特にラミニン A 鎖に代表される細胞の伸長・接着作用との関係を, ラット皮膚創傷治癒モデルを用いて免疫組織学的に検索した。この結果より ① 創傷治癒全過程では前期および後期の2度のアポトーシスが誘導される, ② 前期アポトーシスでは FasL が基底膜にラミニン A 鎖を誘導するが, 後期アポトーシスではその機能はみられず, その他の新生組織の誘導に関する機能を持つ, ということが推測された。

3) 絞扼性神経障害の実験的研究

平成13年度は, より生理的発現に近いモデル作りを目標とし, ウィスター系雄ラットの鼠径韌帯を用いて大腿神経の絞扼モデルを作製した。しかし, モデルの再現性が最大の課題であり, 神経に対してより侵襲の少ない実験方法の考案が必要と思われた。今年度は, 絞扼強度の一定化や神経剥離を最小限に留めるなど, モデル作製時の手技を重視して実験に取り組んでいる。

4) 人工骨を用いた頭蓋骨欠損の修復

顔面骨・四肢長管骨骨欠損への人工骨の使用症例の報告がみられるが、長管骨の内軟骨性骨化と異なる膜性骨化による頭蓋・顔面骨に対する応用の報告は少ない。われわれは β -TCP(β -リン酸三カルシウム：オリンパス社製、バイオベックス)を材料として、白色家兎頭頂骨に作成した骨欠損に使用し、臨床応用に向けた基礎実験を行っている。体重3.0~3.5 kgの白色家兎を用い、その頭蓋頭頂骨の左右2ヵ所に直径10 mmの骨欠損を作成、骨膜および硬膜は温存する。A群；円盤型 β -TCPを埋入、B群；顆粒型 β -TCPを埋入、コントロール群；骨欠損のまま β -TCPを埋入しない。それぞれの群につき術後3, 6, 9, 12, 16, 24週で屠殺し頭頂骨を摘出、レントゲン撮影および病理学的観察を行い骨の形成と β -TCPの吸収を観察する。

5) ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)の自家遊離植皮に対する効果についての実験

bFGFは線維芽細胞増殖促進作用と血管新生促進作用を有し新生血管に富んだ良好な肉芽の形成を促す。今回の実験は、bFGFを自家遊離植皮時に局所投与し、植皮の生着過程におけるbFGF投与の効果を経時的組織学的に観察し検討するものである。ラット背部に全層皮膚欠損剤を作製し、移植床にbFGFを散布した上で遊離植皮を行う。術後早期の72時間まで24時間おきに、また2週までの間各週で移植した植皮片を採取し、組織学的に血管新生や線維芽細胞増殖の状態を観察しbFGFの効果を非投与群と比較検討する。

II. 臨床研究

1) 唇裂・口蓋裂の治療

平成13年11月26日に東京慈恵会医科大学総合母子健康医療センターが開設された。母子センターの特色の一つは総合的なグループ診療体制であり、唇裂・口蓋裂は多くの診療部が密に協力して治療に携わるmultidisciplinary approachが必要とされる疾患である。われわれの唇裂・口蓋裂治療の基本は、片側唇裂に対するMillard法、両側唇裂に対するMulliken変法、半切肋骨を用いた早期顎裂骨移植、上顎骨への侵襲を最小限に抑えたpush back法などである。長期follow-upの結果が集積されつつあるが、満足すべき治療成績が得られている。

2) 鼻の再建

1970年から2000年までの過去30年間に手術を行った鼻部の皮膚軟部組織欠損の症例を検討した。BCC 27例, SCC 10例, MM, DFSP, ボウエン病, 血

管肉腫がそれぞれ1例, 外傷は11例であった。再建は単純切除縫合3例, 植皮術10例, 局所皮弁17例, nasolabial subcutaneous flap 6例, dorsal nasal flap 6例, combined flap 2例, 遊離複合組織移植が3例であった。ほぼ満足すべき結果が得られた。

3) 乳房再建

乳癌患者の乳房再建時に超音波による内胸動脈, 胸背動脈, 下腹壁動脈の血流および血管茎を術前, 術後に測定することにより, 遊離腹直筋皮弁に対する内胸動脈, 胸背動脈の血管茎, 血流速度, 血管抵抗指数からそれぞれのrecipient vesselとしての適合性を検討する。本研究は第1報として2002年日本形成外科学会で発表した。術前に超音波カラードップラーを用い腹壁動脈からの穿通枝を検索している。この方法は低侵襲であり, 穿通枝の術前検索には有用な方法であり, 2001年日本マイクロサージャリー学会において第1報を発表した。

4) 手足先天異常

平成13年度の手足先天異常の手術症例は64例で, 母指多指症16手, アペルト症候群10手4足, 多合趾症13足, 合指症4手2足, 橈側列形成不全4手, 裂手4手, 裂足4足, 巨趾症4足, 合短指症3手, CCRS 3手であった。学会活動としては, 日本形成外科学会誌21巻7号に掲載された論文「母指形成不全症の臨床像における形態, 機能解析」が日本形成外科学会学術奨励賞を受賞した。

5) Microsurgeryに関する臨床的研究

2001年のマイクロサージャリー学会においては, 栗原教授が足趾組織移植による手・指再建例の過去から症例をまとめて検討し報告された。遊離皮弁に関しては, 皮弁の種類などに関しては出尽くした感はあり, 今後はより低侵襲でcosmeticな結果が要求されるようになると思われる。本院では乳房再建は遊離腹直筋穿通枝皮弁を使用しているが, 術後の腹壁弛緩なども従来と比較して確実に減少している。今後も積極的に穿通枝皮弁やthin flapを臨床で応用していく。しかし, その分, 手技的難度は高くなる。術前診断などを充実させ, より確実な皮弁の選択についての研究も今後の課題と考える。

6) レーザー治療に関する研究

本院で全身麻酔下でレーザー治療を行った症例は, Qスイッチルビーレーザー 63例, 色素レーザー 54例, CO₂レーザー 1例, KTPレーザー 4例であった。Vascular malformationに対しKTPレーザー治療を行った全4例において, 臨床症状および画像所見上改善を認め, この結果は第45回日本形成外科学会学術集会において報告している。

7) リンパ浮腫の臨床

骨盤内悪性腫瘍、会陰部悪性腫瘍、乳房悪性腫瘍の術後合併症の四肢リンパ浮腫に対する外科的治療を、婦人科、泌尿器科とリンパ浮腫の特殊外来、治療を新設した。リンパ管静脈吻合の手術を下肢4例、上肢1例、下腹部・外陰部1例に行い、症例は増加している。

8) 静脈瘤の治療

1994年から当講座で高位結紮術と硬化療法を積極的にを行い、治療成績や入院期間の短縮などの経済性に良好な結果を得ている。硬化療法を始めた当初、伏在静脈瘤に対して硬化療法とSFJまたはSPJの1カ所のための結紮を行っていた。しかし、不全交通枝の弁不全による再発をみた。このため術前の静脈造影検査やドップラー検査で不全交通枝が明らかな場合はこれの結紮も積極的に行っている。治療回数を減らすため硬化療法と高位結紮は同時に行っているが、うっ滞性皮膚炎による皮膚の発赤、硬化像を伴う場合などは高位結紮、不全交通枝の結紮を行い、炎症所見の消失後、二次的に硬化療法を行っている。

9) 頭蓋骨早期癒合症行群に対する distraction osteogenesis

当科は主に Apert 症候群の症例に対して骨切り・骨移植に加えて、顔面用の骨延長器を使用した頭蓋・顔面一体型骨延長術を行い良好な結果を得ている。この方法は、従来の骨切り・骨移植と比べて軟部組織のより長い延長が可能であること、術後の経時的な Xp, CT, 3D-CT などにより延長の方向・距離を調節しながら行えることなどの長所があり、当科での症例も顔貌の改善の他、上気道狭窄による症状の改善も認められている。

「点検・評価」

臨床研究に関して

主として頭蓋顔面先天異常、手足先天異常、再建外科、レーザー治療、手および顔面外傷、マイクロサージャリーなどについて臨床研究を行った。再建外科においては「足趾組織移植による手・指再建症例の検討」などの報告を第28回マイクロサージャリー学会にてを行い、活発な討論が行われた。Craniosynostosis syndromeなどの頭蓋先天異常に対して骨延長器を利用した骨延長を脳外科と共に手術を行い、良好な結果を得ており、第42回日本先天異常学会にて報告した。手足の先天異常では第44回日本手の外科学会学術集会で「母指多指症のわれわれの分類」、第41回日本先天異常学会総会で「手先天異常における重度長軸欠損症例の分類」「手母指多

指症の疫学的検討」等の発表を行った。また、日本形成外科学会誌21巻7号に掲載された論文「母指形成不全症の臨床像における形態、機能解析」が高く評価され、日本形成外科学会学術奨励賞を受賞した。また、ミシガン州プロビデンスホスピタルに留学中に、Resident Research Conferenceで報告した「Easy Tissue Expansion of Mucosa-lined Prefabricated Flap for Cheek and Nose Reconstruction」と「The Effect of Low Molecular Weight Heparin in Skin Flap Survival」の両演題が口演部門でFirst Placeを獲得した。

基礎研究に関して

Craniosynostosis syndromeの遺伝子解析を続けて行っており、将来的には遺伝子治療につながるようにノックアウトマウスなどの検索を行っている。創傷治癒における研究は、2相性アポトーシスの創傷治癒における役割について行い、第10回日本形成外科基礎学術集会で発表を行い、高い評価を得て第11回の同学会においてランチョンセミナーの演題に選出された。また、臨床の場でも使用が始まっているヒト塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を利用して、自家遊離植皮の生着率の向上効果の検討の実験を始めている。絞扼性神経障害の実験的研究は科学研究費の奨励研究に選出されており、昨年に続いて実験を行っている。今年は、より実際の臨床の発生機序に近い状態のモデル作製を行っており、今後の臨床治療に大きな影響が与えられることが期待できる。人工骨補填材料である β -TCPを利用して頭蓋骨の欠損を修復する研究を行っている。この研究により今後の頭蓋、顎、顔面の再建においてdonorの犠牲がなくなり、特に先天異常の症例においては大きな成果が得られると期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tsukuno M, Nakamura A, Takai S, Kurihara K. Subcutaneous pleomorphic adenomas in two different areas of the face. Scand J Plast Surg Hand Surg 2002; 36: 109-11.
- 2) 寺尾保信, 坂東正士(都立駒込病院). 上顎部郭清後に顎下腺部 gustatory sweating (Frey 症候群)を生じた1例. 形成外科2001; 44: 397-401.
- 3) 栗原邦弘, 松井瑞子, 村井繁廣, 内田崇之, 高井重治. (特集)色素性母斑に対する治療法の選択 巨大色素性母斑に対するtwo step laser治療の応用. 形成外科2001; 44: 541-6.
- 4) 寺尾保信, 坂東正士¹⁾, 鈴木雅彦²⁾, 中村 弦³⁾, 宮

- 下久夫¹⁾(¹都立駒込病院形成外科)。ムコール真菌症による上顎、口蓋壊死を橈骨付前腕皮弁で再建した1例。形成外科 2001; 44: 801-7.
- 5) 栗原邦弘。(特集)皮膚レーザー治療の現況 特集序文。形成外科 2001; 44: 1165.
- 6) 松井瑞子, 栗原邦弘。(特集)皮膚レーザー治療の現況 血管性病変—単純性血管腫, 毛細血管拡張症—。形成外科 2001; 44: 1167-74.
- 7) 栗原邦弘, 松井瑞子, 内田崇之, 赤松久子。(特集)Skin surgery 基本手技 レーザー治療 色素性皮膚病変に対する治療。形成外科 2001; 44(増刊): S69-S75.
- 8) 栗原邦弘, 築野真理。「Carpenter 症候群の1例」(日形会誌 21: 112~117, 2001)の題名に関する一考察。日形会誌 2001; 21: 314-5.
- 9) 喜多陽子。母指形成不全症の臨床像による形態, 機能解析。日形会誌 2001; 21: 403-19.
- 10) 内田崇之, 栗原邦弘, 小林正大, 大村倫己, 黒木知子。母指多指症の我々の分類。日手の外科会誌 2002; 18: 875-80.
- 11) 栗原邦弘。(特集)実践 外科基本手技アトラス 日常よく遭遇する疾患の治療 外来における手技・処置 爪周辺疾患の治療。外科診療 2001; 84: 855-66.
- 12) 栗原邦弘。(特集)スポーツ外傷における皮膚損傷, 手足の疾患の治療 スポーツ外傷 日常遭遇する手足の諸問題の治療, その他の治療。臨スポーツ医 2001; 18: 647-59.
- 13) 栗原邦弘。寝たきりにならないため, させないために 高齢者の身体機能の回復・保持 とこずれ(褥瘡)の予防と処置。骨・関節・靭帯 2001; 14: 562-8.
- 14) 寺尾保信, 内田育宏(都立駒込病院)。下顎再建における軟部組織移植の重要性。頭頸部腫瘍 2002; 28: 80-5.
- 15) 栗原邦弘。解剖を中心とした脳神経手術手技 頭蓋骨早期癒合症の治療—形成外科的手技—。脳神外科 2002; 30: 155-62.
- 16) 田中俊英¹⁾, 長谷川譲¹⁾, 神吉利典¹⁾(¹厚木病院), 林淳也, 宇井啓人, 宇佐美信乃, 阿部俊昭。血管内手術と外科手術の併用が有用であった後頭部皮下動静脈瘻を合併した神経線維腫症の1例。脳神外科 2002; 30: 309-13.
- 3) 松井瑞子, ニノ宮邦稔, 渡辺規光, 宇井啓人, 栗原邦弘。血管吻合付加遊離腹直筋穿通枝皮弁による再建の経験。第44回日本形成外科学会学術集会。大阪, 4月。
- 4) 石田勝大, 武石明精, 栗原邦弘。男性乳癌の再建症例の検討。第44回日本形成外科学会学術集会。大阪, 4月。
- 5) ニノ宮邦稔, 栗原邦弘, 武石明精, 松井瑞子, 渡辺規光。鼻部悪性腫瘍手術例の検討。第44回日本形成外科学会学術集会。大阪, 4月。
- 6) 杉山敦樹, 栗原邦弘。(展示発表) Symbrachyductyly に於ける手根骨発現数について。第44回日本手の外科学会学術集会。大阪, 5月。
- 7) 内田崇之, 栗原邦弘, 小林正大, 大村倫己, 黒木知子。母指多指症のわれわれの分類。第44回日本手の外科学会学術集会。大阪, 5月。
- 8) 篠田明彦, 松井瑞子, 築野真理, 赤松久子, 栗原邦弘。合短指症に対して血管柄付き指移行術を行った2例。第44回日本手の外科学会学術集会。大阪, 5月。
- 9) 内田崇之, 栗原邦弘, 内田 満, 増沢源造。手母指多指症の疫学的検討。第41回日本先天異常学会総会・学術集会。横浜, 7月。
- 10) 築野真理, 内田崇之, 喜多陽子, 栗原邦弘。Median cervical cleft の1例。第41回日本先天異常学会総会・学術集会。横浜, 7月。
- 11) 赤松久子, 松井瑞子, 小林正大, 栗原邦弘。First brachial cleft — a case of type II —。第41回日本先天異常学会総会・学術集会。横浜, 7月。
- 12) Miyawaki T, Degner D¹⁾, Jackson IT¹⁾, Elmazar H¹⁾, Brakat K¹⁾, Andrus L¹⁾ (¹Providence Hospital)。Easy tissue expansion of prelaminated mucosal-lined flaps for cheek reconstruction。第10回日本形成外科学会基礎学術集会。東京, 10月。
- 13) 赤松久子, 松井瑞子, 栗原邦弘。絞扼性神経障害の実験的研究。第10回日本形成外科学会基礎学術集会。東京, 10月。
- 14) 中村晶子, 渡辺利明, 山下 廣, 栗原邦弘。アポトーシスの経時的変化と創傷修復機能の関連性。第10回日本形成外科学会基礎学術集会。東京, 10月。
- 15) 栗原邦弘, 林 博之, 野嶋公博, 松井瑞子。足趾組織移植による手・指再建例の検討。第28回日本マイクロサージャリー学会総会・学術集会。山梨, 11月。
- 16) Ninomiya K, Kurihara K, Watanabe N, Kobayashi M。Bio-absorbable bone fixation system for facial bone fracture。The 12th China-Japan Joint Meeting on Plastic Surgery。Tokyo, Nov.
- 17) Kita Y, Kurihara K。Diagnosis and Treatment for the Radial Ray Deficiency。The 12th China-Japan Joint Meeting on Plastic Surgery。Tokyo,

III. 学会発表

- 1) 野嶋公博, 大村倫己, 栗原邦弘。褥瘡の治療と術式の選択。第44回日本形成外科学会学術集会。大阪, 4月。
- 2) 赤松久子, 篠田明彦, 内田崇之, 松井瑞子, 栗原邦弘。Qスイッチルビーレーザーによる太田母斑の治療経験。第44回日本形成外科学会学術集会。大阪, 4月。

Nov.

- 18) Matsui M, Kurihara K. Restoraction of Facial Contour due to Hemifacial Atrophy Using Free Vascularized Fascia Flap. The 12th China-Japan Joint Meeting on Plastic Surgery. Tokyo, Nov.
- 19) 二ノ宮邦稔, 栗原邦弘, 武石明精, 松井瑞子, 渡辺規光. 鼻部再建例の検討. 第 19 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 横浜, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 武石明精, 栗原邦弘. 皮弁の基礎知識 医用ピルの使用. 波利井清紀編. 皮弁・筋皮弁実践マニュアル. 東京: 全日本病院出版会, 2002. p. 54-61.

心 臓 外 科 学 講 座

- | | |
|------------|--------------------------|
| 教 授: 黒澤 博身 | 心臓外科 |
| 助教授: 堀越 茂樹 | 虚血性疾患, 大血管の手術 |
| 助教授: 森田紀代造 | 先天性心疾患, 心筋保護, 骨格筋の心臓への応用 |
| 講 師: 鈴木 和彦 | 虚血性心疾患, カテーテル治療 |
| 講 師: 水野 朝敏 | 虚血性心疾患, 先天性心疾患, 心筋保護 |

研 究 概 要

I. 遺伝子治療による血管新生・細胞移植による心臓再生に関する研究

心臓は、個体の臓器代謝や機能の保持にかかせない循環機能を司り、これにより生命維持の中核と位置づけられる。また、個体発生においてはいち早く分化を果たし、他の臓器の分化形成をおしすすめる役割を担っている。しかし、この特異的に分化した機能を有する心臓には、再生能がない。そのため一部の心筋細胞に障害が生じた場合、障害心筋の機能を他の心筋が代償しようとして、過度の負担を受けてしまう。このような心筋障害は、雪だるま式に増大し、最終的に重症心不全の状態となり、生命維持が困難な状況へと進んでしまう。現在、障害心筋の機能代償の治療法としては、移植以外にないと言えるが、移植医療はドナー不足などの問題により、円滑に機能していないのが現状である。

ここで、我々は障害心筋を再生するために、遺伝子導入による治療法の確立を試みる。HIF-1 α 遺伝子導入により、虚血にさらされ死に瀕している心筋細胞に新しい血管新生を促進させ、再循環を巡らせる。つまり、心筋機能を再生させるというアプローチである。

また、心筋細胞として分化の完了した細胞は、それ自体には再生能がない。これに対し、遊離広背筋で代用するという研究は数多くなされ、臨床応用も進められている。しかし本来違う性質であることが最大の問題点であり、これを解決するために骨格筋から心筋への分化誘導を試みるのが非常に重要となってくる。さらに、遊離広背筋に部分的虚血が生じてしまうことも問題である。この虚血による機能低下を、HIF-1 α 導入での血管新生により解消する。加えて、虚血心のモデルを作製し、虚血心筋に直接 HIF-1 α 導入を行い、血管新生を促し、心機能改善を実験的に証明する。細胞の分化誘導はその細胞を取

り巻く環境にかなり左右されると考えられるが、ここで HIF-1 α を用いて、骨髄間質細胞中に存在する幹細胞に分化誘導をかけて、血管系、心筋への分化誘導の可能性について実験的に検討する。

HIF-1 α 導入により、血管新生を誘導し、さらに骨格筋を心筋へ分化させることができれば、心筋梗塞や心筋症において画期的な治療法を拓くこと、つまり心臓機能の再生が可能となる。

本研究によって、新しい世紀における治療、“心臓再生のための遺伝子治療”を目指している。

II. 立体三次元再構築法による複雑心奇形における刺激伝導系の組織学的検討

先天性心疾患に対する外科治療は近年著しい発展を遂げ、その背景には手術手技補助手段の向上とともに多種多様を極める複雑心奇形の病態や形態的特徴の救命が大きく寄与していると考えられる。複雑心奇形の多くは、その心内構築、特に刺激伝導系の解剖学的特徴が正常と著しく異なることが予想されるが、現在この点に関する確立された研究結果はない。当教室では各種複雑心奇形の刺激伝導系の詳細な解剖学的差異を明らかにする目的で病理解剖から得られた心標本を用いて 1,000 slices/1 cm の心室中隔連続切片標本を作成し組織学的に刺激伝導系の走行を分析している。さらに当教室では得られた組織学的所見をコンピュータ上に取り込み、刺激伝導系の心室中隔内での走行を三次元的に立体再構築する方法を確立し右心室圧負荷疾患/容量負荷疾患や無脾症候群/多脾症候群など各種の疾患群ごとの特徴を比較検討している。

III. 心筋保護法に関する研究

近年開心術の適応疾患、術式の拡大により長時間の大動脈遮断を要する症例や、低左心機能を有する重症例が増加しつつある。これら high risk 症例に対する現在の心筋保護法にはまだ改善の必要があり安全な心筋保護法の確立はきわめて重要な課題である。

1. 順行性および逆行性、常温および低温血液心筋保護法 (Integrated blood cardioplegia) の有効性に関する研究

当教室の心筋保護の基本方針である Integrated blood cardioplegia の総合的戦略の臨床的有効性を、(1) 心筋虚血中の心筋代謝変動 (Lactate/Pyruvate, Redox potential, 心筋 pH), (2) 再灌流後の心筋障害マーカー (CK-MB, Myocine LCI, Lipid hydroperoxide), (3) 術後心筋収縮能 (左室

圧-容積関係における心機能評価) を指標として、従来の心筋保護法と比較検討しその優れた保護効果を確認した。さらに、長時間開心術症例や低左心機能を有する重症例における有用性を確認すると共に、各疾患別に心筋保護の総合戦略についても検討している。

2. NO donor 添加心筋保護液の冠動脈内皮細胞保護効果に関する研究

心筋保護液の改良により心臓の手術は安全に行うことが出来るようになってきているが、現在使用されている心筋保護液と言えども、完全なものではない。特に、現在の心筋保護液は、心機能の保存においてはほぼ満足できる状態ではあるが、冠動脈内皮細胞に対する保護効果はかならずしも充分とはいえず、手術中、手術直後、さらには術後、遠隔期に冠動脈内皮細胞の障害に起因する心筋障害、冠動脈病変の進行などが少なからず認められている。したがって、従来行われている心筋細胞に対する保護とともに、冠動脈血管内皮細胞の保護を行うことは、心臓外科手術、特に、現在臨床で一般的に行われている大動脈-冠動脈バイパス手術において、手術成績および遠隔期の成績を向上させる可能性がある。

当教室では心筋保護液に nitric oxide (NO) の donor である L-arginine を添加し、心筋保護効果と共に、冠動脈内皮細胞の保護効果を合わせ持った心筋保護液の開発を目的とした研究を行っている。現在までに、Conductance catheter を用いた心機能 (収縮期心機能および拡張機能) の測定、心筋保護液注入時および再灌流後の大動脈血と冠静脈血の NO の測定、冠動脈内皮細胞の NO 産生の測定、冠動脈血管内皮細胞の保護効果の証明のための冠動脈の血管拡張能を指標とし、その有用性を確認している。

IV. 骨格筋の心臓への応用に関する研究

1. Dynamic Cardiomyoplasty

自己有茎骨格筋グラフトを用いた循環補助いわゆる Dynamic Cardiomyoplasty は欧米を中心に 600 例以上の臨床例が施行され、重症心不全に対する新しい治療法として確立されつつある。当教室では本法実施上の技術的問題点の解決を目的にイヌを用いた実験的研究を施行した。現在、本邦における本手術の導入を目指して適応疾患・適応条件の検討を行い臨床応用開始の準備中である。

2. Skeletal Muscle Ventricle (SMV: 骨格筋心室) による循環補助

Dynamic Cardiomyoplasty に比較して、より効率的な循環補助が可能な Skeletal Muscle Ventricle

cleを用いた循環補助法の開発を目指して、イヌを用いた実験的研究を施行し、短期間における循環補助効果を評価、確認した。さらにSMV内面の抗血栓性向上のため細胞接着性ポリマーを応用して、培養内皮細胞をSMV内面に被覆し、ハイブリッド循環補助装置を試作、検討中である。

3. 先天性心疾患の心室形成術への応用

他に治療法のない複雑心奇形の形態的修復術として自己骨格筋グラフトを用いた心室形成術および自己骨格筋導管によるdynamic Fontan手術の実験的研究を行い、短期の有効性が確認された。現在慢性実験により本術式の長期有用性を検討中である。

V. 心機能に関する研究

1. 圧-容積曲線を用いた心機能解析

心疾患は術直前直後で大きくその血行動態が変化する。その変化を詳細に検討するために、術中の人工心肺開始直前と人工心肺離脱直後に左室圧-容積曲線を求め利用してきた。

各疾患において術後改善される圧及び容積負荷の消失が、心収縮拡張能の正常化に大きく寄与していることは明らかとなっている。さらに、術後圧及び容積負荷の増加する一部の先天性心疾患においては、その収縮拡張様式の変化が把握され、より質の高い術後管理が可能となった。

現在着目しているのは、術後の低い心筋酸素消費量と良好な外的仕事効率の獲得であり、そのためには、術前の良好な心機能が重要であることがわかってきた。現在汎用されている比較的主観的な各疾患の手術適応を、より客観的な定量化された指標とすべく、検討を重ねている。また、術後遠隔期の心機能の変化とその術前状態の比較検討を行うため、術前後の心カテーテル検査時にも圧-容積曲線による検討を行っている。

VI. 弁膜症に関する研究

1. 大動脈弁に関する研究

現在までに大動脈弁輪に対する至適人工弁サイズの検討を行ってきた。体表面積で1.4 m²以上の症例では、23 mm以上の人工弁が必要であることを、薬物負荷ドブラー検査より明らかにしてきた。以上より、狭小大動脈輪に対し積極的に弁輪拡大術を行ってきた。今後、弁輪拡大を行った症例の中期遠隔成績のLV massを経時的に計測し、左室への負荷軽減度合を検討する予定である。

2. 僧帽弁に関する研究

僧帽弁閉鎖不全症に対し、自己弁を温存する形成

術を積極的に行ってきた。現在までに約80症例を経験し、2例を除き良好な手術成績を得ている。本手術法を普遍的な術式に確立する目的で、術前後に経食道エコー法ならびに心臓カテーテル検査を行い、形態学的と血行力学的な両面より手術法の詳細を検討中である。

3. 自己肺動脈グラフトによる大動脈基部置換術 (Ross) 手術の臨床的研究

研究業績

I. 原著論文

- 1) Morita K, Kurosawa H, Koyanagi K, Nomura K, Uno Y, Naganuma H, Matsumura Y, Inoue T. Atrioventricular groove patch plasty for anatomically corrected malposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 872-8.
- 2) Hashimoto K, Sasaki T, Hachiya T, Onoguchi K, Takakura H, Oshiumi M, Takeuchi S. Superior hepatic mitochondrial oxidation-reduction state in normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1179-86.
- 3) Hashimoto K, Onoguchi K, Takakura H, Sasaki T, Hachiya T, Oshiumi M, Takeuchi S. Beneficial effect of balloon-induced pulsatility on brain oxygenation in hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 2001; 42: 587-93.
- 4) Hashimoto K, Oshiumi M, Takakura H, Sasaki T, Onoguchi K. Congenital mitral regurgitation from absence of the anterolateral papillary muscle. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1386-7.
- 5) Morita K, Kurosawa H, Nomura K, Ko Y, Hanai M, Kawada N, Matsumura Y, Inoue T. Right ventricular dynamic cardiomyoplasty for the univentricular heart with pulmonary hypertension. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 207-15.
- 6) Nomura K, Kurosawa H, Morita K, Tanaka K, Shimizu S. Pulmonary thromboembolism after one and a half ventricle repair. Successful catheter-directed thrombolysis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 138-40.
- 7) 森田紀代造, 黒澤博身, 野村耕司, 長沼宏邦, 松村洋高, 川田典靖, 井上天宏, 木ノ内勝士. (特集) 右室流出路再建術の工夫と成績-PTFE1弁付きパッチによるFallot四徴症の右室流出路再建術. *胸部外科* 2001; 54: 631-6.
- 8) 森田紀代造. 統合型血液心筋保護法の臨床的意義. *Ther Res* 2001; 22: 1163-9.
- 9) 佐々木達海, 高倉宏充, 橋本和弘, 蜂谷 貴, 小野

口勝久, 花井 信, 竹内成之, 新井達太. オープンピポット構造を有する ATS 人工弁の使用経験. 埼玉医会誌 2001; 36: 179-83.

- 10) 橋本和弘, 小野口勝久, 佐々木達海, 高倉宏充, 蜂谷 貴, 花井 信, 竹内成之, 新井達太, 堀江俊伸, 今井嘉門. 開院以来の 6 年間における冠動脈バイパス手術症例の検討 手術危険因子の解析と手術方針の変化. 埼玉医会誌 2001; 36: 77-80.
- 11) 長沼宏邦, 益子健男, 田中 圭. 特発性血小板減少性紫斑病を合併した腹部大動脈瘤切迫破裂の 1 治療例. 日心臓血管外会誌 2001; 30(4): 220-2.
- 12) 森田紀代造, 黒澤博身. (特集)小児心臓外科の最前線—単心室 Fontan 手術 Staged Approach の有用性. Cardiovasc Med-Surg 2001; 3: 68-75.
- 13) 森田紀代造, 黒澤博身. (特集)小児心臓外科の最前線—Ross 手術. Cardiovasc Med-Surg 2001; 3: 86-92.
- 14) 森田紀代造, 黒澤博身. (特集)弁膜症手術の最近の動向—Ross 手術の適応と成績. 日外会誌 2001; 102: 330-6.

III. 学会発表

- 1) 清水昭吾, 黒澤博身, 森田紀代造, 鈴木和彦, 奥山浩, 石井信一, 野村耕司, 多々良彰, 長沼宏邦, 川田典靖, 松村洋高, 井上天宏. 先天性大動脈弁狭窄に対する ROSS 手術の術後早期成績. 第 54 回日本胸部外科学会総会. 大阪, 10 月.
- 2) 金澤俊行, 益子健男, 田中 圭. 早期血栓閉塞型 Stanford A 型大動脈解離に対して外科的治療が必要となった 5 例の検討. 第 101 回日本外科学会総会. 仙台, 4 月.
- 3) 益子健男, 田中 圭, 金澤俊行. 弓部大動脈瘤に対する分枝再建先行術式. 第 29 回日本血管外科学会総会. 福岡, 5 月.
- 4) 益子健男. 成人心臓病に対する外科治療の実際. 平成 13 年度富士市民大学. 富士, 6 月.
- 5) 益子健男, 田中 圭, 金澤俊行. 2 枚パッチを用いた infarct exclusion 法. 第 13 回静岡県心臓血管外科手術手技ビデオカンファランス. 静岡, 6 月.
- 6) 益子健男. 富士市立中央病院心臓血管外科の 8 年. 第 20 回富士循環器疾患研究会. 富士, 7 月.
- 7) 金澤俊行, 益子健男, 田中 圭. 弓部置換に対する Modified Arch First Technique の早期成績. 第 32 回日本心臓血管外科学術総会. 大阪, 2 月.
- 8) 花井 信, 橋本和弘, 小野口勝久, 高倉宏充, 蜂谷貴, 佐々木達海. Off-pump CABG における stroke 発生の予防. 第 32 回日本心臓血管外科学術総会. 大阪, 2 月.
- 9) 白鳥一明, 大西一好, 青木功雄. 補助循環を用いた

悪性腫瘍手術 3 例. 第 10 回甲信心臓血管外科カンファレンス. 長野, 7 月.

IV. 著 書

- 1) 森田紀代造, 黒澤博身. チアノーゼを伴う小児の先天性心疾患. 篠山重威, 矢崎義雄編. 循環器疾患最新の治療 2000-2001. 東京: 南江堂, 2000. p. 211-6.
- 2) 森田紀代造, 黒澤博身. 先天性大動脈弁狭窄症. 門間和夫編著. ガイドラインに基づく成人先天性心疾患の臨床. 東京: 中外医学社, 2001. p. 110-4.
- 3) Morita K, Yoshitake F. Chapter 16: Myocardial protection strategies in routine coronary and valve operations. In: Beyersdorf F, ed. Ischemia-reperfusion injury in cardiac surgery. Texas: Landes Bioscience, 2001. p. 184-97.
- 4) 森田紀代造, 黒澤博身. Ross 手術. 川島康生, 細田 瑳一, 篠山重威監修. 心臓病の最新医療 (先端医療シリーズ 12: 心臓病). 東京: 先端医療技術研究所, 2001. p. 172-8.

産婦人科学講座

教授：田中 忠夫	生殖免疫学，出生前診断学
教授：落合 和徳	婦人科腫瘍学，腫瘍内分泌学，中・高年女性医学，産婦人科手術
教授：安田 允	婦人科腫瘍学，婦人科病理学
教授：落合 和彦	周産期の生理と病理，婦人科細胞診，更年期医学，スポーツ医学
助教授：佐々木 寛	婦人科腫瘍学，細胞診断学内視鏡手術，放射線生物学
助教授：神谷 直樹	生殖内分泌（骨代謝）
助教授：木村 英三	婦人科腫瘍学，腫瘍マーカー，癌化学療法
講師：恩田 威一	産科における栄養と代謝，出生前診断学，周産期医学
講師：磯西 成治	婦人科腫瘍学
講師：新美 茂樹	婦人科腫瘍学
講師：渡辺 直生	妊娠時における代謝
講師：小林 重光	婦人科腫瘍学
講師：岡本 愛光	婦人科腫瘍学，分子産婦人科学
講師：許山 浩司	生殖内分泌学

研究概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 卵巣癌，流産における KGF, KGFR の変化
われわれがポジショナルクローニングで単離した KGF およびその受容体である KGFR の発現を卵巣癌症例，正常組織，流産絨毛，正常妊娠絨毛症例を用いて RT-PCR，免疫組織学的検討した結果，卵巣癌組織，流産絨毛で KGF, KGFR とも高発現を示した。KGF, KGFR は卵巣癌，流産の病態に深く関与していることが示唆され，特に卵巣癌の分子標的治療のターゲットとして期待される。

2. 上皮性卵巣癌に対するパクリタキセル・カルボプラチン併用化学療法の有用性に関する多施設共同 Phase II study

上皮性卵巣癌に対するパクリタキセル 180 mg/m²，カルボプラチン AUC5 による多施設共同 Phase II study の事務局としてデータを解析中であり，2003 年 8 月に最終結果が確定する。

3. 上皮性卵巣癌再発例に対する Weekly T-J 療法の Phase I study

附属 4 病院共同にてパクリタキセル 60 mg/m²，カルボプラチン AUC2 より Phase I study を終了した。Phase II への推奨用量は T 80 mg/m²，JAUC2 に確定した。

4. 多目的酸素電極装置を用いた抗癌剤感受性試験の臨床応用

基礎実験として，同一癌組織内でも感受性に heterogeneity が存在することを明らかにした。再発癌に対して本法に基づいたレジメによる化学療法を実施し，良好な結果を得ている。

5. 抗癌剤耐性とミトコンドリア

ミトコンドリア (MT) 膜電位は白金感受性の IC50 と逆相関を認めるとともに，白金自然耐性機序にも MT の関連性が示唆された。Bcl-2 発現は耐性細胞においてシスプラチン (DDP) 処理により感受性細胞の約 4 倍の発現亢進を認めた。一方，DDP 処理により感受性細胞では，MT からの CytC 放出が認められるのに対し耐性細胞では，CytC 放出は抑制された。以上のことから，白金耐性細胞の MT の変化は MT を介するアポトーシスシグナルの不活性化をきたすことにより薬剤耐性をもたらしているものと考えられる。

6. 子宮筋腫の発生，増大に關与する遺伝子の検討

子宮筋腫は第 7 染色体の 7q22 領域に高頻度に Allelic imbalance (AI) が報告されており，我々はこの領域を中心とした microsatellite 変化について検討した結果，子宮筋腫の発生，増大に關与する遺伝子が D7S2545 と D7S2420 の間に存在する可能性を見出した。さらにこの領域に存在する遺伝子について発現変化を検討したところ，LAMB1 (Laminin beta1)

遺伝子に關して正常子宮筋層に比較し子宮筋腫領域で発現の増大が 21 例中 12 例 (57%) と高頻度に検出された。Laminin は細胞の接着，遊走，成長のほか，細胞分化，神経突起の成育，腫瘍細胞の転移促進など幅広い生物活性をもち，LAMB1 の機能面からも子宮筋腫の発生増大に何らかの關与している可能性が示唆され，子宮筋腫の分子標的治療のターゲットとして期待される。

7. 子宮筋腫による過多月経に対する子宮動脈塞栓術について

子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術 (UAE) の有効性について検討した。透視下に子宮動脈内にカテーテルを挿入し，PVA あるいは gelatin spong で両側子宮動脈を塞栓した。術後に全例で月経血量の減少

がみられ、子宮筋腫のサイズも縮小がみられた。UAE が短期的に効果があることはあきらかであるが、長期的効果や妊孕性に与える影響は不明であり、今後の検討が必要である。

II. 周産期母子医学

1. 子宮内発育遅延 (IUGR) 胎盤におけるアポトーシスの検討および発現プロファイルの検討

IUGR 胎盤において p53, bcl-2, BAX, caspase3, 8, cytokeratin fragment について免疫組織学的検討を行い、アポトーシスが関与していることが示唆された。さらに Discordant twin のそれぞれの胎盤から RNA を抽出し、9121 遺伝子の cDNA マイクロアレイを行い、IGFBP1 遺伝子および Follistatin like 3 遺伝子が IUGR 胎盤において 10 倍以上の高発現を呈した。この結果は IGF1, Activin の両シグナルパスウェイが IUGR の成因にきわめて密接に関与していることを示唆し、IUGR の分子標的治療の開発が期待される。

2. 母体血中の胎児細胞分離に関する研究

母体血中に混入する胎児由来有核赤血球を分離・回収し、安全な方法で胎児診断を行う基礎的研究を行っている。我々の行っている方法は従来の方法と全く異なり、血球に発現している糖鎖を利用したレクチン-メッシュフィルター法で絨毛採取、羊水穿刺にかわる方法として期待される。

3. Human Protocadherin の分子特性とヒト胎児脳における発現性に関する研究

我々のクローニングした Human Protocadherin-2 と Classic Cadherin との分子特性の相違を検討し、ヒト胎児の中樞神経系での発現態度より中樞神経系の発生段階での関与について研究を行っている。

4. 近年妊娠直前から妊娠時における葉酸摂取量の不足が、二分脊椎をはじめとする神経管欠損症の一因となることが報告されている。しかし本邦では妊婦の葉酸摂取量は把握されていない。そこで妊娠初期に血中葉酸値を測定することにより、妊娠直前の葉酸摂取量を推察した。また妊娠前・中・後期に血清葉酸値を測定し、その推移を検討することにより、妊娠中における葉酸摂取量の充足度を推察した。

III. 生殖内分泌学

1. 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) に対する腹腔鏡下卵巣穿孔術の効果
同疾患に対するホルモン環境の是正・排卵誘発・

妊娠成立において、腹腔鏡下に卵巣穿孔術を行うことによって薬物療法に比べ有意な改善が得られるという結論を得た。

「点検・評価」

研究概要にあるように、産婦人科学の3本柱である1) 婦人科腫瘍学、2) 周産期母子医学、そして3) 生殖内分泌学の分野で幅広く基礎的および臨床的研究が継続的に展開されている。教室の伝統である婦人科腫瘍学の分野において特にその活動は活発であり、cDNA アレイなどの新しい分子生物学的手法を用いた卵巣癌あるいは子宮癌の発生と進展に係わるいくつかの遺伝子が同定され、その意義が検討された。中でも、癌と妊娠との発育の類似性からアプローチする研究方向は興味深く、KGF あるいは KGFR の責任遺伝子としての関与が示唆され、将来の分子標的治療のターゲットとしても期待される。また、抗癌化学療法に関しては、卵巣癌に対する Paclitaxel を用いたレジメの有用性が多くの施設とも共同して検討されており、新しい投与方法である weekly TJ 療法についても検討を進めており、すでに臨床に還元されている。抗癌剤の新しい感受性試験・耐性機構についての研究は、近い将来の臨床応用を目指している。子宮筋腫に対する動脈塞栓療法、卵巣腫瘍の腹腔鏡診断・手術は、臨床の場で有用な診断・治療法として確立され、すでに多くの症例に導入されている。

周産期母子医学の分野では、胎盤の発育とアポトーシス、および胎児発育に関与する遺伝子解析が進められ、IGFBP-1 あるいは Ferristatin like-3 遺伝子が有力な候補遺伝子として示唆されている。葉酸と二分脊椎との関連も注目されている分野であり、まずは妊婦栄養学的面からの検討がなされた。また、胎児脳発育に関与する遺伝子が検索されている。

生殖内分泌学の分野では、不妊と強く関連する子宮腺筋症・内膜症の発生とエストロゲンの関与が明らかにされ、多嚢胞性卵巣に対する腹腔鏡下卵巣穿孔術の有効性が臨床的にも確認された。

このように、「患者さんのため」の基礎的・臨床的研究が展開されており、実際、その成果の一部は癌をはじめとする腫瘍症例・不妊症例・妊婦あるいは胎児の治療成績はもとより、QOL の改善にも寄与している。また、国内外における学会での発表も積極的に行われ、教室の方針をアピールしている。多忙な臨床という隘路もあるが、今後はより積極的な論文執筆への姿勢を求めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takakura S, Kohno R, Manda R, Okamoto A, Tanaka T, Yokota J. Genetic alterations and expression of the protein phosphatase 1 genes in human cancers. *Int J Oncol* 2001; 18: 817-24.
- 2) Shinozaki H, Okamoto A, Shimizu K, Saito M, Yokota J, Ochiai K. Absence of p51 alteration in human ovarian cancer. *Int J Oncol* 2001; 18: 549-52.
- 3) Yamamoto K, Okamoto A, Isonishi S, Ochiai K, Ohtake Y. A novel gene, CRR9, which was up-regulated in CDDP-resistant ovarian tumor cell line, was associated with apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 1148-54.
- 4) Yamamoto K, Okamoto A, Isonishi S, Ochiai K, Ohtake Y. Heat shock protein 27 was up-regulated in cisplatin resistant human ovarian tumor cell line and associated with the cisplatin resistance. *Cancer Lett* 2001; 168: 173-81.
- 5) Sawa R, Hayashi Z, Tanaka T, Onda T, Hoshi K, Fukada Y, Takai Y, Taketani Y, Kubo T, Hamada H, Yoshida K, Nakamura Y, Okai T, Sakai M, Kaneoka T, Makino Y, Aono T, Maeda K, Honda R, Okamura H, Sago H, Kitagawa M, Minoura S, Inaba J, Terakawa N, Nagata N, Shimomura K, Sapeta MJ, Estabrooks LL. Rapid detection of chromosome aneuploidies by prenatal interphase FISH and its clinical utility in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27: 41-7.
- 6) Sato S, Yajima A, Sasaki H, Mizutani K, Honjo H, Yamamoto K. Prognostic value of thymidine phosphorylase immunostaining in patients with uterine cervical cancer treated concurrently with uterine cervical cancer treated concurrently with doxifluridine, radiotherapy and immunotherapy. *Oncol Rep* 2001; 8: 239-44.
- 7) Yamamoto K, Noda K, Hatae M, Kudo T, Hasegawa K, Sasaki H. Effects of concomitant use of doxifluridine, radiotherapy and immunotherapy in patients with advanced cervical cancer. *Oncol Rep* 2001; 8: 273-7.
- 8) Ezaki K, Motoyama H, Sasaki H. Immunohistologic localization of estrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 815-9.
- 9) Kitagawa M, Natori M, Katoh M, Sugimoto K, Omi H, Akiyama Y, Sago H. Maternal transmission of *Helicobacter pylori* in the perinatal period. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27: 225-30.
- 10) Kitagawa M, Sugiura K, Omi H, Akiyama Y, Kanayama K, Shinya M, Tanaka T, Yura H, Sago H. New technique using galaxies-specific lectin for isolation of fetal cells from maternal blood. *Prenat Diag* 2002; 22: 17-21.
- 11) Shiotsuka S, Isonishi S. Differential sensitization by orobol in proliferating and quiescent human ovarian carcinoma cells. *Int J Oncol* 2001; 18: 337-42.
- 12) Sakamoto M, Kondo A, Kawasaki K, Goto T, Sakamoto H, Miyake K, Koyamatsu Y, Akiya T, Iwabuchi H, Muroya T, Ochiai K, Tanaka T, Kikuchi Y, Tenjin Y. Analysis of gene expression profiles associated with cisplatin resistance in human ovarian cancer cell lines and tissues using cDNA microarray. *Human Cell* 2001; 14: 305-15.
- 13) Sugiura K, Kitagawa M. Cell-cell adhesion by E-cadherin promotes cell spreading in adenocarcinoma cells: a possible role of classic cadherins in cytoskeleton organization. *Jikeikai Med J* 2001; 48: 85-102.
- 14) Isonishi S, Saitou M, Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T. Mitochondria in platinum resistant cells. *Human cell* 2001; 14(3): 203-10.
- 15) 木村英三, 落合和徳, 岡村洲博, 水谷栄彦, 丸尾 猛, 前田平生, 星 順隆, 田中忠夫. 婦人科悪性腫瘍手術症例における自己血輸血, 同種血輸血の生存率及び術後細胞性免疫能に関する検討. *日産婦会誌* 2001; 53: 821-30.
- 16) 川口理恵, 中島邦宣, 種元智洋, 大浦訓章, 高梨裕子, 岡本愛光, 許山浩司, 恩田威一, 落合和徳, 安田 允, 田中忠夫. 当科における妊娠中の子宮筋腫核出術. *産婦手術* 2001; 12: 73-8.
- 17) 舞床和洋, 江崎 敬, 廣嶋牧子, 大浦訓章, 許山浩司, 佐々木寛, 田中忠夫, 多田聖郎. 卵巣チョコレート嚢胞におけるエストロゲン受容体発現に関する研究. *エンドメトリオーシス研究会誌* 2001; 22: 193-6.
- 18) 堀江裕美子, 橋本朋子, 茂木 真, 高倉 聡, 高野浩邦, 渡辺直生, 福島和夫, 田中忠夫. 妊娠中の血中葉酸濃度に関する検討. *日本産科婦人科栄養代謝研究会誌* 2001; 7: 24-5.
- 19) 坂本 優, 近藤亜矢子, 河崎恵子, 坂本宙子, 後藤友子, 三宅清彦, 小屋松安子, 秋谷 司, 岩淵浩之, 室谷哲弥, 落合和徳, 田中忠夫, 菊池義公, 天神美夫. マイクロアレイ法による卵巣癌の抗薬剤耐性関連遺伝子発現プロファイルの解析. *Oncol Chemother* 2001;

17: 244-52.

- 20) 岡本愛光, 山本佳津恵, 斎藤美里, 磯西成治, 大竹康之, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣がんの抗がん剤耐性化機構に関する遺伝子. *Oncol Chemother* 2001; 17: 261-7.
- 21) 高田 全, 江崎 敬, 舞床和洋, 廣嶋牧子, 大浦訓章, 許山浩司, 小田原靖, 落合和徳, 田中忠夫. 不妊治療後初期流産症例の染色体分析—排卵誘発あるいは自然妊娠後流産例との比較検討—. *日受精着床会誌*. 2001; 18: 147-50.
- 22) Nariai K, Numazaki S, Iwaki T, Ohkawa K, Kondoh M, Tanaka T, Kanayama K, Sato K, Takahashi H. Quantitative and qualitative evaluation of macrophages collected from the rabbit regressive corpus luteum. *日本生殖免疫学会雑誌* 2001; 16: 5-8.
- 23) 安田 允, 小林重光, 佐々木博, 田部 宏. 子宮肉腫のIAP療法の有用性について. *産婦の実際* 2001; 50: 507-11.
- 24) 安田 允, 木村英三, 宇田川康弘, 野沢志郎, 菊池義久, 西田正人. 卵巣癌に対する Paclitaxel と Carboplatin の併用療法の Pilot-Phase I study. *癌と化療* 2001; 28: 493-8.
- 25) 木村英三, 安田 允, 菊池義久, 西田正人, 上坊敏子. タキサン製剤を中心とした卵巣癌治療の実際. *日本婦人科悪性腫瘍化学療法学会誌* 2001; 17: 202-8.
- 26) 林 博, 西井 博, 上田 和, 高梨裕子, 小林重光, 安田 允. 卵巣癌における Cisplatin 腹腔内投与方法. *癌と化療* 2001; 28: 2043-8.
- 27) 高野浩那, 木村英三, 三沢裕子, 篠崎英雄, 落合和彦, 橋本朋子, 和知敏樹, 安田 允, 国東志郎, 新美茂樹, 田中忠夫. 子宮体癌における基幹部切除の意識—I期を中心に当院における 294 例の分析から—. *日婦腫瘍会誌* 2002; 20: 410-5.
- 28) 木村英三, 三沢昭彦, 田部 宏, 鈴木永純, 小林重光, 安田 允, 田中忠夫, 石川 博. 多目的酸素電極装置を用いた抗癌剤感受性試験法の開発. *産婦の世界* 2002; 54: 191-9.
- 29) 遠藤尚江, 廣嶋牧子, 舞床和洋, 大浦訓章, 許山浩司, 落合和徳, 田中忠夫. Conventional IVF 受精不良例に対する ICSI の治療成績. *日受精着床会誌* 2002; 19: 145-7.

II. 総 説

- 1) 岡本愛光, 篠崎英雄, 落合和徳, 田中忠夫. p16INK4a と p19ARF(p14ARF). *細胞培養工学* 2001; 27: 220-4.
- 2) 岡本愛光, 梅原永能, 種元智洋, 落合和徳. ヘルペスウイルス, パピローマウイルス. *血・免疫・腫瘍* 2001;

6: 163-70.

- 3) 遠藤尚江, 岡本愛光, 小澤真帆, 新家 秀, 森裕紀子, 斎藤美里, 落合和徳, 田中忠夫. 流産における遺伝子発現の変化. *産と婦* 2001; 68: 701-6.
- 4) 岡本愛光, 高野浩那, 高倉 聡, 磯西成治, 田中忠夫, 落合和徳. 卵巣癌の取り扱い Up data 上皮性卵巣がんの遺伝子変化とその臨床応用への展望. *日婦腫瘍会誌* 2002; 20: 47-58.
- 5) 岡本愛光, 山本佳津恵, 斎藤美里, 磯西成治, 大竹康之, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣がんの抗がん剤耐性化機構に関する遺伝子. *Oncol Chemother* 2002; 17: 261-4.
- 6) 高倉 聡, 岡本愛光, 田中忠夫. DNA マイクロアレイ (DNA チップ). *産婦の実際* 2002; 50: 237-41.
- 7) 遠藤尚江, 森裕紀子, 小澤真帆, 新家 秀, 秋山芳晃, 岡本愛光, 田中忠夫. IUGR と胎盤機能低下—胎盤絨毛のアポトーシスからみて—. *産婦の世界* 2001; 53: 909-13.
- 8) 新美茂樹, 田中忠夫. 本邦臨床統計集(1)卵巣悪性腫瘍. *日臨* 2001; 59(増刊7): 347-63.
- 9) 恩田威一, 和田誠司, 川口理恵, 田中忠夫. 母体血清診断. *周産期医* 2001; 31: 70-3.
- 10) 恩田威一, 種元智洋, 舞床和洋, 岡本愛光, 磯西成治, 落合和徳, 田中忠夫, 川上 剛, 畑 雄一, 福田国彦. 周産期における MRI の有用性. *臨画像* 2001; 17: 1370-3.

III. 学会発表

- 1) Okamoto A, Saito M, Takakura S, Isonishi S, Ochiai K, Tanaka T. Positional cloning for genes associated with ovarian carcinogenesis. Ninty-second Annual Meeting of American Association for Cancer Research. New Orleans, Apr.
- 2) Okamoto A, Nikaido T, Saito M, Takakura S, Shinozaki H, Motegi M, Isonishi S, Ochiai K, Tanaka T. Positional cloning for genes associated with habitual abortion and ovarian carcinogenesis. The Seventh Korean-Japanese Joint Conference of Obstetrics and Gynecology. Keidjung, Apr.
- 3) 岡本愛光, 斎藤美里, 高倉 聡, 矢内原臨, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣癌患者抹梢血よりポジショナルクロニングで単離された KGF 様遺伝子の検討. 第 53 回日本産科婦人科学会総会. 札幌, 5月.
- 4) 近藤真帆(小澤), 岡本愛光, 田中忠夫. 妊娠維持機構における indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) の関与. 第 53 回日本産科婦人科学会総会. 札幌, 5月.
- 5) Endo H, Yamada K, Akiyama Y, Kitagawa M, Shinya M, Okamoto A, Tanaka T. Studies on the localization of apoptosis in placental villi of intra-

- uterine growth restriction pregnancy without any maternal symptoms. 15th International Federation of Placenta Association. Sorrento, Sept.
- 6) 新家 秀, 岡本愛光, 齋藤美里, 小澤真帆, 森裕紀子, 遠藤尚江, 秋山芳晃, 田中忠夫. 母体血中胎児細胞を用いたcDNA マイクロアレイ解析は可能か. 第5回母体血を用いた胎児DNA 診断研究会. 広島, 2月.
 - 7) 佐々木寛. 特別講演および手術実演, 腹腔鏡下リンパ節郭清術. 第4回中国内視鏡手術シンポジウム. 瀋陽, 7月.
 - 8) 小田瑞恵. Study on the management of SIL of the uterine cervix. 14th International Congress of Cytology. Amsterdam, May.
 - 9) 小田瑞恵. ラウンドテーブルディスカッション—子宮がん検診における頸部細胞診の精度管理について. 第39回癌治療学会. 広島, 11月.
 - 10) Kitagawa M, Sugiura K, Okuyama T, Kanayama K, Natori D, Wakamatsu H, Yura H, Sago H. A new method using lectin for isolation of fetal cells from maternal blood. The American Society of Human Genetics, 50th Meeting. San Diego, Oct.
 - 11) Tanabe A, Kosuga M, Li XK, Sago H, Kitagawa M, Suzuki S, Yamada M, Okuyama T. Long-term morphological normalization in whole brains of mice with mucopolysaccharidosis VII by neonatal systemic administration of an administration of an adenoviral vector expressing b-glucuronidase. The American Society of Human Genetics, 50th Meeting. San Diego, Oct.
 - 12) 杉本公平, 左合治彦, 加藤 誠, 尾見裕子, 秋山芳晃, 北川道弘, 名取道也. 当院における超音波胎児診断の現況とその問題点. 第37回新生児学会. 横浜, 7月.
 - 13) 左合治彦, 尾見裕子, 北川道弘, 奥山虎之, 山川和弘. DNA チップを用いたダウン症マウスモデルの遺伝子発現解析. 第46回日本人類遺伝学会. 大宮, 10月.
 - 14) 恩田威一, 大浦訓章, 杉浦健太郎, 左合治彦, 北川道弘, 下村勝則, 田中忠夫. 母体血清 AFP, hCG, uE3, を用いたトリプルマーカー検査において偶然見つかる他の染色体異常. 第53回日本産科婦人科学会. 札幌, 5月.
 - 15) 渡辺直生, 堀江裕美子, 梅原永能, 茂木 真, 高野浩邦, 木村英三, 田中忠夫. 妊娠初期における血清葉酸値と赤血球中葉酸値の検討. 第8回日本産科婦人科栄養代謝研究会. 大阪, 7月.
 - 16) Isonishi S, Saitou M, Hiramama M, Shiotsuka S, Okamoto A, Yasuda M, Takakura S. Orobol enhanced platinum sensitivity by inducing apoptosis. 92nd Annual Meeting of American Association for Cancer Research. New Orleans, Apr.
 - 17) 磯西成治, 落合和徳, 安田 允, 田中忠夫. 抗癌剤耐性とミトコンドリア. 第19回日本ヒト細胞学会大会. 所沢, 8月.
 - 18) Tanabe H, Kimura E, Kobayashi S, Yasuda M, Tanaka T, Ishikawa H. Development of a new anticancer sensitivity test using a multipurpose oxygen electrode probe—Comparative investigation with the MTT method and in vivo testing—. The 7th Korean-Japanese Joint Conference of Obstetrics and Gynecology. Che-ju, Apr.
 - 19) 高野浩邦, 木村英三, 新美茂樹, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 落合和徳, 安田 允, 田中忠夫. (ラウンドテーブルディスカッション) 当院における進行卵巣癌患者1年無病生存延長に要する医療費の検討—Cost effectiveness analysis—. 第39回日本癌治療学会. 広島, 11月.
 - 20) 高野浩邦, 木村英三, 西井 寛, 高梨裕子, 新美茂樹, 落合和彦, 落合和徳, 安田 允, 田中忠夫. (シンポジウム) 子宮体癌における基幹部切除の意義—当院における294例の分析から—. 第31回日本婦人科腫瘍学会. 大阪, 11月.

IV. 著 書

- 1) 落合和徳. 卵巣癌治療における M-CSF. 元吉和夫, 浦部晶夫編. コロニー刺激因子(CSF)の臨床—現状と将来—. 東京: 日本医学館, 2001. p. 121-5.
- 2) 田中忠夫, 小澤真帆. 免疫機能検査法. 高山雅臣編. 新女性医学体系5 産婦人科検査診断法. 東京: 中山書店, 2001. p. 226-35.
- 3) 田中忠夫, 大浦訓章. 月経異常の定義, 種類と診断手順. 田中忠夫編著. 知っておきたい「月経異常」の診断と治療(先端医学選書). 東京: 真興交易医書出版部, 2001. p. 15-30.
- 4) 佐々木寛. 婦人科悪性腫瘍と腹腔鏡下手術. 塚本直樹編. 新女性医学大系43 婦人科腫瘍の手術療法. 東京: 中山書店, 2001. p. 375-91.
- 5) 安田 允. 子宮肉腫. 塚本直樹編. 新女性外科学体系43 婦人科腫瘍の手術療法. 東京: 中山書店, 2001. p. 221-33.

V. その他

- 1) 鈴木啓太郎, 梅原永能, 塩塚重正, 舞床和洋, 川嶋正成, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和徳, 田中忠夫. Paclitaxel, Nedaplatin 併用化学療法が奏効した卵巣原発癌肉腫の1例. 日産婦関東連地会報2001; 38: 13-7.
- 2) 国東志郎, 遠藤尚江, 舞床和洋, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 子宮内膜および腔へ進展する上皮内癌を合併した子宮頸癌の1例. 日産婦関東連地会報2001;

50: 329-32.

- 3) 石塚康夫, 種元智洋, 鈴木啓太郎, 杉浦健太郎, 舞床和洋, 川嶋正成, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和彦, 田中忠夫, 岩瀬さつき. 骨髄異形性症候群(MDS)合併妊娠の1例. 日産婦関東連会誌 2001; 38: 333-38.
- 4) 橋本朋子, 堀江裕美子, 茂木 真, 高倉 聡, 高野浩邦, 渡辺直生, 木村英三. 虚血性心疾患合併妊娠の一例. 日産婦東京会誌 2001; 50: 213-6.
- 5) 梅原永能, 堀江裕美子, 橋本朋子, 茂木 真, 高倉聡, 高野浩邦, 渡辺直生, 木村英三. Weekly 投与 Paclitaxel + Carboplatin (T-J) 療法が有効であった高齢卵巣癌の一例. 日産婦東京会誌 2001; 50: 342-6.

泌尿器科学講座

教授: 大石 幸彦	泌尿器画像診断, 尿路腫瘍
教授: 小野寺昭一	尿路感染, 前立腺癌
助教授: 大西 哲郎	腎細胞癌, 腫瘍免疫
助教授: 池本 庸	男子不妊例, 前立腺癌
助教授: 山崎 春城	前立腺癌, 腫瘍生化学
講師: 岸本 幸一	尿路感染, 老人泌尿器科学
講師: 清田 浩	尿路感染, 膀胱癌
講師: 和田 鉄郎	尿路性器腫瘍, 癌化学療法
講師: 後藤 博一	尿路感染, 尿路結石
講師: 古田 希	副腎腫瘍, 尿路結石
講師: 鈴木 康之	排尿障害, 尿失禁
講師: 浅野 晃司	尿路上皮腫瘍, 分子腫瘍学
講師: 長谷川倫男	泌尿器画像診断, 腎腫瘍

研究概要

I. 画像研究班

1. マルチスライス CT (MSCT)

画像再構築法のひとつである curved planar reconstruction を用い, 腎尿管腫瘍および放射線透過性尿路結石における局在診断や質的診断の有用性を検討している。

2. MRI

・EPI を利用した拡散強調画像が分腎機能の評価に応用できないか検討中である。

・前立腺癌の局在診断および治療効果判定における MR スペクトロスコピーの有用性を検討中である。

3. その他

高次元医用画像工学研究所と共同で, 腹腔鏡下手術におけるナビゲーションシステムを開発中である。

II. 腫瘍研究班

1. 基礎的研究

1) CD40L レトロウイルスベクターを用いた膀胱がん免疫遺伝子療法の検討を行った。その結果, マウス膀胱がん皮下移植モデルにおいて, CD40L を発現させることにより抗腫瘍免疫を賦活化させ, 特異的抗腫瘍効果が認められた。

2) 前立腺がん細胞運動における GPCR と増殖因子の効果に関して検討中である。

3) 前立腺がんのリンパ節転移におけるサイトケラチンの発現を検討中である。

4) DES-DP 経口投与と前立腺がん患者を対象に,

投与前後の血中凝固抑制因子の測定を行った。その結果、DES-DP による血栓症の発症にはプロテイン S 低下が関与している可能性が示唆された。

5) 精巢腫瘍培養細胞株と手術検体における hst-1 (FGF4) 遺伝子とその receptor (K-sam, N-sam) の発現を RT-PCR 法で検討中である。

2. 臨床的研究

浸潤性膀胱がんに対する、温存を目的とした教室独自のプロトコル（動注＋静注＋放射線療法）を作成中である。

III. 腎臓班

1. 基礎的検討

1) Hypovascular または Avascular 腎細胞癌の組織学的特徴について報告した。

2) 血管新生抑制効果を有するサリドマイドを用いて、腎細胞癌に対する治療薬としての可能性について検討中である。

2. 臨床的検討

1) 腎細胞癌に対し MR ガイド下に経皮的凍結療法を行い、その有用性を確認した。

2) 腎細胞癌の新組織分類からみた長期経過観察法について解析を行った。

IV. 感染班・STD 研究班

1. 基礎的検討

淋菌の薬剤耐性について検討を継続している。キノロン剤・セフェム系薬剤耐性淋菌の耐性メカニズムについて、淋菌の外膜蛋白である Efflux pump の関与だけでなく、淋菌 *penA* 遺伝子のモザイク様構造も関与していることが示唆された。

2. 臨床的検討

「東京泌尿器科 STD 研究会」を組織して、首都圏における淋菌性尿道炎の動向について調査を継続している。男子淋菌性尿道炎の感染経路のほとんどが、口腔を介しての感染すなわち oral sex による感染であった。また各種抗菌薬の淋菌に対する感受性の検討では、ニューキノロン薬の耐性化は強く、第一選択薬といわれているセフェム系薬剤でも耐性化傾向が強まっていることが認められた。

V. 排尿障害・ED 研究班

1. 排尿障害・尿失禁治療の疫学調査

全国規模で泌尿器科医を対象に尿失禁診療の有無と問題点を調査した。結果は主催した第 14 回老人泌尿器科学会で発表した。

2. 前立腺肥大症 (BPH) の α 遮断剤の有用性の検討

α 遮断剤使用法の違いによる有用性を多施設共同比較試験で検討した。

3. 社会還元

杏林大学、日本コンチネンス協会の協力と 9 市、5 市医師会の後援を得て 11 月 24 日に調布市で 250 人を超える市民を集め「おしっこセミナー」を開催した。

VI. 腎・内分泌・副腎腫瘍研究班

1. 基礎的検討

1) 培養ヒト褐色細胞種の形態学的検討

ヒト褐色細胞腫の培養細胞の長期経過を電顕的に観察した。培養 6ヶ月目でカテコールアミンを含むと考えられる electron-dense granules の減少を認めたが、神経突起による細胞間ネットワークは保たれることを発表した。

2. 臨床的検討

1) プレ・クッシング症候群の検討

プレ・クッシング症候群を疑い手術を施行した 16 例の副腎腺腫を、本症の診断基準にてらして検討した結果、1 mg デキサ抑制試験で抑制された症例のなかに、コルチゾールの自律性分泌を示唆する症例がみられ、本症の診断基準は再検討されるべきであることを報告した。

2) 当科における腎移植の検討

1973 年から 55 例の腎移植（生体腎 53 例、死体腎 2 例）を経験した。サイクロスポリン導入後（1988 年）の生体腎移植における生着率（1, 5, 10 年）は 93%、77%、56% で、再手術を必要とした手術合併症を 10 例に認めたが、生着率には影響ないことを報告した。

VII. Endourology & ESWL 研究班

1. Peyronie 病に対する体外衝撃波治療

Peyronie 病に対する保存的治療としての有用性を明らかにし、その治療成績を報告した（International J Urol 2002: 9; 110-3）。

2. 前立腺肥大症に対する高温度治療

Taigis System による前立腺肥大症の高温度治療後に発症しやすい尿閉を回避するための体内分解性尿道ステントを開発中である。

3. 腎盂尿管移行部狭窄症に対する逆行性腎盂尿管移行部切開術

尿管切開バルーン装置（アキュサイス）を使用した方法で、低侵襲性治療としての有用性を明らかにし、その治療成績を報告した（Jpn J Endourol ESWL

2002; 15; 50-5)。

4. 経尿道的尿管結石破碎術 (TUL) の治療成績
過去5年間に169結石に対するTULの治療成績
を第15回日本Endourology・ESWL学会で報告し
た。その結果,成功率は71.6%,部分成功率は12.4%,
不成功率は16.0%であり,結石による水腎症の程度
が強い程,不成功率が高くなる傾向を認めた。

「点検・評価」

多忙な臨床と教育の合間をぬっての研究活動は容易ではないが,順調に行われ成果も上がっている。画像研究班は放射線科,高次元医用画像工学研究所との連携で診断のみならず治療までも発展させている。腫瘍研究班も他大学との連携で多くの基礎研究が進行している。また,症例数が多い特性を生かした独自のプロトコルは,成績によっては大変な注目を集める可能性がある。腎臓班は,サリドマイドによる腎癌治療の可能性を探るという画期的基礎研究のみならず,臨床でも経皮的凍結療法など有意義な研究を行っている。感染班は,社会的にも大問題となっている薬剤耐性淋菌を基礎と臨床の両面から扱っておりその成果が注目される。排尿障害・ED班は学会やセミナー活動がよくおこなわれ学問の社会還元役に役立ったといえるが,基礎研究も期待したい。腎・内分泌・副腎腫瘍研究班は主要テーマである褐色細胞腫の研究が順調である。また,腎移植にも多くの労力がさかされている。Endourology & ESWL研究班のESWLを用いてPeyronie病を治療する試みはユニークであるばかりでなく他の低侵襲治療もその成果が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Onishi T, Oishi Y, Goto H, Tomita M, Abe K. An assessment of the immunological status of patients with renal cell carcinoma based on the relative abundance of T-helper 1+ and + cytokine-producing CD4+ cells in peripheral blood. *BJU Int* 2001; 87: 755-9.
- 2) Onishi T, Oishi Y, Suzuki Y, Asano K. Prognostic evaluation of transcatheter embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. *BJU Int* 2001; 87: 312-5.
- 3) Kimura T, Suzuki H, Ohashi T, Asano K, Kiyota H, Eto Y. The incidence of thanatophoric dysplasia mutations in FGFR3 gene is higher in low-grade or superficial bladder carcinomas. *Cancer* 2001; 92(10): 2555-61.

- 4) Onishi T, Oishi Y, Goto H, Tomita M, Abe K, Sugaya S. Cyst-associated renal cell carcinoma: Clinicopathologic characteristics and evaluation of prognosis in 27 cases. *Int J Urol* 2001; 8: 268-74.
- 5) Kiyota H, Ikemoto I, Asano K, Madarame J, Miki K, Yoshino Y, Hasegawa T, Oishi Y. Retroperitoneoscopic ureterolithotomy for impacted ureteral stone. *Int J Urol* 2001; 8(8): 391-7.
- 6) Suzuki Y, Oishi Y, Yamazaki H, Saito T (Hoshi General Hospital), Sunagawa Y. Recurrent prostatic carcinoma metastatic to the rectum mimicking rectal carcinoma. *Jikeikai Med J* 2001; 48(1): 47-52.
- 7) 和田鉄郎, 山崎崎城, 大西哲郎, 鈴木英訓, 仲田浄治郎, 小野寺昭一, 池本 庸, 清田 浩, 阿部和弘, 大石幸彦, 上田正山, 林 典宏. 再燃前立腺癌に対するエストラサイト・エトポシド併用化学療法の検討. *日化療会誌* 2001; 49(9): 557-61.
- 8) 大石幸彦, 浅野晃司. 泌尿器科領域におけるクリニカルパスとその周辺 クリニカルパスとは何か. *臨泌* 2001; 55(6): 389-92.
- 9) 高坂 哲. リハビリテーションにおける排尿障害. *泌外* 2001; 14(12): 1299-303.
- 10) 田代和也, 古田 昭, 滝沢明利, 築田周一, 鈴木正泰, 柚須 恒, 岩室紳也. 脊髄損傷患者の尿路結石に対するEndourology・ESWLの問題点. *Jpn J Endourol ESWL* 2001; 14: 150-4.
- 11) 田代和也, 築田周一, 古田 昭, 滝沢明利, 岩室紳也, 鈴木正泰, 波多野孝史, 近藤直弥, 大石幸彦. 両側精巢腫瘍の臨床的検討. *臨泌* 2001; 55(7): 549-52.
- 12) 大西哲郎. 臨床病態を判断する上で大きく二つのsubtypeに区分される腎細胞癌. *Med Pract* 2001; 18: 1556.
- 13) 池本 庸, 大石幸彦, 岸本幸一, 鈴木英訓, 築田周一, 加藤伸樹, 田代和也. 膀胱腔瘻閉鎖術の臨床的検討—経腔式閉鎖術と経腹式閉鎖術の比較. *泌外* 2001; 14(4): 329-32.
- 14) 池本 庸, 大石幸彦, 小野寺昭一, 岸本幸一, 清田浩, 古田 希, 浅野晃司, 長谷川倫男, 南 孝明, 川口安夫, 町田豊平. 前立腺癌に対する前立腺全摘術100例の臨床的検討. *慈医誌* 2001; 116: 189-95.
- 15) 岸本幸一, 小野寺昭一, 古田 希, 浅野晃司, 三木健太, 川島 淳, 加藤伸樹, 阿部和弘, 大石幸彦. 左腎の大腫瘍(腫瘤)に対して網嚢と下行結腸外側を開いて行う経腹的腎摘出術. *日外科系連会誌* 2001; 26(2): 250-5.
- 16) 岸本幸一, 古田 希, 五十嵐宏, 三木健太, 塩野 裕,

- 小出晴久, 大石幸彦. 陰茎癌の鼠径リンパ節郭清. Video Journal of JUA 2001; 7(4).
- 17) 清田 浩, 小野寺昭一, 大石幸彦, 和田高士. 超高齢者の尿路感染症における抗菌薬の適正使用. 日化療会誌 2001; 49(7): 433-9.
- 18) 清田 浩, 大石幸彦, 三木健太, 上田正山(富士市立中央病院). 女性の膀胱尿管逆流現象に対する経腔的尿管口牽引術. Jpn J Endourol ESWL 2001; 14(1): 61-6.
- 19) 鈴木英訓, 大西哲郎, 池本 庸, 大石幸彦, 鈴木康之, 山崎寿城. 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する塩酸テラゾシンの有用性の検討—1日1回投与と1日2回投与の多施設共同比較試験—. 泌紀 2001; 47: 77-81.
- 20) 長谷川倫男. 泌尿器科領域におけるMRI. 泌外 2001; 14(4): 285-90.
- 21) 長谷川倫男, 菅谷真吾, 塩野 裕, 古田 昭, 加藤伸樹, 川島 淳, 清田 浩, 大石幸彦, 福田国彦. 放射線透過性尿路結石におけるマルチスライスCTの有用性. 臨泌 2001; 55(11): 1019-23.
- 22) 浅野晃司, 三木 淳, 下村達也, 山田裕紀, 伊藤博之, 湯本隆文, 長谷川太郎, 小野寺昭一, 大石幸彦. 中等度腎機能障害を伴う腎癌の診断にMAG3腎シンチグラフィが有用であった1例. 泌紀 2001; 47: 175-7.
- 23) 波多野孝史, 五十嵐宏, 古田 希, 清田 浩, 岸本幸一, 大石幸彦. 初回化学療法としてCVD療法が奏効した異所性悪性褐色細胞腫の1例. 日化療会誌 2001; 49(8): 496-9.
- 24) 加藤伸樹, 長谷川倫男, 浅野晃司, 清田 浩, 戸崎光宏, 福田国彦. 腎腫瘍性病変におけるマルチスライスCTの有用性の検討. 日画像医会誌 2001; 20(4): 224-31.
- 25) 加藤伸樹, 大石幸彦, 古田 希, 三木健太, 長谷川倫男, 小野寺昭一. Renal Oncocytomaの2例—MRI所見を中心に—. 日画像医会誌 2001; 20(2): 110-6.
- 26) 古田 昭, 加藤伸樹, 築田周一, 波多野孝史, 中条洋, 滝沢明利, 岩室紳也, 鈴木正泰, 田代和也. 神奈川県立厚木病院における最近10年間の前立腺癌診断の推移と今後の対策. 厚木病院医誌 2001; 22: 18-22.
- 27) 古田 昭, 中条 洋, 岩室紳也, 田代和也. 逆行性腎盂造影とCTの併用が診断に有効であった乳糜尿管症の1例. 厚木病院医誌 2001; 22: 32-4.
- 28) 長谷川太郎, 長谷川倫男, 浅野晃司, 池本 庸, 小野寺昭一, 大石幸彦. 対側萎縮腎を伴う同側同時性腎盂癌・腎癌の1例. 泌紀 2001; 47: 789-92.
- 29) 林 典宏, 和田鉄郎, 上田正山, 阿部和弘, 清田 浩, 大石幸彦. 富士市立中央病院における10年間の手術統計. 泌紀 2001; 47: 125.
- 30) 滝沢明利¹⁾, 古田 昭, 築田周一, 岩室紳也, 鈴木正

泰, 田代和也, 成尾孝一郎¹⁾(厚木病院). 小児精索静脈瘤に対する腹腔鏡下手術の臨牀的検討. 泌外 2001; 14(10): 1169-72.

II. 総 説

- 1) 小野寺昭一. 淋菌感染症の動向. 日医師会誌 2001; 126(9): 1123-7.
- 2) 大西哲郎. 泌尿器科手術における合併症管理のすべて—術後合併症とその管理, 創感染—. 臨泌 2001; 55: 321-3.
- 3) 清田 浩, 木村高弘, 大石幸彦. 術式別にみた術中・術後合併症の管理—Continent urinary reservoir (CUR). 臨泌 2001; 55(4suppl): 161-7.
- 4) 清田 浩, 小野寺昭一. 糖尿病性腎症における尿路感染症の病態とその管理. 腎と透析 2001; 51(suppl): 527-30.
- 5) 鈴木康之. 溢流性尿失禁. 臨成人病 2001; 31(2): 216-20.
- 6) 鈴木康之. 膀胱瘤の手術. 臨泌 2001; 55(11): 983-94.
- 7) 浅野晃司, 大石幸彦. クリニカルパスのつくり方. 臨泌 2001; 55(6): 405-10.

III. 学会発表

- 1) 大石幸彦. 婦人科手術と尿路再建術. 第7回秋田県排尿・生殖研究会. 秋田, 1月.
- 2) 小野寺昭一. 性感染症の新しい診断・治療ガイドライン 尿道炎について. 第89回日本泌尿器科学会総会, 教育セミナー. 神戸, 4月.
- 3) 高坂 哲. 「トイレが近い」男性の頻尿. 第66回日本泌尿器科学会東部総会 市民公開講座. 東京, 10月.
- 4) 大西哲郎, 岸本幸一, 大石幸彦. 腎細胞癌に対する腎部分切除術の実際—ハーモニックスカルペルを用いた腎部分切除術. 第89回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月.
- 5) 大西哲郎, 大石幸彦, 浅野晃司, 波多野孝史, 富田雅之, 阿部和弘. 長期生存患者のフォローアップをめぐって—腎細胞癌の新組織分類からみた長期経過観察方—. 第39回日本癌治療学会総会. 広島, 11月.
- 6) 池本 庸, 下村達也, 山田裕紀, 湯本隆文, 長谷川太郎, 阿部和弘, 大石幸彦. 近年の腎盂尿管腫瘍臨床像の検討—単一施設の過去10年間99例の検討から—. 第89回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月.
- 7) 岸本幸一, 古田 希, 三木健太, 塩野 裕, 小出晴久, 大石幸彦. 陰茎癌の鼠径リンパ節郭清. 第89回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月.
- 8) 清田 浩. 超高齢者の尿路感染症. 第89回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月. [日泌会誌 2001: 92; 93]

- 9) 鈴木康之, 大石幸彦, 小野寺昭一, 池本 庸, 山崎春城, 和田鉄郎, 清田 浩, 浅野晃司, 長谷川倫男, 加藤伸樹. 前立腺癌ホルモン療法による骨量低下速度の算出とその防止に関する検討. 第 89 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 10) 遠藤勝久, 小野寺昭一, 岸本幸一, 清田 浩, 鈴木博雄(佼成病院), 後藤博一(富士中央病院), 中村憲司(大井町医院), 高橋知宏(高橋クリニック), 細部高英(細部医院). 男子淋菌性尿道炎由来淋菌に対する各種抗菌薬の感受性—1999 年分離株と 2000 年分離株の比較—. 第 49 回日本化学療法学会総会. 横浜, 5 月.
- 11) 長谷川倫男, 加藤伸樹, 大石幸彦, 福田国男, 鈴木直樹, 服部麻木. Data Fusion システム支援による腹腔鏡下手術の試み. 第 89 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 12) 浅野晃司, 満武巨裕¹⁾, 安田信彦, 高橋 隆¹⁾(¹京大), 大石幸彦. 経尿道的前立腺切除術におけるクリニカルパス導入の経済効果の検討. 第 39 回日本病院管理学会学術総会. 東京, 11 月.
- 13) 波多野孝史, 菅谷真吾, 古田 昭, 滝沢明利, 築田周一, 岩室紳也, 鈴木正泰, 田代和也, 岸本幸一, 大西哲郎, 大石幸彦. 転移を有する腎細胞癌長期生存例の特徴. 第 89 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月. [日泌会誌 2001; 92(2): 181]
- 14) 築田周一¹⁾, 田代和也¹⁾, 鈴木正泰¹⁾, 岩室紳也¹⁾, 古田 昭¹⁾, 滝沢明利¹⁾(¹厚木病院), 古田 希, 鈴木康之, 岸本幸一, 山崎春城, 大西哲郎, 小野寺昭一, 大石幸彦. ステージ 1 精巣腫瘍再発症例における臨床及び病理学的検討. 第 89 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月. [日泌会誌 2001; 92(2): 202]
- 15) 斑目 旬, 清田 浩, 下村達也, 山田裕紀, 塩野 裕, 林 典宏, 伊藤博之, 木村高弘, 三木健太, 浅野晃司, 遠藤勝久, 松浦成昭(阪大), 大石幸彦. 高浸潤性前立腺癌細胞におけるインテグリン発現の検討. 第 89 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 16) 三木健太, 古田 希, 岸本幸一, 長谷川倫男, 大石幸彦. MR 透視下前立腺針生検の経験. 第 89 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 17) 加藤伸樹, 浅野晃司, 三木健太, 清田 浩, 小野寺昭一, 大石幸彦. 腎盂尿管移行部狭窄症に対するアキュサイス尿管切開バルーン装置の有用性. 第 89 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 18) 古田 昭¹⁾, 築田周一¹⁾, 滝沢明利¹⁾, 岩室紳也¹⁾, 鈴木正泰¹⁾, 田代和也¹⁾(¹厚木病院), 長谷川倫男, 鈴木直樹, 大石幸彦. PSA 値が gray zone 症例における前立腺体積を考慮した各検査法の癌診断能に関する検討. 第 89 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 19) 阿部和弘, 三木 淳, 下村達也, 山田裕紀, 木村高弘, 富田雅之, 浅野晃司, 後藤博一, 大西哲郎, 上田正山, 小野寺昭一, 大石幸彦. 膀胱癌における p63 (Δ Np63) の発現の検討. 第 89 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 20) Kimura T, Suzuki H, Ohashi T, Asano K, Kiyota H, Eto Y, Oishi Y. The Point Mutations of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 in Bladder Carcinoma. International Bladder Symposium. Washington DC, Mar.

IV. 著 書

- 1) 山崎春城. 前立腺肥大症と前立腺癌(Health Series 86). 東京: 全日本病院出版会, 2001.
- 2) 大西哲郎. 精巣部分切除術. 寺地敏郎, 山口 脩編. 陰茎癌と精巣の手術(Urologic Surgery シリーズ). 東京: メジカルビュー社, 2002. p. 72-3.

眼 科 学 講 座

教授：北原 健二	神経眼科，視野，色覚
助教授：谷内 修	硝子体，網膜剝離，眼病理
助教授：河合 一重	神経眼科，眼球運動，視覚，誘発電位
助教授：常岡 寛	白内障，緑内障，眼病理
助教授：鎌田 芳夫	神経眼科，生化学
講師：敷島 敬悟	神経眼科，眼病理，眼腫瘍
講師：郡司 久人	網膜剝離，緑内障，分子生物学
講師：佐野 雄太	角膜，屈折矯正手術，移植
講師：西尾 佳晃	色覚，視覚生理

研究概要

I. 視覚生理部門

1. 色覚正常者5名と先天性色覚異常者51名に対し、3色表示LEDディスプレイの文字色の色弁別能検査を施行し、得られた結果をFarnsworth dichotomous test (パネルD-15)の結果と比較して、先天性色覚異常者における3色表示LEDディスプレイの文字色に対する色弁別能を検討した。その結果、色覚正常者では全被験者ともに誤答はみられなかった。先天性色覚異常者では51名中46名(90.2%)に誤答がみられ、パネルD-15 pass群と比較してfail群で誤答が多かった。先天性色覚異常者では3色表示LEDディスプレイの文字色の色弁別が困難な場合があることが示されたことから、LEDディスプレイにおいて、文字の表示色に情報を付加する際には、色以外の情報を付加する等、先天性色覚異常者にとって認知しやすい工夫をすることが肝要と思われた。

2. 先天性色覚異常を含む色覚の個人差に関する基礎的研究を踏まえて、全ての人に分かりやすい色表示について検討することを目的とし、本年度は、小学校教科書の表示色の調査、解析を行った。調査対象として、本邦における小学校教科書168種類について、検討し、先天性色覚異常者にとって判別困難と思われる表示色を測色計により測色し、その色度を求めた。得られた結果を色度図上にプロットし、第1および第2先天性色覚異常における混同色について検討した。その結果、これらの表示色のなかには、先天性色覚異常者にとって判別困難な表示色の組合せが存在することが明らかになった。

3. イソプロピルウノプロストン点眼の網膜感度に対する影響を、通常の視野測定法である standard automated perimetry (SAP) と青錐体系反応の視

野測定法である blue-on-yellow perimetry (B/Y perimetry) により検討した。眼圧の下降に伴い、SAP よりも大きな網膜感度の改善が B/Y perimetry により検出された。

4. 緑内障治療における網膜感度の上昇と学習効果の関連を静的視野測定法により検討した。その結果、学習効果だけでは説明がつかない網膜感度の上昇が確認された。

5. FDT 視野計による原発開放隅角緑内障 (POAG) と正常眼圧緑内障 (NTG) の検出力の違いを検討した。その結果、検出力に有意差はなかったが、POAG が NTG より検出されやすい傾向にあった。

II. 電気生理部門

ヒト ERG b 波のクライテリア振幅から分光感度を測定し、ヒトにおけるマックスウェル視光学系での研究において、心理物理学的に十分に杆体を抑制しうる背景光を用いると ERG では錐体反応のみでなく杆体反応が混入することを ERG b 波による分光感度検査により確認した。その理由として、杆体ロドプシンが十分に褪色していなかったこと、網膜内やそれ以降の視路での視覚情報の修飾があること、さらに眼内での刺激光の散乱が原因として考えられた。

III. 眼球運動部門

異なる衝動性眼球運動 (saccade) を負荷し、大脳皮質活動を機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) にて検討した。Saccade は視標の位置、タイミングともに固定した規則 saccade、位置とタイミングをランダムに提示するランダム saccade の2種類をもちいた。中央の固視点を固視するベースライン条件と比較して、いずれの saccade 条件も後頭葉視覚領、頭頂葉、前頭眼野の賦活が観察され、損傷研究による saccade 関連中枢と一致した。また、規則 saccade とランダム saccade を比較した場合、ランダム saccade では頭頂葉に有意な賦活が観察された。このことより頭頂葉は、saccade においても空間における注意に関与することが示唆された。

IV. 白内障部門

現在の白内障 IOL 手術では、3 mm の切開創から超音波乳化吸引装置を用いて混濁した水晶体を摘出した後に、挿入する眼内レンズ (IOL) の種類に合わせて最終的な創口幅を 3~4 mm にする術式が主流である。われわれは、この創口幅をできるだけ小さ

くすることが可能な術式の研究を行った。動物実験により、約 1.4 mm の極小切開創からスリーブを装着せずに超音波チップを挿入し、灌流を 20 ゲージのサイドポートから注入して、灌流と乳花吸引を別のポートから行うという、二手法による超音波白内障手術の安全性が確認されたため、人眼での手術を開始した。本術式で施行した極小切開創白内障手術 850 眼の臨床成績を検討したところ、従来の術式に匹敵する大変良好な結果を得ることができた。現状では 1.5 mm 以下の創口から挿入することが可能な IOL が市販されていないため、創口を 2.2 mm にまで拡大して光学径 5.5 mm のアクリルソフト IOL を挿入しているが、従来の術式に比して惹起角膜乱視が少なく、侵襲の少ない手術を施行することができた。

V. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 眼内網膜芽細胞腫 8 例 12 眼に対して化学療法 (chemoreduction) を行なった。6 コース法に準じ、vincristine, etoposide, carboplatin を投与した。眼底は Reese-Ellsworth 分類で評価し、治療開始時では I と II が 7 眼、III「と IV が 2 眼、V が 2 眼であった。効果判定は腫瘍の大きさと regression pattern で行った。全例で腫瘍が縮小したが、多くは追加治療を必要とした。最終的に完全寛解が 6 眼で得られ、放射線外照射追加が 2 眼、眼球摘出が 3 眼に行われた。Reese-Ellsworth 分類 V では効果が弱く限界があったが、今回の chemoreduction は従来からの眼球保存療法の主体である放射線外照射に代わる有効な選択肢になると結論される。

2. 眼球ならびに眼付属器に発生する悪性リンパ腫の診断と治療に関する総説を発表した。

VI. 神経眼科部門

1. 垂直眼振を初発症状とし小脳萎縮に進展したウェルニッケ脳症の症例と外転神経麻痺で発症した解離性椎骨脳底動脈瘤の稀なる 1 例を報告した。

2. 外傷性散瞳と視神経損傷に関する総説を発表した。

3. 上四半盲を呈する後頭葉梗塞症例の皮質活動を機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) で検討した。格子縞反転視標による視覚刺激に対して、両側後頭極の均一な賦活が確認された。これより、本症例における上四半盲は、後頭極に一致する有線野の障害ではなく、有線外野の障害によってもたらされたものと推定した。

VII. 生化学部門

高濃度酸素負荷が、網膜剥離による視細胞死に対して保護作用があるか錐体優位網膜 (リス) を用いて検討した。その結果、高濃度酸素負荷は、錐体優位網膜において、網膜剥離が誘導する視細胞の代謝障害による細胞死を抑制することにより保護効果を示すこと、さらに、ミュラー細胞の反応に関する網膜剥離の効果を緩和することが明らかにされた。

錐体優位網膜であるリスが網膜剥離時の錐体の機能を調べるうえで有用な動物モデルとなり得るか flicker ERG を用いて検討した。その結果、網膜剥離時の錐体機能は信頼性をもって記録され、その反応は剥離により障害された錐体の割合と相関した。また、短波長由来 ERG と中長波長由来 ERG の反応に差はなかった。今後、リスは網膜剥離や再接着時の錐体機能を調べるうえで有用なモデルとなる可能性が示唆された。

VIII. 緑内障

1. 円蓋部基底結膜切開によるマイトマイシン C 併用線維柱帯切開術の術後約 5 年の成績を報告した。輪部基底結膜切開による術式と眼圧下降効果や合併症発生率において同等の成績であった。

2. 過去の手術による濾過胞が穿孔した症例に対し、濾過胞を作らない術式である Suture canalization を下方に施行し良好な結果が得られたため報告した。

3. Frequency Doubling Technology (FDT) による緑内障検診プロトコール FDT Glaucoma Screening Index (FDT-GS-I) を作成し、企業検診への導入を試み、その有用性を検討した。企業検診受診者 17,772 名中 14,819 名、男性 12,666 名、女性 2,153 名 (83.4%) に施行し、精査後確定診断が得られた 370 症例中、緑内障群は 45.1% であった。本検診における陽性的中率は 45.1% であり、FDT は緑内障マスキングに極めて有用と思われた。

IX. 角膜・屈折矯正部門

1. スリットスキニング方式による wavefront 解析装置の測定結果と、オートリフラクトメーターならびに自覚的屈折検査の結果の相関を解析した。正常眼では高い相関関係を認めることが証明されたが、円錐角膜眼など不正乱視を有する症例では相関が弱いことが判明した。

2. 細隙灯顕微鏡の観察系に蛍光濾過フィルターを、照明系に蛍光励起フィルターを設置する新システムを開発した。従来の青色コバルトフィルターの

みでの観察法に比して、より鋭敏にフルオレセイン蛍光所見を検出できるようになった。本システムによりこれまででは困難であった点状表層角膜炎などの微細なフルオレセイン染色のデジタル画像記録も可能となった。

3. 無水晶体眼に対する虹彩支持型眼内レンズ二次挿入術を多数例で施行し、術後長期にわたる臨床結果を検討した。スペキュラーマイクロスコープとレーザーフレアメーターによる解析でも術後1年の時点で臨床的に有意の合併症を認めないことが確認された。

X. 糖尿病・網膜硝子体部門

1. 糖尿病網膜症を有する紹介患者について、受診後の検査、治療経過、その後の網膜症の変化を詳細に調査し報告した。

2. 当院で経過観察中であった網膜裂孔を有する症例が、海外でLASIKを施行され、両眼の網膜剥離を発生した1例を報告した。本症例の術前、術中および術後経過について報告し、眼底疾患、特に網膜裂孔を有する症例に対するLASIK適応に関して検討を加えた。

3. 黄斑円孔および黄斑前膜の症例に対しては、インドシアニグリーン色素を網膜面に塗布し、網膜の一部である内境界膜を染色し切除する方法を取り入れている。以前は、術後眼内タンポナーデガスにより、1~2週間のうつぶせ体勢を必要としたが、この手技を用いることでうつぶせ期間が4~5日へ短縮することが可能となった。

「点検・評価」

教室の主な研究テーマである視覚生理とその病態を軸として、電気生理、生化学、眼球運動、眼腫瘍・病理、神経眼科、白内障、角膜・屈折矯正手術、網膜硝子体などの幅広い分野において基礎的、臨床的研究がなされていることが特徴である。本年度も英文原著を含む国内・国外での論文および学会発表が精力的に行われ、中堅・若手の研究者を含めた数多くの業績が集積された。

現在、大学院制度などを利用して以前よりもさらに多数の若手・中堅研究者が基礎研究活動に従事するようになった。今後も研究者の育成と指導者体制の確立、研究環境の整備を重点的に努力して生きたい。基礎研究部門では、臨床応用を常に視野に入れ、基礎医学と臨床医学を結び付けようとする方向性を重視した研究を今後も発展させていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takei K (Tsukuba University), Sano Y (Jikei University), Achiron LR, Carr JD, Stulting RD, Thompson KP, Waring GO 3rd (Emory University). Monocular diplopia related to asymmetric corneal topography after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001; 17: 652-7.
- 2) Mitooka K, Ramirez M, Maguire L, Erie J, Patel S, McLaren J, Hodge D, Bourne W. Keratocyte Density of Central Human Cornea After Laser In Situ Keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2002; 3: 307-14.
- 3) Tsuneoka H, Shiba T, Takahashi Y. Feasibility of ultrasound cataract surgery with a 1.4 mm incision. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 934-40.
- 4) Tsuneoka H, Shiba T, Takahashi Y, Tsuneoka H, Shiba T, Takahashi Y. Ultrasonic phacoemulsification using a 1.4 mm incision: Clinical results. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 81-6.
- 5) Onishi A, Koike S, Ida M, Imai H, Shichida Y, Takenaka O, Hanazawa A, Konatsu H, Mikami A, Goto S, Suryobroto B, Farajallah A, Varavudhi P, Eakavhibata C, Kitahara K, Yamamori T. Variation in long- and middle-wavelength-sensitive opsin gene loci in crab-eating monkeys. *Vision Res* 2002; 42: 281-92.
- 6) 敷島敬悟, 金子明博(国立がんセンター), 内山浩志, 加藤陽子, 柳澤隆昭, 湯坐有希, 北原健二. 網膜芽細胞腫に対する新しい化学療法 (chemoreduction) の治療成績. *臨眼* 2002; 56: 277-8.
- 7) 菊池信介, 大城戸真喜子, 吉田正樹, 敷島敬悟, 井上聖啓. 垂直眼振を初発症状とし小脳萎縮に進展したウェルニッケ脳症の1例. *神経眼科* 2001; 18: 164-8.
- 8) 北 善幸, 敷島敬悟, 岡本 進, 伊藤圭介, 松崎 浩. 外転神経麻痺で発症した解離性椎骨脳底動脈瘤の1例. *神経眼科* 2001; 18: 436-40.
- 9) 大野建治, 野田 徹. 蛍光濾過フィルターを用いた細隙灯顕微鏡による角結膜フルオレセイン染色所見の観察・撮影法. *日眼紀* 2002; 53(3): 202-4.
- 10) 西尾佳晃, 久保朗子, 北原健二, 中村かおる(女子医大), 岡島 修(三楽病院). 先天色覚異常者における黄および赤色の夜間点滅信号灯に対する弁別能. *日眼紀* 2001; 52: 656-60.
- 11) 永井祐喜子, 西尾佳晃, 北原健二. 破碎した木質系合成繊維板による穿孔性眼外傷. *日職災医誌* 2001; 49(2): 177-80.

- 12) 常岡 寛, 柴 琢也, 高橋洋子. 極小切開超音波白内障手術における創口温度. 日眼会誌 2001; 105: 237-43.
- 13) 有里英子, 上岡康雄, 柏田てい子, 吉田正樹, 大野卓治, 北原健二. 網膜剥離術後の斜視症例の検討. 眼臨医報 2001; 95(7): 736-9.
- 14) 吉田正樹. 電気眼振検査の実際. Med Technol 2001; 29(7): 733-9.
- 15) 田中雄一郎, 北原健二, 仲泊 聡, 久米川浩一, 馬原孝彦. Magnetic resonance imaging による大脳性色覚の病巣解析. 日眼会誌 2002; 106: 154-61.
- 16) 佐藤成明, 高橋現一郎, 柴 琢也, 三宅 彰, 久保朗子, 谷内 修, 北原健二, 立石 修, 中村かおる, 岡島 修, 西尾佳晃. 色誤認の実験を反映する新しい色覚検査の試み. 臨眼 2001; 55: 641-5.
- 17) 佐藤成明, 高橋現一郎, 柴 琢也, 三宅 彰, 久保朗子, 谷内 修, 北原健二, 立石 修, 町田勝彦. β 遮断点眼薬が心拍および自律神経機能に及ぼす影響—24時間ホルター心電図による検討—. 眼臨医報 2001; 95: 289-92.
- 18) 坂本仁子, 西尾佳晃, 北原健二. 点眼薬キャップの色表示に関する研究. 眼臨医報 2002; 96: 761-3.
- 19) 滝澤寛重, 小池 健, 高橋現一郎, 北原健二. ラタノプラスト追加・変更投与による眼圧降下効果. 眼科 2001; 43: 67-71.
- 20) 大野建治. 屈折矯正手術 Q & A. 虹彩支持レンズについて教えてください? . あたらしい眼科 2001; 18(臨増): 213-4.

II. 総 説

- 1) 敷島敬悟. 悪性リンパ腫の診断と治療(特集: 眼科における腫瘍性病変の診断と治療). 眼科 2001; 43(1): 645-5.
- 2) 大野建治. 患者に対するインフォームド・コンセント—Informed Consent for LASIK—. 眼科 2002; 44: 151-63.
- 3) 敷島敬悟. 視神経損傷(特集: スポーツと眼科学). 眼科診療プラクティス 2001; 74: 70-1.
- 4) 常岡 寛. IOL refractive error の対処. 日の眼科 2001; 72: 793.
- 5) 常岡 寛. 最近の白内障術後管理. 日の眼科 2002; 73: 338.
- 6) 北原健二. 色覚. 日眼会誌 2002; 106: 431-50.
- 7) 北原健二. 資格試験における身体検査基準の留意点. 眼科診療プラクティス 2001; 66: 42-3.
- 8) 北原健二. 色覚異常の概念と検査の進め方. 眼科診療プラクティス 2001; 66: 2-5.
- 9) 北原健二. 色覚検査. 眼科診療プラクティス 2002;

86: 101-5.

III. 学会発表

- 1) 大野建治(国立病院東京医療センター), 小林克彦, 渋谷雅博, 竹内 楽(トプコン研究所), 大沼一彦(千葉大学大学院自然科学研究所), 平山典夫(HOYA ヘルステア), 根岸一乃, 野田 徹(国立病院東京医療センター). Point Spread Function 解析システムによる人眼眼球光学系 double-pass MTF の解析. 第 105 回日本眼科学会. 横浜, 4 月.
- 2) 大野建治, 平井香織, 野田 徹(国立病院東京医療センター), 佐野雄太, 山崎重典, 清水里美, 根岸一乃(慶應大). LASIK 術後の近見視機能の変化. 第 55 回日本臨床眼科学会. 京都, 10 月.
- 3) 敷島敬悟, 林 敏信, 三宅 彰, 増田洋一郎, 飯田和之, 北原健二, 金子明博, 松井岳巳, 菊地 眞. 脈絡膜悪性黒色腫に対する半導体レーザーによる眼内蒸散治療. 第 105 回日本眼科学会総会. 横浜, 4 月.
- 4) 敷島敬悟, 北原健二, 金子明博, 内山浩志, 加藤陽子. 網膜芽細胞腫に対する新しい化学療法 (chemoreduction) の治療成績. 第 55 回日本臨床眼科学会. 京都, 10 月.
- 5) 三宅 彰, 敷島敬悟, 林 敏信, 増田洋一郎, 飯田和之, 北原健二, 金子明博, 猪俣素子. 脈絡膜悪性黒色腫の動物実験モデル作成法の改良. 第 105 回日本眼科学会総会. 横浜, 4 月.
- 6) 田島 寛, 高橋現一郎, 吉田正樹, 敷島敬悟, 北原健二, 環龍太郎. 緑内障に前大脳動脈による血管圧迫性視神経症を合併した 1 例. 第 05 回日本眼科学会総会. 専門別研究会 視神経. 横浜, 4 月.
- 7) 柳沼昌也, 佐野雄太, 大木千佳, 牧野史絵, 松崎幸恵, 大野建治, 北原健二. 他覚的収差測定装置と自覚的屈折検査の相関. 第 55 回日本臨床眼科学会. 京都, 10 月.
- 8) 滝澤寛重, 高橋現一郎, 佐野雄太, 青木容子, 小池健, 中野 匡, 北原健二. 濾過胞穿孔例に Suture Canalization を下方に施行した 1 例. 第 55 回日本臨床眼科学会. 京都, 10 月.
- 9) 大野建治, 平井香織, 野田 徹, 佐野雄太, 山崎重典, 清水里美, 根岸一乃. LASIK 術後の近見視機能の変化. 第 55 回日本臨床眼科学会. 京都, 10 月.
- 10) 吉田正樹, 井田正博, 大山かおり, 牧野史絵, 大木千佳, 敷島敬悟, 北原健二, 飛鳥田一朗. 後頭葉下面の限局性皮質梗塞で四半盲が観察された 1 症例. 第 55 回日本臨床眼科学会. 京都, 10 月.
- 11) Tsuneoka H, Takahashi Y, Shiba T. Phacoemulsification Cataract Surgery Using 1.0 mm Incision. American Society of Cataract and Refractive Surgery '01. San Diego, May.

- 12) Toda K, Kozaki K, Nakamura YG, Watanabe A. The TVI function of the rat P3 component. The 39th International Society for Clinical Electrophysiology of Vision 2001. Montreal, Apr.
- 13) 西尾佳晃, 北原健二, 池村雄二(新交通システム協会), 杉本實喜男(警察庁交通局), 伊澤昭一¹⁾, 伊藤薫平¹⁾, 神田橋宗行¹⁾(¹日本交通科学協議会). 先天色覚異常者におけるLED式道路交通信号灯の見え方. 第55回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 14) 神前賢一, 佐野雄太, 戸田和重, 三戸岡克哉, 中村曜祐, 北原健二. LASIK 施行眼に発症した両眼網膜剝離の1例. 第25回日本眼科学術学会. 広島, 1月.
- 15) 常岡 寛. 19 ゲージ極小切開超音波乳化吸引術のコツと眼内レンズの挿入法. 第55回臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 16) 高橋現一郎, 青木容子, 小池 健, 滝沢寛重, 北原健二. イソプロピルウンプロストン点眼の青錐体系反応への影響. 第105回日本眼科学会総会. 横浜, 4月.
- 17) 中野 匡, 久米川浩一, 小池 健, 北原健二, 立道昌幸, 杉田 稔. 集団検診におけるFrequency Doubling Technology の評価. 第105回日本眼科学会総会. 横浜, 4月.
- 18) 小池 健, 高橋現一郎, 中野 匡, 滝沢寛重, 青木容子, 北原健二. 緑内障治療における網膜感度の改善と学習効果. 第105回日本眼科学会総会. 横浜, 4月.
- 19) 中野 匡, 伊藤正臣, 小池 健, 高橋現一郎, 北原健二, 立道昌幸, 杉田 稔. 緑内障における危険因子の同定—FDT 視野計を用いた緑内障疫学調査—. 第55回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 20) 滝沢寛重, 高橋現一郎, 佐野雄太, 青木容子, 小池健, 中野 匡, 北原健二. 濾過胞穿孔例に Suture canalization を下方に施行した1例. 第55回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 21) Yoshida M, Ida M, Nguyen TH, Iba-Zizen MT, Stevenart JL, Kikuchi S, Hara T, Kandatus A, Kitahara K, Cabanis EA. Fonctionnement binoculaire et cortex visuel, etude en IRM fonctionnelle. 107 eme congres de la societe francaise d'ophtalmologie. Paris, May. [Medical Technology 2001; 29(7): 733-9]
- 22) Yoshida M, Ida M, Nguyen TH, Iba-Zizen MT, Stevenart JL, Kikuchi S, Hara T, Kandatsu A, Kitahara K, Cabanis EA. Exploration objective du champs visuel par IRM fonctionnelle. 107eme congres de la societe francaise d'ophtalmologie. Paris, May.
- 23) 吉田正樹, 井田正博(都立荏原病院放射線科), 大山かおり, 菊池信介, 原 崇彰, 神立 敦, 北原健二, 牧野史絵, 牧野千恵¹⁾, 大木千佳¹⁾, 飛鳥田一郎¹⁾(¹日本航

空健康管理室). 後頭葉下面の限局性皮質梗塞で四半盲が観察された1症例. 第55回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.

- 24) 吉田正樹. 新しい画像診断と眼科fMRI. 第55回日本臨床眼科学会シンポジウム. 眼科の新しい診断技術の可能性を探る. 京都, 10月.

IV. 著 書

- 1) 三戸岡克哉. LASIK interface keratitis (DLK, SOS). 白井正彦他編. 眼科診療プラクティス 83. 東京: 文光堂, 2002. p. 40-41.
- 2) 常岡 寛. 破囊時の対処とIOLの挿入. 大野重昭他編. 難治ぶどう膜炎・難治白内障のレスキュー. 東京: メジカルビュー社, 2001. p. 198-201.
- 3) 常岡 寛. 術前準備—麻酔, 大鹿哲郎編, 超音波白内障手術ABC. 東京: メジカルビュー社, 2002. p. 60-3.
- 4) 常岡 寛. PEA手技—二手法, 大鹿哲郎編, 超音波白内障手術ABC. 東京: メジカルビュー社, 2002. p. 98-105.
- 5) 高橋現一郎, 北原健二. 白内障, 緑内障, 橋本隆男, 佐藤隆司, 豊島 聡編. 疾病と病態生理. 東京: 南江堂, 2001. p. 275-82

V. その他

- 1) 敷島敬悟. 外傷性散瞳(特集: スポーツと眼科学). 眼科診療プラクティス 2001; 74: 59.
- 2) 常岡 寛. 専門医の管理・治療が必要な疾患のガイドライン—白内障. 泉 孝英編. ガイドライン外来診療: 今日の診療のためにガイドライン, 東京: 日経メディカル開発, 2002. p. 364.
- 3) Tsuneoka H. Ultra Small-Incision Phaco Surgery: Instruments and Implants. Video Journal of Ophthalmology Medical Video Production 2001; 17(4).
- 4) 中野 匡. FDT 視野計を用いた新しい緑内障検診—集団検診(定期健康診断)での使用経験—. Insight 2001; 12.

耳鼻咽喉科学講座

- 教授：森山 寛 中耳疾患の病態とその手術的治療，副鼻腔疾患の病態および内視鏡下鼻内手術法の開発
- 教授：梅澤 祐二 中耳真珠腫の病態・中耳伝音系の手術的再建
- 助教授：青木 和博 側頭骨の気胞化・滲出性中耳炎
- 講師：加藤 孝邦 頭頸部腫瘍・頭頸部再建外科・画像診断
- 講師：矢部 武 中耳疾患の病態と手術的治療の研究
- 講師：春名 眞一 難治性副鼻腔炎の病態と治療・小児副鼻腔炎の病態と手術療法
- 講師：波多野 篤 頭頸部腫瘍の画像診断・手術療法
- 講師：山口 龍二 癒着性中耳炎の成因と病態の解明
- 講師：小島 博己 中耳疾患の病態と手術療法，頭頸部腫瘍の基礎的研究
- 講師：野原 修 アレルギー疾患の病態解明と治療
- 講師：富谷 義徳 感染症の研究

研究概要

I. 耳科領域

慢性中耳炎班では基礎研究として中耳真珠腫，癒着性中耳炎の成因についての研究を主に行っている。現在までの研究結果はまず最初に中耳真珠腫の増殖機序を考える上で増殖因子に注目し，真珠腫組織における各種サイトカイン（IL-1 alpha, beta, EGF, TGF- α , EGF-R, KGF など）の mRNA および蛋白の局在を明らかにした。その結果，真珠腫に特徴的な変化として上皮全層における EGF-R mRNA の異常発現がみられることを報告した。当時は EGF-R mRNA が真珠腫上皮の上層まで認められたことより真珠腫上皮は未分化な形で上層にまで達していると考えられたが，後の我々の研究で上皮の分化マーカーである Involucrin や PKC の発現様式が正常皮膚組織と真珠腫上皮の間に差が認められなかったことから，現在では真珠腫においては正常な分化機構が保存されていると考えている。また炎

症の強い真珠腫の症例では上皮肉芽組織中の IL-1alpha や繊維芽細胞が産生する KGF の発現が亢進していることが判明し，真珠腫上皮の増殖に関しては上皮自身よりも上皮肉芽組織の炎症の状態が強く影響を及ぼすことを報告した。この点に関してはさらに真珠腫上皮の増殖能についての研究を行い上皮下の炎症が強い状態では上皮細胞の PCNA や Ki-67 の発現が亢進していることを確認した。加えて *in vitro* の実験系でも各種サイトカインが上皮細胞の細胞周期関連因子（cdk2, 4 など）の発現を亢進させることを報告した。最近では真珠腫上皮の分化・アポトーシスについての研究を中心に行い，その結果真珠腫は悪性腫瘍と異なり正常皮膚と同様なアポトーシスが起きていることを確認した。また真珠腫上皮の細胞死および分化機構の一部はアポトーシス抑制遺伝子である Bcl-xL 蛋白によって調節されていることも示した。真珠腫上皮の分化については分化に関する各種サイトケラチン，Involucrin, Protein Kinase C family の発現パターンについて検討し，その結果真珠腫の分化機構は正常皮膚と同様であることを報告した。

神経耳科班では可搬式の直線加速度負荷装置の開発，空間識（重力軸・水平軸）の検査装置の開発をめざした。また転倒事故予防に役立つ情報を引き出す目的で精神神経科との共同研究でスタートした。これは超短時間作動性の睡眠導入剤と平衡機能との関係を明らかにした。臨床的にはメニエール病と低音部型突発性難聴（急性低音障害型感音難聴）との関係について詳細に追跡調査を行っている。

また難聴患者に対して標準純音聴力検査，語音聴力検査，UCL を測定した上で補聴器適応の診断および補聴器の長所，短所の説明を含めた補聴器指導，機種設定，フィッティングの臨床研究を行っており今後は人工内耳を行う予定である。

II. 鼻科領域

研究テーマとしては，a) 慢性副鼻腔炎術後の臨床的評価—好酸球浸潤との関連について— b) 内視鏡下鼻内手術の拡大適用—computer assisted surgery— c) 慢性副鼻腔炎病態の病態分類と予後判定—好酸球性副鼻腔炎の評価— d) 慢性副鼻腔炎病態の Staging の確立—マクロライド療法の評価— e) 慢性副鼻腔炎病態の基礎的検討：1) 好酸球浸潤とサイトカイン，ケモカインとの関連 2) 粘液線毛機能の組織化学的検討 3) Gene Chip[®] を用いた鼻茸組織の遺伝子解析 4) 副鼻腔粘膜上の好酸球とアポトーシスの検討 である。

慢性副鼻腔炎に対する内視鏡手術の全体的な術後評価では、術後6ヶ月～約12年間の期間で鼻閉、鼻漏の改善が最も高く嗅覚障害の改善がやや悪いが大多数の症例で全般改善度は非常に良好な結果を得ている。内視鏡手術の minimum invasive surgery の延長として術後性頬部嚢胞の開放、眼窩壁骨折の整復術はもとより鼻性髄液漏の経鼻的閉鎖、経鼻的篩骨洞經由下垂体腫瘍の手術、経鼻的眼窩周囲膿腫開放、小児副鼻腔炎、副鼻腔腫瘍へ応用されている。また powerd endoscopic sinus surgery としてシェーバーメスやドリルを用いた篩骨洞・上顎洞病変処置や、再手術例、再発性前頭洞嚢胞や下垂体腫瘍の手術などの鼻副鼻腔の解剖学的把握困難な症例に対してコンピュータシステムを用いたナビゲーションシステムを導入し的確にかつ安全な手術方法を獲得している。術前後の慢性副鼻腔炎の臨床的評価法として内視鏡所見、CT画像所見、アレルギー素因をスコア化して stage 分類を確立し、保存的治療、手術的治療前後を上記の因子に照合し、一般臨床に導入し学会で他施設間における評価法として普及させている。さらにマクロライド療法の適応基準に stage 分類を導入しその適応基準の決定に役立つよう検討している。逆に副鼻腔粘膜中に好酸球浸潤が浸潤した副鼻腔炎手術後では難治性であり、好酸球性副鼻腔炎を把握するために術前に手術後の予後判定の指標を検索している。現在、内視鏡による病態分類と好酸球顆粒蛋白の eosinophil cationic protein (ECP) を計測しており術前の重症度の高度なものや ECP 高値例では明らかに術後の予後不良であり、外来での局所療法の工夫や薬物療法の選択を行っている。さらに ECP の検討から副鼻腔粘膜に活性好酸球浸潤の高値例を好酸球性副鼻腔炎として感染性副鼻腔炎と区別してその臨床的特徴を評価している。さらに好酸球浸潤の強い副鼻腔炎と真菌との関連を検討している。

基礎的研究として副鼻腔粘膜の組織や好酸球の単離培養上で種々のサイトカイン、ケモカインを組織生化学的検討した結果、組織へ好酸球浸潤の強いものは手術後の経過が不良であった。また好酸球性副鼻腔炎の捜査電顕にて多数の杯細胞と好酸球浸潤の存在を確認し喘息の気管支粘膜上皮と同様な副鼻腔粘膜の障害を証明した。また副鼻腔粘膜に存在する好酸球はアポトーシスの延長を呈しておりさらなる障害の一因であると推測した。さらにマイクロアレイ法の一つである Affimetrix 社が開発した Gene-Chip[®] を用いて慢性副鼻腔炎の難治化因子の解明を目的として慢性化膿性副鼻腔炎、喘息合併副鼻腔

炎、アスピリン喘息合併副鼻腔炎の鼻茸組織中約 20,000 の遺伝子の網羅的発現解析を行っている。

またアレルギー研究班では東京都健康局委託「スギ花粉症に対するディーゼル排ガス粒子の影響に関する調査」、文部科学省委託「スギ花粉症の発症・増悪のメカニズムの解明に関する調査」でそれぞれスギ花粉症検診を行った。東京都では 2000、2001 年と 2 年連続してスギ・ヒノキ花粉の大量飛散を認めた。そこで当アレルギー外来にて減感作療法を施行中のスギ花粉症患者を対象に 2000 年および 2001 年の 2 年間、スギ、ヒノキ花粉飛散期の前後で採血を行い、スギ・ヒノキ特異 IgE 値の変動について検討した。その結果、花粉飛散前あるいは飛散後ともに 2000 年と比較して 2001 年では特異 IgE 抗体値の増加を認め大量飛散の連続曝露は感作及び発症の促進につながる可能性があることが示唆された。

III. 頭頸部腫瘍領域

頭頸部領域の悪性腫瘍に対し強力な抗原提示能を有す樹状細胞を用いた免疫療法について現在検討を行っている。主な研究内容は、樹状細胞と腫瘍細胞による融合細胞を用いた腫瘍特異的免疫の誘導及び免疫寛容である。現在までの結果をもとにさらに強力な免疫効果を誘発させる目的で、アロ反応を利用した融合細胞による腫瘍特異的免疫の誘導を主にマウスを用いて検討を行っている。また実際の臨床への応用として悪性黒色腫や舌癌をはじめとする頭頸部悪性腫瘍患者の含細胞を用い免疫治療を開始する段階である。

IV. 音声嚥下機能に関する研究

Professional singer の声帯管理 voice therapy をを行い singer の手術、音声指導の前後の経時的変化と、コンサート前後の変化を声帯の形態的变化と音響分析を施行し長期的に音声面よりアドバイスを行っている。

V. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

小児の睡眠呼吸障害患者に睡眠検査と成長ホルモン分泌の測定を行い、睡眠呼吸障害による深睡眠の出現頻度と成長ホルモン分泌に関係があると結論した。また睡眠呼吸障害の存在が疑われる扁桃肥大児では術後成長ホルモン分泌が増加し身長、体重の増加にスパートが認められ扁桃肥大による睡眠呼吸障害は小児の身体発育に影響を与えると推察された。

睡眠呼吸障害患者では睡眠時に著明な血圧心拍変動を来し、特異な呼吸パターンにより引き起こされ

る努力性呼吸と交感神経活動が影響していると推測した。鼻呼吸障害により引き起こされる睡眠呼吸障害は持続する努力性呼吸を呈し鼻呼吸障害の治療は努力性呼吸を軽減し睡眠呼吸障害を改善すると推察した。

「点検・評価」

耳科領域（中耳疾患，平衡障害，聴覚障害）に関しては，中耳手術の新たな手技の開発や成績の評価を行った。同時に真珠腫の病態や癒着性中耳炎の成因ならびに治療において，中耳粘膜機能や耳管機能などの基礎的および臨床的な研究が計画どおりに行われた。さらに英文誌への掲載も業績にあるごとく着実に行われ，また国内外の学会よりシンポジウムやパネルへの参加要請もあり，基礎と臨床とのバランスのとれた研究成果が実を結びつつある。

また鼻科領域については，当教室で開発した内視鏡下鼻内手術（ESS：Endoscopic Sinus Surgery）の術式が海外で高い評価をうけ海外からの講演要請が多く，多数の国内外の耳鼻咽喉科医師が見学を訪れ，また留学の希望が多い現状である。またアレルギーの分野では学内や国内のアレルギー研究施設との連携で，スギ花粉症の治療や好酸球の研究も行えた。

頭頸部腫瘍領域では抗癌剤耐性機序の解明に関する基礎的な研究を進めることができ，さらに遺伝子治療へ端緒となる研究も順調に進んでいる。

また睡眠時無呼吸においては歯科との連携により sleep apnea の新たな治療方針やガイドラインの作成に向け着実に前進している。

また文部省科研費も基盤研究，奨励研究と計6題が交付を受けた。

一方当教室で開発した内視鏡下鼻内手術と中耳の手術研修会を年2回行い，全国の他大学の医師約50名が研修し，最新手技の普及に貢献した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kojima H. Thinning, retraction and adhesion of tense tympanic Membrane. Recent advances in otitisMedia, Proceedings of otitisMedia 2001 in Sendai 2001: 331-7.
- 2) Kojima H, Iida M, Miyazaki H, Koga T, Moriyama H, Manome Y. Enhancement of ara-C sensitivity in squamous cell carcinoma cell line transfected with deoxycytidine kinase. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 128: 708-13.
- 3) Nohara O, Kulka M¹⁾, Dery RE¹⁾, Wills FL¹⁾, Hirji NS¹⁾, Gilchrist M¹⁾, Befus AD¹⁾ (¹Univ Alberta). Regulation of CD8 expression in mast cell by exogenous or endogenous nitric oxide. J Immunol 2001; 167: 5935-9.
- 4) Otori N, Haruna S, Kamio M, Ohashi G, Moriyama H. Endoscopic transthoracic approach for pituitary tumors with image guidance. Am J Rhinol 2001; 15: 381-6.
- 5) Tanaka Y, Koido S¹⁾, Chen D¹⁾, Gendler SJ¹⁾, Kufe D¹⁾, Gong J¹⁾ (¹Dana Faber Inst). Vaccination with allogeneic dendritic cells fused to carcinoma cells induces antitumor immunity in MUC1 transgenic mice. Clin Immunol 2001; 101(2): 192-200.
- 6) Hamada Y, Utahashi H, Aoki K. Physiological gas exchange in the middle ear cavity. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001; 64: 41-9.
- 7) 青木和博. 高齢者に対する鼓室形成術. 耳鼻と臨 2001; 47(4): 315-9.
- 8) 石井正則. 宇宙酔いの発症機序について. Equilibrium Res 2001; 60: 137-45.
- 9) 石井正則, 福本 勝, 三浦晴彦, 津久井一平. 空間識失調の機序解明の研究—コンピュータ・グラフィックスを利用した空間識失調発生装置の開発. 航空医学問題に関する研究報告書 2001: 1-26.
- 10) 中島庸也, 久納 浄, 松脇由典, 実吉健策. 当院における急性中耳炎の現況. 日耳鼻感染症会誌 2001; 19: 39-43.
- 11) 矢部 武, 宮崎日出海, 田中康広, 小島博己, 森山 寛. 耳硬化症の手術成績. 耳鼻展望 2001; 45: 44-8.
- 12) 春名眞一, 鴻 信義, 柳 清, 森山 寛. 好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic sinusitis). 耳鼻展望 2001; 44: 195-201.
- 13) 春名眞一. 副鼻腔炎の変遷. 耳鼻と臨 2001; 48(1): 49-53.
- 14) 春名眞一. 好酸球性副鼻腔炎に対するステロイド剤とトシル酸プラタスト療法について. 耳鼻展望 2001; 44: 232-4.
- 15) 柳 清, 今井 透, 飯村慈朗, 宇田川友克. 上顎洞に発生する粘膜嚢胞 (Mucosal cyst) に対する Minimum invasive surgery—Fenestration 法による Shaver system の使用—. 耳鼻展望 2001; 44: 34-9.
- 16) 辻 富彦. 鼓膜癒着症の成因に関する研究—特に中耳含気腔における粘膜の機能について. 耳鼻展望 2001; 44: 326-44.
- 17) 吉田 茂, 豊田圭子, 森山 寛. CT スキャンによる椎骨動脈血流障害の検索. 日耳鼻会報 2001; 104: 872-85.
- 18) 松脇由典, 中島庸也, 飯田 誠, 野原 修, 春名眞一, 森山 寛. Allergic fungal sinusitis 症例. 日耳鼻

会報 2001 ; 104 : 1147-50.

- 19) 葉山貴司, 中村敏久, 中島康博, 深見雅也, 吉見充徳. PCR 法にて診断した結核性中耳炎. 耳鼻展望 2001 ; 44 : 206-9.
- 20) 飯村慈朗, 柳 清, 稲葉岳也, 今井 透. 鼻前庭嚢胞及び顔裂嚢胞に対する内視鏡下鼻内手術法の検討. 耳鼻展望 2001 ; 44(2) : 113-9.
- 21) 飯村慈朗, 松脇由典, 柳 清, 鈴木高祐, 宇田川友克, 今井 透. Allergic Fungal Sinusitis の 1 症例. 耳鼻展望 2001 ; 44(5) : 364-8.
- 22) 吉村 剛, 加藤孝邦, 斉藤孝夫, 飯田 実, 武石明精. 前頭骨に発生した Aneurysmal bone cyst の一症例. 耳鼻展望 ; 45 : 54-8.
- 23) 山崎ももこ, 石井正則, 丹羽洋二, 谷口雄一郎, 森脇宏人, 濱田幸雄. イカ摂食後に発症した扁桃下極深部埋没の針金異物について. 耳鼻展望 2001 ; 44 : 284-8.
- 24) 石井彩子, 小島博己, 宮崎日出海, 三谷幸恵, 波多野篤, 森山 寛. 中耳・上咽頭結核の一例. 耳鼻展望 2001 ; 44(6) : 481-6.

II. 総 説

- 1) 森山 寛. 好酸球性副鼻腔炎. 専門医通信 2001 ; 70 : 8-9.
- 2) 森山 寛, 山本悦生(神戸市立中央市民病院), 湯浅涼(仙台・中耳サージセンター). 慢性中耳炎に対する鼓室形成術 Tympanoplasty の術式・アプローチの名称について(2000年). Otol Jpn 2001 ; 11 : 59-61.
- 3) 森山 寛, 山本悦生(神戸市立中央市民病院), 湯浅涼(仙台・中耳サージセンター). 聴力改善の成績判定について(2000年). Otol Jpn 2001 ; 11 : 62-3.
- 4) 森山 寛, 山本悦生(神戸市立中央市民病院), 湯浅涼(仙台・中耳サージセンター). 伝音再建法の分類と名称について(2000年). Otol Jpn 2001 ; 11 : 64-8.
- 5) 青木和博, 歌橋弘哉. 真珠腫手術における EBM—中耳真珠腫例で耳小骨の再利用は可能か. JOHNS 2001 ; 17(7) : 1019-22.
- 6) 石井正則. 耳鼻咽喉科領域の日帰り手術 : 外来手術のための装備・機器. JOHNS 2001 ; 17 : 1218-22.
- 7) 中島庸也. MRSA 感染症と抗菌薬の使い方—MRSA 感染症の抗菌薬療法の実際—抗 MRSA 薬の使い方. 感染と抗菌薬 2001 ; 4(sup.1) : 54-8.
- 8) 小島博己. dCKcDNA の導入による Ara-C 感受性の増強効果. 口腔咽喉科 2001 ; 14 : 1-5.
- 9) 鴻 信義. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域の新しい器械, 器具. ナビゲーションシステム 鼻科手術. 耳鼻・頭頸外科 2001 ; 73 : 15-21.
- patency. 9th ASEAN Otorhinolarungology Head and Neck Congress. Singapore, Apr.
- 2) Moriyama H. (Symposium) CSF leak. 9th ASEAN Otorhinolarungology Head and Neck Congress. Singapore, Apr.
- 3) Moriyama H. (Special lecture) FESS. 9th Brazilian Congress on Rhinology. Goiania, Aug.
- 4) Moriyama H. (Special lecture) Complication of FESS. 9th Brazilian Congress on Rhinology. Goiania, Aug.
- 5) Moriyama H. The management of difficult to treat sinus disease : What is New ? 105 AAO-HNSF. Denver, Sept.
- 6) Moriyama H. ESS under local anesthesia. Kyung Hee Rhinologic Workshop-Diagnosis and Treatment on Rhinosinusitis. Seoul, Dec.
- 7) Moriyama H. Mucosal healing after sinus surgery. The PENN Rhinology Course. Philadelphia, Mar.
- 8) 青木和博, 矢部 武, 野原 修, 森山 寛. 高齢者の中耳真珠腫に対する鼓室形成術. 第 102 回日本耳鼻咽喉科学会. 福岡, 5 月. [日耳鼻会誌 2001 ; 104(4) : 369]
- 9) Aoki K. The selection of the treatment of OME in children by the degree of Mastoid pneumatization. 5th International conference on Pediatric ORL. Graz, July.
- 10) 伊藤裕之. (シンポジウム : 高齢者の嚥下障害) 嚥下障害の外科的治療成績. 第 22 回日本嚥下研究会. 東京, 11 月.
- 11) Ishii M, Yoshida S, Nakamura M, Yaguchi Y, Moriyama H, Sekiguchi C. Asynchronous condition of time and space in the process of motion sickness under liner acceleration. AsMA Annual Scientific Meeting. Nevada, May.
- 12) Haruna S. Antibiotic nebulizer therapy in Japan. 4th HANA Rhinology Symposium. Soul, Nov.
- 13) Haruna S. Endoscopic Sinus Surgery for Pediatric Chronic Sinusitis. XXI ISIAN Symposium. Yaroslavl, June.
- 14) Yanagi K. Macrolide long-term therapy for chronic sinusitis. 5th HANA endoscopic sinus surgery workshop. Seoul, Sept.
- 15) Yanagi K. Effects of ESS for chronic sinusitis with asthma or chronic bronchitis. 1st Korea Japan Macrolide Symposium. Seoul, Nov.
- 16) Kojima H. (Symposium) Thinning, retraction and adhesion of tense tympanic Membrane.

III. 学会発表

- 1) Moriyama H. (Symposium) Frontal sinusotomy

20014th Extraordinary International Symposium on Recent Advances in Otitis Media. Sendai, Apr.

- 17) 小島博己。(ランチョンセミナー)dCK cDNA の導入による Ara-C 感受性の増強効果. 2001 第 14 回日本口腔・喉頭科学会. 東京, 9 月.
- 18) 千葉伸太郎。(ワークショップ: 睡眠呼吸障害の治療)耳鼻咽喉科の立場から. 第 26 回日本睡眠学会. 東京, 6 月.
- 19) Chiba S, Ohta M, Moriwaki H, Uchida A, Tokunaga M, Moriyama H. Is useful rhinomanometry to evaluate nasal resistance on OSAS patients using n-CPAP. 3rd Conference and Course on Diagnosis and Therapy of Snoring and OSAS. Roma, Jan.
- 20) Soeda K, DiZio P¹⁾, Ravin E¹⁾, Lackner JR¹⁾ (^{1)Brandeis Univ.}). Postural control in an artificial gravity environment. 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience. SanDiego, Nov.

IV. 著 書

- 1) Moriyama H, Kojima H, Shiwa M, Tanaka Y, Miyazaki H. Cholesteatoma, vicious circle of inflammation. In: Magnan J, Chays A, eds. Cholesteatoma and Ear Surgery (Proceedings of the 6th International Conference on Cholesteatoma & Ear Surgery). Marseille: Label Production, 2001. p. 23-6.
- 2) 加藤孝邦. 喉頭挙上術. 湯本英二編. 嚥下障害を治す (耳鼻咽喉科診療プラクティス 7). 東京: 文光堂, 2002. p. 90-3.
- 3) 伊藤裕之. 誤嚥の臨床. 高橋正紘編. 耳鼻咽喉科と全身疾患 (Client21-no.21). 東京: 中山書店, 2001. p. 91-6.
- 4) 今井 透. 花粉情報はどのように役立つか. 佐橋紀男, 花粉情報協会編. ここまで進んだ花粉症治療法. 東京: 岩波書店, 2001. p. 145-52.
- 5) 春名眞一. 鼻茸, 慢性副鼻腔炎. 橋本隆男, 佐藤隆司, 豊島 聡編. 疾病と病態生理. 東京: 南江堂, 2001. p. 285-9.

V. その他

- 1) 鴻 信義. 眼窩吹き抜け骨折 (blow out fracture). 森山 寛編. 耳鼻咽喉科外傷 (ENT Now 1). 東京: メジカルビュー, 2002. p. 53-63.

麻 醉 科 学 講 座

教授: 天木 嘉清	筋弛緩薬, 伝達麻酔
教授: 谷藤 泰正	MAC, 肝・腎障害
助教授: 根津 武彦	集中治療, 心臓麻酔
助教授: 佐竹 司	呼吸循環管理
講師: 熊谷 雅人	硬膜外麻酔
講師: 羽尻 裕美	ペインクリニック
講師: 瀧浪 将典	術中代謝
講師: 田中 正史	術中酸塩基平衡

研 究 概 要

I. 筋弛緩薬, ベクロニウムの投与経路による薬力学的, 薬物動態学的研究

筋弛緩薬投与ルートとして静脈投与以外, 筋肉投与, 肺内投与経路の可能性についての研究を行っている。我々が現在行っている研究として以下の三つがあげられる。

1. 筋肉内投与方法, 静脈内投与方法, 肺内投与方法について Pharmacodynamics, Pharmacokinetics の研究

2. 肺内投与部位 (気管, 気管支, 肺胞における) が神経筋遮断効果に及ぼす研究

Pharmacodynamics, Pharmacokinetic の研究

3. 肺胞内サーファクタントがベクロニウムの神経筋遮断効果に及ぼす影響

Pharmacodynamics の研究

坐骨神経刺激, 腓腹筋より mechanical twitch responses を strain gaug でとらえ, 増幅記録する方法をとる。Onset time, ED50, ED95, 作用持続時間, 回復時間等の研究。筋肉内投与群, 静脈投与群は大分, データが集まっている。Dose response 曲線を求めるには, ① 50% 以下ブロック点, ② 50~75% ブロック点, ③ 75~100% ブロック点の各 3 点の測定点より算出する。

Pharmacokinetics の研究

動脈血を採血して, 血中濃度をクロマトグラフィで調べる。

肺内投与の研究

主気管枝, 細気管支, 肺胞内に投与部位として選び, どの部位が吸収, 排泄の面から良いかを調べる。

肺内投与に際し, 吸収排泄に影響を与える因子の研究

サーファクタントが吸収, 排泄に及ぼす影響の研究を行う。SD ラットの横隔膜神経筋標本を用いる *in vitro* の実験として, サーファクタント投与下の

ベクロニウムの Dose response Curve を求め、サーファクタントの影響を調べる。

II. 局所麻酔薬の心毒性に関する研究

局所麻酔薬であるプロピバカインは、その作用時間の長さから、術後鎮痛にもっとも広く用いられている薬剤である。しかしながら一方で、誤って血管内注入した際の心停止症例が報告されているように、他の局所麻酔薬と比べ心毒性が高いとされている。これら心毒性の機序としては、1) 強固なナトリウムチャンネルの遮断、2) カルシウムチャンネルの遮断、3) 筋小胞体からのカルシウム放出の抑制、などが報告されているが、収縮蛋白系に対する直接作用については全く検討されていない。そこで、プロピバカインの心筋収縮蛋白系に対する作用を明らかにすることを目的とし、筋小胞体を除去したラット右室肉柱スキンド標本の発生張力ならびにカルシウム感受性を測定した。プロピバカインは有意に発生張力とカルシウム感受性を低下させ、収縮蛋白系への作用は心毒性の機序の1つとして考えられた。

また、プロピバカインと同効で心毒性が低いとされるロピバカインが近年発売された。ロピバカインの心毒性が低い機序はまだ十分に明らかにされていない。フェレット右室乳頭筋標本を用い、発生張力と細胞内カルシウム動態に対するロピバカインとプロピバカインの作用をエクオリン法にて測定し、心毒性に差異が出る機序を検討した。両薬剤は心筋のカルシウム応答性に対して異なる作用を有しており、心抑制作用の差の要因になっていることが示唆された。

III. 小児手術後の心的外傷の有無と麻酔手技との関連についてのアンケート調査

麻酔機器・モニター等の発達により麻酔の安全性が確保された現在、麻酔は質を問われる時代となった。我々は小児麻酔分野に着目し、患児に精神的肉体的苦痛が残らず、親からも満足される麻酔方法を探究する目的で以下のアンケート調査を行った。

1) 麻酔・手術による心的外傷発生の有無について (retrospective study)

対象は、過去1年分の、1回及び複数回入院、当時0～10歳未満の患児。方法は彼らを何らかの麻酔・手術を受けたものと受けていないもの(内科的疾患)の2群に分け、彼らの親に、恐怖・退行現象・怒り・抑うつ・コミュニケーション障害・強迫・睡眠障害・接触障害・言語障害などの行動障害(心的外傷を暗示する)および親としての満足度、子供の記憶や発

育の内容の一覧表アンケートを郵送。退院後にそれらの症状を新たに認めたかどうかチェックしてもらい、アンケート回答結果を比較検討する。

2) 麻酔方法の違いによる心的外傷発生の有無について (prospective study)

対象は、0～10歳未満の鼠径ヘルニア整復術など小手術施行の患児。① 全投薬の有無及び種類、② 導入直前の状態、③ 述語鎮痛鎮静法の項目につき各々を何群かに分け、1)と同様にアンケート調査する。

IV. 星状神経節ブロックの鎮静度に及ぼす影響について

星状神経節ブロックは頸部や上胸部など星状神経節が直接支配している領域に生じた様々な疾患以外にも、種々の疾患に効果があることが報告されている。中枢神経系に対する作用についても多方面から検討されている。我々はSGB施行後に眠気を訴える患者が多いことに着目した。BISモニターを用いて、脳波計で測定した脳波を基にしてバイスペクトラル解析という計算技術により鎮静の程度とよく相関する Bispectral Index の値を算出した。この値の高い程、意識は清明であり、低い程、鎮静度が高い。

星状神経節ブロックの前後でその値を比較検討し、星状神経節ブロックの鎮静度に及ぼす影響についての研究を行っている。

V. 経皮的炭酸ガス分圧 (PtcCO₂) 測定を用いた炭酸ガス換気応答の測定—終末呼気炭酸ガス分圧 (PetCO₂) 測定と比べて

PtcCO₂ と PetCO₂ を用いて炭酸ガス換気応答を測定し、炭酸ガス換気応答曲線における安静時から低CO₂ 負荷時の分時換気量増加の鈍化 (dog-leg shape) が PetCO₂ を用いた測定にのみ見られ、PtcCO₂ を用いた場合には見られないことをみいだした。

炭酸ガス分圧を横軸に、分時換気量を縦軸にとると、安静時から低CO₂ 負荷時の傾きは、低CO₂ から高CO₂ 負荷時の傾きと比べ、PetCO₂ を指標にすると有意に低く、PtcCO₂ を指標にすると有意差はなかった。安静時はCO₂ 負荷時に比べて死腔換気の影響が大きいたことが知られており、PetCO₂ 測定時の死腔換気による影響を表していると結論が得られた。

「点検・評価」

筋弛緩薬の研究は当教室が長年行ってきた研究のひとつである。筋弛緩薬の作用発現時間は臨床上重

要なテーマである。投与経路を変化させ、作用発現時間を静脈、筋肉、肺内投与経路で比較検討した。この研究によると、筋肉注射より作用発現時間は短くなり、救急の現場、小児麻酔などに新しい光を与えるものと思われる。気管内に投薬する方法は麻酔科領域では臨床的価値が高い研究である。

ペインクリニックでは星状神経ブロックが頻用されているブロックである。臨床的によくみられる現象に除痛以外に催眠、鎮静がみられる。これを客観的に証明するために、BIS モニターを用いて明らかにした。この方法は脳波のバイスペクトラム解析であり、この値より鎮静度が測定できる。これによると星状神経ブロックで鎮静度が証明された。

経皮的炭酸ガス分圧 (PtcCO₂) 測定を用いた炭酸ガス換気応答測定、終末呼気炭酸ガス分圧 (PetCO₂) の比較研究は昨年来の研究である。PtcCO₂ は PetCO₂ 測定法に比べて正確に炭酸ガス分圧を反映することが明らかになったが、今年は炭酸ガス換気応答を測定し、応答曲線における安静時から低炭酸ガス負荷時の分時換気換気量増加の鈍化が PetCO₂ 測定を用いた測定にのみ見られ、PtcCO₂ を用いた場合には見られないことを見出した。この鈍化の原因として、PetCO₂ 測定時の死腔換気の影響を表していると考えられた。炭酸ガス換気応答曲線を用いて調べると経皮的ガスモニターは臨床的に有意義な結果が得られている。このモニターは第二のパルスオキシメーターになるだろう。

局所麻酔薬であるプロピバカインは、その作用時間の長さから、術後鎮痛にもっとも広く用いられている薬剤である。しかしながら一方で、誤って血管内注入した際の心停止症例が報告されているように、他の局所麻酔薬と比べ心毒性が高いとされている。これら心毒性の機序としては、全く検討されていない。この研究は麻酔科、外科領域で頻用されている局所麻酔薬の毒性機序を明らかにした研究で意義深い内容である。

我々は小児麻酔分野に着目し、患児に精神的肉体的苦痛が残らず、親からも満足される麻酔方法を探究する目的で以下のアンケート調査を行った。

- 1) 麻酔・手術による心的外傷発生の有無について。
- 2) 麻酔方法の違いによる心的外傷発生の有無。

研究業績

II. 総説

- 1) 天木嘉清. タイにおける Nurse Anaesthetist (NA ; 麻酔看護師) 制度. 看護誌 2001 ; 65 (7) : 646-8.

- 2) 天木嘉清, 上田直行 (久留米大). 脳死判定時に際し筋弛緩薬残存効果の評価, 判定について. 日医師会誌 2001 ; 125 (8) : 1323-8.
- 3) 天木嘉清. シミュレーター教材による医学教育の進歩と展望. 医教育 2001 ; 32 (4) : 261-4.
- 4) 瀧浪将典, 谷藤泰正. 手術部運営における麻酔科の立場, 役割, 責任. 臨麻 2001 ; 25 (12) : 1842-6.

III. 学会発表

- 1) 藤原千江子, 大竹知子, 瀧浪将典, 加賀谷慎, 香川草平, 谷藤泰正. 経皮的炭酸ガスモニターを用いた炭酸ガス換気応答の検討. 日本麻酔学会第 48 回大会. 神戸, 4 月. [J Anesth 2001 ; 15 (sup) : P3E11]
- 2) 三尾 寧, 谷藤泰正, 天木嘉清, 栗原 敏. ロピバカインとプロピバカインの心抑制作用の比較検討. 日本麻酔学会第 48 回大会. 神戸, 4 月. [J Anesth 2001 ; 15 (sup) : Pd1K04]
- 3) 西田真希, 田中正史, 谷藤泰正. 小児の午後手術はケトースになる. 日本麻酔学会第 48 回大会. 神戸, 4 月. [J Anesth 2001 ; 15 (sup) : P3F05]
- 4) 須永 宏, 田中正史, 谷藤泰正. 小児の術前経口摂取制限とケトースおよび低血糖の危険性. 日本麻酔学会第 48 回大会. 神戸, 4 月. [J Anesth 2001 ; 15 (sup) : Pd2W05]
- 5) 赤井良太, 大竹知子, 藤原千江子, 瀧浪将典, 香川草平, 谷藤泰正. 慢性閉塞性肺疾患合併の麻酔管理には経皮的炭酸ガス分圧をモニターせよ! 日本麻酔学会第 48 回大会. 神戸, 4 月. [J Anesth 2001 ; 15 (sup) : P1F05]
- 6) 倉田 豊, 久賀 太, 瀧浪将典, 丸毛啓史, 田尻 健, 谷藤泰正. 高齢者 (85 歳以上) 下肢手術における全身麻酔法の検討. 日本麻酔学会第 48 回大会. 神戸, 4 月. [J Anesth 2001 ; 15 (sup) : P1L09]
- 7) 斎藤洋一, 近藤一郎, 正木英二. ギャブジャンクション阻害薬, カルベノクソロン脳室内投与によるセボフルラン最小肺胞内濃度抑制作用. 日本麻酔学会第 48 回大会. 神戸, 4 月. [J Anesth 2001 ; 15 (sup) : P1J15]
- 8) 瀧浪将典, 谷藤泰正. 手術部における薬品管理システム改善. 日本麻酔学会第 48 回大会. 神戸, 4 月. [J Anesth 2001 ; 15 (sup) : P1K24]
- 9) 桜井淑男, 米良泰彦, 仁田坂謙一, 古播 博, 谷藤泰正. 観血的動脈血圧測定システムに対する電磁波の影響について. 日本循環制御医学会総会. 徳島, 5 月.
- 10) 大竹知子, 安藤和美, 羽尻裕美. 癌性疼痛患者の腰下肢痛に対し, 大腰筋筋溝ブロックが有用であった 3 症例. 日本ペインクリニック学会第 35 回大会. 岐阜, 7 月.
- 11) Amaki Y, Wu B, Ozaki M, Kumagai M. Effect of propofol and thiamylal on spinal cord motor

neuron excitability during induction of anesthesia. 23rd Annual Meeting of the European Academy of Anaesthesiology. Graz, Aug.

- 12) 小野沢裕史, 鳥海和弘, 谷藤泰正. (宿題ディベート) 持続皮下注入法による術後疼痛管理. 第41回日本麻酔学会関東甲信越地方会. 大宮, 9月.
- 13) 谷藤泰正. (シンポジウム) 手術室内の麻薬および向精神薬の管理. 日本臨床麻酔学会第21回大会. 横浜, 10月.
- 14) 大谷法理, 張替優子, 庄司和広, 三尾 寧, 鳥海和弘, 瀧浪將典, 谷藤泰正. 麻酔のインフォームド・コンセント. 第118回成医会総会. 東京, 10月.
- 15) 佐竹 司. (宿題報告) 集中治療室における鎮痛鎮静法の問題点. 第118回成医会総会. 東京, 10月.
- 16) 庄司和広, 齋藤洋一, 鳥海和弘, 瀧浪將典, 谷藤泰正. 導入時に発症した既往歴のない喘息の2症例. 東京麻酔専門医会症例検討会. 東京, 12月.
- 17) 桜井淑男, 米良泰彦, 仁田坂謙一, 古幡 博, 谷藤泰正. ICU内における電磁波環境の測定について. 日本集中治療医学会第29回大会. 岡山, 3月.
- 18) 須永 宏, 尾崎雅美, 熊谷雅人, 天木嘉清. 硬膜外麻酔の筋弛緩作用を定量する新しい試み. 日本臨床モニター学会第13回. 横浜, 3月.

IV. 著 書

- 1) 天木嘉清, 瀧浪將典. 術前服用薬. 天木嘉清編著. 見て考えて麻酔を学ぶ. 東京: 中山書店, 2001. p. 4-5.
- 2) 瀧浪將典. 気管内挿管の失敗. 小川 龍編. 麻酔のHow to. 東京: 克誠堂, 2001. p. 94-5.
- 3) 瀧浪將典. 急性腸間膜血管閉塞症. 稲田英一編著. 緊急手術の麻酔. 東京: 文光堂, 2001. p. 133-7.
- 4) 羽尻裕美. 星状神経節ブロックの好中球貪食能へ及ぼす影響. 井川節郎編. 星状神経節ブロックの生理的意義. 東京: 真興交易医書出版部, 2001. p. 182-91.

V. その他

- 1) 須永 宏, 中村真希, 生田目英樹, 小野沢裕史, 田中正史, 佐竹 司. 小脳テント切開中に徐脈, 高度房室ブロックをきたした1症例. 臨麻 2001; 25(5): 859-60.
- 2) 天木嘉清, 須永 宏. 筋弛緩モニター. 臨麻 2001; 25(12): 1911-2.
- 3) 鳥海和弘, 谷藤泰正. 日帰り手術の麻酔. JOHNS 2001; 17(9): 1213-7.
- 4) 田中正史. ジルチアゼム持続投与中に房室解離をきたした1症例. 臨麻 2002; 26(2): 241-2.

リハビリテーション医学講座

- 教 授: 宮野 佐年 リハビリテーション医学一般, 循環器疾患, 中枢神経疾患
- 助教授: 猪飼 哲夫 リハビリテーション医学, 中枢神経疾患, 骨・関節疾患
- 講 師: 安保 雅博 リハビリテーション医学一般, 中枢神経疾患, 高次脳機能, 運動生理

研究概要

I. 脳卒中モデルラットの基礎的研究

昨年度に引き続き, カロリンスカ研究所との共同研究で脳卒中モデルラットの評価をおこなっている。今年度は, ラットの右 sensorimotor を損傷させ, 左後肢の麻痺を7段階のスケールで評価し, 完全に麻痺が回復した手術後21日目のラットに対して, 4.7TのMRIにてのfMRIを施行し, 回復した機能に対する脳の代償機能を評価した。麻痺側ならびに健側の後肢に対するElectrical stimulationを行った。麻痺側後肢の刺激により損傷周囲のcortexと損傷部位と反対側の広範なcortexの賦活がみられた。このことから麻痺の回復は, 機能再構築とneuromodulationによるものと考えられた。

II. 脳卒中患者の動的バランス機能評価

片麻痺患者は転倒しやすく, 骨折の危険性は高い。そこで, 脳卒中片麻痺患者59名を対象としてEquiTestを使用し, 動的バランス機能を評価した。対象は全て杖の有無に関わらず, 装具無しで屋内歩行が可能な患者である。得られた結果を同年齢の健常者のデータと比較した。

応答潜時は麻痺側で測定できない患者が存在したが, 測定できた患者では麻痺側が非麻痺側に比べ有意に長かった。応答振幅(筋力)は麻痺側で有意に小さく, 筋力の対称性は非麻痺側に偏っていた。片麻痺患者の起立面の傾斜施行に対する適応性は健常者に比べ悪く, つま先下がりでは有意差が認められた。

片麻痺患者の転倒は, 種々の原因によるバランス機能の低下により生じる。今回の検査結果から, 片麻痺患者では動的バランス機能が悪く容易に転倒し, また麻痺側へ転倒しやすいことが示唆された。

III. 脳卒中自立度早期予測に関する研究

リハビリを効率的かつ効果的に進めていく上で、機能予後を発症早期に予測することは重要な課題で、特に脳卒中では対象患者数も多く、その確立が望まれる。現在知られている二木による“脳卒中リハビリテーション患者の早期自立度予測基準”の有用性を、発症1ヶ月以内に入院した脳卒中患者139名について検討し、初診時に7割、2週後に8割、1ヶ月後に9割の患者の最終自立度が予測可能であることを確認するとともに、脳梗塞と脳出血の比較で、脳梗塞の方が早期に予測可能となる割合が高いことを明らかにした。また、ベッド上自立した患者に対しての新たな基準を設けることで、予後予測の精度が上がる可能性が示唆された。

IV. 嚥下障害に関する研究

摂食・嚥下障害は、当教室が継続して取り組んで来ているテーマの一つであり、研究発表の投稿以外に、この分野の教科書の分担執筆や雑誌の総説を依頼される機会が非常に増加して来た。経皮的内視鏡胃瘻造設術を含む経管栄養法について、患者の苦痛を最少にし、かつ体力向上や合併症予防のためにより洗練された管理法の開発について、きめ細かい検討が重ねられて来た。嚥下反射時に適切なタイミングで食道入口部が弛緩する必要があるが、頸部回旋により反対側の食道入口部内圧が低下することが証明され、横向き嚥下の有効性の運動学的解明が進んだ。食品企業との共同研究により、ペクチンゲルが嚥下障害食として優れた特性を持つことが示され、嚥下造影検査食への応用などの道が開かれた。

V. 皮膚温に関する研究

昨年、脳卒中片麻痺患者における皮膚温と unpleasant symptom の関係について報告した。今回は、症例を増やすとともに、冷水負荷前後の皮膚温を測定し、若干の知見を得た。皮膚温はサーモグラフィにて測定した。対象は脳卒中患者50名で、そのうち15名において冷水負荷(約20°C)後の皮膚温の回復について左右差を検討した。結果は、左右差を認めた患者に unpleasant symptom を認める者が多く、また左右差を認めない者で unpleasant symptom を認める者は、麻痺側で冷水負荷後の皮膚温の回復に時間を要した。皮膚温左右差と unpleasant symptom は関係を認め、血管運動性の変化は unpleasant symptom の一因であると考えられた。

VI. 高次脳機能障害・脳外傷に関する研究

認知障害に対するリハビリテーションについて、EBMにもとづいた文献の検索研究を行った。EBMの質の高い研究論文を中心に、(1)注意障害(2)視空間認知障害(3)記憶障害(4)包括的・全人的アプローチについて各々論述した。いずれの報告からも重要な点は、そのリハビリテーションの結果が、実際の日常動作に般化されているかということであり、そのためには、目的志向的な・実生活場面でのリハビリテーションが効果的ではないかと結論した。また、神奈川リハビリテーション病院における1994年1月から2001年4月までに入院した脳外傷患者300人に対し(1)個人情報・背景(2)外傷に関する情報(3)入院に関する情報・成果(4)退院時の帰結について調査した。その結果、以下の点が明らかとなった。患者層は20歳台と50歳台に2つのピークを有し、いずれも重症例が多い。若年層では交通事故が、高年層では転落転倒事故が多い。若年層では重度でも回復する要素が大き。いずれの場合も知能指数特に動作性知能は80以下に留まっており、ADLが自立していても知能・行動障害が社会復帰の大きな阻害要因となる。しかしほぼ全例が退院後在宅生活を達成でき、その30%では復職・復学が実現した。包括的で長期的な支援体制が重度脳外傷者には必要であることを強調した。

「点検・評価」

I. 脳卒中モデルラットの基礎的研究

損傷部位の評価をMRIのパラメーターを用い非侵襲的に評価する。また、組織細胞学的な評価を付け加えていく。臨床応用に向けて基盤を作っていく。

II. 脳卒中患者の動的バランス機能評価

この検査では麻痺の軽度な片麻痺患者以外評価は困難である。機器の設定条件を変更して、多くの片麻痺患者やバランス機能が低下している他疾患患者の評価を検討している。

III. 脳卒中自立度早期予測に関する研究

脳卒中患者の機能予後予測はリハビリテーション医学にとって重要な課題である。リハビリや社会復帰にとって有益な情報となる。今後は更に精度の高い予後予測の研究を続けていきたい。

IV. 嚥下障害に関する研究

摂食・嚥下障害は高齢化社会において、肺炎などの致命的なリスクを伴いやすく、危険を回避しつつ患者の満足度を上げる綿密な診断と対応が要求される。今後ともEBMに基づく摂食・嚥下障害の治療体系の構築に向け取り組んでいく必要がある。

V. 皮膚温に関する研究

皮膚温の左右差の原因は、自律神経障害による血管運動性の変化、筋収縮による熱産生の欠如が考えられる。今回の検討では、上肢は安静を保っており、また冷水負荷という外的負荷に対する回復遅延が認められ、主に血管運動性の変化が、その主な原因と考えられた。また血管運動性の変化は unpleasant symptom の一因であると考えられた。今後は、症例を増やすとともに各患者での経時的変化について検討していきたい。

VI. 高次脳機能障害・脳外傷に関する研究

重度脳外傷患者 300 人のリハビリテーション経過を報告しその問題点を提起した。また同時に、認知リハビリテーションのあり方を文献的に研究調査した。以上の内容は、今後、わが国が高次脳機能障害に対するリハビリテーションを推進する上で、重要な情報を提供するものである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe S, Ohashi M, Hashimoto K, Onabe S, Onishi M, Miyano S, Yonemoto K. The Role of rehabilitation facilities for the patients with traumatic brain injury. ISPRMIAbstract Book 2001; 28.
- 2) Ikai T, Kamikubo T, Itaru T, Nishi M, Miyano S. Functional outcome of patients with traumatic spinal cord injuries who underwent in-hospital rehabilitation treatment. ISPRMIAbstract Book 2001; 162.
- 3) Miyano S, Uematsu M, Eun SS, Yonemoto K. Japanese traditional house and vascular hemiplegics. ISPRMIAbstract Book 2001; 103.
- 4) 安保雅博, 宮野佐年, 荒川わかな, 竹川 徹, 殷 祥洙, 大熊り, 長谷川千恵子, 植松海雲. 脳腫瘍により脳梗塞を発症した 1 例. J Clin Rehabil 2001; 10(4): 379-81.
- 5) 安保雅博, 宮野佐年. 脳卒中後にうつ病を合併した患者のリハビリテーション. J Clin Rehabil 2001; 10(5): 430-4.
- 6) 猪飼哲夫, 植松海雲, 殷 祥洙, 橋本圭司, 原 徹也(東京都リハビリテーション病院), 宮野佐年. リハビリテーション病院における外傷性脊髄損傷患者のリハビリテーション効果. 総合リハ 2001; 29(5): 469-74.
- 7) 渡邊 修, 宮野佐年, 杉下守弘(東京大), 上久保毅, 菅原光晴. 脳梁梗塞患者のリハビリテーション. リハ医 2001; 38(6): 465-70.
- 8) 渡邊 修, 泉 孝久¹⁾, 秋庭正巳¹⁾(¹⁾神奈川リハビリテーション病院), 吉川真弓(神奈川障害者職業センター). 失語症の復職. J Clin Rehabil 2001; 10(6): 556-9.
- 9) 小山照幸, 山田純生¹⁾, 宮野佐年, 池下正敏¹⁾, 山手昇¹⁾(¹⁾聖マリアンナ医大). 心臓術後心臓リハビリテーションの現状と課題. 心臓リハ 2001; 6(1): 91-3.
- 10) 竹川 徹, 中村高良, 大熊り, 安保雅博, 植松海雲, 殷 祥洙, 宮野佐年. 前仙骨切除術後患者のリハビリテーション経験. J Clin Rehabil 2001; 10(8): 751-5.
- 11) 鄭 健錫. 片麻痺一下肢装具と下肢手術の効果. J Clin Rehabil 2001; 10(10): 924-8.
- 12) 西 将則, 猪飼哲夫, 武原 格, 上久保毅, 宮野佐年. アルコール性ビタミン欠乏性多発神経炎により歩行障害をきたした 1 症例. J Clin Rehabil 2001; 10(10): 939-41.
- 13) 渡邊 修, 大橋正洋, 橋本圭司. 脳外傷における介護負担感. J Clin Rehabil 2001; 10(10): 876-82.
- 14) 橋本圭司, 大橋正洋, 渡邊 修, 宮野佐年, 高橋茂¹⁾, 高山昌美¹⁾(¹⁾神奈川リハビリテーション病院). 神奈川リハビリテーション病院における義手処方の実態—過去 10 年の疫学的考察と義手使用状況の調査—. 総合リハ 2001; 29(10): 955-60.
- 15) 渡邊 修, 橋本圭司, 大橋正洋. 劇症型 A 群溶血性連鎖球菌感染症による両股関節離断例のリハビリテーション経験. 総合リハ 2001; 29(10): 949-53.
- 16) 佐々木信幸, 杉本 淳, 相馬有里¹⁾, 磯野素子¹⁾(¹⁾都立豊島病院), 宮野佐年. 純粋語聾の一症例. J Clin Rehabil 2001; 10(11): 1025-9.
- 17) 上久保毅, 猪飼哲夫, 武原 格, 西 将則, 宮野佐年. 睡眠時無呼吸症候群を伴った脳梗塞の一例. J Clin Rehabil 2001; 10(12): 1117-20.
- 18) 橋本圭司, 大橋正洋, 渡邊 修, 江原義弘(神奈川リハビリテーション病院), 宮野佐年. 高位四肢切断者の移動動作解析. 総合リハ 2001; 29(12): 1137-40.
- 19) 橋本圭司, 大橋正洋, 渡邊 修, 殿村 暁(神奈川リハビリテーション病院), 藤本 豊¹⁾, 手塚晴美¹⁾(¹⁾都立多摩総合精神保健福祉センター), 宮野佐年. 精神保健福祉センターとの連携が住宅復帰援助に有効であった高次脳機能障害者の 1 例. リハ医 2001; 38(12): 996-9.
- 20) 安保雅博, 殷 祥洙, 竹川 徹, 宮野佐年. 両側変形性膝関節症患者における Home-Exercise Program の効果について. 慈恵医大誌 2002; 117(2): 71-6.
- 21) 渡邊 修, 橋本圭司, 大橋正洋, 坂本久恵(神奈川リハビリテーション病院), 大橋靖史(淑徳大学), 佐々木和義(兵庫教育大学), 宮野佐年. 記憶障害に対する

リハアプローチー外的補助手段の有効性について一、
認知神経科学 2002; 3(3): 184-7.

- 22) 猪飼哲夫, 竹川 徹. 高度の肥満と変形性膝関節症を伴う患者のリハビリテーション. J Clin Rehabil 2002; 11(1): 40-3.

II. 総 説

- 1) 大熊るり, 宮野佐年. 摂食・嚥下障害のリハビリテーション (2) 直接的嚥下訓練. 日独医報 2001; 46(1): 46-53.
- 2) 小林一成, 宮野佐年. 心臓病と生活習慣病. Med Rehabil 2001; 4: 37-43.
- 3) 大橋正洋. 歩行分析の現状とリハビリテーション医療における役割. リハ医 2001; 38(5): 393-400.
- 4) 渡邊 修, 安保雅博. 頭部外傷後遺症. Medicina 2001; 38(8): 1364-5.
- 5) 宮野佐年. 循環器疾患—リハビリテーションのポイント—. 総合臨 2001; 50(10): 2863-4.
- 6) 渡邊 修, 橋本圭司, 大橋正洋. 認知障害. 総合リハ 2001; 29(10): 909-13.
- 7) 杉本 淳, 宮野佐年. 内科的併存症の管理. Med Rehabil 2002; 13: 12-20.
- 8) 猪飼哲夫, 米本恭三(都立保健科学大学). 筋肉の廃用症候群—筋力・筋耐久性低下. Geriatr Med 2002; 40(2): 161-6.
- 9) 宮野佐年. 廃用による心機能の低下—起立性低血圧など. Geriatr Med 2002; 40(2): 183-7.
- 10) 宮野佐年. 臨床医学の展望—リハビリテーション医学. 医事新報 2002; 4058: 37-41.

III. 学会発表

- 1) 渡邊 修, 大橋正洋, 橋本圭司, 伊藤良介(神奈川リハビリテーション病院), 宮野佐年. 脳外傷のリハビリテーション Outcome Study—脳外傷回復期の包括的リハビリテーションとその成果. 第 38 回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38(11): 892-7]
- 2) 菅原英和¹⁾, 瀬田 拓¹⁾, 高田耕太郎¹⁾, 音琴 勝¹⁾, 鄭 健錫¹⁾, 稲田晴生¹⁾(¹⁾中伊豆リハセンター), 宮野佐年. スピーチカニューレ抜去により誤嚥性肺炎を発生した頸髄損傷の 1 例. 第 18 回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 9月. [リハ医 2001; 38(12): 1000]
- 3) 青木重陽, 植松海雲, 岡本隆嗣, 佐久間真由美, 竹川 徹, 大熊るり, 安保雅博, 猪飼哲夫, 宮野佐年, 苅部さとみ. 結核性脊髄硬膜外膿瘍による対麻痺の 1 リハ経験. 第 18 回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 9月. [リハ医 2001; 38(12): 1000]
- 4) 瀬田 拓, 小林一成, 佐久間真由美, 宮野佐年. 短

期間に 6 回の再出血をきたした高齢脳内出血の 1 例. 第 18 回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 9月. [リハ医 2001; 38(12): 1002]

- 5) 武原 格, 杉本 淳, 上久保毅, 宮野佐年, 猪飼哲夫, 西 将則. MRSA による化膿性脊椎炎を伴った脳梗塞患者の一例. 第 19 回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 1月. [リハ医 2002; 39(3): 152]
- 6) 竹川 徹, 大熊るり, 安保雅博, 殷 祥洙, 植松海雲, 宮野佐年. Critical Illness Polyneuropathy の 1 リハビリテーション経験. 第 19 回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 1月. [リハ医 2002; 39(3): 123]
- 7) 小山照幸, 宮野佐年, 安保雅博, 鈴木 裕, 羽生信義. 食道癌手術例の入院医療費の検討—包括的理学療法への導入効果—. 第 19 回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 1月. [リハ医 2002; 39(3): 123]
- 8) 植松海雲, 宮野佐年, 猪飼哲夫. 決定木による脳卒中片麻痺患者の転倒予測. 第 38 回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38(Suppl): S149]
- 9) 辰濃 尚, 木村知行, 宮野佐年. リハビリテーション科開設前後における患者動態の変化—早期脳卒中患者を中心に—. 第 38 回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38(Suppl): S155]
- 10) 上久保毅, 猪飼哲夫, 武原 格, 西 将則, 宮野佐年. 脳出血の機能予後に及ぼす影響—無症候性脳血管病巣について—. 第 38 回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38(Suppl): S157]
- 11) 船越政範, 大橋俊子¹⁾, 神前智一¹⁾, 高柳慎八郎¹⁾(¹⁾栃木県身体障害医療福祉センター), 宮野佐年. 栃木県における電動車椅子交付の現状. 第 38 回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38(Suppl): S196]
- 12) 河井宏之, 上野博嗣(国立東宇都宮病院), 宮野佐年. 内頸動脈病変による眼虚血症候群を伴ったリハビリテーション経験. 第 38 回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38(Suppl): S226]
- 13) 西 将則, 猪飼哲夫, 上久保毅, 武原 格, 宮野佐年. 障害者の性の問題についてのアンケート調査. 第 38 回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38(Suppl): S209]
- 14) 鄭 健錫, 稲田晴生, 瀬田 拓, 高田耕太郎, 菅原英和, 宮野佐年. 片麻痺患者における歩行時の平行棒荷重応力計測. 第 38 回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38(Suppl): S312]
- 15) 高田耕太郎, 稲田晴生, 鄭 健錫, 菅原英和, 宮野佐年, 瀬田 拓. 三次元加速度計による歩行関連動作の分析—第 3 報歩行速度変化のモニタリング—. 第 38 回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医

2001; 38(Suppl) : S312]

- 16) 星野寛倫, 吉峰史博(都立大久保病院), 宮野佐年. 左室機能低下患者に対する運動療法(第II報). 第38回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38(Suppl) : S357]
- 17) 富田祐司, 小山照幸, 三戸部聖子, 安保雅博, 宮野佐年. 当院における腰椎牽引療法の実態調査. 第38回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38(Suppl) : S317]
- 18) 小山照幸, 宮野佐年, 鈴木和彦, 黒澤博身, 中山恭秀, 松田幸恵. 心臓術後患者の退院後のQOLについて—第一報—. 第7回日本心臓リハビリテーション学会. 久留米, 9月. [日本心臓リハビリテーション学会 2001; 抄録集 : 71]
- 19) 殷 祥洙, 鈴木直樹, 宮野佐年, 米本恭三(都立保健科学大学). 4次元筋骨格動態モデル“Digital Dummy”の臨床応用. 第9回日本運動生理学会大会. 横浜, 7月. [日本運動生理学会大会 2001; 抄録集 : 23]
- 20) 渡邊 修, 橋本圭司, 大橋正洋, 坂本久恵(神奈川リハビリテーション病院), 宮野佐年. 記憶障害患者に対する外的補助手段の有効性について. 第6回認知神経科学会. 東京, 7月. [認知神経科学 2001; 3(Suppl) : S43]

IV. 著 書

- 1) 稲田晴生, 稲葉敏樹. 10. リハビリテーション(2. 基礎訓練). 藤島一郎編. よくわかる嚥下障害. 大阪: 永井書店, 2001. p.139-47.
- 2) 大熊るり. 10. リハビリテーション(5. チームアプローチ). 藤島一郎編. よくわかる嚥下障害. 大阪: 永井書店, 2001. p.181-6.
- 3) 宮野佐年. リハビリテーションとリズム. 田村康二編. 時間診療学—実地診療に役立つヒトのリズム—. 大阪: 永井書店, 2001. p.100-5.
- 4) 宮野佐年. 内部障害(COPDと糖尿病)の介護認定と評価. 千野直一, 安藤徳彦編. リハビリテーションMOOK 3: 介護保険とリハビリテーション. 東京: 金原出版, 2001. p.73-80.
- 5) 猪飼哲夫. IV 骨粗鬆症の検査・診断 原発性骨粗鬆症の診断基準と分類. 骨粗鬆症—最新の成因研究と治療動向—(日本臨床 60 巻増刊 3). 東京: 日本臨床社, 2002. p.263-9.

V. その他

- 1) 菅原英和, 宮野佐年, 富田祐司, 星野寛倫. 脳卒中リハビリテーションクリニカルパス実例集. J Clin Rehabil 2001; 別冊: 22-4.
- 2) 宮野佐年. 心筋梗塞 疾患のリハビリテーションリハビリテーションクリニカルパス実例集. J Clin

Rehabil 2001; 別冊: 149-51.

- 3) 宮野佐年. 専門医・認定医を目指して症例報告の書き方 脊髄損傷. J Clin Rehabil 2002; 11(2) : 142-3.
- 4) 大橋正洋. 知っ得 リハビリテーション関連 Website. 総合リハ 2002; 30(3) : 280.

内 視 鏡 科

教授：田尻 久雄	消化器内視鏡治療，胆膵内視鏡診断と治療，レーザー医学
助教授：成宮 徳親	消化管出血，食道静脈瘤治療，赤外線内視鏡
助教授：増田 勝紀	消化器癌の内視鏡治療，気管支鏡
講師：藤崎 順子	超音波内視鏡，早期消化管癌の内視鏡治療
講師：角谷 宏	胆道内視鏡，門脈圧亢進症の画像診断
講師：一志 公夫	消化器外科，内視鏡下外科手術，内視鏡治療，大腸内視鏡

研究概要

I. 胃食道悪性疾患に関する研究

1. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡診断に関する研究

食道癌，胃癌を早期に発見し正確な診断をすることは，適切な治療を選択，実行する上で重要である。現在，従来の内視鏡診断に加え，以下の新たな取り組みを行なっている。

① 狭帯域フィルター内視鏡システム（narrow band imaging system：NBI）を併用した拡大内視鏡観察：80倍の拡大観察に特殊な光源システムを併用したもので，粘膜表層の微細血管を観察できる。生検によらない胃癌の組織型診断や病巣の進展範囲の診断，Barrett食道における癌の発生母地としての特殊円柱上皮の同定に関して検討中である。

② 三次元超音波内視鏡：早期食道癌，胃癌において，高周波プローブを用いた深達度診断を行なうとともに，腫瘍の三次元表示や体積測定などの研究を行なっている。進行食道癌の化学療法前後での測定による治療効果判定などの臨床応用について検討中である。

2. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡治療に関する研究

近年，内視鏡診断技術の向上により，内視鏡治療可能な早期胃癌，食道癌の症例が増加している。今後の内視鏡治療の発展に寄与すべく以下の研究を行なっている。

① 内視鏡的粘膜切除術（EMR）の適応拡大：現在のEMRの絶対適応に加え，潰瘍非合併の低分化型腺癌，30mm以上の粘膜内にとどまる高分化型腺癌および粘膜下層微小浸潤例などの適応拡大につい

て，病理学的背景をもとに検討を行なっている。

② 新しい機器を用いた治療：multi-bending scopeは従来の内視鏡に変可構造が追加されたもので，胃体部小弯～後壁など，従来の内視鏡では治療困難であった部位に有効と考えられ，検討をしている。また，2チャンネル法，EMR-L法，先端絶縁球付ナイフ法など，各種EMR法の比較検討も行なっている。

③ argon plasma coagulator（APC）：APCは安全かつ簡便な方法として消化管領域に普及してきている。当科ではブタ食道粘膜に対する基礎実験をもとに，主に食道癌EMR後の遺残再発例に対する治療として，その有効性を検討している。

II. 胃食道静脈瘤の診断と治療

胃食道静脈瘤では，主にカラードブラ超音波内視鏡（CD-EUS）を用いた門脈血行動態の解析を行っている。食道静脈瘤の主たる供血路である左胃静脈の局所血流との解剖学的関係を明らかにするとともに，内視鏡治療後の再発因子について報告してきた。また，CD-EUSは，胃静脈瘤の治療法選択において重要である門脈大循環シャントの存在を高い精度で診断できる。食道胃静脈瘤の血行動態は，複雑かつ多様であるが個々の患者に応じた治療法の選択を検討している。

III. 大腸内視鏡に関する研究

1. 前処置に関する研究

前処置に用いられるポリエチレングリコロール4000による前処置は，標準的な前処置法として定着しているが，飲みにくいなどの欠点を有する。そこで比較的飲みやすい，Magunesium CitrateとMosapride citrateなどの消化管運動促進剤を組み合わせた前処置法を確立するために，従来法と比較検討を行っている。

2. 大腸内視鏡診断に関する研究

大腸腫瘍性病変に対する内視鏡治療を決定する因子として，深達度診断は不可欠である。特に外科手術あるいは内視鏡的切除術の適応の決定は，sm浸潤の有無が治療選択に重要である。拡大内視鏡は，100倍まで拡大観察が可能であり，腫瘍の表面構造であるpit patternにより質的診断とsm以深浸潤の推測が可能である。また客観的な深達度評価として超音波内視鏡も同時に行い比較検討している。

炎症性腸疾患に対し，Narrow band imaging（NBI）や赤外線内視鏡を行い，粘膜の炎症性変化を観察し，重症度分類や再燃徴候あるいは悪性病変の

有無の診断に用いている。

3. 大腸腫瘍の治療に関する研究

内視鏡的大腸腫瘍切除術（ポリペクトミー、粘膜切除術：EMR）を行う際に、先端フードが出し入れできる、ニューモフード®（空気駆動式先端フード）を用いると、S状～下行結腸移行部や脾・肝湾曲部などの屈曲の強い部位や behind fold タイプの大腸腫瘍など視野がとりにくい部位に使用することにより有効な治療が可能である。また先端が回転する回転スネアーは、腫瘍に対して平行にスネアリングが可能である。これらの処置具を組み合わせることにより、簡便かつ安全・確実な治療法を改良工夫している。また治療後にアルゴンプラズマ凝固法を行い、残存腫瘍の焼灼や止血に使用し、補助的な治療法としての有効性について検討している。内視鏡的大腸腫瘍切除術の治療前に赤外線内視鏡により粘膜下の腫瘍血管の走行や径を測定し、後出血の予防に貢献するかどうかを研究している。

IV. 気管内視鏡に関する研究

癌性狭窄に対して、気管支鏡下レーザー治療、アルゴンプラズマ凝固法およびステント治療を行っている。これらの治療法を比較し、QOLの高い治療法の選択について検討中である。また肺癌の転移リンパ節を診断するために、超音波内視鏡下に穿刺細胞診を行い、転移の有無を病理診断し、治療法の決定に寄与するかどうかを検討している。

V. 胆膵内視鏡に関する研究

近年の胆膵内視鏡の分野ではMRCPの普及により、診断的ERCPの占める割合は以前に比べ、減少している。逆に治療を前提としたERCPの割合が増え、治療内視鏡が重要な位置を占めるようになってきている。

胆膵疾患の診断に関してはERCP、超音波内視鏡、経乳頭の胆道鏡などを行い総合的に診断している。また、画像のみでは診断に苦慮する膵腫瘍および膵周囲の腫瘍性病変に対しては超音波内視鏡下穿刺細胞診を積極的に行い、診断の一助としている。

急性閉塞性化膿性胆管炎(AOSC)はひとたび重症化すれば致死的となる。AOSCに対して緊急内視鏡的ドレナージを行い、良好な成績を挙げている。結石や腫瘍に伴う閉塞性黄疸に対しても待機的に内視鏡的ドレナージを行い、全身状態の改善を待ち、次の治療に施行している。

総胆管結石に対する内視鏡治療として、従来は内視鏡的乳頭括約筋切開術(EST)を行い、バスケッ

ト碎石を併用し治療していたが、1998年より出血を起こさない新しい手技として内視鏡的乳頭バルーン拡張術(EPBD)を導入した。1998年8月より2000年12月までで総胆管結石症例に対しESTとEPBDとのrandomized controlled studyを施行し、両者の成績を比較検討した。2001年以降はその結果をふまえ、結石の径と大きさに基づいて両治療法を使い分けている。

手術不能の胆管癌、膵頭部癌に対しては継続的な減黄効果を期待し、プラスチックステントもしくは形状記憶合金を用いたメタリックステントを挿入している。また慢性膵炎による膵管狭窄に対しては膵管用プラスチックステントを挿入している。膵癌や慢性膵炎の痛みの緩和を目的に超音波内視鏡を用いた腹腔神経叢ブロックを施行している。膵嚢胞に対するより低侵襲な治療法としてカラードブラ超音波内視鏡を用いた経胃的内瘻術を行い、成績を検討中である。

VI. 緩和医療に関する研究

近年、緩和医療の需要は高まり、特に消化管における緩和的治療は内視鏡を使用したものが主役となっている。経口摂取不能の患者に対してPEG(Percutaneous Endoscopic Gastrostomy)を行っているが、胃手術既往のある患者に対してはPEE(Percutaneous Endoscopic Enterostomy)を積極的に施行し、その臨床的有用性について報告を続けている。また新しい造設キットの開発にも取り組んでおり、合併症の軽減などの成果を上げた。

消化管癌、胆管癌に対して、レーザー、バルーン、ブジーによる狭窄解除術を行っている。さらに形状記憶合金を用いたメタリックステント留置術を施行し良好な成績を収めている。これらの手技は根治術が望めない患者や癌術後患者のQOL改善に大きく寄与するのみならず、医療費削減の観点からも有用性を検証している。

「点検・評価」

診療面では、本年度より青戸病院に内視鏡部が設置され、柏病院、第三病院とともに医師派遣が行われるようになり、診療内容のより充実化と均一化が図られている。診療効率の改善とリスクマネジメントのために部門別に責任者をおいて日常的問題に対する迅速な対応を行い、成果を挙げている。

教育面では、新しい内視鏡教育システムを構築した。すなわち、各々の内視鏡領域における研修取得目標、ステップごとの研修内容と各段階での指導医

による評価を具体的にまとめ実践している。さらに2001年9月より computer based simulator をわが国で初めて導入した。これは実際に施行された内視鏡検査のデータに基づいてコンピュータによって virtual endoscopy を可能としたものである。研修医のみならず学生教育に使用し、きわめて良好な成果を得ている。

臨床研究では、狭帯域フィルター内視鏡システムを併用した拡大電子内視鏡による早期胃癌の組織型診断、進展範囲診断および Barrett 食道の診断において独創的な研究成果を挙げ、国内学会はもとより米国消化器病学会で報告し評価を得ている。早期胃癌の内視鏡治療においては、適応拡大に関する臨床病理学検討を行うとともに安全・確実な治療法の確立を目指した機器の改良・工夫を行っている。この領域は、厚生労働省がん研究助成金の班研究として多施設との共同研究を遂行中である。とくに企業と共同開発した multi-bending scope は、従来の内視鏡に可変構造を追加したもので内視鏡治療における有効性を初めて実証した。

大腸内視鏡においても診断・治療に新しい試みを始めているが、それらの成果にはさらに1-2年を要するものと思われる。

胆膵内視鏡では、治療を前提とした ERCP すなわち、内視鏡的ドレナージ、ステント留置術、碎石術が多くなっている。また、超音波内視鏡による診断に加えて、膵嚢胞に対するドレナージや膵癌の痛みに対する腹腔神経叢ブロックにおいて良好な成果をおさめ、臨床成績はすでに論文としてまとめている。

臨床研究は各々の領域で精力的に取り組み、独創的結果が生まれつつあるが、それらの成果を国際的評価の高い英文誌に投稿していくことが次年度以降の課題である。また、4病院の統一したデータベースを構築し、臨床研究を推進していくことが重要であると思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Eloubeidi MA¹⁾, Wallace MB²⁾, Reed CE³⁾, Hadzi-jahic N⁴⁾, Velse A⁵⁾, Etemad R⁶⁾, Matsuda K, Patel RS⁷⁾, Hawes RH⁸⁾, Hoffman BJ⁹⁾ (Medical Univ South Carolina Charleston). The Utility of EUS and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer: single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2001; 56: 714-9.
- 2) Wallace MB, Kennedy T, Durkalski V, Eloubeidi MA, Etamad R, Matsuda K, Lewin D, Van Velse A, Hennesey W, Hawes RH, Hoffman BJ. Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(4): 441-7.
- 3) Marotta F (S Giuseppe Hospital, Mirano), Safran P, Tajiri H, Princess G, Anzulovic H, Ideo GM, Rouge A, Seal MG, Ideo G. Improvement of Hemorheological abnormalities in alcoholics by an oral antioxidant. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 511-7.
- 4) Tajiri H, Ohtsu A, Boku N, Muto M, Yoshida S. Routine endoscopy using electronic endoscopes for gastric cancer diagnosis: Retrospective study of inconsistencies between endoscopic and biopsy diagnoses. *Cancer Detect Prev* 2001; 25(2): 166-73.
- 5) Kobayashi M, Tajiri H. Detection of early gastric cancer by a real-time autofluorescence imaging system. *Cancer Lett* 2001; 165: 155-9.
- 6) Izuishi K, Nakagohri T, Konishi M, Inoue K, Tajiri H, Kinoshita T. Spatial assessment by MRCP for preoperative imaging in partial pancreatic head resection. *Am J Surg* 2001; 182: 188-91.
- 7) Furuse J, Maru Y, Yoshino M, Mera K, Sumi H, Tajiri H, Satake M, Onaya H, Ishikura S, Ogino T, Kawashima M, Ikeda H. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil for liver metastases from pancreatic carcinoma: results from a pilot study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 208-11.
- 8) Ohkuwa M, Hosokawa K, Ohtsu A, Tajiri H, Yoshida S. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy* 2001; 33(3): 221-6.
- 9) Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, Boku N, Ohtsu A, Baba S, Yoshida M, Ohkuwa M, Hosokawa K, Tajiri H, Yoshida S. A new technique for endoscopic mucosal resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(4): 576-81.
- 10) Kawakami Y, Hama S, Hiura M, Nogawa T, Chiba T, Yokoyama T, Takashima S, Tajiri H, Eguchi K, Nagai N, Shigemasa K, Ohama K, Kurisu K, Heike Y. Adenovirus-mediated p16 gene transfer changes the sensitivity to taxanes and vinca alkaloids of human ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 2001; 21: 2537-46.
- 11) Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Yasue H,

- Kitamura Y, Sumiyama K, Uchiyama Y, Kuramochi A, Matsuda K, Arakawa H, Hachiya K, Kawamura M, Masuda K, Suzuki H. Hemodynamic analysis of esophageal varices using color doppler endoscopic ultrasonography to predict recurrence after endoscopic treatment. *Endoscopy* 2001; 33(10): 869-72.
- 12) Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Yasue H, Sumiyama K, Uchiyama Y, Kuramochi A, Matsuda K, Arakawa H, Kawamura M, Masuda K, Suzuki H, Hayashi T, Nakamura N, Arai T, Kikuchi M. Low power diode laser treatment using indocyanine green for eradication of esophageal varices. *Endoscopy* 2001; 33(10): 873-5.
- 13) Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Sumiyama K, Kobayashi S, Yamazaki Y, Adachi Y. Collaborated surgical works (surgical planning) in virtual space with tactile sensation between Japan and Germany. *Stud Health Technol Inform* 2001; 81: 479-84.
- 14) Fujisaki J, Chibai M. Endoscopic Ultrasonography guided needle biopsy for submucosal tumor. *Dig Endosc* 2001; 13: 57-8.
- 15) Fujioka N, Fahey MT, Hamada GS, Nishimoto IN, Kowalski LP, Iriya K, Gama Rodrigues JJ, Tajiri H, Tsugane S. Serological immunoglobulin G antibody titers to *Helicobacter pylori* in Japanese Brazilian and non-Japanese Brazilian gastric cancer patients and controls in Sao Paulo. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 829-35.
- 16) Miyamoto S, Boku N, Fujii T, Ohtsu A, Matsumoto S, Tajiri H, Yoshida S, Arai T, Ono M, Hasebe T, Ochiai A. Macroscopic typing with wall stricture sign may reflect tumor behaviors of advanced colorectal cancers. *J Gastroenterol* 2001; 36: 158-65.
- 17) Tahara M, Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, Muto M, Sano Y, Yoshida M, Mera K, Hironaka S, Tajiri H, Yoshida S. Sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination: a retrospective study. *Gastric Cancer* 2001; 4: 212-8.
- 18) 川崎優子, 仲吉 隆, 倉持 章, 増田勝紀, 鈴木博昭, 鈴木 裕, 池上雅博, 河上牧夫. 嚥下機能障害患者における経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) を用いた経腸栄養法の効果. *癌と化療* 2001; 28: 148-53.
- 19) 藤崎順子, 桂 俊司, 鈴木博昭, 斎藤奈々子, 常喜真理, 新井弥生, 成宮徳親, 田尻久雄. 食道癌・胃癌の診断における3次元表示の意義. *消内視鏡* 2001; 13(7): 1061-8.
- 20) 鈴木考治¹⁾, 永尾重昭¹⁾, 川口 淳¹⁾, 田尻久雄, 伊藤和郎¹⁾, 三浦総一郎¹⁾(¹防衛医大). 水浸拘束ストレス負荷によるCaerulein惹起性膵組織傷害の増悪におけるEndothelin-1の関与. *膵臓* 2001; 15: 494-504.
- 21) 平家勇司¹⁾, 田尻久雄, 江口研二¹⁾, 谷水正人¹⁾, 兵頭一之介¹⁾, 土井俊彦¹⁾, 高嶋成光¹⁾(¹国立病院四国がんセンター). 遺伝相談・カウンセリング・遺伝子診断に関する愛媛県下医師の意識調査—医師アンケートから. *癌の臨* 2001; 47(2): 187-94.
- 22) 武藤 学¹⁾, 浜本康夫¹⁾, 小野裕之²⁾, 後藤田卓志²⁾(²国立がんセンター中央病院), 土井俊彦¹⁾(¹国立がんセンター東病院), 田尻久雄. 早期胃癌に対するEMR—未分化型粘膜内癌に対するEMRの適応拡大の可能性. *臨消内科* 2001; 16(12): 1651-6.
- 23) 土井俊彦¹⁾, 遠藤久之¹⁾, 平崎照士¹⁾, 仁科智裕¹⁾(¹国立病院四国がんセンター), 田尻久雄. 早期胃癌に対するEMR—遺残再発例からみた早期胃癌に対するEMRの評価. *臨消内科* 2001; 16(12): 1657-62.
- 24) 炭山和毅, 鈴木直樹, 服部麻木, 小泉直史, 永岡 隆, 内山勇二郎, 池田圭一, 角谷 宏, 田尻久雄, 青木照明. 磁気式位置センサを用いた三次元超音波内視鏡システムの開発. *日本コンピュータ外科学会誌* 2001; 3(3): 217-8.
- 25) 小泉直史, 炭山和毅, 鈴木直樹, 服部麻木. テープ型光学式位置センサを用いた三次元超音波内視鏡システムの開発. *日本コンピュータ外科学会誌* 2001; 3(3): 209-10.

II. 総 説

- 1) Matsuda K. Introduction to endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11(3): 439-43.
- 2) Suzuki H. Endoscopic mucosal resection using ligating device for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11(3): 511-8.
- 3) 角谷 宏, 日野昌力, 田尻久雄. EVLの長期成績と経過観察法. *消内視鏡* 2001; 13(9): 1323-6.
- 4) Tajiri H. Management of cystic diseases of the pancreas. *Dig Endosc* 2002; 14: 41-3.
- 5) 一志公夫, 山本 学. 肛門治療の最前線—肛門疾患の最新治療の現状・最新の内痔核の治療について. *新医療* 2002; 29(3): 126-9.
- 6) 藤崎順子. 上部消化管内視鏡検査: 側視鏡および斜視内視鏡検査の適応とコツ. *消内視鏡* 2001; 13: 710-5.
- 7) 林 琢也(防衛医大), 田尻久雄. レーザー治療. 胃癌の診断と治療—最新の研究動向—. *日臨* 2001; 59(4): 314-8.

- 8) 土井俊彦¹⁾, 田尻久雄, 今岡大也¹⁾, 仁科智裕¹⁾, 寺尾孝志¹⁾, 遠藤久之¹⁾, 兵頭一之介¹⁾(¹国立病院四国がんセンター). Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の原因遺伝子. 臨消内科 2001; 16(3): 329-36.
- 9) 兵頭一之介¹⁾, 田尻久雄, 仁科智裕¹⁾, 寺尾孝志¹⁾, 平崎照志¹⁾, 土井俊彦¹⁾, 遠藤久之¹⁾, 舛本俊一¹⁾(¹国立病院四国がんセンター). 新規抗腫瘍剤の開発現況と今後の動向. 臨消内科 2001; 16(5): 581-91.
- 10) 田尻久雄. 膵嚢胞性疾患の取扱い. Gastroenterol Endosc 2001; 43(6): 1098-100.
- 11) 林 琢也(防衛医大研究所), 田尻久雄. レーザーによる癌の診断と治療. 組織培養工学 2002; 28(1): 3-6.
- 12) 佐野 寧¹⁾, 小林正彦¹⁾, 神津隆弘¹⁾, 武藤 学¹⁾, 傅光義¹⁾, 吉野孝之¹⁾, 長島文夫¹⁾, 朴 成和¹⁾, 大津 敦¹⁾, 藤井隆広¹⁾, 小野裕之¹⁾, 斎藤大三¹⁾, 加藤茂治¹⁾, 浜本康夫¹⁾, 遠藤高夫¹⁾(¹国立がんセンター東病院), 田尻久雄. 狭帯化 RGB filter 内蔵 narrow band imaging (NBI) system の開発・臨床応用. 胃と腸 2002; 36(10): 1283-7.
- ### III. 学会発表
- 1) Narimiya N, Fujisaki J, Nimura H. The infrared ray electronic endoscopy system guided sentinel node for gastric carcinoma. The 4th International Gastric Cancer Congress. New York, 2001 May.
- 2) Matsuda K, Trus TL¹⁾, Lewin DN¹⁾, Demcheva MV¹⁾, Vournakis JN¹⁾, Hawes RH¹⁾ (¹Medical Univ. South Carolina Charleston). Cystic duct leak closure using poly-N-acetyl glucosamine (p-Glc-Nac)? Results in a swine model. Digestive Disease Week 2001. Atlanta, May.
- 3) Kawasaki Y, Suzuki Y, Nakayoshi T, Kuramochi A, Masuda K, Suzuki H. The effects of percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with swallowing disturbance. Digestive Disease Week 2001. Atlanta, May.
- 4) Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Yasue H, Sumiyama K, Uchiyama Y, Kuramochi A, Matsuda K, Arakawa H, Kawamura M, Masuda K, Suzuki H, Hayashi T, Nakamura N, Arai T, Kikuchi M. Low power diode laser treatment using indocyanine green for eradication of esophageal varices. Digestive Disease Week 2001. Atlanta, May.
- 5) Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Uchiyama Y, Sumiyama K, Kuramochi A, Kitamura Y, Matsuda K, Arakawa H, Kawamura M, Masuda K, Suzuki H. Hemodynamic assessment of the left gastric vein in patients with esophageal varices with color Doppler EUS: Factors affecting development of esophageal varices. Digestive Disease Week 2001. Atlanta, May.
- 6) 小林正彦(自衛隊中央病院), 田尻久雄, 出石邦彦(国立がんセンター東病院). (シンポジウム)自家蛍光観察システムによる消化器癌の進展度診断. 第 61 回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸, 2001. 5 月.
- 7) 土井俊彦(国立病院四国がんセンター), 田尻久雄, 武藤 学(国立がんセンター東病院). (パネルディスカッション) 早期胃癌に対する EMR の治療成績と適応拡大の可能性. 第 61 回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸, 2001. 5 月.
- 8) Tajiri H, Doi T, Endo H, Nishina T, Terao T, Hirasaki S, Hyodo I, Yagi K. The Application of magnifying endoscopy to gastric cancer diagnosis: a prospective study. Digestive Disease Week 2001. Atlanta, May.
- 9) 荒川廣志, 常喜真理, 藤崎順子, 成宮徳親, 鈴木博昭, 二村浩史. 赤外線内視鏡を用いた Sentinel Node Navigation の基礎的研究. 第 73 回日本胃癌学会総会. 金沢, 2001. 7 月.
- 10) 小島泰樹(県立愛知病院), 野口靖之, 藪下啓造²⁾(愛知医大), 田尻久雄, 近藤 仁(斗南病院). 抗菌作用をもつ apoproteinE 由来ペプチドによる抗膵ガン細胞効果について. 第 60 回日本癌学会総会. 横浜, 2001. 9 月.
- 11) 成宮徳親, 藤崎順子, 二村浩史. (パネルディスカッション)新しい Olympus 社製赤外線腹腔鏡システムの紹介. 第 63 回日本臨床外科学会総会. 横浜, 2001. 10 月.
- 12) 藤崎順子, 成宮徳親, 田尻久雄. 早期胃癌深達度診断における EUS と 3DEUS の有用性と限界—赤外線内視鏡併用による限界の克服. 第 62 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 2001. 10 月.
- 13) 斎藤奈々子, 藤崎順子, 田尻久雄. 食道壁における APC (Argon Plasma Coagulator) の基礎的検討と表在型食道癌に対する APC 治療の有用性について. 第 62 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 2001. 10 月.
- 14) 荒川廣志, 成宮徳親, 佐藤慶一. 赤外線内視鏡 (IREE) Sentinel Node Navigation System を用いた大腸癌リンパ節転移診断法. 第 62 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 2001. 10 月.
- 15) 望月恵子, 藤崎順子, 桂 俊司, 齋藤奈々子, 荒川廣志, 常喜真理, 仲吉 隆, 成宮徳親, 田尻久雄, 池上雅博. 食道癌深達度診断及び食道癌放射線化学療法の効果判定における三次元超音波内視鏡の有用性. 第 62 回日本消化器内視鏡学会. 神戸, 2001. 10 月.
- 16) 土井俊彦¹⁾, 遠藤久之¹⁾(¹国立病院四国がんセンター), 田尻久雄. (パネルディスカッション)拡大電子内視鏡による早期胃癌の診断—高画素画像を用いた画

像解析とpharmaco-dynamic magnified endoscopyの臨床応用を中心に一. 第62回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 2001. 10月.

- 17) 土井俊彦¹⁾, 遠藤久之²⁾ (1国立病院四国がんセンター), 田尻久雄. 分子生物学的マーカーから見たMALTリンパ腫に対するH. Pylori除菌治療長期予後とその経過. 第62回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 2001. 10月.
- 18) 田尻久雄. (特別講演) 21世紀のレーザー内視鏡—新しい診断治療技術の将来展望—. 第22回日本レーザー医学会総会. 金沢, 2001. 11月.
- 19) 櫻井みのり, 藤崎順子, 斎藤奈々子, 望月恵子, 仲吉 隆, 桂 俊司, 常喜真理, 池田圭一, 倉持 章, 荒川廣志, 内山勇二郎, 成宮徳親, 田尻久雄. 適応型Ihb強調処理を用いた早期胃癌の範囲診断に関する検討. 第74回日本胃癌学会総会. 東京, 2002. 2月.
- 20) 仲吉 隆, 藤崎順子, 斎藤奈々子, 望月恵子, 内山勇二郎, 倉持 章, 池田圭一, 松田浩二, 荒川廣志, 成宮徳親, 田尻久雄, 池上雅博. 早期胃癌に対する狭帯域フィルター内視鏡システム併用に対する拡大電子内視鏡検査の有用性. 第74回日本胃癌学会総会. 東京, 2002. 2月.

IV. 著 書

- 1) 増田勝紀. 内視鏡的止血法. 戸田剛太郎, 杉町圭三, 中村孝司編. 消化器内視鏡疾患最新の治療 2001-2002. 東京: 南江堂, 2001. p. 38-42.
- 2) 鈴木博昭, 荒川廣志. 各種内視鏡検査. 日本集中治療医学会編. 集中治療医学. 東京: 秀潤社, 2001. p. 81-6.
- 3) 鈴木博昭, 荒川廣志, 松田浩二. Mallory-Weiss症候群. 本郷道夫編. 食道疾患(図説消化器病シリーズ). 東京: メジカルビュー社, 2002. p. 252-8.

V. その他

- 1) 川崎優子, 仲吉 隆, 倉持 章, 鈴木 裕, 増田勝紀, 鈴木博昭, 小田 彩, 石川智久(石川記念会). 肝硬変合併により出血傾向を示した下口唇癌術後患者に経皮内視鏡的胃瘻造設術を施行した1例. 在宅医療と内視鏡治療 2001; 5(1): 32-5.
- 2) 斎藤奈々子, 藤崎順子, 新井弥生, 仲吉 隆, 桂 俊司, 望月恵子, 成宮徳親, 田尻久雄, 鈴木博昭, 池上雅博, 宮沢善夫. Short segment Barrett's esophagus内に発生し内視鏡的粘膜切除術にて切除された早期食道腺癌の1例. Gastroenterol Endosc 2002; 44(1): 11-6.
- 3) 田村知之, 田尻久雄. 直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 臨消内科 2001; 16: 269-73.
- 4) Miyamoto S, Furuse J, Maru Y, Tajiri H, Muto

M, Yoshino M. Duodenal tuberculosis with a choledocho-duodenal fistula. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 235-8.

- 5) Izushi K, Arai T, Ochiai A, Ono M, Sugito M, Tajiri H, Saito N. Long-term survival in advanced small cell carcinoma of the colorectum: report of a case. Surg Today 2002; 32: 72-4.

歯 科

教授：田辺 晴康	口腔外科学，顎発育，口腔修復
助教授：杉崎 正志	口腔外科学，顎関節疾患
助教授：伊介 昭弘	歯科学，口腔解剖
助教授：五百蔵一男 (町田市民病院へ出向)	口腔外科学，口腔腫瘍

研究概要

I. 顎関節症患者における多次元プロトコールの提案

歯科領域疾患患者の不安および抑うつ予測因子からみた多次元評価の必要性について、1年間の多施設共同研究を行った。その結果、有効回答は全7,542名中3,666名(48.6%)であった。解析の結果、疼痛と心理状況の関連は単純ではなく、疼痛の存在→活動障害→心理的变化という過程を取る可能性が示唆された。そこで、さらに予備調査としての多次元評価プロトコールを作製した。この予備調査としての多次元評価プロトコールは心理調査(14問)と性格特性調査(12問)、疼痛表現調査(24表現)以外に、日常生活障害(14問)、食品摂取障害(174食品×3問+4問)、慢性疼痛評価(12問)、を加え、さらに生活状況・習慣(15問)、趣味(13問)、職場(9問)での寄与因子や睡眠(9問)の寄与因子およびその他(2問)の寄与因子を検索するための内容を含めた。このアンケートを1週間以上疼痛を有する顎関節症患者を対象に6ヵ月間(回収179例)、多施設で実施した中間解析の結果、不安の亢進には年齢や性格、生活上の習慣や習癖が関与しており、抑うつ亢進には生活障害増加が関与することが示唆された。そのため、さらに6ヵ月間本アンケート調査を実施することとした。

II. 関節症患者の咬筋組織ヘモグロビンレベルについて

健常者咬筋の組織ヘモグロビンレベルを3波長近赤外線スペクトルスコピーで研究した結果、男性の血液ヘモグロビン(Hb)量は女性の1.1倍であるにもかかわらず、男性咬筋の酸化Hb、還元Hbおよび総Hbレベルは女性の約2倍であり、一方、組織酸素飽和度(StO_2)値には性差がみられなかったことにより、咬筋においては毛細血管密度に生理的性差が存在し、咬筋血流に関する研究では性別に行う必要性を報告した。また、女性顎関節症患者の咬筋の有

痛側は反対側よりも StO_2 が有意に低く、還元Hbは反対に有意に高い値であったことを報告した。そこで、女性顎関節症患者の咬筋有痛側は、健常者よりも StO_2 が低いという仮説検定のために、健常者をmatched pairとした咬筋組織ヘモグロビンレベルのケースコントロール研究を行った。その結果、酸化Hb、還元Hb、総Hbは患者群有痛側、患者群無痛側および対照群の3群間における多重比較の結果、 StO_2 は健常者群が有痛側よりも有意に高い値を示した($p<.000$)。還元Hbには有意差はみられなかったが、反対に低い傾向を示した。一方、総Hbと酸化Hbでは有意差はみられなかった。これらの結果は、顎関節症患者の有痛咬筋では血流量には変化がないが、組織酸素飽和度の低下が生じているものと考えられた。

III. 疼痛を伴う顎関節症患者に対する選択的セロトニン作動性抗不安薬タンドスピロンの有用性の検討

疼痛を有する顎関節症患者に対する抗不安薬クエン酸タンドスピロンの効果を検討した。方法はopen trialの前向き研究として、タンドスピロン一日量30~60mgを2週間単位で投与し、投与前および4週ごとに評価した。エンドポイントはクエン酸タンドスピロンを8週以上服用し、かつHADS(Hospital Anxiety and Depression Scale)の完全記載とした。58症例中解析対象症例は37例(64%)であった。不安を対象とした解析の結果、HADS疑診域・確診域群13例中3例に悪化が、3例に無効がみられ、有効は8例(61.5%)であった。さらに、上記患者を対象に、疼痛変化を調査した。8週時の評価で、顎の痛みVASと開口困難VASに有意差がみられ、前者においては有効群が無効・悪化群より有意に小さなVAS値を示した。後者においては、有効群は変化なし群および無効・悪化群より有意に小さな値を示した。以上より、高不安得点を有する患者では不安の管理が疼痛管理に関与する可能性が示された。

IV. 顎関節における μ オピオイド受容体遺伝子の発現に関する研究

顎関節滑膜の炎症性変化に伴う μ オピオイド受容体(MOR)局在分布の変化を明らかにすることを目的として、実験的顎関節滑膜炎ラットの顎関節滑膜におけるMOR mRNAの局在分布を*in situ* hybridization法により検討し、対照群と比較検討した。実験動物はウィスター系ラットを用い、上下切歯間距離が20mmになるように強制開口を連続10

回、10日間行った。*In situ* hybridization法は委託合成したジゴキシゲニン標識RNAプローブを用い、非放射線性ジゴキシゲニン法により施行した。さらに、画像解析装置にてMOR mRNAシグナル数をカウントし、Mann-Whitney testにより統計学的解析を行った。その結果、

MOR mRNAは、実験群、対照群ともに顎関節滑膜組織に局在したが、定量的には両者に有意差を認めなかった($p=0.393$)。以上の結果より、ラット顎関節においてMORは局在するが、炎症性変化に伴う局所の内因性鎮痛には関与していないことが示唆された。

V. 下顎骨病変の造影マルチスライスCT：造影増強効果と血管新生に関する研究

本研究は下顎骨病変における造影マルチスライスCT (MS-CT) の造影増強効果と、組織学的血管密度の関係を評価することを目的とした。対象は連続抽出による計16例の下顎骨病変(エナメル上皮腫5例、発育性嚢胞11例)とし、造影CTのスキューンは非イオン性ヨード造影剤注入後30秒(早期相)と90秒(後期相)に行った。また、それらの再構成画像は歯列に平行な矢状断像とした。血管密度は抗CD31抗体を用いた免疫組織化学的染色法を応用し画像解析装置により算出し、造影パターンとの比較は定性的に行った。その結果、造影MS-CT画像上、エナメル上皮腫の全例において早期相における造影効果を認めたが、発育性嚢胞では早期相、後期相ともに明らかな造影効果はみられなかった。一方、組織学的研究において、エナメル上皮腫の血管密度は発育性嚢胞と比較し有意に多かった。本結果より、造影MS-CTの増強効果は血管密度に基づく血管新生と関連していることが示唆された。

VI. 睡眠時無呼吸低呼吸症候群に対する側位頭部X線規格写真の有用性

睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)患者の診断には終夜睡眠ポリグラフ検査を行うことが必須であるが、検査可能な施設の不足や、医療従事者側の負担、患者側の負担等が障害となり、全例に対し実施することは極めて困難である。

そこで、終夜睡眠ポリグラフ検査を行うことが不可能であった場合、何らかの補助的診断法が必要と考える。この補助的診断法を選択するにあたり、日本におけるOSAHS患者は欧米の患者と異なり、肥満の影響が少なく、顎顔面形態に特徴がみられるとされることより側位頭部X線規格写真による顎顔

面形態分析が疾患重症度の予測に有効であるという仮説が成立する。しかし、顎顔面形態分析法および計測項目等について未だ統一見解が得られていない。そこで側位頭部X線規格写真を用いた顎顔面形態分析によりOSAHSの疾患重症度を予測しうる計測項目を推定する事を目的とした。現在、終夜睡眠ポリグラフ検査と側位頭部X線写真撮影を施行した80症例を対象に、多変量データ解析を行っている。その結果、研究途中であるが、分析項目として、Facial-axisが有用である可能性が示唆された。

VII. 下顎埋伏智歯抜歯における神経損傷に関する文献的評価について

下顎埋伏智歯抜歯に際して生じる偶発症の1つである神経損傷に関して、EBD (evidence-based dentistry) は得られていない。そこで、下顎埋伏智歯抜歯時の神経損傷についてMEDLINEを用いて1995年から2000年の文献的評価を行った。その結果、比較対照研究と前向き研究が抽出され、下顎埋伏智歯抜歯後の主観的訴えによる評価では舌神経損傷は0.2~3.3%、下歯槽神経損傷は3%~11.9%の範囲と考えられた。本邦ではこれらの前向き研究は乏しく、後向き研究では、下歯槽神経損傷0.6%、舌神経0.08%であった。これらの不一致は骨膜剝離範囲や歯の切断に用いる切削器具の使用法など手術手技の違いによると考えられた。神経損傷を引き起こした際の評価法は、客観的評価を行うべきであるが、QOLの面からは患者の主観的評価で十分と考えられた。しかし患者の主観的訴えを引き出すための客観的テストは必要であり、体性感覚の評価にはcotton wool法(触覚)を用いることが示唆された。

現在の研究方法では外的妥当性の確保は困難なため、術者自身や所属施設の神経損傷率を示さなければならない。しかし多くの術者や施設はそのデータを持ち合わせていないため、前述の神経損傷出現率で対応するのも一案と考えられた。また、不必要な不安を患者に与えないためにも、神経損傷の危険性を術前評価で明らかにする必要性が求められた。

「点検・評価」

顎関節症患者の不安と抑うつについての予測因子を多次元評価の面から検討してきた。多施設共同研究で疼痛と心理状況は単純でなく、疼痛の存在一活動障害一心理的变化という過程を取るということを示唆できたことは有効な評価としたい。

顎関節患者の疼痛を伴う症例に抗不安薬クエン酸タンドスピロンを投与して疼痛変化を調査し、その

有用性が認められた。

顎関節滑膜の炎症性変化に伴う μ オピオイド受容体の局在分布変化についてラット顎関節を用いて検討し、内因性鎮痛については対照群との間に差がみられなかったことから受容器数以外の要因を検討する必要性が示唆された。

下顎骨病変の造影マルチスライスCT (MS-CT)の造影増強効果と組織学的血管密度との関係を検討した。その結果、エナメル上皮腫と発育性嚢胞との造影効果の違いが認められ、組織学的血管密度との対応でも、これを認めることができた。すなわち、造影MS-CTの増強効果は血管密度に基づく血管新生と関連していることを示した。

OSAHS患者の診断に側位頭部X線規格写真(セファロ側貌写真)の分析が疾患の予測に有効であるといわれている。終夜睡眠ポリグラフ検査と対応してセファロ分析が有効であるか、計測項目とともに検討する必要がある。

下顎埋伏智歯の抜歯に際して生じる偶発症の1つである神経損傷について、リスクマネージメントの問題面からの検討が急がれているが文献上からの報告は多くない。前向き研究によって神経損傷に対する術前評価の可能性を急いで示す時期にきていると考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kino K¹⁾, Sugisaki M, Ishikawa T¹⁾, Shibuya T¹⁾, Amagasa T¹⁾ (¹Tokyo Med Dent Univ), Miyaoka H²⁾ (²Kitasato Univ). Preliminary psychologic survey of orofacial outpatients. part 1: predictors of anxiety or depression. J Orofac Pain 2001; 15: 235-44.
- 2) Sugiskai M, Misawa A, Ikai A, Kim YS, Tanabe H. Sex differences in the hemoglobin oxygenation state of the resting health human masseter muscle. J Orofac Pain 2001; 15(4): 320-8.
- 3) Tozaki M, Hayashi K, Fukuda K. Dynamic multislice helical CT of maxillomandibular lesions: distinction of ameloblastomas from other cystic lesions. Radiat Med 2001; 19(5): 225-30.

II. 総説

- 1) 伊介昭弘. 糖尿病患者に対する歯科治療の留意点. 有病者歯科医療 2001; 10(2): 85-90.

III. 学会発表

- 1) 千葉幸子, 杉崎正志, 田辺晴康, 千葉伸太郎(太田総合病院), 高橋康郎(神経研究所). 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対するProsthetic Mandibular Advancementの重症度別治療効果について. 第55回日本口腔科学会総会. 盛岡, 4月. [日口科会誌 2001; 50(6): 452-3]
- 2) 黒田昌崇, 田辺晴康, 伊介昭弘, 千葉幸子, 生田佳子, 杉崎正志. 高線量率組織内照射法を施行した頬粘膜癌の1例. 第55回日本口腔科学会総会. 盛岡, 4月. [日口科会誌 2001; 50(6): 411]
- 3) 杉崎正志, 重田優子¹⁾, 三澤あ弥, 小川 匠¹⁾, 福島俊士¹⁾(¹鶴見大), 田辺晴康. 片側咬筋痛を訴える顎関節症患者の咬筋組織へヘモグロビン動態. 第55回日本口腔科学会総会. 盛岡, 4月. [日口科会誌 2001; 50(6): 446]
- 4) 田辺晴康, 渡辺裕三, 伊介昭弘, 林 勝彦, 杉崎正志. 下顎骨に発生した類骨骨腫の1例. 第14回日本口腔診断学会総会. 東京, 5月.
- 5) 関口奈穂子, 林 勝彦, 杉崎正志, 田辺晴康. 慢性関節リウマチ治療薬(methotrexate)による口腔内難治性潰瘍と考えられた1例. 第171回日本口腔外科学会関東地方会. 松戸, 6月.
- 6) 千葉幸子, 杉崎正志, 田辺晴康, 千葉伸太郎, 森山寛, 山寺 亘. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する口腔内装置の治療効果. 日本睡眠学会第26回定期学術集会. 東京, 6月.
- 7) Hayashi K, Sugisaki M, Ota S, Tanabe H. μ -opioid receptor mRNA in inflamed synovia of rat temporomandibular joint. 79th General Session of the International Association for Dental Research. Chiba, June.
- 8) 木野孔司¹⁾, 羽毛田匡¹⁾, 雨森陽子¹⁾, 吉田茂治¹⁾, 杉崎正志, 伊介昭弘, 渋谷寿久¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 小林明子¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 石川高行¹⁾, 青山 繁¹⁾, 佐藤麗奈¹⁾, 依田哲也¹⁾, 坂本一郎¹⁾, 阿部正人¹⁾(¹東医歯大). 「顎関節症患者の多次元評価プロトコルの提案」第一報 歯科領域疾患患者の不安および抑うつ予測因子からみた多次元評価の必要性. 第14回日本顎関節学会総会. 神戸, 7月.
- 9) 杉崎正志, 伊介昭弘, 木野孔司¹⁾, 羽毛田匡¹⁾, 雨森陽子¹⁾, 吉田茂治¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 小林明子¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 石川高行¹⁾, 青山 繁¹⁾, 佐藤麗奈¹⁾, 天笠光雄¹⁾, 依田哲也¹⁾, 坂本一郎¹⁾阿部正人¹⁾(¹東医歯大). 「顎関節症患者の多次元評価プロトコルの提案」第二報 予備調査としての多次元評価プロトコルの作成. 第14回日本顎関節学会総会. 神戸, 7月.
- 10) 坂本一郎¹⁾, 依田哲也¹⁾, 阿部正人¹⁾, 木野孔司¹⁾, 羽

- 毛田匡¹⁾, 雨森陽子¹⁾, 吉田茂治¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 小林明子¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 石川高行¹⁾, 青山 繁¹⁾, 佐藤麗奈¹⁾, 天笠光雄¹⁾(¹東医歯大), 杉崎正志, 伊介昭弘, 「顎関節症患者の多次元評価プロトコールの提案」第三報 4施設における顎関節症患者の背景評価. 第14回日本顎関節学会総会. 神戸, 7月.
- 11) 渋谷智明¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 小林明子¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 石川高行¹⁾, 青山 繁¹⁾, 佐藤麗奈¹⁾, 天笠光雄¹⁾, 木野孔司¹⁾, 羽毛田匡¹⁾, 雨森陽子¹⁾, 吉田茂治¹⁾, 依田哲也¹⁾, 坂本一郎¹⁾, 阿部正人¹⁾(¹東医歯大), 杉崎正志, 伊介昭弘, 第四報 多次元評価プロトコールによる予備調査結果. 第14回日本顎関節学会総会. 神戸, 7月.
- 12) 杉崎正志, 木野孔司¹⁾, 羽毛田匡¹⁾(¹東医歯大). 顎関節症患者における日常障害度の検討. 第15回日本顎頭蓋機能学会学術大会. 大阪, 9月.
- 13) 児玉純子, 関口奈穂子, 千葉幸子, 佳久真之, 林 勝彦, 杉崎正志, 田辺晴康, 歌橋弘哉. 歯科領域における金属異物の2例. 第46回日本口腔外科学会総会. 鹿児島, 10月. [日口腔外会誌 2001; 47: 913]
- 14) 佳久真之, 伊介昭弘, 千葉幸子, 林 勝彦, 杉崎正志, 田辺晴康. 上顎洞, 鼻腔底を大きく圧排した腺様歯原性腫瘍の1例. 第46回日本口腔外科学会総会. 鹿児島, 10月. [日口腔外会誌 2001; 47: 948]
- 15) 杉崎正志, 重田優子¹⁾, 児玉純子, 小川 匠¹⁾, 福島俊士¹⁾(¹鶴見大), 田辺晴康. 顎関節症患者の咬筋組織へモグロビンレベルについて 第2報: 健常ボランティアとの比較. 第106回日本補綴歯科学会. 盛岡, 10月. [日補綴歯会誌 2001; 45(特別号): 57]
- 16) 岡本太一, 中井太一, 小泉諭子, 渡辺裕三, 杉崎正志, 田辺晴康. 下顎骨関節突起骨折に対するスクリュー固定の2症例. 第6回日本頭部顔面外傷研究会. 東京, 11月.
- 17) 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 羽毛田匡¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 石川高行¹⁾, 来間恵里, 関口奈穂子, 児玉純子, 天笠光雄¹⁾(¹東医歯大), 田辺晴康. 疼痛を伴う顎関節症患者に対する選択的セロトニン作働性抗不安薬クエン酸タンダスピロンの有用性の検討 第1報: 抗不安効果. 第21回日本歯科薬物療法学会総会. 広島, 2月.
- 18) 杉崎正志, 木野孔司¹⁾, 来間恵里, 関口奈穂子, 児玉純子, 羽毛田匡¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 石川高行¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 天笠光雄¹⁾(¹東医歯大), 田辺晴康. 疼痛を伴う顎関節症患者に対する選択的セロトニン作働性抗不安薬クエン酸タンダスピロンの有用性の検討 第2報: 疼痛への影響. 第21回日本歯科薬物療法学会総会. 広島, 2月.
- 19) 来間恵里, 関口奈穂子, 太田修司, 杉崎正志, 田辺晴康. 体外ペースメーカにより全身麻酔管理を行った

- 1例. 第18回日本障害者歯科学会総会. 宜野湾, 12月.
- 20) Hayashi K, Sugisaki M, Tanabe H, Tozaki M, Fukuda K. Dynamic MD-CT of mandibular bone lesions: relations between contrast enhancement and angiogenesis. 15th International Conference on Oral & Maxillofacial Surgery. Durban, May.
- 21) 生田佳子, 来間恵里, 渡辺裕三, 佳久真之, 伊介昭弘. 歯肉に発生した筋線維芽細胞腫の1例. 第89回成医会第三支部例会. 東京, 6月.

IV. 著 書

- 1) 村上賢一郎(京大), 杉崎正志. 結果, 考察, 結論. 杉崎正志, 山下 敦編. より良いエビデンスを求めて. 東京: 永末書店, 2001. p. 62-5.
- 2) 杉崎正志. 生物学的研究, そのインフォームドコンセント. 杉崎正志, 山下 敦編. より良いエビデンスを求めて. 東京: 永末書店, 2001. p. 127-31.
- 3) 杉崎正志. 質問の仕方. 杉崎正志, 山下 敦編. より良いエビデンスを求めて. 東京: 永末書店, 2001. p. 72-4.
- 4) 杉崎正志. 下顎骨骨折. 森山 寛編. 耳鼻咽喉科外傷. 東京: メジカルビュー社, 2002. p. 83-9.
- 5) 田辺晴康. 神経・筋疾患. 白川正順, 古屋英毅監修. 有病者歯科治療ハンドブック. 東京: クインテッセンス出版, 2001. p. 54-62.

V. その他

- 1) 杉崎正志. (抄訳)15歳から35歳までのTMD自覚的症狀に関する縦断的疫学研究. Quintessence 2001; 5: 1032-3.
- 2) 伊介昭弘, 林 勝彦, 杉崎正志, 田辺晴康. 下顎前歯部舌側歯肉に生じた歯原性扁平上皮腫の1例. 日口腔外会誌 2001; 7: 424-7.
- 3) 伊介昭弘, 林 勝彦, 杉崎正志, 田辺晴康. 口腔乾燥の1例. 日口診誌 2001; 14(2): 399-402.
- 4) Hayashi K, Ikai A, Kuruma E, Tanabe H. Squamous odontogenic tumor-like proliferation in an odontogenic keratocyst with infiltration of muscle tissue: report of a case. Asian J Oral Maxillofac Surg 2001; 13: 125-30.

輸 血 部

教授：星 順隆	末梢血幹細胞移植，輸血免疫学，
講師：浅井 治 (血液内科より出向)	末梢血幹細胞移植
講師：長田 広司 (非常勤)	輸血医学，小児科学

研究概要

I. 輸血医療に関する教育と研究

平成12年5月の中央棟移転に伴い，自動検査機器および，新機構の成分採血装置が導入された。新しい場所と新しいシステムのもとで輸血の安全を保証する体制の構築が主要な課題であった。自己血輸血の推進はマンパワー不足により進展することができなかった。

1) 自己血輸血

自己血輸血の適応拡大のために安全性および有用性の検討を継続している。しかしながら，管理する医師不足に加え看護師の配属がないために，実績は伸びなかった。

小児に対する自己血輸血は，小児外科，整形外科領域の対象症例が激減した一方，心臓外科領域で，3～4歳の術前貯血が増加した。安全性を確認しながら対象を2歳，10kg以上に引き下げた。森田(心臓外科)が自己血輸血による小児心臓手術の現状と問題点として第15回自己血輸血学会総会において報告した。さらに同学会で，星が造血ドナーの自己血貯血の問題点を報告した。

2) 輸血機器の開発検討

検査法の開発ならびに，輸血器材の開発も輸血部の重要な研究課題である。新しい成分採血措置(アマカス)の操作条件を検討し，末梢血幹細胞採取が可能なことと，従来の方法に比較して，製剤への血小板混入が極めて少なく有用である反面，赤血球の混入が今後の課題であることを第49回輸血学会総会で内堀(輸血部技師)が報告した。

3) インフォームド・コンセント

BSE(狂牛病)の原因である異常プリオンが新型クロイツフェルトヤコブ病(v-CJD)の原因である事が証明され，さらに，ヒトにおいては中枢神経のみならず脾臓や扁桃に存在し，血液での伝播が否定できない状況で，厚生労働省は，欧州10カ国に1980年以後，180日以上滞在した者を，献血，骨髓，臍帯血の提供者より除外する通達を平成12年末に行っ

た。それに対応するために，使用中の輸血同意書および説明書を改訂し，v-CJDを説明に加えると共に，同意の範囲を輸血用血液から，血漿分画製剤に拡大した。当初13年4月より変更する予定であったが，4病院での共通運用が求められ，調整に時間を要し，8月より新しい説明文と同意書の使用を開始した。

4) I & Aの実施

日本輸血学会I & A委員会委員長に，星が任命され，実施に向けて準備段階にはいった。輸血の安全を保証する方法の一つとしてI & Aは期待されているが，全国的な規模でI & Aを実施するには解決しなくてはならない問題が山積みされているが，手始めにインスペクターの教育プログラムを作成し，講習会を平成13年2月に開催した。また星は，日本輸血学会総会，北海道輸血シンポジウム，東北医学検査学会などで講演し，I & Aの啓蒙を行ってきた。

II. 造血細胞治療に関する仕事

1) 末梢血幹細胞移植

平成12年4月に幹細胞移植の一法として，同種末梢血幹細胞移植が健保適応となり，悪性リンパ腫を中心に，肺癌，乳癌，卵巣癌などへ適応が拡大されている。さらに，ミニ移植が行われるようになり，末梢血幹細胞採取や保存法の標準化を各科と協力し検討している。

2) 臍帯血幹細胞移植

公的臍帯血バンクが稼動しだしたのに伴い，移植施設として登録した。臍帯血採取は血縁間のみ産婦人科の協力を得て，採取保存することにした。星は東京臍帯血バンクの医療判定委員として協力体制の構築を継続すると共に，東京都赤十字血液センター臍帯血バンクの運営委員として，外部から適正対応に関与している。

III. 輸血および造血細胞移植に関する教育

輸血教育は，4年生で卒前教育として講義3コマ，実習6コマが行われている。さらに，研修医に対しては，7時間2日の輸血部研修を行い，安全対策と確認記録，および適性輸血の推進に努力している。さらに平成13年度は，初期研修を慈恵医大附属病院で行わなかったレジデントに対する輸血教育を開始した。また，長田(非常勤講師)の参加により，教育内容も充実した。その結果，輸血過誤の減少と，血液使用量の減少が認められた。

IV. 造血細胞治療センター（骨髄移植センター）

非血縁骨髄移植を能率的安全に施行するために、輸血部内にデータセンターを設け、成績の検討を行っている。その結果を例会で報告して骨髄移植の普及に努めている。新病棟に無菌病棟（26床）が開設され、移植数の大幅増を期待したが、運用方法が固まらなかったために前年度より減少し、13年度もさらに減少傾向である。わが国の造血細胞移植数が伸びつつけているのに反して、本学で、伸び悩む原因の究明と改善が必要である。

「点検・評価」

輸血部は病院の中央診療部門に属する。最も大きな仕事が、輸血の安全を保証することである。その点では、施設全体が移転したにも係らず大きなトラブルもなく2年が経過した事は十分評価できると思う。また、リスク回避および、適正輸血の推進の努力は、輸血同意の範囲拡大と説明文にv-CJDを加え、4病院で共通した同意書を作成する事が出来た事と、その実施がわが国での狂牛病発生報告の前であった事は幸いであった。

しかしながら、大学教授の一員として研究業績が上がらなかったことは大いに反省している。

特に、教授を拝命し、学内外に責任が生じ、講演などの機会が増加した事と、骨髄バンクのドナー安全委員会委員長として、わが国の骨髄ドナーの安全を確保するために多くの時間を費やした事が、研究活動を阻害する結果となった。しかし、ドナー安全委員会はリスクマネジメントの勉強になり、今後推進される、同種末梢血移植や、リンパ球療法の問題点を理解するのに役だった。今後、この経験を生かして、慈恵医大の安全管理に貢献したいと考えている。

十分な研究業績が上がらなかった理由に輸血部所属の2名の医師が相次いで変わったことと、業務が造血細胞治療（6H病棟の管理）への関与が主体となり、自己血採血の担当者の確保ができなかったことが挙げられる。他部署の都合で人事移動が行われる状態から脱却するのを強く感じている。研究の充実には、人の確保が欠かせない。今後は造血細胞移植部門ともマンパワーの蓄積に勤め、先進医療にチャレンジする所存である。

自己評価としては、院内で適正輸血が推進され、血液使用量も10年前の60%程度まで減少し、大きな事故の発生もみなかったことは評価できると思う。さらに、総説および著書の分担執筆で、輸血医療と造血細胞治療の啓蒙に努めたこと、わが国の移植医

療にドナーの安全面から関与した事は、多少評価できると考える。平成13年度の総合的な目標達成率は65%とし、さらなる努力が必要と考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Manabe A, Tsuchida M, Hanada R, Ikuta K, Toyoda Y, Okimoto Y, Ishimoto K, Okawa H, Kaneko T, Koike K, Sato T, Sugita K, Bessho F, Hoshi Y, Maeda M, Kinoshita A, Saito T, Tsunematsu Y, Nakazawa S (Tokyo Children's Cancer Study Group). Delay of the diagnostic lumbar puncture and intrathecal chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia who undergo routine corticosteroid testing: Tokyo Children's Cancer Study Group Study L89-12J. Clin Oncol 2001; 19(13): 3182-7.
- 2) Nishimori M, Yamada Y, Hoshi K, Akiyama Y, Hoshi Y, Morishima Y, Tsuchida M, Fukuhara S, Kodera Y. Health-related quality of life of unrelated bone marrow donors in Japan. Blood 2002; 99(6): 1995-2001.
- 3) 木村英三, 落合和徳, 岡村州博, 水谷栄彦, 丸尾 猛, 嘉村敏治, 前田平生, 星 順隆, 田中忠夫, 婦人科悪性腫瘍手術症例における自己血輸血, 同種血輸血の生存率および術後細胞性免疫能に関する検討. 日産婦会誌 2001; 53(5): 821-30.

II. 総 説

- 1) 星 順隆. 特集 小児医療のリスクマネジメント 輸血事故. 小児診療 2001; 64(2): 198-201.

III. 学会発表

- 1) 星 順隆, 荻原朝彦, 牧 信子, 内堀正美, 前田幸子, 堀口新悟, 寺井久美子, 堀 淑恵, 上村朋子, 永原慶子, 長谷川智子, 永井高史. ベッドサイドからの血液保冷庫撤去の意義と対策. 第49回日本輸血学会総会. 東京, 5月. [日輸血会誌 2001; 47(2): 293]
- 2) 内堀正美, 長谷川智子, 星 順隆, 寺井久美子, 堀口新悟, 前田幸子, 堀 淑恵, 上村朋子, 永原慶子, 永井高史, 荻原朝彦, 牧 信子. アミカスによる末梢血幹細胞採取の検討. 第49回日本輸血学会総会. 東京, 5月. [日輸血会誌 2001; 47(2): 243]
- 3) 武田有啓, 高木祐子, 山田順子, 星 順隆, 大野典也. アフェレシスをを用いた健康ヒト末梢血単核球からの樹状細胞の誘導. 第118回成医会. 東京, 10月.
- 4) 湯坐有希, 櫻井 謙, 加藤陽子, 内山浩志, 大橋十也, 井田博幸, 星 順隆, 衛藤義勝. 先天代謝異常症に対する骨髄移植5症例の検討. 第118回成医会. 東京,

10月.

- 5) 関口直宏, 薄井紀子, 浅井 治, 矢野真吾, 斎藤 健, 荒川泰弘, 山口 賢, 大坪寛子, 中村 督, 星 順隆, 小林正之. Aggressive 非ホジキンリンパ腫部分寛解症例に対する大量化学療法および後療法の意義. 第43回日本臨床血液学会. 神戸, 11月. [臨血液 2001; 42(10): 1056]
- 6) 星 順隆. (教育講演) 医療事故防止における I&A (Inspection and Accreditation) の役割. 第42回東北医学検査学会. 新潟, 10月.
- 7) 星 順隆, 大坪寛子, 浅井 治, 牧 信子, 長田広司. 造血細胞移植ドナーに対する自己血貯血の問題点. 第15回自己血輸血学会. 千葉, 2月. [自己輸血 2002; 15: S24]
- 8) 森田紀代造, 星 順隆, 野村耕司, 木ノ内勝士. (シンポジウム) 教室における小児自己血輸血による心臓手術の現状と問題点. 第15回自己血輸血学会. 千葉, 2月. [自己輸血 2002; 15: S2]
- 9) 長田広司, 星 順隆. (シンポジウム) 日本輸血学会 I&A 委員会の取り組み シンポジウム III「III. 第49回日本輸血学会総会. 東京, 6月. [日輸血会誌 2001; 47(2): 175]
- 10) 星 順隆. (シンポジウム) 輸血医療におよぼす I&A の効果. 北海道輸血シンポジウム. 札幌, 7月.
- 11) 星 順隆. (特別講演) I&A の展望. 日本輸血学会北海道支部会特別講演会. 札幌, 7月.
- 12) 大坪寛子, 長谷川智子, 永井高史, 星 順隆. (シンポジウム) 貯血式自己血輸血における Hb 増加量に与える影響についての検討. 第15回自己血輸血学会. 千葉, 2月. [自己輸血 2002; 15: S5]

IV. 著 書

- 1) 星 順隆. 小児に対する貯血式自己血輸血の問題点. 月本一郎, 星 順隆, 長田広司編. 小児輸血療法. 東京: 南江堂, 2001. p. 205-15.
- 2) 星 順隆. 自己末梢血幹細胞移植. 原田実根, 菌田精昭, 高上洋一編. 末梢血幹細胞移植の実際. 東京: 南江堂, 2001. p. 105-9.
- 3) 星 順隆. 採取の実際. 小寺良尚編. やさしい造血幹細胞移植へのアプローチ. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2001. p. 64-73.
- 4) 星 順隆. 小児白血病. 赤塚順一編. 臨床小児血液学. 東京: 六法出版社, 2001. p. 181-91.
- 5) 星 順隆. 小児に対する骨髄移植. 赤塚順一編. 臨床小児血液学. 東京: 六法出版社, 2001. p. 274-84.

病 院 病 理 部

- | | | |
|------|----------------------|----------------------------|
| 教 授: | 河上 牧夫 | 人体病理学: 諸臓器の基本構築と病的変容, 腫瘍病理 |
| 助教授: | 山口 裕
(病理学講座より出向) | 人体病理学: 特に腎・泌尿器の病理 |
| 助教授: | 福永 真治
(病理学講座より出向) | 人体病理学: 特に軟部腫瘍と産婦人科の病理 |
| 助教授: | 酒田 昭彦
(病理学講座より出向) | 人体病理学: 特に肝とリンパ網内系の病理 |
| 助教授: | 鈴木 正章
(病理学講座より出向) | 人体病理学: 特に泌尿生殖器・乳腺の病理 |
| 講 師: | 加藤 弘之
(病理学講座より出向) | 人体病理学と外科病理学 |
| 講 師: | 清川 貴子
(病理学講座より出向) | 臨床病理学: 特に産婦人科病理 |

研 究 概 要

病理部では日頃の経験から発する研究資材の豊かさと剖検と生検診断を主とする日常業務の時間的制約という相反する条件の中で部員各位の研究が実行されている。そうした関係から研究の種質はどうしても断片的な臨床病理的研究に傾きがちであるが、一方では個々の事象の経験的積み重ねから普遍的な真実への筋道も拓かれるであろう。ともすれば現在流布する観念的還元医学よりも事実立脚した“個体に対しより責任のもてる医学研究”を目指している。

本年度は各自の専門固有領域での対外活動が目立つ中で前年度の継承問題を軸に研究がすすめられている。夫々の学的展開が望まれる。尚、この年報では出向者の研究が出向元と重複掲載されているので、各自の業績は出向元も御参照戴ければ幸甚である。この loan system の弊が一刻も早く解消されることが望まれる。

A. 本院 (西新橋) 病理部

前年からの懸案である悪性腫瘍の分類学 taxonomy を肺癌で試みた。肺実質の基本構造に準拠して観察すると従来から言われて来た気道発生説より肺小葉中心に拡大していく bronchioalveolar type がむしろ圧倒的に多いことが判明, 発生区間と表現型の二名法を提唱した。また日本感染症・化学療法学会講演を機に本学の 17,140 例の剖検例を使って感染症の変遷を解析し, 1980 年代以来「病原菌の逆襲」の時代に突入している実態を報告し, 臓器変化から観たそれらの感染症変容が対感染機構の下部構造の

疲弊によることを確認した。また本学小児科衛藤教授の進めている Fabry 病に対する酵素置換療法 (ERT) の臨床試験に参加し、本邦および米国での腎、皮膚、心生検を検討した。治療効果の実態を調査し、血液との距離依存型のセラミド除去効果を確認した。鈴木は腎細胞癌は新 stage 分類で症例の再評価・分析を行い、病理的/画像診断的研究を逐一発表している。また乳癌のハーセフ。テストの実施と共に評価方法の検討し、報告に反映させている。清川は子宮体癌の増加にともない増加しつつある境界病変ないしは前駆病変である子宮内膜増殖症や低容量経口避妊薬が解禁されて以来、ホルモン剤を内服する女性の増加に鑑み、外因性ホルモンの影響を受けた子宮内膜病変を解析した。とくに子宮内膜増殖症と子宮内膜癌との鑑別を子宮内膜の化生性変化に注目して分析・検討した。他施設間の共同研究にも力を入れている。佐々木は目下、皮膚軟部組織の間葉系腫瘍を纏めつつある。原田は本学の多数の剖検例を使って肺癌の遠隔転移の様式論を中心に整理し、類型化を試みた。小峯は本学が経験した Jacob-Creutzfeldt 病の 9 例を纏めて発表した。

「点検・評価」

部員全員に共通した認識は今年中央棟への移転、E棟地下の設計・移転・後片付けに相当の時間が費やされ、また業務内容を高めることを最優先させるために聊か時間的余裕に乏しかった事である。臨床ニーズに沿った研究が主であったが、現在のところハード、ソフト面で形態解析の研究機器が貧弱である事を痛感している。必要に応じて充実を図りたい。しかし、何よりも日頃の業務体験を base として優れた臨床病理学的研究課題を発見し、研究 mind が育ちつつあることに大きな期待が寄せられている。

B. 青戸病院病理部

慢性肝疾患における実質・間質改築の三次元画像解析的研究

1. 間質改築における架橋形成から隔壁形成に至る過程について検討した結果、門脈域-門脈域あるいは静脈域間の架橋:線的拡がりから、実質-間質間の隔壁:面的拡がりへの転換には、再生結節が関与することが示唆された。

2. この過程における新生流入・流出血管系の出現の意義について検討した結果、既存の流入・流出血管系の消退に対する適応と考えられた。遠藤は上皮性、非上皮性悪性腫瘍の一部では、破骨細胞型巨

細胞 (Osteoclast-like giant cell, 以下 OGC) の出現がみられるが、悪性腫瘍の分化、増殖における OGC, マクロファージ, T リンパ球およびサイトカインの関与機序に関して研究した。OGC はマクロファージと同様の免疫組織学的性格を有し、組織球系由来と考えられ、腫瘍性多核巨細胞と明らかに区別された。また、上皮性、非上皮性腫瘍間、原発巣、転移巣間には、OGC の形態学的特徴、性格に違いはみられなかったと言う。また、OGC は上皮性、非上皮性悪性腫瘍と共に比較的低下分化の腫瘍組織に伴ってみられ、種々の程度に、マクロファージ, T 細胞が主体のリンパ球の介在がみられる事から腫瘍細胞の分化、増殖のコントロール機序への関連を示唆している。

「点検・評価」

肝改築における線的拡がりから面的拡がりへの転換の問題は、従来指摘されていなかったが、今回の検討により、その成因像の一端が窺えた。今後、三次元幾何学的アプローチを検討したい。また新生血管系を位置づけることが可能となったが、これは飽くまでも基本的な動向であって、両者間の時間的ズレ、空間的配置の問題は未解決である。

C. 第三病院病理部

全胎奇胎児における ploidy について検索し aneuploid 症例は、diploid 症例に比して存続絨毛症になるリスクが有意に低いことが判明した。また、女性性器、乳腺と軟部組織における腫瘍類似病変や極めて希な軟部肉腫 (malignant perineurinoma など) を検索し、その組織発生と鑑別診断につて検討した。加藤は後腎性腺腫と後腹膜副腎外褐色細胞腫の 2 つのテーマについて研究した。特に副腎外褐色細胞種は、これによる高血圧症あるいは降圧剤により脾ペリオーシスを合併する可能性や、また临床上、脾ペリオーシスは悪性リンパ腫の転移との鑑別が重要であることが示唆された。

「点検・評価」

手術的摘出や剖検腎では組織化学検索で追跡する物質が限られ、その有無も疎らで、病態の詳細な解明には至らなかった。ヒト材料での限界があるが、今後何らかの工夫を重ねるべきかと思われる。プロトコール生検についてはある程度の傾向が得られたが、最終的な結論を得るには症例数及び症例毎のデータの質の向上が必要と思われる。2001 年の後半は地方会レベルの症例報告が主体となった。

D. 柏病院病理部

虚血性腎症は数年前から注目されて来た腎疾患概念で、腎動脈狭窄をはじめとする腎血管性腎障害を示し、高齢者増大や豊かな食事などの要因で粥状硬化が腎動脈系にも起こり粥状硬化性腎症とも言われる。腎動脈狭窄症による腎萎縮の過程にアポトーシスと再還流傷害に伴う活性酸素の関与について検索した。腎内乏血に伴う尿細管上皮のアポトーシスが散見され、活性酸素のマーカーの強さは腎障害とその程度がほぼ相関した。

更に粥状硬化に合併するコレステロール塞栓症の剖検例を対象に検索した。高度な動脈硬化と共に萎縮腎皮質幅の減少による皮質部動脈系のらせん状萎縮でコレステロール結晶の引っかかり易い可能性が考えられた。金網は腎生検、剖検標本を中心とした臨床的リサーチを行っている。2001年度は東女医大の移植腎生検例を含む腎移植症例を中心に解析した。

「点検・評価」

一施設での検索では症例数が限られ他施設との共同研究が必要である。また分子生物学的技法も動員なしには研究に限界が感じられる。加藤は主に2つのテーマに取り組み、1編は英文論文投稿中、もう1編は英文論文作成中である。このほか他科との共同研究の4編の日本語論文にも参画出版している。附属柏病院在職中は、千葉県柏市より柏市医の委嘱を受け(平成13年4月1日)、また日本医師会生涯教育制度に参加し平成12年度日本医師会生涯教育終了証を授与された(平成13年10月1日)。個人的な研究、他科との共同研究、および千葉県柏市、日本医師会の活動にも参加し、充実した満足のいく年であった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukunaga M. Flow cytometric and clinicopathologic study of complete hydatidiform moles with special reference to the significance of cytometric aneuploidy. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 67-70.
- 2) 山口 裕. 移植腎の病理. *病理と臨* 2001; 19: 600-8.
- 3) 梅澤 敬, 春間節子, 金網友木子, 加藤弘之, 山口裕, 安田 允, 福永真治, 根本 淳, 宇都宮忠彦(日大). 子宮頸部・腔原発の明細胞腺癌6例の細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 2001; 40: 439-44.
- 4) 寺本知史¹⁾, 小峯多雅, 布山裕一¹⁾, 副田敦裕¹⁾(¹⁾都

立母子保健院), 衛藤義勝. 胎児期より心不全をきたした原発性心内膜線維弾性症の1例. *日未熟児新生児会誌* 2002; 14: 238.

II. 総説

- 1) 清川貴子. 各臓器の細胞診 卵巣. *病理と臨* 2002; 20 (臨時増刊): 187-92.
- 2) 鈴木正章, 藍沢茂雄, 河上牧夫. 画像診断に必要な泌尿器系腫瘍の病理. *画像診断* 2001; 21: 474-84.
- 3) 戸崎光宏, 鈴木正章. 腎腫瘍 (1). *病理と臨* 2002; 20: 108-15.
- 4) 戸崎光宏, 鈴木正章. 腎腫瘍 (2). *病理と臨* 2002; 20: 189-96.
- 5) 鈴木正章, 藍沢茂雄, 加藤弘之, 河上牧夫. 泌尿器・男性生殖器の早期癌・境界病変 腎. *病理と臨* 2001; 19 (臨時増刊): 128-32.
- 6) 山口 裕. 代謝性腎症, パラプロテイン血症, ウイルス関連腎炎. *病理と臨* 2001; 19: 990-8.
- 7) 山口 裕. 臍・腎移植による糖尿病性腎症の組織学的推移. 腎と透析 2001; 臨時増刊: 261-5.

III. 学会発表

- 1) 原田 徹, 小峯多雅, 清川貴子, 佐々木学, 加藤美由紀, 鈴木正章, 河上牧夫. 肺癌の転移に関する分析. 第91回日本病理学会総会. 横浜, 3月. [日病理会誌 2002; 91: 264]
- 2) 酒田昭彦, 遠藤泰彦. 肝硬変過程における隔壁形成の三次元画像解析. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2001; 90: 286]
- 3) 酒田昭彦, 遠藤泰彦. 慢性肝炎過程における中心静脈の分布と推移についての二次元及び三次元形態学的検討. 第91回日本病理学会総会. 横浜, 3月. [日病理会誌 2002; 91: 349]
- 4) 小峯多雅, 原田 徹, 清川貴子, 佐々木学, 鈴木正章, 酒田昭彦, 河上牧夫. Creutzfeldt-Jacob 病の9剖検例. 第91回日本病理学会総会. 横浜, 3月. [日病理会誌 2002; 91: 245]
- 5) 原田 徹, 小峯多雅, 宮沢善夫, 清川貴子, 鈴木正章, 河上牧夫, 辻中真康. 結合体児の一部検例. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2001; 90: 228]
- 6) 清川貴子, 猪股 出(水戸赤十字病院), 鈴木正章, 河上牧夫, 藍沢茂雄. 子宮頸管ポリープとして発見された low grade endometrial stromal sarcoma. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2001; 90: 280]
- 7) 小峯多雅, 鈴木正章, 清川貴子, 宮沢善夫, 原田 徹, 河上牧夫. 周産期心内膜線維弾性症の一部検例. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2001;

- 90: 303]
- 8) 河上牧夫, 鈴木正章, 清川貴子, 宮沢善夫, 原田 徹, 小峯多雅. 膿胸関連リンパ腫の4例. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2001; 90: 249]
 - 9) 鈴木正章, 河上牧夫, 小峯多雅, 清川貴子, 原田 徹, 宮沢善夫, 加藤美由紀. 諸臓器の腫瘍報告フォーマットの統一. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2001; 90: 321]
 - 10) 河上牧夫, 鈴木正章, 清川貴子, 宮沢善夫, 原田 徹, 小峯多雅, 辻仲真康. FABRY病における物質沈着分布—2剖検例を通しての考察—. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2001; 90: 318]
 - 11) Kiyokawa T, Takahashi H, Aizawa S. Epithelial metaplasia in non-neoplastic endometrium. United States and Canadian Academy of Pathology, 91st Annual Meeting. Chicago, Feb. [USCAP Annual Meeting Abstracts 2002: 200A]
 - 12) 加藤弘之, 山口 裕, 金網友木子, 鈴木正章, 河上牧夫, 羽野 寛. 後腹膜副腎外褐色細胞腫を伴う脾ペリオシスの1例. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2001; 90: 270]
 - 13) 鈴木正章, 清川貴子, 原田 徹, 小峯多雅, 加藤弘之, 山口 裕, 千葉 諭. MDSを合併したWerner症候群の一部検例. 第11回日本病理学会関東支部学術集会兼第120回東京病理集談会. 東京, 6月. [第11回日本病理学会関東支部学術集会兼第120回東京病理集談会プログラム 2001: 2]
 - 14) 河上牧夫, 鈴木正章, 原田 徹, 小峯多雅, 山下 誠, 佐藤修二, 永田 徹, 秋葉直志. (ワークショップ) 肺癌の組織分類のtaxonomy. 第42回日本肺癌学会総会. 大阪, 11月. [肺癌 2001; 41: 433]
 - 15) 加藤弘之, 金網友木子, 山口 裕, 鈴木正章, 河上牧夫, 羽野 寛. 肺脈管筋腫症に合併した後腹膜脈管筋腫の1例. 第91回日本病理学会総会. 横浜, 3月. [日病理会誌 2002; 91: 257]
 - 16) 山口 裕, 金網友木子, 加藤弘之, 河上牧夫. ミトコンドリア異常症による臓器障害にはBax関連の細胞傷害が関係するか? 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2001; 90: 238]
 - 17) 山口 裕, 金網友木子, 加藤弘之. 腎動脈狭窄による腎障害に酸化傷害が関与するか? 第91回日本病理学会総会. 横浜, 3月. [日病理会誌 2002; 91: 157]
 - 18) Fukunaga M. Clinicopathologic study of malignant perineurioma including two cases with dedifferentiation. United States and Canadian Academy of Pathology, 91st Annual Meeting. Chicago, Feb. [Mod Pathol 2002; 15: 15A]
 - 19) Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of p57 KIP2 in early hydatidiform moles. United States and Canadian Academy of Pathology, 91st Annual Meeting. Chicago, Feb. [Mod Pathol 2002; 15: 196A]
 - 20) 河上牧夫. 教育講演 病理学からみた感染症・化学療法日本感染症学会・日本化学療法学会合同総会. 東京, 11月.
 - 21) 金網友木子, 山口 裕, 東間 紘¹⁾, 田辺一成¹⁾(¹東女医大). 腎移植プロトコール生検による臨床病理学的検討. 第90回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2001; 90: 315]
 - 22) 河上牧夫. 特別講演 「乳腺・甲状腺の病理形態学」. 乳腺・甲状腺超音波学会. 東京, 11月.

救 急 部

教授：小川 武希 救急医学
助教授：小山 勉 救急医学

研究概要

I. 救急部の概略

本学では平成12年度より、救急部の新しい体制が発足した。救急部は病院長直属の診療部として独立し、これまでの中央診療部門から診療部門に位置付けされた。また従来の、救急診療部という呼称は廃止され「救急部」となり、本院、柏病院において本格的に稼働している。本院は初期治療室とオーバーナイトベッドを有し、初期救急から神経、循環器を中心とする3次救急の一部を担っている。柏病院は病室を持ち初期救急から3次救急までを担っている。

II. 教育

学生教育。① 講義。救急部はユニット救急医学を担い、これ以外に創傷学、外科学入門、神経、中毒のユニットの一部を担っている。② 実習。5年生の救急医学臨床実習期間は1週間である。前半を柏病院、後半を本院で行なっている。

初期研修医教育。本学の初期研修医はスーパーローテート方式を採用している。初期研修の必修科目に位置する「救急」はこれまでの4病院への分散形態であった。これは平成13年度から指導医・専属医の常勤する本院と柏病院の2病院に限定している。研修は全診療科の全面的なバックアップの元に専属医と研修医のマンツーマン方式で行なわれている。

III. 研究

臨床症例に基づいた研究発表が中心である。現在、急性冠症候群、頭部外傷に対する初期病態に関する疫学的調査を行なっている。継続的な研究テーマとして全国規模の頭部外傷を行なっている。全国規模の頭部外傷データバンク検討委員会（日本神経外傷学会事務局ナ所属）の幹事事務局を担当している。これまで、3年間の蓄積があり、今後2年間継続していく計画である。中間報告は平成14年度に発表される。

救急医療のあり方に関する学際的な研究。① 本院は首都圏の中心に位置するため救急医療においても地政学的な展開をする運営形態を模索している。大

都市災害、スポーツ大会などのマスイベント、航空事故における災害対応への研究も行なっている。

② 医療連携における救急医療のあり方に関する検討。救急部門は24時間稼働する病院機能の実働部分を担うと考え各医療機関との連携を図っている。また「救急」は医師における生涯教育の臨床現場としても有用であると考えている。院内における一般職員に対する救急蘇生等の啓蒙活動、スタットコール体制の検討を行なっている。

IV. 診療

全診療科の協力の元に初期救急から3次救急までを担う。柏病院では地域の救命センターの役割を担い、本院ではプライマリケアを主体とし特に循環器、神経系、呼吸器、感染症の救急医療に関しては特定機能病院としての展開を試みている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohhashi G, Kamio M, Abe T, Otori N, Haruna S. Endoscopic transnasal approach to the pituitary lesions using navigation system (InstaTrak). *Acta Neurochir* 2001; 143: 501-4.
- 2) 萩原栄一郎. ジフルカンの主要適応症—カンジダ編. *消化管真菌症* 2001; 10.
- 3) 大橋元一郎, 神尾正巳, 阿部俊昭, 鴻 信義, 春名 眞一. ナビゲーションシステムを用いた経鼻の下垂体手術. *脳神外ジャーナル* 2001; 10: 326-9.
- 4) 片山 晃. Parkinson病および本態性振戦患者における振戦の病態—actigraphyによる定量的評価—. *慈恵医大誌* 2001; 116: 343-53.
- 5) 武田 聡, 露口直彦. 超急性期の塩酸ニフェエラント投与が有効であった急性心筋梗塞に伴う心室頻拍心室細動の3例. *心臓* 2001; 33: 91-96.
- 6) 萩原栄一郎, 中村紀夫, 平沼浩一, 織田 豊, 宮川 朗, 奥野憲司, 小川武希. 胃潰瘍難治症例と胃内細菌の関係. *日外感染症研* 2001; 13: 101-5.
- 7) 上竹大二郎, 木村広章, 疋田美穂, 岡部英明, 五味 秀穂, 市田公美, 大野岩男, 細谷龍男. 高尿酸血症例におけるアンギオテンシンII受容体拮抗薬ロサルタンの長期投与が尿酸代謝に及ぼす影響. *痛風と核酸代謝* 2002; 26: 25-32.
- 8) 森 良博, 笠井督雄, 瀬嵐康之, 安澤龍宏, 奥野憲司, 野尻卓也, 平沼浩一, 片山 晃, 小川武希, 井上好央, 上竹大二郎. 結核性硬膜外膿瘍の1例. *日救医会関東誌* 2001; 22: 278-9.
- 9) 萩原栄一郎, 小川武希, 青木照明. 家族内発生をした病原性大腸菌O157感染性腸炎の3例—腹部単純X

線所見の意義—日腹部救急医学会誌 2002; 22(4): 697-701.

- 10) 萩原栄一郎, 小川武希, 青木照明. 家族内発生をした病原性大腸菌 O157 感染性腸炎の 3 例—腹部単純 X 線所見の意義—. 日腹部救急医学会誌 2002; 22(4): 697-701.

II. 総 説

- 1) 石川哲也, 茅野眞男. 閉経後女性のエストロゲン・プロゲステロン併用療法によるリポ蛋白(a)値低下による冠動脈疾患再発率. JAMA 日本語版 2001; 4: 67-75.
- 2) 石川哲也, 布施 淳, 茅野眞男. 循環器疾患における血清心筋トロポニン T 測定の意義. 医療 2001; 55: 525-33.
- 3) 石川哲也, 望月正武. 妊娠と心疾患. 最新の治療 2002-2003 2001; 470-4.
- 4) 武田 聡, 望月正武. 分子生物学的手法を用いた再灌流障害の最近の知見. 再灌流の臨床 2001; 8(7): 173-8.
- 5) 小川武希. 【頭部外傷をめぐる controversies】マニトール, グリセオール, 利尿剤の適応. 救急医学 2001; 25(11): 1561-4.
- 6) 上竹大二郎, 細谷龍男. 冠動脈リスクファクターとその管理 高尿酸血症. 実験治療 2001; 662.
- 7) 上竹大二郎, 細谷龍男. 薬剤の副作用の可能性をどう説明するか (2) 高尿酸血症治療薬. 高尿酸血症と痛風 2001; 9: 160-3.
- 8) 上竹大二郎, 細谷龍男. 高尿酸血症の診療における病診連携. 成人病と生活習慣病 2002; 32: 127-9.

III. 学会発表

- 1) 石川哲也, 望月正武, 栗原 敏. フェレット心室筋の弛緩時のクロスブリッジとトロポニン C の Ca^{2+} 親和性変化. 第 24 回心筋代謝研究会. 大分, 10 月.
- 2) 片山 晃, 奥野憲司, 笠井督雄, 小川武希. 飲酒時意識消失発作の臨床的特徴. 日本臨床救急医学会総会. 名古屋, 5 月. [日臨救急医学会誌 2001; 4(2): 199]
- 3) 武田 聡, 露口直彦. 退院時の C 反応性蛋白値と収縮期血圧は急性心筋梗塞の予後を規定する. 第 49 回日本心臓病学会学術集会. 広島, 10 月.
- 4) Takeda S, Mochizuki S. Arrhythmogenic effect of sulphiride: clinical case report and experimental study. International Society for Heart Research, 17th World Congress. Winnipeg, July. [J Mol Cell Cardiol 2001; 33: A118]
- 5) 武田 聡, 望月正武. スルピリドによる催不整脈作用: 症例報告と基礎実験による検討. 第 118 回成医学会総会. 東京, 10 月.

- 6) 笠井督雄, 奥野憲司, 笠井督雄, 小川武希. 飲酒後に救急室を受診した患者の特徴と問題点. 日本臨床救急医学会総会. 名古屋, 5 月. [日臨救急医学会誌 2001; 4(2): 258]
- 7) 小川武希, 奥野憲司, 高尾洋之, 片山 晃, 平沼浩一. 最新のスタンダード(重症頭部外傷) 頭部外傷手術の現状 当施設と頭部外傷データベース施設との比較検討. 第 7 回日本脳神経外科救急学会. 東京, 1 月.
- 8) 小川武希, 片山 晃, 平沼浩一, 上竹大二郎, 大橋元一郎, 武田 聡, 柏木秀彦, 安部 宏, 金井秀樹, 辻仲眞康. 本院救急部の現状. 第 118 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 9) 小川武希, 片山 晃, 笠井督雄, 奥野憲司, 萩原栄一郎, 平沼浩一. 当施設における卒後救急研修教育システム. 日本臨床救急医学会総会. 名古屋, 5 月. [日臨救急医学会誌 2001; 4(2): 148]
- 10) 上竹大二郎, 木村弘章, 疋田美穂, 岡部英明, 五味秀穂, 市田公美, 大野岩男, 細谷龍男. 痛風・高尿酸血症治療中に腎尿路結石の発生消失を認めた症例の解析. 第 35 回痛風・核酸代謝学会総会. 神戸, 2 月.
- 11) 小川武希. 重症頭部外傷の治療・管理のガイドライン. 第 4 回岐阜県脳神経外科懇話会. 岐阜, 4 月.
- 12) 小川武希. 救急部の役割—シンポジウム: 総合診療部のありかたについて—. 1247 回成医学会. 東京, 3 月.
- 13) 小野純一, 小川武希. 交通事故で受傷した重症頭部外傷の疫学的・臨床的検討. 第 25 回日本神経外傷学会. 東京, 3 月.
- 14) 小川武希. 脳血管障害の手術適応. 第 120 回慈大月例セミナー. 東京, 3 月.
- 15) 小川武希, 尾上尚志, 奥野憲司, 大橋元一郎, 阿部俊昭. 当施設における研修医への脳神経外科訓練体制について. 第 60 回日本脳神経外科総会. 岡山, 10 月.
- 16) 奥野憲司, 谷 諭, 大槻稜治, 小川武希, 阿部俊昭. プロボクシングにおける救急医療の現状—リングサイドドクターの役割—. 第 7 回日本脳神経外科救急学会. 東京, 1 月.
- 17) Ogawa T. Surgical treatment for brain trauma. WCNS2001. Sydney, 9 月.
- 18) 渡辺篤史, 松本孝嗣, 小川武希, 平沼浩一, 片山 晃, 武田 聡, 柏木秀彦, 大橋元一郎, 安部 宏, 高松正視, 金井秀樹, 辻仲眞康, 山崎洋次, 青木照明. 保存的に治療し得た食餌性イレウスの 1 症例. 第 52 回日本救急医学関東地方会. 東京, 2 月.
- 19) 北井里美, 平沼浩一, 片山 晃, 武田 聡, 柏木秀彦, 大橋元一郎, 安部 宏, 金井秀樹, 高松正視, 辻仲眞康, 松本孝嗣, 小川武希. 両側性多発性腎血管脂肪腫の 1 例. 第 52 回日本救急医学関東地方会. 東京, 2 月.
- 20) 久保明子, 金井秀樹, 平沼浩一, 片山 晃, 武田 聡, 柏木秀彦, 大橋元一郎, 安部 宏, 高松正視, 辻仲眞康,

松本孝嗣, 小川武希. 小腸と横行結腸の陥入をみとめた網嚢内ヘルニアの1例. 第52回日本救急医学関東地方会. 東京, 2月.

21) 奥野憲司, 大槻穰治, 谷 諭, 小川武希, 阿部俊昭. プロボクシングにおける頭部外傷患者の救急医療体制について. 第25回日本神経外傷学会. 東京, 3月.

22) 武田 聡. HMG-CoA 阻害剤による急性心筋梗塞急性期の心筋保護作用の検討. 群馬県医師会学術講演会. 群馬, 1月.

IV. 著 書

1) 小川武希. 救急処置法. 青木照明編. 臨床外科看護総論(系統看護学講座別巻1). 第8版. 東京: 医学書院. p. 38-55.

総合医科学研究センター

DNA 医学研究所

所長 大野典也

遺伝子治療研究部門

教授：衛藤 義勝 小児科学, 先天代謝異常症,
遺伝子治療

助教授：大橋 十也 小児科学, 先天代謝異常症,
遺伝子治療

研究概要

I. 遺伝病の細胞・遺伝子治療法の開発

本年度も引き続きリソゾーム蓄積症を対象としてモデルマウスを使用した治療法開発の検討を行った。今年度の主な進歩は (1) 骨髄に存在する間葉系幹細胞をムコ多糖症 VII 型モデルマウスに生直後に脳室内移植することにより中枢神経障害を完治させることに成功した。これは骨髄内に脳組織に広範に移行する能力のある細胞が存在することを示唆する結果であり、骨髄細胞を用いたムコ多糖症 VII 型の中枢神経系障害治療に道を開くものであった。(2) 胎児期にアデノウイルスベクターを脳室内に投与することにより中枢神経系の神経細胞に非常に効率よく遺伝子を導入させることに成功した。実際、ムコ多糖症 VII 型のモデルマウスを用いて検討した結果、中枢神経系病理を改善させることが出来ることが判明した。これはムコ多糖症を含むリソゾーム蓄積症の出生前治療に道を開くものであった。

II. 糖尿病の遺伝子・細胞治療

1) 膵β細胞の再生による糖尿病治療法を開発するための研究を行なった。

Furin でプロセッシング可能な変異型ヒト・ブレプロインスリン遺伝子を持つ組み換えレトロウイルスを作成し、これを用いて間葉系前駆細胞に遺伝子を導入しインスリン分泌細胞を樹立した。この細胞を分化誘導させた時のインスリン分泌能は、分化前と比較すると約 10 倍に増加した。分化誘導した細胞を糖尿病マウスの腹腔内に移植したところ、血糖の降下作用を認めたが、細胞が腹腔内に散在し大量の

腹水が産生された。免疫隔離を行なうため半透膜チャンバーに細胞を入れ腹腔内に移植したところ、腹水貯留なく、炎症性細胞浸潤を認めなかった。以上の検討は間葉系前駆細胞への遺伝子導入による糖尿病の代理細胞治療が有効であることを示唆する。2) 組織幹細胞を分化誘導し膵β細胞の再生を試みる研究を行なった。骨髄由来の間葉系幹細胞は transdifferentiation により内胚葉由来の細胞に分化する可能性を持っている。放射線照射後の糖尿病ラットにコントロールラットの骨髄細胞を尾静注した。現在骨髄細胞の膵臓への移行とインスリン分泌細胞への分化の可能性について検討中である。

III. 染色体分配異常症の分子病態解析

体細胞の染色体分析において、様々な異数染色体を示すまれな奇形症候群を Mosaic variegated aneuploidy (MVA) と呼ぶ。われわれは MVA の中で、Wilms 腫瘍や重度の脳奇形 (Dandy-Walker 奇形を含む) を合併する特異的な表現型をもつ症例 (少なくとも 14 家系 16 例が知られている) では、紡錘系チェックポイント機能に異常があることを見つけ、これらの症例を MVA type1A と呼ぶことを提唱している。本年度われわれは培養皮膚線維芽細胞にヒストン-GFP 融合蛋白を発現し患者細胞の M 期進行を可視化することにより、紡錘系チェックポイント機能異常の詳細な検討を行った。その結果患者細胞で異常があるのは、酵母の spindle position checkpoint の機能的 counterpart である可能性が高いことを見出した。

IV. 呼吸器疾患の病態解析および遺伝子治療

1) わが国の嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF) 患者における CFTR 遺伝子変異の解析を継続した。新たな兄妹 2 症例 (30, 28 歳) で、ともにエクソン 1 の 5' 非翻訳領域の cDNA 125 番目が C である多型 (125C) と、エクソン 17b の cDNA 3389 番目の塩基が C→T に置換しコドン 1086 のスレオニンがイソロイシンに換るミスセンス変異 (T1086I) のホ

モ接合体であることを確認した。

2) CFTR 遺伝子および蛋白発現とそのチャネル機能に対するマクロライド剤の直接間接作用の分子機序を解明中である。

3) 正常型 p53 遺伝子発現アデノウィルスベクター (Ad5CMV-p53) を用いた非小細胞肺癌症例に対する遺伝子治療の臨床研究を継続遂行中である。

V. 産婦人科疾患の分子病態解析

1) われわれがポジショナルクローニングで単離した KGF およびその受容体である KGFR の発現を卵巣癌症例、正常組織、流産絨毛、正常妊娠絨毛症例を用い RT-PCR、免疫組織学的検討した結果、卵巣癌組織、流産絨毛で KGF, KGFR とも高発現を示した。KGF, KGFR は卵巣癌、流産の病態に深く関与していることが示唆され、特に卵巣癌の分子標的治療のターゲットとして期待される。

2) 子宮内発育遅延 (IUGR) 胎盤において p53, bcl-2, BAX, caspase3, 8, cytokeratin fragment について免疫組織学的検討を行い、アポトーシスが関与していることが示唆された。さらに Discordant twin のそれぞれの胎盤から RNA を抽出し、9121 遺伝子の cDNA マイクロアレイを行い、IGFBP1 遺伝子および Ferristatin like 3 遺伝子が IUGR 胎盤において 10 倍以上の高発現を呈した。この結果は IGF1, Activin の両シグナルパスウェイが IUGR の成因にきわめて密接に関与していることを示唆し、IUGR の分子標的治療の開発が期待される。

VI. 腎糸球体形態形成の調節機序

近年腎臓の初期発生に関しては多くの知見が集積されつつあるが、腎糸球体形成に関しては圧倒的に未知である。糸球体上皮細胞の形質転換が糸球体疾患の進展に関与するという成績と考えあわせると、糸球体上皮細胞の分化機構や分化維持機構の解明は糸球体疾患進展機構の解明にユニークな視点を与えると考えられる。我々は BMP4 という分子に注目し、その機能が形態形成期の糸球体で特異的に阻害される transgenic mouse を作成した。その結果糸球体ボーマン嚢の嚢胞拡張と糸球体血管係蹄の萎縮という興味ある異常形質が見いだされた。現在電子顕微鏡や後腎培養系を用いてその機序を検討している。

VII. 腎炎の遺伝子治療法の開発

これまで我々は造血幹細胞を用いた骨髄改変により、抗炎症遺伝子を持続的に供給するシステムを開発した。このシステムにより実験腎炎の進行が 4 ヶ

月以上にわたって抑止可能であることが確認されたため、さらに臨床応用に近づける事を目的にヒト臍帯血を造血幹細胞の source として用い、より患者負担の軽いシステムへの改良を試みた。ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞は導入遺伝子を維持したまま炎症局所で分化することが確認されたため、現在治療遺伝子の導入を試みている。

「点検・評価」

当研究部門では専属スタッフの他に、内科、小児科、外科、泌尿器科、形成外科、産婦人科などから多くの一般研究員、大学院生が来て研究を行っている。研究の対象となっている疾患も遺伝病・先天異常、癌、糖尿病、腎炎など様々である。こうした多様性は他の部門にはない遺伝子治療部門の特徴である。カンファレンスなどでは、様々な視点から活発に討論がなされ非常に勉強になる。

一昨年まではウィルスベクターを用いた遺伝子治療の研究が主であったが、昨年から種々の幹細胞 (胎児性幹細胞、間葉系幹細胞、神経幹細胞) を用いた細胞治療や再生医療の研究へと研究の方向性が変わってきている。すでに神経幹細胞や間葉系幹細胞を用いた先天代謝異常症の中樞神経系障害の治療で一定の成果を得ており、細胞治療の可能性を感じている。細胞、再生治療には発生・器官形成の研究が不可欠であり、こうした基礎研究も当部門で行われるようになってきている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama M, Wada Y, Ando K, Miyata I, Usui N, Tanaka H, Inoue K, Eto Y. Activin A Increases the Bone Mass of Grafted Bone in C3H/HeJ Mice. *Calcif Tissue Int* 2002; 70(4): 330-8.
- 2) Kuwashima N, Kageyama S, Eto Y, Urashima M. CD40 ligand immunotherapy in cancer: an efficient approach. *Leuk Lymphoma* 2001; 42(6): 1367-77.
- 3) Akiyama M, Yamada O, Kanda N, Akita S, Kawano T, Ohno T, Mizoguchi H, Eto Y, Anderson KC, Yamada H. Telomerase overexpression in K562 leukemia cells protects against apoptosis by serum deprivation and double-stranded DNA break inducing agents, but not against DNA synthesis inhibitors. *Cancer Lett* 2002; 178(2): 187-97.
- 4) Kimura T, Suzuki H, Ohashi T, Asano K,

- Kiyota H, Eto Y. The incidence of thanatophoric dysplasia mutations in FGFR3 gene is higher in low-grade or superficial bladder carcinomas. *Cancer* 2001; 92(10) : 2555-61.
- 5) Shiba H, Okamoto T, Futagawa Y, Ohashi T, Eto Y. Efficient and cancer-selective gene transfer to hepatocellular carcinoma in a rat using adenovirus vector with iodized oil esters. *Cancer Gene Ther* 2001; 8(10) : 713-8.
 - 6) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Shiba H, Shen JS, Hisada Y, Eto Y, Kawamura T, Hosoya T. Inflamed glomeruli-specific gene activation that uses recombinant adenovirus with the Cre/loxP system. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(11) : 2330-7.
 - 7) Shen JS, Watabe K, Ohashi T, Eto Y. Intraventricular administration of recombinant adenovirus to neonatal twitcher mouse leads to clinicopathological improvements. *Gene Ther* 2001; 8(14) : 1081-7.
 - 8) Watabe K, Ida H, Uehara K, Oyanagi K, Sakamoto T, Tanaka J, Garver WS, Miyawaki S, Ohno K, Eto Y. Establishment and characterization of immortalized Schwann cells from murine model of Niemann-Pick disease type C (spm/spm). *J Peripher Nerv Syst* 2001; 6(2) : 85-94.
 - 9) Watabe K, Sakamoto T, Ohashi T, Kawazoe Y, Oyanagi K, Takeshima T, Inoue K, Eto Y, Kim SU. Adenoviral gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor to injured adult motoneurons. *Hum Cell* 2001; 14(1) : 7-15.
 - 10) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Shen JS, Hisada Y, Eto Y, Kawamura T, Hosoya T. Genetically modified bone marrow continuously supplies anti-inflammatory cells and suppresses renal injury in mouse Goodpasture syndrome. *Blood* 2001; 98(1) : 57-64.
 - 11) Akiyama M, Kawame H, Ohashi H, Tohma T, Ohta H, Shishikura A, Miyata I, Usui N, Eto Y. Functional disomy for Xq26.3-qter in a boy with an unbalanced t(X; 21)(q26.3; p11.2) translocation. *Am J Med Genet* 2001; 99(2) : 111-4.
 - 12) Ida H, Rennert OM, Kobayashi M, Eto Y. Effects of enzyme replacement therapy in thirteen Japanese paediatric patients with Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 2001; 160(1) : 21-5.
 - 13) Yamamoto J, Kageyama S, Nemoto M, Sasaki T, Sakurai T, Ishibashi K, Mimura A, Yokota K, Tajima N. PPARgamma2 pro12Ala polymorphism and insulin resistance in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2002; 25(1) : 25-9.
 - 14) Takakura S, Kohno T, Manda R, Okamoto A, Tanaka T, Yokota J. Genetic alterations and expression of the protein phosphatase 1 genes in human cancers. *Int J Oncol* 2001; 18 : 817-24.
 - 15) Shinozaki H, Okamoto A, Shimizu K, Saito M, Yokota J, Ochiai K. Absence of p51 alteration in human ovarian cancer. *Int J Oncol* 2001; 18 : 549-52.
 - 16) Yamamoto K, Okamoto A, Isonishi S, Ochiai K, Ohtake Y. A novel gene, CRR9, which was up-regulated in CDDP-resistant ovarian tumor cell line, was associated with apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280 : 1148-54.
 - 17) Yamamoto K, Okamoto A, Isonishi S, Ochiai K, Ohtake Y. Heat shock protein 27 was up-regulated in cisplatin resistant human ovarian tumor cell line and associated with the cisplatin resistance. *Cancer Lett* 2001; 168 : 173-81.
 - 18) Miyata I, Shiota C, Chaki S, Okuyama S, Inagami T. Characterization of a Short Isoform of the Corticotropin-Releasing Factor Receptor Type 2 α (CRF2 α -tr) in the Rat Brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280 : 553-7.
 - 19) Sugama S, Kimura A, Chen W, Kubota S, Seyama Y, Taira N, Eto Y. Frontal lobe dementia with abnormal cholesterol metabolism and heterozygous mutation in sterol 27-hydroxylase gene (CYP27). *J Inherit Metab Dis* 2001; 24(3) : 379-92.
 - 20) Tsuda M, Kitasawa E, Ida H, Eto Y, Owada M. A newly recognized missense mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome. *Eur J Pediatr* 2001; 160 : 867.
 - 21) Lee YS, Poh LKS, Ida H, Loke KY. Type II Gaucher disease: Compound heterozygote with RecNciI and L444P mutations. *J Tropical Pediatr* 2001; 47 : 115-7.
 - 22) Tsukuno M, Nakamura A, Takai S, Kurihara K. Subcutaneous pleomorphic adenomas in two different areas of the face. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2002; 36 : 109-11.

II. 総 説

- 1) Eto Y, Ohashi T. Novel treatment for neuropathic lysosomal storage diseases — cell therapy/gene therapy. *Curr Mol Med* 2002; 2(1) : 83-9.
- 2) Yokoo T, Ohashi T. Transplantation-based

- gene therapy for chronic inflammation: Focus on the glomerulonephritis. *Curr Gene Ther* 2001; 1: 227-35.
- 3) Eto Y. Gaucher disease. *Nippon Rinsho* 2001; 3: 317-21.
 - 4) 佐々木敬. 各種疾患患者の栄養アセスメントー糖尿病. *臨栄* 2001; 99: 621-26.
 - 5) 岡本愛光, 篠崎英雄, 落合和徳, 田中忠夫. p16INK4a と P19arf (P14arf). *細胞培養工学* 2001; 27: 14-8.
 - 6) 岡本愛光, 梅原永能, 種元智洋, 落合和徳. ヘルペスウイルス, パピローマウイルス, 血・免疫・腫瘍 2001; 6: 53-60.
 - 7) 衛藤義勝. 遺伝子治療「先天性代謝異常症」. *総合リハ* 2001; 29: 431-6.
 - 8) 吉村邦彦. 呼吸器疾患関連遺伝子異常 日本における CF の現状. *分子呼吸器病* 2001; 5(3): 244-50.
 - 9) 吉村邦彦. 単遺伝子性遺伝性疾患: 嚢胞性線維症. *日胸臨* 2001; 60(増刊号): S161-9.
 - 10) 大橋十也. 特集神経系の遺伝子治療—その現状と展望—先天代謝異常症に対する遺伝子治療, *神研の進歩* 2001; 45: 104-9.

III. 学会発表

- 1) Sasaki T, Yamasaki K, Nemoto M, Fujimoto K, Sakai K, Eto Y, Tajima N. Ex Vivo and In Vivo characterization of a novel genetically engineered insulin secreting cell line. 61st scientific sessions of the American Diabetes Association. Pennsylvania, June.
- 2) Nemoto M, Sasaki T, Yamasaki K, Fujimoto K, Sakai K, Eto Y, Tajima N. Over expression of fatty acid transport protein 4 (FATP4) and fatty acid metabolism in insulin resistant syndrome. 61st scientific sessions of the American Diabetes Association. Pennsylvania, June.
- 3) Okamoto A, Saito M, Takakura S, Isonishi S, Ochiai K, Tanaka T. Positional cloning for genes associated with ovarian carcinogenesis. Ninty-second Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. New Orleans, Apr.
- 4) Okamoto A, Nikaido T, Saito M, Takakura S, Shinozaki H, Motegi M, Isonishi S, Ochiai K, Tanaka T. Positional cloning for genes associated with habitual abortion and ovarian carcinogenesis. The seventh Korean-Japanese Joint Conference of Obstetrics and Gynecology. Keidjung, Apr.
- 5) Ohashi T. Genetherapy for MPSVII. The 4th Asian LSD Meeting. Seoul, Nov.
- 6) Yoshimura K, Iizuka S, Anzai C, Morokawa N, Nakata K, Eto Y. Mutations of the CFTR gene and the HLA-B genotype in individuals with diffuse panbronchiolitis. 第 41 回日本呼吸器学会総会. 東京, 4 月.
- 7) Aoki K, Yoshimura K, Morokawa N, Kojima A, Anzai C, Eto Y, Tai H. Signalling from Ga12 and Ga13 proteins down-regulates expression of the matrix metalloproteinase 2 gene at the transcriptional level. American Thoracic Society 2001 International Conference. San Fransisco, May.
- 8) Morokawa N, Yoshimura K, Kojima A, Anzai C, Aoki K, Uchida K, Tai H, Eto Y. Small cell lung cancer using progastrin releasing peptide gene promoter and the CRE/loxP system. American Thoracic Society 2001 International Conference. San Fransisco, May.
- 9) 横尾 隆. 造血幹細胞を用いた骨髄改変による腎炎治療. 第 44 回日本腎臓学会総会 ワークショップ. 東京, 5 月.
- 10) Takashi Y. Bone Marrow reconstitution for the treatment of glomerulonephritis. 2nd Seminar on Transplantation and Vascular Biology. Hannover, Mar.
- 11) 沈 勁松, 孟 興麗, 大橋十也. アデノウイルスの筋肉内および神経内投与による末梢神経脱髄の遺伝子治療. 第 44 回日本先天代謝異常学会. 久留米, 11 月.
- 12) 鈴木英明, 大橋十也, 衛藤義勝. 先天性染色体不安定性症候群, Mosaic variegated aneuploidy の臨床症状および病因の多様性. 第 44 回日本先天代謝異常学会. 久留米, 11 月.
- 13) 孟 興麗, 沈 勁松, 大橋十也, 金 承業, 衛藤義勝. 人由来神経幹細胞を用いたライソゾーム蓄積症の遺伝子治療の試み. 第 44 回日本先天代謝異常学会. 久留米, 11 月.
- 14) Shen J, Watabe K, Ohashi T, Eto Y. Adenovirus—Mediated Gene Therapy of Neonatal Twitcher Mice. American Society of Gene Therapy, 4th Annual Meeting. Seattle, May.
- 15) Yamasaki K, Sasaki T, Nemoto M, Fujimoto K, Sakai K, Eto Y, Tajima N. Cell Therapy for Diabetes with Genetically Engineered Preadipocytes. The Japan Society of Gene Therapy, 7th Annual Meeting. Tokyo, July.
- 16) Takeuti K, Okamoto T, Shiba H, Futagawa Y, Nakamura J, Takeda A, Aoki T, Ohashi T, Eto Y. Efficient Adenovirus Vector-Mediated Gene Transfer to Dog Liver Asanguineous Perfusion. The Japan Society of Gene Therapy, 7th Annual Meeting.

ing. Tokyo, July.

- 17) Kobayashi H, Watabe K, Tani H, Matuura Y, Barsoum J, Ohashi T, Eto Y. Successful Transduction of Mammalian Astrocytes and Oligodendrocytes by “Pesudotype” Baculovirus Vector. The Japan Society of Gene Therapy, 7th Annual Meeting. Tokyo, July.
- 18) Shiba H, Okamoto T, Futagawa Y, Nakamura J, Takeuchi K, Takeda A, Aoki T, Ohashi T, Eto Y. Efficient Cancer-Selective Gene Transfer to Hepatocellular Carcinoma in a Rat Model using Adenovirus Vector with Tumor Embolic Agents. The Japan Society of Gene Therapy, 7th Annual Meeting. Tokyo, July.
- 19) Kimura T, Ohashi T, Kiyota H, Eto Y, Oishi Y. Anti-Tumor Immunity Induced by Ex Vivo Retrovirus Vectormediated Expression of CD40 Ligand Against Bladder Cancer. The Japan Society of Gene Therapy, 7th Annual Meeting. Tokyo, July.
- 20) Shen J, Watabe K, Ohashi T, Eto Y. Intraventricular Administration of Recombinant Adenovirus to Neonatal Twitcher Mouse Leads to Significant Clinico-pathological Improvements. The Japan Society of Gene Therapy, 7th Annual Meeting. Tokyo, July.

悪性腫瘍治療研究部門

教授：大野 典也 (兼任)	悪性腫瘍の遺伝子細胞療法
助教授：銭谷 幹男 (兼任)	肝臓病学・肝疾患の細胞生物学
助教授：山田 順子	血液学・分子腫瘍学
講師：本間 定 (兼任)	肝臓病学・腫瘍免疫学
講師：菊池 哲郎	脳腫瘍の治療・分子生物学

研究概要

I. 腫瘍細胞と樹状細胞の融合細胞を用いた腫瘍免疫療法に関する基礎的研究

強力な抗原提示細胞である樹状細胞(以下DC)と自己癌細胞の融合細胞(以下FC)は、癌抗原の多様性や主要組織適合抗原(MHC)拘束性等に阻まれることなく、抗腫瘍免疫を誘導することを報告してきた。老齢雄性C3H/HeNマウスは約13ヶ月齢より肝腫瘍を自然発症する。このマウスを13ヶ月齢にDCと腫瘍細胞のFCで免疫し、16ヶ月齢で腫瘍発生率を検討すると、FC免疫群は有意に腫瘍発生が抑制された。この抗腫瘍免疫の機序として、FCにより活性化されたCD4⁺T細胞の産生するインターフェロン- γ により活性化されたマクロファージが効果細胞として作用していることが判明した。また、家族性大腸腺腫症のモデルマウス(APC1309)の消化管に発生する腫瘍はFCとIL-12の併用投与により縮小することが認められた。このモデルマウスの抗腫瘍免疫はFCにより誘導された液性抗体(IgG1)の作用によるが、この抗体の認識する抗原は腫瘍細胞をIL-12処理することにより誘導される45Kdの蛋白であることが示された。一般に、担癌マウス由来の樹状細胞は未熟で、成熟樹状細胞に比較して抗原提示能が低い。そこで、担癌個体の樹状細胞が正常と相違があるか *in vivo* で検証した。担癌マウス由来の樹状細胞と癌細胞のFCでマウスを免疫すると、成熟DCを用いたFCで免疫した場合と同様の強い抗腫瘍免疫が誘導された。FCを用いた癌免疫療法に際し、担癌症例の自己DCを用いても有効なFCが作成できる可能性が示された。

II. 融合細胞を用いた腫瘍免疫療法の臨床研究

各種進行癌症例に対し、FCとIL-12を併用した癌免疫療法の安全性と有効性を検討するパイロットスタディが学内倫理委員会承認のもと開始された。

本年度は腺癌症例として大腸癌3例、胃癌1例、乳癌2例が登録され治療を受けた。治療に関連した有害事象として、大腸癌の一例に軽度の腎障害が認められたが、治療中止により改善した。また、脳腫瘍症例として9例の悪性神経膠腫患者に行い、3例で効果が認められた。我々はこれまでに、融合細胞のみを用いた免疫療法の臨床応用を試みたが、その抗腫瘍効果は充分ではなかった。それに対しIL-12の併用療法では有効症例がみられ、現在その抗腫瘍メカニズムについて検討中である。

III. 樹状細胞を用いた自己免疫性肝炎モデルマウスの肝障害発生機序の研究

樹状細胞と高分化型肝癌細胞の融合細胞(FC)でC57BL/6マウスを免疫し、その後IL-12を投与すると肝特異的な炎症反応が誘発されることをみだした。肝癌細胞に対する免疫反応により正常肝細胞に対する自己免疫反応が誘導され、自己免疫性肝炎のモデルマウスとなる。FCとIL-12で処理されたマウスの脾細胞は初代培養同系肝細胞を障害する。この効果細胞は主にCD8⁺T細胞であった。このCD8⁺T細胞は同時にFC作成に用いた高分化型肝癌細胞をも障害した。また、FC+IL-12処理マウスの肝内浸潤リンパ球を採取し、その肝細胞障害性を検討すると、ここでもCD8⁺T細胞が細胞障害活性を示した。肝細胞と高分化型肝癌細胞に共通した抗原が発現され、この抗原に対するT細胞を中心とした免疫反応が肝の炎症反応を引き起こしている可能性が示された。一方、FC+IL-12処理マウスの脾細胞中のCD4⁺T細胞は初代培養肝細胞と共培養すると大量のインターフェロン- γ を産生し、CD4⁺T細胞も肝細胞の抗原に感作されていることが示された。今後gene chipなどを用いて標的抗原の同定を試み、ヒトの自己免疫性肝炎との共通性を検討していく予定である。

IV. 抗腫瘍薬・放射線照射による細胞死・細胞周期への影響

膀胱癌は抗腫瘍薬・放射線感受性とも低く増殖を抑制できないが、環境が著明な増殖抑制効果を示すことがある。膀胱癌細胞AsPC-1を用いてこの抑制効果機構を調べたところ、細胞密度の上昇がcyclin Eの減少、細胞密度と血清劣化がp27^{KIP1}の増加を介して細胞周期回転の阻害に作用していることが判明した。このp27^{KIP1}の増加はタンパク分解の抑制によるものだった。また、インターフェロン- α 感受性リンパ腫細胞ではその前投与がX線照射増感剤とし

て作用することに着目し、そのメカニズムの解明を目的として二重鎖DNA修復機構・caspaseについて検討した。

V. マウス発癌における β カテニンの役割

APC遺伝子や β カテニン遺伝子の変異はWntシグナル伝達系の活性化を介してヒト発癌に深く関与している。ヒトで見つかる β カテニンの変異は、GSK3 β リン酸化部位に生じており、変異としては、アミノ酸置換型と、エクソン3欠損型の2種類に大きく分けられる。我々は、アラニンに変換したアミノ酸置換型のコンストラクトを作成し、コンディショナル・トランスジェニックマウスを作成した。強制発現システムによりユビキチン化反応により分解されない変異型 β カテニンを乳腺で過剰発現させると、扁平上皮化と角化像が認められ、妊娠により乳腺腫瘍の発生が認められた。エクソン3欠損型のコンディショナル・ノックアウトマウスでは、乳房に扁平上皮化が見られたが、腫瘍の発生は認められなかった。現在、様々な変異型 β カテニンを細胞で発現させる系を作成し、発現量と変異タンパクの機能について検討中である。

「点検・評価」

研究所および部門の設立から6年目を迎えた。腫瘍免疫についての基礎的研究は樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いる方法を継続し、その免疫誘導機構の解明に努めた。それぞれの実験系でエフェクター細胞が異なっていたが、やはりCD4⁺細胞が中心的役割を果たしているようであり、その抗原となるペプチドの同定が大きな課題となってきた。免疫反応を増強させるサイトカインとしてIL-12に替わるbiological modifierについていくつかの物質を検討しているが、やはりIL-12が強力である。臨床研究として融合細胞とIL-12の併用療法が開始された。パイロット試験として安全性を試すデザインであること、融合細胞との併用であること、また対象が末期腫瘍患者に限られていることからIL-12投与量は少量に設定され、臨床研究として対象とする腫瘍も限定した。現在も試験遂行中であり結論は出せないが、脳腫瘍症例では安全性のみならず臨床効果も出現し、症例を増やして検討を加えている。抗腫瘍薬と放射線照射による細胞死誘導機構の研究については幅広く研究しすぎて焦点を絞りきれない傾向があった。研究は論文として発表しなければ評価されない。業績を挙げていくことにもっと懸命でなければならぬ。限られたエネルギーで効率よく業

績を出していくことに全員が工夫することが課題である。

研究部門としては人的交流を拡大することも大切である。研究ではより多くの人と語り合う中からより本質的な研究課題が生まれてくる。現在、研究所レベル、部門レベルのミーティングを定期的に行っているが、さらに知的交流の輪を広げる方法を模索中である。若い人材を導入することは研究部門の活力を維持するのに重要な要素となる。大学院生たちに実験のみならず、ディスカッションを通じ論文作成のノウハウを教えることもスタッフの仕事である。この点についてスタッフ自身もまた学んでいる。研究部門としては研究室配属が学生との接点になる。この学生たちに研究の本質のおもしろさを共有してもらえよう手を加えることを考えている。講座に比較すれば少数ではあるが、研究室に出入りする学生も出てきた。若い芽を大事にしていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Homma S, Toda G, Gong J¹⁾, Kufe D¹⁾ (¹Dana-Farber Cancer Inst), Ohno T. Preventive antitumor activity against hepatocellular carcinoma (HCC) induced by immunization with fusions of dendritic cells and HCC cells in mice. *J Gastroenterol* 2001; 36: 764-71.
- 2) Horiguchi-Yamada J, Yoshida S, Kuhara A, Aoki T, Ohno T, Yamada H. Serum stimulation and cell density regulate the proliferation of AsPC-1 cells through control of cyclin E and p27^{KIP1} expression. *Anticancer Res* 2001; 21: 1885-92.
- 3) Kikuchi T, Akasaki Y, Irie M, Homma S, Abe T, Ohno T. Results of a phase I clinical trial of vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50: 337-44.
- 4) Kikuchi T, Abe T, Ohno T. Effects of glioma cells on maturation of dendritic cells. *J Neurooncol* 2002; 58(2): 125-130.
- 5) Kawano T, Iwase S, Nakayama R, Horiguchi-Yamada J, Kobayashi M, Yamada H. Lack of Bcl10 mRNA mutation in lymphoid malignancies. *Anticancer Res* 2002; 22: 305-10.
- 6) Hasegawa S¹⁾, Sato T¹⁾, Akazawa H¹⁾, Okada H¹⁾, Maeno A¹⁾, Ito M, Sugitani Y¹⁾, Shibata H¹⁾, Miyazaki J¹⁾, Katsuki M¹⁾, Yamauchi Y¹⁾, Yamamura K¹⁾, Katamine S¹⁾, Noda T¹⁾ (¹Japanese Foundation for Cancer Res). Apoptosis in neural crest cells by functional loss of APC tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(1): 297-302.
- 7) Kawata Y¹⁾, Suzuki H, Higaki Y¹⁾, Denisenko O¹⁾, Schullery D¹⁾, Abrass C¹⁾, Bomsztyk K¹⁾ (¹Univ Washington, WA). bcn-1 Element-dependent Activation of the Laminin γ 1 Chain Gene by the Cooperative Action of Transcription Factor E3 (TFE3) and Smad Proteins. *J Biol Chem* 2002; 277 (13): 11375-84.

II. 総説

- 1) 本間 定, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞を用いた癌治療. 炎症と免疫 2001; 9(4): 74-80.
- 2) 本間 定, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞を用いる癌免疫療法. 日本臨床「2001年増刊 肝癌の診断と治療—最新の研究動向—」2001; 59(Suppl 6): 693-8.
- 3) 本間 定. 癌細胞と樹状細胞との融合細胞によるがんの治療. *Bio Clin* 2001; 16(13): 95-9.
- 4) 菊池哲郎. 脳腫瘍, 特に悪性神経膠腫における免疫回避機序と免疫療法. *Bio Clin* 2002; 17(4): 323-7.
- 5) 菊池哲郎, 赤崎安晴, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性神経膠腫に対する樹状-腫瘍細胞融合細胞を用いた免疫療法. *Neuro-Oncology* 2002; 11(2): 123-7.

III. 学会発表

- 1) 飯沼敏朗, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也. 家族性大腸腺腫症モデルマウスに対する樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫. 第98回日本内科学会総会. 東京, 4月.
- 2) 入江正紀, 本間 定, 高橋宏樹, 玉城成雄, 天野克之, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞と消化器癌細胞の融合細胞の抗腫瘍免疫誘導機序の解析. 第87回消化器病学会総会. 東京, 4月.
- 3) 入江正紀, 本間 定, 高橋宏樹, 玉城成雄, 天野克之, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. 肝癌発症マウスにおける肝癌細胞融合樹状細胞投与により肝癌発生抑制効果. 第37回日本肝臓学会総会. 大阪, 5月.
- 4) 玉城成雄, 本間 定, 高橋宏樹, 榎本康之, 入江正紀, 馬場 仁, 小野田泰, 奥田丈二, 都野晋一, 河辺朋信, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, 大野典也. 融合樹状細胞により誘導される肝細胞障害機序の免疫学的解析. 第37回日本肝臓学会総会. 大阪, 5月.
- 5) 本間 定, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫療法の pilot study. 第10回日本癌病態治療研究会. 東京, 6月.
- 6) 飯沼敏朗, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也. 家族性大腸腺腫症に対する樹状細胞と

- 癌細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫. 第5回基盤的癌免疫研究会総会. 津, 7月.
- 7) 本間 定, 大野典也, 戸田剛太郎. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫療法の基礎的, 臨床的検討. 第38回日本消化免疫学会総会 シンポジウム「腫瘍免疫の最前線」. 札幌, 8月.
 - 8) 入江正紀, 本間 定, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. 肝癌細胞融合樹状細胞の投与による自然発症肝癌モデルマウスの肝癌発生予防効果の検討. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
 - 9) 本間 定, 入江正紀, 山田順子, 菊池哲朗, 又井一雄, 武山 浩, 石地尚興, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫療法の pilot study. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
 - 10) 飯沼敏朗, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也. 家族性大腸腺腫症モデルマウスに対する樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫の作用機序. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
 - 11) 高木祐子, 本間 定, 石地尚興, 新村真人, 大野典也. Syngeneic および allogeneic 樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫の効果比較検討. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
 - 12) 武田有啓, 本間 定, 菊池哲朗, 山田順子, 岡本友好, 青木照明, 大野典也. 担癌マウスにおける樹状細胞機能の評価. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
 - 13) 飯沼敏朗, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也. 家族性大腸腺腫症に対する樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫. 第12回日本樹状細胞研究会 シンポジウム「樹状細胞と抗腫瘍免疫の誘導—基礎と臨床—」. 東京, 9月.
 - 14) 本間 定, 又井一雄, 入江正紀, 大野典也, 戸田剛太郎. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫療法を施行した進行胃癌の2例. 第43回日本消化器病学会大会. 京都, 10月.
 - 15) 飯沼敏朗, 本間 定, 戸田剛太郎. APC 遺伝子異常による家族性大腸腺腫症に対する樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫—新たな癌抗原同定の可能性—. 第43回日本消化器病学会大会, パネルディスカッション「消化器癌の分子標的治療」. 京都, 10月.
 - 16) 込田英夫, 入江正紀, 本間 定, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. 自然発症肝癌モデルマウスを用いた肝癌融合細胞樹状細胞の肝発癌抑制効果の検討. 第14回日本バイオセラピー学会. 東京, 12月.
 - 17) 菊池哲郎, 赤崎安晴, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性神経膠腫に対する樹状—腫瘍細胞融合細胞を用いた免疫療法. 第14回日本バイオセラピー学会, ワークショップ「Cell therapy」. 東京, 12月.
 - 18) 玉城成雄, 高橋宏樹, 本間 定, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. 高分化型肝癌融合樹状細胞を用いた実験的自己免疫性肝炎モデルの作製と病態解析. 第31回日本免疫学会総会. 大阪, 12月.
 - 19) 山田順子, 岩瀬さつき, 古川雄祐(自治医大), 河野毅, 小林正之, 山田 尚. インターフェロンによる増殖抑制効果は低線量 X 線照射の細胞障害を増強する. 第63回日本血液学会総会. 名古屋, 4月.
 - 20) 山田順子, 大野典也, 山田 尚. インターフェロンは低線量 X 線照射の細胞障害を増強する. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
 - 21) 菊池哲郎, 赤崎安晴, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性神経膠腫に対する樹状—腫瘍細胞融合細胞を用いた免疫療法. 第2回日本分子脳神経外科学会. 名古屋, 9月.
 - 22) 菊池哲郎, 大野典也. 脳腫瘍に対する樹状細胞ならびに放射線照射腫瘍細胞の腫瘍内投与による抗腫瘍効果. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
 - 23) 菊池哲郎, 赤崎安晴, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性神経膠腫に対する樹状—腫瘍細胞融合細胞を用いた免疫療法. 第10回日本脳腫瘍カンファレンス. 大分, 12月.
 - 24) 菊池哲郎, 大野典也. 脳腫瘍に対する樹状細胞ならびに放射線照射腫瘍細胞の腫瘍内投与による抗腫瘍効果. 第10回日本脳腫瘍カンファレンス. 大分, 12月.
 - 25) 菊池哲郎, 赤崎安晴, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性神経膠腫に対する樹状—腫瘍細胞融合細胞ならびにインターロイキン12を用いた免疫療法. 第22回ニューロ・オンコロジーの会. 東京, 12月.
 - 26) 伊藤正紀, 石原 悟, 月田承一郎, 寺社下浩一, 鈴木 操, 大野典也, 山本智理子, 野田哲生. マウス乳腺において変異型 β カテニンの発現は乳腺管の過剰な分岐を引き起こす. 第60回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
 - 27) 伊藤正紀, 石原 悟, 月田承一郎, 寺社下浩一, 鈴木 操, 大野典也, 山本智理子, 野田哲生. マウス乳腺における変異型 β カテニンの発現と乳腺管の過剰分岐. 第24回日本分子生物学会. 横浜, 12月.

IV. 著 書

- 1) Homma S, Iinuma T, Toda G, Ohno T, Kufe D. Antitumor activity against gastrointestinal and hepatocellular carcinoma by immunization with fusions of dendritic and carcinoma cells in mice. In: Asakura H, Aoyagi Y, Nakazawa S, eds. Trends gastroenterology and hepatology: millennium 2000. Tokyo: Springer-Verlag, 2001. p. 175-9.
- 2) 本間 定, 入江正紀, 飯沼敏朗, 玉城成雄, 大野典也, 戸田剛太郎. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた消化器癌に対する免疫療法の基礎的, 臨床的検討. 今井

浩三, 日比紀文, 名倉 宏, 淀井淳司, 茂呂 周, 西岡幹夫, 伊東文生, 垣内英樹. 消化器と免疫: 38号. 東京: マイライフ社, 2002. p. 5-9.

V. その他

- 1) Horiguchi-Yamada J. Book Review; Transcription factors: normal and malignant development of blood cells. Int J Hematol 2001; 74: 360-1.

分子遺伝学研究部門

助教授: 山田 尚

研究概要

I. 細胞増殖制御機構と疾病

細胞増殖制御機構を解明することは疾患の病因解明や治療法の開発上, 極めて重要な点である。そこで, 情報伝達系および細胞周期に関連した遺伝子が病態や治療に伴う修飾によってどのような動態を呈するかを中心に研究を進めた。

1. 糸球体メサンギウム細胞の増殖は多くの場合糸球体疾患の本質を成している。その増殖は環境により制御を受けており, 転写因子 E2F 群と RB 遺伝子群が制御の中心的働きを担っていることを我々は明らかにしてきた。今回はメサンギウム細胞がグリオシドを細胞表面から放すことによりメサンギウム細胞自身の増殖に抑制をかけていることを示した。

2. BCL10 はアポトーシスに関連した遺伝子として単離され, 一部の造血器腫瘍においては BCL10 に突然変異が認められると報告されている。しかし, B 細胞腫瘍全般に対しては不明な点が多い。そこで, 日本人の B 細胞腫瘍における BCL10 の変異の有無を検討した。検討した全ての症例で BCL10 に変異は認められなかった。しかし, 従来, 報告されている以外に新たな多型が見出された。

3. 通常, 癌細胞は接触性の増殖抑制を受けない。膵臓がんは RAS 遺伝子の変異を有し治療の難しい腫瘍である。そこで膵臓がん由来の培養細胞株を用いて, 膵癌の生物学的特長を検討した。AsPC-1 細胞の増殖は細胞密度と血清刺激に依存しており正常細胞のそれと近いものであった。この増殖制御に最も重要な働きを担っている遺伝子は cyclin E と p27^{Kip1} であることが判明した。

II. 遺伝子不安定性と DNA 損傷に関する研究

1. 染色体異常は悪性腫瘍発生の重要な要素である。テロメアは染色体末端を構成する DNA・タンパク質の複合体であり, DNA は TTAGGG を基本単位とする特異な構造を有している。その短縮は染色体の融合を起し, 染色体の断裂等の異常につながる。そこで, テロメア長の維持につながる酵素 (hTERT) を細胞に導入し, テロメラーゼ活性を増強させた細胞を作成した。この細胞が DNA 傷害に対してどのような性質を示すかを現在検討している。

また、テロメラーゼは多くの腫瘍において高発現が認められるため、テロメラーゼを抑制する化合物の探索を行っている。

2. 抗腫瘍薬 etoposide は DNA topoisomerase II を阻害して二重鎖 DNA 傷害を惹起しアポトーシスを誘導する。この系では Bcl-X_L の抑制が重要なことを示してきた。また、細胞周期に関連した遺伝子の変化としては p21^{CIP1} と c-Myc の発現が逆相関にあることを見出した。現在、その分子生物学的な機構を p21^{CIP1} のプロモーター領域から検討している。

「点検・評価」

I. 点検

1. 研究の現状

研究は ① 細胞増殖に関連して疾病の原因および治療法の開発, ② 癌細胞における DNA 傷害とそれに伴う生物学的現象の分子生物学的説明, を中心課題としている。今年度もこれらのテーマに関連して成果を出すことができた。今後は基礎生物学的な研究とともに臨床医学に直接的接点を有する研究を今まで以上に取り入れる方向である。

2. 学内への貢献

従来から、DNA シーケンシングおよび一般研究員の募集を通して学内への貢献を果たしてきた。シーケンシングの依頼は順調に増加しており期待に答えることができているものと考えている。今年度は新規にシーケンサーを導入し、量と共に質の向上に取り組んだ。

ジーンチップを用いた遺伝子発現解析は本年度から新たに導入した新技術である。初年度としては予想をはるかに超えた解析を実施した。まだ、研究段階の利用に留まっているが今後はより多くの教員・研究者に利用いただけるように工夫をしたいと考えている。

3. 教育

教育は大学院生が中心であった。研究指導から論文の指導まで、十分な教育ができたと考えている。課題であった学部学生に対しては、講義に加えて研究室配属および選択実習を通して十分に教育を行うことができた。

II. 評価

今年度も研究・教育・学内委託業務の各分野において十分な成果を得ることができたと考えている。今後は一段と高い質を求めて、積極的に学内外の多くの研究者・医師と接点を保ち、最新医学を発信できるように努めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Horiguchi-Yamada J, Yoshida S, Kuhara A, Aoki T, Ohno T, Yamada H. Serum stimulation and cell density regulate the proliferation of AsPC-1 cells through control of cyclin E and p27KIP1 expression. *Anticancer Res* 2001; 21: 1885-92.
- 2) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kawano T, Hosoya T, Ohno T, Yamada H. Ganglioside as an endogenous growth suppressor for glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 2001; 60(4): 1378-85.
- 3) Kawano T, Iwase S, Nakayama R, Horiguchi-Yamada J, Kobayashi M, Yamada H. Lack of BCL10 mRNA mutation in lymphoid malignancies. *Anticancer Res* 2002; 22: 305-10.

II. 総説

- 1) 関川哲明, 山田 尚. 実地医家のための貧血の診察と検査. *臨成人病* 2001; 31(9): 1147-53.

III. 学会発表

- 1) 山田順子, 岩瀬さつき, 古川雄祐(自治医大), 河野毅, 小林正之, 山田 尚. インターフェロン(IFN-a)による増殖抑制効果は低線量X線照射の細胞障害を増強する. 第63回日本血液学会. 名古屋, 4月. [Int J Hematol 2001; 73(Suppl 1): 135]
- 2) 岩瀬さつき, 高原 忍, 関川哲明, 中田秀二, 小林正之, 古川雄祐(自治医大), 山田順子, 山田 尚. AML(M7)と考えられた白血病由来細胞株 JAS-R の樹立. 第63回日本血液学会. 名古屋, 4月. [Int J Hematol 2001; 73(Suppl 1): 136]
- 3) 河野 毅, 岩瀬さつき, 古川雄祐(自治医大), 山田順子, 小林正之, 山田 尚. K562の赤芽球系への分化とシグナルの関連. 第63回日本血液学会. 名古屋, 4月. [Int J Hematol 2001; 73(Suppl 1): 137]
- 4) 秋山政晴, 山田 修¹⁾, 浦島充佳, 溝口秀昭¹⁾(東京女子医大), 山田 尚. テロメラーゼ強制発現に伴う抗アポトーシス作用. 第63回日本血液学会. 名古屋, 4月. [Int J Hematol 2001; 73(Suppl 1): 139]
- 5) 山田順子, 大野典也, 山田 尚. インターフェロン(IFN-a)は低線量X線照射の細胞障害を増強する. 第60回日本癌学会. 横浜, 9月. [Jpn J Cancer Res 2001; 92(Suppl): 510]
- 6) Akiyama M, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. K562 cells with elongated telomerases by ectopic hTERT expression are resistant for apoptosis induced by etoposide and x-ray. AACR special meeting. California, Sept. [AACR Proceedings for

cancer and chromosomal organization 2001. B51]

- 7) 関川哲明, 岩瀬さつき, 山崎泰範, 中田秀二, 河野毅, 山田順子, 山田 尚, 小林正之. 髄外性に blastoma を形成した本態性血小板血症の一例. 第 43 回日本臨床血液学会. 神戸, 11 月. [臨血 2001; 42: 968]
- 8) 中田秀二, 関川哲明, 高原 忍, 山崎泰範, 山田順子, 山田 尚, 岩瀬さつき, 小林正之. 診断に苦慮した CD5 陰性 t(11; 14)(q13; q32) を呈したリンパ増殖性疾患の一例. 第 43 回日本臨床血液学会. 神戸, 11 月. [臨血 2001; 42: 987]
- 9) 高原 忍, 関川哲明, 中田秀二, 山崎泰範, 岩瀬さつき, 小林正之, 山田順子, 山田 尚. 急性単急性白血病の寛解後の骨髓残存単球は再発の予測因子とはならない可能性がある. 第 43 回日本臨床血液学会. 神戸, 11 月. [臨血 2001; 42: 1038]
- 10) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Saito S, Yamada H. DNA topoisomerase II inhibitor, etoposide, induces p21WAF1/CIP1 through down-regulation of c-Myc in K562 cells. 6th international symposium on predictive oncology & intervention strategies. Paris, Feb. [2002 symposium volume. Cancer detection and prevention; S-70]

V. その他

- 1) 中田秀二, 関川哲明, 高原 忍, 山崎泰範, 山田順子, 山田 尚, 岩瀬さつき, 小林正之. 進行性汎血球減少を呈した非結核性(非定型)抗酸菌感染合併骨髓異形成症候群. 臨血 2001; 42: 543-8.

分子免疫学研究部門

助教授: 斎藤 三郎 免疫学, アレルギー学

研究概要

I. Th2 サイトカイン発現の調節機構

我々はこれまでに, S/JL マウスが IgE 産生に関し低応答性になる要因は本来備わっている IL-4, IL-5, IL-13 などの Th2 サイトカインの産生能が同調して抑制されているためであることを明らかにした。さらに, このマウスでは Th2 サイトカイン発現を調節している遺伝子の発現が生まれながらにして低下していることも明らかにした。

この遺伝子発現を制御している因子を解析した結果, 従来報告されているものとは異なる因子が別の機構で働いていることが推測された。

II. スギ花粉症に対するペプチド療法

アレルギー疾患に対する減感作療法は, 抽出アレルギー蛋白を用いるために, 時としてアナフィラキシーショックなどの副反応が生じる。T 細胞エピトープを用いたペプチド療法は, ペプチドに IgE 抗体が結合しないため副反応が少ない。したがって, ペプチド療法は減感作療法に代わる副作用の少ないアレルギー特異的免疫療法と考えられる。

モデルマウスから同定したスギ花粉アレルギーの T 細胞エピトープの経口投与は, スギ花粉アレルギー特異的 T 細胞の反応および抗体産生を抑制した。次に, ペプチド療法の有効性を大型哺乳類で検討した。自然発症スギ花粉症ニホンザルに, 発症に関与する主要な T 細胞エピトープ部位のペプチド混合液を皮下投与した結果, 副反応はまったく認められなかった。興味あることに, ペプチド投与群では投与したペプチドに対するトレランスが誘導されていた。

ペプチド療法をヒトに応用するためには, スギ花粉アレルギーの主要な T 細胞エピトープを明らかにする必要がある。スギ花粉症患者の主要 T 細胞エピトープは, Cry j 1 で 3カ所, Cry j 2 で 4カ所, 明らかとなった。次に, 製品規格の観点からこれら 7 種のペプチドを連結したハイブリッドペプチドの治療薬としての可能性について検討した。スギ花粉アレルギー特異的 IgE 抗体は, ハイブリッドペプチドにまったく結合しなかった。さらに, ペプチド混合物よりも優れた T 細胞反応性を有していた。なお, ハイブリッドペプチドの経口トレランス誘導活性はマ

ウスで確認することができた。

III. アジュバント物質を用いたスギ花粉特異的免疫応答の制御

免疫療法の効果を評価するためには、抗原特異的 T 細胞の動態を解析するのがより直接的である。しかし、抗原特異的 T 細胞の割合は非常に少ないので解析を困難にしている。

最初に、Th2 細胞に選択的発現を示す CRTH2 分子を標的として解析した結果、スギ花粉アレルギー特異的 CD4 陽性 T 細胞は CRTH2 発現陽性でかつ細胞内 Th2 サイトカイン陽性の細胞として捉えることができた。その細胞の割合は CD4 陽性 T 細胞の 0.1%~0.4% であった。次に、これを指標にして DNA ワクチンのアジュバント効果が得られるのか検討した。その結果、CpG 配列 (5'-Cytosine-Guanine-3') を含むオリゴ DNA (CpG-ODN: TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT) の存在下では、Th2 細胞数の減少および IFN- γ 産生細胞数の増加が認められた。これは、IL-12 の存在下においても同様であった。

このことは、CpG 配列を含む合成オリゴ DNA が先行した Th2 タイプの免疫応答を抗原特異的に Th1 タイプにシフトさせる可能性を示唆している。現在、CpG 配列を含むオリゴ DNA と抗原の剤型について検討している。

「点検・評価」

当研究部門では、大学院学生や一般研究員、さらに学内・外との共同研究を強力に推進することにより研究の活性化に努めている。本年度、第 2 期 2 年目に当たる科学技術振興調整費による「スギ花粉症克服に向けた総合的研究」においては、スギ花粉症ニホンザルに対しペプチド療法を施行した。

本年度は、基礎研究として抗原非特異的免疫応答の調節機構の解明に、応用研究としてスギ花粉症に対する治療法の開発に焦点を絞って研究を進めたが、少人数で充実した研究を如何に効率よく進めるか、さらには研究成果を如何に迅速に論文発表するか、一層の努力が必要と思われた。

学生あるいは大学院教育に関し、研究との両立を考慮しながら全身全力をもって対応しているが、限られた時間内に充実した教育をどう行なうか、さらには臨床の先生方に開かれた研究室の指導体制や管理運営をどう行なうかが課題として残った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hirahara K¹⁾, Tatsuta T¹⁾, Takatori T¹⁾, Ohtsuki M¹⁾, Kirinaka H¹⁾, Kawaguchi J¹⁾, Serizawa N¹⁾, Taniguchi Y (Sayashibara Biochem Lab Inc), Saito S, Sakaguchi M³⁾, Inouye S³⁾, Shiraishi A¹⁾ (¹Sankyo Co, Ltd, NIID). Preclinical evaluation of an immunotherapeutic peptide comprising 7 T-cell determinants of Cry j 1 and Cry j 2, the major Japanese cedar pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 94-100.
- 2) Maejima K¹⁾, Tamura K¹⁾, Nakajima T¹⁾, Taniguchi Y (Hayashibara Biochem Lab Inc), Saito S, Takenaka H³⁾ (¹Japan Automobile Research Inst, ³⁾Osaka Med Univ). Effects of the inhalation of diesel exhaust, Kanto loam dust, or diesel exhaust without particles on immune responses in mice exposed to Japanese cedar (*Cryptomeria Japonica*) pollen. *Inhal Toxicol* 2001; 13: 1047-63.
- 3) Sakaguchi M (NIID), Masuda K¹⁾, Yasueda H (Natl Sagami-hara Hosp), Saito S, DeBoer DJ. (Univ, Wisconsin), IgE reactivity and cross-reactivity to Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) and cypress (*Chamaecyparis obtusa*) pollen allergens in dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 83: 69-77.
- 4) Kurosaka D, Ozawa Y, Yokoyama T, Yamada A, Akiyama M, Saito S, Tajima N. Telomerase activity in peripheral blood mononuclear cells from patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (12): 1158-9.

II. 総説

- 1) 斎藤三郎. 花粉症の DNA ワクチン療法の展望. *JOHNS* 2002; 18(1): 108-12

III. 学会発表

- 1) 茂呂八千代, 野原 修, 森山 寛, 津田真由美, 斎藤三郎. スギ花粉症飛散前後におけるスギ花粉症患者 T 細胞の反応性と IgE 抗体価の推移. 第 51 回日本アレルギー学会総会. 福岡, 10 月. [アレルギー 2001; 50 (9-10): 918]
- 2) 野原 修, 稲葉岳也, 宇井直也, 茂呂八千代, 大森剛也, 実吉健策, 永倉仁史, 小澤 仁, 小野幹夫, 今井透, 遠藤朝彦, 森山 寛, 斎藤三郎, 井手 武 (奈良医大), 小笹晃太郎 (京府医大), 本田 靖 (筑波大), 烏帽子田彰 (広島大), 中村裕之 (金沢大). スギ花粉症の

全国疫学調査(第11報). 第51回日本アレルギー学会総会. 福岡, 10月. [アレルギー 2001; 50(9-10): 933]

- 3) 斎藤三郎, 大野裕治, 茂呂八千代, 名竹洋子, 津田真由美, 永田欽也¹⁾, 岩崎国洋¹⁾ (1)ピー・エム・エル), 井上 栄. (国立感染研). スギ花粉症患者末梢血 Th2 の動態. 第51回日本アレルギー学会総会. 福岡, 10月. [アレルギー2001; 50(9-10): 973]
- 4) 茂呂八千代, 大野裕治, 津田真由美, 名竹洋子, 伊藤玲司, 杉沢勇人, 海老原紀子, 斎藤三郎. 室内塵の免疫応答に対する影響. 第51回日本アレルギー学会総会. 福岡, 10月. [アレルギー2001; 50(9-10): 1031]
- 5) 斎藤三郎, 永田欽也¹⁾, 岩崎国洋¹⁾ (1)ピー・エム・エル), 井上 栄. (国立感染研). スギ花粉アレルギー特異的 T 細胞の動態第31回日本免疫学会総会. 大阪, 12月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 2001; 31: 35]

分子細胞生物学研究部門

教授: 大野 典也 腫瘍ウイルス学, 免疫学, 分子生物学
(兼任)
講師: 幡場 良明 微細形態学, 細胞生物学
講師: 小幡 徹 生化学, 内分泌学, 分析化学
講師: 佐々木博之 微細形態学, 細胞生物学

研究概要

1. β -glucuronidase 欠損マウスの遺伝子治療における組織学的検討

β -glucuronidase の遺伝的欠損によりムコ多糖が種々の組織中に蓄積し, 様々な臨床症状を呈するムコ多糖症 VII 型 (sly 病) のモデルマウスとして得られた β -glucuronidase 欠損マウスに組換えアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療を行い, 組換えアデノウイルスベクター投与後 16 日目, 35 日目の肝臓, 脾臓, 腎臓の組織学的改善度を走査電子顕微鏡的に検討した。

β -glucuronidase 欠損マウスの肝臓, 脾臓, 腎臓の上皮細胞, 内皮細胞, 間質系細胞に認められた顕著な形態的变化が遺伝子治療によって以下のような改善が認められた。

〈肝臓〉 肝細胞, クッパー細胞に認められた大小肥大空胞化したライソゾームは投与 16 日目で殆ど消失して組織学的に著明に改善していた。

〈脾臓〉 形態的变化が著しかった脾洞内皮細胞と脾索細網細胞, マクロファージ, 脾索内毛細血管内皮細胞に認められた空胞型ライソゾームは投与 16 日目で大部分が消失して, 35 日目では殆ど正常構造まで改善した。

〈腎臓〉 大小肥大空胞化したライソゾームの多発, 上皮細胞の管腔側拳上, 刷子縁の消失・短縮など著しい構造変化を示した近位尿細管上皮細胞と糸球体タコ足細胞体部や近位尿細管上皮細胞のポウマン囊上皮細胞側への伸延の形態的变化は投与 16 日目では殆ど改善されず, 投与 35 日目で近位尿細管上皮細胞で僅かな改善が認められた。

II. 樹状細胞および樹状細胞と癌細胞の融合細胞の超微形態的特徴

同系または自己の樹状細胞と癌細胞を融合させ, その樹状細胞と融合細胞の超微形態を走査電子顕微鏡的に検討してきたが, 今回は肝癌患者の癌細胞と樹状細胞の autologous な融合細胞について検討し

た。樹状細胞の細胞質突起は癌抗原刺激前後では明らかに長桿状、ヒゲ状、板状の細胞質突起の極端な数の増加が認められ、樹状細胞が活性化され癌抗原を捕捉提示している状態を反映する超微形態像である可能性が示唆された。

III. 質量分析法(GC/MS)によるプロスタノイド測定

1) すでに開発していたイソプロスタノイド測定法を用いて、酸化ストレスのマーカーとして評価法に用い、抗酸化栄養補助食品摂取におけるボランティアの体内酸化レベル変動について測定した。結果、摂取による明らかな酸化レベル低下が認められた。

2) GC/MSを用いた同位体希釈法により、新たなプロスタノイド関連化合物である内因性カンナビノイド(アナンダミド [Arachidonyl ethanolamine] と 2-AG [Arachidonyl glycerol] を、臨床試料での測定法を開発した。これを用いて敗血症治療過程における内因性カンナビノイドの関与に関して、検討を行った。

IV. 細胞間接着装置タイトジャンクションの機能解析

タイトジャンクション (TJ) は、上皮細胞間や内皮細胞間の最もアピカル側に存在する細胞間接着装置で、膜タンパク質がひも状に重合した構造を持ち、多細胞生物に必須の TJ のバリア機能とフェンス機能に直接関係すると考えられている。最近、クロロゲン (~23 kDa) が TJ の構成分子であることが明らかとなり、それらを TJ のないマウス繊維芽細胞(L-細胞)で強制発現させた場合、細胞間に TJ ストランドを形成する事が示された。本年度は以下の研究を行った。

1. TJ の機能を知る上で、TJ ストランドの動的解析が必要であると考え、クロロゲン 1/GFP 融合蛋白質を強制発現させた L-細胞で TJ ストランドのタイムラプス観察を行った。その結果、TJ ストランドは予想以上に動的で、ストランドの末端や側面で離合するという結果を得た。さらに、クロロゲン分子のターンオーバー速度や移動方向を推測するために、fluorescence recovery after photobleaching 解析を行った。TJ ストランドの一部領域に強いレーザーを照射する事で GFP を退色させた。直ちに、タイムラプス観察を行い退色後の蛍光の変化を観察したが、退色した蛍光は回復せず、退色領域にも変化がなかった。その結果、10 分程度では TJ に新たなクロロゲン分子の入れ替わりは起こらず安

定的であり、TJ ストランドの動きは分子のターンオーバーによるものではない事が示唆された。

2. TJ ストランドネットワークの形態は上皮細胞のタイプによって異なり、それが TJ のバリア機能の多様性に大きく関与すると考えられている。よって、このネットワークパターンを決定するメカニズムを明らかにすることは TJ の機能の制御機構を考える上でたいへん興味深い。クロロゲンは 20 を越える遺伝子ファミリーを形成し、しかも細胞のタイプによって発現するクロロゲンの組み合わせが異なる。そこで、発現するクロロゲンのタイプの違いが TJ ストランドのネットワークパターンの多様性に関与するという仮説を立て、その検証を試みた。本年度は、L-細胞に 4 タイプのクロロゲン(クロロゲン-1, -3, -11, -15) を単独で強制発現させ、形成された TJ ストランドをフリーズフラクチャー法で観察し、そのパターンを画像解析法により比較した。その結果、クロロゲン-3 が形成するストランドは著しく高い曲率を示すのに対し、クロロゲン-11 では逆に曲率が低いという結果を得た。このことは、発現するクロロゲンのタイプの違いが、TJ ストランドのネットワークパターンの多様性を決定する要因の一つであることを示唆する。

「点検・評価」

I. 研究の現状

1) β -glucuronidase 欠損マウスに組換えアデノウイルスベクター投与により 35 日目まで肝臓・脾臓・腎臓において組織学的にムコ多糖の蓄積は減少しており、遺伝子治療効果があると判明した。しかし、中枢神経系細胞における組織学的改善を示す良い結果が得られなかったので再検討する必要がある。また、今回用いたアデノウイルスベクターは第 I 世代であり多くのアデノウイルス遺伝子を残している為、ホストの免疫反応を惹起し、 β -glucuronidase の発現が一過性になっているので、現在更に治療効果を上げる為の数回投与の可能性を検討して、更なる組織学的改善を検討している。

2) 本研究では、ヒトの樹状細胞と癌細胞の融合細胞の超微形態を走査電子顕微鏡で観察してその機能と形態との関わりが可成り明らかになってきたが、今回は以前と違って樹状細胞と癌細胞を回転培養することによって融合細胞の生産率が飛躍的に上昇できた。その事により融合細胞の種々の成立過程像が得られ、樹状細胞の形態的变化がその機能と形態との相関を追及する上での所見として捉えられ

よう更に検討が期待される。

3) 研究においては新たな GC/MS 測定法を開発し, 3 臨床科と共同研究が開始された。

委託分析では, 従来の分析に加え, HPLC 法による尿中ロイコトリエン E4 の測定法を開発し, 委託の希望に応えた。

4) L 細胞で発現させた GFP はクローディングアミノ酸配列の C 末端であるため, TJ 裏打ちタンパク質が結合できない状態にあり, 生体内での TJ ストラッドとは性質を異にすることが考えられる。そこで, 異なるアミノ酸配列位置に GFP を挿入した claudin-1/GFP 強制発現 L 細胞を作成している。一つは, N 末端に GFP を組み込んだもの, 他方は C 末側細胞内領域の中間位置に GFP を組み込んだもので, 両者とも stable な発現細胞が完成した。現在, TJ 裏打ちタンパク質類のリクルート能の検討と動的解析を進行している。

II. 部門の現状

本研究部門の委託状況は, ここ数年間で委託件数が減少の傾向にある。これは, 学内の研究者の研究領域が変わった事にも拠るが, 当部門としても委託の広報活動が疎かになっている事も一因である。今後は生化学および形態学委託の学内広報活動を活発にする必要があると思う。生化学の委託では, HPLC 法による尿中ロイコトリエン E4 の測定法を開発し, 委託の希望に応えた。形態学の委託では, 透過型電子顕微鏡に高性能 CCD カメラを装着する事により, 委託依頼者とオペレーターがモニター上で同時に視野観察出来るようになり, 作業の効率化が図られた。

一般研究員制度は, 当部門が年度末に大学 1 号館移転に伴って実質上不可能となるところであったが, 利用者の希望と大学の理解を得て, 従来の場所で制度を継続することとなり, 実験環境の整備を行った。(平成 13 年度登録実績, 生化系: 13 組 24 名, 形態系: 14 組 25 名)

教育は, 大学院カリキュラムの都合で, セミナー形式の対応となったが, 教室配属では, 学生の活発な研究が行え, 次年度の学会発表と投稿論文準備を行うほどの結果を得た。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Furuse M, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S (Kyoto Univ Sch Med, KAN Res Inst). Conversion of zonula occludentes from tight to leaky strand type by introducing claudin-2 into Madin-

Darby canine kidney I cells. *J Cell Biol* 2001; 153: 263-72.

- 2) Itoh M, Sasaki H, Furuse M, Ozaki H, Kita T, Tsukita S (Kyoto Univ Sch Med). Junctional adhesion molecule(JAM) binds to PAR-3: a possible mechanism for the recruitment of PAR-3 to tight junctions. *J Cell Biol* 2001; 154: 491-7.
- 3) Ishikawa H, Tamaru A, Matsui T, Sasaki H, Hakoshima T, Tsukita Sh, Tsukita Sa (Kyoto Univ Sch Med, KAN Res Inst, Nara Inst Sci Tec). Structural conversion between open and closed forms of Radixin: low-angle shadowing electron microscopy. *J Mol Biol* 2001; 310: 973-8.
- 4) Nakada J, Ito H, Furuta Z, Oishi Y, Yamaguchi Y, Matsuura T, Hataba Y, Nagamori S. Ultrastructure of human pheochromocytoma cells cultured for long periods. *Med Electron Microsc* 2002; 35: 53-9.

II. 総説

- 1) 佐々木博之, 古瀬京子(KAN 研究所). 高圧凍結法とフリーズフラクチャーレプリカ法. *電子顕微鏡* 2001; 36: 102-4.

III. 学会発表

- 1) 幡場良明, 大橋十也. β -グルクロニダーゼ欠損マウスの走査電顕的研究. 日本電子顕微鏡学会第 57 回学術講演会. 福岡, 5 月. [Electron Microsc 2001; 36 (Supple 1): 228]
- 2) 佐々木博之. 細胞間の漏れを制御する接着分子. 日本電子顕微鏡学会第 57 回学術講演会. 福岡, 5 月. [Electron Microsc 2001; 36 (Supple 1): 137]
- 3) 松井千幸, 古瀬京子, 古瀬幹夫, 月田承一郎, 佐々木博之 (KAN 研究所, 京都大学). クローディング 1/GFP 強制発現培養繊維芽細胞を用いたタイトジャンクションストラッドネットワークの動的観察. 日本電子顕微鏡学会第 57 回学術講演会. 福岡, 5 月. [Electron Microsc 2001; 36 (Supple 1): 235]
- 4) 古瀬京子, 古瀬幹夫, 佐々木博之, 月田承一郎 (KAN 研究所, 京都大学). クローディングによる TJ バリア機能の制御: クローディング 2 を強制発現させた MDCK I 細胞の解析. 日本電子顕微鏡学会第 57 回学術講演会. 福岡, 5 月. [Electron Microsc 2001; 36 (Supple 1): 236]
- 5) 八谷 (逆瀬川) 如美, 佐々木博之, 逆瀬川裕二, 月田承一郎 (ERATO, 京都大学). 蛋白質高次構造を unfold する因子アンフォルジンの解析. 日本細胞生物学会. 岐阜, 5 月.
- 6) Hachiya NS, Sasaki H, Sakasegawa Y, Tsukita

S (ERATO, Kyoto Univ). A novel protein unfolding factor unfoldin from *S. cerevisiae*. 20th Yeast 2001 meeting. Prague, Aug.

- 7) 宮田昌明, 批柳貞利, 江藤英折, 折原弘治, 皆越眞一, 小幡 徹, 鄭 忠和(鹿児島大学). Flavastatin アポ蛋白 E ノックアウトマウスの isoprostane の産生を抑え動脈硬化を抑制する. 第 49 回日本心臓病学会学術集会. 広島, 9 月.
- 8) 幡場良明, 大橋十也. β -グルクロニダーゼ欠損マウスの走査電顕的研究. 第 118 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2001; 116(6): 404-5]
- 9) 小林雅夫, 関根 広, 鈴木昭彦, 大山典明, 幡場良明. Ir-192 高線量率血管内照射による PTA 後再狭窄の抑制に対する電顕的検討. 日本放射線腫瘍学会第 14 回学術大会. 大阪, 11 月
- 10) Miyata M, Biro S, Orihara K, Eto H, Obata T, Smith JD (Kagoshima Univ, Rockefeller Univ NY). Flavastatin suppresses isoprostane generation and reduces the atherosclerotic lesion in apolipoprotein E-deficient mice without changing lipid levels. The American Heart Association's Scientific Sessions 2001. Anaheim, Nov.
- 11) 桜井叔男, 堀口 徹, 小幡 徹, 中山昌明, 鳥海和弘, 山本裕康, 加藤尚彦, 加瀬陽一, 谷藤康正(富士市立中央病院). GC/MS による血中アナンダマイド濃度の測定について. 第 6 回エンドトキシン血症救命治療研究会. 東京, 1 月.

分子神経生物学研究部門

助教授: 仲嶋 一範 発生神経生物学

研究概要

リーリントンパク質は、大脳皮質層の形成過程に決定的な役割をもつ分子であり、そのシグナルは受容体を介して細胞内の Dab1 へ伝達されることが知られている。リーリンまたは Dab1 の機能欠損突然変異マウスであるリーラーとヨタリでは、大脳皮質層構造が逆転する。我々を含む国内外の研究により、リーリンのシグナル伝達カスケードについての生化学的理解は進んできたが、実際に発生期の脳内でリーリンが何をしているのかという生物学的機能については、全く明らかになっていない。そこで我々は、リーリンシグナル欠損マウス(リーラー及びヨタリ)における移動神経細胞の動態を観察した。移動神経細胞を可視化して直接観察するため、昨年度までに我々が開発した子宮内胎児脳に対する電気穿孔による遺伝子導入法(特許出願済み)を用いて、緑色蛍光蛋白質(GFP) 遺伝子を発現するプラスミドベクターを移動細胞へ導入した。その後、子宮内で様々な時期にまで発生を進行させ、移動細胞を観察した。その結果、突然変異マウスにおける個々の移動神経細胞は、形態学的には正常マウスと区別がつかなかった。しかし、正常マウスの移動神経細胞が軟膜側の辺縁帯直下に到達し、樹状突起を形成し始める時期に、突然変異マウスの移動神経細胞は皮質の深部に留まっていた。これらの神経細胞は、先導突起を軟膜側へ伸ばした典型的な移動細胞の形態を有していた。突然変異マウスでは、これらの細胞は、変異マウスの皮質内にみられる樹状突起の異常な集積構造である、internal plexiform zone の境界にそって移動を停止する傾向があることを見いだした。生後、これらの細胞は正常マウスに遅れて樹状突起を分化・成熟し始める。この過程で、internal plexiform zone の上縁に沿って移動を停止した神経細胞の一部は、本来とは逆向きである脳室面に向かって樹状突起を分化させた。これらの結果から、リーリンシグナル欠損マウスにおける神経細胞の異常な配置は、少なくとも部分的には、変異マウスの皮質内で internal plexiform zone が形成されることに起因すると考えられた。現在、リーリンは、移動細胞の停止シグナルと一般に考えられているが、今回の結果は、細胞の(特に樹状突起の)分化に影響を与えている可能性を示唆している。

また、発生過程の大脳皮質における神経細胞移動の様式については、locomotion と somal translocation という2つの異なる移動様式が昨年までに報告された。前者は、脳室面から脳表面にのびた放射状の繊維構造（放射状グリア）に沿って、一定長の先導突起を有する細胞が脳表面に向かって移動するものであり、現在の教科書には30年以上前からこの様式が紹介されている。後者は、2001年春に発見された移動様式で、移動細胞は、移動前から脳の最表層まで伸びる突起を有し、その突起を短縮させながら細胞体が上昇するというものである。両者の関係については、まだ全く不明であり、二種類の細胞があるものと一般的には考えられている。しかしながら、移動中の細胞が通過する部位（中間帯）には、周囲に多数の突起を持つ多極性細胞が多く存在することが、固定切片を用いた古くからの解析で報告されていた。これらは、locomotion でも somal translocation でも説明ができない形態をしている。そこで、我々は、移動細胞を可視化して、細胞移動の様子を連続的に顕微鏡下で観察するシステムを開発し、発生期の細胞社会の成り立ちを解析した。その結果、従来知られていた移動様式とは全く異なる挙動をする移動細胞を発見した。これらは、多くの細い突起を有しており、それらを盛んに伸縮させながら、ゆっくりと表層側へ移動する。これらの細胞は、ときおり横方向（接線方向）にもジャンプすることを見いだした。このように移動の方向も“多極性”なため、我々はこの移動様式を多極性移動(multipolar migration)と命名した。重要なことに、我々のタイムラプスによる解析では、皮質形成初期の移動神経細胞の9割が、この移動様式を示していた。これらの細胞は、somal translocation をし始めた細胞から誕生し、皮質板に入るまでに、locomotion 細胞へと変化することも見いだした。以上の研究により、神経細胞の移動は、現在の教科書に書かれているような単純なものではなく、いくつかの移動様式のダイナミックな組み合わせによって達成されることが明らかになった。

「点検・評価」

本年度は、研究体制の充実のため、学外から二人のポストドクを採用した（理学博士<科学技術振興事業団研究員>及び工学博士<日本学術振興会特別研究員>）。異なるバックグラウンドを有する研究者の参加により、種々な視点からの活発な研究討論を日常的に行えるようになった。今後は、研究の視野をさらに広げるために、特に他学部からの大学院生の

獲得にも努める必要がある。部門長の仲嶋は、一昨年度より引き続き科学技術振興事業団さがけ研究21研究者を兼務している。また、公開の「分子神経生物学セミナー」を計10回開催し、学外で活躍中の第一線の研究者の方々にセミナーをしていただくとともに、活発な研究討論を行い、自分たちの研究が独善的にならないよう努力している。

本年度の競争的獲得研究費としては、さがけ研究21（人件費を除き2321万円）、文科省科研費特定領域A（310万円）、同C（720万円+追加配分200万円）、学振科研費基盤B（490万円）、科技団CREST（3,512万円）、文科省バイオベンチャー事業（代表：栗原学長、柱I&II：計390万円）を得て、多点同時継時観察を可能とする新しい顕微鏡システムの開発等を行った。

研究体制に関しては、研究費により3人のアルバイトを採用し、実験技術等を指導中である。これにより、研究者がオリジナリティーの高い研究をめざして自己の研究に専念できる環境の整備に努めた。

研究全般については、従来の我々の研究手法が主に分子・細胞生物学であるため、どうしても還元的なアプローチに偏りがちである。脳という巨大な細胞社会が個体・世代を超えて再現性良く発生する謎を解明するためには、コンピューターの助けも借りたdry biologyの導入が重要なヒントを提供してくれる可能性がある。工学部等との連携も積極的に模索すべきであろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tabata H, Nakajima K. Neurons tend to stop migration and differentiate along the cortical internal plexiform zones in the Reelin signal-deficient mice. *J Neurosci Res* 2002; 69: 723-30.
- 2) Kubo K, Mikoshiba K (IMSUT), Nakajima K. Secreted Reelin molecules form homodimers. *Neurosci Res* 2002; 43: 381-8.

II. 総説

- 1) 田畑秀典, 仲嶋一範. 子宮内マウス胎児脳に対する電気穿孔法を用いた遺伝子導入法と神経細胞移動の可視化. *実験医* 2001; 19: 1251-5.
- 2) 味岡逸樹, 仲嶋一範. 大脳皮質における神経細胞の誕生・移動と層形成機構. *医のあゆみ* 2002; 201: 295-301.

III. 学会発表

- 1) 仲嶋一範. 脳皮質層構造が形成されるメカニズム. 上田英雄賞受賞記念講演会. 東京, 4月.
- 2) 仲嶋一範. (招待講演)脳皮質形成のメカニズム. 大阪大学大学院基礎工学研究科生物工学分野セミナー. 豊中, 5月.
- 3) Curran T, Nakajima K, Goldowitz D, Soriano E. The Reelin signaling pathway in neuronal migration and axonal growth. HFSP First Annual Awardees Meeting. Turin, June.
- 4) 仲嶋一範. (招待講演)脳神経細胞が整然と配置されるメカニズム. 東京慈恵会医科大学同窓会湘北支部総会学術講演会. 相模原, 6月.
- 5) Tabata H, Nakajima K. Visualization of neuronal migration in the reeler mutant mice. 14th International Congress of Developmental Biology. Kyoto, July.
- 6) Kubo K, Mikoshiba K (IMSUT), Nakajima K. Homomeric dimerization is important for the Reelin function. 14th International Congress of Developmental Biology. Kyoto, July.
- 7) 仲嶋一範. (招待セミナー) 脳皮質形成の分子機構—移動するニューロンの旅路と着地点の制御. 臨床医学研究所オープンリサーチセンターセミナー. 柏, 9月.
- 8) 仲嶋一範, 田畑秀典. (シンポジウム)大脳皮質層形成のメカニズム. 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会. 京都, 9月.
- 9) 久保健一郎, 御子柴克彦, 仲嶋一範. Reelin分子とそのシグナル伝達における構造・機能相関. 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会. 京都, 9月.
- 10) 田畑秀典, 仲嶋一範. 皮質板形成過程における神経芽細胞の細胞運動. 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会. 京都, 9月.
- 11) 浜之上誠, 仲嶋一範, 衛藤義勝, 高松 研. 転写因子 NF- κ B の中枢神経系細胞アポトーシス制御活性. 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会. 京都, 9月.
- 12) 仲嶋一範. (招待講演)脳皮質形成のダイナミクス. メトロポリタンニューロサイエンスクラブ第12回講演会. 東京, 10月.
- 13) Kubo K, Mikoshiba K (IMSUT), Nakajima K. Reelin is dimerized to form a functional protein complex. Society for Neuroscience, 31st Annual Meeting. San Diego, Nov.
- 14) Tabata H, Nakajima K. Migration pattern during the early cortical plate development revealed by in utero electroporation. Society for

Neuroscience, 31st Annual Meeting. San Diego, Nov.

- 15) 仲嶋一範, 田畑秀典. (ワークショップ招待)大脳皮質形成のメカニズム—移動するニューロンの旅路と着地点の制御. 日本分子生物学会第24回年会. 横浜, 12月.
- 16) 田畑秀典, 仲嶋一範. (バイオテクノロジーセミナー招待) エレクトロポレーターを用いた子宮内マウス胎仔大脳へのプラスミド直接導入法. 日本分子生物学会第25回年会. 横浜, 12月.
- 17) 仲嶋一範. (招待講演)脳神経細胞の移動と配置決定の制御機構. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科セミナー. 東京, 1月.
- 18) Nakajima K. (symposium) Cell and molecular mechanisms of neuronal layering in the brain. The International Society for Developmental Neuroscience, 14th Biennial Meeting. Sidney, Feb.
- 19) 仲嶋一範. (招待講演)大脳皮質神経細胞の移動と層形成. 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター講演会. 日高, 2月.

IV. 著 書

- 1) 仲嶋一範, 御子柴克彦(東大). ニューロンの位置決定メカニズム. 御子柴克彦, 清水孝雄編. 日本生化学会バイオサイエンスの新世紀 第11巻 脳の発生・分化・可塑性. 東京: 共立出版, 2002. p. 67-76.
- 2) 田畑秀典, 仲嶋一範. 発生期の脳における神経細胞移動の可視化. 羊土社編集部編. クローズアップ実験法総集編. 東京: 羊土社, 2002. p. 162-6.

V. その他

- 1) 仲嶋一範. 脳移植(翻訳). 大野典也, 相澤益男監訳. 再生医学—ティッシュエンジニアリングの基礎から最先端技術まで. 東京: エヌ・ティー・エス, 2002. p. 765-76.
- 2) 仲嶋一範. 神経幹細胞(翻訳). 大野典也, 相澤益男監訳. 再生医学—ティッシュエンジニアリングの基礎から最先端技術まで. 東京: エヌ・ティー・エス, 2002. p. 815-25.
- 3) 田畑秀典. 神経再生(翻訳). 大野典也, 相澤益男監訳. 再生医学—ティッシュエンジニアリングの基礎から最先端技術まで. 東京: エヌ・ティー・エス, 2002. p. 777-90.
- 4) 浜之上誠. 脊髄機能障害と脊髄損傷治療のための脊髄移植(翻訳). 大野典也, 相澤益男監訳. 再生医学—ティッシュエンジニアリングの基礎から最先端技術まで. 東京: エヌ・ティー・エス, 2002. p. 791-813.

神経科学研究部・神経病理学研究室

- 教授：田中 順一 神経病理学（変性疾患，腫瘍，脳血管障害，先天性疾患）
- 講師：福田 隆浩 神経病理学（神経毒物，変性疾患，腫瘍，先天性疾患の臨床病理・実験病理・分子病理），神経内科学

研究概要

I. パーキンソン病における視床封入体の分布と脳高次機能障害

パーキンソン病 (PD) において，視床は黒質や淡蒼球の GABA ニューロンにより抑制され，大脳皮質ニューロン活動低下を引き起こすが，視床の組織学的変化に関する報告はない。今回，PD の幻覚症状を伴う症例の視床背内側 (DM) 核神経細胞胞体内にエオジン好性封入体 (EI) を多数認めたので報告する。PD 14 例 (73.3±6.0 歳)，明らかな脳病変を認めない 17 症例 (78.4±6.7 歳)，神経疾患 (ALS 8 例，PSP 4 例，SDAT 2 例，MSA 2 例，精神分裂病 1 例，筋緊張性ジストロフィー 1 例) (67.1±8.4 歳) を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋視床標本にて HE 染色・KB 染色，免疫組織化学染色を施行。視床諸核の EI の分布を観察した。また，DM 核の EI 含有神経細胞数を計測，単位面積 0.25 μm^2 当たりの平均を算出し各症例を比較した。筋緊張性ジストロフィー (MD) では，視床諸核にびまん性に EI を認めた。DM 核 EI 含有神経細胞数は 0.44 個/0.25 μm^2 であった。幻視を認める PD は 5 症例で，1 例は抗 PD 薬の中止・減量により幻覚は改善。幻覚改善例には EI は存在せず，他の幻覚 (+) PD4 症例には，DM 核に限局して EI を認めた。4 症例の DM 核 EI 含有神経細胞数は 0.57 (0.32-0.76) 個/0.25 μm^2 であった。幻覚 (-) PD9 例の視床では，DM 核に限局して少数の EI 含有神経細胞 0.02 (0-0.08) 個/0.25 μm^2 が存在。脳病変を認めない 17 症例では，少数の EI が散在性に存在し，DM 核で 0.01 (0-0.14) 個/0.25 μm^2 。神経疾患群では，散在性にごく少数の EI が存在し，DM 核で 0.01 (0-0.08) 個/0.25 μm^2 であった。視床背内側核は，下視床脚や線条体，嗅脳，小脳から入力を受け，前頭葉や辺縁系，上丘など脳幹部へ投射している。幻視を伴うパーキンソン病の視床背内側核に限局してエオジン好性封入体が認められ，その存在が視覚系脳高次機能に影響を与えている可

能性がある。

II. ポリグルタミン病における核内封入体形成過程，特に PML (promyelocytic leukemia protein) との関係

SCA7 脳で，ataxin-7 が PML 陽性の核内構造物 (NBs) に蓄積し，封入体が形成されることを報告してきた。今回，4 型のポリグルタミン病における変異ポリグルタミン含有神経細胞核内封入体 (NII) 形成過程，特に PML との関係を比較検討した。SCA2，3 例，SCA3，5 例，SCA7，1 例，DRPLA，2 例の橋核を対象とし，各疾患原因遺伝子に対する抗体 (ataxin-2, ataxin-3, ataxin-7, atrophin-1) と抗 PML 抗体による免疫染色を行い，認識された核内構造物の直径を測定し，抗ポリグルタミン抗体 (1C2) と抗 PML 抗体の蛍光二重染色により両者の共局在の頻度を検討した。また，NII に局在する転写調節因子，mSin3A 陽性の NII の頻度を検討した。SCA2，SCA3，SCA7，DRPLA 全症例で PML 陽性 NII が存在。SCA7 橋核では，NII は径 1.5 μm と 3 μm の 2 峰性の分布を示し，PML は小径 NII に局在。他の疾患では 2 峰性分布はなく，抗 PML 抗体標識 NII の直径は原因遺伝子に対する抗体標識 NII に比べ小さかった。PML 陽性構造物はしばしばリング状で，リング状を呈する 0.5 μm 以上の PML 陽性構造物と変異ポリグルタミンの共局在の頻度は SCA2，SCA3，SCA7，DRPLA の各疾患で異なり，37%，98%，83%，75% であった。mSin3A 陽性 NII は DRPLA で最も頻度が高く，ついで SCA3 で多く観察され，SCA2，SCA7 では稀であった。検討した全てのポリグルタミン病の NII 形成に PML が関与していた。変異タンパクが NBs に取り込まれた後に封入体が形成される可能性がある。PML はアミノ酸配列から蛋白分解に寄与すると推測される。リング状の PML 陽性構造物は変異ポリグルタミンにより肥大化した NBs と考えられる。肥大化した NBs と変異ポリグルタミンは必ずしも共局在せず，その頻度は疾患ごとに異なり，変異タンパクの共局在しない NBs は変異ポリグルタミンの分解過程を反映していると考えられた。また mSin3A 陽性 NII の頻度は疾患により大きく異なり，mSin3A もしくは mSin3A 局在核内構造物は他疾患に比し DRPLA における NII 形成に強く関与していた。

「点検・評価」

I. パーキンソン病の幻覚と病理組織変化を関連づけた研究で，今後，症例数を増やし，幻覚発現に

おける視床の病態生理を解明する。

II. SCA2, SCA3, SCA7, DRPLA における核内封入体に関する promyelocytic leukemia protein と mSin3A の新しい知見である。各ポリグルタミン病において、封入体形成・分解機序が異なる可能性を示す重要な報告である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takahashi J, Tanaka J, Arai K, Funata H, Hattori T, Fukuda T, Fujigasaki H, Uchihara T. Recruitment of nonexpanded polyglutamine proteins to intranuclear aggregates in neuronal hyaline inclusion disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(4): 369-76.
- 2) Fukuda T, Murakami Y, Tanaka J. Visual hallucination and thalamic inclusions in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16(suppl.1): S16.
- 3) Fukuda T, Murakami Y, Tanaka J. The eosinophilic inclusions in the Thalamus of Parkinson's disease with visual hallucination. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7(suppl.): S37.
- 4) Watabe K, Ida H, Uehara K, Oyanagi K, Sakamoto T, Tanaka J, Garver WS, Miyawaki S, Ohno K, Eto Y. Establishment and characterization of immortal Schwann cells from murine model of Niemann-Pick disease type C (spm/spm). *J Peripher Nerv Syst* 2001; 6: 85-94.
- 5) Lebre AS, Jamot L, Takahashi J, Spassky N, LePrince C, Ravise N, Zander C, Fujigasaki H, Kussel-Andermann P, Duyckaerts C, Camonis JH, Brice A. Ataxin-7 interacts with a Cbl-associated protein that it recruits into neuronal intranuclear inclusions. *Hum Mol Genet* 2001; 10(11): 1201-13.
- 6) Zander C, Takahashi J, El Hachimi KH, Fujigasaki H, Albanese V, Lebre AS, Stevanin G, Duyckaerts C, Brice A. Similarities between spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) cell models and human brain: proteins recruited in inclusions and activation of caspase-3. *Hum Mol Genet* 2001; 10(22): 2569-79.
- 7) Fujigasaki H, Uchihara T, Takahashi J, Matsushita H, Nakamura A, Koyano S, Iwabuchi K, Hirai S, Mizusawa H. Preferential recruitment of ataxin-3 independent of expanded polyglutamine: an immunohistochemical study on Marinesco bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; 71(4): 518-20.
- 8) Takahashi J, Fukuda T, Tanaka J, Minamitani

M, Onouchi K, Makioka A. Bax-induced apoptosis not demonstrated in the congenital toxoplasmosis in mice. *Brain Dev* 2001; 23: 50-3.

- 9) Xiang FG, Tanaka J, Takahashi J, Fukuda T. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors in diffusely infiltrating astrocytomas and relationship to proliferative activity of tumor cells. *Brain Tumor Pathol* 2001; 18: 67-71.

II. 総説

- 1) Fukuda T. Neurotoxicity of MPTP. *Neuropathology* 2001; 21: 323-32.
- 2) Tanaka J. Seminar on neuropathology education at the 41st Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology. *Neuropathology* 2001; 21: 93.
- 3) 田中順一. 日本の研究者たち: 米澤猛. *Brain Med* 2001; 13(1): 106-9.
- 4) 福田隆浩, 田中順一. パーキンソン病—脳幹の外にも組織所見が見られる—. *病理と臨* 2001; 19(7): 707-13
- 5) 田中順一. 神経変性疾患—最近のトピックス—. *病理と臨* 2001; 19(7): 693.

III. 学会発表

- 1) 田中順一, 福田隆浩, 村上善勇. パーキンソン病における視床封入体と脳高次機能障害. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「神経変性疾患に関する研究」(田代班). 東京, 1月. [厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「神経変性疾患に関する研究」(田代班)平成12年度研究報告書. 2001. p.111-2]
- 2) Lebre AS, Takahashi J, Fujigasaki H, Duyckaerts C, Camonis JH, Brice A. Approche de la fonction de l'ataxin-7 impliquee dans l'ataxie cérébelleuse autosomique dominante de type II (SCA7) par identification de ses partenaires protéiques. *Premieres Assises Genetique Humaine et Medicale*. Marseille, Jan.
- 3) Stevanin G, Zander C, Takahashi J, Lebre AS, Jamot L, Fujigasaki H, Durr A, Duyckaerts C, Hirsch E, Brice A. Approche physiopathologique de l'ataxie cérébelleuse autosomique dominante avec dystrophie maculaire progressive (SCA7). 5e Colloque de la Societe des Neurosciences. Toulouse, May.
- 4) 福田隆浩. MPTPの神経毒性. シンポジウム2「特発性パーキンソン病の本態を探る—病態から分子病理まで—」. 第42回日本神経病理学会, 東京, 5月.

[Neuropathology 2001; 21(suppl.): 36]

- 5) 高橋純子, 藤ヶ崎浩人, Torottier Y, Cecilia Z, deThe H, Brice A, Duycaerts C. Spinocerebellar ataxia type 7 脳における 2 種類の核内封入体—直径と組成による検討—. 第 42 回日本神経病理学会, 東京, 5 月. [Neuropathology 2001; 21(suppl.): 141]
- 6) 渡邊利明, 岩澤中村晶子, 国府田稔, 加藤 征, 山下 廣, 福田隆浩, 田中順一. メタロチオネイン・ノックアウトマウスの水銀曝露実験における TH 陽性細胞. 第 42 回日本神経病理学会, 東京, 5 月. [Neuropathology 2001; 21(suppl.): 53]
- 7) 内原俊記, 高橋純子, 船田信顕, 新井公人, 服部孝道, 田中順一. Neuronal Intranuclear Hyaline Inclusion Disease の神経細胞の大きさは核内封入体の影響をうける—橋核神経細胞の定量的検討. 第 42 回日本神経病理学会, 東京, 5 月. [Neuropathology 2001; 21(suppl.): 141]
- 8) Fukuda T, Murakami Y, Tanaka J. The eosinophilic inclusions in the Thalamus of Parkinson's disease with visual hallucination. The XIV International Congress on Parkinson's Disease. Helsinki, July.
- 9) 田中順一. あなたは大丈夫ですか—七福神の脳診断より—. 第 35 回浜松市成人病・がん講演会, 浜松, 9 月.
- 10) Fukuda T, Murakami Y, Tanaka J. Visual hallucination and thalamic inclusions in Parkinson's disease. First International Symposium on Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders. Montreal, Oct.
- 11) 福田隆浩, 村上善勇, 田中順一. パーキンソン病における視床封入体と幻視. 第 118 回成医会, 東京, Oct.
- 12) Fukuda T, Murakami Y, Tanaka J. Thalamic inclusions of Parkinson's disease with visual hallucination. Society for Neuroscience 31st Annual Meeting. San Diego, Nov.
- 13) Lebre AS, Takahashi J, Fujigasaki H, Duyckaerts C, Camonis JH, Brice A. Interaction of amyloid-precursor-like protein 2 (APLP2) with ataxin-7 and study of APLP2 distribution in Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7) brains. Society for Neuroscience 31st Annual Meeting. San Diego, Nov.

神経科学研究部・神経生理学研究室

助教授: 加藤 總夫 神経生理学

研究概要

神経生理学研究室は, 総合医科学研究センター・神経科学研究部の第二の研究部門として, 平成 13 年 9 月 1 日に発足し, 同年 10 月 1 日に加藤總夫助教授が薬理学講座第 2 より移籍した。

I. 中枢神経系シナプス伝達制御機構に関する研究

1. 延髄孤束核神経回路プリン受容体の機能的役割に関する研究

自律性求心情報の統合核である孤束核が細胞外プリン濃度上昇を感知して最適な自律応答を惹起する機構の解明は細胞死や低酸素への中枢性自律応答を理解する上で必須である。脳スライスにおけるシナプス電流のパッチクランプ記録を行い, 孤束核ネットワークにおけるプリン受容体群に関する下記の重要な新事実を証明し報告した。

1) シナプス前 P2X 受容体の活性化によるグルタミン酸放出頻度の増加とシナプス後またはシナプス外 P2X 受容体電流の発生に関与する P2X 受容体の薬理学特性 (サブユニット構成) は大きく異なる。各 P2X 受容体タンパク種に依存した各ニューロン細胞下構造への特異的輸送機構の存在を示唆する重要な知見である。

2) シナプス前 P2X 受容体活性化による興奮性微小シナプス後電流 (mEPSC) の頻度増加と同時に発生する高振幅 mEPSC は, シナプス後性機構を介さず, その発現にはシナプス前構造における細胞内 Ca^{2+} ストアからの Ca^{2+} 放出は関与しないことが判明した。

3) グルタミン酸放出頻度増加効果に対するサブタイプ依存的遮断薬 trinitrophenyl-ATP の IC50 は $1.0 \mu\text{m}$ であり, 同効果は reactive blue 2 によって遮断されず, ivermectine によって促進されなかった。シナプス前 P2X1/5 もしくは P2X4/6 ヘテロ体受容体の関与が想定された。

4) 麻酔下ウサギから横隔神経遠心性発射を記録し, 肺伸張受容器反射に及ぼす PPADS 孤束核微量注入の影響を検討した。低肺容量時の迷走神経低頻度発射によって生じる吸息促進応答が, 孤束核内 P2X 受容体の遮断によって特異的に抑制される事実を見出した (薬理学講座第 2 との共同研究)。

2. 海馬ネットワーク・シナプス伝達におけるプリン受容体の機能に関する研究

海馬神経細胞の興奮性に及ぼす細胞外プリン体の影響を検討した。細胞外 ATP 濃度の上昇は、海馬 CA3 錐体細胞シナプスにおける GABA 放出およびグルタミン酸放出を、それぞれ、シナプス前アデノシン受容体活性化を介して抑制、および、シナプス前ニューロン P2X 受容体活性化を介して促進した。細胞外 ATP 濃度の局所的異常上昇がこれら二重のメカニズムを介して海馬 CA3 錐体細胞の興奮性を抑えるという機構を解明し報告した。

3. 海馬歯状回-CA3 シナプス伝達における P2X7 受容体の役割の解明

海馬苔状線維シナプス前構造の P2X7 型受容体タンパクの機能的役割をパッチクランプ法、および、細胞内 Ca イメージング法を用いて解明することを試みた。シナプス伝達制御に関与する P2X7 受容体の機能的意義はほとんどないと考えられた (英国シェフィールド大学分子生理学研究所との共同研究)。

4. 痛覚情報ネットワークにおけるシナプス伝達制御機構の解明

難治性神経性疼痛の発現機構の解明を目標として、一次求心路、痛覚情報処理ネットワーク、および、視床投射路をすべて含む三叉神経脊髄路核水平断スライスを開発した。本標本を用いて P2X 受容体およびコリン受容体による痛覚情報ネットワーク内シナプス伝達の修飾機構を解析し報告した (薬理学第 1 との共同研究)。

5. リガンド活性化型受容体チャネルにおよぼす麻酔薬の影響に関する麻酔薬理学的研究

橋青斑核 P2X 受容体チャネル電流を吸入麻酔薬が抑制する事実を国際誌に報告した。本作用の分子機構を解明するため、HEK293T 細胞に各種 P2X 受容体遺伝子を Green Fluorescent Protein (GFP) 遺伝子とともに遺伝子導入し、P2X 受容体電流をパッチクランプ法によって記録し、吸入麻酔薬の影響を検討した。ギャップジャンクションで結合した群細胞標本で受容体電流の有意な抑制が生じることが判明した (薬理学第 1, 麻酔科学, 循環器内科学との共同研究)。

II. 中枢神経系ニューロンの機能的分化に関する再生医学的研究

成熟動物の脳における神経新生機構を解明するため、ネスチンと GFP を共発現するトランスジェニック・マウスを用い、海馬歯状回神経幹細胞からの膜電流の記録を行い、ネスチン陽性細胞が電気生

理的膜特性および突起の形態に基づき 2 群に大別される事実を示した。ニューロンへの機能的分化過程を示す重要な所見である (東京大学大学院先端生命科学研・東京大学医学部生理学との共同研究)。

III. 神経疾患発症の病態生理学的過程の解明と治療法の開発に関する基礎的研究

1. 神経変性疾患における選択的細胞死機構の解明に関する基礎的研究

運動ニューロン疾患発症機構の解明を目指して脳スライス標本で運動ニューロンおよび近傍グリア細胞からグルタミン酸受容体電流およびトランスポーター電流を記録し、選択的運動ニューロン細胞死の機構を探ろうとしている。

2. 先天性代謝異常疾患モデル動物神経機能の解析・評価法に関する基礎的研究

代謝異常疾患における神経機能異常の分子機構を解明するために、twitcher マウスを用いて中枢ニューロンの膜電位制御機構を比較するとともに、末梢ニューロンの軸索伝導機能評価に基づく遺伝子治療効果の評価系の確立を目指した研究を進めている (小児科学, DNA 研・遺伝子治療との共同研究として進行中)。

IV. パッチクランプ法の応用としての単一細胞 RT-PCR 法の確立

機能的ならびに形態的に同定された初代培養ウシ副腎皮質束状層細胞からパッチクランプ法により mRNA を採取し、逆転写反応ののち PCR 法によって各種 P2Y 受容体の発現を解析し、本法によって、単一細胞レベルの遺伝子発現を検出し得る事実を確認した (薬理学第 1 との共同研究)。

V. 線虫 (C. Elegans) 消化管における膜電位オシレーション発生機構の解析

線虫消化管細胞の *in situ* パッチクランプ法を確立し、膜電位・膜電流記録および蛍光色素注入による形態同定を行い、オシレーション発生に関与するイオン機構の分子レベルでの解明を試みた (産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門との共同研究として進行中)。

「点検・評価」

本研究室は、中枢神経系のダイナミックな統合機能の解明を研究目標としてスタートした。そのために、分子・細胞からネットワークのレベルまでを有機的に結びつけて、脳内の機能分子の役割とその異

常が引き起こす病態発生機序を解明していく。特に、脳機能の最も核心的基礎過程であるシナプス伝達の制御機構の解明が主たる研究テーマである。上記の研究の大部分は、薬理学講座第2・神経機能研究グループ時代から継続して行われてきたもので（したがって平成13年4月から9月までの業績は薬理学講座第2として公表されたものである）、本年度もこれらのテーマに沿って国際的水準の研究成果が得られ、順次報告してきた。成果は国際的にも高く評価され、加藤は、ヨーロッパ各地で公式セミナーに招聘されるとともに、昨年度発表した論文は、国際的総説誌 *Current Opinion in Neurobiology* (2001年6月)の総説の中でも特記されて紹介された。研究資金として、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業補助金、文部省バイオベンチャー研究開発拠点整備事業、ならびに、アストラゼネカ神経科学研究奨学補助金からの補助を得て研究を推進した。平成13年度末現在、1名の教員、1名の研究補助員のほか、本学院生2名、他学院生(本学見学生)2名および他学卒論生(本学見学生)1名が研究活動を進めている。平成14年度には本学院生2名の再派遣も予定されており、大学院教育にも大いに貢献している。また、基礎医科学II中枢神経系ユニットの中で、昨年度まで本学では全く教えられていなかった神経生理学の基礎を当研究室教員が本年度から担当しており、学部教育においても貢献している。さらに、昨年度に引き続き、本学における神経機能研究の振興と学部・大学院学生への教育を目的として、神経生理学セミナーを学内で3回開催した(演者:ポッフム大学生理学研究所 Peter Scheid 教授, 7月; パリ工業理化学大学校神経生物学 Marie-Claude Potier 博士, 9月; 東京大学医科学研究所・中村健博士, 1月)。大学1号館への移転によって初めての独立した研究拠点が得られる来年度以降、研究活動をさらに発展させ、世界に成果を公表する研究ユニットとして安定した活動を展開させたい。最後に、開室にご尽力くださった関係諸氏に感謝いたします。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Masaki E, Kawamura M, Kato F. Reduction by sevoflurane of adenosine 5'-triphosphate-activated inward current of locus coeruleus neurons in pontine slices of rats. *Brain Res* 2001; 921: 226-32.
- 2) Kato F, Shigetomi E. Distinct presynaptic pur-

inoceptors modulate glutamate release in the nucleus tractus solitarii. *Neurosci Res* 2001; Suppl. 24: S60.

- 3) Shigetomi E, Kato F. Activation of presynaptic P2X receptors triggers glutamate release in the nucleus tractus solitarii. *Neurosci Res* 2001; Suppl. 24: S60.
- 4) Tanaka J, Inoue K, Kato F. Inhibition of polysynaptic EPSC by ATP in the hippocampus of the rat slice. *Neurosci Res* 2001; Suppl.24: S60.
- 5) Shigetomi E, Kato F. Pharmacological properties of presynaptic P2X receptors in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88: 193.
- 6) Takano K, Kato F. Suppression of vagal inspiration-promoting reflex by blockade of P2X receptors in the nucleus of the solitary tract. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88: 212.
- 7) Yamazaki K, Masaki E, Kato F. Effects of sevoflurane on heterologously expressed central-type P2X receptors. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88: 193.
- 8) Kawamura M, Masaki E, Kato F. Differential enhancement by distinct cholinergic receptors of GABA- and glycine-mediated inhibitory transmissions in the brainstem nociceptive network. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88: 240.
- 9) Kato F, Shigetomi E, Kawai Y¹⁾, Senba E¹⁾ (¹Department of Anatomy and Neurobiology, Wakayama Medical College). Modulation of intrinsic network activity by purinergic receptor channels in the nucleus of the solitary tract. *Jpn J Physiol* 2001; 51: S8.
- 10) Shigetomi E, Kato F. Excitatory synaptic transmission by activation of presynaptic P2X receptors in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Jpn J Physiol* 2001; 51: S186.

II. 総説

- 1) 加藤總夫. 孤束核 ATP 受容体と呼吸制御. 呼吸と循環 2002; 50(1): 43-51.

III. 学会発表

- 1) Shigetomi E, Kato F. Distinct pre- and post-synaptic responses to P2X receptor activation in the nucleus tractus solitarii. The 31st Annual Meeting, The Society for Neuroscience. San Diego (大学の方針により参加取消), Nov. [*Soc Neurosci Abstr* 2001; 27: 602.4]

- 2) 加藤總夫, 脳幹ネットワーク ATP 受容体による感覚求心情報制御, 平成 13 年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「難治性疼痛に関与する ATP 受容体の機能解析と医療への応用」第 1 回班会議, 蒲郡, 11 月.
- 3) 加藤總夫, 繁富英治, 中枢内一次求心情報処理とシナプス P2X 受容体, 岡崎国立共同研究機構生理学研究所 平成 13 年度研究会「ATP 受容体の生理機能と疼痛のメカニズム」, 岡崎, 8 月.
- 4) Kato F. Regulation of synaptic transmission by pre- and postsynaptic purinergic receptors in the nucleus tractus solitarii. Invited Seminar Series on Physiology, University College of London, UK. London, July.
- 5) Kato F. Pre- and postsynaptic responses to purinergic receptor activation in the solitary complex. Neuroclub Seminar, Department of Biomedical Sciences, University of Leeds, UK. Leeds, May.
- 6) Kato F. Functional significance of P2X receptors in the NTS synapses. Regular Seminar, Division of Neurobiology, Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, UK. Cambridge, July.
- 7) Kato F. Modulation de la transmission synaptique par les récepteurs purinergiques dans le noyau solitaire. Conférence en Neurobiologie, Université Jule Verne, Amiens, France. Amiens, June.
- 8) 川村将仁, 田中淳一 (総研大・院), 井上和秀 (国立衛研・薬理), 加藤總夫. ラット海馬 CA3 錐体細胞への興奮性および抑制性シナプス入力に及ぼす細胞外 ATP の相反的作用. 第 24 回日本神経科学/第 44 回日本神経化学合同大会. 京都, 9 月. [神経化学 2001; 40: 437] [Neurosci Res 2001; Suppl. 25: S177]
- 9) 繁富英治, 加藤總夫. 孤束核自発シナプス後電流に及ぼす細胞内カルシウム放出チャンネル遮断の影響. 第 24 回日本神経科学/第 44 回日本神経化学合同大会. 京都, 9 月. [神経化学 2001; 40: 437] [Neurosci Res 2001; Suppl. 25: S177]
- 10) 福田 諭¹⁾, 加藤總夫, 山口正洋 (東大・医・生理), 宮本有正¹⁾, 久恒辰博¹⁾ (東大・院・先端生命). 成体海馬歯状回における神経幹細胞の電気生理学特性. 第 24 回日本神経科学/第 44 回日本神経化学合同大会. 京都, 9 月. [神経化学 2001; 40: 456]
- 11) 高野一夫, 加藤總夫. 迷走神経吸息促進反射における孤束核 ATP 受容体の関与. 第 29 回自律神経生理研究会. 東京, 12 月.
- 12) 繁富英治, 加藤總夫. 孤束核シナプス前 P2X 受容体サブユニットの同定. 第 75 回日本薬理学会総会, 熊本, 3 月. [Jpn J Pharmacol 2002; 88: 193]
- 13) 山崎弘二, 正木英二, 加藤總夫. リコンビナント中核型 P2X 受容体に及ぼすセボフルレンの効果. 第 75 回日本薬理学会総会. 熊本, 3 月. [Jpn J Pharmacol 2002; 88: 212]
- 14) 川村将仁, 正木英二, 加藤總夫. ラット三叉神経脊髄路核尾側部の GABA およびグリシン作動性神経伝達はそれぞれ異なるコリン受容体活性化によって促進される. 第 75 回日本薬理学会総会. 熊本, 3 月. [Jpn J Pharmacol 2002; 88: 240]
- 15) 高野一夫, 加藤總夫. 孤束核 P2X 受容体遮断による迷走神経吸息促進反射の抑制. 第 75 回日本薬理学会総会. 熊本, 3 月. [Jpn J Pharmacol 2002; 88: 193]
- 16) 高野一夫, 加藤總夫. 迷走神経吸息促進反射におよぼす孤束核 P2X 受容体遮断の影響. 第 79 回日本生理学会大会. 広島, 3 月. [第 79 回日本生理学会大会予稿集 2002: 128]
- 17) 加藤總夫, 繁富英治. 孤束核シナプス前 P2X 受容体活性化によって発現する large miniature EPSC. 第 79 回日本生理学会大会. 広島, 3 月. [第 79 回日本生理学会大会予稿集 2002: 218]

IV. 著 書

- 1) 加藤總夫. 第 53 章: 聴覚の保護と再生. 大野典也, 相澤益男監訳. 再生医学: ティッシュエンジニアリングの基礎から最先端技術まで. 東京: エヌ・ティー・エス, 2002. p. 717-26.

高次元医用画像工学研究所

助教授：鈴木 直樹
(所長) 医用生体工学，医用画像工学，医用高次元画像，医用バーチャルリアリティ，生物工学，生物学

研究概要

I. 高次元画像のリアルタイムイメージングの臨床応用

無侵襲に得た生体の機能的，形態的データを用いた医用三次元・四次元画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では，内視鏡によるリアルタイム三次元超音波表示と穿刺術ナビゲーションの開発，心血管系動態の四次元的可視化に関する研究などを行っている。いずれも本学各講座ほか，米・メイヨークリニック医科大学，米・南カリフォルニア大学などの共同研究として進められている。

II. 生体の可視化と無拘束計測による人体動作の時空間的解析システムの開発

全身動作を最大範囲とする人体動作の時空間的計測に焦点を置き，動作の定量的な時空間的解析に関する研究を行っている。360度方向から人体動作の画像情報を収集し，記録された一連の動作に対して任意の視点を選択できる DSVC システムを開発した。また，骨格骨格筋四次元像を重畳表示させることにより，外形形状とともに，内部構造の動的変化を同時に観察することが可能になった。本研究は，文部科学省ハイテクリサーチ整備事業の助成により行われている。

III. 術中支援用 Data fusion システムの開発

術中に肉眼では見ることができない皮膚や臓器の下の血管や腫瘍などの内部構造を三次元像として術野に重畳表示するシステムの開発を行っている。本研究では，1) 腹腔鏡手術における Data fusion システム，2) 九州大学との共同研究におけるロボット手術用 Data fusion システムなどの開発を行っている。1) においては，レーザスキャンによりリアルタイムに体内臓器の表面形状を獲得することが可能になり，2) では，術中の硬性鏡の動きに追従して患者の三次元臓器モデルを術野画像中に重畳表示し，対象となる部位の内部構造を立体視しながらのナビゲーションを可能とした。本研究は，文部科学省ハ

イテクリサーチ整備事業の助成により行われている。

IV. 内視鏡ロボットシステムの開発

現在の内視鏡的粘膜切除 (EMR) の適応は，リンパ節転移，脈管浸潤の危険性を考慮し，病変の大きさに関しては 20 mm までとされている。近年の術前質的診断力の向上によりその適応は拡大傾向にあるが，内視鏡の自由度，創閉鎖範囲の制限や鉗子許容トルクにより作業可能範囲には制限があり，広範囲の病変を安全に一括切除することは困難である。そこで一括切除可能範囲を拡大し，およびその広範囲な粘膜欠損部の閉鎖を行うことが可能な内視鏡ロボットシステムの開発を行っている。これにより今まで開腹手術による局所摘出しが適用できなかった症例に対してロボット支援 EMR の適用を目指した。本研究は，本学内視鏡科との共同研究であり，文部科学省ハイテクリサーチ整備事業の助成により行われている。

V. 触覚提示機能を有するバーチャル手術システムの開発

外科処置における術式の決定や手術手技の習得を目的に，仮想空間内での現実感のある手術作業を可能としたバーチャル手術システムの開発を行っている。これを実現するためには適切な変形処理が可能な臓器モデルが必要であり，対象となる臓器をリアルタイムにかつ定量的な変形を行うためのモデル構築を行った。同時に，手術作業を触覚を持って作業を行うことができるようにし，使用者の両手 10 本の指に作業の手応えを与えることによって，より現実感の伴ったシステムの開発を行った。

VI. Tele-surgery 用コントロールシステムの開発

Tele-surgery を行う際の術者への画像提示には，通常のコピュータディスプレイ等の表示装置を用いた場合，実際の術場環境と同じ視覚情報を得かつ術者の目線および両手の作業位置を実現することは困難である。そこでできるだけ自然な環境下で高度な画像情報を利用して手術作業を行うことができ，視野のほぼ全体に対して高解像度な画像を提示可能な機能を備えた Tele-surgery, virtual surgery コックピットを開発し，研究所内に設置した。このシステムでは，術者の操作卓を可動式，ならびに画像提示するスクリーンの仰角を任意に設定する機能を設けることにより，できるだけ現実の作業に近い環境を得ることが可能になったと考えられる。本研究は，

文部科学省ハイテクリサーチ整備事業の助成により行われている。

VII. 設置人工関節動作の可視化とその解析システムの開発

人工関節全置換術後は一般に脱臼防止のために医師が患者に対して日常生活動作や肢位の制限の指導を行うが、各患者の骨格の個体差や人工関節のデザイン、設置位置などを反映した個別の指導は難しい。そこで、人工関節設置後の患者の下肢骨格を仮想空間内に四次元的に再現し、患者から得た各種動作に対する患部周辺の状態をリアルタイムにかつ定量的に解析し、患者指導の際の指針とすることのできるシステムの開発を行っている。本研究は、大阪大学医学部との共同研究であり、文部科学省所管、学術振興協会委託研究として進められている。

「点検・評価」

文部科学省の私立大学学術研究高度化推進事業の一端である、ハイテクリサーチセンター整備事業に関しては、「医用バーチャルリアリティによる医学・工学連携体制での新治療法の開発」を主テーマとする、3つの研究プロジェクトが本研究所を中心として平成13年度より開始された。同時にこの整備事業に伴い、第三病院内の本研究所に二つの新しい研究施設の建設が8月より開始され、平成14年1月に完成した。まずこの施設の中の医用バーチャルリアリティ(VR)実験室には本研究の研究開発経験を基盤とした、触覚提示機能を持った手術シミュレーション装置を設備した。またこの装置の中心となっているVRコックピットは、遠隔地に置かれた手術用ロボットをコントロールできる、遠隔手術システムとしての機能も持っており、今後これを用いて本格的な遠隔手術の研究を予定している。一方、四次元動作解析室にはDSVCと名付けた、時空間的に自由な人体動作の観察と解析が可能なシステムを設備した。

いずれの設備においても搭載装置は外部発注が不可能な内容が多く、研究所スタッフがそれぞれを分担してハードウェア、ソフトウェアともに設計製作を行い、建物の工期に合わせて設備と一体化する作業を行った。結果的に今回建設された施設のどちらもが、日本のみならず世界でも初めての施設となった。

本研究所では従来行ってきた研究に加えて、ハイテクリサーチ整備事業により新たに開始された研究テーマとの整合性を整え、かつ人員配置を整備し直

して効率の良い研究体制をつくり出した。さらに本研究プロジェクトに関連した学内共同研究を推進するため、学内公募を行い栗原総合医科学研究センター長を含む委員会により研究テーマを選定した。この結果、泌尿器科学教室、内視鏡科学教室からの3テーマが採択され新たに研究が開始された。また同プロジェクトに内容が直結しなかった5テーマに関しても研究所として協力をを行い研究を開始することを決定した。総じて学内での研究協力体制を強化することを13年度の目標の一つとした。

13年度の研究活動は、いくつかのTV局より紹介されただけでなく、アメリカ国防省やフランス国立研究所を含め、国内外の多くの見学者を迎えることとなった。本研究所としては平成14年度以降は、これらの新しい施設を武器とし、学内各方面と結束し、さらに先端的な研究、新分野を開拓する研究にこれからも全力を尽くすつもりである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 鈴木直樹, 高次元画像を用いた診断および手術支援システムとその将来. 泌尿器外科 2001; 14(5): 539-42.
- 2) Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Baur MP¹⁾, Hirner A (Bonn Univ)¹⁾, Kobayashi S, Yamazaki Y, Adachi Y (Suzuki Motor Corp). Real-time surgical simulation with haptic sensation as collaborated works between Japan and Germany. 4th International Conference Utrecht, The Netherlands, October 2001 Proceedings, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI 2001. 2001; 1051-21.
- 3) Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Sumiyama K, Kobayashi S, Yamazaki, Y. Adachi Y (SUZUKI Motor Corp). Collaborated surgical works (surgical planning) in virtual space with tactile sensation between Japan and Germany. Stud Health Technol Inform 2001; 81: 479-84.
- 4) Hayashibe M, Suzuki N, Nakamura Y (Tokyo Univ), Hattori A, Suzuki S. Intraoperative 3D Shape Recovery of Abdominal Organs for Laparoscopic Data Fusion. Medicine Meets Virtual Reality 02/10 2002; 188-94.
- 5) 服部麻木, 鈴木直樹, 橋爪 誠¹⁾, 赤星朋比古¹⁾, 小西晃造¹⁾, 山口将平¹⁾, 島田光生¹⁾(¹⁾九大), 林部充宏. ナビゲーション機能を備えたロボット手術システム (da Vinci) の開発. 日本コンピュータ外科学会誌 2002; 3(4): 281-87.

6) 鈴木直樹. バーチャルリアリティ技術を援用した手術シミュレーション技術の変遷. 日本コンピュータ外科学会誌 2001; 3(1): 5-16.

III. 学会発表

- 1) 鈴木直樹. (招待講演) 4D Modeling of Human Structures and Functions. IPA Technorogy Expo 2001. 東京, 4月.
- 2) Suzuki N. (invited lecture) Real time image processing of 3D and 4D human data for medical applications. 第24回韓国医用生体工学大会・日韓MEシンポジウム招待講演. 韓国, May.
- 3) 若井智司¹⁾, 鈴木直樹, 服部麻木, 炭山和毅, 鈴木薫之, 内山明彦¹⁾(¹早大). Volume dataの変形を可能とした弾性臓器モデルの構築. 第40回日本エム・イー学会. 東京, 5月. [医用電子と生体工学 2001; 39: 270]
- 4) 長澤拓弥(早大), 鈴木直樹, 服部麻木, 長谷川倫男, 大石幸彦. 腹腔鏡手術での術中支援を目的としたData Fusionシステムの開発. 第40回日本エム・イー学会. 東京, 5月. [医用電子と生体工学 2001; 39: 271]
- 5) 山本洋子¹⁾, 鈴木直樹, 服部麻木, 大竹義人¹⁾(早大), 殷 祥洙, 宮野佐年. 筋電計測による骨格・骨格筋モデル. Digital Dummy. 動態の評価. 第40回日本エム・イー学会. 東京, 5月. [医用電子と生体工学 2001; 39: 296]
- 6) 大竹義人(早大), 萩尾佳介¹⁾, 鈴木直樹, 服部麻木, 菅野伸彦¹⁾, 米延策雄¹⁾, 越智隆弘¹⁾(¹阪大). 人工股関節設置後の患者の四次元動作解析システム. 第40回日本エム・イー学会. 東京, 5月. [医用電子と生体工学 2001; 39: 297]
- 7) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 炭山和毅, 若井智司(早大), 内山明彦(早大), Arata E, Murakami Y(東工大). 複雑な切開や内部構造の変形を可能にしたバーチャル手術システム用臓器モデルの開発. 第40回日本エム・イー学会. 東京, 5月. [医用電子と生体工学 2001; 39: 366]
- 8) 服部麻木, 鈴木直樹, 炭山和毅, 山岬健一¹⁾, 大竹義人¹⁾, 山本洋子¹⁾(¹早大). 解剖学的筋形状を有する四次元筋モデルによる動作解析システム. 第40回日本エム・イー学会. 東京, 5月. [医用電子と生体工学 2001; 39: 451]
- 9) 鈴木直樹, 服部麻木, 炭山和毅, 大竹義人¹⁾, 山本洋子¹⁾, 山岬健一¹⁾, 浦野義頼¹⁾, 富永英義¹⁾(¹早大). 全身動作の筋動態の解析のためのDigital Dummyシステムの完成. 第40回日本エム・イー学会. 東京, 5月. [医用電子と生体工学 2001; 39: 452]
- 10) 永岡 隆¹⁾, 鈴木直樹, 服部麻木, Robb RA (Mayo Clinic), 炭山和毅, 小泉直史¹⁾, 内山明彦¹⁾(¹早大). 四次元画像診断支援システムの開発. 第40回日本エム・

イー学会. 東京, 5月. 医用電子と生体工学 2001; 39: 477]

- 11) 小泉直史¹⁾, 炭山和毅, 青木照明, 鈴木直樹, 服部麻木, 永岡 隆¹⁾, 内山明彦¹⁾(¹早大). コンベックス走査式超音波内視鏡により得た超音波三次元データセットの表示法の開発. 第40回日本エム・イー学会. 東京, 5月. [医用電子と生体工学 2001; 39: 514]
- 12) 炭山和毅, 鈴木直樹, 鈴木博昭. 穿刺術を目的とした三次元超音波内視鏡システムの開発. 第61回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸, 5月. pp. 604.
- 13) 炭山和毅, 鈴木直樹, 服部麻木, 角谷 宏, 鈴木博昭, 青木照明. (ワークショップ) 管腔内内視鏡を用いた管腔外外科的処置のナビゲーションシステムの開発. 第26回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 5月. Vol. 26(3), pp. 531.
- 14) Suzuki N, Hattori A, Otake Y¹⁾, Yamamoto Y¹⁾(¹Waseda Univ). Skeletal and muscular models of human structures for 4 dimensional analysis of activities. Computer Assisted Radiology and Surgery. Berlin, June.
- 15) 殷 祥洙, 鈴木直樹, 山本洋子(早大), 竹川 徹, 宮野佐年. 4次元動的動態解析による麻痺肢共同運動の視覚化についての試み. 第38回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月.
- 16) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏. 手術シミュレーションシステムのための変形可能な患者臓器モデルの開発. 第89回成医会第三支部例会. 東京, 6月.
- 17) 鈴木直樹. (招待講演) 生体の構造と機能の可視化と医学への応用. 第29回可視化情報シンポジウム. 東京, 7月.
- 18) Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Adachi Y¹⁾, Kumano T¹⁾(¹SUZUKI Motor Corp). Real-time simulation system supplying tactile sensations for both hands. World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics. Orlando. July.
- 19) Suzuki S, Suzuki N, Hattori A, Sumiyama K, Wakai S¹⁾, Uchiyama A¹⁾(¹Waseda Univ). Development of deformable organ model for the realistic virtual surgery simulation system. World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics. Orlando, July. World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics Proceedings 2001; XVI: 262-64.
- 20) Yamamoto Y¹⁾(¹Waseda Univ), Suzuki N, Hattori A, Otake Y¹⁾, Sumiyama K. Development of 4D Musculoskeletal Model of Human Whole Body for Motion Analysis. World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics. Or-

- lando, July. World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics Proceedings 2001; XVI: 265-67.
- 21) Sumiyama K, Suzuki N, Hattori A, Koizumi N¹⁾, Nagaoka T¹⁾ (¹Waseda Univ), Hino S, Aoki T. Navigation system for endoscopic puncture using three-dimensional endoscopic ultrasound. World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics. Orlando, July.
- 22) Eun SS, Otake Y (Waseda Univ), Hattori A, Suzuki N, Abo M, Miyano S. The visualization of the synergy motion of hemiplegics by using 4-dimensional musculoskeletal analyzing system. 1st World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Amsterdam, July. 1st World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Abstract book 2001; 9.
- 23) Otake Y¹⁾, Suzuki N, Hattori A, Yamamoto Y¹⁾ (¹Waseda Univ), Eun SS, Miyano S. Development of 4-dimensional whole body musculoskeletal model. Digital Dummy. 1st World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Amsterdam, July. 1st World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Abstract book 2001; 50.
- 24) 鈴木直樹. 高次元医用画像による新しい医療. 慈恵医大月例セミナー講義録. 7月.
- 25) 炭山和毅, 鈴木直樹, 服部麻木, 内山勇二郎, 池田圭一, 角谷 宏, 田尻久雄, 青木照明. 三次元画像支援下の消化管腔外に対する内視鏡的診断治療処置を可能にする超音波内視鏡システムの開発. 第118回成医学会総会. 東京, 7月.
- 26) 萩尾佳介¹⁾, 菅野伸彦¹⁾, 西井 孝¹⁾, 大竹義人, 服部麻木, 鈴木直樹, 笹間俊彦¹⁾, 佐藤嘉伸¹⁾, 米延策雄¹⁾, 吉川秀樹¹⁾, 越智隆弘¹⁾(¹阪大). 人工股関節全置換術後の四次元動作解析システムの開発. 第16回日本整形外科学会基礎学術集会. 広島, 10月.
- 27) 鈴木直樹. (特別講演) 医用四次元画像とリアルタイムイメージングの臨床応用. 第12回デジタル動画研究会. 10月.
- 28) Suzuki N (invited lecture). Medical application of virtual reality for computer aided surgery. The 18th congress of pan-pacific surgical association Japan chapter. Taipei, Nov.
- 29) 萩尾佳介¹⁾, 菅野伸彦¹⁾, 西井 孝¹⁾, 三木秀宣¹⁾, 大竹義人(早大), 服部麻木, 鈴木直樹, 笹間俊彦¹⁾, 佐藤嘉伸¹⁾, 田村進一¹⁾, 米延策雄¹⁾, 吉川秀樹¹⁾, 越智隆弘¹⁾(¹阪大). 四次元動作解析システムによる人工股関節全置換術後患者の評価. 第10回日本コンピュータ外科学会. 福岡, 11月. [第10回日本コンピュータ外科学会合同論文集 2001; 19-20]
- 30) 大竹義人(早大), 萩尾佳介¹⁾, 鈴木直樹, 服部麻木, 菅野伸彦¹⁾, 米延策雄¹⁾, 越智隆弘¹⁾(¹阪大). 人工股関節設置後患者の動作解析システムの開発. 第10回日本コンピュータ外科学会. 福岡, 11月. [第10回日本コンピュータ外科学会合同論文集 2001; 21-2]
- 31) 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏, 鈴木薫之. 四次元的人体動作の時空間的画像計測を可能とするDSVC (Dynamic Spatial Video Camera) の製作. 第10回日本コンピュータ外科学会. 福岡, 11月. [第10回日本コンピュータ外科学会合同論文集 2001; 31-2]
- 32) 永岡 隆(早大), 川上秀夫¹⁾, 米延策雄¹⁾, 菅野伸彦¹⁾, 萩尾佳介¹⁾, 吉川秀樹¹⁾, 越智隆弘¹⁾(¹阪大), 服部麻木, 鈴木直樹. 筋・腱モデルを備えた脛骨高位骨切り術シミュレーションシステムの開発. 第10回日本コンピュータ外科学会. 福岡, 11月. [第10回日本コンピュータ外科学会合同論文集 2001; 33-4]
- 33) 若井智司¹⁾, 鈴木直樹, 服部麻木, 鈴木薫之, 炭山和毅, 内山明彦¹⁾(¹早大). Volume Dataの変形を可能とする手術シミュレーション用臓器モデルの開発. 第10回日本コンピュータ外科学会. 福岡, 11月. [第10回日本コンピュータ外科学会合同論文集 2001; 35-6]
- 34) 川上秀夫¹⁾, 菅野伸彦¹⁾, 萩尾佳介¹⁾, 米延策雄¹⁾, 吉川秀樹¹⁾, 越智隆弘¹⁾(¹阪大), 永岡 隆(早大), 服部麻木, 鈴木直樹. 高位脛骨骨切り術の3D simulation programを用いた術前計画の検討. 第10回日本コンピュータ外科学会. 福岡, 11月. [第10回日本コンピュータ外科学会合同論文集 2001; 51-2]
- 35) 服部麻木, 鈴木直樹, 鈴木薫之, 林部充宏. Virtual surgery, Tele-surgeryのための視覚・触覚連動コックピットの製作. 第10回日本コンピュータ外科学会. 福岡, 11月. [第10回日本コンピュータ外科学会合同論文集 2001; 67-8]
- 36) 林部充宏, 鈴木直樹, 中村仁彦(東大), 服部麻木, 鈴木薫之, 炭山和毅. 腹腔鏡下Data-Fusionのためのレーザスキャン内視鏡. 第10回日本コンピュータ外科学会. 福岡, 11月. [第10回日本コンピュータ外科学会合同論文集 2001; 117-8]
- 37) 炭山和毅, 鈴木直樹, 服部麻木, 小泉直史¹⁾, 永岡隆¹⁾(¹早大), 内山勇二郎, 池田圭一, 角谷 宏, 田尻久雄, 青木照明. 磁気式位置センサを用いた三次元超音波内視鏡システムの開発. 第10回日本コンピュータ外科学会. 福岡, 11月. [第10回日本コンピュータ外科学会合同論文集 2001; 121-2]
- 38) 小泉直史(早大), 炭山和毅, 鈴木直樹, 服部麻木. テープ型光学式位置センサを用いた三次元超音波内視鏡システムの開発. 第10回日本コンピュータ外科学

会. 福岡, 11月. [第10回日本コンピュータ外科学会
合同論文集 2001; 123-4]

- 39) 萩尾佳介¹⁾, 菅野伸彦¹⁾, 大竹義人 (早大), 服部麻木, 鈴木直樹, 中村宣雄¹⁾, 西井 孝¹⁾, 三木秀宣¹⁾, 原口圭司¹⁾, 西原俊作¹⁾, 岸田友紀¹⁾, 吉川秀樹¹⁾, 越智隆弘¹⁾ (阪大). 人工股関節全置換術後の四次元動作解析システムの開発. 第28回日本股関節学会. 札幌, 11月.
- 40) 花房昭彦¹⁾, 柴田英介 (滋賀職業能力開発促進センター), 磯村 恒¹⁾ (職業能力開発総合大学校), 鈴木直樹, 山本洋子 (早大). 筋モデルを有する人体モデルによる車いす駆動シミュレーション. 第22回バイオメカニズム学会. 11月.
- 41) 炭山和毅. 高速三次元超音波内視鏡の開発. 第90回成医会第三支部例会. 東京, 12月.
- 42) Suzuki S, Suzuki N, Hattori A, Uchiyama A (Waseda Univ). Elastic Organ Model with Vascularity for Real-Time Surgical Simulation. Medicine Meets Virtual Reality 02/10. Newport Beach, Feb.
- 43) Suzuki N. Skeletal and Muscular Model with Anatomical Structure for Movement Analysis of Human in 4D Space. Medicine Meets Virtual Reality 02/10. Newport Beach, Feb.
- 44) 鈴木直樹. (招待講演) 可視化を利用した先端医学. 可視化情報学会主催可視化フォーラム熊本. 熊本, 2月.

V. その他

- 1) 鈴木直樹. 人体のリアルタイムイメージングとバーチャルリアリティの活用により開かれる新しい医学の可能性. SGI オープンフォーラム. 東京, 3月.
- 2) 鈴木直樹. 学内めぐり 高次元医用画像工学研究所. The Jikei 2002; 創刊号: 12.
- 3) 鈴木直樹. 3Dから4Dへ 医用バーチャルリアリティの最先端. 日経サイエンス 2002; Vol. 1: 132-3.

臨床医学研究所

教授: 高橋 弘 肝臓病学, 消化器病学, 癌の免疫療法, 肝炎の病態と治療
講師: 里井 重仁 消化器病学
講師: 北村 正敬 腎臓病学

研究概要

I. 肝癌におけるアポトーシス抵抗性の機序

肝癌は放射線照射, 抗ガン剤, リンパ球細胞障害, 環境ストレス等により誘導されるアポトーシスに抵抗性を示す。我々は, アポトーシスを抑制する Bcl-2 ファミリーの Bcl-xL に注目し, この分子が肝癌で強く発現することを見いだした。また, Bcl-xL 遺伝子のアンチセンスのトランスフェクションによりアポトーシスに対する感受性が高まることや p53 遺伝子に突然変異等の異常のない肝癌細胞においても Bcl-xL が種々の細胞ストレスによるアポトーシスを防ぐ事を示し, 肝癌における抗アポトーシス分子としての Bcl-xL の重要性を明らかにした。

II. C型肝炎ワクチンとC型肝炎動物モデルに関する基礎研究

C型肝炎の治療ワクチンの基礎研究として, C型肝炎ウイルス (HCV) トランスジェニックマウスに対する, DNA ワクチンの免疫反応を検討した。また, Baculovirus 発現系において産生される Hepatitis C Virus-Like Particles が液性および細胞性免疫を誘導する事を明らかにし, HCV の予防的ワクチンとして可能性を示唆した。

また, C型肝炎小動物モデルの確立を目指す前段階として, LacZ あるいは SV40T 抗原を Ligand-inducible に肝臓特異的に発現するトランスジェニックマウスを確立し, その解析を行なった。

III. 糸球体細胞のアポトーシスに関わる細胞内情報伝達系の解析

種々の糸球体病変ではメサンギウム細胞の増殖や基質の増加とともに, メサンギウム細胞のアポトーシスが認められ, 糸球体腎炎の進展や治癒過程におけるその寄与が論議されている。しかしそうしたアポトーシスが, どのような分子機序によって誘導されるのかは, いまだ十分に明らかにされていない。私たちは培養メサンギウム細胞を用いた実験系により, アポトーシスを誘導もしくは阻害する細胞外因

子、またその細胞内情報伝達系に関し、種々の検討を行なっている。

IV. 酸化ストレスによる血管障害の研究

糖尿病性血管障害は酸化ストレスが関与する病態として注目されているが、原因の詳細、機序等については未解明である。本研究は、既に見出した継代培養細胞の高グルコース (HG) 毒性を回復させる方法を用いて、HG による細胞障害の機序を探ることを目的として、特に H_2O_2 除去系に焦点を当てて行っている。これまでに、細胞の HG 毒性発現には、遷移金属触媒による糖化反応を介した抗酸化能低下が重要である可能性が示された。HG による細胞障害がアポトーシスであることから、その発生メカニズムと防御方法についても検討を進めている。

V. スキルス胃癌における TGF-beta の発現と役割

胃癌全体の治療成績はここ 20 年で改善されているにもかかわらず、スキルス胃癌の予後は非常に悪い。スキルス胃癌は TGF- β 1 を産生し激しい線維化を伴うことが知られている。TGF- β 1 はその他、免疫学的回避機序に関与する。その結果、スキルス胃癌は線維組織の中を浸潤性に増殖し、早期での発見が困難なものとなる。一方、TGF- β 1 の増殖抑制作用が知られているが、腫瘍の一部はこの作用から逃れる機構を持つことが知られている。我々は、11 種類のスキルス胃癌細胞株を用いて、TGF- β 1 の分泌量および TGF- β 1 による細胞増殖抑制作用について検討を行っている。その結果、全てのスキルス胃癌細胞株は中等度から高度の TGF- β 1 を産生し、また 60% 以上は TGF- β 1 による細胞増殖抑制作用を示さないことが明らかとなった。現在、我々は、スキルス胃癌担癌モデルを作製中であり、今後 *in vivo* における TGF- β 1 の作用を検討する予定である。

VI. 癌の免疫学的回避の機序と大腸癌肝転移における Fas/Fas リガンドシステムの役割

癌が宿主の免疫監視機構から巧みに逃れる現象は癌の免疫学的回避 (immune evasion) と呼ばれる。我々は、免疫細胞に特有のサイトカインと考えられている Fas リガンドが大腸癌細胞、特に、大腸癌の肝転移巣で高レベルに発現することを発見し、Fas/Fas リガンドシステムが免疫学的回避の機序に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、肝細胞 (Fas 抗原陽性) は Fas リガンドに感受性を持つことに注目し、大腸癌の Fas リガンドが転移巣周囲の

肝細胞のアポトーシスを起こし、その結果、肝臓への生着が促進される可能性を研究している。

VII. 大腸癌の免疫療法

ヒト大腸癌に特異的に発現する SF-25 抗原を認識するヒト・マウスキメラ化モノクローナル抗体 (c-SF-25 Mab) の抗腫瘍効果を検討し、NK cell とマクロファージを介した細胞性免疫の活性化が *in vivo* の抗腫瘍効果に重要であることを示した。また、c-SF-25 Mab が、リンパ球を活性化し、TNF- α や IFN- γ 等のサイトカインの産生とヒト大腸癌のアポトーシスを誘導することを明らかにしたが、これには隣接する癌細胞のみならず周囲の腫瘍細胞にも細胞傷害性を惹起する『Bystander 効果』が関与する可能性について検討を進めている。

VIII. B 型肝炎ウイルスの構造と合成ペプチドを用いたウイルスの抑制

B 型肝炎ウイルス (HB ウイルス) のコア粒子は HBs 抗原を含んだエンベロープに被われているが、ウイルス粒子の組み立てを正しくガイドし、安定させるためには、コア粒子の表面とエンベロープの内側との間に特異的な相互作用が必要と考えられる。我々は、コア粒子に特異的に結合するオクタペプチドがコア粒子のスパイク構造の先端に特異的に結合し、強い抗ウイルス作用を持つ事を明らかにした。また、小さな分子でウイルスの組み立てを阻害するという新しいタイプの抗ウイルス戦略の可能性を検討している。

IX. アシアロ糖蛋白レセプターを標的とした肝特異的インターフェロン療法の開発

インターフェロンの抗ウイルス効果を高めるため、肝細胞で特異的に高発現するアシアロ糖蛋白レセプターに結合する修飾サイトカイン (アシアロインターフェロン: asialo-IFN) を考案した。アシアロインターフェロンは HB ウイルス DNA をトランスフェクションした培養肝細胞において IFN- α や IFN- β と比較し有為に強いウイルス抑制作用を示した。また、マウスを用いた HB ウイルス感染モデルにおいても、アシアロインターフェロンは HB ウイルスの産生を強く抑制することを明らかにした。今後は HB ウイルス以外の肝炎ウイルスに対する効果について検討を行う。

「点検・評価」

平成 13 年度は臨床医学研究所の研究設備の整備

が整い、研究活動が開始されました。研究棟の改修工事のため、一般研究員の研究も一時中断されていましたが、臨床医学研究所の整備の完了により、一般研究員の研究も再開され、平成13年度は10研究課題で16人が一般研究員として登録し、研究を行っています(柏病院12名,新橋校3名,青戸病院1名)。

また、臨床医学研究所は平成13年度より文部科学省の「オープン・リサーチ・センター」整備事業に選定されました。本事業により研究棟4階に整備された多目的会議室や展示室では各種の研究会・研修会が開催され、学内外の研究活動の活性化に役立っています。オープン・リサーチ・センター構想では臨床に従事する医師の研究をサポートし、「ベッドサイドからベンチ」への研究の流れを促進すると共に、「ベンチよりベッドサイド」へと積極的に臨床科との連携をはかり、病気の病態生理学や病因の解明、診断・治療に結びつく医学研究(アポトーシス,免疫,遺伝子,バイオシグナル,血管新生,再生・幹細胞,DDS等)を今後は進めていきたい。

さらに、広い視野に立った科学的姿勢をもつ医学研究者および医療従事者の育成を目指し、それぞれの研究分野の第一人者を講師に招き、多岐に渡るテーマについて年間18回のセミナーを開催しました。このセミナーはそれぞれの研究分野の第一人者に直接接する機会となり、研究の活性化に有意義なものであった。

平成14年2月15日には平成13年度の臨床医学研究所「研究中間報告会:WORK-IN-PROGRESS」を開催し、研究所所員ならびに一般研究員から9題の演題発表があり、活発な討論が行われた。遺伝子工学,細胞工学,分子生物学,免疫学,生化学,病理学および実験動物等の研究技術を統合した新しい学際的アプローチを今後も研究所の柱として研究支援を進めてゆく方針である。

さらに、私立大学等経常費補助金特別補助「新技術開発研究」の研究補助により第2世代の光感受性物質を用いた肝細胞癌の光線力学的治療(photodynamic therapy)の開発を行い、成果をあげている。これは実質臓器に対するレーザー療法としても新しいアプローチであり、前臨床試験に期待が寄せられている。今後は、肝細胞癌特異的モノクローナル抗体と光感受性物質を用い、生物学的スマート爆弾の開発を肝癌治療へと応用する予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takehara T (Osaka Univ), Xiaolong L (Harvard Med School), Fujimoto J (Hyogo College of Med), Scott LF (Mount Sinal Med), Takahashi H. Expression and Role of Bcl-xL in Human Hepatocellular Carcinomas. *Hepatology* 2001; 1(34): 56-61.
- 2) Takagi M, Akiba T, Yamazaki Y, Nariai K, Iwaki T. The wound-healing effect of fibrin glue for tracheal anastomosis in experimental pulmonary surgery. *Surg Today* 2001; 31: 845-7.
- 3) Nariai K, Numazaki S, Iwaki T, Ohkawa K, Kondo M, Tanaka T, Kanayama K¹⁾, Sato K¹⁾ (¹Nihoh Univ), Takahashi H. Quantitative and qualitative evaluation of macrophages collected from the rabbit regressive corpus luteum. *J Jpn Soc Immunol Reprod* 2001; 16(2): 5-8.
- 4) Sasaki K, Hashida K¹⁾, Michigami Y¹⁾, Bannai S (Tsukuba Univ), Maikino N¹⁾ (¹Ibaraki Prefectural Univ). Restored vulnerability of cultured endothelial cells to high glucose by iron replenishment. *Biochemi Biophys Res Commun* 2001; 289: 664-9.
- 5) Takeo E¹⁾, Yoshida H, Tada N, Shingu T¹⁾, Matsuura H¹⁾, Murata Y²⁾, Yoshikawa S²⁾ (²Saraya Co.), Ishikawa T (SONY Co.), Nakamura H^{4,5)} (⁵Mitsukoshi Health Found), Ohsuzu F⁴⁾ (⁴National Defense Med Coll), Kohda H¹⁾ (¹Hiroshima Univ). Sweet elements of siraitia grosvenori inhibit oxidative modification of Low-density lipoprotein. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9: 114-20.
- 6) 稲玉英輔, 鳥居 明, 松岡美佳, 和泉元善, 有廣誠二, 高橋 弘. モノクローナル抗体 SP-25 を用いた大腸腫瘍性病変に対する免疫組織科学的検討. *慈恵医大誌* 2002; 117(2): 63-9.
- 7) 渡辺直熙, 増田明子¹⁾, 松田恵海子¹⁾, 成相孝一, 柴崎敏昭¹⁾ (¹共立薬大). フェキソフェナジンによる全身アナフィラキシー反応および好酸球増多の抑制. *Prog Med* 2001; 21(12): 2821-5.

II. 総 説

- 1) 高橋 弘. 肝癌の免疫学的エスケープ. *日臨* 2001; 59(6): 100-4.
- 2) 北村正敬. 糸球体への遺伝子導入. 医のあゆみ 2001; 別冊 糸球体腎炎の発症と治療: 110-4.
- 3) 吉田 博, 多田紀夫. HDL と動脈硬化—新しい見方 HDL の働き 抗酸化からみて. *Prog Med* 2002; 22: 925-9.

III. 学会発表

- 1) Okumura A¹⁾, Hamblin MR²⁾, Hasan T²⁾, Ishikawa T²⁾ (²Harvard Med School), Kakumu S¹⁾ (¹Aichi Med Univ), Takahashi H. (Poster) Apoptosis Is Induced by Caspase Activation and Cytochrome c Release in Photodynamic Therapy (PDT) of Human Hepatocellular. The 102nd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Atlanta, May.
- 2) Ashida T¹⁾, Fujiya K¹⁾, Orii F¹⁾, Taniguchi M¹⁾, Miyoshi Y¹⁾, Honda M¹⁾, Maemoto A¹⁾, Fujiya M¹⁾, Ayabe T¹⁾, Saitoh¹⁾, Takahashi H, Kongo Y¹⁾ (¹Asahikawa Medical Coll). (Poster) Expression of Functional IL-18 Receptor in Colon Cancer Cell Lines. The 102nd Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Atlanta, May.
- 3) 奥村明彦¹⁾, 各務伸一¹⁾(¹愛知医科大学), 高橋 弘. (シンポジウム) 肝癌細胞に対するヒトリンパ球の抗体依存性細胞障害 (ADCC) 機序の解析. 第 37 回日本肝臓学会総会. 横浜, 5月.
- 4) 竹原徹郎(大阪大学), 高橋 弘. (ワークショップ) 肝細胞癌における Bcl-xL の発現, 抗アポトーシス作用および脱アミド化の影響. 第 37 回日本肝臓学会総会. 横浜, 5月.
- 5) 奥村明彦¹⁾, 伊達昌孝, 石川哲也¹⁾, 各務伸一¹⁾(¹愛知医科大学), 高橋 弘. (ポスター) ヒト肝癌細胞に対する Photodynamic therapy (PDT) の有用性の検討. 第 37 回日本肝臓学会総会. 横浜, 5月.
- 6) 成相孝一, 青木正隆, 岩城隆昌. 過排卵を誘起した lpr マウスにおける異常卵子の出現率について. 日本実験動物科学技術大会 2001. 横浜, 5月.
- 7) Kawasaki N, Nariai K, Nakao M, Nakada K, Hanyuu N, Furukawa Y, Iwaki T, Yamashita H, Aoki T. The effect of the Chinese herbal medicine Dai-kenchu-ton intestinal blood flow. US-DDW. Atlanta, May.
- 8) 成相孝一, 石橋敏寛, 古幡 博, 尾上尚志, 阿部俊昭. 超音波照射した脳血管内皮細胞の走査電顕による形態学的評価について. 第 20 回日本脳神経超音波学会. 奈良, 5月.
- 9) 成相孝一, 高橋 弘. TNF- α が黄体期の卵巣血流量および血管皮内細胞の形態におよぼす影響—特に prostaglandin との関連について—. 第 16 回日本生殖免疫学会. 東京, 12月.
- 10) 佐々木佳世子, 相良純一¹⁾, 坂内四郎(筑波大学), 牧野誠夫¹⁾ (¹茨城県立医療大学). 培養血管内皮細胞における高グルコース毒性の発現機構. 第 38 回日本臨床分子医学会総会. 札幌, 8月.
- 11) 鈴木憲治, 藤瀬清隆, 春日葉子, 大谷 圭, 高木 優, 新 智文. B 型急性肝炎重症化例における HBV genotype および pre-S 領域の変異に関する検討. 第 4

回日本消化器病学会大会. 京都, 10月.

- 12) 新谷 稔, 大谷 圭, 鈴木憲治, 春日葉子, 高木 優, 新 智文, 藤瀬清隆. MACH 法による C 型肝炎ウイルス遺伝子型の解析とその有用性の検討. 第 5 回日本肝臓学会大会. 京都, 10月.
- 13) 藤瀬清隆, 鈴木憲治, 新谷 稔, 大久保至, 春日葉子, 内藤嘉彦. ヒト培養細胞由来 B 型肝炎ワクチンの有用性の検討. 第 50 回日本感染症学会東日本地方会総会. 東京, 11月.
- 14) 里井重仁. HCV トランスジェニックマウスおよび野生型マウスに対するプラスミド DNA による免疫反応誘導の差異. 第 37 回日本肝臓学会総会. 横浜, 5月.

IV. 著 書

- 1) 吉田 博, 多田紀夫. 高脂血症の頻度と動向. 寺本民生, 山田信博編. 生活習慣病シリーズ: 高脂血症診療ガイドランス. 東京: メジカルビュー社, 2002. p. 33-5.
- 2) 高橋 弘. 海外ラボ独立 in アメリカ. 浅原孝之編. Dr. Asa のニッポンのバイオ研究者海外ラボをゆく. 東京: 羊土社, 2001. p. 158-65.

V. その他

- 1) 高橋 弘. 東京慈恵会医科大学臨床医学研究所の紹介. BME 2001; 8(15): 66-7.
- 2) 高橋 弘. 生命科学者のための実践! 英文 e-mail 講座「プラスミドをください!」1. 実験医 2001; 19(10): 1262-7.
- 3) 高橋 弘. 生命科学者のための実践! 英文 e-mail 講座「プラスミドをください!」2. 実験医 2001; 19(12): 1556-9.
- 4) 高橋 弘. 生命科学者のための実践! 英文 e-mail 講座「細胞/組替えタンパクをください!」. 実験医 2001; 19(14): 1888-93.
- 5) 高橋 弘. 生命科学者のための実践! 英文 e-mail 講座「Material Transfer Agreement (MTA) を送ろう!」. 実験医 2001; 19(16): 2229-38.
- 6) 高橋 弘. 生命科学者のための実践! 英文 e-mail 講座「論文投稿・掲載の e-mail」. 実験医 2001; 19(17): 2325-31.
- 7) 高橋 弘. 生命科学者のための実践! 英文 e-mail 講座「投稿論文査読のための e-mail」. 実験医 2001; 19(18): 2460-7.
- 8) 高橋 弘. 生命科学者のための実践! 英文 e-mail 講座「application letter を e-mail で出そう!」. 実験医 2001; 20(3): 484-90.
- 9) 高橋 弘. 生命科学者のための実践! 英文 e-mail 講座「e-mail の知恵袋」. 実験医 2002; 20(4): 611-8.
- 10) 高橋 弘. 米国における医学研究と教育. 慈恵医大誌 2001; 116(5): 337-8.

医用エンジニアリング研究室

教授：高津 光洋 法医病理学, 医用生体工学,
法医三次元画像, 画像処理,
心臓病理の三次元的解析
教授：古幡 博 医用生体工学, 血行力学, 超
音波診断学, 超音波治療学,
分子医用工学, 薬物投与方法,
医療電磁環境工学

研究概要

I. 経頭蓋的超音波併用血栓溶解療法の研究

急性虚血性脳卒中(Brain Attack)発症時の超急性期治療法として、動注・静注法による血栓溶解剤投与に併用する経頭蓋的超音波脳血栓溶解療法を開発中である。この新たな経頭蓋的脳血栓溶解療法の研究は、厚生労働科学研究費補助金「高度先端医療研究事業」分野の研究費を得て3年目を迎え、その有効性安全性について動物実験を用いて確認した。超音波の安全性については虚血下脳組織、頭蓋内温度上昇に関し問題ないことを確認した。また、虚血下血流停止時の超音波照射による凝血学的安全性をヒト新鮮血を用いて確認した。有効性については特に脳梗塞ラットモデルで神経学的改善および病理学的梗塞率の減少を確認した。また、ヒトに適用可能な装置を試作した。

脳神経外科, 麻酔科, 実験動物施設との共同研究。

II. 超音波遺伝子導入法の研究

分子医用工学を活用した音響ベクターを用いる遺伝子導入法を研究開発中である。これはウイルスベクターにおける抗原抗体反応の制約がなく、頻回使用可能であり、超音波技術による標的性、監視能力、安全性に優れた手法として期待されている。特に中枢神経系への導入方法の開発を目指してその有効性と安全性を検討した。生後間もないマウスから脳組織スライスを採取し、神経回路網を維持するために器官培養した。これをnaked DNA溶液に浸して超音波を照射した結果、音響ベクター法による中枢神経系への遺伝子導入が可能であることを世界で初めて確認した。また同器官培養スライスに対する音響ベクター法の安全性も確認した。

微生物第1, 上智大学理工学部との共同研究。

III. 経頭蓋的超音波血流量測定法の研究

経頭蓋超音波ドプラ法(TCD)の新たな手法

Power M-mode Doppler法の開発者Dr. Moehringを招へいし、その手法と脳血栓溶解療法との併用可能性を検討した。その際、脳梗塞血流再開通指標(TIBI)の有効性についても検討した。TIBIは超音波TCDによる血管開存評価で、心筋梗塞のTIMI(X線造影)に相当する。また、超音波造影剤投与による血流量評価方法について、経頭蓋超音波カラー・ドプラ法(TC-CFI)の流速表示、パワー表示、ハーモニック表示を活用した流量測定の可能性を検討した。

脳神経外科, Spencer Med. Tec., 京都武田病院, 京都府立医大との共同研究。

IV. 超音波 DDS による神経伝達制御の研究

超音波の音響力学的作用を活用したDDS手法を研究開発中である。特に神経系への活用を目指し、局所麻酔やペイン治療に供し得る経皮的超音波照射DDSを検討している。ヘアレスマウスの尾根部に超音波力学的方法でリドカイン溶液を噴射しTail Flick試験によってその神経麻痺程度を評価した。その結果、一過性の神経ブロックが可能で、Tail Flick反射の遅延が生ずることを確認した。

麻酔科との共同研究。

V. 医療電磁環境技術の研究

院内における電磁両立性(EMC)を実現するために次の調査研究を行った。①電磁環境対策の検討：間歇的血圧監視装置における電磁イミュニティを向上させるためにフェライトコアによる工夫を施した。ICU, 臨床工学部, テルモ(株)との共同研究。②東京タワーからの電磁波強度の測定：中央棟を中心に東京タワーから発射される電波の強さを測定し、人体防護指針の基準値以下であることを確認した。臨床工学部, 麻酔科, 日本光電工業(株)との共同研究。③新電波方式に対する医療機器のイミュニティ調査：W-CDMAなどの各種新方式に対する院内医療機器のイミュニティレベルを実態調査し、従来の携帯電話等の使用指針は未だ遵守すべきことを確認した。総務省, 電波産業会, 臨床工学部との共同研究。④電磁調理器に対する植込み型心臓ペースメーカーのイミュニティレベル調査：ビルトインタイプの電磁調理器に対し植込み型心臓ペースメーカーは鍋等容器のごく近傍でのみ影響されることを確認した。日本電機工業会, 心臓ペースメーカー協議会, JQAとの共同研究。

VI. その他

1) Neurosonology Research Group (NSRG) of World Federation of Neurology (WFN 国際脳神経超音波学会) の顧問メンバーとなった。

2) 医工学治療学会「栓子監視と治療分科会」代表世話人を務めた。

「点検・評価」

研究面：次の目標をかかげて研究を行った。

1) Brain Attack の超急性期治療に用いる経頭蓋超音波法の基礎データを完備すること。

2) 分子音響治療法として、遺伝子導入法の中枢神経系への活用、神経伝達制御の初期データを得ること。

3) 院内電磁環境整備の推進

成果：目標 1 は厚労科研費補助金を元に、達成した。

目標 2 は見通しを得たものの、中枢神経系への遺伝子導入、神経伝達制御のいずれも十分な基礎データを取得できなかった。

目標 3 は学内外の協力を得て、極めて有益な電磁環境情報を得ることに成功した。ただし、その公表には協力者の了解を得るなどの時間を要し遅れた。

実績は、原著 1, 総説 1, 学会発表 36, 各種研究報告書 5 編となり、原著の不足が反省された。

なお、国際脳神経超音波学会顧問メンバー (3 名) のうちの 1 人に加えられ、長年の実績が評価された。

教育面：研究室配属の学生がいなく残念であった。6 年生の臨床実習で 1 名をハーバード大学医学部へ留学実習させた。また 1 名は独創的な基礎動物実験を行った。大学院生、学外からの卒論生についてはしかるべき成果を学会発表の形で示し得た。なお、分子医用工学の体系的教育の必要性を感じている。

社会面：行政からの依頼に応え、厚生労働省や総務省の調査・研究に協力し班長、班員、座長代理として努力し報告書を取りまとめることができた。また、医療機器関係の団体からの要望に応じて、セミナー等の講演をした。

その他：日中医学協会による中国人訪問研究員 1 名を 1 年間預かり、超音波脳血栓溶解療法に関する研究を中心に、教育的研究指導を行った。期間内に学会発表や論文投稿には至らなかったものの、そのための準備・基礎データを収集することには成功した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 塩貝敏之, 常塚千春(京都武田病院), 尾原知行, 今井啓輔, 牧野雅弘, 中島健二(京都府立医大), 古幡 博. 超音波造影剤による経頭蓋 harmonic perfusion imaging の脳循環測定法としての臨床的意義. 神経外傷 2001; 24: 77-82.

II. 総説

- 1) 古幡 博. 医療機器への電波の影響調査について—医療現場からの要望—. EMC 2001: 164: 89-92.

III. 学会発表

- 1) 古幡 博. (ワークショップ) 血液・血管系のフィジオーム医療. 第 40 回日本エム・イー学会大会. 名古屋, 5 月.
- 2) 古幡 博. (教育講演) 超音波併用血栓溶解療法の研究動向. 第 20 回日本脳神経超音波学会. 奈良, 5 月.
- 3) 古幡 博. (特別講演) 頭頸部超音波検査技術の基礎. 第 1 回京都脳神経・脈管超音波セミナー. 京都, 12 月.
- 4) 古幡 博. (ランチョンセミナー) 病院内 EMC (電磁波) における現状と課題. 日本医工学治療学会第 18 回学術大会. 三重, 3 月.
- 5) Furuhashi H, Ishibashi T, Onoue H, Abe T. In vivo study on transcranial ultrasonic thrombolysis of low frequency and low intensity, with montepase. 6th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Lisbon, May.
- 6) Nakagawa K, Ishibashi T, Furuhashi H. Intracranial heating effect by TCD monitoring-in vivo experiment for long time application. 6th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Lisbon, May.
- 7) Shiogai T, Tsunozuka C (Kyoto Takeda Hospital), Ohara T, Imai K, Makino M, Nakajima K (Kyoto Prefectural University of Medicine), Furuhashi H. Quantitative measurements of brain tissue perfusion by transcranial contrast-enhanced harmonic imaging (CHI): correlation with dynamic CT (DCT). 6th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Lisbon, May.
- 8) Manome Y, Nakayama N (Sophia Univ), Furuhashi H. Sonotransduction of a plasmid DNA into the Central Nervous System. 3rd International Symposium on Sonodynamic Therapy. Fukuoka,

Mar.

- 9) Saguchi T, Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Nakayama N (Sophia Univ), Nakagawa K, Furuhashi H. Effect of ultrasound on ischemic brain tissue in rats. 3rd International Symposium on Sonodynamic Therapy. Fukuoka, Mar.
- 10) Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhashi H. In vivo Experimental Study on the acceleration of recanalization time in ultrasonic combined thrombolysis. 3rd International Symposium on Sonodynamic Therapy. Fukuoka, Mar.
- 11) 古幡 博, 石橋敏寛, 中川清隆, 秋山雅彦, 尾上尚志, 阿部俊昭. 家兎大動脈塞栓モデルを用いた経頭蓋的超音波併用血栓溶解療法の検討. 第40回日本エム・イー学会大会. 名古屋, 5月.
- 12) 中川清隆, 石橋敏寛, 古幡 博. 診断用 TCD 長時間使用による脳表温度上昇に関する in vivo 実験検討. 第40回日本エム・イー学会大会. 名古屋, 5月.
- 13) 成相孝一, 石橋敏寛, 古幡 博, 尾上尚志, 阿部俊昭. 超音波照射した脳血管内皮細胞の走査電顕による形態学的評価について. 第20回日本脳神経超音波学会. 奈良, 5月.
- 14) 古幡 博, 石橋敏寛, 秋山雅彦, 尾上尚志, 阿部俊昭. 経頭蓋超音波併用血栓溶解療法の in vivo 実験検討—monteplase との併用実験. 第20回日本脳神経超音波学会. 奈良, 5月.
- 15) 中川清隆, 石橋敏寛, 古幡 博. TCD による頭蓋内温度上昇効果: 最大出力・長時間照射における in vivo 実験検討. 第20回日本脳神経超音波学会. 奈良, 5月.
- 16) 中山尚人¹⁾, 中川清隆, 石橋敏寛, 古幡 博, 中山淑¹⁾ (上智大学). 低出力超音波照射による凝血学的影響に関する実験的検討. 第24回日本バイオレオロジー学会. 横浜, 6月.
- 17) 中山尚人¹⁾, 中川清隆, 佐口隆之, 古幡 博, 中山淑¹⁾ (上智大学). 超音波が及ぼす血液凝集能への影響—ヒト血液による実験的検討. 第4回エンボラス研究会. 東京, 11月.
- 18) Shiohara T, Uebo C, Koshimura M (Kyoto Takeda Hospital), Makino M, Mizuno T, Nakajima K (Kyoto Prefectural University of Medicine), Furuhashi H. Transcranial brain tissue perfusion images by ultraharmonic imaging in comparison with second harmonic imaging and power harmonic imaging. 3rd International Kyoto Symposium on Ultrasound Contrast Imaging. Kyoto, Nov.
- 19) Shiohara T, Uebo C (Kyoto Takeda Hospital), Makino M, Mizuno T, Nakajima K (Kyoto Prefectural University of Medicine), Furuhashi H. Acetazolamide vasoreactivity in vascular dementia and

persistent vegetative state evaluated by transcranial harmonic perfusion imaging and Doppler sonography. Third World Congress on Vascular Factors in Alzheimer's Disease. Kyoto, Apr.

- 20) 桜井淑男, 米良泰彦, 仁田坂謙一, 古幡 博, 谷藤泰正. ICU 内における電磁波環境の測定について. 日本集中治療医学会第29回大会. 岡山, 3月.

V. その他

- 1) 高倉公朋(女子医大), 古幡 博, 矢島 潔(総務省), 井本昌克(厚労省), 笠貫 宏(女子医大), 豊島 健(日本メドトロニック(株)), 野島俊雄(北大), 加納 隆(三井記念病院), 他29名. 電波の医用機器等への影響に関する調査研究報告書. 東京: (社)電波産業会, 2002.
- 2) 古幡 博, 吉田正人(日医機協), 平井俊樹(公定書協). 医療用具の不具合報告の用語の国際的統一に関する研究. 平成13年度厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業報告書. 東京: 日本医療機器関係団体協議会, 2002.

薬物治療学研究室

助教授：景山 茂 臨床薬理学，糖尿病，高血圧

研究概要

当研究室は1995年7月に発足した。名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学とした。わが国では臨床薬理学という新薬開発のための臨床試験，すなわち治験を中心に扱う分野であるという誤った認識が一部にある。当研究室では，治験に特に重点を置くのではなく，内科薬物治療学が中心となるアカデミアにおける臨床薬理学を実践することが主旨である。そこでこの名称を発足時より採用した。

I. 降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響と遺伝子多型に関する研究

インスリン抵抗性と高血圧との関係は私たちの長年の研究テーマである。降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響については既に多くの報告があり，私たちが多くの降圧薬について報告してきた。レニン・アンジオテンシン系を阻害する降圧薬のインスリン感受性に対する作用にはバラツキが認められた。そこで，レニン・アンジオテンシン系に影響する可能性のある遺伝子多型の同定を行い，降圧薬の作用を検討し，アンジオテンシン変換酵素阻害薬に関する無作為化比較試験は以前に終了した。アンジオテンシンII受容体拮抗薬についての無作為化比較試験を本年度終了した。

インスリン抵抗性に関与し得る遺伝子である β_3 受容体およびペロキシソーム増殖薬応答性受容体 γ の遺伝子多型とグルコースクランプ法によって示されるインスリン感受性との関連を検討している。また，レニン・アンジオテンシン系とインスリン抵抗性との関連についてはアンジオテンシノジェンの遺伝子多型を検討している。

II. インスリン抵抗性における障害部位の検討

インスリン抵抗性がブドウ糖代謝の酸化的経路と非酸化的経路のどこに存在するかをグルコースクランプ下で，間接熱量測定法を用いてヒトを対象に検討している。

III. 薬剤反応性遺伝子に関するフィールド研究の準備

薬物の効果や副作用発現の有無を事前に知り，各

個人に適切な薬物療法を行うことは21世紀の大きなテーマである。このため，ある地域住民を対象とした薬剤反応性遺伝子調査に関する準備を他学との共同研究で進めている。2002年度には実施される予定である。

IV. 新GCPと治験に関する活動

新GCPの施行に伴いわが国の治験を取り巻く環境は一変した。本学でも1998年7月に附属病院に治験管理室の設置が承認され，1999年2月に開設された。これに伴い治験コーディネーター4名が導入され，活動を開始した。治験コーディネーターに対して治験，GCP，臨床試験，等の教育活動を行ってきた。これらは治験に留まらず，将来より質の高い臨床研究を行うためには不可欠のインフラストラクチャーである。また，新GCP下においては治験コーディネーターなしに治験を行うことは多くの場合困難であり，仮に行ったとしても質の高い治験を行うことはできないであろう。

本学の治験実施体制が新GCPに適合するよう各種の整備を行い，治験コーディネーターを導入した本学の治験は順調に進行している。2000年度は治験コーディネーターを導入した治験は全体の約70%に達した。

また，新GCP下で国際的な基準から見て批判に耐え得る臨床試験がわが国に定着するよう学内外で活動している。

「点検・評価」

I. 研究

ヒトを対象とした臨床薬理学的研究を行っている。F3病棟にclinical laboratoryがあり，ここで患者あるいは健康者を対象に糖尿病・高血圧・高脂血症の治療薬に関する研究を行っている。

ヒトを対象とする研究はわが国では立ち後れている。とりわけ被験者のリクルートに困難を来している。これは一研究室の問題ではなく，わが国の医療制度や社会の伝統・文化に関係することなので一朝一夕の解決は困難である。しかし，治験管理室の活動を通じてこの点も解決したいと考えている。

ゲノム時代を迎え patient-oriented の臨床研究においても pharmacogenomics の導入は不可欠である。2002年度にはこの方面の研究を行うべく他学との共同研究の準備が整ってきた。

II. 教育

臨床薬理学の講義は1995年度までは6年生を対象に年間6コマ行われていた。これが1996年度から

9~10 コマに増やされ内容も充実してきた。ところが、1998 年度から突然臨床薬理学の講義が廃止されてしまった。2001 年度より薬物治療学として 4 コマの講義が復活した。薬物療法抜きでの現代医療は考えられない中では、臨床薬理学は卒前教育では必須と思われる。

III. 治験管理室の運営

2001 年度は治験コーディネーター 10 名（専任 7 名、兼任 3 名）および治験管理室専属の事務局員 3 名が活動しており、本院の治験環境は大幅に改善した。今後は治験管理室の体制が単に治験に留まることなく、臨床研究全般を推進する施設に発展することが望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokota K, Kato M (Kato Medical Clinic), Shiraishi M, Yamada T (SRL Inc. Toko, Japan), Kageyama S, Sakurai T, Ishibashi K, Yamamoto J, Mimura A, Aihara K, Yokose T, Tajima N. Abnormalities of serum ionized magnesium in type 2 diabetes mellitus. *Advances in magnesium research: nutrition and health* 2001; 381-3.
- 2) Taniguchi I, Yamazaki T, Wagatsuma K, Kurusu T, Shimazu Y, Takikawa K, Yoshikawa M, Kageyama S, Mochizuki S. The DD genotype of angiotensin converting enzyme polymorphism is a risk factor for coronary artery disease and coronary stent restenosis in Japanese patients. *Jpn Circ J* 2001; 65: 897-900.
- 3) Yamamoto J, Kageyama S, Nemoto M, Sasaki T, Sakurai T, Ishibashi K, Mimura A, Yokota K, Tajima N. PPAR γ Pro12Ala polymorphism and insulin resistance in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2002; 25: 25-9.
- 4) 三溝和男¹⁾, 河辺給里²⁾, 佐藤嗣道³⁾, 桶之津史郎⁴⁾, 浜田知久間 (京大大学院医学研究科薬剤疫学), 大橋靖男 (東大大学院医学系研究科疫学・生物統計学), 景山茂, 久保田潔⁵⁾ (東大大学院医学系研究科薬剤疫学). ロサルタンを対象とした日本版処方イベントモニタリング (J-PEM) パイロットスタディの解析結果. *臨床薬理* 2002; 33: 37S-8S.

II. 総説

- 1) 景山 茂. 臨床試験のエンドポイントのあり方. *日臨麻会誌* 2001; 21: 128-9.
- 2) 景山 茂. 薬の上手な使い方—糖尿病治療薬—. *臨床医* 2001; 27: 647-8.

- 3) 景山 茂. 糖尿病患者におけるステロイド療法. *耳鼻展望* 2001; 44: 369-71.

III. 学会発表

- 1) 景山 茂. (シンポジウム)生活習慣病治療薬—付随的作用と予後—. 生活習慣病の薬物療法と予後. 第 22 回日本臨床薬理学会年会, 横浜, 12 月. [*Jpn J Clin Pharm Ther* 2002; 33(3): 531S-2S]
- 2) 山本純子, 景山 茂, 櫻井達也, 石橋健一, 三村 明, 浦島充佳, 相原一夫, 横田邦信, 谷口郁夫, 田嶋尚子. アンジオテンシノーゲン遺伝子多型とインスリン抵抗性との関連—グルコースクランプ法による検討—. 第 118 回成医会総会. 東京, 10 月. [*慈恵医大誌* 2001; 116(6): 413]
- 3) 北村正樹, 加文字理恵, 菊野史豊, 景山 茂. 慈恵大学病院における経口糖尿病薬の使用動向. 第 22 回日本臨床薬理学会年会. 横浜, 12 月.
- 4) 景山 茂. SMO の活用とその問題点 2. SMO のあり方: アカデミアの立場から. 第 22 回日本学術会議薬理学研連臨床薬理シンポジウム. 横浜, 12 月.
- 5) 松木祥子, 川田温子, 松本直美, 渡辺律, 市蘭恵美, 田辺節子, 大石奈津子, 川久保孝, 広瀬俊昭, 戸川道子, 花井 博, 景山 茂. 当院における治験の現状と課題—CRC (治験コーディネーター) のタ立場から—. 第 118 回成医会総会. 東京, 10 月.

IV. 著書

- 1) 景山 茂. 糖尿病治療薬の選び方と使い方. 第 2 版. 東京: 南江堂, 2002.
- 2) 景山 茂. 2. 医薬品に求められる臨床的特性, その試験研究手法と表現 評価項目 糖尿病—治療薬の現状と ICH を踏まえた臨床試験—. 新薬開発評価の基礎と臨床 研究会編. 新薬開発評価の基礎と臨床. 東京: (有)デジタルプレス, 2001. p. 149-56.

V. その他

- 1) 景山 茂. ブリッジング試験のあり方—科学と行政—. *臨床薬理* 2001; 32: 141-2.

臨床研究開発室

教授：栗原 敏
(兼任)

講師：浦島 充佳 癌の分子分類, 臍帯血研究,
疾病素因

講師：松島 雅人 糖尿病合併症の診断精度
(兼任)

研究概要

I. 臨床研究開発室設立主旨

臨床研究とは (1) より効果的に病気を診断・治療する, (2) 病因をつきとめる, (3) 病態を理解する, (4) 病気の発生を予防するため, 臨床の場より疫学的手法を用いてエビデンスを構築する学問である。学祖高木兼寛は, ビタミンが発見される前にこの臨床研究から得た知見を基に脚気を予防し多くの人々を救ったのは周知の事実である。本学設立の経緯を鑑みると, 私たちは国内でも率先して臨床研究を推進しなくてはならない立場にある。しかしながら, スタッフは日々の臨床業務に追われ臨床研究を自ら立案実行できないのが現実である。さらに, 臨床研究の方法論も進歩し, 専門的知識なくして推進することは学外で評価されないだけでなく, 倫理性に抵触することすらあり得る。そのような状況下で2001年9月より総合医科学研究センター内に臨床研究開発室が設置された。当研究室の使命は1人でも多くの人の健康を守るため, 1つでも多くの, 少しでも質の高い学内発の臨床研究を関係者の和を尊びながら推進することにある。既に, いくつかの臨床部門からは臨床研究に関する相談を受け, アドバイス・協力をパイロット的に開始し, 順調にすすんでいる。

II. EBM クリニカル・リサーチ・セミナー

平成13年度は学内スタッフを対象に臨床研究の方法論に関して22回にわたり夜間セミナーを行った。最初の4回は生物統計学の基礎を, 5回目からはSTATA (統計ソフト) を使用しての実際の臨床データの解析を行った。初期約70名の参加があったが, 徐々に減衰し, 最終的には20人弱となった。人数減少の要因の1つとして, 基礎コースから演習コースへのギャップが大きかったと考え, その間をうめるような内容を盛り込み, 来年度も開催予定である。

III. 臨床研究コンサルティング

(1) 臨床研究デザイン (必要対象人数計算も含

む), (2) プロトコール作成 (臨床試験などが中心), (3) 倫理委員会申請書類作成 (臨床試験コントローラー (割付等)), (4) OCR を用いた患者データ入力 (事前要相談), 統計解析論文作成 (疫学, 統計学に関する部分), (5) 医局会などにおける臨床研究・臨床疫学方法論に関する講演を主な業務としたコンサルティンググループを開設した。臨床研究開発室に電話予約→関係者を交えての小会議を行う→個々の研究内容に応じて対応→結果に関する討論→主任研究員が結果を学会・誌上发表する, という流れをとっているが, 健康医学センター, 外科, 内視鏡科, 内科, 精神科, 看護学科などから相談を受けた。

IV. 癌の分子分類

食道癌患者を対象に Affymetrix 社の DNA チップを用いて12,600の遺伝子RNA発現を解析した。同一患者から癌組織と正常食道組織を採取し, その比を hierarchical clustering することにより, 臨床予後と非常に相関の強いクラスターを得ることができた (Cancer Res: in press)。

V. 臍帯血研究

妊娠中, 母親から胎児へ移行したダイオキシンおよび重金属が小児の知的発育にどのような影響を与えるかを検証する。

臍帯血研究の sub-study として双胎研究も行っている。慈恵では年間40組以上の双胎児の出産がある。一卵性双胎と二卵性双胎の知能, 行動を比較することにより, 遺伝的要素がどの程度人の知的発達, 行動, 性格に影響を及ぼすかを研究している。

VI. 疾病素因の研究

遺伝子多型 (SNPs) と病態

透析患者における, 二次性副甲状腺機能亢進症と関連の深い遺伝子を通常の chi-square test, ANOVA でスクリーニングし, permutation test で確認した。さらにハーバード大学の開発した haplotyper を用いて, 本当に病気と関連する遺伝子多型を決定していく。(論文作成中)

VII. 糖尿病合併症の診断精度

感度と特異度から ROC を描く。他の診断法の評価にも応用できる。(J Ped Hematol Oncol: submitted)

VIII. 神経芽細胞腫分化誘導の DNA チップによる解析

Retinoblastome 遺伝子が大きな役割を演じる事が判明した。(J Ped Hematol Oncol: submitted)

IX. 気象データからの感染症流行予測, 地球温暖化の健康に及ぼす影響に関する研究

環境省からの委託を受け, 推進中。(Jpn J Inf Dis: in press)

「点検・評価」

本年度は, 臨床研究開発室発足初年である。臨床研究推進のための教育講演は各部署, 他施設より依頼を受け, また, 学内セミナーも 10 月から 6 月まで 2 週間毎に開催, 各科の臨床研究のサポート等も行い, 目に見えない形ではあるが前進しているものと確信する。平成 14 年度からは癌分子分類に関して原著論文の執筆, EBM 関連の書籍の執筆, 双胎も含めた臍帯血研究臨床研究も順調なスタートをきった。また平成 14 年度より学生教育, 更に平成 15 年度からは大学院も受け入れる予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kuwashima N, Kageyama S, Eto Y, Urashima M. CD40 ligand immunotherapy in cancer: an efficient approach. *Leuk Lymphom* 2001; 421: 367-77.
- 2) Urashima M. p16INK4A gene alteration in leukemogenesis. *Recent Advances in blood* 2001; 113-21.
- 3) 浦島充佳. 薬物治療と EBM. *薬の知識* 2002; 53: 70-3.
- 4) 松島雅人. Evidence は見つけたけど, その治療法は経験がないが・・・どうしたらよいか教えてください. *治療* 2002; 84: 669-71.
- 5) 浦島充佳. 小児薬物投与の理論と実際. *小児内科* 2002; 34: 291-5.
- 6) 松島雅人. 経口薬治療—UKPDS をどうとらえるか. *糖尿病* 2002; 45: 9-11.
- 7) 浦島充佳, 桑島成男. CD40 リガンドによる抗腫瘍免疫増強. *臨免疫* 2001; 36: 747-50.
- 8) 浦島充佳. 本学における医学研究をめぐって 教育の面から 臨床研究推進のための学生教育. *慈恵医大誌* 2001; 116: 326-33.
- 9) 浦島充佳. 小児の治療におけるインフォームドコンセント. *治療* 2001; 8: 486-9.
- 10) 浦島充佳. 21 世紀の疫学研究 マクロ医学的思考.

治療 2001; 8: 3146-7.

III. 学会発表

- 1) Urashima M. Qualitative Research. How to teach clinical practice. Toronto, June.
- 2) Urashima M. Implimenting preventive medicine. (Summer Session) Harvard School of Public Health. Boston, Aug.
- 3) Urashima M. Risk management in health care. Health care negotiation and conflict resolution leadership. Boston, Mar.
- 4) 山本純子, 景山 茂, 櫻井達也, 石橋健一, 三村 明, 浦島充佳, 相原一夫, 横田邦信, 谷口郁夫, 田嶋尚子. アンギオテンシノーゲン遺伝子多型とインスリン抵抗性との関連 グルコースクランプ法による検討. 第 118 回成医学会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2001; 116: 413]
- 5) 浦島充佳, 進藤奈邦子, 岡部信彦. 手足口病/ヘルパンギーナ/無菌性髄膜炎を流行させる気象条件. 第 118 回成医学会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2001; 116: 422]
- 6) 浦島充佳, 鈴木英明, 湯坐有希, 秋山政晴, 大野典子, 衛藤義勝. 弱毒サルモネラ菌を運び屋とした悪性リンパ腫に対する CD40 ligand 経口遺伝子治療開発. 日本小児科学会. 仙台, 5 月. [日小児会誌 2001; 105: 359]
- 7) 浦島充佳, 衛藤義勝. マイクロアレイを用いたダウン症 21 番染色体 7. 遺伝子発現の解析. 日本小児科学会. 仙台, 5 月. [日小児会誌 2001; 105: 261]

IV. 著 書

- 1) 浦島充佳. 医師のための海外留学アラカルト. 東京: バイオメディカ, 2001.

V. その他

- 1) 浦島充佳. How to make クリニカル・エビデンス (連載). *週間医学界新聞*
- 2) 浦島充佳. NBC テロリズム—ハーバード大学の対テロ戦略—. 東京: 角川書店, 2002.

実験動物施設

教授：大川 清 腫瘍生化学，病態生化学
(兼任)
助教授：岩城 隆昌 実験動物学（特に齧歯類の解剖学，実験動物用装置の開発，ビーグル犬の繁殖生理学）

研究概要

I. マウスの断面解剖アトラス出版

近年，データベースや内外研究所等のホームページから各種マウスの遺伝学および免疫学的詳細な情報が簡単に得られるようになったが，脳や胎生期を除く解剖学的な情報は十分とはいえない状況が未だに存在している。そのためマウスの第2胸椎棘突起が特徴的に長いことや胸腺が頸部にも存在すること等の情報が内外の解剖学書の記述から欠如し，さらに「マウスの子宮角はウサギのそれと同様に，左右独立して子宮頸管に移行する」といった誤った記述（マウスの子宮体後部は1つの子宮頸部を形成して腔内に開口）が実験動物学の著明な書籍で解説されている。我々は平成5年に，実験動物の断面解剖アトラス・ウサギ編（チクサン出版社：英語，ラテン語，日本語併記）を，平成9年に実験動物の断面解剖アトラス・ラット編（チクサン出版社：英語・日本語併記）を作成出版した。上記経験を基に，平成13年9月，クローズドコロニー系マウスの肉眼・顕微形態および断面解剖学的情報をカラー写真を使って表記したマウスの断面解剖アトラス（アドスリー・丸善（東京）：英語日本語併記）を作成出版した。

このアトラスは米国のライフサイエンスプロダクトの一つ，Braintree Scientific, Inc. のホームページ上で，世界初のカラー写真によるマウス解剖アトラスで，現在入手可能なマウスアトラスとして最高の出版物であると紹介されている。そして現在この本は，日本以外に米国，フランス，スイス，エストニア，オランダで販売されている。

II. TNF- α が及ぼす黄体血管内皮細胞の形態変化

黄体退行にともなう黄体血管内皮細胞の退行にはプロスタグランディンが関わるとされている。今回私たちは黄体退行作用を有する腫瘍壊死因子（TNF- α ）が黄体血管の内皮細胞に及ぼす影響を検討した。この結果，TNF- α は黄体の血管内皮細胞に

対して形態変化を起こさせること，そして，この変化はプロスタグランディンの作用をインドメサシンによって抑制した場合においても起こることより，TNF- α はプロスタグランディンの作用を介することなく直接的に血管内皮細胞に退行的な作用を示すことが示された。

III. 実験動物施設を利用する講座等との共同研究

本学において行われる動物実験に関するアドバイスなどの研究支援も我々の大切な研究教育活動の一つである。本年度に行われたこれらの研究支援は以下の通りである。

- 1) 超音波を用いた血栓溶解に関する研究（ME研究室）
- 2) 漢方製剤を用いた腸管運動の制御に関する研究（外科学講座）
- 3) ラジアルフロー型バイオリアクターによる人工肝の開発と応用に関する研究（内科学・臨床検査医学・脳外科学・薬理学等）。

「点検・評価」

今期は施設移転準備のために全勢力を費やした。結果，大学1号館地下1階と地下2階に建設された実験動物施設は，今後の本学の実験動物を使用した研究活動を大きく支えることができるものと確信できた。

解剖学第1と共同で製作したマウスの断面解剖アトラスは，三作目の解剖アトラスで，現在入手可能なマウスアトラスとして最高の出版物であると内外の実験動物関係者から称され，日本のみならず，海外5ヶ国で販売されている。

一方，当施設の岩城は実験動物技術の編集部長とし同学会誌の発行，また公私立大学実験動物施設協議会幹事・調査編集委員長とし同協議会記録 No9 の作成を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takagi M, Akiba T, Yamazaki Y, Nariai K, Iwaki T. The wound-healing effect of fibrin glue for tracheal anastomosis in experimental pulmonary surgery. Surg Today 2001; 31: 845-7.
- 2) Iwaki T, Hayakawa T. Study for ultramicroscopic anatomy of the mouse. Exp Anim 2002; 51 (3): 296.
- 3) Iwaki T, Hayakawa T, Yamashita H, Yokota S. Study for publishing an anatomical color atlas of

- laboratory mouse. *Exp Anim* 2001; 50(3): 253.
- 4) Nariai K, Numazaki S, Iwaki T, Ohkawa K, Kondo M, Tanaka T, Kanayama K, Sato K, Takahashi H. Quantitative and qualitative evaluation of macrophages collected from the rabbit regressive corpus luteum. *J Jpn Immunol Reprod* 2001; 16(2): 5-8.
 - 5) 渡辺直熙, 増田明子, 松田恵海子, 成相孝一, 柴崎敏昭. フェキソフェナジンによる全身アナフィラキシー反応および好酸球増多の抑制. *Prog Med* 2001; 21(12): 2821-5.

atlas of sectional anatomy of the mouse. Tokyo: Maruzen, 2001.

III. 学会発表

- 1) 成相孝一, 青木正隆, 岩城隆昌. 過排卵を誘起した lpr マウスにおける異常卵子の出現率について. 日本実験動物科学技術大会 2001. 横浜, 5月. [*Exp Anim* 2001; 50(3): 213]
- 2) 松田恵海子¹⁾, 増田明子¹⁾, 成相孝一, 柴崎敏昭¹⁾ (共立薬大), 渡辺直熙. フェキソフェナジンによるアナフィラキシー反応の抑制第13回日本アレルギー学会. 横浜, 5月.
- 3) Kawasaki N, Nariai K, Nakao M, Nakada K, Hanyuu N, Furukawa Y, Iwaki T, Yamashita H, Aoki T. The effect of the Chinese herbal medicine Dai-kenchu-ton intestinal blood flow. US-DDW 2001. Atlanta, May.
- 4) 成相孝一, 石橋敏寛, 古幡 博, 尾上尚志, 阿部俊昭超音波照射した脳血管内皮細胞の走査電顕による形態学的評価について. 第20回日本脳神経超音波学会. 奈良, 5月.
- 5) 成相孝一. TNF- α が黄体期の卵巣血流量および黄体の血管内皮細胞の形態におよぼす影響. 第24回成医学会柏支部例会. 柏, 7月.
- 6) 成相孝一, 高橋 弘. 家兎の黄体から採取されるマクロファージに関する量的および質的検討. 第25回成医学会柏支部例会. 柏, 12月.
- 7) 成相孝一, 高橋 弘. TNF- α が黄体期の卵巣血流量および血管内皮細胞の形態におよぼす影響—特に prostaglandin との関連について—第16回日本生殖免疫学会. 東京, 12月.
- 8) 岩城隆昌, 鴻池将義. モルモットからミニブタまで利用可能な手術用固定器具の開発. 平成13年度実験動物技術者協会関東支部総会. 東京, 3月.
- 9) 岩城隆昌, 早川敏之, 山下 廣, 横田節子. 実験動物の解剖アトラス(マウス編)の出版について. 日本実験動物科学技術大会 2001. 横浜, 5月.

IV. 著 書

- 1) Iwaki T, Yamashita H, Hayakawa T. A color

アイソトープ実験施設

教授：福田 国彦 放射線診断学
(兼任)
助教授：瀧上 誠 放射線物理学，放射線管理
学
講師：吉沢 幸夫 分子遺伝学

研究概要

I. ETA変換ファージの溶原化機構

黄色ブドウ球菌の産生する表皮剥脱毒素(ET)は、その血清型によりETAとETBに分類できるが、いずれも外来性の遺伝子で、*eta*遺伝子は溶原化ファージ上に存在する。ファージの溶原化は、アタッチメントサイトと呼ばれるファージDNAと菌体DNAに共通な配列におけるDNA組換えによって起こる。組換えの位置は非常に特異的で、溶原化と脱溶原化の繰り返しによってもファージゲノムや菌ゲノムの恒常性が保たれる。ETA変換ファージ ϕ -ZM-1およびETA産生菌ZM, A5, A159, st91-41よりPCR法を用いて、*eta*遺伝子を含むDNA断片を調製した。塩基配列を決定したところ、*eta*遺伝子の停止コドンから数えて328塩基下流でファージDNAの宿主菌DNAへの挿入が起こっていた。この領域には、従来報告されている黄色ブドウ球菌ファージのアタッチメントサイトコア(core)構造と同一性を示す配列があった。Core構造の前後には8塩基のダイレクトリピート(DR)が二つずつ存在したが、DRの塩基配列は他のファージとの同一性は認められなかった。組換えはcore構造ではなく、4つ目のダイレクトリピートの端で起こっていた。

II. アイソトープの医学利用および測定法に関する研究

シンチレータとして固体、液体のものが広く使用されているが、気体状の低エネルギー純 β 放出核種、特にトリチウム(^3H)を、直接測定できるシンチレータは実用化されていない。このため、気体状 ^3H の測定には液体シンチレータが用いられているが、測定に先立ち気体性試料を捕集するための試料調製が不可欠であり、このため、捕集装置の使用をはじめ、時間がかかり、捕集効率など多くの誤差要因を含むため、測定結果の信頼が低いなど多くの問題点が指摘されてきた。このため、気体状 ^3H を直接測定できる霧状シンチレータを開発し、その特性を調べた。超音波発生装置を用いることにより液体シンチ

レータを容易に霧状に変えることができることを見出し、シンチレータの蛍光体濃度、超音波発振器の性能など作動条件を変えることにより、シンチレータの消費量を著しく減らし、計数効率の向上と、動作の安定性を図った。

核医学診療においては β - γ 放出核種が使用されているが、純 β 放出核種である ^{89}Sr 、 ^{90}Y 、 ^{32}P による疼痛緩和やRI治療が、我が国においても、視野に入っている。このため、核医学分野においても純 β 放出体に対する管理が必要となる。現在、核医学施設においては γ 放出核種を対象としてNaI(Tl)シンチレータが排水モニタの検出器として用いられているが、 β 放出核種を測定することができない。このため、核医学に使用される純 β 放出核種の β 線エネルギーが大きいことを利用して、チェレンコフ効果を利用した排水モニタを提唱した。チェレンコフ効果を利用すると、 γ 線の影響を除去できるので、 β 放出核種だけを特異的に検出できる。また、排水そのものがチェレンコフ媒体となるので測定器の構成が簡単であり、法令に定められた濃度限度と比較して、十分、低濃度まで測定できる。

「点検・評価」

研究面については、黄色ブドウ球菌に関するETA変換ファージの溶原化機構、および、RIの測定・医学利用を課題としている。

黄色ブドウ球菌の産生する様々な菌体外毒素や酵素の中で、ETBのように産生能が不安定なものはプラスミド由来の遺伝子とされ、一方、産生能が安定な毒素や酵素の遺伝子は菌体DNA上に存在するとされてきた。しかし、黄色ブドウ球菌の染色体DNAには、溶原化ファージやトランスポゾンなど、多くの外来DNAが含まれている。外来DNAの染色体への挿入機構を明らかにする上で、ETA変換ファージDNAと菌体DNAの組換えがどのような塩基配列で起こっているのかを決定することは重要であり、本年度はこの問題に取り組んだ。

一方、放射線測定法として霧状シンチレータを開発し、実用性を検討した。また、 ^{89}Sr など高エネルギー β 放出核種の臨床利用を視野に入れ、放射線管理上必要な排水モニタとしてチェレンコフ効果を利用した検出器を試作し、その性能を検討した。これらの技術はいずれも新しい発想に基づく測定法として評価され、これからの進展により、多方面への応用が可能となる。

教育面については、RI利用の基礎技術の習得を目的として大学院共通カリキュラムを担当し、さらに、

3年生の研究室配属者に対する RI 教育訓練を行った。RI 実験研究施設の利用者に対しては、進展する RI 利用技術の導入と普及を図るとともに、特に、施設を初めて使用する実験者については、放射性物質の安全取扱いに対するアドバイスを行っている。なお、本年度は、放射線障害防止法令に基づく教育訓練を 7 回実施し、182 名が受講し、24 講座 126 名が RI 使用者として登録した (RI 搬入：89 件、使用量：4.7 GBq)。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujii H (Tokyo Med and Dent Univ), Takiue M. Foggy scintillation counting technique. Appl Radiat Isot 2001; 55: 517-20.

III. 学会発表

- 1) 吉沢幸夫. ETA 変換フェージ溶原化機構の解析. 第 74 回日本細菌学会総会. 岡山, 4 月.
- 2) 吉沢幸夫, 進士ひとみ, 内田敦子, 益田昭吾. フィブネクチン結合タンパク変異株の作成とその性状. 第 46 回ブドウ球菌研究会. 徳島, 9 月.
- 3) Fujii H (Tokyo Med and Dent Univ), Matsuno K (Fujii Eng Co. Ltd.), Takiue M. Construction of liquid waste monitor using the Cerenkov technique for nuclear medicine. International Conference on Advances in Liquid Scintillation Spectrometry. Karlsruhe, May.
- 4) 藤井張生(東医歯大), 松野 清(富士電エンジ), 瀧上 誠. 霧状シンチレータの開発. 第 38 回理工学同位元素・放射線研究発表会. 東京, 7 月.

研 究 室

体 力 医 学 研 究 室

教 授：宮野 佐年 リハビリテーション医学一般，循環器疾患，中枢神経疾患
講 師：山内 秀樹 運動生理学，筋組織化学

研 究 概 要

I. 強制運動，随意運動と感染に対する抵抗力

強制的な運動と随意的な運動の違いにより感染に対する抵抗力に差があるか否かを検討した。被検動物は ddY 系雄性マウス 5～6 週齢を用いた。強制運動は遊泳運動とし随意運動は回転ドラム付ケージを用いた 24 時間の自由運動であった。トレーニング期間は 2 週間とした。トレーニング終了後腹腔内に大腸菌 (1/2 致死量) を注入しその生存数を追跡した。強制運動群と随意運動群の生存数をそれぞれの対照群と比較すると強制運動群のほうが生存数が高く，その生存率は 80% を示した。2 週間の遊泳トレーニング群で顆粒球の上昇がみられることから，強制運動群では顆粒球の働きが関わっているものと推察される。随意運動群はその対照群との間に差はみられなかった。随意運動群の走行距離と感染に対する抵抗力をみると，生存群で走行距離は長く，死亡群で短い傾向にあった。これらの成績から，運動の感染に対する抵抗力は運動の質的な違いにより異なることが推察された。

II. 骨格筋の廃用性変化の部位特異性

非荷重に伴うラット足底筋における筋線維の特性変化を筋長軸方向の部位間で検討した。測定部位は近位端から筋長の 10% (近位) と 50% (中間位) 部位とした。対照群において，中間位に比べ，近位では type II B と type II D/X 線維比率の高値と，type II A，II C，I 線維比率の低値が観察された。また，全てのタイプにおいて，筋線維横断面積は近位では中間位に比べ低値を示した。非荷重 3 週間後に type II B 線維比率の増加と type II D/X 線維比率の低下が観察され，その変化は近位で大きい結果が得られた。Type II A と type I 線維比率の低下は非荷重 8 週間後に中間位においてのみ観察された。全てのタイプにおいて，筋線維の萎縮は近位に比べ中間位で顕著であった。以上の結果は，非荷重による筋線維

のタイプやサイズの変化は筋長軸部位により異なることを示唆する。

III. 骨格筋の廃用性変化に対する加齢とビタミン E 補充の影響

3 週間の非荷重による筋力発揮能の低下は若齢 (4 カ月齢) に比べ，高齢 (25 カ月齢) で顕著であり，また，速筋の足底筋 (PLA) に比べ，遅筋のヒラメ筋 (SOL) で顕著であった。若齢の SOL では，収縮機能とミオシン重鎖 (MHC) 分子種組成から速筋化を認めたが，高齢の SOL では認められなかった。この結果は加齢に伴う可塑性の低下を示唆している。一方，PLA では若齢，高齢ともに非荷重による速筋化は認められなかった。ビタミン E 補充 (体重 1kg あたり 50 mg を隔日，腹腔内投与) により筋内 α -tocopherol 濃度は約 2 倍増加し，酸化ストレスの減少 (過酸化脂質濃度の減少) が確認されたが，非荷重による萎縮や速筋化に対する影響は観察されなかった。以上の結果から，後肢懸垂による非荷重状態では，過酸化脂質濃度の上昇がみられないことやビタミン E 補充の効果の不足から，非荷重が招来する筋萎縮に酸化ストレスの関与の可能性は低いと考えられた。

IV. 非荷重による骨格筋収縮蛋白の経時変化

非荷重による筋原線維蛋白 (MP) と MHC 分子種の発現変化について検討した。SOL では MP 濃度の減少が非荷重 3 週間以降に観察されたが，PLA と内側腓腹筋 (MG) では非荷重 8 週間まで変化が認められなかった。この結果は，非荷重による速筋の筋重量低下は，機能的な萎縮を反映するが，SOL の筋重量低下は機能的な萎縮を過小評価することを意味する。MHC 分子種組成はいずれの筋においても MHC I から II b 方向への発現変化が認められたが，筋により変化の程度に違いがみられた。PLA と MG では MHC 分子種組成の変化は非荷重 8 週間においてのみ観察されたが，SOL では非荷重 3 週間においてのみ観察されたことから，MHC 分子種の発現変化は速筋に比べて遅筋の SOL で先行すると考えられた。

V. 非荷重と運動による骨応答

非荷重による骨密度低下に対する等尺性荷重負荷の影響をラットを用いた基礎実験から検討した。3

週間の非荷重により、大腿骨全体の骨密度の低下がみられた。領域別骨密度評価により、非荷重による骨密度低下は遠位で顕著であり、骨幹部では骨密度低下を認めなかった。等尺性荷重負荷（週6日、1日30分間）は大腿骨遠位の骨密度低下を約50%抑制した。非荷重による骨量低下に対する等尺性運動療法の有用性を示唆した。

発育期の蛋白摂取不足と習慣的な持久性運動が骨の発達に及ぼす影響を骨密度と破断特性の面から検討し、蛋白摂取不足は骨量の発達を抑制し、骨折に対する脆弱性を引き起こすこと、また習慣的な運動は部分的な骨強化、とくに骨幹部と遠位骨端部に有効であることを示した。

「点検・評価」

今年度も引き続き、看護学科、第三看護専門学校
の体育実技（第三看護専門学校、夏期教育キャンプを含む）ならびに医学科の研究室配属を担当し、学生教育に成果をあげた。研究面では個々の研究者が科学研究費の採択により充実した研究成果の蓄積に努力している。学外との共同研究も成果を上げている。また、(株)三菱ウェルファーマからの委託研究も2年目となり、学会、研究会で成果を報告した。本年度の研究実績は原著論文2、学会発表11、研究会発表2であり、昨年度の実績を上回るものであった。研究成果の論文発表になお一層の努力が必要と思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 山内秀樹, 田端淳一(東京都衛生局), 遠藤千草(横浜国立大学), 宮野佐年. ラット足底筋の組織化学的特性と非荷重による変化: 長軸方向の部位間における比較. *リハ医* 2001; 38: 832-8.
- 2) 辻本尚弥(久留米大学), 鈴木英樹¹⁾, 平野朋枝(大阪大学大学院), 山内秀樹, 春日規克¹⁾(愛知教育大学). ラット下肢骨格筋に対する活動量制限の影響. *久留米大学比較文化研究* 2001; 28: 141-51.

III. 学会発表

- 1) 小川芳徳, 宮野佐年. 強制運動, 随意運動と感染に対する抵抗力. 第56回日本体力医学会. 仙台, 9月. [体力科学 2001; 50: 832]
- 2) 山内秀樹, 宮野佐年. 非荷重による筋萎縮と筋収縮蛋白の変化. 第38回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38: S 263]
- 3) 山内秀樹, 遠藤千草(横浜国立大学), 益子詔次(宇

都宮大学), 宮野佐年. 後肢懸垂に伴う大腿骨骨密度低下と荷重負荷の影響. 第122回日本体力医学会関東地方会. 東京, 6月. [体力科学 2001; 50: 671]

- 4) 山内秀樹, 遠藤千草(横浜国立大学), 宮野佐年. 非荷重に伴うラット足底筋の筋線維組成ならびに筋線維サイズの部位特異的变化. 第9回日本運動生理学会. 横浜, 7月. [Adv Exerc Sports Physiol 2001; 7: 140]
- 5) 山内秀樹, 刈谷文彦(国際武道大学), 遠藤千草(横浜国立大学), 宮野佐年. 高齢期の廃用性筋萎縮に対するビタミンE補充の影響. 第56回日本体力医学会. 仙台, 9月. [体力科学 2001; 50: 762]
- 6) 山内秀樹, 宮野佐年. 高齢期の非荷重による筋萎縮と活性酸素ストレスとの関係. 第118回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2001; 116: 407-8]
- 7) 山内秀樹, 刈谷文彦(国際武道大学), 宮野佐年. 高齢ラットの廃用性筋萎縮に対する運動効果. 第79回日本生理学会. 広島, 3月.
- 8) 安保雅博, 宮野佐年, 山内秀樹, 殷 祥洙. 実験的脳卒中ラットの作成. 第38回リハビリテーション医学会. 横浜, 6月. [リハ医 2001; 38: S 213]
- 9) 遠藤千草¹⁾, 山内秀樹, 湊久美子²⁾, 代谷陽子²⁾(和洋女子大学), 木村真規(共立薬科大学), 森本 茂¹⁾(横浜国立大学), 宮野佐年. 骨の発達に及ぼす蛋白摂取量と習慣的運動の影響. 第56回日本体力医学会. 仙台, 9月. [体力科学 2001; 50: 795]
- 10) 刈谷文彦¹⁾, 山内秀樹, 小林啓三¹⁾, 成澤三雄¹⁾(国際武道大学), 中原凱文(東京工業大学). 自発的身体活動とラット骨格筋の形態的・機能的変化の関係について. 第56回日本体力医学会. 仙台, 9月. [体力科学 2001; 50: 776]
- 11) 萩原博道, 山内秀樹, 山崎洋次, 宮野佐年. 筋クランプに対する塩酸サルボグレートの作用機序についての基礎的研究. 第16回日本整形外科基礎学術集会. 広島, 10月. [日整会誌 2001; 75: S1073]

V. その他

- 1) 山内秀樹. 筋収縮機能の適応変化: 加齢と廃用の影響. 第18回筋肉の会. 仙台, 10月.
- 2) 萩原博道, 山崎洋次, 山内秀樹, 宮野佐年. 5-HT_{2A}受容体拮抗薬の筋クランプに対する作用機序についての基礎的研究. 第7回関東甲信越セロトニン研究会. 東京, 2月.

宇宙航空医学研究室

教授：栗原 敏 環境生理学
助教授：須藤 正道 航空・宇宙医学，重力生理学，情報科学

研究概要

I. 微小重力環境における手動制御機能低下に関する生理学的研究

宇宙環境利用に関する公募地上研究として以下の研究を行った。国際宇宙ステーション計画による宇宙空間におけるオペレータ作業の増加，滞在期間の長期化などが，宇宙飛行士の作業能率に制限を与えるのみならず，大事故にもつながりかねない。そのため，その生理的機序を明らかにし，かつ臨床的あるいは工学的（マンマシンインターフェイスによる）に対処する方法を得る必要があると考えられる。本研究は手動制御の機序に密接に関わると考えられる微小重力環境における眼窩内の moon face と同様の浮腫の存在，視標を追跡する眼球運動そのものの制限，体液移動が手動制御に与える影響，前庭機能と手動制御との関連，固有感覚－運動制御系と手動制御特性劣化との関連などについて検討し，微小重力環境による手動制御特性劣化の機序を生理学的に明らかにすることを目的としている。

上記の実験を行う上で，本年度はノート型コンピュータを用いた手動制御特性を計測する装置および，位置覚刺激運動計測装置を作成した。手動制御特性測定装置はジョイスティックを用いコンピュータ画面に表示した上下に移動する指標を中央部に静止するように制御できるか度合いを計測できるようにした。位置覚刺激運動計測装置は右手首をトルクモータにより他動的に屈折運動させ，その運動角度と同じ運動を左手首の屈折により行いその角度を測定し，一側に入力した位置覚を反対側と同様の運動ができる度合いを計測できるようにした。本年度は，装置の動作確認まで行った。

II. 航空機内環境が下肢血行動態に与える影響の検討

財団法人航空医学研究センターの委託研究として以下の研究を行った。航空機利用に伴う深部静脈血栓症（DVT）が「いわゆるエコノミークラス症候群」として注目を集めている。しかし，航空機内環境と血栓症発症との因果関係については全く検証されていない。そこで，名古屋大学環境医学研究所の低圧

シミュレータを用いて，気圧 0.7 気圧，室温 25°C，湿度 36% 環境における 1 時間の座位安静が血液凝固因子および血液分布などに与える影響について検討した。被験者は健康成人ボランティア男性 8 名（年齢 22 歳，身長 175 cm，体重 73 kg）とし，座位安静と，座位のまま足首の背屈，底屈運動による運動負荷を 10 分毎に 1 分間行ったときとの下肢血行動態の変化の測定を行った。また，コントロールとしては 1 気圧，室温 25°C，湿度 65% で同様の実験を行った。それぞれの測定は日を変え同時刻に行った。測定項目は採血によるヘマトクリット値と血液凝固因子，インピーダンス法による下肢容積（水分量），近赤外線分光法による組織酸素飽和度とヘモグロビン量，メジャーによる脛脛周囲径などとした。インピーダンス測定と近赤外線分光法は右足で，採血と脛脛径は左足で測定した。結果として，常圧環境と低圧環境とでは統計的に有意差は認められなかったが，下肢水分量，脛脛周囲径，組織 Hb 量は曝露時間に比例して増加したが，低圧環境および運動群はコントロール群より増加が少ない傾向にあった。足で採血したヘマトクリット値の安静 1 時間後の変化はコントロール群（1 気圧）は高くなり血液の濃縮傾向が見られたが，低圧環境（0.7 気圧）では Ht 値の上昇は少なかった。また，運動することにより，Ht 値の増加は見られなくなった。

III. 共同研究

1) 国際共同長期ベッドレスト研究

フランスで行われた 90 日間の 6 度ヘッドダウンベッドレスト（模擬無重量状態）が人体に与える影響について研究し，身体組成の測定を担当した。宇宙では微小重力の影響により体液の胸部・頭部方向へのシフト，循環血液量の減少，筋肉の萎縮，などが生じる。しかし，それらを測定するには大型の装置が必要である。そこで生体インピーダンス法を用いて非侵襲的に体組成を測定し，宇宙空間での本測定方法の有用性を検討した。

2) 微小重力環境における脳循環と覚醒水準の変化がパフォーマンスに及ぼす影響

順天堂大学医学部との共同研究で，微小重力環境の模擬法として知られている 6° head-down bed rest が水平臥床とどの程度違うのかを調べるために，3 日間の bed rest を 6° head-down と水平とで行い，それぞれの体液分布の変化について解析を行った。

3) 高重力負荷が発育期のラットの筋に与える影響

大阪大学健康体育部との共同研究で、ラットを用いて、2gの重力を生後5日目から3ヶ月間連続負荷したときの筋の発育、性質について検討した。

「点検・評価」

本年度の研究は学外での研究と測定装置の作成が主となったが、開発した装置は完成度の高いものとなった。海外での研究はデータを取得している途中である。研究成果に対し学会発表は行っているが論文発表が少ないことが反省点である。

教育面では、医学科4年生の研究室配属において、1時間の座位安静が下肢血行動態に与える影響と弾性ストッキングによる影響に関する実験を行い、研究の計画から論文作成(レポート)まで一連の作業の指導ができた。講義に関しては、医学科1,2年生、慈恵看護専門学校、慈恵青戸看護専門学校、慈恵第三看護専門学校の1年生の講義を担当し、生理学、情報科学、コンピュータ演習の講義・演習を行い教育成果をあげた。

また、医学科1年生の学生生活アドバイザーとして新入生へのアドバイスをを行った。

社会的活動としては、日本宇宙航空環境医学会の事務局として、学会運営、事務、会計、学会誌編集などの作業を行い、学会に対する貢献をした。

さらに2002年に宇宙開発事業団筑波宇宙センターで開催される第4回アジア太平洋航空宇宙医学会の事務局も本研究室におかれ、会議開催の準備を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 肥田和恵¹⁾, 野村泰之¹⁾, 渡辺佳治¹⁾, 五十嵐眞(日大総合科学研究所), 茂木立学¹⁾, 須藤正道, 関口千春, 木田亮紀¹⁾(日大耳鼻咽喉科). 長時間側臥の重力方向変換にともなう体平衡維持機能の変動. 宇宙航空環境医 2002; 39(1): 219-25.

III. 学会発表

- 1) Ishii M, Yoshida S, Nakamura M, Yaguchi Y, Moriyama H, Sekiguchi S, Sudoh M. Asynchronous condition of time and space in the process of motion sickness under kiner acceleration. Aerospace Medical Association, 72nd Annual Scientific Meeting. Reno, May. [Avat Space Environ Med 2001; 72(3): 295]

- 2) Sugiyama Y, Fu Q, Niimi Y, Sudoh M, Koga K. Muscle sympathetic nerve activity in response to lower body positive pressure. Aerospace Medical Association, 72nd Annual Scientific Meeting. Reno, May. [Avat Space Environ Med 2001; 72(3): 295]
- 3) 井上雄一(順天堂大医精神医学), 白川修一郎¹⁾, 田中秀樹¹⁾, 駒田陽子¹⁾(国立精神神経センター), 水野康(宇宙開発事業団), 三島和夫(秋田大医精神医学), 須藤正道. 6度ヘッドダウン条件の夜間睡眠ならびに日中の覚醒水準・精神生理機能に及ぼす影響第47回日本宇宙航空環境医学会総会. 名古屋, 11月. [宇宙航空環境医 2001; 38(4): 151]
- 4) 水野康(宇宙開発事業団), 井上雄一(順天堂大医精神医学), 白川修一郎¹⁾, 三島和夫(秋田大医精神医学), 田中秀樹¹⁾, 駒田陽子¹⁾(国立精神神経センター), 須藤正道. コンピュータ・テストを用いて評価したベッドレスト2日目における認知機能(水平位と6度ヘッドダウンの比較). 第47回日本宇宙航空環境医学会総会. 名古屋, 11月. [宇宙航空環境医 2001; 38(4): 152]
- 5) 須藤正道, 杉山由樹(愛知医大衛生学), 古賀一男(名古屋大学環境医学研究所), 三浦靖彦, 安江浩二(航空医学研究センター), 福本正勝, 津久井一平, 栗原敏. 航空機内環境が下肢血行動態に与える影響の検討. 第47回日本宇宙航空環境医学会総会. 名古屋, 11月. [宇宙航空環境医 2001; 38(4): 164]
- 6) 石井正則, 吉田茂, 中村将裕, 須藤正道, 山崎ももこ¹⁾, 丹羽洋二¹⁾(東京厚生年金病院), 森山寛, 関口千春. 直線加速度負荷による前庭筋誘発電位の変化. 第47回日本宇宙航空環境医学会総会. 名古屋, 11月. [宇宙航空環境医 2001; 38(4): 182]
- 7) 吉田茂, 石井正則, 須藤正道, 中村将裕, 森山寛. 直線加速度刺激が空間識(重力軸・水平軸の認知)に与える影響. 第60回日本めまい平衡医学会総会. 東京, 11月. [Equilibrium Res 2001; 60(5): 357]
- 8) 須藤正道, 三浦靖彦, 杉山由樹(愛知医大衛生学), 古賀一男(名古屋大学環境医学研究所), 栗原敏. 低圧環境内での1時間座位安静が下肢血行動態に与える影響. 第79回日本生理学会大会. 広島, 3月.

医学教育研究室

- 室長・教授：川村 将弘（教学委員長）
専任・教授：福島 統（解剖学第1より出向）
兼任・助教授：柏木 秀幸（外科学より出向）
兼任・助教授：川村 哲也（内科学（腎臓・高血圧）より出向）
兼任・講師：伊坪真理子（内科学（消化器・肝臓）より出向）
兼任・講師：棚山 年和（外科学より出向）
兼任・講師：中田 哲也（内科学（消化器・肝臓）より出向）
兼任・講師：畝村 泰樹（外科学より出向）
兼任・講師：尾上 尚志（脳神経外科学より出向）
兼任・講師：松島 雅人（総合診療部より出向）
兼任・講師：浦島 充佳（薬物治療学研究室より出向）
兼任・講師：佐々木英樹（内科（循環器）より出向）
兼任・助手：石橋 由朗（外科学より出向）
兼任・助手：古谷 伸之（総合診療部より出向）

研究概要

平成11年4月1日に教学委員長を室長に医学教育研究室が新設され、学内公募により専任・兼任教員が2年任期で任命された。平成12年度で任期が終了したため、平成13年度に任期3年で新たに教員が公募され、専任1名、兼任12名の新体制で平成15年度まで活動することとなった。医学教育研究室はカリキュラム構造の複雑化に伴い、6年一貫医学教育をコーディネートし、医学教育に導入される新しい教育技法を調査・研究し、膨大化する教育業務をサポートする専門機関として設置された。おもな業務は、① 医学教育関連資料の収集、分析、検討、② 授業改善（授業参観、アンケート調査とそのフィードバック、教員への教育技法支援）、③ Faculty Development（Teacher Training, カリキュラム特別検討会、学内説明会など）の実施、④ 学外実習支援、⑤ OSCE 実施支援、⑥ テュートリアル教育支援、⑦ 学外での大学説明などである。

これからの医学教育は教員と学務事務職員との連携が重要な課題となる。少人数教育での学生・教員管理、個々の学生の成績管理など複雑化する教育業務に対応している。

I. ワークショップ等への参加

- 1) 岐阜大学医学教育セミナー（8月27日～30日：岐阜）：福島 統助教授，石橋由朗助手
- 2) 第3回 SP 養成者のためのワークショップ（12月8日～9日：名古屋）：福島 統教授，松島雅人講師

II. 学内 FD への支援

- 1) 第19回 Teacher Training（5月26日：国領校：臨床実習教育法）
- 2) 第20回 Teacher Training（7月31日・8月1日：東京プリンスホテル：テュートリアルシステム）
- 3) 第28回カリキュラム特別検討会：慈恵医大における臨床実習教育（6月5日）
- 4) 第29回カリキュラム特別検討会：平成14年度以降何が変わるのか一國領1年，西新橋5年教育カリキュラム（11月8日）
- 5) 第1247回成医会例会：本学における総合診療のあり方（3月1日）

III. 学内教育ユニット・教育関係委員会の支援

医学総論，症候学演習，臨床医学演習（テュートリアル），診断学 OSCE，臨床実習 OSCE，学外実習などの講座をまたがる教育ユニットの支援を行った。また，卒前教育に関係する委員会に参加した。

IV. 学外委員会活動

- 1) 臨床実習開始前の学生評価のための共用試験システムに関する研究班 専門委員
- 2) 共用試験医科 CBT ブラッシュアップ委員（Cグループ副責任者）
- 3) 共用試験医科 OSCE トライアルモニター（1月31日・2月1日：近畿大学医学部，2月24日・25日：久留米大学医学部，3月2日：千葉大学医学部）
- 4) 厚生科学研究「医師国家試験の改善に関する研究」分担研究「OSCEの標準化に関する研究」研究協力者
- 5) 医学教育学会編集委員
- 6) 医学教育学会卒前教育委員

V. 他校からの招聘（FD 講演，ワークショップなど）

- 1) 共立薬科大学（6月18日，7月2日）
- 2) 東京医科大学（10月19日）
- 3) 明治薬科大学（1月30日）

- 4) 近畿大学医学部 (1月30日)
- 5) 久留米大学医学部 (2月25日)
- 6) 高知医科大学 (2月27日)
- 7) 横浜市立大学医学部 (3月6日)

VI. 大学紹介・入試説明など

- 1) 入試説明 (7月20日: 仙台: 大学ガイダンス)
- 2) 入試説明 (8月3日: 駿台予備校)
- 3) 入試説明 (9月16日: 両国予備校)
- 4) 入試説明 (9月30日: 大阪)
- 5) 入試説明 (10月13日: 代々木予備校)

「点検・評価」

わが国の医学教育は、医学教育モデル・コア・カリキュラムの発表とそれに続く「臨床実習開始前の学生評価のための共用試験システム」の導入を契機に、大きく変貌しようとしている。また、客観的臨床能力試験 (OSCE) やチュートリアル教育、学外体験実習などの従来では考えられないような膨大な教育遂行のための事務が発生している。このような社会的変化に対応するために、医学教育研究室が作られたが、当初想定した業務量を明らかに超えているのが現状である。慈恵医大の医学教育が今のわが国の医学教育の流れについていくためには、現状の兼任教員が医学教育に関わる時間数を増やす必要がある。兼任教員の本務講座での仕事、診療部での仕事と医学教育研究室業務との間での見直しが求められる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 木村直史, 福島 統. 医師国家試験合格率の前年度依存性. 医教育 2001; 32(3): 159-67.
- 2) 古谷伸之, 福島 統, 阿部俊昭. 探索学習による問題解決能力開発のための患者診療モデルを用いたチュートリアル教育. 医教育 2002; 33(1): 21-30.

II. 総説

- 1) 福島 統. 慈恵医大における総合試験について. 大学と学生 2001; 438: 41-4.
- 2) 福島 統. これからの医学教育 — モデル・コア・カリキュラムと共用試験. J Clin Rehabil 2001; 10: 985-9.

III. 学会発表

- 1) 森田孝夫(埼玉医大), 山崎洋次, 福島 統, 吉田和

彦, 小泉俊三(佐賀医大), 田辺政裕(千葉大). 卒前外科系教育の Skill に関する学習項目—全国アンケート調査最終報告. 第33回日本医学教育学会総会. 東京, 7月. [医学教育 2001; 32(5): 292-3]

- 2) 木村直史, 福島 統. 医師国家試験合格率の前年度依存性. 第33回日本医学教育学会総会. 東京, 7月. [医学教育 2001; 32(5): 364]
- 3) 中田哲也, 福島 統, 伊坪真理子, 柏木秀幸, 尾上尚志, 松島雅人, 古谷伸之, 佐々木英樹, 棚山年和, 畝村泰樹, 石橋由朗, 浦島充佳. 医学科5年生に実施した臨床実習 OSCE の報告. 第118回成医会総会. 東京, 10月.

V. その他

- 1) 福島 統, 古谷伸之. 臨床入門チュートリアル (CD-ROM 教材). 千葉: メディア教育開発センター, 2002.
- 2) 福島 統. 慈恵医大医学教育カリキュラム. 慈大新聞 2001; 558.
- 3) 福島 統. (表紙のこぼ) Structured Curriculum. 医教育 2001; 32(3).
- 4) 福島 統. (イラストコラム) 医療の時間軸. 医教育 2001; 32: 244-5.
- 5) 福島 統. (表紙のこぼ) ホーソン効果. 医教育 2002; 33(1).
- 6) 福島 統. 臨床実習開始前の学生評価のための共用試験システム. The Jikei 2002; 1: 8.
- 7) 山崎洋次, 福島 統, 吉田和彦, 森田孝夫(埼玉医大), 大上正裕(慶応大). 「医学における教育プログラム研究・開発事業」臨床医学カリキュラム検討部会—外科系—最終報告. 2001.
- 8) 佐藤達夫, 砂盛 誠, 麻生武志, 四宮謙一, 田辺 勉, 西岡 清, 廣川勝彦, 宮坂信之, 湯浅保仁, 山崎久美子, 福田康一郎, 鈴木 守, 鈴木庄亮, 星野浜郎, 岸紘一郎, 酒巻哲夫, 南 陸彦, 徳坂正彦, 石ヶ坪良明, 梅村 敏, 黒岩義久, 関原久彦, 横田俊平, 嶋田 紘, 北村 均, 近藤治郎, 後藤英司, 細野 勇, 堀原 一, 斎藤宣彦, 山崎洋次, 福島 統, 吉田和彦, 小泉俊三, 田辺政裕, 大上正裕, 高倉公明, 神津忠彦, 福井次矢, 猿田亨男, 小口芳久, 加我君孝, 高松哲郎, 野坂和人, 田中雅樹, 松田 修, 小笹晃太郎, 大森吉弘, 糸井利幸, 田中栄一. 医学における教育プログラム研究・開発事業委員会報告書. 2001.
- 9) 佐藤達夫, 福田康一郎, 神津忠彦, 山崎洋次, 鈴木庄亮, 小口芳久, 後藤英司, 福島 統, 中島祥夫, 和田勝, 山崎久美子, 阿部好文, 麻生武志, 名川弘一, 福井次矢, 矢田純一, 廣川勝彦, 斎藤宣彦, 北村 聖, 吉田素文, 瀬戸口聡子, 岩田 勲, 畑 裕, 四宮謙一, 大久保善明, 福本洋平, 小泉俊三. 医学・歯学教育のあり方に関する調査研究協力者会議. 21世紀における医

リハビリテーション医学講座 スポーツ医学研究室

講師：河野 照茂 スポーツ医学
講師：遠藤 陽一 スポーツ工学

研究概要

1985年10月，現在のスポーツ医学研究室がスポーツ外来部として開設以来，一貫して下記のような方向で研究を行っている。すなわち，対象とする群は1) プロフェッショナルを含む競技選手，2) 日常生活の中にスポーツを積極的に取り入れている中高年，3) 学校における部活動あるいはスポーツクラブ活動を積極的に取り入れている発育期の子供たち，そして4) 女子の競技選手の4群である。

1) 陸上長距離のトレーニングは，有酸素運動能力の向上を目指すトレーニングが一般的である。一方，最近になって筋力トレーニングの必要性が認識されるようになってきた。今回は大学陸上長距離選手に対して，足関節の筋力を測定し，競技能力と筋力の関係を検討した。その結果，足関節の筋力が優れている選手は，そうでない選手に比べて5,000 mの記録がよいことがわかった。アメリカンフットボールについて継続的に研究を行っている。今年度は縦断的に体力の変化を検討した。大学4年間の形態と筋力は，1年生から2年生の1年間で急激に増加し，3年生がピークで以後は維持されることがわかった。また，大学1年生から4年生までに同一選手がどのような外傷・障害を受傷するかについて調査した。その結果，1年生ではオーバーユースによる障害の発生が多くみられ，3，4年生では膝の靭帯損傷，大腿部の筋損傷が多く発生していた。スポーツ外傷で足関節捻挫の発生は，全体の10～15%であり，予防あるいは再発予防が課題である。そのためにテーピングもしくは足関節装具が使用されている。そこで大学スポーツ選手に対してどちらを使用しているか，その効果について調査を行った。その結果，予防，再発予防ともテーピングを行っている選手が多くみられた。しかしながら足関節装具にも一定の効果がみられ，どちらを使用するかについては，個々の選手の使用感によることがわかった。日本と韓国で開催されたサッカーワールドカップ2002を記念して前回の開催国フランスと日仏合同のサッカー医学のシンポジウムが開催された。そこで足関節捻挫のリハビリテーションについては報告した。

2) 高齢者のスポーツは，一般的には健康の維持，

増進を目的に行われている。しかしながら近年は高齢者の競技スポーツ志向が高まってきている。日本体育協会では2001年度より高齢者の競技スポーツ大会として、マスターズ大会を開催した。そこで高齢者がサッカーを競技として行うときの安全性、競技に必要な体力、高齢者のための規則について検討した。

3) 発育期サッカー選手について、日本サッカー協会が主催するナショナルトレーニングセンターでの12歳以下、14歳以下、17歳以下の参加選手のスポーツ外傷・障害について調査した。12歳以下ではオスグッド病の発生が多くみられ、14歳以下では腰部の障害がオスグッド病について多く、17歳以下では障害の部位が多様化していることがわかった。

その他として、国際スポーツ医学会（アイルランド・ダブリン）でサッカーの国際審判員のメディカルチェックの結果について報告した。年1回のメディカルチェックを実施しているが、初回のメディカルチェックは正常であったが、3回目のメディカルチェックで重度の不整脈が発見され、安全のため審判活動を中止した症例を提示し、継続したメディカルチェックが重要であることを報告した。

「点検・評価」

今年度は、女子の競技選手に関する研究が実施できなかった。近年、女子の競技人口の増加、競技種目の拡大、競技レベルの向上が起こっており、スポーツ医学では重要な分野である。次年度は女子の競技選手に関する研究を行いたいと考えている。また、高齢社会を迎え、高齢者の健康に対してスポーツ、身体活動の与える影響をより明確にしなければならなくなってきた。健康のためだけでなく、高齢者の競技スポーツも盛んに行われている。今後は高齢者と競技スポーツに関する研究を進めて生きたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 中島幸則, 河野照茂, 佐藤美弥子, 中村 豊, 川崎勇二(中央学院大). 陸上長距離選手の足関節筋力. 体力科学 2001; 50(6): 923.
- 2) 中村 豊, 河野照茂, 佐藤美弥子, 中島幸則. 某大学アメリカンフットボール選手における4年間の形態と筋力の変化. 体力科学 2001; 50(6): 927.
- 3) 遠藤陽一, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊. レーシングドライバーのメディカルチェックとトレーニング. 体力科学 2001; 50(6): 922.
- 4) 河野照茂, 太田 眞. 高齢者の競技スポーツーサッ

カー. 臨スポーツ医 2001; 18(10): 1119.

- 5) 河野照茂. 足関節にテーピングあるいは装具のどちらを選ぶ? 1. 大学スポーツ選手における足関節のテーピングとブレイス. 臨スポーツ医 2002; 19(3): 305.
- 6) 河野照茂. Footballer's ankle. 臨スポーツ医 2001; 18(臨増): 349-52.

III. 学会発表

- 1) 太田 眞, 小原 誠(協栄生命), 河野照茂, 中島幸則, 中村 豊, 佐藤美弥子, 渡辺雅之(東京学芸大), 小笠原定雅(東京女子医大), 小堀悦孝(藤沢市保健医療センター). 250 km ウルトラマラソンにおける酸化ストレス. 第12回日本臨床スポーツ医学会. つくば, 11月. [日臨スポーツ医会誌 2001; 9(4): S74]
- 2) 村井宏隆¹⁾, 片山 直²⁾, 岩崎 寛³⁾(明海大), 司馬成(司馬歯科医院), 青木治人²⁾, 河野照茂, 森川嗣夫²⁾, 大島 襄²⁾(日本サッカー協会). サッカー選手における歯科的サポートの必要性についてー日本代表候補の口腔内状況からー. 第12回日本臨床スポーツ医学会. つくば, 11月. [日臨スポーツ医会誌 2001; 9(4): S107]
- 3) 河野照茂. (パネルディスカッション)大学スポーツ選手と足関節のテーピング. 第3回スポーツ用装具を考える会. 広島, 9月.
- 4) Kohno T. Rehabilitation of ankle injuries. Japanese-French Combined Symposium on Football Medicine. Tokyo, Jan.
- 5) 河野照茂, 絹笠友則(筑波大). ナショナルトレセン参加選手の外傷・障害について. 第21回サッカー医科学研究会. 東京, 1月.
- 6) Kohno T, O'Hata N. Significance of regular medical check-ups in Japanese FIFA referees. International Sports Medicine Conference. Dublin, Sept.
- 7) 中島幸則, 河野照茂, 佐藤美弥子, 中村 豊, 川崎勇二(中央学院大). 陸上長距離選手の足関節筋力. 第56回日本体力医学会大会. 仙台, 9月.
- 8) 中村 豊, 河野照茂, 佐藤美弥子, 中島幸則. 某大学アメリカンフットボール選手における4年間の形態と筋力の変化. 第56回日本体力医学会大会. 仙台, 9月.
- 9) 遠藤陽一, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊. レーシングドライバーのメディカルチェックとトレーニング. 第56回日本体力医学会大会. 仙台, 9月.
- 10) 中島幸則, 太田 眞, 河野照茂, 福島 統. 医学教育におけるEarly Clinical Exposureとしての心肺蘇生実習・第2報. 第24回日本プライマリ・ケア学会. 青森, 6月. [プライマリ・ケア 2001; 24(臨増): 207]

- 11) 河野照茂, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊. 大学
アメリカンフットボール選手の4年間の外傷・傷害と
体力の変化. 第12回日本臨床スポーツ医学会. つくば,
11月. [日臨スポーツ医会誌 2001; 9(4): S72]

健康医学センター

センター長 和田 高士

助教授：和田 高士 健康医学，産業医学
講師：豊原 敬三 予防脳卒中学，健康医学，神
経内科学
講師：宮本 幸夫 放射線診断学
(放射線医学より出向)

研究概要

健康医学センターでの主たる診療行為は人間ドック(総合健診)，労働安全衛生法に基づいた職域健康診断，予防接種である。教育は，上記に関連した健康医学，産業医学のみならず多数の症例を取り扱うことから医用統計学，加齢による生体変化を加味して診断する必要があることから加齢医学を講義している。また，看護学科の実習の場ともなっている。研究は以下に述べるように多岐にわたっている。

I. 無症候性脳梗塞

これまでの脳ドックの結果を通して，異常所見と生活習慣との関連性を研究してきた。今年よりさらに無症候性脳梗塞の自然経過を知る目的で，脳ドック受診者の経年的MRI画像所見，同時に血液検査所見，血圧などの測定結果から，無症候性脳梗塞の進行に関与する因子を求める研究を開始した。本研究は厚生科学研究費21世紀型医療開拓推進研究事業の本邦における無症候性脳梗塞の実態・予防の必要性とその予後に関する研究(代表 篠原幸人東海大学教授)に参加するものである。

II. 飲酒習慣とMCV

一般に過剰飲酒は γ -GTP検査により診断されている。しかし γ -GTPは飲酒量に比例せず個人差がみられる，とくに女性においては過剰飲酒の指標にならないという印象を多数の健診者結果から抱いていた。我々は末梢血検査の平均赤血球容積(MCV)に注目し，飲酒との関係の研究を開始した。

男性5,391名，女性1,598名について，飲酒習慣と γ -GTPおよびMCVの関係を検討した。問診表により1週間の飲酒量を聴取した。男性の γ -GTPは飲酒量の増加に伴って上昇したが，女性の場合は有

意な上昇が認められなかった。つまり女性では γ -GTPを過剰飲酒の指標となりにくいことが明らかにされた。

一方，MCVは男女とも γ -GTPと同様に飲酒量の増加にともなって上昇を認めた。つまり，過剰飲酒の指標は γ -GTPよりMCVの方が普遍性があると考えられた。

III. 逆流性食道炎

逆流性食道炎は食道癌の発生原因の1つであり，近年増加しているため今年度より研究対象とした。従来，加齢により増加すると報告されてきたが，35歳から69歳までは加齢による増加所見はなかった。男性579例の検討では，116例(20%)に認めた。重症度はgrade Mは9例，grade Aは92例，grade Bは14例，grade Cは1例見られた。最重症のGrade Dはなく，軽症のgrade Aが約80%を占めるという結果であった。この傾向は病人を取り扱う医療機関のデータと類似しており，健診と言えども決して少ない疾病保有者がいることがわかった。本疾患は胸焼け，胃もたれなどの自覚症状がみられるが，今回の調査では20%にしか自覚症状を伴っていない。つまり自覚症状保有者を検査対象者とするのでは，本疾患は拾い上げられないといえる。

IV. FDTによる緑内障診断

緑内障は40歳以上の30人に一人という高い有病率の割に自覚症状に乏しく，早期発見，早期治療が極めて重要であり，総合健康診断による2次予防が大変有効な疾患の一つとされている。従来，総合健診では眼底写真と眼圧検査によってスクリーニングしてきた。眼底写真による診断には相当の熟練が必要であり，また眼圧測定では緑内障の2/3を占める正常眼圧緑内障が見落とされてしまう。近年開発されたFDTスクリーナー(以下FDT)は，検査時間を大幅に短縮し，初めて健診への導入が可能な視野検査として注目されている。そこでFDTスクリーナーを総合健診項目に試験的に導入し，眼科学教室との共同研究によりその有用性と問題点を検討して

いる。眼圧検査，眼底写真に付加する形で，眼科学教室中野らが作成したプロトコールに基づいてFDT 検診を施行した。対象は男性 239 名，女性 125 名，計 364 名である。FDT で異常を指摘された 24 名中，精査後確定診断で緑内障の陽性的中率は 33.3% であった。眼圧，眼底写真にて異常を指摘され，緑内障と診断された症例のうち，FDT にて異常を指摘できなかったものは極早期緑内障 1 例のみであった。以上より FDT による緑内障スクリーニングは妥当なものと考えられた。

「点検・評価」

人間ドックという全身状態をチェックする機関であるため，他機関と異なり，研究内容も脳，眼，食道，心臓，肝臓，赤血球，尿路感染など広範囲の分野になっているのが特徴である。今年からは上記に述べたように新たな研究がいくつか始まった。いずれも今後多くの知見が期待できる内容である。

診療内容では，4 月より人間ドック受診したその日の午後にすべての結果を受診者に結果説明をするようにした。関連部署の多大な協力で担当医師の負担増にはなるが，健診受診者には満足いただいている。これまで上部消化管内視鏡検査は，病変があった場合には組織検査を施行せず，附属病院で再度内視鏡と病理検査を行う負担を強いていた。しかし，病変があった場合には同時に組織検査も行う方法に改善した。これにより検査が 1 回で済むようになり好評をいただいている。乳がん検診にはマンモグラフィの有効性が確認されたことから，マンモグラフィをオプション検査として組み入れた。近年，多くの自覚症状があるため人間ドックを受けたが結果には異常ないという人が増えている。この原因にはうつ状態などメンタル面の異常がある。これらの人のために精神神経科の協力によりメンタルサポートという次の対策の場を設けた。また，大腸癌は直接診断しているわけではなく，便潜血反応でスクリーニングをしてその陽性者を大腸検査の対象としてきた。しかし，本方法では偽陰性の場合もあり，また大腸癌の増加から直接内視鏡による検査を希望する方々の要望に対応して大腸ドック（内視鏡検査による大腸検査）を開始した。

以上のように診療面では相当の充実がみられ，これらが新たな研究の基盤づくりとなると確信している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wada T, Fukumoto T, Fujishiro K (Toho Univ). Ultrasonic correlates of common carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Angiology* 2002; 53: 177-83.
- 2) Toyohara K, Wada T, Shimojo S (St. Marianna Univ). Lifestyle factors for development of asymptomatic cerebral infarction: A study of middle aged male subjects. *J Neurol Sci* 2001; 187 (suppl.1): S191.
- 3) 豊原敬三, 和田高士, 三輪祐一¹⁾, 三澤 潤¹⁾(東京都防医学協会). ヘリカル CT を用いた脳チェック検診 性別・年齢別の有所見率とその内容について. *胸部 CT 検* 2001; 8: 169-75.
- 4) 福元 耕, 和田高士, 豊原敬三, 栗栖敦子, 吉澤祥子, 中崎 薫. 飲酒による平均赤血球容積・GGT 増加. *日総合健診医学会誌* 2002; 29: 199.
- 5) 栗栖敦子, 佐々木温子, 望月正武, 和田高士. 45 歳未満発症の心筋梗塞男性患者における危険因子に関する検討 (第一報). *日総合健診医学会誌* 2002; 29: 162.
- 6) 中崎 薫, 吉澤祥子, 栗栖敦子, 福元 耕, 豊原敬三, 和田高士. 肥満と逆流性食道炎の関連について. *健康医* 2001; 16: 325.
- 7) 宮本幸夫. カラードプラによる膀胱腫瘍の診断. *超音波医* 2001; 28: J325.
- 8) 戸崎光宏, 宮本幸夫, 佐久間亨, 中田典生, 白川崇子, 入江健夫, 福田国彦, 多田信平. 乳癌のパワードプラ診断 ドプラスペクトルと血管新生の相関について. *超音波医* 2001; 28: J646.
- 9) 氏田万寿夫, 福田 安, 福田国彦. 曝線量低減ソフトウェアを用いたマルチスライス CT: 胸部への応用. *日がん検診学会誌* 2001; 9: 35.
- 10) 清田 浩, 小野寺昭一, 大石幸彦, 和田高士. 病態別にみた尿路感染症における抗菌薬の適正使用 超高齢者の尿路感染症における抗菌薬の適正使用. *日化療学会誌* 2001; 49: 433-9.
- 11) 望月恵子, 藤崎順子, 斉藤奈々子, 桂 俊司, 荒川廣志, 常喜真理, 仲吉 隆, 成宮徳親, 田尻久雄, 池上雅博. 食道癌深達度診断及び食道癌放射線化学療法の効果判定における三次元超音波内視鏡の有用性. *日消内視鏡学会誌* 2001; 43(臨増): 1647.
- 12) 望月恵子, 小泉大樹, 藤崎順子, 田尻久雄. 消化管治療における APC の位置づけ 消化管出血に対する Argon Plasma Coagulation 法 (APC) の有用性. *消内視鏡の進歩* 2002; 60: 43.
- 13) 川崎優子, 仲吉 隆, 倉持 章, 増田勝紀, 鈴木博昭, 鈴木 裕, 池上雅博, 河上牧夫. 嚥下機能障害患者

における経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) を用いた経腸栄養法の効果. 癌と化療 2001; 28(Suppl. I): 148-53.

- 14) 川崎優子, 鈴木 裕, 増田勝紀, 鈴木博昭, 池上雅博, 河上牧夫. TPN 施行期間は経腸栄養による小腸粘膜の萎縮改善に影響を与えるか. 外科と代謝・栄養 2001; 35: 208.
- 15) 川崎優子, 鈴木博昭, 池上雅博. 小腸の形態と機能診断における研究の進歩 小腸粘膜萎縮の形態学的パラメーターについて. 日消病学会誌 2001; 98(臨増): A396.

II. 総 説

- 1) 和田高士. 片頭痛. Mod Physician 2001; 21: 483.
- 2) 和田高士. アメリカの栄養補助食品の歴史と現状. Otsuka Nutrition Journal 2001; 3: 2-3.
- 3) 和田高士. アメリカの栄養補助食品の学術的動向. Otsuka Nutrition Journal 2001; 2: 4-5.
- 4) 豊原敬三, 和田高士. 脳ドック 診断と発見頻度リスクファクターの異常. Mod Physician 2001; 21: 1371-4.
- 5) 豊原敬三. 医療における Narrative-based medicine の重要性. Mod Physician 2002; 22: 242-3.
- 6) 戸崎光宏, 宮本幸夫, 福田国彦. 乳腺超音波における血流表示と診断の意義. 映像情報 Medical 2002; 34: 292-6.

III. 学会発表

- 1) Toyohara K, Wada T, Shimojo S (St. Marianna Univ). Lifestyle factors for development of asymptomatic cerebral infarction: A study of middle aged male subjects. XVII World Congress of Neurology. London, June. [J Neurol Sci 2001; 187 (suppl. 1): S191]
- 2) 福元 耕, 和田高士, 豊原敬三, 栗栖敦子, 吉澤祥子, 中崎 薫. 飲酒による平均赤血球容積・GGT 増加. 日本総合健診医学会第 30 回大会東京, 1 月. [日総合健診医学会誌 2002; 29: 199]
- 3) 栗栖敦子, 佐々木温子, 望月正武, 和田高士. 45 歳未満発症の心筋梗塞男性患者における危険因子に関する検討 (第一報). 日本総合健診医学会第 30 回大会東京, 1 月. [日総合健診医学会誌 2002; 29: 162]
- 4) 中崎 薫, 吉澤祥子, 栗栖敦子, 福元 耕, 豊原敬三, 和田高士. 肥満と逆流性食道炎の関連について. 第 42 回日本人間ドック学会. 札幌, 8 月. [健康医 2001; 16: 325]
- 5) 川崎優子, 鈴木博昭, 池上雅博. 小腸粘膜萎縮の形態学的パラメーターについて. 日本消化吸収学会第 32 回総会. 京都, 10 月.

6) 川崎優子, 鈴木博昭, 池上雅博. 小腸粘膜萎縮の形態学的パラメーターについて. 第 43 回日本消化器病学会大会. 京都, 10 月. [日消病会誌 2001; 98(臨増): A396]

7) 川崎優子, 仲吉 隆, 増田勝紀, 鈴木博昭, 鈴木 裕, 石川智久. 肝硬変に合併した下口唇癌術後患者に対して施行した経内皮内視鏡的胃瘻造設術の 1 例. 第 87 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月. [日消病会誌 2001; 98(臨増): A263]

IV. 著 書

- 1) 和田高士. データが集まったのですがどの統計手法を用いるとよいでしょうか. 縣 俊彦. 基本医学統計学. 3 版. 東京: 中外医学社, 2002. p. 238-9.
- 2) 和田高士. 体の構造と働き. 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第 1 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2001. p. 1-78.
- 3) 和田高士. 栄養・食生活・運動. 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第 2 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2001. p. 1-122.
- 4) 和田高士. 病態生理. 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第 2 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2001. p. 123-150.
- 5) 和田高士. 病気とヘルスケア. 池田義雄. ヘルスケアに関する実践知識編第 3 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2001. p. 1-170.
- 6) 和田高士. 体の症状とヘルスケア. 池田義雄. ヘルスケアに関する実践知識編第 4 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2001. p. 1-196.

V. その他

- 1) 和田高士, 高橋敦子. 慢性疲労. 東京: PHP 研究所, 2001.
- 2) 和田高士, 森野真由美. おいしく食べて糖尿病をらくらく治す食事. 東京: 永岡書店, 2001.

医学科国領校

人文・社会科学系

日本語教育

助教授：野呂幾久子 コミュニケーション教育

研究概要ならびに点検・評価

I. 医学生を対象としたコミュニケーション教育

コミュニケーション能力は医師にとって必要な臨床能力の一つであり、それを育成することが医学教育における急務であると言われている。しかし、日本ではそのための研究・教育は緒についたばかりであり、体系的な教育方法を欠いているのが現状である。今後、医学生を対象としたコミュニケーション教育のための体系的なシラバス・教授法・教材を開発してゆく必要がある。

そこで、今年は、① これまで行われている医学生・一般大学生向けコミュニケーション教育に関する調査・研究 ② 一年生を対象とした教育実践 ③ 授業評価分析を行った。

今後これを重ねる中で、有効な教育方法を確立してゆきたい。

II. 医療現場でのコミュニケーションの分析

近年、様々な分野のコミュニケーションが社会言語学的手法により明らかになってきた中で、医療現場のコミュニケーションはほとんど分析が行われていない分野である。医療現場でのコミュニケーションと他のコミュニケーションの差異、医療者－患者関係とコミュニケーションの関連性、患者が求めるコミュニケーションとそれを遂行するためのストラテジーなど、多くの興味深いテーマが残されている。そしてこの研究は、医学生に対するコミュニケーション教育を考える上での基盤ともなる。

そこで今年は、特にアメリカでの先行研究から、研究方法を中心に検討した。次年度以降、この方法に基づき、具体的な分析を行いたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 野呂幾久子, 上田 功(大阪外大). 強調による長音化と促音・撥音の挿入－静岡中部方言の場合－. *Ars Linguistica (Linguistic Studies of Shizuoka)* 2001;

8: 60-71.

- 2) 野呂幾久子. キーワード: 「生きる力」を育てる文法教育・ことばを発見する. *中学編三省堂国語教育* 2001; 48: 4.
- 3) 野呂幾久子. 医師のコミュニケーションとその教育. *日本語学* 2001; 21(3): 45-54.

III. 学会発表

- 1) 野呂幾久子. 東京慈恵会医科大学における初年次教育－「日本語表現法」を中心に. 2001年度 IDE セミナー. 東京, 8月.

法 学

教授：村上 義和 イタリア法史学

研究概要ならびに点検・評価

I. イタリアにおける生命倫理と法

周知のごとく、Bioethics という用語はアングロ・サクソンの環境のもとで造語されたものであるが、イタリアの環境においても好意的に受け入れられた。と同時に、生命倫理 (Bioetica), 職業倫理 (Deontologia), 医の倫理 (Etica medica) をめぐって鋭い対立を生出しているのも事実である。

本研究は、イタリアにおける医学 (生物医学) や生物工学の急速な展開と、そのもとで展開される生命倫理、職業倫理、医の倫理に関する論争を介して、それらの基本的原理を析出しようとするものである。またそれらの原理は共和国憲法や実定法に存在する規範に回復されなければ無意味であり、そのための問題点と課題を明らかにする。

本研究は2年計画で行われているところ、本年は、各概念の文化的、哲学的、イデオロギックおよび宗教的意義、Codice di Deontologia medica の歴史的経緯、システムと役割等々が明らかにされた。

研究業績

IV. 著 書

- 1) 村上義和, イタリアにおける税務争訟と納税者の権利. 三木義一編著. *世界の税金裁判*. 大阪: 清文社, 2001. p. 105-29.

心 理 学

教 授：谷口 清 生理心理学, 認知神経科学,
発達臨床心理学

研究概要ならびに点検・評価

I. 研究室創設の経緯と理念

これまで心理学は本学総合教育の受講科目として用意されていたが、専任教員は配置されていなかった。このたび総合教育担当教員の選任にあたり、心理学担当者が適切と判断され、研究室発足の運びとなった。当研究室は医師、看護師養成にあたっての人間教育としての総合教育を担当するところから、旧来の人文、社会、自然の枠を超えた、広く学際的な人間科学に立脚した心理学の構築を目指す。

近年の医学、医療は慢性疾患の増大などの疾病構造の変化、インフォームドコンセントの流れ、医療技術の高度化によるチーム医療の進展など、旧来に増して人関連要因が重要となってきている。医学教育コアカリキュラムの準備教育に心理学・行動科学が取り上げられたのはこれを反映している。一方でEBM(根拠に基づく医療)など医学教育にあたってはより実証的態度の涵養も求められている。当研究室は医学教育における人間教育の課題が臨床的な問題発見能力を培うとともに、多様な人間事象を体系的に捉え、個々人が直面する様々な問題を生活の観点から統合的に理解するための力を養うことにあると認識し、心理学的観点からそのための基礎的知見の集積を目指す。具体的には実験心理学的、生理心理学的的方法論に基づいて認知、コミュニケーションなどの基礎過程(脳内過程)の解明をはかる。また、自閉症から学校不適應まで、あるいは病気に伴う生活困難など、様々な障害事態に対する臨床心理学的支援方策の確立を目指す。

II. 自閉症の社会性障害の他覚的指標の確立に関する基礎的研究(前任地からの継続研究)

呼んでも振り向かない、人の話し声に興味を示さないなどの自閉症児の早期兆候の背景に入力情報に対する注意・認知の困難があると推測し、事象関連電位(MMN および P300)によって学齢期自閉症児の語音感受能力を検討してきた(平成12年度から3カ年計画による科学研究費補助金による基盤研究)。昨年度はミスマッチネガティビティ(MMN)によって無意識の識別過程には自閉症児と健常児の間に差がないことを明らかにした。今年度は言語音の意識

的な識別課題中のP300が自閉症児で低振幅であることを明らかにし、自閉症児には入力情報の意識的処理に困難が存在する可能性を示唆した。なお、本研究成果は米国神経科学学会に報告を予定していたが、渡航自粛により取りやめた。

III. 学校不適應の発生要因に関する臨床心理学的研究

前任地では不登校や神経性食欲不振症などの共同研究を臨床心理士として行ってきた。今年度は新たに特定中学校をフィールドとして不登校を中心とした不適應事例に臨床心理面接を開始し、事例の収集を始めた。

「点検・評価」

今年度は赴任初年度であり、新設研究室ということもあって前任校からの継続研究と研究環境整備が中心であった。研究環境については、赴任にあたり大学当局によって脳波記録用シールドルームを含む実験室が整備され、前任地同様の実験環境を確保することができた。ご配慮に感謝したい。また科学研究費補助金の交付を継続して受ける事ができたことは研究の継続性確保の面からもありがたかった。勤務先変更にもかかわらず当初予定の研究計画をほぼ遂行できた。研究室発足初年度として、研究面では積極的な評価を与えうるものと考えている。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) Ceponiene R¹⁾, Yaguchi K, Shestakova A¹⁾, Alku P (Helsinki University of Technology), Suominen K (Oul University Hospital), Näätänen R¹⁾ (Helsinki University). Sound complexity and “speechness” effects on pre-attentive auditory discrimination in children. *Int J Psychophysiol* 2002; 43: 199-211.
- 2) Ceponiene R¹⁾, Shestakova A¹⁾, Balan P¹⁾, Alku P (Helsinki University of Technology), Yaguchi K, Näätänen R¹⁾ (Helsinki University). Children’s auditory event-related potentials index sound complexity and “speechness”. *Int J Neurosci* 2001; 109: 245-60.
- 3) Shestakova A¹⁾, Ceponiene R¹⁾, Houttilainen M¹⁾ (Helsinki University), Yaguchi K. Involuntary attention in children as a function of sound source location: evidence from event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 162-8.

III. 学会発表

- 1) 塚本路子(秋田大学大学院), 谷口 清. 自閉症児の集団適応に関する事例研究—ゲーム場面におけるルール理解を通して. 日本特殊教育学会. 高松, 9月.
- 2) 東條吉邦(国立特殊教育総合研究所), 谷口 清, 市川宏伸(都立梅丘病院), 広瀬由美子(国立特殊教育総合研究所), 高橋和子. 自閉症児への特別支援教育へのあり方を考える (1) —特に高機能自閉症, アスペルガー症候群への教育的対応について. 日本特殊教育学会. 高松, 9月. [特殊教育学研究 2002; 39(5): 100-1]

IV. 著 書

- 1) 谷口 清. 3部 発達過程に関連した研究と臨床 3章 自閉性障害. 下山晴彦, 丹野義彦, 講座臨床心理学 3 異常心理学 I. 東京: 東京大学出版会, 2002. p. 223-43.

外国語系

英 語

教授: 佐藤 尚孝 応用言語学, 辞書学
助教授: 小原 平 英語視聴覚教育, 英語史

研究概要ならびに点検・評価

I. 辞書学研究・英和辞書編集 (佐藤)

辞書学研究(語彙, 語義記述, 語法・文法解説, 事情解説など)の成果を英和辞書の編集に応用した。特に, 本年度は英語イディオムの由来の記述に力点を置いた。またそのほかに, 編集目的の異なる3種類の英和辞書の編集・構成・執筆に従事した。

II. 英語視聴覚教育・英語史 (小原)

外国語教育メディア学会(LET)関東支部の運営委員として, 常盤大学における2001年度第2回研究大会を企画し, 開催した。同時に2002年度第42回LET全国大会の実行委員長として, その企画に着手した。科研費の支給を受け, 15世紀英国のバトン・レターズのXML版コーパスの制作に着手。英国各地の図書館, 公文書館を回り, バトン・レターズのオリジナルマニュスクリプトを閲覧し, そのマイクロフィルム取得の作業を行った。さらにアンドレア・ホプキンス著の *Most Wise & Valiant Ladies* の中の Margaret Paston の項目の翻訳と解説の執筆作業を行った。(2002年に『中世を生きる女性たち』というタイトルで出版)。

両者ともに, ほぼ予定どおりに目標を達成できた。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) Ohara O. How colloquial are TV news shows? - A study of ABC and CNN news programs using two mini corpora. *Lingua* 2001; 21: 58-76.

III. 学会発表

- 1) 小原 平, 久埜百合(文化女子大), 網野和幸(カテナ), 小泉清裕(昭和女子大付属小), 箕輪 貴(NHK), 田近裕子(津田塾大), 平出 敏(田無第四中). (シンポジウム) Online 教育の展望. 外国語教育メディア学会関東支部第110回研究大会. 水戸, 10月.

IV. 著 書

- 1) 佐藤尚孝編. 英語イディオム由来辞典. 東京: 三省堂, 2001.
- 2) 木原研三, 佐藤尚孝ほか. グランドコンサイス英和辞典. 三省堂編. 東京: 三省堂, 2001.
- 3) 木原研三, 佐藤尚孝ほか. コンサイス英和辞典. 木原研三. 第13版. 東京: 三省堂, 2001.
- 4) 宮井捷二, 佐藤尚孝. ビーコン英和辞典. 宮井捷二, 佐藤尚孝監修. 東京: 三省堂, 2002.

ド イ ツ 語

助教授: 白崎 嘉昭 詩的リアリズムの文学, 現代ドイツ文学, シラー研究

研究概要ならびに点検・評価

I. 詩的リアリズムの文学

従来継続してきた十九世紀における抒情詩の時代的地域的比較研究を踏まえ, 今年度からは, より基本的かつ理論的なアプローチをめざし, 汎ヨーロッパ的概念としての《リアリズム》を, 詩歌・小説・劇作品の具体的様相として探るとともに, その概念上の基盤をなす, 古代ギリシア哲学における実在論, 中世スコラ哲学における実念論等(いずれも原語は Realismus)との関連において, この文学現象の解明に着手した。なお, 下記研究業績 III. に追補として挙げた, 1998年韓国における発表は, 本研究のいわば序論をなすものである。

II. 現代スイス文学

おなじく継続的に取り上げてきたこの研究は、上記レアリズム研究の延長線上に成立するものであるが、ここではむしろ純粹=文学研究上の問題意識に先立って、現代ドイツ語表現の一樣相としてのスイス圏ドイツ語を関心の対象にすえている。本テーマは、スイス文学研究会におけるプロジェクト『現代短編集』（仮題、スイス政府刊行助成図書として刊行予定）の編集・翻訳・刊行というプロセスに呼応して、なお数年にわたって継続される。

III. シラー研究

ドイツ文学最大の詩人のひとりフリードリヒ・シラーは、その旺盛な作家活動と高遠な思想・文学観にもかかわらず、これまでヴァイマル古典主義を代表する劇作家、ドイツ・イデアリスムの典型的詩人としてのみ評価の対象とされてきたと言って差し支えない。これはひとえに、シラーをドイツ文学という固有のカノンに当てはめ、もっぱらゲーテ追隨者の像をこととしてきたことに由来している。それはまた、その後の時代におけるドイツ・イデアリスムの不幸な継承という問題にも直接関わっている。本研究をとおしてわたしは、この詩人の多面的かつ豊富な作品世界を、当初は劇音楽との関係を通じて明らかにしてゆきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 白崎嘉昭, シラーとヴェルディー―「古典主義」戯曲はオペラにどう生まれかわるか―, ドイツ文学 2001; 107: 13-22.

自然科学系

数 学

助教授：鈴木 暁之 代数学, 統計学, 数学教育

研究概要

I. 数学教育

数学 A における「論理」の教育方法を考察し、以前の方法改良した。ここに、数学 A は数学 I とともに 2003 年度から用いられる高校教科書である。

1. 記号論理は高校の低学年に導入すべきではない。記号論理では、たとえば、命題「6 は 10 で割り切れる \Rightarrow 3 は 10 で割り切れる」

は真である。しかし、数学ではこのような偽の仮定から出発することはまずない。命題「 $p \Rightarrow q$ 」の意味をせまい範囲に限定するのが適切である。

2. 十分条件と必要条件という概念は、命題「 $p \Rightarrow q$ 」は真か偽かという問を解く練習を、十分に行った後に導入されるべきである。

3. 先生が背理法の意味を誤解している心配がある。背理法は、結論 q の否定が条件 p と矛盾することではなく、命題「 $p \Rightarrow q$ 」の否定が矛盾を生じることの意味する。

研究業績

IV. 著 書

- 1) 伊藤隆一 (早稲田大学), 鈴木暁之, 安藤哲哉 (千葉大学), 熊倉啓之 (駒場高校), (研究) 開平計算, 伊藤隆一編, 数学 I. 東京: 桐原書店, 2002. p. 27-8.
- 2) 伊藤隆一 (早稲田大学), 鈴木暁之, 安藤哲哉 (千葉大学), 熊倉啓之 (駒場高校), 第 2 章 集合と論理, 第 3 章 場合の数と確率, 伊藤隆一編, 数学 A. 東京: 桐原書店, 2002. p. 33-107.

物 理 学

助教授：佐藤 幸一 生物物理学
講 師：加園 克巳 物性物理学

研究概要

I. リン脂質膜

生体膜成分であるリン脂質の形成する多重層膜は、前転移と主転移との間の相で、リップル構造を取る。この構造が膜への cation の binding constant に及ぼす影響について、研究中である。

II. 非平衡緩和法

非平衡緩和法はイジング模型その他に対して次々に適用されて、その有効性が示されている。系の秩序変数が巾の時間減衰を示すのか、それより速く減衰するかを調べることで、観測している点が臨界点なのか、それ以外なのかを知ることができる。この方法を 1 次相転移を示す系に適用すると、ヒステリシスのために転移点がうまく決定できない。今回は温度に関する 1 次相転移を示す 2 次元ポッツ模型を対象に、初期状態を共存相の混合状態に選び、非平衡緩和の振舞いを調べた。得られた転移点は厳密解の結果とほとんど一致した。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 加園克己, 尾関之康(東工大). 2次元q状態ポッツ模型の自由エネルギーの非平衡緩和シミュレーション. 日本物理学会秋の分科会. 徳島, 9月.
- 2) 加園克己, 尾関之康(東工大). Mixed start 法を用いた非平衡緩和法による一次転移の解析. 日本物理学会 第57回年次大会. 草津, 3月.

化 学

教授: 高橋 知義 有機化学
講師: 橋元 親夫 有機化学

研究概要

I. セリウム (IV) 塩を使用したアルケンとケトンの反応

Cerium (IV) ammonium nitrate は有用な化合物への酸化変換に広く使用されている。その一環として 1-alkene を含水アセトン中で Cerium (IV) Sulfate と反応させると新たに C-C 結合が形成したアセトン付加体が生じることが判明した。また、1-alkene と Cerium (IV) ammonium nitrate を反応させると Isoxazoline 誘導体が収率は悪いが簡単に合成できることが判った。Isoxazoline の収率向上を目的に、色々な反応を試みた。Cerium (IV) ammonium nitrate の存在下いくつかのアルケンとアセトンを反応させると 3-acethyl-dihydroisoxazole 誘導体が収率良く得られた。また、アルキンの場合においても 3-acethyl-isoxazole 誘導体得られた。この事実のより三重結合を持つ化合物にもこの反応が適用できることが新たに判明した。

II. チアゾリジン, イソオキサゾリンを配位子にした Pt (IV) 錯体の合成の試み

Pt (IV) 錯体は色々な薬理作用や生理作用を有している。上記 I の研究で 3-acethyl-dihydroisoxazole 誘導体, および 3-acethyl-isoxazole 誘導体も容易に合成できることが判った。これらの化合物は複素環を含む化合物であり, Pt に対して錯体形成能力を持つと考えられる。先ず最初に isoxazole 誘導体と PdCl₂ および K₂PtCl₄ を反応させると短時間で Pd (II), Pt (IV) 錯体を形成することが判明した。また, これらの錯体の構造は X 線構造解析のより, トランス異性体であることが判明した。現在, さ

らに詳細な反応機構について検討中である。

III. Stylostatin 1 アナログの合成, 構造および抗腫瘍活性

Stylostatin 1 は細胞増殖阻害作用を有する環状ヘプタペプチド, cyclo (Leu-Ala-Ile-Pro-Phe-Asn-Ser), である。基底膜浸潤阻害活性を示した [Gly¹]-stylostatin 1 のさらに詳細な阻害機構を調べるために大量合成をオキシム樹脂を用いた固相法で, 新規の化合物である Des-Leu¹-stylostatin 1 の合成を液相法で行っている。また, 液相法でのペプチド合成にフェナシル (Pac) エステルを保護基として用いた場合, その収率はアミノ酸 Pac エステルの安定性に対応していることを見出した。この安定性の結果に基づいて, Pac エステルを含むアナログペプチドの最適な合成条件を決定した。

「点検・評価」

上記 II, III「の研究では, 生理活性を有する化合物の合成法であるが, 利用されている反応自身新奇なものであり, 反応機構の研究上も価値のあるものである。共同研究者の一人が食品総合研究所で細胞毒性の測定法を習得中であるので, 今後全ての化合物について毒性の測定が可能となる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hashimoto C, Takahashi Y¹⁾, Kodomari M¹⁾ (¹Shibaura Inst Technol). Application of alumina-supported Na₂CO₃ as a solid base in peptide synthesis using phenacyl esters. In: Aoyagi H ed. Peptide Science 2001. The Japanese Peptide Society 2002; 51-4.

III. 学会発表

- 1) Itoh K¹⁾, Takahashi S¹⁾, Sugiyama T²⁾, Takahashi T, Horiuchi A¹⁾ (¹Rikkyo Univ, ²Kyoto Univ). Reaction of 1-Alkene and Cycloalkane with Acetone or Acetophenone using Cerium salts. 11th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry directed towards Organic Synthesis. Taipei, July
- 2) 武田章宏¹⁾, 杉山力也¹⁾, 紀 順俊¹⁾, 高橋知義, 堀内 昭¹⁾(¹立教大理). 光を利用する α -ヨードケトンから α -ヒドロキシケトンへの変換. 第4回ヨウ素利用研究シンポジウム, 千葉市, 10月.
- 3) Hashimoto C, Takahashi Y¹⁾, Kodomari M¹⁾ (¹Shibaura Inst Technol). Application of alumina-supported Na₂CO₃ as a solid base in peptide synthesis

using phenacyl esters. The 38th Japanese Peptide Symposium. Nagasaki, Oct.

- 4) 武田章宏¹⁾, 杉山力也¹⁾, 紀 順俊¹⁾, 高橋知義, 堀内 昭¹⁾(立教大理). 光を利用する α -ヨードケトンから α -ヒドロキシケトンへの変換. 第 34 回酸化反応討論. 名古屋市, 11 月.
- 5) 伊藤賢一¹⁾, 高橋繁朗¹⁾, 半田雄一¹⁾, 杉山 卓²⁾, 高橋知義, 堀内 昭¹⁾(立教大理, ²⁾京大化研). 硝酸セリウムを用いるアルケンとアセトンおよびアセトフェノンからのイソオキサゾリン誘導体の合成. 第 34 回酸化反応討論. 名古屋市, 11 月.
- 6) 橋元親夫, 杉本和宏¹⁾, 高橋洋平¹⁾, 小泊満生¹⁾(芝浦工大工). アルミナ担持炭酸ナトリウムを用いたフェナシルエステル含有ペプチドの合成. 日本化学会第 81 春季年会. 東京, 3 月.

生 物 学

教授: 寺坂 治 細胞生物学
講師: 平塚 理恵 細胞生物学

研究概要

I. 細胞死したマツ珠心細胞から花粉管へのデンプン移送

アカマツの珠心組織では花粉管伸長に伴い, その経路にあたる細胞がプログラム細胞死する。その細胞死に伴い, 珠心細胞内ではデンプン粒が消失し, 花粉管内では増加する。

今回, そのデンプン粒の消長と花粉管伸長との関連性を明らかにするため, 細胞死した珠心細胞内のデンプン粒とデンプン粒から形成されると考えられるグルコースの動態を解析した。その結果, 1. 花粉管から遠いインタクトな細胞は多量のデンプン粒を含み, グルコースはほとんど見られない。2. 細胞死により細胞質が退縮した細胞ではデンプン粒は消失し, 細胞壁と細胞膜の分離によって生じた間隙にグルコースが出現する。3. 細胞死を起こしている珠心細胞間には通常の原因質連絡とは異なる太い連絡溝が発達し, その中にグルコースが検出される。4. 花粉管とそれに接する珠心細胞は convex-concave junction によって連絡しており, 珠心細胞ではグルコースが消失し, 花粉管内にはグルコースと多量のデンプン粒が存在することが明らかとなった。

以上の結果から, 珠心細胞の細胞死は花粉管に接した細胞から順次遠心的に起こり, その過程でデンプン粒からグルコースが形成され, それらは珠心細胞

間の連絡溝と convex-concave junction を通じて求心的に花粉管に供給されることが示唆された。

II. ムラサキツユクサの葯の発達に伴うデンプン粒の消長と LIM14 タンパク質の関連性

テッポウユリの葯の発達過程に特異的に出現する 15kD の LIM (Lily messages Induced at Meiosis) 14 タンパク質は葯の発達および花粉形成におけるデンプンの蓄積やアミロプラストの形成に関与していると考えられている。ムラサキツユクサにおいても 18kD の LIM14 類似タンパク質が葯特異的に出現することが示されており, 今回, 発達中の葯組織および花粉内で, 抗 LIM14 抗体で標識される細胞内顆粒の動態について解析した。その結果, 減数分裂の開始期から花粉粒成熟期における抗 LIM14 抗体標識顆粒の動態は, この間におけるデンプン粒またはアミロプラストの動態 (1997 年に報告) にほぼ完全に一致した。しかし, 花粉管伸長期には, 多数のデンプン粒が花粉粒および花粉管内に存在するにもかかわらず, これらに対する抗 LIM 抗体標識は弱まり, やがて消失する。以上の結果から LIM14 類似タンパク質は, テッポウユリと同様にムラサキツユクサにおいても葯の発達過程においてデンプンの蓄積や輸送に関与することが示唆された。

「点検・評価」

本年度, プログラム細胞死中の珠心細胞間で, グルコース移送等の細胞間コミュニケーションを示唆する構造が明らかになったが, コミュニケーションの詳細については今後の重要な課題として残されている。

次年度以降, この構造のより詳細な解析を行うとともに, グルコース・トランスポーターの免疫染色法等によりこの構造を介した物質移送の実態をより明らかにする。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 寺坂 治, 平塚理恵, 山田陽子(日女大). 裸子植物花粉粒における前葉体細胞のプログラム細胞死. 日本花粉学会誌. 2001; 47(2): 119-27.

III. 学会発表

- 1) 平塚理恵, 寺坂 治. 細胞死したマツ珠心細胞から花粉管へのデンプン移送. 日本植物形態学会第 13 回大会. 東京, 9 月.
- 2) 平塚理恵, 平塚和之(横浜国大院), 高瀬尚文(奈良

先端大), 寺坂 治. 薬の発達ともなうデンプン粒の消長と LIM14 タンパク質の関連性. 日本植物学会第 65 回大会. 東京, 9 月.

〈看護学科〉

基礎看護学

教授：芳賀佐和子

講師：長谷部佳子

教育・研究概要

I. 生体の週間変動に関する研究

体重の週間変動や夜間睡眠中の尿生成量、および睡眠時間などの観察項目を中心に、これらの計測値とヒトの生活パターンとの関連について評価検討している。

II. 高校生の性格気質と食生活に関する研究

男女高校生を対象に、孤独感、劣等感、社交性等の性格気質と、彼らの味覚嗜好（甘・塩・酸・辛）や食品選択傾向との関連を検討した。その結果、若者の性格気質は味覚や食品選択と関連し、特に甘味を含む食品の摂取形態に反映される可能性が高かった。

III. 温罨法の効果に関する研究

温罨法の作成時湯温に焦点を当て、3種の湯温による効果の違いを生理学的な指標と主観的な指標から評価した。生理学的な指標として皮膚血流量や中枢温、皮膚温、GSR等を測定し、主観的な指標としては温冷感と快適感を調査した。その結果、作成時の湯温が高いものほど局所の皮膚血流量が増加すると同時に、被験者の温冷感、快適感も著明に改善していた。一方で、湯温は寝具内温度に影響を与えていないという結論を得た。したがって、温罨法作成時の湯温や熱源の配置に関して、看護テキストにみられる従来の方法を見直す必要性が示唆された。

IV. 清拭に使用する洗浄剤の選択に関する研究

看護において清潔ケアの占める割合は大きく、特に清拭は、目的や対象の重症度に応じた方法の選択が必要とされる。そこで今回は、洗浄剤の使い分けについて検討することとし、固形石鹼とスキナーを、対象の主観および油分、pHなどの皮膚状態から比較した。その結果、洗浄剤の拭き取り回数を同一にした場合は、石鹼よりもスキナーのほうが皮膚への侵襲が少ないと考えられた。

V. 海外研修を受けた看護師の動向に関する研究

米国での看護留学を経験した看護師を対象に、帰国後の就業および進学状況について調査した。その結果、多くの留学経験者が帰国後も高いモチベーションのもとに大学や大学院へと進学していた。また、進学後は教育研究者として臨床から看護教育・研究施設に転じていることが明らかになった。

「点検・評価」

基礎看護学では、看護技術の科学的検証をテーマに掲げて研究を行っている。今年度は温罨法と清拭を取り上げて評価を試みたほか、フィジカルアセスメントを看護技術として普及させる目的から、アセスメントの方法に関して著作およびビデオ作成活動も行った。

論文が少ない結果となったものの、学会での講演やワークショップへの参加要請は増えている。また、フィジカルアセスメントの著作・ビデオ作成を通じて、看護教育に貢献することができた。

現在、上記の研究を論文にまとめるべく準備をしている。次年度は、これらの課題を継続させながら、さらに臨床的な研究へも着手したいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 三田純子¹⁾、長谷部佳子、佐藤千史¹⁾(¹⁾東京医歯大)。高校生の食味・食品嗜好と性格気質に関する調査。保健の科学 2001; 43(5): 401-6.

III. 学会発表

- 1) 長谷部佳子。(特別講演)温罨法が就床中の生体に与える影響に関する基礎的・応用的研究。第27回日本看護研究学会。金沢, 7月。[日看研会誌 2001; 24(3): 62-64]
- 2) 羽入千悦子, 喜多加奈子, 外村公子, 長谷部佳子, 芳賀佐和子。清拭後の皮膚変化と爽快感に関する固形石鹼と泡沫洗浄剤の比較; 実施後1時間までのpH・油分・爽快感を測定して第27回日本看護研究学会。金沢, 7月。[日看研会誌誌 2001; 24(3): 99]
- 3) 長谷部佳子, 込山和子(木村看護教育振興財団)。海外研修を受けた看護婦の動向に関する調査; 木村看護教育振興財団設立10周年を迎えて。第32回日本看護学会[看護教育]。防府, 8月。[第32回日本看護学会抄録集 2001; 32: 28]
- 4) 長谷部佳子。(ワークショップ)基礎看護技術におけ

る EBN 教育への取り組み, 第 17 回日本医工学治療学会, 東京, 9 月. [日本医工学治療学会抄録集 2001; 13 (Suppl-2): 76]

- 5) 長谷部佳子. (招聘講演)エビデンスに基づいた看護ケアをめざして, 第 1 回東邦大学看護研究会, 東京, 12 月. [東邦大学看護研究会抄録集 2001; 1: 4]

IV. 著 書

- 1) 小野田千枝子(イリノイ大学), 高橋照子(愛知医科大学), 芳賀佐和子. 実践! フィジカル・アセスメント: 看護者としての基礎技術. 改定第 2 版. 東京: 金原出版, 2001.
- 2) 芳賀佐和子. 糖尿病患者の看護, SLE 患者の看護. 坪井良子編. 看護婦・士国家試験 状況設定問題の総合解説: 看護アセスメントガイド. 第 2 版. 東京: 文光堂, 2001. p. 160-89.

V. その他

- 1) 長谷部佳子. 研究に利用する情報源. 東京慈恵会医科大学医学情報センター Monthly Announcement 2001; 33(7): 1-3.
- 2) 芳賀佐和子他原案監修. (ビデオ)フィジカルアセスメント(全 4 巻). 東京: 医学映像教育センター, 2001.

成人看護学

教授: 深谷智恵子

助教授: 藤野 彰子

講師: 間瀬由記子

研究概要

I. 成人看護実習における学生の自己評価と評価項目の適切性に関する研究

成人看護実習は 3 年次と 4 年次に行っており, それぞれに実習内容に沿って到達目標を設定し, それに基づいて評価項目を設定している。学生自身の自己評価と指導教員が行う他者評価の結果を統計的手法を用いて分析し比較検討した。

II. 看護実習が患者に与える影響に関する研究

知識も技術も未熟な学生が実習で直接看護に携わることが患者にどのような影響を与えているのかを知るため, 今年度は患者に看護実習に関する調査を実施し, 統計的分析を行った。

深谷はクリティカルケア領域に勤務する看護師の倫理的課題について研究を継続中である。

藤野は, 終末期がん患者の緩和ケアの研究を継続

して行っている。終末期がん患者は, がんによる痛みとともに死を目の前にした精神的な苦痛が大きい。この苦痛を軽減するための看護としての「タッチ」に注目している。前年度に行ったホスピスの看護師 12 名の面接調査から, 患者のために何かをしなければならないと考えるものと, 何もしなくても患者の側にいることに意味があると考えられるものでは, タッチの実践に違いが生じることが明らかになった。さらに経験の長い看護師のライフヒストリーからタッチ技術についての考察をし, 患者が苦痛をもつ人間であることに気づいた時点から意図的タッチをより効果的に使うことができるようになったことを見いだした。現在, 「タッチ」の場面を通した患者-看護師関係を研究するための方法論について検討中である。

「点検・評価」

成人看護学グループでは今年度は調査, 分析で終了したが, 今後は学会等で成果を発表していきたい。藤野は学会発表と論文で成果を発表した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 藤野彰子. 看護婦のライフヒストリーからの「タッチ」技術の考察. 女子栄養大学教育学研究室紀要 2001; 4: 94-7.

III. 学会発表

- 1) 藤野彰子. 終末期がん看護に携わる看護婦・士の「タッチ」の実践に関する研究. 第 16 回日本がん看護学会. 松山, 2 月. [日がん看護誌 2002; 16(特別): 58]

IV. 著 書

- 1) 藤野彰子. 意図的タッチ. 荒川唱子, 小坂橋喜久代編. 看護にいかすリラクゼーション技法: ホリスティックアプローチ. 東京: 医学書院, 2001. p. 102-13.
- 2) 藤野彰子. 痛み. 荒川唱子, 小坂橋喜久代編. 看護にいかすリラクゼーション技法: ホリスティックアプローチ. 東京: 医学書院, 2001. p. 122-8.

V. その他

- 1) 藤野彰子. 自由自在に関連図を書く. ナーシングカレッジ 2002; 6(3): 76-7.

老人看護学

教授：櫻井美代子

教育・研究概要ならびに点検・評価

I. 看護職の専門性意識の発達に影響する要因

昨年度の調査結果をもとに看護職の専門性意識の発達が、仕事への満足度、配属希望の有無および卒業後研修とどのような関連性があるのかについて検討を試みた。卒業後の専門性意識の発達に最も影響を与える要因は、基礎教育の時点で看護行為の判断根拠を自ら追究する姿勢を身につけているか否かであることが示唆された。

II. 在宅療養相談室を利用する患者の不安

在宅療養相談室を利用している外来患者を対象に、看護師の関わりと不安状態との関連について研究を進めている。初回訪問時と1ヶ月後の不安状態を測定し、看護師の指導効果について実証したいと考えている。

III. 高齢患者の自宅介護受容に関する研究

脳血管障害の高齢患者の退院後の追跡調査を準備中である。

「点検・評価」

老人看護学は、専任講師以上の教員1名が講義とゼミ、実習を担当しているため、教育評価や教材研究等に対する十分なディスカッションが行なわれてこなかった。今後は教員数が増加するため教育方法等を検討していきたいと考える。研究面では、看護職の専門性意識の発達に関する2年間の内容をまとめて看護学会論文集に掲載することが出来た。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 平田麻紀子, 嶋岡雅子, 櫻井美代子, 木村幸枝(元慈恵第三病院), 日常看護場面における看護職の専門性の意識と影響要因, 第32回日本看護学会 看護総合, 熊本, 7月, [第32回日本看護学会抄録集 看護総合2001; 8-10]

IV. 著書

- 1) 木立るり子(弘前大), 国武和子(長崎県シーボルト大), 櫻井美代子, 正野逸子(産業医大), 鷹居樹八子¹⁾, 辻 慶子¹⁾(長崎大短大), 高橋博美(埼玉県立大), 西

山久美子²⁾, 芳賀百合子(宮崎医大), 森 豊子(長崎大付属病院), 山本雅子²⁾(春回会長崎北病院), 第3章 屋外で起こりやすい事故, 寺崎明美編, これで防げる高齢期の事故, 東京:一橋出版, 2001. p.129-40.

V. その他

- 1) 平田麻紀子, 嶋岡雅子, 櫻井美代子, 木村幸枝(元慈恵大学附属第三病院), 日常看護場面における看護職の専門性の意識と影響要因, 第32回日本看護学会論文集一看護総合-2001. 8-10.

精神看護学

助教授：出口 禎子

講師：松本 弘子

1. 精神医療に携わってきた看護者の看護体験と学習

かつてわが国の精神医療は、閉塞的かつ拘束的であった。その中で無力感を感じながらも、良心的に精神医療に関わり続けてきた看護師に、看護体験の内容とその意味について聞き取り調査を行った。その結果、拘束的な状況にあったのは、患者のみならず、医療従事者も同様であり、共にその時代の犠牲者であることが伺えた。一方、心を病む人達との感情的な交流や、重症患者の回復過程に関わりながら、人間の成長や変化の可能性について考えさせられることが多いという。傷ついた看護体験も、確実に意味ある体験として現在の間人観に生かされていることが分かった。

小児看護学

教授：斎藤 禮子

助教授：濱中 喜代

研究概要

1. 小児看護の今後10年間の展望に関する調査

濱中は昨年に引き続き、有識者の意見から抽出した優先されるべき課題をキーワードにした質問紙を作成し、大学病院、小児専門病院の臨床に携わる看護師の考えを明らかにする調査を実施し、第2報として報告した。子どもと家族の看護に求められる具体的な検討や変革として、「虐待・被虐待への対応」「地域での育児支援」「在宅看護内容の充実」「家族支

援方法の検討」が上位であった。

II. 子どもによく起こる症状・病気に関する母親に対する調査

濱中と重田は、保育所の0～2歳児クラスに通う健康児の母親485名を対象に、子どもによく起こる症状や病気について、情報源とその満足度、学習ニーズ、さらには理解や判断力、体調不良時の対応力を明らかにする目的で質問紙調査を行い、294名の回答を得た。その結果、全体には正しい理解や判断力、対応力を持っていたが、解熱剤の効果やすぐ止まる鼻出血で誤解や知識不足があり、ニーズにあった学習機会の提供など教育的な関わりの必要性が明らかになった。

III. 川崎病に罹患した乳幼児を持つ家族の思いに関する研究

川崎病に罹患した子どもを持つ家族を対象に病気に関する思いや必要なサポートシステムを明らかにする目的で面接調査を実施している。

「点検・評価」

Iに関してICNで発表出来る機会を得たことは幸いであった。今後はIとIIの研究の成果を教育や実践に生かしていきたい。またIIIの研究をさらに進め、論文としてまとめていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 斎藤禮子, 濱中喜代, 佐々木純. 気管支喘息の乳幼児をもつ母親の認識と家庭における対応. 小児保健研 2001; 60(3): 385-90.

II. 総説

- 1) 富澤(重田)里栄, 濱中喜代. 母親が子どもの偏食を容認している場合の対応. 小児看護 2001; 24(5): 546-51.

III. 学会発表

- 1) 斎藤禮子, 重田里栄. 気管支喘息の学齢前の子ども母親の認識と家庭における対応. 鍛錬を中心として. 第8回日本家族看護学会学術集会. 千葉, 9月. [家族看護学研究]
- 2) 濱中喜代, 松浦和代(旭川医科大学). 小児看護の今後10年間の展望に関する調査. 第2報. 大学病院, 小児専門病院の臨床に携わる看護婦の考え. 第12回学術集会日本小児看護学会. 神戸, 7月. [第12回日本小児

看護学会講演集]

- 3) 重田里栄, 濱中喜代. 子どもによく起こる症状・病気に関する母親の情報源と学習ニーズ. 第48回日本小児保健学会. 東京, 11月. [第48回日本小児保健学会講演集]
- 4) 濱中喜代, 重田里栄. 子どもによく起こる症状・病気に対する母親の判断力と対応力. 第48回日本小児保健学会. 東京, 11月. [第48回日本小児保健学会講演集]
- 5) Matusura K (Asahikawa Med Coll), Hamanaka K. Clinical and research priorities for pediatric nursing in Japan in the next decade. 22nd Conference of the International Council for Nurses. Copenhagen, June.

母性看護学

教授: 茅島 江子

助教授: 河野 洋子

研究概要

女性のライフサイクル各時期における様々な健康問題について研究し、看護援助のあり方について考察した。

I. 人工妊娠中絶に関するビデオ教材の有効性に関する研究

人工妊娠中絶に関する社会・文化的背景、看護援助の必要性についての理解を深めるためにビデオ教材を用い、その長期的な学習効果を検討した。ビデオ教材は、人工妊娠中絶に対する学生の価値観に長期的な影響を与えることを認めた。

II. 妊娠・出産、性に関する情報の日本と中国の比較研究

中国と日本の妊娠・出産、性に関する情報を代表的な雑誌で比較検討し、中国は性行動、避妊に関する情報が多く、日本は性感染症や不妊に関する情報が多く、妊娠・出産や性の悩みも異なることを認めた。

III. 妊産婦の気分に影響する要因に関する研究

妊産婦の気分を妊娠中から出産後まで縦断的に調査し、妊娠中の不快症状が強い場合や産後のサポートが少ない場合に、抑うつ気分などマイナスの気分が強くなることを認めた。

IV. 中国人妊産婦への出産ケアに関する研究

中国人妊産婦へのケア内容とその満足について分析し、中国の文化的背景を理解し、出産後の特別な食事など、生活習慣に合わせた出産環境への配慮が妊産婦の心身の状態を良好に保つのに有効であることを認めた。

V. 男性の助産婦職導入に関する助産婦の意識調査

助産婦職に男性を導入することの是非について調査し、助産婦の8割以上が反対で、賛成は少なく、男性導入の前に助産婦教育の充実、出産環境の整備、選択権の保障が必要、などの意見が多かった。この結果は、保助看法一部改正に関する厚生労働委員会の参考人としての意見陳述でも報告した。

VI. 更年期症状と日常生活との関連に関する研究

更年期症状に伴って生じるとされる日常生活の支障について、その実態と支障を軽減するための生活指導のあり方を検討することを目的として調査を行った中から、今年度は心理状態に生じる支障の実態、因子構造および関連要因を分析し報告した。

VII. 産褥期の母子相互関係への看護の構造に関する研究

産褥期の母子に対して展開した看護過程を研究対象とし、母子相互関係と看護の構造について検討している。母子相互関係は「母乳栄養」「育児」「生活過程」「健康状態」の4つに類別することができ、今年度は育児に関する母子相互関係への看護について分析し報告した。

「点検評価」

母性の健康問題の予防、問題解決への援助方法を探るために、妊娠・出産や性の諸問題について様々なテーマで研究を行っている。教育方法の改善から異文化の妊産婦へのケアまで、幅広い課題に取り組み、対象特性に合わせた効果的な援助への手がかりを得ることが出来た。現在、思春期の性行動、未熟児の母親の情報ニーズなどをテーマに研究を進めており、今後、ケアの受け手の人権を尊重した看護方法の開発に向けて研究を進めていく予定である。

更年期に関する研究では、更年期症状に伴う日常生活での支障の実態を明らかにし、更年期女性のQOLの向上に寄与するための生活指導のあり方を明確にすることを目指している。すでに生活行動及び心理状態に生じる支障については原著論文として

報告した。今後さらに対人関係に生じる支障について検討を加え、報告する予定である。

母子相互関係に関する研究は看護学の立場から母子を両者の相互影響の視点で捉えようとする独創的な研究であり、すでに母乳栄養及び育児に関する母子相互関係について原著論文として報告した。現在、生活過程及び健康状態に関する母子相互関係についての成果を報告するため、まとめているところである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujihara S, Chen XF, Kayashima K. A comparison of Japan and China on sexual information and adult concerns. *J Asian Sexol* 2001; 2: 140-1.
- 2) 河野洋子. 産褥期の母子相互関係と看護の構造(第2報)ー育児に関する看護過程の分析ー. *母性衛生* 2001; 42(2): 418-26.
- 3) 河野洋子. 更年期症状による心理社会的側面への影響(第1報)ー更年期女性の心理的なつらさの実態, 因子構造および関連要因についてー. *日母性看会誌* 2001; 2(1): 9-17.
- 4) 平山恵美子(日赤北海道看護大学), 茅島江子. 妊産婦の気分の変化とそれらに影響する要因の検討. *日赤北海道看護大紀* 2002; 2: 13-23.
- 5) 藤原聡子, 茅島江子, 陳霞芬. 日本と中国における性情報と性の悩みの比較. *国際医療福祉大学紀要* 2001; 6: 9-16.

II. 総説

- 1) 茅島江子. 思春期の健康問題と看護. *思春期学* 2001; 20周年記念誌: 167-75.
- 2) 茅島江子. PMSの生活援助ー看護学の立場からー. *女性心身医* 2001; 6(2): 218-22.

III. 学会発表

- 1) 遠藤由美子(山形大), 茅島江子. 人工妊娠中絶の学習における視聴覚教材の活用とその効果(第3報)ービデオ視聴2年後の人工妊娠中絶への意識についてー. 第20回日本思春期学会. 広島, 8月. [思春期学 2001; 20(1): 72-3]
- 2) 藤原聡子¹⁾, 陳霞芬¹⁾(¹国際医療福祉大学), 茅島江子, 高橋房子²⁾, 佐藤美記²⁾, 野村富士子²⁾, 池田智恵美²⁾, 谷道子²⁾, 酒井美智子²⁾, 齊藤歩²⁾, 高橋千絵²⁾(²財)仁泉会セントクリニック). 中国人妊産婦への分娩介助・産褥ケアに関する一検討. 第7回日中看護学会. 珠海, 9月. [第七回中日護理学術交流会議 論文匯編 2001; 77-9]

- 3) 陳 霞芬¹⁾, 藤原聡子¹⁾(¹国際医療福祉大学), 茅島江子, 角田正史(福島県立医大). 雑誌から見た日本と中国の性及び母子保健情報の相違に関する研究. 第7回日中看護学会. 珠海, 9月. [第七回中日護理學術交流會議 論文匯編 2001; 77-9]
- 4) 平山恵美子(日赤北海道看護大学), 茅島江子. 妊産婦の気分の変化とそれらに影響する要因の検討—POMS 指標を用いて—. 第42回日本母性衛生学会. 大阪, 9月. [母性衛生 2001; 42(3): 116]
- 5) 朝比奈順子, 田島恵子, 茅島江子, 矢島床子, 岡崎基子, 毛利多恵子. 男性助産婦導入法案反対運動を通して日本の助産婦を考える. 第42回日本母性衛生学会. 大阪, 9月. [母性衛生 2001; 42(3): 281]

IV. 著 書

- 1) 河野洋子. 児の誕生を迎える準備, 出産施設と出産方法の選択, 妊娠期に必要な届け出と保護規定の理解, 出産準備教室. 武谷雄二, 前原澄子編. 助産学講座5 助産診断・技術学 I. 第3版. 東京: 医学書院, 2002. p. 216-36.
- 2) 大井けい子(青森県大), 大川洋子(福井県大), 鍛冶良実(性教育協), 神山幸枝(自治短大), 茅島江子, 久保田君枝²⁾, 濱松加寸子¹⁾(¹静岡短大), 番内和枝(助産院), 東 優子(ノートルダム大), 松井美穂(静岡こども病), 松本清一(家族計画協), 渡辺純一(東医歯大). 5.2 セクシュアリティの看護の実際 事例8. 大腸がんによる性機能障害(勃起機能障害)男性への看護. 松本清一監修, 高村寿子編. 性: セクシュアリティの看護—QOLの実現を目指して—. 東京: 建帛社, 2001. p. 101-6.

V. その他

- 1) 茅島江子. 月経前症候群(PMS)とは(3) PMSのセルフケア. 家族と健康 2001; 567: 3.
- 2) 茅島江子. 保健婦助産婦看護婦法の一部を改正する法律案に対する意見陳述. 参議院厚生労働委員会会議録 2001; 10: 1-11.
- 3) 加納尚美(茨城県立医療大学), 茅島江子, 毛利多恵子(毛利助産所). 助産婦をめぐる社会の動きと本会組織強化のあり方. 助産婦教育 NEWS LETTER 2001; 33: 3-4.
- 4) 茅島江子. 助産師への名称変更機に. 共同通信 2001.
- 5) 茅島江子. 脂肪を分解する. saita 2002; 3: 14-21.

地域看護学

教授: 奥山 則子
助教授: 櫻井 尚子

研究概要

I. ヘルスプロモーションの考えに基づいた地域保健活動の研究

健康な地域づくりを行う人々や, その支援をする保健医療従事者への援助と, 学習媒体の開発を, 都市部や地方の自治体および職域で行っている。奥山は, 高齢者の介護予防や在宅療養者に関する調査研究を行い, 櫻井は, 高齢者のエンパワーメントを支援する学習媒体の開発や, ヘルスプロモーションを推進および疎外する条件を明らかにし, 「健康日本21」へ向けての地域保健活動の支援を行っている。

II. 地域看護教育に関する研究

看護学科9回生26名を対象に, 「私の健康モニタリング」の課題学習の教育効果について研究した。学生達は, 生活を振り返ることで保健指導に必要なプロセスを体験し, 健康課題を解決する難しさを体験できた。また, 体験結果の共有化や授業との連動など今後の教育課題が示唆された。

「点検・評価」

地域看護学では, 地域看護教育の効果に関する研究と地域の人々を対象にしたフィールドワークを伴った臨地支援の研究に努めている。今年度は, 文部科学研究費3件, 厚生科学研究費(分担)1件, 看護学科経常費補助金2件の研究助成金を取得した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 武田順子¹⁾, 浅野智子¹⁾(¹川崎市多摩区保健所), 櫻井尚子, 星 旦二(東京都立大学). 目標共有型健康づくりモデル. 都市部における住民主体の健康づくり戦略—川崎市多摩区布田・中野島地区の試み—. 日地域看護学会誌 2002; 4(1): 83-7.
- 2) 櫻井尚子, 藤本真弓(東京都三鷹保健所), 星 旦二(東京都立大学). 東京都三鷹市の実践【特集, ヘルスプロモーションの実践・2】. 公衆衛生 2001; 65(5): 332-40.
- 3) 櫻井尚子, 高橋こずえ¹⁾, 清田京子¹⁾(¹津久井町健康福祉課). 住民参画による母子保健計画の見直し—津久井町の取り組み—. 保健婦誌 2002; 58(1): 32-41.

III. 学会発表

- 1) 金 寿子¹⁾, 志自岐康子¹⁾, 城生弘美¹⁾, 習田明裕¹⁾, 奥山則子, 川村佐和子¹⁾(¹東京都立保健科学大学), 大淵律子(三重大学). 看護専門職の高等教育のありかたに関する研究—大学院課程修了生の活動に関する実態—, 第6回東京保健科学学会, 東京, 7月. [第6回東京保健科学学会学術集会抄録集 p. 11]
- 2) 菊池美恵子¹⁾, 金子誠喜¹⁾, 杉本正子¹⁾, 松本満臣¹⁾, 奥山則子, 木内妙子¹⁾, 笹田 哲¹⁾, 山本美智代¹⁾, 根岸徹¹⁾, 池田由美¹⁾(¹東京都立保健科学大学). 問題提起型ビデオ教材の開発に関する研究, 第6回東京保健科学学会, 東京, 7月. [第6回東京保健科学学会学術集会抄録集 p. 26]
- 3) 奥山則子. 痴呆高齢者への音楽療法の効果—音楽ボランティア3年間の活動から—, 第60回日本公衆衛生学会, 香川, 10月. [日公衛誌 2001; 48(10): 650]
- 4) 櫻井尚子, 巴山玉蓮¹⁾, 山田千史²⁾, 野田治代²⁾, 鷺崎 誠²⁾(²伊勢丹健康管理センター), 星 且二¹⁾(¹東京都立大学), 中瀬雄三(オムロン株). 壮年男性に対する家庭血圧測定を用いた健康学習の効果, 第60回日本公衆衛生学会, 香川, 10月. [日公衛誌 2001; 48(10): 271]
- 5) 巴山玉蓮¹⁾, 櫻井尚子, 西山みちよ(嬉野町健康課), 星 且二¹⁾(¹東京都立大学). 高齢者の個別健康相談に家庭血圧測定を用いた効果, 第60回日本公衆衛生学会, 香川, 10月. [日公衛誌 2001; 48(10): 271]
- 6) 藤本真弓(東京都三鷹武蔵野保健所), 櫻井尚子, 星且二(東京都立大学). 東京都三鷹市における地域住民と行政職員と研究者との協働, 第60回日本公衆衛生学会, 香川, 10月. [日公衛誌 2001; 48(10): 347]
- 7) 星 且二¹⁾, 岡戸順一¹⁾, 長谷川明弘¹⁾, 櫻井尚子, 巴山玉蓮¹⁾, 谷口力夫¹⁾, アイビシ¹⁾, 山崎秀夫¹⁾(¹東京都立大学), 藤原佳典(都老人研究所), 福永一郎(香川医大). 高齢者生涯現役推進研究, 第60回日本公衆衛生学会, 香川, 10月. [日公衛誌 2001; 48(10): 435]
- 8) 清水由美子, 小玉敏江(前慈恵医大), 塚原洋子(杏林大学), 後閑容子(群馬県立医療短大), 深瀬須加古子(聖隷クリストファー看護大学). 大学化が進む地域看護学教育方法の現状「訪問指導技術」「地区診断」に焦点をあてて, 第60回日本公衆衛生学会, 香川, 10月. [日公衛誌 2001; 48(10): 463]
- 9) 岡田美保¹⁾, 久保田憲子¹⁾(¹東京都三鷹武蔵野保健所), 高橋利恵子(武蔵野保健センター), 大川内智子(三鷹保健センター), 奥山則子. 母子困難事例検討会を通して市町村連携のあり方を考える, 第105回東京都衛生局学会, 東京, 11月. [東京都衛生局学会誌]
- 10) 藤本真弓(東京都三鷹武蔵野保健所), 櫻井尚子, 星且二(東京都立大学). 健康日本21の取り組み—ヘルスプロモーション導入のための必要条件—三鷹市の事例

を通じて, 第105回東京都衛生局学会, 東京, 11月. [東京都衛生局学会誌]

- 11) 奥山則子. 高齢者の閉じこもり予防のための音楽療法について, 第90回成医会第3支部例会, 東京, 12月.

IV. 著 書

- 1) 奥山則子. 「高齢者の介護」1. 高齢者の心身の特徴
2. 高齢者の介護の基本. 家庭介護・福祉(平成14年度用). 東京: 実教出版, 2001. p. 91-109.
- 2) 奥山則子. VI. 地域保健医療福祉と関係のある法律. 眞船拓子, 杉本正子編. ナースのための地域看護概論 在宅看護へのかけはし, 第3版, 東京: 廣川書店, 2002. p. 47-55.
- 3) 櫻井尚子. 5-1. 母子保健指導, 星 且二. 保健必須科目エッセンス, 第4版, 大阪: メディカ出版, 2001. p. 78-114.
- 4) 櫻井尚子. 5-5. 障害者(児)保健指導, 星 且二. 保健必須科目エッセンス, 第4版, 大阪: メディカ出版, 2001. p. 166-71.
- 5) 櫻井尚子. 6. 機関組織別保健指導, 星 且二. 保健必須科目エッセンス, 第4版, 大阪: メディカ出版, 2001. p. 200-16.

V. その他

- 1) 櫻井尚子. 住民参加型健康教育効果についての介入追跡研究—平成12-13年度科学研究費補助金(基盤C)研究成果報告書, 2002.
- 2) 櫻井尚子. 保健活動の評価に関する研究, 新開省二. インターネットおよび情報端末機器を用いた中高年期の健康づくり支援システムの開発—厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業, 2002. p. 92-8.
- 3) 星 且二(東京都立大学), 櫻井尚子. 健康づくりシステムの利用に関する保健行動学的分析, 新開省二. インターネットおよび情報端末機器を用いた中高年期の健康づくり支援システムの開発—厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業, 2002. p. 85-91.

倫理委員会の年間報告

倫理委員長 高 津 光 洋

本学ではヒトを対象とする医学研究に伴う倫理的、社会的問題をチェックし、またバイオハザードやケミカルハザードを防止するための倫理委員会を設置し審査を行っている。平成13年3月29日に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が施行されたために外部委員を4名に増員し、倫理委員会内にヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査会を設置した。当委員会は10月からヒトゲノム・遺伝子解析

研究についての審査を開始した。また、倫理委員会規程と細則を改訂し、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会内規を制定した。(いずれも平成13年9月25日付)

2001年度の申請件数は128件、うち不承認0件、保留9件、取下げ1件であった。前年度と比較して申請件数が45件増加しており、特に臨床研究の増加が顕著である。

2001年度倫理委員会審査結果

申請区分	承認	不承認	保留	取下げ及び申請の要なし	計
新しい診療手技	14		1		15
移植・人口臓器					
人為的受精操作					
その他の臨床研究	70		3	1	74
遺伝子操作	4				4
RI基礎研究					
病原微生物	3				3
人細胞融合					
人癌細胞					
発癌研究	1				1
遺伝子解析	11		3		14
その他	15		2		17
合計	118		9	1	128

学内・学外共同研究

学長 栗原 敏

昭和54年度（'79年度）より発足した学内・学外共同研究の助成制度は、現在までに学内共同研究で104人、学外共同研究で65人の教授が補助を受けている。

平成13年度（2001年度）の学内・学外共同研究費

の補助を受けた教授および研究概要は次の通りである。なお、学内共同研究は平成13年度をもって廃止することとし、若手研究の奨励に変更することとした。

学内・学外共同研究費年度別補助額一覧

(単位 万円)

年 度	学内共同研究		学外共同研究		計		備 考
	件数	補助額	件数	補助額	件数	補助額	
昭和54(1979)	4	600	3	70	7	670	
55(1980)	4	600	2	60	6	660	
56(1981)	4	600	8	190	12	790	
57(1982)	3	670	4	120	7	790	
58(1983)	4	615	1	30	5	645	学外1件辞退
59(1984)	2	435	2	60	4	495	
60(1985)	4	709	3	90	7	799	
61(1986)	5	760	2	60	7	820	
62(1987)	4	680	1	30	5	710	
63(1988)	5	710	2	60	7	770	
平成元(1989)	3	410	5	250	8	660	
2(1990)	5	590	5	230	10	820	
3(1991)	5	570	4	200	9	770	学外1件辞退
4(1992)	6	700	1	50	7	750	
5(1993)	7	700	3	150	10	850	
6(1994)	6	700	2	100	8	800	
7(1995)	4	580	3	150	7	730	
8(1996)	7	960	3	150	10	1,110	
9(1997)	7	830	1	50	8	880	
10(1998)	4	650	3	150	7	800	
11(1999)	6	750	3	150	9	900	
12(2000)	4	740	3	150	7	890	
13(2001)	1	110	1	50	2	160	
計	104	14,669	65	2,600	169	17,269	

平成 13 年度学内・学外共同研究費補助金決定一覧表

1. 学内共同研究費補助 (継続申請のみ)

所 属	研究代表者氏名	研 究 題 目	決定額	共同研究者
1-1 内科学 (循環器)	望月正武教授 他 6 名	細胞内 Ca イオンによる心筋収縮調節の 病態生理学的研究	110 万円 (220 万円)	田嶋・栗原 各教授

継続申請時に研究代表者変更となる。

()内は申請額

2. 学外共同研究費補助

所 属	研究代表者	研 究 題 目	決定額
2-1 生理学第 2	栗原 敏教授	筋収縮・弛緩の統合的研究をめざして	50 万円

あ と が き

編集委員長 町 田 勝 彦

東京慈恵会医科大学教育・研究年報，2001年版(第21号)はやや遅れまして刊行の運びとなりました。執筆の労をとられた教授各位，ならびに編集，校正などご尽力いただいた皆様に心からお礼を申し上げます。

本年報は本学の教育・研究体制の拡充強化に役立て，同時に広く慈恵の教育・研究の現況を知っていただくことを目的として大学創設百周年(昭和57年・1982年)を機会に刊行され今日に至っております。

タイトルは教育・研究年報とありますが，教育に関する報告は，教学委員会から発行されている「教学およびカリキュラムニュース」で取り上げられている関係から，本誌にはその要約が記載されているに過ぎません。しかし，本誌における教育に関する報告の充実を，今後図ってゆくことが必要であると思われれます。研究業績に関しては，年々報告論文数が多くなる傾向にありますことは喜ばしいことです。また，昨年度より研究業績の発表者全員の

名前を公表することになりました。従いましてこの年報を十分に活用されて，研究面における横の連絡をはかり，本学の研究を活性化することが期待されます。

大学自己点検・評価委員会では，大学の教育・研究の点検・評価の重要な資料として，各講座等からご提出頂いた一年間の教育・研究業績を含むフロッピーディスクの内容を活用させて頂いております。本誌では紙面の関係によりまして，その中から代表的な業績を本誌に掲載しているのですが，今後は電子媒体を介してすべての業績が公表されることが必要と思われれます。

毎年のことではありますが，編集，出版のためにご協力いただきました学事課と医学情報センター図書館員諸氏に改めてお礼申し上げます。

平成15年3月1日

編集委員長：町田勝彦

編集委員：高木敬三，裏田和夫，西澤 勇

索 引

0 ~ 9

1 型糖尿病	[糖 内]	103
20 mm 以下進行癌	[病 理]	52
3 波長筋赤外線スペクトルスコピー	[歯]	194
3 胚葉性 immature teratoma	[解 2]	32
4 型大腸癌	[病 理]	52
5-FU	[総 診]	116
^{99m} Tc-MIBI	[外 科]	139

A

アカマツ	[医 国 領]	267
アクチグラフィ	[神 内]	86
アクリル樹脂	[解 2]	32
アシアロ糖蛋白レセプター	[臨床医研]	235
アシクロビル	[皮]	131
アジュバント	[D N A]	217
アストロサイト	[環 保 医]	64
アセチルコリン	[薬 1]	47
アタッチメントサイトコア	[R 1]	248
アデノウイルスベクター	[呼 内]	112
アデノシン受容体	[神 經 生 理]	227
	[D N A]	207
アトピー性皮膚炎	[皮]	131
アヘン	[環 保 医]	64
アポエクオリン	[生 2]	39
アポトーシス	[病 理]	52
	[微 2]	62
	[形 成]	153
	[耳 鼻]	176
	[D N A]	215
	[臨床医研]	235
アポトーシスシグナル	[産 婦]	161
アポトーシス誘導機構	[微 2]	62
アメリカンフットボール	[スポ医研]	256
アルブミン産生	[解 2]	32
アルコール性肝障害	[消 内]	80
アルツハイマー型痴呆	[精 神]	121
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	[呼 内]	112
アレルギー性疾患	[臨 検 医]	74
アロ反応	[耳 鼻]	176
アロプリノール	[腎 内]	88
アンジオテンシン	[薬 治]	242
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	[薬 治]	242
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	[腎 内]	88
	[薬 治]	242
	[腎 内]	88
アンチザイム	[生 化 2]	44
アンチザイムインヒビター	[生 化 2]	44
アンバー	[生 1]	36

悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮]	131
悪性リンパ腫	[眼]	171
悪性疾患	[小 児]	126
悪性神経膠腫	[脳 外 科]	149

ACTH	[薬 1]	47
ACTH 産生性下垂体 macroadenoma	[糖 内]	103
adenovirus vector	[外 科]	139
Affymetrix	[臨床研究]	244
AFP 産生胃癌	[病 理]	52
AIS	[法 医]	68
AKt	[解 2]	32
Allelic imbalance	[産 婦]	161
AMP	[生 2]	39
Apert 症候群	[形 成]	153
apoptosis	[血 内]	107
argon plasma coagulator	[内 視]	188
α -amanitin	[薬 2]	50
	[病 理]	52
α 波	[薬 2]	50
α 遮断剤	[泌]	166
α_1 受容体	[生 2]	39
ataxin-2	[神 經 病 理]	225
ataxin-3	[神 經 病 理]	225
ataxin-7	[神 經 病 理]	225
ATP	[生 1]	36
	[生 2]	39
	[薬 1]	47
ATRA	[血 内]	107
atrophin-1	[神 經 病 理]	225

B

バイオ人工肝	[消 内]	80
バイオ人工肝臓	[臨 検 医]	74
バレット上皮	[病 理]	52
ベッドレスト	[宇 宙]	252
ベンズプロマロン	[腎 内]	88
ベンゾジアゼピン系薬剤	[臨 検 医]	74
びまん性異所性胃粘膜下嚢腫	[病 理]	52
びまん性脳損傷	[脳 外 科]	149
ビタミン A 代謝	[臨 検 医]	74
ビタミン D 受容体	[腎 内]	88
ビリルビン	[臨 検 医]	74
ブピバカイン	[麻 酔]	180
ブフェキサマク	[皮]	131
培養ヒト褐色細胞種	[泌]	166
培養筋細胞	[生 2]	39
培養細胞への接着	[微 2]	62
鼻内ナビゲーションシステム	[脳 外 科]	149
微小重力	[宇 宙]	252
微小カルチノイド腫瘍	[病 理]	52

食食活性	[微 2]	62
動的バランス機能	[リ ハ]	183
Dabl	[D N A]	222
Desmoplastic small round cell tumor	[病 理]	52
diacylglycerol	[総 診]	116
Discordant twin	[産 婦]	161
distraction osteogenesis	[形 成]	153
DNA チップ法	[微 1]	58
DNA micro array	[微 1]	58
	[小 児]	126
	[臨床研究]	244
DNA 損傷	[D N A]	215
DNA ワクチン	[D N A]	217
	[臨床医研]	235
DNA 分析	[法 医]	68
DPD 活性	[総 診]	116
DRPLA	[神経病理]	225

E

エオジン好性封入体	[神経病理]	225
エクオリン	[生 2]	39
エゴグラム	[総 診]	116
エコノミークラス症候群	[法 医]	68
エトボシド	[血 内]	107
エビデンス	[臨床研究]	244
エロソクリアラランス法	[放]	135
エンドスタチン	[リ 内]	94
エンドトキシン	[薬 2]	50
エンパワーメント	[看護学]	269
英和辞書	[医 国 領]	264
栄養療法	[消 内]	80
疫学	[臨床研究]	244
疫学方法論	[環 保 医]	64
液性抗体	[D N A]	211
嚥下障害	[リ ハ]	183
嚥下造影検査	[リ ハ]	183
遠隔転移	[病院病理]	200
塩酸ジェムシタピン	[呼 内]	112
炎症反応	[臨 検 医]	74
炎症性腸疾患	[消 内]	80
	[内 視]	188
炎症性マクロファージ	[微 2]	62
炎症巣	[微 2]	62
壊死像	[微 2]	62
E-cadherin	[外 科]	139
<i>E. invadens</i>	[熱 医]	71
E2F1	[病 理]	52
EBM	[環 保 医]	64
	[リ ハ]	183
	[臨床研究]	244
ECP	[呼 内]	112
EES 細胞	[解 2]	32
EES 細胞由来肝株細胞	[解 2]	32

Eker rat	[病 理]	52
embryonic stem cell	[外 科]	139
embryotrophic factor	[外 科]	139
	[解 2]	32
emuaaruenuuei	[臨 検 医]	74
ERCP	[内 視]	188
ES 細胞	[解 2]	32
ETA 変換ファージ	[R I]	248
etoposide	[D N A]	215

F

ファージ受容体欠損変異株	[微 2]	62
ファルネシル化転移酵素	[熱 医]	71
フィードバック調節	[生 化 2]	44
フェナシルエステル	[医 国 領]	266
フォト・プレチスモグラフィ	[薬 2]	50
フリーラジカル	[解 1]	30
フルオレセイン蛍光	[眼]	171
復構	[臨 検 医]	74
副腎外褐色細胞腫	[病院病理]	200
腹腔マクロファージ	[微 2]	62
複製領域共通塩基配列	[臨 検 医]	74
腹水添加倍地	[微 2]	62
父子鑑定	[法 医]	68
Fabry 病	[病院病理]	200
Fas リガンド	[臨床医研]	235
FDT 視野計	[眼]	171
FDT スクリーナー	[健 医]	259
Fibronectin	[微 2]	62
flicker ERG	[眼]	171
fluo-3	[生 2]	39
fMRI	[リ ハ]	183
FnBP (Fibronectin-Binding Protein)	[微 2]	62

Follistatin like 3	[産 婦]	161
FRTL-5 細胞	[解 2]	32
furin	[糖 内]	103
fusion 画像	[放]	135

G

ガングリオシド	[腎 内]	88
	[D N A]	215
がん細胞株	[血 内]	107
グラム陰性菌	[腎 内]	88
グリア細胞	[解 1]	30
グルコースクランプ法	[薬 治]	242
グルタチオン(GSH)結合 DXR	[生 化 1]	41
グルタミン酸放出	[神経生理]	227
外反母趾	[整 形]	144
概日リズム睡眠障害	[精 神]	121
外傷・障害	[スポ医研]	256
顎関節症	[歯]	194
学生臨床教育法	[総 診]	116

癌化学療法	[血 内]	107	肺胞再生	[呼 内]	112
顔面形態分析	[歯]	194	肺換気運動	[薬 2]	50
眼内レンズ	[眼]	171	肺結核	[呼 内]	112
癌の免疫学的回避	[臨床医研]	235	敗血症	[微 1]	58
癌巣内潰瘍	[病 理]	52	肺気腫症	[呼 内]	112
画像解析	[歯]	194	肺伸張受容器	[薬 2]	50
解毒酵素チトクローム	[臨 検 医]	74	排水モニタ	[R I]	248
幻覚	[神経病理]	225	廃用	[体 力]	250
原発性肝癌	[放]	135	発光基質	[生 2]	39
原発性胆汁性肝硬変	[消 内]	80	発光クラゲ	[生 2]	39
極小切開創白内障手術	[眼]	171	箱庭療法	[精 神]	121
合格基準	[薬 2]	50	破骨細胞型巨細胞	[病 理]	52
合格率変動	[薬 2]	50		[病院病理]	200
逆流性食道炎	[消 内]	80	鼻	[形 成]	153
	[健 医]	259	橋本病	[放]	135
逆転写酵素	[生 化 2]	44	発育期サッカー選手	[スポ医研]	256
逆転写酵素阻害剤	[血 内]	107	発熱解消速度	[熱 医]	71
			閉塞性肺疾患	[放]	135
G-CSF プライミング療法	[血 内]	107	閉塞性黄疸	[内 視]	188
Galpha12 蛋白	[呼 内]	112	閉塞性細気管支炎	[血 内]	107
Galpha13 蛋白	[呼 内]	112	変異解析	[呼 内]	112
gastrointestinal stromal tumor	[外 科]	139	変形性関節症	[整 形]	144
GATA3	[熱 医]	71	変異	[解 1]	30
GC/MS	[D N A]	219	皮膚表皮層	[放]	135
GeneChip	[生 化 2]	44	皮膚コンダクタンス	[放]	135
genistein	[解 2]	32	皮膚軟部組織欠損	[形 成]	153
GERD	[消 内]	80	皮膚温	[リ ハ]	183
Glaucoma Screening Index	[眼]	171	皮膚温度感覚検査	[神 内]	86
globin	[生 化 2]	44	肥満	[臨 検 医]	74
Glycemic Index	[糖 内]	103	被嚢性硬化性腹膜炎	[腎 内]	88
GPCR	[泌]	166	脾ペリオシス	[病院病理]	200
Green Fluorescent Protein (GFP)	[神経生理]	227	非小細胞肺癌	[呼 内]	112
GST-P	[生 化 1]	41	非定型抗精神病薬	[精 神]	121
			膝前十字靭帯	[整 形]	144
			皮膚血流量	[看 護 学]	269
			保健師	[看 護 学]	269
			本態性振戦	[神 内]	86
			翻訳	[生 化 2]	44
			翻訳フレームシフト	[生 化 2]	44
			翻訳後脂質修飾	[熱 医]	71
			哺乳動作	[小 児]	126
			法医病理学	[法 医]	68
			法医中毒学	[法 医]	68
			胞状奇胎	[病院病理]	200
			放射状グリア	[D N A]	222
			放射光	[生 1]	36
			副腎皮質	[薬 1]	47
			副腎皮質ステロイド薬	[腎 内]	88
			副甲状腺機能亢進症	[腎 内]	88
			腹腔鏡下卵巣穿孔術	[産 婦]	161
			腹腔神経叢ブロック	[内 視]	188
			不登校	[医 国 領]	263
			表皮剝脱毒素	[R I]	248
			標準的治療法	[血 内]	107
			HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale		

H

ハイブリセップ	[微 1]	58			
ハイブリッド型バイオ人工肝臓	[解 2]	32			
ハイリスク児	[環 保 医]	64			
ヘマトクリット値	[宇 宙]	252			
ヘルスプロモーション	[看 護 学]	269			
ヘルペス	[皮]	131			
ヘロイン	[環 保 医]	64			
ヒストン	[生 化 1]	41			
ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子	[形 成]	153			
ヒト成長ホルモン	[解 2]	32			
ヒト乳頭腫ウイルス	[皮]	131			
ヒポキサンチン	[腎 内]	88			
ヒラメ筋	[体 力]	250			
ホモシスチン	[総 診]	116			
ホモ接合体	[呼 内]	112			
肺アスペルギローマ	[呼 内]	112			
肺動脈血栓塞栓症	[法 医]	68			
肺炎球菌	[臨 検 医]	74			
肺癌	[病院病理]	200			
	[D N A]	207			

人工骨	[形 成]	153	キノロン薬	[薬 1]	47
腎内増殖	[微 2]	62	コアグラゼ陰性ブドウ球菌	[微 2]	62
腎細胞癌	[病院病理]	200	コア粒子	[臨床医研]	235
腎生検の適応基準	[小 児]	126	コーパス	[医 国 領]	264
自立度	[リ ハ]	183	コホート	[環 保 医]	64
辞書学	[医 国 領]	264	コミュニケーション	[医 国 領]	263
事象関連電位	[医 国 領]	263	コミュニケーション教育	[医 国 領]	262
自傷行為	[脳 外 科]	149	クモ膜下出血	[脳 外 科]	149
自宅介護受容	[看 護 学]	269	コレステロール結晶	[病院病理]	200
自由エネルギー	[生 1]	36	クローニング	[熱 医]	71
常在性マクロファージ	[微 2]	62	クローディン	[D N A]	219
弱毒変異株	[微 2]	62	クローン病	[消 内]	80
上皮増殖	[耳 鼻]	176	クロマチンの凝縮	[微 2]	62
情報伝達系	[D N A]	215			
乗員保護装置	[法 医]	68	過敏性腸症候群	[消 内]	80
静脈血栓症	[法 医]	68	花粉管	[医 国 領]	267
静脈瘤	[形 成]	153	化学放射線治療	[放]	135
乗車用ヘルメット	[法 医]	68	化学療法	[眼]	171
上腕骨近位端骨折	[整 形]	144	海馬 CA3 錐体細胞	[神経生理]	227
樹状細胞	[微 1]	58	海馬ネットワーク	[神経生理]	227
	[消 内]	80	解剖学的重症度評価	[法 医]	68
	[脳 外 科]	149	改築	[病院病理]	200
	[耳 鼻]	176	回復	[リ ハ]	183
	[D N A]	211	解離性椎骨脳底動脈瘤	[眼]	171
	[D N A]	219	快適感	[看 護 学]	269
	[D N A]	222	回転スネアー	[内 視]	188
樹状突起	[形 成]	153	潰瘍性大腸炎	[消 内]	80
術前検索	[臨床研究]	244	拡張型心筋症	[総 診]	116
重金属	[産 婦]	161	拡大内視鏡観察	[内 視]	188
絨毛採取	[整 形]	144	拡大掻爬術	[整 形]	144
重力負荷	[神 内]	86	核外移行信号	[生 化 2]	44
重症筋無力症	[薬 1]	47	核医学	[放]	135
受容体			核磁気共鳴	[生 1]	36
			核局在信号	[生 化 2]	44
Jacob-Creutzfeldt 病	[病院病理]	200	核内封入体	[神経病理]	225
JALSG	[血 内]	107	拡散係数	[生 1]	36
JCOG	[血 内]	107	拡散強調画像	[泌]	166
			拡散強調像	[放]	135
			架橋結合	[整 形]	144
			感度	[総 診]	116
			冠動脈	[放]	135
			肝不全	[薬 2]	50
			肝癌	[臨 検 医]	74
				[臨床医研]	235
			看護留学	[看 護 学]	269
			患者の不安	[看 護 学]	269
			冠状動脈	[環 保 医]	64
			冠状動脈指数	[環 保 医]	64
			肝機能障害	[解 2]	32
			肝硬変	[臨 検 医]	74
				[消 内]	80
			間脳下垂体疾患	[脳 外 科]	149
			肝細胞癌	[病 理]	52
				[消 内]	80
			肝細胞移植	[解 2]	32
			幹細胞移植関連合併症	[血 内]	107

K

カードラン硫酸エステル	[熱 医]	71			
カエル	[薬 2]	50			
カスパーゼ3	[微 2]	62			
カフェイン	[生 2]	39			
カラードプラ超音波内視鏡	[内 視]	188			
カルシウム	[生 1]	36			
	[薬 1]	47			
カルシウムイオン	[熱 医]	71			
カルシウム感受性受容体	[腎 内]	88			
カルパイン	[生 化 1]	41			
カルパスタチン	[生 化 1]	41			
カルボプラチン	[産 婦]	161			
カルモデュリン	[熱 医]	71			
カンナビノイド	[D N A]	219			
ケースコントロール研究	[歯]	194			
キアリ奇形	[脳 外 科]	149			
キサナンチン	[腎 内]	88			
キノコ毒	[薬 2]	50			

肝細胞株	[解 2]	32	血管系解析	[解 2]	32
肝性脳症	[薬 2]	50	血液分布	[宇宙]	252
乾癬	[皮]	131	血中レプチン濃度	[解 2]	32
感染	[体力]	250	血液凝固因子	[宇宙]	252
感染症	[臨床研究]	244	血液凝固時間	[法 医]	68
関節軟骨破壊	[整形]	144	血液粘度	[法 医]	68
関節リウマチ	[整形]	144	血液粘度測定装置	[法 医]	68
間質性肺炎	[放]	135	血流予備能	[放]	135
肝腫瘍	[DNA]	211	基本周期	[薬 2]	50
杆体反応	[眼]	171	気管支喘息	[呼 内]	112
肝薬物代謝酵素	[臨 検 医]	74		[放]	135
間葉系幹細胞	[DNA]	207	帰国後の就業	[看護学]	269
間葉系前駆細胞	[糖 内]	103	筋小胞体	[生 2]	39
加齢	[体力]	250	筋原線維	[生 1]	36
顆粒球	[体力]	250	機能再構築	[リ ハ]	183
下肢静脈血栓症	[法 医]	68	機能的磁気共鳴画像法	[眼]	171
可視化	[DNA]	222	機能的自立度	[小 児]	126
下歯槽神経損傷	[歯]	194	機能予後	[リ ハ]	183
活性酸素	[病 理]	52	近赤外線分光光度法	[外 科]	139
	[病院病理]	200	筋線維タイプ	[体力]	250
下垂体	[解 1]	30	筋障害	[消 内]	80
	[解 2]	32	筋収縮	[生 1]	36
片麻痺患者	[リ ハ]	183	霧状シンチレータ	[R I]	248
川崎病	[小 児]	126	寄生虫感染	[熱 医]	71
可溶性接着因子	[血 内]	107	気象	[臨床研究]	244
粥状硬化性腎症	[病院病理]	200	喫煙	[総 診]	116
痒み	[皮]	131	股関節	[整形]	144
家族性大腸腺腫症	[消 内]	80	股関節唇	[整形]	144
	[DNA]	211	固形石鹸	[看護学]	269
	[放]	135	骨格筋	[生 1]	36
頸部郭清術	[放]	135		[体力]	250
経皮的超音波照射 DDS	[M E]	239		[薬 2]	50
経皮的内視鏡胃瘻造設術	[リ ハ]	183	呼吸	[薬 2]	50
経皮の水溶性造影剤混合エタノール注入療法	[消 内]	80	孤束核	[薬 2]	50
	[麻 酔]	180		[神経生理]	227
経皮的炭酸ガス分圧	[麻 酔]	180	骨延長器	[形 成]	153
経皮的凍結療法	[泌]	166	骨芽細胞	[整形]	144
経尿道の尿管結石破碎術	[泌]	166	骨補填材	[整形]	144
経乳頭の胆道鏡	[内 視]	188	骨密度	[体力]	250
瘻竇	[薬 1]	47	骨・軟骨欠損	[整形]	144
計測	[解 1]	30	骨の脆弱化	[整形]	144
経頭蓋超音波ドブラ法(TCD)	[M E]	239	骨髄非破壊的前処置	[血 内]	107
経頭蓋骨超音波照射	[脳 外 科]	149	骨髄ストローマ細胞	[リ 内]	94
経頭蓋の超音波血流量測定法	[M E]	239	降圧薬	[薬 治]	242
血管鑄型	[解 2]	32	抗 CD31 抗体	[歯]	194
血管拡張薬	[脳 外 科]	149	硬直	[生 1]	36
血管構築	[病 理]	52	高度好熱菌	[生 化 2]	44
血管密度	[歯]	194	行動	[臨床研究]	244
血管内膜損傷	[放]	135	後腹膜副腎外褐色細胞腫	[病 理]	52
血管新生抑制療法	[リ 内]	94	興奮収縮連関	[生 2]	39
血管腫	[皮]	131	興奮性シナプス伝達	[薬 2]	50
血行動態	[呼 内]	112	口蓋裂	[形 成]	153
健康調査	[環 保 医]	64	睾丸重量	[消 内]	80
健康影響	[環 保 医]	64	抗癌剤感受性試験	[産 婦]	161
健康関連 QOL	[総 診]	116	抗癌剤耐性	[産 婦]	161
血栓溶解剤	[M E]	239	膠原病	[リ 内]	94
血腫溶解療法	[脳 外 科]	149	抗原抗体反応	[M E]	239

高グルコース	[臨床医研]	235	強制運動	[体 力]	250
抗凝固療法	[臨 検 医]	74	強縮	[生 2]	39
抗 HIV 薬	[生 化 2]	44	狭帯域フィルター内視鏡システム	[生 1]	36
高位結紮	[形 成]	153	吸熱	[内 視]	188
高一価不飽和脂肪食	[糖 内]	103	吸入麻醉薬	[生 1]	36
高次元画像解析	[法 医]	68	急性白血病	[神 經 生 理]	227
高次脳機能障害	[リ ハ]	183	急性閉塞性化膿性胆管炎	[血 内]	107
後腎性腺腫	[病 理]	52	急性骨髄性白血病	[内 視]	188
	[病院病理]	200	急性硬膜下血腫	[血 内]	107
高重力負荷	[宇 宙]	252	急性虚血性脳卒中(Brain Attack)	[脳 外 科]	149
硬化療法	[形 成]	153	急性脳症	[M E]	239
抗血清	[臨 検 医]	74	急性膀胱炎	[小 児]	126
高血圧	[薬 治]	242	急性前骨髄球性白血病	[消 内]	80
咬筋	[歯]	194	急速冷却	[血 内]	107
口腔換気運動	[薬 2]	50	吸息抑制反射	[生 2]	39
高校生	[看 護 学]	269		[薬 2]	50
航空機内環境	[宇 宙]	252	K-ras	[外 科]	139
硬膜外埋め込み型電極	[薬 2]	50	K562 細胞	[血 内]	107
抗マラリア薬	[熱 医]	71	KGF	[産 婦]	161
抗ミトコンドリア抗体	[消 内]	80		[耳 鼻]	176
高濃度酸素負荷	[眼]	171		[D N A]	207
高尿酸血症	[腎 内]	88	KGFR	[産 婦]	161
高温度治療	[泌]	166	KTP レーザー	[形 成]	153
高齢者	[スポ医研]	256			
虹彩支持型眼内レンズ	[眼]	171			
好酸球	[臨 検 医]	74			
	[小 児]	126			
好酸球性副鼻腔炎	[耳 鼻]	176	LAMB1	[産 婦]	161
好酸球増多	[熱 医]	71	LASIK	[眼]	171
光線過敏症	[皮]	131	LIF	[解 2]	32
抗セロトニン薬	[総 診]	116	LIM14 タンパク質	[医 国 領]	267
抗腫瘍免疫	[D N A]	211	locomotion	[D N A]	222
酵素置換療法(ERT)	[病院病理]	200	LY294002	[解 2]	32
酵素免疫測定法	[環 保 医]	64			
高炭酸ガス血症	[呼 内]	112			
後天性脳障害	[小 児]	126	マウス	[生 2]	39
抗トロンビン作用	[法 医]	68	マウス脳血管系	[解 2]	32
交通外傷	[法 医]	68	マイクロアレイ法	[耳 鼻]	176
絞扼性神経障害	[形 成]	153	マイクロシスチン	[環 保 医]	64
組み換えエクオリン	[生 2]	39	マグネシウム	[小 児]	126
組換えアデノウイルス	[D N A]	219	マグネシウム輸送体	[生 化 2]	44
組換え酵素	[熱 医]	71	マクロファージ	[微 2]	62
空洞内容液	[脳 外 科]	149		[腎 内]	88
空間識	[耳 鼻]	176	マクロライド剤	[D N A]	211
虚血	[解 1]	30	マクロライド薬	[呼 内]	112
虚血下血流停止	[M E]	239	マクロライド療法	[薬 1]	47
虚血性腎症	[病 理]	52	マスト細胞	[耳 鼻]	176
	[病院病理]	200	マラリア原虫	[小 児]	126
局所制御	[放]	135	メサンギウム細胞	[熱 医]	71
極低出生体重児	[環 保 医]	64		[腎 内]	88
鋸歯状腺腫	[病 理]	52		[D N A]	215
胸腹部外傷	[法 医]	68		[臨床医研]	235
教育(学習)	[看 護 学]	269	メタリックステント	[内 視]	188
境界性人格障害	[精 神]	121	メタロチオネイン	[解 1]	30
橋核	[神経病理]	225	メディカルチェック	[スポ医研]	256
狭窄解除術	[内 視]	188	メラトニン	[整 形]	144
			メラノーマ	[皮]	131

	[精神]	121	osteopretergerine	[腎内]	88
	[麻酔]	180			
嚢胞性線維症	[呼内]	112			
	[DNA]	207			
脳血管系の三次元再構築	[解2]	32			
脳血管攣縮	[脳外科]	149	パーキンソン病	[神内]	86
脳血管性痴呆	[精神]	121	パクリタキセル	[神経病理]	225
脳血管障害	[脳外科]	149	パストン・レターズ	[産婦]	161
脳血流再開指標 (TIBI)	[ME]	239	パターン形成	[医国領]	264
脳血流シンチグラフィ	[放]	135	パッチクランプ	[薬2]	50
脳機能	[薬2]	50	パワースペクトル	[生2]	39
嚢子形成	[熱医]	71	ペプチド療法	[神経生理]	227
脳腫瘍	[脳外科]	149	ポテンシャル	[薬2]	50
	[DNA]	211	ポリアミン	[DNA]	217
脳卒中	[リハ]	183	ポリグルタミン病	[生1]	36
脳卒中モデルラット	[リハ]	183	ポリコム遺伝子	[生2]	44
脳スライス	[神経生理]	227	ポリペクトミー	[神経病理]	225
尿中アルブミン	[臨検医]	74	プライマリケア	[熱医]	71
尿中バイオピリン	[臨検医]	74	プラスチックステント	[内視]	188
尿管切開バルーン装置	[泌]	166	プラスミドDNA	[総診]	116
尿細管間質障害	[腎内]	88	プレ・クッシング症候群	[内視]	188
尿生成量	[看護学]	269	プログラム細胞死	[消内]	80
尿失禁	[泌]	166	プロスタグランジン	[泌]	166
乳房再建	[形成]	153	プロスタグラーン	[医国領]	267
乳癌	[放]	135	プロボクサー	[腎内]	88
	[病院病理]	200	プロラクチン産性下垂体腺腫	[脳外科]	149
乳管内進展	[放]	135	プロラクチン	[解1]	30
乳幼児突然死	[法医]	68	プロテアソーム	[生2]	44
乳幼児突然死症候群	[法医]	68	プロテアソーム阻害剤	[熱医]	71
			プロテアーゼ産生	[生2]	44
Na-k ポンプ障害	[脳外科]	149	プロテインA	[微2]	62
Na+	[生2]	39	プロテインS	[微2]	62
NES	[生2]	44	プロトン	[泌]	166
NH ₄ cl	[解2]	32	プロモーター	[生1]	36
NIH/3T3細胞	[微2]	62	プロンルカスト	[環保医]	64
	[呼内]	112		[呼内]	112
<i>Nippostrongylus</i>	[熱医]	71	p125	[解2]	32
NLS	[生2]	44	p21 promoter	[血内]	107
			p21 ^{ClP1}	[DNA]	215
			p27 遺伝子	[病理]	52
オプソニン様作用	[微2]	62	p27 ^{KIP1}	[DNA]	211
オルニチン脱炭酸酵素	[生2]	44	p27 ^{KIP1}	[DNA]	215
			P2X 受容体	[神経生理]	227
温罨法	[看護学]	269		[薬2]	50
音響ベクター	[ME]	239		[呼内]	112
温冷感	[看護学]	269		[産婦]	161
太田母斑	[皮]	131		[DNA]	207
黄斑円孔	[眼]	171	p66 Shc	[解2]	32
黄斑前膜	[眼]	171	p70s6k	[解2]	32
黄色ブドウ球菌	[微2]	62	p85	[解2]	32
黄色ブドウ球菌性熱傷様表皮剥脱素	[臨検医]	74	PCNA	[整形]	144
親子鑑定	[法医]	68	PCR法	[生2]	39
			PCR-RFLP	[法医]	68
ODC	[生2]	44	Percutaneous Endoscopic Enterostomy		
open trial	[歯]	194		[内視]	188
OSAHS	[歯]	194	Percutaneous Endoscopic Gastrostomy		

Peyronie 病	[内 視]	188	[D N A]	207
pH	[泌]	166	[病 理]	52
pharmacogenomics	[看護学]	269	[環 保 医]	64
phosphomannomutase	[薬 治]	242	[整 形]	144
photo recall 様現象	[生 化 1]	41	[リ ハ]	183
PI 3-kinase	[皮]	131	[病 理]	52
pit pattern	[解 2]	32	[スポ医研]	256
PIT1 遺伝子異常	[内 視]	188	[泌]	166
PKC	[糖 内]	103	[臨床研究]	244
Post Tetanic Potentiation	[糖 内]	103	[総 診]	116
Power M-mode Doppler 法	[生 1]	36	[呼 内]	112
powered endoscopic sinus surgery	[M E]	239	[総 診]	116
PPADS	[耳 鼻]	176	[臨床研究]	244
PPAR- α	[薬 2]	50	[医 国 領]	263
pre β 1HDL	[消 内]	80	[薬 治]	242
pressure volume index	[総 診]	116	[解 1]	30
problem based learning	[脳 外 科]	149	[腎 内]	88
progenitor cell	[総 診]	116	[健 医]	259
promyelocytic leukemia protein	[解 2]	32	[眼]	171
PTH	[神経病理]	225	[生 化 2]	44
pt(IV) 錯体	[腎 内]	88	[D N A]	222
push back 法	[医 国 領]	266	[薬 2]	50
	[形 成]	153	[生 1]	36
			[産 婦]	161

R

ラジアルフロー型バイオリアクター	[臨 検 医]	74
ラテックスアレルギー	[皮]	131
ラット	[生 1]	36
ラミニン A 鎖	[形 成]	153
レーザー	[皮]	131
レーザー治療	[形 成]	153
	[内 視]	188
レクチン-メッシュフィルター法	[産 婦]	161
レチノイン酸	[解 2]	32
	[呼 内]	112
レチノイン酸シグナル	[消 内]	80
レニン	[薬 治]	242
レプチンリセプターの局在	[解 2]	32
リアノジン受容体	[生 2]	39
リーラー	[D N A]	222
リーリン	[D N A]	222
リスクファクター	[環 保 医]	64
リズム形成	[薬 2]	50
リソゾーム蓄積症	[D N A]	207
リハビリテーション	[小 児]	126
リバビリン	[総 診]	116
リン脂質	[医 国 領]	265
リン酸化	[生 1]	36
	[生 化 2]	44
リンパ管静脈吻合	[形 成]	153
リンパ浮腫	[形 成]	153
ロイコトリエン	[呼 内]	112
ロジック回路	[生 1]	36
ロテノン	[解 1]	30
卵巣癌	[産 婦]	161

卵巣莢膜細胞腫	[環 保 医]	64
藍藻類	[整 形]	144
卵巣摘出ラット	[リ ハ]	183
冷水負荷	[病 理]	52
連続切片	[スポ医研]	256
陸上長距離	[泌]	166
淋菌性尿道炎	[臨床研究]	244
倫理	[総 診]	116
臨床研究	[呼 内]	112
	[総 診]	116
	[臨床研究]	244
臨床心理面接	[医 国 領]	263
臨床薬理学	[薬 治]	242
濾胞衛星細胞	[解 1]	30
旅行者下痢症	[腎 内]	88
緑内障	[健 医]	259
緑内障治療	[眼]	171
緑色蛍光タンパク質	[生 化 2]	44
緑色蛍光蛋白質	[D N A]	222
両生類	[薬 2]	50
量子力学	[生 1]	36
流産絨毛	[産 婦]	161

radioguided surgery	[外 科]	139
RNA ポリメラーゼ阻害薬	[薬 2]	50
RNA III	[微 2]	62

S

サーファクタント	[麻 酔]	180
サーモグラフィ	[リ ハ]	183
サイトカイン	[微 2]	62
	[臨 検 医]	74
	[血 内]	107
	[耳 鼻]	176
	[スポ医研]	256
サッカー国際審判員	[生 1]	36
サルコメア	[医 国 領]	266
セリウム(IV)塩	[解 1]	30
セロトニン	[総 診]	116
	[放]	135
センチネルリンパ節	[熱 医]	71
シグナル伝達	[血 内]	107
シグナル伝達機構	[小 児]	126
シクロスポリン A	[神経生理]	227
シナプス伝達	[D N A]	217
スギ花粉アレルギー	[耳 鼻]	176
スギ花粉症	[看護学]	269
スキナー	[臨床医研]	235
スキルス胃癌	[生 2]	39
スキンド標本	[生 1]	36
スキンドファイバー	[内 視]	188
ステント治療	[生 1]	36
ストップフロー	[環 保 医]	64
ストレス	[解 2]	32
スフェロイド		

スペクトル解析	[環 保 医]	64	先端フード	[内 視]	188
細胞治療	[糖 内]	103	先天異常	[形 成]	153
細胞壁タンパク質	[D N A]	207	先天性心疾患	[小 児]	126
細胞骨格	[微 2]	62	先天色覚異常者	[眼]]	171
細胞膜ポタシウムチャネル	[薬 1]	47	先天代謝異常症	[小 児]	126
細胞内 Ca ²⁺ 濃度	[脳 外 科]	149	摂食行動	[薬 1]	47
細胞内 Ca ²⁺ 濃度-張力関係	[生 2]	39	摂食障害	[環 保 医]	64
細胞内情報伝達系	[生 2]	39	指示遺伝子	[精 神]	121
細胞性免疫応答	[臨 床 医 研]	235	視覚性事象関連電位	[生 化 2]	44
細胞死	[呼 内]	112	子宮動脈塞栓術	[神 内]	86
細胞周期	[生 化 2]	44	子宮筋腫	[放]]	135
細胞周期関連因子	[生 化 2]	44	子宮内発育遅延	[産 婦]	161
細胞癒合 (fusion)	[D N A]	215	子宮内膜癌	[産 婦]	161
最大張力	[耳 鼻]	176	子宮内膜化生	[D N A]	207
再発難治性腫瘍	[微 1]	58	子宮内膜増殖症	[病 院 病 理]	200
再生結節	[生 2]	39	糸球体	[病 理]	52
臍帯血	[血 内]	107	子宮体部腺肉腫	[病 院 病 理]	200
三次元超音波内視鏡	[病 院 病 理]	200	糸球体腎炎	[D N A]	207
三次元画像解析	[臨 床 研 究]	244	糸球体疾患	[病 理]	52
酸化変性 LDL	[内 視]	188	深部静脈血栓症	[腎 内]	88
酸化ストレス	[病 院 病 理]	200	進学状況	[臨 床 医 研]	235
	[糖 内]	103	新 GCP	[D N A]	215
	[解 1]	30	浸潤性膀胱がん	[字 宙]	252
	[臨 検 医]	74	神経伝達	[看 護 学]	269
	[総 診]	116	神経伝達制御	[薬 治]	242
	[臨 床 医 研]	235	神経毒性	[泌]]	166
	[体 力]	250	神経外傷	[環 保 医]	64
	[呼 内]	112	神経芽細胞腫分化	[M E]	239
	[神 經 生 理]	227	神経幹細胞	[解 1]	30
	[呼 内]	112	神経系	[環 保 医]	64
	[耳 鼻]	176	神経細胞	[脳 外 科]	149
	[健 医]	259	神経線維腫症	[臨 床 研 究]	244
	[麻 酔]	180	神経症	[神 經 生 理]	227
	[看 護 学]	269	心筋 SPECT	[解 2]	32
	[歯]]	194	唇裂	[皮]]	131
	[環 保 医]	64	心理調査	[環 保 医]	64
	[皮]]	131	心的外傷	[放]]	135
	[看 護 学]	269	心臓ホルモン	[形 成]	153
	[精 神]	121	指尖容積脈波	[歯]]	194
	[精 神]	121	視床	[麻 酔]	180
	[耳 鼻]	176	視床下部	[臨 検 医]	74
	[体 力]	250	視野検査	[環 保 医]	64
	[内 視]	188	自然発症矮小ラット	[神 經 病 理]	225
	[熱 医]	71	食道癌	[解 2]	32
	[薬 1]	47	食後高脂血症	[健 医]	259
	[脳 外 科]	149	食品摂取障害	[解 2]	32
	[放]]	135	小児脳神経外科	[内 視]	188
	[脳 外 科]	149	小児特発性ネフローゼ症候群	[臨 床 研 究]	244
	[環 保 医]	64	小児糖尿病	[総 診]	116
	[D N A]	222	手動制御機能	[歯]]	194
	[眼]]	171		[脳 外 科]	149
	[微 2]	62		[小 児]	126
	[形 成]	153		[環 保 医]	64
	[看 護 学]	269		[字 宙]	252
	[血 内]	107			

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第 21 号 (平成 13 年 4 月～平成 14 年 3 月)
(2001 年 4 月～2002 年 3 月)

〔非売品〕

平成 15 年 3 月 1 日 発行

発行人 栗原 敏

編集責任者 町田 勝彦

印刷所 笹氣出版印刷齋

仙台市若林区六丁の目西町8番45号
電話(022) 288-5555 (代表)

発行 東京慈恵会医科大学

〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8

電話 (03) 3433-1111 (代表)

